

第 24 回 日本化学療法学会総会

期 日 昭和 51 年 6 月 11~12 日

会 場 東京プリンスホテル (東京都)

会 長 藤 井 良 知 (帝京大学教授)

〔特 別 講 演〕

ANTIBIOTIC USE AND RESISTANCE
IN THE U.K.

J.D. WILLIAMS

Professor of Medical Microbiology, The London
Hospital College, University of London

It is well known that the use of antibiotics is closely linked to antibiotic resistance. However, resistance of bacteria to antibiotics is a major influence which in turn effects the use of antibiotics. While it is quite clear that a physician does not give an antibiotic to which the organism is known to be resistant it must be realised that the majority of antibiotic treatment is given to patients without prior isolation of the infecting organism and without laboratory test of sensitivity. In these circumstances choice of antibiotic depends on knowledge of existing resistance patterns in the general population and in individual hospital communities. Many clinicians rely upon survey data to guide their choice of agent.

Some important changes in resistance patterns have occurred in the past few years and much work has been done on the prevalence of resistant strains, on the mechanisms of resistance, on the investigation of new alternative agents and on methods of controlling the spread of resistant organisms.

These concepts will be described with reference to current problems being encountered in the U.K. In the general community the problems for discussion are

1. Tetracycline resistance in respiratory tract pathogens (*Pneumococci*, beta-haemolytic streptococci and *Haemophilus influenzae*) and the possible alternative use of other agents.

2. Resistance problems in bacterial meningitis such as sulphonamide-resistance in meningococci and ampicillin-resistance in *Haemophilus influenzae*.

In the hospital community we should consider

1. The emergence of gentamicin-resistant gram-

negative rods.

2. Outbreaks of hospital-acquired infection due to staphylococci resistant to gentamicin and methicillin.

Development of resistance to antimicrobials is not confined to bacteria and we should not neglect the emergence of chloroquin-resistance in malaria and the relative insusceptibility to amantadine derivatives of recent isolates of swine influenza from Fort Dix.

〔会 長 講 演〕

日本における各種抗生物質の
使用現況とその問題点

藤 井 良 知

帝京大学教授

私達は過去 4 分の 1 世紀、感染症に対する化学療法の恩恵を十二分に享けてきた。この 24 回の化学療法学会総会の歴史と共に化学療法は発展をつづけ、化学療法剤、抗生物質に至ってはその美事な花が咲きつづけている元禄時代であるといってもよいであろう。

感染症による致死率の低下、治療期間の短縮、合併症の減少など国民の受けた恩恵には計り知れないものがある。

私達が享受したのと同じ化学療法の恩恵を次の 20 世紀最後の 4 分の 1 世紀に引つぐためには、これまで通りのやり方で良いのであろうか。私はそこに一抹の不安を感じるのである。

まず日本における主要抗生物質の年間推定消費量を述べるが、1950 年から 1965 年までの期間、当時抗生領域の比較的広がった SM が結核に対し、また PC と共に mycillin として一般感染症に多く用いられて、広領域の CP, TC を越えて第 1 位を占めて来たが、すでに plateau に達している。この間抗生物質の使用基準により強い使用制限のあった TC, CP の制限がゆるめられると共に、急速に広領域の TC, CP の使用は伸びて経口抗生剤が軽症感染症にまで広く用いられる現状の始まりとなる。頭初重症感染症に対して救命的に用いられた抗生剤が自然治癒の多い軽症感染症に普通薬的に用いられて来たのである。EM, KM も出現して順調に上伸する。1946

年から 65 年までの PC の年間消費量をみると急速に増大した PC の使用は 1956 年の 東大尾高教授の PC ショック死事件以来, PC ショックに対する医師の不安から使用は半減し, もとの水準に恢復するのに約 10 年を要している。当時経口剤に主力をうつした米国と異なり, 経口剤の伸びもはかばかしくなかったが, 事件後 10

Fig. 1 Yearly consumption of major antibiotics in Japan

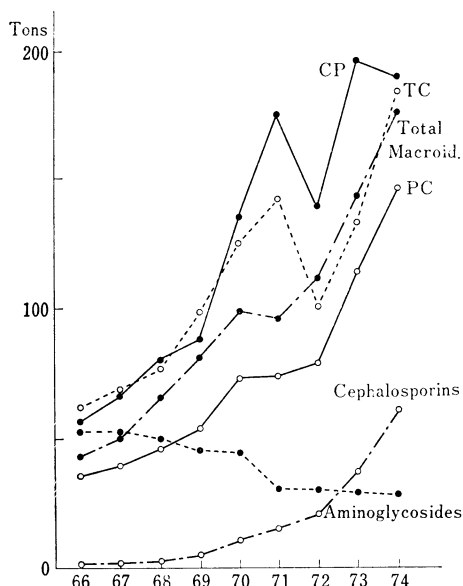
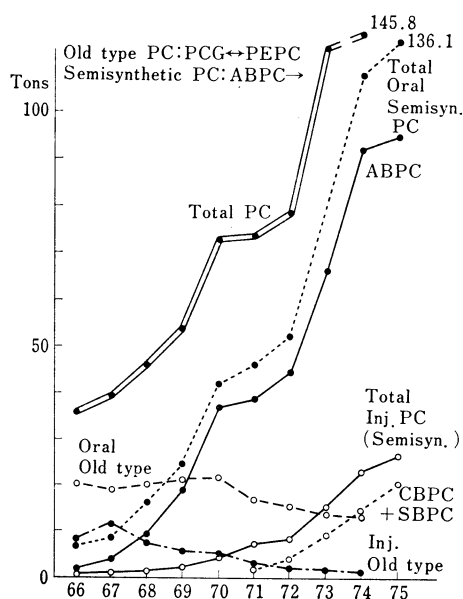


Fig. 3 Yearly consumption of penicillin in Japan (1966~1975)



年を要して事件前の消費量に恢復し, かつ経口 PC は全 PC 量の 70% 台にまで上昇する。

しかし現在の抗生剤の問題点に直接関わって来るのは 1966 年以降現在までの 10 年間の推移であると思う。なおお断りするが, これらの数字は予研における抗生物質

Fig. 2 Yearly consumption of macrolides antibiotics in Japan

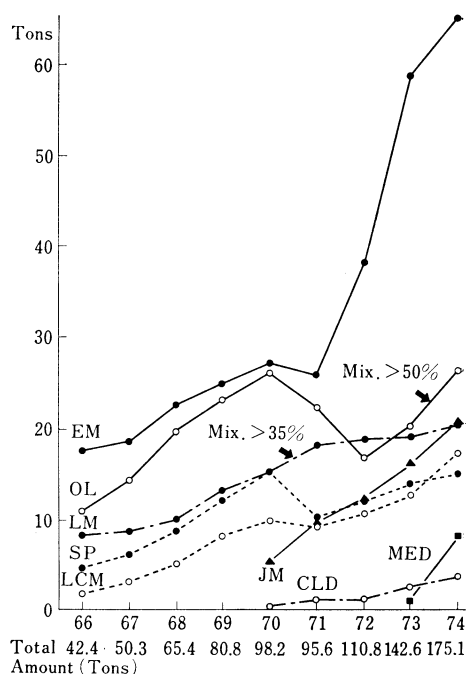
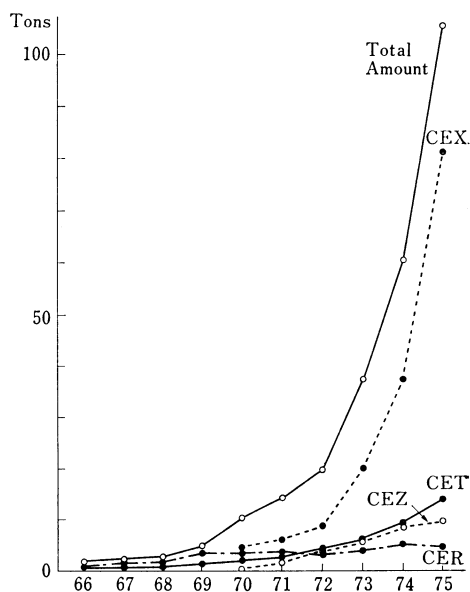


Fig. 4 Yearly consumption of cephalosporins in Japan



検定量より概算したものである。輸出力は含んでおらず抗生剤の需給状況、有効期間切れの返品率、その他を勘案すると 10% 程度減じた額が実際の消費量と推定されるが、年を追っての相対的な数字を問題とする時、事実上の使用量と見て良いと考える。1974 年には抗生物質は日本の薬剤総生産額 1 兆 7 千億円の 19.5%, 3,318 億円を占め、嘗てのビタミン剤に代り、70 年以降は薬剤生産の第 1 位に上った。

この 10 年間に CP は実に 3.5 倍、TC は 3 倍、マクロライド類 4 倍、PC は 4 倍にその消費量が増加しているのである。私達の周囲でこの 10 年間にこの数字に見合うほど感染症の増加があったであろうか。例えば代表として 10 年間の肺炎による乳児死亡率を見ると更に低下している。細菌性赤痢、麻疹の罹病率を見ても低下の一途であるし、猩紅熱は横這いで変化はない。

難治感染症、免疫不全に伴う感染症、随伴感染症、opportunistic infection の増加は学会で論じられてはいるが、それが日常普通にあるものでないことはよく知られている。人口の自然増、経済水準の向上に伴う抗生剤の消費増は世界的に見られる現象であるが、これがその枠を逸脱した異常のものであることが考えられるのである。

第 1 図に示すように、1966 年には出現したばかりのセファロスポリン剤 (Cef.) を除き主要抗生剤の年間消費量は 50 トン前後にあった。CP の使用は 70, 71 年に急速に高まり 74 年には 190 トンに達した。TC も TC 塩酸塩に換算すると殆んど同様の推移をとり約 185 トンと続いている。TC の使用は 1/10 量ですむドキシサイクリン、ミノサイクリンに置き換わりつつあるので絶対量としては 70 年以降 110 トンあたりで頭打ちとなり水平に推移しているが、耐性分布との関係は使用頻度が問題となるので塩酸塩換算を行うと CP と同様の伸びが認められるわけである。

CP, TC 両剤共年間 100 トンを突破したのは 70 年であるが、国民人口 1 億と概算すると 100 トンは成人から乳児まで 1 人年平均 1g 宛使用されたことになる。これだけの量が万遍なく使用される時、若し耐性菌が発生していたとすればそれが選択されて残る clonal selection が広く行われて耐性菌が広範に分布することは想像に難くないのである。

PC は医師の信用を着々と取り返し、72 年以降急上昇を示し 74 年 145 トンとなる。Cef. も最近急速に上昇に転じている。一方 aminoglycoside 剤の総計は前述の plateau の続きから、mycillin の生産中止と共に逆に減少して別の plateau を形成して安定している。日本では米国と異なり一般感染症に対する aminoglycoside

の評価は必ずしも大きいと言えないが、しかし現在の本系統の少ない消費量こそ、本来の感染症治療剤として入院患者に対し、注射を主とし専門家によって正しく使用されている実態を示しているものとも考えられる。

第 2 図でマクロライドの使用の内容を分析しよう。OL, LM, SP, JM, メデマイシンおよび類似物質の LCM, CLD がこの 10 年間に限ればまず異常とは言えない常識的な伸びを示すのに比較して、EM は 72 年以降急速に異常な上昇を示し、マクロライド全体として 100 トン台に入り 175 トンに伸すのに貢献している。日本における A 群溶連菌がマクロライドおよび LCM, CLD すべてに交叉する耐性を示しはじめたのは 1971 年で私達の教室の研究では耐性率は 20 から 50% に増加し、それが CP 耐性と共に phage によって導入されることを見出し、かつ現在 A 群溶連菌の主要菌型である T-12 型の流行拡大と共にすでに存在した TC 耐性と共に 3 者耐性が拡大分布するであろうことを予想した。

私達の研究室では 75 年には T-12 型は以上 3 剤に対して 100% 耐性となり、T-3, 22, B-32, 64 などにも耐性菌が出はじめている。報告により異なるが猩紅熱研究会の 74 年度報告では、マクロライド耐性は 75% に達しており、もはやマクロライドは A 群溶連菌に使用する価値を失ったものと考えられる。TC 耐性は 63 年頃から、CP 耐性は 67 年頃から出現が知られているが現在 TC は 90%, CP は 75% の耐性率が報告されている。

グラム陽性球菌の肺炎球菌はこれも昨年私達が発表した分に、76 年度の分離株を加えた 134 株について見ると TC, CP 耐性菌は実に 73% に達している。TC, CP は肺炎球菌に使用する価値を失ったといえよう。なお肺炎球菌には CP, TC マクロライド 3 者耐性菌が 1 株だけ分離されているがこのものの将来の動向が気になる。マクロライド耐性が広がれば本剤の価値は愈々稀薄なものとなってゆこう。A 群溶連菌、肺炎球菌共に PC, Cef. 両剤には現在なお極めて優れた感受性を維持している。急性気道感染症が経口抗生剤の主要処方対象であることは洋の東西を問わないが、これら疾患の主要病原である両者を目標とする限り PC, Cef. は依然有効である。

耐性菌の新しい出現はその抗生物質を良く使用する病院中心に見出されるのが一般であるが使用量が限定されている間は急速に分布が拡大されないのが普通である。

しかし一旦ある抗生剤に対する耐性菌が出現し、その耐性が R 因子であれ、phage によるものであれ transmissible である時、その抗生剤が甚だ大量、頻回に使用される、従って経口剤の濫用がある時、急速著明に耐性菌が普及するように考えられる。ことに他の常用経口抗生剤に対する交叉耐性がすでに成立している時は一層

