

## 複雑性尿路感染症に対する Pivmecillinam の臨床使用経験

林 睦雄・中野 博

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）

## 緒 言

尿路感染症の起炎菌は一般にグラム陰性桿菌の占める割合が高く、尿路に基礎的疾患がみられる複雑性尿路感染症ではその傾向はさらに顕著である。今回われわれは複雑性尿路感染症に対し、グラム陰性桿菌、とりわけ *E. coli* に有効といわれる経口合成ペニシリン製剤である Pivmecillinam を使用したので、その臨床治療成績について報告する。Pivmecillinam は新  $\beta$ -lactam 抗生物質である Mecillinam の pivaloyloxymethyl ester で、消化管からすみやかに吸収され生体酵素により水解して Mecillinam となり<sup>1)</sup>、抗菌作用を発揮するものである。

## 研究対象ならびに方法

対象は昭和50年6月から昭和51年1月までの期間に広島大学医学部附属病院泌尿器科を訪れた外来および入院患者で、いずれも尿路に基礎疾患が存在する複雑性尿路感染症例であり、男子は中間尿、女子はカテーテル尿を採取し、その定量培養法によって細菌数が $10^4$ /ml以上を認めたものである。投与量によって2群に分け、第1群は38才から86才にわたる男子13例、女子1例の計14例で1日量 Pivmecillinam 200 mg を4回分服、7日間経口投与、第2群は16才から76才にわたる男子12例、女子5例の計17例で1日量 Pivmecillinam 400 mg を4回分服、7日間経口投与を行った。Pivmecillinam 投与前後および投与終了後7日目の3回にわたって検尿、尿中細菌定量培養および薬剤感受性試験とともに自覚症状の経過について検討した。また一部の症例では最初の内服後6時間までの Mecillinam の尿中濃度を、内服後3時間目までと、さらに6時間目までと2回の測定を行ない、治療効果との関係について比較検討した。なお濃度は *E. coli* NIHJ 株を検定菌とするカップ法で測定し、標準曲線は pH 7.0リン酸緩衝液で作製した。

副作用については Pivmecillinam 内服にもとずくと思われるアレルギー様症状、消化管症状などに留意するとともに、大半の症例において治療に伴う腎機能(BUN、血清クレアチニン)、肝機能(血清ビリルビン、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ)および末梢血液像の

変動を追究した。

臨床効果の判定は投与前後の自覚症状の推移と、他覚的所見として膿尿および尿中細菌数の消長を参考とした。自覚症状は頻尿、排尿痛および残尿感について高度、軽度、症状なしの3段階に分け、治療による症状の推移をそれぞれ症状の消失、改善、不変と分類し、症状の改善程度から自覚症状に対する効果を著効、有効、無効と3段階に分けて判定した。膿尿の消長については尿沈渣鏡検による尿中白血球数の所見から膿尿の正常化、改善および不変の3段階に分け、これに対応して治療効果をそれぞれ著効、有効および無効と判定した。尿中細菌数の消長は定量培養法によって追求し、起炎菌の陰性化を著効、 $10^3$ /ml以下への減少を有効、不変を無効と判定した。臨床効果の総合判定は自覚症状の推移と、膿尿および尿中細菌の消長のすべてに改善のみられたものを有効とし、そのうち起炎菌の陰性化をきたしたものを著効とした。いずれにも改善のみられなかったものを無効、一部に改善のみられたものをやや有効とし、Pivmecillinam 投与終了24時間後と投与終了後7日目に判定した。

## 成 績

## 1) 自覚症状について (Table 1)

自覚症状として頻尿、排尿痛および残尿感についてみると、第1群と第2群の計31症例中で頻尿を訴えたものは25例、排尿痛は19例、残尿感は17例にみられ、その治療終了直後の改善程度は排尿痛が最もよく両群合わせ94.7%に効果がみられた。頻尿および残尿感はやや悪く50%余りであった。残尿感ではやや第2群の成績が劣っていたが、そのほかの症状には大差はみられなかった。

