

KW-1100 の基礎的・臨床的検討

酒井 俊助・加藤 直樹・松田 聖士・坂 義人・西浦 常雄

岐阜大学泌尿器科学教室

土井 達朗

高山赤十字病院泌尿器科

KW-1100 について基礎的・臨床的検討を加えた結果、次の結論を得た。

- 1) 尿中濃度の peak は 0～2 時間にあり、10 時間までの回収率は 16.9 % と低かった。
- 2) 尿中には mecillinam のみ検出され、尿中で抗菌力を発揮するのは mecillinam であった。
- 3) 臨床効果について、急性単純性膀胱炎では、著効 12 例、有効 1 例ですべてに効果が認められた。複雑性尿路感染症では総合臨床効果は 47 % と低かったが、*E. coli* が原因菌の感染症では良好な成績を得た。

KW-1100 は mecillinam の 3 位に ethoxycarbonylox-
yethyl のエステル結合した特異な化学構造を持つ新合成
ペニシリンであって、経口投与後、腸管粘膜の非特異的
エステラーゼにより加水分解をうけ、mecillinam とな
り抗菌力を発揮する。

Mecillinam のペニシリン結合蛋白に対する親和性は
ABPC のそれと異なるため、mecillinam は ABPC 耐
性の *E. coli* にも強い抗菌力を示し、交叉耐性を示さな
いとの報告がある^{1,2)}。各種の抗生剤が使用される中で、
現在 ABPC 耐性の *E. coli* が増加傾向にあり、この種
の菌に対して抗菌力を持つ薬剤の出現が強く望まれる。

我々は今回、*E. coli*, *K. pneumoniae* に対して優れた
抗菌力を有する KW-1100 について、若干の基礎的検討
とともに、臨床効果について検討を加えたので報告す
る。

I. 基礎的検討

1. 排泄

1) 実験方法

健康成人男子 2 名に KW-1100 40 mg, pivmecillinam
50 mg を朝食後経口投与し、cross over で尿中濃度を経
時的に測定した。濃度の測定は *E. coli* GN 2411-5 を検
定菌とした cup method でおこない、培地は寒天濃度を
1 % にした heart infusion agar (Eiken) を使用した。

標準曲線は pH 7.0 の $\frac{1}{15}$ M phosphate buffer 希釈
にて作製した。検体の希釈にも pH 7.0 の $\frac{1}{15}$ M pho-
sphate buffer を使用した。

2) 実験結果

KW-1100 40 mg, pivmecillinam 50 mg 経口投与後の
mecillinam の平均尿中濃度の peak は 0～2 時間にみ
られそれぞれ 57 μ g/ml, 43 μ g/ml であった。8～10 時

間尿ではそれぞれ 0.93 μ g/ml, 0.71 μ g/ml の濃度しか
認めなかった。10 時間までの尿中回収率はそれぞれ 16.9
%, 10.3 % であった (Fig 1, 2)。

2. 尿中代謝産物の検討

1) 実験方法

KW-1100 の尿中代謝物の有無を確認する目的で以下
の検討をおこなった。尿中濃度測定に用いた尿を各 2 時
間毎にプールし、thin layer chromatography で展開し、
bioautogram を作製した。Solvent は、BuOH : MeOH :
Acetate : H₂O = 4 : 3 : 2 : 1 を、adsorbent には Merk
社の Kieselgel F 254 を、検定菌は *E. coli* GN 2411-5
株また medium には heart infusion agar (Eiken) を用

