

急性単純性膀胱炎を対象とした Pivmecillinam の臨床評価

— 二重盲検法による Amoxicillin との比較成績 —

石神襄次・三田俊彦・谷風三郎

神戸大学医学部泌尿器科学教室

宮崎 重・小野秀太・梶野興三

大阪医科大学泌尿器科学教室

金 田 州 弘

大阪府済生会吹田病院泌尿器科

大 西 真 尚

大阪府済生会中津病院泌尿器科

秋 田 康 年

大津赤十字病院泌尿器科

黒田 守・広岡九兵衛

関西労災病院泌尿器科

黒田清輝・日根野 卓

兵庫県立尼崎病院泌尿器科

末光 浩・富岡 収

神戸労災病院泌尿器科

大 野 三 太 郎

神鋼病院泌尿器科

原 信 二

原泌尿器科

寺 杣 一 徳

社会保険神戸中央病院泌尿器科

田 中 邦 彦

兵庫県立加古川病院泌尿器科

彦 坂 幸 治

西脇市立西脇病院泌尿器科

齊 藤 博

姫路赤十字病院泌尿器科

林 法 信

林 医 院

森 脇 宏

森 脇 医 院

小 林 稔

須磨赤十字病院

片岡 陳 正・宇賀昭二

神戸常盤短期大学微生物学教室

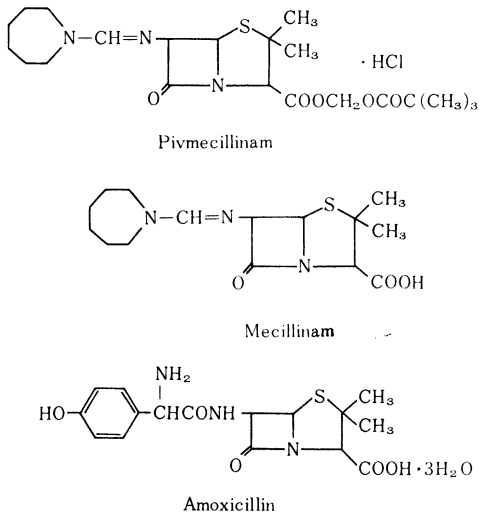
Pivmecillinam は1972年 LUND らにより開発された経口用合成ペニシリン剤である¹⁾。

本剤は Fig. 1 のような構造をもち、6-APA の誘導体であるが6位の側鎖が amidino 結合をしており従来のペニシリン剤の acyl 結合とは異なるところが化学構

造上の新規な点である。

また、Pivmecillinam は腸管吸収される時に腸壁内の非特異的エステラーゼにより3位の pivaloyloxymethyl-ester が加水分解されて Mecillinam となり、これが抗菌活性を示す本体である。

Fig. 1 Chemical structure of medicine



本剤の基礎的、臨床的検討結果は第24回日本化学療法学会総会の Pivmecillinam シンポジウムで報告され、特長として次のようなことがあげられた²⁾。

1) 抗菌力はグラム陽性菌よりグラム陰性菌に対して強く、なかでも *E. coli* に対する抗菌力が極めて強く、ABPC 耐性 *E. coli* にも抗菌力を示す。また、従来のペニシリン剤が無効である *Klebsiella*, *Enterobacter* にも抗菌力を示す。

2) 抗菌力は接種菌量の影響を強くうける。

3) 経口投与により消化管からよく吸収され、0~6時間尿中に Mecillinam として45~50%排泄される。

4) 一般臨床試験成績では1日150~200 mg の少量投与で単純性尿路感染症にとりこぼしがなく効果がある。

5) 忍容性が良好で副作用が少ない。但し、赤血球減少傾向、GOT、GPT 上昇例が少数例ではあるが報告されている。

6) 小型錠なので服用しやすい。

今回、われわれは Pivmecillinam の急性単純性膀胱炎に対する有効性、安全性を評価する目的で Amoxicillin (AMPC) を対照薬として二重盲検法によって比較検討した成績を報告する。

試験方法

1. 試験期間および対象

試験期間は昭和51年1月より4月までであった。対象は年令15才以上の急性単純性膀胱炎患者とした。なお、試験に先立ち患者に試験の内容を説明し承諾を得た。但し次のような症例は除外した。

1) 急性単純性膀胱炎に影響する基礎疾患、合併症を有する患者

2) 治療前1週間以内に他の抗生剤、化学療法剤を服用した患者

3) 来院前の投薬歴の不明な患者

4) 妊婦および授乳中の患者

5) ペニシリン系薬剤に過敏な患者

6) 著明な胃腸障害、肝、腎機能障害を有する患者

なお、投与開始時の尿中菌量に関しては原則として 10^5 /ml 以上のものとしたが、 10^4 /ml 以下でも臨床的に膀胱炎の症状を明らかに有するものは対象に組み入れた。

2. 投与薬剤

投与薬剤は下記の2薬剤である。

試験薬剤：Pivmecillinam 50 mg*¹ (力価) 錠+AMPC のプラセボ

対照薬剤：AMPC 250 mg (力価) カプセル*²+Pivmecillinam のプラセボ

両薬剤は3日分と4日分に分けて、それぞれ薬袋に入れ1箱に収め1症例分とした。

なお、上記薬剤は大阪府立公衆衛生研究所に依頼し含量試験および崩壊試験を行ない、規格に合致していることを確認した。

3. 薬剤のわりつけ

あらかじめコントローラーにより無作為に両薬剤の割付を行ない、薬剤に一連番号を付し番号順に患者に投与することとした。

コントローラーは東邦大学 桑原章吾教授および東京医科歯科大学 佐久間昭教授に依頼し、割りつけ表の保管、両薬剤の識別不能性、無作為割付、両薬剤の含量の確認、割りつけ表の開封および開封後のデータの取扱い、統計処理の公平性などに対する保証を依頼した。

4. 投与期間及び用法、用量

1回1錠(カプセル) 1日3回毎食後服用とした。すなわち、Pivmecillinam は1日150 mg、AMPC は1日750 mg であり投薬期間は7日間とした。

Pivmecillinam の投与量は抗菌力、体内動態および従来の使用経験³⁾ から急性単純性膀胱炎に対する治療用量として1日150 mg が適当と判断されたことによる。一方、AMPC は商品添付文書に記載されている常用用量を用いた。

