

複雑性尿路感染症に対する Pivmecillinam の臨床的検討

小出 卓生¹⁾・園田 孝夫¹⁾・森田 勝²⁾・竹内 正文²⁾・矢野 久雄³⁾
 中村 隆幸⁴⁾・古武 敏彦⁴⁾・高杉 豊⁵⁾・新 武三⁵⁾・紺屋 博暉⁶⁾
 井口 正典⁷⁾・栗田 孝⁷⁾・島田憲次⁸⁾・生駒 文彦⁸⁾

CLINICAL STUDIES ON PIVMECILLINAM IN
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

Takuo KOIDE and Takao SONODA

From the Department of Urology, Osaka University School of Medicine

Masaru MORITA and Masafumi TAKEUCHI

From the Department of Urology, Ehime University Medical School

Hisao YANO

From the Department of Urology, Osaka Police Hospital

Takayuki NAKAMURA and Toshihiko KOTAKE

From the Department of Urology, the Center for Adult Disease, Osaka

Yutaka TAKASUGI and Takezo SHIN

From the Department of Urology, Osaka Prefectural Hospital

Hiroaki KONYA

From the Department of Urology, Osaka Rosai Hospital

Masanori IGUCHI and Takashi KURITA

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

Kenji SHIMADA and Fumihiko IKOMA

From the Department of Urology, Hyogo College of Medicine

Pivmecillinam (PMPC) was clinically evaluated in complicated urinary tract infections. The results obtained based on the criteria of UTI Committee were as follows.

1. PMPC was administered with the daily doses from 300 to 400 mg for 5 days in all 130 patients. Overall clinical efficacy was found to be excellent in 26 cases (20%), good in 45 (35%) and poor in 59 (45%). Effective ratio was 55%.

2. In the evaluation of the bacteriological effect, E. coli was eradicated in 38 of 53 cases (73%).

3. In 143 cases including the bacteriologically unevaluated cases, some side effect was recognized in 6 cases. But no severe side effects were observed except for the allergic reaction in one.

-
- 1) 大阪大学医学部泌尿器科学教室
 - 2) 愛媛大学医学部泌尿器科学教室
 - 3) 大阪警察病院泌尿器科
 - 4) 大阪府立成人病センター泌尿器科
 - 5) 大阪府立病院泌尿器科
 - 6) 大阪労災病院泌尿器科
 - 7) 近畿大学医学部泌尿器科学教室
 - 8) 兵庫医科大学泌尿器科学教室

pivmecillinam は1972年 Lund らにより開発された新しい経口合成ペニシリン剤で、化学構造のうえで6位の側鎖が従来の合成ペニシリンにみられる acyl 結合ではなく amidino 結合であるという特徴を有している¹⁾。pivmecillinam は経口投与後すみやかに吸収され、腸管壁内非特異的エステラーゼにより3位の pivaloyloxymethylester が加水分解されて mecillinam となり (Fig. 1) 抗菌作用を発揮する²⁾が、mecillinam の尿中排泄が良好なこと³⁾と、グラム陰性桿菌とりわけ大腸菌に対する強い抗菌力のゆえに本剤の尿路感染症に対する効果が期待されている。

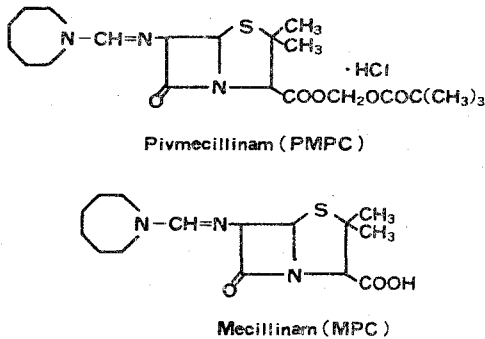


Fig. 1. Pivmecillinam (PMPC)と Mecillinam (MPC) の構造式

今回われわれは、尿路に何らかの基礎疾患を有する尿路感染症である複雑性尿路感染症に対する pivmecillinam の効果を検討したので報告する。

投与対象ならびに投与方法

投与対象は1978年7月から1979年1月までの間に、参加8機関の泌尿器科において、何らかの尿路基礎疾患に合併した尿路感染症(複雑性尿路感染症)と診断された16歳以上の外来および入院患者とし、膿尿 ≥ 10 ｺ/hpf. 尿細菌数 $\geq 10^4$ ｺ/ml のものとした。ただし起炎菌が緑膿菌のみの症例は除外した。

投与量は、複雑性尿路感染症に対する pivmecillinam (以下 PMPC と略す) の適当な投与量といわれる1日 300~400 mg³⁾ とし、1日3~4回分服とした。投与期間は5日間連続投与した。

