

尿路感染症を場とする KW-1100 (Bacmecillinam) の 基礎的・臨床的研究

松本 慶蔵・永武 毅・力富 直人・宇塚 良夫
原田 知行・大石 和徳・坂本 翊・渡辺貴和雄
長崎大学熱帯医学研究所内科

Bacmecillinam (KW-1100) は胃腸管で吸収されて mecillinam となる prodrug である。グラム陰性桿菌に対する抗菌力がすぐれ、同系統の pivmecillinam よりも胃腸管からの吸収が良いとされている。そこで本剤の尿路感染症における位置づけを目的として研究を行なった。

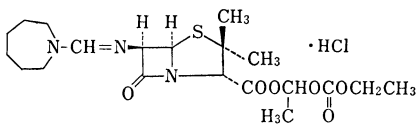
本剤の 50% MIC は大腸菌, セラチア, プロテウス・ミラビリス, インドール陽性プロテウスの 4 菌種ともに 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

急性単純性膀胱炎 17 症例, 急性腎盂腎炎 5 症例, 慢性膀胱炎 6 症例の計 28 症例に本剤を 1 回量 40 mg, 80 mg および 160 mg を 1 日 2~4 回食後投与した。臨床効果は急性単純性膀胱炎 100%, 急性腎盂腎炎 100%, 慢性膀胱炎 17% で, 尿路感染症 28 症例全体の有効率は 82% であった。臨床的副作用はなく, 2 症例にトランス・アミナーゼ値の上昇をみたが, いずれも軽度で, 特に 1 例は基礎疾患の関与が大きいと考えられるものであった。

本剤は急性尿路感染症に有用であり, 安全性も高い薬剤と考えられた。

今日, 感染症治療は起炎菌の変遷と宿主要因の変化およびそれに対応した β -lactam 剤を中心とする抗生剤開発の隆盛とも相俟って大きく変貌してきた^{1,2)}。起炎菌としてのグラム陰性菌の増加はここ十年間の感染症全般にみられる傾向であり, 弱毒菌感染症も宿主免疫能の低下や環境条件の変化によって各方面から近年増加しているとされている。Astra 社 (スウェーデン) で開発された bacmecillinam (1'-ethoxycarbonyloxyethyl 6 β -[(hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)-methyleneamino]-penicillanate hydrochloride) (以下 BMPC) (Fig. 1) は胃腸管で吸収されて mecillinam として作用する prodrug である。mecillinam は大腸菌などのグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示すことが既に知られており, 私共は尿路感染症由来起炎菌の MIC を測定し, 併せて尿路感染症を対象に本剤の有用性を明らかにすることを目的として研究を行なった。

Fig. 1 Bacmecillinam (KW-1100)



1'-ethoxycarbonyloxyethyl 6 β -[(hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)-methyleneamino]-penicillanate hydrochloride

I. 方 法

以下の測定で bacmecillinam (BMPC) は mecillinam (MPC) と当モルの力価で表示した。

1. 尿路病原菌に対する抗菌力

昭和58年1月から12月の1年間に長崎大学熱帯医学研究所内科および関連2施設を受診した尿路感染症患者尿より, 定量培養にて $10^5/\text{ml}$ 以上に分離され, 病原性の明確な大腸菌 (*E. coli*) 17株, セラチア (*Serratia* sp.) 20株, プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*) 10株, インドール陽性プロテウス (Indol (+) *Proteus*) 19株の計 66 株に対する抗菌力を化学療法学会標準法に準じ MIC を測定した。

接種菌液は Muller Hinton (以下 M. H.) broth [BBL] を用い 37°C, 18時間培養後同一の液体培地にて $10^6/\text{ml}$ に希釈して作製した。

感受性測定培地は M. H. agar [BBL] を用い, タイピング・アパラーツ D 型 [武藤器械] にて被検菌液を接種し, room air, 37°C, 18時間培養にて MIC を測定した。

2. 臨床効果ならびに副作用の検討

昭和 57 年 1 月から昭和 58 年 12 月 までの 2 年間に長崎大学熱帯医学研究所内科 および 関連 2 施設を受診した外来, 入院患者のうち急性単純性膀胱炎 17, 急性腎盂腎炎 5, 慢性膀胱炎 6 症例の計 28 症例に本剤を投与し, 臨床効果ならびに副作用を検討した。投与量は 1 回量 40mg の 1 日 3 回を 7 症例に 40mg の 1 日 4 回を 1 症例,

80mg 1日2回1症例, 80mgの1日3回が最も多く17症例, 160mgの1日3回投与を2症例といずれも食後投与した。

全症例において, 本剤投与前, 投与後に可能な限り培養検体を採取し, 起炎菌の消長を調べ, 尿沈渣所見, 自・他覚所見の改善および臨床検査所見の改善から UTI 研究会の薬効評価基準にて判定した。

また, 全症例で副作用, 検査値異常の有無を検討した。

Fig. 2 MICs of KW-1100 and other antibiotics against urinary tract pathogenic *E. coli* (17strains)

