

内科領域における急性単純性膀胱炎に対する Pivmecillinam (メリシン®錠) の臨床効果

名古屋市立大学第一内科学教室

山 本 俊 幸
武 内 俊 彦

CLINICAL EFFECT OF PIVMECILLINAM (MELYSIN® TABS.) ON ACUTE SIMPLE CYSTITIS IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

Toshiyuki YAMAMOTO and Toshihiko TAKEUCHI

From the First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, Medical School, Nagoya

Efficacy and safety of pivmecillinam on acute simple cystitis in the field of internal medicine was evaluated according to 'Criteria for Clinical Evaluation in Urinary Tract Infection' recommended by The Japan Society of Chemotherapy. 200 mg of pivmecillinam was administered daily for 3 to 4 days in principle to 76 cases. Among the 76 cases, efficacy evaluation was made in 41 cases according to the criteria while adverse reactions were evaluated in all the 76 cases.

(1) Effective rate on pain on urination, pyuria and bacteriuria was 97.6%, 90.3% and 82.9%, respectively. Overall clinical efficacy rate by the aforementioned criteria was 97.6%.

(2) Regarding causative organisms, *E. coli* isolated in 68.8% cases and eradication rate was 81.8%. 13 strains of ABPC-resistant *E. coli* were isolated and 11 strains out of them were eradicated.

(3) Side effects were observed in 3 cases (3.9%) and the abnormal changes of laboratory findings were observed in 8 cases (10.5%), all of which were, however, mild ones.

Thus, pivmecillinam seems to be useful agent for treatment of acute simple cystitis.

は じ め に

pivmecillinam (メリシン®錠) は、1972年 Lundら¹⁾によるデンマーク Leo 社研究所にて開発された経口用合成ペニシリン剤である。本剤は 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特徴である。また、本剤はそれ自体は抗菌作用を示さないが、経口投与後腸管で吸収される際に腸管内の非特異的エステラーゼによって 3 位の pivaloyloxymethylester が加水分解されて mecillinam となり、これが強力な抗菌活性を発揮するといわれている。

本剤の基礎的検討の結果は第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、つぎのような特長があげられた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、とくに、*E. coli* に対する抗菌力がきわめて強く、ABPC、AMPC 耐性 *E. coli* にも抗菌力を示し、従来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) 経口投与後消化管からの吸収は良好で、6 時間までに mecillinam として 45~50% が尿中に排泄される。

4) 一般臨床試験成績では、1 日 150~200 mg の投与で単純性尿路感染症に優れた臨床効果が得られた。

5) 少数例で赤血球減少傾向、GOT、GPT 上昇などの臨床検査値の異常が報告されているが、他の副作用は少ない。なお、小型の錠剤であり服用しやすい。

今回、われわれは以上のような特徴をもつ pivme-

cillinam について内科領域における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名古屋市立大学医学部第一内科学教室関連病院15施設において, UTI 薬効評価基準^{3,4)}に従って検討した成績について報告する。

実 施 方 法

1. 参画施設

- (1) 名古屋市立大学 武内俊彦 山本俊幸
加藤政仁 森 幸三
- (2) 員 弁 厚 生 病 院 岡 戸 洪 太
- (3) 刈谷トヨタ病院 鈴木貞輔 横山善文
- (4) 県立尾張病院 飯田 稔
- (5) 県立多治見病院 岸川基明 後藤和夫
- (6) 厚生連足助病院 祖父江吉助 鋤柄 宏
- (7) 厚生連知多厚生病院 山田 恭一
- (8) 厚生連尾西病院 永原 敏二
- (9) 国立療養所恵那病院 伊藤 朋文 日栄康樹
- (10) 城 西 病 院 小 塚 正 雄 花 木 英 和
- (11) 東 海 通 信 病 院 後 藤 幸 夫 小 沼 賢
- (12) 名古屋市厚生院 宮 治 眞 永 坂 博 彦
- (13) 名古屋通信病院 杉村宗昭
- (14) 東 市 民 病 院 北 浦 三 郎 南 条 邦 夫
加藤 錠一
- (15) 緑 市 民 病 院 加 藤 実 太 田 義 治

2. 実施期間および対象

実施期間は1978年9月より1979年12月までとし, 対象は尿路に基礎疾患のない急性膀胱炎患者とし, 下記の条件をすべて満足するものとした。

- ① 年齢・性: 16~69歳の成人, 性別不問
- ② 自覚症状として排尿痛を有するもの
- ③ 発症日より2週間以内のもの
- ④ 膿尿: 投与前膿尿(白血球数)
10 個/每視野以上 (400倍)
- ⑤ 菌数: 投与前生菌数
10⁴個/ml 以上

