尿路感染症に対する Pivmecillinam の臨床的検討

河村信夫・大越正秋
東海大学医学部泌尿器科学教室

1. はじめに

Pivmecillinam は，最近開発された経口投与により用いられるペニシリン系抗生物質[1)2)3)]で，抗菌力が強いために比較的少量で有効，副作用が少い，などの特徴がある。

今回われわれは本剤の基礎的ならびに臨床的検討を行ったので報告する。

なお検討期間は昭和50年3月より昭和51年1月までである。

2. 抗菌力

当院泌尿器科外来患者尿から最近1年以内に分離された菌株について，本剤の生体内で抗菌力を示す脱エステル型 Mecillinam の MIC を検討した。測定は日本化学療法学会標準法によった。

E. coli 14株，*Proteus mirabilis* 3株，*Enterobacter cloacae* 1株，*Staphylococcus epidermidis* 3株について検討した結果は Table 1 のごとくであった。

3. 臨床成績

対象は，急性単純性膀胱炎33例，慢性単純性腎盂腎炎2例，慢性単純性膀胱炎1例，慢性複雑性膀胱炎1例，尿道炎2例の39例であった。

効果の判定は，UTI 研究会案による急性単純性膀胱炎の効果判定基準[4)]を基とした。

32例には1回 50 mg 1日4回3日以上投与した。結果は Table 2 のごとくで，症例1～26の急性単純性膀

Table 3 Efficacy classified by causative organisms

(1) Administrtion for 3～4 days to simple acute cystitis

Organisms	Effective	Failure
Staphylococcus epidermidis	8	0
E. coli	13	1
Klebsiella	3	1
Proteus mirabilis	1	0
Total	25	2

Effective rate 92.6%

(2) Administration for 3 days or longer to other infections

Organisms	Effective	Failure
Staphylococcus epidermidis	1	0
E. coli	1	0
Proteus mirabilis	2	0
Neisseria gonorrhoeae	0	1
Total	4	1

Effective rate 80.0%

(3) Simple administration of 200 mg to simple acute cystitis

Organisms	Effective	Failure
Staphylococcus epidermidis	1	0
E. coli	2	2
Proteus mirabilis	0	2
Total	3	4

Effective rate 42.9%

Table 1 Susceptibility of clinical isolates against Mecillinam

Organisms	No. of strains	MIC (μg/ml)										
		≦0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
E. coli	14	2	3	2	3		1	1	1			1
Proteus mirabilis	3										1	2
Enterobacter cloacae	1			1								
Staphylococcus epidermidis	3									3		

(1) Table 2 Clinical results with Pivmecillinam

No.	Name	Sex Age	Diagnosis	Dose × Duration mg/day × Days	Micturition pain	WBC in urine	Organism	Count /ml	Disc sensitivity ABPC	CBPC	SBPC	CER	CEZ	JM	EM	LCM	KM	SM	GM	CP	TC	CL	NA	Response	Side effect	Remarks
1	S.K.[1]	f 24	Acute cystitis	200×3	+ ↓ −	Fairly many ↓ 2～3	*Staph. epidermidis*	10^5 ↓ −	+++	+++		+++					+++	++	+++	+++	+++	+	−	Effective	Anorexia	
	S.K.[2]	〃	〃	〃	+ ↓ −	Many ↓ −	*Staph. epidermidis*	$>10^5$ ↓ −	+++	+++	+++	+++	+++	+++		+++	+++	+++	+++	+++	+++	−	−	〃		
2	Y.Y.	f 28	〃	〃	+ ↓ −	? ↓ −	*E. coli*	10^6 ↓ −	−	−	−	++	+++	−	+	−	+++	−	+++	−	+	+++	+++	〃	(−)	
3	K.M.	f 22	〃	〃	+ ↓ −	Many ↓ −	*E. coli*	10^7 ↓ −	+++	+++	+++	++	+++	−	−	−	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	〃	(−)	
4	S.A.	f 46	〃	200×4	+ ↓ −	Fairly many ↓ 3～5	*E. coli*	10^7 ↓ −	+++	+++	+++	+++	+++	−	++	−	+++	+	+++	−	+	+++	+++	〃	(−)	
5	S.M.	f 70	〃	200×3	+ ↓ +	Fairly many ↓ 2～5	*E. coli*	10^7 ↓ 10^7	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	− −	+ −	− −	++ ++	++ ++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	Failure	(−)	
6	O.K.	f 27	〃	〃	+ ↓ −	5～6 ↓ 0～1	*E. coli*	10^7 ↓ −	−	−		−	+++	−	+		++	−	++	−	+	++	+++	Effective	(−)	
7	M.M.	f 30	〃	〃	+ ↓ −	Numerous ↓ −	*Staph. epidermidis*	10^6 ↓ −	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	−	+++	+++	+++		−	〃	(−)	
8	S.M.	f 55	〃	〃	+ ↓ −	7～8 ↓ 1～2	*E. coli*	10^6 ↓ −	++	++	+++	+	+++	−	−	−	++	++	++	+++	+++	++	+++	〃	Abdominal distention	
9	I.T.	f 49	〃	〃	+ ↓ −	20 ↓ 2～3	*Proteus mirabilis*	10^7 ↓ −	−	−		−	−	−	−	−	+++	+++	+++	+	+++	−	+++	〃	(−)	
10	O.Y.	f 46	〃	〃	+ ↓ −	Fairly many ↓ −	*E. coli*	10^7 ↓ −	++	+++	+++	++	+++	−	+	−	−	−	+++	+++	+	+++	+++	〃	(−)	
11	I.S.	f 21	〃	〃	+ ↓ −	20～30 ↓ −	*E. coli*	10^5 ↓ −	++	++		−	−	−	−		+++	+++	++	++	+++	++	++	〃	(−)	

