

尿路感染症に対する Pivmecillinam の基礎的、臨床的検討

鈴木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

名出頼男・阿曾五月

名古屋保健衛生大学泌尿器科学教室

緒 言

近年合成ペニシリン剤が、広くグラム陰性桿菌 (GNB) に応用される一方で、耐性菌の増加が著明になってきた。1972年、Leo 社の LUND & TYBRING は、6-β-amidinopenicillanic acid の一連の物質を研究中に、*E. coli* に対して最も抗菌力の強い物質を見出した。これが Pivmecillinam である。本剤は6位の側鎖が、従来の合成ペニシリンのもつ acyl 結合ではなく、amidino 結合になっており、従来のペニシリンにないユニークな化学構造式を有している。その抗菌スペクトラムは、グラム陽性菌に対しては Ampicillin (ABPC) より劣るが、GNB に対しては強力な抗菌力を示し、特に *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Serratia* などには ABPC より強いことが報告されている¹⁾。このうち *E. coli* に対する抗菌力は特に優れており、ABPC 耐性菌にも有効なことが認められている。

GREENWOOD & O'GRADY は、本剤を half penicillin と呼び、その作用機序については、従来の合成ペニシリンのもつ細胞壁合成阻害作用を持つものの、細胞分化阻害作用は無いのではないかと示唆している²⁾。

Pivmecillinam は経口投与後速やかに吸収されて、腸管粘膜内のエステラーゼにより3位の pivallyloxy-methylester が加水分解されて Mecillinam となり抗菌作用を発揮するものと考えられている (Fig. 1)。

このたびわれわれは武田薬品工業株式会社より本剤の提供を受け、尿路感染症に対する本剤の治療効果を検討した。特に本剤の持つ抗菌力のユニークな点に重点を置き、臨床面で従来の薬剤と比較しどのように異った効果を示したかということを中心に報告する。また従来からわれわれが行ってきている検討事項として、急性単純性下部尿路感染症に対する抗菌剤の少量投与の臨床検討を、本剤についても行ったので併せて述べる^{3,4)}。

基礎的検討

1. 抗菌力

(A) 測定方法

本剤の臨床治験症例より分離した *E. coli* 20株、*Staphylococcus epidermidis* 4株に対する Mecillinam の MIC を測定した。これなどはいずれも尿路感染症由来の細菌である。測定方法は、日本化学療法学会標準法に従い、Nutrient agar (栄研) を培地とする平板希釈法によった。接種菌量は、 10^6 /ml に希釈した菌液の1白金耳である。対照薬剤として ABPC を用いた。

(B) 成績

E. coli 20株についてみると、ABPC に感受性を示したものは8株 (40%)、残る12株 (60%) は耐性であった。すなわち 50 μg/ml のもの2株、400 μg/ml のもの7株、400 μg/ml 以上のもの3株であった (Table 1)。ABPC 感受性株8株について、Mecillinam との抗菌力の差をみると、6株中7株が ABPC より Mecillinam が優り、MIC は $\leq 0.2 \sim 3.12$ μg/ml で、その差は4～5段階で、顕著な差を認めた。次に耐性株12株では、更

Fig. 1 Chemical structure of Pivmecillinam and Mecillinam

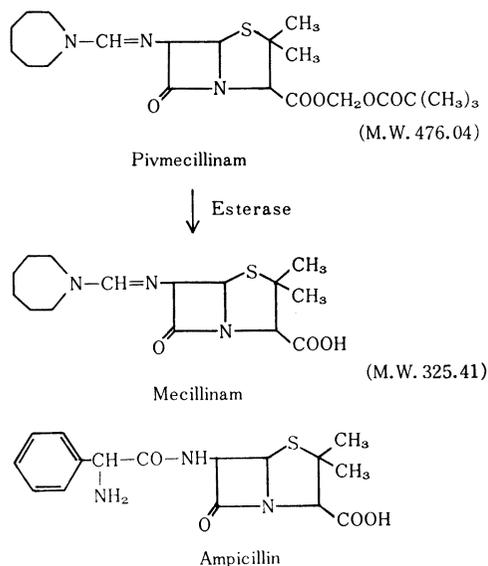


Table 1 Antibacterial spectrum of clinical isolates

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	Mecillinam	ABPC		Mecillinam	ABPC
<i>E. coli</i> F-1	0.39	6.25	<i>E. coli</i> F-13	0.78	>400
" F-2	≤ 0.2	6.25	" F-14	3.12	>400
" F-3	≤ 0.2	1.56	" F-15	0.78	>400
" F-4	3.12	≤ 0.2	" F-16	0.78	400
" F-5	0.39	6.25	" F-17	0.78	400
" F-6	≤ 0.2	3.12	" F-18	0.39	50
" F-7	≤ 0.2	3.12	" F-19	1.56	400
" F-8	≤ 0.2	3.12	" F-20	0.39	400
" F-9	25	50	<i>Staph. epidermidis</i> 1	400	12.5
" F-10	1.56	400	" 2	50	0.39
" F-11	1.56	400	" 3	50	0.39
" F-12	6.25	400	" 4	400	6.25

Medium : Nutrient agar (Eiken)

Inoculum size : One loopful of bacterial suspension (10^6 CFU/ml)

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

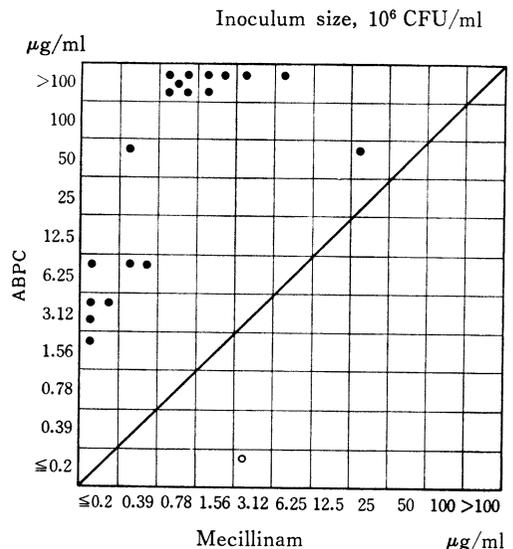
	<i>E. coli</i> (20 strains)										
	Inoculum size (10^6 CFU/ml)										
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Mecillinam	5	3	5	3	2	1		1			
ABPC	1			1	3	3			2		10

にその差は大きくなり、ABPCで400 $\mu\text{g/ml}$ またはこれ以上のMICを示した菌株には、0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で菌の発育阻止を認めた。このうち9株は、MecillinamのMIC値は、0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ と極めて低い値を示した。最も高いMIC値は、50 $\mu\text{g/ml}$ で20株中1株であった。

