

KW-1100 の尿路感染症に対する臨床的検討

田村 正和・中川 勝・螺良 英郎
徳島大学医学部第3内科

新しく開発されたペニシリン系抗生剤 KW-1100 の尿路感染症に対する有用性について検討した。

外来, 入院を含む14例(急性膀胱炎9例, 慢性膀胱炎3例, 慢性腎盂腎炎1例, 尿管・回腸・皮膚吻合術後尿路感染症1例)に本剤を1回40~80 mg, 1日3~4回, 4~21日間, 経口投与した。3例を除く11例について臨床効果判定を行い, 著効2例, 有効5例, やや有効1例, 無効3例, 有効率63.6%であった。

8例について細菌学的検討が行われ, うち, *E. coli*, *K. pneumoniae* を主たる起炎菌とする6例に除菌がみられ, 他2例には, 菌交代1例, 不変1例であった。ABPCに耐性を示す *E. coli*, *K. pneumoniae* の各1例も除菌された。菌交代を含め, 本剤投与後, *S. faecalis* の出現が多く認められた。

副作用は, 12例について検討され, 全例に認めなかった。また, 臨床検査成績上も, 明らかに本剤に起因すると考えられる異常値は認めなかった。

KW-1100(Bacmecillinam)はAstra社(スウェーデン)で新しく開発されたペニシリン系抗生剤でその構造式をFig. 1に示す。グラム陰性菌, とくに *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *Enterobacter* に対して, 他のペニシリン系抗生剤よりも優れた抗菌力を有し, また, *E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては, ABPC耐性菌に対しても交叉耐性を示さないといわれている^{1,2)}。今回, 我々は, 尿路感染症例に本剤を投与し, その臨床効果, 細菌学的効果, 副作用等について検討する機会を得たので報告する。

I. 対 象

対象患者は, 昭和57年12月より昭和58年6月までの間に, 徳島大学第3内科を受診した, 外来および入院患者12例である。2例が終了1週後に同一菌種による再発を認めたため2回投与されたので延べ14例で集計した。年齢は, 20歳から75歳までで, 男性3例, 女性11例であった。そのうち, 明らかな基礎疾患を有するものは10例であり, ネフローゼ症候群, パンチ氏病, 再生不良性貧血を伴う神経因性膀胱, 橋本氏病, 糖尿病, 慢性関節リウマチ, 粟粒結核, 多発性骨髄腫を併う膀胱癌

術後であり, そのうち, 4例はステロイド剤の投与を長期にうけていた。感染病態別にみると, 急性膀胱炎9例, 慢性膀胱炎3例, 慢性腎盂腎炎1例, 回腸・尿管瘻形成術後感染症1例であった。

II. 投 与 方 法

投与は経口投与で, 40~80 mgを1日3~4回投与した。40mg×4回1例, 80mg×3回8例, 80mg×4回5例であった。投与期間は4日から21日間で, 総投与量は, 960~6720 mgであった。

臨床効果の判定は, 尿路感染症薬効評価基準を参考とし, 自覚症状, 他覚的所見, 細菌学のおよび臨床検査成績等より, 総合判断し, 著効(Excellent), 有効(Good), やや有効(Fair), 無効(Poor)の4段階に分類した。

III. 成 績 (Table 1)

症例5, 7は, 再受診しなかったため, また, 症例9は投与前の尿細菌培養にて菌陰性のため, 効果判定対象より除外した。効果判定し得た11症例についてみると, 著効2例, 有効5例, やや有効1例, 無効3例であった。著効, 有効を含めた有効率は63.6%であった。

分離菌種別にみると, 症例2に *K pneumoniae*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, 症例3に *E. coli*, 症例4に *E. coli*, *P. aeruginosa*, 症例8に *E. coli*, 症例10に *E. coli*, *E. agglomerans*, 症例13に *E. coli* が検出され, これらはいずれも除菌された。

