

複雑性尿路感染症に対する FL-1039 (Pivmecillinam, PMPC) の使用経験

東北大学医学部泌尿器科学教室 (主任：折笠精一教授)

今 林 健 一
大 沼 徹 太 郎
白 井 将 文
杉 田 篤 生

A CLINICAL EXPERIENCE WITH THE USE OF FL-1039 (PIVMECILLINAM, PMPC) IN COMPLICATED INTRACTABLE URINARY TRACT INFECTION

Kenichi IMABAYASHI, Tetsutaro OHNUMA,
Masafumi SHIRAI and Atuo SUGITA

*From the Department of Urology, Tohoku University School of Medicine
(Chairman: Prof. S. Orihara, M. D.)*

The clinical efficacy of Pivmecillinam (PMPC) on the complicated and intractable urinary tract infection was examined.

At first, 200 mg of PMPC was administered orally for 7 days in 22 cases of out-patients with intractable urinary tract infections, of which some basic urological diseases were found in all cases, and even urethral indwelling catheters were found in 12 cases. Among them, 11 cases in which no significant effect was observed after the first 7 days administration of PMPC, more dose, 800 mg daily, was tried for subsequent 7 days.

The clinical effect of PMPC was evaluated individually in three items, e.g. urinary finding, urinary micro-organism, and general condition, and final evaluation on the clinical efficacy was determined according to these clinical results.

The excellent or good results were obtained in 9 cases (41%) in the first item, 5 cases (23%) in the second item, and 8 cases (36%) in the third item, respectively. And the excellent or good results in final evaluation was obtained in 8 cases (36%).

As to the side-effect, oppression feeling in the chest (1 cases) and light pain in the umbilical region (1 case) appeared after the first period of 200 mg of PMPC and the administration was stopped at that time. But these symptoms disappeared in a few days without any treatment after the suspension. After the second period of 800 mg of PMPC, nausea, anorexia, dizziness and dullness appeared in one case, but these symptoms diminished after the cessation of administration without any treatment. These three patients were thought to be rather nervous, and it was very difficult to prove that such complaints had actually resulted from the administration of PMPC.

はじめに

FL-1039 (Pivmecillinam, 以下 PMPC と略す) は 1972 年に Lund and Tybring により開発された経口用合成ペニシリンである。このものは 6 位の側鎖が既存の合成ペニシリンのもつ acyl 結合でなく amidino 結合になっており、緑膿菌以外のグラム陰性桿菌に抗菌力を有し、とくに ABPC 耐性菌にも有効であるとされている。

今回われわれは PMPC を複雑性尿路感染症例に投与し、その臨床的効果を open-study 法により検討したので、その結果について報告する。

方 法

1. 対象患者

当科外来に通院中の難治性尿路感染症 22 例を対象とした。その内容は Table 1-1 および Table 1-2 に示す通りである。全例がなんらかの基礎疾患を有し、各種の化学療法に抵抗する難治性の尿路感染が 3 カ月以上継続して認められている。

基礎疾患としては神経因性膀胱 15 例、前立腺疾患 3 例、再発性膀胱炎 2 例、その他 2 例であり、12 例に少なくとも 3 カ月以上にわたって尿道カテーテルが留置されている。既往として尿路系の手術 4 例、尿路系に影響を与えられると思われる手術 6 例、その他の手術 3 例が認められる。またいずれの尿路感染も慢性感染と診断されている。なお男子 8 例、女子 14 例で、年齢は 13 歳から 83 歳、平均 53.6 歳であった。

2. 薬剤の投与法

Pc 製剤にアレルギーの既往がないことを確認したのち、PMPC 50 mg を含有する錠剤を 1 回 1 錠、1 日 4 回（毎食後および就寝直前）、計 200 mg を経口投与した。投与期間は 7 日間である。

この投与により臨床的に明らかな改善が認められた例では 7 日目以降の投与を中止したが、改善の認められなかった例ではさらに 200 mg を 1 日 4 回、計 800 mg を 7 日間投与した。

臨床的な改善度は尿所見および主訴を中心に判定した。また薬剤投与中は他剤、とくに抗菌物質、消炎剤などの投与はおこなわないように留意した。また結果に影響を与えるような処置も可及的に避け、副作用の発現にも充分注意した。

3. 臨床検査と効果判定

薬剤の投与前、200 mg/日 7 日間投与後、およびそれに引き続く 800 mg/日 7 日間投与後に、尿所見、尿中細菌、血液成分、自他覚所見について観察した。

なお尿中細菌の薬剤耐性は 10 種以上の薬剤について検討したが、今回は 4 種のみに限定して報告する。

尿所見、尿中細菌、自他覚所見の各項ごとに薬剤の有効性を判定し、さらにこれらを総合して各症例における有効性を判定した。また血液成分を 12 項目にわたって測定し、副作用を 6 項目にわたって観察し、薬剤の安全性を検討した。

臨床成績

1. 尿所見に関する成績

尿所見に対する PMPC 投与の効果は Table 1-1 および Table 1-2 の通りである。なお Table 1-1 の中で第 8 および第 9 症例は副作用のため投与を中止した例であり、症例 10 および 11 は 7 日目以降来院しなかった例である。

これらの例を除くと、200 mg 7 日間投与例では尿中赤血球の改善は明らかであるが、尿中膿球のそれはさらに顕著である。とくに 800 mg 7 日間投与を追加した例では、1 例が追加投与後正常化した以外、不変または悪化の症例が大部分であった。