Fig. 1 Urinary excretion of KW-1100
in healthy subjects

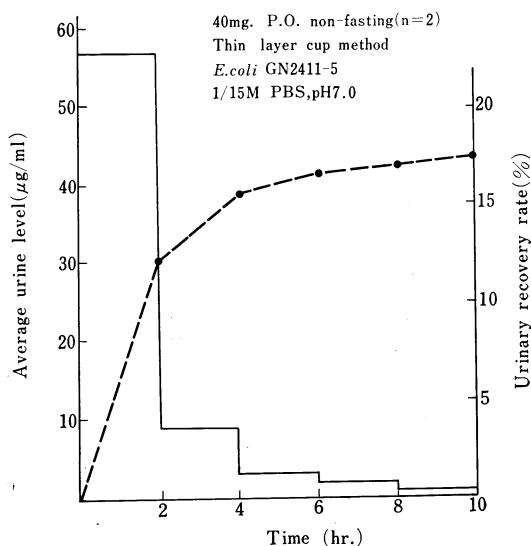
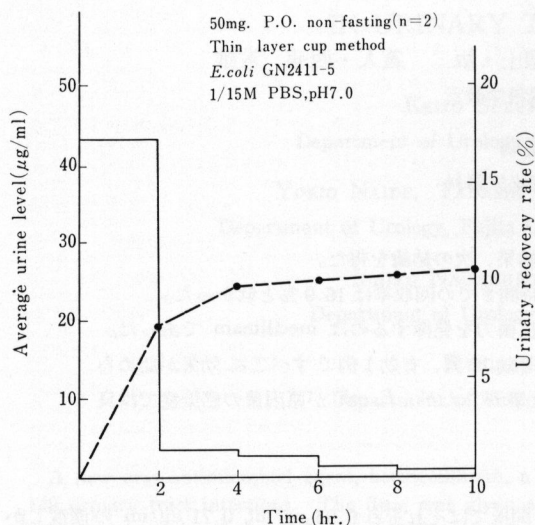


Fig. 2 Urinary excretion of pivmecillinam in healthy subjects



いた。

2) 実験結果

KW-1100 を 40 mg 服用後、2～6時間まで mecillinam のみを検出し、KW-1100 の spot を認めなかった (Fig. 3)。すなわち、尿中には代謝産物の mecillinam のみを検出し、唯一の尿中抗菌活性物質であることを確認した。

II. 臨床的検討

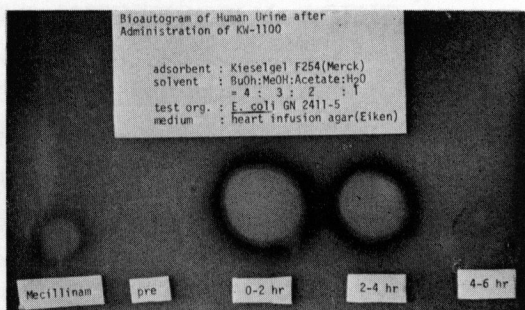
1) 対象および投与方法

1982年6月から1983年6月までに岐阜大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に受診した尿路感染症患者を対象とした。患者条件、脱落・除外規定、臨床効果の判定はUTI研究会の薬効評価基準(第2版および補遺³⁾)に準じた。原則として女子急性単純性膀胱炎には1日量80mg(分2, 朝・夕食後)を3日間、複雑性尿路感染症には1日量160mg(分2, 朝・夕食後)を5日間経口投与した。投与症例は30例であり、その内訳は女子急性単純性膀胱炎13例、複雑性尿路感染症17例であった。効果判定可能な症例の詳細をTable 1, 2に示した。

2) 臨床効果

Table 3に示すように急性単純性膀胱炎13例の総合臨床効果は著効12例(92%), 有効1例(8%)で総合有効率は100%であった。細菌尿に対する効果は陰性化13例(100%)であり、膿尿に対する効果は12例(92%)であった。症状に対しては全例とも消失していた。KW-1100の急性単純性膀胱炎に対する細菌学的効果をTable 4に示した。投与前に検出された*E. coli* 12株, *γ-strep-*

Fig. 3 Bioautograms of KW-1100 (40 mg P.O.)



