# 尿路感染症に対するBacmecillinam (KW-1100)の臨床評価

# 古 澤 太 郎 京都第二赤十字病院泌尿器科

Mecillinam の新誘導体である bacmecillinam (KW-1100) を 35 名の成人男女各種尿路感染症患者に経口投与し、その臨床効果と副作用について検討を行なった。

女子急性単純性尿路感染症 12 症例では,1 日 160~320 mg 7 日間投与で 100% の著効率を得,また,慢性複雑性尿路感染症 23 症例では,1 日 160~480 mg 7~14 日間投与で 82.6% の有効率を得た。

副作用出現は,35 症例中1例(慢性膀胱炎,1日240 mg 14 日間投与)に投与終了時点の臨床検査値で血清 GPTの一過性上昇がみられたが,それ以外では副作用としての自他覚所見の出現はみられなかった。

Bacmecillinam (KW-1100) は, Astra 社で新しく合成 開発せられた mecillinam (MPC) の ethoxycarbonyloxyethylester 誘導体で, 内服後, 腸管壁で非特異的 esterase により速かに加水分解され, 吸収後体内では MPC となって抗菌力を発揮するものとされている<sup>1,2)</sup>。

本剤の特長の1つは、同様な MPC エステル型製剤である pivaloyloxymethylester 誘導体 (pivmecillinam-PMPC) と比較して腸管壁からの吸収効率が高いことが指摘せられておる<sup>2)</sup>。

今回, この bacmecillinam を各種尿路感染症 35 症例に使用し、その臨床効果を検討したので報告する。

#### I. 対象および方法

昭和57年12月から58年11月までに当科外来を訪れた25~69歳までの女子急性単純性膀胱炎症例12例および45~85歳までの男女慢性複雑性尿路感染症症例23例計35例を対象として本剤を投与して検討した。

- 1) 女子急性単純性膀胱炎:12症例のうち6例には本剤を1日量160 mg (分4) 投与し, U. T. I. 研究会判定基準3.4)(以下 U. T. I. 基準と略す)に従って3日間投与後の成績を検討した。さらに4日間継続投与した7日目の成績も U. T. I. 基準に準じて判定し, それら投与終了後7日間内での再発有無も検討した。残りの女子急性単純性膀胱炎症例6例については,5例に1日240 mg(分3),1例に1日320 mg (分4) をそれぞれ7日間投与し,U. T. I. 基準に準じて服用終了翌日に臨床効果を判定し,その後の7日間内での再発の有無をも検討した。なお,これら1日投与量区分は無作為に選定せられたものである。
  - 2) 慢性複雑性尿路感染症:23 症例を i) 1 日 160~

320 mg 投与群と ii) 1日 480 mg 投与群とに分け、それぞれを U. T. I. 基準により 5~7 日間初回投与終了翌日での臨床成績を検討するとともに、さらに14日目まで薬剤投与を継続することで、臨床効果や副作用に及ぼす1日用量の影響なども併せ検討した。

#### i) 160~320 mg/日投与群

性別は男7例および女8例で, U. T. I. 基準の Group 区分では G-4 が最も多く 12 例で, 次いで G-6 が 2 例, G-3 が 1 例である。

また,投与量別では1 日 160 mg(分4) 5 例, 240mg (分3) 1 例, 320 mg (分4) 9 例である。

なお、投与期間別では7日間 4 例、14 日間 11 例となり、これらのうちで U. T. I. 基準に従って投与開始 5 日目で効果判定のできたものは8 例で、残りの7 例中6 例は7日目に、また、1 例のみが14 日目に U. T. I. 基準に進じて効果判定を行なった。

#### ii) 480 mg/日投与群

性別は男 7 例および女 1 例で,U. T. I. 基準の Group 区分では,G-4 が最も多く 6 例で,次いで G-5 および G-6 がそれぞれ 1 例である。

また,投与期間別では7日間3例,12日間1例および14日間4例となり,これらのうちでU.T.I. 基準に従って投与開始5日目で効果判定のできたものは1例で,残りの7例は7日目にU.T.I. 基準に準じて効果判定を行なった。

副作用出現観察は、自他覚的所見については全例が投 与期間中ならびに投与終了直後までに、また血球変化や 血清生化学的検査などの臨床検査については本剤投与前 後に単純性で 2 例、複雑性では 17 例に行なわれた。

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

Case Sex			U.T.I.	Treatment (p.o.)	nt (p.o.)	Symp-			Evalu	Evaluation	Side
Age	Diagnosis	Catheter	group	Dose mg×/day	Duration (days)	toms	Pyuria	Bacteriuria	U.T.I.	Dr.	effects
Ľ,	ر د د		٧	001	t	#	#	E. coli 10'	;	:	
89			¢	S TOOMING	_			I	Excellent	Excellent	I
Ŀ	A S. C.	1	4	160m cr		+	+	E. coli 10'	-	E E	
45			¢	TOOMING	•	ı	ı	l	Excellent	Excellent	I
<u>г</u> .	C U			60 +	t	+	+	C. diversus 10°	;	:	
. 64	A.S.C.	1	Α	160mg		1	1		Excellent	Excellent	I
[파 •	S. A	I	4	160mg	r	#	#	E. coli 107	=	:	
99			\$	Build	-	ı	ı	I	Excellent	Excellent	l
Ĺt.,	ر د		<	1.001	ı	+.	+	E. coli 10'	:	:	
53	A.S.C.		₹	BwngT	•	ı		*	Excellent	Excellent	I
<u>r.</u>	C V		<	160	ı	#	#	E. coli 10'	:	:	
22			¢	8	-	1		1	Excellent	Excellent	I
ഥ, •	ر د د	l	<	240		#	#	S. epidermidis 10°		=	
50			ξ	81110	-		ı	*		Excellent	I
<u>г</u> .	O A	1	٧	9.40mg		+	+	E. coli 107		=	
61			¢	8mn8	-	- 1	ı	I		Excellent	I

