

## 尿路感染症における KW-1100 (Bacmecillinam) の基礎的・臨床的検討

川島 尚志・川原 元司・島田 剛・大井 好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

永田 進一・下稲葉耕生

佐賀県立病院好生館泌尿器科

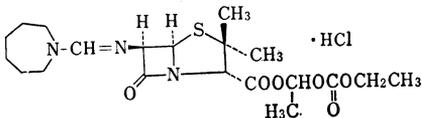
尿路感染症から分離した教室保存の *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* および *P. vulgaris* 各 25 株計 225 株に対する KW-1100 (bacmecillinam), mecillinam (MPC) および ABPC 3 薬剤の試験管内抗菌力を日本化学療法学会標準法により  $10^6$ /ml 接種で測定した。本剤および MPC の *S. epidermidis*, *S. faecalis* に対する抗菌力はすべて  $100 \mu\text{g/ml}$  より大きな MIC 値を示した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *P. vulgaris* に対し本剤, MPC は ABPC よりすぐれた抗菌力を示したが, *C. freundii*, *S. marcescens* に対しては ABPC とほぼ同等の成績であった。*P. mirabilis* に対する抗菌力は ABPC が最もすぐれていた。

UTI 薬効評価基準 (第 2 版) に合致する急性単純性膀胱炎 12 例および慢性複雑性尿路感染症 7 例の総合有効率は各 100%, 42.9% であった。副作用検討症例 33 例中自覚的副作用は認められなかったが, 軽度の好酸球増多が 1 例に認められた。

Mecillinam (MPC) は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp., *Enterobacter*, *Citrobacter* に対してすぐれた抗菌力を示し, 特に ABPC 耐性 *E. coli*, *K. pneumoniae* に対してもすぐれた抗菌力を示すが, ABPC との交叉耐性はないといわれている<sup>1)</sup>。一方 penicillin binding protein (以下 PBP) に対して PBP-2 にのみ特異的に結合することが確められており<sup>2)</sup>, 作用機序の面からも従来のペニシリンと異なる。

MPC のエステル製剤で経口投与後, 腸管壁内の非特異的エステラーゼにより直ちに加水分解されて MPC となり抗菌活性を發揮するいわゆる prodrug としては pivmecillinam (PMPC)<sup>3)</sup> が既に臨床に応用されている。KW-1100 (bacmecillinam, BMPC) は PMPC と同様の着想の下に開発された prodrug であるが, 吸排の面で一層の改良が期待されている。Fig. 1 に BMPC の化学構造式を示した。

Fig. 1 Chemical structure of KW-1100



### I. 実験方法および材料

#### (1) 試験管内抗菌力

教室保存の尿路感染症分離 *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* および *P. vulgaris* 各 25 株計 225 株に対し BMPC, MPC および ABPC 3 薬剤の MIC を日本化学療法学会標準法に従い  $10^6$ /ml 接種で測定した。各菌種を Trypticase Soy Broth (栄研) にて  $37^\circ\text{C}$ , 1 夜培養し, その 100 倍稀釈液を Heart Infusion Agar (栄研) 平板に Microplanter (佐久間製作所製) にて接種した。これを  $37^\circ\text{C}$ , 20 時間培養後判定した。

#### (2) 臨床的検討

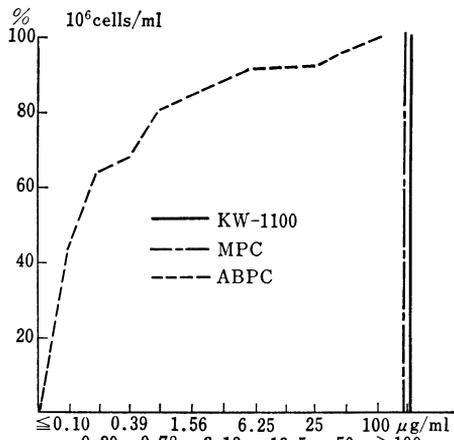
急性単純性膀胱炎 17 例および慢性複雑性尿路感染症 16 例計 33 例に本剤を 1 日 80~240mg, 3~21 日間投与し, そのうち UTI 薬効評価基準 (第 2 版)<sup>4)</sup> に合致する急性単純性膀胱炎 12 例, 慢性複雑性尿路感染症 7 例について同基準に従って効果判定を行ない, 総合有効率を求めた。副作用検討は 33 例全例を対象とした。

