

尿路感染症に対する Pivmecillinam の検討

平野 学・高本 均・鎌田日出男・新島端夫

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 新島端夫教授)

近藤 淳

岡山赤十字病院泌尿器科

難波克一

岡山市民病院泌尿器科

高田元敬

玉野市立市民病院泌尿器科

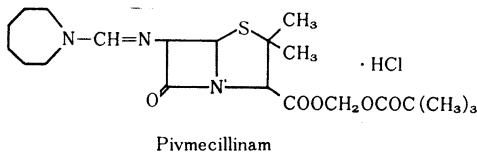
近藤捷嘉

神戸市立西市民病院泌尿器科

ペニシリン系抗生素で、経口投与が可能な新しい誘導体である Pivmecillinam を尿路感染症に使用したので、2,3 の基礎的成績とともに臨床成績について報告する。

Pivmecillinam は下記構造式を有し、分子式は $C_{21}H_{33}N_3O_5S \cdot HCl$ 、分子量 476.04、水溶性の白色結晶性粉末である。本剤は腸管から吸収され腸管粘膜内のエステラーゼにより加水分解され Mecillinam となり抗菌作用を発揮する¹⁾。

Fig. 1 Structure of Pivmecillinam



I. 抗菌力

尿路感染症から分離したグラム陽性球菌 6 株、グラム陰性桿菌 88 株に対する Mecillinam の抗菌力を測定した。測定は日本化学療法学会標準法に従い、寒天平板希釈法により行なった。Table 1 は $10^8/ml$ 接種、Table 2 は $10^6/ml$ 接種の成績を示す。 $10^8/ml$ 接種の成績では *E. coli* 30 株中 10 株が $12.5 \mu g/ml$ 以下に分布しているが、その他の菌種では、そのほとんどの株が $100 \mu g/ml$ 以上の耐性である。 $10^6/ml$ 接種では *E. coli* は 30 株中 24 株が $0.39 \mu g/ml$ 以下となり、他の菌株でも数段階成績がよくなる。

$10^6/ml$ 接種の成績で Mecillinam と Ampicillin の感受性相関を検討した。*E. coli* 30 株についてみると、明

Table 1 MIC of Mecillinam ($\mu g/ml$)

	No. of strains	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>Staph. aureus</i>	6								2	4
<i>E. coli</i>	30				3		7	7	5	8
<i>Proteus mirabilis</i>	20								5	15
<i>Proteus vulgaris</i>	9									9
<i>Serratia</i>	19									18
<i>Pseudomonas</i>	10							1		10
<i>E. coli</i> NIH JC-2	1		1							
<i>Staph. aureus</i> 209 P	1						1			

Inoculum size $10^8/ml$

Table 2 MIC of Mecillinam

(μg/ml)

	No. of strains	≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
<i>Staph. aureus</i>	6						1	2	2	1
<i>E. coli</i>	30	24	1	2	2	1	1			
<i>Proteus mirabilis</i>	28				1	3	5	11	8	
<i>Proteus vulgaris</i>	9							1	2	6
<i>Serratia</i>	19					1		3	4	11
<i>Pseudomonas</i>	10									10
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1	1								
<i>Staph. aureus</i> 209 P	1					1				

