

Bacmecillinam (KW-1100) の臨床的検討

植田省吾・吉住 修・中村 勝・松田央一・今野 繁・江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

(主任：江藤耕作教授)

Mecillinam の ethoxycarbonyloxyethylester 誘導体である bacmecillinam (KW-1100) を 28 例の慢性複雑性尿路感染症に使用し、その臨床的検討を行い以下の結果を得た。

- 1) 総合臨床効果では著効 4 例、有効 4 例、無効 19 例、判定不能 1 例で総合有効率は 29.6% であった。
- 2) 細菌学的効果では 38 株中 22 株 (57.9%) が除菌された。
- 3) 副作用では発疹が 1 例、頭痛、腹痛、嘔気が 1 例、また臨床検査値においては BUN の上昇を 1 例に認めた。

Bacmecillinam (KW-1100) は、Astra 社で合成された mecillinam (MPC) の ethoxycarbonyloxyethylester 誘導体であり、本剤は経口投与後、腸管粘膜内のエステラーゼにより 3 位のエステル部分が加水分解され、MPC となり抗菌力を発揮し、MPC の pivaloyloxymethylester 誘導体 (PMPC) と比較し腸管粘膜からの吸収効率が高いと言われている¹⁾。

今回、我々は本剤の尿路感染症に対する有用性と安全性について検討したので、その成績を報告する。

I. 対象および方法

当科入院および外来患者のうち慢性複雑性尿路感染症を有する 28 例を対象とした。年齢は 22 歳から 90 歳で男性 23 例、女性 5 例であった。感染症の内訳は慢性腎盂腎炎 8 例、慢性膀胱炎 20 例であった。

投与方法は本剤を 1 日 240 mg (3×) または 320 mg (4×) を経口にて連続投与した。投与期間は 2 日間 1 例、5 日間 14 例、7 日間 1 例、14 日間 12 例であった。

II. 臨床効果判定基準

臨床効果の判定は U. T. I. 研究会の U. T. I. 薬効評価

基準(第 2 版²⁾および補遺³⁾)に基づいて行なった。また、症例によっては 14 日目にも効果の判定を行なった。

III. 臨床成績

検討 28 症例の詳細は Table 1 に示す。副作用のために途中で投与を中止した No. 24 を除いた 27 例が薬効評価の判定が可能であった。

(1) 5 日目判定

総合臨床効果においては Table 2 のごとく著効 4 例 (14.8%)、有効 4 例 (14.8%)、無効 19 例 (70.4%) で総合有効率は 29.6% であった。膿尿に対する効果では 10 例 (37.0%) が正常化、2 例 (7.4%) が改善、15 例 (55.5%) が不変であった。また、細菌尿に対する効果では 5 例 (18.5%) が消失、7 例 (25.9%) が菌交代、15 例 (55.5%) が不変であった。

疾患病態群別においては、Table 3 のごとくであり、群別有効率は 1 群 0%、2 群 0%、3 群 0%、4 群 46.2%、5 群 0%、6 群 33.3% であり、単独菌感染症では 33.3%、複数菌感染症では 22.2% の有効率であった。

細菌学的効果では、Table 4 のごとくである。

E. coli、*P. vulgaris*、*E. cloacae* 等は 100%、*S. epidermidis* は 80% と高い除菌率であり、*P. aeruginosa* は 28.6%、*S. marcescens* は 40%、*S. faecalis* は 20% と低い除菌率であった。全体での除菌率は 57.9% で、*P. aeruginosa*、*S. marcescens*、*S. faecalis* 等が存続した。

投与後出現菌は Table 5 のごとくで、*P. alcaligenes* 2 株、*S. epidermidis* 3 株、*S. faecalis* 2 株等、15 株が分離された。

MIC と細菌学的効果との関係では 10^6 cells/ml 接種では Table 6 のごとく *E. coli* は全て 1.56 μ g/ml 以下で、全株除菌されており、*P. aeruginosa* は全て 100 μ g/ml

