泌尿紀要28巻5号
1982年5月

他種 penicillin 耐性 *E. coli* 起因慢性尿路感染症に対する pivmecillinam の臨床的検討

上二病院内科（主任：西澤芳男）
西　澤　芳　男

CLINICAL EXPERIENCE WITH PIVMECILLINAM IN PATIENTS WITH CHRONIC URINARY TRACT INFECTION INDUCED WITH *E. COLI* RESISTANT TO OTHER PENICILLIN

Yoshio NISHIZAWA
From the Department of Internal Medicine Ueni-Hospital
(Director: Yoshio Nishizawa)

Thirty patients (age range of 15 to 84 years with a mean of 62.3 years; 11 males, 19 females) with chronic urinary tract infection (chronic pyelonephritis and chronic cystitis), induced by various *Escherichia coli* resistant to other penicillins were orally given pivmecillinam at the daily dose of 200 to 800 mg for 4 to 14 days (mean 7.9 days). A positive therapeutic response was obtained after the administration of pivmecillinam in 83.3% of the patients.

The side effects noted were slight gastro-intestinal disturbances in 3 patients and a slight elevation of the serum GOT and/or GPT levels was seen in only 2 patients. In conclusion, pivmecillinam is a good oral penicillin in the treatment of patients with chronic urinary tract infection induced by E. coli resistant to various other penicillins.

Key words : Pivmecillinam, Clinical experience, Chronic UTI, Penicillin-resistant *E. coli* UTI,

緒　　言

pivmecillinam は Lunds[1] により1972年に開発された新合成 penicillin, mecillnam の pivaloyloxymethyl ester (Fig. 1) で6位側鎖が既存合成 penicillin のもつ acyl 結合と異なり amidino 結合を有している点に特徴が存在する経口合成 penicillin である．本剤は ampicillin より優れた抗菌力を有し，Gram 陽性菌より陰性に対し優れた抗菌力を有し[1~4]，*E. coli* のみならず *Klebsiella, Proteus mirablis* などにも有効である．特に *E. coli* に対する抗菌力は優れており，他種抗生物質に対し耐性を有する *E. coli* に対しても良好な抗菌力を有することが報告されている[2,3,5]．

今回，各種 penicillin 耐性 *E. coli* に起因する慢性尿路感染症30症例に対し pivmecillinam を投与し，その有効性に関し若干の知見をえたのでこれを報告する．

対象および投与方法

1）対　象

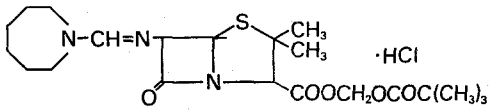
対象は1979年10月より1981年11月までの3年間に上二病院および豊中診療所に入院もしくは通院した他種 penicillin 抵抗性の尿路感染症30名で，効果判定可能症例は30例で，脱落例（follow up 不能例）は7例である．pivmecillinam 効果判定可能対象症例30例の総括は Table 1 にあげる．対象症例年齢は15～84歳で平均年齢62.3歳，男性11名，女性19名であった．Table 1 に示すごとく，基礎疾患として萎縮腎4例，尿酸結石（サンゴ状結石）1例，前立腺肥大8例，神経因性膀胱7例，多発性腎のう胞症1例，子宮癌術後 ^{60}Co 照射による膀胱上皮の萎縮1例，膀胱・尿管逆流現象1例である．また，慢性尿路感染症は慢性腎盂腎