(2)

No.	Name	Sex Age	Diagnosis	Dose × Duration mg/day × Days	Micturition pain	WBC in urine	Organism	Count /ml	Disc sensitivity															Response	Side effect	Remarks
									ABPC	CBPC	SBPC	CER	CEZ	JM	EM	LCM	KM	SM	GM	CP	TC	CL	NA			
12	O.M.	f 58	Acute cystitis	200 × (3+4)	+ ↓ −	30～40 ↓ −	*Klebsiella*	10^7 ↓ −	+	−	−	+	+++	−	−	−	++	++	++	++	+++	+	++	Effective	Abdominal pain	
13	M.K.	f 33	〃	〃	+ ↓ −	30 ↓ −	*Staph. epidermidis*	10^5 ↓ −	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	−	+++	+++	+++		−	〃	(−)	
14	N.M.	f 63	〃	200×3	+ ↓ −	10～20 ↓ −	*E. coli*	10^7 ↓ −	+++	+++	+++	+++	+++	−	−	−	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	〃	(−)	
15	T.S.	f 38	〃	〃	+ ↓ −	30～40 ↓ 0～1	*Klebsiella*	$>10^4$ ↓ −	+	−	−	++	+++	−	−	−	+++	++	++	+++	+++	++	+++	〃	(−)	
16	Y.H.	f 27	〃	〃	+ ↓ −	Fairly many ↓ −	*Staph. epidermidis*	10^5 ↓ −	+++	+++	−	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++		−	〃	(−)	
17	A.M.	f 49	〃	〃	+ ↓ −	Numerous ↓ −	*Staph. epidermidis*	10^5 ↓ −	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++		−	〃	(−)	
18	M.S.	f 33	〃	〃	+ ↓ −	Many ↓ −	*E. coli*	10^7 ↓ −	+++	++	+++	++		−	−	−	++	−	++	−	+	++	+++	〃	(−)	
19	T.T.	f 30	〃	〃	+ ↓ −	10～20 ↓ −	*Staph. epidermidis*	10^5 ↓ −	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++		−	〃	(−)	
20	G.Y.	f 31	〃	〃	+ ↓ −	Many ↓ 1/3	*E. coli*	10^5 ↓ −	+++	+++	+++	+++	+++	−	+	−	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	〃	(−)	
21	T.I.	f 65	〃	〃	+ ↓ −	20～30 ↓ 1	*E. coli* *Klebsiella* ↓ *Klebsiella*	10^5 10^5 ↓ 10^5	+++ + ++	+++ − −	+++ − −	+++ + ++	+++ +++ +++	− − −	+ − −	− − −	+++ +++ +++	+++ +++ +++	+++ +++ +++	+++ +++ +++	+++ +++ +++	+++ +++ +++	++ ++ ++	Failure	(−)	
22	I.T.	f 49	〃	〃	+ ↓ −	Numerous ↓ −	*E. coli*	10^7 ↓ −	++	−	−	+++	+++	−	−	−	++	−	++	−	−	+++	+++	Effective	(−)	