急速である。

それは例えば ABPC について見られよう。私達の成績では 1969 年小児腸間菌叢由来の大腸菌の多剤耐性パターンに新たに ABPC 耐性, KM 耐性が加わり, それは R 因子にのっていたがその際 CER 耐性菌が僅か 4 株 5.8% に見出されており ABPC 耐性は伝達されても CER 耐性は伝達されなかった。

第 3 図に ABPC の消費量を示すが, 急速な増加を示し, ことに 72 年以後に著しく 75 年には AMPC などを含めると 125 トンに達する。PEPC までの古い型の経口と注射 PC は減少傾向, 注射用合成 PC は漸増傾向を示すが, その内容は CBPC と SBPC が大部分を占めている。また PC 全使用量の伸びは全く ABPC 消費量の影響をうけているのである。

腸内菌叢由来の大腸菌は 73 年, ABPC 耐性 40% 以上となり, 咽頭由来, 尿路由来の大腸菌では耐性率 60% 前後を示している。これは 75 年の成績も同様で ABPC のこの面の生命が甚しく失われた点については ABPC が日本より更に早い時期より first choice となり濫用傾向にあった米国と全く同様である。

問題は penicillinase の作用をうけ難く, 広領域と安全性からその将来を嘱望されてきた Cef. 剤にある。Cef. 剤の消費はごく最近 74 年度以降急激に増加し年間 100 トンをこえたがその責任はかかって経口剤の CEX にある (第 4 図)。

Cef. 注射剤の増加は僅かなものであり, 全体としての影響は CEX にある。これが Cef. 耐性大腸菌の分布を拡大するのではないかとかねがね考えてきたが, 現実の問題として 73 年分離の小児腸間菌叢由来の大腸菌の CER 耐性率 8.8% から 75 年 31.4% に急増した。第 5 図に示すように 75 年度咽頭由来大腸菌 45.3%, 尿路感染より分離した大腸菌は実に 53.4% に達した。しかも最近の大腸菌の耐性率は CEX により高く 25 μ g/ml 以上の MIC を示すものは 60% に達し CER と高度の交叉耐性を示すものが少なくない。Cef. の大腸菌に対する使用意義は大変薄れたかに見える。しかもこの CER 耐性は R plasmid 由来であることを考えさす成績を得ている。ABPC 耐性がペニシラーゼ産生能の獲得にあった如く, CER 耐性がセファロsporinase 産生能の獲得にあったことは広い範囲の PC 剤あるいは Cef. 剤に交叉し一蓮托生に無効化への道を進むものと考ええる。

これら 60 年代の終り, あるいは 70 年代の極く最近にかけての各抗生剤の消費の急激な上昇は何によるのであろうか。主要抗生剤消費量中に占める経口剤の比率を眺めよう。ABPC は 90~95% が経口剤であり, PC 全体として眺めても約 85% が経口剤である。また Cef. 剤は

Fig. 5 Antimicrobial resistances of *E. coli*

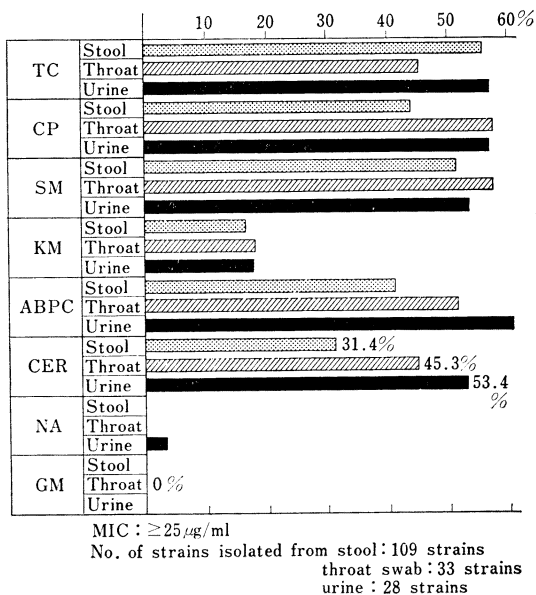
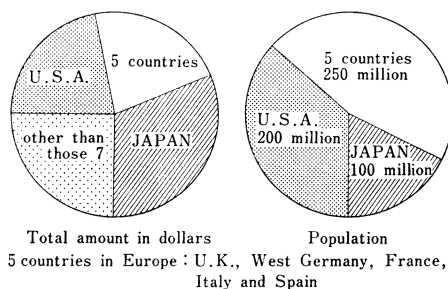


Fig. 6 Antibiotic consumption in the world 1974



70 年 CEX が出現して以来着実に上昇して 73% を占める。

CP, TC, マクロライドも同様大部分が経口剤であるからこれら主要 5 種抗生物質だけで 1974 年は 750 トンをこすのである。国民 1 人当たり平均 7.5g の消費量は如何に抗生剤の使用機会が大きいか想像に余りがある。それらは一体如何なる感染症あるいは対象に処方されているのであろうか。

第 6 図はこの問題が日本における特殊のものであることを示す。絶対量ではなく金額からの統計なので必ずしも正確とはいえないが, 1974 年 1 年間の抗生剤の消費は米国の 7 億 9,000 万ドルに対し日本はその 1.4 倍である。また英, 西独, 仏, 伊, 西 5 カ国を合計して米国 1 カ国に相当するといわれる。この 7 カ国の消費が自由世

界の 75% を占めると言われる。日本の消費が如何に大きいかは日本、米国、欧州 5 カ国の人口比は 1:2:2.5 であるから国民 1 人当りの年間消費に関しては世界最高の濃厚ぶりということができよう。使用される抗生物質の種類も日本は多いし、また CP、マクロライドの使用量については特に比較にならぬほど多い。

今一つ私達があまり注意しないところであるが、日本では抗生剤の合剤の使用が甚だ多いことは見逃せない。TC+NB, TC+TAO, CP+TAO, CP+LM が安定した使用層を持ってきたことを逐年の使用量が良く示している。

これら経口合剤は年間 60 トンに達している。しかし今後は再評価の影響をうけることになろう。なお MCIPC と ABPC の合剤もかなり多く使用されている。

これら経口抗生剤の大量撒布、私は絨毯爆撃と呼びたいのであるが、それが耐性菌分布の拡大に大きな力があったのは否定できない。米国における抗生剤の再評価、配合剤批判のうごき、副作用に対する世論は日本にすぐ反映する。日本においても抗生剤の再評価が要求され主なものでは NB は製造中止となり、CP は昨年暮、TC は本年 4 月その使用に厳しい制限がつけられたのは御承知の通りである。

抗生剤の再評価それ自体の内容については私なりに個人的意見はもっているが、それはさて置き以上の耐性問題のうち TC と CP 関係の分はなりゆき上漸次問題外となってゆくことと考えられる。

問題はなぜこのような経口抗生剤消費の急上昇があったのであろうか。

EM については特許の消滅と共に 72 年以後それまでの 3 社から 18 社という多数 maker による販売が始まった。それは専ら EM base に問題があり、以前より製造していた maker 関係の量はそれほどの影響を与えていない。ABPC では 63 年度最初の 2 社から 71 年以降増加し現在の 15 社に達している。CEX に至っては一昨年製造方法の開発が進んでその結果実に最初の 2 社から 75 年 12 社に増加して販売競争が行われたのであるが、驚くなかれ別に 23 社が許可を得て 76 年度には新しく参加しようとしているのである。

それが製造コストを低減し、薬価の低下をもたらししたのは国民医療上良いとしても製造量の増大に滞荷あるいは一部見られるダンピングにつながる消費の強要を生じ、市価と薬価との差額を通じての濫用を助長し、結果的には消費量を急速不必要に高めてゆき、耐性菌問題の発生を早めたのである。その抗生物質の当然享受すべき有効性を減じ、抗生剤の生命を短くするのに力があつたのはまことに皮肉であるといえようがない。

また臨床例としてもこのように莫大量の抗生物質を経口的に軽症感染症に、あるいは予防的の注射剤使用を含めて必ずしも適当と考えられない使用をしてきたことは反省すべきである。更に行政側としても厚生省は再評価も必要ではあろうが、より重要と考えられる抗生剤の将来の vision をしっかりもって行政指導をしてゆく必要があるかと考える。

日本と異なり、マクロライドの使用の盛んでない米国ではマクロライド耐性はまだ問題となっていない。日本より早期から好んで用いられた ABPC とまた使用量の多い KM, GM などの耐性は日常の大きな問題となっている。

私達は諸外国での抗生剤の使用と耐性の現状の情報をより広くあつめて分析すべきである。日本のように抗生物質の種類が豊富で健康保険のゆえに米国でも高価で使用を制限する Cef. 剤まで自由に使用できることが果して現状でそのまま国民の幸福につながるかどうか疑問である。

過剰使用 overuse といい、濫用 indiscriminate use というが、以前は使用しなくてもよい対象に使われたとしてもその抗生剤は有効に作用するものであった。現在は耐性菌の高頻度からもともと使用する価値のない抗生剤が広汎に使用されているという点に根本的の差があるのである。

過去 25 年間耐性問題は常に存在したが、それは新しい抗生剤の開発で切りぬけられ、人々は無尽蔵に開発されるような錯覚をもってきた。しかし天然抗生物質が大体頭打ちとなり、抗生物質の作用機転が明らかとなって、各々の attack point に対応する抗生物質が知られてゆき、人工的に新しい性質を付与する現在の半合成抗生剤の時代に移行したのである。しかし伝達される耐性因子として β -lactamase 産生能が拡がりつつある現状から想像されるように、現在私達が所有する最も理想型と思われる PC, Cef. 類ですら将来の見通しは明るくないのである。

現在私達の間では多くの PC, Cef. 物質の開発研究が進められており、その中には Fosfomycin, Cefoxitin, Nocardicin A, SCE-129, SN-107 といった β -lactamase 不感性の純合成阻害剤も含まれている。各々理想的のものでなく、いろいろの問題点を含んではいるが、しかしこれらあるいはこれから発表されるであろう新しい抗生剤を従来私達が使用してきたのと同じやり方にまかせた場合、このものの将来性は早く失われることになるかも知れない。

S-T 合剤がひな型であったように MK 641/MK 642 のような合剤はまた化学療法の新しい面を開くものであ

ろう。

私達はもっと合剤の本質を明らかにしてそれをより多く利用する必要がおこるであろう。

将来を眺めると現在再評価をうけて使用をひかえた抗生物質を再評価して使用しなければならない時期がくるかも知れない。それまで使用をひかえて、保存しておくためとしたら再評価も立派な仕事であったと評価されるであろう。

臨床家、抗生物質 maker, 厚生省 3 者 3 様に抗生物質の現状に責任があることを述べた。

梅沢浜夫博士を生んだ日本としてはことさらにこの 20 世紀指折りの貴重な発明である抗生物質の恩恵を次代に伝え、更に 21 世紀も同じであってほしいと抗生物質にたずさわる関係者は皆、こいねがうことであろう。

その意味では化学療法学会そのものが声を大きくして主張すべきを主張すべきときであると考ええる。よくよく考えてみるまでもなく抗生物質の命運は日本化学療法学会員、私達一人一人の責任にかかっているのである。

シンポジウム: Pivmecillinam について

(司会) 石 神 襄 次
神戸大学泌尿器科教授

Pivmecillinam シンポジウム の司会にあたって

石 神 襄 次
神戸大学泌尿器科

近年における合成ペニシリンの研究開発の進歩は目ざましく多くの有用な薬剤が臨床に供せられている。最近の研究開発の方向としてグラム陰性桿菌へのスペクトラム拡大をねらったものが多くみうけられる。

Pivmecillinam (FL 1039) は 1972 年デンマークのレオ社の LUND らにより合成された内服用の新合成ペニシリンであり、その化学構造は 6 位の側鎖に新規性がある。すなわち従来の合成ペニシリンは acyl 結合を有するが本剤の側鎖は二重結合になった amidino 結合でありその末端には窒素を含む 7 員環の hexamethyleneimine がついている。このような化学構造の新規性と結びつくようにその抗菌力においても従来のペニシリンにはない特徴を有している。すなわち大腸菌に対する抗菌力は ABPC よりはるかに強く、ABPC 耐性菌にも抗菌力を有し、肺炎桿菌にもある程度抗菌力を有する。一方グラム陽性菌にはだいぶ劣っている。また、本剤の作用機序は cell wall の阻害ではあるがその作用点が transpeptidation 阻害ではないところが興味のある点と

思われる。一般毒性、胎仔毒性、抗原性においても特に問題になるようなことはない。

Pivmecillinam の開発経緯

松 岡 昌 義
武田薬品開発部

起源・物性・安定性

近年、感染症の起炎菌としてグラム陰性桿菌が重視されてきており、合成ペニシリンの drug design も、アンピシリンの開発に端を発した広域化の段階から、漸次、緑膿菌を含む GNB の比重を増した方向に発展しつつある。

Pivmecillinam (以下、PVMC) も、このような考えに従い、デンマーク・レオ社の LUND らによる合成研究の結果生まれた新しい合成ペニシリンである。

化学構造上の大きな特長は、既存の合成ペニシリンのすべてが、6 位にアシル・アミノ結合を有し、この構造が抗菌力の発現に関係があると考えられていたのに対し、PVMC および抗菌活性を現わす本体の mecillinam (以下、MC) では 6 位がアミジノ結合 (>N=C-N<) という全く新規の結合様式を持っている点である。