なお、次のような場合には投与を中止してよいが、可

*¹) Mecillinam 換算力価

*²) ビーチャム社の許諾のもとに藤沢薬品工業株式会社より提供されたサワシリン®

Table 1 Standard of global judgement

| Urinary frequency Pain during urination | | | | Urinary sediment White blood cells | | | | Bacterial count | | | | | | |
|--|--------|---|---|---------------------------------------|-------|--------|---|------------------|----|-------|--------|---|------------------|------------------|
| After | Before | - | + | ++ | After | Before | - | + | ++ | After | Before | - | <10 ⁵ | ≥10 ⁵ |
| | - | 0 | 0 | 0 | | - | 0 | 0 | 0 | | - | 0 | 0 | 0 |
| + | 2 | 2 | 1 | + | 8 | 8 | 4 | <10 ⁵ | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| ++ | 2 | 2 | 2 | ++ | 8 | 8 | 8 | ≥10 ⁵ | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | |

| Total scores | Global judgement |
|--------------|--------------------|
| 0 ~ 3 | Excellent response |
| 4 ~ 7 | Good response |
| 8 ~ 16 | Negative response |

能な限り中止時点での症状の評価を行なうようにした。

- 1) 副作用のため投与継続ができない時
- 2) 症状が悪化した時
- 3) その他主治医が必要と認めた時

また、抗菌剤、消炎剤、胃腸薬などの治療効果、副作用に影響をおよぼす薬剤の併用は極力避けることにした。

5. 観察及び検査項目

1) 自覚症状

頻尿：60分未満(++)，60分以上で普通より短かい(+)，普通(-)

排尿痛：高度(++)，軽度(+)，なし(-)

2) 尿所見

沈渣白血球：50個以上/視野(++)，5~49個/視野(+)，4個以下/視野(-)

3) 細菌検査

i) 尿中細菌数：ウリカルト（第一化学薬品）を用いて測定した。尿の採取は中間尿とした。

ii) 起炎菌の同定および MIC 測定：分離同定後同一菌株に対して Pivmecillinam, AMPC 両薬剤の MIC を接種菌量 10⁸/ml および 10⁶/ml について日本化学療法学会標準法により測定した。

なお、Pivmecillinam の MIC 測定には Mecillinam を用いた。

これらの同定、MIC 測定は神戸常盤短期大学微生物学教室で一括して行なった。

4) 副作用および臨床検査

血液学的検査、肝、腎機能検査は可能な限りに止めることにした。

6. 観察時期

投与開始日（第1日目）と4または5日目および8日

目に観察した。なお投与終了後7日目に可能な限り再発の有無を観察した。

7. 判定

1) 主治医判定

主治医の主観的基準により、著効、有効、無効に判定した。

2) 総合判定

Table 1 の基準に従い合計点により著効、有効、無効に判定した。

3) 有用性判定

投与前の症状の程度、治療経過、治療効果、副作用、患者の印象などを加味して主治医が急性単純性膀胱炎治療剤として有用性がある、有用性がない、なんとも言えないの3段階に判定した。

8. データの取扱いと解析方法

割りつけ表の開封前にデータの取扱いについて次のようなことを取り決めた。

1) 判定日は対象疾患の性格上8日目判定より4，5日目判定を重視する。

2) 4，5日目判定の判定日は3~7日目にばらついているので次の2通りについて解析する。

i) 4日目および5日目判定のみの症例で解析する。

ii) 得られたデータをなるべく広く扱うという主旨から3~7日目のものを全部含めて解析する。

3) 8日目判定は7~12日目にばらついているがそれらを全て含めて解析する。

4) 再発については投与後6~8日目に再来院して再発の有無を判定できたものについて検討する。

解析方法としては Mann-Whitney の順位検定，2×2分割表²⁾検定，Fisher の直接確率計算法を用い、有意の表現は水準5%とし、10%は傾向ありとした。

Table 2 Detail of the prevented

| | No. | Drug | Age and Sex | Observation day | Symptoms | | Urinary sediment (WBC) | Bacterial examination | | Judgement of the doctor | Global judgement | Usefulness | Side effect |
|---|------|---------------|-------------|-----------------|-------------------|-----------------------|------------------------|---|---|-------------------------|------------------------|--------------|-------------|
| | | | | | Urinary frequency | Pain during urination | | Organism | Count | | | | |
| Bacterial count 0 at 1st exam. Mild illness | 803 | AMPC | 47 f | 1 4 9 | + | - | + | | 0 0 0 | Excellent Excellent | Excellent Excellent | Useful | - |
| Bacterial count 0 at 1st exam. Neurogenic bladder | 601 | AMPC | 47 f | 1 4 8 | ++ | + | ++ | | 0 0 0 | Negative Good | Negative Good | Inexplicable | - |
| Bacterial count 0 at 1st exam. Diabetes | 704 | Pivmecillinam | 66 f | 1 4 9 | + | - | ++ | | 0 0 0 | Good Excellent | Good Excellent | Inexplicable | - |
| Diabetes | 509 | Pivmecillinam | 68 f | 1 5 8 | ++ | - | ++ | | 10 ² | Excellent Excellent | Excellent Excellent | Useful | - |
| Diabetes | 1207 | Pivmecillinam | 83 f | 1 5 10 | ++ | + | ++ | <i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> | 10 ⁶ 10 ³ 0 | Good Excellent | Good Excellent | Useful | - |
| Diabetes | 1503 | AMPC | 68 f | 1 4 8 | ++ | - | ++ | <i>Staph. aureus</i> <i>Klebsiella</i> + <i>Staph. aureus</i> <i>Klebsiella</i> + <i>Proteus vul.</i> | 10 ⁴ 10 ⁵ 10 ³ | Good Good | Good Excellent | Useful | - |
| Pyelonephritis Used other antimicrobials and gastrointestinal drug | 109 | Pivmecillinam | 54 f | 1 8 | ++ | + | ++ | <i>E. coli</i> <i>E. coli</i> + <i>Strept. faecalis</i> | 10 ³ 10 ⁴ | | | | |
| Used cold remedies | 501 | Pivmecillinam | 46 f | 1 6 11 | ++ | - | ++ | <i>E. coli</i> <i>E. coli</i> | 10 ⁶ 10 ⁵ 0 | Good Excellent | Negative Excellent | Useful | - |
| Onset of more than 1 month before | 1210 | AMPC | 27 f | 1 5 12 | ++ | + | ++ | <i>E. coli</i> | 10 ³ 10 ³ 0 | Good Excellent | Good Excellent | Useful | - |