一方 *Staph. epidermidis* に対しては、逆に Mecillinam の抗菌力は劣り、被検株4株中50 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示したものの2株、400 $\mu\text{g/ml}$ のもの2株であった。ABPCでは0.39 $\mu\text{g/ml}$ のものが2株、6.25 $\mu\text{g/ml}$ が1株、12.5 $\mu\text{g/ml}$ が1株であった。

感受性の分布をみると、Mecillinamでは ≤ 0.2 ~3.12 $\mu\text{g/ml}$ の高い感受性領域に、ほぼ同じようなばらつき方で分布するのに対し、ABPCでは、3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の感受性域に一つの集団があり、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性域に入る集団が一つ認められる (Table 2)。

Fig. 2はABPCとMecillinamとの*E. coli*に対する感受性の相関を表したものである。ABPC耐性株にも

Fig. 2 Sensitivity correlogram of *E. coli* (20 Clinical isolates)

交叉性を示さず、優れた抗菌力を持つことが分る。

臨床的検討

1. 検討方法

(A) 対象

被検症例数は昭和50年3月から昭和51年1月に平塚市民病院および名古屋保健衛生大学を訪れた合計85例である。症例の内容は、単純性尿路感染症78例（軽度の基礎疾患例4例を含む）と単純性尿路器感染症2例、慢性複雑性尿路感染症（全て下部尿路感染または尿路器感染症）が5例である。単純性感染症80例の内訳は、腎盂腎炎6例（急性症4、慢性症2）と、膀胱炎72例である。これに膀胱・前立腺炎の2例が加わる。性別では、男性9例、女性76例で、年齢分布は3～76才である。

(B) 投与方法・量・期間

すべて経口投与である。急性単純性下部尿路感染症74例中42例は、本剤を1日0.3～10mgの少量投与を行い、臨床的検討を行った。この場合内服は1日2回とし、原則として朝夕の空腹時に投与した。他の32例の膀胱炎には、100mg投与例が14、200mgが8、600mgが10例となっている。腎盂腎炎の6例では100～2,000mgである。慢性複雑性症に対しては100～750mgを投与した。内服方法は、朝夕2回の分服、3回分服、就寝前を含めた4回分服の種々の方法をとった。投与した製剤

は、少量投与の症例には粉末としグラニウ糖、デキストリンを添加したものをを用いた。この他の場合には、50mg錠を用いた。投与期間は、急性下部尿路感染症では、1～8日間、上部尿路感染症では3～8日間であった。複雑性症では、12～14日であった。全ての症例に、Pivmecillinam 以外の抗菌性剤の併用は行っていない。

(C) 効果判定

Table 3 に示した基準により、少量投与を除く43例に対して効果判定を行った。なお原則的には、UTI 研究会の薬効評価法とほとんど一致するものである。少量投与の場合には、検討態度が他少異なるので、別に Table 4 を作り、これを基に判定を行った。

2. 臨床成績

(A) 急性下部尿路感染症

a) 100 mg/日以上投与成績

1) 100 mg/日の成績 (Table 5) 症例数は14例である。起炎菌は *E. coli* が11、*Staph. epidermidis* が2、*Proteus mirabilis* が1である。*Staph. epidermidis* を除く12株の ABPC に対する感受性は、3株が耐性を示したが、9株は感性であった。成績は、satisfactory (著効) 10、good (有効) 2、failure (無効) 2であった。無効症例の2例は、いずれも再発症例で、軽度の尿道狭窄があり、ブジー操作で尿道拡張術を行ってきたも

Table 3 Criteria of clinical efficacy determination

Satisfactory	Viable organism : Decreased to less than 10^3 /ml, or disappeared WBC in urine : Remarkably decreased or disappeared
Good	Viable organism : Decreased to $10^3 \sim 10^4$ /ml WBC in urine : Remarkably decreased or disappeared
Failure	Viable organism : Unchanged or increased WBC in urine : Unchanged or increased

Table 4 Criteria of clinical efficacy determination*

Satisfactory	Viable organism : Sterilized or diminished to less than 10^3 /ml WBC in urine : Remarkably diminished (<10/1 HPF) or disappeared
Good	Viable organism : Sterilized or diminished to less than 10^3 /ml WBC in urine : Unchanged or poor decrease
Failure	Viable organism : Unchanged or increased
Indeterminate	Viable organism : Poorly decreased in number, still cultured out more than 10^3 /ml
Relapse	Viable organism : Reappearance of bacteria

* This criteria was applied to the determination of efficacy due to small dosage therapy.

Table 5 Clinical evaluations against simple cystitis
Pivmecillinam, 100 mg per day

Case	Age Sex	Period (days)	Bacteriology Viable organisms (/ml)	Uri- nalysis WBC/ IHPF	Sensitivity		Result	Side effect	Relapse	Miscella- neous
					Mecil- linam ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ABPC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
1	K. H. 35 f	2	<i>E. coli</i> 10 ⁴ →0	+→-	M. D.	++* ¹	Satisfactory	No	No	
2	Y. M. 28 f	2	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ⁷ →0	++→-	50	0.39	"	"	"	
3	I. I. 36 f	2	<i>E. coli</i> 10 ⁷ →0	+++→-	≤0.2	1.56	"	"	"	
4	K. Y. 43 f	8	<i>E. coli</i> >10 ⁷ → >10 ⁷	++→-	1.56	400	Failure	"	—	Urethral * ² stricture
5	T. K. 47 f	2	<i>E. coli</i> >10 ⁷ →0	+++→-	N. D.	++* ¹	Satisfactory	"	No	
6	Y. H. 50 f	2	<i>E. coli</i> 10 ⁷ →0	+++→-	N. D.	+++* ¹	"	"	"	
7	K. W. 27 f	2	<i>E. coli</i> 10 ⁶ →0	+++→-	N. D.	+++* ¹	"	"	"	
8	M. F. 49 f	2	<i>Proteus mirabilis</i> 10 ⁵ →10 ⁴	---→-	1.56	400	Failure	"	—	Urethral * ² stricture
9	Y. S. 31 f	4	<i>E. coli</i> 10 ⁴ →0	+→-	N. D.	++* ¹	Satisfactory	"	No	
10	M. S. 26 f	3	<i>E. coli</i> 10 ⁵ →0	+++→-	0.2	3.12	"	"	"	
11	S. Y. 35 f	4	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ⁷ →0	+→-	50	0.39	"	"	"	
12	K. T. 33 f	5	<i>E. coli</i> 10 ⁷ →0	+++→+	0.39	50	Good	"	"	
13	K. A. 22 f	2	<i>E. coli</i> >10 ⁷ →10 ³	+++→+	≤0.2	3.12	"	"	—	* ²
14	H. N. 22 f	3	<i>E. coli</i> 10 ⁷ →0	+++→-	N. D.	++* ¹	Satisfactory	"	No	

*¹ Disc sensitivity

*² Another chemotherapeutic drug was administered.

