

複雑性尿路感染症に対する Pivmecillinam の臨床評価

— Nalidixic acid との比較成績 —

北海道大学医学部泌尿器科学教室
丸 彰 夫・辻 一 郎
斗南病院泌尿器科
大 越 隆 一
国立札幌病院泌尿器科
藤 枝 順 一 郎
市立札幌病院泌尿器科
斯 波 光 生
市立小樽病院泌尿器科
川 倉 宏 一
市立旭川病院泌尿器科
大 塚 晃

名寄市立総合病院泌尿器科
佐 藤 昭 策
北辰病院泌尿器科
西 田 亨
札幌厚生病院泌尿器科
網 野 勇
旭川厚生病院泌尿器科
南 茂 正
苫小牧市立総合病院泌尿器科
阿 部 弥 理
市立稚内病院泌尿器科
石 川 登 喜 治

CLINICAL EVALUATION OF PIVMECILLINAM IN
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

—COMPARISON STUDY WITH NALIDIXIC ACID—

Akio MARU and Ichiro TSUJI

From the Department of Urology, Hokkaido University, School of Medicine, Sapporo

Ryuichi OGOSHI

From the Department of Urology, Tonan Hospital, Sapporo

Junichiro FUJIEDA

From the Department of Urology, Sapporo National Hospital, Sapporo

Teruo SHIBA

From the Department of Urology, Sapporo City Hospital, Sapporo

Koichi KAWAKURA

From the Department of Urology, Otaru City Hospital, Otaru

Akira OTSUKA

From the Department of Urology, Asahikawa City Hospital, Asahikawa

Shosaku SATOH

From the Department of Urology, Nayoro City General Hospital, Nayoro

Toru NISHIDA

From the Department of Urology, Hokushin Hospital, Sapporo

Isamu AMINO

From the Department of Urology, Sapporo Kosei Hospital, Sapporo

Shigemasa MINAMI

From the Department of Urology, Asahikawa Kosei Hospital, Asahikawa

Nobumichi ABE

From the Department of Urology, Tomakomai City General Hospital, Tomakomai

Tokiji ISHIKAWA

From the Department of Urology, Wakkanai City Hospital, Wakkanai

To 156 complicated urinary tract infection cases (all no catheter indwelt cases) daily 300 mg of pivmecillinam or 1,500 mg of nalidixic acid were administered for 14 days at random, and the efficacy and safety were compared.

(1) Regarding overall clinical efficacy rate according to 'Criteria for Clinical Evaluation in Complicated Urinary Tract Infection' recommended by the Japan Society of Chemotherapy, it was 58.8% in the pivmecillinam group and 28.9% in the nalidixic acid group after one week administration, and it was 64% and 44% respectively after 2 week administration.

(2) In case of clinical efficacy by doctors' judgement, the efficacy rate of the pivmecillinam group was 60 % and that of the nalidixic acid group 41.2% after one week administration. It was 57.1% and 38.0% respectively in case of the judgement after 2-week administration.

(3) As for the anti-bacteriological effect, *E. coli* was eradicated in 83.3% of the pivmecillinam group and in 52.9 % of the nalidixic acid group after one week administration, which was 79.2% and 69.2% respectively after 2-week administration. Though high bacteriological eradication rate was observed also in case of *Klebsiella*, *Citrobacter* and *Proteus*, statistical analysis was impossible because of the lack of number of strains.

(4) Side effects, such as mild gastrointestinal trouble, was observed in 4 cases of the pivmecillinam group and 3 cases of the nalidixic acid group. Abnormal change of laboratory findings was not observed in the pivmecillinam group and one case of mild elevation of GOT and GPT values as well as one case of mild elevation of BUN and creatinine values in the nalidixic acid group.

Thus, pivmecillinam seems to be the quite useful drug for the treatment of complicated urinary tract infection (no catheter indwelt cases).

最近における合成ペニシリンの研究開発の進歩はめざましく、多くの新規合成ペニシリンが市販されている。pivmecillinam (以下 PMPC) は1972年デンマークレオ社の Lund¹⁾ らにより合成された内服用の新合成ペニシリンである。Fig. 1 に示すように従来の合成ペニシリンは、6 位側鎖に acyl 結合を有するが、PMPC は 2 重結合の amidino 結合となっているのが特徴である。

なお PMPC 自体は抗菌活性を示さず、Fig. 2 に示すように、経口投与されたのち腸管壁の非特異的

エステラーゼにより直ちに完全に加水分解されて mecillinam (MPC) となり抗菌作用を発揮するといわれる。すなわち、PMPC は MPC の pro-drug である²⁾。

このように新規な化学構造を有するとともに、その抗菌力においても、従来にない特徴を有している。すなわち、グラム陰性桿菌に対して、特徴ある抗菌スペクトラムを示し、ことに *E. coli* に対する抗菌力は ampicillin (ABPC) よりもはるかに強く、ABPC 耐性菌にも強い抗菌力を有し、*Klebsiella* にも強い抗菌

Fig. 1. PivmecillinamとNalidixic acidの化学構造式

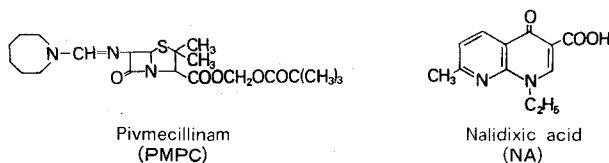
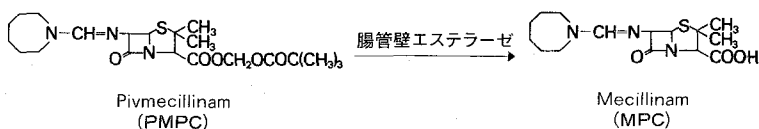


Fig. 2.