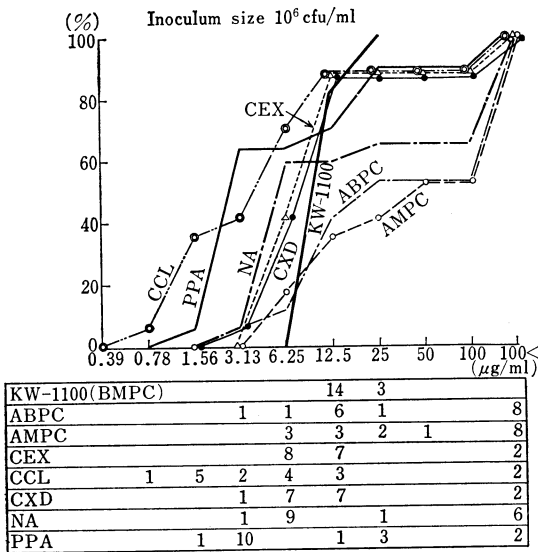
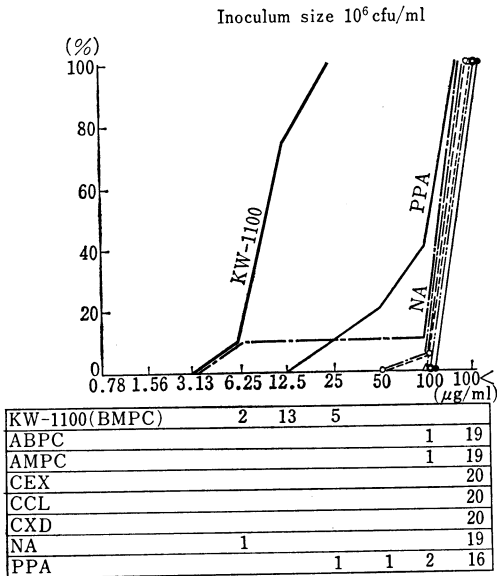


Fig. 3 MICs of KW-1100 and other antibiotics against urinary tract pathogenic *Serratia* species (29strains)



II. 成績

1. 尿路病原菌に対する抗菌力

1) *E. coli* (Fig. 2)

本剤の50% MICは12.5 μg/mlであり, 他の経口ペニシリン剤, セフェム剤およびピリドンカルボン酸系抗菌剤にはいずれも100 μg/ml以上の高度耐性株が存在した。

2) *Serratia* sp. (Fig. 3)

Fig. 4 MICs of KW-1100 and other antibiotics against urinary tract pathogenic *Proteus mirabilis* (10strains)

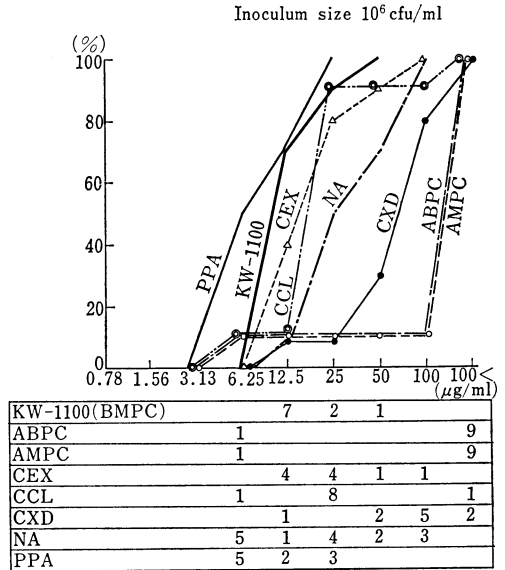
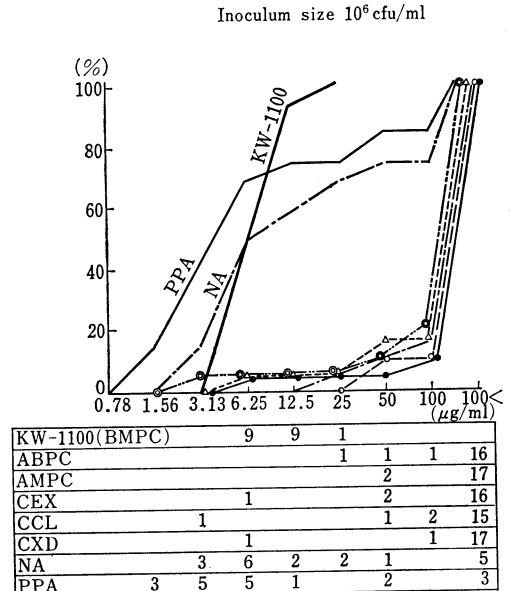


Fig. 5 MICs of KW-1100 and other antibiotics against urinary tract pathogenic Indol (+) *Proteus* (19strains)



セラチアグループ 20 株に対する本剤の 50% MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であったが、経口ペニシリン剤、セフェム剤やビロドナルカルボン酸系抗菌剤のそれは 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

3) *Proteus mirabilis* (Fig. 4)

本剤の 50% MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であったが、PPA を除き 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が存在した。

4) Indol (+) *Proteus* (Fig. 5)

本剤の 50% MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であったが、他の経口 β -lactam 剤のほとんどは 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。

2. 臨床検討成績

本剤で治療を行なった尿路感染症 28 症例の概要を Table 1 に、臨床検査成績を Table 2 に示す。

1) 臨床効果 (Table 3)

