

〔泌尿紀要26巻特集号〕
1980年8月

産婦人科尿路感染症に対する Pivmecillinam (Melysin® 錠) の治療経験

第1報：急性単純性膀胱炎を対象とした治療効果

岐阜大学医学部産婦人科学教室

早 崎 源 基・岩 砂 真 一
加 藤 隆 治・野 田 克 巳

羽島病院産婦人科

陳 超 権

多治見市民病院産婦人科

大 林 太

長谷川 幸 生

中濃病院産婦人科

大 塚 恭 一

揖斐病院産婦人科

山 際 三 郎

美濃病院産婦人科

太 田 俊 治

CLINICAL EXPERIENCE IN PIVMECILLINAM (MELYSIN® TABS.) IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTION OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY FIELD

(1) CLINICAL EVALUATION IN ACUTE SIMPLE CYSTITIS

Motoki HAYASAKI, Shinichi IWASA, Takaharu KATO
and Katsumi NODA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University, School of Medicine, Gifu

Chiukuen CHAN

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Hashima Hospital, Hashima

Futoshi OHBAYASHI and Yukio HASEGAWA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Tajimi Shimin Hospital, Tajimi

Kyoichi OHTSUKA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Chuno Hospital, Seki

Saburo YAMAGIWA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Ibi Hospital, Ibi

Toshiharu OHTA

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Mino Hospital, Mino

Clinical efficacy of pivmecillinam with the dose of 200 mg daily for 7 days was evaluated in 58 cases and excellently, moderately and poorly responded cases were 53%, 45% and 2%, respectively. Overall clinical efficacy rate was 98%. *E. coli* was isolated in 68% cases (42 strains). MIC of mecillinam against *E. coli* was 0.05 to 100 mcg/ml and the peak value was 0.05 mcg/ml.

Side-effects were observed in 2 cases out of 58. These were, however, only mild ones.

1. はじめに

産婦人科診療において、女性生殖器と泌尿器との解剖学的関係から、急性単純性膀胱炎の治療を行なうことが多い。また子宮頸癌術後の尿路感染症、妊婦の無症候性細菌尿など治療管理に問題が残されている。起因菌の変遷とともにグラム陰性桿菌に有用性の高い合成ペニシリン、セファロスポリン系抗生物質やNA, PPAなどの抗菌剤が治療に常用されているが、耐性菌の出現のために投与量の増加の傾向がみられる。

われわれは最近市販された Melysin® 錠 (PMPC) を産婦人科外来での急性単純性膀胱炎の患者に投与し、現在泌尿器科領域で採用されている UTI 薬効評価基準に従いその薬効評価を行なった。

2. 治療対象及び治療方法

岐阜産婦人科および多治見市民、羽島、美濃、中濃、揖斐の関連病院産婦人科外来に1978年10月より、1979年5月までの8ヵ月間に訪れた排尿痛を有し、10 cells/hpf 以上の膿尿、10⁴ cfu/ml 以上の細菌尿を有し、発症から2週間以内の急性単純性膀胱炎の患者50名を対象とし、Melysin® 50 mg×4/d. を7日間投薬した。年齢分布は20～29歳26名、30～39歳14名、40～49歳6名、50～59歳9名、60～69歳3名であった。

3. 臨床効果判定法及び検査法

臨床効果は投与前、投与開始後3～4日目および7日目の臨床症状の問診、尿沈渣、ウリカルト®による尿中細菌培養を行ない、各検出菌について接種菌量10⁶ cells/ml による MPC の MIC 測定および MPC, ABPC, CEX, NA の感受性テストを施行し、UTI 薬効評価基準 (第2版) に従い判定した。

採尿法は50例にはカテーテル尿、8例は患者の要望にて外陰部洗滌後の中間尿で行なった。

副作用については服用後の自覚症状の問診、服用前および7日間服用後の血液性状、生化学的検査を行ない検討した。

4. 治療成績

UTI 薬効評価基準に従い Melysin® 錠の総合臨床効果を判定するに、症状の消失率88%、細菌消失率83%、膿尿の消失率74%であり、著効例は58例中31例 (53%)、有効例26例 (45%)、無効例1例 (2%) で、著効と有効を加えた有効率は98%であった (Table 1)。なお Table 1 の () 内は中間尿採取症例の内訳であるが、8例ともに有効と判定されたが、

Table 1 OVERALL CLINICAL EFFICACY OF MELYSIN (Pivmecillinam) IN ACUTE SIMPLE CYSTITIS