力を有す³⁾。また経口投与により消化管からよく吸収され、6時間以内で尿中に MPC として 45~50% が排泄される。これらのことから PMPC は新たな合成ペニシリンとして、尿路感染症に対する臨床効果が期待される。そこで、今回著者は複雑性尿路感染症に対し PMPC と化学構造は全く異なるが、すでに尿路感染症治療薬として広く使用され、かつ臨床効果に対する一定の評価がなされている nalidixic acid (Fig. 1, NA) を対照に治療効果と安全性について客観的に評価・比較検討したので、その成績を報告する。

対象および研究方法

1. 対象および患者条件

対象とした症例は北海道大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連施設を1979年1月から6月の6カ月間に訪れた複雑性尿路感染症のうち、カテーテル留置の行われていない膀胱炎・腎盂腎炎などで、年齢は16歳以上、膿尿は ≥ 5 コ/hpf、細菌尿は $\geq 10^4$ /ml の患者を対象とした。

その他の患者条件としては、

- 1) ペニシリンおよび NA に過敏でないもの
- 2) 重篤な腎・肝機能障害のないもの
- 3) 妊婦および授乳中でないもの
- 4) てんかんなどのけいれん性疾患・高度の脳動脈硬化症のないもの (NA の使用上の注意による)
- 5) 内服剤の適応となるもの

とした。

2. 投与薬剤

投与薬剤は下記の2薬剤である。

試験薬剤：pivmecillinam 50 mg (力価) 錠
(Melysin®)

対照薬剤：nalidixic acid 250 mg (力価) 錠

各薬剤は7日分ずつをアルミホイルで包み、その2袋 (14日分) を1箱に収めて1症例分とした。

3. 薬剤の割付け

あらかじめ無作為に両薬剤の割付けを行ない一連番号を附し番号順に患者に投与することとした。

4. 投与期間および用法・用量

1回2錠、1日3回毎食後服用とした。すなわち PMPC は1日 300 mg、NA は1日 1500 mg であり投与期間は14日間とした。PMPC 投与量は抗菌力、体内動態および従来の使用経験から⁴⁾、複雑性尿路感染症に対して至適と判断された1日 300 mg とし、NA は複雑性尿路感染症に対して通常著者が用いる1日 1500 mg とした。

5. 除外および脱落規定

試験開始前に、あらかじめつぎのような除外脱落規定を定め、そのいずれかに該当する症例は除外あるいは脱落とした。

- 1) 対象条件に合致しない症例
 - 2) 所定の検査が行われていない症例
 - 3) 規定どおり服薬しなかった症例
 - 4) 他抗生剤併用症例
 - 5) 副作用により投与を中止した症例
 - 6) 所定の検査日に来院せず経過観察の不能な症例
- ただし1週後または2週後のうちいずれか一方来院していれば、その症例は採用した。

6. 検討項目および臨床効果の判定

Table 1 のごとく行なった。

Table 1. 検討項目および臨床効果の判定

	投与開始日	1 週後	2 週後
自 覚 症 状	○	○	○
細 菌 尿	○	○	○
膿 尿	○	○	○
副 作 用	—	○	○
血液生化学検査	○	—	○
効 果 判 定	—	○	○

自覚症状としては頻尿、排尿痛、腰痛の有無・程度を記録した。尿培養では菌の分離・同定・菌数および MIC を測定することとし、菌数はウリカルトを用い各主治医が測定し、菌の同定・MIC の測定は神戸常盤短期大学微生物学教室で一括して行なった。尿の採尿は、男子は中間尿、またはカテーテル尿、女子はカテーテル尿とした。副作用については、その種類・処置・経過などを調査表に記入することとした。なお膿尿・細菌尿・自覚症状については UTI 薬効評価基準 (第2版) に準じて評価することにした。

1) 膿尿 (Table 2, 3)

つぎの基準で分類し、正常化・改善・不変に評価する。

Table 2. 白血球数

血球が視野の $\frac{1}{2}$ 以上の面積を占める	(≡)
30コ/hpf~視野の $\frac{1}{2}$ 未満	(+)
10~29コ/hpf	(+)
5~9コ/hpf	(±)
0~4コ/hpf	(-)

Table 3. 膿尿

次の基準で分類し正常化、改善、不変に評価する。

判定時膿尿 投与前膿尿	判 定	判 定	10~29コ/hpf (+)	5~9コ/hpf (±)	(-)	
					2~4コ/hpf	0~1コ/hpf
判 定	不 変	不 変	改 善	改 善	正常化	正常化
判 定	不 変	不 変	不 変	改 善	正常化	正常化
10~29コ/hpf(+)	不 変	不 変	不 変	不 変	正常化	正常化
5~9コ/hpf(±)	不 変	不 変	不 変	不 変	不 変	正常化

2) 細菌尿 (Table 4)

Table 4. 細菌尿

交代菌 残存原因菌	0 ~ < 10 ³ コ/ml		≥ 10 ³ コ/ml	
	0		0	
< 10 ³ コ/ml	陰性化		菌交代	
≥ 10 ³ コ/ml	減少		不 変	

3) 自覚症状 (頻尿・排尿痛・腰痛) (Table 5)

程度を $\pm$ (強い), + (軽い), - (ない) に分けてつぎのように評価する。

Table 5.

後 前	判 定	判 定	判 定
判 定	不 変	軽 快	消 失
判 定	不 変	不 変	消 失

4) 臨床効果の判定

効果の判定は、総合臨床効果判定と主治医判定とを別々に行なうこととした。総合臨床効果の判定はUTI薬効評価基準に準じて膿尿、細菌尿の推移からTable 6のように判定した。ただしUTI薬効評価基準による判定時期は複雑性尿路感染症に対しては投与5日後であるが、内服剤の場合は、外来患者がおもな対象となるので実地医療の現状を重視して1週間後判定とした。なお、複雑性尿路感染症の場合は、治療が長期間にわたることを考慮し、2週間投与の場合の効果

Table 6. 臨床効果の判定

膿尿 細菌尿	判 定	判 定	判 定
陰 性 化			
減 少			
菌 交 代			
不 変			

☐ 著効 ☒ 有効 ☒ 無効

果についても検討した。同様に主治医による判定は1週間後ならびに2週間後に治療効果を著効・有効・やや有効・無効の4段階に判定、また効果と副作用とを勘案して薬剤の有用性判定を、非常に満足・満足・まずまず・不満・非常に不満の5段階に分けて行なった。

7. 統計的解析

解析方法としては、データの性質に応じて2×n分割表、カイニ乗検定、Wilcoxonの順位和検定、Fisherの直接確率計算法を用い検定の有意水準は両側5%を採用した。

試 験 結 果

1. 検討症例数

研究参加施設において6カ月間に薬剤が投与された総症例数は156例で、そのうちわけはPMPC投与群78例、NA投与群78例であった。解析対象を薬効評価、有用性および安全性に分類して行なったので、それぞれの解析対象症例はTable 7に示すとおりである。薬効評価はUTI判定および主治医判定を採用した。有用性判定はPMPC群58例、NA群53例であった。安全性の評価にはできるだけ多くの症例を取りあげるという意味で、初診以後来院しなかった症例および現病状が重篤なため、以後の観察を中止した症例を除いたPMPC群75例、NA群75例について行なった。これらのうち除外した症例の除外理由はTable 7に示すとおりである。

