

泌尿器科外来各種膀胱炎患者に対する KW-1100 の臨床的評価

藤村 宣夫・湯浅 健司・上間 健造・黒川 一男

徳島大学泌尿器科

(主任：黒川一男教授)

泌尿器科外来膀胱炎患者に KW-1100 を経口投与し、つぎのような成績を得た。

投与法は、単純性膀胱炎には 1 回 40 mg を毎食後 3 回、3 日間、複雑性膀胱炎には 1 回 40, 80, または 160 mg を毎食後 3 回、5 日間服用させた。

1) 総合臨床効果は、単純性膀胱炎の 4 例はすべて著効、複雑性膀胱炎では 21 例中、著効 13 例 (62%)、有効 2 例、無効 6 例で、有効率は 71.4% であった。

2) 細菌学的効果は、27 株中、消失 18 株 (67%)、存続 9 株で、本剤投与後出現菌は *S. faecalis* 2 株であった。

3) 副作用は、自他覚的所見、血液生化学的検査においても全く認められなかった。

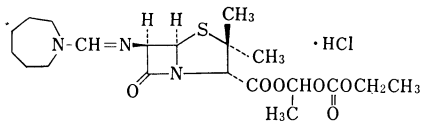
KW-1100 (Bacmecillinam) は協和醗酵工業株式会社で開発が進められた新規の経口用合成ペニシリン剤で、pivmecillinam と同様、体内では mecillinam として働くが、pivmecillinam よりも腸管からの吸収は速やかで、高い血中濃度が得られる¹⁻³⁾。

抗菌力は、グラム陽性菌には ampicillin にやや劣るが、グラム陰性菌では、特に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *Enterobacter* に対して優れた抗菌力を示し、抗菌スペクトラムおよび体内動態の点からみても、尿路感染症に適応を有すると考えられる。

このたび、協和醗酵工業株式会社より本剤の提供を受け使用する機会を得たので、その成績を報告する。

K-W1100 の化学構造式は、つぎの通りである (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of KW-1100



I. 方 法

1) 対象

昭和 57 年 12 月から昭和 58 年 11 月までの間に徳島大

学医学部付属病院泌尿器科外来を受診した膀胱炎患者 25 例で、疾患の内訳は急性単純性膀胱炎 4 例、慢性複雑性膀胱炎 21 例である。複雑性膀胱炎の基礎疾患は神経因性膀胱 10 例、尿道狭窄 4 例、前立腺肥大症 4 例、前立腺癌、前立腺結石、膀胱憩室各 1 例であった。性別は男子 9 例、女子 16 例で、年齢は 24 歳から 80 歳までで、平均 56 歳であった。

2) 投与方法

単純性膀胱炎には 40 mg カプセルを 1 日 3 回 (毎食後) 3 日間、複雑性膀胱炎には 40 mg カプセルまたは 80 mg カプセルあるいは 80 mg カプセルを 2 カプセル、1 日 3 回 (毎食後) 5 日間経口投与した。

3) 臨床効果判定

主治医による判定と、UTI 薬効評価基準 (第 2 版)⁴⁾ に準拠して行った。

II. 成 績

1) 総合臨床効果 (Table 1~4)

急性単純性膀胱炎の 4 例は、すべて著効を示し、起炎菌はいずれも *E. coli* であった。

慢性複雑性膀胱炎は 21 例中、著効 13 例 (62%)、有効 2 例 (10%)、無効 6 例 (28%) で、有効率は 71.4% であった。

無効の 6 例の起炎菌は、*E. coli* 2 例、*K. pneumoniae* 2 例、*S. faecalis* 1 例、*S. marcescens* と *S. epidermidis* の混合感染 1 例であった。

Table 1 Clinical summary of uncomplicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Mict. pain*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
				Dose (mg × /day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁵ /ml (μg/ml)	UTI	Dr		
I	45	F	A.U.C.**	40×3	3	+	100 0~1	<i>E. coli</i>	10 ⁸	0.2	Excellent	Excellent	-	-
II	24	F	A.U.C.	40×3	3	+	40~50 0	<i>E. coli</i>	10 ⁵	ABPC (##)	Excellent	Excellent	-	-
III	36	F	A.U.C.	40×3	3	+	40~50 0~1	<i>E. coli</i>	10 ⁵	1.56	Excellent	Excellent	-	-
IV	54	F	A.U.C.	40×3	3	+	25~29 0~1	<i>E. coli</i>	10 ⁵	>100	Excellent	Excellent	-	-

