

複雑性尿路感染症に対するメリシンの治療効果 にかんする open study

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

桐山 奮夫・添田 朝樹

林 正健二・吉田 修

国立京都病院泌尿器科 (部長: 中川 清)

中 川 清

大阪日赤病院泌尿器科 (部長: 高橋 陽一)

高 橋 陽 一

北野病院泌尿器科 (部長: 中川 隆)

中 川 隆

京都市立病院泌尿器科 (部長: 久世 益治)

久 世 益 治

倉敷中央病院泌尿器科 (部長: 町田 修二)

町 田 修 二

豊岡中央病院泌尿器科 (部長: 田中 陽一)

田 中 陽 一

A CLINICAL STUDY ON PIVMECILLINAM TREATMENT FOR CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Tadao KIRIYAMA, Asaki SOEDA, Kenji RINSHO
and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Chairman: Prof. O. Yoshida, M. D.)*

Kiyoshi NAKAGAWA

From the Department of Urology, Kyoto National Hospital

Yoichi TAKAHASHI

From the Department of Urology, Osaka Red Cross Hospital

Takashi NAKAGAWA

From the Department of Urology, Kitano Hospital

Masuji KUZE

From the Department of Urology, Kyoto Municipal Hospital

Shuji MACHIDA

From the Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

Yoichi TANAKA

From the Department of Urology, Toyooka Central Hospital

An open study was performed in order to evaluate usefulness of pivmecillinam in treatment for chronic complicated urinary tract infections. Pivmecillinam was orally given to 108 patients

for 5 consecutive days in daily dosage of 300 to 400 mg a day. Thirty-eight of the 108 patients were excluded from the evaluation analysis by either of the following reasons:

- 1) Bacterial count less than 10^3 cells/ml.
- 2) Pyuria of less than 5 white blood cells/hpf.
- 3) *Pseudomonas aeruginosa* is considered causative.
- 4) Not fully documented protocols.

Percentage of response ('excellent' and 'good') in the 68 pivmecillinam-treated patients was 55.9% as to overall clinical response, 48.5% as to improvement or elimination of bacteriuria, and 54.1% as to pyuria. Improvement of the infection was observed in 29.4% of patients in whom a catheter was left indwelled, while in 64.7% of patients without indwelling catheter.

Bacteriologically, pivmecillinam was effective in 65.4% of patients with *E. coli* infection and 47.1% of patients with *Klebsiella* infection. Disc sensitivity test using Mast one-concentration disc (Mast Laboratories Ltd., Liverpool, England) showed that 70.7% of *E. coli* and 41.7% of *Klebsiella* were sensitive to pivmecillinam.

Adverse reactions were not encountered at all during a period of the study. All pivmecillinam-administered patients but 4 showed normal levels of laboratory examinations after the treatment. Slight decrease of red blood cell count in 1 patient, slight decrease of white blood cell count in 2, and slightly increased levels of GOT and GPT in 1 were noted.

はじめに

Pivmecillinam は, Lund ら¹⁾によって新しく開発された β -formamidino penicillanic acid 誘導体のなかで, 抗生物質として最適な mecillinam が経口吸収されにくいことから, pivaloyloxymethyl エステル化して吸収を容易にしたものである. この pivmecillinam 自体には抗菌活性はなく, 経口投与された後, 腸管壁内の非特異的エステラーゼによって加水分解を受け, mecillinam となって抗菌活性を発現する. mecillinam は, *E. coli*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌に抗菌活性を示し, ABPC と交叉耐性はないが, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp* には抗菌活性が弱い. この抗菌作用は殺菌的であり, ABPC と較べて β -lactamase 抵抗性が強いと考えられている.

pivmecillinam は, *E. coli* に対して強い抗菌活性を示すこと, 腎への臓器集中性および尿中への排泄の優れていること, 経口投与と薬剤であることなどから急性単純性尿路感染症の治療薬として最適な抗生物質の一つであると考えられるが, 今回われわれは, 複雑性尿路感染症における本剤の有用性を評価する目的で, UTI 研究会の薬効評価基準 (第2版) にのっとり, open study を実施した. その成績を集計, 解析した結果を報告する.