Table 1. Summary of the subjects

Case No.	Age.	Sex.	Urinary tract infection	Basal disease	Complication	Penicillin used before pivmecillinam	Used Dose of pivmecillinam (mg/day)	Duration of administration (days)
1	29	F	Chronic pyelonephritis	I-contracted kidney	Chronic tonsillitis	AMPC, CBPC, SBPC, PEPC, ABPC, MCIPC, ACPC, IPAB-PC, PIPC.	800 mg	7
2	65	F	Chronic pyelonephritis	Bilateral contracted kidney	Hypertension Angina pectoris	AMPC, SBPC, PEPC.	400	5
3	49	M	Chronic pyelonephritis	Uric stone in I-kidney	Hypertension Gout	ACPC, AMBC, CBPC.	800	7
4	71	M	Chronic pyelonephritis	Prostatic hypertrophy	Hypertension	AMBC, CBPC, SBPC, PEPC, ABPC, PIPC.	800	10
5	77	F	Chronic pyelonephritis	Neurological bladder	Chronic sinusitis Liver cirrhosis	CBPC, ABPC, AMPC, SBPC, PIPC.	800	14
6	72	M	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	Rheumatic arthritis	SBPC, ABPC, CBPC, MCIPC, ACPC, PEPC.	400	5
7	65	M	Chronic pyelonephritis	Bilateral contracted kidney	(–)	PEPC, MCIPC, ACPC, CBPC, PIPC.	800	4
8	64	F	Chronic cystitis	Atropy of epithelial cells in urinary bladder after ^{60}Co irradiation	Uterus cancer (post operation)	CBPC, MCIPC, SBPC, ABPC, PEPC.	400	4
9	71	F	Chronic pyelonephritis	Neurological bladder	Emphysema	ABPC, AMPC, ACPC, PIPC.	800	8
10	81	M	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	(–)	ABPC, CBPC, AMPC, ACPC.	800	7
11	82	M	Chronic pyelonephritis	Prostatic hypertrophy	Old cardiac infarction Hypertension	ABPC, MCIPC, AMPC.	400	10
12	71	F	Chronic pyelonephritis	Neurological bladder	(–)	AMPC, MCIPC, SBPC, PIPC.	800	14
13	15	F	Chronic cystitis	(–)	Chronic tonsillitis	CBPC, MCIPC, ACPC.	400	4
14	67	F	Chronic pyelonephritis	Polycystic kidney	Old tbc	SBPC, ABPC, CBPC, AMPC, MCIPC.	400	4
15	39	F	Chronic pyelonephritis	(–)	Gall stone	SBPC, ACPC, AMPC.	400	5

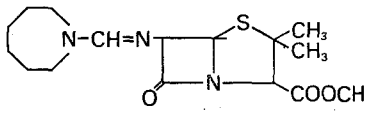
16	71	F	Chronic cystitis	(–)	Liver cirrhosis gastric ulcer	AMPC, ABPC, MCIPC, ACPC, PIPC.	400	7
17	46	F	Chronic pyelonephritis	Bilateral contracted kidney	Hypertension	AMPC, ABPC, MCIPC, ACPC, PIPC.	800	14
18	65	F	Chronic cystitis	Neurological bladder	Rheumatic arthritis	SBPC, CBPC, ABPC, MCIPC, ACPC.	400	7
19	37	F	Chronic cystitis	(–)	Liver cirrhosis	AMPC, SBPC, CBPC, ACPC, PIPC.	800	7
20	77	F	Chronic cystitis	Neurological bladder	Brain thrombosis	MCIPC, ABPC, CBPC, SBPC, AMPC, PIPC.	400	10
21	84	M	Chronic cystitis	Neurological bladder	Brain thrombosis	AMPC, ACPC, ABPC, SBPC, CBPC, PIPC.	400	14
22	67	F	Chronic cystitis	(–)	Diabetes mellitus	ACPC, AMPC.	200	4
23	24	F	Chronic cystitis	(–)	(–)	ACPC, AMPC.	200	4
24	80	F	Chronic cystitis	(–)	Chronic bronchitis	ACPC, AMPC, CBPC.	400	4
25	71	M	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	Cerebellal bleeding	ACPC, AMPC, CBPC, PIPC, SBPC, MCIPC, ABPC.	400	14
26	80	F	Chronic pyelonephritis	Neurological bladder	Arteriosclerosis Hypertension	ACPC, AMPC, PIPC.	800	10
27	77	M	Chronic pyelonephritis	Prostatic hypertrophy	Diabetes mellitus Hypertension	MCIPC, AMPC.	800	10
28	76	M	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	Hypertension Angina pectoris	AMPC, ACPC, ABPC.	400	7
29	77	M	Chronic pyelonephritis	Prostatic hypertrophy	Cerebellal bleeding	ABPC, CBPC, SBPC, MCIPC, PIPC.	400	7
30	18	F	Chronic pyelonephritis	BUR	(–)	ACPC, AMPC.	400	4