* Before treatment ** Acute uncomplicated cystitis
 After treatment

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

Symptom		Resolved			Improved			Presisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	4									4(100%)
	Decreased (Replaced)										0(%)
	Unchanged										0(%)
Effect on pain on micturition		4 (100%)			0 (%)			0 (%)			Patient total 4
Effect on pyuria		4 (100%)			0 (%)			0 (%)			
		Excellent			4 (100%)			Overall effectiveness rate 4 / 4 (100%)			
		Moderate			0						
		Poor (including Failure)			0						

Table 3-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with KW-1100

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	U. T. I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC : 10ml (μg/ml)	UTI	Dr		
1	61	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	4	40 × 3	5	30~40 0~1	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.1	Excellent	Excellent	—	Residual urine : 10ml
2	55	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	4	40 × 3	5	10 0	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	ABPC (—)	Excellent	Excellent	—	Residual urine : 10~20ml
3	50	M	C. C. C. Urethral stenosis	—	4	40 × 3	5	10~15 0~1	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁴ —	12.5	Excellent	Excellent	—	Residual urine : 5~10ml
4	32	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	4	40 × 3	5	20~29 15~20	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁴	ABPC (—)	Poor	Poor	—	Residual urine : 60ml
5	52	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	4	40 × 3	5	60~70 40~50	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁵	ABPC (—)	Poor	Poor	—	Residual urine : 160ml
6	24	F	C. C. C. Urethral stenosis V.U.R.	—	4	80 × 3	5	15~25 0~1	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	0.1	Excellent	Excellent	—	Residual urine : 30ml
7	60	M	C. C. C. Prostatic hypertrophy	—	4	80 × 3	5	10~15 0	<i>E. cloacae</i> —	10 ⁵ —	PMPC (H)	Excellent	Excellent	—	Residual urine : 0~10ml
8	61	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	4	80 × 3	5	40~50 0~1	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.78	Excellent	Excellent	—	Residual urine : 30ml
9	62	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	4	80 × 3	5	50~60 0	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	ABPC (H)	Excellent	Excellent	—	Residual urine : 10~20ml
10	68	F	C. C. C. Urethral stenosis	—	4	80 × 3	5	>100 0~1	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.39	Excellent	Excellent	—	Residual urine : 10ml
11	74	M	C. C. C. Prostatic hypertrophy	—	4	80 × 3	5	10~15 0	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁵ —	0.2	Excellent	Excellent	—	Residual urine : 0ml

Table 3-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with KW-1100

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	U. T. I. group	Treatment		Pyuria* (/ ml)	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (mg × / day)	Duration (day)		Species	Count (/ ml)	MIC:10 ⁶ / ml (μ g / ml)	UTI	Dr		
12	49	M	C.C.C. Urethral stenosis	-	4	80 × 3	5	20~25 0~1	<i>K. pneumoniae</i> -	10 ⁶	ABPC(-)	Excellent	Excellent	-	Residual urine: 20ml
13	62	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	6	80 × 3	5	30~40 3~4	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> -	10 ⁵ 10 ⁴	ABPC(##)	Excellent	Excellent	-	Residual urine: 40ml
14	60	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	4	80 × 3	5	30~40 5~6	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ <10 ³	0.78 3.13	Moderate	Moderate	-	Residual urine: 20ml
15	60	M	C.C.C. Prostatic stone	-	4	80 × 3	5	30~50 5~6	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ <10 ³	>100	Moderate	Moderate	-	Residual urine: 20ml
16	65	M	C.C.C. Prostatic carcinoma	-	4	80 × 3	5	10~15 50	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ 10 ⁴	1.56	Poor	Poor	-	Residual urine: 20ml
17	62	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	4	80 × 3	5	15~25 10~20	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ³	>100	Poor	Poor	-	Residual urine: 20ml
18	61	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	4	80 × 3	5	30~50 15~20	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁵ 10 ⁴	>100 >100 >100	Poor	Poor	-	Residual urine: 30ml
19	70	M	C.C.C. Prostatic hypertrophy	-	6	80 × 3	5	50 20~25	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁵	>100 >100 125 100	Poor	Poor	-	Residual urine: 20ml
20	80	M	C.C.C. Bladder diverticula	-	4	160 × 3	5	20~29 2~3	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶	0.05	Excellent	Excellent	-	Residual urine: 30ml
21	71	M	C.C.C. Prostatic hypertrophy	-	4	160 × 3	5	>100 0	<i>S. marcescens</i> -	10 ⁵	>100	Excellent	Excellent	-	Residual urine: 30ml