Table 3 Breakdown of the patients

| Group | | | Judgement on day 4 or 5 | | Judgement on day 8 | | Examination of usefulness | | Examination of side effects | |
|---------------|--------------------------------------|--------------------|-------------------------|----------|--------------------|------|---------------------------|------|-----------------------------|------|
| | | | Pivmecillinam | AMPC | Pivmecillinam | AMPC | Pivmecillinam | AMPC | Pivmecillinam | AMPC |
| The prevented | Bacterial count 0 at 1st exam. | Mild illness | | 1 | | 1 | | 1 | | |
| | | Neurogenic bladder | | 1 | | 1 | | 1 | | |
| | | Diabetes | 1 | | 1 | | 1 | | | |
| | Diabetes | | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | | |
| | Used other drugs pyelonephritis | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| | Used other drugs | | 1 | | 1 | | 1 | | | |
| | Onset of more than 1 month before | | | 1 | | 1 | | 1 | | |
| Drop-outs | No visit after 1st exam. | | 7 | 8 | 7 | 8 | 7 | 8 | 7 | 8 |
| | No visit on observation day | | | | 14 | 13 | | | | |
| | Discontinued due to adverse reaction | | | 2 | | 2 | | | | |
| Total | The prevented | | 5 | 4 | 5 | 4 | 5 | 4 | 1 | |
| | Drop-outs | | 7 | 10 | 21 | 23 | 7 | 8 | 7 | 8 |
| | Cases subject to analysis | | 108 (93) | 109 (96) | 94 | 96 | 108 | 111 | 112 | 115 |

() : observed on only day 4 or 5

試験結果

対象とした症例は総症例243例で、Pivmecillinam 群120例、AMPC 群123例であった。このうち 1) 初診時菌量「0」で膀胱炎の症状の軽度のもの 2) 基礎疾患(神経因性膀胱)、合併症(糖尿病、腎盂腎炎)を有するもの 3) 他剤併用(抗生剤、胃腸薬、風邪薬)したもの 4) 発病後1ヵ月以上経過しているものは除外例として扱い、効果判定、有用性判定からは除いたが副作用の検討には記載不明の1例以外は採用した(Table 2)。

また、1) 初診時以後来院しないもの、2) 指定の観察日に来院しないもの、3) 副作用のため中止したものは脱落例として扱い、効果判定からは除き、有用性および副作用の検討には初診時以後来院しないもの以外は採用した。効果判定、有用性判定、副作用の解析対象とした症例はTable 3のとおりである。

1. 症例の背景、群間の等質性

症例の背景、群間の等質性は有用性判定の解析対象とした219例(Pivmecillinam 群108例、AMPC 群111例)について吟味した。

今回の対象症例は、およそ95%が女性であり、年齢は20~30才台が多く、発病後7日以内の *E. coli* によるもの

が多かった。背景因子として性、年齢、基礎疾患、合併症、既往の尿路感染症、発病後日数、初診時の各症状、薬剤アレルギーなどについて両群を比較したが基礎疾患を除く両群間に目立った偏りは認められなかった(Table 4)。

基礎疾患については腎下垂あるいは遊走腎をもつ5例が全てAMPC群であったのでこのことの影響については後で検討する。初診時尿中分離菌について菌種名、Pivmecillinam および AMPC の MIC の分布でも両群に偏りはみられなかった(Table 5, Fig. 2)。

2. 効果判定

前述したように4、5日目判定は判定日を4ないし5日目に限定した症例と、3~7日目に広げて判定した症例の2通りを解析したが、どちらもほぼ同じ結果であったので以下の4、5日目判定の解析結果は3~7日目に広げた判定によるものを中心にして記す。

1) 総合効果

4、5日目判定ではPivmecillinam 群108例中著効86例、有効11例、無効11例、AMPC 群109例中著効73例、有効17例、無効19例であり、著効もしくは著効に有効を加えた症例の割合はPivmecillinam 群がAMPC 群より高く無効例は逆にAMPC 群に多かった。

Table 4 Distribution of background characteristics of patients
and homogeneity between groups

| Characteristics of patients | No. of cases in each group | Pivmecillinam | AMPC | Result of statistical comparison and note |
|---------------------------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|--|
| | | 108 | 111 | |
| Age | 18~19 | 3 | 1 | N.S. $Z_0=1.211$ |
| | 20~29 | 38 | 32 | |
| | 30~39 | 22 | 23 | |
| | 40~49 | 15 | 22 | |
| | 50~59 | 17 | 17 | |
| | 60~69 | 9 | 11 | |
| | 70~77 | 4 | 5 | |
| Sex | Male | 8 | 4 | N.S. $\chi_0^2=0.883$ |
| | Female | 100 | 107 | |
| Underlying diseases | None | 108 | 106 | 2p=0.064 (Fisher exact test) * nephroptosis 2 nephrosypsis 3 |
| | Present | 0 | 5* | |
| Complications | None | 107 | 110 | * ¹ hepatitis * ² pyelonephritis |
| | Present | 1* ¹ | 1* ² | |
| Allergy for medicine | None | 106 | 110 | |
| | Present | 2 | 1 | |
| Past urinary infections | None | 95 | 94 | N.S. $\chi_0^2=0.259$ |
| | Present | 13 | 17 | |
| Days after onset | 1~3 days | 72 | 83 | N.S. $Z_0=0.976$ one case in Pivmecillinam group was unclear |
| | 4~7 days | 31 | 20 | |
| | 8~14 days | 4 | 8 | |
| Urinary frequency | ++ | 82 | 81 | N.S. $Z_0=0.479$ |
| | + | 23 | 27 | |
| | -- | 3 | 3 | |
| Pain during urination | ++ | 73 | 82 | N.S. $Z_0=1.037$ |
| | + | 32 | 27 | |
| | -- | 3 | 2 | |
| Urinary sediment white blood cells | ++ | 88 | 96 | N.S. $\chi_0^2=0.6825$ |
| | + | 20 | 15 | |
| | -- | 0 | 0 | |
| Bacterial count | $\geq 10^5$ | 83 | 89 | N.S. $Z_0=0.549$ |
| | $\leq 10^4$ | 23 | 19 | |
| | 0 | 2 | 3 | |

両群の著効、有効、無効の症例分布について Mann-Whitney の検定を行なうと有意の差 ($p=0.035$) があり、Pivmecillinam 群での治療効果が高かった。

また、著効率は Pivmecillinam 群79.6%、AMPC 群67.0%であり両群の差について χ^2 検定を行なうと Pivmecillinam 群の著効率が AMPC 群より高い傾向を認めた ($p=0.051$) (Table 6)。

8日目判定でも同様の結果であり、両群の著効、有効、無効の症例分布から Pivmecillinam 群での治療効果が有意に高く ($p=0.016$) また、著効率も Pivmecillinam 群が有意に高かった ($p=0.022$) (Table 7)。

