

泌尿器科領域における Bacmecillinam の臨床的検討

岡田敬司・長田恵弘・勝岡洋治・木下英親・松下一男・河村信夫・大越正秋
東海大学医学部泌尿器科学教室

新しい半合成ペニシリン系抗生物質の bacmecillinam を尿路感染症に使用し、その有効性と安全性について検討した。

対象は東海大学病院を受診した外来患者 21 名で、急性単純性膀胱炎 16 名、慢性複雑性膀胱炎 3 名、慢性複雑性腎盂腎炎 1 名、淋菌性尿道炎 1 名である。薬剤投与方法は本剤 40mg 1 日 3 回 3 日ないし 5 日投与を主として行なった。淋菌性尿道炎に対する臨床効果は主治医判定で無効とされたが、それ以外は UTI 薬効評価基準によって臨床効果を判定した。

急性単純性膀胱炎に対しては著効 8, 有効 8, 無効 0 で 100% の有効率であった。細菌学的効果は *E. coli* が 11 株と最も多かったが、*S. epidermidis* の 1 株を除き全て除菌され、除菌率は 94% であった。

慢性複雑性尿路感染症 4 例では著効 2, 有効 1, 無効 1 で 75% の有効率であった。症例数も少ないが有効率が比較的良かったのは *E. coli*, *K. pneumoniae* の単独感染ばかりで、カテーテル留置例がなかったためと思われる。全 21 例について自覚的副作用は認められなかった。

以上のことから本剤が経口薬であることを考え合わせると、急性単純性膀胱炎、軽症の慢性複雑性尿路感染症には有用な薬剤と考えられる。

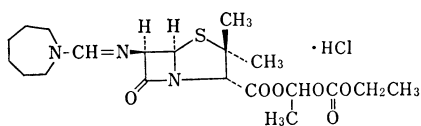
Bacmecillinam は Astra で合成された mecillinam の ethoxycarbonyl ester 誘導体で分子量 478.0 である (Fig 1)。

本剤は経口投与後腸管粘膜で加水分解され、mecillinam となって抗菌力を示すが、pivaloyloxymethylester 誘導体である pivmecillinam hydrochloride (PMPC) より吸収効率が高いといわれている。

本剤の抗菌スペクトルは PMPC と同様で、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp. のほか *C. freundii*, *Enterobacter* sp. など ABPC, AMPC, CEX などが効きにくいグラム陰性桿菌にも強い抗菌力を示すとされている。

今回本剤の 40 mg および 80 mg カプセルを使用する機会を得たので、尿路感染症に使用し、その効果と安全性について検討を加えた。

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



I. 対象と投与量, 投与方法

当科外来を受診した急性単純性膀胱炎 16 名、慢性複雑性膀胱炎 3 名、慢性複雑性腎盂腎炎 1 名、淋菌性尿道炎 1 名の 21 例に本剤を投与した。急性単純性膀胱炎 16 例および淋菌性尿道炎に対しては本剤 40 mg を 1 日 2 ~ 3 回主として 3 日間投与し、複雑性尿路感染症 4 例に対しては本剤を主として 40 mg 1 日 3 ~ 4 回 5 日間投与し、臨床効果を見るときに安全性についても検討した。

臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準に従ったが、淋菌性尿道炎については排膿、菌の検出によって主治医が判定した (Table 1, 2)。

II. 結果

急性単純性膀胱炎 16 例に対して著効 8, 有効 8, 無効 0 と 100% の有効率を示した (Table 3)。細菌学的効果は Table 4 に示すごとくで、起炎菌としては *E. coli* が最も多く 11 株、次に *S. epidermidis* の 3 株であり、他に *P. mirabilis*, *S. aureus* の各 1 株があったが、*S. epidermidis* の 1 株を除き全て除菌された。従って除菌率は 94% となる。