ただし, 既往にペニシリン系薬剤に対する過敏症のある患者および著しい肝・腎機能障害を有する患者は対象から除外した。

3. 投与量, 投与方法および投与期間

1回1錠 50 mg を1日4回 毎食後3回と就寝前に1回経口投与し, 投与期間は原則として3日間(または4日間)とした。以後必要に応じ3~4日間継続投与してもよいことにしたが, 判定は3~4日分投与終了後48時間以内に行なうこととした。また, 投与期間中は他の抗生物質あるいは抗菌化学療法剤の併用は禁

止した。

4. 観察および検査項目

(1) 排尿痛

きわめて強い(卅), 明らかに病的(卅), 軽度(+), なし(-)

(2) 膿尿

400倍で鏡検し, 視野の1/2以上(卅), 視野の1/2~30個/每視野(卅), 10~29個/每視野(+), 5~9個/每視野(±), 0~4個/每視野(-)

(3) 細菌尿

尿中細菌数はウリカルトまたはウロメディウムを用いて測定し, 10⁴個/ml 以上を細菌尿とした。分離菌の固定は可能な限り行ない, 感受性は mecillinam によるディスク感受性を測定した。

また, 膿尿, 細菌尿検査のための排尿方法は原則としてカテーテル採尿を行ない, これが不能の場合は, 尿道は, 外陰部を十分に清拭して(3回以上の清拭)中間尿を採取することとした。

(4) 副作用および臨床検査

副作用については投与中および投与終了後, 主治医の間診により評価し, 臨床検査としては血液学的検査, 肝機能, 腎機能検査について可能な限り施行した。

5. 観察時期

投与開始日(第1日目の投与前)および投与終了後24時間以内(第4, 5日目)に前項で述べた観察項目につき観察した。さらに, 継続投与を行なった症例では継続投与終了後にも同様の観察を行なった。

6. 判 定

1) 主治医判定

主治医の主観的基準により著効, 有効, やや有効, 無効に判定した。

2) 各症状, 所見の判定

自覚症状では排尿痛を指標とし, その他膿尿, 細菌尿の3項目について Table 1 の判定基準に従って判定した。

3) 総合判定

前項の成績から UTI 基準に従い著効, 有効, 無効に判定した (Table 2)。

4) 有用性の判定

投与前の症状の程度, 治療経過, 治療効果, 副作用ならびに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であるか否かをつぎの5段階で判定した。

非常に満足, 満足, まずまず, 不満, 非常に不満。

Table 1. 臨床症状・所見の判定基準

判定時		卍	卄	+	—
投薬前	卍	不 変	軽 快	軽 快	消 失
	卄	不 変	不 変	軽 快	消 失
	+	不 変	不 変	不 変	消 失
	—				

判定時膿尿		卍	卄	+	±	—
投薬前膿尿	卍	不 変	不 変	改 善	改 善	正常化
	卄	不 変	不 変	不 変	改 善	正常化
	+	不 変	不 変	不 変	不 変	正常化
	—					

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

Table 2. 総合判定基準

排 尿 痛		消 失			軽 快			不 変		
膿 尿		正常化	改善	不変	正常化	改善	不変	正常化	改善	不変
細菌尿	陰性化									
	減 少									
	不 変									

□ 著効 ▨ 有効 ▩ 無効

試 験 結 果

投与された総症例は76例であった。このうち薬効評価、有用性評価から除いたものは35例で、その理由はつぎの通りである。1) 70歳以上のもの、2) 排尿痛のないもの、2) 膿尿が9個/毎視野以下のもの、4) 細菌尿が10³個/ml以下のもの、5) 急性単純性膀胱

炎でないもの、6) 細菌学的検査が行なわれなかったものなどである (Table 3)。

したがって、UTI 基準による有効性の解析対象例は41例であるが、副作用など安全性については全76例を解析対象例とした。

1. 症例の背景

症例の背景としての性、年齢は薬効評価の解析対象とした41例で38例 (92.7%) が女性であり、年齢は20

Table 3.