症例の背景因子として入院・外来・性別・年齢・体重・感染症の診断名・疾患病態・残尿の有無・手術の有無・合併症の有無・腎機能・抗菌剤を除く併用薬の有無、頻尿、腰痛、排尿痛、膿尿の程度、総菌数などの項目について両群間の等質性を検討した結果、診断名および腰痛の項目を除き両群間の背景には偏りはみられなかった(P<0.05) (Table 8)。

診断名および腰痛の項目について検討した結果、NA群にくらべてPMPC群では診断名においては、腎盂腎炎が多く膀胱炎が少なく、またなんらかの腰痛

Table 7. 除外した症例

除外例	薬効評価 薬 劑 判定時期	薬 効 評 価								有 用 性		安 全 性	
		総合臨床効果 (UTI判定)				主治医判定							
		PMPC		NA		PMPC		NA					
		1週後	2週後	1週後	2週後	1週後	2週後	1週後	2週後	PMPC	NA	PMPC	NA
①初診時総菌数:10 ³ /ml以下		5		8		5		8		5	8		
②初診時総菌数不明		1		—		1		—		1	—		
③初診時膿尿:4コ/hpf以下		1		2		1		2		1	2		
④尿路系の基礎疾患なし		5		4		5		4		5	4		
①②③④のいずれか重複		3		6		3		6		3	6		
他抗生剤併用		2		2		2		2		2	2		
最初投薬を試みたが病状 重篤化のため観察中止				1				1			1		1
脱落例 初診のみで以後来院せず		3		2		3		2		3	2	3	2
効果判定 不能例 観察日に来院せず 又は、菌種、菌量不明 初診時菌不生育 又は、初診時起炎菌が yeastのみ		6	7	5	9	3	2	2	3				
		1	1	3	3								
採 扱 症 例 数		51	50	45	41	55	56	51	50	58	53	75	75

症状を訴えるものが多かった ($P<0.05$).

2. 臨床成績

1) 総合臨床効果 (UTI 薬効評価基準に準じた効果判定)

投与1週後および2週後に UTI 薬効評価基準に準じ膿尿および細菌尿の推移を指標として判定すると Table 9 に示すように1週後判定では PMPC 群は著効15例 (29.4%), 有効15例 (29.4%), 無効21例であり, 著効と有効とを合算した総合有効率は30例 (58.8%), NA 群は著効6例 (13.3%), 有効7例 (15.5%), 無効32例であり, 総合有効率は13例 (28.9%) であり, 著効率, 総合有効率ともに PMPC 群の方が高く有意差がみられた ($P<0.01$), 2週後判定では PMPC 群著効18例 (36%), 有効14例 (28%), 無効18例で総合有効率では64% (32/52) であり, NA 群著効9例 (22%), 有効9例 (22%), 無効23例で, 総合有効率では44% (18/41) となり, PMPC 群の方が NA 群よりすぐれた傾向がみられた ($P<0.1$).

2) 主治医判定

主治医による治療効果の1週後および2週後の判定をまとめると Table 10 に示すとおりであり, 著効と有効とを合算した総合有効率は1週後で PMPC 群60%, NA 群41.2%, 2週後で PMPC 群57.1%, NA 群38.0% であり, いずれも PMPC 群がまさる傾向がみられた ($P<0.1$). また, 主治医による有用性判定の結果を Table 11 に示したが, 非常に満足+満足率でみると PMPC 群56.9%, NA 群40% であり, この結果は総合臨床効果の成績からも妥当な結果と考

えられる.

3) 項目別検討

a) 膿尿に対する効果

Table 12 に示すごとく1週後判定で正常化+改善についてみると, PMPC 群56.9% (29/51), NA 群35.6% (16/45) であり, PMPC 群にすぐれる傾向がみられた ($P<0.1$). 2週後判定では両群間に有意差はみられなかった.

b) 細菌尿に対する効果

細菌尿の陰性化率については Table 13 に示すように1週後判定で PMPC 群49.0%, NA 群20.0% と PMPC 群の方が有意にすぐれていた ($P<0.01$). また陰性化+減少を比較してみても PMPC 群52.9%, NA 群20.0% であり, PMPC 群が有意にすぐれていた ($P<0.01$). 2週後判定では PMPC 群の陰性化率は52.0%, NA 群34.1% であり, PMPC 群では1週後に比べ, 2週後でも陰性化率に変化はみられなかったが, NA 群では2週後に上昇していた.

陰性化+減少でも PMPC 群58.0%, NA 群34.1% であり PMPC 群の方が有意にすぐれていた ($P<0.05$).

c) 細菌学的効果

菌種別に尿中細菌の1週後および2週後の消失率を検討した成績は Table 14 に示すとおりである. すなわち, 尿中分離菌をグラム陰性菌 (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia*), グラム陽性菌, その他の細菌に大別して両薬剤の細菌学的効果を比較検討した. 特に分離菌株の大部分を

Table 8. 症例の背景・群間の等質性

項目・カテゴリー		PMPC	NA	計
入院・外来	入院	10	11	21
	外来	40	35	75
	不明	8	7	15
性	男性	29	37	66
	女性	29	16	45
年 令 (才)	～29	4	2	6
	～39	4	2	6
	～49	7	7	14
	～59	12	8	20
	～69	19	12	31
	～79	10	18	28
	80～	2	4	6
体 重 (kg)	～39	0	1	1
	～49	9	4	13
	～59	17	12	29
	～69	4	9	13
	70～	2	1	3
	不明	26	26	52
診 断 名	腎 盂 腎 炎	25	11	36
	膀 胱 炎	27	36	63
	前立腺術後感染	6	6	12
U T I 群	単 独 感 染	5	4	9
	その他の上部UTI	22	9	31
	その他の下部UTI	21	31	52
	混合	9	8	17
残 尿	な し	39	25	64
	あ り	13	22	35
	セルフカテーテル	6	6	12
手 術	な し	43	34	77
	あ り	15	19	34
尿路系以外の合併症	な し	44	33	77
	あ り	14	20	34
腎 機 能	正 常	49	49	98
	障害あり	9	4	13
ア既 レル 往 ギ 歴	薬 剤	な し	58	52
	アレルギー	ペニシリン	0	1
		セファロスポリン	0	0
	そ の 他	な し	58	52
本剤使用前薬剤	な し	33	25	58
	あ り	25	28	53
併 用 薬 剤 (抗 菌 剤 以 外)	な し	42	30	72
	あ り	16	23	39
体 温 (℃)	36°～	8	9	17
	37°～	22	24	46
	38°～	4	5	9
	不明	5	0	5
自 覚 症 状	頻 尿	な し	21	25
		軽 度	17	17
		強 度	20	11
	排 尿 痛	な し	32	37
		軽 度	21	14
		強 度	5	2
	腰 痛	な し	41	47
		軽 度	9	5
膿 尿	(#)白血球が視野の1/2以上	15	12	27
	(+)30コ/hpf～視野の1/2未満	19	19	38
	(+)10～29コ/hpf	16	17	33
	(±)5～9コ/hpf	8	5	13
総 菌 数	10 ⁴	5	5	10
	10 ⁵	12	6	18
	10 ⁶	30	27	57
	10 ⁷	11	15	26