Table 6 Clinical evaluations against simple cystitis
Pivmecillinam, 200 mg per day

Case	Age Sex	Period (days)	Bacteriology Viable organisms (/ml)	Uri- nalysis WBC/ IHPF	Sensitivity		Result	Side effect	Rela- pse	Miscella- neous
					Mecil- linam ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ABPC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
1	R. Y. 23 f	3	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ⁷ →10 ⁴	+++→+	400	6.25	Good	No	—	* ²
2	T. N. 27 f	2	<i>E. coli</i> 10 ⁵ →0	+++→-	N. D.	+* ¹	Satisfactory	Stomach distress	No	
3	T. F. 31 f	2	<i>E. coli</i> >10 ⁷ →0	+++→-	N. D.	—* ¹	"	No	"	Hetacillin* ³ failure
4	Y. Y. 22 f	4	<i>E. coli</i> >10 ⁷ →0	---→-	N. D.	—* ¹	"	"	"	Hetacillin* ³ failure
5	N. T. 35 f	2	<i>E. coli</i> >10 ⁷ →0	+++→-	0.78	400	"	Dizziness Stomach distress	"	
6	K. W. 40 f	2	<i>E. coli</i> 10 ⁵ →0	+→-	0.78	400	"	No	"	AMPC * ³ failure
7	S. S. 28 f	2	<i>E. coli</i> 10 ⁷ →0	+++→±	N. D.	—* ¹	"	"	"	
8	S. M. 31 f	2	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ⁴ →10 ⁴	---→-	N. D.	+++* ¹	Failure	"	—	

*¹ Disc sensitivity

*² Another chemotherapeutic drug was administered.

*³ Prior drug was ineffective.

のである。起炎菌は、Mecillinam に感受性を示したが、細菌の消失をみず無効と判定した。この2例は ABPC に 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の耐性を示した *E. coli* と *Proteus mirabilis* による感染例である。一方 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を示した *Staph. epidermidis* の 2 感染症では、著効であった。再発は、無効症例、他剤変更例を除いた 9 例では、中止後 2 週間後迄の follow up で認めていない。

2) 200 mg/日の成績 (Table 6) 症例は合計 8 例で、分離細菌は *E. coli* 6, *Staph. epidermidis* 2 であった。*E. coli* 6 株中 5 株が ABPC に耐性を示した。8 例中 3 例は、既に Hetacillin または ABPC による治療を受けていたが無効であった。この 3 例を含めた *E. coli* 感染症 5 例全てに著効を認めた。*Staph. epidermidis* の 2 例は、これに比し反応が劣り、1 例が細菌の減少のみたものの消失せず、1 例は不変という結果であった。追跡検討は、著効例 5 について行ったが、2 週間迄の観察で再発は認めなかった。

3) 600mg/日の成績 (Table 7) 症例数は合計 10 例である。このうち 6 症例(1)~(6)迄は、Pivmecillinam 投与前迄抗菌剤の内服投与を受けていたが無効であったも

のである。起炎菌はいずれも *E. coli* で、10 株中 7 株が ABPC に耐性を示した。ペニシリン無効例 4, CEX 無効例 1, DOTC 無効例 1 の計 6 例を含んだ臨床成績は 9 例が著効、1 例が有効であった。ペニシリン無効症例で、本剤に変更し効果を認めたものに関しては、項を改めて詳述する。再発検討では、3 例に再発を認めた。症例(2)では、2 週後、(5)では 10 日後、(6)では 1 週後に細菌数の増加、尿中白血球数の増加と自覚症状がみられた。再び、本剤を同量 3~4 日間投与して完治した。

4) 少量投与 (0.3~10 mg/日) の成績 (Table 8) 症例数は合計 42 例である。膀胱炎の他に、膀胱・前立腺炎例 2 例を含む。起炎菌は *E. coli* 40, *Proteus mirabilis* 2 であった。このうち ABPC 耐性株は 4 株である。10 mg 投与例は 4 で、著効 2, 無効 2 であった。著効 2 例中 1 は、ABPC 耐性菌による感染例であった。もう 1 例の耐性菌では、無効であった。なおこの 2 例の無効例に、CEX 25~50 mg/日投与し、効果を認めた。5 mg 投与例は 18 例あり、成績は著効 12, 有効 3, 無効 2, 再発 1 であった。このうち症例(8)では、一旦細菌消失後に別な細菌が出現している。無効症例 2 例は、い

Table 7 Clinical evaluations against simple cystitis
Pivmecillinam, 600 mg per day

Case	Age Sex	Period (days)	Prior drug Result	Bacteriology	Uri- nalysis	Sensitivity		Result	Relapse
				Viable organisms (/ml)	WBC/ IHPF	Mecil- linam ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ABPC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		Side effect
1 M. Y.	63 f	2	ABPC 1.5 \times 7 Fail	<i>E. coli</i> $>10^7 \rightarrow 0$	+++ \rightarrow -	3.12	>400	Satisfactory	No No
2 Y. S.	34 f	2	AMPC 1.5 \times 2 Fail	<i>E. coli</i> $>10^7 \rightarrow 0$	+++ \rightarrow -	0.78	400	Satisfactory	Yes Loose stool Stomach distress
3 M. O.	33 f	2	CEX 2.0 \times 7 Fail	<i>E. coli</i> $10^7 \rightarrow 0$	++ \rightarrow -	0.78	400	Satisfactory	No No
4 S. T.	35 f	3	AMPC 2.0 \times 10 Fail	<i>E. coli</i> $10^7 \rightarrow 10^4$	+++ \rightarrow -	1.56	400	Good	No No
5 I. S.	70 f	5	AMPC 2.0 \times 7 Fail	<i>E. coli</i> $>10^7 \rightarrow 0$	+++ \rightarrow -	N. D.	-*1	Satisfactory	Yes No
6 T. W.	62 m	3	DOTC 200mg \times 14 Fail	<i>E. coli</i> $>10^7 \rightarrow 0$	+++ \rightarrow -	N. D.	-*1	Satisfactory	Yes No
7 A. Y.	33 f	4	No	<i>E. coli</i> $10^7 \rightarrow 0$	+++ \rightarrow -	N. D.	+*1	Satisfactory	No No
8 T. K.	44 f	2	No	<i>E. coli</i> $10^7 \rightarrow 0$	+++ \rightarrow -	0.39	6.25	Satisfactory	No No
9 N. S.	75 f	2	No	<i>E. coli</i> $10^6 \rightarrow 0$	+ \rightarrow +	0.2	6.25	Satisfactory	No No
10 Y. M.	25 f	4	No	<i>E. coli</i> $10^7 \rightarrow 0$	+++ \rightarrow -	25	50	Satisfactory	No No

