

尿路感染症に対する Pivmecillinam の使用経験

熊沢 浄一・稗田 定・百瀬 俊郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

合成ペニシリン剤, Pivmecillinam は Leo 社により開発された新抗菌剤であるが, 既存の合成ペニシリンにない特異な化学構造を有している (Fig. 1)。基礎的研究の結果, 経口投与により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 となること, すみやかに有効血中濃度に達し, 各主要臓器によく移行し尿中に高濃度に排泄されること, Mecillinam はグラム陽性菌よりもグラム陰性桿菌に抗菌力が強いこと, 一般的に Ampicillin よりも抗菌力は強いが特に *E. coli* にその傾向が顕著なことが判明している²⁾³⁾⁴⁾⁸⁾⁹⁾。

われわれも武田薬品を通じて本剤の提供をうけ各種尿路感染症に使用してみたのでその成績を報告する。

投与対象および投与方法

投与対象は1975年4月より1976年1月にわたり九州大学医学部附属病院泌尿器科において尿路感染症と診断された外来, 入院患者30例であったが, 4例の外来症例は再来しなかったので脱落例とし残りの26例を検討対象例とした。男性9例, 女性17例であり年齢は22才から70才まで投与期間は3～15日間であった。

急性単純性膀胱炎には1日300mg (1回100mg 1日3回服用)を4例, 1日200mg (1回50mg 1日4回服用)を8例に投与した。投与日数はすべて3日間とした。

複雑性尿路感染症には1日200mg (1回50mg 1日4回服用)を1例, 1日400mg (1回100mg 1日4回

服用)を7例, 1日600mg (1回200mg 1日3回服用)を6例に投与した (Table 1)。

臨床効果判定基準

急性単純性膀胱炎に関しては観察項目として自覚症 (頻尿, 排尿痛, 残尿感), 他覚症 (尿混濁, 尿蛋白, 膿尿 (ドンネ) 反応, 尿中白血球数), 尿中細菌 (塗抹と培養) の3項目を必須とし, この3項目すべてが正常化したものを著効, いずれか1つ以上の項目が改善あるいは消失したものを有効, すべてが無変化あるいは悪化したものを無効とした。複雑性尿路感染症では観察項目として発熱の有無と経過を他覚症の項に加え, カテーテル尿道留置例では自覚症は観察項目より除外した。

成 績

検討26例の詳細は Table 1 に示すとおりであるが総括すると著効14例, 有効2例, 無効10例となり有効率は62%である。単純性と複雑性を別々に小括してみると, 急性単純性膀胱炎は12例すべて著効であり有効率は100%となる (Table 2) が複雑性尿路感染症は14例中著効2例, 有効2例, 無効10例であり有効率29%である (Table 3)。細菌学的有効率は *E. coli* 17株中14株消失, 2株存続, 1株は *Serratia* へ菌交代しており *Proteus vulgaris* 2株は消失, *Enterococcus* 3株中2株消失, 1株は *Serratia* へ菌交代している。なおこの交代例は Pivmecillinam 投与前は *E. coli* と *Enterococcus* の混

Fig. 1 Structures of Pivmecillinam and Mecillinam

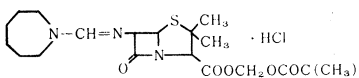
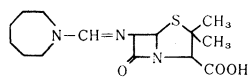
Chemical structure		
General name	Pivmecillinam	Mecillinam
Chemical name	Pivaloyloxymethyl 6β-[(hexahydro-1H-azepin-1-yl)-methyleneamino]-penicillanate hydrochloride	6β-[(Hexahydro-1H-azepin-1-yl)-methyleneamino]-penicillanic acid
Molecular formular	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₅ S·HCl	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₃ S
Molecular weight	476.04	325.41