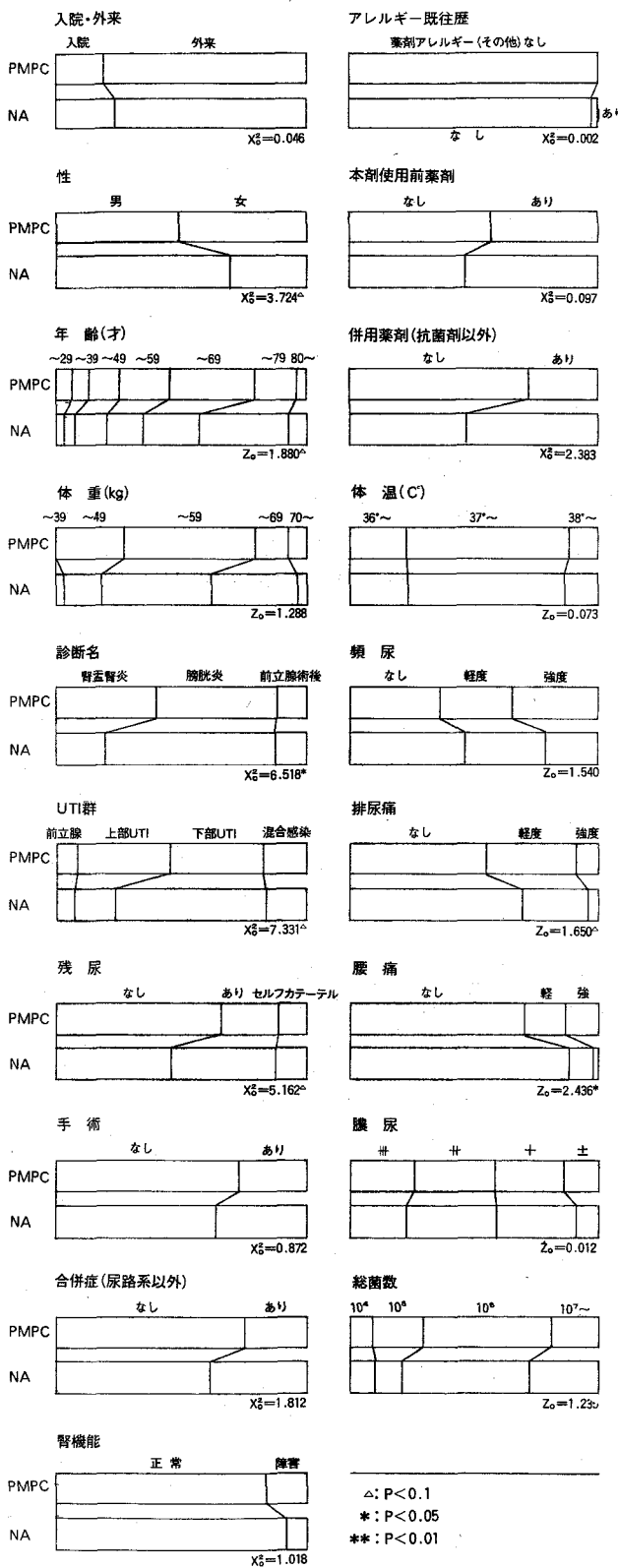


Table 9. 総合臨床効果

1 週目

群	著効	有効	無効	計
PMPC	15 (29.4)	15 (58.8)	21	51
NA	6 (13.3)	7 (28.9)	32	45

 $Z_0=2.861^{**}$
 著効+有効： $\chi^2_0=7.495^{**}$

2 週目

群	著効	有効	無効	計
PMPC	18 (36.0)	14 (64.0)	18	50
NA	9 (22.0)	9 (43.9)	23	41

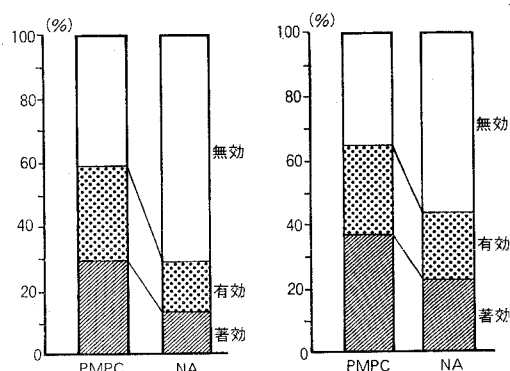
 $Z_0=1.915^{\Delta}$
 著効+有効： $\chi^2_0=2.909^{\Delta}$


Table 10. 主治医による治療効果判定

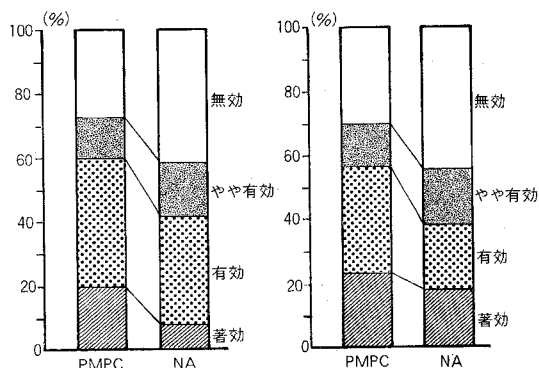
1 週目

群	著効	有効	やや有効	無効	計
PMPC	11 (20.0)	22 (80.0)	7 (72.7)	15	55
NA	4 (7.8)	17 (41.2)	9 (58.8)	21	51

 $Z_0=2.121^{*}$
 著効+有効： $\chi^2_0=3.036^{\Delta}$

2 週目

群	著効	有効	やや有効	無効	計
PMPC	13 (23.2)	19 (57.1)	7 (69.5)	17	56
NA	9 (18.0)	10 (38.0)	9 (56.0)	22	50