Fig. 1 Chemical structure of KW-1100

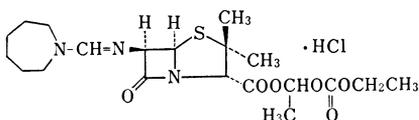


Table 1-1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with KW-1100

No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. Group	Treatment			Symptoms (Before) (5th day)	Bacteriuria and Pyuria										Evaluation		Remarks	Side effect	
				Dose mg X /day	Route	Dura- tion (days)		Before			5 th day			14 th day				U.T.I.	Dr.			
								Species	Count	MIC (10 ⁶)	Pyuria	Species	Count	MIC (10 ⁶)	Pyuria	Species	Count					MIC (10 ⁶)
1	73 M	C.C.P. Bladder tumor	G-1	80 X 4	P.O.	5	(-) (-)	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	>100	(#)	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	>100	(-)				Poor	Good	(-)	
2	69 M	C.C.C. Penile cancer	G-6	80 X 4	P.O.	5	(-) (-)	<i>P. fluorescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>K. oszaenae</i>	10 ⁶	>100	(±)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. cloacae</i>	3 X 10 ⁶	>100 25	(-)				Poor	Fair	(-)	
3	54 F	C.C.C. Irradiation cystitis	G-4	80 X 4	P.O.	5	(-) (-)	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	>100	(#)	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>P. mirabilis</i>	10 ⁶		(-)				Moderate	Good	(-)	
4	59 M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	80 X 4	P.O.	5	(+) (+)	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	>100	(±)	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	>100	(-)				Poor	Fair	(+)	BUN↑
5	74 M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	80 X 4	P.O.	5	(-) (-)	<i>S. aureus</i>	2 X 10 ⁶		(±)	<i>S. epidermidis</i>	2 X 10 ⁶	>100	(-)				Excellent	Excellent	(-)	
6	80 M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	80 X 4	P.O.	5	(-) (-)	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	25	(#)	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	>100	(-)				Moderate	Poor	(-)	
7	78 M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	80 X 4	P.O.	5	(-) (-)	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶		(#)	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	>100	(#)				Poor	Poor	(-)	
8	74 M	C.C.C. Bladder tumor Prostatic cancer	G-4	80 X 4	P.O.	5	(-) (-)	<i>E. cloacae</i>	10 ⁶		(+)	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	100	(#)				Poor	Poor	(-)	
9	55 M	C.C.C. Urethral stenosis	G-5	80 X 4	P.O.	5	(-) (-)	<i>A. anitratus</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁶	6.25	(+)	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. atalgigenes</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶		(±)				Poor	Poor	(-)	
10	57 F	C.C.P. Renal calculi	G-6	80 X 4	P.O.	5	(-) (-)	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶		(±)	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	>100	(-)				Poor	Good	(-)	

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

No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. Group	Treatment		Symptoms (Before) (5th day)	Bacteriuria and Pyuria										Evaluation		Side effect	Remarks
				Dose mg × /day	Route		Dura- tion (days)	Species	Count	MIC (10 ⁶)	Pyuria	Species	Count	MIC (10 ⁶)	Pyuria	Species	Count	MIC (10 ⁶)		
11	79 M	C.C.P. Bladder tumor	G-6	80 × 4	P.O.	5	<i>P. mirabilis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	50	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Excellent	Excellent	(-)
12	69 F	C.C.C. Infiltrative bladder tumor	G-4	80 × 4	P.O.	5	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	>100	(+)	(±)	(±)	3 × 10 ⁶	>100	(±)	(±)	(±)	Poor	Fair	(-)
13	54 M	C.C.P. Hydronephrosis	G-1	80 × 4	P.O.	5	<i>A. anitratus</i>	10 ⁶	>100	(±)	(±)	(±)	10 ⁶	>100	(±)	(±)	(±)	Poor	Fair	(-)
14	78 M	C.C.C. B.P.H.	G-2	80 × 3	P.O.	14	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	>100	(#)	(#)	(#)	10 ⁶	>100	(#)	(#)	(#)	Poor	Poor	(-)
15	90 M	C.C.P. B.P.H.	G-5	80 × 3	P.O.	14	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100 >100	(+)	(+)	(+)	10 ⁷	>100	(+)	(+)	(+)	Poor	Poor	(-)
16	65 M	C.C.C. B.P.H.	G-6	80 × 3	P.O.	14	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶	>100 >100	(#)	(#)	(#)	10 ⁶	>100	(#)	(#)	(#)	Poor	Poor	(-)
17	76 M	C.C.C. Prostatic tumor Prostatic calculi	G-2	80 × 3	P.O.	14	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100	(+)	(+)	(+)	10 ⁷	>100	(+)	(+)	(+)	Poor	Poor	(-)
18	83 M	C.C.C. B.P.H.	G-4	80 × 3	P.O.	14	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.78	(#)	(#)	(#)	10 ⁷	>100	(+)	(+)	(+)	Poor	Good	(-)
19	60 F	C.C.P. Bladder tumor	G-5	80 × 3	P.O.	14	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶	>100 >100	(#)	(#)	(#)	10 ⁷	>100	(#)	(#)	(#)	Poor	Poor	(-)
20	22 M	C.C.C. Prostatic tumor Urethral stenosis	G-6	80 × 3	P.O.	14	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷	>100 >100	(+)	(+)	(+)	10 ⁷	>100 >100	(+)	(+)	(+)	Poor	Poor	(-)

