

Bacmecillinam (KW-1100) の臨床的検討

松本光一・山岡澄夫・山根至二・真下啓明

東京厚生年金病院内科

Mecillinam (MPC) の ethoxycarbonyloxyethyl ester 誘導体である KW-1100 を 13 例の患者に投与し、臨床的検討を行った。投与法は 1cap 40 mg および 80 mg を 1 日 2 cap, 分 2, あるいは 1 日 3cap, 分 3 で内服した。投与期間は 5~21 日間であった。

臨床的効果は、腎盂腎炎著効 1 例、有効 1 例、やや有効 2 例、無効 2 例、急性膀胱炎やや有効 2 例、慢性膀胱炎有効 1 例、無効 2 例であった。

他に不明熱 1 例と腎盂腎炎の疑い 1 例に投与を行ったが、後者では 80 mg×3, 1.5 日にて薬疹の出現をみ、中止した。治療効果判定を行った 11 例では、特に副作用はなく、臨床検査値にも異常は認めなかった。

KW-1100 は、Astra 社で合成された MPC の ethoxycarbonyloxyethyl ester 誘導体であり、経口投与後、腸管粘膜内の esterase により、3 位の ester 部分が加水分解され MPC となり抗菌力を発揮する。また従来の MPC 誘導体比し、腸管よりの吸収効率が高く、その治療効果が期待される薬剤である^{1,2)}。

I. 対象および投与方法

対象症例は、昭和 57 年 7 月から 58 年 6 月までの当院外来および入院中の患者 13 名で、男 5 名、女 8 名、年齢は 19 歳~81 歳であった。

疾患診断名は、急性腎盂腎炎 3 例、慢性腎盂腎炎 3 例、急性膀胱炎 2 例、慢性膀胱炎 3 例であり、他に不明熱 1 例、腎盂腎炎の疑い 1 例であった。8 例に何らかの基礎疾患ならびに合併症を認めた。また 2 例が尿道カテーテル留置例であった。

KW-1100 の投与法は、11 例に 1 cap 80 mg を毎食後 1 日 3 回、計 240 mg, 1 例に 80 mg を朝夕 2 回、計 160 mg, 1 例に 1 cap 40 mg を毎食後 1 日 3 回、計 120 mg の内服であった。

臨床効果判定は、臨床症状および臨床検査所見の改善を基準とし、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階にて判定した。副作用に関しては、自他覚症状、血液、尿ならびに肝機能、腎機能に関する検索を行い判定した。

II. 成績

臨床成績は、Table 1 に全症例の一覧表を Table 2 に臨床検査値を示した。全体の有効率は、有効までを含めると、27.3% (3/11), やや有効までを含めると 63.6% (7/11) であった。

症例 9 は不明熱患者に対する投与例であり、症例 13 は腎盂腎炎の疑いの患者であったが薬疹の出現をみた例

で、両者とも臨床効果判定からは除外したが、副作用の判定例に含めた。

以下、個々の症例につき、経過の概要につき記す。

症例 1 81 歳、女、慢性膀胱炎。

脳硬塞にて長期臥床の患者で尿道カテーテル留置中、発熱、尿混濁あり、尿培養にて *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* を 10^7 /ml 認め、KW-1100, 80 mg×3×5 days 投与、解熱するも尿所見、培養の改善はなかった。

症例 2 64 歳、男、慢性膀胱炎。

パーキンソン症候群の患者で尿道カテーテル留置中、尿培養にて *E. coli*, *P. aeruginosa* を 10^7 /ml 認め、KW-1100, 80 mg×3×5 days 投与を行ったが、尿所見の改善なく、*E. coli* より *S. faecalis* への菌交代を認めた。