Table 1 Clinical results of Pivmecillinam

No.	Name	Age (y)	Sex	Diagnosis	Complication	Daily dose (mg)	Days	Total dose (mg)	Organism	Urinary finding	Subjective symptom	Effect	Side effect
1	S	26	f	Acute simple cystitis	—	300	3	900	<i>E. coli</i> → —	++ → —	++ → —	++	—
2	H	34	f	"	—	"	"	"	<i>E. coli</i> → —	++ → —	++ → —	"	Na-usea
3	I	25	f	"	—	"	"	"	<i>E. coli</i> → —	++ → —	++ → —	"	—
4	N	25	f	"	—	"	"	"	<i>E. coli</i> → —	+ → —	+ → —	"	"
5	M	28	f	"	—	200	3	600	<i>E. coli</i> → —	++ → —	++ → —	"	"
6	K	22	f	"	—	"	"	"	<i>E. coli</i> → —	+ → —	++ → —	"	"
7	E	48	f	"	—	"	"	"	<i>E. coli</i> → —	++ → —	++ → —	"	"
8	N	32	f	"	—	"	"	"	<i>E. coli</i> → —	++ → —	++ → —	"	"
9	M	23	f	"	—	"	"	"	<i>E. coli</i> → —	+ → —	+ → —	"	"
10	M	60	f	"	—	"	"	"	<i>E. coli</i> → —	++ → —	++ → —	"	"
11	I	24	f	"	—	"	"	"	<i>E. coli</i> → —	++ → —	++ → —	"	"
12	S	23	f	"	—	"	"	"	<i>Proteus vulgaris</i> → —	++ → —	++ → —	"	"
13	Y	31	f	Acute cystitis	(Cystoscope)	"	"	"	<i>E. coli</i> → —	++ → —	++ → —	"	"
14	Y	65	m	Chronic cystitis	Bladder tumor	400	5	2,000	<i>Pseud. aeruginosa</i> } <i>Enteroc.</i> } → <i>Pseud. aeruginosa</i>	++ → ++	++ → ++	—	"
15	F	54	m	"	"	"	12	4,800	<i>Enterobacter</i> → <i>Enterobacter</i>	++ → ++	++ → ++	"	"
16	T	60	f	"	"	"	7	2,800	<i>E. coli</i> → —	++ → ++	+ → ++	+	"
17	S	43	m	"	Urethra catheter	"	4	1,600	<i>Klebsiella</i> → <i>Klebsiella</i>	++ → ++	+ → ++	—	"
18	T	62	f	Acute pyelonephritis	Relapse	"	4	1,600	<i>Serratia</i> → <i>Serratia</i>	++ → ++	++ → ++	"	Na-usea
19	K	64	m	Chronic pyelonephritis	r. Ureteral stone r. Hydronephrosis	"	10	4,000	<i>E. coli</i> } <i>Enterococ.</i> } → <i>E. coli</i>	++ → ++	++ → ++	"	—
20	Y	42	f	"	r. Nephrolithiasis r. Hydronephrosis	"	15	6,000	<i>E. coli</i> → <i>E. coli</i>	++ → ++	+ → ++	"	"
21	M	55	m	Chronic cystitis	Bladder tumor	600	7	4,200	<i>E. coli</i> } <i>Enterococcus</i> } → <i>Serratia</i>	++ → ++	++ → ++	"	"
22	K	68	m	"	Prostatic hypertrophy	"	"	"	<i>Pseud. aeruginosa</i> → <i>Pseud. aeruginosa</i>	++ → ++	++ → ++	"	Na-usea
23	M	70	m	"	Prostate tumor	"	10	6,000	<i>Klebsiella</i> → <i>Klebsiella</i>	++ → ++	++ → ++	"	—
24	K	49	m	Chronic pyelonephritis cystitis	Both nephrolithiasis Prostatic calculus Bladder tumor	"	7	4,200	<i>Pseud. aeruginosa</i> → <i>Pseud. aeruginosa</i>	++ → ++	++ → ++	"	"
25	T	36	f	Chronic pyelonephritis	r. VUR	"	5	3,000	<i>E. coli</i> → —	++ → —	++ → —	++	"
26	K	29	f	"	Both VUR	"	7	4,200	<i>Proteus vulgaris</i> → —	++ → ++	++ → ++	+	"

Table 2 Clinical results toward acute simple cystitis

100 mg×3/day×3 days 4 cases

50 mg×4/day×3 days 8 cases

Excellent	Good	Poor	Total
12			12

Table 3 Clinical results toward complicated urinary infection

	Excellent	Good	Poor	Total
Cystitis				
Acute	1*			1
Chronic		1	6 ^{△△}	7
Pyelonephritis				
Acute			1	1
Chronic	1 [△]	1 [△]	2	4
Chronic pyelonephritis			1 [△]	1
Chronic cystitis				
	2	2	10	14

* 50 mg×4/day

△ 200 mg×3/day

Another 100 mg×4/day

合感染（症例21）であった。

Klebsiella 2株, *Enterobacter* 1株, *Serratia* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 3株はすべて存続していた。細菌学的有効率は18/29 (62%) となるが *E. coli* に関しては14/17 (82%) であった (Table 4)。

副作用は1日300 mg, 400 mg, 600 mg 投与各1例ずつに悪心を認めたが投与を中止するほどではなかった。症例15, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 26の9例は Pivmecillinam 投与前後の末梢血赤血球数, 白血球数, BUN, GOT, GPT の検査を, 症例13, 14は BUN, GOT, GPT の検査を, 症例20には末梢血赤血球数, 白血球数, GOT, GPT の検査を行ったが著明な変動は認めなかった (Table 5)。