SYMPTOM	RESOLVED			IMPROVED			PERSISTED		EFFICACY ON BACTERIURIA
	CLEARED	DECREASED	UN-CHANGED	CLEARED	DECREASED	UN-CHANGED	CLEARED	DECREASED	
PYURIA									
ELIMINATED	31	8	2	5	1	1			48 (83%)
DECREASED (REPLACED)	6 (6)		1 (1)						7 (7) (12%)
UNCHANGED	1 (1)	1	1						3 (1) (5%)
EFFICACY ON PAIN ON URINATION	51 (8)	88%		7	12%		0	0%	CASE TOTAL 58
EFFICACY ON PYURIA	43 (7)	74%		10	17%		5 (1)	9%	
EXCELLENT	31	(53%)							OVERALL EFFECTIVENESS RATE 57/58 (98%)
MODERATE	26 (8)	(45%)							
POOR (or FAILED)	1	(2%)							

* () : midstream specimen

**Table 2 BACTERIOLOGICAL RESPONSE TO
MELYSIN (Pivmecillinam) IN ACUTE SIMPLE CYSTITIS**

ISOLATES	NO. OF STRAINS	ERADICATED (%)	PERSISTED*
<i>E. coli</i>	45	43 (95.6%)	2
<i>S. epidermidis</i>	10	9 (90 %)	1
<i>P. mirabilis</i>	3	2 (66.7%)	1
<i>S. aureus</i>	2	2	0
<i>Acinetobacter antitratus</i>	1	1	0
<i>St. faecalis</i>	2	2	0
<i>Bacillus megaterium</i>	1	1	0
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1	1	0
β - <i>Streptococcus</i>	1	1	0
TOTAL	66	62 (93.9%)	4

*PERSISTED regardless of bacterial count

除菌率が低かった。

投与後3日目における細菌尿不変症例は、*P. mirabilis* 10⁶/ml の無効例1例および *E. coli* 10⁴/ml と *S. epidermidis* 10⁴/ml の有効例各1例の計3例であった。*P. mirabilis* 10⁶/ml の症例は1週間後においても症状は消失していたが、膿尿(卍)、*P. mirabilis* 10⁵/ml を検出し、他剤の投与を行なった。*E. coli* 10⁴/ml の症例は1週間投与後においては尿中細菌培養陰性、膿尿も消失していた。*S. epidermidis* 10⁴/ml の症例は1週間目にも *S. epidermidis* 10⁴/ml を認めたが、膿尿、症状ともに消失していた。

58症例より検出した菌株は66株で *E. coli* 45株 (68.2%) と最も多く、ついで *S. epidermidis* 10株、*P. mirabilis* 3株、*S. aureus* および *St. faecalis* 各2株、*Acinetobacter antitratus*、*Bacillus megaterium*、*Bordetella bronchiseptica* および β -*Streptococcus* 各1株であった。

Melysin® 錠投与後3日目においても継続して認めた菌株は *E. coli* 45株中2株、*S. epidermidis* 10株中1株、*P. mirabilis* 3株中1株で少数例ではあるが、菌種別の除菌率はそれぞれ 95.6%、90%、66.7%であった。

St. faecalis の2株中の1株、*Bacillus megaterium*、*Bordetella bronchiseptica*、 β -*Streptococcus* はいずれも中間

**Table 3 STRAINS* APPEARING AFTER
MELYSIN (Pivmecillinam) TREATMENT
IN ACUTE SIMPLE CYSTITIS**

ISOLATES	NO. OF STRAINS (%)
<i>St. faecalis</i>	6 (50%)
<i>S. epidermidis</i>	4 (34%)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1 (8%)
<i>Corynebacterium</i>	1 (8%)
TOTAL	12 (100%)

*: regardless of bacterial count

**Table 4 RELATION BETWEEN MIC AND BACTERIOLOGICAL RESPONSE IN
MELYSIN (Pivmecillinam) TREATMENT**

ISOLATES	MIC (μ g/ml)								Inoculum size 10 ⁶ cells/ml								TOTAL
	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	
<i>E. coli</i>	2/2	18/19*	7/7	7/8*	1/1		1/1	2/2	2/2				3/3				43/45
<i>S. epidermidis</i>					1/1	1/1	3/3	1/1		1/1	2/3*						9/10
<i>P. mirabilis</i>				1/1				1/2*									2/3
<i>S. aureus</i>							1/1							1/1			2/2
<i>Acinetobacter antitratus</i>								1/1									1/1
<i>St. faecalis</i>								1/1						1/1			2/2
<i>Bacillus megaterium</i>															1/1		1/1
<i>Bordetella bronchiseptica</i>														1/1			1/1
β - <i>Streptococcus</i>							1/1										1/1
TOTAL	2/2	18/19	7/7	7/8	2/2	1/1	4/4	3/3	5/6	3/3	1/1	2/3	3/3	1/1	2/2	1/1	62/66 (93.9%)

尿採取例から検出したものである (Table 2).