また, 投与前, 菌検索が行われ, 投与中も菌陰性であった症例6では投与後 *S. faecalis* (10⁷/ml) が出現し

Fig. 1 Chemical structure of KW-1100

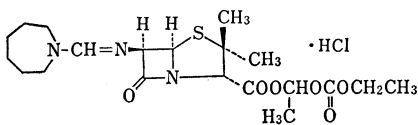


Table 1 Clinical results of KW-1100

	Sex, Age	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Daily dose (total)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1. Y. O.	F. 20y.o.	Acute cystitis	—	?	40 × 4 (1120)	Fair	?	—
2. K. I.	F. 24y.o.	Acute cystitis	—	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	80 × 3 (1680)	Good	Eradicated	?
3. Y. K.	F. 75y.o.	Chr. pyelonephritis	Nephrose syndrome	<i>E. coli</i>	80 × 3 (3360)	Good	Eradicated	—
4. I. Y.	F. 74y.o.	Acute cystitis	Banti syndrome	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	80 × 3 (3360)	Good	Eradicated	—
5. U. O.	F. 60y.o.	Acute cystitis		<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	80 × 3 (?)	?	?	?
6. M. T.	M. 60y.o.	Chr. cystitis	Aplastic anemia Neurogenic bladder	?	80 × 3 (3360)	Poor	?	—
7. T. K.	F. 55y.o.	Acute cystitis	Hashimoto disease	<i>E. coli</i>	80 × 3 (1680)	?	?	—
8. T. K.	F. 55y.o.	Acute cystitis	Hashimoto disease	<i>E. coli</i>	80 × 3 (1680)	Good	Eradicated	—
9. H. H.	M. 67y.o.	Acute cystitis	Miliary tbc	?	80 × 3 (960)	?	?	—
10. T. K.	F. 71y.o.	Chr. cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> <i>E. agglomerans</i>	80 × 4 (2240)	Good	Eradicated	—
11. K. F.	F. 38y.o.	Chr. cystitis		γ -streptococcus	80 × 4 (2240)	Poor	Replaced (<i>S. epidermidis</i>) (<i>S. faecalis</i>)	—
12. T. N.	F. 57y.o.	Acute cystitis	Rheumatoid arthritis	<i>E. coli</i>	80 × 4 (2240)	Excellent	?	—
13. T. N.	F. 57y.o.	Acute cystitis	Rheumatoid arthritis	<i>E. coli</i>	80 × 4 (4480)	Excellent	Eradicated	—
14. S. M.	M. 67y.o.	Chr. urinary tract infection	Bladder tumor (post operation) Multiple myeloma	<i>K. oxyloca</i>	80 × 4 (6720)	Poor	Unchanged	—

Table 2 Laboratory finding before and after treatment with KW-1100

Case No.	RBC ($\times 10^4$ /cmm)	WBC (/cmm)	PI ($\times 10^4$ /cmm)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Eosinophil (/cmm)
1	B 472	10000	29.7	12	7	4.8	10	0.8	50
	A 427	6800							
2	B 493	5600	25.8	20	18	7.9	15	0.7	
	A								
3	B 370	9500	43.5	28	24	5.1	24	1.2	0
	A 347	5800	37.5	31	25	5.0	19	1.0	58
4	B 399	2400		29	17	8.9	12	1.0	
	A								
5	B 440	7900	32.7	17	18	7.6	19	0.9	
	A								
6	B 232	1900	2.0	36	30	5.7	16	0.8	
	A 153	1700	1.5	147	353	6.2	20	0.7	
7	B 479	9500	36.2	28	26	10.1	10	0.8	0
	A								
8	B		3	36	37	9.9			
	A								
9	B 460	3400	26.3	22	13	9.8	7	0.6	170
	A 424	2500	34.0						
10	B 440	5100	29.4	24	21	13.7	8	0.6	
	A 401	4600	24.5	18	15	11.9	10	0.5	
11	B 398	7800	23.3	20	19	4.8	17	0.9	
	A 393	7800	24.0	21	15	4.6	23	0.9	
12	B 457	9200	23.3	149	115	12.2	24	1.1	
	A								
13	B 471	6800	21.3	143	144	10.6	27	1.2	
	A								
14	B 283	5800	41.7	15	16'	16.9	24	1.7	
	A 280	5000	33.5	14	9	12.8	32	2.2	