## 2) 膿尿について (Table 1)

Pivmecillinam 投与前では31例全例に膿尿がみられ、24例が高度の、7例が中等度の膿尿を示した。投与終了直後では膿尿が消失したものは両群合わせて6例(19.4%)、改善は20例(64.5%)、不変5例(16.1%)であり、両群の間では膿尿の改善の程度に大差は認められなかった。

Table 1 Clinical effect of Pivmecillinam related to improvement of urinary symptoms and pyuria in patients with complicated urinary tract infections

Urinary symptoms and pyuria	No. of cases	Immediate results (24 hr. post-treatment)			
		Cured	Improved	Unchanged	
Urinary frequency	Group 1	13	4	3	6
	Group 2	12	3	3	6
	Total	25	7(28 %)	6(24 %)	12(48 %)
Painful urination	Group 1	10	9	0	1
	Group 2	9	6	3	0
	Total	19	15(78.9%)	3(15.8%)	1( 5.3%)
Residual sensation	Group 1	10	5	1	4
	Group 2	7	1	2	4
	Total	17	6(35.3%)	3(17.6%)	8(47.1%)
Pyuria	Group 1	14	4	8	2
	Group 2	17	2	12	3
	Total	31	6(19.4%)	20(64.5%)	5(16.1%)

### 3) 起炎菌および尿中細菌数について (Table 2, 3)

Pivmecillinam 投与による細菌学的治療成績については Table 2 に一括表示した。治療前に分離しえた菌株は35株で、混合感染は4例にみられた。*E. coli* が8株と最も多く、ついで *Enterobacter*, *Proteus mirabilis* の各5株, *Proteus vulgaris* 4株, *Proteus morgani*, *Enterococcus* の各3株などが主たるものであり, グラム陰性桿菌が35株中30株 (85.7%) を占めた。Pivmecillinam 投与終了直後では起炎菌の消失がみられたも

の10例 (第1群1例, 第2群9例),  $10^3/\text{ml}$  以下に減少は11例 (第1群9例, 第2群2例) であった。起炎菌別治療成績は Table 3 に示すごとくで, *E. coli* は8例中7例において消失したが, そのうち4例に菌交代現象が認められた。*Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* およびグラム陽性球菌に対する治療成績は他のグラム陰性桿菌に比し劣っていた。

Table 3 Improvement of bacteriuria of treatment with Pivmecillinam (Immediate results)

Organism	No. of strains	Excellent	Good	Poor
<i>E. coli</i>	8	7(4)*	0	1
<i>Enterobacter</i>	5	3	2	0
<i>Proteus mirabilis</i>	5	2	1	2
<i>Proteus vulgaris</i>	4	3(1)*	1	0
<i>Proteus morgani</i>	3	3(2)*	0	0
<i>Enterococcus</i>	3	0	2	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0	1	1
<i>Streptococcus</i>	2	1	0	1
<i>Proteus rettgeri</i>	1	0	1	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	0	0
<i>Citrobacter</i>	1	1	0	0

\* No. of cases of bacterial alternation

{	<i>Proteus vulgaris</i>	2	<i>E. coli</i>	1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	<i>Proteus mirabilis</i>	1
			<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1

Table 2 Summary of bacteriological results of treatment with Pivmecillinam in patients with complicated UTI  
Group 1 (200 mg/day)