*1 Disc sensitivity

Table 8 Small dosage treatment of lower urinary tract infections

No.	Age Sex	Dose (mg × days)	Bacteriology (viable organisms/ml)			Urinalysis (WBC/IHPF)			Result	Miscella- neous
			Before med.	→ Early resp.	→ Follow up	Before med.	→ Early resp.	→ Follow up		
1	28 f	5 , b.i.d. × 2	<i>E. coli</i>	10 ⁵ →10 ³ >*4	→ N.D.	+++	→ +	→ N.D.*5	Satisfact.	@PC*1
2	29 f	" × 7	"	10 ⁶ → 0	→ N.D.	++	→ -	→ N.D.	"	
3	37 f	" × 2	"	10 ⁴ →10 ⁵		+	→ -		Fail.*2	@PC*1
4	51 f	" × 1	"	10 ⁷ →10 ⁵		++	→ +		" *2	
5	38 f	2.5 , b.i.d. × 7	"	10 ⁵ →10 ³ >	→ N.D.	+++	→ -	→ N.D.	Satisfact.	
6	23 f	" × 7	"	10 ⁵ → 0	→ N.D.	++	→ -	→ N.D.	"	
7	33 f	" × 3	"	10 ⁶ →10 ⁶		+++	→ ++		Fail.*2	@PC*1
8	23 f	" × 7	"	10 ⁸ → 0 → <i>Proteus mirabilis</i> 10 ⁵		++	→ -	→ ++	Satisfact.	Cross infection
9	32 f	" × 7	"	10 ⁵ → 0 → 0		++	→ -	→ -	Satisfact.	
10	20 f	" × 7	"	10 ⁶ → 0 → 0		++	→ -	→ -	"	
11	25 f	" × 7	"	10 ⁵ → 0 → 10 ³ >		+++	→ -	→ -	"	
12	34 f	" × 7	"	10 ⁵ →10 ³ > → 10 ³ >		+++	→ -	→ -	"	
13	27 f	" × 7	"	10 ⁴ → 0 → 0		+	→ -	→ -	"	
14	12 m	" × 7	"	10 ⁷ →10 ⁴ → 10 ³		+++	→ ±	→ -	Good	Prostato- cystitis
15	21 f	" × 7	"	10 ⁶ → 0 → 10 ³ >		++	→ +	→ -	"	
16	19 f	" × 2	"	10 ⁶ → 0 → 10 ⁵		++	→ -	→ ++	Relapse	
17	37 f	" × 7	<i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁵ → 0	→ N.D.	++	→ -		Satisfact.	
18	36 f	" × 7	<i>E. coli</i>	10 ⁷ → 0	→ 0	+	→ -	→ -	"	
19	19 f	" × 7	"	10 ⁷ → 0	→ 0	++	→ -	→ N.D.	"	
20	32 f	" × 7	"	10 ⁵ → 0	→ 0	++	→ -	→ -	"	
21	27 f	" × 2 5 , b.i.d. × 7	"	10 ⁷ →10 ³ > 10 ³ →10 ⁵		++	→ +		Good Relapse	*3
22	30 f	1.5 , b.i.d. × 7	"	10 ⁵ → 0	→ 0	+++	→ -	→ -	Satisfact.	

(2)

No.	Age Sex	Dose (mg × days)	Bacteriology (viable organisms/ml)			Urinalysis (WBC/IHPF)			Result	Miscella- neous	
			Before med.	→ Early resp.	→ Follow up	Before med.	→ Early resp.	→ Follow up			
23	26 f	1.5, b.i.d. × 7	<i>E. coli</i>	10 ⁴ →10 ⁸ >	→ 10 ³	⊥	→	-	→ -	Satisfact.	
24	23 f	" × 7	"	10 ⁶ → 0	→ N.D.	⊥	→	-	→ N.D.	"	
25	58 f	" × 2	"	10 ⁷ → 0		⊥	→	⊥		Good	* ³
		5, b.i.d. × 5	"	0 → 0		+	→	-		Satisfact.	
26	31 f	1.5, b.i.d. × 7	"	10 ⁷ → 0	→ 0	+	→	-	→ -	Satisfact.	
27	38 f	2.5, b.i.d. × 1	"	10 ⁷ →10 ⁷		⊥	→	+		Fail.* ²	@PC* ¹
28	21 f	0.5, b.i.d. × 7	"	10 ⁶ →10 ⁴	→ 0	⊥	→	+	→ -	Good	
29	25 f	" × 7	<i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁵ →10 ⁸ >	→ 0	⊥	→	-	→ -	Satisfact.	
30	20 f	" × 7	<i>E. coli</i>	10 ⁷ → 0	→ 0	⊥	→	+	→ -	"	
31	31 f	" × 7	"	10 ⁶ →10 ⁸ >	→ 0	⊥	→	-	→ -	"	
32	40 f	" × 7	"	10 ⁵ → 0	→ 0	⊥	→	+	→ -	"	
33	20 f	0.25, b.i.d. × 7	"	10 ⁵ →10 ⁸ >	→ 10 ⁵	⊥	→	⊥	→ +	Relapse	
34	20 f	" × 7	"	10 ⁶ →10 ⁸ >	→ 0	+	→	+	→ -	Satisfact.	
35	24 f	" × 7	"	10 ⁶ →10 ⁸ >		±	→	±	→ N.D.	"	
36	3 f	" × 7	"	10 ⁷ → 0	→ 0	⊥	→	-	→ -	"	
37	50 f	0.15, b.i.d. × 7	"	10 ⁴ →10 ⁸ >	→ 0	⊥	→	-	→ -	"	
38	22 f	" × 7	"	10 ⁴ →10 ⁴	→ 0	⊥	→	-	→ -	Indeterm.	
39	21 f	" × 2	"	10 ⁷ →10 ⁴		⊥	→	⊥		"	* ³
40	19 m	0.5, b.i.d. × 7	"	10 ⁴ → 0	→ 0	⊥	→	-	→ -	Satisfact.	Prostato- cystitis
		0.15, b.i.d. × 2	"	10 ⁴ →10 ⁴		⊥	→	⊥		Fail.* ²	
41	69 f	5, b.i.d. × 4	"	10 ⁷ →10 ⁸	→ 10 ⁷	⊥	→	⊥	→ ⊥	Relapse	Meatol * ³ stricture
		50, b.i.d. × 7	"	10 ⁷ → 0	→ 0	⊥	→	-	→ -	Satisfact.	
42	34 f	1.5, b.i.d. × 2	"	10 ⁷ →10 ³		⊥	→	⊥		Indeterm.	Meatol * ³ stricture
		5, " × 5	"	10 ³ →10 ⁴		⊥	→	⊥		Fail.	
		50, " × 7	"	10 ⁴ → 0		⊥	→	-		Satisfact.	