· No. 5 14th day (E. coli 10') · No. 7 12th day (E. coli 10') \* : Relapse positive after the treatment A.S.C. : acute simple cystitis

VOL. 33 S-3

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

			,							
	Side	effects		1		I		l		I
	Evaluation	Dr.	:	Excellent	:	Excellent	T	Excellent	=	Excellent
	Evalu	U.T.I.								
Table 1-2 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1100		Bacteriuria	E. coli 10'		E. coli 10°	I	E. coli 10*	ı	E. coli 10°	1
ses treated		Pyuria	#		#	   	#		#	ı
U.T.I. ca	Svmn-	toms Pyuria	#		+	ı	+	1	+	ı
summary of		Duration (days)		~		•	7	-	,	•
2 Clinical	Treatment (p.o.)	Dose mg×/day	94022	Simo#7	940mg	8III0 <b>*</b> 7	240mg	Ġ III CE	20000	340 mg
Table 1-	U.T.I.	group	<	4	٧	ξ.	V	:	4	<b>:</b>
		Catheter			I		1		I	
		Diagnosis	7 V		7 8		A.S.C.		S. A.	
	Sex		ř.	43	<u>г</u> ч •	55	Įт, •	69	<u>r</u> .	51
	Case	No.	σ	,	01	2	11		13	

A.S.C. : acute simple cystitis

Table 2 Overall clinical efficacy of KW-1100 in acute simple cystitis

on	ia	(%	(%)	(%)	6	71			
Efficacy on	bacteriuria	12 (100%)	(% ) 0	(%) 0	Cock total 19	Case total	1	rate	
	Unchanged							Overall effectiveness rate	7/10/2
Persisted	Decreased				(% ) 0	(% ) 0	110000	Overan	-
	Cleared								
	Unchanged								
Improved	Decreased				(% ) 0	(% ) 0	12 (100%)	(% ) 0	0
	Cleared						1.		
	Decreased Unchanged								
Resolved	Decreased				12 (100%)	12 (100%)			
	Cleared	12					nt	e.	Poor (or Failed)
u		Eliminated	Decreased (Replaced)	Unchanged	ı urination	yuria	Excellent	Moderate	Poor (o
Symptom	Pyuria	121	Bacteriuria (	1	Efficacy on pain on urination	Efficacy on pyuria			

Table 3 Bacteriological response to KW-1100 in acute simple cystitis

Eradicated (%) Persisted*	10 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	12 (100%)
No. of strains Erac	10	1	1	12
Isolates	E. coli	C. diversus	S. epidermidis	Total

\*Persisted: regardless of bacterial count

## II. 臨 床 成 績

## 1) 女子急性単純性膀胱炎:

Table 1 は女子急性単純性膀胱炎症例 12 例の成 績 を一括したものである。

効果評価の項で U. T. I. 欄に成績の記入されたものは 投与開始 3 日目の効果を U. T. I. 基準に従って判定した もので, Dr. 欄記載の成績はいずれも投与終 了 翌 日 に U. T. I. 基準に準じて担当医により判定された成績であ る。

1日 160 mg では 6 例とも全て投与開始 3 日目 ならび に 7 日目でも著効であった。また,1日 240 mg の 5 例 ならびに 320 mg の 1 例の 6 症例も投与開始 7 日目の成績ではいずれも著効であった。

Table 2 に U. T. I. 基準に従った 3 日目判定も可能であった 1 日量 160 mg の 6 症例を含めたこれら 12 例の急性単純性膀胱炎全症例の 7 日目判定の臨床成績の結果を一括表示した。著効率は 100% となる。

 Table 3 は細菌学的効果を表示したもので、除菌率は

 100% となる。

本剤7日間投与終了後の7日間での再発出現については,1日量160 mg 群で1例 (No. 5),また,240 mg の1例 (No. 7) 計2 例にそれぞれ投与開始から14日目および12日目に再発の出現が見られた。

もっとも、No. 7 の症例は投与前の 尿中起炎菌が S. epidermidis で、再発時の尿中起炎菌は E. coli と変っており、この点、あるいは再感染とも考えた方が良いのかも知れない。

自他覚的副作用出現については本症例群では本剤投与 期間中全例とも認められず,また,本剤投与前後の臨床 検査値の変動も2例にしか行なわれなかったが,いずれ も認むべき所見はなかった。