この新しい基本構造を持った多くの同族体が合成され、MC が至適なものとして選択された。

Drug design 上の次の狙いは、経口用剤としての開発である。MC 自体は経口投与によりほとんど吸収されない。経口吸収の方策としては、3 位のカルボン酸のエステル化があげられる。そして、エステル剤としての必要条件は、それ自体は化学的に安定であるが、腸管から吸収された後は、速やかに脱エステル化され、エステル側鎖は、速やかに体外へ排泄されるか、あるいは無害な代謝物となって排泄されることであろう。このような条件を満たすものとして、ピバロイルオキシメチル基を導入し、1972 年に、PVMC が合成されたのである。

工業的規模で合成、精製した PVMC 原体は白色の結晶性粉末で、味は苦く、無臭、水に易溶である。TLC 的検索において PVMC だけ検出された。室温および 40°C の条件下で、27 カ月経過した現在でも力価低下はほとんどなく、また光安定性も良好である。しかし、加湿・加温条件下では比較的不安定であり、主分解物として、PVMC の penicilloic acid が分離・同定された。

なお、製剤は MC として 50 mg (力価) を含むフィルム・コート錠であり、その安定性は原体のそれとほぼ同等であり、含水量の規定が必要である。

効力に関する基礎特性

以下に、武田薬品中央研究所、レオ社研究所の実験成績にもとづき抗菌スペクトラム、作用機序、動物の吸収・排泄、体内分布、代謝に関する特長と問題点をのべる。

PVMC は体内で MC に転換して抗菌活性を示すので、MC についての抗菌スペクトラムの特長を、標準保存株の MIC (治療標準法) と液体培地を用いた 50% 発育阻止濃度 IC_{50} について ABPC/MC の比率を尺度にして表わしてみた。

その結果、MC は ABPC と対比する時、明らかに GNB 指向の抗菌作用特性が示されており、*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., *Enterobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Serratia marcescens* に強い抗菌力を示した。

なかんずく、最も特長的なことは、*E. coli* に対する抗菌力であり、263 株の臨床分離株についての感受性相関を IC_{50} でみると、その幾何平均値で MC: ABPC = $0.07 \mu\text{g/ml}$; $2.8 \mu\text{g/ml}$ と MC は 40 倍強力といえ、ABPC 耐性 *E. coli* にも強い抗菌力を示し、質的相異が認められた。

なお、MC の作用は bactericidal であり、 β -Lactamase 抵抗性は ABPC より強く、人血漿蛋白結合率は 5~10% と極めて低い。

MC の抗菌作用について問題となるのは、本剤の抗菌活性が、接種菌量と培地の Na イオン濃度の影響を強く受けることである。

また、GREENWOOD, TYBRING らが示しているように、*E. coli* についての population analysis の結果、通常の overnight culture でみられない再増殖が、72 時間培養でみられ、対照の ABPC ではみられないという。

再増殖した菌株は、(1) MIC の上昇、(2) Cell doubling time の延長、(3) 形態的に通常の rod shape から spheric form への変異がみられるが、正常培地に戻すと、ほぼ 5 継代で、元の感受性に戻る。このような変異株は、phenotypically different strain と称され、NA, FOM, フシジン酸、トブラマイシンでもみられるという。

このような *in vitro* の変異株出現が、*in vivo* でも起こるのかどうか、また臨床効果との関係や無効例についての起炎菌の真的耐性獲得の有無との関連性が危惧されよう。

次いで、MC の抗菌作用の特徴として、その作用機序が、従来のペニシリンと異なることがあげられる。

E. coli は、ペニシリンの作用を受けると、フィラメント形成からスフェロプラスト形成を経て溶菌するが、

MC においては、フィラメント形成は認められず、菌体は丸く膨潤し、ついで溶菌する。

MC とペニシリンの、このような形態学的相異についての、細胞壁生化学的解明は、いまだ不十分であるが、ペニシリンの作用点が細胞壁のムレイン・トランスペプチダーゼ阻害にあるのに対し、MC には、その作用がないこと、また、DNA、蛋白合成阻害作用はなく、おそらく、GNB に特長的な細胞壁の outer layer の成分に作用しているのではないかと推測されている。

このような作用点の相異は、細胞壁生化学の立場からみて、極めて興味のあることであるが、また一方、作用点の異なる 2 剤の併用による相乗効果が期待されよう。

すなわち、PVMC の開発は、単一製剤としての意義とともに、今後ペニシリン系およびセファロスポリン系抗生物質との併用療法を検討し、抵抗性 GNB 感染症の対処の 1 方法としての発展も期待される。

さて、ついで数種の動物について検討した PVMC 経口投与後の吸収・排泄・体内分布・代謝に関する特性についてのべたい。

PVMC は経口投与後、小腸上部から速やかに吸収され、そのほとんどが、腸壁内の、また種によっては、ごく一部は門脈血中の Non specific esterase により加水分解を受け、活性代謝物 MC に転換され抗菌活性を示す。

PVMC から MC への転換に関する esterase 活性には、種差がみられ、小腸ホモジネートでは、マウス、ラット、サルに比してイヌでは活性は、かなり低い。ヒトでは血漿の値からの推定ではあるが、ラット、サル型であろうと考えられる。

イヌの腸壁、血漿 esterase 活性が低いことは後述する毒性の種差とも、多分関連性があると考えられる。

次に、経口投与された PVMC が腸管から吸収されて後、門脈血中、肝静脈血中で完全に MC に転換しているかどうかを、上述の種差を考慮してラットについて検討した。

その結果、経口投与後に経時的に採取した門脈血中の PVMC、MC 濃度をみると、PVMC は全く認められなかった。

なお、*E. coli* による TLC-Bioautography の結果、イヌ末梢血、尿およびサル尿中に未転換の PVMC を全く認めず、また MC が唯一の活性代謝物であることを確認した。

以上の基礎的検討を経たのち、各種動物について PVMC 経口投与後の血中 MC 濃度、臓器移行性を検討した。PVMC は経口投与後、速やかに上部腸管から吸収され、マウス、ラット、ウサギでは、15 分にピーク

を示し、前2者では6時間後に血中からほぼ消失した。

イヌではピーク・タイムは1~2時間にありピーク値は他のものより2~4倍高く、血中からの消失もおくれ、PVMCの腸管吸収に種差を認めた。

主要臓器中のMC濃度は、ラット、マウス、イヌでは、肝>腎>血>肺>脾の順であり、ウサギでは、腎>血>肝>肺>脾の順であった。

また、PVMCの6位のアミジノ結合の炭素を標識したラベル化合物を使用して検討した。ラットの全身autoradiographyの結果も、MCの臓器移行性について、bioassayの結果とよく一致した。

これらの結果とラベル化合物によるPVMC経口投与後の排泄出納の値、すなわち尿24%、糞75%、呼吸0.5%を加味して考えると、MCの主排泄経路は腎、ついで胆道である。

以上の結果から、PVMCの有効性に関する標的臓器が、腎(尿路)、肝(胆道)、および腸管であり、また、安全性の点で、肝に注目する必要があることが示唆された。

さて、最近、抗生物質をはじめ医薬品の生体内代謝と、代謝物の活性、毒性との関連が重要視されている。

一般にペニシリン系抗生物質の代謝物は、2次、3次の分解生成物を生じるので、それらの同定、定量は極めて困難であるが、われわれは、活性代謝物MCの代謝研究にはPVMCの6位のアミジノ結合の炭素を、エステル側鎖の代謝研究にはピパロイロキシメチルのメチルをラベルし、それぞれラットに尿中、胆汁中代謝物を高速液体クロマトと液体シンチレータにより分離・同定・定量した。

4時間尿の放射能量は、MC 33.6%、MCのpenicilloic acid 22.0%、N-formyl penicilloic acid 21.4%、FL 1114* 7.7%、FL 1115* 6.7%、unknown fraction 8.6%という結果であった。

4時間胆汁の代謝物は、それぞれ19.3%、29.2%、4.9%、0%、42.6%であった。

次に、腸壁、血漿のesteraseにより加水分解を受けて遊離する3位のピパロイルオキシメチル基は、即時的にpivalic acidとformaldehydeになると考えられている。

Pivalic acidはラットでは、ほとんどが24時間内に尿中に排泄され、ウサギ、ヒトでは不安定なグルクロン酸抱合体として尿中へ排泄される。

Formaldehydeは、血液(血球)、肝をはじめ、全身

の組織で極めて速やかに酸化されて、蟻酸となり、直接またはアルカリ塩として尿中に排泄されたり、さらに酸化を受けてCO₂、H₂Oとなり、CO₂は呼吸に排泄され、またmono carbon metabolismに入り、folinic acidの活性ホルミルとして、メチオニン、セリン等の生成にも関与するといわれている。

因みにformaldehydeを犬に静注すると、注入中は血中に証明しうるが、注入直後にはすでにほとんど証明しえず、その代謝速度は極めて速いことは、MALONEYらの実験成績にみられるところである。

今回のラットでのエステル側鎖から生成されるformaldehydeについての出納試験では、経口投与後96時間で、呼吸にCO₂として、42.6%、尿中に蟻酸、メチオニン、セリン等の代謝物と推定されるもの9.2%、体内にあってmono carbon metabolismとして利用されていると推定されるもの16.5%、糞中に14.3%の放射活性を検出した。

以上の代謝研究の結果は、それぞれの代謝物の毒性との関連が重要で、これについては後述するが、一方、PVMC自体の毒性所見が総合的な情報を与えるものと、われわれは解釈している。

安全性に関する基礎特性

PVMCのマウス、ラットでの急性毒性をLD₅₀値で見ると、各投与経路とも比較的高値を示し、マウス3,020 mg/kg、ラット9,500~10,000 mg/kgであり、性差を認めなかった。

主分解物PVMCのpenicilloic acidおよび主代謝物MCのマウスのLD₅₀値は、それぞれ原体PVMCのそれより大きかった。

代謝物N-formyl penicilloic acid、MCのpenicilloic acidは、化学的に不安定であり、急性毒性試験に供するだけのサンプルが調製しえず、実施していない。

Pivalic acidとformaldehydeのLD₅₀は、それぞれマウス、ラットで800 mg/kgであり、急性毒性は比較的低い。

次いで、ラット1カ月、6カ月、サル3カ月、犬6カ月の経口投与による亜急性、慢性毒性試験の結果について考察する。

高・中投与量群において、軟便、下痢をみたが、この種の一般症状は、抗菌性物質の毒性試験には、ほぼ共通してみられる所見であろう。

体重増加はサルを除いて高投与量群においてだけ、食欲減退に伴う増加抑制を認めた。

血液学的所見は、犬の慢性毒性試験においてだけ、高・中投与量群で、RBC、Hbの低下を認めているが、犬の体重増加率の抑制が他の動物より著しく、低栄養

*FL 1114 : 5,5-dimethyl-2-β-(N-formamidomethyl)-thiazolidine-4-carboxylic acid.

FL 1115 : 2-[1'-carboxy-1'-(hexahydro-1-H-azepine-1-yl)methyleneaminomethyl]-5,5-dimethylthiazolidine-4-carboxylic acid.

による2次的所見と考えられる。

血液生化学的所見は、ラット1カ月、イヌ6カ月の高投与量群で GOT, GPT の軽度上昇と、イヌで AI-P 上昇をみたが、ラットの 3, 6 カ月で異常なく、イヌも回復試験で、14 週投与後に GPT 上昇をみたが、AI-P の異常なく、投与中止後 GPT は2週目に正常化していることから、肝機能検査値については、比較的早期に上昇することはあっても、投与経過中に正常化するか、少なくとも回復性の変化である。

臓器重量およびその体重比は、イヌの高投与量群の肝に増加を認め、またサルでは前立腺体重比が減少した。

病理組織学的検索の結果では、肝についてラット、サルの光顕所見、サルでは、さらに電顕所見でも無処置対照群と差を認めず、イヌの高投与量群においてだけ fat infiltration を認めたが、壊死や炎症所見は全く認められず、また回復性の所見であった。

なお、サルの高投与量群の2例に主部尿細管の滑面小胞体の増生を電顕でみとめたが、その毒性的意義は明らかでない。

以上の結果を総合すると、ラット1カ月、イヌ6カ月の高用量群で肝機能検査値が悪化する傾向があるが、エステル型経口用ペニシリン誘導体には、しばしば認められる変化であり、本剤に特有な所見とはいえない。

イヌについては、さらに肝脂肪浸潤と RBC, Hb の低下が加わるが、前述の腸壁、血漿中の non specific esterase 活性が、他の種に比して低いこととの関連性が示唆されよう。

いずれにしても、ヒトと esterase 活性の類似したラット、サルについては、下痢、軟便という非特異的所見を除けば、PVMC の無作用量を 210 mg/kg として支障はないと考えられ、推定臨床用量 200 mg/man/day と対比する時、その safety margin は、ほぼ 40 倍であり、比較的安全性の高い抗生物質といえよう。

なお、PVMC の主代謝物の亜急性、慢性毒性試験での無作用量と推定臨床用量から生成される代謝物の量を、ラットの代謝研究成績にもとずいて試算して対比すると、原体 PVMC と、同等の safety margin を示し、特に formaldehyde では 1,000 倍のオーダーを示し問題はないと考える。

次いで、一般薬理作用をマウス、ラット、モルモット、ネコについて常法により検討した。200 mg/kg 経口投与で影響がみられたのはラットでの尿量減少であるが、100 mg/kg では影響なく、また、高張液の腎内注入に際して、しばしばみられる非特異的所見とも解釈され、総じて本剤の一般薬理作用に関しては、問題とすべき点はないといえる。