Case No.	Age	Sex	Abnormalities of urinary tract	Previously used antibiotics	Pre-treatment		Immediate results (24hr. post-treatment)		Follow-up (7days post-treatment)	
					Organism	Colony count/ml	Organism	Colony count/ml	Organism	Colony count/ml
1	71	m	Prostatic cancer	CEZ	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	<i>Proteus vulgaris</i>	$10^3$	<i>Proteus vulgaris</i>	$\geq 10^5$
2	62	m	BPH	CEZ	<i>Enterococcus</i>	$10^4$	<i>Enterococcus</i>	$10^3$		0
3	86	m	Prostatic cancer	PA	<i>Proteus morgani</i>	$\geq 10^5$	<i>Proteus vulgaris</i>	$\geq 10^5$	<i>Proteus vulgaris</i>	$\geq 10^5$
4	63	m	BPH	CER	<i>Enterococcus</i>	$\geq 10^5$	<i>Enterococcus</i>	$10^3$	<i>Enterococcus</i>	$10^2$
5	80	m	Prostatic stone	CEZ	<i>Proteus rettgeri</i>	$\geq 10^5$	<i>Proteus rettgeri</i>	$10^3$	<i>Proteus rettgeri</i>	$10^3$
6	70	m	BPH	CER	<i>Proteus morgani</i>	$10^4$		0		0
7	65	m	BPH	CEX	<i>E. coli</i>	$\geq 10^5$	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	$10^4$	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	$10^4$
8	75	m	BPH	CEX	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>	$10^4$	<i>Proteus vulgaris</i>	$10^3$	<i>Proteus vulgaris</i>	$10^3$
9	69	m	BPH	CER	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$10^4$	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$10^3$		0
10	61	m	BPH	CEZ	<i>Enterobacter</i> <i>Proteus vulgaris</i>	$10^4$	<i>E. coli</i>	$10^2$	<i>E. coli</i> <i>Proteus morgani</i>	$10^2$
11	71	m	Prostatic cancer	—	<i>Proteus mirabilis</i>	$10^4$	<i>Proteus mirabilis</i>	$10^2$	<i>Proteus mirabilis</i>	$10^2$
12	38	f	Hydronephrosis	NA	<i>E. coli</i>	$10^4$	<i>E. coli</i>	$10^4$		$10^5$
13	70	m	BPH	CEZ	<i>Proteus morgani</i>	$\geq 10^5$	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$\geq 10^5$	<i>E. coli</i> <i>Proteus vulgaris</i>	$\geq 10^5$
14	74	m	BPH	ABPC	<i>Enterobacter</i>	$\geq 10^5$	<i>Enterobacter</i>	$10^3$	<i>Proteus rettgeri</i> <i>Enterobacter</i>	$\geq 10^5$

(2)  
Group 2 (400 mg/day)

Case No.	Age	Sex	Abnormalities of urinary tract	Previously used antibiotics	Pre-treatment		Immediate results (24 hr. post-treatment)		Follow-up (7 days post-treatment)	
					Organism	Colony count/ml	Organism	Colony count/ml	Organism	Colony count/ml
1	61	m	BPH	CEZ	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	<i>Proteus mirabilis</i>	10 <sup>5</sup>	<i>E. coli</i> <i>Proteus mirabilis</i>	≥10 <sup>5</sup>
2	52	f	Vesicovaginal fistula	CEX	<i>E. coli</i>	≥10 <sup>5</sup>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 <sup>3</sup>	<i>E. coli</i>	10 <sup>3</sup>
3	61	f	Bladder cancer	IPABPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup>		0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0
4	38	f	Hydronephrosis	NA	<i>Proteus mirabilis</i> <i>E. coli</i>	≥10 <sup>5</sup>		0	<i>E. coli</i>	≥10 <sup>5</sup>
5	35	f	Hydronephrosis	CEX	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>		0		0
6	53	m	Bladder stone Ureteral stone	CEX	<i>Streptococcus</i>	≥10 <sup>5</sup>	<i>Streptococcus</i>	10 <sup>4</sup>		0
7	76	m	BPH	CET	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≥10 <sup>5</sup>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>
8	76	m	Prostatic cancer	CER	<i>Citrobacter</i>	≥10 <sup>5</sup>		0		0
9	47	m	Prostatic stone	CER	<i>Enterobacter</i>	10 <sup>4</sup>	<i>Enterobacter</i>	10 <sup>3</sup>	<i>Enterobacter</i>	≥10 <sup>5</sup>
10	69	f	Bladder cancer	CER	<i>Enterococcus</i>	10 <sup>4</sup>	<i>Enterococcus</i>	10 <sup>4</sup>	<i>Enterococcus</i>	≥10 <sup>5</sup>
11	65	m	BPH	DOTC	<i>Proteus vulgaris</i>	≥10 <sup>5</sup>		0	<i>Proteus mirabilis</i>	10 <sup>3</sup>
12	74	m	BPH	IPABPC	<i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus mirabilis</i>	≥10 <sup>5</sup>	<i>Proteus mirabilis</i>	≥10 <sup>5</sup>	<i>Proteus mirabilis</i>	10 <sup>4</sup>
13	25	m	Hydronephrosis	CET	<i>Proteus mirabilis</i>	≥10 <sup>5</sup>	<i>Proteus mirabilis</i>	10 <sup>5</sup>	<i>Proteus mirabilis</i>	10 <sup>5</sup>
14	16	m	Vesicocutaneous fistula	NA	<i>Enterobacter</i>	≥10 <sup>5</sup>		0		0
15	72	m	Prostatic cancer	—	<i>Enterobacter</i>	10 <sup>4</sup>		0		0
16	62	m	BPH	—	<i>E. coli</i>	≥10 <sup>5</sup>		0		0
17	52	m	Ureteral stone	—	<i>Streptococcus</i>	10 <sup>4</sup>		0		0