2) 主治判医定

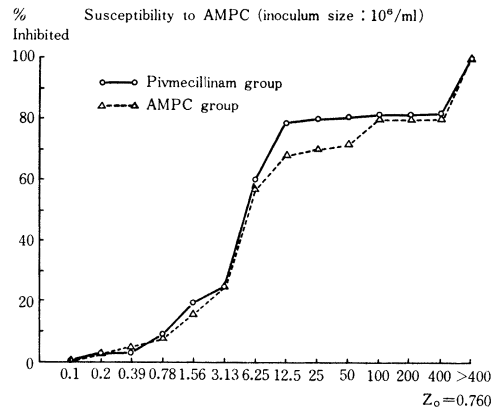
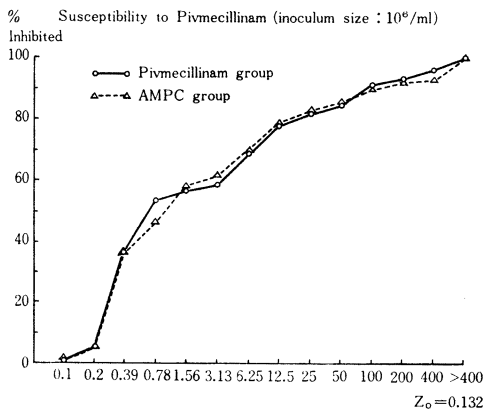
4, 5日目判定では Pivmecillinam 群著効91例、有効10例、無効7例、AMPC 群著効75例、有効19例、無効15例で Pivmecillinam 群の治療効果が有意に高かった ($p=0.007$)。また、著効率でも Pivmecillinam 群84.3%、AMPC 群68.8%で Pivmecillinam 群の著効率が有意に高かった ($p=0.012$) (Table 8)。8日目判定でも同様に Pivmecillinam 群の治療効果は有意に高く ($p=0.002$)、また、著効率でも Pivmecillinam 群が有意に高かった ($p=0.004$) (Table 9)。

3) 有用性判定

Table 5 Urinary bacteria separated at first examination

| | | Organisms | Pivmecillinam | AMPC |
|-------------------------|---|---------------------------|---------------|------|
| Single infections | G(-) bacteria | <i>E. coli</i> | 85 | 80 |
| | | <i>Proteus mirabilis</i> | 5 | 7 |
| | | <i>Klebsiella</i> | 2 | 2 |
| | | <i>Enterobacter</i> | 0 | 2 |
| | | <i>Citrobacter</i> | 0 | 1 |
| | | <i>Proteus morgani</i> | 0 | 1 |
| | | <i>Alcaligenes</i> | 0 | 1 |
| | | <i>Serratia</i> | 0 | 1 |
| | Total | 92 | 95 | |
| | G(+) bacteria | <i>Staph. epidermidis</i> | 3 | 5 |
| <i>Strept. faecalis</i> | | 2 | 0 | |
| <i>Staph. aureus</i> | | 1 | 0 | |
| Total | 6 | 5 | | |
| Mixed infections | <i>E. coli</i> + <i>Proteus mirabilis</i> | | 3 | 3 |
| | <i>E. coli</i> + <i>Klebsiella</i> | | 2 | 1 |
| | <i>E. coli</i> + <i>Strept. faecalis</i> | | 0 | 3 |
| | Others | | 2 | 1 |
| | Total | | 7 | 8 |
| Sum total | | | 105 | 108 |

Fig. 2 Susceptibility of the clinical isolates from urine of first examination



Pivmecillinam 群は有用性あり94例, 有用性なし14例, AMPC 群は有用性あり80例, 有用性なし31例で Pivmecillinam 群の有用性は有意に高かった($p=0.011$) (Table 10)。

なお, 有用性がなんとも言えないと判定された20例 (Pivmecillinam 10, AMPC 10) はその理由が副作用のため, 症状の改善が遅いため, 無効のためなどであり開票前の症例検討により有用性なしに含めることにした。

3. 各症状, 所見の改善度

初診から4, 5日目および8日目への各症状, 所見の動きを集計すると, Pivmecillinam 群では各症状, 所見とも80~95%の高い消失率を示すが, 一方 AMPC 群では消失率は全般に Pivmecillinam 群より低く65~89%であった。特に AMPC 群で菌の消失率は4, 5日目, 8日目でそれぞれ64.8%, および68.5%と低い値を示し不変ないし悪化の症例もかなり認められた。症状, 所見

Table 6 Global judgement at day 4 or 5

| Group | Response | | | Total |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| | Excel. | Good | Negative | |
| Pivmecillinam | 86 79.6% | 11 10.2% | 11 10.2% | 108 |
| AMPC | 73 67.0% | 17 15.6% | 19 17.4% | 109 |

$Z_0=2.106$ Intergroup difference $\chi^2_0=3.815$
 ($p=0.035$) (excellent) ($p=0.051$)
 Intergroup difference $\chi^2_0=1.821$
 (excellent + good)

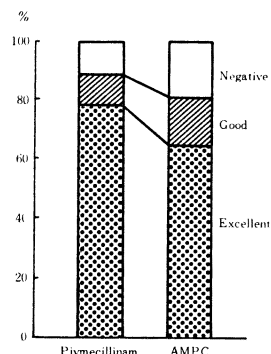


Table 7 Global judgement at day 8

| Group | Response | | | Total |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| | Excel. | Good | Negative | |
| Pivmecillinam | 85 90.4% | 3 3.2% | 6 6.4% | 94 |
| AMPC | 74 77.1% | 11 11.5% | 11 11.5% | 96 |

$Z_0=2.402$ Intergroup difference $\chi^2_0=5.254$
 ($p=0.016$) (excellent) ($p=0.022$)
 Intergroup difference $\chi^2_0=0.943$
 (excellent + good)

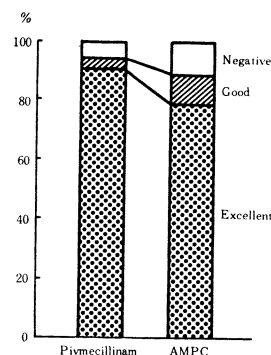
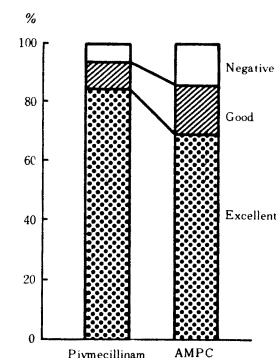


Table 8 Judgement of the doctor at day 4 or 5

| Group | Response | | | Total |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| | Excel. | Good | Negative | |
| Pivmecillinam | 91 84.3% | 10 9.3% | 7 6.5% | 108 |
| AMPC | 75 68.8% | 19 17.4% | 15 13.8% | 109 |

$Z_0=2.678$ Intergroup difference $\chi^2_0=6.371$
 ($p=0.007$) (excellent) ($p=0.012$)
 Intergroup difference $\chi^2_0=2.407$
 (excellent + good)