- 2) 慢性複雜性尿路感染症:
- i) 160~320 mg/日投与群:

Table 4 は本剤1日量 160~320 mg までの15 症例についての成績を一括して示したものである。

Table 中, 評価項での U. T. I. 欄記載の8 症例は, U. T. I. 基準に従って投与開始5日目にも効果判定が可能であったもので, Dr. 欄記載成績は No.6 の1 例を除いたほかは全て投与開始7日目に担当医が U. T. I. 基準に準じて判定したものである。また, No.6 のみは止も得ない事情で継続投与終了翌日の14日目にしか判定出来なかった。

なお,14日間投与の各症例は投与開始14日目にも同様な判定基準で担当医が判定し,その成績は備考欄に記載してある。

また, 慢性複雑性尿路感染症での総合臨床効果判定上

では排尿痛などの自覚症状の推移は一応考慮外とはなっておるが、本投与群および1日480mg投与群とも参考までに記載したものである。本群では自覚症状(排尿痛)の5ないし7日目判定時の消失は14例中13例(92.9%)にみられた。また、14日目しか判定出来なかった1例も判定時には消失しておった。

Table 5 では U. T. I. 基準に従い 5 日目判定も可能であった 8 例(著効 5 ,有効 1 ,無効 2 )と 7 日目からしか判定のできなかった 6 例(著効 5 ,有効 1 )ならびに 14 日目だけしか判定できなかった無効の 1 例(No. 6)を含めてのそれぞれの初回判定日での総合臨床効果成績をU. T. I. 基準に準じてまとめ,また,Table 6 は U. T. I. 構成群別に表示したものである。これら15症例での総合臨床効果は有効以上 80% という成績を示しておる。

Table 7 および 8 は,これら 15 症例の細菌学的効果と 投与前後の推移を示したものである。また,これら15例 の副作用検討は,次の 1 日 480 mg 投与群症例と併せ慢 性複雑性尿路感染症症例 23 例として検討を試みたので, 後述することとする。

#### ii) 480 mg/日投与群:

Table 9 は 1 日 480 mg の慢性複雑性膀胱炎の8 症例 についての臨床成績を一括して示したもので,投与前の自覚症状を半数は欠いておった。

幸い,今回は前述の1日160~320 mg 投与群での投与量範囲でも比較的好成績が得られたものの,一般には慢性複雑性尿路感染症に対する抗生剤,ことに経口剤の効果は余り良くないという認識のもとで,比較的副作用が少ないという本剤をやや増量した形で投与を試み,敢えて前者群とは別に臨床成績を検討することとした。結果的には高年齢などいわゆる compromised な背景を有すると考えられるものが多く,そのため本剤の副作用出現も危惧されないものでもなかった。

No. 5 のみ 1 例が投与開始 5 日目に U. T. I. 基準に従って効果判定せられ,12日間投与後担当医によっても判定せられたものである。他の 7 例は14日間投与群を含めて,投与開始 7 日目に一応 U. T. I. 基準に準じて担当医が効果判定し,さらに14日間投与群では投与終了翌日にも同様な判定を行なったものである。

また, No. 5 のみがカテーテル留置症例で, そのためかやはり成績も悪かった。

Table 10 はこれらの臨床成績を U. T. I. 基準に準じて投与開始 5 または 7 日目の成績を一括して ま と め,Table 11 はそれらの成績を U. T. I. 群別に表示したものである。これら 8 例の総合臨床効果は有効以上で 87.5%の成績を示しておる。