また、マウス、ラットでの器官形成期試験について、亜急性毒性試験の3投与レベルで実施した結果、催奇形性を認めていない。

抗原性については、PCG, ABPC, CBPC, SBPC 等のペニシリン系薬剤との間には弱い交叉抗原性を認めたが、CER, CET 等のセファロスポリン系薬剤とは交叉反応を示さなかった。

基礎特性からみた PVMC の開発意図

以上述べた PVMC の有効性、安全性に関する基礎特性からみた、われわれの開発意図と想定される問題点を要約する。

(1) *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp. に対する抗菌力が強い。

特に、*E. coli* に対しては、ABPC 耐性株を含めて、極めて抗菌力が強く、本菌を起炎菌とする感染症に対して、ABPC, AMPC より少量 (1/10~1/5) の経口投与で臨床効果を期待しうる。

最近の感染症における GNB の重要性は今さら云々するまでもないが、なかんずく、尿路・胆道感染症の起炎菌としては、それぞれ 72.6%, 94.5% という頻度であり、尿路では *E. coli* が外来 46%, 入院 16.8%, ついで *Klebsiella* 14.8%, *Proteus* sp. 6.3% と示されている(第4回日本細菌学会総会シンポジウム「化学療法の実状と対策」)。

また、*E. coli* については近年 ABPC 耐性頻度が高まってきた。

このような現状を考慮する時、MC の抗菌特性からみて、また尿路・胆道感染症の外来患者を対象とした PVMC の開発意図は充分あると考える。

(2) 本剤の抗菌スペクトラム、吸収・排泄・体内分布からみて、尿路感染症、胆道感染症、腸管感染症に主適応を期待しうる。

(3) 特に GNB 感染症に対して、吸収・排泄パターンの類似した経口合成ペニシリン、セファロスポリン剤との併用により、有効性の向上が期待しうる。

化学療法剤の併用については、抗結核剤を除いては大方の意見が否定的であるが、作用点の異なる2剤を併用して抵抗性の強い *Klebsiella*, *Proteus* sp. などに synergism が証明され、併用毒性に問題がなく、吸収・排泄・臓器移行性パターンの類似性が保証できれば、この種感染症の治療に少くとも役立つので、今後の発展を期待するものである。

なお、因みに、Dr. FINLAND らは、1975年のインターサイエンスで、*Klebsiella*, *Proteus* sp. について MC と ABPC, CBPC, CET, CEZ との synergism を報告している。

(4) 少量投与と化学構造上の特異性からみて、胃腸障害、発疹などの副作用の低減を期待しうる。

本剤のエステル側鎖がピバロイルオキシメチルであり、かつて本邦において検討され高度の胃腸障害を高頻度にした pivampicillin と関連づけて、この点が危惧されるが、少量投与で有効性が期待できるので、胃腸障害発生頻度は、むしろ低いのではないかと考えられる。

次に、合成ペニシリンの発疹の原因として 6-APA あるいはその側鎖に起因する抗原抗体反応、または原体中に混入している微量の高分子物質があげられるが、この点、PVMC は抗原性において他の ペニシリン系薬剤との側鎖起因性の交叉抗原性が弱いこと、また、一方 ABPC による発疹は、側鎖の α -アミノ基の存在と関連があるといわれており、この点 PVMC には、 α -アミノ基はなく、発疹発生頻度の低いことが期待される。

(5) 小型の錠剤という製剤学的特長により他のカプセル剤（抗生物質）に比して、服用しやすい。

PVMC は少量投与で有効性が期待でき、これがために、1 錠 50 mg（力価）の小型フィルムコート錠にしたことは、外来の特に老年、婦人患者の服用を容易にし、その結果、服薬を確実にしうる利点であろう。

次に、基礎特性から想定される問題について触れる。

(1) 抗菌力と接種量との関係と臨床効果

本剤の抗菌力が接種量が増すと低下する傾向があり、臨床効果においても不十分となるのではないかと危惧であるが、実際ヒトの感染症における感染量と重篤度ないしは薬剤の効果については不明な点が多く、なおかつ本剤について期待される適応は、尿路・胆道系に限定して考えているので、MIC が多少高くなっても、十分な濃度を保ちうることで、また、生体の defense mechanism を考慮する時、さして危惧すべきことではないかと考える。

(2) 抗菌作用特性からみて、無効例についての耐性菌株出現の危惧

MC の *E. coli* についての population analysis から、MC には ABPC にみられない phenotypically different strain が出現するが、MC との接触が絶たれれば、元の感受性に戻ることで、また、マウス感染実験では、このような現象はなく、*in vivo* では耐性菌発現と関連づけて考えることには無理であろう。

レオ社が集積した臨床試験の follow up data では、耐性化傾向はみられず、むしろ ABPC、AMPC に MIC の上昇を認めている。

(3) 一般毒性試験、吸収・排泄・体内分布試験成績よりみて

① 増量時の胃腸障害（ラット、イヌ、サル）

② 肝機能検査（GOT, GPT, Al-P）への影響（ラット、イヌ）

③ 血液像（赤血球）への影響（イヌ）、が考えられる。しかし、これらの点に関しても前述のとおり、推定臨床用量と対比して、十分な safety margin があることを強調したい。

終りにデンマーク・レオ社が海外で実施した PVMC の開発状況の概略を紹介する。

現在、英国、デンマーク、スウェーデン、ノルウェー、イタリア、フィリピンで phase III study を実施しており、尿路感染症 467 例については 88% の有効率を示し、最長 3 カ月に亘る follow up で 67% がなお治癒と判定されている。二重盲検比較試験で、ABPC (PVPC) より優れ、AMPC とほぼ同等、ST 合剤よりやや優ると評価されている。

細菌学的評価では、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp. に対して、ほぼ均等に有効との結果を得ている。

サルモネラ症は、急性例で 94%、保菌者で 67% が治癒と判定されている。

忍容性は良好で、副作用は 485 例中 38 例（7.8%）にみられたが、その多くは胃腸障害である。なお、肝機能、血液学的検査には、特に異常を認めていない。

国内での検討方針と異なる点は、1 日投与量であり、MC 換算で 800~1,200 mg が使用されている。

われわれは、MC の抗菌力、吸収・排泄特性の関係からみて、その dose finding study での 1 日投与量の目標を 150~400 mg に設定したが、今後の抗菌剤評価について、一つの前向きの問題を提起したのではないかと考えている。

Pivmecillinam の抗菌力

中 沢 昭 三

京都薬科大学微生物学教室

Pivmecillinam の抗菌力について各施設で検討された成績をまとめて報告する。

Pivmecillinam は 1972 年レオ社の LUND and TYB-RING らにより報告された新しい経口用合成ペニシリンであり、生体内で抗菌力を発揮するのは Pivmecillinam の 3 位のエステル側鎖がとれた Mecillinam であるので *in vitro* の抗菌力は Mecillinam を、*in vivo* のそれは Pivmecillinam を用いて検討された。

1. 試験管内抗菌力

1) 抗菌スペクトラム

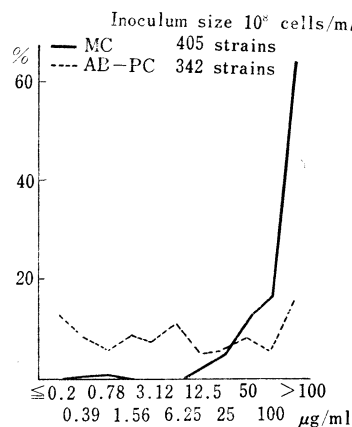
Mecillinam (MC) の抗菌スペクトラムは既知のペニシリン系抗生物質である Ampicillin (ABPC) を対照薬

表 1 グラム陽性菌に対する抗菌スペクトラム
MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Organism	MC	ABPC
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	6.25	0.1
" Smith	25	0.1
" Terajima	25	0.2
" Neumann	50	0.2
" E-46	25	0.1
" No. 80 (PC-R)	>100	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	25	0.2
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	1.56	0.025
" Cook	6.25	0.025
<i>Streptococcus faecalis</i>	>100	3.12
<i>Streptococcus viridans</i>	>100	3.12
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6.25	0.05
" type I	12.5	0.05
" type II	12.5	0.05
" type III	12.5	0.05
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	3.12	0.2
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC-9341	6.25	0.003
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC-6633	6.25	0.05
<i>Bacillus anthracis</i>	12.5	0.025
<i>Clostridium tetani</i>	100	0.39
<i>Clostridium perfringens</i>	>100	0.39

Inoculum size : 10^8 cells/ml

図 1 臨床分離ブドウ球菌に対する感受性分布



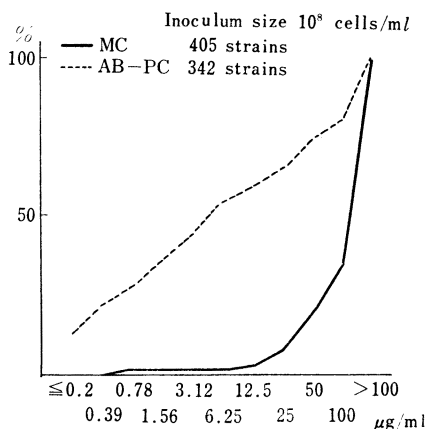
剤として用いて検討を行なった。グラム陽性菌群に対する抗菌スペクトラムは表1に示すとおり、ブドウ球菌の場合 MC は $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ という感受性を示し、ABPC に比べて非常に弱い感受性を有していることが判る。レンサ球菌や肺炎双球菌などの他のグラム陽性菌に対しても同様な傾向が認められた。ところがグラム陰性桿菌に対しては表2に示すとおり、MC のほうが ABPC

表 2 グラム陰性菌に対する抗菌スペクトラム
MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Organism	MC	ABPC
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.78	0.05
<i>Neisseria meningitidis</i>	1.56	0.1
<i>Escherichia coli</i> NIH-JC	0.78	6.25
" NIH-J	0.05	3.12
" NIH	0.1	3.12
" KP	0.1	3.12
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.78	25
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.1	0.2
" O-901	0.1	0.1
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.1	0.2
" B	0.1	0.78
<i>Salmonella enteritidis</i>	6.25	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.2	0.78
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	12.5	3.12
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.2	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.2	6.25
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.1	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	100	50
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	100	0.78
<i>Proteus morganii</i> Kono	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	>100	>100
" NC-5	>100	>100

Inoculum size : 10^8 cells/ml

図 2 臨床分離ブドウ球菌に対する累積分布曲線



よりも優れた抗菌力を有していた。すなわち大腸菌の場合 MC は $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ という感受性を示し、サルモネラ菌や赤痢菌に対しても良い感受性を示した。しかしながら変形菌や緑膿菌に対しては感受性が悪く、その MIC 値は $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ であった。

2) 臨床分離株に対する感受性分布, 感受性相関

a. ブドウ球菌

図 3 臨床分離ブドウ球菌に対する感受性相関

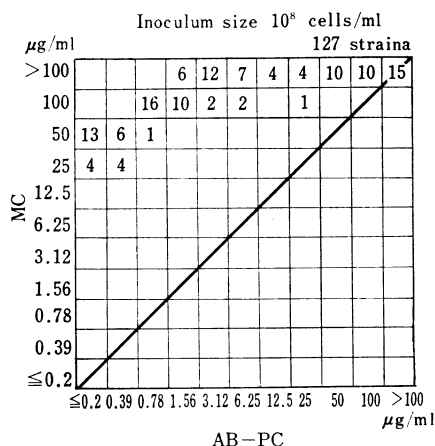


図 6 臨床分離大腸菌に対する感受性分布

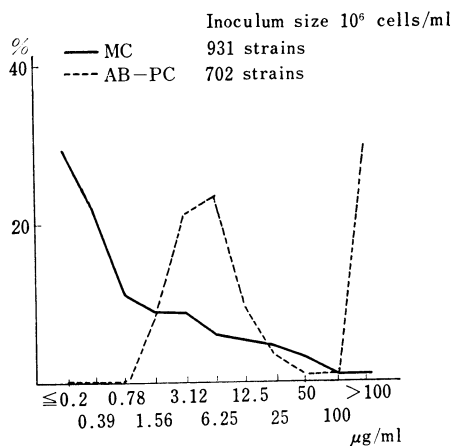


図 4 臨床分離大腸菌に対する感受性分布

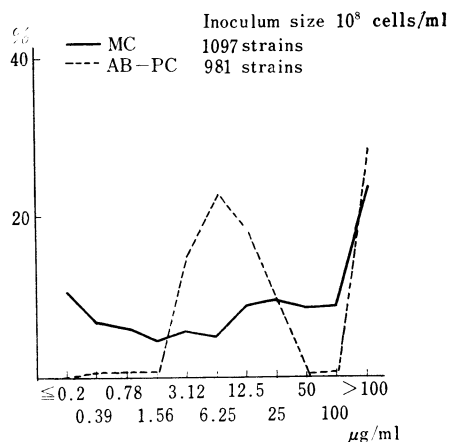


図 7 臨床分離大腸菌に対する累積分布曲線

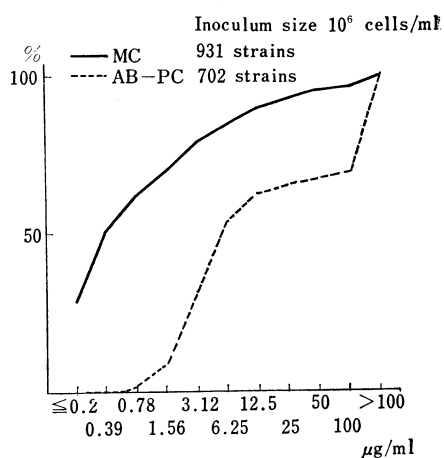


図 5 臨床分離大腸菌に対する累積分布曲線

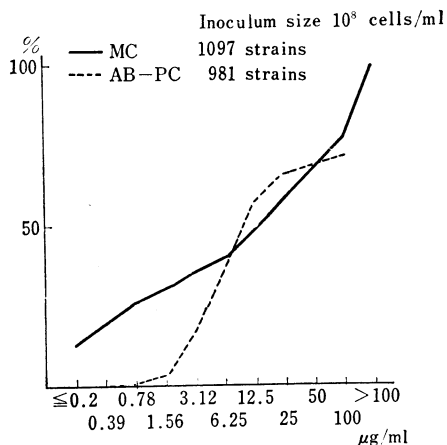


図 8 臨床分離大腸菌に対する感受性相関

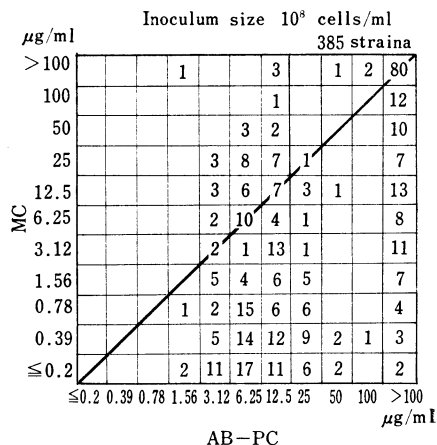
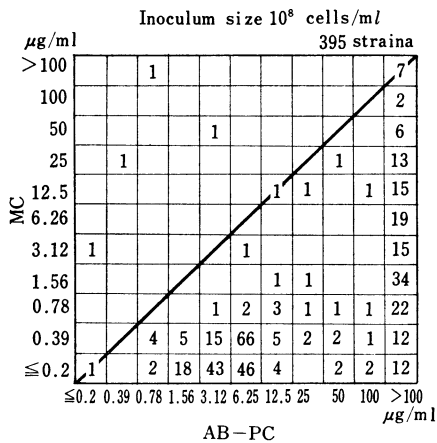