### II. 成 績

#### (1) 抗菌力

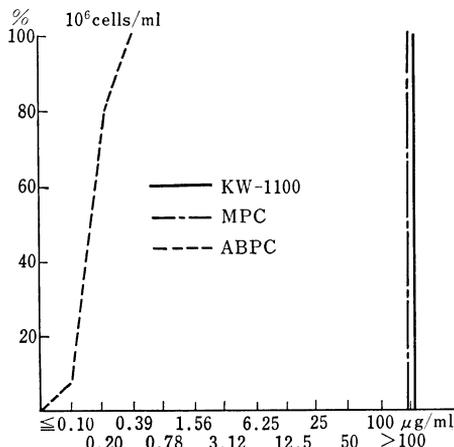
*S. epidermidis* 25 株に対し本剤および MPC は全株  $>100 \mu\text{g/ml}$  であり, 抗菌力はないと判定された。しかし ABPC は  $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$  にピークを有しすぐれた抗菌力を示した (Fig. 2)。*S. faecalis* 25 株に対しても

Fig. 2 Sensitivity distribution of *S. epidermidis* (25 strains)



KW-1100		25
MPC		25
ABPC	11 5 1 3 1 1 1	1 1

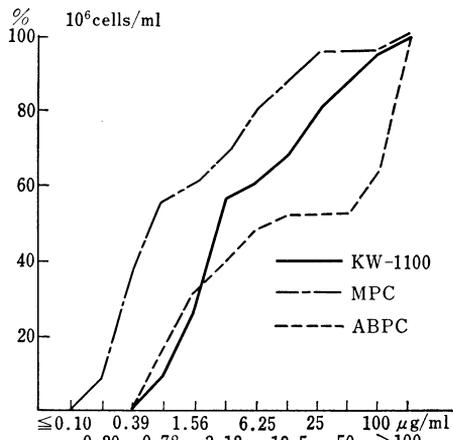
Fig. 3 Sensitivity distribution of *S. faecalis* (25 strains)



KW-1100		25
MPC		25
ABPC	2 18 5	

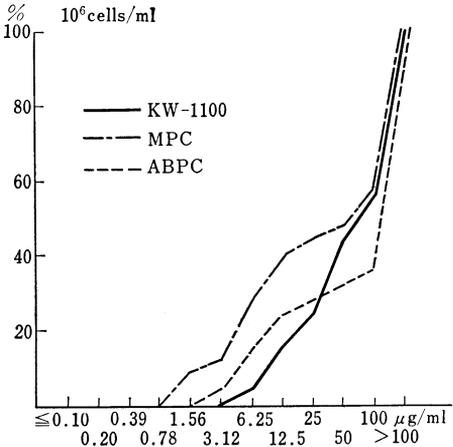
*S. epidermidis* 同様な剤および MPC は抗菌力を示さなかった(Fig. 3)。 *E. coli* 25 株に対し本剤は 3.12  $\mu\text{g/ml}$  に、MPC は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  に感受性ピークを有する分布を示した。本剤は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  から >100  $\mu\text{g/ml}$ 、MPC は 0.20  $\mu\text{g/ml}$  の感受性株から >100  $\mu\text{g/ml}$  の耐性株まで幅広く分布した。一方 ABPC は 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株が 25 株中 12 株 (48%) 存在した。感受性ピークからは本剤は ABPC より 6 段階、MPC は ABPC より

Fig. 4 Sensitivity distribution of *E. coli* (25 strains)



KW-1100		2	4	8	1	2	3	2	2	1
MPC	2	7	5	1	2	3	2	2		1
ABPC			4	4	2	2	1			3 9

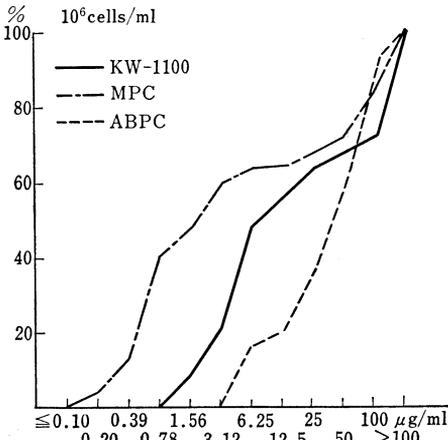
Fig. 5 Sensitivity distribution of *C. freundii* (25 strains)