症例 3 72 歳、男、慢性膀胱炎。

排尿痛より、尿培養にて *E. coli* を 10^5 /ml 認め、KW-1100, 80 mg×3×7 days 投与し、菌消失を認めた。

症例 4 64 歳、女、急性腎盂腎炎。

左腰部痛、発熱、頻尿を主訴に、尿沈渣にて赤血球 20~30/hpf, 尿培養にて *P. mirabilis* を 10^8 /ml 認め、KW-1100, 80 mg×3×6 days 投与により臨床症状の消失、尿沈渣の改善をみた。

症例 5 40 歳、女、急性腎盂腎炎。

横断性脊髄炎による神経因性膀胱のある患者で Steroid 剤服用中、膿尿、発熱あり、尿培養にて *E. coli* を 10^7 /ml 以上認め、KW-1100, 80 mg×3×5 days 投与するも無効であった。

症例 6 45 歳、男、慢性腎盂腎炎。

脳硬塞、糖尿病性無力性膀胱あり、Insulin 使用中の患者、微熱、食思不振出現、尿培養にて *S. aureus* を 10^6 /ml 以上認め、KW-1100, 80 mg×3×7 days 投与によ

Table 1-1 Clinical results with KW-1100 therapy

No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Catheter	Treatment			Isolated organisms	Pyuria	Evaluation	Side effect
						Dose (mg/day)	Duration (day)	Total (mg)				
1	81 F	40	Chronic cystitis	Cerebral infarction Bronchial asthma	+	80×3	5	1,200	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i> >10 ⁷	## ↓ +	Poor	(-)
2	64 M	45	Chronic cystitis	Parkinsonism	+	80×3	5	1,200	<i>E. coli</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	## ↓ +	Poor	(-)
3	72 M	45	Chronic cystitis	(-)	(-)	80×3	7	1,680	<i>E. coli</i> >10 ⁵ ↓ <i>E. coli</i> <10 ²		Good	(-)
4	64 F	45	Acute pyelonephritis	(-)	(-)	80×3	6	1,440	<i>P. mirabilis</i> 10 ³ ↓ 不明 10 ³	- ↓ -	Good	(-)
5	40 F	43	Acute pyelonephritis	Myelitis Neurogenic bladder	(-)	80×3	5	1,200	<i>E. coli</i> >10 ⁷ ↓ <i>E. coli</i> >10 ⁵	## ↓ -	Poor	(-)
6	45 M	53	Chronic pyelonephritis	Cerebral infarction Adynamic bladder (D.M.)	(-)	80×3	7	1,680	<i>S. aureus</i> >10 ⁵ ↓ <i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	## ↓ +	Fair	(-)
7	54 F	41	Chronic pyelonephritis	(-)	(-)	80×3	6	1,440	<i>E. coli</i> >10 ⁵ ↓ <i>E. coli</i> <10 ²	- ↓ -	Excellent	(-)

Table 1-2 Clinical results with KW-1100 therapy

No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Catheter	Treatment			Isolated organisms	Pyuria	Evaluation	Side effect
						Dose (mg/day)	Duration (day)	Total (mg)				
8	28 F	52	Acute pyelonephritis (Acute cystitis)	(-)	(-)	80×2	6	960	<i>Klebsiella</i> <i>S. epidermidis</i> ↓ <i>S. epidermidis</i> 10 ⁵	+ ↓ -	Fair	(-)
9	19 M	60	Fever of unknown origin	Chronic renal insufficiency Mitral configuration	(-)	40×3	5	600	?	- ↓ +	Unknown	(-)
10	63 M	60	Chronic pyelonephritis	D.M.	(-)	80×3	15	3,600	<i>E. coli</i> ↓ <i>E. coli</i> 10 ⁴	## ↓ ##	Poor	(-)
11	75 F	53	Acute simple cystitis	D.M.	(-)	80×3	21	5,040	<i>S. faecalis</i> 10 ⁴ ↓ <i>S. faecalis</i> 10 ³	1~3 ↓ ±	Fair	(-)
12	50 F	57	Acute simple cystitis	Eosinophilia collagend	(-)	80×3	10	2,400	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> ↓ <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> 10 ⁴ <i>S. epidermidis</i>	+ ↓ ±	Fair	(-)
13	23 F	45	Pyelonephritis	(-)	(-)	80×3	1.5	400	<i>E. coli</i> 10 ⁴ ↓	1~5 ↓	Unknown	Eruption