急性単純性膀胱炎 17 症例では著効 12, 有効 5 で有効率 100% であった。また急性腎盂腎炎 5 症例でも著効 3, 有効 2 で有効率 100% であり、この両者では著効率も 70%, 60% ときわめてすぐれた成績が得られた。一方、慢性膀胱炎 6 症例に対しては有効 1, やや有効 1 および無効 4 症例であり、有効率も 16.7% であった。複雑性尿路感染症として急性腎盂腎炎と慢性膀胱炎を合わせた 11 症例での有効率は 54.5% となった。

2) 細菌学的効果 (Table 4)

尿の採取できなかつた症例はなく、28 症例すべてに尿定量培養を施行したが、起炎菌を推定し得たのは 26 症例 (92.9%) であった。25 症例は単独菌であり、*E. coli* が最も多く 15 症例で、その他 *E. faecalis* 1, *P. aeruginosa* 1, *E. aerogenes* 2, *C. freundii* 1, *P. mirabilis* 2, *P. vulgaris* 1, *P. rettgeri* 1 であった。1 症例に *E. coli* + *E. faecalis* の混合感染があり、交代菌出現がみられたのは症例 No. 28 での γ -*Streptococcus* のみであった。各菌種別の細菌学的効果を Table 4 に示した。細菌学的に無効であったのは *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. mirabilis* と *E. aerogenes* に各 1 例がみられたのみで、初回起炎菌として検出された *E. coli* 16, *E. faecalis* 2, *S. marcescens* 1, *C. freundii* 1 はすべて除菌され、*P. mirabilis* 1 と *E. aerogenes* 1 も細菌学的に有効であった。

3) 症例と検討

以下に本剤に特徴的であった 2 症例についての概略を示す。

症例 No. 19 K. S., 53 歳, 女, 急性腎盂腎炎 (Fig. 6)

昭和 52 年より高血圧症にて近医入院中であった。昭和 58 年 5 月 31 日より発熱及び腰痛出現, 6 月 1 日 39°C 台発熱と嘔気, 嘔吐がみられる様になり当科来院した。

初診時, 腰痛強く, 悪寒戦慄を伴う 39.2°C の発熱があり, 尿沈渣にて白血球, 赤血球および細菌の多数であることが確認され, 直ちに腎盂腎炎の診断にて本剤 1 回量 80 mg, 1 日 3 回食後投与を開始した。投与開始翌日には排尿痛消失し, 尿回数も減少, 3 日目には尿沈渣所見の改善が確認され, 血液生化学検査での炎症所見も著明に改善した。尿細菌定量培養で *E. coli* が 10⁷/ml 検出され, 本剤の MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

症例 No. 27 K. H., 77 歳, 女, 慢性膀胱炎, 脳出血後遺症 (左半身麻痺) (Fig. 7)

昭和 56 年 3 月脳出血にて以後左半身完全麻痺出現し, 直ちに I 病院入院す。その時から排尿障害のためカテーテル留置し, 以後頻回に尿路感染を繰り返してきた。昭和 58 年 5 月 2 日より *E. coli* を起炎菌とする膀胱炎に対して PIPC が投与されて有効であったが, 5 月 25 日頃から再びカテーテル尿の沈渣で多数の白血球と桿菌がみられるようになり, 培養にて *P. mirabilis* 10⁸/ml を検出した。そこで, 本剤 1 回量 80 mg を 1 日 3 回食後投与を開始したところ, 細菌学的に有効で 37°C 台の発熱も軽快し, 脳症状のため自・他覚所見は不明瞭であったが有効と判定した。後日測定した起炎菌の *P. mirabilis* に対する本剤の MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4) 無効およびやや有効症例の検討

以下に本剤が無効であった 4 症例とやや有効であった 1 症例を検討する。

症例 No. 24 は 84 歳の女性で高血圧性心疾患として近医入院中であるが, 2~3 年前からは年に 1~3 回程度の尿路感染症を繰り返す様になった。昭和 58 年 4 月 18 日頃から頻尿となり 4 月 20 日尿沈渣で白血球, 桿菌多数を認めたため本剤の 1 回量 80 mg を 1 日 3 回食後投与を開始した。投与 7 日間で臨床症状, 細菌尿, 膿尿の改善がみられず無効と判定した。尿定量培養での *P. vulgaris* 10⁸/ml が投与前後で菌数不変であり MIC 値 50 $\mu\text{g/ml}$ の耐性株であった。

症例 No. 25 は 68 歳, 女性で昭和 56 年 11 月脳梗塞にて入院, カテーテル留置し, 以後頻回に尿路感染を繰り返す様になった。昭和 58 年 5 月 11 日発熱等はみられなかったが, 尿検にて白血球および桿菌が多数みられる様になり, 炎症反応 (白血球増多, CRP 2+, 赤沈亢進など) を認め本剤の 1 日 80 mg 1 日 3 回の食後投与を開始した。7 日間の投与でも細菌尿, 膿尿改善せず, 炎症反応も不変で無効であった。尿培養では *P. mirabilis* 10⁸/ml が検出され, 菌数も投与前後で不変であった。本症例の場合 MIC を測定し得なかつたが, これまでも β -lactam 剤を多用しており, 本剤耐性菌であると推定された。