KW-1100		1	3	2	5	3	11
MPC	2	1	4	3	1	1	2 11
ABPC		1	3	2	1	1	1 16

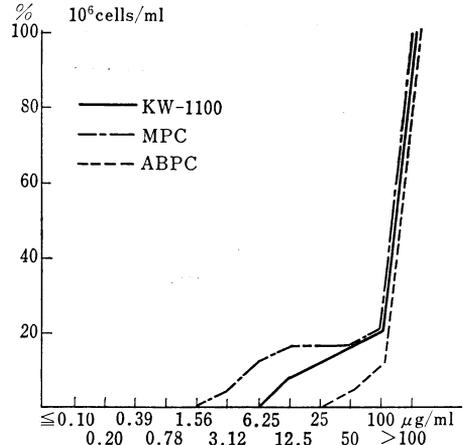
9 段階すぐれた抗菌力を示した。また ABPC では感受性株、耐性株が分離する傾向を示し、本剤および MPC と対照的な結果であった(Fig. 4)。 *C. freundii* 25 株に対し 3 薬剤とも >100  $\mu\text{g/ml}$  にピークを有し、決して良好な感受性ではなかったが、MPC が他 2 剤より若干強い抗菌力をもつと思われた (Fig. 5)。 *K. pneumoniae* 25 株では本剤は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  と >100  $\mu\text{g/ml}$  に 2 峰性に感受性ピークを示したが、MPC は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にピー

Fig. 6 Sensitivity distribution of *K. pneumoniae* (25 strains)



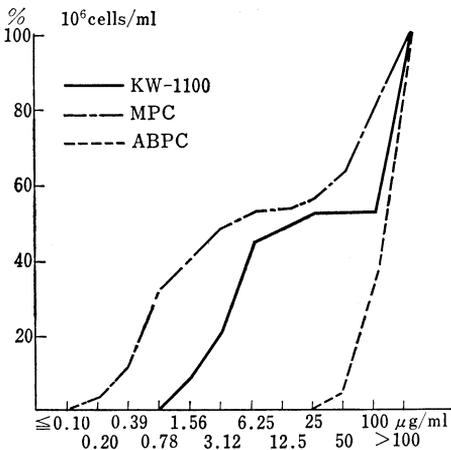
KW-1100		2	3	7	2	2	1	1	7	
MPC	1	2	7	2	3	1	1	1	3	4
ABPC				4	1	4	6	8	2	

Fig. 8 Sensitivity distribution of *S. marcescens* (25 strains)



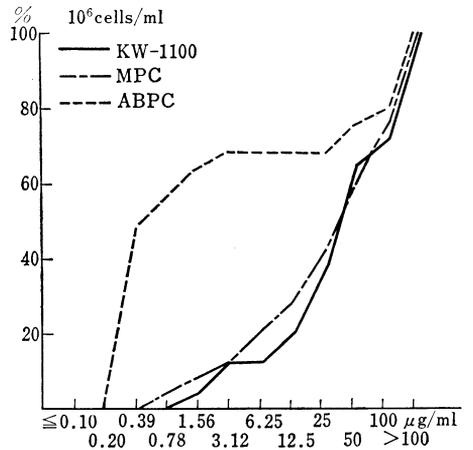
KW-1100						2	1	1	1	20	
MPC				1	2	1				1	20
ABPC									1	2	22

Fig. 7 Sensitivity distribution of *E. cloacae* (25 strains)



KW-1100			2	3	6	1	1			12
MPC	1	2	5	2	2	1	1	2	1	8
ABPC								1	7	17

Fig. 9 Sensitivity distribution of *P. mirabilis* (25 strains)



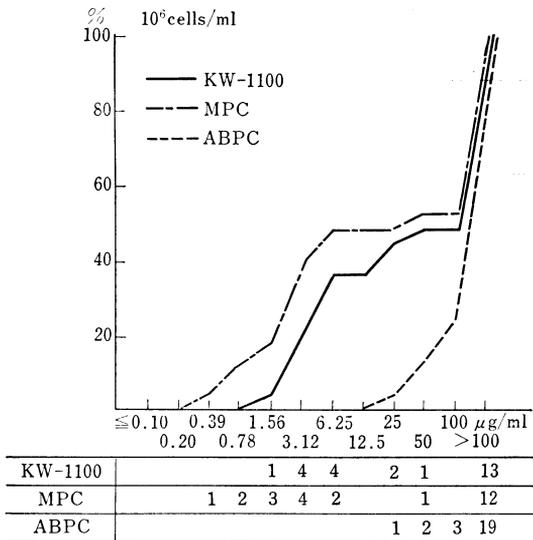
KW-1100				1	2	2	4	7	2	7		
MPC				1	1	1	2	2	6	5	1	6
ABPC				12	2	2	1			2	1	5

クを有し、100 µg/ml 以上の菌株も 7 株認められたもの本剤は MPC より約 3 段階劣る結果となった。

しかし ABPC の感受性分布と比較すると本剤は ABPC より 3 ~ 4 段階すぐれていると思われた (Fig. 6)。E. cloacae 25 株に対し本剤は 6.25 µg/ml、>100 µg/ml にピークを有する 2 峰性の感受性分布を示し、高度耐性株が 12 株 (48%) 存在した。MPC は幅広い分布を示すものの 0.78 µg/ml と >100 µg/ml に 2 峰性の感受性ピーク