Table 12 および13は, これら8例の細菌学的効果と

Table 4-1 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1100

Cathe   U.T.I.   Dose   Duration   Symple   Pauria   Bacteriuria   U.T.I.   Dr.			Diamosis			Treatment (p.o.)	ıt (p.o.)				Evaluation	ation		
Neurogenic bladder   C.C.C.   C.C.C.   G-4   160mg   14   +   +   +     S. faecalis   10°   Poor   Poor   Poor     Neurogenic bladder   C.C.C.   G-4   160mg   14   +   +   +       E. coli   10°   Facellent   Excellent     Neurogenic bladder neck   C.C.C.   G-4   160mg   14   +   +         P. putida   10°   Poor     Neurogenic bladder neck   C.C.C.   G-4   160mg   7   +   +       P. putida   10°   Poor   Poor     Neurogenic bladder neck   C.C.C.   G-4   160mg   7   +   +       P. putida   10°   Poor     Neurogenic bladder neck   C.C.C.   G-6   160mg   7   +   +       E. colais   10°   Excellent     Neurogenic bladder   C.C.C.   G-6   160mg   14   +         E. colais   10°   Excellent     Neurogenic bladder   C.C.C.   G-6   150mg   14   +                                 Neurogenic bladder   C.C.C.   G-6   150mg   14   +	Case No.	Sex	Linderlying disease	Cathe- ter		Dose	Duration	Symp- toms		Bacteriuria	U.T.I.	Dr.	Side effects	Remarks
F   C.C.C.   C   F   C.C.C.   F   F   F   F   F   F   F   F   F			Ollucia di ing			mg//day	(days)							
Neurogenic bladder		ĬΤι	C.C.C.			9	,	#	#		Ė	Ė		160mg×14days
M   C.C.C.   C.C.   C-4   160mg   14   +             E. coli   10 <sup>4</sup>   Excellent   Excellent   C.C.C.   C-4   160mg   14   +		. 82	Neurogenic bladder dysfunction	I	5 1 4	IbOmg	14	ı	+		roor	r 00r	  -	(Excellent)
Neurogenic bladder   G-A   160mg   14   H   H   P. putida   10°   Poor     A   C.C.C.		M	.C.C.C.			ļ		+	#		=	:		160mg×14days
M	63	74	Neurogenic bladder dysfunction	l	G-4	160mg	14		ı	ı	Excellent	Excellent	I	(Excellent)
14   Stricture of the bladder neck   C.C.C.		M	C.C.C.				;	+	#		ŕ	٩	GPT †	160mg×14days
M         C.C.C.         G-4         160mg         7         +         - <t< td=""><td>က</td><td>74</td><td>Stricture of the bladder neck</td><td>I</td><td>6-14</td><td>160mg</td><td>14</td><td>+1</td><td>  #</td><td>P. aeruginosa 10'</td><td>Poor</td><td>Poor</td><td>14th day (Slightly)</td><td>(Poor)</td></t<>	က	74	Stricture of the bladder neck	I	6-14	160mg	14	+1	#	P. aeruginosa 10'	Poor	Poor	14th day (Slightly)	(Poor)
Total prostatic   Total prostatic   Total prostatic   Total prostatic   Total prostatic cancer   Total cancer   To		M	c.c.c.			(	t	+	‡	S. epidermidis 10 <sup>5</sup>		=		
M	4	92	Benign prostatic hypertrophy	l	2   	loumg	,	ı		ı		Excellent	l	
Machine   Mach	L	M	C.C.C.		,	1.001	t	+	#			=		
M	ი	. 12	Prostatic cancer			бшоот	_	1	ı	· I		Excellent	I	
78   Prostatic cancer   C.C.C.   + + + +   E. colis   10°*   Excellent	v	M .	c.c.c.	1	9	940mg	V I	#	#			Door		* The 14th day
F C.C.C.  Neurogenic bladder dysfunction  F C.C.C.  F C.C.C.  Neurogenic bladder dysfunction  Werrogenic bladder dysfunction  The dysfunction  Here are a significant and sign	D .	. 82	Prostatic cancer		p   	8111047	<b>*</b> 1	1	#			10001	l	cultured
73         Neurogenic bladder dysfunction         - G-4         320mg         14		ᅜ	C.C.C.					+	#		:	;	2	320mg×14days
F C.C.C. + + K. pneumoniae 10 <sup>5</sup>	7	73	Neurogenic bladder dysfunction	1	G - 4	320mg	14		ı	I	Excellent	Excellent	l	(Excellent)
49 Neurogenic bladder dysfunction – G-4 320mg 14 —— Excellent – — — Excellent	Ć	দ	C.C.C.				;	+	+	K. pneumoniae 10 <sup>5</sup>	;	:		320mg×14days
	×	. 49	Neurogenic bladder dysfunction	1	5 1	320mg	14		ı		Excellent	E xcellent	1	(Excellent)

Table 4-2 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1100

				3	1 4010 4	mear sammar	, ,	or case	diffical summary of Civil cases treated from the	1100			
986	Spx	Diagnosis	Cathe.	I.T.II	Treatment (p.o.)	t (p.o.)	Svmp-			Evaluation	ation		
No.	Age	Underlying disease		group	Dose mg×/day	Duration (days)	toms	Pyuria	Bacteriuria	U.T.I.	Dr.	Side effects	Remarks
	ᅜ	C.C.C.				;	+	#	E. coli 10°				320mg×14days
6	74	Bladder	I	6-4	320mg	14	_	+		Moderate	Moderate	I	(Excellent)
;	দ	c.c.c.				;	+	#	E. coli 107	:	=		320mg×14days
10	. 74	Neurogenic bladder dysfunction	ı	1. 4.	320mg	14				Excellent	Excellent	I	(Excellent)
;	M	C.C.C.					+	#	S. epidermidis 104				
=	. 77	Sclerosis of the bladder neck	I	G- 4	320m <b>g</b>	,					Excellent	I	
ç	M	C.C.P.		ć	000	7.	+	+	E. coli 10'		Puscillant		320mg×14days
21	45	L. Renal stone	i	5 5	37.0mg	14	1	ı	I		Excellent	1	(Excellent)
e .	ŢŦ	C.C.C.				,	+	+	S. marcescens 10°	:	:		320mg×14days
13	72	Neurogenic bladder dysfunction	[	6-4	320mg	14	1	_	-	Excellent	Excellent	1	(Excellent)
;	F	C.C.C.				,	#	#	E. coli 10'		,		320mg×14days
14	70	Neurogenic bladder dysfunction	ı	5-4	320mg	14		1	S. faecalis 10°		Moderate	I	(Excellent)
1	<u>т</u>	C.C.C.				1	+	+	E. coli 107		:		
. 15		Neurogenic bladder dysfunction		G-4	320mg	7		1			Excellent	-	
0			0 0										