症例 No. 26 は 84 歳, 男性で過去 3 回目の脳梗塞でほ

Table 1-1 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1100

Case No.	Sex Age B.W.	Diagnosis Complications	Treatment			Symptoms			Bacteriuria (/ml)	Evaluation	Side effect
			Daily dose	Days	Total dose (mg)	Pain on urination	Pollakisuria	Pyuria			
1	F 83 41	Acute simple cystitis Uterus cancer	40×3	4	480	(-) ↓ (-)	(-) ↓ (-)	± ↓ (-)	<i>E. coli</i> 10 ⁶ ↓ (-)	Good	(-)
2	F 47 58	Acute simple cystitis Hypertension, cholelithiasis	40×3	5	600	± ↓ (-)	+ ↓ (-)	± ↓ (-)	<i>E. coli</i> 10 ⁶ ↓ (-)	Excellent	(-)
3	F 42 52	Acute simple cystitis (-)	40×3	7	840	+ ↓ (-)	+ ↓ (-)	± ↓ (-)	<i>E. coli</i> 10 ⁷ ↓ (-)	Good	(-)
4	F 85 43	Acute simple cystitis Hypertension	40×3	7	840	+ ↓ (-)	+ ↓ (-)	± ↓ (-)	<i>E. coli</i> 10 ⁷ ↓ (-)	Good	(-)
5	F 63 59	Acute simple cystitis (-)	40×3	7	840	± ↓ (-)	+ ↓ (-)	± ↓ (-)	<i>E. coli</i> 10 ⁷ ↓ (-)	Excellent	(-)
6	F 73 60	Acute simple cystitis D.M.	40×3	7	840	± ↓ (-)	± ↓ (-)	± ↓ (-)	<i>C. freundii</i> 10 ⁷ ↓ (-)	Excellent	(-)
7	F 43 59	Acute simple cystitis Alcoholic hepatitis	40×4	7	1,120	± ↓ (-)	± ↓ (-)	± ↓ (-)	<i>E. coli</i> 10 ⁷ ↓ (-)	Excellent	(-)
8	F 85 58	Acute simple cystitis Hypertension	80×3	5	1,200	+ ↓ (-)	± ↓ (-)	± ↓ (-)	<i>E. coli</i> 10 ⁷ ↓ (-)	Excellent	(-)
9	F 74 40	Acute simple cystitis Hypertension	40×3	5	600	± ↓ (-)	± ↓ (-)	± ↓ (-)	<i>E. coli</i> 10 ⁷ ↓ (-)	Excellent	(-)
10	M 72 58	Acute simple cystitis Cerebral apoplexy	80×3	5	1,200	+ ↓ (-)	± ↓ (-)	± ↓ (-)	<i>E. coli</i> 10 ⁸ ↓ (-)	Excellent	(-)

Table 1-2 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1100

Case No.	Sex Age B.W.	Diagnosis Complications	Treatment			Symptoms			Bacteriuria (/ml)	Evaluation	Side effect
			Daily dose	Days	Total dose (mg)	Pain on urination	Pollakisuria	Pyuria			
11	F 43 48	Acute simple cystitis (-)	80×3	5	1,200	+	+	+	Unknown	Excellent	(-)
12	F 73 42	Acute simple cystitis (-)	80×3	5	1,200	+	+	+	<i>E. aerogenes</i> 10 ⁷ ↓ (-)	Excellent	(-)
13	F 80 55	Acute simple cystitis (-)	80×3	5	1,200	+	+	+	Unknown	Excellent	(-)
14	F 83 41	Acute simple cystitis Iron-deficiency anemia Chronic nephritis	80×3	5	1,200	+	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁸ ↓ (-)	Excellent	(-)
15	F 52 62	Acute simple cystitis Hypertension, D.M.	80×3	7	1,680	+	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁸ ↓ (-)	Excellent	(-)
16	F 78 54	Acute simple cystitis Hyperten Cardiac infarction	80×3	8	1,920	+	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁸ ↓ (-)	Good	(-)
17	M 83 63	Acute simple cystitis Hypertension Senile dementia	80×3	10	2,400	+	+	+	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ ↓ (-)	Good	(-)
18	F 84 54	Acute pyelonephritis (-)	80×3	7	1,680	+	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁷ ↓ (-) <i>E. faecalis</i> 10 ⁷ ↓ (-)	Excellent	(-)
19	F 53 66	Acute pyelonephritis Hypertension	80×3	14	3,360	+	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁷ ↓ (-)	Excellent	(-)
20	M 69 60	Acute pyelonephritis Hypertension	80×3	14	3,360	+	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁷ ↓ (-)	Excellent	(-)