Fig. 1 Correlations between urinary concentration of Mecillinam and bacteriological results

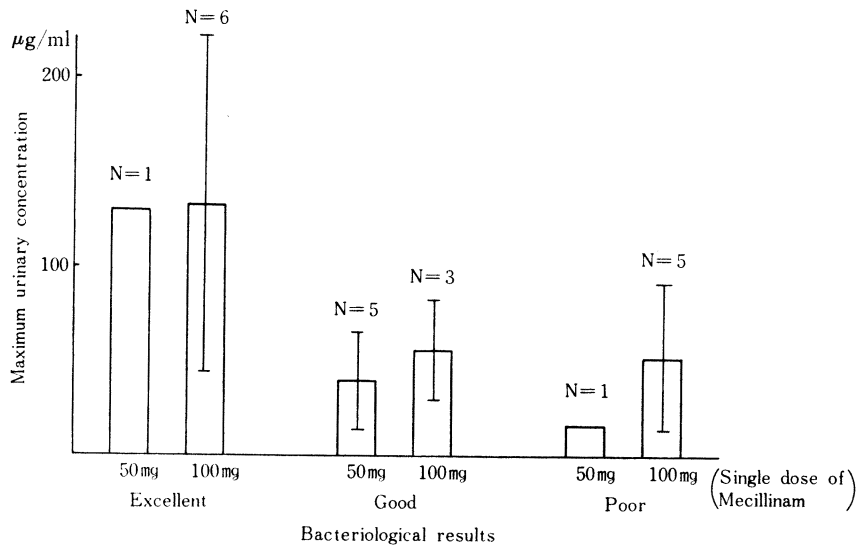


Table 4 Sensitivity distribution of clinical isolates to Mecillinam and ABPC

Organism	Colony count /ml	Mecillinam, MIC (µg/ml)			ABPC, MIC (µg/ml)		
		≤3.31	6.25-50	≥100	≤3.13	6.25-50	≥100
<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup>	2	5	1	0	6	1
	10 <sup>6</sup>	6	1	1	1	5	1
<i>Proteus mirabilis</i>	10 <sup>8</sup>	0	0	5	0	0	3
	10 <sup>6</sup>	0	0	5	0	0	3
<i>Enterobacter</i>	10 <sup>8</sup>	0	1	5	2	0	3
	10 <sup>6</sup>	3	2	1	2	0	3
<i>Enterococcus</i>	10 <sup>8</sup>	0	0	4	1	0	1
	10 <sup>6</sup>	0	1	3	1	0	1
<i>Proteus vulgaris</i>	10 <sup>8</sup>	0	0	4	0	0	1
	10 <sup>6</sup>	1	0	3	0	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 <sup>8</sup>	0	0	3	0	0	3
	10 <sup>6</sup>	3	0	0	0	2	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 <sup>8</sup>	0	0	2	0	0	1
	10 <sup>6</sup>	0	0	2	0	0	1
<i>Proteus morganii</i>	10 <sup>8</sup>	0	0	2	0	0	2
	10 <sup>6</sup>	0	0	2	0	0	2

#### 4) Mecillinam の尿中濃度と細菌学的検査成績について (Fig. 1)

最初の内服後0～3時間と3～6時間の Mecillinam の尿中濃度のうち最高尿中濃度と細菌学的検査成績との関係を見ると、著効例では50mg内服および100mg内服のいずれも Mecillinam の尿中濃度の平均は100 µg/ml を越えており、有効例、無効例と順次その尿中濃度は低下を示した。尿中濃度は著効例と有効例および無効例との間には有意差がみられ (P<0.05)、有効例と無効例との間には有意差は認められなかった。

