

[illegible]

(MIC) を日本化学療法学会感受性測定法により、生体内で抗菌力を発揮する Mecillinam, 対照薬剤として ABPC および Amoxicillin (AMPC) について接種菌量  $10^8$  cells/ml および  $10^6$  cells/ml で測定した。

## 2. 体内移行

胎児娩出前に Pivmecillinam 50 mg または 100 mg を経口投与し、娩出時の母体血、臍帯血および羊水などを採取した。また乳汁は授乳中の褥婦に Pivmecillinam を空腹時に 1 回 100 mg を経口投与し、1 時間から 6 時間まで経時的に乳汁を採取した。濃度測定は *E. coli* NIHJ を被検菌とする cup 法で、その standard curve は pH 7.0 リン酸 buffer 希釈により作製した。

## 3. 臨 床

昭和50年3月から昭和51年1月の間に当科を訪れた尿路感染症で、急性単純性膀胱炎には1日投与量200 mg、子宮頸癌術後の慢性複雑性腎盂腎炎には1日投与量 400 mg で臨床的検討を行なった。

臨床効果の判定基準は次のようにした。

有 効：主要自他覚症状が3日以内に改善、または改善傾向を示した場合。

無 効：主要自他覚症状が3日経過しても改善されない場合。

## 実 験 結 果

### 1. 抗 菌 力

臨床分離菌に対する感受性分布を Table 1 に示した。*Staph. aureus* においては接種菌量  $10^8$  cells/ml で測定した結果では Mecillinam は ABPC, AMPC に比べてひじょうに劣る成績であった。*E. coli* においては接種菌量  $10^8$  cells/ml では  $>100 \mu\text{g/ml}$  の耐性株が Mecillinam では36%, ABPC では48%, AMPC では54%と3薬剤ともかなりの高頻度で存在した。接種菌量  $10^6$  cells/ml では ABPC および AMPC では接種菌量  $10^8$  cells/ml と大差なくピークは  $6.25 \mu\text{g/ml}$  にあり、 $>100 \mu\text{g/ml}$  の耐性株は ABPC では44%, AM

Table 2 Distribution of Pivmecillinam to maternal serum, cord serum and amniotic fluid

| Case | Dose (mg) | Hours after administration | Maternal serum (Mecillinam $\mu\text{g/ml}$ ) | Cord serum (Mecillinam $\mu\text{g/ml}$ ) | Amniotic fluid (Mecillinam $\mu\text{g/ml}$ ) |
|------|-----------|----------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 1    | 50        | 20 min.                    | 0.20                                          | 0                                         |                                               |
| 2    |           | 40                         | 0                                             | 0                                         |                                               |
| 3    |           | 1 hr. 45 min.              | 0.15                                          | 0                                         | 0                                             |
| 4    |           | 1 50                       | 0.11                                          | 0                                         |                                               |
| 5    |           | 2                          | 0.82                                          | 0.12                                      | 0                                             |
| 6    |           | 2 50                       | 0.18                                          | 0                                         | 0                                             |
| 7    |           | 2 50                       | 0.21                                          | 0.12                                      | 0.15                                          |
| 8    |           | 3 30                       | 0.10                                          | 0                                         | 0                                             |
| 9    |           | 3 30                       | 0                                             | 0                                         | 0.29                                          |
| 10   |           | 3 45                       | 0.34                                          | 0.14                                      |                                               |
| 11   |           | 3 45                       | 0                                             | 0.14                                      |                                               |
| 12   |           | 4 30                       | 0                                             | 0.11                                      |                                               |
| 13   |           | 4 30                       | 0.10                                          | 0                                         | 0                                             |
| 14   | 100       | 45 min.                    | 0.17                                          | 0                                         | 0                                             |
| 15   |           | 50                         | 0.72                                          | 0                                         |                                               |
| 16   |           | 1 hr.                      | 0.25                                          | 0                                         | 0                                             |
| 17   |           | 1 10 min.                  | 0.23                                          | 0                                         |                                               |
| 18   |           | 1 15                       | 0.23                                          | 0                                         | 0                                             |
| 19   |           | 1 45                       | 0.20                                          | 0                                         | 0.15                                          |
| 20   |           | 2                          | 1.15                                          | 0.25                                      | 0.20                                          |
| 21   |           | 3                          | 0.65                                          | 0.30                                      | 0.30                                          |
| 22   |           | 4 30                       | 0.16                                          | 0.17                                      | 0.20                                          |
| 23   |           | 5                          | 0.15                                          | 0                                         | 0.27                                          |
| 24   |           | 5 15                       | 0                                             | 0                                         | 0.30                                          |