*¹ Penicillin resistant strain*² Good response was seen on Cephalexin (25~50 mg, in divided dose).*³ Increasing doses were administered sequentially.*⁴ Less than 10³/ml of any bacteria *⁵ Not done

れも ABPC 耐性菌による感染例であった。膀胱・前立腺炎の1例では有効であった。再発の1例は、一時細菌の減少 ($10^7 \rightarrow 10^3$ /ml) を認めたが、10 mg に増量してから細菌の増加 ($10^3 \rightarrow 10^5$ /ml) をみたものである。3 mg 投与例は5で、著効4、有効1であった。1 mg 投与例は5で、結果は、全く3 mg 投与と同じく、著効4、有効1であった。0.5 mg 投与例は4で、著効3、再発1であった。0.3 mg の症例数は4で、著効1、無効1 (膀胱・前立腺炎例) で、判定不能例2であった。この判定不能の1例は、easily response がみられず、7日後に response (自然癒治?) をみた。もう1例は、

細菌の減少が $10^7 \rightarrow 10^4$ /ml となったものの尿中白血球が全く不変だったものである。無効の1例は、CEX 50 mg 投与で治癒した。

2例の軽度の合併症 (尿道狭窄) を有する症例では、単純性ものに比しかなり治療に要する投与量は多く、3 mg~10 mg では response なく、50 mg で効果を認めた。

以上の結果を総括したものが Table 9 である。この成績をみると、単純性下部尿路感染症では、0.5~10 mg/日の投与では臨床効果に差がないと考えられた。

(B) 上部尿路感染症 (Table 10)

Table 9 Summary of small dosage treatment on acute simple cystitis

Daily dosis (mg)	No. of cases	Result					Effective rate (%)	
		Satisfact.	Good	Fail.	Relapse	Indeterminate	Satisfact.	Satisfact. + Good
10	4	2(1)* ¹	0	2(1)* ¹	0	0	2/4(50.0)	2/4(50.0)
5	18	12	3(1)* ²	2* ¹	1	0	12/18(66.7)	15/18(83.3)
3	5	4	1	0	0	0	4/5(80.0)	5/5(100)
1	5	4	1	0	0	0	4/5(80.0)	5/5(100)
0.5	4	3	0	0	1	0	3/4(75.0)	3/4(75.0)
0.3	4	1	0	1* ²	0	2	1/4(25.0)	1/4(25.0)
Total	40* ³	26	5	5	2	2	26/40(65.0)	31/40(77.5)

*¹ Infection caused by penicillin resistant strain.

*² Prostatocystitis

*³ Excluding 2 cases of mild complication (meatal stricture)

Table 10 Clinical evaluations against pyelonephritis

Case	Age Sex	Acute or chronic	Daily dosis* (mg) Period (days)	Bacteriology		Uri- analysis WBC/ IHPF	Sensitivity		Result	Side effect
				Viability	organisms/ml		Mecillinam (μ g/ml)	ABPC (μ g/ml)		
1	S.K. 33 f	Acute	600 5 CBPC 4g \times 3 days	<i>E. coli</i>	$10^3 \rightarrow 10^4$	$\pm \rightarrow \#$	N.D.	-	Failure	No
2	T.K. 33 f	Acute	100 8 Hetacillin 750 mg \times 28	<i>E. coli</i>	$10^4 \rightarrow 10^4$	$\dagger \rightarrow +$	N.D.	-	"	"
3	S.T. 35 f	Acute	600 3 AMPC 2.0g \times 10	<i>E. coli</i>	$10^7 \rightarrow 10^4$	$\# \rightarrow -$	1.56	400	Good	"
4	M.K. 25 f	Acute	600 5 No prior drug	<i>E. coli</i>	$10^7 \rightarrow 10^3$	$\# \rightarrow +$	0.39	400	"	"
5	T.K. 64 m	Chronic	2,000 4 CEZ, ABPC, DKB etc. >100 days	<i>Klebsiella</i>	$10^7 \leftrightarrow 10^7 <$ >100 days	$\# \rightarrow \#$	N.D.	-	Failure	"
6	S.T. 45 f	Chronic	400 7 NA 1.0~1.5g \times >100 days	<i>Klebsiella</i>	$10^7 \leftrightarrow 10^4$	$+ \rightarrow \pm$	N.D.	$\#$	Good	"

* Pivmecillinam treatment
Prior drug

症例数は合計6例で、急性単純性4、慢性症2でいずれも単純性感染症であった。急性症4例の起炎菌は全て *E. coli* で ABPC 耐性であった。Table 10 に示すように1例を除き3例にペニシリン (CBPC, AMPC, IPABPC) が投与されているが、無効で本剤に変更した。投与量は600 mg/日が3例、100 mg/日が1例で、期間は3日～8日であった。この場合の効果は、下部尿路感染症に比してかなり劣り、有効2、無効2という成績であった。

慢性例では、2例とも起炎菌が *Klebsiella* で ABPC 耐性株は1であった。臨床効果は、1例に2,000 mg 投

与を行ったが、4日後で効果を認めなかった。他の1例 (ABPC 感性菌には、400 mg 投与したが、細菌の減少 ($10^7 \rightarrow 10^4$ /ml) と白血球の減少をみ有効と判定した。

(C) ペニシリン無効症例に対する臨床成績 (Table 11) 少量投与症例を除いた単純性感染症38例のうち、Piv-mecillinam 投与前にペニシリン (ABPC, AMPC) が与えられ、無効であった症例に、本剤を投与した成績を示したのが Table 11 である。6例全てが *E. coli* による感染で、基礎疾患のない単純性感染症 (上部1、下部5) ばかりである。起炎菌の全6株が ABPC に高度耐

Table 11 Clinical evaluations against uncomplicated UTI caused by penicillin resistant strains