方 法

本試験は全研究施設共通の実施要綱によって行なわ

れた.

1. 参加研究施設

本試験は Table 1 にあるごとく, 京都大学医学部泌尿器科教室とその関連6病院, 計7施設の共同研究として行なった.

Table 1. 慢性複雑性尿路感染症に対するメリン錠の共同研究施設名 (京大グループ)

京 都 大 学	泌 尿 器 科
国立京都病院	"
京都市立病院	"
大阪赤十字病院	"
北野病院	"
公立豊岡病院	"
倉敷中央病院	"

2. 投与対象

1978年10月から1979年2月までの5ヵ月間に上記7施設で複雑性尿路感染症と診断された16歳以上の患者106例である. これらのうち, 試験薬剤投与前の尿細菌培養で, 生菌数が 10^4 /ml 以上, 検尿で沈査に白血球数が5個/1視野以上を有し, 起炎菌が緑膿菌または真菌類でないものを適応症例とし効果判定の対象とした. なお, 妊婦, 重症な肝および腎機能障害のある患者ならびに penicillin 系薬剤に過敏性のある患者, また本試験開始前に他剤の投薬で症状, 所見の改善を

示しつつある患者を除外した。UTI 薬効評価基準にしたがって複雑性尿路感染症の疾患病態群を第1群—膀胱内カテーテル留置症例，第2群—前立腺術後感染症(カテーテル抜去例)，第3群—その他の上部尿路感染症，第4群—その他の下部尿路感染症に群別した。なお，混合感染症例である第5群および第6群は症例数も少なく，混合感染菌の1つ以上の菌数がきわめて少数だったので単独感染症例として処理した。

3. 投与方法

pivmecillinam 1回100mg，1日3～4回計300～400mgの経口投与を5日間行なった。5日以内に明らかな治療効果があったとしても，原則として5日間の投与を継続することとした。ただし副作用が出現した場合には，ただちに投与を中止するものとした。

試験期間中，他の抗菌剤，尿路消毒剤および消炎剤は併用しないこととし，カテーテル留置症例において原則として洗浄は行なわないことにしたが，やむをえない場合には生理的食塩水を用いることとした。

4. 観察事項および検査項目

調査表を作成し，主治医が各項目について記載した。体温・自覚症状については投与前，投与3日目および投与6日目の状態を記載した。尿検査および尿の細菌学的検査は投与前および投与6日目に施行し，尿の採取は，男子では中間尿採取，女子およびカテーテル留置症例ではカテーテル採取によった。尿の細菌学的検査として定量培養，同定および1濃度ディスク法による感受性検査を行なった。

一般臨床検査としては，末梢血血液検査と血液生化

1) 自覚症状

頻尿，排尿痛……消失，軽快，不変の3段階で判定

2) 膿尿

正常化，改善，不変の3段階で判定

判定時膿尿 投薬前膿尿	⊘	⊚	5～29コ/hpf (+)	2～4コ/hpf (±)	0～1コ/hpf (-)
⊘	不変	不変	改 善	改 善	正 常 化
⊚	不変	不変	不 変	改 善	正 常 化
5～29コ/hpf(+)	不変	不変	不 変	不 変	正 常 化

⊘：無数(視野の1/2以上) ⊚：多数(視野の1/2～30コ/hpf)

3) 細菌尿

陰性化，減少，不変の3段階で判定

交代菌 原因菌	0	<10 ³ コ/ml	≥10 ³ コ/ml
0	陰 性 化	陰 性 化	菌 交 代
<10 ³ コ/ml	減 少	減 少	菌 交 代
≥10 ³ コ/ml	不 変	不 変	不 変

4) 総合臨床効果

膿尿と細菌尿の推移に基づき著効，有効，無効の3段階で判定

細菌尿	膿尿	正常化	改善	不変	細菌尿に対する効果
陰 性 化					/ (%)
減 少					/ (%)
菌 交 代					/ (%)
不 変					/ (%)
膿尿に対する効果	/	/	/	/	総合有効率 (%)