別に両群の比較を行なうと菌量において最大の差を示し、群間の差は明らか ($p<0.01$) であり、他の症状、所見でもいづれも Pivmecillinam 群が優れ、4, 5日目の頻尿ではその差が明らかであった ($p=0.020$) (Table 11)。

4. 起炎菌別効果

起炎菌では *E. coli* が最も多く、それ以外の菌種は少数であったので、*E. coli* 単独感染例だけみると、4, 5日目の総合判定では Pivmecillinam 群85例中著効69例、有効9例、無効7例、AMPC 群78例中著効54例、

Table 9 Judgement of the doctor at day 8

| Group | Response | | | Total |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| | Excel. | Good | Negative | |
| Pivmecillinam | 82 87.2% | 7 7.4% | 5 5.3% | 94 |
| AMPC | 66 68.7% | 17 17.7% | 13 13.5% | 96 |

$Z_0=3.048$ Intergroup difference $\chi^2_0=8.381$
 (p=0.002) (excellent) (p=0.004)
 Intergroup difference $\chi^2_0=2.847$
 (excellent + good) (p=0.092)

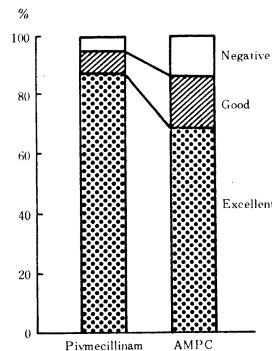


Table 10 Judgement of usefulness

| Group | Useful | Useless | Total |
|---------------|-------------|-------------|-------|
| Pivmecillinam | 94 87.0% | 14 13.0% | 108 |
| AMPC | 80 72.1% | 31 27.9% | 111 |

$\chi^2_0=6.620$ (p=0.011)

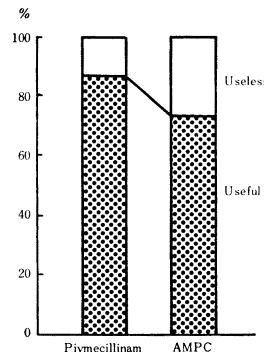


Table 11 (1) Judgement of therapeutic response on each symptom (Day 4 or 5)

| Symptoms | Group | Disappeared | Improved | No change | Worsened | Total | *2 (-→-) | Statistical analysis | 0 | 50 | 100% |
|-----------------------|---------------|-------------|-------------------------|-------------|-----------------------|-------|----------|------------------------|--|----|------|
| Urinary frequency | Pivmecillinam | 91 86.7% | 10 9.5% | 4 3.8% | 0 0.0% | 105 | 3 | $Z_0=2.330$ p=0.020 | | | |
| | AMPC | 79 74.5% | 14 13.2% | 13 12.3% | 0 0.0% | 106 | 3 | | χ^2_0 (Rate of disappearance) =4.219 (p=0.040) χ^2_0 (Rate of improvement) =4.013 (p=0.045) | | |
| Pain during urination | Pivmecillinam | 95 90.5% | 5 4.8% | 5 4.8% | 0 0.0% | 105 | 3 | $Z_0=1.949$ p=0.051 | | | |
| | AMPC | 87 81.3% | 8 7.5% | 11 10.3% | 1 0.9% | 107 | 2 | | χ^2_0 (Rate of disappearance) =2.951 (p=0.086) χ^2_0 (Rate of improvement) =2.181 | | |
| Urinary sediment | Pivmecillinam | 87 80.6% | 12 11.1% | 9 8.3% | 0 0.0% | 108 | 0 | $Z_0=1.010$ p=0.312 | | | |
| | AMPC | 82 75.2% | 13 11.9% | 14 12.8% | 0 0.0% | 109 | 0 | | χ^2_0 (Rate of disappearance) =0.611 χ^2_0 (Rate of improvement) =0.738 | | |
| Bacterial count *1 | Pivmecillinam | 91 85.0% | (decreased) 12 11.2% | 3 2.8% | (increased) 1 0.9% | 107 | 1 | $Z_0=3.712$ p<0.001 | | | |
| | AMPC | 68 64.8% | 12 11.4% | 23 21.9% | 2 1.9% | 105 | 3 | | χ^2_0 (Rate of improvement) =10.573 (p=0.001) χ^2_0 (Rate of decrease) =16.421 (p=0.001) | | |

*1 There was one case of no examination in AMPC
 *2 No symptom existed or no organism detected throughout the treatment

Table 11 (2) Judgement of therapeutic response on each symptom (Day 8)

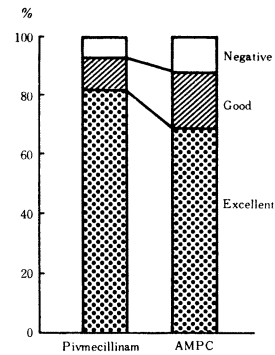
| Symptoms | Group | Disappeared | Improved | No change | Worsened | Total | *2 (-→) | Statistical analysis | 0 50 100% | | |
|-----------------------|---------------|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------|------------|--------------------------|---------------|--|-----------|
| | | | | | | | | | Disappearance | Improved | No change |
| Urinary frequency | Pivmecillinam | 82 90.1% | 8 8.8% | 1 1.1% | 0 0.0% | 91 | 3 | $Z_0=0.690$ $p=0.490$ | | χ^2 (Rate of disappearance) = 0.129 χ^2 (Rate of improvement) = 2.201 | |
| | AMPC | 83 87.4% | 6 6.3% | 6 6.3% | 0 0.0% | 95 | 1 | | | | |
| Pain during urination | Pivmecillinam | 86 94.5% | 4 4.4% | 1 1.1% | 0 0.0% | 91 | 3 | $Z_0=1.317$ $p=0.188$ | | χ^2 (Rate of disappearance) = 1.021 χ^2 (Rate of improvement) = 1.452 | |
| | AMPC | 84 89.4% | 5 5.3% | 5 5.3% | 0 0.0% | 94 | 2 | | | | |
| Urinary sediment | Pivmecillinam | 86 91.5% | 3 3.2% | 5 5.3% | 0 0.0% | 94 | 0 | $Z_0=1.700$ $p=0.089$ | | χ^2 (Rate of disappearance) = 2.172 χ^2 (Rate of improvement) = 1.593 | |
| | AMPC | 80 83.3% | 5 5.2% | 11 11.5% | 0 0.0% | 96 | 0 | | | | |
| Bacterial count *1 | Pivmecillinam | 82 88.2% | (decreased) 3 3.2% | 7 7.5% | (increased) 1 1.1% | 93 | 1 | $Z_0=3.347$ $p=0.001$ | | χ^2 (Rate of disappearance) = 9.454 χ^2 (Rate of decrease) = 3.061 (p=0.080) | |
| | AMPC | 63 68.5% | 12 13.0% | 13 14.1% | 4 4.3% | 92 | 3 | | | | |