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

No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. Group	Treatment		Symptoms (Before 6th day)	Bacteriuria and Pyuria						Evaluation		Remarks							
				Dose mg× /day	Route		Duration (days)	Before			5 th day			14 th day			U.T.I.	Dr.				
								Species	Count	MIC (10 ⁶)	Pyuria	Species	Count	MIC (10 ⁶)		Pyuria			Species	Count	MIC (10 ⁶)	Pyuria
21	78 M	C.C.C. Prostatic cancer	G-4	80×3	P.O.	14	(+) (+)	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁶	>100	(+)	(-)	(-)	(+)	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	>100	(+)	Moderate	Fair	(-)	
22	66 M	C.C.C. B.P.H.	G-6	80×3	P.O.	14	(-) (-)	<i>A. calcoaceticus</i> <i>S. epidermidis</i>	>10 ⁶	>100 25	(+)	10 ⁶	(+)	<i>S. aureus</i>	10 ⁶	(+)	Moderate	Fair	(-)			
23	70 M	C.C.C. B.P.H.	G-4	80×2	P.O.	7	(+) (+)	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Excellent	Excellent	(-)			
24	54 F	C.C.P. Renal calculi	G-3	80×3	P.O.	2	(-)	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	0.39	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	Eruption
25	77 M	C.C.C. Prostatic cancer	G-4	80×3	P.O.	5	(+) (-)	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Excellent	Excellent	(+)			Headache Abdominal pain Nausea
26	56 M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	80×3	P.O.	14	(+) (+)	<i>S. liquefaciens</i>	3×10 ⁶		(+)	10 ⁶	>100	(+)	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	>100	(+)	Poor	Poor	(-)	
27	73 M	C.C.P. Renal calculi	G-3	80×3	P.O.	14	(-) (-)	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	>100	(+)	10 ⁶	>100	(+)	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	>100	(-)	Poor	Fair	(-)	
28	72 M	C.C.C. B.P.H.	G-4	80×3	P.O.	14	(+) (+)	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	>100	(+)	10 ⁶	>100	(+)	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	>100	(-)	Poor	Good	(-)	

C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

C.C.C.: Chronic complicated cystitis

Table 2 Overall clinical efficacy of KW-1100 in complicated U.T.I.

Bacteriuria	Pyuria		Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased		
Eliminated	4		1	5 (18.5 %)
Decreased				(%)
Replaced	2	1	4	7 (25.9 %)
Unchanged	4	1	10	15 (55.5 %)
Efficacy on pyuria	10 (37.0 %)	2 (7.4 %)	15 (55.5 %)	Patient total 27
	Excellent	4 (14.8 %)	Overall effectiveness rate 8/27 (29.6 %) (Evaluation : 5 th day)	
	Moderate	4		
	Poor (or Failed)	19		