PC では48%存在した。しかしながら Mecillinam では接種菌量の影響が大きく接種菌量  $10^6$  cells/ml ではピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$  にあり、 $>100 \mu\text{g/ml}$  の耐性株は2%しか存在しなかった。*Klebsiella pneumoniae* においても *E. coli* と同様接種菌量  $10^8$  cells/ml と  $10^6$  cells/ml では MIC値が大きく異なり、接種菌量  $10^8$  cells/ml では3薬剤とも $>100 \mu\text{g/ml}$  であったが、接種菌量  $10^6$  cells/ml では ABPC, AMPC と大部分が  $\geq 50 \mu\text{g/ml}$  に存在したが、Mecillinam ではひじょうに良い感受性を示すようになり  $0.78 \mu\text{g/ml}$  にピークが存在した。*Proteus mirabilis* では Mecillinam は ABPC, AMPC に比べて劣る成績であった。*Proteus vulgaris* では3薬剤ともすべて  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であった。

## 2. 体内移行

### 1) 母体血、臍帯血および羊水移行

臍帯血および羊水は、その性質上同一対象より経時的に検体を採取することが不可能なので、個々の患者について測定した結果を Table 2 に示した。

母体血清中、臍帯血清中および羊水中濃度とも症例によりばらつきが大きく一定の傾向はつかみにくいが、50mg 投与で母体血清中および臍帯血清中濃度が測定された症例5, 7および10では臍帯血清中濃度は母体血清中濃度の1/1.8~1/6.8の移行がみられた。100 mg 投与では臍帯血清中濃度が測定されたのは投与後2時間以降に採取された検体についてであり、投与後2時間目および3時間目に採取した症例20および21においては臍帯血清中濃度は母体血清中濃度の1/4.6および1/2.2移行が

みられた。羊水中濃度は1時間45分以降に採取した検体で  $0.15\sim 0.30 \mu\text{g/ml}$  であり、投与後5時間15分に採取した症例24においても  $0.30 \mu\text{g/ml}$  の濃度がみられた。

### 2) 乳汁中移行

褥婦5例について Pivmecillinam 100 mg を1回経口投与後経時的に乳汁中濃度を測定し、その結果を Table 3 に示した。全例に移行が認められなかった。

Table 3 Distribution of Pivmecillinam to milk  
Dose : 100 mg

| Case | 1  | 2 | 4 | 6 hr. |
|------|----|---|---|-------|
| 1    | 0* | 0 | 0 | 0     |
| 2    | 0  | 0 | 0 | 0     |
| 3    | 0  | 0 | 0 | 0     |
| 4    | 0  | 0 | 0 | 0     |
| 5    | 0  | 0 | 0 | 0     |

\*Concentration : Mecillinam  $\mu\text{g/ml}$

## 3. 臨床

尿路感染症について検討した臨床成績は一括して Table 4 に示した。

急性単純性膀胱炎5例について1日投与量200mg 5日間投与で検討を行なった。全例 *E. coli* を検出し、4例では自覚症状および尿所見が改善し、検出菌が消失した。しかし、1例では自覚症状の改善がみられなかった。子宮頸癌術後の慢性複雑性腎盂腎炎の4例に対しては1日投与量400mg 5日ないし7日間投与を行なった。*Klebsiella pneumoniae* および *E. coli* を検出した2例では有効で