図 9 臨床分離大腸菌に対する感受性相関



ブドウ球菌の臨床分離株に対する感受性分布は図 1, 2 に示した。図から明らかなように、多数の菌株が MC に対して $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示し、標準株の場合と同様 ABPC のほうが優れた感受性を有することが判る。またその時の感受性相関を見たのが図 3 であり、完全に交差耐性を示す菌株が 15 株認められるが、全体的に ABPC のほうが良い MIC 値を示している。

b. 大腸菌

大腸菌の臨床分離株に対する感受性分布は図 4, 5, 6, 7 に示した。すなわち、図 4, 5 は前培養の菌液(約 10^8 cells/ml) を 1 白金耳接種して MIC を求めたものであり、図 6, 7 は 100 倍希釈した菌液(約 10^6 cells/ml) を 1 白金耳接種した場合である。図から明らかなように、ABPC は接種菌量を変えても MIC にほとんど影響

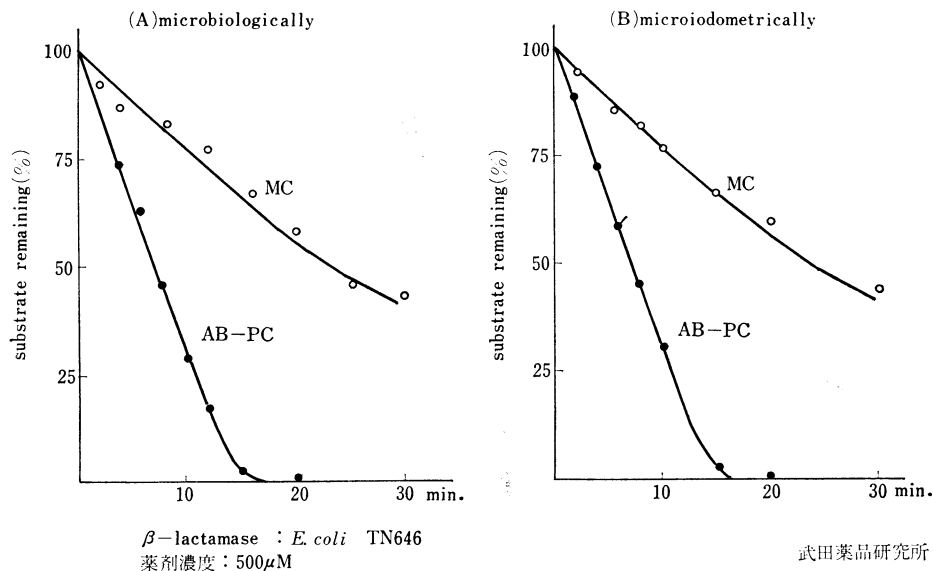
を受けないが、MC は著しく影響を受けることが判る。接種菌量の少ない場合、MC は約 30% の菌株に対して $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ という非常に優れた MIC を示し、グラム陽性菌の場合と異なり ABPC よりも良い抗菌力を有することが判った。またここで注目すべきことは 10^8 cells/ml 接種の場合に見られた MC 耐性菌が、 10^6 cells/ml 接種ではほとんど認められなくなるということである。またこの時の感受性相関を見たのが図 8, 9 であり、 10^8 cells/ml 接種の場合 MC に対して $>100 \mu\text{g/ml}$ の菌株が 87 株存在するが、 10^6 cells/ml 接種では 8 株しか存在しないことが判る。そして菌量の多い場合、交差する株も若干認められるが、菌量が少なくなるとほとんど見られない。

c. その他の臨床分離株

肺炎桿菌の臨床分離株に対する MC の感受性分布も、菌量を少なく接種した場合、抗菌力が良くなる菌株が多く認められ、菌量の多い場合に見られた MC 耐性菌もある程度感感化されたが、大腸菌ほど著明ではなかった。またインドール陽性、陰性の変形菌およびセラチア菌の臨床分離株に対する感受性分布についても検討を行なったが、やはり大腸菌ほどの特色は認められなかった。

3) 抗菌力におよぼす諸因子の影響

MC の抗菌力におよぼす培地 pH、馬血清、接種菌量の影響について検討をおこなった。その結果、培地 pH の影響では大腸菌などのグラム陰性菌に対しては酸性側で抗菌力の増強が認められた。馬血清の影響については 10%, 20%, 50% 添加した場合について検討をおこなったが、抗菌力にはほとんど影響は認められなかった。

図 10 β -lactamase に対する安定性

また接種菌量では大腸菌や肺炎桿菌などで大きく影響を受けることが判った。

4) β -lactamase に対する安定性

MC は大腸菌などで接種菌量の影響を受け、菌量が少ない場合 ABPC 耐性菌に対して優れた抗菌力を発揮するが、その1因として β -lactamase に対する安定性が考えられる。図10は武田薬品研究所の data で、大腸菌 TN 646 から取り出した β -lactamase に対する ABPC および MC の安定性について検討をおこなったもので、MC のほうが ABPC に比べて安定であることが判る。

5) 殺菌作用

まずブドウ球菌の増殖曲線に及ぼす影響について濁度および生菌数測定により検討をおこなった。培養約4時間後 (10^7 cells/ml) に MC の 10, 20, 40, 100 μ g/ml を作用させたと、著明な殺菌および溶菌作用が見られ、24時間目における regrowth は認められなかった。

一方、大腸菌 NIH JC-2 では MC の殺菌作用が著しく菌量の影響を受けることが判った。すなわち図11に示すとおり MC の 50 μ g/ml を培養直後、30分後、1時間後の約 10^5 cells/ml の時に作用させた場合著明な殺菌作用が見られた。しかし培養2時間後の 10^6 cells/ml の時に作用させるとその殺菌作用は減弱し、培養2時間30分後の 10^7 cells/ml の時に作用すると、静菌的な作用が認められた。このように MC は菌量によりその作用が著しく影響を受ける。図12は 10^5 cells/ml の時に、MC の MIC (0.78 μ g/ml) 濃度を中心として作用させるところ、いずれの濃度においても殺菌作用が6時間後まで認められた。しかし24時間～48時間後になると、すべての濃度において regrowth が見られる。これは、おそらく one step mutation による耐性細胞によるものと思われる。

6) 耐性

a. 出現頻度

図 11 大腸菌 NIH JC-2 の増殖曲線に及ぼす影響

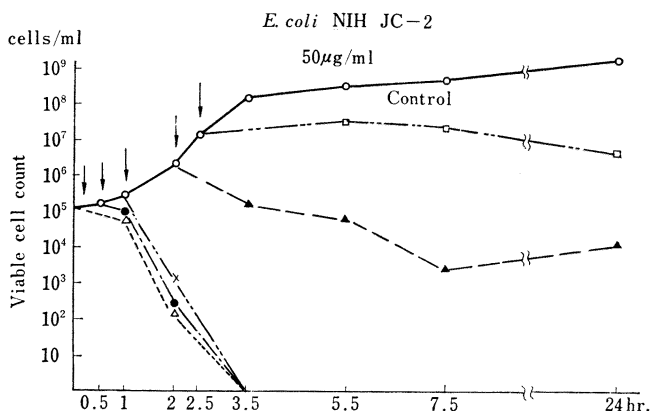


図 12 大腸菌 NIH JC-2 の増殖曲線に及ぼす影響

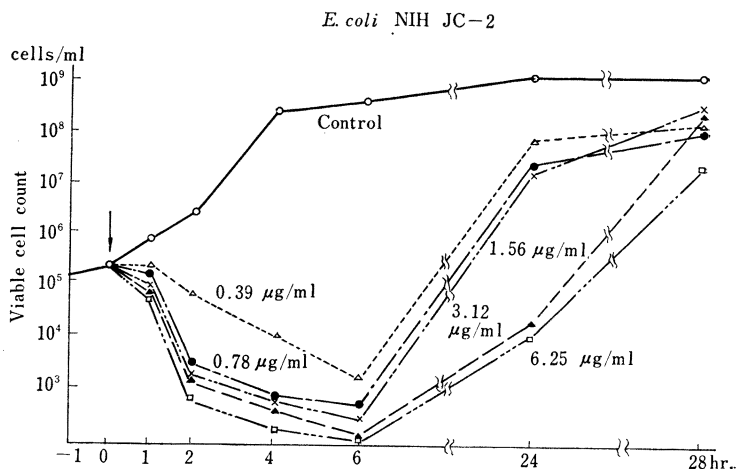


表 3 耐性細胞の出現頻度

Strain	
<i>E. coli</i> NIH JC-2	6.7×10^{-6}
<i>E. coli</i> No. 14	$< 9.4 \times 10^{-8}$
<i>E. coli</i> No. 29	5.7×10^{-8}
<i>E. coli</i> No. 33	1.5×10^{-4}
<i>P. vulgaris</i> OX-19	6.8×10^{-8}
<i>K. pneumoniae</i>	$< 2.7 \times 10^{-8}$

selective concentration (100 $\mu\text{g/ml}$)

表 4 耐性細胞の病原性

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	LD ₅₀ (cells/mouse)
<i>E. coli</i> No. 29	origin mutant	0.19 50
<i>E. coli</i> No. 33	origin mutant	1.56 >200
		8.0 8.3×10^3

図 13 MC と CEX の相乗効果

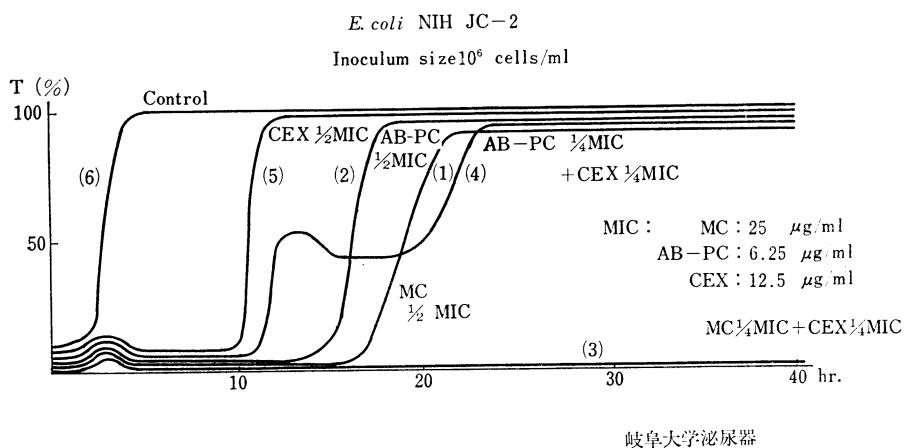
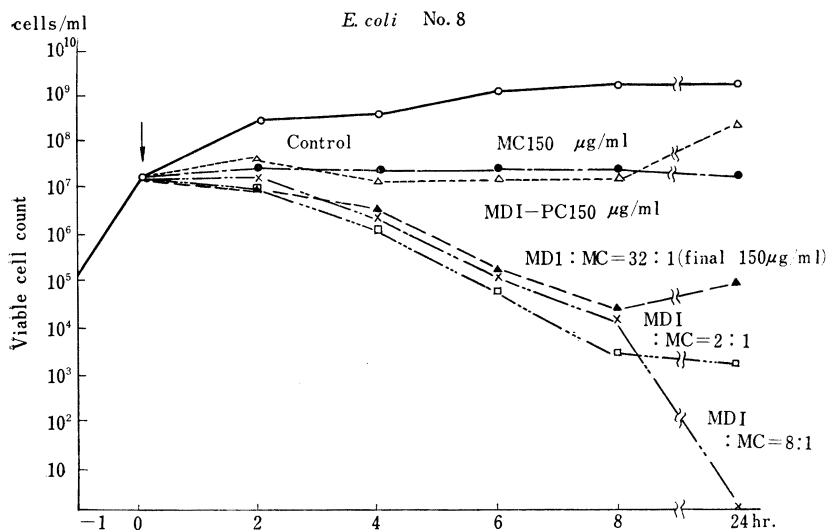