Table 1-3 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1100

Case No.	Sex Age B.W.	Diagnosis Complications	Treatment			Symptoms			Bacteriuria (/ml)	Evaluation	Side effect
			Daily dose	Days	Total dose(mg)	Pain on urination	Pollakisuria	Pyuria			
21	M 79 63	Acute pyelonephritis Prostatic hyperplasia	160 × 3	7	3,360	+	+	## ↓ (-)	<i>E. coli</i> 10 ⁸ ↓ (-)	Good	(-)
22	F 82 57	Acute pyelonephritis Bladder cancer	160 × 3	7	3,360	+	+	## ↓ (-)	<i>E. faecalis</i> 10 ⁸ ↓ (-)	Good	(-)
23	M 79 68	Chronic cystitis Prostatic cancer Hypertension, Coronary insufficiency	80 × 3	7	1,680	+	## ↓ (-)	## ↓ (-)	<i>P. rettgeri</i> 10 ⁷ ↓ <i>P. rettgeri</i> 10 ⁸	Fair	(-)
24	F 84 39	Chronic cystitis Hypertension	80 × 3	7	1,680	(-)	+	## ↓ +	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁸ ↓ <i>P. vulgaris</i> 10 ⁸	Poor	(-)
25	F 68 45	Chronic cystitis Cerebral infarction, DM	80 × 3	7	1,680	(Catheter indwelt)		## ↓ +	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁸ ↓ <i>P. mirabilis</i> 10 ⁸	Poor	(-)
26	M 84 54	Chronic cystitis Cerebral apoplexy	80 × 3	8	1,920	(-)	+	± ↓ ±	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ ↓ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	Poor	(-)
27	F 77 49	Chronic cystitis Cerebral hemorrhage Chronic bronchitis	80 × 3	10	2,400	(Catheter indwelt)		## ↓ (-)	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁸ ↓ (-)	Good	(-)
28	F 62 49	Chronic cystitis Malignant thymoma	80 × 2	7	1,120	(-)	+	± ↓ ±	<i>E. aerogenes</i> 10 ⁹ ↓ <i>E. aerogenes</i> 10 ⁸ <i>γ-Streptococcus</i> 10 ⁸	Poor	(-)

Table 2-1 The results of clinical laboratory tests before and after treatment with KW-1100

No.	RBC (10 ⁶)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Thrombo. (×10 ⁴)	WBC	Eo (%)	ESR (1°)	CRP	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	S-GOT (IU/L)	S-CPT (IU/L)	AL-P (KA-U)	T-Bil (mg/dl)	LDH (U/ml)	T-P (g/dl)
1	B	339	11.0	23.6	6600	3	26	+	17.8	1.1	22	26	7.3	0.4	358	6.5
	A	326	10.6	25.7	5300	4	20	(-)	16.1	1.1	25	28	7.6	0.5	335	6.7
2	B	415	12.1	38.4	6700	1	76	N.T.	10.1	1.0	59	15	23.3	0.6	379	7.8
	A	442	13.3	33.9	3600	5	32	N.T.	9.3	1.2	41	13	24.2	0.5	193	8.4
3	B	453	13.6	28.9	7700	3	40	+	16.4	1.1	32	24	8.4	0.3	275	7.2
	A	446	13.8	27.8	4500	6	32	(-)	17.0	1.1	29	20	8.1	0.3	254	7.1
4	B	373	11.6	14.1	5400	1	11	(-)	22.2	1.4	23	15	5.2	0.3	273	6.8
	A	380	11.2	34.5	5000	1	N.T.	N.T.	23.4	1.4	23	13	5.3	0.4	283	6.8
5	B	388	13.9	36.8	7500	0	24	(-)	17.9	1.1	26	23	8.3	0.2	243	6.9
	A	389	14.0	37.2	6900	2	20	(-)	18.2	1.1	27	22	8.2	0.2	250	6.8
6	B	492	14.8	40	7600	2	36	+	18.9	1.2	29	30	7.8	0.4	302	6.5
	A	480	13.8	39.2	6600	3	18	(-)	15.6	1.1	31	33	8.0	0.4	293	6.6
7	B	450	14.8	42.8	9900	1	46	2+	18.6	1.0	40	38	8.8	0.8	364	6.9
	A	445	14.3	41.1	6200	4	25	(-)	17.6	1.0	36	33	8.7	0.6	335	6.8
8	B	374	10.6	34	5400	2	22	(-)	18.6	1.4	20	7	5.6	0.4	277	6.7
	A	380	10.8	32	4900	2	N.T.	(-)	17.2	1.2	14	7	5.4	0.3	273	6.4
9	B	354	12.6	36	8900	6	15	(-)	16	1.2	32	9	6.4	0.4	262	7.2
	A	382	13.1	38	5400	4	12	(-)	15.8	1.2	32	13	6.0	0.5	278	7.3
10	B	452	15.8	38.2	8200	1	43	+	22.0	1.2	22	18	6.7	0.3	260	7.0
	A	440	15.2	37.1	6200	2	24	(-)	18.2	1.1	24	20	6.8	0.3	272	6.7
11	B	480	14.9	43.3	6500	0	36	+	19.0	1.1	20	16	7.0	0.4	229	6.9
	A	492	15.0	45.0	5100	3	19	(-)	18.8	1.1	17	15	6.8	0.3	208	6.9
12	B	436	13.8	39.8	6600	0	30	(-)	16.8	1.0	22	20	8.1	0.6	299	7.5
	A	441	13.9	40.0	4300	1	28	(-)	17.0	1.1	21	20	8.0	0.5	287	7.3
13	B	390	13.2	39	7800	3	N.T.	(-)	22.2	1.1	29	9	6.8	0.5	281	7.3
	A	411	12.4	38	8000	3	N.T.	(-)	24.9	1.2	16	6	6.1	0.5	244	7.1
14	B	299	11	27	7500	2	28	(-)	28.1	1.7	19	5	6.5	0.3	322	6.2
	A	277	10.5	29	4100	4	10	(-)	25.8	1.6	23	8	5.9	0.3	323	6.4

Table 2-2 The results of clinical laboratory tests before and after treatment with KW-1100