#### 5) 起炎菌における Mecillinam および ABPC に対する MIC について (Table 4)

Mecillinam に対する MIC をみると大半の菌株は100 µg/ml 以上の耐性を示したが、*E. coli* は他の菌株に比し感受性が高く、とくに接種菌量が10<sup>6</sup>/ml の場合にその傾向は顕著であった。ABPC との比較では *E. coli* においてのみ Mecillinam に対する MIC の方が低く、他菌株では大差は認められなかった。治療後の MIC の変動はあまりなく、治療前と同様 *E. coli* におも高感受性がみられた。

Table 5 Correlations between improvement of urinary symptoms, pyuria and bacteriological results

Clinical findings		Immediate results (24 hr. post-treatment)			Follow up (7 days post-treatment)		
		Excellent	Good	Poor	Excellent	Good	Poor
Urinary symptoms	Group 1	1	12	1	4	9	1(1)*
	Group 2	1	14	2	3	13	1
	Total	2	26	3	7	22	2(1)
Pyuria	Group 1	4	8	2	3	5	6(4)
	Group 2	2	12	3	1	16	3(3)
	Total	6	20	5	4	18	9(7)
Bacteriological results	Group 1	1	9	4	3	5	6(2)
	Group 2	9	2	6	8	2	7(2)
	Total	10	11	10	11	7	13(4)

\* No. of cases of relapse

Table 6 Clinical effect of treatment with Pivmecillinam

Complicated UTI		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	% of success
Group 1	24 hr. post-treatment	14	3	7	3	1	71.4
	7 days post-treatment	14	3	4	5	2	50.0
Group 2	24 hr. post-treatment	17	8	3	6	0	64.7
	7 days post-treatment	17	7	1	9	0	47.1
Total	24 hr. post-treatment	31	11	10	9	1	67.7
	7 days post-treatment	31	10	5	14	2	48.4

## 6) 臨床所見に認められた治療効果 (Table 5)

Pivmecillinam 投与による治療効果をみると、自覚症状の改善は両群合わせて28例 (90.3%) にみられたが著効例は2例のみであった。投与終了後1週目の観察では、著効7例、有効22例とさらに改善がみられたが、第1群に1例の再燃がみられた。膿尿の改善は両群合わせて26例 (83.9%) とほぼ自覚症状と同様の結果であるが、著効例は6例と自覚症状におけるよりは多かった。しかし投与終了後1週目では著効4例、有効18例と改善例の減少がみられ、7例に中等度から高度の膿尿再燃が認められた。そして自覚症状および膿尿に関しては両群における治療成績の差はみられなかった。細菌学的検査成績では、投与終了直後は両群合わせて10例が無効であり、21例 (67.7%) に改善がみられ、そのうち著効例は第1群1例、第2群9例と第2群の方が良好な成績であった。投与終了後1週目の観察では両群合計著効11例、有効7例となり、無効例は13例と増加し、そのうち10<sup>4</sup>/ml以上に増悪したものは両群それぞれ2例づつ、計4例に再燃を認めた。

## 7) 臨床的総合所見からみた Pivmecillinam 投与による臨床効果について (Table 6)

投与終了直後の成績は第1群では著効3例、有効7例、やや有効3例、無効1例で有効率は71.4%、第2群では著効8例、有効3例、やや有効6例で有効率64.7%であり、両群合わせて著効11例、有効10例で67.7%の有効率であった。投与終了後1週目では第1群は著効3例、有効4例、やや有効5例、無効2例で有効率50.0%、第2群では著効7例、有効1例、やや有効9例で有効率47.1%であり、両群合わせると著効10例、有効5例で48.4%の有効率となり、7例に再燃が認められた。投与終了直後および1週目とも第2群の方が効果がやや劣る結果となったが、著効例のみをとれば第2群の方がいづれも良好な成績であった。