 $Z_0=1.635$
 著効+有効： $\chi^2_0=3.149^{\Delta}$


占めた *E. coli* について検討してみると、消失率は PMPC 群において 83.3%, NA 群で 52.9% であり、PMPC 群の方がすぐれる傾向を示した ($P<0.1$)。他の菌種についてはほとんど差は認められなかった。

d) 層別解析

総合臨床効果、膿尿に対する効果（正常化+改善）

および細菌尿に対する効果（陰性化+減少）について 1 週後および 2 週後判定を疾患病態群、感染形態、総菌数、膿尿、菌種、残尿、性、年齢、排尿痛および両群間に偏りがみられた診断名と腰痛 ($P<0.05$) の項目で層別し両薬剤を比較検討した結果を Table 15 および 16 に示す。

Table 11. 主治医による有用性判定

群	非常に満足	満足	まずまず	不満	非常に不満	計
PMPC	12 (20.7)	21 (56.9)	8 (70.7)	14 (94.8)	3	58
NA	8 (15.1)	10 (40.0)	14 (60.4)	15 (88.7)	6	53

$$\chi^2_0 = 1.897^{\wedge}$$

$$\text{非常に満足} + \text{満足} : \chi^2_0 = 4.978^*$$

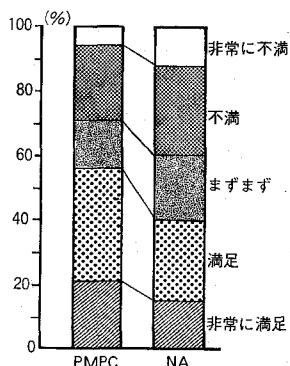


Table 12. 膿尿に対する効果

1 週目

群	正常化	改善	不変	計
PMPC	24 (47.1)	5 (56.9)	22	51
NA	12 (26.7)	4 (35.6)	29	45

$$Z_0 = 2.155^*$$

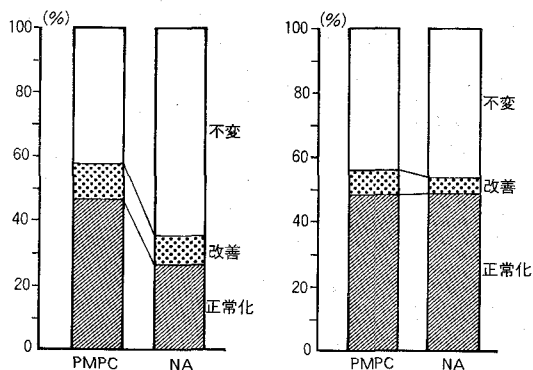
$$\text{正常化} + \text{改善} : \chi^2_0 = 3.545^{\wedge}$$

2 週目

群	正常化	改善	不変	計
PMPC	24 (48.0)	4 (56.0)	22	50
NA	20 (48.8)	2 (53.7)	19	41

$$Z_0 = 0.067$$

$$\text{正常化} + \text{改善} : \chi^2_0 = 0.000$$



1 週後についてみると総合臨床効果の総合有効率では、単独感染、*E. coli* 単独、残尿有り、年齢 (59 歳以下) および腰痛なしの層において PMPC 群が有意にすぐれていた ($P < 0.01$ または $P < 0.05$)。

膿尿に対する効果 (正常化 + 改善) では単独感染、総菌数 10^7 以上、菌種、*E. coli* 単独、年齢 (59 歳

以下) の層で PMPC 群が有意にすぐれていた ($P < 0.05$)。細菌尿に対する効果 (陰性化 + 減少) では単独感染、総菌数 $10^6/\text{ml}$ 以下、膿尿 (++)、菌種 *E. coli* 単独、年齢 (59 歳以下)、排尿痛ありおよび腰痛なしの各層において PMPC 群が有意にすぐれていた ($P < 0.01$ または $P < 0.05$)。また、その他の項目につ

Table 13. 細菌尿に対する効果

1 週目

群	陰性化	減少	菌交代	不変	計
PMPC	25 (49.0)	2 (52.9)	6 (64.7)	18	51
NA	9 (20.0)	0 (20.0)	13 (43.9)	23	45

2 週目

群	陰性化	減少	菌交代	不変	計
PMPC	26 (52.0)	3 (58.0)	8 (72.0)	13	50
NA	14 (34.1)	0 (34.1)	10 (58.5)	17	41

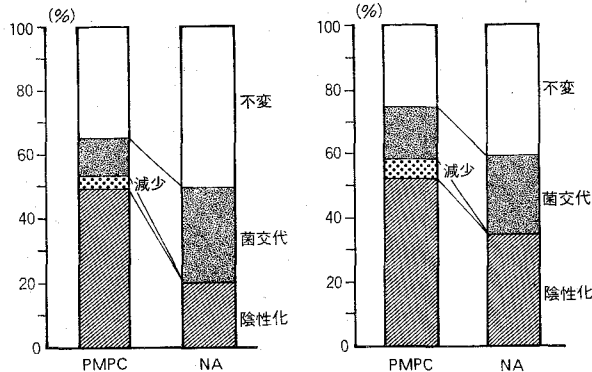
 $Z_0 = 2.523^*$
 陰性化+減少: $\chi^2 = 9.707^{**}$
 $Z_0 = 1.931^{\wedge}$
 陰性化+減少: $\chi^2 = 4.230^*$