投与後出現菌は Table 5 に示すごとく、*P. aeruginosa* 1 株以外は全てグラム陽性球菌であった。なお淋菌性尿道炎の 1 例は、本剤 40 mg を 1 日 3 回 5 日間投与したが臨床症状、起炎菌の消失がみられず無効と判定した。

Table 1 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis

No.	Sex Age	Diagnosis	Treatment		Organism (/ml)			Symptoms			Pyuria			Response		Side effect
			mg×/day	days	Pre-treatment	3rd	7th	Pre-treatment	3rd	7th	U.T.I. 3rd	Doctor				
1	F 38	A.U.C.	40×3	3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	⊖	+	—	+	—	—	—	—	Excellent	Excellent	—
2	F 50	A.U.C.	40×3	3	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶	⊖	+	—	+	—	—	—	—	Excellent	Excellent	—
3	F 33	A.U.C.	40×3	3	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁷	<i>S. epidermidis</i> 10 ³	+	—	+	—	—	—	—	Moderate	Moderate	—
4	F 32	A.U.C.	40×3	7	<i>E. coli</i> 10 ⁷	⊖	+	+	—	—	—	—	—	Moderate	Moderate	—
5	F 48	A.U.C.	40×3	3	<i>S. aureus</i> 10 ⁶	⊖	+	+	—	—	—	—	—	Moderate	Moderate	—
6	F 24	A.U.C.	40×3	3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	Group-B <i>Streptococcus</i> 10 ³	+	—	—	—	—	—	—	Moderate	Moderate	—
7	F 45	A.U.C.	40×3	3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	⊖	+	—	+	—	—	—	—	Excellent	Excellent	—
8	F 22	A.U.C.	40×3	3	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶	⊖	+	—	+	—	—	±	—	Moderate	Moderate	—
9	F 51	A.U.C.	40×3	3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	⊖	+	—	+	—	—	—	—	Excellent	Excellent	—
10	F 23	A.U.C.	40×3	3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	<i>P. aeruginosa</i> 10 ³ <i>S. faecalis</i> 10 ³	+	—	—	—	—	—	—	Moderate	Moderate	—
11	F 54	A.U.C.	40×3	3	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷	α- <i>Streptococcus</i> 10 ³	+	—	—	—	—	—	—	Moderate	Moderate	—
12	F 65	A.U.C.	40×3	3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	⊖	+	—	+	—	—	—	—	Excellent	Excellent	—
13	F 20	A.U.C.	40×3	3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	<i>S. epidermidis</i> 10 ²	+	—	—	—	—	+	—	Moderate	Moderate	—
14	F 60	A.U.C.	40×3	5	<i>E. coli</i> 10 ⁴	⊖	+	—	+	—	—	—	—	Excellent	Excellent	—
15	F 34	A.U.C.	40×2	4	<i>E. coli</i> 10 ⁷	⊖	+	—	+	—	—	—	—	Excellent	Excellent	—
16	F 48	A.U.C.	40×2	4	<i>E. coli</i> 10 ⁵	⊖	+	—	+	—	—	—	—	Excellent	Excellent	—

A.U.C.: Acute uncomplicated cystitis

Table 2. Clinical summary of complicated U.T.I. and acute urethritis

No.	Sex Age	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. group	Treatment		Organisms (/ml)		Pyuria		Response		Side effect
				mg × / day	days	Pre-treatment	5 th	Pre-treatment	5 th	U.T.I. 5 th	Doctor	
1	F 74	C.C.C. Neurogenic bladder	4	80 × 3	5	<i>E. coli</i> 10 ⁶	<i>S. epidermidis</i> 10 ³ <i>Enterococcus</i> 10 ² <i>α-Streptococcus</i> 10 ³ <i>Corynebacterium</i> 10 ³	#	—	Moderate	Moderate	—
2	M 80	C.C.C. B.P.H.	4	40 × 3	5	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷	<i>S. aureus</i> 10 ²	#	—	Excellent	Excellent	—
3	F 79	C.C.C. Urethral Stricture	4	40 × 3	5	<i>E. coli</i> 10 ⁷	⊖	#	—	Excellent	Excellent	—
4	F 31	C.C.P. Hydronephrosis, Renal Stone	3	40 × 4	5	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵	#	—	Poor	Moderate	—
1	M 23	Acute urethritis		40 × 3	5	<i>N. gonorrhoeae</i> 10 ⁵ <i>S. epidermidis</i> 10 ³	<i>N. gonorrhoeae</i> 10 ⁵	—	—	—	Poor	—

