

複雑性尿路感染症に対する Pivmecillinam の使用経験

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）

西 島 高 明・岸 本 武 利・前 川 正 信

大阪通信病院泌尿器科

大阪鉄道病院泌尿器科

大 島 升

早 原 信 行

大手前病院泌尿器科

市立豊中市市民病院泌尿器科

結 城 清 之

中 西 純 造

十三市民病院泌尿器科

大阪北市民病院泌尿器科

辻 田 正 昭

村 上 憲 一 郎

八尾市立病院泌尿器科

甲 野 三 郎

CLINICAL EXPERIENCE OF PIVMECILLINAM ON
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

Takaaki NISHIJIMA, Taketoshi KISHIMOTO and Masanobu MAEKAWA

From the Department of Urology, Osaka City University, Medical School, Osaka

Minoru OHSHIMA

From the Department of Urology, Osaka Teishin Hospital, Osaka

Kiyoshi YUKI

From the Department of Urology, Otemae Hospital, Osaka

Masaaki TSUJITA

From the Department of Urology, Juso Municipal Hospital, Osaka

Saburo KONO

From the Department of Urology, Yao Municipal Hospital, Yao

Nobuyuki HAYAHARA

From the Department of Urology, Osaka Tetsudo Hospital, Osaka

Junzo NAKANISHI

From the Department of Urology, Toyonaka Municipal Hospital, Toyonaka

Ken'ichiro MURAKAMI

From the Department of Urology, Osaka Kita Municipal Hospital, Osaka

300 mg of pivmecillinam was administered 5 to 7 days to 105 complicated urinary tract infection cases. Overall clinical efficacy rate was 43.2% with 'Criteria for Clinical Evaluation in Complicated Urinary Tract Infection' recommended by The Japan Society of Chemotherapy, and 50.5% with doctors' judgement which take the improvement of subjective symptoms into consideration. Pivmecillinam was effective against 59.6% of *E. coli* isolated and less effective against *Pseudomonas*, *Klebsiella* and *Serratia*.

Side-effects were observed in less than 1% cases. They were mild loss of appetite and nausea.

はじめに

pivmecillinam は1972年にLundらによって開発された経口用合成ペニシリンであり¹⁾、つぎのような特徴をもっている²⁾。すなわち、(1)抗菌力はグラム陽性菌よりも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 耐性 *E. coli* にも抗菌力を示す。(2)従来のペニシリン剤が無効である *Klebsiella*, *Enterobacter* にも抗菌力を示す。(3)経口投与で消化管から吸収され、mecillinam として尿中に排泄される。(4)1日150~400 mg の少量投与で効果を示す。(5)副作用が少ないなどである。

一方、泌尿器科領域における尿路感染症は、尿路の器質的な変化に加え、留置カテーテル類にともなう感染症のため難治性複雑性尿路感染症を生じることが少なくない。このような複雑性尿路感染症に対し、経口投与で有効でしかも副作用の少ない抗生物質の出現が望まれる次第である。今回、われわれは複雑性尿路感染症に対する pivmecillinam の有効性ならびに安全性を検討する機会を得たので、その成績を報告する。

対象および方法

1. 対 象

大阪市立大学医学部付属病院泌尿器科およびその関連病院に入院中あるいは外来通院中の複雑性尿路感染症を有する患者105例を対象とした。試験期間は1978年11月より1979年4月までであった。その内訳は男子76例、女子29例で、年齢は21歳から85歳まで、平均62.3歳であった。対象となった疾患は大部分が泌尿器

Table 1. 対象症例(105例)

慢性膀胱炎(77例)	
前立腺肥大症	26
神経因性膀胱	15
前立腺癌	8
尿道狭窄	6
膀胱頸部硬化症	3
膀胱癌	3
前立腺結石	3
膀胱結石	2
その他	11
腎盂腎炎(25例)	
腎結石	9
尿管皮膚ろう造設例	6
腎のう胞	3
その他	7
前立腺炎(3例)	

科的基礎疾患を有する慢性膀胱炎あるいは腎盂腎炎であり、その内訳は Table 1 に示すとおりである。対象症例はいずれも pivmecillinam 投与前の膿尿が1視野に5個以上、菌数が 10^4 個/ml 以上のものであり、疾患病態群別に分類すれば Table 2 のごとくである。

Table 2. 疾患病態群別構成率

群	症例数(構成率)
第1群(カテーテル留置症例)	31 (29.5%)
第2群(前立腺術後感染症)	28 (26.7%)
第3群(その他の上部尿路感染症)	8 (7.6%)
第4群(その他の下部尿路感染症)	10 (9.5%)
小 計	(73.3%)
第5群(混合・カテーテル留置症例)	17 (16.2%)
第6群(混合・非留置症例)	11 (10.5%)
小 計	(26.7%)
計	105 (100%)