## 8) 副作用について

74才の女性1例に服用3日目にて胃痛、悪心強く以後の服用を拒否した脱落例がみられた以外、アレルギー症状およびその他の副作用と思われる所見は認められなかった。

Table 7 Laboratory data before and after treatment with Pivmecillinam in patients with complicated UTI

Case No.	Age	Sex	WBC	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	T. Bil (mg/dl)	GOT (u)	GPT (u)	ALP (K.K.U)	BUN (mg/dl)	Scr (mg/dl)
Group 1 (200 mg/day)												
1	71	m	8,600	412	12.8	41	0.8	34	27	7	19	---
			7,400	391	12.4	40	0.5	26	21	8	18	---
2	62	m	9,000	352	11.0	31.2	0.6	36	23	6	11	---
			6,400	342	10.6	30.5	0.6	38	15	5	13	---
3	86	m	5,100	386	11.3	39	0.4	23	10	6	18	---
			4,800	394	11.6	39	0.4	27	18	8	12	---
4	63	m	13,500	530	12.0	37.4	0.5	36	40	7	17	---
			6,200	428	9.6	30.2	0.6	17	17	7	12	---
5	80	m	6,000	379	11.6	35.2	0.6	24	14	4	8	---
			6,200	380	12.0	37.1	0.6	27	16	5	14	---
6	70	m	8,300	341	11.0	31.8	0.8	25	41	8	19	---
			6,800	346	11.2	32.8	0.8	27	30	6	18	---
7	65	m	5,100	361	10.9	32.4	0.8	24	17	6	13	1.2
			5,300	382	11.4	34	0.5	26	18	6	15	1.1
8	75	m	6,400	342	10.5	31.4	0.4	21	13	7	18	1.0
			6,200	371	11.3	33.8	0.6	24	13	8	17	1.0
9	69	m	9,400	377	11.5	34.2	0.6	23	24	5	18	1.5
			6,900	380	11.8	35.2	0.4	25	27	5	12	1.7
10	61	m	12,700	437	13.2	39	0.5	34	29	7	12	1.3
			6,800	421	12.8	39	0.4	37	37	8	11	1.2
11	71	m	7,100	368	10.2	31.6	0.3	23	16	54	13	1.3
			7,100	365	10.2	31.5	0.3	29	18	50	10	1.3
12	38	f	---	---	---	---	0.4	19	9	4	12	1.0
			---	---	---	---	0.4	27	16	5	13	1.2
13	70	m	6,900	384	12.9	39.3	0.6	28	15	7	13	1.3
			6,400	409	14.6	41.7	0.9	22	13	7	17	0.9
14	74	m	7,000	454	14.1	44.7	0.8	28	25	5	12	1.2
			6,200	428	13.8	42.0	0.5	24	19	6	14	1.1
Group 2 (400 mg/day)												
1	61	m	4,700	391	11.2	33.3	0.4	35	26	13	12	1.8
			7,100	413	11.7	35.8	0.5	31	26	9	12	1.5
2	52	f	5,600	467	13.6	40.1	0.6	35	25	11	22	1.2
			6,200	474	13.5	40.2	0.5	37	26	11	18	1.3
3	61	f	6,600	397	12.0	33.4	0.9	33	17	8	19	1.1
			9,700	417	12.3	35.9	1.5	29	17	6	22	1.4
4	38	f	6,700	391	11.9	34.2	0.5	21	12	6	15	1.5
			4,800	401	11.7	35	0.5	20	13	5	16	1.0
5	35	f	4,700	423	12.4	37	1.5	19	12	6	14	1.9
			5,900	442	12.9	38.2	1.6	20	16	6	16	1.8
6	53	m	7,700	406	12.3	38.6	0.4	26	21	8	52	4.1
			6,200	419	13.2	39.4	0.5	29	30	7	48	3.4
7	76	m	11,500	363	10.6	34.1	0.6	78	82	8	15	1.4
			5,500	312	10.2	30.0	0.8	59	52	7	14	1.4
8	76	m	7,300	410	11.8	36	0.4	25	17	9	12	1.6
			5,200	401	11.2	33.6	0.5	31	18	9	12	1.2
9	47	m	11,000	520	15.2	44.9	0.4	23	24	9	18	0.7
			9,600	524	15.3	45.2	0.6	24	19	11	16	0.8
10	69	f	4,600	504	15.1	44.6	0.5	26	17	10	14	1.0
			3,800	471	13.8	41.1	1.1	10	8	9	18	0.9
11	65	m	7,100	417	12.7	37.1	0.3	25	22	6	18	1.2
			5,300	402	12.2	35.2	0.4	24	16	5	16	1.1
12	74	m	8,200	387	11.9	35.5	0.3	26	22	6	20	0.8
			7,500	401	12.4	36.9	0.7	24	20	6	17	1.0
13	25	m	7,800	523	16.5	49.9	0.6	53	67	8	16	1.4
			8,400	502	15.9	47.4	0.6	38	44	7	17	1.5
14	16	m	9,000	417	12.5	38.1	0.4	21	13	5	9	1.0
			6,100	436	12.8	39.6	0.5	17	11	5	10	0.9
15	72	m	8,900	300	9.2	30.1	0.3	33	24	7	16	1.2
			8,300	286	9.2	37.2	0.4	21	12	7	10	0.9
16	62	m	8,100	392	12.6	40.0	0.7	18	15	6	17	1.3
			6,200	401	12.8	39.8	0.5	21	15	6	15	1.2
17	52	m	5,800	402	11.9	36.3	0.7	20	15	5	16	1.6
			8,200	426	12.4	38.5	0.6	17	15	5	19	1.4

