

KW-1100 (Bacmecillinam) の臨床的検討

沢江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄

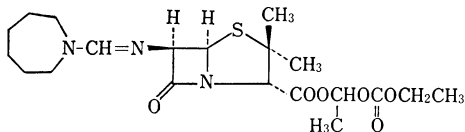
九州大学医療技術短大部, 医学部第一内科

新しく開発された経口用ペニシリン系抗生物質 mecillinam の prodrug である KW-1100 (bacmecillinam) について臨床的検討を行った。

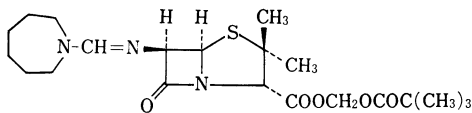
急性膀胱炎 5 例, 慢性膀胱炎 4 例, 慢性腎盂腎炎 1 例の計 10 例に, KW-1100 1 日 120~240 mg, 3~22 日間使用し, 著効 4 例, 有効 5 例, 無効 1 例であり, 有効率は 90% であった。無効例は *S. faecalis* による慢性腎盂腎炎例であり, KW-1100 の投与によっても尿中細菌が陰性化しなかった。有効例は *S. epidermidis* による 1 例を除くと *E. coli* によるものであり, そのうちの 3 例は他菌種との複数菌感染であったが, 8 例では除菌され, 1 例ではごく少数のグラム陽性菌に菌交代した。副作用はとくに認められなかったが, 1 例で GOT, GPT の軽度上昇が認められた。これらのことから KW-1100 は尿路感染症に対して有用な薬剤であると考えられる。

KW-1100 (Bacmecillinam, 以下 BMPC と略) は, 新しく開発された経口用のペニシリン系抗生物質 mecillinam (MPC) の prodrug であり, Fig 1(a) に示すような構造のものである。すなわち, 広域スペクトラムを有するが, とくにグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力をもつ MPC の 3 位の carboxyl 基に ethoxycarboxonyloxyethyl 基がエステル結合したものである¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of KW-1100 (bacmecillinam) and pivmecillinam



(a) bacmecillinam



(b) pivmecillinam

本剤はすでに繁用されている Fig. 1(b) に示す MPC の同様な prodrug である pivmecillinam (PMPC) に比して吸収が良好であるといわれている¹⁻³⁾。同時に, エステル部分は ampicillin の prodrug である bacampicillin (BAPC) のものと同じで, 代謝されると炭酸ガスとエチルアルコールとアセトアルデヒドと毒性の少ないものとな

るといわれている⁴⁾。

そこで, われわれも内科領域における尿路感染症を対象として BMPC を臨床応用して, その臨床効果と副作用の有無について検討したので報告する。

I. 対象および方法

九州大学第一内科外来患者の膀胱炎 9 例, 腎盂腎炎 1 例の計 10 例の尿路感染症に BMPC を使用した。投与方法は 1 回 40 mg あるいは 80 mg を 1 日 2~3 回, 主として 80 mg を 1 日 3 回, 8 時間毎に内服させた。投与期間は 3~22 日間で, 急性症には 7 日以内の投与を原則とした。

臨床効果の判定は, 頻尿, 排尿痛, 残尿感などの自覚症状, 膿尿および細菌尿, 末梢血の白血球数や CRP などの臨床検査成績等の推移に基いて行った。すなわち, 5 日以内に自覚症状が消失し, 膿尿と細菌尿の消失および臨床検査成績の正常化が認められたとき「著効」とし, 自覚症状, 膿尿は消失したが細菌学的効果や臨床検査成績の改善がやや不十分で, 6 日以上投与が必要であったときを「有効」とし, 自覚症状, 膿尿と細菌尿, 臨床検査成績の改善が認められなかったとき「無効」とした。また, 細菌尿については, 薬剤中止から 1 週間以上経過して再検し, 再発のないことを確認するのを原則とした。