*1 There was one case of no examination in AMPC
 *2 No symptom existed or no organism detected throughout the treatment

Table 12 Efficacy for *E. coli* single infection

| Group | Response | | | Total |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------|
| | Excel. | Good | Negative | |
| Pivmecillinam | 69 81.2% | 9 10.6% | 7 8.2% | 85 |
| AMPC | 54 69.2% | 14 17.9% | 10 12.8% | 78 |

$Z_0=1.728$ Intergroup difference $\chi^2_0=2.553$
 (p=0.084) (excellent)
 Intergroup difference $\chi^2_0=0.490$
 (excellent + good)



有効14例，無効10例で Pivmecillinam 群の治療効果が
 高い傾向にあった (p=0.084) (Tabl 12)。

5. 菌交代

投与開始時の分離菌と異なった菌が治療後に検出され
 たもので尿路感染症の症状のある時は菌交代症，症状が
 ない時は菌交代現象とした。Pivmecillinam では菌交代
 なし100例，菌交代現象3例，菌交代症1例，AMPC 群
 では菌交代なし85例，菌交代現象6例，菌交代症5例で
 あった。Pivmecillinam は *E. coli* から *Strept. faecalis*，
Enterobacter，*Proteus vulgaris* へ，また，*Staph. epi-*
dermidis から *Staph. aureus* へ菌交代をしていた。一
 方，AMPC 群は *E. coli* から *Klebsiella* への菌交代が
 多かった (Table 13)。

6. AMPC 耐性 *E. coli* への効果

E. coli 単独感染例で MIC が測定されている例をと

りあげ，*E. coli* に対する AMPC の MIC が400 $\mu\text{g}/\text{m}$
 以上と以下とに層別して Pivmecillinam と AMPC 群
 の4，5日目判定の結果を集計した。

その結果は Table 14のとおりで，AMPC 群では感性
 の層に比して耐性の層での有効性の低下が明らかであ
 り，一方 Pivmecillinam 群では AMPC への耐性，感
 性によらず同じ有効性を示し，AMPC 耐性 *E. coli* で
 の Pivmecillinam と AMPC の効果について比較する
 と，Pivmecillinam 群の治療効果が AMPC 群より有意
 に高かった (P=0.023)。つまり Pivmecillinam は
 AMPC 耐性 *E. coli* へも優れた治療効果をもつとい
 う結果であった。

なお，AMPC の MIC $\leq 400 \mu\text{g}/\text{ml}$ の層をさらに
 細分化してみても両群の着効率，有効率は MIC にか
 わらず，ほぼ一定であった。

Table 13 Alternation of bacteria in urine

| | No alternation | Bacterial alternation | New infection | Total |
|---------------|----------------|-----------------------|---------------|-------|
| Pivmecillinam | 100 | 3 | 1 | 104 |
| AMPC | 85 | 6 | 5 | 96 |

| Detail of bacterial alternation | | | | |
|---------------------------------|------|---------------------------|---|--|
| | No. | Day 1 | Day 8 | |
| Pivmecillinam | 1006 | <i>E. coli</i> | <i>Strept. faecalis, Proteus vulgaris</i> | |
| | 1410 | <i>Staph. epidermidis</i> | <i>Staph. aureus</i> | |
| | 1507 | <i>E. coli</i> | <i>Enterobacter</i> | |
| AMPC | 502 | <i>E. coli</i> | <i>Kleb. pneumonia</i> | |
| | 806 | <i>Proteus mirabilis</i> | <i>E. coli, Proteus mirabilis</i> | |
| | 813 | <i>E. coli</i> | <i>Kleb. pneumonia</i> | |
| | 1203 | <i>E. coli</i> | <i>Kleb. pneumonia</i> | |
| | 1307 | <i>Proteus mirabilis</i> | <i>E. coli</i> | |
| | 1404 | <i>Enterobacter</i> | <i>Kleb. pneumonia</i> | |

| Detail of new infection | | | | |
|-------------------------|------|---------------------------|--------------------------|--|
| | No. | Day 1 | Day 8 | |
| Pivmecillinam | 2602 | <i>E. coli</i> | <i>Strept. faecalis</i> | |
| AMPC | 514 | <i>E. coli</i> | <i>Proteus mirabilis</i> | |
| | 701 | <i>E. coli</i> | <i>Enterobacter</i> | |
| | 1205 | <i>E. coli</i> | <i>Kleb. pneumonia</i> | |
| | 1302 | <i>Staph. epidermidis</i> | <i>E. coli</i> | |
| | 1504 | <i>E. coli</i> | <i>Kleb. pneumonia</i> | |

Table 14 Efficacy to AMPC-resistant *E. coli*

| | Group | Responses | | | Total | Mann-Whitney "u" test |
|------------------|---------------|-----------|------|----------|-------|--|
| | | Excellent | Good | Negative | | |
| AMPC-resistant | Pivmecillinam | 9 | 2 | 1 | 12 | -Z ₀ = 0.658 |
| MIC > 400 μg/ml | AMPC | 5 | 5 | 6 | 16 | |
| AMPC-susceptible | Pivmecillinam | 56 | 6 | 5 | 67 | -Z ₀ = 3.679 (p < 0.001) |
| MIC ≤ 400 μg/ml | AMPC | 45 | 9 | 4 | 58 | |

7. 耐 性 化

E. coli に対する両薬剤の使用前後の MIC の推移から耐性化傾向について比較した。すなわち薬剤使用前後で *E. coli* に対する MIC が測定されたもののうち、使用前の MIC が 50 μg/ml 以下で使用後の MIC が 400 μg/ml 以上に上昇したものは、Pivmecillinam 群は 4 例中 1 例 (25%) であるのに反し、AMPC 群は 26 例中 11 例 (42%) であった。

Pivmecillinam 群では菌が消失する例が多いため前後の MIC を測定できた例が AMPC より少なかった。

8. 再 発

薬剤投与終了後 6～8 日目に来院して再発の有無を確認できたものは Pivmecillinam 群では再発あり 1 例、再発なし 12 例、AMPC 群では再発あり 1 例、再発なし 11 例であった。また、4, 5 日目および 8 日目の総合判定が共に著効であるので来院はしていないが再発なしと