No.	RBC (10 ⁶)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Thrombo. (×10 ⁴)	WBC	Eo (%)	ESR (1 st)	CRP	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	S-GOT (IU/L)	S-GPT (IU/L)	AL-P (KA-U)	T-Bil (mg/dl)	LDH (U/ml)	T-P (g/dl)
15	B 425 A 433	13.3 13.8	36.2 38.7	30.2 28.4	7800 5600	0 0	33 20	± (-)	18.9 16.3	1.1 1.1	16 18	15 16	7.8 7.7	0.2 0.2	237 224	7.0 6.8
16	B 459 A 422	14.2 13.7	42 42	31.7 37.7	7100 4700	2 5	10 12	+ (-)	16.4 11.6	1.0 0.9	26 11	8 8	4.9 5.3	0.6 0.5	302 247	6.8 6.3
17	B 358 A 385	12.8 13.0	36.3 38.8	28.7 26.6	7800 5400	2 5	28 18	+ (-)	38.3 34.6	1.7 1.7	28 25	22 24	8.1 8.2	0.5 0.4	288 279	6.6 6.8
18	B 389 A 382	13.6 13.3	39.0 38.8	32.9 33.4	9400 6500	4 6	52 22	3+ ±	19.7 18.3	1.1 1.0	24 23	19 19	6.8 6.7	0.4 0.4	224 208	7.4 7.1
19	B 480 A 476	14.3 14.4	38.8 38.5	23.8 28.4	12300 7000	0 3	72 26	2+ (-)	22.3 20.0	1.2 1.1	23 28	24 29	8.9 8.8	0.5 0.3	288 270	6.8 6.9
20	B 504 A 502	15.4 15.3	44.0 42.8	28.6 25.0	10600 5600	0 2	47 22	3+ (-)	19.8 19.3	1.1 1.1	20 24	23 26	7.0 7.1	0.3 0.3	201 226	6.6 6.8
21	B 496 A 488	15.0 14.8	46.0 45.8	36.8 35.8	11300 6500	0 4	66 34	2+ (-)	22.6 21.2	1.3 1.2	24 36	26 40	7.0 7.0	0.4 0.3	233 240	6.8 6.9
22	B 438 A 480	14.5 14.7	40.3 42.0	21.2 22.0	13500 6600	1 5	69 19	3+ (-)	20.2 18.2	1.3 1.1	32 29	28 26	7.8 7.6	0.5 0.5	293 263	7.7 6.8
23	B 272 A 287	9.5 9.8	29 29	15.2 17.9	6700 5500	3 4	30 20	(-) (-)	41.8 52.8	1.5 1.8	27 31	11 7	6.6 7.0	0.3 0.3	735 964	5.8 6.0
24	B 340 A 330	11.0 11.0	33 33	20.8 16.4	5000 4800	6 1	14 24	(-) (-)	24.1 17.5	0.9 0.8	31 29	22 22	4.7 4.5	0.3 0.3	236 206	6.0 5.5
25	B 584 A 577	16.2 16.0	41.3 40.8	27.8 34.4	9300 7400	1 4	63 62	2+ 3+	21.2 20.8	1.1 1.1	16 18	13 15	7.6 7.9	0.4 0.4	228 239	6.6 6.8
26	B 376 A 363	11.7 11.9	35 33	28.8 24.8	5700 7300	9 5	20 6	+ +	11.9 16.5	1.0 0.9	28 17	6 8	8.1 5.6	0.3 0.4	505 366	5.8 6.0
27	B 493 A 479	15.2 15.1	41.3 39.0	27.8 31.2	6800 6700	1 1	36 23	± (-)	19.8 18.7	1.2 1.1	19 20	20 20	7.3 7.3	0.2 0.2	247 205	7.0 6.8
28	B 245 A 259	7.9 8.0	21.9 23.0	21.9 18.5	14600 12000	1 4	16 6	(-) (-)	15.0 16.0	0.7 0.7	35 44	73 92	N.T. N.T.	0.6 0.5	360 377	5.5 5.4

Table 3 Overall clinical efficacy of KW-1100

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute simple cystitis	17	12	5			100
Acute pyelonephritis	5	3	2			100
Chronic cystitis	6		1	1	4	16.7
Total	28	15	8	1	4	82.1

Table 4 Bacteriological evaluation of KW-1100

Isolates	No. of strains	Bacteriological effect		% of bacteriological cure
		Eradicated	Persisted	
<i>E. faecalis</i>	2	2		100
<i>E. coli</i>	16	16		100
<i>S. marcescens</i>	1	1		100
<i>C. freundii</i>	1	1		100
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	0
<i>P. mirabilis</i>	2	1	1	50
<i>P. vulgaris</i>	1		1	0
<i>P. rettgeri</i>	1		1	0
<i>E. aerogenes</i>	2	1	1	50
Total	27	22	5	81.5

とんど寝たきりの状態で入院中である。介護は必要であるがカテーテル留置は最近はしていない。昭和57年12月初旬、尿回数増加し、12月4日尿検にて白血球は少量であるが桿菌の増多がみられたため本剤 80 mg 1日3回の投与を開始した。投与7日間で頻尿不変であり、尿培養で検出された *P. aeruginosa* 10^7 /ml も菌数不変であった。本剤に対する MIC は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上で本剤の投与対象外起炎菌と判定された。