3日目の尿中細菌培養にて新しく出現した菌株は *St. faecalis* 6株, *S. epidermidis* 4株, *Bordetella bronchiseptica* および *Corynebacterium* 各1株であり, いずれも中間尿採取群から検出された (Table 3).

検出した菌株について 10^6 cells/ml 接種による MPC の MIC および細菌学的効果を検討してみたところ, *E. coli* の MIC 分布は $0.025 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に渡っているが, ピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ にあり, 45株中 38株 (84.4%) が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であった.

3日目に消失しなかった菌株の MIC は, *E. coli* では $0.05 \mu\text{g/ml}$ と $0.2 \mu\text{g/ml}$ で, *S. epidermidis* では $50 \mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* では $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった.

E. coli については MIC から推測される効果とは一致せず, 逆に MIC の高値なものでも効果が認められた. *S. epidermidis*, *P. mirabilis* では検出された同種菌株中最も高い MIC を示すものであった (Table 4).

E. coli 45株の MIC と disk 感受性の相関を検討すると MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上は disk 感受性試験では陰性と判定された (Table 5).

現在第1次選択剤として常用される内服抗生物質のうち, ABPC, CEX および NA の感受性テストと MPC の感受性テストを *E. coli* 45株, *S. epidermidis* 10株について比較してみると, *E. coli* では MPC 82.2%, ABPC 80%, CEX 100%, NA 100%, *S. epidermidis* では MPC 30%, ABPC 90%, CEX 100%, NA 0%

Table 5 CORRELATION BETWEEN MIC (10^6 cells/ml) AND SUSCEPTIBILITY OF *E. coli* (45 strains) TO PM-PC DISK ($25 \mu\text{g}$)

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	SUSCEPTIBILITY TO PM-PC DISK			
	#	+	+	+
	($< 3 \mu\text{g/ml}$)	(3-15)	(15-60)	(> 60)
0.025	2			
0.05	19			
0.1	7			
0.2	8			
0.39	1			
0.78				
1.56				1
3.13				
6.25			1	1
12.5				2
25				
50				
100				3

であった (Table 6).

ABPC 感受性テスト陰性の *E. coli* 9株中7株は MPC 感受性テスト陰性であったが, 1例は (卅), 1例は (+) であった.

副作用に関しては1例に嘔気, 1例に胃部不快感を認めたが, 投薬を中止するまでに至らなかった. 投与前および7日間服用後の血液性状, 生化学的検査の結果を53例について検討したが, 白血球数の有意の減少を除いては変化を認めなかった (Table 7).

5. 考 察

Melysin® 錠は従来のペニシリン系薬剤にない新規な化学構造をもつ 6β -amidinopenicillanic acid 誘

Table 6 SUSCEPTIBILITY OF *E. coli* AND *S. epidermidis* TO PM-PC, AB-PC, CEX, AND NA IN EACH DISK TEST

	PM-PC				AB-PC				CEX				NA			
	#	#	+	-	#	#	+	-	#	#	+	-	#	#	+	-
<i>E. coli</i> (45 strains)	37		1	7	33	3		9	25	20			45			
	(82.2%)				(80.0%)				(100%)				(100%)			
<i>S. epidermidis</i> (10 strains)	1	2	4	3	9		1		9	1					4	6
	(30%)				(90%)				(100%)				(0%)			

Table 7 CHANGES IN LABORATORY TEST RESULTS WITH PM-PC TREATMENT (N=53)

ITEM	BEFORE TREATMENT (M $\pm$ SD)	AFTER TREATMENT (M $\pm$ SD)
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	430.8 $\pm$ 61.5	426.4 $\pm$ 52.5
Ht. (%)	39.9 $\pm$ 3.6	39.3 $\pm$ 3.9
Hb (g/dl)	13.02 $\pm$ 1.69	12.90 $\pm$ 1.78
WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)	87.6 $\pm$ 37.7	67.1 $\pm$ 23.7*
GOT (IU/l)	21.5 $\pm$ 20.8	20.9 $\pm$ 23.3
GPT (IU/l)	17.6 $\pm$ 27.0	16.8 $\pm$ 21.2
BUN (mg/dl)	12.5 $\pm$ 3.5	12.5 $\pm$ 3.4
S-creatinine (mg/dl)	0.87 $\pm$ 0.22	0.85 $\pm$ 0.20
Al-P (IU/l)	48.5 $\pm$ 15.7	47.3 $\pm$ 15.4