C.C.C.:chronic complicated cystitis C.C.P.:chronic complicated pyelonephritis

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	10		1	11 (73.3%)
Decreased				0 ( %)
Replaced	1		1	2 (13.3%)
Unchanged		1	1	2 (13.3%)
Efficacy on pyuria	11 (73.3%)	1 ( 6.7%)	3 (20.0%)	Case total 15
Exc	cellent	10 (66.7%)	0 11	effectiveness rate
Mo	derate	2 (13.3%)		
Poo	or (or Failed)	3 (20.0%)	12/1	5 (80.0%)

Table 5 Overall clinical efficacy of KW-1100 in complicated U.T.I. (160~320mg/day group)

推移を示したものである。

なお、12 および 14 日間投与後にも U. T. I. 基準に準じて判定評価された 5 例の臨床判定は著効 4 例,無効 1 例であった。 7 日目判定と異なる評価を得たのは No.~8 の 1 例のみであり、7 日目判定有効、14 日目判定著効と判定したものである。本例においては、投与前の E.~coliが 7 日目に P.~mirabilis に菌交代し、14 日目に消失に至った。

副作用としての自他覚的所見の出現は1日160~320 mg および480 mg 投与群計23症例にはまったくみられなかった。また,これら23症例中で,本剤投与前後の臨床検査値を測定し得た症例は17例で,このうちで慢性複雑性膀胱炎症例の1例(Table 4—No.3)で,1日160 mg 14日間投与後に一過性の軽度GPT上昇がみられたが,投与終了後14日目には正常に戻っておった。即ち,臨床検査値の異常出現率は17例中1例で,5.88%となる。

少数例ではあるが、むしろ1日320~480 mg という 大量投与で、しかも compromised の度合いの強かった 症例群に、これら臨床検査値の異常もみられなかった点 もやや奇異とも思われた位で、本剤の安全性に関してさ らに認識をあらたにした。

## III. 考 察

尿路感染症の抗生剤治療の場合,現在のところでは当該薬剤の尿中活性排泄量やそのパターンが最も有意性を もっている。

ヒトでの本剤の実験成績では、経口投与後0~2時間

内に32%位の排泄ピークがみられ、次いで $2\sim4$ 時間内 8% 内外、 $4\sim6$ 時間内 1.9% 内外と急激に下降するが、以後 $6\sim8$ 時間内でも0.6%位の排泄がみられ、同様な MPC の prodrug である PMPC に比し初回2時間内での排泄量がはるかに高い点が特徴ともいわれておる。しかも、これらの排泄パターンは dose response がみられるともいう1.21。

一方、BAPC など ABPC の prodrug の場合は、尿中排泄パターンはこれら MPC の prodrug に比してはゆるやかでしかも低い $^{5,6}$ 。 これら互にやや異る尿中排泄パターンを示す MPC および ABPC の 2 群の prodrug での尿路感染症治療上における有意性の比較は感受性菌種の差もあって軽々には出来ないとしても、投与後初回の $0\sim$ 2時間までの排泄ピークが高いということでは前者の方が一層有意性が増すものと考えられる。

例えば、膀胱炎では頻尿による自己尿洗浄ということも併せ考慮に入れなければならないが、2時間というようなある限定時間内での尿中薬剤の接菌時間と量とを考慮に入れると、累積も併せても初回ピーク値の高い程有意性があるものと考えられる。もちろん、本剤は MPC の prodrug である点では臨床使用時、起炎菌が MPC 感受性を有する細菌感染症が対象となることも 当然である。

本剤と PMPC では排泄パターンはほぼ似ておるものの、前述したように後者はやや排泄パターンが低い。このことが、MPC 感受性菌による尿路感染症治療の場合でのこれら MPC の prodrug の両剤の治療効果の上で

(160~320mg/day group)

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

No. of cases (Percent of total) Excellent Moderate Poor effectiveness rate	% (% ) 0	% (% ) 0	1 (6.7%) 1 100.0%	12 (80.0%) 8 2 2 83.3%	13 (86.7%) 9 2 2 84.6%	% (% ) 0	2 (13.3%) 1 0 1 50.0%	2 (13.3%) 1 0 1 50.0%	17 (100 0/) 3 80.0%
Group (1)	1 st group (Catheter indwelt)	2 nd group (Post prostatectomy)		infection 4 th group (Lower U.T.I.)	Sub total	5 th group (Catheter indwelt)		infection Sub total	

の有意性の比較にどれだけ影響を与えるかは正確な両剤の二重盲検比較試験をまたなければならないが、第I相試験成績からでは本剤の方が優るとも劣らないもののように予想せられる $^{2}$ 。

感染症治療上,経口抗生剤の食前後あるいは1日何分割投与など投与型式による効率上の得失が論ぜられることが多いが,前述のように相当高率に尿中に排泄せられるという本剤での尿路感染症治療に際しては,私の経験した範囲内では1日3回食後投与でも十分なものと考えられる。ことに,慢性尿路感染症のように比較的大量ならびに長期間投与リズムを継続しなければならない場合では,食後1日3回服用と条件付けることが臨床上,現実には一層意義があるように思われる。