C.C.P.:Chronic complicated pyelonephritis
C.C.C.:Chronic complicated cystitis

Table 3. Overall clinical efficacy of bacmecillinam in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	8	2		2						12 (75%)
	Decreased (Replaced)	3									3 (19%)
	Unchanged	1									1 (6%)
Efficacy on pain on urination		14 (88%)			2 (13%)			0 (0%)			Case total 16
Efficacy on pyuria		14 (88%)			2 (13%)			0 (0%)			
		Excellent			8 (50%)			Overall effectiveness rate 16 / 16 (100%)			
		Moderate			8 (50%)						
		Poor (or Failed)			0						

Table 4 Bacteriological response to bacmecillinam in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	11	11 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	3	2 (67%)	1
Total	16	15 (94%)	1

*Persisted: Regardless of bacterial count

つぎに慢性複雑性尿路感染症であるが、4例中著効2例、有効1例、無効1例と75%の有効率であった (Table 6)。

症例数は少ないが、病態群別に効果をみたものが Table 7 である。単独感染で、カテーテルを留置していない症例だけであることがわかる。細菌学的効果をみたものが Table 8 で、起炎菌として *E. coli* 2株、*K. pneumoniae* 2株のうち *K. pneumoniae* の1株だけが存続し、75%の除菌率を示した。投与後出現菌は Table 9 に示したが、5株ともグラム陽性菌であった。

以上の21症例について副作用の検討も行ったが、特に認められなかった。

III. 考 案

序言でものべたが、本剤は体内に入ってしまうば pivmecillinam hydrochloride と同じものになるわけであるが、吸収が良いことから PMPC の 50 mg, 100 mg 錠と異なり 40 mg, 80 mg のカプセルが試供された。本剤の臨床研究は昭和57年10月に開始され、昭和58年7月に終了したが、これらの成績は昭和58年12月の第31回日本化学療法学会西日本支部総会で発表されている¹⁾。

Table 5 Strains* appearing after bacmecillinam in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains	(%)
<i>S. epidermidis</i>	1	(20%)
<i>S. faecalis</i>	1	(20%)
<i>Streptococcus</i>	2	(40%)
<i>P. aeruginosa</i>	1	(20%)
Total	5	(100%)

*: Regardless of bacterial count

本剤 40 mg を1回投与した場合、血清中最高濃度は投与後45分で 0.85 $\mu\text{g/ml}$ で、4時間後には 0.05 $\mu\text{g/ml}$ に低下し、 $T_{1/2}$ は 0.8 時間程度とされている²⁾。これは PMPC 50 mg 1回投与の場合とほとんど差がないといえる。また尿中回収率は本剤 40 mg 1回投与の場合6時間までで 52.9% で、PMPC 50 mg 1回投与の場合より若干尿中回収率が良好であるが、それほど大きな差があるとは考えられない。したがって本剤 40 mg カプセルは PMPC 50 mg 錠と同じような感覚で投与しうるものと考え、尿路感染症に投与してみた。

Table 6. Overall clinical efficacy of bacmecillinam in complicated U.T.I.

Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	2			2 (50%)
Decreased				0 (0%)
Replaced	1			1 (25%)
Unchanged	1			1 (25%)
Efficacy on pyuria	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	Case total 4
	Excellent	2 (50%)	Overall effectiveness rate 3 / 4 (75%)	
	Moderate	1 (25%)		
	Poor (or Failed)	1 (25%)		

Table 7 Overall clinical efficacy of bacmecillinam classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	0 (0%)				%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)				%
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (25%)			1	0%
	4th group (Lower U.T.I.)	3 (75%)	2	1		100%
	Sub total	4 (100%)	2	1	1	75%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (0%)				%
	6th group (No catheter indwelt)	0 (0%)				%
	Sub total	0 (0%)				%
Total		4 (100%)	2	1	1	75%

Table 8 Bacteriological response to bacmecillinam in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	2	1 (50%)	1
Total	4	3 (75%)	1

*Persisted: Regardless of bacterial count

急性単純性膀胱炎 16 例に対しては 100% の有効率であったが著効率が 50% と少し物足りない感が残った。一方、複雑性尿路感染症は 4 例と症例数も少なかったが、75% の有効率を示した。これは Table 7 の病態群別に示されたように、カテーテル留置症例がないことと複数菌感染の症例がなかったために成績が良かったものと考えられるが、さらに起炎菌の方も *E. coli* と *K. pneumoniae* という本剤の効きやすい菌種であったこととも無関係ではないと思われる。

淋菌性尿道炎の 1 例には無効であったが、この起炎菌が β -lactamase を産生するかどうかなどの検討を加えていないため、また 1 例しか症例がないため論ずることはできない。自他覚的副作用を認めたものは 1 例もなかったが、外来での短期間投与ばかりのため血液生化学的検査を行った症例はない。

以上のことから本剤は、経口薬であることを考えると急性単純性膀胱炎や、複雑性尿路感染症のうちでも軽症と考えられる症例には有用であろうと考えられた。

文 献

- 1) 井口厚司, 他: KW-1100 (Bacmecillinam) の泌尿器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
- 2) 山路武久, 他: KW-1100 (Bacmecillinam) の体内動態に関する研究。
一ヒトにおける吸収, 排泄について一。第31回日本化学療法学会西日本支部総会, 佐賀, 1983

Table 9 Strains* appearing after bacmecillinam treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	(%)
<i>S. aureus</i>	1	(20%)
<i>S. epidermidis</i>	1	(20%)
<i>Enterococcus</i>	1	(20%)
<i>Streptococcus</i>	1	(20%)
<i>Corynebacterium</i>	1	(20%)
Total	5	(100%)

*:Regardless of bacterial count

CLINICAL STUDIES ON BACMECILLINAM IN UROLOGICAL FIELD

KEISHI OKADA, YOSHIHIRO NAGATA, YOJI KATSUOKA,
HIDECHIKA KINOSHITA, KAZUO MATSUSHITA, NOBUO KAWAMURA
and MASAOKI OHKOSHI
Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

Bacmecillinam was orally administered to 16 patients with acute uncomplicated cystitis, 3 with chronic complicated cystitis, 1 with chronic complicated pyelonephritis and 1 with gonococcal urethritis mainly at a dose of 40 mg t. i. d. for 3-5 days.

Clinical efficacy of this drug against gonococcal urethritis was judged to be ineffective by the doctor in charge and that against other diseases was judged according to the criteria of Drug Efficacy Evaluation in UTI.

In the patients with acute uncomplicated cystitis, complete response was seen in 8, partial response in 8 and no change in none with an overall response rate of 100 %.

Bacteriological efficacy of this drug was evaluated in various strains including the highest number of 11 strains of *E. coli*.

The strains were all eradicated except one strain of *S. epidermidis*, with an eradication rate of 94 %.

In 4 patients with chronic complicated urinary tract infection, complete response was seen in 2, partial response in 1 and no change in 1 with an overall response rate of 75 %.

Comparatively high response rate was obtained in single infection cases with *E. coli* or *K. pneumoniae* although the number of cases studied was only 4. No subjective and objective side effects were not observed in all 21 cases.