を有しており、本剤より約 3 段階すぐれていた。ABPC は全株 50 µg/ml 以上に分布し、本菌に対しては抗菌力はきわめて弱いと思われた (Fig. 7)。S. marcescens 25 株に対して 3 薬剤とも 20 株 (80%) 以上が >100 µg/ml の耐性株であったが、少数株ながら MPC では感受性株が認められた (Fig. 8)。P. mirabilis 25 株に対する抗菌力では 0.39 µg/ml にピークを有する ABPC が最もすぐれた成績を示した。本剤では 1.56 から >100 µg/ml に、

Fig 10 Sensitivity distribution of *P. vulgaris* (25 strains)



MPC では0.78 から  $>100 \mu\text{g/ml}$  に幅広い感受性分布が認められた (Fig. 9)。 *P. vulgaris* 25 株に対して本剤は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下の感受性株が 9 株 (36%)、 $>100 \mu\text{g/ml}$  の耐性株が 13 株 (52%) であり、感受性株と耐性株にはっきりと分離する傾向を示した。MPC でも同様の傾向がみられ、0.39 から  $6.25 \mu\text{g/ml}$  までに 12 株 (48%) が分布した。ABPC では全株  $25 \mu\text{g/ml}$  以上に分布しており、本剤、MPC よりも劣る成績であった (Fig. 10)。

## (2) 臨床成績

急性単純性膀胱炎 17 例のうち UTI 薬効評価基準 (第 2 版)<sup>4)</sup> に合致する 12 例について検討した。自覚症状に対する効果は消失 10 例 (83.3%)、軽快 2 例 (16.7%) であり、膿尿に対する効果は正常化 9 例 (75.0%)、改善 2 例 (16.7%)、不変 1 例 (8.3%) であり、細菌尿に対する効果は全株陰性化し、除菌率は 100% であった。従って臨床効果判定は著効 8 例、有効 4 例であり、総合有効率は 100% であった (Table 1, 2)。

細菌学的効果は *S. epidermidis* 2 株、*E. coli* 13 株はすべて除菌された (Table 3) が、投与後出現菌が 1 株 (GNR) 認められた。

本剤を投与した慢性複雑性尿路感染症 16 例中 UTI 薬効評価基準 (第 2 版)<sup>4)</sup> に合致する 7 例について検討した結果、膿尿は正常化 1 例 (14.3%)、改善 2 例 (28.6%)、不変 4 例 (57.1%) であり、細菌尿は陰性化 2 例 (28.6%)、菌交代 2 例 (28.6%)、不変 3 例 (42.9%) であった。総合臨床効果では著効 1 例、有効 2 例、無効 4 例と

なり、総合有効率は 42.9% であった (Table 4, 5)。群別有効率は症例が 3 例と少ないが第 4 群ですぐれており、その他の群では劣る成績であった (Table 6)。細菌学的には起炎菌 16 株中 *S. epidermidis* 2 株、*Staphylococcus* sp. 1 株、 $\alpha$ -streptococcus 1 株、*E. coli* 3 株、*S. marcescens*、*S. liquefaciens*、GNB 各 1 株計 10 株が除菌され、除菌率は 62.5% であった。しかし *E. cloacae* 1 株、*P. mirabilis* 2 株、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*、NF-GNR 各 1 株が存続した (Table 7)。投与後出現菌には *S. faecalis* 2 株、*E. aerogenes*、*P. aeruginosa* 各 1 株が認められた (Table 8)。

自覚的副作用は検討症例 33 例において 1 例も観察されなかった。末梢血、血液生化学検査の施行された 7 例中 1 例に軽度の好酸球増多 (4%  $\rightarrow$  11%) が認められ、本剤との関連が疑われたが、その他の検査には本剤によると思われる検査値の異常変動は認められなかった (Fig. 11)。