* * P<0.001

導体研究の結果開発された経口用合成ペニシリン、pivmecillinam hydrochloride の製剤である¹⁾。

picmecillinam (PMPC) 自体は抗菌活性を示さず、経口投与後、腸管内の非特異的エステラーゼにより加水分解を受け、Mecillinam (MPC) となって抗菌作用を発揮する。

グラム陽性菌には抗菌力は弱い²⁾が、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* など現在尿路感染症の起因菌のおもなるものと考えられるグラム陰性桿菌には有効で、抗菌力が強く ABPC, AMPC などの耐性菌にも有効であるといわれている³⁾。抗菌作用機序が既存のペニシリンと異なり、作用点が transpeptidation の阻害でなく^{3,4)}、耐性菌にも抗菌作用を示し、他剤との間の相乗効果が報告されている⁵⁾。

種々の化学療法剤が開発されてくると、それを臨床の場で使用し、治療効果を正しく評価するために薬効評価法の基準化と普偏化が必要である。われわれは Melysin® 錠の治験にあたって現在泌尿器科領域で採用されている UTI 薬効評価基準^{6,7)}が、今後の他剤および他施設との評価の比較に有意義であるとし、これに従い、Melysin® 錠の臨床効果の検討を行なった。

総合臨床効果において有効率98%と非常に高い成績であった。石神⁸⁾ 93.3%, 金尾⁹⁾ 90.5%に比して好成績であったのは、検出菌種の差すなわち、われわれが治験対象を産婦人科外来患者に限定し、入院患者を含めていないことも要因として推測される。

検出菌株の68%が *E. coli* で、その 10^6 cells/ml 接種による MPC の MIC はピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ にあり、84.4% が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。また現在使用されている MPC の感受性 disk との相関を *E. coli* についてみたが、MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上は陰性と判定された。

ABPC 感受性テスト陰性の *E. coli* 9株中7株は MPC 感受性テスト陰性であったが、1例は(卅)、1例は(+)であり、ABPC 耐性菌に有効であるという報告の一端がうかがえた。

今回施行した感受性試験から CEX, NA に比して秀れた点は見当らなかったが、PMPC と NA による二重盲検治験にて、抗菌力 (MIC) が NA に比しきわめてすぐれていたとの報告¹⁰⁾もあり、常用投与量、投与剤形から、急性単純性膀胱炎に対して有用性の高い薬剤と考えられる。

6. ま と め

1. 58 症例における臨床効果は著効 53%, 有効 45

%, 無効 2 % で、有効率 98 % であった。

2. 検出菌種は *E. coli* 42株 (68%) と最も多く、ついで *S. epidermidis* 10株, *P. mirabilis* 3株, *S. aureus* および *St. faecalis* 2株, *Acinetobacter antitratius*, *Bacillus megaterium*, *Bordetella bronchiseptica*, β -*Streptococcus* (B 群) 各 1 株であった。

3. *E. coli* の MIC 分布は $0.025 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ にわたり、ピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

4. 58例中、嘔気 1 例、胃部不快感 1 例の副作用を認めた。

本論文の要旨は第26回日本化学療法学会東日本支部総会にて発表した。

文 献

- 1) Lund, F. and Tybring, L.: 6β -Amidinopenicillanic acids - a new group of antibiotics. *Nature New Biology*, 236: 135~137, 1972.
- 2) 小酒井望・小栗豊子：臨床材料分離菌に対する Mecillinam の抗菌力について。 *Chemotherapy*, 25 (1): 20~27, 1977.
- 3) 中沢昭三・西野武志・山岸純一：大腸菌に対する Mecillinam の抗菌像について。 *Chemotherapy*, 25 (1): 46~60, 1977.
- 4) 西田 実・高 乗二： β -lactam 抗菌剤の作用機序—ペニシリン結合蛋白について—。 *臨床と細菌*, 6 (3): 235~243, 1979.
- 5) 生方 公子・高橋 洋子・紺野 昌俊・藤井 良知：Mecillinam と Penicillin あるいは Cephalosporin 系薬剤との併用効果について。 *Chemotherapy*, 26 (3): 351~360, 1978.
- 6) 河田幸道：尿路感染症における薬効評価について。 *Chemotherapy*, 26 (1): 45~47, 1978.
- 7) UTI 薬効評価基準 (第2版) 1978年6月16日。
- 8) 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.
- 9) 金尾昌明・伊藤将史・井出哲正・岡田弘二：急性単純性膀胱炎に対する Pivmecillinam の臨床的検討。 *産婦人科の世界*, 31 (12): 1269~1278, 1979.
- 10) 黒川一男・藤村宣夫：急性単純性膀胱炎を対象とした Pivmecillinam と Nalidixic acid の比較試験。 *Jap. J. Antibiotics*, 31 (12): 701~711, 1978.