B: Before, A: After

た。また投与前、尿細菌培養陰性であった症例9では、投与後 *S. faecalis* (10^3 /ml)、症例11では、投与前 *r-streptococcus* (10^5 /ml) から *S. faecalis*, *S. epidermidis* (10^8 /ml) が出現した。更に症例14では、*K. oxytoca* は除菌されず、新たに *P. aeruginosa*, *P. maltophilia*, *S. faecalis* (10^8 /ml) の出現を認め、本剤投与後 *S. faecalis* への菌交代、もしくは、新たな出現が多く認められた。

なお、投与前分離菌のうち MIC を測定し得た症例は Table 3 に示してあるが、症例2の *K. pneumoniae*、症例12の *E. coli* は、いずれも ABPC に耐性であったが、

本剤投与にて除菌された。

また、投与量による効果の差は、自験例では認めなかった。

無効症例について呈示する。

症例 6 60才、男。再生不良性貧血で加療中、昭和57年4月、Herpes Zoster 感染により神経因性膀胱となり、以後尿路感染症を繰り返していた。昭和57年12月、再発し、PIPC が投与され、軽快していたが、再度発熱、培養は実施されなかったが、尿検査にて細菌尿を認め本剤を投与する。投与開始後2日

Table 3 MIC of isolated organisms

Case	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		MPC		ABPC		CEX		PPA	
		10^8 *	10^6 *	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6
2. K. I.	<i>K. pneumoniae</i>	0.39	0.2	>100	25	3.13	3.13	3.13	1.56
	<i>S. epidermidis</i>	>100	>100	6.25	6.25	>100	>100	100	100
	<i>S. faecalis</i>	>100	>100	0.78	0.78	50	50	>100	>100
3. Y. K.	<i>E. coli</i>	0.05	≤ 0.025	1.56	1.56	1.56	1.56	0.78	0.78
4. I. Y.	<i>P. aeruginosa</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	12.5	12.5
	<i>E. coli</i>	0.1	0.1	3.13	1.56	3.13	1.56	0.78	0.78
7. T. K.	<i>E. coli</i>	0.1	0.1	3.13	3.13	3.13	3.13	1.56	1.56
12. T. N.	<i>E. coli</i>	3.13	0.78	>100	>100	12.5	6.25	0.78	0.78
14. S. M.	<i>K. oxytoca</i>	1.56	0.78	50	25	6.25	3.13	3.13	1.56

* Inoculated size of isolated organisms (/ml)

目の尿細菌培養では菌は認めなかったものの、3日目、6日目の尿より *S. faecalis* をそれぞれ $10^8/\text{ml}$, $10^7/\text{ml}$ 認め、また、発熱も認めるようになったため無効とした。

症例 11 38才、女。気管支喘息、胃潰瘍にて入院中、自覚症状を欠くも、頻回に細菌尿〔カテーテル尿にて、*γ-streptococcus* ($10^6/\text{ml}$), *micrococcus* ($10^7/\text{ml}$) 等] を認め、微熱も出現するため、慢性膀胱炎として本剤を投与する。投与後、微熱持続、尿中細菌は *γ-streptococcus* ($10^5/\text{ml}$)、から *S. faecalis*, *S. epidermidis* ($10^3/\text{ml}$) と菌交代したため、無効とした。