判定方法

効果判定は、投与開始前と投与終了後24時間以内(不可能な場合はその翌日)の中間尿を採取し、UTI研究会の判定基準⁴⁾に準じ(1)膿尿、(2)細菌尿の2項目によりおこなった。その他に参考として、頻尿、排尿痛、発熱などの自覚症状を観察した。

(1)膿尿：400倍鏡検で視野の1/2以上(卅)、30 ｺ/hpf~視野の1/2未満(卍)、10~29 ｺ/hpf(+), 5~

9 ｺ/hpf(±), 0~4 ｺ/hpf(-)。効果は、正常化改善、不変の3段階とし、それぞれ投与後(-)のものを正常化、(卅)→(+), (±)と(卍)→(±)を改善、その他を不変とした。

(2)細菌尿：投与後起炎菌の消失をみたものを陰性化、 $<10^3$ ｺ/ml となったものを減少、 $\geq 10^3$ ｺ/ml を不変とし、起炎菌消失を認めるものの交代菌数 $\geq 10^3$ ｺ/ml のものを菌交代とした。

(3)総合効果：膿尿と細菌尿の判定結果により Table 1 に示す判定基準に拠った。

Table 1. 総合効果の判定基準

細菌尿 \ 膿尿	正常化	改善	不変
陰性化			
減少			
菌交代			
不変			

□ 著効 ▨ 有効 ▩ 無効

成 績

薬効評価の対象となりえた症例は130例を数え、年齢は17~79歳で男82名、女48名であった。症例の基礎疾患は上部尿路疾患32例(結石16例、膀胱尿管逆流8例、尿管狭窄4例、尿管腔瘻2例、尿管皮フ瘻2例)であり下部尿路疾患98例(腫瘍11例、結石6例、前立腺肥大症31例、膀胱頸部硬化症10例、神経因性膀胱35例、尿道狭窄5例)であった。これらのうちカテーテル留置中のものは、上部尿路疾患で9例、下部尿路疾患で21例の合計30例であった (Table 2)。なお副作用の検

Table 2. 症例の基礎疾患

I. 上部尿路疾患	
結石	16例
膀胱尿管逆流	8
尿管狭窄	4
尿管腔瘻	2
尿管皮膚瘻	2
計	32*
(*:うちカテーテル留置例・9)	
II. 下部尿路疾患	
腫瘍	11
結石	6
前立腺肥大症	31
膀胱頸部硬化症	10
神経因性膀胱	35
尿道狭窄	5
計	98**
(**:うちカテーテル留置例・21)	

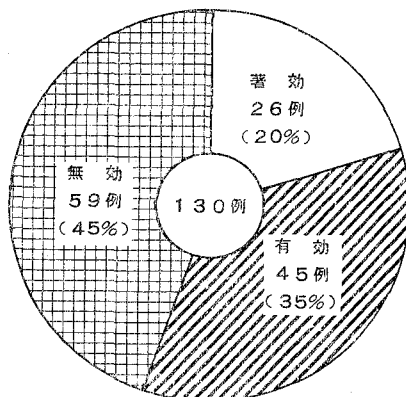
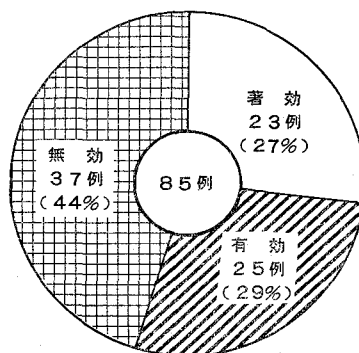


Fig. 2. 複雑性尿路感染症における PMPC の総合効果

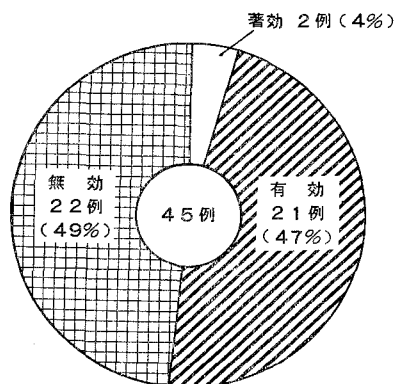


単独感染群に対する総合効果

討には、このほかに12例の除外症例と1例の脱落症例を加えた143例でおこなった。

1. 臨床効果

複雑性尿路感染症の多くは症状の推移が薬効と一致しないため症状は観察するにとどめ比較評価はおこなっていない。膿尿と細菌尿により判定した総合効果の検討では、130例中著効26例(20%)、有効45例(35%)、無効59例(45%)であり、総合有効率は55%であった(Fig. 2)。これを単独感染群と混合感染群別にみると、単独感染群85例中著効23例(27%)、有効25例(29%)、無効37例(44%)であり、混合感染群45例中著効2例(4%)、有効21例(47%)、無効22例(49%)と混合感染群で著効例は少ないが、総合有効率では、単独感染群で56%、混合感染群で51%であった(Fig. 3)。