* Before treatment
After treatment

C. C. C.: Chronic complicated cystitis

Table 4. Overall clinical efficacy of KW-1100 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	13			
Decreased			2		2 (10%)
Replaced					0 (%)
Unchanged				6	6 (28%)
Effect on pyuria	13 (62%)	2 (10%)	6 (28%)		Patient total 21
	Excellent	13 (62%)	Overall effectiveness rate 15 / 21 (71.4%)		
	Moderate	2			
	Poor (including Failure)	6			

Table 5 Overall clinical efficacy of KW-1100 classified by the type of infection

Group		No. of patients (Shared rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	0 (%)				%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (%)				%
	3rd group (Upper UTI)	0 (%)				%
	4th group (Lower UTI)	19 (90%)	12	2	5	74 %
	Sub total	19 (90%)	12	2	5	74 %
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (%)				%
	6th group (Catheter not indwelt)	2 (10%)	1		1	50 %
	Sub total	2 (10%)	1		1	50 %
Total		21 (100%)	13	2	6	71.4%

Table 6 Bacteriological response and strains appearing after treatment with KW-1100

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	14	12 (86%)	2	
<i>K. pneumoniae</i>	5	2 (40%)	3	
<i>S. faecalis</i>	3	1 (33%)	2	2
<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50%)	1	
<i>S. marcescens</i>	2	1 (50%)	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1		
Total	27	18 (67%)	9	2

Table 7 Laboratory findings before and after treatment with KW-1100 (C.C.C.)

Case No.	Normal range Before or after treatment	RBC	Hb	Ht	WBC	S/GOT	S-GPT	Al-Pase	BUN	S-Cr.
		(10 ⁴ /mm ³)	(g/dl)	(%)	(/mm ³)	(U/L)	(U/L)	(KAU)	(mg/dl)	(mg/dl)
		M: 450~550 F: 390~490	14.0~17.5 11.5~14.5	41~51 34~43	4000~9000	0~40	0~40	2.7~10.0	8~20	0.7~1.4
1	Before	429	14.1	41.2	6900	26	23	8.2	12	0.9
	After	436	14.3	41.0	5800	29	18	6.9	13	1.0
4	Before	453	14.3	43.2	5100	32	24	2.9	12	1.1
	After	446	14.6	43.8	6200	29	30	3.4	9	0.9
6	Before	419	14.0	40.2	4900	28	26	6.4	12	0.9
	After	403	14.1	41.3	5000	31	19	4.8	12	1.0
7	Before	520	14.8	46.2	4900	40	39	8.0	13	1.2
	After	519	15.0	44.8	5100	38	32	6.7	14	1.1
10	Before	476	14.1	41.3	8000	12	16	4.3	12	1.0
	After	459	14.8	42.2	6500	18	16	3.9	10	1.0
12	Before	529	15.0	45.6	4300	29	32	6.2	14	1.0
	After	508	14.8	45.2	5600	26	28	7.3	12	1.1
20	Before	402	13.8	40.1	4200	26	29	8.8	16	1.2
	After	416	13.9	39.8	4600	29	32	9.0	14	1.0

疾患病態群別有効率は、単独感染の第4群は19例中、著効12例、有効2例、無効5例で74%、混合感染の第6群の2例は、著効と無効であった (Table 5)。

2) 細菌学的効果

単純・複雑性膀胱炎25例から分離された27株中、消失18株 (67%)、存続9株であった。主な菌種については、*E. coli* は14株中、消失12株 (86%)、*K. pneumoniae* は5株中、消失2株 (40%) であった。