Table 3. Overall clinical efficacy of KW-1100 classified by type of infection

Group		No. of cases(Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group(Catheter indwelt)	2 (7.4%)			2	0%
	2nd group(Post prostatectomy)	2 (7.4%)			2	0%
	3rd group(Upper U.T.I.)	1 (3.7%)			1	0%
	4th group(Lower U.T.I.)	13 (48.1%)	3	3	7	46.2%
	Sub total	18 (66.7%)	3	3	12	33.3%
Polymicrobial infection	5th group(Catheter indwelt)	3 (11.1%)			3	0%
	6th group(No catheter indwelt)	6 (22.2%)	1	1	4	33.3%
	Sub total	9 (33.3%)	1	1	7	22.2%
Total		27 (100 %)	4	4	19	29.6%

(Evaluation : 5th day)

以上で6株中2株(33.3%), *S. marcescens*は100 μ g/ml以上で5株中2株(40%), *S. epidermidis*は25 μ g/mlで2株とも除菌された。また, 10⁸ cells/ml接種ではTable 7に示すごとくほぼ10⁶ cells/mlと同様の結果であった。

(2) 14日目判定(14日間連続投与)

検討28例のうち14日間連続投与が可能であった12例について14日目にU. T. I. 薬効評価基準に準じてみると, 総合臨床効果ではTable 8のごとく著効1例(8.3%), 無効11例(91.7%)で総合有効率は8.3%であった。膿尿に対する効果では正常化3例(25.0%), 不変9例(75.0%)であった。また, 細菌尿に対する効果では消失1例(8.3%), 菌交代5例(41.7%), 不変6例(50.0%)であった。疾患病態群別ではTable 9に

示すごとく2群, 3群, 5群, 6群は0%, 4群は25.0%の有効率であった。細菌学的効果ではTable 10に示すごとく17株が分離され, *P. aeruginosa* 80%, *S. marcescens* 50%, *S. faecalis* 50%, 他は全て100%の除菌率で, 全体で70.6%の除菌率であった。投与後出現菌はTable 11のごとく *Pseudomonas* sp, *S. marcescens*等9株が分離された。また同一症例における5日目の判定では総合臨床効果ではTable 12に示すごとく有効2例, 無効10例で総合有効率は16.7%であり14日目判定よりやや良い成績であったが, 有意ではなかった。膿尿に対する効果では14日目判定より正常化が少なく, 改善が多かった。細菌尿に対する効果ではほぼ14日目判定と差を認めなかった。疾患病態群別でもTable 13に示すごとく14日目判定と差を認めなかった。細菌学的

Table 4 Bacteriological response to KW-1100 in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	3	3 (100 %)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	0 (0 %)	1
<i>K. ozaenae</i>	1	1 (100 %)	
<i>E. cloacae</i>	2	2 (100 %)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. mirabilis</i>	2	1 (50 %)	1
<i>P. aeruginosa</i>	7	2 (28.6%)	5
<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. marcescens</i>	5	2 (40 %)	3
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100 %)	
<i>A. anitratus</i>	2	1 (50 %)	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. aureus</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. epidermidis</i>	5	4 (80 %)	1
<i>S. faecalis</i>	5	1 (20 %)	4
Total	38	22 (57.9%)	16

* Persisted : Regardless of bacterial count

(Evaluation : 5 th day)

Table 5 Strains* appearing after KW-1100 treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>E. coli</i>	1 (6.7%)
<i>E. cloacae</i>	1 (6.7%)
<i>P. mirabilis</i>	1 (6.7%)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (13.3%)
<i>P. alcaligenes</i>	2 (13.3%)
<i>S. marcescens</i>	1 (6.7%)
<i>S. aureus</i>	1 (6.7%)
<i>S. epidermidis</i>	3 (20.0%)
<i>S. faecalis</i>	2 (13.3%)
<i>Pseudomonas sp.</i>	1 (6.7%)
Total	15 (100 %)

*:Regardless of bacterial count (Evaluation: 5th day)

には Table 14のごとくであり *P. aeruginosa* の除菌率は 40%であり, 14日目判定の 80%より除菌率が低く, 全体でも 52.9%の除菌率で 14日目より低い値であった。投与後出現菌では Table 15 に示すごとく, 5株と 14日目判定より少なく, 14日間投与による菌交代の増加が認められた。

IV. 副作用

自他覚的には No. 24 で投与 2 日目に本剤によると思われる薬疹を認めたため投与を中止した。また No. 25 において本剤投与 3 日目より軽度の頭痛, 腹痛, 嘔気が