tococcus 1株すべてが消失し、投与後出現菌は1株も認められなかった。

複雑性尿路感染症17例の効果判定(Table 5)では膿尿に対する効果は正常化5例(29%), 改善4例(24%), 不変8例(47%)であった。細菌尿に対する効果は陰性化6例(36%), 菌交代2例(12%), 不変9例(52%)であった。疾患病態群別にみると(Table 6), 単独感染例は16例(94%)でその総合臨床効果は44%であった。その内訳は第1群が2例中2例無効, 第3群が2例中1例著効, 1例有効で総合有効率100%, 第4群が12例中2例著効, 3例有効で総合有効率42%であった。混合感染例の1例(6%)は有効であった。今回の検討では前立腺術後の症例, 混合感染例が少なく, 疾患病態群に偏りがみられたが, 複雑性尿路感染症全体としては17例中著効3例, 有効5例で総合有効率は47%であった。複雑性尿路感染症17例から分離された菌株は18株で, *E. coli* が半数近くを占めた。18株のうち9株が投与後に消失し, 投与後出現菌は6株認められた(Table 2)。

KW-1100 を投与した30例について, 自覚的副作用のみを検討したが, 明らかな副作用は1例も認められなかった。

III. 考 按

KW-1100 は尿路感染症の原因菌として頻度の高いグラム陰性桿菌, 特に*E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *Enterobacter* sp. に対して優れた抗菌力を示すといわれる。一方, 河田らの報告⁴⁾では, 複雑性尿路感染症より分離された*E. coli* 39株中 ABPC に100 μg/ml 以上の MIC を示すものが16株(41.2%)と, ABPC 耐性の*E. coli* が増加傾向にある。堀江ら⁵⁾によれば, mecillinam の*E. coli* に対する MIC は0.78 μg/ml とかなり低濃度に peak がみられ, mecillinam の新規なエステル剤である本剤も尿路感染症に対して大いに期待がもたれる。

KW-1100 の尿中濃度の peak は0～2時間にあり, 10時間までの回収率は16.9%で, pivmecillinam (10.3%)より若干高値を示したもののすでに報告されている

Table 1 Clinical summary of acute simple cystitis cases treated with KW-1100

Case No.	Age	Sex	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
			Dose (mg/day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC 10 ⁶	U. T. I.	Dr.	
1	62	F	80	p.o.	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	0.39 /	Excellent	Excellent	—
2	69	F	80	p.o.	3	++ —	++ —	<i>γ-streptococcus</i> —	10 ⁷ /	0.39 /	Excellent	Excellent	—
3	37	F	80	p.o.	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	0.78 /	Excellent	Excellent	—
4	47	F	80	p.o.	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ /	12.5 /	Excellent	Excellent	—
5	54	F	80	p.o.	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	3.13 /	Excellent	Excellent	—
6	66	F	80	p.o.	3	+ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ /	3.13 /	Excellent	Excellent	—
7	54	F	80	p.o.	7	++ —	++ ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	12.5 /	Moderate	Moderate	—
8	24	F	80	p.o.	7	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	6.25 /	Excellent	Excellent	—
9	32	F	80	p.o.	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	12.5 /	Excellent	Excellent	—
10	24	F	80	p.o.	7	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ /	25 /	Excellent	Excellent	—
11	55	F	80	p.o.	7	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	3.13 /	Excellent	Excellent	—
12	31	F	80	p.o.	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	0.39 /	Excellent	Excellent	—
13	30	F	80	p.o.	7	+ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	3.13 /	Excellent	Excellent	—

* Before treatment ** U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.
After treatment Dr. : Dr's evaluation

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying Condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
					Dose (mg/day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	U.T.I.	Dr.	
14	53 F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	160	p.o.	5	+ —	±	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	0.78 /	Moderate	Moderate	—
15	61 F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	160	p.o.	5	+ +	±	<i>P. mirabilis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>100 >100	Poor	Poor	—
16	63 M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	160	p.o.	5	+ —	+	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	>100 /	Moderate	Moderate	—
17	65 M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	160	p.o.	5	+ —	±	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	>100 /	Excellent	Excellent	—
18	29 F	C.C.P. Hydronephrosis	—	G-3	160	p.o.	5	+ +	±	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ /	0.39 /	Moderate	Moderate	—
19	55 F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	160	p.o.	5	+ —	+	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ³	3.13 50	Moderate	Moderate	—
20	69 M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	160	p.o.	5	+ —	+	<i>E. cloacae</i> —	10 ⁴ /	>100 /	Excellent	Excellent	—
21	68 M	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	160	p.o.	5	+ +	±	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁶	>100 >100	Poor	Poor	—
22	67 M	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	160	p.o.	14	+ +	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁷	>100 >100	Poor	Poor	—