り自覚症状の改善をみたが、尿培養では *S. epidermidis* 10⁴/ml へ菌交代を認めた。

症例 7 54 歳，女，慢性腎盂腎炎。

発熱，悪寒，右腰部痛，頻尿を主訴に，尿培養にて *E. coli* を 10⁵/ml 以上認め，KW-1100, 80mg×3×6 days 投与により治癒した。

症例 8 28 歳，女，急性腎盂腎炎。

急性膀胱炎症状の後，発熱，腰部痛あり，尿培養にて *Klebsiella, S. epidermidis* を 10⁵/ml 以上認め，KW-1100, 80 mg×2×16 days 投与を行い，6 日目の尿培養にて *S. epidermidis* 10⁵/ml, 13 日目に菌の陰性化をみた。

症例 10 63 歳，男，慢性腎盂腎炎。

糖尿病を有する患者で，排尿痛，CRP 陽性化あり，尿培養にて *E. coli* を 10⁵/ml 以上認め，KW-1100, 80mg×3×15 days 投与を行ったが，症状の改善はあるも，尿培養にて *E. coli* 10⁴/ml が続いた。

症例 11 75 歳，女，急性膀胱炎。

糖尿病を有する患者で，頻尿あり，尿培養にて *S. faecalis* を 10⁴/ml 認め KW-1100, 80 mg×3×21 days 投与により，臨床症状の速かな消失あるも，尿培養にて *S. faecalis* をひき続き認めた。

症例 12 50 歳，女，急性膀胱炎。

膠原病，好酸球増多症にて Steroid 剤投与中の患者で，排尿痛，残尿感あり，尿培養にて *E. coli, S. epidermidis* 10⁵/ml 以上の混合感染を認め，KW-1100, 80 mg×3×10 days 投与にて自覚症状の改善をみるも，尿培養にて *S. faecalis* の出現をみた。

症例 9 は，慢性腎不全，僧帽弁閉鎖不全症の患者で，発熱あり KW-1100 を投与したが，自覚的に不変であった。また症例 13 は，発熱，尿培養にて *E. coli* 10⁴/ml を認め，KW-1100 を投与開始するも，計 400 mg 服用にて薬疹の出現にて中止をした。

Table 2 Laboratory data

No.	RBC (×10 ⁴)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (×10 ³)		Baso.		Eosi.		Neut.		Lym.		Mono		Platelet (×10 ⁴)		GOT (K _u)		GPT (K _u)		AI-P (KAu)		BUN (mg/dl)		Cr. (mg/dl)		
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B			
1	417	394	11.5	10.8	33.4	33.4	42	48	0	0	1	4	72	76	16	1	4	19.0	19.3	18	12	7	8	9.3	7.1	12	9	0.70	0.73		
2	494	471	14.2	13.3	44.0	42.6	86	70	2	1	1	1	54	63	39	4	5	28.6	28.3	19	10	14	15	10.1	8.0	10	9	0.75	0.88		
3	434	496	11.9	12.5	35.2	37.7	55	65	0	0	1	1	40	53	53	6	3	43.0	35.0	40	27	13	10	13.5	12.5	12	18	1.0	1.40		
4	410	457	11.3	13.2	33.4	39.7	37	30	1	2	1	1	54	44	36	8	6	22.2	27.0	16	19			5.9	6.6	17	21	0.70	0.82		
5	463	509	12.1	11.8	40.2	40.8	149	75	0	0	0	0	88	63	10	22	2	15	24.2	23.5	19	17			9.7	8.2	8	4	0.68	0.73	
6	499	503	13.9	15.0	43.6	46.4	69	58	0	1	3	1	49	37	41	51	7	10	32.1	30.4	27	19			7.0	6.8	17	19	1.01	0.86	
7																															
8	465	491	13.4	12.8	40.2	39.3	47	75	0	0	0	1	61	39	35	22	4	3			20	12	10	7	5.4	6.1	17	12	1.05	0.85	
9	238	214	6.6	6.2	21.0	20.6	58	65	4	0	6	8	66	72	12	15	12	5	22.7	21.6											
10	480	515	12.8	13.3	38.4	39.9	124	60	1	0	7	3	76	53	14	41	2	3	31.4	24.4	13	23	5	18	7.5	7.3	15	29	0.81	1.40	
11	389	455	10.9	12.8	33.7	37.3	47	71	0	1	3	5	38	23	55	67	4	4	20.0	21.2	31	24	18	17	6.7	6.7	17	16	1.20	0.80	
12	472	465	12.8	12.8	41.1	40.0	132	119	1	2	0	0	49	40	48	51	2	7	25.9	19.7	22	18	14	15	7.8	4.3	17	13	0.64	0.73	
13	440	455	13.3	13.1	41.3	38.5	144	122	0	0	0	1	74	79	22	17	4	3	20.1	23.2											