Inoculum size 10^6 ml

Fig. 2 Cross sensitivity
E. coli 30 strains
Inoculum size 10^6 / ml

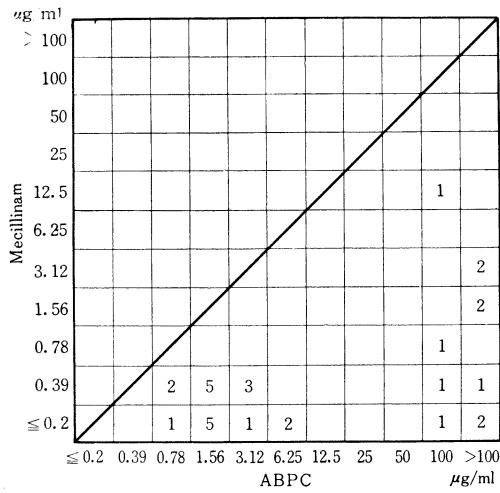


Fig. 4 Cross sensitivity
Staph. aureus 9 strains
Inoculum size 10^6 / ml

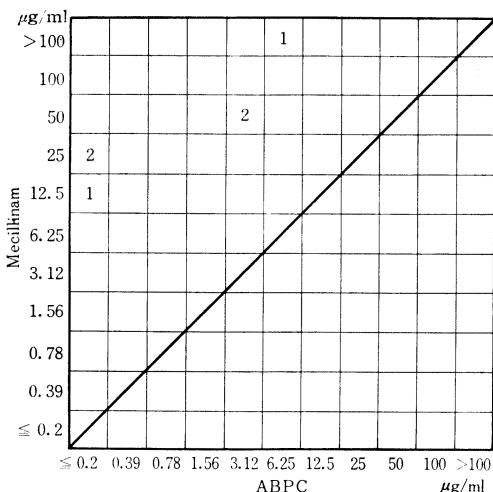
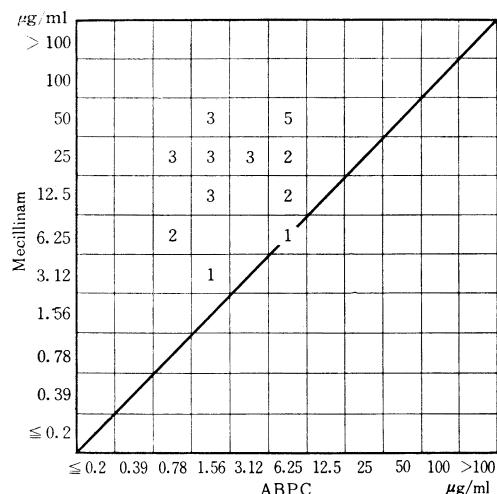


Fig. 3 Cross sensitivity
Proteus mirabilis 28 strains
Inoculum size 10^6 / ml



らかに Mecillinam の方が良好な成績を示している (Fig. 2)。

Proteus mirabilis 28 株についてみると、Ampicillin のほうが 2~3 管程度よい成績である (Fig. 3)。

Staphylococcus aureus では、明らかに Ampicillin のほうが良好な成績である (Fig. 4)。

以上の成績から、本剤はグラム陰性桿菌、とくに *E. coli* などには臨床効果が期待できるものと考えられる。

II. 血中濃度・尿中排泄

健康成人 1 名に Pivmecillinam 200 mg を 1 回、空腹時に内服させ、6 時間までの血中濃度、尿中排泄を測定した。測定方法は *E. coli* NIHJ 株を検定菌とした薄層カップ法で、標準曲線は pH 7.0 Phosphate buffer により作製した。検体の希釈も同一の buffer により行なった。それぞれの濃度は、いずれも Mecillinam とし

(1)

Table 3 Clinical cases (Cystitis)

No.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease)	Urinary finding before treatment			Pivme- cillinam dose (mg) & days	Urinary finding after treatment			Res- pon- se	Side effect
			Sedi- ment	Organisms colony count	Disc to ABPC		Sedi- ment	Organisms colony count			
1	66 f	Acute cystitis	Prot. ± WBC + Bac. #	<i>E. coli</i> $>10^5$	(++)	150 × 7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—	
2	21 f	"	Prot. + WBC ++ Bac. +	<i>E. coli</i> $>10^5$	(++)	150 × 7	Prot. ± WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—	
3	36 f	"	Prot. ++ WBC + Bac. #	<i>E. coli</i> $>10^5$	(++)	150 × 7	Prot. ± WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—	
4	34 f	"	Prot. ± WBC ++ Bac. #	<i>E. coli</i> $>10^5$	(++)	150 × 7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—	
5	61 f	"	Prot. # WBC # Bac. #	<i>E. coli</i> $>10^5$	(++)	150 × 7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—	
6	36 f	"	Prot. + WBC ++ Bac. +	<i>E. coli</i> 10^5	(++)	150 × 7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—	
7	26 f	"	Prot. ± WBC + Bac. +	<i>E. coli</i> 10^5	(++)	150 × 7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—	
8	55 f	"	Prot. + WBC + Bac. +	<i>E. coli</i> 10^5	(++)	150 × 7	Prot. ± WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—	
9	26 f	"	Prot. # WBC # Bac. #	<i>E. coli</i> 10^5	(++)	150 × 7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—	
10	25 f	"	Prot. # WBC # Bac. +	<i>E. coli</i> 10^5	(+)	150 × 7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—	
11	39 f	"	Prot. — WBC # Bac. +	<i>E. coli</i> 10^5	(—)	150 × 7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—	
12	43 f	"	Prot. + WBC ++ Bac. +	<i>E. coli</i> 10^4	(++)	150 × 7	Prot. ± WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—	
13	30 f	"	Prot. # WBC # Bac. +	<i>Proteus</i> sp. $>10^5$	(+)	150 × 7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	Gastro- intestinal symptom	
14	25 f	"	Prot. # WBC # Bac. +	<i>Staph. aureus</i> $>10^5$	(++)	150 × 7	Prot. ± WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—	
15	50 f	"	Prot. + WBC ++ Bac. +	<i>Staph. aureus</i> $>10^5$	(++)	150 × 7	Prot. ± WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—	
16	24 f	"	Prot. # WBC # Bac. #	<i>Staph.</i> <i>epidermidis</i> $>10^5$	(++)	150 × 7	Prot. ± WBC — Bac. +	(—)	Ex- cellent	—	