症例 No. 28 は62歳、女性で胸部異常影精査のため昭和55年6月当科入院、検査にて悪性胸腺腫の診断がついた患者である。入院中たびたび尿路感染症や呼吸器感染症を繰り返してきたが、昭和57年1月中旬より軽度の頻尿を訴える様になった。1月18日尿検にて軽度の白血球増多と桿菌多数を認めたため、本剤 80 mg の1日2回の食後投与を開始した。尿培養にて *E. aerogenes* 10^9 /ml が検出され、投与開始3日目には *E. aerogenes* 10^7 /ml とともに γ -*Streptococcus* が出現し、7日間の投与で両菌とも不変であり、臨床的にも無効であった。本症

例は主治医が投与開始日の尿沈渣を経時的にグラム染色し定量的にも追跡したが、初回投与で菌の破壊像と一時的菌数減少がみられただけで、その後は耐性化し、さらには2菌による感染症へと進展したものであった。

症例 No. 23 は79歳、男性で2年前に前立腺癌の診断で化学療法、ホルモン療法を継続してきた患者である。最近、尿路感染を繰り返す様になってきており、昭和57年8月初旬頃から頻尿(1日20回程度)を訴え、8月5日尿沈渣で白血球と桿菌多数が認められたため本剤1回80 mg の1日3回食後投与を開始した。7日間の投与で頻尿の減少と膿尿は改善がみられたが、尿定量で検出された *P. rettgeri* は治療によっても不変 (10^7 /ml \rightarrow 10^6 /ml) であった。本症例は基礎疾患も重篤であったが本菌の MIC は $50 \mu\text{g/ml}$ で、十分な臨床・細菌学的効果が得られなかったものである。

以上、無効4症例とやや有効1症例はいずれも本剤の耐性株が起炎菌であり、繰り返し感染の症例であった。

Fig. 6 Case, 19 K. S., 53y. o., Female, Acute pyelonephritis, Hypertension

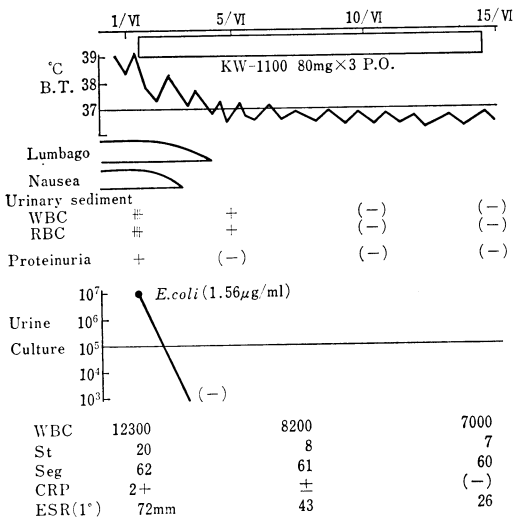
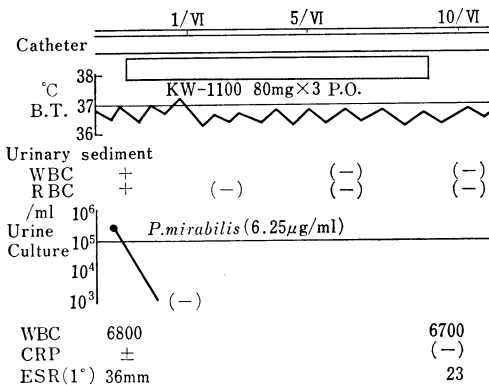


Fig. 7 Case 27, K. H., 77y. o., Female, Chronic cystitis, Cerebral hemorrhage



5) 副作用

本剤投与 28 症例での臨床的副作用は 1 例もなく、2 症例でトランスアミナーゼ値の上昇がみられた。症例 No. 21 は 79 歳、男性の急性腎盂腎炎に対して 1 回量を 160mg と増量して 1 日 3 回の投与を試みたもので、1 日投与量としては最高であった。投与終了時のトランスアミナーゼの上昇 (GOT 36 IU/l, GPT 40 IU/l) は軽度であり、投与終了後 2 週間目の再検で正常化していた。症例 No. 28 は無効症例の検討でも述べたごとく重篤な基礎疾患を有しており、本剤投与中の 1 月 25 日にも濃厚赤血球 400 ml の輸血を行なった。従って本剤投与終了時にみられたトランスアミナーゼの上昇 (GOT 35→44 IU/l, GPT 73→92 IU/l) は原疾患によるものとも考えられたが、一応投与後 2 週間目に改善がみられる (GOT 38, GPT 66 IU/l) ことから本剤による検査値異常とした。

III. 考 察

Amidinopenicillanic acid の誘導体である mecillinam³⁾ は、*E. coli* をはじめとするグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示すとされ、この prodrug としてすでに pivmecillinam (PMPC) が開発されている。Bacmecillinam は PMPC よりも吸収が良く⁴⁾、血中濃度の成績で他の経口ペニシリン剤、特に ampicillin の prodrug である talampicillin, bacampicillin と比較しても胃腸管での吸収が良好な薬剤の一つであると言える⁵⁾。また、作用機作も ampicillin と異なり、penicillin binding protein 2 に特異的に作用すると報告されており、従来の β -lactam 剤との差異についても注目されるものである。