Pivmecillinam



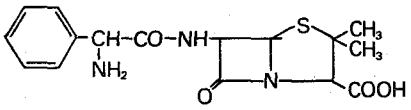
Chemical name; Pivaloyloxymethyl 6β-[(hexahydro-1H-azepin-1-yl)-methyleneamino]-penicillanate hydrochloride

Mecillinam



Chemical name; 6β-[(Hexahydro-1H-azepin-1-yl)-methyleneamino]-penicillanic acid

Ampicillin



Chemical name; Aminobenzyl-penicillin

Fig. 1 Comparison of the structure of Pivmecillinam, Mecillinam and Ampicillin

炎16例，慢性膀胱炎14例で，これら診断は腎盂造影，膀胱鏡，その他の生理的，映像的，放射能的，生化学的診断，および自，他覚所見より行なった．なお全症例中，カテーテル留置症例は6例で，尿道留置3例，尿管カテーテル3例である．

投与前，自，他覚上尿路感染症を有し，他感染症合併を否定でき，かつ投与前カテーテル採尿，もしくは中間尿採尿で，沈査中白血球数 >50/HPF を有し，細菌培養上 10^5 CFU/ml 以上の *E. coli* の存在をしめし，pivemecillinam 以外の抗生物質に耐性をしめすものを対象とした．

2）pivemecillinam 投与方法

pivemecillinam (50～200 mg) 投与方法は1回1～4錠 (50～200 mg) 1日4回投与を原則とした．(すなわち1日投与総量200～800 mg)，投与日数は Table 1 にしめした．平均投与日数は7.9日であった．

臨床効果判定基準

臨床効果判定基準は UTI 基準に準じておこなった[6]．薬効評価基準は膿尿と細菌尿からのみ判定し，主観の混入する，自，他覚所見は考慮に入れなかった．評価は著効，有効，無効の3段階とした．

Table 2 Overall clinical efficacy in 1st group

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	7	1	1	9 (64.3%)
Decreased	1			1 (7.1%)
Replaced		1	1	2 (14.3%)
Unchanged	1		1	2 (14.3%)
Efficacy on Pyuria	9 (64.3%)	2 (14.3%)	3 (21.4%)	Case total: 14
Excellent	7	(50.0%)	Overall effectiveness rate 11/14 (78.6%)	
Moderate	4	(28.6%)		
Poor	3	(21.4%)		

Table 3 Overall clinical efficacy in 2nd group

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	8	1	2	11 (68.8%)
Decreased	1			1 (6.3%)
Replaced		1		1 (6.3%)
Unchanged	1		2	3 (18.8%)
Efficacy on Pyuria	9 (56.2%)	3 (18.8%)	4 (25.0%)	Case total: 16
Excellent	8	(50.0%)	Overall effectiveness rate 13/16 (81.3%)	
Moderate	5	(31.3%)		
Poor	3	(18.8%)		

Table 4 Overall clinical efficacy in 3rd group

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5	1		6 (75.0%)
Decreased	1			1 (12.5%)
Replaced		1		1 (12.5%)
Unchanged				0 (0.0%)
Efficacy on Pyuria	6 (75.0%)	2 (25.0%)	0 (0%)	Case total: 8
Excellent	5	(62.5%)	Overall effectiveness rate	
Moderate	3	(37.5%)	8/8	(100%)
Poor	0	(0%)		

Table 5 Overall clinical efficacy in 4th group

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4	1	1	5 (71.4%)
Decreased		1		1 (14.3%)
Replaced				0 (0.0%)
Unchanged			1	1 (14.3%)
Efficacy on Pyuria	4 (57.1%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	Case total: 7
Excellent	4	(66.7%)	Overall effectiveness rate	
Moderate	2	(28.6%)	6/7	(85.7%)
Poor	1	(14.3%)		