総症例	76例
有効性解析対象例 (UTI基準)	41例
除外例	35例
除外理由:	
1. 70歳以上のもの	7件
1. 排尿痛のないもの	9件
1. 膿尿: 9個/hpf以下のもの	10件
1. 細菌尿: 10 ³ 個/ml以下のもの	10件
1. 慢性膀胱炎・急性腎盂腎炎	3件
1. 細菌検査未実施のもの	2件
安全性解析対象例	76例

Table 4. 症例の性・年齢

	男	女	合計
16~19歳		(1)	(1)
20~29		6 (2)	6 (2)
30~39	1	8 (6)	9 (6)
40~49		6 (3)	6 (3)
50~59	2 (3)	11 (5)	13 (8)
60~69	(4)	7 (4)	7 (8)
70歳以上	(2)	(5)	(7)
計	3 (9)	38 (26)	41 (35)

() は除外症例

歳から69歳までで、50歳台がやや多かった (Table 4)。

2. 主治医判定による臨床効果および有用性判定

主治医の主観的基準による臨床効果の判定は、除外例を除く41例で著効8、有効26、やや有効6、無効1の結果であり、有効以上34例、有効率82.9%であった。

有用性については非常に満足12、満足20、まずまず5、不満4の結果であり、まずまずまでを有用性ありと考えれば37例、90.2%の有効率であった (Table 5)。

Table 5. 主治医判定による臨床効果と有用性

(解析対象例:41例)					
臨床効果	著効	有効	やや有効	無効	判定不能
	8 (19.5)	26 (63.4)	6 (14.7)	1 (2.4)	0 —
有用性	非常に満足	満足	まずまず	不満	非常に不満
	12 (29.2)	20 (48.8)	5 (12.2)	4 (9.8)	0 —

() は %

3. 各症状別効果

排尿痛の消失した症例は33例、80.5%であり、軽快した7例、17.1%を加えると97.6%と高い有効率が得られた。

膿尿に対する効果は消失したもの28例、68.3%、軽快したもの9例、22.0%であり、90.3%の有効率であった。

細菌尿に対しては消失したもの28例、68.3%であり、減少あるいは菌交代したもの6例、14.6%、不変のもの7例、17.1%であった (Table 6)。

4. 総合臨床効果

以上の各症状別の成績を前述の UTI 薬効評価基準にあてはめると、解析対象41例中17例、41.5%が著効、23例、56.1%が有効と判定され、97.6%の有効性が認められた (Table 6)。

5. 菌種別細菌学的効果

分離菌は *E. coli* が最も多く、他の菌種は少数であ

ったが、41例で48株が分離され、そのうち *E. coli* が33株、68.8%であった。*E. coli* の除菌率をみると33株中27株、81.8%が除菌され、分離菌全体では48株中32株、66.7%の除菌率であった (Table 7)。

Table 7. 菌種別細菌学的効果

分離菌	分離株数	陰性化	残存株数*
<i>E. coli</i>	33	27 (81.8%)	6
<i>Enterococcus agglomerans</i>	1	1 (100%)	0
G(−)桿菌(ウリカルト)	5	2 (40.0%)	3
G(+) & G(−) (ウリカルト)	6	2 (33.3%)	4
<i>S. faecalis</i>	2	0 (0%)	2
<i>S. epidermidis</i>	1	0 (0%)	1
計	48	32 (66.7%)	14

*菌数は問わず

分離菌のディスク感受性と細菌学的効果については、感受性(Ⅲ)の27株中23株は除菌されたが、*E. coli* の3株、グラム陰性桿菌の1株は除菌効果はみられなかった。しかし、感受性(−)の *E. coli* 4株中2株が除菌された (Table 8)。

6. 菌交代

薬剤投与後新たに出現した菌について、投与開始時の分離菌と異なった菌のみが治療後に 10^3 個/ml 以上ある時に菌交代としてみると3例にみられ、それぞれ *S. faecalis*, *S. epidermidis*, *S. aureus* に菌交代した。 10^3 個/ml 以下のものを含めてみても、本剤投与後の出現菌はすべてグラム陽性球菌であり、グラム陰性桿菌に交代したものはみられなかった (Table 9)。

7. ABPC 耐性 *E. coli* に対する効果

E. coli 分離症例でディスク感受性テストが行なわれ、ABPC に対する感受性が(−)、(+)のものを耐性菌とすると7株みられ、そのうち6株は菌陰性化した。また、除外症例についても同様に ABPC 耐性 *E. coli* は、6株みられ、5株は除菌された (Table 10)。

8. 副作用ならびに臨床検査成績

Table 6. 総合臨床効果

(解析対象例:41例)