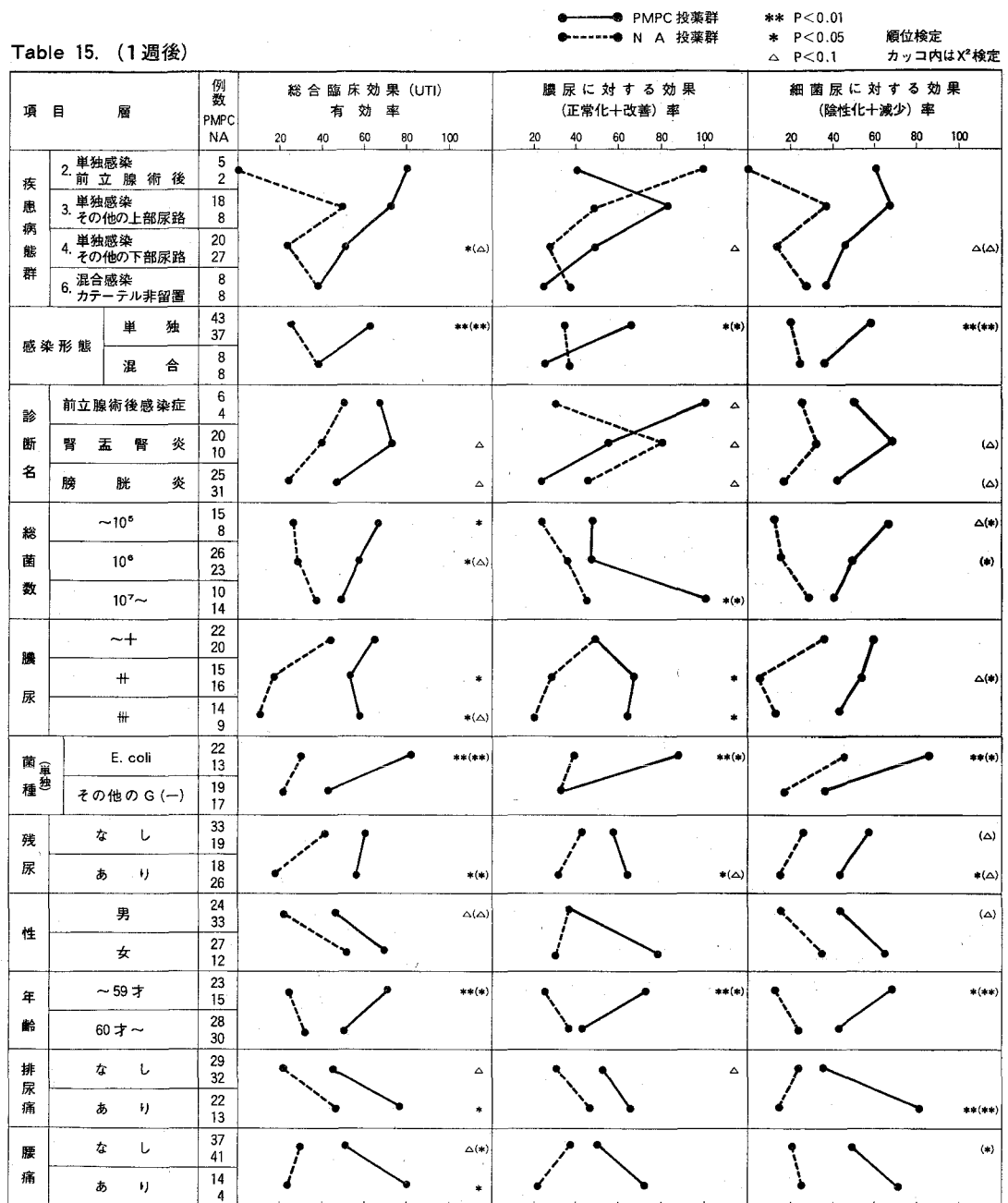
Table 14. 細菌学的効果

Organism	薬剤	1 週 後				2 週 後			
		株数	消失 (%)	存続	投与後出現細菌	株数	消失 (%)	存続	投与後出現細菌
E. coli	PMPC	24	20 (83.3)	4		24	19 (79.2)	5	
	NA	17	9 (52.9)	8	1	13	9 (67.2)	4	1
Klebsiella	PMPC	11	5 (45.5)	6		12	8 (66.7)	4	2
	NA	6	1 (16.7)	5		6	1 (16.7)	5	2
Enterobacter	PMPC					1	1 (100)	0	2
	NA	2	1 (50.0)	1		2	1 (50.0)	1	
Citrobacter	PMPC	5	2 (40.0)	3		5	3 (50.0)	2	1
	NA	3	2 (66.7)	1	1	3	2 (66.7)	1	
Proteus	PMPC	10	8 (80.0)	2	1	6	6 (100)	0	3
	NA	10	9 (90.0)	1	2	9	8 (88.8)	1	
Pseudomonas	PMPC	5	2 (40.0)	3	2	4	2 (50.0)	2	2
	NA	6	1 (16.7)	5	4	5	2 (40.0)	3	3
Serratia	PMPC	3	2 (66.7)	1	2	3	2 (66.7)	1	1
	NA	4	2 (50.0)	2	2	4	3 (75.0)	1	1
Gram (+)	PMPC	2	1 (50.0)	1	4	2	2 (100)	0	3
	NA	8	7 (87.5)	1	6	9	8 (88.9)	1	7
Others	PMPC	6	6 (100)	0	1	4	4 (100)	0	
	NA	3	1 (33.3)	2	2	3	1 (33.3)	2	1
Total	PMPC	66	46 (69.7)	20	10	61	47 (77.0)	14	14
	NA	59	33 (55.1)	26	18	54	35 (54.8)	19	15

いても Table 16 に示すように PMPC 群にすぐれる傾向が多くみられた。2 週後の層別解析では 1 週後の結果と比べてややその差は接近しているものの PMPC 群が感染形態別、膿尿の程度別、残尿および年齢などの項目においてすぐれる傾向がみられた。背

景で偏り ($P < 0.05$) のみられた診断名および腰痛については、1 週後ならびに 2 週後の結果をみてみると、PMPC 群は腎盂腎炎が多く、また腰痛症状があるものが多かった。しかし、そのいずれの項目においても総合臨床効果、膿尿に対する効果および細菌尿に

Table 15. (1週後)