(2)

No.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease)	Urinary finding before treatment			Pivme- cillinam dose (mg) & days	Urinary finding after treatment		Res- pon- se	Side effect
			Sedi- ment	Organisms colony count	Disc to ABPC		Sedi- ment	Organisms colony count		
17	23 f	Acute cystitis	Prot. ± WBC ++ Bac. ++	<i>Staph.</i> <i>epidermidis</i> 10^5	(++)	150×7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Good	—
18	30 f	"	Prot. + WBC ++ Bac. +++	<i>Staph.</i> <i>aureus</i> $>10^5$	(++)	150×7	Prot. ± WBC — Bac. —	(—)	Good	—
19	78 f	"	Prot. + WBC ++ Bac. +	<i>Staphylococcus</i> $>10^5$	(++)	150×7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Good	—
20	46 f	"	Prot. ++ WBC + Bac. +	(—)	(—)	150×7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Good	—
21	26 f	"	Prot. ± WBC + Bac. +	<i>E. coli</i> 10^3	(++)	150×7	Prot. ++ WBC ++ Bac. +		Good	—
22	35 f	"	Prot. +++ WBC +++ Bac. +++	<i>E. coli</i> $>10^5$	(—)	150×7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	Slight diarrhea
23	22 f	"	Prot. — WBC ++ Bac. +++	<i>Klebsiella</i> $>10^5$	(—)	150×7	Prot. — WBC — Bac. +	<i>Stah.</i> <i>epidermidis</i> 10^3	Good	—
24	27 f	"	Prot. + WBC ++ Bac. +	<i>Staph.</i> <i>epidermidis</i> $>10^5$	(++)	200×7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—
25	35 f	"	Prot. ++ WBC ++ Bac. +++	<i>E. coli</i> $>10^5$	(++)	200×7	Prot. ++ WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—
26	31 f	"	Prot. ++ WBC ++ Bac. ++	<i>E. coli</i> $>10^5$	(+)	200×7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—
27	67 f	"	Prot. + WBC ++ Bac. +	<i>E. coli</i> $>10^5$	(++)	200×5	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—
28	59 f	"	Prot. ± WBC ++ Bac. +	<i>E. coli</i> $>10^5$	(—)	200×7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—
29	35 f	"	Prot. ± WBC + Bac. +	<i>E. coli</i> 10^5	(++)	200×7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—
30	51 f	"	Prot. + WBC + Bac. +	<i>E. coli</i> 8×10^4	(+)	200×3	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—
31	24 f	"	Prot. — WBC + Bac. +	GNB $>10^5$	(++)	200×7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—
32	19 f	"	Prot. ± WBC ++ Bac. +	<i>Pseudomonas</i> $>10^5$	(++)	200×7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Ex- cellent	—

(3)