症例 14 67才、男。昭和57年12月、膀胱癌にて膀胱全摘術、尿管・回腸・皮膚吻合術を受けた症例であるが、術後、尿路感染症を頻回に併発、また、多発性骨髄腫の合併が認められた。58年3月、微熱出現、尿検査より尿路感染症が疑われ、本剤投与する。投与前の尿細菌培養にて *K. oxytoca* ($10^7/\text{ml}$) が、投与後も、細菌尿は持続し、投与開始後5日目 *K. oxytoca*, *E. coli* ($10^7/\text{ml}$)、13日目 *K. oxytoca*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. faecalis* ($10^7/\text{ml}$) 終了後、*K. oxytoca*, *P. aeruginosa*, *P. maltophilia*, *S. faecalis* ($10^6/\text{ml}$) を認め無効とした。

IV. 副作用 (Table 1, 2)

投与後来院しなかった症例2, 5を除く、他の12症例については、副作用を認めなかった。

また、臨床検査成績では、症例11に投与中 BUN の軽度上昇を認めたが、クレアチニンには異常は認められ

なかった。症例6にトランスアミナーゼの上昇 (GOT: $36 \rightarrow 147$, GPT: $30 \rightarrow 353$) を認めたが、本症例は、以前より頻回の輸血を受け、また、慢性肝炎の既往があるため、本剤との因果関係は明らかにできなかった。なお、本症例は中止後、約1か月で正常化した。また、同一例である症例12, 13でトランスアミナーゼの異常が認められたが、本剤投与前より上昇しており、投与後も悪化は認められなかった。

症例14は、アルカリフォスファターゼ、BUN、クレアチニンの異常が認められるが、重篤な基礎疾患を有しており、そのためと考える。

V. 考察

新しく開発されたペニシリン系抗生剤 KW-1100 の尿路感染症に対する有用性について検討した。効果判定可能な11症例において、著効2例、有効5例、やや有効1例、無効3例、有効率は63.6%であった。

細菌学的検討が8例について行われ、6例に除菌、1例に菌交代が認められた。除菌された6例の主たる起炎菌は、*E. coli*, *K. pneumoniae* であり、一方、菌交代を生じた例では、*γ-streptococcus* であった。また、ABPCに耐性を示す *E. coli*, *K. pneumoniae* の各1例は、いずれも除菌され、本剤の特長が現れていると考える。

また副作用は、経過観察し得なかった2例を除き、全例に認められなかった。臨床検査成績上も、明らかに本剤に起因すると考えられる異常値は認めなかった。

以上より、本剤は、各種尿路感染症にその特長に基づいて使用すれば、有用な抗生剤と考える。

文 献

1) 山路武久, 他: KW-1100 (Bacmecillinam) の体内動態に関する研究—ヒトにおける吸収, 排泄について。第31回日本化学療法学会西日本支部総会,

佐賀, 1983

2) 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 EVALUATION OF KW-1100 IN URINARY TRACT INFECTIONS

MASAKAZU TAMURA, MASARU NAKAGAWA and EIRO TSUBURA

Internal Medicine, School of Medicine, University of Tokushima

The usefulness of the newly developed penicillin antibiotic KW-1100 in urinary tract infections was determined.

KW-1100 was orally administered in doses of 40 to 80 mg, 3 to 4 times a day for 4 to 21 days to 14 out-or inpatients (9 with acute cystitis, 3 with chronic cystitis, one with chronic pyelonephritis and one with post-ureteroileodermostomic urinary tract infection). Of the 11 evaluable cases, 2 had excellent response, 5 showed good and one showed moderate response, while 3 had no benefit. The rate of good response was 63.6%.

Bacteriological assessment was done in 8 patients.

Eradication of principal infecting bacteria including *E. coli* and *K. pneumoniae* were seen in 6 patients and replacement of the initial pathogen with other species in one patient, but no bacteriological changes in one patient. ABPC-resistant *E. coli* and *K. pneumoniae* each detected in a patient were also eradicated. After treatment with KW-1100, *S. faecalis* appeared in some patients newly or as the replaced bacteria.

Adverse reactions occurred in none of the 12 patients examined. Abnormal laboratory findings obviously attributable to KW-1100 were not noted either.