副作用の有無については, BMPC 投与前後の症状をよく聞くとともに, 投薬によって生じたと考えられる症状の有無について確認した。また, 血液学的検査や血清生化学的検査を投薬前後に施行し, 検査値の異常の有無を観察した。

II. 成績

九州大学第一内科外来患者の尿路感染症に BMPC を

Table 1 Results of Cases Treated with BMPC

Case No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms (cfu/ml)	Antibiotics given before	Dosis of BMPC(mg×d)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1	M. I.	19	F	45	Acute cystitis	—	<i>E. coli</i> (10^8) <i>S. epidermidis</i> (10^8)	—	240 × 3	Excellent	Eradicated	—
2	Y. Y.	33	F	43	Acute cystitis	—	<i>S. epidermidis</i> (10^8)	NA3.0g×7d	240 × 4	Excellent	Eradicated	—
3	K. K.	27	F	47	Acute cystitis	Pregnancy	<i>E. coli</i> ($>10^8$)	—	120 × 4	Excellent	Eradicated	—
4	S. H.	43	F	55	Acute cystitis	—	<i>E. coli</i> ($>10^8$)	CEX2.0g×2d	240 × 8	Excellent	Eradicated	—
5	K. M.	44	F	46	Acute cystitis	SLE	<i>E. coli</i> ($>10^8$)	—	120 × 14	Good	Eradicated	—
6	T. Y.	67	F	50	Chronic cystitis	Aplastic anemia	<i>E. coli</i> ($>10^8$) (<i>E. aerogenes</i>)	—	240 × 7	Good	Eradicated	—
7	K. T.	55	F	66	Chronic cystitis	Hypertension	<i>E. coli</i> (10^4)	—	240 × 7	Good	Eradicated	—
8	K. M.	73	F	45	Chronic cystitis	Hypertension Cholelithiasis, DM	<i>E. coli</i> ($>10^8$)	—	240 × 12	Good	Eradicated	—
9	S. T.	68	F	48	Chronic cystitis	Constipation	<i>E. coli</i> (10^8) <i>S. aureus</i> (10^7)	—	240 × 8 160 × 14	Good	Diminished (<i>S. faecalis</i> , <i>S. epidermidis</i>)	—
10	A. T.	47	F	54	Chronic pyelonephritis	HOCM	<i>S. faecalis</i> ($>10^8$)	—	120 × 14 240 × 5	Poor	Persisted	—