認められたが 5 日間の投与は可能であり本剤投与中止にて直ちに軽快した。

投与前後における臨床検査値の詳細は Table 16 に示すごとくである。No. 4 において BUN が 18.5 mg/dl から 23.3 mg/dl へと軽度の上昇を示し, 1 週間後の再検にて 16.9 mg/dl と正常化し, この変動は本剤と関係あるかもしれないと考えられた。他の症例においては自他覚的, および臨床検査値において本剤によると思われる副作用は認められなかった。

V. 考案

尿路感染症に対する治療薬として過去において ABPC 等の経口ペニシリン剤の感染症に及ぼす貢献度は大きく, その有用性と安全性は多くの症例において評価されている。しかし, 近年 ABPC 耐性株の増加によってこれら既存の経口ペニシリン剤によっては難治性の尿路感染症が増加している。

Bacmecillinam (KW-1100) は腸管粘膜内で mecillinam となり抗菌力を発揮し, かつ腸管粘膜よりの吸収効率も良く, *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.* などのグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有し, かつ ABPC 耐性株にも優れた抗菌力を示すと言われている^{4,5)}。

今回, 我々は bacmecillinam (KW-1100) を慢性複雑性尿路感染症に対して使用して総合有効率 29.6% の結果を得た。この結果はやや低い値であったが各症例についてみみると難治性尿路感染症が多くを占めており, 疾患病態群別においても 1 群, 2 群, 5 群, 6 群で全体の約半数を占めており, また投与前分離菌においても

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response in KW-1100 treatment

Isolated	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)										Inoculum size: 10^8 cells/ml	Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	> 100			
<i>E. coli</i>	/	1/1	2/2	/	/	/	/	/	/	/	/	/	3/3
<i>K. pneumoniae</i>	/	/	/	/	0/1	/	/	/	/	/	/	/	0/1
<i>K. ozaenae</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	1/1
<i>E. cloacae</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2/2	2/2
<i>P. vulgaris</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	/	/	1/1
<i>P. mirabilis</i>	/	/	/	/	/	/	/	1/1	/	0/1	/	/	1/2
<i>P. aeruginosa</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2/6	0/1	0/1	2/7
<i>P. fluorescens</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	1/1	1/1
<i>S. marcescens</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2/5	/	2/5	2/5
<i>S. liquefaciens</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	1/1	1/1
<i>A. anitratus</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/2	1/2	1/2
<i>A. calcoaceticus</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	/	1/1	1/1
<i>S. aureus</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	1/1	1/1
<i>S. epidermidis</i>	/	/	/	/	/	/	2/2	/	/	/	2/3	4/5	4/5
<i>S. faecalis</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/4	0/1	1/5	1/5
Total	/ (%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	/ (%)	0/1 (0%)	/ (%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	/ (%)	7/18 (38.9%)	9/13 (69.2%)	22/38 (57.9%)	22/38 (57.9%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 7. Relation between MIC and bacteriological response in KW-1100 treatment

Isolated	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)										Inoculum size: 10^8 cells/ml	Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	> 100			
<i>E. coli</i>	/	/	1/1	2/2	/	/	/	/	/	/	/	/	3/3
<i>K. pneumoniae</i>	/	/	/	/	/	0/1	/	/	/	/	/	/	0/1
<i>K. ozaenae</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	1/1	1/1
<i>E. cloacae</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2/2	2/2	2/2
<i>P. vulgaris</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	/	1/1	1/1
<i>P. mirabilis</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/2	/	1/2	1/2
<i>P. aeruginosa</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2/6	0/1	2/7	2/7
<i>P. fluorescens</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	1/1	1/1
<i>S. marcescens</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2/5	/	2/5	2/5
<i>S. liquefaciens</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	1/1	1/1
<i>A. anitratus</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/2	1/2	1/2
<i>A. calcoaceticus</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	/	1/1	1/1
<i>S. aureus</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/1	1/1	1/1
<i>S. epidermidis</i>	/	/	/	/	/	/	1/1	1/1	/	/	2/3	4/5	4/5
<i>S. faecalis</i>	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1/4	0/1	1/5	1/5
Total	/ (%)	/ (%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	/ (%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	/ (%)	8/19 (42.1%)	9/13 (69.2%)	22/38 (57.9%)	22/38 (57.9%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 8 Overall clinical efficacy of KW-1100 in complicated U.T.I.