図 14 MC と MDIPC の相乗効果



MC に対する耐性細胞の出現頻度について大腸菌、変形菌および肺炎桿菌を用いて検討をおこなった。その結果は表3に示すとおり同じ大腸菌でも菌株によってかなり差が見られた。変形菌では約 10^3 個に1個の割合で耐性細胞が存在するが、肺炎桿菌ではほとんど認められなかった。

b. 病原性

このような耐性細胞の病原性についてマウスを用いて検討をおこなったのが表4で、大腸菌 No. 33 の場合親株に対する MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり、その時の LD_{50} は 8.0 cells/mouse である。ところが MIC が $>200 \mu\text{g/ml}$ の耐性細胞はその LD_{50} が $8.3 \times 10^3 \text{ cells/mouse}$ であり、親株に比べて病原性が著しく低下しているのが判る。大腸菌 No. 29 の場合も同様、耐性細胞のほうが親株より病原性が弱くなっている。

7) 併用効果

MC はペニシリンやセファロスポリン系抗生物質と同様、 β -lactam 系抗生物質でありながら、transpeptidase 反応を阻害せず、lipoprotein と mucopeptide を結合する酵素に作用し、cell wall の合成を阻害すると考えられている。従って他の cell wall 合成阻害剤との併用に興味を持たれるわけであるが、図13は岐阜大学泌尿器教室でおこなわれた結果であり、大腸菌 NIH JC-2 に対する MC と cephalexin (CEX) の併用効果について検討がおこなわれたものである。すなわち MC や CEX の $1/2 \text{ MIC}$ 作用では菌の増殖が見られるが、MC の $1/4 \text{ MIC}$ と CEX の $1/4 \text{ MIC}$ を併用したものでは協力作用が見られ、増殖は認められなかった。また図14は MC に耐性の大腸菌 No. 8 を用い Dicloxacillin (MDIPC)

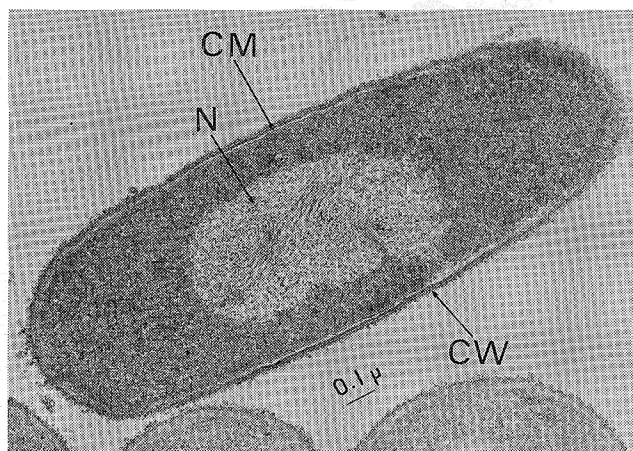


写真2 正常な大腸菌の超薄切片像

と MC との併用効果について検討をおこなったもので、MC および MDIPC の $150 \mu\text{g/ml}$ 作用では静菌的な作用が見られ、MDIPC と MC を 8:1 の割合で(最終濃度 $150 \mu\text{g/ml}$) で作用させた時に著明な協力作用が得られた。

8) 形態学的観察

a. 16 mm フィルムによる観察

大腸菌 NIH 株を用い、MC の抗菌作用を 16 mm フィルムで捉えた。その結果、MC の 1 MIC を作用させたところ、菌体は spherical form を形成し、6~8 時間後に溶菌する細胞が見られた。100 MIC を作用させた場合、菌量が少ないと空胞様構造を持った spherical form が形成され、3~4 時間後に溶菌した。しかし菌量が多いとこのような spherical form は 24 時間後でも溶菌せず、逆に耐性細胞と思われる小さな丸くなった細胞がどんどん増殖していく様子を観察することができた。ま

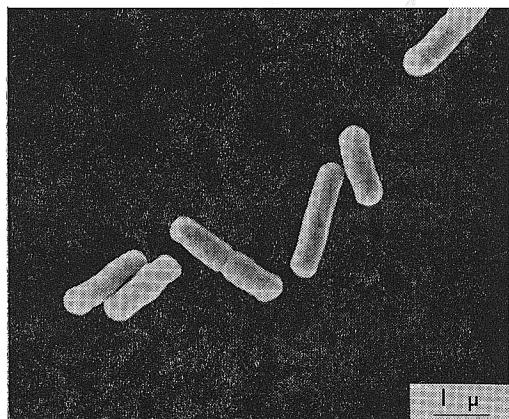


写真1 正常な大腸菌の走査電顕像

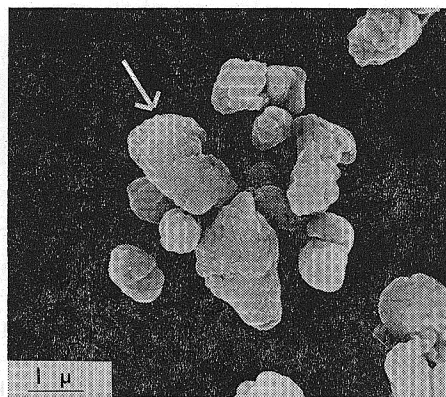


写真3 MC の作用を受けた大腸菌の走査電顕像
異常分裂を起していると思われる細胞(矢印)
が見られる

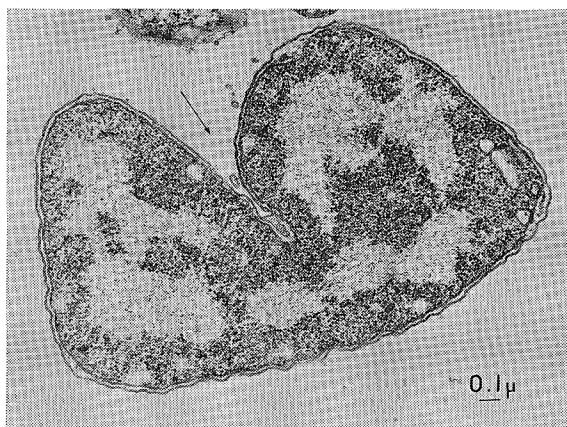


写真 4 MC の作用を受けた大腸菌の切片像
1 方向から septum 形成がおこなわれている

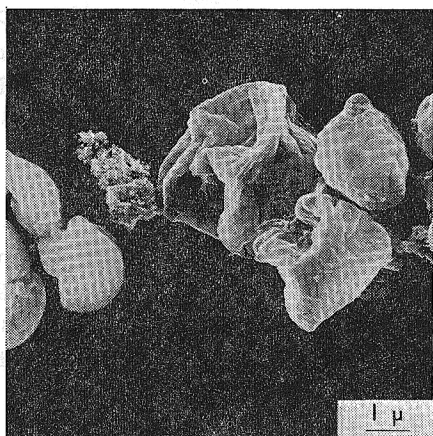


写真 5 MC の作用を受けた大腸菌の走査電頭像
溶菌像が見られる

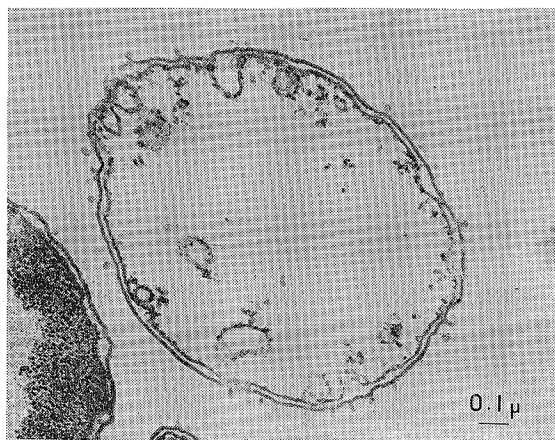


写真 6 MC の作用を受けた大腸菌の切片像
Outer layer に bleb 様構造が見られる

図 15 MC の作用を受けた大腸菌 NIH のヒト PMN による食菌現象

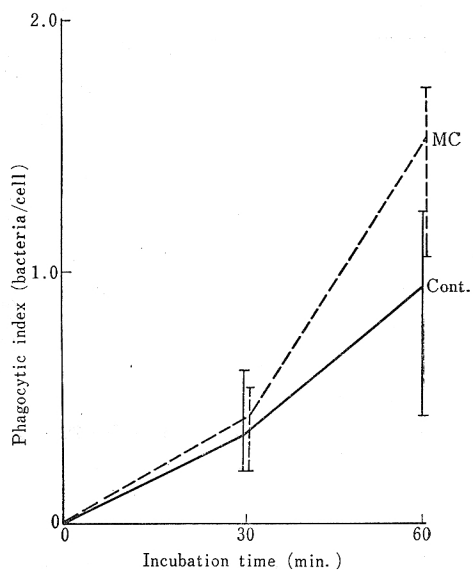
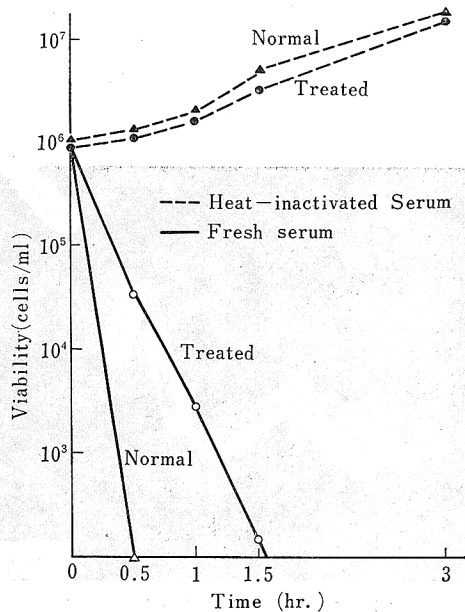


図 16 MC の作用を受けた大腸菌 NIH に対する 25% ヒト血清の作用



た MC の作用を受けて丸くなった細胞はヒト血清およびヒト PMN により正常菌の場合と同様に処理されることが判った。

そしてマウス腸管膜を使用した *in vivo* における実験では血管近くの大腸菌は血清および MC の作用を受けて速かに溶菌され、血管から離れた大腸菌は *in vitro* の場合と同様 MC の作用を受けて spherical form を形成しており、このような細胞がマウス PMN により容易に捕捉されていくことが映画で観察できた。

b. 電子顕微鏡による観察

MC の大腸菌に対する抗菌像について、走査型および透過型電子顕微鏡を用いて検討をおこなった。写真 1, 2 は正常な大腸菌の走査電顕像および切片像で、写真 2 では細胞壁 (CW), 細胞質膜 (CM), 核 (N) などを明瞭に観察することができる。写真 3, 4, 5, 6 はいずれも MC を $1 \mu\text{g/ml}$ 作用させた時の抗菌像で、写真 3 では異常分裂をおこなっていると思われる細胞 (矢印) が見られ、その時の切片像は写真 4 に一致すると考えられる。

表 5 マウス実験的感染治療実験

Organism		Challenge dose (cells/mouse)	Mucin	Drug	Route	Medication time (hr.)	MIC (10^6 cells/ml $\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/kg)	
<i>E. coli</i>	308 A-1	10^8	+	PVMC ABPC	p. o.	0	25 0.05	534.4 0.95	武田薬品
	O-111	10^4	+	PVMC ABPC	p. o.	0	0.05 0.78	0.15 5.55	"
	No. 23	10^4	+	PVMC ABPC CEX	p. o.	0	3.12 >100 12.5	9.21 >800 10.2	"
	No. 2	10^2	+	PVMC ABPC	p. o.	0	0.1 3.12	2.35 113.4	"
	No. 29	1.3×10^6	+	PVMC ABPC	p. o.	2	0.1 3.12	0.533 44.2	京都薬大微生物
	No. 18	1.6×10^6	+	PVMC ABPC	p. o.	2	25 >100	20.0 >889	"
	No. 33	3.5×10^2	+	PVMC ABPC	p. o.	0	1.56 >100	7.78 >889	"
	ML 4706	1.5×10^6	—	MC ABPC	s. c.	0	6.25 3.12	12.5 50	群馬大微生物
	5476	6×10^7	—	MC ABPC CEZ	s. c.	0	< 3.12 200 100	8.75 100 100	"
<i>Kleb. pneumoniae</i>	DT	10^8	+	PVMC ABPC	p. o.	0	0.1 0.39	0.45 2.61	武田薬品
	No. 8	10^2	+	PVMC ABPC CEX	p. o.	0	0.2 >100 6.25	2.67 382.8 6.04	"
<i>Pr. mirabilis</i>	IFO 3849	10^6	+	PVMC ABPC	p. o.	0	100 6.25	>800 22.4	"
	No. 61	10^2	+	PVMC ABPC	p. o.	0	0.78 >100	6.82 >800	"
<i>Pr. vulgaris</i>	IFO 3849	10^6	+	PVMC ABPC	p. o.	0	0.39* 1.56*	2.17 3.38	"
	No. 2	10^4	+	PVMC ABPC CEX	p. o.	0	1.56* >100 >100	37.3 >800 >400	"

* Inoculum size : 10^4 cells/ml

このような分裂異常像を多く捉えることができ、MC は細菌の分裂機構に何らかの作用を有しているとも考えられる。また写真 5, 6 は MC の作用を受けた spherical form の溶菌像を示しており、写真 6 において outer layer に bleb 様構造が認められる。