副作用の検討は，症状に対する問診，臨床症状，一般検血，血液生化学検査（肝機能，腎機能検査を含む）についておこない，その方法は一般臨床検査法で用いられている方法にしたがいおこなった．なお，これら副作用の検討は pivemecillinam 投与前，投与期間中，投与終了5日目，1カ月後の4時点においておこなった．

臨 床 成 績

1）総合臨床効果

各種 penicillin 抵抗性 *E. coli* 起因尿路感染症をUTI 基準に準じて各群別の膿尿および細菌尿の効果を検討した．

a）第1群：慢性膀胱炎群

慢性膀胱炎に対する効果は，膿尿に対し正常化64.3%，改善14.3%，不変21.4%であった．細菌尿に対しては，菌陰性化64.3%，菌減少7.1%，菌交代14.3%，不変14.3%であった．以上の結果より第1群，すなわち，他種 penicillin 抵抗性 *E. coli* 起因性尿路感染症に対する pivmecillinam の臨床効果は14例中，著効7例（50.0%），有効4例（28.6%），無効3例（21.4%）であり総合臨床効果は78.6%であった（Table 2）．

a）第2群：慢性腎盂腎炎群

慢性腎盂腎炎群に対する効果は，膿尿に対し，正常化56.2%，改善18.8%，不変25.0%であった．細菌尿に対しては，菌陰性化68.8%，菌減少6.3%，菌交代6.3%，不変18.8%であった．以上より本群における臨床効果は著効8例（50.0%），有効5例（31.3%），無効3例（18.8%）であった．総合臨床効果は16例中13例が有効以上で81.3%であった（Table 3）．

c）第3群：前立腺肥大群

膿尿に対する効果は正常化75.0%，改善25.0%，不変0%であり，細菌尿に対する効果は陰性化75.0%，菌減少12.5%，菌交代12.5%，不変0%で，以上より本群では8例中著効5例62.5%，有効3例37.5%，無効0例0%であり，総合臨床効果は100%であった（Table 4）．

d）第4群：神経因性膀胱群

膿尿に対する効果は正常化57.1%，改善14.3%，不変14.3%であり，細菌尿に対する効果は菌陰性化71.4%，菌減少14.3%，菌交代0%，不変14.3%で，以上より本群では7例中著効4例66.7%，有効2例28.6%，

Table 6 Overall clinical efficacy in 5th group

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1		1	2 (33.3%)
Decreased	1			1 (16.7%)
Replaced		1		1 (16.7%)
Unchanged		1	1	2 (33.3%)
Efficacy on Pyuria	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	Case total: 6
Excellent	1	(16.7%)	Overall effectiveness rate	
Moderate	3	(50.0%)	4/6	(66.7%)
Poor	2	(33.3%)		

無効1例14.3%であり，総合臨床効果は85.7%であった (Table 5).

e）第5群：留置カテーテル群

本群においては膿尿に対し消失33.3%，減少33.3%，不変33.3%であり，細菌尿に対しては，菌消失33.3%，菌減少33.3%，菌交代16.7%，不変2%で，6例中著効1例16.7%，有効3例50%，無効2例33.3%であり，総合臨床効果は66.7%であった (Table 6).

2）菌交代現象

pivmecillinam 使用後菌交代現象の生じたものは3例で *Flavobacterium* 2例，*Candida* 2例，*Klebsiella aerogenes* 1例であった (Data not shown).

3）副　作　用

副作用に関する検討は症状に対する問診，臨床症状，一般検血，肝機能，胃機能検査を含む血液生化学検査でおこなったが2例において GOT, GPT の軽度上昇をみた他，悪心を3例，下痢を1例に認めた．その他の副作用はみとめられず，腎機能，一般検血には何ら影響をしめさなかった．