Case	Age	Sex	Site infect.	Patho- gen	MIC (μ g/ml)		PC therapy	Pivme- cillinam	Therapy	Result
					Mecil- linam	ABPC				
1	Y. M.	63 f	Lower	<i>E. coli</i>	3.12	>400	ABPC 1.5 g \times 7 Failure	600 \times 2	<i>E. coli</i> >10 ⁷ /ml \rightarrow 0 WBC # \rightarrow -	Satisfact.
2	Y. S.	34 f	"	"	0.78	400	AMPC 1.5 g \times 2 Failure	600 \times 2	<i>E. coli</i> >10 ⁷ /ml \rightarrow 0 WBC # \rightarrow -	"
3	S. T.	35 f	"	"	1.56	400	AMPC 2.0 g \times 2 Failure	600 \times 3	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml \rightarrow 10 ⁴ /ml WBC # \rightarrow -	Good
4	I. S.	70 f	"	"	1.56	400	AMPC 2.0 g \times 2 Failure	600 \times 5	<i>E. coli</i> >10 ⁷ /ml \rightarrow 0 WBC # \rightarrow -	Satisfact.
5	K. W.	40 f	"	"	0.78	400	AMPC 1.5 g \times 2 Failure	200 \times 2	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml \rightarrow 0 WBC + \rightarrow -	"
6	S. T.	35 f	Upper	"	1.56	400	ABPC 2.0 g \times 10 Failure	600 \times 3	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml \rightarrow 10 ⁴ /ml WBC # \rightarrow -	Good

Table 12 Summary of clinical evaluations of uncomplicated UTI

Daily dosis (mg/day)	No. of cases	Pathogen	No. of ABPC resist. strain	Infectious site	Effective rate (%)	
					Satisfact.	Satisfact. + Good
1 0.3~10	42	<i>E. coli</i> 40 <i>Protus mirabilis</i> 2 } 42	4	Acute lower	26/40 (65.0)	31/40 (77.5) 1/ 4* (25.0)
2 100	14	<i>E. coli</i> 11 <i>Staph. epidermidis</i> 2 <i>Proteus mirabilis</i> 1 } 14	3	"	10/14 (71.4)	12/14 (85.7) 1/ 3* (33.3)
3 200	8	<i>E. coli</i> 6 <i>Staph. epidermidis</i> 2 } 8	5	"	6/ 8 (75.0)	7/ 8 (87.5) 5/ 5* (100) 10/10 (100)
4 600	10	<i>E. coli</i> 10	7	"	9/10 (90.0)	7/ 7* (100) 29/32 (90.6)
Total	74	<i>E. coli</i> 67 <i>Staph. epidermidis</i> 4 <i>Proteus mirabilis</i> 3 } 74	19		25/32 (78.1)	13/15 (86.7)
5 100 ~ 600	4	<i>E. coli</i> 4	2	Acute, upper	0/ 4 -	2/ 4 (50.0)
6 400~2,000	2	<i>Klebsiella</i> 2	1	Chronic, upper	0/ 2 -	1/ 2 (50.0)
Total	6		6		0/ 9 -	3/ 6 (50.0)

* Clinical result of ABPC resitant strain

性 (MIC 400 µg/ml が 5, >400 µg/ml が 1) であったが, Mecillinam には優れた感受性を示し, その MIC は, 0.78~3.12 µg/ml であった。効果は, 600 mg 投与で著効 3, 有効 2, 200 mg 投与で著効 1 で, 全例に効果を認めた。

(D) 単純性感染症臨床成績総括 (Table 12)

急性単純性下部尿路感染症に対する成績は, 0.3~10 mg/日の少量投与群では, 65%が著効で, 有効を含めた有効率は77.5%であった (2例の基礎疾患を有するものを除く)。100 mg 投与群では, 著効率, 有効率がそれぞれ71.4%, 85.7%で, ABPC 耐性株に対する有効率は1/3 (33.3%) であった。200 mg 投与群では, 著効率15.0%, 有効率87.5%で, ABPC 耐性株に対する有効率は5/5 (100%) であった。600 mg 投与群では, 著効率90%, 有効率100%で, ABPC 耐性株には7/7 (100%) であった。少量投与例を除く32例に対する著効率, 有効率は, それぞれ78.1%, 90.6%であった。

(E) 慢性複雑性尿路感染症 (Table 13)

検討症例は計5例である。症例(1)は他医にて8年前に, 恥骨上前立摘出術を受けたが, 手術が不完全だった為に, TUR-P を施行した。膀胱頸部附近に膿瘍を認めた。Pivmecillinam を100 mg 4回1日投与, 14日間継続。起炎菌の消長は, Table 13 に示すごとく, 除菌効果は速かであったが, 白血球減少を認めなかった。症例(2)は尿道憩室切除後のカテーテル留置中に感染した。本剤投与前にこれを抜去した。この症例でも, *E. coli*, *Proteus mirabilis* の除菌効果は, 速かで投与4日, 10日後の尿中細菌は 10³/ml 以下であった。本症例では, 750 mg 投与2日後に食思不振を訴えたので, 以後 300 mg に減量して維持した。症例(3)は, TUR-P 術後の感染症で, 退院後の細菌制御に用いたものである。細菌, 白血球共に消失効果をみなかった。症例(4)は, 8才の男子 (体重27 kg), 尿管瘤術後膀胱瘻を置いていたが, 本剤投与4日前にこれを除去した。この例では, かなり術後の自然治癒傾向が強いと考えられたが, 明らかな尿所見改善を認めた。症例(5)は他医にて2度の TUR-P を受けたが, 尿

Table 13 Clinical evaluations against chronic cystitis or prostatic cystitis

No.	Case	Age Sex	Daily dosis (mg)	Period (days)	Com- plication or surgery	Cath- eter in- dwell- ed	Bacteriology			Ur- analysis WBC/ IHPF	Sensi- tivity Result ABPC	Side effect		
							Organism	Viable count (ml)						
1	T. N.	67 m	400	14	P TURP	No	<i>Enterobacter</i>	10 ⁷ →	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Enterococ.</i>	10 ⁸ >	++→++	-	Good	No
2	S. O.	55 m	750 300	2 10	Urethral diver- ticulum	No	¹⁾ <i>E. coli</i> ²⁾ <i>Proteus</i>	10 ⁷ →	<i>Pseudomonas</i> <i>Proteus mirabilis</i>	10 ³	++→+	¹⁾ - ²⁾ -	"	Appetite loss
3	T. A.	76 m	300	14	P TURP	No	<i>E. coli</i>	10 ⁶ →	<i>Rettgerella</i>	10 ⁶	+++→+++	-	Fail.	No
4	S. I.	8 m	100	14	P uretero- electomy	No	¹⁾ <i>Rettgerella</i> ²⁾ <i>E. coli</i>	10 ⁵ →	<i>Morganella</i> <i>Klebsiella</i>	10 ⁸ >	++→+	¹⁾ - ²⁾ -	Good	No
5	S. S.	65 m	150	14	P TURP	Yes	<i>Proteus vulgaris</i>	10 ⁷ →	<i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁶	+++→+	-	Fail.	No