臨床検査所見は Table 7 に一括表示した。末梢血液検査では、白血球数は治療前増多を示した例が数例みられたが治療後は全例正常範囲に復した。赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットでは76才の男子1例に治療前からみられた貧血の軽度増悪が認められた。

### 考 案

複雑性尿路感染症の起炎菌としては、*E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas* などのグラム陰性桿菌が主体を占め、それらは薬剤耐性を示すものが多い。近年数多くの抗生物質の開発がなされ治療に用いられてきたが、それにともない耐性菌の出現がみられ、ペニシリン系薬剤に対してこれらのグラム陰性桿菌は耐性を示すものが増えてきている<sup>2)</sup>。今回、われわれは複雑性尿路感染症例を選び、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などのグラム陰性桿菌に有効といわれる<sup>1)</sup> Pivmecillinam を使用し、投与終了後1週目の判定において31例中15例に有効であった。治療方法、判定規準などに差があるが、今回の成績では有効率は48.4%と複雑性尿路感染症としては Gentamicin のそれには<sup>3)4)</sup>およばないが、他の経口ペニシリン製剤およびセファロsporin系薬剤などより優れていた<sup>5)6)7)8)</sup>。とくに *E. coli* に対し細菌学的治療効果は8例中7例に良好な成績がみられ、Mecillinam の起炎菌に対する MIC は他の報告と同様<sup>9)10)</sup>に *E. coli* は他菌株に比し高い感受性を示した。また ABPC との比較では他菌株においては大差は認められなかったが、*E. coli* のみは ABPC に比し Mecillinam の MIC は低く、しかも接種菌量の低下にともない MIC の低下が顕著であった。そのほかの菌株では、グラム陽性菌に対しては治療効果の劣ることははじめより予想されたが、*Pseudomonas*, *Proteus mirabilis* に対しても治療効果は不十分であった。しかし、MIC のほとんどが 100 µg/ml 以上であったにもかかわらず *Enterobacter*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani* などは治療効果は良く、薬剤の効果とともに生体の防禦機構、尿路の手術例の治療などの関与が考えられる。

投与量については、1日200 mg 投与群と400 mg 投与群では有効率に大差はみられなかったが、細菌学的効果では400 mg 投与群の方が良好な成績であった。Mecillinam の尿中濃度と細菌学的治療効果との関係を見ると、尿中濃度が高いほど治療効果が良く、しかも50 mg より100 mg 内服後の方が尿中濃度は高く、腎機能および消化管の吸収などの問題があるにしても、複雑性尿路感染症には少なくとも1日400 mg の内服は必要と思われる。また膿尿および尿中細菌数において数例の再燃がみられた事より、このように尿路に基礎疾患がある場合