排 尿 痛		消 失			軽 快			不 変			細菌尿に 対する効果
膿 尿		正常化	改 善	不 変	正常化	改 善	不 変	正常化	改 善	不 変	
細菌尿	陰 性 化	17	5	3	2	1					28(68.3%)
	減少(菌交代)	3			1		1		1		6(14.6%)
	不 変	3	2		2						7(17.1%)
排尿痛に対する効果		33(80.5%)			7 (17.1%)			1 (2.4%)			総症例 41
膿尿に対する効果		28(68.3%)			9 (22.0%)			4 (9.7%)			

□ 著効17 (41.5%) ▨ 有効23 (56.1%) ▩ 無効1 (2.4%) 臨床効果40/41 (97.6%)

Table 8. 薬剤感受性(Disc)と細菌学的効果

陰性化株数/分離株数

分離菌	≡	≡	+	-	未検	計
E. coli	20/23	5/5		2/4	0/1	27/33
Enter. agglomerans	1/1					1/1
G(-)桿菌	0/1	1/2	1/2			2/5
G(+), G(-)	2/2				0/4	2/6
S. epidermidis				0/1		0/1
S. faecalis				0/1	0/1	0/2
計	23/27 (85.2%)	6/7 (85.7%)	1/2 (50.0%)	2/6 (33.3%)	0/6 (0%)	32/48 (66.7%)

Table 9. 薬剤投与後新たに出現した菌

分離菌	分離株数				計
	≥10 ⁵	10 ⁵ ~10 ³	≤10 ³	未検	
S. faecalis		1	3		4 (40%)
S. epidermidis		1	2	1	4 (40%)
S. aureus	1				1 (10%)
G(+)球菌			1		1 (10%)
計	1	2	6	1	10 (100%)

Table 10. AB-PC耐性E.coliに対する除菌効果

AB-PC耐性E.coli株数	除菌効果	
	消失	残存
7 (6)	6 (5)	1 (1)

() 除外症例のもの

副作用を認めた症例は76例中3例(3.9%)であり、1例は服薬後身体がフラフラすると訴え、1例は心窩部不快感、他の1例は嘔気、胸やけを訴えたが、いずれも軽度であり、投薬を中止したものはなかった(Tabel 11)。

臨床検査値の異常は76例中8例(10.5%)にみ

Table 11. 安全性

(解析対象例:76例)

1) 副作用: 3例

- 73才 ♀ 服用後、身体がフラフラする(軽度)
- 65才 ♀ 心窩部不快感(軽度)〈継続投与〉
- 52才 ♀ 吐気・胸やけ(軽度)〈継続投与〉

2) 臨床検査

血小板減少	2件
GOT上昇	2件
GOT, GPT上昇	1件
BUN上昇	3件

発現件数/総症例数 8/76(10.5%)

られ、血小板減少2例(19→6×10⁴, 31→11×10⁴), GOT 上昇2例(28→49→23 u, 33→59→29 u), GOT, GPT 上昇1例(32→64→40 u, 18→59→61 u), BUN 上昇3例(16→23→16 mg/dl, 17→22 mg/dl, 19→24→19 mg/dl)であった。その他、電解質、クレアチニンについては本剤の使用前後に観察された症例は少ないが、測定した範囲内では異常値を認めなかった(Table 11, Fig. 1, 2)。

考 察

新合成ペニシリン剤である pivmecillinam について内科領域における急性単純性膀胱炎に対する有効性、安全性をUTI薬効評価基準に従って検討した。その結果、教室関連15施設において76症例に対して検討がなされたが、UTI基準に合致せず除外された症例が多く、解析対象とした症例は41例であった。除外理由についてはすでに述べたとおりであるが、それ以外の理由としては、今回利用したUTI基準は内科領域においてあまり利用されていないため、各担当医師の基準に対する認識が浅かった可能性も否定できない。

対象とした症例はほとんどが女性であり、その年齢分布は50歳台にやや多く、諸家の^{5,6)}報告に比してやや高齢者にかたよっていた。

投与量については石神²⁾の報告にみられるように、急性単純性膀胱炎に対して最も広く使用された1日200 mgを採用した。

つきに各症状別の効果についてみると排尿痛、膿尿、細菌尿に対して石神ら⁶⁾はそれぞれ99.5%, 90.6%, 90.7%。黒川ら⁶⁾は1日150 mgの投与で同様に95.3%, 91.7%, 96.2%、また、平松ら⁷⁾も1日150 mgの投与で96.5%, 92.2%, 96.2%の有効率であったとしているが、われわれの成績では97.6%, 90.3%, 82.9%であり、排尿痛および膿尿に対してはほぼ同