(3)

No.	Name	Sex Age	Diagnosis	Dose × Duration mg/day × Days	Micturition pain	WBC in urine	Organism	Count /ml	Disc sensitivity ABPC	CBPC	SBPC	CER	CEZ	JM	EM	LCM	KM	SM	GM	CP	TC	CL	NA	Response	Side effect	Remarks
23	K.S.	f 19	Acute cystitis	200×3	+↓−	40～50↓5	*E. coli*	10^7↓−	++	++	+++	++		−	−	−	++	++	+++	+++	+++	++	+++	Effective	(−)	More administration (200mg×7 days)
24	K.K.	f 23	〃	〃	+↓−	20～30↓−	*Klebsiella*	10^6↓−		+	−		+++			−	++	−	++	−	+++	+	++	〃	(−)	
25	I.Y.	f 28	〃	〃	+↓−	10↓−	*E. coli*	10^6↓−	++	++	+++	+++	+++	−	−	−	++	−	++	+++	+++	++	+++	〃	(−)	
26	Y.H.	f 28	〃	〃	+↓−	Many↓−	*Staph. epidermidis*	10^5↓−	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++		−	〃	(−)	
27	T.K.	f 20	Chronic pyelonephritis	200×6		5～6↓2～3	*Proteus mirabilis*	10^7↓−	+++	+++	+++	+++	+++	−	−	−	+++	+++	+++	+++	+++	−	+++	〃	(−)	
28	K.A.	f 40	〃	200×3		5～6↓−	*E. coli*	10^7↓−	+++	+++	+++	+++	+++	−	−	−	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	〃	(−)	
29	M.S.	m 12	Chronic cystitis	200×(3+6)	+↓+↓−	Many↓−↓−	*Proteus mirabilis*↓*Proteus mirabilis*↓−	10^7↓10^6↓−	+++	+++	+++	++	+++	−	−	−	+++	+++	+++	++	++	−	++	〃	(−)	
30	I.H.	m 78	Chronic cystitis Benign prostate Hypertrophy	200×(3+7)	+↓+↓−	Many↓Fairly many↓−	*Staph. epidermidis*↓*Staph. epidermidis*↓−	10^5↓10^2↓−	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++		++	〃	(−)	
31	T.T.	m 44	Urethritis	200×3	+↓−	+↓−	?	?↓−																〃	(−)	

(4)

No.	Name	Sex Age	Diagnosis	Dose × Duration mg/day × Days	Micturition pain	WBC in urine	Organism	Count /ml	Disc sensitivity															Response	Side effect	Remarks
									ABPC	CBPC	SBPC	CER	CEZ	JM	EM	LCM	KM	SM	GM	CP	TC	CL	NA			
32	S.S.	m 25	Gonococcus urethritis	200×3	+ ↓ +	+ ↓ +	*Neisseria gonorrhoeae*	+ ↓ +																Failure	(−)	
33	H.N.	f 22	Acute cystitis	200×1	+ ↓ +	10～15 ↓ 10～15	*E. coli*	10^6 ↓ 10^6	+++	+++	+++	+++	+++	−	−	−	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	〃	(−)	Effective with 200 mg× 6 days
34	O.T.	f 47	〃	〃	+ ↓ −	10～15 ↓ 1/5	*E. coli*	10^5 ↓ −	+++	++	+++	++	+++	−	−	−	++	++	++	+++	−	++	+++	Effective	(−)	
35	H.M.	f 33	〃	〃	+ ↓ −	3～5 ↓ 2～3	*Staph. epidermidis*	10^5 ↓ −	+++	+++	+++	+++	+++				+++	+++						〃	(−)	
36	S.Y.	f 24	〃	〃	+ ↓ +	Many ↓ 7～8	*Proteus mirabilis*	10^6 ↓ 10^3	++	++	+++	++	++	−	−		+++	++	++	++	+	−	+++	Failure	(−)	
37	S.M.	f 37	〃	〃	+ ↓ −	10～15 ↓ −	*Proteus mirabilis*	10^5 ↓ 10^6	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+ ++	++ +++	− −	− −	− −	++ +++	++ +++	++ +++	+ ++	+ +	− −	++ +++	〃	(−)	After transient improvement failure with 200 mg× 3 days
38	T.U.	f 72	〃	〃	+ ↓ −	Many ↓ 10～15	*E. coli*	10^7 ↓ 10^2	+++	+++	++	++	++	−	−	−	++	++	++	+++	+++	++	+++	Effective	(−)	
39	H.Y.	f 27	〃	〃	+ ↓ +	50 ↓ 5～6	*E. coli*	10^7 ↓ 10^7	+++ ++	++ ++	+++ +++	++ ++	+++ +++	− −	− −	− −	++ ++	− −	+++ ++	+++ +++	+++ ++	+++ −	+++ +++	Failure	(−)	Effective with 200 mg× 4 days

