

わが国における Pivmecillinam (Melysin® 錠) の 臨床的研究のまとめ (その1)

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 石神襄次教授)

石 神 襄 次

SUMMARY OF CLINICAL STUDIES OF PIVMECILLINAM (MELYSIN® TABLETS) IN JAPAN —PART ONE—

Joji ISHIGAMI

From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. J. Ishigami)

Clinical studies of pivmecillinam was performed on 1767 patients with simple and complicated urinary-tract infections, receiving 150 to 400 mg pivmecillinam three or four times daily. Clinical effective rate was 71.5% on pyelonephritis and 87.1% on cystitis. Approximately 83% of all micro-organisms isolated in this patient category were of the *E. coli* and *Klebsiella*, most of which were sensitive to mecillinam, and the clinical treatment was successful. No serious side effects were observed in patients receiving pivmecillinam. Pivmecillinam was found effective with small doses and may be recommended as drug of first choice for simple urinary-tract infections.

抗生物質製剤の開発研究は、起炎菌の変貌とそれに対応する新製品への要求とともに、ますます盛んになってきている。泌尿器科領域においても、複雑性尿路感染症における *Pseudomonas*, *Serratia* に対して新しい注射用製剤が開発される。一方、*E. coli*, *Klebsiella* などの頻発する起炎菌に対して既存の ABPC, AMPC, CEX などの経口用剤の耐性化が問題となってきており、これらに対応した新経口用剤の開発も望まれている。

著者らは pivmecillinam の開発研究に参加し、その基礎的ならびに臨床的検討から pivmecillinam を評価し1976年6月の第24回日本化学療法学会総会において報告した。すなわち、

1. *E. coli* に対する効果がきわめて高い。また *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* にも効果がみられる。
2. 抗菌力、殺菌作用は菌量の影響をうける。
3. 形態学的にはフィラメント状にならず丸くぼうじゅんする。
4. 基礎的には他のペニシリン、セファロスポリンとの間に併用効果がある。
5. ABPC, AMPC 耐性例にも効果がみられる。

6. 本剤のおもなる適応は尿路感染症であり、特に単純性尿路感染症には1日150~200 mg の低い投与量で十分な効果がある。また経口投与で対処しうる複雑性尿路感染症でも1日300~400 mg 投与で有効である。このように本剤の特徴は従来の合成ペニシリン剤に比して投与量が少ないところにある。

7. 投与量が少ないため忍容性は良好で副作用は比較的少ない。

その後本剤は1979年4月に市販され全国の多数の施設の患者を対象に使用されている。著者らが本剤の開発段階において検討し確認しえた上記の特長が市販後においても phase IV study として広汎に検討されて、同様の結論がえられているかを調査することはきわめて大切であると思われる。今回、市販後 phase IV study として実施された1767例の尿路感染症などを対象とした pivmecillinam の有効性、安全性についての検討結果をここにまとめたので報告する。

I 試 験 方 法

本剤の尿路感染症に対する有効性、安全性を確認するため、必要な諸検査項目を記載した一定の記録用紙

Table 1. 背景要因の分布

Item	Categories	20	40	60	80	(%)	100	例 数
診療科	記載なし							20 1.1%
	内科							197 11.1
	消化器科							7 0.4
	外科							22 1.2
	産婦人科							475 26.9
	泌尿器科							1046 59.2
性	男							417 23.6
	女							1350 76.4
年齢	～19歳							33 1.9
	20～29							331 18.7
	30～39							330 18.7
	40～49							286 16.2
	50～59							282 16.0
	60～69							229 13.0
	70～79							221 12.5
	80～							55 3.1
薬剤過敏症	なし							1733 99.1
	あり							34 1.3
アレルギー体質	なし							1755 99.3
	あり							12 0.7
感染症	腎盂腎炎							162 9.2
	膀胱炎							1363 77.1
	その他の尿路疾患							231 13.1
	その他							11 0.6
尿路系の基礎疾患	なし							1340 75.8
	あり							427 24.2
カテーテルの有無	なし							1621 91.7
	あり							146 8.3