## III. 考 察

ABPC の GNR に対する抗菌スペクトルは *E. coli*、*K. pneumoniae* および *P. mirabilis* に及ぶと考えられている。今回の教室の臨床分離株ではこれら 3 菌種の ABPC に対する感受性ピークは *E. coli*  $>100 \mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae*  $100 \mu\text{g/ml}$ 、*P. mirabilis*  $0.39 \mu\text{g/ml}$  であり、*P. mirabilis* を除いて決して MIC は良好とはいえない。MPC のこれら 3 菌種に対する感受性ピークは *E. coli* では  $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* では  $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、*P. mirabilis* では  $25 \mu\text{g/ml}$  であった。従って MPC は ABPC よりも *E. coli* に対し 9 段階、*K. pneumoniae* に対して 7 段階すぐれた抗菌力をもつと考えられる。1977 年に教室で測定した *E. coli* 65 株の MPC に対する感受性分布では  $10^8/\text{ml}$  接種で  $0.39 \mu\text{g/ml}$  に MIC のピークが認められた<sup>3)</sup>。今回の測定は接種菌量が  $10^8/\text{ml}$  であるので厳密には成績の比較をおこなうことはできないが、MPC は *E. coli* に対し  $0.39 \mu\text{g/ml}$  に MIC のピークをもち、 $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株は 1 株のみであったことから、MPC の *E. coli* に対する抗菌力は現在もなお強いものと判断された。*E. cloacae* および *P. vulgaris* に対する MPC の抗菌力は  $10^6/\text{ml}$  接種では ABPC に比し各 5 段階程度すぐれており、ABPC 耐性菌種に対しても抗菌力が発揮された。しかし今回の成績から本剤および MPC のグラム陽性球菌、*C. freundii*、*S. marcescens* に対する感受性は不良といえる。本剤は MPC の血中濃度を高めるように design された prodrug であり、吸収後速やかに MPC に転換し抗菌作用を発揮する。本剤 1 M から 0.51 M の MPC が生ずるといわれている<sup>5)</sup>。従って本剤が体内で半量の MPC となって抗菌力を発揮する

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

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
					Dose (mg × /day)	Duration (day)			Species	Count	MIC	U.T.I.	Dr.		
1 Y.A.	57	F		A.S.C.	40 × 3	10	± —	## ±	<i>E. coli</i> G.N.R.	>10 <sup>8</sup> 10 <sup>7</sup>	— —	Moderate	Moderate	(—)	
2 T.T.	36	F		A.S.C.	40 × 3	3	+ —	± —	<i>E. coli</i> (—)	>10 <sup>8</sup> —	— —	Excellent	Excellent	(—)	
3 S.O.	66	F	58	A.S.C.	40 × 2	7	± +	± —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>7</sup> —	— —	Moderate	Excellent	(—)	
4 S.A.	30	F	40	A.S.C.	40 × 2	7	± —	## —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>7</sup> —	— —	Excellent	Excellent	(—)	
5 T.T.	33	F	57	A.S.C.	40 × 2	7	## —	± ±	<i>S. epidermidis</i> (—)	10 <sup>8</sup> —	— —	Moderate	Excellent	(—)	
6 M.M.	44	F	40	A.S.C.	40 × 2	7	± —	± —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>7</sup> —	— —	Excellent	Excellent	(—)	
7 A.T.	38	F	46	A.S.C.	40 × 2	7	± +	± —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>7</sup> —	— —	Excellent	Excellent	(—)	
8 F.Y.	29	F	54	A.S.C.	40 × 2	3	## —	± ±	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	— —	—	—	(—)	
9 M.I.	22	F	43	A.S.C.	40 × 2	7	± +	± +	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>8</sup> —	— —	Moderate	Moderate	(—)	
10 Y.S.	51	F	45	A.S.C.	40 × 2	7	± +	± —	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> —	— —	—	Excellent	(—)	
11 T.M.	30	F	47	A.S.C.	40 × 2	7	± —	± —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>7</sup> —	— —	Excellent	Excellent	(—)	
12 Y.S.	32	F	52	A.S.C.	40 × 2	7	± —	± —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>7</sup> —	— —	—	Excellent	(—)	

A. S. C. : Acute simple cystitis

\* Before treatment

After treatment

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

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
					Dose (mg × /day)	Duration (day)			Species	Count	MIC	U.T.I.	Dr.		
13 T.N.	45	F	52	A.S.C.	40 × 2	7	# —	# —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>7</sup> —	— —	Excellent	Excellent	(—)	
14 K.N.	32	F	47	A.S.C.	40 × 2	7	# —	# —	<i>E. coli</i> (—)	>10 <sup>7</sup> —	— —	Excellent	Excellent	(—)	
15 K.T.	34	F	52	A.S.C.	40 × 2	7	# +	+ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	— —	—	Excellent	(—)	
16 N.I.	50	F	52	A.S.C.	40 × 2	7	# —	# —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>6</sup> —	— —	Excellent	Excellent	(—)	
17 A.M.	52	F		A.S.C.	40 × 2	7	# —	+ —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>6</sup> —	— —	Excellent	Excellent	(—)	

A. S. C. : Acute simple cystitis

\* Before treatment

After treatment

Table 2 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	Unchanged	
Pyuria	8	2		1		1				12 (100%)
Bacteriuria	Eliminated									(%)
	Decreased (Replaced)									(%)
	Unchanged									(%)
Efficacy on pain on urination	10 (83.3%)			2 (16.7%)						Case total
Efficacy on pyuria	9 (75.0%)			2 (16.7%)			1 (8.3%)			12
	Excellent			8 (66.7%)						Overall effectiveness rate
	Moderate			4 (33.3%)						12/12 (100%)
	Poor ( or Failed )									