 著効
  有効
  無効

Fig. 1. 効果判定基準

学検査を投与前および投薬終了後72時間以内に行なった。また投与期間中自覚的副作用の発生にも十分注意を払った。

5. 効果の判定

効果の判定は、UTI 薬効評価基準（第2版）の慢性症における薬効評価基準にしたがった。すなわち、効果判定は、薬剤投与前および投与後の膿尿と細菌尿の消長から行ない、自覚症状は原則としてとりあげなかった。上記の膿尿および細菌尿の消長による判定基準は、Fig. 1 に示すごとくである。すなわち膿尿については、正常化、改善、不変の3段階に判定し、細菌尿については、陰性化、減少、不変の3段階で判定した。また、これら膿尿と細菌尿の推移の組合せに基づき、Fig. 1 のごとくに総合臨床効果を著効、有効、無効の3段階で判定した。

最後に主治医の使用経験から本剤の複雑性単路感染症に対する有用性について判定してもらった。

成 績

1. 除外および脱落例の検討

試験薬剤が投与された患者の総症例数は106例であり、このうち除外および脱落症例は38例となった。したがって効果判定の対象となった症例数は68例であった。除外症例の症例数およびその理由は、Table 2 に示すごとくで起炎菌が緑膿菌であった10症例および真菌であった1症例が相当した。脱落症例は27症例で、その理由は Table 2 に記すごとくで菌数または膿尿の不足によるものがそれぞれ13症例、3症例であった。別に検査または記載の不備など追跡不完全例が11症例あった。

なお、効果判定症例68症例の性別は、男子54例 女子14例であり、その平均年齢は65.8歳（24~90歳）であった。

Table 2. 症例数

総症例数	106例
効果判定症例数	68
除外症例数	11
(起炎菌が緑膿菌 10)	
" 真菌 1)	
脱落症例数	27
(菌数<10 ⁴ /ml 13)	
追跡不完全例 11	
膿尿≤4コ/hpf 3)	

2. 臨床効果

1) 総合臨床効果

適応症例68例について、UTI 薬効評価基準（第2版）に従って効果を判定した。著効が9例（13.2%）、有効が29例（42.6%）、無効が30例（45.1%）であった（Fig. 2）。著効および有効例を有効とする総合有効率は55.9%であった。

つぎに群別総合臨床効果をみると Table 3 のごとくなる。第1群、第2群、第3群および第4群の症例数は、それぞれ17、18、10 および23で、それぞれの構成率は25.0%、26.5%、14.7% および33.8%であった。それぞれの有効率は、29.4%、66.7%、80.0%および56.5%であった。

以上の症例をカテーテル留置群すなわち第1群と第2~4群からなるカテーテル非留置群にわけて、その効果を判定するとカテーテル留置群では有効率29.4%であった。一方非留置群の有効率64.7%はであった（Table 4）。

2) 細菌学的効果

i) 臨床分離起炎菌の感受性

Mast 1 濃度 ディスク (Mast Laboratories Ltd. Liverpool, England) による感受性試験成績は Table

細菌	正 常	改 善	不 変	細菌尿に対する効果
陰 性 化	9	11	7	27/68 (39.7%)
減 少	1	3	2	6/68 (8.8%)
菌 交 代	1	4	4	9/68 (13.2%)
不 変	0	1	25	26/68 (38.2%)
膿尿に対する効果	11/68 (16.2%)	19/68 (27.9%)	38/68 (55.9%)	総 症 例 68 例
著 効	9/68 (13.2%)			総 合 有 効 率
有 効	29/68 (42.6%)			
無 効	30/68 (45.1%)			

Fig 2. 慢性複雑性尿路感染症に対する総合臨床効果 (UT 基準による)

Table 3. 群別総合臨床効果

	症例数(%)	著効	有効	無効	有効率
第1群 (膀胱内カテーテル留置症例)	17 (25.0%)	1	4	12	5/17 (29.4%)
第2群 (前立腺術後感染症)	18 (26.5%)	2	10	6	12/18 (66.7%)
第3群 (その他の上部尿路感染症)	10 (14.7%)	4	4	2	8/10 (80.0%)
第4群 (その他の下部尿路感染症)	23 (33.8%)	4	9	10	13/23 (56.5%)
合計	68 (100%)	11	27	30	38/68 (55.9%)