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1			1 (8.3 %)
Decreased				(%)
Replaced			5	5 (41.7 %)
Unchanged	2		4	6 (50.0 %)
Efficacy on pyuria	3 (25.0 %)	(%)	9 (75.0 %)	Patient total 12
	Excellent	1 (8.3 %)	Overall effectiveness rate 1/12 (8.3 %) (Evaluation : 14 th day)	
	Moderate	0		
	Poor (or Failed)	11		

Table 9. Overall clinical efficacy of KW-1100 classified by type of infection

Group		No. of cases(Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group(Catheter indwelt)	0 (%)				%
	2nd group(post prostatectomy)	2 (16.0%)			2	0%
	3rd group(Upper U.T.I.)	1 (8.3%)			1	0%
	4th group(Lower U.T.I.)	4 (33.3%)	1		3	25.0%
	Sub total	7 (58.3%)	1		6	14.3%
Polymicrobial infection	5th group(Catheter indwelt)	2 (16.6%)			2	0%
	6th group(No catheter indwelt)	3 (25.0%)			3	0%
	Sub total	5 (41.7%)			5	0%
Total		12 (100 %)	1		11	8.3%

(Evaluation : 14th day)

Table 10 Bacteriological response to KW-1100 in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100 %)	
<i>P.mirabilis</i>	1	(0 %)	1
<i>P.aeruginosa</i>	5	4 (80 %)	1
<i>S. marcescens</i>	4	2 (50 %)	2
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100 %)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. faecalis</i>	2	1 (50 %)	1
Total	17	12 (70.6%)	5

*Persisted:Regardless of bacterial count

(Evaluation:14th day)

P. aeruginosa, *S. marcescens*, *S. faecalis* が多く分離されていて、これらの菌種の除菌率の低さが影響したものと考えられた。しかし、*E. coli*, *Proteus* sp 等が分離された症例では著効、有効例が多く、これら有効菌種に対しては良好な成績が得られるものと考えられた。

また、本剤の2週間連続投与は12例に可能であったがその有効率は8.3%と低い値であった。その同一症例の5日目判定と比較すると除菌率の向上は認められるものの、菌交代が増加し全体の有効率の向上にはつながらなかったと考えられた。

副作用では発疹を認めた1例と軽度の頭痛、腹痛、嘔気を認めた1例の計2例と臨床検査値上、軽度のBUN上昇を示した1例を認めたがいずれも軽微であり、特に2週間連続投与においても5日間連続投与と比較しても

Table 11 Strains* appearing after KW-1100 treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	(%)
<i>E. coli</i>	1	(11.1%)
<i>P. aeruginosa</i>	1	(11.1%)
<i>P. fluorescens</i>	1	(11.1%)
<i>S. marcescens</i>	3	(33.3%)
<i>S. aureus</i>	1	(11.1%)
<i>S. epidermidis</i>	1	(11.1%)
<i>S. xylosum</i>	1	(11.1%)
Total	9	(100%)

*:Regardless of bacterial count (Evaluation:14th day)

Table 12 Overall clinical efficacy of KW-1100 in complicated U.T.I.

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated				1	1 (8.3 %)
Decreased					(%)
Replaced			1	3	4 (33.3 %)
Unchanged			1	6	7 (58.3 %)
Efficacy on pyuria	0 (0 %)	2 (16.7 %)	10 (83.3 %)		Patient total 12
	Excellent		0 (0 %)		Overall effectiveness rate 2/12 (16.7 %) (Evaluation : 5th day of 14 days treatment)
	Moderate		2		
	Poor (or Failed)		10		

Table 13. Overall clinical efficacy of KW-1100 classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group(Catheter indwelt)	0 (%)				%
	2nd group(Post prostatectomy)	2 (16.7%)			2	0%
	3rd group(Upper U.T.I.)	1 (8.3%)			1	0%
	4th group(Lower U.T.I.)	4 (33.3%)		1	3	25.0%
	Sub total	7 (58.3%)		1	6	14.3%
Polymicrobial infection	5th group(Catheter indwelt)	2 (16.7%)			2	0%
	6th group(No catheter indwelt)	3 (25.0%)		1	2	33.3%
	Sub total	5 (41.7%)		1	4	20.0%
Total		12 (100 %)		2	10	16.7%