Table 14 Side reactions

	Daily dosis (mg)	Appeared on (days)	No. of cases	Drug administration
Stomach distress	200	2	1	Continued
Dizziness Stomach distress	200	1	1	Discontinued
Stomach distress Loose stool	600	1	1	Continued
Loss of appetite	750	2	1	750mg→300mg
Total			4*	

* Frequency against all cases : 4.7%

閉にて来院し当院にてカテーテルを留置した。本症では、菌種は変わったが、耐性パターンの同じ菌が続けて培養されている。従って同定の不手際も否定出来ない。膿尿の改善は、カテーテル留置により尿閉が解除された為と思われる。

以上の5例をまとめると、有効3、無効2で有効率60%であった。

副作用 (Table 14)

全症例85例中4例に消化器症状を主とする副作用を認めた。胃部不快感3例と軟便、食思不振がそれぞれ1例ずつであった。他に眩暈を訴えた1例があり Pivmecillinam の投与を中止し、Hetacillin に変更しても同様の症状を訴えた。食思不振を訴えた例では、投与量を750 mg/日より300 mg/日と減量し12日間の投与を維持出来た。他の胃部不快感2例には、何等処置せずに治療を継続し得た。全症例に対する発現頻度は、4.7%であった。

血液生化学検査、末梢血液検査を5症例において投与前後に行ったが、全て異常所見はみられなかった (Table 15)

Table 15 Studies on blood chemistry and peripheral hematology

Item	Case	I . S . T . W . S . O . T . A . S . S .				
		70 f	62m	55m	76m	65m
BUN (mg/dl)	Pre.	12.9	8.6	14	24	N.D.
	Post	17.5	13.1	13	25	15
Creat. (mg/dl)	Pre.	0.6	N.D.	1.3	1.4	N.D.
	Post	1.0	N.D.	0.9	1.3	0.9
GOT (unit)	Pre.	20.3	19.6	13	22	N.D.
	Post	18.1	39	N.D.	20	N.D.
GPT (unit)	Pre.	16.7	13.2	9	13	N.D.
	Post	11.5	6	N.D.	14	27
RBC (10 ⁴ /mm ³)	Pre.	426	373	455	313	N.D.
	Post	415	416	515	337	353
Hqb. (g/dl)	Pre.	13.5	12.0	14.1	12.8	N.D.
	Post	12.7	12.8	16.2	11.7	11.0
WBC (/mm ³)	Pre.	6,400	4,800	5,700	8,000	N.D.
	Post	5,100	6,600	6,100	4,000	3,200

考 案

1. 抗菌力

Mecillinam はペニシリン系薬剤の一誘導体であるが、従来の ABPC に代表される同系薬剤に比較して、ユニークな抗菌スペクトラムを有する。すなわち *E. coli* に

ついてみると、ABPC 感性株では、MIC が $\leq 0.2 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ と、4~5段階 Mecillinam の方が優れた抗菌力を示した。耐性株については、その差が一段と著明で、ABPC に $400 \mu\text{g/ml}$ またはこれ以上の MIC を示した菌株の75%が、 $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の極めて低濃度で発育阻止を認めた。このことは、Mecillinam がペニシラーゼ産生株に対しても抗菌力を発揮するものと考えられる。

一方 *Staph. epidermidis* に対しては、Mecillinam の抗菌力は ABPC に比しかなり劣り、50%が $50 \mu\text{g/ml}$ 、50%が $400 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。

このような抗菌力のパターンの相違は、Mecillinam の化学構造式にみるように、6位の側鎖が従来の合成ペニシリンのもつ acyl 結合でなく、amidino 結合になっている為と考えられる。

2. 臨床成績

(A) 単純性尿路感染症

a). 急性単純性下部尿路感染症

i. 少量投与に対する治療成績の検討

われわれはすでに ACPC, AMPC, CEX, PPA などの薬剤に関する少量投与法の有用性の検討を行ってきた。現在迄の検討で、少量投与の有用性は(1)感染の局在部位による有効量の差から、localization study として用い得ること。(2)常用量投与には反応するが、少量では反応しない程度の軽症基礎疾患の存在の発見に役立つこと。このことは再発要因の発見につながることである。(3)消化器系の副作用を皆無に近いほど抑制できること。(4)腸内細菌叢に与える影響が少く、耐性菌出現率の増加を鈍らせる可能性があること、などがあげられる。

本剤による臨床成績 (Table 8, 9) をみると、(1)単純性急性膀胱炎には、 $0.5 \sim 1 \text{ mg/日}$ の投与で満足な治療成績が得られた。(2)前立腺炎の合併を伴ったと思われる男子の症例では、細菌消失効果を得るには更に投与量を増す必要があると考えられた。(3)ABPC 耐性菌による感染には、 10 mg/日 で有効例が認められたものもあるが、 $20 \sim 100 \text{ mg/日}$ 程度に薬剤を増す必要があると考えられた。この問題に関しては、なお検討の余地が充分あると思われるが、試験管内抗菌力が感性菌に比して、多少劣っていたことを考えると、或る程度合理的な結果であると思われる。(4)女子の尿道狭窄を合併せる感染にも、最少必要量を増加させる必要があることなどが分った。

従来の検討した薬剤の最少有効量は、AMPC 6.25 mg/日 、ACPC 50 mg/日 、CEX 25 mg/日 、PPA 25 mg/日 であったことを考えると、Pivmecillinam は 0.5

～1 mg/日であり、これ等対照と比して極めて低い値であった。なお吸収排泄に関する検証は、今後の課題として詳細に行い後日発表する予定である。

ii. 100～600 mg/日投与による治療成績

Table 12に示すように、100 mg, 200 mg, 600mg 各投与群の総合的臨床効果に差はみられず、著効率は71.4～90%と優れた臨床効果のみた。効果の劣る症例をみると、(1)ABPC 耐性で、尿道狭窄のある軽度の基礎疾患を有するもの。(2)*Staph. epidermidis* による感染、などであった。一方基礎疾患を認めない ABPC 耐性菌感染症では、200～600 mg/日の投与で12例中全て有効な結果のみた。1例の CEX 無効症例でも、本剤で著効を認めた。この他 Table 11 に記載していない症例で、Hetacillin 無効症例2例に対しても、200 mg 投与で著効のみた (Table 6)。

再発に関する検討では、600mg 投与10例中、3例に、中止後2週間以内に再発のみたが、再び同剤の投与を3～4日投与し完治した。再発率は3/32 (9.4%) であった。

iii. 上部単純性尿路感染症に対する治療成績

症例数が6例と少いので、今後なお検討の余地があるが、下部尿路感染症に比し効果が劣った。これは、(1) ABPC 耐性菌による感染。(2)投与量が少かった。(3)投与期間が短かった、ことなどが考えられるが今後の課題としたい。この検討から少なくとも、1日600 mg 以上の投与が必要であろうと考えられた。