Table 2 Laboratory Findings of Cases Treated with BMPC

Case No.	Name	Age	Sex	Hemanalysis						ESR (1 st /2 nd)	CRP	Liver function						Renal function						Urinalysis						
				Hb	RBC	Ht	WBC	N(%)	E(%)			Th	GOT	GPT	ALP	LDH	TP	A/G	T.Bil.	BUN	Creat.	Na	K	Cl	Prot.	Sug.	Pyuria			
1	M.I.	19	F	13.1 13.2	436 411	39.5 38.4	4,200 7,700		65		16.9 25.7	3/11 5/15	-	13 12	12 11	48 46	180 160	7.3 7.1	1.8 1.8	0.7 0.9	14 15	0.9 0.9	142 141	4.6 4.7	105 104	-	-	-	±	
2	Y.Y.	33	F	11.5 12.5	409 423	34.7 35.8	5,900 5,900	2 1	59 52	27.0 29.1	6/20 16/38	-	17 17	14 11	58 57	209 193	7.6 7.4	1.9 1.7	0.5 0.7	13 9	1.1 0.9	139 139	4.6 4.2	104 103	-	-	-	+	-	
3	K.K.	27	F	12.7 13.5	473 435	45.3 37.7	8,500 10,900	1 1	76	29.8 13/39	14/41	±	19	21	38	203	6.3	1.3	0.2	8	0.5	138	4.1	105	+	±	-	-	+	-
4	S.H.	43	F	14.0 14.2	484 464	41.9 42.6	11,000 7,600	0 0	87 84	21.7 30.5	13/30 15/25	-	21 18	10 4	58 54	203 197	9.0 8.6	1.2 1.3	0.7 0.6	13 11	0.9 0.9	142 142	4.6 4.0	102 105	-	-	-	-	+	-
5	K.M.	44	F	13.8 13.2	438 409	42.2 41.7	9,000 5,600	74 75	1	38.6	22/51 39/89	3+ 3+	15 14	7 7	68 75	224 195	6.5 7.5	1.1 1.0	0.4 0.3	13 18	0.7 0.6	143 143	2.8 3.6	103 106	+	-	-	-	+	-
6	T.Y.	67	F	15.1 14.8	448 487	46.9 46.4	3,700 3,400	69 84	1	25.6 28.3	2/5	-	38 43	49 73	128 108	314 298	6.4 6.0	1.6 1.5	0.5 0.4	10 10	1.1 1.1	147 145	4.8 3.9	91 106	±	-	-	+	-	
7	K.T.	55	F	13.3 14.1	440 503	38.5 43.2	6,500 7,900	58	1		17/40	2+	25 28	31 36	81 93	185 209	7.3 7.6	1.7 1.5	0.3 0.4	12 16	0.8 0.8	150 148	3.3 3.4	105 107	±	-	-	+	-	
8	K.M.	73	F	13.3 13.4	408 412	38.0 38.4	5,600 5,500	51 65	0	9.1 9.6	9/30 15/28	-	83 93	103 111	123 118	197 218	7.7 8.0	1.0 1.1	0.4 0.7	16 16	0.8 0.9	141 144	3.6 4.3	103 109	-	-	±	+	+	-
9	S.T.	68	F	11.5 10.7	391 341	34.7 30.4	13,800 4,300	81 56	2	48.0 32.6	100/126 38/82	8+ 2+	30 39	51 29	142 91	394 274	7.5 7.8	0.8 1.1	0.4 0.4	47 14	1.5 0.8	137 137	3.6 4.2	93 102	±	-	-	+	-	
10	A.T.	47	F	13.1 11.4	448 387	37.3 38.3	9,400 8,300	50 51	2	39.9 33.7	32/73 15/45	1+ -	22 19	14 17	89 81	201 171	7.2 6.8		0.3 0.4	28 27	1.6 1.7	137 140	5.1 5.0	103 110	+	+	-	-	±	±

使用したが、その症例は Table 1 に示すように19歳から73歳、平均48歳の女子10例で、急性膀胱炎5例、慢性膀胱炎4例、慢性腎盂腎炎1例であった。何らかの基礎疾患を有するものは5例で、再生不良性貧血、全身性エリテマトーデス、糖尿病など易感染性疾患のあるものが3例で、その他に高血圧症や特発性心筋症があった。

起炎菌と考えられたものは *E. coli* が8例と多く、そのうちの1例には *E. aerogenes* が少数混在しており、他の2例は菌数が2,000/mlと少なく、しかも *S. epidermidis* あるいは *S. aureus* が同時に検出された。残りの2例は *S. epidermidis* と *S. faecalis* によるものが1例ずつであった。

BMPC の使用量は1日120~240 mg, 3~22日間で、総使用量は480~4,160 mgであった。また、BMPC投与前に他の抗生剤が使用されていたものが2例あり、NAとCEXであった。

臨床効果は著効4例、有効5例、無効1例であり、有効以上の有効率は90%と良好であった。細菌学的効果は8例、80%で菌消失し、1例で *E. coli* は減少したものの、他の菌種 (*S. faecalis*, *S. epidermidis*) が少数ながら認められた。また、*S. faecalis* の1例では起炎菌が残存した。臨床検査成績では Table 2 に示すように、膿尿は全例消失したが、1例に白血球増多が認められ、3例にCRPの陰性化の認められないものがあつたが、1例は基礎疾患のSLEによる変化で、1例は十分改善してきた途中であると考えられた。