2. 投与方法

pivmecillinam を1回2錠、1日3回毎食後服用とし、1日量を300 mg とした。また投与期間は5日間あるいは7日間を原則とし、効果の判定は投薬終了後48時間以内に行なった。他剤の併用は、抗菌剤、消炎剤など治療効果や副作用に影響をおよぼすと考えられる薬剤はできるだけ避けたが、必要に応じて鎮痛剤、解熱剤などの投与を行なった。

3. 臨床効果判定基準

有用性に関しては、熱、頻尿、排尿痛、残尿感などの自覚症状と、細菌尿、膿尿について検討した。膿尿、細菌尿についてはUTIの基準³⁾に従って判定し、他覚的な総合臨床効果は膿尿と細菌尿の推移にもとづき、Table 3 のごとく著効、有効、無効の3段階に判定した。この基準は薬効の評価であって治療の判定ではない点、起炎菌の消失を第1に評価し、つぎに膿尿の評価を重くみて症状の変動のウェイトは比較的軽い点、各施設間の薬剤有効率の比較、2剤の薬効比較が可能な点などに特徴があるといえる。

Table 3. 総合臨床効果

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

□ 著効 ▨ 有効 ▩ 無効

成 績

1. UTI 薬効評価基準 (UTI-C), 主治医判定 (Dr-C) による有効率

複雑性尿路感染症 105例に対する pivmecillinam の効果は、細菌尿と膿尿を基準に判定した UTI-C によると著効が 11.9%, 有効が 31.3% で両者を合わせた有効率は 43.2% であった。無効は 53.6% で 105 例中 13例 (12.1%) に菌交代現象が認められた。さらに排尿痛、頻尿、残尿感などの臨床症状を加味した Dr-C によると有効率は 50.5% であった (Table 4)。このなかには膿尿、細菌尿などの尿所見の改善はさほど認められないが自覚症状がかなり改善した症例が含まれている。

Table 4. 複雑性尿路感染症に対するメシリナムの効果

Dr-C		
著 効	16.1%	50.5%
有 効	34.3%	
無 効	47.3%	
判定不能	2.2%	
UTI-C		
著 効	11.9%	43.2%
有 効	31.3%	
無効(菌交代)	53.6% (12.1%)	
判定不能	3.2%	

2. 菌別有効率

菌別に pivmecillinam の有効率を示すと Table 5 のごとくである。大腸菌で 59.6%, *Proteus* 40%, *Enterobacter* 56.5% であり, *Serratia*, *Pseudomonas cepacia* に対しての有効率は非常に低かった。

Table 5. メシリナムの菌別有効率 (%)

<i>E. coli</i>	59.6
<i>Proteus mirabilis</i>	40.0
<i>Klebsiella</i>	14.3
<i>Enterobacter</i>	56.5
<i>Citrobacter</i>	67.0
<i>Serratia</i>	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22.2
<i>Pseudomonas cepacia</i>	12.7
<i>Staph. epidermidis</i>	87.6
<i>Staph. aureus</i>	85.4
<i>Strept. faecalis</i>	49.6
<i>Corynebacterium</i>	87.0

3. 副作用

今回は複雑性尿路感染症について報告したが、単純性尿路感染症も含めると、延べ 200 数例について検討を加えた。重篤な副作用は 1 例も経験しなかった。1 ~ 2 例に食欲不振、悪心、下痢などの消化器症状を認めたが、一時的なものであり消化酵素剤などの投与によりすみやかに改善した (Table 6)。また肝機能、腎機能などの検査値上も著しい変化は認められなかった。

Table 6. メシリナム (300~600mg/day) 投与による副作用

食 欲 不 振	0.9%
悪 心	0.9%
下 痢	0.4%
嘔 気	0.4%
胃 痛	0.4%
発 疹	0.4%

考 察

慢性複雑性尿路感染症は、耐性 *E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* さらに最近では *Serratia* などによることが多く、長期留置カテーテル症例が多いことや、薬剤抵抗性や院内感染の可能性もあることも相増して、泌尿器科領域の診療上大きな問題になりつつある。現在ではこれらの症例に対しては SBPC や CBPC 大量療法^{4,7)}や、アミノ配糖体などがおもに使用されている。しかしながらこれらの薬剤は、その投与方法が注射であるため外来で使用することは困難であり、また長期投与にも副作用などの点から問題がある。このような状況にあり、本剤は経口投与で使用でき、著しい副作用もなく外来患者にも長期間使用しうると考えられる。今回われわれの使用経験により、以下の各項目について若干の考察を加えたい。

1. 投与期間と投与量について

投与期間については今回は 1 日 300 mg を 5 日間あるいは 7 日間投与後判定したが、5 日間投与した時点では効果が認められなくても投与を続け 10 日目の結果では菌の消失をみた症例もあり、複雑性尿路感染症に対しては 2 週間程度連続して本剤を使用した場合、またすこし違った臨床成績が得られるものと思われる。また投与量については 1 日 400 mg, 600 mg と増量した群を作成し、1 日 300 mg の場合と比較すると、臨床症状でやや改善をみた症例が少なからず存在し、dose response があると考えられるような傾向を示したが、症例数も少なく今後さらに検討が必要と思われる。

