

Table 2 Blood levels and urinary excretion after a 100mg oral dose of Pivmecillinam in pregnant women

Case				Blood level (Mecillinam $\mu\text{g/ml}$)					Urinary excretion (%)				
No.	Age	Body weight	Diagnosis	Ccr.	1/2	1	2	4	6 hrs.	0~2	2~4	4~6 hrs.	Total
1	27y	62kg	Pregnancy 9th month Gestational toxicosis	47	0.35	1.17	0.92	0.45	0.16	8.2	14.6	10.4	33.2
2	33	59	Pregnancy 9th month Gestational toxicosis	32	0	0.93	1.24	0.61	0.12	9.3	9.8	9.7	25.7
3	24	70	Pregnancy 10th month Gestational toxicosis	41	0.40	0.85	0.96	0.53	0.22	7.0	11.2	11.9	30.1

Table 3 Faetal levels of Mecillinam after a 100mg oral dose of Pivmecillinam

Case		Time	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)		
No.	Labour		Maternal blood	Umbilical blood	Amniotic fluid
1	Normal labour	35 min.	0.32	0	
2	"	51 min.	0.26	0	0
3	"	1hr. 10 min.	0.83	0.25	
4	"	1hr. 40 min.	0.74	0.18	
5	"	1hr. 45 min.	0.51	0	0
6	"	2hr. 5 min.	1.07	0.32	
7	"	3hr. 40 min.	0.62	0.21	0.17
8	"	4hr. 20 min.	0.25	0	0.15
9	Caesarian section	1hr. 15 min.	0.45	0	0
10	"	2hr. 10 min.	0.94	0.15	0.20

Table 4 Milk levels of Mecillinam after oral administration of Pivmecillinam

No.	Case	Dose	Maternal blood ($\mu\text{g/ml}$)		Milk ($\mu\text{g/ml}$)	
			1	3 hrs.	1	3 hrs.
1	Normal puerperum woman 4th day	100 mg \times 1	0.91	0.64	0	0
2	" 6th day	"	0.57	0.72	0	
3	" 6th day	"	0.82		0	0
4	" 6th day	"	1.16	0.77	0	0

び乳汁中濃度は pH 7.0 1/15M リン酸緩衝液希釈標準曲線から濃度を算出し、Table 2~4 の成績を得た。

a) 妊娠末期における体内濃度

妊娠 9, 10カ月で妊娠中毒症を伴い、Ccr : 32~47 の 3例に Pivmecillinam 100 mg 1回経口投与した。血中濃度の peak 出現は 2例が 2時間値でやや遅れ、peak level は 0.92~1.24 $\mu\text{g/ml}$ であるが、6時間後も 0.12~0.22 $\mu\text{g/ml}$ であった。

尿中排泄は時間分画尿の回収率が遅延する傾向を示し、また、6時間までの尿中排泄は 25.7~33.2% である。

b) 胎児側移行

経膾分娩 : 8例、帝切分娩 : 2例に対し、Pivmecillinam 100 mg 1回経口投与し、その臍帯血・羊水濃度を追求した。投与 1時間以降に臍帯血中濃度をみとめるようになり、母体血の 1/4~1/3 程度である。羊水内濃度は投与 2時間以降検出された。

c) 乳汁内移行

正常褥婦に Pivmecillinam 100 mg 1回投与 : 4例の乳汁内移行を観察した。

1, 3時間値ともに全例検出されなかった。

Table 5 Clinical effects of Pivmecillinam

No.	Age	Sex	Body weight	Diagnosis	Organism	MIC	Dose	Effect	Side effect
1	56y.	f	45 kg	Uterine neck tumor (III) Vesicovaginal fistula Chronic pyelocystitis	<i>E. coli</i>	0.78 μg/ml	400 mg × 6 days	+	—
2	74	f	41	Uterine neck tumor (IV) Vesicovaginal-rectum fistula Chronic pyelocystitis	<i>E. coli</i>	1.56	400 × 12	—	Organism changed (<i>Proteus</i>)
3	23	f	47	Pregnancy 9th month Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	12.5	400 × 5	+	—
4	32	f	45	Puerperal intra-uterine infection	<i>Klebsiella</i> sp.	3.12	400 × 5	+	—
5	48	f	46	Uterus myoma Cystitis after operation	<i>E. coli</i>	6.25	400 × 5	+	—
6	32	f	53	Puerperal intra-uterine infection Anemia			400 × 5	—	—