No.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease)	Urinary finding before treatment			Pivme- cillinam dose (mg) & days	Urinary finding after treatment		Res- ponse	Side effect
			Sedi- ment	Organisms colony count	Disc to ABPC		Sedi- ment	Organisms colony count		
33	40 f	Acute cystitis	Prot. + WBC + Bac. ++	<i>E. coli</i> $>10^5$	(++)	200 \times 7	Prot. — WBC — Bac. +	(—)	Good	—
34	32 f	"	Prot. — WBC + Bac. +	<i>E. coli</i> $>10^5$	(—)	200 \times 4	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Good	—
35	40 f	"	Prot. ++ WBC ++ Bac. —	1. GNB 2. GPC $>10^5$	1. (++) 2. (++)	200 \times 7	Prot. ± WBC + Bac. +	<i>Pseudo- monas</i> 10^4	Good	—
36	33 f	"	Prot. + WBC + Bac. +	<i>E. coli</i> $>10^5$	(++)	200 \times 7	Prot. — WBC — Bac. +	GNB 10^5	Good	—
37	18 f	"	Prot. ++ WBC ++ Bac. ++	<i>E. coli</i> $>10^5$	(—)	200 \times 7	Prot. — WBC + Bac. —	<i>Staph. epidermidis</i> 3×10^3	Good	—
38	47 f	"	Prot. ++ WBC ++ Bac. ++	<i>E. coli</i> 10^5	(++)	200 \times 7	Prot. — WBC + Bac. —	(—)	Good	—
39	35 f	"	Prot. ± WBC + Bac. +	<i>E. coli</i> 10^4	(++)	200 \times 7	Prot. — WBC — Bac. —	<i>E. coli</i> 10^3	Good	—
40	50 f	"	Prot. — WBC ++ Bac. ++	<i>E. coli</i> $>10^5$	(—)	200 \times 7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Excellent	—
41	38 f	"	Prot. + WBC ++ Bac. ++	<i>E. coli</i> $>10^5$	(—)	200 \times 7	Prot. — WBC — Bac. —	<i>Klebsiella</i> 10^4	Good	—
42	40 f	Chronic simple cystitis	Prot. + WBC ++ Bac. +	<i>E. coli</i> $>10^5$	(++)	300 \times 7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Excellent	Slight elevation of GPT
43	32 f	"	Prot. — WBC ++ Bac. +	GNB $>10^5$	(—)	200 \times 7	Prot. — WBC — Bac. —	(—)	Excellent	—
44	31 f	"	Prot. + WBC ++ Bac. ++	1. GNB 2. GPC $>10^5$	1. (—) 2. (++)	200 \times 7	Prot. — WBC — Bac. —	GNB 10^5	Good	—
45	26 f	"	Prot. + WBC ++ Bac. +	GNB $>10^5$	(++)	200 \times 7	Prot. ± WBC — Bac. +	GNB 10^4	Good	—
46	28 f	"	Prot. ± WBC — Bac. +	GPC 10^5	(—)	200 \times 7	Prot. + WBC — Bac. +	(—)	Good	—
47	54 f	"	Prot. ± WBC — Bac. ++	<i>E. coli</i> $>10^5$	(++)	300 \times 7	Prot. ± WBC — Bac. —	<i>Enter- coccus</i> 9×10^3	Good	—
48	35 f	"	Prot. ± WBC — Bac. +	<i>E. coli</i> 7×10^4	(++)	300 \times 7	Prot. ± WBC — Bac. —	(—)	Good	—

(4)

No.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease)	Urinary finding before treatment			Pivme- cillinam dose (mg) & days	Urinary finding after treatment		Res- pon- se	Side effect	
			Sedi- ment	Organisms colony count	Disc to ABPC		Sedi- ment	Organisms colony count			
49	41 f	Chronic simple cystitis	Prot. WBC Bac.	— ++ +	GNB 10 ⁴	(—)	200 × 7	Prot. WBC Bac.	Pseudo- monas 10 ⁵	Good	—
50	76 f	"	Prot. WBC Bac.	++ ++ ++	E. coli >10 ⁵	(—)	150 × 7	Prot. WBC Bac.	E. coli >10 ⁵	Good	—
51	60 f	Chronic complicated cystitis (neurogenic bladder)	Prot. WBC Bac.	± ++ +	Staph. epidermidis >10 ⁵	(++)	200 × 7	Prot. WBC Bac.	(—)	Ex- cellent	—
52	58 m	(B.P.H. post ope.)	Prot. WBC Bac.	++ ++ +	Citrobacter >10 ⁵	(—)	200 × 7	Prot. WBC Bac.	(—)	Good	—
53	52 m	" (B.P.H.)	Prot. WBC Bac.	— ++ ++	E. coli >10 ⁵	(+)	400 × 7	Prot. WBC Bac.	GNB 10 ³	Good	—
54	80 m	" (B.P.H.)	Prot. WBC Bac.	++ ++ ++	Proteus sp. >10 ⁵	(++)	400 × 14	Prot. WBC Bac.	Enterococcus 10 ⁵	Poor	Gastroin- testinal symptom
55	79 m	" (B.P.H. post ope.)	Prot. WBC Bac.	++ ++ +	1. Proteus sp. 2. Klebsiella 10 ⁴		400 × 12	Prot. WBC Bac.	Cloaca >10 ⁵	Poor	—
56	60 m	" (B.P.H.)	Prot. WBC Bac.	++ ++ +	Alcaligenes >10 ⁵	(—)	400 × 7	Prot. WBC Bac.	(—)	Poor	—
57	72 m	" (B.P.H.)	Prot. WBC Bac.	++ ++ +	Klebsiella 2 × 10 ⁴	(—)	400 × 5	Prot. WBC Bac.	(—)	Poor	—
58	79 m	" (B.P.H.)	Prot. WBC Bac.	— ++ +	Klebsiella >10 ⁵	(—)	400 × 5	Prot. WBC Bac.	Klebsiella >10 ⁵	Poor	—
59	18 m	" (Urethral stricture)	Prot. WBC Bac.	++ ++ —	Klebsiella >10 ⁵	(—)	400 × 3	Prot. WBC Bac.	Klebsiella >10 ⁵	Poor	—
60	78 m	" (B.P.H. post ope.)	Prot. WBC Bac.	++ ++ ++	Klebsiella >10 ⁵	(—)	200 × 7	Prot. WBC Bac.	Klebsiella >10 ⁵	Poor	—
61	73 m	" (prostatic cancer)	Prot. WBC Bac.	++ ++ ++	E. coli >10 ⁵	(—)	400 × 7	Prot. WBC Bac.	(—)	Poor	—