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

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	
<i>E. coli</i>	13	13 (100%)	
Total	15	15 (100%)	

\* Persisted : Regardless of bacterial count

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

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying disease	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks	
						Dose (mg/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC	U.T.I.	Dr.			
1 K.K.	65 F		C. C. C. Neurogenic bladder	+	G-5	40×3	14	—	—	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i>	—	—	Unknown	Unknown	(-)		
2 M.M.	62 M		C. C. C. Post-ope. B.T.	(-)	G-4	80×3	7	+ —	## #	(-) (-)	— —	— —	Unknown	Unknown	(-)		
3 K.H.	73 F		C. C. C. Neurogenic bladder V. U. R.	(-)	G-3	80×2	5	+ —	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup>	—	Unknown	Unknown	(-)		
4 Y.N.	70 F	56	C. C. P. Bladder tumor	+	G-1	80×3	5	— —	## #	NF-G.N.R. NF-G.N.R.	>10 <sup>7</sup> >10 <sup>7</sup>	— —	Poor	Poor	(-)		
5 T.H.	43 M	50	C. C. P. Renal stone Ureteral stone	(-)	G-3	80×3	5	+ +	# +	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>S. faecalis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>6</sup>	— —	Poor	Poor	(-)		
6 T.M.	76 M	55	C. C. C. Bladder cancer	(-)	G-4	80×3	5	+ +	# ±	<i>E. coli</i> (-)	>10 <sup>5</sup>	— —	Moderate	Moderate	Eosin ↑		
7 T.K.	78 M		C. C. C. Prostatic tumor Urethral stricture	(-)	G-4	80×3	21	+ +	## ##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup> 10 <sup>6</sup>	— —	—	Poor	Poor	(-)	
8 Y.Y.	31 F		C. C. P. Renal stone	(-)	G-6	40×2	7	+ —	# ##	<i>P. mirabilis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 <sup>8</sup> 10 <sup>2</sup> 10 <sup>5</sup>	— — —	—	Poor	Poor	(-)	
9 O.T.	64 M		C. C. P. Renal stone (L)	(-)	G-3	80×3	5	— —	## ##	<i>P. mirabilis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>8</sup>	— —	Poor	Poor	(-)		

C. C. P.: Chronic complicated pyelonephritis

C. C. C.: Chronic complicated cystitis

\* — Before treatment

— After treatment

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

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying disease	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		*Symptoms	*Pyuria	Bacteriuria*		Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (mg/day)	Duration (day)			Species	Count	U.T.I.	Dr.		
10 M.K.	72 M		C. C. C. Prostatic cancer	(-)	G-4	80×3	5	+ +	## ±	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>4</sup>	Moderate	Moderate	(-)	
11 K.N.	48 M	65	C. C. C. Post-ope, T. U. R.	(-)	G-4	80×2	14	## -	## -	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	Excellent	Excellent	(-)	
12 D.T.	70 M	52	C. C. C. B. P. H.	+ (Urethra)	G-5	80×2	14	+ +	## ##	<i>S. marcescens</i> <i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	Poor	Poor	(-)	
13 T.F.	69 M	48	C. C. C. B. P. H. Neurogenic bladder	(-)	G-4	80×2	14	## ##	## ##	<i>S. liquefaciens</i> <i>E. aerogenes</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	/	Poor	(-)	
14 A.N.	64 F		C. C. P. Uterine cancer	+ (Uretero)	G-1	80×2	14	## -	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	/	Fair	(-)	
15 M.T.	77 M	56	C. C. C. Prostatic cancer	+ (Urethra)	G-1	80×2	14	- -	## ##	G. N. B. <i>P. aeruginosa</i>	<10 <sup>3</sup> 10 <sup>7</sup>	/	Poor	(-)	
16 M.M.	67 M	65	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-6	40×2	3	## ##	## +	<i>α-streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i> (-)	10 <sup>3</sup> 10 <sup>2</sup>	/	Unknown	(-)	

C. C. P.: Chronic complicated pyelonephritis

C. C. C.: Chronic complicated cystitis

\* Before treatment

After treatment

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

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1	1		2 (28.6%)
Decreased				( %)
Replaced		1	1	2 (28.6%)
Unchanged			3	3 (42.9%)
Efficacy on pyuria	1 (14.3%)	2 (28.6%)	4 (57.1%)	Case total 7
 Excellent		1 (14.3%)		Overall effectiveness rate  3 / 7 (42.9%)
 Moderate		2 (28.6%)		
 Poor ( or Failed )		4 (57.1%)		