対する効果は PMPC 群がすぐれていた。

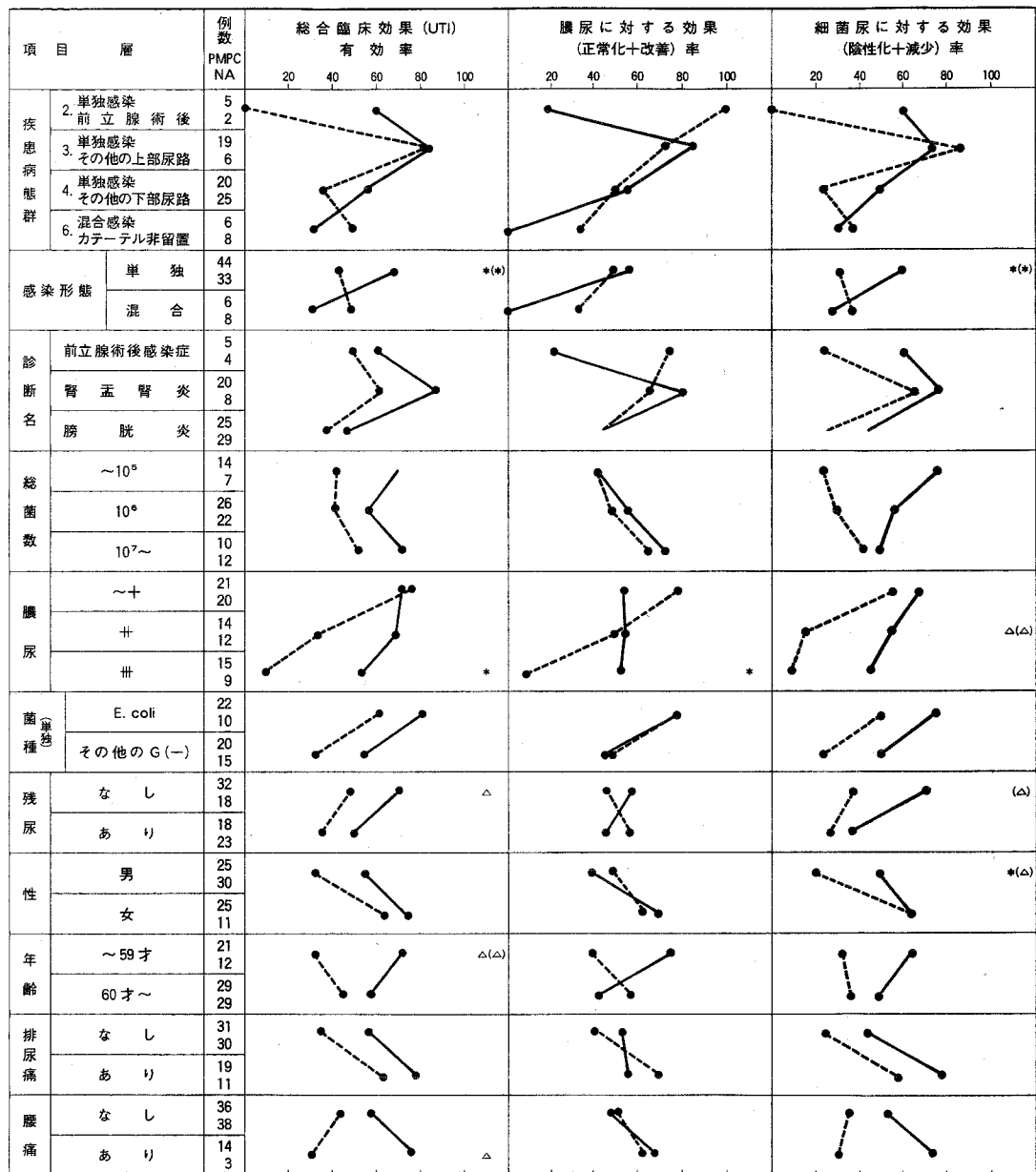
e) 自覚症状に対する効果

複雑性尿路感染症においては自覚症状が尿路感染症自体に由来するものばかりではなく基礎疾患に由来することが多いが、複雑性尿路感染症に対する化学療法剤の薬効指標の参考として検討してみた。

頻尿・排尿痛および腰痛について1週後および2週

後の検討結果を Table 17, 18 および 19 に示した。頻尿に対する効果は1週後 PMPC 群が有意にすぐれ (P<0.05), 2週後でも PMPC 群がすぐれる傾向がみられている。排尿痛に対する効果は1週後および2週後とも PMPC 群がすぐれる傾向がみられている。腰痛に対する効果は症例数がやや少ないが、1週後で PMPC 群が有意にすぐれているが、2週後では両群

Table 16. (2週後)



に差はないという結果になっている。

3. 副作用および臨床検査値の異常

PMPC 群 75 例, NA 群 75 例について副作用および臨床検査値異常の検討をした。自覚的副作用は PMPC 群に 4 例, NA 群に 3 例みとめられた。

Table 20 にその内容を示すが, 両薬剤群とも副作用

のため投薬を中止した症例は各 1 例であった。発現率については両薬剤群間に差はみられなかった。臨床検査値の異常化は PMPC 群にはなく, NA 群に 2 例, すなわち GOT, GPT の上昇が 1 例, BUN, クレアチニンの上昇が 1 例みとめられたが, いずれも軽度であり投与中止後軽快している。

Table 17. 自覚症状に対する効果

1) 頻尿

1 週後

群	消失	軽快	不変	計
PMPC	16 (45.7)	8 (68.6)	11	35
NA	6 (23.1)	3 (34.6)	17	26

2 週後

群	消失	軽快	不変	計
PMPC	20 (57.1)	6 (74.3)	9	35
NA	10 (40.0)	2 (48.0)	13	25

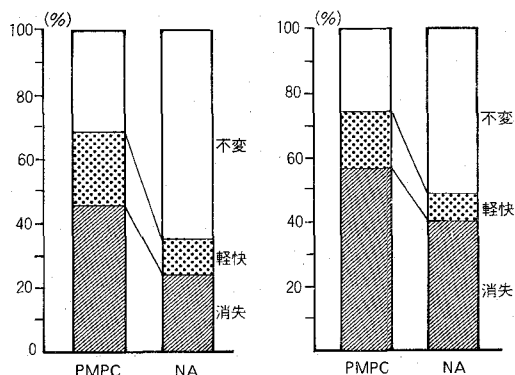
 $Z_0 = 2.435^*$
消失+軽快: $X_0^2 = 5.627^*$
 $Z_0 = 1.727^{\Delta}$
消失+軽快: $X_0^2 = 3.281^{\Delta}$


Table 18.

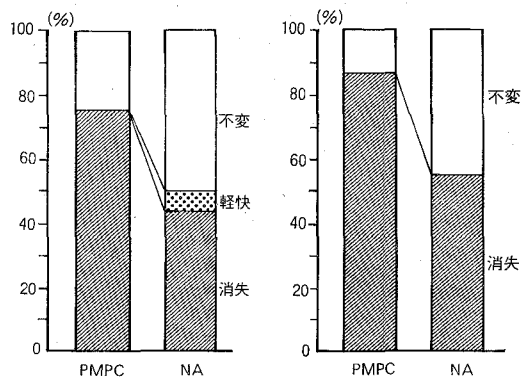
2) 排尿痛

1 週後

群	消失	軽快	不変	計
PMPC	18 (75.0)	0 (75.0)	6	24
NA	7 (43.8)	1 (50.0)	8	16

2 週後

群	消失	軽快	不変	計
PMPC	21 (87.5)	0	3	24
NA	9 (64.3)	0	5	14

 $Z_0 = 1.847^{\Delta}$
消失+軽快: $X_0^2 = 1.653$
 $Z_0 = 1.649^{\Delta}$
消失+軽快: $X_0^2 = 1.640$


考 察

PMPC についてはすでに基礎的・臨床的に数多くの検討がなされており, また急性単純性尿路感染症に

については今回比較した NA との比較試験がすでに行なわれている⁵⁾. 著者は尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症(カテーテル非留置例)で NA を比較対照薬とする比較試験を行なった. 両薬剤群間

Table 19.