Table 4 Bacteriological results

Organism	Disappearance	Persistence	Change to another organism	Total
<i>E. coli</i>	14	2	1	17
<i>Proteus vulgaris</i>	2			2
<i>Klebsiella</i>		2		2
<i>Enterobacter</i>		1		1
<i>Serratia</i>		1		1
<i>Pseud. aeruginosa</i>		3		3
<i>Enterococcus</i>	2		1	3
Total	18	9	2	29

Table 5 Results of laboratory examination

Case No.	Medication	Erythrocyte (10 ⁴ /mm ³)	Leukocyte (/mm ³)	BUN (mg/dl)	GOT	GPT
13	Before After			13 16	10 10	15 18
15	Before After	466 450	6,400 5,800	16 13	20 25	15 24
16	Before After	367 390	4,400 4,800	14 18	23 25	15 20
18	Before After	383 421	6,200 7,900	22 14	25 25	10 25
19	Before After	426 422	5,400 5,400	18 19	20 25	25 23
20	Before After	336 369	4,700 3,900		15 25	10 10
21	Before After	442 480	6,900 8,100	12 12	30 27	25 25
22	Before After	377 353	5,700 8,500	15 12	15 25	15 12
23	Before After	495 435	5,300 5,200	16 17	27 22	18 15
24	Before After			15 16	20 20	17 10
25	Before After	414 368	7,300 7,300	9 15	20 20	10 10
26	Before After	433 396	7,000 7,400	12 9	30 25	15 30

考 按

広域性スペクトラムを有する合成ペニシリン, Ampicillin が登場して以来多くの広域性ペニシリン剤が開発されてきており抗菌剤の中でその占める範囲は広がってきている。われわれもそれらの臨床経験の報告を行なってきた⁵⁾⁶⁾⁷⁾。Mecillinam は Fig. 1 のごとく特異な化学構造を有しているが、基本的には Ampicillin と同様に広域性スペクトラムを有している。グラム陰性桿菌に対しては基礎的段階の研究で Ampicillin よりもすぐれた抗菌力を有しているとされその傾向は、*E. coli* に対して顕著であり Ampicillin 耐性菌にも有効とされている。すでに前立腺摘出術後の尿路感染症に有効との臨床報告もある¹⁾。

今回の臨床効果を検討すると急性単純性膀胱炎12例はすべて著効であった。急性単純性膀胱炎は元来治療しやすい疾患ではあるが、200 mg/日投与でもすみやかに症状は消褪し尿中細菌は陰性化していた。急性単純性膀胱炎には1日投与量をもう少し減少してもよいのではないと思われる。

複雑性尿路感染症は14例中著効、有効ともに2例、無効10例であったが投与量を増加してもそれほど臨床効果は上昇していない。症例13は下腹部不快感を主訴とする31才女性に対し膀胱鏡検査を施行した後に発症した急性膀胱炎であり、厳密な意味での複雑性ではない。このような泌尿器科的検査は充分注意して検査後、尿路感染を発症させないように努めなくてはならないが、症例によってはいかに努力しても感染の危険性が高くなるものもある。われわれは膀胱鏡を含め各種の泌尿器科的内視鏡検査後には原則として抗菌剤を2～3日投与することとしている。本例は抗菌剤投与を行はなかったものであるが Pivmecillinam 200 mg/日3日間投与で頻尿、排尿痛が完全に消褪し *E. coli* も消失した。

400 mg/日を投与した7症例(症例14～20)は膀胱腫瘍を有する慢性膀胱炎(症例14～17)4例を含んでおりそのうち症例17は腫瘍による尿閉を来したので尿道留置カテーテルを施行中の症例である。症例16は *E. coli* は消失したが尿中白血球が全く減少せず頻尿、排尿痛の自覚症も改善しないので有効と判定した。症例19, 20は尿路結石合併例であり10～15日間と比較的長期に服用させたが *E. coli* は消失せず自覚症、尿所見も改善せず無効と判定した。両例ともに後日結石除去術を施行している。

600 mg/日投与した6症例(症例21～26)は腫瘍や結石を有する3例(症例21～24)には無効であったが膀胱尿管逆流現象(VUR)合併例(症例25, 26)にはよい効果を示していた。尿路感染を有する VUR 例は抗菌

剤投与により尿中細菌が容易に陰性化するものが多いが、そのほとんどが早晚再発してしまう。われわれはとくに成人においては VUR 防止術を早期に行い活動性腎盂腎炎をなくし腎機能保護に努めるべきと考えている¹⁰⁾。