胱炎では，有効24例，無効2例であった。

無効例の検出菌は *E. coli* および *Klebsiella* であった。その他の疾患に投与した症例27～32の6例では，有効5例，無効1例であった。

症例1は約1週後に再び膀胱炎を起こした症例で，菌の薬剤に対する感受性分布から考えて再発と思われる。

菌種別効果をみると Table 3 のごとく，*Strept. epidermidis, E. coli* に対する効果はかなり認められた。

副作用については Table 2 のごとく3例に認められ，いずれも消化器症状の軽度のものであった。

また，急性単純性膀胱炎に対する本剤の一発療法による効果を検討する目的で，症例33～39では200 mg 1回のみの投与を試みたが，7例中3例有効，4例無効であった。急性単純性膀胱炎に対して本剤の一発療法は，充分な治療効果が期待できないと考えられる。

4. ま と め

(1) Mecillinam の臨床分離菌株に対する抗菌力の検討では，*E. coli* には比較的 MIC が小さいが，*Proteus mirabilis, Strept. epidermidis* では大きな MIC を示した。

(2) 泌尿器科的疾患32例に Pivmecillinam を1日200 mg 経口投与し，急性単純性膀胱炎には顕著な効果が認められた。しかし尿道炎には効果が明らかでなかった。

(3) 3日以上投与した場合の全症例の有効率は90.6%であった。急性単純性膀胱炎に3～4日投与した場合は92.6%の有効率であった。

(4) 菌種別には，*Strept. epidermidis, E. coli* の感染に臨床的効果を認めた。

(5) 副作用については，32例中3例に軽度の胃腸障害を認めた。

(6) 急性単純性膀胱炎7例に1日1回200 mg のみの一発療法を試みたが，半数弱にしか有効性を認めなかった。

文 献

1) GREENWOOD, D. ; H. LINTON BROOKS, R. GARGAN & F. O'GRADY : Activity of FL1060, a new β-lactam antibiotic, against urinary tract pathogens. Journal of Clinical Pathology 27 : 192～197, 1974

2) GREENWOOD, D. & F. O'GRADY : FL 1060 : A new beta-lactam antibiotic with novel properties. Journal of Clinical Pathology 26 : 1～6, 1973

3) ROHOLT, K. ; B. NIELSEN & E. KRISTENSEN : Pharmacokinetic studies with Mecillinam and Pivmecillinam. Chemotherapy (Basel) 21 : 146～166, 1975

4) 第24回日本化学療法学会総会発表。1976，東京

CLINICAL STUDY WITH PIVMECILLINAM ON URINARY TRACT INFECTIONS

NOBUO KAWAMURA and MASAAKI OHKOSHI

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

1) In the studies of antibacterial activities of mecillinam against clinically isolated organisms, mecillinam showed comparatively low MIC against *E. coli* but showed high MIC against *Proteus mirabilis* and *Staph. epidermidis*.

2) Thirty-two patients suffering from urinary tract infections were orally given pivmecillinam at the daily dose of 200 mg. The drug showed a remarkable efficacy against simple acute cystitis but was less effective against urethritis.

3) Administration of pivmecillinam for 3 days or longer resulted in positive therapeutic response in 90.6%. The patients of simple acute cystitis given the drug for 3～4 days responded to therapy in 92.6%.

4) As classified by causative bacteria, the drug was clinically effective against infections due to *Staph. epidermidis* and *E. coli*.

5) The side effects noted were slight gastro-intestinal disturbances in 3 of 32 cases.

6) When 7 patients of simple acute cystitis were given 200 mg at a single dose, therapeutic response was recognized only in 3 of them.