考　　察

他種 penicillin 製剤耐性 *E. coli* 起因慢性尿路感染症例に対し mecillinam の pivaloyloxymethyl ester である新合成経口 penicillin 製剤 pivmecillinam をもちいその有効性につき検討した．本剤はグラム陽性菌より陰性菌に対して優れた抗菌力を有することが報告されており[1~4] 特に *E. coli* に対して優れた抗菌性を有し，他種抗生物質耐性 *E. coli* に対しても有効であることが知られている[2,3,5]．pivmecillinam は，消化管よりの吸収がよく，各臓器への移行性も良好で同量では ampicillin より優れた治療効果を有し，その毒性も既存 penicillin に比し同等安全とされている．本剤は Fig. 2 にしめすごとく経口投与後腸粘膜内の esterase により3位の ester が加水分解をうけ mecillinam となり，抗菌力をしめす[1]．さらに作用機序上 peptidoglycan 合成阻害でなく細胞外膜に作用し抗菌性をしめすのではないかとされており[7~10]，Spratt[11,12] は penicillin binding protein 2 を特異的に阻害するとしており，Braun は lipoprotein 合成に必須である murein diaminopimeric acid の取り込みを mecillinam が阻害すると報告している[13]．以上述べた mecillinam の *E. coli* に対する抗菌作用機序の特異性を考慮すると，pivmecillinam が他性 penicillin に耐性を有する *E. coli* に対し，きわめて有効な総合臨床効果をしめしたという今回の報告は理解されよう．

pivmecillinam の *E. coli* 起因尿路感染症に対する報告はすでに多くなされており三田ら[14]は32例の *E. coli* 起因性急性膀胱炎において，pivmecillinam の投与が100%の有効性をしめすこと，熊沢ら[15] は急性および慢性尿路感染症起因 *E. coli* に対し pivmecillinam が82%の有効性をしめすこと，大井ら[16]は急性慢性膀胱炎起因 *E. coli* に対し95.7%の有効性を報告している．しかし他種 penicillin 耐性 *E. coli* による尿路感染症に

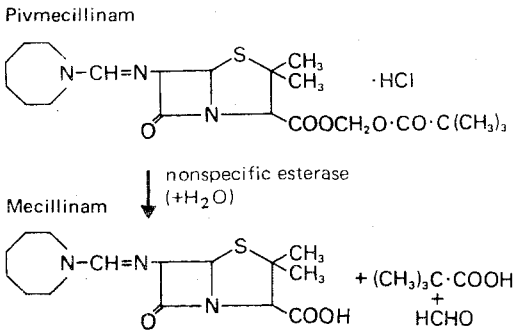


Fig. 2 Structure of Pivmecillinam and its transformation to Mecillinam

対して pivmecillinam の効果を検討した例は臨床例では乏しく，鈴木ら[17]が ABPC 耐性 *E. coli* 起因急性単純性膀胱炎4例に使用した報告がみられるにすぎず，その有効性は75%であった．今回えられた結果では他種 penicillin 抵抗性 *E. coli* 起因尿路感染症に対する pivmecillinam の有効性は慢性膀胱炎14例中11例（78.6%）（Table 2），慢性腎盂腎炎16例中13例（81.3%）であり，鈴木ら[17]の成績とよく一致する．しかし，鈴木ら[17]の症例が急性単純性膀胱炎のみをあつかっているのに対し，今回の結果は Table 1 にしめしたごとく基礎疾患を有する慢性反復性でしかも他種 penicillin 耐性の *E. coli* に起因する尿路感染症をあつかっており pivmecillinam が他種 penicillin 耐性 *E. coli* に起因する慢性尿路感染症に有効であることを強く示唆しているといえよう．しかも症例数も30例と多くこの点からも上述した pivmecillinam の有用性を裏付ける結果がえられたといえよう．事実尿路感染症を反復する基礎疾患である前立腺肥大，神経因性膀胱に対しそれぞれ pivmecillinam が他種 penicillin 耐性 *E. coli* に対しても8例中8例（100%）7例中6例（85.7%）に有効であったことはこの可能性をつよく裏付けるといえよう（Table 4, 5）．一方，留置カテーテル例では6例中4例（66.7%）にしか有効例でなかったという結果（Table 6）は留置カテーテル例では *E. coli* をはじめとする菌の侵入，繁殖がより生じやすく，このためやや有効性に乏しかったものと考えられる．