は1週間位の投与では不十分であり、それ以上の期間が必要である。

副作用としては、1例に胃症状、1例に貧血の増悪が認められたが、後者は前立腺摘除後で軽度血尿持続がみられており、薬剤の影響ではないと思われる。以上のごとく治療前後の臨床検査室データより、今回の程度の Pivmecillinam の投与量では末梢血液像、血液生化学値に対する大きな影響はまずないといえる成績であった。

### 結 語

複雑性尿路感染31例に対し、新 β-lactam 抗生物質である Pivmecillinam を第1群は1日200 mg、第2群は1日400 mg、4回分服7日間の投与を行ない以下の結果を得た。

1) 臨床治療効果は、投与終了後1週目の判定では第1群は著効3例、有効4例、やや有効5例、無効2例、第2群は著効7例、有効1例、やや有効9例と両群合わせ48.4%の有効率であった。

2) 起炎菌別治療効果は *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani* などには良好であり、グラム陽性菌には劣っていた。

3) 起炎菌に対する Mecillinam の MIC はほとんど菌株は 100 µg/ml 以上であったが、*E. coli* のみは高い感受性を示した。

4) 副作用は1例に悪心、胃痛を認めたが、末梢血液像および血液生化学値に対する影響は認められなかった。

(稿を終るにあたり、ご校閲をいただいた恩師仁平寛巳教授、ならびに本研究に御協力下さった中検細菌検査室小田サキ子氏、当科細菌研究室本田弘子さんに感謝いたします。なお本論文の要旨は第24回日本化学療法学会総会で発表した。)

### 文 献

- 1) ROHOLT, K. *et al.* : Pharmacokinetic studies with Mecillinam and Pivmecillinam. *Chemotherapy (Basel)* 21 : 146~166, 1975
- 2) 熊沢浄一 他 : 尿路感染分離菌の年次的変遷 (第5報)。西日泌尿 33 : 413~421, 1971
- 3) 平田耕造, 日高正昭 : 難治性尿路感染症に対する Gentamicin の使用経験。西日泌尿 34 : 247~252, 1972
- 4) 坂本日朗 他 : 尿路感染症にたいする Gentamicin の検討。西日泌尿 34 : 446~451, 1972
- 5) 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



- 6) 熊沢浄一 他 : Pivampicillin による尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 22 : 629~634, 1974
- 7) 熊沢浄一 他 : Indanyl carbenicillin (I-CBPC) による尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 23 : 777~782, 1975
- 8) 百瀬俊郎 他 : Cephalexin による尿路感染症の治療経験。西日泌尿 31 : 557~561, 1969
- 9) LUND, F. & L. TYBRING : 6 $\beta$ -Amidinopenicillanic acids - a new group of antibiotics. Nature New Biology 236 : 135~137, 1972
- 10) GREENWOOD, D. *et al.* : Activity of FL-1060, a new  $\beta$ -lactam antibiotic, against urinary tract pathogens. J. Clin. Path. 27 : 192~197, 1974

## CLINICAL STUDIES WITH PIVMECILLINAM IN COMPLICATED URINARY-TRACT INFECTIONS

MUTSUO HAYASHI and HIROSHI NAKANO

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

(Director : Prof. Hiromi Nihira)

Thirty-one patients with complicated urinary-tract infections were given pivmecillinam, a new  $\beta$ -lactam antibiotic, in daily doses of 200 mg or 400 mg for 7 days, and the following results were obtained.

1) With judgement 7 days after terminating treatment, of the patients given 200 mg per day, the response was excellent in 3 cases, good in 4 cases, fair in 5 cases and poor in 2 cases. Of the patients given 400 mg per day, the response was excellent in 7 cases, good in 1 case and fair in 9 cases. In total, 48.4% of the patients responded to therapy.

2) As classified by causative organisms, the antibiotic is effective against *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus vulgaris*, and *Proteus morganii*, but was less potent against gram-positive bacteria.

3) Although MIC of mecillinam against most causative organisms except *E. coli* was more than 100  $\mu$ g/ml, *E. coli* showed high susceptibility to the drug.

4) Side effects noted were nausea and gastralgia in one case. No abnormal findings were demonstrated with hematological examination and blood chemistry test.