Table 15 Side effects

| No. | Pivmecillinam | No. | AMPC |
|-------------|--|-------------|--|
| 104 | Chapping of lips, headache sleepiness | 108 | Nausea |
| 116 | Headache, light-headedness | 406 | Constipation |
| 506 | Feeling of irritation in the throat | 505 | Abdominal pain |
| | | 707 | Gastric discomfort |
| | | 810 | Eruption (Discontinuation of administra- tion) |
| | | 1512 | Eruption (Discontinuation of administra- tion) |
| | | 1612 | Headache, eruption |
| | | 2103 | Sickness, vomiting |
| 3/112=2.68% | | 8/115=6.96% | |

Fisher's Exact Test $p=0.23$ (two tailed)

Table 16 Judgement on cases with underlying diseases in the AMPC group (5 cases)

| Case No. | Underlying disease | Doctor's judgement | | Global judgement | | Judgement of usefulness |
|----------|--------------------|--------------------|-----------|------------------|-----------|-------------------------|
| | | Day 4 or 5 | Day 8 | Day 4 or 5 | day 8 | |
| 113 | Nephroptosis | Excellent | Excellent | Excellent | Excellent | Useful |
| 809 | " | Excellent | Good | Excellent | Good | Useful |
| 702 | Nephrospasis | Excellent | Excellent | Excellent | Excellent | Useful |
| 1212 | " | Good | Excellent | Excellent | Excellent | Useful |
| 515 | " | Excellent | Excellent | Excellent | Excellent | Useful |

みなしうる例は、Pivmecillinam 群60例、AMPC 群51例であった。

9. 副作用、臨床検査成績

副作用が認められた症例は、Pivmecillinam 群112例中3例(2.7%)、AMPC 群115例中8例(7.0%)であり、Pivmecillinam 群に少なかった。

副作用の種類としては、Pivmecillinam 群にはのどがはしかゆい、唇のあれ、頭痛などがあり、AMPC 群には胃腸障害(むかつき、腹痛、胃部不快感、悪心、嘔吐など)、発疹、頭痛などがあつた。

また、副作用による投与中止例は AMPC 群の発疹の出た2例のみであり、残りは投与継続が可能であった。なお、血液、肝、腎機能検査は、外来患者のため殆んど実施できなかったが、薬剤使用前後で検査できたものは18例あり、AMPC 群11例中1例が GOT 39→51, GPT 21→74に上昇していたが、Pivmecillinam 群は7例中異常を認めた例はなかった (Table 15)。

考 察

経口用合成ペニシリン剤である Pivmecillinam の急性単純性膀胱炎に対する治療効果を客観的に確認するために AMPC を基準薬とした比較試験を二重盲検法によって行なかつた。

本試験の患者特性の均一性については基礎疾患を除くいずれの背景因子についても両群間に偏りは認められなかつた。

なお、対象患者の大部分が女性であることは本疾患の性格上やむを得ないことである。

さて、有効性に関しては総合効果および主治医判定のいずれも Pivmecillinam 群の治療効果が AMPC に比べて有意に高かつた。但し、患者特性のうち基礎疾患の腎下垂あるいは遊走腎については急性単純性膀胱炎に影響するものとは考えられないが、これらの基礎疾患をもつた5症例とも AMPC 群であったので念のためこのことの影響について調べる必要があると考えられた。

Table 17 Comparison between MIC of Pivmecillinam and clinical response
Comparison between MIC (10⁸/ml) of Pivmecillinam and clinical response

| Pivmecillinam | ≤0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.79 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 | >400 | Total |
|---------------|------|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|-----|-----|------|-------|
| Excellent | 2 | 6 | 20 | 14 | 4 | 2 | 8 | 4 | 2 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 65 |
| Good | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| Negative | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Total | 2 | 8 | 24 | 18 | 4 | 2 | 9 | 6 | 2 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 79 |

Comparison between MIC (10⁹/ml) of Pivmecillinam and clinical response

| Pivmecillinam | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 | >400 | Total |
|---------------|------|------|------|------|------|----|----|-----|-----|-----|------|-------|
| Excellent | 1 | 1 | 1 | 8 | 7 | 13 | 12 | 9 | 4 | 1 | 8 | 65 |
| Good | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 | 8 |
| Negative | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 6 |
| Total | 1 | 1 | 2 | 9 | 8 | 16 | 13 | 12 | 5 | 1 | 11 | 79 |

そこで、これら5症例の判定結果をみると Table 16 のようになり全て著効例もしくは有効例であり、全て有用性ありの判定であった。仮に、これら5症例を除外してみると AMPC 群の著効率、有効率は幾分低下することになり、Pivmecillinam 群での効果が高いという結果にはかわりなく全体としての解析結果から結論を導いてよいと考えられた。なお、AMPC 群の初診時尿中分離菌で *Enterobacter* 2例、*Citrobacter*、*Proteus morgani*, *Alcaligenes*, *Serratia* 各1例がみられたが、これらの菌種は AMPC の有効菌種とはみなされない為、念のためこれらの症例の効果について検討したところ、*Alcaligenes* の1例は無効であったが、それ以外はすべて有効または著効であり、特に AMPC 群に不利な結果をもたらしているとは思われない。

今回、Pivmecillinam の投与量を AMPC の¹/₃ (150 mg/日) に設定したが、治療効果に有意の差が出たこと、特に著効率が Pivmecillinam 群に高いということを考えると Pivmecillinam は極めて効果の良い薬剤といえるであろう。

また、症状別の改善率でみると尿中細菌数の改善率が AMPC より有意に高いことも Pivmecillinam の抗菌力の強さを裏付けていると言えよう。

副作用に関しては、発生頻度が Pivmecillinam に少ないこと、AMPC に見られた胃腸障害、発疹が1例もみられなかったこと、および Pivmecillinam は小型錠であることを考慮すると、Pivmecillinam は臨床使用に際して服用しやすく、使用しやすい薬剤であると考えられる。ちなみに Pivmecillinam の胃腸障害、発疹の少ないことは第24回日本化学療法学会での Pivmecillinam

シンポジウムでも報告されている²⁾。

菌交代に関しては、Pivmecillinam は AMPC に比較してその頻度は少なく、その内容に差異がみられることは興味がある。すなわち AMPC は *Klebsiella* などのグラム陰性菌へ交代しているのに反して、Pivmecillinam は *Klebsiella* への交代は認められず、*Strept. faecalis*, *Staph. aureus* などのグラム陽性菌へ交代している例がある。これは AMPC はグラム陰性菌より陽性菌に強く、一方 Pivmecillinam はグラム陰性菌に強いこと、そして Pivmecillinam は AMPC とは異なり *Klebsiella* への抗菌力があることなど両薬剤の抗菌スペクトラムの差異を反映しているものと思われる。