Table 4 Results of clinical trial

| Case   | Age | Diagnosis                          | Organism                     | Colony count (/ml) |        | Dosage     |                 |           | Effect | Side effect |
|--------|-----|------------------------------------|------------------------------|--------------------|--------|------------|-----------------|-----------|--------|-------------|
|        |     |                                    |                              | Pre.               | Post   | Daily (mg) | Duration (days) | Total (g) |        |             |
| 1 M.O. | 37  | Simple acute cystitis              | <i>E. coli</i>               | $10^5$             | 0      | 200        | 5               | 1.0       | +      | --          |
| 2 H.M. | 29  | "                                  | "                            | 58000              | 0      | 200        | 5               | 1.0       | +      | -           |
| 3 K.M. | 21  | "                                  | "                            | 7000               | 0      | 200        | 5               | 1.0       | +      | -           |
| 4 Y.S. | 42  | "                                  | "                            | 32000              | 0      | 200        | 5               | 1.0       | +      | -           |
| 5 T.T. | 20  | "                                  | "                            | 80000              | 80000  | 200        | 5               | 1.0       | -      | -           |
| 6 S.N. | 62  | Complicated chronic pyelonephritis | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | $10^5$             | 23000  | 400        | 7               | 2.8       | +      | Anorexia    |
| 7 R.T. | 41  | "                                  | <i>E. coli</i>               | $10^5$             | 0      | 400        | 7               | 2.8       | +      | -           |
| 8 K.O. | 42  | "                                  | "                            | $10^5$             | $10^5$ | 400        | 7               | 2.8       | -      | -           |
| 9 T.K. | 58  | "                                  | <i>Proteus mirabilis</i>     | $10^5$             | $10^5$ | 400        | 5               | 2.0       | -      | Pyrosis     |

あったが、*E. coli* および *Proteus mirabilis* を検出した 2 例では自覚症状および菌量の改善がみられず無効とした。なお症例 6 は Pivmecillinam 投与後自覚症状は改善されたが、投与後なお尿中に *Klebsiella pneumoniae* が 23,000/ml 残っていた。しかし、これは広汎性子宮全摘除術を行なった際、真柄術式によったものであり、本術式によっては菌の陰性化はみられないことが大多数であるので有効とした。

副作用としては術後の慢性複雑性腎盂腎炎の 2 例に投与開始直後より食欲不振およびむねやけがみられたがいずれも軽度のものであり投与を中止する必要はなかった。

## 考 案

Pivmecillinam の抗菌力は、生体内で抗菌力を発揮する Mecillinam について臨床分離グラム陽性菌およびグラム陰性菌について感受性分布を検討した。*Staph. aureus* については Mecillinam は ABPC, AMPC に比較し劣る成績であった。しかしグラム陰性菌である *E. coli* および *Klebsiella pneumoniae* には接種菌量  $10^8$  cells/ml では Mecillinam は ABPC および AMPC と同程度の感受性分布を示したが、接種菌量  $10^6$  cells/ml では両菌種とも Mecillinam は ABPC, AMPC に比較してよい感受性分布を示し、とくに *E. coli* においては  $>100 \mu\text{g/ml}$  の耐性菌は Mecillinam では 2% と、ABPC 44%, AMPC 48% に比較してひじょうに少なく、ABPC および AMPC 耐性 *E. coli* に対しても抗菌力を示した。このように *E. coli* に対してすぐれた抗菌力を有する Mecillinam は *E. coli* に起因する感染症が多い産婦人科領域において十分に臨床効果が期待されと考えられた。また、*Klebsiella pneumoniae* においても接種菌量  $10^6$  cells/ml では Mecillinam は良い感受性を示すようになり、内服剤においては *Klebsiella pneumoniae* に対して効果を期待できる薬剤が少ないことから、Pivmecillinam の *Klebsiella pneumoniae* 感染症に対する臨床的検討結果に興味がもたれた。

産婦人科領域における特殊な移行、すなわち臍帯血、羊水および乳汁中移行を検討した。臍帯血清中濃度ではばらつきが大きく、かつ移行を認めなかった例が多かったが、母体血清中および臍帯血清中濃度が測定された症例では臍帯血清中へは母体血清中濃度に比較して  $1/3 \sim 1/7$  程度の移行がみられた。投与後時間の経過した症例では母体血清中濃度を上廻る例もみられた。一般に従来の抗生物質では臍帯血清中へは母体血清中の  $1/2 \sim 1/8$  の移行が