B : Before A : After

III. 考 按

MPC の ethoxycarbonyloxyethyl ester 誘導体である KW-1100 は、同じ MPC の pivaloyloxymethyl ester 誘導体である pivmecillinam と比較し、腸管粘膜からの吸収効率が低いことより、その治療効果が期待される薬剤である^{1,2)}。

MPC は *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp. 等の Gram(-)桿菌に対し強い抗菌力を有する。特に *E. coli* に対しては ABPC よりも強い抗菌力を持ち、ABPC 耐性株に対しても優れた抗菌力を示す。またその体内動態よりみて、尿路感染症に主適応を期待できる³⁾。

今回、KW-1100 を 13 例の患者に投与した。その臨床効果よりみて、*E. coli* による尿路感染症には有効例が多い傾向にあった。しかし糖尿病、留置カテーテルのあるもの、Steroid 剤投与中のものなどにおいては、その

効果が減ずるため、やや全体としての有効率は低かったと思われる。副作用としては、1 例に薬疹を認めた他には特に問題なく、臨床検査値には異常は認めなかった。

以上より、KW-1100 は *E. coli* 等による尿路感染症において安全性の高い有用な薬剤であり、1 日 80 mg×3 の投与が適当と思われた。

文 献

- 1) JOSEFSSON, K.; T. BERGAN, L. MAGNI & B. G. PRING : Pharmacokinetics of bacmecillinam and pivmecillinam in volunteers. Eur. J. Clin. pharmacol. 23 (3) : 249~252, 1982
- 2) 山路武久 : KW-1100 (Bacmecillinam) の体内動態に関する研究。第31回日本化学療法学会西日本支部総会, 佐賀, 1983
- 3) 石神襄次 : わが国における Pivmecillinam の基礎的, 臨床的研究のまとめ。Chemotherapy 25 : 1~11, 1977

CLINICAL STUDIES ON BACMECILLINAM (KW-1100)

KOICHI MATSUMOTO, SUMIO YAMAOKA, YOSHIJI YAMANE and KEIMEI MASHIMO

Department of Internal Medicine, Tokyo Koosei-nenkin Hospital

Mecillinam is the active form of bacmecillinam (KW-1100), and it shows a remarkable antibacterial activity against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii* and *Enterobacter*.

To evaluate the therapeutic efficacy of KW-1100, it was orally administered to 13 patients with urinary tract infections at a daily dose of 120 mg to 240 mg in three divided doses.

The clinical efficacy was excellent in one, good in two, and fair and poor respectively in four cases. As the side effect of KW-1100, drug eruption was observed in one case.