細菌学的検査では *E. coli* の17株中14株が消失しており、*E. coli* に対してはとくにすぐれた抗菌力を有しているとの基礎的検討の結果を確認するような成績であった。しかし、これには急性単純性膀胱炎11例が含まれていることを考慮すべきである。すなわち急性単純性膀胱炎は自然治癒率は高く placebo でも約 $\frac{1}{4}$ は治癒すると云われている。しかし急性単純性膀胱炎の起炎菌で最も頻度が高いのは *E. coli* である。したがって、われわれは自然治癒力を助ける意味においても抗菌剤は *E. coli* によく奏効するものを使用すべきと考えており、Pivmecillinam はこの目的に適った抗菌剤と思われる。*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* はすべて存続していた。*Enterococcus* 2株が消失したがこれは *Pseudomonas aeruginosa* との混合感染(症例14)例、*E. coli* との混合感染(症例19)例であった。混合感染例の起炎菌判定は極めて困難な問題である。しかし今回は Pivmecillinam 投与前の尿中細菌数は各菌種ともに 10^4 /ml 以上であり、尿中細菌数からは混合感染菌のどちらかが感染菌と判断して差し支えないと思われる。

副作用は3例に悪心を認めた(12%)が、途中で服用を中止したものはなかった。症例2は300 mg/日、症例18は400 mg/日、症例22は600 mg/日投与であり、投与量とは余り関係がないようである。

ま と め

1) 九州大学医学部附属病院泌尿器科外来、入院症例で尿路感染症と診断された30例に Pivmecillinam を投与した。4例の外来例は投与後再来しないので脱落例として残り26例について検討した。

2) 著効14例、有効2例、無効10例、有効率62%であった。

3) 急性単純性膀胱炎12例はすべて著効であった。複雑性尿路感染症14例は、著効2例、有効2例、無効10例であり有効率は29%であった。

4) Pivmecillinam 投与前の尿中細菌29株中18株が消失しており細菌学的有効率は62%であった。とくに *E. coli* 17株は14株が消失(82%)していた。

5) 副作用は3例に悪心を認めたが投与を中止するほどではなかった。

文 献

- 1) CHRISTOFFERSEN, J. C. *et al.* : FL 1039 in bacteriuria following prostatectomy. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 8 : 185~192, 1974
- 2) GREENWOOD, D. & F. O'GRADY : FL 1060 : a new beta-lactam antibiotic with novel properties. *J. Clin. Path.* 26 : 1~6, 1973
- 3) GREENWOOD, D. *et al.* : Activity of FL 1060, a new β -lactam antibiotic, against urinary tract pathogens. *J. Clin. Path.* 27 : 192~197, 1974
- 4) 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
- 5) 熊沢浄一 他 : 筋注用 Ampicillin (HI-63) の尿路感染症に対する使用経験。 *Jap. J. Antid* 26 : 290~293, 1973
- 6) 熊沢浄一 他 : 尿路感染症に対する Amoxycillin 使用の経験。 *Chemotherapy* 21 : 1711~1715, 1973
- 7) 熊沢浄一 他 : Pivampicillin による尿路感染症の治療経験。 *Chemotherapy* 22 : 629~634, 1974
- 8) LUND, L. & L. TYBRING : 6 β -Amidinopenicillanic acids a new group of antibiotics. *Nature New Biol.* 236 : 135~137, 1972
- 9) ROHOLT, K. *et al.* : Pharmacokinetic studies with Mecillinam and Pivmecillinam. *Chemotherapy (Basel)* 21 : 146~166, 1975
- 10) 妹尾康平 他 : 成人における Non-obstructive vesicoureteral reflux—保存的療法の限界と手術的適応について—。 *西日泌尿* 34 : 384~397, 1972

CLINICAL EFFECTIVENESS OF PIVMECILLINAM ON URINARY TRACT INFECTION

JOICHI KUMAZAWA, SADAMU HIEDA and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

(Director : Prof. S. MOMOSE)

1) Pivmecillinam was administered in 30 cases of various urinary infections diagnosed by Urological Department of Kyushu University. As 4 cases dropped out, examinations were possible in 26 cases.

2) The results obtained were excellent in 14 cases, good in 2 cases and poor in 10 cases out of 26 cases, effective ratio being 62%.

3) Among 12 cases of simple acute cystitis, all cases were excellent. Among 14 cases of complicated urinary infection, the results obtained were excellent in 2 cases, good in 2 cases and poor in 10 cases, effective ratio being 29%.

4) The bacteriological effect obtained were disappearance in 18 strains out of 29 strains, bacteriological effective ratio being 62%. Especially, among 17 strains of *E. coli*, 14 strains disappeared, bacteriological effective ratio being 82%.

5) The side effect observed was nausea in 3 cases. No other untoward effects were observed.