Fig. 5 Serum levels of Mecillinam

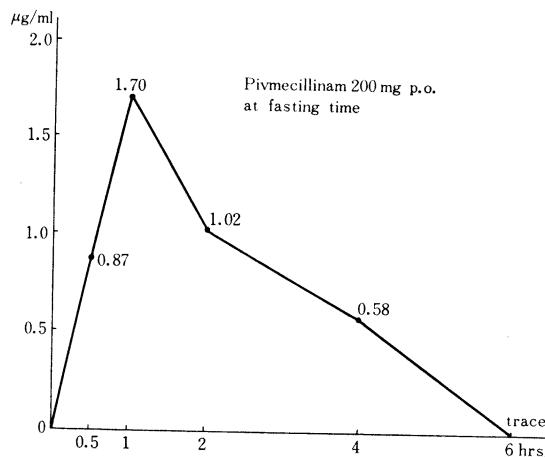
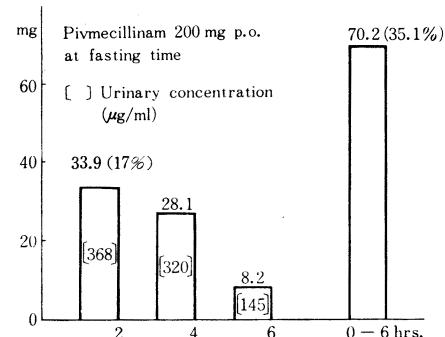


Fig. 6 Urinary recovery of Mecillinam



35.1%の回収率である (Fig. 6)。

III. 臨床成績

1. 投与対象及び投与方法

Pivmecillinam を投与した対象は、昭和50年7月～51年1月までに岡山大学医学部泌尿器科、岡山赤十字病院、岡山市民病院、神戸市立西市民病院、玉野市立市民病院各泌尿器科を受診した尿路感染症68例で、男11例、女57例、年令は18才から80才、平均42.1才である。疾患の内

Table 4 Clinical cases (Pyelonephritis)

No.	Age Sex	Diagnosis (underlying disease)	Urinary finding before treatment			Pivme- cillinam dose (mg) & days	Urinary finding after treatment			Res- pon- se	Side effect
			Sedi- ment	Organisms colony count	Disc to ABPC		Sedi- ment	Organisms colony count			
62	67 f	Acute simple pyelonephritis	Prot. - WBC ++ Bac. +	1. <i>E. coli</i> 2. GPC 2×10^3	1. (+)	400 × 7	Prot. ± WBC - Bac. -	(-)	Ex- cellent	-	
63	23 f	"	Prot. ± WBC ++ Bac. ++	<i>E. coli</i> $> 10^5$	(-)	150 × 7	Prot. - WBC - Bac. -	(-)	Ex- cellent	-	
64	32 f	"	Prot. ± WBC + Bac. +	<i>E. coli</i> 10^3	(-)	200 × 7	Prot. - WBC - Bac. +	<i>Pseudo- monas</i> 10^4	Good	-	
65	39 f	Chronic complicated pyelonephritis (renal stone)	Prot. ± WBC - Bac. +	GNB $> 10^5$	(++)	400 × 7	Prot. - WBC - Bac. +	(-)	Good	-	
66	49 f	" (renal stone post ope.)	Prot. - WBC ++ Bac. ++	<i>E. coli</i> 10^5	(-)	400 × 14	Prot. - WBC + Bac. -	<i>E. coli</i> 10^3	Good	-	
67	44 f	" (polycystic kidney)	Prot. - WBC + Bac. +	(-)		150 × 7	Prot. - WBC - Bac. +	(-)	Good	-	
68	64 f	" (uterine cancer bil. ureterost- omy)	Prot. + WBC ++ Bac. ++	<i>Klebsiella</i> $> 10^5$	(-)	400 × 7	Prot. ++ WBC ++ Bac. ++	<i>Proteus</i> sp. $> 10^5$	Poor	-	

訳は急性単純性膀胱炎14例、慢性単純性膀胱炎9例、急性単純性腎孟腎炎3例、何らかの基礎疾患有する慢性複雑性膀胱炎11例、慢性複雑性腎孟腎炎4例である。

急性膀胱炎に対しては、体重50 kg 未満の症例では1日150 mg, 50 kg 以上の症例では1日200 mg 投与とし、7日間投与を原則とした。上部尿路感染症あるいは慢性症では、1日150 mg~400 mg を投与したが、400 mg 14日間投与を主として行なった。