Table 4. カテーテル留置別臨床効果

	カテーテル留置	
	有 (17例)	無 (51例)
著効	1 (5.9%)	10 (20.0%)
有効	4 (23.5%)	23 (45.1%)
無効	12 (70.6%)	18 (36.0%)
有効率	5/17 (29.4%)	33/51 (64.7%)

Table 5. 臨床分離病原菌の感受性

	株数	++	+	-
<i>E. coli</i>	41	11 (70.7%)	18	7
<i>Klebsiella</i>	24	5	5	13
<i>Pr. mirabilis</i>	10		3	2
<i>Pr. morgani</i>	6			6
<i>Pr. vulgaris</i>	1			1
<i>Pr. rettgeri</i>	1			1
<i>Enterobacter</i>	11	2	3	1
<i>Citrobacter</i>	4			1
計	98	18 (48.0%)	29	12

5のごとくである。これらの試験菌の多くは、本研究の対象となった患者から分離されたものであったが、1部には本シルーズに含まれていない尿路感染症患者から分離されたものもある。*E. coli* の70.7%、*Kleb-*

Table 6. 菌種別効果

菌種	総数	陰性化 ^{*1}	減少 ^{*2}	菌交代 ^総	有効率 (*1+*2)
<i>E. coli</i>	26	14	3	9	17/26 (65.4%)
<i>Klebsiella</i>	17	7	1	9	8/17 (47.1%)
<i>Enterobacter</i>	6	2		4	2/6 (33.3%)
<i>Citrobacter</i>	2			2	0/2
<i>Proteus mirabilis</i>	3			3	0/3
" <i>rettgeri</i>	2			2	0/2
<i>Serratia</i>	6	2	1	3	3/6 (50.0%)
その他	6	2	1	3	3/6 (50.0%)
合計	68	27	6	35	33/68 (48.5%)

siella の40%、*Enterobacter* の45.5%、*Proteus spp* の16.7%が感受性を示した。

ii) 細菌尿に対する効果

Fig. 3 に示すごとく、尿中細菌が陰性化した症例は27例(39.7%)、10³/ml以下に減少した症例は6例(8.8%)、この2者を有効とすると有効率は48.5%であった。さらに菌交代を起した症例9例(13.2%)を含めて有効とすると、これは61.8%となる。

iii) 起炎菌種別効果

つぎに起炎菌種別の治療効果を検討した。その成績(Table 6)は、上述のディスク法による感受性検査の結果と類似した成績であった。すすわら尿中細菌の陰性化および菌数の減少した症例を有効とすると、*E. coli* に対する有効率は65.4%、*Klebsiella* に対する有効率は47.1%、*Enterobacter* に対して有効は33.3%であり、*Citrobacter*、*Proteus spp* に対して有効だった症

Table 7. 菌交代症例の内訳 (9例)

E. Coli	→ Klebsiella	2例
Klebsiella	→ Pseudomonas	1
Enterobacter	→ "	2
Serratia	→ "	1
GNR	→ "	1
Citrobacter	→ Proteus	1
"	→ Flavobacterium	1

例はなかった。なお症例数が少ないが、Serratia に対して50.0%の有効率が示されたのが注目された。

vi) 菌交代症例の内訳

68例の効果判定症例のうち菌交代現象を起した症例は9例で、その細菌学的内訳は Table 7 に示した。本剤の耐性の Pseudomonas に菌交代したものが5例であった。なお、治療効果の少ない Citrobacter が本剤の投薬によって Proteus または Flavobacterium に菌交代した症例もあった。

3) 膿尿ならびに自覚症状に対する効果

i) 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果で薬物を評価すると正常化したもの11例 (16.2%)、改善したものの19例 (27.9%)、不変であったもの38例 (55.9%) であって、前2者を有効とすると有効率は44.9%であった (Fig. 3)。

ii) 自覚症状の推移

UTI 薬効評価基準によると、複雑性尿路感染症を

対象とするときには、自覚症状に対する効果については、原則として取り上げないことになっているが、排尿痛および頻尿について集計してみると、排尿痛の改善率は31例中21例 (67.7%)、頻尿の改善率は41例中18例 (43.9%) であった (Table 8)。