Fig. 1. 末梢血液の変動

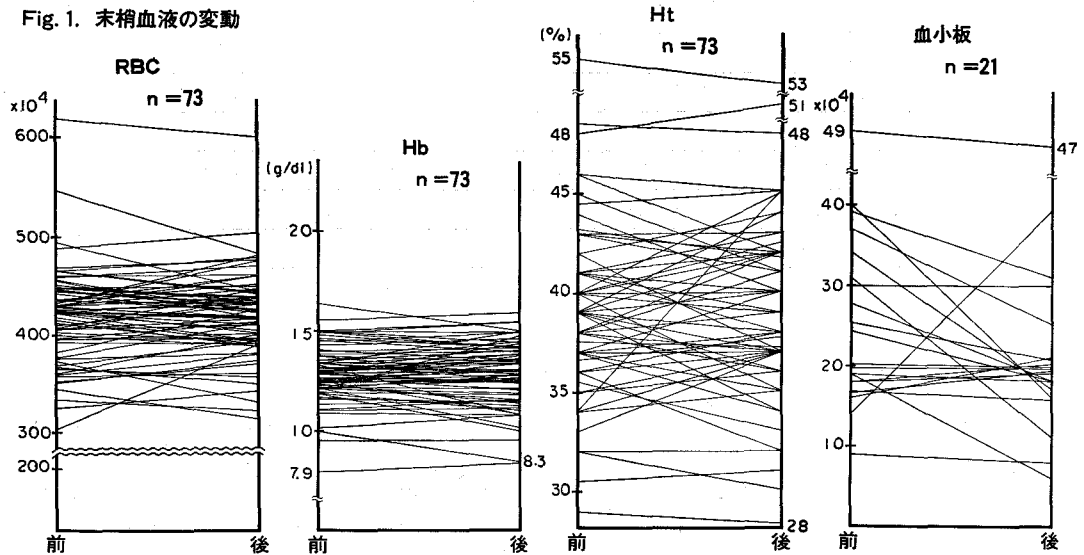
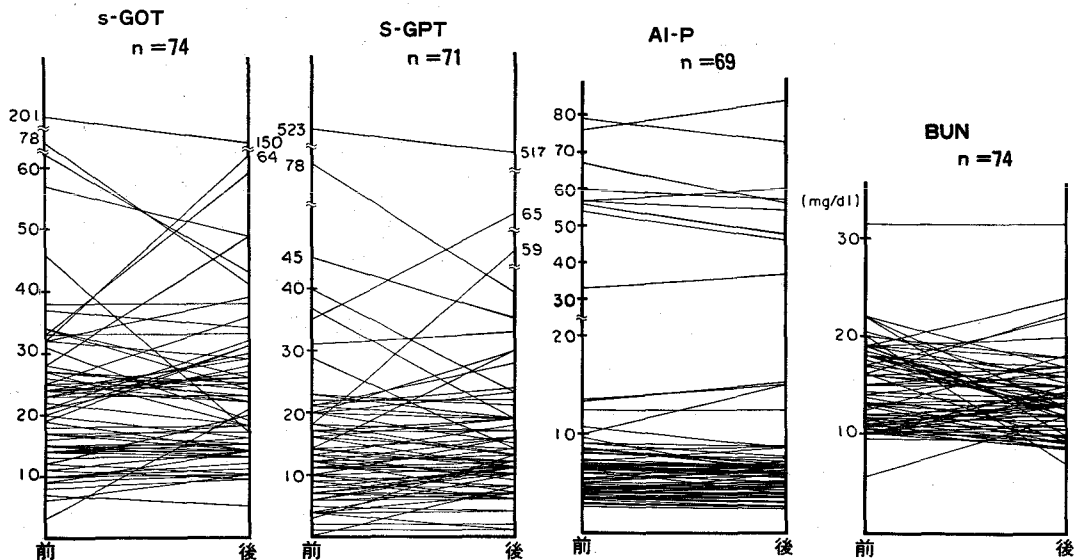


Fig. 2. 肝・腎機能の変動



程度であったが、細菌尿に対してやや劣る成績であった。このことは症例の背景因子としての年齢層がやや高齢にかたよっていたことが原因しているかも知れない。

また、分離菌については単純性膀胱炎の起炎菌は *E. coli* が最も多いと言われているごとく、われわれの成績においても 48 株中 33 株 68.8% が *E. coli* であり、その除菌効果は 33 株中 27 株 81.8% に消失を認めたが、細菌尿に対する成績と同様、他の泌尿器科領域の成績^{2,5-7)} に比して低率であったが、内科領域にお