成績は Table 3 (膀胱炎症例)、Table 4 (腎孟腎炎症例) に示す。

2. 効 果 判 定

臨床効果の判定は以下の基準で行なった。

- 著効：1) 尿所見、とくに尿中白血球の消失
2) 尿培養成績の陰転化
3) 臨床症状の消失

これら3条件を満たすもの。

有効：上記3条件のうち、2つを満たすか、いずれにも改善を認めたもの。

無効：著効、有効以外のもの。

3. 臨 床 効 果

前述の効果判定基準に従って判定すると以下のとおりである。

急性単純性膀胱炎41例中著効26例、有効14例、無効1例であった。

慢性単純性膀胱炎9例では著効2例、有効7例で全例に有効であり、慢性複雑性膀胱炎では11例中1例が著効、有効3例、無効7例であった。

急性単純性腎孟腎炎3例では著効2例、有効1例であり、慢性複雑性腎孟腎炎4例では有効3例、無効1例であった (Table 5)。

単純感染と複雑感染に分けてみると、単純感染では53例中52例が著効あるいは有効であり、無効は1例のみで

Table 5 Clinical effects of Pivmecillinam

Response	Excel- lent	Good	Poor	Total
Diagnosis				
Acute simple cystitis	26	14	1	41
Chronic simple cystitis	2	7		9
Acute simple pyelonephritis	2	1		3
Chronic complicated cystitis	1	3	7	11
Chronic complicated pyelonephritis		3	1	4
Total	31	28	9	68

あった。また、複雑感染では15例中7例に臨床効果を認め、8例が無効であった (Table 5)。

4. 細菌学的効果

Pivmecillinam 投与前、尿中から分離した菌株は70株であり、*E. coli* が最も多く38株、ついで *Klebsiella* 7株、*Staphylococcus epidermidis* 4株、*Proteus mirabilis*、*Staphylococcus aureus* 各々3株、*Pseudomonas*、*Citrobacter*、*Alcarigenes* 各々1株である。これら分離菌と臨床効果との関係をみると、*E. coli* 38株中23株が著効、14株が有効、無効が1株であった。

Klebsiella 7株では著効はなく、有効1株、無効6株であった。

Staphylococcus epidermidis 4株では著効3株、有効1株であり、*Proteus mirabilis* 3株では著効1株、無効2株であった。

Staphylococcus aureus では3株中著効2株、有効1株であった (Table 6)。

尿中分離菌の消長をみると、*E. coli* 38株中消失27株、存続3株、菌交代6株、不明2株である。

Klebsiella 7株では消失はなく、存続3株、菌交代3株、不明1株である。

Staphylococcus aureus 3株および *Staphylococcus epidermidis* 4株では、ともに全株消失を認めている (Table 7)。

つぎに、臨床効果と分離菌の ABPC disc 感受性との関係をみると、disc 感受性 (+) 以上で、臨床的に著効あるいは有効を示した例は43株中41株、また感受性 (-) で臨床的に無効の症例は25株中6株である。

Table 6 Correlation between isolated organisms and clinical effects

Organisms	Response	Excel- lent	Good	Poor	Total
<i>E. coli</i>	23	14	1	38	
<i>Klebsiella</i>		1	6		7
<i>Proteus</i> sp.	1		2		3
<i>Pseudomonas</i>		1			1
<i>Citrobacter</i>		1			1
<i>Alcarigenes</i>			1		1
GNB	2	5			7
<i>Staph. epidermidis</i>	3	1			4
<i>Staph. aureus</i>	2	1			3
GPC	1	4			5
Total	32	28	10		70

Table 7 Bacteriological results

	Disappeared	Persisted	Changed	Total
<i>E. coli</i>	27	3	6	38(2)
<i>Klebsiella</i>		3	3	7(1)
<i>Proteus</i> sp.	1		2	3
<i>Pseudomonas</i>	1			1
<i>Citrobacter</i>	1			1
<i>Alcarigenes</i>				1(1)
GNB	3	2	2	7
<i>Staph. aureus</i>	3			3
<i>Staph. epidermidis</i>	4			4
GPC	4		1	5
Total	44	8	14	70(4)

() untested

Table 8 Correlation between disc sensitivity of organisms to ABPC and clinical effects

Disc to ABPC	Effect	Excel-		Total
		lent	Good	
++		17	8	26
+		3	7	11
+		5	1	6
-		6	13	25
Total		31	29	68