Table 7. 複雑性尿路感染症に対する
メシリナムの投与量について

	著効	有効	無効	判定不能
300mg/day	16.1%	34.4%	47.3%	2.2%
400mg/day	16.4%	39.0%	44.6%	—
600mg/day	16.2%	43.9%	39.9%	—

Dr-Cによる

る (Table 7). 副作用については増量しても出現率の変化はなく1%以下であった. いずれにせよ1日1.5~2.0 g 投与が常識であった抗生剤の投与量が, 本剤では約1/10~1/4量で同様の効果が得られる点が最大の利点であると考えられる.

2. 原因除去例と非除去例に対する効果について

複雑性尿路感染症においては, 多かれ少なかれ尿路通過障害が存在している. その程度により, 換言すれば原因を除去しえた場合とそうでない場合によって本剤の効果はどの程度違うものかを検討した. 対象はおもに前立腺肥大症の症例であり, 前立腺摘除術あるいは前立腺凍結術で一応原因を除去できたと考えうる群と, 年齢的にあるいは合併症などのために手術不能と判断され, 長期カテーテルを留置している原因非除去例の群に分けて本剤の効果を比較した. 結果は除去例では60%以上の有効率を得たのに対し, 非除去例では40%以下の数値であった (Fig. 1). このように尿路通過障害を有する複雑性尿路感染症に対しては, その治療は化学的療法のみでは非常に困難であると考えられ, 同じ複雑性尿路感染症を有していても手術により原因を除去し, 通過障害が解除されうる症例に対しては, かなりの効果が期待できると考えられる.

Table 8. 複雑性尿路感染症に対する
抗生剤併用療法

抗 生 剤	有効率 (Dr-C)
mecillinam	50.5%
mecillinam+CEX	57.2%
mecillinam+CB+PC	55.7%

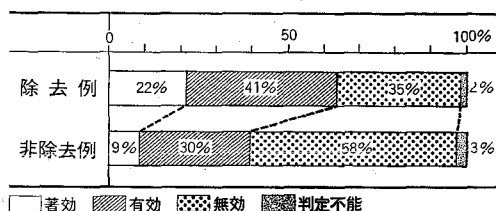
3. 菌交代現象について

複雑性尿路感染症ではカテーテルが留置されていることが多いうえ, 多種の抗生剤を使用する機会も多いことから菌交代現象を起こしやすい. 今回の使用経験においても105例中13例に菌交代を認めた. 13例中7例が大腸菌から他の菌への交代を認めたものであり, おもに *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Serratia*, *Proteus* への交代であった. 本剤使用の目的

であった *E. coli* の消失という点では目的を達しているが, これらの難治性の菌が新たに出現したという点に対する方針は今後十分注意する必要があると思われる.

4. 抗生剤併用療法について

pivmecillinam と他の抗生剤との比較については種々の報告があり, 急性単純性膀胱炎では ABPC との二重盲検法の結果 pivmecillinam が有意に優れていると言われている⁸⁾. しかしながら複雑性尿路感染症に対する pivmecillinam と他剤との併用については報告が少ない. われわれは pivmecillinam 単独と, CEX を併用した場合, CBPC を併用した場合について比較した結果, 特に有意な差は認められなかった (Table 8) が, 数値のうえでは若干併用の方が良い傾向にあり, pivmecillinam と他剤との相乗効果についても興味のあるところであり, 今後の研究が期待される.

Fig. 1. 原因除去例と非除去例に対する
メシリナムの効果 (by Dr-C)

結 語

1. 複雑性尿路感染症 105 例に対して pivmecillinam を使用したところ, UTI-C で 43.2%, Dr-C で 50.5% の有効率を示した.
2. 菌別では大腸菌に対しては 59.6% の有効率を示したが, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia* に対しての有効率は低かった.
3. 副作用は 1% 以下に軽度の食欲不振, 悪心などを認める程度で重篤な副作用は全く認められなかった.

文 献

- 1) Lund, F. et al.: Nature New Biology, 236: 135, 1972.
- 2) 石神襄次・ほか: 第42回日本化学療法学会総会, 1976.
- 3) 大越正秋・ほか: 第64回日本泌尿器科学会総会, 1976.
- 4) 西島高明・ほか: 新薬と臨床, 25: 65, 1976.
- 5) Brummitt, W.: Lancet, 1967-1 (7503): 1289,

- 1967.
- 6) 近藤捷喜・ほか：Jap. J. Antibiotics, 25: 175, 1972.
- 7) 大越正秋・ほか：Jap. J. Antibiotics, 25: 163, 1972.
- 8) 石神襄次・ほか：Chemotherapy, 25: 323, 1977.