ける成績²⁾ よりやや高率であった。さらに、ABPC 耐性 *E. coli* に対しても菌株数はわずかであったが 13 株中 11 株が除菌された。これらのことは本剤が *E. coli* に対する効果がきわめて高いと言う評価を裏付ける成績と考えられる。

最後に臨床効果および副作用については、UTI 基準による総合臨床効果では、41 例中著効 17 例 (41.5%), 有効 23 例 (56.1%), 無効 1 例 (2.4%) で著効、有効を合せた有効率は 97.6% となり、他の報告⁵⁻⁸⁾ に比し非常にすぐれた成績である。

しかし、この成績を主治医判定の成績と比較するとかなりの解離がみられた。このことは主治医による判定が客観的に下されていないことを意味するのかもしれないが、UTI 基準はあくまで薬効評価のための基準であり、主治医による判定はこの基準以外の数多くの情報ならびに宿主の状況などから一定の基準に従って判定されるものであることから、むしろ当然のことと考えられる。

副作用に関しては76例中3例(3.9%)に認められたが、いずれも軽度なものであり、投薬を中止する必要は認められなかった。これは他の報告⁵⁻⁸⁾と同程度の出現率であり、経口剤であることから避けられないものかもしれないが、低率であった。このことは投与量が少ないこと、錠剤が小型であることに起因しているものと推定される。また、われわれの症例ではみられなかったが、他の報告では発疹の出現が僅かであるがみられており、本剤がペニシリン系薬剤であることからアレルギー症状の発現の可能性がある、この点、本剤の使用に際しては十分留意されるべきである。

臨床検査値の異常については血小板減少、GOT、GPTの上昇、BUNの上昇などが76例中8例(10.5%)にみられたことは、東條ら⁹⁾の報告と比較するとかなり高率である。

また、われわれの過去の成績⁹⁾では高齢者の尿路感染症で本剤1日200mg5日間の投与後アルカリ性ホスファターゼの一過性の上昇を認めたが、今回の症例ではみられなかった。

ま と め

pivmecillinam の内科領域における急性単純性膀胱炎に対する有効性、安全性をUTI薬効評価基準に従って検討し、下記の結果を得た。

1. 1日200mgの投与によって、排尿痛、膿尿、細菌尿の改善率はそれぞれ97.6%、90.3%、82.9%と高率であった。
2. 起炎菌は *E. coli* が68.8%を占め、その除菌率は81.8%であった。
3. ABPC 耐性 *E. coli* は13株中11株が除菌された。
4. 総合臨床効果はUTI薬効評価基準にもとづく

判定で、著効、有効を合せた有効率は97.6%と高い有効率を得た。

5. 副作用はフラフラ感、心窩部不快感、嘔気と胸やけを3例(3.9%)にみられ、臨床検査値の異常は血小板減少、GOT、GPT上昇、BUN上昇などが8例(10.5%)に認められたが、いずれも軽度のものであった。

以上から pivmecillinam は急性単純性膀胱炎に対して有用性の高い薬剤であると考ええる。

文 献

- 1) Lund, F. et al.: 6 β -amidinopenicillanic acids - a new group of antibiotics. *Nature New Biology.*, **236**: 135~137, 1972.
- 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): 1~11, 1977.
- 3) 河田幸道：尿路感染症における薬効評価について。第25回日本化学療法学会総会。1977.
- 4) 大越正秋・ほか：UTI薬効評価基準(第二版), 1978.
- 5) 石神襄次・ほか：急性単純性膀胱炎を対象とした Pivmecillinam の臨床評価、一重盲検法による Amoxicillin との比較成績一。 *Chemotherapy*, **25** (1): 323~338, 1977.
- 6) Kurokawa, K., Fujimura, N.: Comparative controlled clinical trial of pivmecillinam and nalidixic acid in patients with acute simple urinary tract infections. *Jap. J. Antibiotics*, **31** (12): 701~711, 1978.
- 7) 平松 侃・ほか：Pivmecillinam の女子単純性膀胱炎に対する臨床評価。 *泌尿紀要*, **25** (12): 1349~1355, 1979.
- 8) 東條伸平・ほか：産婦人科領域における単純性尿路感染症に対する Pivmecillinam (メリシン®錠) の臨床効果。 *産婦人科の世界*. **32** (1): 115~120, 1980.
- 9) 山本俊幸・ほか：FL-1039 にかんする基礎的、臨床的研究。第24回日本化学療法学会総会。1976.