Fig. 2 Case 1 f 56y. Uterine neck tumor (III), Vesicovaginal fistula, Chronic pyelocystitis

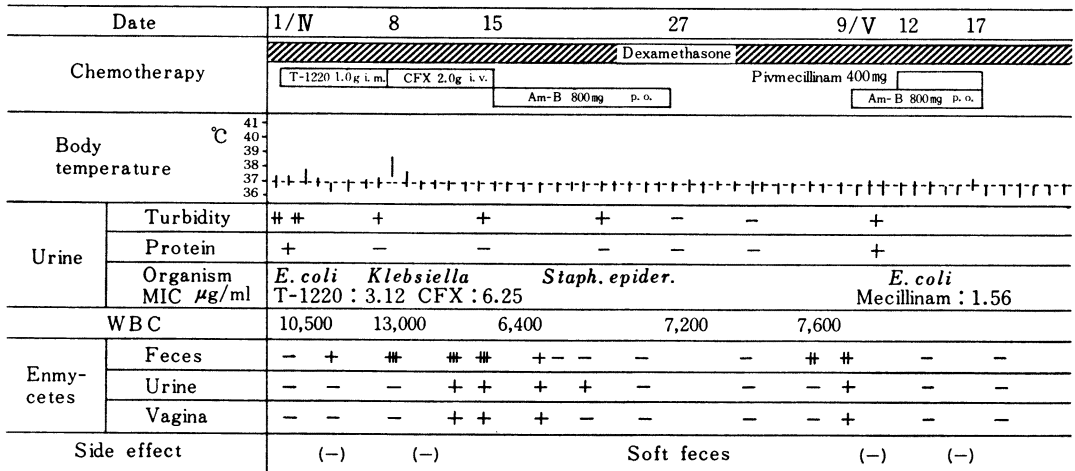


Fig. 3 Case 2 f 74y. Uterine neck tumor (IV) Vesicovaginal-rectum fistula Chronic pyelocystitis

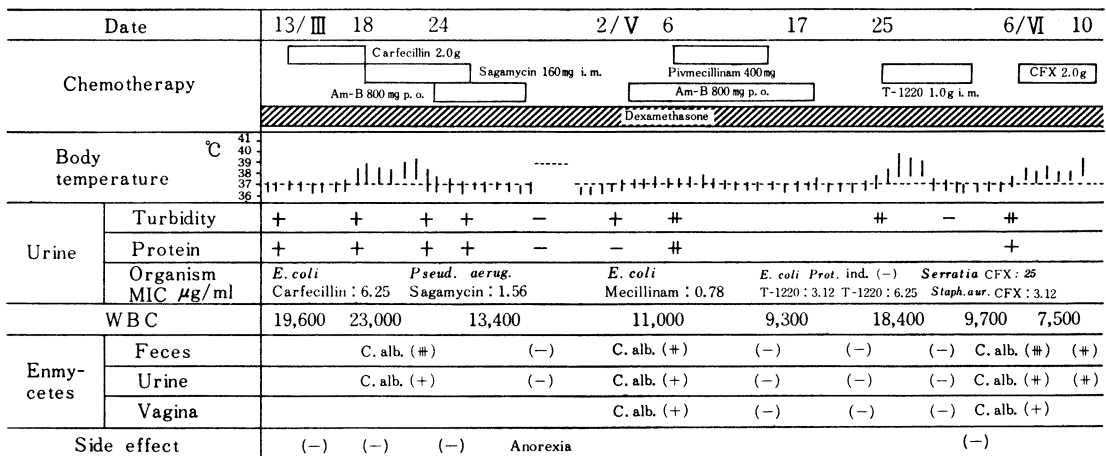


Fig. 4 Case 6 f 32y. Puerperal intra-uterine infection, anemia

Date	17/III	19	22	24	1/IV
Chemotherapy	Pivmecillinam 400 mg		CFX 2.0g i.v.		
			Plasmanate	Uterus retraction	Fe
Body temperature (°C)					
Lochia rubra					
Uterine fundus	1.50 FB/N		N/10 FB		N/40 FB
WBC	21,000		16,500		9,800
Enmycetes (Vagina)					+ + + - -
Side effect	(-)		(-)		Anorexia