昭和 58 年 1 月から 12 月までの 1 年間に当科および関連 2 施設を受診した尿路感染症患者由来の起炎性の明確な *E. coli*, *Serratia* sp., *P. mirabilis* および Indol (+) *Proteus* での 50% MIC はいずれも 12.5 µg/ml であり、中等度の感受性であったが、きわめて特徴的なことは本剤の MIC 幅が他剤に比べて狭く、他の経口 β -lactam 剤やピリドンカルボン酸系の高度耐性株にも比較的安定であった点である。しかし、すでに mecillinam 耐性菌の報告があり^{6,7)}、我々も実際の投与症例で *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* 等を起炎菌とする無効症例を経験し、これらはいずれも本剤耐性株であり、かつ慢性尿路感染症で繰り返し抗生剤投与が行なわれていた症例であった。しかるに急性尿路感染症では腎盂腎炎を含め、本剤は 100% の有効率を示し、細菌学的にも *E. coli* をはじめとするグラム陰性桿菌や腸球菌に対して有効であった。投与量としては急性単純性膀胱炎には 40mg 1 日 3 回の食後投与でもすぐれた成績 (著効率 57%) が得られた。また、急性腎盂腎炎には本剤の重篤性も考慮して 1 回 160 mg 1 日 3 回食後投与を 2 症例に試み有効な成績であったが、80 mg 1 日 3 回投与の 3 症例もすべて有効であり、後者がほぼ望ましい投与量と考えられた。急性尿路感染症の有効率がきわめて高かったことは本剤が他剤耐性のグラム陰性桿菌に安定な MIC 成績であったことを反映しているものと考えられ、本剤の有用性を裏付けたこととなった。先に述べた慢性尿路感染症に対する本剤の有効率が 16.7% と低いものであったことは、逆に経口剤によるかかる症例の治療の限界を示すと考えられ、本剤を含む経口抗生剤は中等症までの急性尿路感染症への first choice の薬剤として位置づけられるべきものである。

臨床的な副作用が 28 症例中 1 症例もなく、2 症例にみられたトランスアミナーゼ値の上昇はいずれも軽度であり、このうち 1 例は重篤な基礎疾患の関与が大きいと考えられたものであった。

以上より、本剤はグラム陰性桿菌を主たる起炎菌とする中等症程度までの急性尿路感染症にきわめて有用であり、副作用も少なく安全性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 五島瑳智子, 宮崎修一: 難治性感染症—その変貌と諸問題—, 起炎菌の変遷。最新医学 38: 1714~1719, 1983
- 2) 松本慶蔵: 肺感染症の診断, 最近の問題点。現代医療 15: 1684~1688, 1983
- 3) B. G. SPRATT: Comparison of Binding Properties of Two 6β -Amidinopenicillanic Acid Derivatives That Differ in Their Physiological Effects on *Escherichia coli*. Antimicrob. Agents Chemother. 11: 161~166, 1977
- 4) K. JOSEFSSON; T. BERGAN, et al: Pharmacokinetics of Bacmecillinam and Pivmecillinam in Volunteers. Eur. J. Clin. Pharmacol. 23: 249~252, 1982
- 5) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 他: 経口抗生物質の臨床応用とペネトレーションをめぐって, 呼吸器感染症。JAMA (日本語版) 2: 38~41, 1983
- 6) 小酒井 望, 小栗豊子: 最近臨床材料から分離した腸内菌細科 5 菌属に対する Mecillinam の抗菌力の Ampicillin, Amoxicillin, Cephalexin, Nalidixic acid, Pipemidic acid との比較。Jap. J. Antibiotics 32: 812~818, 1979
- 7) 岡本緩子, 前原敬悟, 他: 尿路感染症分離菌 *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter* および *Proteus* に対する経口抗菌剤の抗菌力比較。Jap. J. Antibiotics 34: 959~975, 1981

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF BACMECILLINAM (KW-1100) IN URINARY TRACT INFECTIONS

KEIZO MATSUMOTO, TSUYOSHI NAGATAKE, NAOTO RIKITOMI, TOMOYUKI HARADA,
KAZUNORI OH-ISHI, TASUKU SAKAMOTO, KIWAO WATANABE

Bacmecillinam, the 1'-ethoxycarbonyloxyethyl ester of mecillinam, is a new pro-drug of mecillinam.

Laboratory and clinical studies have been performed on bacmecillinam in order to evaluate its usefulness in urinary tract infections.

In vitro antibacterial activity of bacmecillinam against 64 strains of 4 pathogens of urinary tract infection, i. e., *Escherichia coli* (*E. coli*), *Serratia* species, *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) and Indol(+) *Proteus*, was measured comparing with other oral antimicrobial agents.

MIC₅₀ of bacmecillinam against 4 pathogens was all 12.5 μ g/ml.

Bacmecillinam was orally administered to 28 patients with urinary tract infection; acute simple cystitis 17, acute pyelonephritis 5 and chronic cystitis 6. The daily dose was 120 to 480 mg in 2- or 4-divided portions.

Clinical response of bacmecillinam treatment in 28 patients was excellent in 15, good in 8, fair in 1 and poor in 4. So, clinical cure was obtained in 23 (82.1%) of 28 patients.

No clinical side effect was observed.

Mild elevation of transaminase was noted in two patients.

Considering from the above results, it is concluded that bacmecillinam is one of the superior antibiotics against urinary tract infections.