C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

C.C.C.: Chronic complicated cystitis

* Before treatment ** U.T.I.: Criteria by the committee of U.T.I.

After treatment ** Dr.: Dr's evaluation

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying Condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
					Dose (mg/day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	U.T.I.	Dr.	
23	53 F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-6	160	p.o.	5	+	##	<i>K. pneumoniae</i> <i>NF-GNR</i>	10 ⁷	>100 >100	Moderate	Moderate	—
								+	±	<i>K. oxytoca</i> <i>C. freundii</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶	>100 >100 >100			
24	64 M	C. C. P. Ureter tumor	—	G-3	160	p.o.	5	+	##	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	6.25 /	Excellent	Excellent	—
								—	—	—	/	/			
25	76 M	C. C. C. B. P. H.	—	G-4	160	p.o.	14	—	##	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	>100 >100	Poor	Poor	—
								—	±	—	10 ⁷	—			
26	80 M	C. C. C. B. P. H.	—	G-4	160	p.o.	14	+	+	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶	>100 >100	Poor	Poor	—
								+	±	—	10 ⁶	—			
27	72 M	C. C. C. B. P. H.	+	G-1	160	p.o.	5	—	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100 >100	Poor	Poor	—
								—	##	—	10 ⁷	—			
28	81 M	C. C. C. B. P. H.	—	G-4	160	p.o.	14	+	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	>100 >100	Poor	Poor	—
								—	##	—	10 ⁷	—			
29	72 M	C. C. C. Neurogenic bladder	+	G-1	160	p.o.	14	—	##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. maltophilia</i>	10 ⁷	>100 >100 >100	Poor	Poor	—
								—	—	—	10 ⁷	—			
30	76 M	C. C. C. Neurogenic bladder	—	G-4	160	p.o.	5	—	+	<i>P. stuartii</i> <i>P. stuartii</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵	>100 >100 >100	Poor	Poor	—
								—	+	—	10 ⁴	—			

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis
C. C. C. : Chronic complicated cystitis
* Before treatment ** U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.
After treatment Dr. : Dr's evaluation

Table 3 Overall clinical efficacy of KW-1100 in acute simple cystitis

Symptom	Resolved			Improved			Persisted		Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	
Bacteriuria	Eliminated	12	1						13 (100 %)
	Decreased (Replaced)								0 (0 %)
	Unchanged								0 (0 %)
Efficacy on pain on urination		13 (100 %)			0 (0 %)			0 (0 %)	Case total
Efficacy on pyuria		12 (92 %)			1 (8 %)			0 (0 %)	13
Excellent				12 (92 %)					Overall effectiveness rate 13/13 (100 %)
Moderate				1 (8 %)					
Poor (or Failed)				0					

Table 4 Bacteriological response to KW-1100 in acute simple cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>γ- streptococcus</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. coli</i>	12	12 (100%)	0
Total	13	13 (100%)	0

Table 5 Overall clinical efficacy of KW-1100 in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	2	1	6 (36%)
Decreased				0 (%)
Replaced	1	1		2 (12%)
Unchanged	1	1	7	9 (52%)
Efficacy on pyuria	5 (29%)	4 (24%)	8 (47%)	Case total 17
Excellent		3 (18%)	Overall effectiveness rate 8/17 (47%)	
Moderate		5 (29%)		
Poor (or Failed)		9 (52%)		