Item	Categories	20	40	60	80	(%)	100	例 数
一回投与量	50mg							1271 71.9%
	100							478 27.1
	150							1 0.1
	200							17 1.0
一日投与回数	～2回							17 1.0
	3							1183 66.9
	4							563 31.9
	5～							4 0.2
一日投与量	100mg							6 0.3
	150							851 48.2
	200							428 24.2
	250～300							330 18.7
	350～400							130 7.4
	450～							22 1.2
実投与期間	～3日							258 14.6
	4～5							458 25.9
	6～7							485 27.4
	8～9							445 25.2
	15～30							107 6.1
	31～							14 0.8
総投与量	～600mg							368 20.8
	650～1000							270 15.3
	1050～1400							399 22.6
	1450～2800							535 30.3
	2850～6000							169 9.6
	6050～							26 1.5

により全国病院、診療機関を対象に本治験を実施した。

投与対象は膀胱炎、腎盂腎炎などの尿路感染症とし、既往にペニシリン系薬剤に対する過敏症をおこしたことがある患者は除外するよう依頼した。

投与量、投与法は尿路に基礎疾患のない尿路感染症には1回 50 mg を1日3～4回、尿路に機能的、器質的基礎疾患のある尿路感染症には1回 100 mg を1日3～4回の経口投与を原則とした。投与期間は症状などの経過から主治医の判断により決めることとした。また効果判定は自覚症状、細菌尿、膿尿などの推移から主治医の基準により判定した。

Ⅱ 結 果

1978年6月以降、1980年4月までに全国約165施設から報告を得た。これら全症例について各症例ごとに内容を検討し感染症名、投与量、投与期間など主要項目の記載のない症例をのぞき、1767例について集計解析を行なった。

1. 症例の背景要因

集計対象1767例の背景要因の分布を Table 1 に示す。対象症例のうち、1046例が泌尿器科、475例が産婦人科の症例であり、全体の86.1%を占めた。年齢は7歳から92歳までの男性417例、女性1350例であり、20代から70代の各年齢層にまで均一に分布している。

感染症は11例を除く1756例が尿路感染症であり、その内訳は膀胱炎が1363例、腎盂腎炎162例、その他の尿路感染症231例であった。これら尿路感染症のうち尿路に基礎疾患を有する症例は427例(24.3%)であり、カテーテル留置の症例は146例(8.3%)であった。

投与量は1回50ないし100 mg、1日3ないし4回で全体の98%以上を占め、1日投与量は150 mg が851例(48.2%)と最も多く、ついで200 mg 428例、250～300 mg 330例、350～400 mg 130例であり200 mg までで全体の72.7%、400 mg までで98.8%を占めている。

投与期間は3日以内が258例(14.6%)、4～5日が458例(25.9%)、6～7日が485例(27.4%)、8～14日が445例(25.2%)であり、1週間以内の投与が全体の67.9%であった (Table 1)。

2. 臨床効果

主治医により効果判定のされた1689例の結果は、Table 2 に示すごとく、著効802例、有効564例であり、著効率47.5%、有効以上の有効率(以下有効率とする)は80.9%であった。

尿路以外の感染症11例を除いた尿路感染症に対するメリシン錠の効果は、1678例中著効802例、有効562例で有効率81.3%であり、さらに疾患別に分けると、膀胱炎は1302例中著効705例、有効429例で有効率87.1%、腎盂腎炎は162例中著効55例、有効58例で有効率71.5%であった (Table 2)。

また臨床効果を性、年齢、尿路系の基礎疾患の有無、1日投与量、投与期間で層別した結果を Table 3 に示す。

男性および高齢者の層、尿路系に基礎疾患の有る層、カテーテル留置の層で有効率が劣ること、さらに1日投与量別および投与期間別にみると投与量、投与期間の増加とともに有効率の劣る傾向が認められた (Table 3)。

また尿中細菌の分離できた症例のうち比較的分離頻

Table 2. 疾患別臨床効果

疾患名	臨床効果	著効	有効	やや有効	無効	合計	20	40	60	80	(%)
尿路感染症	腎盂腎炎	55 34.8%	58 36.7%	18 11.4%	27 17.1%	158					
	膀胱炎	705 54.1%	429 32.9%	65 5.0%	103 7.9%	1302					
	その他の尿路感染症	42 19.3%	75 34.4%	12 5.5%	89 40.8%	218					
	小計	802 47.8%	562 33.5%	95 5.7%	219 13.1%	1678					
その他の感染症			2 18.2%	2 18.2%	7 63.6%	11					
合計		802 47.5%	564 33.4%	97 5.7%	226 13.4%	1689					