一方、感受性（-）で臨床的に著効、有効であった例は19株であり、そのうち16株は単純感染例である（Table 8）。

5. 副作用

Pivmecillinam を投与した68例中3例に副作用を認めた。副作用の内訳は胃部不快感2例、軽度の下痢1例で、投与を中止した症例はなかった。

また発疹、発熱、ショックなどのアレルギー症状をきたした症例はない。

11例において本剤投与前後に血液像、BUN、GOT、GPTについて検討した（Table 9）。

血液像、BUNについて本剤投与によると思われる異常値を示した例はない。血清トランスマニナーゼ値では、No. 42 に GPTのみ、投与前17単位から投与後43単位と軽度上昇を認めている。

IV. 考 按

Pivmecillinam は前述の如く、経口投与により腸管から吸収され、尿中にも比較的高濃度に排泄される。また抗菌力の点でも $10^8/\text{ml}$ 接種の成績をみると、特にグラム陰性桿菌に対しては ABPC より良好な成績を示している。

以上の成績から、今回われわれは本剤の1日投与量を150~400 mg として尿路感染症に対し使用しその効果を検討した。特に急性単純性膀胱炎に対しては1日150~200 mg の投与量とした。

Pivmecillinam の急性単純性膀胱炎に対する効果を、すでに報告した penicillin 系薬剤である ABPC²、Amoxycillin (AMPC)³、Pivampicillin (PVPC)⁴、Talampicillin (TAPC)⁵の成績と比較した（Table 10）。各投与群ともそれぞれの症例、分離菌などに差異があ

Table 9 Laboratory findings

Case No.	RBC($\times 10^4$)		WBC		Hb(g/dl)		BUN(mg/dl)		GOT(u)		GPT(u)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
42							20	21	21	29	17	43
47							15	12	20	23	10	16
48							10	10	15	20	10	12
51	432	415	6800	5900	14.1	13.6			84	96	107	129
52	376	330	5100	3800	12.4	11.8			14	14	5	8
55	377	337	7500	8900	10.5	10.5	18	13	40	26	50	20
59	458	455	8000	7200	14.8	15.4	10	11	16	15	9	5
60	380	385	4000	4300	12.4	11.6	15	17	12	15	3	5
63	413	441	8400	8000	11.6	11.9	8.5	10				
65	411	453	5500	14700	12.4	13.7	9	11				
68	371	257	5300	5900	7.6	5.5	19	19	17	14	7	5

Table 10 Clinical effects of Pivmecillinam, ABPC, AMPC, PVPC and TAPC (Acute cystitis)

	Excellent and good/Total	Effectiveness (%)
Pivmecillinam (150~200 mg/day)	40/41	97.6
ABPC (1.5 g/day)	18/26	69.2
AMPC (750 mg/day)	8/10	80.0
PVPC (750 mg/day)	4/5	80.0
TAPC (750 mg/day)	39/56	69.6

り、また症例数も少く適正な比較はできないが、臨床効果判定基準は教室で従来から使用しているものであり、いずれも同一の判定基準に従って行ったものである。

著効・有効をあわせた有効率をみると Pivmecillinam では41例中40例 (97.6 %), ABPC 26例中 18 例 (69.2 %), AMPC 10例中 8 例 (80.0 %), PVPC 5例中 4 例 (80.0 %), TAPC 56例中 39例 (69.6 %) である。この成績からみると Pivmecillinam は 1 日 150~200 mg の比較的少量投与で他の Penicillin 系薬剤と同等かそれ以上の臨床効果がえられるものと考えられる。

副作用についてみると Pivmecillinam 投与群では 68 例中 3 例 (胃部不快感 2 例、軽度の下痢 1 例), ABPC では 32 例中 1 例 (胃腸障害), AMPC では 32 例中 2 例 (胃腸症状、発疹), PVPC では 21 例中 11 例 (胃腸症状 8 例、発疹 3 例), TAPC では 62 例中 9 例 (胃腸障害 4 例、発疹 5 例) であった。Pivmecillinam 投与による副作用の出現頻度は比較的低く、これは本剤の投与量が比較的少量ですむためとも考えられる。

新しい抗菌剤を評価する際、主観の入らない判定基準を決めることがの重要性はかねてからいわれており、1976 年 4 月第64回日本泌尿器科学会総会において UTI 研究会の急性単純性膀胱炎に対する薬効評価基準が発表されている⁶⁾。Pivmecillinam を投与した急性単純性膀胱炎症例のうち 16 才~59 才までの女性例 35 例について UTI 研究会基準に従って臨床効果を判定した。なお効果判定日は投与日数の関係で 3 日~7 日である。35 例中著効 24 例、有効 11 例で、それぞれの判定効果はわれわれの成績と一致した。なお症例 20 は投与前尿中分離菌陰性であり、症例 21 の無効例は投与後尿中分離菌の検索を行っていないので除外した。この成績からみてわれわれの判定基準によつても、今回の対象群では UTI 研究会の薬効評価基準による成績とほぼ一致していた。今後は薬剤投与日数、判定日を同一にし、さらに検討したいと考える。