混合感染群に対する総合効果

Fig. 3. 単独感染群と混合感染群別の総合効果

主治医判定による有用性については、130例中71例(55%)に有用性を認め、46例(35%)に有用性を認めず、13例(10%)で判定不能の結果をえた(Fig. 4)。この判定不能群には、多剤耐性菌から多剤感受性菌への菌交代を認めた症例などが含まれる。

起炎菌別にみた細菌尿に対する効果は混合感染も含めて検討した。起炎菌では大腸菌がもっとも多く52例を数え、消失38例(73%)、(うち陰性化32例(62%)、菌交代6例(11%))、存続14例(27%)、(うち減少2例(4%)、不変12例(23%))であった。その他症例数は少ないが、*Klebsiella* では12例中7例(58%)に消失、*Enterobacter* では6例中5例(84%)に消失、*Proteus mirabilis* では11例中6例(54%)に消失を認めた(Table 3)。

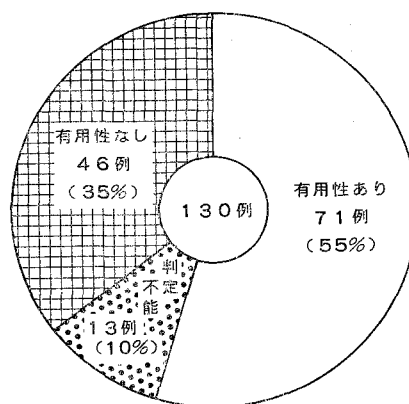


Fig. 4. 複雑性尿路感染症における PMPC の有用性 (主治医判定)

菌交代は130例中24例(18%)に認め、その詳細はTable 4に示した。

2. 副作用

除外および脱落症例を加えた143例のうち6例(4.2

Table 3. 起炎菌別効果

	消 失		存 続	
	陰性化	菌交代	減少	不変
E. coli	38/52 (73)		14/52 (27)	
	32/52 (62)	6/52 (11)	2/52 (4)	12/52 (23)
Klebsiella	7/12 (58)		5/12 (42)	
	4/12 (33)	3/12 (25)	—	5/12 (42)
Enterobacter	5/6 (84)		1/6 (17)	
	4/6 (67)	1/6 (17)	—	1/6 (17)
Pr. mirabilis	6/11 (54)		5/11 (46)	
	5/11 (45)	1/11 (9)	1/11 (9)	4/11 (36)

Table 4. 菌交代

起 炎 菌	交 代 菌	症例数
E. coli	Staphylococcus	1
E. coli	Streptococcus	5
E. coli	Pseudomonas	1
E. coli, Staphylococcus	Pseudomonas	1
E. coli, Proteus mirabilis	Klebsiella	1
E. coli, Proteus mirabilis	Pseudomonas	1
E. coli, Proteus vulgaris	Proteus mirabilis	1
E. coli, Proteus rettgeri	Pseudomonas	1
Klebsiella	Staphylococcus	1
Klebsiella	Streptococcus	1
Klebsiella	E. coli	1
Klebsiella	Enterobacter	2
Klebsiella	Citrobacter	1
Enterobacter	Staphylococcus	1
Enterobacter	Klebsiella	1
Proteus mirabilis	Streptococcus	1
Proteus rettgeri	Proteus vulgaris	1
Streptococcus	Pseudomonas	1
Streptococcus	Staphylococcus	1

Table 5. 副作用

	■	+	+
食思不振・嘔吐		1	1
下 痢			1
ね む け			1
発 疹	1		
肝機能障害			1

発現症例数 6例/143例 (4.2%)

注 (■ 投薬中止
+ 処置・継続
+ 無処置・継続)

%)に副作用を認めた (Table 5)。その内訳は、消化器症状が3例、眠気1例、発疹1例、軽度の肝機能検査値 (GOT) 異常1例であり、発疹例1例で投薬を中止した以外は投薬の継続は可能であった。また肝機能検査値の異常を示した症例は、69歳女性で投薬前すでに血清アルカリフォスファターゼ、LDH の異常をみており、PMPC による副作用と断定してよいかどうか疑わしい。これらの副作用は投薬終了後にいずれ