■ 著効 ▨ 有効 ▩ やや有効 □ 無効

Table 3. 背景要因別臨床効果

●性

	著 効	有 効	やや有効	無 効	合 計	20	40	60	80	100 (%)
男	85 21.6%	131 33.2%	44 11.2%	134 34.0%	394					
女	717 55.4%	433 33.4%	53 4.1%	92 7.1%	1295					

Mann-Whitney Test

Zo=14.915**

**: P<0.01

*: P<0.05

△: P<0.1

NS: Not Significant

●年齢

	著 効	有 効	やや有効	無 効	合 計	20	40	60	80	100 (%)
19歳以下	15 46.9%	10 31.3%	3 9.4%	4 12.5%	32					
20~29	189 59.1%	112 35.0%	5 1.6%	14 4.4%	320					
30~39	184 58.0%	106 33.4%	10 3.2%	17 5.4%	317					
40~49	136 50.0%	94 34.6%	13 4.8%	29 10.7%	272					
50~59	129 47.6%	84 31.0%	17 6.3%	41 15.1%	271					
60~69	74 33.9%	80 36.7%	22 10.1%	42 19.3%	218					
70~79	63 30.1%	63 30.1%	24 11.5%	59 28.2%	209					
80~	12 24.0%	15 30.0%	3 6.0%	20 40.0%	50					

Kruskal-Wallis Test

H=140.363**

●尿路系の基礎疾患

	著 効	有 効	やや有効	無 効	合 計	20	40	60	80	100 (%)
なし	721 56.0%	443 34.4%	50 3.9%	73 5.7%	1287					
あり	77 19.5%	121 30.6%	45 11.4%	152 38.5%	395					

Mann-Whitney Test

Zo=16.824**

●カテーテル留置の有無

	著 効	有 効	やや有効	無 効	合 計	20	40	60	80	100 (%)
なし	788 50.7%	529 34.0%	85 5.5%	152 9.8%	1554					
あり	14 10.4%	35 25.9%	12 8.9%	74 54.8%	135					

Mann-Whitney Test

Zo=12.577**

●投与期間

	著 効	有 効	やや有効	無 効	合 計	20	40	60	80	(%)
3日以下	137 55.9%	85 34.7%	5 2.0%	18 7.3%	245					
4～5	210 49.0%	140 32.6%	19 4.4%	60 14.0%	429					
6～7	240 51.6%	135 29.0%	23 4.9%	67 14.4%	465					
8～14	171 39.9%	160 37.3%	36 8.4%	62 14.5%	429					
15～30	39 36.4%	41 38.3%	11 10.3%	16 15.0%	107					
31～	5 35.7%	3 21.4%	3 21.4%	3 21.4%	14					

Kruskal-Wallis Test H=30.096**

●1日投与量

	著 効	有 効	やや有効	無 効	合 計	20406080100 (%)				
150mg	478 57.3%	284 34.1%	23 2.8%	49 5.9%	834					
200	208 51.6%	142 35.2%	27 6.7%	26 6.5%	403					
250～300	82 26.7%	104 33.9%	33 10.7%	88 28.7%	307					
350～400	31 25.2%	25 20.3%	10 8.1%	57 46.3%	123					
450mg以上	2 10.0%	8 40.0%	4 20.0%	6 30.0%	20					

Kruskal-Wallis Test H=220.325**

Table 4. 分離菌別臨床効果

分離菌名	臨床効果	著 効	有 効	やや有効	無 効	合 計	20	40	60	80	(%)
S. aureus		12 57.1%	4 21.8%	2 9.5%	3 14.3%	21					
S. epidermidis		33 66.0%	15 30.0%		2 4.0%	50					
E. coli		503 60.0%	260 31.0%	26 3.1%	49 5.8%	838					
Klebsiella		20 35.7%	15 26.8%	5 8.9%	16 28.6%	56					
Enterobacter		12 57.1%	2 9.5%	2 9.5%	5 23.8%	21					
Proteus		13 28.3%	15 32.6%	6 13.0%	12 26.1%	46					
P. aeruginosa		5 9.8%	11 21.6%	6 11.8%	29 56.9%	51					