4) 主治医による有用性判定

投与前の症状、治療経過、治療効果、臨床検査成績の推移、副作用などを加味して、主治医が複雑性尿路感染症に対する治療剤として有用性がある否かを判定した。この結果、効果判定症例68例では37例 (54.4%) において有用性ありと判定された。群別の有用性判定では、第3群でもっとも高く70.0%、ついて第2群67.7%、第3群56.5%となり、第1群ではもっとも低く29.4%であった。なお除外または脱落症例12例における主治医の有用性判定では4例 (33.3%) に有用性ありと判定された (Table 9)。

5) 副作用についての検討

脱落例および除外例においても全例5日間の投薬をうけた。したがって全症例106例で副作用を検討した (Table 10)。その結果、認むべき副作用はなかった。末梢血液検査、血清生化学的検査などの臨床検査値の異常を示したのが、4例、5件にみられた。すなわち赤血球数の軽度減少が92例中1例、白血球の軽度減少が92例中2例、GOT の軽度上昇が88例中1例に、GPT の軽度上昇が76例中1例にみられた。しかしこ

Table 8. 自覚症状の推移

症例数	消 失 (#→-) (+→-)	軽 快 (#→+)	不 変 (#→#) (+→+)	改善率 (消失+軽快)
排 尿 痛 31	20	1	10	21/31 (67.7%)
頻 尿 41	12	6	23	18/41 (43.9%)

Table 9. 群別有用性判定

	有用性あり	有用性なし	判定できない	
第1群	5	12		5/17 (29.4%)
第2群	12	4	2	12/18 (67.7%)
第3群	7	2	1	7/10 (70.0%)
第4群	13	10		13/23 (56.5%)
合 計	37	28	3	37/68 (54.4%)

○有用性判定可能症例 65例 ……有用性あり 37例 (56.9%)

○参考

除外・脱落例のうち

有用性判定可能症例 12例 ……有用性あり 4例 (33.3%)

Table 10. 副作用

総症例数	106例
副作用症例数	0例
臨床検査異常例	4例 (5件)
赤血球 軽度減少	1/92
白血球 "	2/92
GOT 軽度上昇	1/88
GPT "	1/76

これらの異常値はいずれも正常範囲をわずかに越えるか、またはわずかに下まわる程度のものであった。さらにこれらの変化と薬剤の投与との関連性ははっきりしなかった。

考 察

pivmecillinam は、腸管壁内の非特異的エステラーゼによって加水分解をうけ、すべて活性型の mecillinam となって比較的速やかに吸収される¹⁰⁾こと、ABPC と異なって penicillin binding protein の protein 2 に結合し⁹⁾、 β -lactamase に対する親和性が低く⁷⁾、したがって ABPC 耐性 *E. coli* にも感受性があること⁸⁾、グラム陰性桿菌、とくに *E. coli* にきわめて強い抗菌作用⁷⁾を示し、その作用も殺菌的^{2,8)}であること、腎・肝への臓器集中性および尿中排泄が高いこと¹¹⁾、小型の経口的薬剤であることなどから、本剤は単純性尿路感染症治療薬と考えられるが、経静脈的投与後の補助的治療剤としての本剤の役割りを考慮に入れて、複雑性尿路感染症における薬効を評価した。

本剤のわが国における評価については、石神が集計し^{2,3)}、その成績を報告している。これによると単純性急性単路感染症255例での有効率は93.3%、単純性慢性尿路感染症32例の有効率は81.3%、複雑性急性尿路感染症9例では77.8%、複雑性慢性尿路感染症126例では45.1%の有効率であった。また起炎菌別効果では *E. coli* には93.8%、*Klebsiella pneumoniae* 42.4%、*Enterobacter* 75%、*Proteus* spp. 80.8%の有効率となっている。われわれの複雑性慢性単路感染症68例の成績では総合有効率55.9%とはほぼ同様の成績であったが、菌種別効果では *E. coli* 65.4%、*Klebsiella* 47.1%、*Enterobacter* 33.3%、*Proteus* spp. 0 と効果が落ちてきているのは、石神の集計では急性単純性尿路感染症症例を多数に含んでいるためと考えられる。