また,急性単純性膀胱炎の場合のごとく,経口抗生剤の短期間使用には尿中薬剤の排泄パターンともからんだ 静菌化などによる再発の問題もあるが,本剤でも決して このことは否定出来なく,事実,今回の検討症例でもそ の傾向がみられたが,さらに症例数を増して検討する必 要がある。

1日投与量および投与期間と臨床成績との間でのdose response の反映がみられるかどうかということも興味あるところではあったが、当然ながら、この問題は副作用出現危険許容範囲量内で検討されるべきことはいうまでもない。

急性単純性膀胱炎症例では、結果的には起炎菌が全て本剤好感受性菌であったということもあり、7日間という投与期間内での投与量別では余り有意差はみられなかった。換言すれば、少数例で断言は出来ないがたとえ投与後の再発の問題をも含んでも、急性単純性膀胱炎症例では1日量160 mg(分4)7日間投与でも十分ではないかと思われる。

むしろこの dose response の臨床効果への反映は慢性複雑性尿路感染症症例で最も期待される 所でも あった。ただ,このような症例では対象起炎菌が本剤低感受性菌であることも少なくなく,また,宿主背景なども一層複雑化して難治性化されてることも十分考慮には入れなければならない。

今回の自験症例はなお少数例で明言ははばかられるが、結果的には多少臨床効果への dose response の反映がみられたような印象を受けた。例えば、Table 4 の No. 5 や Table 9 の No. 3 の症例など治療上比較的薬剤抵抗性が問題となっておる S. faecalis の除菌成功や、Table 8 の No. 14 のごとく期間延長による7日目交代菌の除菌成功などである。

なお,既にも述べたように,慢性複雑性尿路感染症で の薬剤効果は,一般的には単純性に比し,その感染宿主

		·	
Isolates	No. of strains	Eradicated ( %)	Persisted*
S. epidermidis	2	2 (100%)	
S. faecalis	3	1 (33.3%)	2
E. coli	8	8 (100%)	
K. pneumoniae	1	1 (100%)	
E. cloacae	1	1 (100%)	
P. putida	1	1 (100%)	

Table 7 Bacteriological response to KW-1100 in complicated U.T.I. (160~320 mg/day group)

1

17

S. marcescens

Total

Table 8 Strains\* appearing after KW-1100 treatment in complicated U.T.I. (160-320mg/day group)

1 (100%)

(88.2%)

15

Isolates	No. of strains ( %)
S. faecalis	1 (50%)
P. aeruginosa	1 (50%)
Total	2 (100%)

<sup>\* :</sup> regardless of bacterial count

背景や起炎菌条件などが複雑なだけ悪いといわれているのに、本自験例における慢性複雑性尿路感染症での有効率が 82.6% と予想外に良好であったのは、たまたま、対象症例の多くが G-4 (18 例) と全体の約 80% を占め、かつ分離菌が E. coli を主体とする本剤に感性なものが多かったことなどのためと考えられる。事実、この G-4 群において、本剤の抗菌スペクトラム外にある S. faecalis、P. putida が分離された症例では改善を認めていない

本剤の副作用に関しては既にも述べたように、その出現の危惧を感じ、注意深く観察した1日量480 mg(分3)投与群でもまったくみられなかった点では少数例とはいえ、評価すべきものと考えておる。

# IV. む す び

2

25~85 歳までの尿路感染症症例 35 例について KW-1100 を投与し、それらの臨床成績を検討して下記 のごとき結果を得た。

- 1) 女子急性単純性尿路感染症 12 症例では,1日 160 ~320 mg 7日間投与で 100% 著効であった。
- 2) 慢性複雑性尿路感染症 23 例では, 1 日 160~480 mg, 7~14 日間投与で 82.6% 有効以上成績を得た。
- 3) 副作用出現は35 症例中で慢性膀胱炎症例(1日160 mg, 14 日間投与)の1例(2.86%)に投与終了時軽度血清 GPT の一過性上昇がみられた以外には,副作用としての自他覚所見はみられなかった。