頻度の多かった細菌について、その臨床効果を検討したのが Table 4 である。特に分離頻度の多かった *E. coli* に対する臨床効果は 838 例中著効 503 例、有効 260 例、すなわち著効率 60.0% 有効率 91.1% であった (Table 4)。

3. 副作用

副作用の発現頻度および発現した副作用の内容を Table 5 に示す。

副作用の発現頻度は 1767 例中 56 例 (3.2%) に認められた。また副作用発現例 56 例延 79 件の内容は胃腸症状が 34 例 43 件 (1.9%)、肝機能検査異常 9 例 17 件 (0.5%)、過敏症 8 例 10 件 (0.5%)、血液検査異常 1 例 2 件 (0.1%)、その他 7 例 7 件 (0.4%) であった。

メリシン錠投与により発現する副作用の半数以上が胃腸症状であり、過敏症、肝機能検査異常、血液検査

異常などの発現は非常に低率であった。なお、これら副作用はいずれも重篤なものではなかった。

さらに副作用発現に影響を与える可能性のある諸項目について副作用発現頻度を比較したのが Table 6 である。薬剤過敏、アレルギー体質の症例および腎盂腎炎の症例に副作用発現率が多少高まる傾向にあったが、性別、年齢別、基礎疾患の有無別において発現頻度に差は認められなかった。また 1 日投与量別にみると、150 mg までの投与例での副作用発現率は 2.7%、200 mg で 3.7%、250~300 mg で 3.9%、350~400 mg で 3.8%、450 mg 以上では 0% と投与量の増加につれて発現頻度が多くなることはなかった。

さらに投与期間別にみると 7 日以内の投与での副作用発現率は 2.9%、8~14 日投与では 3.1%、15 日以上投与では 5.8% と投与期間の増加について発現率がわずかに高くなる傾向にあったが有意の差は認められず 15 日以上投与での副作用発現率も 5.8% と低率であった (Table 6)。

Table 5. 副作用の種類と発現頻度

副作用		発現件数	(発現率)
血液検査異常	赤血球減少	1(0.05)	1例 2件 (0.1%)
	ヘモグロビン減少	1(0.05)	
肝機能検査異常	GOT上昇	8(0.45)	9例 17件 (0.5%)
	GPT上昇	6(0.33)	
	AL-P上昇	2(0.1)	
	LDH上昇	1(0.05)	
過敏症	発疹	5(0.28)	8例 10件 (0.5%)
	掻痒	1(0.05)	
	冷汗	1(0.05)	
	心悸亢進	2(0.1)	
	浮腫	1(0.05)	
胃腸症状	悪心	10(0.5)	34例 43件 (1.9%)
	嘔吐	2(0.1)	
	食欲不振	6(0.33)	
	消化不良	2(0.1)	
	腹痛	13(0.73)	
	腹部膨満	1(0.05)	
	下痢	4(0.2)	
	軟便	1(0.05)	
	便秘	1(0.05)	
その他	胃痛	2(0.1)	7例 7件 (0.4%)
	倦怠感	1(0.05)	
	口内苦味感	1(0.05)	
	しびれ感	1(0.05)	
	外陰部掻痒	2(0.1)	
症例数		1767例	
副作用発現症例数		56例	
副作用発現件数		79例	
副作用発現症例率		3.2%	

III 考 察

メリシン錠のわが国における評価についてはすでに著者がその成績を報告している。今回はメリシン錠市販後における調査として本剤の尿路感染症に対する有効性はもとより特に安全性を多数例で確認するため全国病院診療機関の協力のもとに本治験を実施した。

有効性についてみると、尿路感染症 1678 例に対するメリシン錠の有効率は 81.3% であり、うち尿路系に基礎疾患のない単純性尿路感染症に対する有効率は 90.4%、基礎疾患を有する複雑性尿路感染症に対する有効率は 50.1% であった。これらの成績はすでに著者が報告した成績とほぼ同様であった。またこれら効果を層別すると性別では男性より女性に良好な成績を示しているが、これは女性に単純性膀胱炎の占める率が高いためと考えられる。