みられる<sup>4)</sup>。それに比較して Pivmecillinam の胎盤通過性はほぼ同程度と考えられた。また同時に検討した羊水中移行では、1 回 100 mg 投与では投与後 5 時間以上経過した症例でも濃度が測定され、従来の抗生物質では一般に羊水中濃度は低いので<sup>4)</sup>、Pivmecillinam での羊水中移行は経口剤としては比較的良好と考えられた。乳汁中移行は全例測定されなかったが、他の抗生物質でも濃度の測定される例は少なく、他の抗生物質と同様の傾向であった。

尿路感染症 9 例について臨床的検討を行なった。急性単純性膀胱炎 5 例では 1 日投与量 200 mg という少量投与で有効 4 例であったことは注目に値する。術後の慢性複雑性腎盂腎炎に対しては検討例数は少ないが、4 例中 2 例が有効であった。本疾患に対して他の内服ペニシリン剤でも同程度の有効率である。しかし本剤は 1 日投与量 400 mg という少量であるので、さらに投与量を増やして検討してみる必要があると考えられた。

## ま と め

新合成ペニシリン Pivmecillinam について基礎的検討として抗菌力および産婦人科領域における特殊な移行、さらに尿路感染症に対する臨床的検討を行ない、次のような結果を得た。

1) 生体内で抗菌力を示す Mecillinam は臨床的分離菌の感受性分布で *Staph. aureus* には Ampicillin, Amoxicillin に劣っていた。しかしグラム陰性菌とくに *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* には接種菌量  $10^6$  cells/ml において Mecillinam は Ampicillin, Amoxicillin に比べてよい感受性分布を示し、Ampicillin, Amoxicillin 耐性 *E. coli* にも抗菌力を示した。

2) 臍帯血清中移行の結果から、胎盤通過性は他の抗生物質と同程度であった。

3) 羊水中移行は他の経口抗生物質より比較的良好であった。

4) 乳汁中への移行はみられなかった。

5) 尿路感染症 9 例について臨床的検討を行なった。急性単純性膀胱炎では 5 例中有効 4 例であり、術後の慢性複雑性膀胱炎の 4 例では有効 2 例であった。なお軽度の胃腸障害を 2 例に認めた。

## 文 献

- 1) ROHOLT, K.; B. NIELSEN & E. KRISTENSEN: Pharmacokinetic studies with Mecillinam and Pivmecillinam. *Chemotherapy* (Basel) 21: 146~166, 1975
- 2) LUND, F. & L. TYBRIEG: 6 $\beta$ -Amidinopeni-

- cillanic acids - a new group of antibiotics. *Nature New Biol.* 236 : 135~137, 1972
- 3) TYBRING, L. : Mecillinam (FL 1060), a 6 $\beta$ -amidinopenicillanic acid derivative : *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8 : 266~270, 1975
- 4) 上田 泰, 清水喜八郎編 : 産婦人科領域感染症。化学療法ハンドブック 333~342, 1975

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PIVMECILLINAM IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, HIROKO SHIRAFUJI and MASAHIRO UCHIDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical College

Antibacterial activity of pivmecillinam was compared with those of ampicillin and amoxicillin against clinical isolated organisms. Pivmecillinam was more active than ampicillin and amoxicillin to *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae*.

Pivmecillinam was administered orally at a dose of 50 mg or 100 mg, and various levels were examined in the field of obstetrics and gynecology. The placental passing of pivmecillinam was similar to that of other antibiotics. The amniotic fluid level was higher than other oral antibiotics. The milk level was not recognized in the least.

Pivmecillinam was applied clinically in 9 cases of urinary tract infection and results obtained were good in 6 cases and poor in 3 cases. Among 9 cases, anorexia was obtained in one case and pyrosis in one. They were not severe enough to withdraw the medication.