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

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	1 (14.3%)			1	0 %
	2 nd group (Post prostatectomy)	( %)				%
	3 rd group (Upper U.T.I.)	2 (28.6%)			2	0 %
	4 th group (Lower U.T.I.)	3 (42.9%)	1	2		100 %
	Sub total	6 (85.7%)	1	2	3	50 %
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	1 (14.3%)			1	0 %
	6 th group (No catheter indwelt)	( %)				%
	Sub total	1 (14.3%)			1	0 %
Total		7 (100 %)	1	2	4	42.9 %

と考えれば、生体内における MPC としての抗菌力は今回の試験管内抗菌力測定結果よりも 1 段階低下する可能性がある。しかし本剤自身も抗菌力を有することは今回の成績からも明白である。本剤は MPC と同様 penicillin binding protein (PBP)-2 に特異的に親和性があるが、それ以外の PBP には親和性を示さない<sup>5)</sup>。PBP-2 の機能は細胞壁伸長の開始反応の酵素と考えられており、ovoid 形態を示す。PBP-2 に特異的に作用する MPC は

低濃度では溶菌を伴わずに球形細胞を誘導し、むしろ静菌的に働くが、高濃度では殺菌的に働き溶菌することが観察されている<sup>2)</sup>。

小此木らの報告<sup>6)</sup>では、ABPC 耐性 *E. coli* 38 株はすべて  $\beta$ -lactamase 産生株であり、そのうち 36 株は I 型 PCase, 1 株は II 型 PCase, 残る 1 株は Carbenicillinase 型 (三橋らの分類では IV 型 PCase) であった。MPC はこれら 3 種類いづれの酵素に対しても安定であったと述

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

Isolates	No. of strains	Eradicated ( %)	Persisted *
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100 %)	
<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1 (100 %)	
<i>α-Streptococcus</i>	1	1 (100 %)	
<i>E. coli</i>	3	3 (100 %)	
<i>E. cloacae</i>	1	( %)	1
<i>P. mirabilis</i>	2	( %)	2
<i>S. marcescens</i>	2	1 ( 50 %)	1
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	( %)	1
N F-G. N. R.	1	( %)	1
G. N. B.	1	1 (100 %)	
Total	16	10 (62.5%)	6

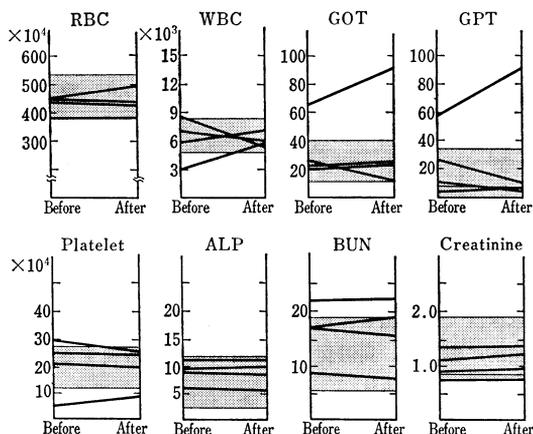
\* Persisted : Regardless of bacterial count

Table 8 Strains appearing after KW-1100 treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains
<i>S. faecalis</i>	2
<i>E. aerogenes</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	1
Total	4

\* : Regardless of bacterial count

Fig. 11 Laboratory test before and after treatment with KW-1100



べている。一方川辺ら<sup>7)</sup>は ABPC 耐性 *E. coli* 30 株に対し MPC はある程度感受性を示したが、β-lactamase に対する安定性に関しては、*S. aureus* の生成する PCase

*P. aeruginosa* の PCase および Carbenicillinase に対しては安定であるが、I 型、II 型 PCase には弱い傾向であることを観察し、小此木らの報告と異なった成績を示している。

本剤および PMPC 200 mg を健康成人男子各 13 名に内服させた際の血中濃度は 0.77 h、1.16 h に最高濃度 (Cmax) がえられ、本剤は 4.07 μg/ml、PMPC は 2.52 μg/ml であり、以後漸減している。従って本剤では PMPC より約 2 倍高い血中濃度がえられる。Area under the curve of concentration (AUC) の比較では本剤 7.44h・μg/ml および PMPC 7.12h・μg/ml であり、本剤が PMPC より若干大きい。一方 0～8 時間における尿中回収率は本剤は 43%、PMPC は 34% であり、本剤の方が有意に大きい<sup>8)</sup>。