さらに、カテーテル留置の有無および投与量、投与期間別にみるとカテーテル留置の症例および投与量、投与期間の増加にともない効果が多少劣る傾向が認められたが、カテーテル留置、多量投与、長期投与を必要とする症例には複雑性の尿路感染症が多いためと考えられる。また、分離菌別に臨床効果をみると尿路感染で分離頻度の高い *E. coli* に対し 91.1% ときわめて高い効果が認められた。これは本剤の特徴の 1 つでもあり、著者らがすでに報告した結果ともよく一致している。

副作用は胃腸症状がそのおもなものであり、発現頻度は 1767 例中 56 例 3.2% とこれまでの報告と同様非常

Table 6. 背景要因別副作用発現頻度

●性

	あり	なし	合計	20	40	60	80	(%) 100
男	7 1.7%	410 98.3%	417					
女	49 3.6%	1301 96.4%	1350					

Chi-Square Test $\chi^2=3.341^{**}$

●年齢

副作用	あり	なし	合計	20	40	60	80	(%) 100
～19歳	0 0.0%	33 100.0%	33					
20～29	14 4.2%	317 95.8%	331					
30～39	8 2.4%	322 97.6%	330					
40～49	9 3.1%	277 96.9%	286					
50～59	10 3.5%	272 96.5%	282					
60～69	8 3.5%	221 96.5%	229					
70～79	6 2.7%	215 97.3%	221					
80～	1 1.8%	54 98.2%	55					

Chi-Square Test $\chi^2=3.575^{NS}$

●薬剤過敏症

	あり	なし	合計	20	40	60	80	(%) 100
なし	53 3.1%	1680 96.9%	1733					
あり	3 8.8%	31 91.2%	34					

Chi-Square Test $\chi^2=1.977^{NS}$

●アレルギー体質

	あり	なし	合計	20	40	60	80	(%) 100
なし	55 3.1%	1700 96.9%	1755					
あり	1 8.3%	11 91.7%	12					

Chi-Square Test $\chi^2=0.039^{NS}$

●感染症

副作用	あり	なし	合計	20	40	60	80	(%) 100
腎盂腎炎	12 7.4%	150 92.6%	162					
膀胱炎	41 3.0%	1322 97.0%	1363					
その他の 尿路疾患	3 1.3%	228 98.7%	231					
その他	0 0.0%	11 100.0%	11					

Chi-Square Test $\chi^2=12.591^{**}$

●尿路系の基礎疾患

副作用	あり	なし	合計	20	40	60	80	(%) 100
あり	43 3.2%	1297 96.8%	1340					
なし	13 3.0%	414 97.0%	427					

Chi-Square Test $\chi^2=0.0001^{NS}$

●1日投与量

副作用	あり	なし	合計	20	40	60	80	(%) 100
～150mg	22 2.6%	835 97.4%	857					
200	16 3.7%	412 96.3%	428					
250～300	13 3.9%	317 96.1%	330					
350～400	5 3.8%	125 96.2%	130					
450～	0 0.0%	22 100.0%	22					

Chi-Square Test $\chi^2=3.020^{NS}$

●投与期間

副作用	あり	なし	合計	20	40	60	80	(%) 100
～3日	11 4.3%	247 95.7%	258					
4～5	12 2.6%	446 97.4%	458					
6～7	12 2.5%	473 97.5%	485					
8～14	14 3.1%	431 96.9%	445					
15～30	7 6.5%	100 93.5%	107					
31～	0 0.0%	14 100.0%	14					

Chi-Square Test $\chi^2=6.646^{NS}$

に低率であり、重篤な副作用もないことを考えると本剤は非常に安全な薬剤と考えられる。

IV 結 語

1) メリシン錠は単純性尿路感染症に対してすぐれた薬剤であり、経口投与が可能な複雑性尿路感染症に対しても、かなりの治療効果を示した。

2) 起炎菌が *E. coli* と考えられる尿路感染症には第1選択剤として使用可能である。

3) 1日量が最高でも 400 mg (8錠) と少ない投与量で治療が可能のため、その副作用はきわめて軽微であった。

pivmecillinam (Melysin® 錠) の検討に際してご協力をいただきました多数の研究施設に対して深謝致します。