(Evaluation : 5th day of 14 days treatment)

Table 14 Bacteriological response to KW-1100 in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. mirabilis</i>	1	(0 %)	1
<i>P. aeruginosa</i>	5	2 (40 %)	3
<i>S. marcescens</i>	4	2 (50 %)	2
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100 %)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. faecalis</i>	2	(0 %)	2
Total	17	9 (52.9%)	8

*Persisted:Regardless of bacterial count (Evaluation: 5th day of 14days treatment)

副作用の増加傾向を認めなかった。また、本剤の長期投与においても既存の経口ペニシリン剤と劣らぬ安全性を有しているものと考えられた。

Table 15 Strains* appearing after KW-1100 treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>E. coli</i>	1 (20%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (20%)
<i>S. aureus</i>	1 (20%)
<i>S. marcescens</i>	1 (20%)
<i>P. alcaligenese</i>	1 (20%)
Total	5 (100%)

* : Regardless of bacterial count
(Evaluation : 5th day of 14 days treatment)

Table 16-1 Laboratory findings before and after KW-1100 treatment

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate (10 ³ /mm ³)	S-GOT (KU)	S-GPT (KU)	Al-Pase (KAU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
1	Before	441	12.8	41	5700	32.0	16.1	6.7	8.7	0.6	16.7	1.0	142	4.5	100
	After	434	12.7	41	4700	25.8	14.9	6.2	8.3	0.6	10.9	1.1	142	4.1	102
2	Before	358	10.5	34	4000	21.0	18.8	10.6	6.3	0.5	11.6	0.7	142	3.8	99
	After	335	10.3	33	4900	20.4	19.2	7.1	5.6	0.5	10.9	0.8	142	3.9	101
3	Before	452	13.7	42	8000	16.7	21.0	12.0	9.5	0.7	16.1	1.2	140	3.9	94
	After	450	13.8	42	7500	20.5	18.8	12.1	9.5	0.7	15.1	1.2	138	4.0	109
4	Before	431	14.0	44	5800	20.4	81.5	96.1	9.1	0.6	18.5	0.9	138	5.0	103
	After	500	15.0	47	7100	16.6	62.1	86.9	8.8	0.6	23.3	1.0	142	4.6	103
5	Before	406	13.9	41	6300		25.9	13.3	10.9	0.6	11.4	0.5	145	4.2	105
	After	404	13.7	41	7100		25.6	16.3	10.5	0.6	16.8	1.0	142	4.3	102
6	Before	401	12.8	39	4900		15.8	7.6	7.0	0.6	17.0	0.8	147	4.3	110
	After	416	13.3	41	4700		17.2	7.5	6.5	0.6	15.6	0.9	143	4.0	108
7	Before	494	16.3	50	5400	10.1	58.2	15.3	8.3	1.0	13.8	1.1	144	4.5	109
	After	467	15.7	49	5400	9.8	50.8	13.7	8.3	1.0	17.3	1.1	143	4.6	107
8	Before	384	13.4	37	10500	25.0	19.4	9.3	11.6	0.7	19.4	0.9	141	4.2	103
	After	385	12.4	38	11000	24.0	18.4	8.7	17.3	0.6	11.9	0.9	139	3.9	104
9	Before	385	14.2	44	4600	24.0	36.3	44.4	8.6	0.9	10.6	0.6	141	3.6	98
	After	380	14.0	42	4100	21.8	32.6	43.5	8.1	0.9	9.6	0.8	141	4.6	101
10	Before	410	12.6	40	5700	14.4	19.3	9.6	7.0	0.8	13.6	0.9	143	4.3	101
	After	423	12.9	42	4000	15.0	18.4	10.3	6.9	0.8	12.8	0.7	141	4.2	102
11	Before	355	10.6	34	2700	24.0	18.1	7.9	24.4	0.6	14.9	0.9	139	4.3	101
	After	348	11.0	34	3000	32.6	12.1	6.1	18.7	0.6	11.3	0.9	140	4.3	110
12	Before	362	11.4	34	4000	16.7	12.7	5.2	7.6	0.5	30.6	1.3	147	4.0	107
	After	352	11.2	34	4300	20.8	13.0	5.3	7.6	0.5	30.0	1.2	144	4.5	109
13	Before	322	10.4	31	15600	15.0	10.2	7.8	6.7	0.7	10.4	1.1	143	3.1	99
	After	364	11.4	36	8200	13.8	14.6	12.2	6.7	0.4	6.8	1.1	143	3.5	104