Pivmecillinam は *in vitro* では耐性化が速いという報告もみられるが⁴⁾、薬剤使用前後の MIC の推移からは Pivmecillinam の耐性化は AMPC より少なく、臨床的には耐性化が速いということは認められなかった。

臨床的に耐性化が少ないことは BENTZEN⁵⁾, CHRISTOFFERSEN⁶⁾, THØRNER⁷⁾, らも述べているところである。Pivmecillinam の *in vitro* での耐性化は phenotypic な変異であり⁸⁾、環境の変化による一時的な耐性化現象であるため、他の薬剤にもこのような現象はみられている。

また、中尾らは Pivmecillinam を経口投与したマウスの糞便中乳糖発酵菌の耐性獲得は速くはなく、ABPC と同程度であったと報告している⁹⁾。

Pivmecillinam の MIC は接種菌量により変動するので接種菌量による MIC と臨床効果との関連を *E. coli* 単独感染症例について検討した。Table 17に示したように、10⁸/ml での MIC でみると MIC が高いものでも殆

んどが有効・著効であるのに反し、 10^8 /ml の場合には MIC の高いものはごく少数例にすぎず大部分は MIC が低いところに分布しており、これらの大部分は著効・有効である。従って本症例での Pivmecillinam の臨床効果は 10^8 /ml の MIC よりも 10^6 /ml の MIC との間に関連が強いと考えられる。

以上のことから、Pivmecillinam は有効性および安全性からみて急性単純性膀胱炎に対しては AMPC より優れており、Pivmecillinam の有用性が AMPC より高いことが示された。

結 論

Pivmecillinam の有用性を明らかにするため、急性単純性膀胱炎を対象として二重盲検法による AMPC との比較試験を行ない、下記の結果を得た。

1. Pivmecillinam の投与量は AMPC の $\frac{1}{5}$ (150 mg/日)であったが総合判定および主治医判定では Pivmecillinam の効果は AMPC より有意に優れていた。特に著効率が Pivmecillinam に高かった。

2. 有用性判定においても Pivmecillinam は AMPC より有意に優れていた。

3. 症状別では菌量および頻尿の改善率が、Pivmecillinam は AMPC より有意に優れていた。

4. AMPC 耐性 *E. coli* に対しても、Pivmecillinam は効果が認められた。

5. 薬剤使用前後の MIC の推移から、Pivmecillinam は AMPC より耐性化する例は少なかった。

6. 副作用は Pivmecillinam が AMPC より少なく、AMPC にみられた胃腸障害、発疹が Pivmecillinam に

は認められなかった。

以上から急性単純性膀胱炎に対する Pivmecillinam の有用性を AMPC を基準として評価すると有用性が明らかに高いといえる。

文 献

- 1) LUND, F. *et al.*: 6β -amidinopenicillanic acids - a new group of antibiotics. *Nature New Biology* 236: 135~137, 1972
- 2) 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
- 3) 三田俊彦 他: 尿路感染症における Pivmecillinam の基礎的、臨床的研究。 *Chemotherapy* 25(1): 261~272, 1977
- 4) TYBRING, L.: Mecillinam. a 6β -amidinopenicillanic acid derivative, *in vitro* evaluation, *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8:266~270, 1975
- 5) BENTZEN, A. J. *et al.*: Clinical evaluation of a novel β -lactam antibiotic. *Infection* 3: 154~160, 1975
- 6) CHRISTOFFERSEN, J. C. *et al.*: FL1039 in bacteriuria following prostatectomy. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 8: 185~192, 1974
- 7) THØRNER, B. *et al.*: Pivmecillinam in the treatment of therapyresistant urinary tract infections. Unpublished.
- 8) GREENWOOD, D. *et al.*: FL-1060, a new beta-lactam antibiotic with novel properties. *J. Clin. Path.* 26: 1~6, 1973
- 9) 中尾雅文 他: Mecillinam および Pivmecillinam の *in vitro* 抗菌作用について。 *Chemotherapy* 25(1): 61~86, 1977

CLINICAL EVALUATION OF PIVMECILLINAM IN
ACUTE SIMPLE CYSTITIS : A COMPARATIVE STUDY
WITH AMOXICILLIN BY A RANDOMIZED DOUBLE-
BLIND TECHNIQUE

JOJI ISHIGAMI, TOSHIHIKO MITA and SABURO TANIKAZE
Kobe University School of Medicine

SHIGERU MIYAZAKI, SHUTA ONO and KOZO KAJINO
Osaka Medical College

KUNIHIRO KANEDA

Saiseikai Suita Hospital, Osaka

MASANAO OHNISHI

Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka

YASUTOSHI AKITA

Ohtsu Red Cross Hospital

MAMORU KURODA and KYUBEI HIROOKA

Kansai Rosai Hospital

KIYOTERU KURODA and TAKASHI HINENO

Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

HIROSHI SUEMITSU and SUSUMU TOMIOKA

Kobe Rosai Hospital

SANTARO OHNO

Shinko Hospital

SHINJI HARA

Hara Urological Clinic

KAZUNORI TERASOMA

Social Insurance Central Hospital of Kobe

KUNIHIKO TANAKA

Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital

KOJI HIKOSAKA

Nishiwaki City Hospital

HIROSHI SAITO

Himeji Red Cross Hospital

NORINOBU HAYASHI

Hayashi Clinic

HIROSHI MORIWAKI

Moriwaki Clinic

MINORU KOBAYASHI

Suma Red Cross Hospital

NOBUMASA KATAOKA and SHOJI UGA

Kobe Tokiwa College

In order to make clear the usefulness of pivmecillinam (if pivmecillinam is a valuable addition to the existing chemotherapeutic agents), a double-blind controlled study was carried out in acute simple cystitis on pivmecillinam and amoxicillin. The results of this comparative study were as follows :

1. Although the dosage of pivmecillinam was 1/5 that of amoxicillin, the global judgement and the judgement by the urologist in charge significantly favored pivmecillinam over amoxicillin. Especially, a greater number of excellent responses were obtained with pivmecillinam.
2. In judgement of usefulness, pivmecillinam was significantly superior to amoxicillin.
3. When judgen by symptoms, pivmecillinam was significantly superior to amoxicillin in improvement of

bacterial count and urinary frequency.

4. Pivmecillinam was effective for the infection due to amoxicillin-resistant *E. coli*.
5. Determination of MICs of the causative organisms before and after treatment revealed less development of resistance with pivmecillinam than amoxicillin.
6. Adverse reactions noted were less frequent with pivmecillinam than amoxicillin and no eruption was recognized with pivmecillinam.

The results indicate that pivmecillinam is more useful for therapy of acute simple cystitis than amoxicillin.