また、本剤投与後に新たな出現菌は *S. faecalis* 2株がみられた (Table 6)。

3) 副作用

自・他覚的副作用は全例に認められず、本剤投与前後に7例について末梢血液像 (RBC, Hb, Ht, WBC)、生化学検査 (S-GOT, S-GPT, Al-Pase, BUN, S-Cr.) を施行したが異常はみられなかった (Table 7)。

III. 考 按

KW-1100 は pivmecillinam と同様、低用量であるため、胃腸障害などの副作用が少なく、自・他覚的異常を訴えた者は全くなかった。

臨床効果は、急性単純性膀胱炎には1日120 mg (分3) で、十分な成績が得られており、ABPC 耐性の *E. coli*、*K. pneumoniae* に対して交叉耐性を示さないことなどを考えても、*E. coli* の分離率が高い単純性尿路感染症には恰好の first choice の薬剤であろう。

慢性複雑性膀胱炎には1日120 mg, 240 mg あるいは

480 mg (分3) の投与を行ったが、*E. coli* は10株中、8株が消失し、2株が残存したが、存続の2症例は、いずれも120 mg 投与例で、しかも、残尿が60 ml, 160 ml と他の症例よりも多かったためと考えられるので、複雑性の *E. coli* 感染症には240 mg (分3) が適正な投与量であろうと推察された。

また、*K. pneumoniae* の5株は、240 mg (分3) にて、2株が消失したのみで、*E. coli* に比べると、やや、切れ味が悪い感じがするため、今後、投与量を増やしての検討も必要であろう。

Enterobacter の症例は1例のみであったが著効を示し、本剤の特徴がうかがわれた。

なお、1日480 mg 症例は、わずか2例しか経験しなかったが、いずれも著効を示し、うち1例は *S. marcescens* 症例であったことなどからみて、今後も、480 mg (分3) 投与症例を追加して、複雑性尿路感染症における本剤の至適用法、用量を決定すべきである。

今回、われわれが経験した21例の複雑性膀胱炎患者全例に残尿測定することができたが、残尿は尿路感染症発症の重要な因子である。そこで、残尿量と治療効果についてみると、無効症例の6例中、残尿が50 ml 以上のものが2例 (60 ml, 160 ml) あり、著効、有効症例は全例50 ml 以下であったことからみても、50 ml 程度までの残尿量は、治療に対しては、さほど重大な障害にはなっていないようである。

以上、泌尿器科領域の外來膀胱炎患者に KW-1100 を投与し、本剤の有効性、安全性および有用性を確認すると共に、今後、さらに検討すべき問題点が明らかにされた。

文 献

- 1) 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) JOSEFSSON, K. ; T. BERGAN, L. MAGNI, B. G. PRING & D. WESTERLUND: Pharmacokinetics of bacmecillinam and pivmecillinam in volunteers. Eur. J. Clin. Pharmacol. (Germany West) 23 (3): 249~252, 1982
- 4) 大越正秋, 河村信夫: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980

CLINICAL EXPERIENCES OF KW-1100 ON OUT-PATIENTS WITH VARIOUS CYSTITIS

NOBUO FUJIMURA, KENJI YŪASA,
TOKUZOH UEMA and KAZUO KUROKAWA
(Director: Prof. K. KUROKAWA)
Department of Urology, School of Medicine
The University of Tokushima

Out-patients suffering from cystitis were treated orally with KW-1100 and the following results were obtained.

KW-1100 was administered orally at a dose of 40 mg 3 times after meals for 3 days to patients with uncomplicated cystitis and at a dose of 40, 80 or 160 mg 3 times after meals for 5 days to patients with complicated cystitis.

1) The results obtained were excellent in 4 cases (all cases) with uncomplicated cystitis, effective rate being 100% and excellent in 13 cases (62%), moderate in 2 cases and poor in 6 cases with complicated cystitis, effective rate being 71.4%.

2) With regards to the bacteriological effects, 18 (67%) out of 27 strains disappeared and 9 strains persisted after the therapy. Bacteria which appeared after the administration of this drug were 2 strains of *S. faecalis*.

3) No side effect were observed both subjectively and objectively and no abnormalities in blood biochemical examinations.