Table 16-2 Laboratory findings before and after KW-1100 treatment

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate (10 ⁷ /mm ³)	S-GOT (KU)	S-GPT (KU)	Al-Pase (KAU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
14	Before	453	14.3	45	4900	19.0	13	8	4.8	0.5	18	1.3	144	4.4	105
	After	386	13.0	38	5400	23.7	16	5	5.1	0.7	16	1.3	141	4.2	101
15	Before	343	11.0	32	6700	29.0	19	18	6.6	0.4	16	1.4	139	4.5	103
	After	349	10.8	33	5600	23.9	22	13	6.6	0.4	18	1.1	142	4.8	103
16	Before	391	13.0	37	5400	23.0	14	10	7.3	0.5	16	1.3	144	4.1	106
	After	438	12.8	42	6800	20.9	17	12	6.7	0.4	16	1.1	142	4.0	106
17	Before	403	12.8	39	7400	30.3	24	16	9.8	0.6	18	1.3	142	4.3	103
	After	420	12.7	39	6900	19.3	17	8	9.6	0.8	20	1.3	141	4.6	104
18	Before	420	12.2	40	7600	22.5	63	58	5.8	0.6	18	1.3	142	3.9	101
	After	418	11.8	39	6600	19.8	60	48	5.9	0.5	17	0.9	141	3.8	99
19	Before	350	10.1	33	12600	47.0	20	11	12.4	0.3	8	1.3	136	3.5	97
	After	336	9.8	33	10500	43.8	18	9	11.5	0.3	14	1.3	140	3.9	101
20	Before	374	12.9	37	7100	15.8	17	10	6.2	0.7	17	0.8	146	4.3	107
	After	376	12.5	38	5800	14.4	10	5	5.9	0.6	14	1.2	143	4.6	105
21	Before	358	12.0	34	10900	12.6	14	15	6.1	0.3	16	1.2	140	4.5	105
	After	384	12.4	37	8000	21.4	19	10	7.3	0.3	15	1.3	140	4.0	101
22	Before	480	15.1	49	7800		18	8	7.2		16.6	0.9			
	After	489	15.2	48	8900		12	6	7.3		18.3	1.1			
23	Before	476	14.8	48	6200		12	6	6.2		12.0	0.6			
	After	468	14.6	48	6000		18	8	6.0		11.0	0.7			
28	Before	440	14.1	42	8200	24.7	13.0	12.0	5.6	0.8			142	4.2	107
	After	448	14.4	42	7800	29.4	13.5	13.7	6.4	0.4	15.6	1.3	142	4.2	104

文 献

- 1) 山路武久, 他: 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) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (補遺)。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 4) 熊沢浄一, 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
- 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

CLINICAL STUDIES ON BACMECILLINAM (KW-1100) IN CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

SHOGO UEDA, OSAMU YOSHIKUMI, MASARU NAKAMURA,
 YOUICHI MATSUDA, SHIGERU KONNO, and KOUSAKU ETOH
 Department of Urology, School of Medicine,
 Kurume University

Bacmecillinam (KW-1100) was administered to 28 cases of chronic complicated urinary tract infection and the following results were obtained.

- 1) The efficacy of KW-1100 was clinically evaluated and found to be excellent in 4 cases, moderate in 4 cases, poor in 19 cases and unknown in 1 case, with the efficacy rate being 29.6%.
- 2) Bacteriologically, 22 (57.9%) out of 38 strains were eradicated.
- 3) Side effects were observed in 2 cases (eruption, and slight headache, abdominal pain and nausea respectively) and as for laboratory findings, transient elevation of BUN was observed in 1 case.