9) 生体防禦とのかかわり合い

MC の作用を受けて spherical になった細胞が、ヒト血清およびヒト PMN によりどのように処理されていくかについて検討をおこなった。図 15 はヒト PMN による phagocytosis について検討をおこなったもので、

MC の作用を受けて spherical になった細胞のほうが正常菌よりも少し取り込まれやすい傾向が認められる。図 16 は 25% ヒト血清の影響を見たもので、fresh serum を用いた場合、正常菌のほうが MC の作用を受けた細胞よりも少し殺菌され易い傾向が見られた。

2. マウス実験的感染治療実験

ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、変形菌を用いてマウス実験的感染症に対する治療実験を行ない、それらの結果をまとめたのが表 5 である。すなわち、大腸菌や肺炎桿菌において ABPC に比べて PVMC のほうが非常に

表 6 マウス実験的感染治療実験

Organism		Challenge dose (cells/mouse)	Mucin	Drug	Route	Medication time (hr.)	MIC (10 ⁶ cells/ml μg/ml)	ED ₅₀ (mg/kg)	
<i>E. coli</i>	No. 29	1.5×10 ⁸	+	PVMC ABPC	p. o.	2	0.39 3.12	>888 300	京都薬大 微生物
		1.5×10 ⁶	+	PVMC ABPC	p. o.	2		0.778 46.1	
		3×10 ⁴	+	PVMC ABPC	p. o.	2		0.239 17.2	
	C-11	1.47×10 ⁹	—	PVMC ABPC	p. o.	1	0.39 0.78	>444 >444	東 那 大 微生物
		7.33×10 ⁸	—	PVMC ABPC	p. o.	1		>444 281	
		3.66×10 ⁷	+	PVMC ABPC	p. o.	1		>444 176	
		3.66×10 ³	+	PVMC ABPC	p. o.	1		1.67 8.33	
	No. 23	10 ⁶	+	PVMC CEX	p. o.	0	3.12 12.5	50.5 36.8	武田薬品
		10 ⁵	+	PVMC CEX	p. o.	0		15.0 16.6	
		10 ⁴	+	PVMC CEX	p. o.	0		11.3 11.7	
		10 ³	+	PVMC CEX	p. o.	0		6.01 8.33	
<i>Kleb. pneumoniae</i>	DT	10 ⁶	+	PVMC ABPC	p. o.	0	0.1 0.39	1.94 22.2	"
		10 ⁵	+	PVMC ABPC	p. o.	0		1.47 13.0	
		10 ⁴	+	PVMC ABPC	p. o.	0		0.51 5.51	
		10 ³	+	PVMC ABPC	p. o.	0		0.19 3.44	
	No. 8	10 ⁵	+	PVMC CEX	p. o.	0	0.2 6.25	6.86 15.1	"
		10 ⁴	+	PVMC CEX	p. o.	0		4.52 11.7	
		10 ³	+	PVMC CEX	p. o.	0		2.60 7.82	
		10 ²	+	PVMC CEX	p. o.	0		1.51 2.78	

表 7 マウス実験的感染治療実験

E. coli No. 29

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)
ABPC	3.12	0.38
AMPC	3.12	0.1
CET	3.12	0.81
CEX	6.25	0.45
FOM	25	6.7
CP	3.12	1.52
KM	6.25	0.13
DB-2563	3.12	1.1
SMX	25	5.9
ABPC	3.12	0.795
PVMC	0.78	0.0096
MC	0.39	0.0015

優れた効果を有していることが判る。また ABPC 耐性菌や CEZ 耐性菌に対しても PVMC は有効であり, *in vitro* の結果とよく一致していた。

接種菌量の ED₅₀ に及ぼす影響について検討をおこなったのが表 6 であり, 大腸菌では PVMC が ABPC に比べて著しく菌量の影響を受けていることが判る。このことがどのように臨床的に反映されてくるか興味ある問題と思われる。

表 7 は大腸菌 No. 29 の約 10^6 cells をマウス腹腔内に接種し, 各種化学療法剤を用いて治療実験をおこなったもので, PVMC は他の化学療法剤に比べて優れた効果を有していることが判る。

以上, Pivmecillinam, Mecillinam に関する *in vitro*, *in vivo* での生物活性について総括報告した。

Pivmecillinam の吸収・排泄・体内分布

清水 喜 八 郎

筑波大学内科

Pivmecillinam の吸収・排泄・体内分布について各施設で検討された成績を集約した。

体液濃度測定法

検定菌としては *E. coli* NIHJ を用い, mecillinam として, 血清中濃度は血清希釈標準直線により, また, その他の体液中および組織内濃度は buffer 希釈標準直線により算出した。

健康成人における血中濃度, 尿中排泄

健康成人に空腹時に投与した際の血中濃度では吸収は比較的速やかで, 投与後 1 時間に最高値に達し, 投与後 4~6 時間後にはほぼ血中からは消失した。50 mg, 100 mg, 200 mg および 400 mg 投与の際の最高血中濃度

Fig. 1 血中濃度

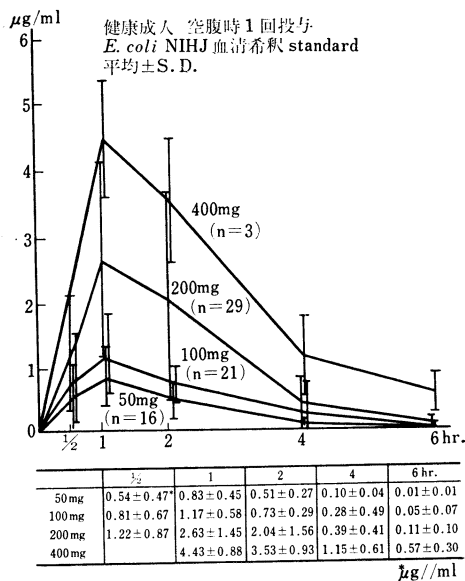


Table 1 尿中排泄
健康成人 空腹時 1 回投与
E. coli NIHJ
buffer 希釈 standard

投与量 (mg)	例数	0~2 %	2~4 %	4~6 %	6~6 hr.
50	16	32.0	13.0	5.0	50.0% (34.2~75.0)
100	21	28.0	10.7	2.5	41.2 (22.7~64.4)
200	29	32.0	14.5	3.1	49.6 (33.5~77.5)
400	3	24.9	15.9	7.7	48.5

は各々 $0.83 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$ ($n=16$), $1.17 \pm 0.58 \mu\text{g/ml}$ ($n=21$), $2.63 \pm 1.45 \mu\text{g/ml}$ ($n=29$) および $4.43 \pm 0.88 \mu\text{g/ml}$ ($n=3$) であり, dose response が認められた。また, その際の投与後 6 時間の尿中排泄率は各々 50.0%, 41.2%, 49.6% および 48.5% であった。

食事の影響について, cross over で検討した成績では, 食後投与では空腹時投与に比べ最高血中濃度が低くなるという報告と, まったく影響を受けないという報告と, 若干報告により差異が認められた。

吸収に及ぼすプロベネシッドの影響

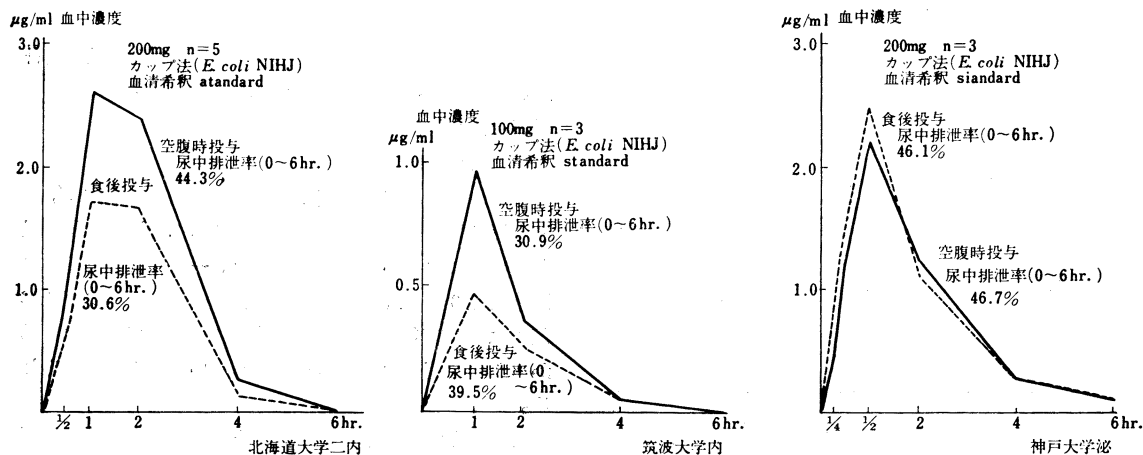
プロベネシッドの併用と非併用を cross-over で 100 mg 空腹時投与で検討した成績では, 血中濃度においてプロベネシッドを併用した場合, 最高血中濃度は $2.08 \mu\text{g/ml}$, 非併用では $1.59 \mu\text{g/ml}$ と, 併用の場合, 非併用より若干高くなった。尿中排泄において大きな影響が

Table 2 胆汁中濃度

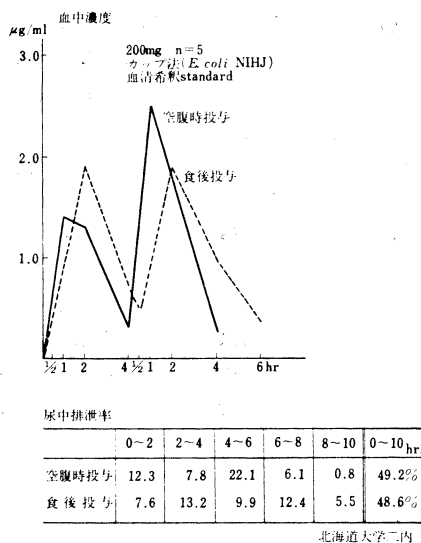
施設	投与量 (mg)	血 中 濃 度 (μg/ml)						胆 汁 中 濃 度 (μg/ml)						備 考						
		1/2	1	2	2 ¹ / ₂	3	4	6	8 hr.	1/2	1	1 ¹ / ₂	2		2 ¹ / ₂	3	4	5	6	8 hr.
日本大 三外	300		0.43	2.51			1.14				7.0		6.6			4.2	3.0		0.37	51 才 ♂
	200		1.8	1.2			0.92	0.11				1.5 19.5(G)								45 才 ♂ (G) : Gallbladder bile
	200		3.1	2.1			1.1	0.62				0.54 0.39(G)								51 才 ♂
	200		1.6	1.4			1.0	0.88				1.8 14.4(G)								65 才 ♀
	200		4.6	1.2			0.37	0.06				0.57 0(G)								49 才 ♀
浜松医療 センター 外	100		0.76 ±0.39	0.90 ±0.46			0.27 ±0.23	0.07 ±0.04	0.33 ±0.02		4.03 ±0.79		3.80 ±1.47			1.62 ±1.42	0.41 ±0.07	0.10 ±0.02		5例での PVMC 100 mg. AM-PC 250 mg の cross-over
	250 (AMPC)		1.89 ±0.85	2.79 ±0.49			1.60 ±0.46	0.44 ±0.20	0.09 ±0.10		0.46 ±0.78		1.87 ±2.08			0.84 ±0.79	0	0		
東京共済 内	200	0.70	2.25		2.45					2.60	1.15			4.00						54 才 ♀ 200mg, 400mg cross-over I.I. 6 ALP 12.5 ALP 375 GOT 20 GPT 16 LDH 73
	400	0.05	6.25		2.60					0.10	0.55			3.10						
	200	0	1.10	4.60		4.75				0	0.20		2.00	3.00						76 才 ♀ 200mg, 400mg cross-over I.I. 45 T. T. 2 Z. T. T. 2 ALP 30.2 LAP 42 GOT 22 GPT 14 LDH 105
	400	2.70	6.65	7.35		6.25				1.35	2.70		5.10	6.25						
福岡大 一外	200	0.7	1.15	0.7			0.3	0.1	0		0		0.35		3.05	2.1		0.05		44 才 ♂ I. Bil 0.9 GOT 22 G-PT 21 ALP 10.3 LAP 230 BUN 11
	200	0.05	0.6	0.95			2.15	3.45	1.15		0		0		0.4	0.7		2.85		71 才 ♀ T. Bil 3.7 GOT 28 G-PT 21 ALP 42.9 LAP 689 BUN 30
大阪市立 大 二外	50	0	0.11	1.55			0.95			1.15			0.7							42 才 ♀
	50	0.8	1.45	1.30			0.44			2.0			2.1			1.1				56 才 ♂
	50									0			0.18			0				59 才 ♂
	50									0.09						0		0.18		69 才 ♀
	50									0.3						0.09		0.28		31 才 ♂
	100	0.06	0.13	0.74				0.65					0.7			1.3		1.05		42 才 ♀
	100			4.5			0.56			0			0.2			0				59 才 ♂
	100			3.10						0			1.2			0.65				69 才 ♀
100			1.25						0.25			0.2			0.15				31 才 ♂	

Fig. 2 食事の影響

a. 空腹時投与, 食後投与の cross-over (1回投与)



b. 空腹時投与, 食後投与の cross-over (2回投与)