本剤 80 mg 空腹時または食後投与において最高血中濃度到達時間 (Tmax) は各 0.15 h、1.49 h、Cmax は各 1.16 μg/ml、1.06 μg/ml、AUC は各 2.18 h・μg/ml、2.81 h・μg/ml であった<sup>8)</sup>。従って本剤は食事摂取による Tmax の遅延が認められるが、AUC の低下はないといえる。これらの報告から本剤の最大の特徴は MPC の prodrug としてより高い血中濃度が得られることにあるといえる。

われわれの臨床成績では UTI 薬効評価基準(第 2 版)<sup>4)</sup> による総合有効率は急性単純性膀胱炎で 100%、慢性複雑性尿路感染症で 42.9% であった。学会での報告<sup>9)</sup>では同基準判定による総合有効率は急性単純性膀胱炎 96.4%、慢性複雑性尿路感染症 46.1% であり、われわれの成績とはほぼ一致した。1977 年に教室で行なった PMPC

の臨床的検討では教室独自の判定基準ではあるが、急性単純性膀胱炎で30例中27例(90%)、慢性複雑性膀胱炎で7例中1例(14.3%)の有効率であった<sup>3)</sup>。単純に両者の成績を比較することはできないが、今回のBMPCの成績は7年前のPMPCの成績よりむしろ良好である。この成績の裏づけとしてはMPCの尿路感染症分離*E. coli*に対する抗菌力が現在もなお強いことと、BMPCの吸排が良好なことが一因であろう。

副作用検討症例33例中、自覚的副作用は1例も認められなかったが、軽度の好酸球増多が1例に認められた。この症例は膀胱腫瘍を基礎疾患とする慢性複雑性尿路感染症症例 No. 6, 76歳男子である。好酸球増多以外の検査項目には異常値の出現は認められない。しかしその後のfollow upがなされていないので、本剤の薬剤アレルギーによるものであるという断定はできない。学会報告<sup>9)</sup>では901例中消化器症状が20例(2.2%)、臨床検査値異常がGOT 1.69%, GPT 2.25%, BUN 1.11%, Creatinine 0.55%に認められている。しかしこれらの数値は他の内服剤と比較して高いとはいえず、本剤は安全性において大きな問題はないと考えられた。

#### IV. ま と め

Mecillinam (MPC) の prodrug である KW-1100 (bacmecillinam, BMPC) の尿路感染分離菌に対するMICを測定した。また急性単純性膀胱炎、慢性複雑性尿路感染症に本剤を投与し、臨床効果と安全性について検討した。

#### 文 献

- 1) 小酒井 望, 小栗豊子: 臨床材料分離菌に対するMecillinamの抗菌力について。Chemotherapy 25(1): 20~26, 1977
- 2) 松橋通生, 野口浩, 玉城成夫: ペニシリン結合蛋白質—理論と実際。Chemotherapy 27: 827~840, 1979
- 3) 大井好忠, 坂本日朗, 川島尚志, 角田和之, 池村紘一郎, 岡元健一郎, 陣内謙一, 小島道夫: 尿路感染症にたいするPivmecillinamの基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 25(1): 317~322, 1977
- 4) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 5) KW-1100 (Bacmecillinam) 概要, 1983
- 6) 小此木研二, 木田誠, 土屋皖司, 米田雅彦: Mecillinamの*Escherichia coli*に対する抗菌力および $\beta$ -lactamaseに対する態度。Chemotherapy 25(1): 94~99, 1977
- 7) 川辺晴英, 福岡義和, 林 敏雄, 沢田洋介, 斉藤和子, 三橋 進: Mecillinamに関する基礎的検討。Chemotherapy 25(1): 12~19, 1977
- 8) 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
- 9) 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF KW-1100  
(BACMECILLINAM) IN URINARY TRACT INFECTIONS

TAKASHI KAWABATA, MOTOSHI KAWAHARA, TSUYOSHI SHIMADA  
and YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine,  
Kagoshima University  
(Director : Prof. Y. OHI)

SHINICHI NAGATA and TAKAO SHIMOINABA  
Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

MICs of KW-1100 (bacmecillinam), mecillinam (MPC) and ampicillin (ABPC) against 225 bacterial strains, each 25 strains of *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* and *P. vulgaris*, were measured with inoculum size of  $10^6$ /ml by using the method recommended by Japanese Chemotherapy Association.

As for KW-1100 and MPC, no antibacterial activity was shown against *S. epidermidis* and *S. faecalis*. Excellent antibacterial activity of KW-1100 and MPC were disclosed against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* and *P. vulgaris*.

Overall clinical effectiveness rate of KW-1100 according to the second criterion recommended by Japan UTI Committee was 100 % and 42.9 % for acute simple cystitis and for chronic complicated UTI cases, respectively.

Neither abnormal subjective symptoms nor clinical laboratory findings were observed except for slight eosinophilia in one case.