一方，本剤投与による菌交代現象も，著しくなく（3例のみ）かつ副作用の上からも，GOT, GPT の一過性軽度上昇（<50 U）が2例にみとめられたにすぎず，その他悪心3例，下痢1例のみしかみとめられなかった．

以上の結果より pivmecillinam は他種 penicillin 抵抗性 *E. coli* 起因慢性尿路感染症に対しきわめて有効な penicillin 製剤である可能性が示唆された．

結　　語

30名の他種 penicillin 耐性 *E. coli* 起因尿路感染症に対して pivmecillinam 200 mg～800 mg を4～14日投与した結果30例中25例（83.3%）に有効性を認めた．本報告は，他種 penicillin 耐性 *E. coli* 起因慢性尿路感染症に対して pivmecillinam の有効性を検討した最初の報告であり，かつ，本剤使用後の菌交代現象出現性の低いこと，副作用の点からも安全性の高いことをあわせて報告した．

文　　献

1) Lund F, Tybring L: 6*B*-Amidinopenicillanic acids-a new group of artibiotics. Nature (New Biol.) **236**: 135～137, 1972
2) Greenwood D, Brooks H, Gargan R, O'grady F: Activity of FL-1060, a new *B*-lactam antibiotic against urinary tract pathogens. J Clin Path **27**: 192～197, 1974
3) Tybring L: Mecillinam (FL-1060), a 6*B*-Amidino penicillanic acid derivative: In vitro evaluation. Antimicr Agents Chemoth **8**: 226～276, 1975
4) Tybring L, Melchior NH: Mecillinam (FL-1060) a 6*B*-Amidino-penicillanic and derivative: Bacterocidal action and synergy in vitro. Antimicr. Agents Chemoth **8**: 271～279, 1975
5) Greenwood D, O'Grady F: FL-1060: a new beta-lactam antibiotic with novel properties. J Clin Path **26**: 1～6, 1973
6) 大越正秋：UTI 薬効評価基準，第2報．1978
7) Matsuhashi S, Kamiryo T, Blumberg PM, Linnett P, Willonghby E, Stronminger L: Mechanism of action and development of resistance to a new amidinopenicillin. J Bact **117**: 578～587, 1974
8) Park JT, Burman L: FL-1060: a new penicillin with a unique mode of action: Biochem Biophys Res Commun **51**: 863～868, 1973
9) Hartmann R, Holtje JV, Schwara U: Targets of penicillin action in Escherichia coli: Nature **235**: 426～429, 1972
10) Greenwood D, O'Grady F: The two sites of penicillin action in Escherichia coli, J Infect Dis **128**: 791～794, 1973
11) Spratt BG: Distinct penicillin binding proteins involved in the devision, elongation and sharp of Escherichia coli K12, Proc Nat Acad Sd **72**: 2999～3003, 1975
12) Spratt BG and Pardee AB et al: Penicillin binding proteins and cell shape in E. coli. Nature **254**: 516～517, 1975
13) Braun V, Wolff H: Attachment of lipoprotein to murein (peptidoglycan) of Escherichia coli in the presence and absence of penicillin FL-1060. J Bact **123**: 888～897, 1975

14) 三田俊彦・谷風三郎・杉本正行・石神襄次：尿路感染症に対する Pivmecillinam の基礎的，臨床的研究．Chemotherapy **25**: 261～271, 1977

15) 熊沢浄一・稗田　定・百瀬俊郎：尿路感染症に対する Pivmecillinam の使用経験．Chemotherapy **25**: 305～309, 1977

16) 大井好忠・坂本日朗・川畠尚志・後藤俊弘・角田和之・池村紘一郎・岡本健一郎・陣内謙一・小畠道夫：尿路感染に対する Pivmecillinam の基礎的，臨床的検討．Chemotherapy **25**：317～322, 1977

17) 鈴木恵三・名出頼男・阿曽五月：尿路感染症に対する Pivmecillinam の基礎的，臨床的検討．Chemotherapy **25**：235～247, 1977

(1982年1月18日迅速掲載受付)