(B) 慢性複雑性下部尿路感染症

100～750 mg/日の投与症例5例の検討では全例に細菌の完全陰性化をみていないが、 10^8 /ml またはそれ以下に減少を認めたものが3例あり、有効率60%で一応の効果をあげたとみてよいと考えられる。これなど、症例は全て ABPC に対し耐性菌で、このうち2例は当初より重感染例であり、Pivmecillinam 投与後全例に菌交代または重感染が認められた。Dose response に関しては、症例も少なく、小児も含まれていることもあり一概に論じ得ない。1日の投与量としては、300～400 mg 以上が必要であると思われる。

(C) 副作用

胃部不快、食思不振、軟便などの消化器症状を認めた例が4例で、全体に対する頻度は4.7%と極めて低かった。これは、投与量が少かったことによるものと思われる。少量投与症例42例には、全てこうした症状は認めなかったこと、750 mg/日で食思不振のみた例に300 mg/日に投与量を減じて、訴えのなかったことなどからも推察出来ることである。なお1例に200 mg 投与後めまいの訴えがみられ、中止の希望があり中止した。この症例

では、Hetacillin に変更しても同様の訴えがあったので、ペニシリン系薬剤に過敏的反応を示した結果とも考えられるが、原因については定かではない。いずれの症例も投与中止後、速かに症状の消失のみた。

血液生化学、末梢血液を5例に検討したが、肝機能、腎機能、末梢血にいずれも投与前後に変化をみなかった。

結 語

1. Mecillinam は、ABPC に比しグラム陰性桿菌に対して試験管内抗菌力は、非常に優れている。*E. coli* についてみると、ABPC 感性菌で4～5段階、耐性菌では7～8段階以上の強い抗菌力を示した。しかしグラム陽性菌に対する抗菌力は、ABPC に比してかなり劣り全て耐性を示した。

2. 85症例の尿路・生殖器感染症に対し Pivmecillinam を投与し臨床成績を検討した。

1) 急性単純性尿路感染症に対する少量投与の検討では、0.5～1 mg/日の投与で効果がみられた。

2) 上記疾患で、100～600 mg/日の投与では、有効率90.6%であった。

3) ABPC 耐性の *E. coli* による感染に、86.7%と非常に優れた臨床成績を認めた。

4) 上部尿路感染症では、下部に比し効果が劣り50%の有効率であった。

5) 慢性複雑性下部尿路感染症では、有効率60%であった。

6) 投与量についてみると、(1)急性単純性下部尿路感染症では、100～200 mg/日で十分な治療効果が期待出来る。(2) ABPC 耐性菌による前記疾患では、200～600 mg/日程度の増量が望ましい。(3)この種の疾患で、軽度の基礎疾患を有する症例では、200～600 mg/日の投与が望ましい。また前立腺炎を併発した症例でも単純性疾患の数倍の投与量が必要であると思われる。(4)上部尿路感染症で ABPC 耐性の GNB 感染では、600 mg/日以上以上の投与が必要である。(5)慢性複雑性下部尿路感染症では、300～400 mg/日以上以上の投与が必要であると思われる。

3. 副作用は、肝・腎機能と末梢血検査で異常を認めない。自覚的副作用は、主として消化器系障害で、発現頻度は4.7%であった。

4. Pivmecillinam は尿路感染症に対し、従来のペニシリン系薬剤とは異った抗菌スペクトラムを有する優れた経口抗菌剤である。その最大の特長は、*E. coli* を代表とする GNB に優れた抗菌力を有し、かつ従来のペニシリン耐性菌にも強い抗菌力を認めることである。

本論文の一部については、第24回日本化学療法学会(昭和51年6月、東京)の新薬シンポジウム「Pivmecillinam」において発表した。

文 献

- 1) LUND, F. & L. TYBRING : 6 β -Amidinopenicillanic acid - a new group of antibiotics, *Nature New Biology* 236 : 135~137, 1972
- 2) GREENWOOD, D. & F. O'GRADY : FL 1060 : A new beta-lactam antibiotic with novel properties. *J. Clin. Path.* 26 : 1~6, 1973
- 3) 鈴木恵三, 名出頼男, 阿曾五月 : 尿路・性器感染症に対する Pipemidic acid (PPA) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 23 : 3025, 1975
- 4) 名出頼男, 阿曾五月, 鈴木恵三 : 第24回日本化学療法学会総会。東京, 1976

THE LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF PIVMECILLINAM AGAINST URINARY TRACT INFECTIONS

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka City Hospital

YORIO NAIDE and SATSUKI ASO

Department of Urology, Fujitagakuen University, Nagoya

The *in vitro* activity of mecillinam against bacteria isolated from infected urines, compared with that of ampicillin, is low against *Staphylococcus epidermidis* (MIC, more than 50 μ g/ml), but remarkably high against *E. coli* strains (MIC, \leq 0.2~3.12 μ g/ml), even against those of ampicillin resistance, the MIC varies from 0.39 to 6.25 μ g/ml.

Pivmecillinam was applied for the treatment of 85 cases of urinary tract infections. The cases were 72 of acute simple cystitis, 2 of prostatic cystitis, 6 of acute or chronic uncomplicated pyelonephritis and 5 of chronic complicated lower urinary tract infections. Forty-two cases of acute simple cystitis and prostatic cystitis were treated in a dose of 0.3~10 mg divided two times a day, for the purpose of investigations on small dose therapy. The bacteriological response was gained 77.5% in these cases. In 32 cases of acute cystitis at a dose of 100 mg to 600 mg a day, the rate of effectiveness was 90.6%, even in the cases caused by penicillin-resistant strains, the cure rate was as high as 86.7%. In 6 cases of pyelonephritis, the rate was 50% in acute or chronic. Five complicated lower urinary tract infections were treated at a dose of 100~750 mg a day for 2 weeks. Five of 3 were gained bacteriological response.

The side effects of pivmecillinam were the disturbances of gastrointestinal tract such as stomach distress, loss of appetite, loose stool, which were seen in 4.7%. No abnormal effects on BUN, creatinine, S-GOT and peripheral hematology were observed.

Conclusion

Mecillinam is superior to other broad-spectrum penicillin derivatives such as ampicillin, amoxicillin, etc., principally against gram-negative bacteria, even against penicillin-resistant strains producing penicillinase.

Against the urinary tract infections due to gram-negative bacteria, especially caused by *E. coli*, including penicillin-resistant strains, pivmecillinam is an excellent chemotherapeutic agent of oral use.