<sup>\*</sup>Persisted : regardless of bacterial count

Table 9 Clinical summary of U.T.I. cases treated with KW-1100

Case	Sex	Diagnosis	Cathe.	U.T.I.	Treatment (p.o.)	it (p.o.)	Symp-			Evaluation	ation	Side	
No.	Age	Underlying disease	ter		Dose mg×/day	Duration (days)	toms	Pyuria	Bacteriuria	U.T.I.	Dr.	effects	Remarks
-	M	c.c.c.		,	001	t	+	+	E. coli 104		X		
1	77	Prostatic cancer		2   	480mg	_	ı	1	Flavobacterium 10°		Moderate	ı	
	M	C.C.C.					+	+	E. coli 107				
7	. 78	Sclerosis of the bladder neck	ı	G — 4	480mg	7					Excellent	I	
c	Ľ	c.c.c.		(		,	+	#	K. pneumoniae 10 <sup>7</sup> S. faecalis		:		480mg×14days
က	74	Neurogenic bladder dysfunction	1	6 — 6	480mg	14					Excellent	I	(Excellent)
	M	c.c.c.					ſ	+	E. coli 10'				
4	. 28	Benign prostatic hypertrophy	I	G-14 4	480mg	L		1			Excellent	l	
ı	M	c.c.c.	_	1	007	Ş	l	#	C. freundii E. cloacae 10 <sup>7</sup> S. aureus	t	t		480mg×12days (Poor)
ဂ	. 85	Benign prostatic hypertrophy	H	6   5	480mg	12		#	P. aeruginosa 10 <sup>7</sup> S. aureus	Poor	Poor	l	12th day culture E. cloacae P. aeruginosa 10'
·	×	C.C.C.		,	007		+	+	E. coli 10°		:		480mg×14days
٥	. 28	Bladder cancer	l	5 ا 4	480mg	14	ı	1	1		Excellent	1	(Excellent)
t	M	C.C.C.			00		ı	+	E. coli 10°		:		480mg×14days
,	74	Neurogenic bladder dysfunction	l	را <b>4</b>	480mg	14		1	I		Excellent	I	(Excellent)
٥	M .	c.c.c.	1	-	7 m V V	-	1	#	E. coli 107		, I M		480mg×14days
0	62	Bladder cancer		7	400IIIB	*	I	ı	P. mirabilis 10°		Moderate	l	(Excellent)
CCC	chronic	C.C.C. chronic complicated evstitis											

C.C.C.:chronic complicated cystitis

Table 10 Overall clinical efficacy of KW-1100 in complicated U.T.I. (480mg/day group)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5			5 (62.5%)
Decreased				( %)
Replaced				2 (25.0%)
Unchanged			1	1 (12.5%)
Efficacy on pyuria	7 (87.5%)	0 ( %)	1 (12.5%)	Case total 8
Ex	cellent	5 (62.5%)	Ourmall	effectiveness rate
Mo	oderate	2 (25.0%)	3,41	/8 (87.5%)
Po	oor (or Failed)	1 (12.5%)	] ''	0 (01.370)

Table 11 Overall clinical efficacy of KW-1100 classified by type of infection

(dn										
(480mg/day group)	Overall effectiveness rate	%	%	%	100 %	100 %	% 0	100 %	50.0%	87.5%
	Poor				0	0	1	0	1	1
	Moderate				2	2	0	0	0	2
	Excellent				4	4	0	1	1	2
	No. of cases (Percent of total)	(% )	(% )	(% )	6 (75.0%)	6 (75.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	(% 001) 8
	Group	1 st group (Catheter indwelt)	2 nd group (Post prostatectomy)	3rd group (Upper U.T.I.)	4 th group (Lower U.T.I.)	Sub total	5 th group (Catheter indwelt)	6 th group (No catheter indwelt)	Sub total	Total
				Single				Mixed		

Table 12 Bacteriological response to KW-1100 in complicated U.T.I. (480mg/day group)

* : regardless	, [	10 (90.9%)	11	Total
Total		1 ( 100%)	1	E. cloacae
Flavobacterium		1 ( 100%)	1	C. freundii
P. mirabilis		1 ( 100%)		K.pneumoniae
P. aeruginosa		6 (100%)	9	E. coli
Isolates		1 ( 100%)	1	S. faecalis
	1	(%0 ) 0	1	S. aureus
Table 13	Persisted*	Eradicated ( %)	No. of strains	Isolates

\*Persisted : regardless of bacterial count

Table 13 Strains\* appearing after KW-1100 treatment in complicated U.T.I. (480mg/day group)

Isolates No. of strains (%)

aeruginosa 1 (33:3%)

 P. mirabilis
 1 (33.3%)

 Flavobacterium
 1 (33.3%)

 Total
 3 (100%)