V. 結語

1) 臨床分離のグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌について Mecillinam の抗菌力を測定した。

E. coli ではとくに強い抗菌力を示し、10⁶/ml 接種の成績で、30 株中 24 株が 0.39 μg/ml 以下に分布した。

Proteus 属、*Serratia* では、100 倍希釈で、感受性を示す株が比較的多く認められた。

2) 10⁶/ml 接種の成績で Mecillinam と ABPC の感受性相関を検討した。

E. coli では Mecillinam が明らかに良好な成績であったが、*Proteus mirabilis* および *Staphylococcus aureus* では ABPC が良好な成績を示した。

3) 健康成人 1 名に Pivmecillinam 200 mg を空腹時内服せしめ、血中濃度および尿中排泄量を測定した。血中濃度の peak は内服後 1 時間で 1.7 μg/ml であった。

また内服後 6 時間までの尿中排泄量は 70.2 mg 35.1 % の回収率であった。

4) 尿路感染症 68 例に Pivmecillinam を投与した。急性単純性膀胱炎 41 例中著効 26 例、有効 14 例、無効 1 例であった。

慢性単純性膀胱炎 9 例中著効 2 例、有効 7 例であり、慢性複雑性膀胱炎 11 例では著効 1 例、有効 3 例、無効 7 例であった。

急性単純性腎盂腎炎 3 例中著効 2 例、有効 1 例であり、慢性複雑性腎盂腎炎 4 例では、有効 3 例、無効 1 例であった。

5) 副作用では、68 例中 2 例に胃部不快感、1 例に軽度の下痢を認めたが投与を中止した症例はなかった。臨床血液検査では 1 例に GPT の軽度上昇を認めた。

なお、発熱、ショックなどのアレルギー症状を認めた例はない。

6) Pivmecillinam は 150 mg~200 mg/日の比較的少量投与で良好な成績が得られる。

とくに急性単純性尿路感染症に有用な経口薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 石神襄次 他：第24回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム Pivmecillinam, 1976
- 2) 近藤捷嘉、天野正道：尿路感染症に対する Ampicillin (Saicillin) の使用経験。西日泌尿 34: 441~445, 1972
- 3) 近藤捷嘉、天野正道、新島端夫：尿路感染症に対する Amoxycillin の検討。Chemotherapy 21: 1697~1703, 1973

- 4) 天野正道, 近藤捷嘉, 荒木 徹, 新島端夫: 尿路感染症に対する Pivampicillin の使用経験。Chemotherapy 22: 621~624, 1974
- 5) 近藤捷嘉, 高本 均, 新島端夫 他: 尿路感染症に対する Talampicillin の検討。感染症学雑誌 49: 555~566, 1975
- 6) 河村信夫 他: 尿路感染症に対する薬効の評価の基準について—急性症—。第64回日本泌尿器科学会総会予稿集, 95, 1976

STUDIES ON PIVMECILLINAM THERAPY IN URINARY TRACT INFECTIONS

MANABU HIRANO, HITOSHI TAKAMOTO, HIDEO KAMATA and TADAO NIIJIMA

Department of Urology, Okayama University Medical School

(Director : T. Niijima)

ATSUSHI KONDO

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hospital

MOTOYOSHI TAKATA

Department of Urology, Tamano City Hospital

KATSUYOSHI KONDO

Department of Urology, Kobe Nishi City Hospital

1) Minimal inhibitory concentration of mecillinam were determined in 94 strains isolated from urinary tract infections by the plate dilution method. In 10^8 inoculum size, 10 strains of *E. coli* (30 strains) were inhibited at 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less. Most strains of other species were resistant to 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of mecillinam. In 10^6 inoculum size, 24 strains of *E. coli* were inhibited at 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less. Antibacterial activities of mecillinam against clinically isolated *E. coli* were rather stronger than ampicillin. Those against clinically isolated *Proteus mirabilis* and *Staphylococcus aureus* were rather weak than ampicillin.

2) In one case with normal renal function, the blood level reached to the maximum (1.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$) at 1 hour after oral administration of pivmecillinam 200 mg, decreased rapidly thereafter, and the urinary recovery rate was 35.1% within 6 hours.

3) Sixty-eight cases with urinary tract infections were treated with pivmecillinam at oral doses of 150~400 mg per day. Excellent or good results were obtained in 59 cases.

4) Gastrointestinal symptom was observed in 3 cases and slight elevation of GPT on laboratory findings in 1 case throughout this series.