石神らの難治性複雑性尿路感染症102例を対象としたAMPCとの2重盲検法の成績⁴⁾は、総合有効率50.9%、膿尿の改善率41.5%、細菌尿の改善率49.0%、頻

尿の改善率61.9%、排尿痛の改善率66.7%ときわめて類似した成績であった。起炎菌別効果もほぼ同様であった。これらの成績はAMPCのそれを上まわるものであった。

現在まだ感受性検査用のディスクが発売されていないため、わが国ではディスク感受性検査の成績についての発表はない。Mast laboratories社のディスクを使用したわれわれの成績からみると、ディスク感受性検査の成績と臨床的效果とはよく一致するようである。

本剤はまた副作用の発現の少ない抗生剤として知られ、各種の副作用の発現は1.0~0.1%である。このシリーズ106例では見るべき副作用はなかった。ただ軽度ではあるが赤血球数、白血球数の軽度減少、GOT、GPTの軽度上昇が散見された。これは石神の集計^{2,4)}などにもみられるべきもので、もし長期にわたって連用するときには充分注意する必要がある。

ま と め

複雑性尿路感染症106例に Melysin® 300~400mg/day を5日間投薬し、その薬効を68例で評価した。総合有効率、細菌尿の改善率、膿尿の改善率はそれぞれ55.9%、48.5%、54.1%であった。9例の菌交代症がみられた。カテーテル留置例では29.4%、非留置例では64.7%の有効率であった。群別総合臨床効果は、第1群29.4%、第2群66.7%、第3群80.0%、第4群56.5%の有効率が得られた。菌種別には *E. coli* 65.4%、*Klebsiella* 47.1%の有効率であった。少数例ではあったが *Serratia* に対する有効率が50%であった。主治医による有用性判定では54.4%に有用性ありが認められた。

Mast 1 濃度ディスクによる感受性検査の結果では *E. coli* の70.7%が、*Klebsiella* の41.7%が感受性であった。この感受性分布は臨床効果と一致するものであった。

副作用は認められなかったが一般臨床検査値にわずかな変動が認められた。

Melysin の御提供を武田薬品工業株式会社より受けました。これを深謝します。

文 献

- 1) 畚野 剛・ほか：Mecillinam の体液濃度測定法。Chemotherapy, 25: 105~108, 1977.
- 2) 石神 襄次：わが国における Pivmecillinam の基礎的、臨床的研究のまとめ。Chemotherapy, 25: 1~11, 1977.
- 3) Ishigami, J. et al.: Clinical evaluation of pivmecillinam in intractable urinary-tract infections

- with complications. A comparative study with amoxicillin by a ranrandomized double-blind technique. *Jap. J. Antibiotics*, **30**: 928~939, 1977.
- 4) 石神囊次・ほか：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—。 *Chemotherapy*, **25**: 323~338, 1977.
 - 5) Lund, F. and Tybring, L.: 6a-Amidinopenicillanic acids—a new group of antibiotics. *Nature New Biology*, **236**: 135~137, 1972.
 - 6) 三田俊彦・ほか：尿路感染症に対する Pivmecillinam の基礎的, 臨床的研究。 *Chemotherapy*, **25**: 261~271, 1977.
 - 7) 中尾雅文・ほか：Mecillinam および Pivmecillinam の *in vitro* 抗菌作用について。 *Chemotherapy*, **25**: 61~86, 1977.
 - 8) 小此木研二・ほか：Mecillinam の *E. coli* に対する抗菌力 および β -lactamase に対する態度。 *Chemotherapy*, **25**: 94~99, 1977.
 - 9) Sprat, B. G.: Distinct penicillin binding proteins involved in the division, elongation, and shape of *Escherichia coli* K12. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**: 2999~3003, 1975.
 - 10) 山崎俊幸・ほか：Pivmecillinam の吸収, 排泄, 体内分布に関する研究。 *Chemotherapy*, **25**: 109~114, 1977.

(1979年5月18日迅速掲載受付)