III. 臨床成績

昭和51年1月から昭和51年7月に本院を訪れた尿路感染5例ならびに産褥子宮内感染1例の計6例に、Pivmecillinam 400 mg/day 5~12日間投与して、その治療効果ならびに副作用を検討した。

子宮頸癌3期・膀胱腫瘍を伴う慢性腎盂膀胱炎で *E. coli* (MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$) に6日間投与し有効だった (Fig. 2)。しかし、子宮頸癌末期の慢性腎盂膀胱炎例には、細菌尿の消失に失敗し、かえって菌交代を来した (Fig. 3)。妊娠9カ月の腎盂腎炎には本剤5日間投与で下熱ならびに *E. coli* の消退をみた。 *Klebsiella* sp. (MIC : 3.12 $\mu\text{g/ml}$) による産褥膀胱炎、 *E. coli* (MIC : 6.25 $\mu\text{g/ml}$) による術後膀胱炎にも Pivmecillinam 5日間投与で奏効した。

前期破水で子宮内感染を呈した婦人に本剤 400 mg ずつ5日間投与し、一旦下熱したが、投与中止3日後に 38.8°C 発熱した (Fig. 4)。副作用としては特記すべき臨床症状は何ら経験しなかった。ただ、本剤投与時、随伴現象として1例のみに尿中の菌交代をきたした。

IV. むすび

Pivmecillinam の抗菌作用・体内移行ならびに臨床成績を検討したところ、以下の所見をえた。

1. 臨床分離108株の Mecillinam 感受性分布を測定し、 *E. coli* に対し ABPC よりも優れた MIC をみとめた。
2. 妊娠末期の妊娠中毒症婦人の血中濃度は、正常人よりも遅延傾向を示し、また、尿中回収率も低下する。本剤の胎児側移行は、母血の $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{4}$ の臍帯血濃度を呈し、2時間以降に羊水にも出現する。なお、乳汁中への移行は認めなかった。
3. 産婦人科感染症：6例に本剤 400 mg 5~12日間経口投与し、尿路感染に優れた治療効果をえた。

文献

- 1) LUND, F. & L. TYBRING : 6 β -Amidinopenicillanic acid—a new group of antibiotics. *Nature New Biol.* 236 : 135~137, 1972
- 2) TYBRING, L. : Mecillinam (FL 1060), a 6 β -amidinopenicillanic acid derivative : *in vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8 : 266~270, 1975

STUDIES ON PIVMECILLINAM

KANJI SEIGA and MASAO MINAGAWA

Kobe Social Insurance Central Hospital

KUNIIHIKO YAMAJI and YOKO SUGIYAMA

Kinki Mother's and Children's Infections Disease Center

In vitro antibacterial activities of mecillinam against 108 clinical isolates, and absorption, distribution and excretion as well as therapeutic effects of pivmecillinam in pregnant women were studied to give the following results :

1. Mecillinam showed more potent activities than ampicillin against *E. coli*
2. Patients in late period of pregnancy suffered from gestational toxicosis showed slower increase and elimination of blood mecillinam level and lower urinary recovery than normal women. Mecillinam level in umbilical-cord blood was $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{4}$ times as high as that in maternal blood. From 2 hours after administration, mecillinam was detected in amniotic fluid. Mecillinam was not detected in milk.
3. Six patients were treated with pivmecillinam in oral doses of 400 mg per day for 5~12 days. The antibiotic showed good therapeutic effect in urinary-tract infections. No side effects were observed.