Table 6 Overall clinical efficacy of KW-1100 classified by type of infection

Group		No. of (Percent) cases (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	2 (12 %)			2	0 %
	2 nd group (Post prostatectomy)	0 (0 %)				%
	3 rd group (Upper U.T.I.)	2 (12 %)	1	1		100 %
	4 th group (Lower U.T.I.)	12 (70 %)	2	3	7	42 %
	Sub total	16 (94 %)	3	4	9	44 %
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	0 (0 %)				%
	6 th group (No catheter indwelt)	1 (6 %)		1		100 %
	Sub total	1 (6 %)		1		100 %
Total		17 (100 %)	3	5	9	47 %

6時間までの回収率48.7%と比較すると低い成績であった⁶⁾。これは本剤が食事の影響を受けやすいためと推測される。尿中には、KW-1100は検出されず mecillinamのみ検出され、尿中で抗菌力を発揮するのは代謝物の mecillinam であることが確認された。

臨床効果について、女子急性単純性膀胱炎13例の総合臨床効果は著効12例(92%)、有効1例(8%)ですべてに効果が認められた。投与前に検出された菌種はすべて消失した。これらの株に対する mecillinam のMIC値はすべて25 µg/ml以下と好成績であった。

しかし、複雑性尿路感染症17例における総合臨床効果は著効3例(18%)、有効5例(29%)と期待したほどの効果は得られなかった。臨床効果の成績が悪かった理由の1つとして、対象症例の感染菌がKW-1100に適さない菌種が多かったことがあげられる。しかし、*E. coli*に対しては7株のうち6株が消失しており、消失株中の2株はMIC値が100 µg/ml以上であった点に興味をもたれる。いずれにしても、複雑性尿路感染症においても他の経口抗菌薬と比較してそう遜色はないものと考えられる。

Table 7 Bacteriological response to KW-1100 in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>S. faecalis</i>	1	0 (0%)	1
<i>E. coli</i>	7	6 (86%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	2	1 (50%)	1
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. stuartii</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	3	0 (0%)	3
NF-GNR	1	1 (100%)	0
Total	18	9 (50%)	9

* Persisted : Regardless of bacterial count

最後に、自覚的副作用であるが、投与量が少ないこともあり、明らかな自覚症状を訴える症例は認められなかった。

文 献

- 1) 井口厚司 : 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) 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
- 3) UTI 研究会 (代表 大越正秋) : UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 4) 河田幸道, 坂義人, 塩見陽子, 西浦常雄 : 複雑性尿路感染症に対する Pipemidic acid と Ampicillin の二重盲検法による効果の比較。Chemotherapy 23 : 3049~3063, 1975
- 5) 堀江正宣, 塩味陽子, 河田幸道, 西浦常雄 : Pivmecillinam の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 25 : 248~259, 1977
- 6) 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。第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会, 佐賀, 1983

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON KW-1100 IN URINARY TRACT INFECTIONS

SHUNSUKE SAKAI, NAOKI KATO, SEISHI MATSUDA,

YOSHIHITO BAN and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

TATSUO DOI

Department Urology, Takayama Red Cross Hospital

A new antibiotic, KW-1100, was studied both bacteriologically and clinically on urinary tract infections, and the following conclusions were obtained.

1. The peak urinary concentration after oral administration of 40 mg of KW-1100 was 57 μ g/ml at 0-2 hours. Urinary recovery of KW-1100 within 10 hours was 16.9 %.
2. All of 13 patients with acute simple cystitis responded to KW-1100 therapy (80 mg/day). The efficacy on pyuria (the pyuria was "cleared") was found to be 92 %, on bacteriuria (the bacteria in urine was "eliminated") to be 100 % and on pain on urination ("resolved or improved") to be 100 %.
3. Overall clinical efficacy rate in 17 cases with complicated urinary tract infections treated with KW-1100 (160 mg/day) was found to be 47 % ("excellent" and "moderate" responses).
4. No side effects were observed in any of these 30 patients.