副作用としては、自覚症状には何ら認められなかったが、臨床検査成績で Table 2 に示すように、GOT, GPTの軽度上昇が1例に認められた。

III. 考 察

新しく開発されたMPCのprodrugであるBMPCは水に溶けやすく、しかも脂溶性が強いために、腸管での吸収がよく、すでに市販されている類似薬のPMPCよりも高い血中MPC濃度が得られるといわれている。それでもBMPC 80 mgの空腹時内服で1時間後に約1.7 µg/mlの比較的低いピーク値で、半減期は約1時間である¹⁾。このときの尿中回収率は6時間後までで約55%で、尿中MPC濃度が5~200 µg/mlであると報告されている。また、食事によって影響され、ピーク値が低下し、しかも内服後2時間にピークに達するといわれる。しかし、AUCには変化なく、尿中回収率はむしろよく

なるとも報告されている。

一方、MPCの抗菌力はグラム陽性球菌には劣るものの、尿路感染症の主要な病原菌である *E. coli* には極めて強力な抗菌力があり、しかもABPC, AMPC耐性株にも抗菌力が示され、MICが12.5 µg/ml以下がほぼ100%である。同時に、*K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp. にも12.5 µg/ml以下が80%で、*C. freundii* は70%と優れた抗菌力がある^{1),5)}。

これらの抗菌力およびMPCの吸収・排泄の状況から尿路感染症に対して有用であると考えられており⁶⁾、われわれも外来患者の尿路感染症を対象としてBMPCの使用を試みた。その結果、膀胱炎9例、腎盂腎炎1例の計10例にBMPC 1日120~240 mg, 3~22日間投与し、著効4例、有効5例、無効1例、有効率90%と良好な成績が得られた。これら有効例の中にはNA無効例、CEX投与例が各1例含まれていた。起炎菌も外来の急性症を対象としたため、大部分が *E. coli* によるもので、*S. epidermidis* の1例でも有効であった。しかし、*S. faecalis* による腎盂腎炎例では除菌できず無効であった。副作用として自覚症状では全く認められず、臨床検査成績で1例にGOT, GPTの軽度の上昇がみられたが、本症例は胆石症があり、元来肝機能の障害されている例であり、とくに問題となる程のものではなかった。以上のことから、急性の尿路感染症を中心に使用した場合、有用な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) KW-1100 (Bacmecillinam) 概要。協和醗酵工業。1982
- 2) JOSEFSSON, K.; T. BERGAN, L. MAGNI, B. G. PRING & D. WESTERLUND: Pharmacokinetics of Bacmecillinam and Pivmecillinam in Volunteers. Eur. J. Clin Pharmacol. 23: 249~252, 1982
- 3) 山路武久, 他8名: 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回日本化学会西日本支部総会, 佐賀, 1983
- 4) 副島林造: ペニシリンプロドラック。臨床と細菌 11: 56~61, 1984
- 5) 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
- 6) 齊藤 厚, 他26名: KW-1100 (Bacmecillinam) の抗菌力ならびに内科領域における臨床評価成績。第31回日本化学療法学会西日本支部総会, 佐賀, 1983

CLINICAL STUDIES ON KW-1100 (BACMECILLINAM)

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, and YUKIO KUMAGAI

School of Health Sciences and The First Department of Internal Medicine, Faculty of
Medicine, Kyushu University

Clinical studies were performed on KW-1100 (bacmecillinam), a new prodrug of mecillinam. Ten UTI cases consisting of 5 patients with acute cystitis, 4 with chronic cystitis, and one with chronic pyelonephritis were treated with KW-1100 in daily doses of 120-240 mg for 3-22 days. Clinical effect was excellent in 4 patients, good in 5, and poor in one. Its efficacy rate was 90%. A case with chronic pyelonephritis due to *S. faecalis* did not respond to the therapy, and the causative organism persisted. Eight strains of *E. coli* and one of *S. epidermidis* were eradicated by KW-1100, but the colonization of gram-positive cocci was observed in a case. No side effect was observed, but a slight elevation of GOT and GPT was seen in a case with cholelithiasis.