of bacterial count

Table 14 Laboratory findings

		RBC (×10*)	(lp/g) HH	(lp/i	Ht (%)	(%)	WBC (×10²)		Baso.		Eosi.	Neut.	-	Lym.	Mono.		Platelet (×10')	-	COT	GPT	Ţ	Al-P		BUN (mg/dl)	(lp/s	Cr. (mg/dl)	(Ib/:
	No. B	A	l m	A	В	A	В	A	BA	B	Α	B	A B	A	В	A B	A	В	V .	В	A	В	A	В	A	В	A
	2 402	12 400	12.9	13.2	38.5	38.5	53	42	0		2	58 4	44 35	41	, 9	4 20.9	22.	9						14.4	14.4	8.0	8.0
A.S.C.	12 363	3 380	11.3	12.5	36.0	37.5	84	09	0	0 0	0	70 7	72 27	28	3	0 22.	2 24	0.						15.8	15.0	6.0	8.0
	1 397	7 403	12.5	12.7	39.0	40.0	23	28	2	0 1	1	54 7	73 36	3 22	, 2	4 12.	.0 13.	2 4	48 34	32	20	5.4	5.0	17.2	18.9	1:1	6.0
	2 497	7 488	13.8	13.7	43.5	42.5	63	69	4 (	0 1	3	39 4	40 50	52	9	5 26.	2 27.	8.	24 24	13	14	5.1	5.0	17.4	13.8	1.3	1.4
-	3 444	14 442	13.6	13.5	42.0	41.5	149	99	-	0 0	-	77 4	49 15	43		7 21.0	25.	8 1	13 35 (28)	15	54	9.3	9.0 (0.6)	18.8	23.4	1.6	1.5
C.C.	4 558	8 540	16.8	15.8	50.0	48.0	93	53	0	0	0	83 (	69 13	3 26	4	5 21.	.9 21	.7 2	23 30	18	23	8.0	7.2	16.2	19.1	1.0	1.1
(160-320)	5 350	356	11.4	11.4	34.0	34.5	82	82	0	1 2	0	82 8	84 12	6	1	6 17.	.9 17	.2 27	7 29	13	12	3.7	4.1	16.4	15.2	6.0	1.0
\ mg/day /	6 327	27 338	10.8	11.3	34.0	35.0	91	98	-	2 0	-	78 7	76 16	18	2	3 15.	.9 16.	4	27 26	12	=	3.3	3.0	17.3	18.3	6.0	1.0
	8 51	510 489	15.3	14.8	44.5	43.0	40	43	0	0	3	55 4	48 42	40	2	9 24.	.3 23.	2						21.1	16.6	1.0	1:1
	10 439	99 419	13.5	13.0	40.5	38.5	37	36	0	1 0	0	99	60 27	33	7	6 24.1	.1 17.4	_	22 19	2	=	5.2	5.0	18.7	15.3	0.7	9.0
	11 406	96 424	13.6	14.2	43.0	45.0	80	7.5	0	2 0	0	62	55 37	33	-	4 22.0	20	.6	23 24	2	21	6.3	6.5	17.7	15.5	1.0	1.1
	13 41	414 431	7.7	7.9	27.5	28.5	63	46	0	1 0	0	92	71 23	3 24	_	4 32	.0 30	6.						19.4	18.4	0.7	9.0
	1 33	337 358	9.5	10.0	32.5	34.0	119	122	0	0 0	-	77	84 20	) 12	က	3 36	.2 40	.0	22 16	24	17	5.4	5.9	16.6	21.3	1.3	1.2
	2 45	450 429	15.4	14.6	48.0	46.5	80	6.2	0	1 1	9	19	59 35	5 29	က	5 17	17.7 19	0	26 19	56	19	6.0	5.9	16.7	18.5	1.2	6.0
C.C.	3 38	388 415	12.4	13.3	40.0	42.0	7.1	0.2	0	0 0	0	61 (	66 34	30	2	4 36	.9 30	.3	25 28	18	14	10.7	8.1	21.6	18.0	1.2	1:1
(480mg/day)	5 38	385 393	13.1	13.0	41.5	42.0	43	46	0	0 1	0	99	68 35	5 29	8	3 25	.0 25.	9	16 21	6	6	5.6	5.3	21.3	20.1	1:1	6.0
	9 4 9	468 475	15.2	15.1	44.5	45.5	29	09	0	1 0	0	69	55 29	9 40	2	4 22.	.6 24	9.	25 27	78	56			13.6	13.7	1.0	6.0
	7 49	498 494	15.5	15.6	48.0	47.5	09	61	0	0 0	0	99	59 32	32	2	6 19	.3 18	2	21 27	17	77	5.7	5.3	20.0	20.0	1.3	1.3
	8 42	429 441	14.7	15.3	45.5	47.0	55	49	0	0	2	54	61 38	32	7	5 18	.7 20.5	-	26 50	8	36	7.5	7.1	26.8	20.0	1.5	1.3

#### 文 南

- Josefsson K.; T. Bergan, L. Magni, B. G. Pring & D. Westerlund: Pharmacokinetics of bacmecillinam and pivemecillinam in volunteers. Eur. J. Clin. Pharmacol. 23 (3): 249~252, 1982
- 2) 山路武久,他: KW-1100 (Bacmecillinam) の体 内動態に関する研究。第31回日本化学療法学会西日 本支部総会,佐賀,1983
- 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) UTI 研究会(代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準(第2版)補遺。Chemotherapy 28:1351~1358, 1980
- 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) Bacampicillin 論文特集号。Chemotherapy 27 (S-4): 1979

# CLINICAL EVALUATION OF KW-1100 (BACMECILLINAM) IN URINARY TRACT INFECTION

#### TARO FURUSAWA

Clinical studies for the treatment of adult patients with simple and complicated urinary tract infections were done on KW-1100 (bacmecillinam) in 35 cases. The following results were obtained.

- 1) 12 female patients with simple acute cystitis were treated with 160-320 mg daily. Excellent clinical effects were observed in all cases on the 3 rd or 7 th day.
- 2) Of 15 cases of complicated chronic urinary tract infection treated with bacmecillinam in the daily dose of 160~320 mg, excellent or moderate clinical effects were observed in 12 cases (80%) on the 5 or 7 th day.
- 3) Of 8 cases of complicated chronic cystitis treated with a daily dose of 480 mg, excellent or moderate clinical effects were observed in 7 cases (87.5%) on the 7 th day.
- 4) No complaint of side effects was made by any of the cases. In laboratory tests, slight elevation of serum GPT was observed in only one case treated for 14 days in the daily dose of 160 mg. This abnormal value returned to normal level within 14 days after treatment.