もすみやかに消失ないしは軽快した。

考 察

最近では尿路感染症の起炎菌は、大腸菌をはじめとするグラム陰性桿菌が主体であり、さらに種々の広域スペクトル抗生物質の多用により多剤耐性グラム陰性桿菌の出現が頻度を増している。この傾向は単純性尿路感染症よりも複雑性尿路感染症においてより顕著であり、新しいより有効より安全な抗生物質の開発が待たれている。最近開発された pivmecillinam はグラム陰性桿菌とくに大腸菌に強い抗菌力を有する合成ペニシリン剤であり、従来の ABPC との比較においても抗菌力に優っており、また経口投与しかも腸管からの吸収が良好なため従来のペニシリン剤よりはるかに少量の投与で充分な効果が得られ、尿中への mecillinam 排泄も良好である²⁾など尿路感染症の治療薬として大いに期待される。

われわれの PMPC の複雑性尿路感染症に対する臨床評価では、総合有効率55%と満足すべき結果を得ている。諸家の報告では PMPC の複雑性尿路感染症に対する効果は 50.5~64.7%⁵⁻⁷⁾程度であるが、対象症例の尿路通過障害の程度はさまざまであり、一概に数字のみの比較は問題であろう。われわれの検討では、8機関の症例を集計することにより疾患の偏りを避けるべく努力をした。また判定基準は、より客観的な評価を獲得するべく提案されている UTI 研究会の薬効評価基準に準じたが、複雑性尿路感染症の場合、菌陰性化をみたにもかかわらず膿尿の持続する症例があり、また多剤耐性菌から多剤感受性菌への菌交代が全菌交代症例24例中5例にみられる (Table 6) など、膿尿

Table 6. 多剤耐性菌から多剤感受性菌への菌交代症例

起 炎 菌	交 代 菌	症例数
E. coli	Strept. faecalis	3
Enterobacter	Strept. faecalis	1
Klebsiella	Staph. epidermidis	1

や菌交代の扱いについて判定方法にもなお少し検討の余地があると思われる。

起炎菌別効果に関しては、大腸菌で73%に菌消失を認めたが、石神ら⁶⁾も複雑性尿路感染症を対象に77.3%に菌消失を認めており、PMPCの大腸菌に対する強い抗菌力をうかがわせる。さらに症例は少ないが他の起炎菌についても、*Klebsiella*で58%、*Enterobacter*で84%、*Proteus mirabilis*で54%に菌消失を認めている。

複雑性尿路感染症の多くは、症状の推移が単期間の薬効とは一致しないため⁸⁾症状の評価はおこなわなかった。

他方、PMPCの投与期間について大多数の症例では5日間の投与で判定できるように思われるが、起炎菌が*Enterobacter*の1症例で5日間の投薬では効果認めず、さらに5日間計10日間の投与で菌陰性化を認めている。宿主の状態などの問題もあろうが興味深い点である。

副作用に関しては、1例でアレルギー性と思われる発疹を認め投薬を中止したが、他の5例では投薬の継続は可能であり、過敏症患者に対する投薬に慎重を期せば副作用は軽微である。肝機能検査値異常を示した1例については、投薬開始前に肝機能異常が疑われておりPMPCとの相関は明らかでない。

結 語

複雑性尿路感染症に対する pivmecillinam の臨床

効果を検討した。

1. 複雑性尿路感染症130例に、PMPC 1日300~400 mg, 5日間投与をおこなった結果、総合有効率で55%と良好な効果を認めた。

2. 起炎菌別効果では、大腸菌で菌消失率73%と非常に良好な結果を得た。また *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis* についても54~84%の菌消失率であった。

3. 膿尿や菌交代の薬効評価における問題点を考察した。

4. PMPCの副作用について検討した。

参 考 文 献

- 1) Lund, F. and Tybring, L.: *Nature New Biology*, **236**: 135, 1972.
- 2) Roholt, K., Nielsen, B. and Kristensen, E.: *Chemotherapy (Basel)*, **21**: 146, 1975.
- 3) 三田俊彦・ほか: *Chemotherapy*, **25**: 261, 1977.
- 4) 河田幸道: 第25回日本化学療法学会総会, 1977.
- 5) 西島高明: 近畿地区感染症懇話会 シンポジウム 1979.
- 6) 石神襄次・ほか: *Jap. J. Antibiotics*, **30**: 928, 1977.
- 7) 林 睦雄・ほか: *Chemotherapy*, **25**: 305, 1977.
- 8) 河田幸道・ほか: *日泌尿会誌*, **70**: 534, 1979.
(1979年8月14日迅速掲載受付)