3)腰痛

1 週後

群	消失	軽快	不変	計
PMPC	9 (60.0)	3 (80.0)	3	15
NA	1 (20.0)	0 (20.0)	4	5

$$Z_0=1.963^*$$

$$\text{消失+軽快: } X_0^2=3.590^{\Delta}$$

2 週後

群	消失	軽快	不変	計
PMPC	14 (82.4)	0	3	17
NA	3 (75.0)	0	1	4

$$Z_0=0.263$$

$$\text{消失+軽快: } X_0^2=0.137$$

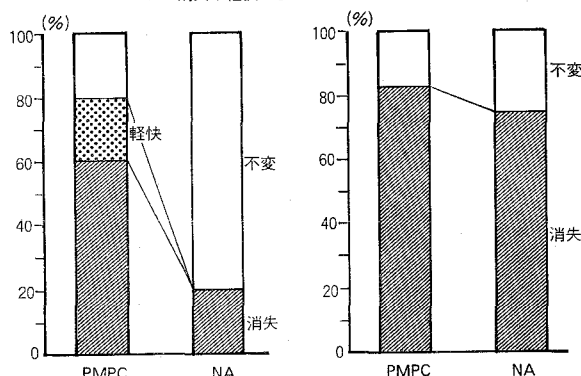


Table 20. 副作用

副作用症状	薬剤	PMPC	NA
胃腸症状			2 (2.7%)
胃部不快感と時に胃痛			1 (1.3%)
胃のむかつき	1 (1.3%)		
胸やけ	1 (1.3%)		
かゆみ	1 (1.3%)		
頸部のかゆみ・口唇の腫脹	1 (1.3%)		
GOT・GPTの上昇			1 (1.3%)
BUN, クレアチニンの上昇			1 (1.3%)
計		4/75 (5.3%)	5/75 (6.7%)

での背景因子については診断名および自覚症状（腰痛の有無）の項目で偏りが（ $P<0.05$ ）みられた以外は偏りはみられなかった。偏りがみられた項目としてNA群よりもPMPC群の方が診断名については腎盂腎炎の割合が多くかつ自覚症状として腰痛症状を示すものが多かった。この点に関し薬剤効果との関係を見ると、判定時期、薬剤群の如何に関係なく効果は腎盂腎炎の方が高いという成績が得られており、この意味ではNA群に若干不利な偏りがあったと考えられる。しかし層を細分化し検討した結果、いずれの場合にもPMPC群はNA群より効果が高いことから両剤の薬効評価に大きく影響を与えることはないものと考えられる。

総合臨床効果を1週後および2週後と比較してみると、1週後総合有効率PMPC群58.8%、NA群28.9%、2週後ではPMPC群64%、NA群44%である。両薬剤群とも1週後より2週後の総合有効率がややよくなっており、複雑性尿路感染症に対する薬剤投与期間について1つの示唆を与える成績とも思われる。

細菌学的効果ではやはり *E. coli* がPMPC群24株、NA群17株と最も多かったが、この *E. coli* に対する菌の消失率は1週後PMPC群83.3%、NA群52.9%、2週後PMPC群79.2%、NA群69.2%であった。石神ら⁹⁾は複雑性尿路感染症においてPMPC投与による *E. coli* の消失率を77.3%と報告しており、今回われわれの得た成績も妥当な菌消失率を示していると考えられる。自覚症状の改善については全症例がすべて自覚症状—頻尿・排尿痛・腰痛—を訴えるわけではなかったが、これらの症状の推移を比較するとPMPC群が1週後および2週後の判定でいずれもNA群よりすぐれていた。

副作用は前述のとおりショックなどの重篤な症状は両薬剤群ともみられず、PMPC群、NA群とも軽い胃腸障害がおもであった。臨床検査値異常はNA群に2例（GOT, GPTの上昇, BUN, クレアチニンの上昇各1例）みられただけであった。すなわち両薬剤とも今回の投与量・投与期間の範囲では安全性の高い

薬剤と言える。

結 語

北海道大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連病院泌尿器科で、尿路に基礎疾患をもつ複雑性尿路感染症と診断された患者に、pivmecillinam および nalidixic acid を無作為に投与し、その有効性および安全性を比較した。

1) 総合臨床効果 (UTI 判定に準じる): 1 週後判定で総合有効率は PMPC 群 58.8%, NA 群 28.9%, 2 週後判定で PMPC 群 64%, NA 群 44% であった。

2) 主治医判定: 1 週後の治療効果判定で総合有効率は PMPC 群 60%, NA 群 41.2%, 2 週後判定で PMPC 群 57.1%, NA 群 38.0% であった。

3) 細菌学的効果: *E. coli* についてみると 1 週後の菌消失率は PMPC 群 83.3%, NA 群 52.9%, 2 週後は PMPC 群 79.2%, NA 群 69.2% であった。また *Klebsiella*, *Citrobacter* および *Proteus* などでもそれぞれかなり高い菌消失率を示したが、分離された菌株数が少なく統計的な解析までにはいたらなかった。

4) 副作用: 臨床症状として軽度の胃腸障害などが PMPC 群に 4 例, NA 群に 3 例あった。臨床検査異常は PMPC 群にはみられず, NA 群に軽度の GOT・GPT の上昇 1 例, BUN・クレアチニンの軽度上昇 1 例がみられた。以上より PMPC は複雑性尿路感染症 (カテーテル非留置例) に対しきわめて有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Lund, F. & Tybring, L.: 6 β -Amidinopenicillanic acids a new group of antibiotics. *Nature New Biol.*, **236**: 135~137, 1972.
- 2) Greenwood, D., Brooks, H., Gargan, R. & O'Grady, F.: Activity FL-1060, a new β -lactam antibiotic against urinary tract pathogens. *J. Clin. Path.*, **27**: 102~107, 1974.
- 3) 中尾雅文・山崎俊幸・土屋院司: Mecillinam および Pivmecillinam の in vitro 抗菌作用について. *Chemotherapy*, **25**: 61~86, 1977.
- 4) Mita, T., Tanikaze, S., Sugimoto, M. & Ishigami, J.: Basic and clinical studies with pivmecillinam in urinary-tract infections. *Chemotherapy*, **25**: 261~272, 1977.
- 5) Kurokawa, K. and Fujimura, N.: Comparative controlled clinical trial of pivmecillinam and nalidixic acid in patients with acute simple urinary tract infections. *Jap. J. Antibiotics*, **31**: 701~711, 1978.
- 6) Ishigami, J., Tanikaze, S., Miyazaki, S., Ono, S. et al.: Clinical evaluation of pivmecillinam in intractable urinarytract infections with complication. *Jap. J. Antibiotics*, **30**: 928~939, 1977.