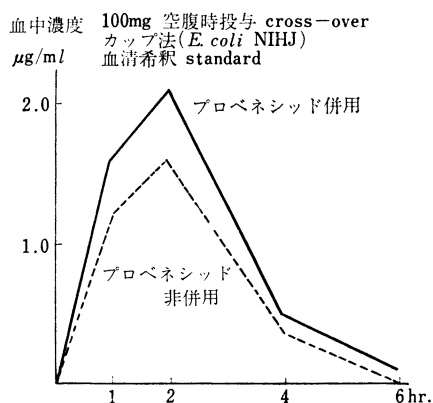
あり、投与後6時間の尿中排泄率はプロベネシッドを併用した場合 28.0%, 非併用の場合 62.7% と、併用の場合、非併用に比べ約 1/2 に減少した。

腎機能障害患者における血中濃度, 尿中排泄

腎機能障害の程度によるが慢性腎不全患者 (Ccr 14

ml/min.) の場合, 50 mg 空腹時投与で検討した成績では最高血中濃度は 3.94 $\mu\text{g/ml}$ と健康成人に比べ約 3 倍となり, かつ持続時間が長くなった。また投与後6時間の尿中排泄率は 12.7% と健康成人に比べ約 1/4 に減少した。

Fig. 3 プロベネシッドの影響



尿中排泄率

	0-1	1-2	2-4	4-6	0-6 hr.
プロベネシッド併用	7.7	5.5	11.1	3.7	28.0%
プロベネシッド非併用	4.4	22.6	26.8	8.9	62.7%

東京慈恵会医科大学 上田内

胆汁中排泄

非常にバラツキは大きく一定の傾向はつかみにくい。傾向としては ABPC に類似している可能性も考えられるが、なお検討を要するものと思われる。

臍帯血、羊水、乳汁移行

臍帯血、羊水への移行は1回投与ではあまり良好ではなかった。しかし 3~4 回連続投与した際は、かなりの移行がみられ羊水濃度が臍帯血濃度を上回った例もあった。また1回投与ではまったく乳汁移行が認められなかった。

ラットにおける組織内濃度

ラットで経口投与時の組織内濃度を検討した成績では投与後すみやかに組織移行が認められ、投与後30分~1時間で最高値に達し、その濃度は肝>腎>血>肺の順であった。

まとめ

本剤は経口投与し吸収は比較的速かつ良好であり、dose response も認められる。

尿中への移行もよい。

胆汁中への移行については、かなりバラツキがみられ、この点本剤の胆道感染症への応用に対してなお検討を必要とするものと思われる。

その他の点についてもとくに問題点は認められなかった。

Pivmecillinam 臨床成績

石 神 襄 次

神戸大学泌尿器科

Pivmecillinam の臨床評価は泌尿器科 424 例、内科 102 例、外科・産婦人科 114 例の合計 640 例について検討が行なわれた。

1) 泌尿器科

単純性急性尿路感染症 255 例での有効率が 93.3%、単純性慢性尿路感染症 32 例の有効率は 81.3% で単純性尿路感染症には高い有効性を認めた。一方、複雑性急性尿路感染症 9 例では 77.8%、複雑性慢性尿路感染症 126 例では 45.1% の有効率で単純性に比較して有効率が低かったのは疾患の難治性を反映しているものと考えられる。

投与量と臨床効果との関係をみると単純性尿路感染症では1回 50 mg 1 日 3~4 回でよく、複雑性尿路感染症では1回 50 mg~200 mg を1日 3~4 回投与しているが、疾患の重症度の差もあり dose-response がはっきりしなかった。

起炎菌別効果では *E. coli* には 93.8%、*Kleb. pneumoniae* 42.4%、*Enterobacter* 75%、*Proteus* sp. 80.8% の有効率を得た。一方、グラム陽性菌では *St. aureus* 78%、*St. epidermidis* 100%、*St. faecalis* 50% の有効率であった。

2) 内科

膀胱炎 63 例中 76.7%、腎盂腎炎 18 例中 50%、呼吸器感染症 11 例中 63.6%、胆道感染症 8 例中 12.5% の有効率であった。

投与量と臨床効果との関係をみると、尿路感染症では1回 50 mg~100 mg 1 日 3~4 回が多く dose response がみられた。胆道・呼吸器感染症では dose response がはっきりしなかった。

起炎菌別効果では *E. coli* 75.7%、*Kleb. pneumoniae* 75.0%、*Proteus* sp. 44.4% の有効率であった。

3) 外科・産婦人科

尿路感染症 42 例中 71.4%、胆道感染症 17 例中 52.9%、創傷、皮膚、軟部組織感染症 47 例中 68.0% の有効率であった。

投与量は1回 50~100 mg 1 日 3~4 回が多く、有効率はほぼ同じであった。

起炎菌別効果では *E. coli* 88.9%、*Kleb. pneumoniae* 50%、*Proteus* sp. 80%、*St. aureus* 100%、*St. epidermidis* 75% であった。

4) ABPC ディスク感受性と臨床効果

E. coli に対する ABPC ディスク感受性と臨床効果との関係を見るとディスク感受性にかかわらず pivmecillinam の効果がみられた。すなわち、図表に示すとおり、*E. coli* のばあい、ABPC に対しディスク感受性からの起炎菌についても総合効果において 87.1% の有効率が認められており、本剤は ABPC 耐性菌にも有効と考えられる。

5) 副作用

消化器症状が主で発現例数は 640 例中 26 例 (4.1%) であった。発疹は 3 例 (0.5%) で比較的少なかった。一般臨床検査値では赤血球減少、GOT, GPT, AI-P の上昇が少数例で報告されている。

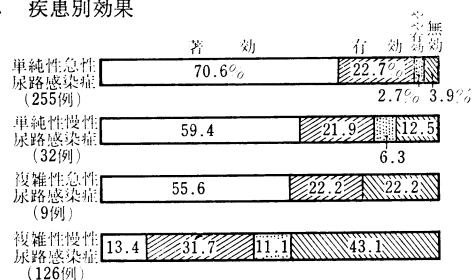
6) Pivmecillinam に対する評価

以上の成績から Pivmecillinam の評価をまとめると次のようになる。

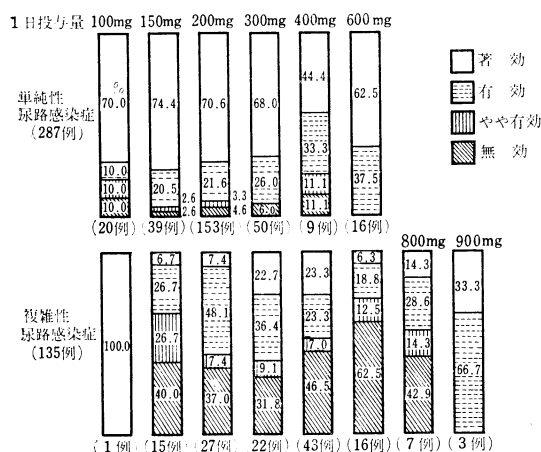
(1) *E. coli* に対する効果がきわめて高い。また、

泌尿器科

1. 疾患別効果



2. 投与量別効果

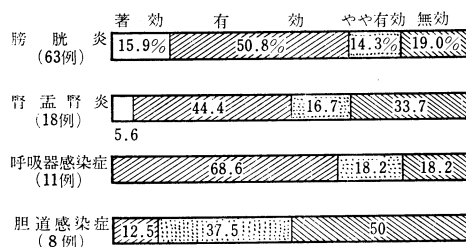


3. 起炎菌別効果

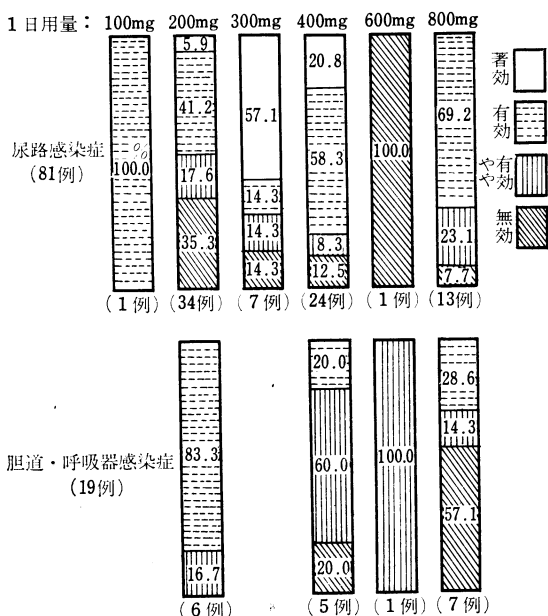
起炎菌	陰性化	減少	不変	有効率 (%)
<i>St. aureus</i>	10	1	3	11/14 78
<i>St. epidermidis</i>	22	6	0	28/28 100
<i>St. faecalis</i>	0	3	3	3/6 50
小計	32	10	6	42/48 87.5
<i>E. coli</i>	216	12	15	228/243 93.8
<i>Kleb. pneumoniae</i>	14	0	19	14/33 42.4
<i>Enterobacter</i>	8	4	4	12/16 75.0
<i>Citrobacter</i>	3	1	0	4/4 100
<i>Proteus spp.</i>	18	3	5	21/26 80.8
<i>Ps. aeruginosa</i>	1	2	14	3/17 17.6
<i>Serratia</i>	1	0	4	1/5 20.0
その他のグラム陰性菌	9	2	4	11/15 73.3
小計	270	24	65	294/359 81.9
混合感染	2	1	2	3/5 60.0
合計	304	35	73	339/412 82.3

内科

1. 疾患別効果



2. 投与量別効果



3. 起炎菌別効果

起炎菌	陰性化	減少	不変	有効率 (%)
グラム陽性菌	3	1	0	4/4 100
<i>E. coli</i>	23	5	9	28/37 75.7
<i>Kleb. pneumoniae</i>	11	1	4	12/16 75.0
<i>Enterobacter</i>	1	2	0	3/3 100
<i>Proteus</i> spp.	4	0	5	4/9 44.4
その他のグラム陰性菌	1	0	0	1/1 100
小計	40	8	18	48/66 72.7
混合感染	2	6	6	8/14 57.0
合計	45	15	24	60/84 71.4

3. 起炎菌別効果

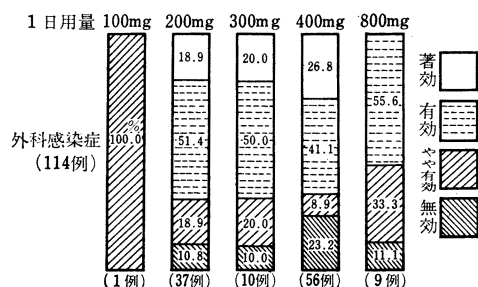
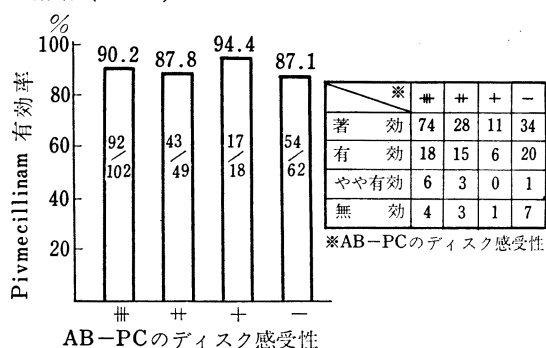
起炎菌	陰性化	減少	不変	有効率 (%)
<i>St. aureus</i>	4	0	0	4/4 100
<i>St. epidermidis</i>	2	1	1	3/4 75
その他のグラム陽性菌	1	0	2	1/3 33
小計	7	1	3	8/11 72.7
<i>E. coli</i>	31	1	4	32/36 88.9
<i>Kleb. pneumoniae</i>	3	0	3	3/6 50
<i>Enterobacter</i>	1	1	0	2/2 100
<i>Citrobacter</i>	0	0	1	0/1 0
<i>Proteus</i> spp.	4	0	1	4/5 80
<i>Ps. aeruginosa</i>	0	0	1	0/1 0
小計	39	2	10	41/51 80.3
混合感染	2	3	4	5/9 55.6
合計	48	6	17	54/71 76.0

外科・産婦人科

1. 疾患別効果

疾患名	著効	有効	やや有効	無効	有効率 (%)
尿路感染症	16	14	3	9	30/42 71.4
胆道感染症	3	6	5	3	9/17 52.9
術後創感染症	0	6	0	3	6/9 66.7
皮下膿瘍	2	9	3	2	11/16 68.8
感染性粉瘤	0	4	1	0	4/5 80.0
腹膜炎	0	2	2	0	2/4 50.0
療瘡	1	2	1	0	3/4 75.0
癰	2	2	0	0	4/4 100.0
乳腺炎	0	1	2	0	1/3 33.3
腸瘻	0	1	0	2	1/3 33.3
蜂窩織炎	0	1	1	0	1/2 50.0
子宮付属器炎	0	3	0	0	3/3 100.0
その他	0	1	1	0	1/2 50.0
計	24	52	19	19	76/114 66.6

2. 投与量別効果

ABPC のディスク感受性と Pivmecillinam の臨床効果 (*E. coli*)

Proteus, *Klebsiella*, *Enterobacter* にも効果がみられる。

(2) 抗菌力, 殺菌作用は菌量の影響をうける。

(3) 形態学的にはフィラメント状にならず丸くぼろじゅんする。

(4) 基礎的には他のペニシリン, セファロスポリンとの間に併用効果がある。

(5) ABPC, AMPC 耐性菌にも効果がみられる。

(6) 本剤の主な適応は尿路感染症であり, とくに単純性尿路感染症には1日 150~200 mg 投与で充分な効果がある。また, 複雑性慢性尿路感染症では1日 300~400 mg 投与の必要なこともある。このように本剤の特徴は従来のペニシリン剤に比して投与量が少ないところにある。

(7) 忍容性は良好で副作用は比較的少ない。

なお, 赤血球減少, GOT, GPT 上昇などが報告されている。