これらの結果は基礎疾患の種類や経尿道的カテーテル留置の有無とはとくに関係ないように思われる。

2. 尿中細菌に関する成績

尿中細菌の消長に対する PMPC 投与の効果は Table 2-1 および Table 2-2 に示す通りである。

200 mg 7 日間の投与により *E. coli* の 3 株、*Proteus mirabilis* および *Streptococcus faecalis* の各 1 株が陰性化した。8 例では菌交代がみられている。とくに 800 mg 7 日間投与を追加した 11 例では投与後交代菌のほかに *Pseudomonas aeruginosa* の重感染が 3 例にみられていた。

各細菌の菌種および薬剤耐性と PMPC 投与との関係は Table 2-3 の通りである。

投与前にみられた 10 株の *E. coli* は 2 株を除き ABPC に感受性であったが、このうち PMPC 投与後に陰性化したのは 3 株で、他は 3 株が ABPC 感受性の *Streptococcus faecalis* に、1 株が ABPC 耐性の *Pseudomonas aeruginosa* に菌交代し、他の 1 株が不変であった。ABPC 耐性の 1 株は同じく ABPC 耐性の *Klebsiella* に交代し、他の 1 株はそのまま残存した。

投与前にみられた *Pseudomonas aeruginosa* は ABPC 感受性 1 株、耐性 3 株の 4 株であったが、200 mg 7 日間投与後はいずれも GM にのみ感受性を有する *Pseudomonas aeruginosa* に変化していた。

ABPC に感受性を有した *Proteus mirabilis* および *Streptococcus faecalis* の各 1 株は 200 mg 7 日間投与後

Table 1-1. PMPC (200mg×7日間) 投与例

症 例			条 件				尿 所 見						効果判定	
番 号	氏 名	年 性	基 礎 疾 患	既 往 手 術	カテーテ ル留置	病 期	赤 血 球		膿 球		上 皮			
							コ/HPF	変 化	コ/HPF	変 化	コ/HPF	変 化		
1	KM ₀	18M	神経因 性膀胱	頸形 部成	尿 道	慢 性	1—2 0—1	±	多数 2—3	+	1—2 0—1	±	+	
2	US	65F	〃	椎切 弓除	尿 道	〃	14—15 0—1		多数 1—2		+			0—1 3—4
3	TW ₁	37F	再発性 膀胱炎	—	—	〃	多数 1—2		多数 1—2		+			1—2 1—2
4	KA	52F	神経因 性膀胱	子 宮 全 摘	—	〃	6—7 5—6	±	9—10 4—5	±	2—3 1—2	±	±	
5	SK ₁	67M	パーキン ソン氏病	—	尿 道	〃	4—5 1—2		多数 1—2		+			2—1 0—1
6	YA	52F	再発性 膀胱炎	虫 垂	—	〃	3—4 0—1		9—10 0—1		+			19—20 1—2
7	HS ₁	13F	神経因 性膀胱	尿 管 結 石	—	〃	1—2 0—1	±	多数 6—7	+	19—20 1—2	+	+	
8	HT	64F	〃	子 宮 全 摘	尿 道	〃	12—13 9—10		多数 多数		—			1—2 1—2
9	KM ₁	62F	〃	〃	—	〃	1—2 1—2		9—10 7—8		±			0—1 4—5
10	KM ₂	70F	〃	—	尿 道	〃	3—4 3—4	±	20—25 18—20	—	3—4 3—4	±	—	
11	ST	23F	卵管炎	—	—	〃	多数 多数		多数 多数		—			0—1 1—2

Table 1-2. PMPC (200 mg×7日間, 800 mg×7日間) 投与例

症 例			条 件				尿 所 見						効果判定
番 号	氏 名	年 性	基 礎 疾 患	既 往 手 術	カテーテ ル留置	病 期	赤 血 球		膿 球		上 皮		
							コ/HPF	変 化	コ/HPF	変 化	コ/HPF	変 化	
12	R S	19F	重複腎 盂尿管	—	—	慢 性	1—2	±	多数	+	4—5	±	+
							0—1		1—2		5—6		
							1—2		2—3		6—7		
13	KM ₃	70M	前立腺 肥大	前立腺 摘出	尿 道	〃	1—2	±	多数	+	7—8	±	+
							1—2		多数		2—3		
							1—2		3—4		1—2		
14	N A	72F	神経因 性膀胱	虫垂他	尿 道	〃	1—2	±	6—7	—	2—3	±	—
							1—2		12—13		1—2		
							0—1		9—10		1—2		
15	M A	50F	〃	胆 石	尿 道	〃	1—2	±	多数	+	4—5	±	±
							0—1		1—2		0—1		
							3—4		21—22		3—4		
16	G T	65M	前立腺 炎	—	—	〃	4—5	±	多数	—	1—2	±	—
							4—5		多数		0—1		
							2—3		多数		1—2		
17	H S ₂	63F	神経因 性膀胱	子 宮 全摘	尿 道	〃	1—2	±	17—18	+	0—1	±	+
							1—2		19—20		1—2		
							1—2		6—7		1—2		
18	T W ₂	64M	〃	—	尿 道	〃	0—1	±	7—8	—	1—2	—	—
							0—1		7—8		1—2		
							0—1		7—8		1—2		
19	S K ₂	43F	〃	子 宮 全摘	—	〃	1—2	±	多数	—	4—5	—	—
							1—2		多数		1—2		
							1—2		多数		12—18		
20	Y W	68M	〃	—	尿 道	〃	9—10	±	多数	—	1—2	±	—
							4—5		多数		1—2		
							5—6		多数		1—2		
21	I T	50M	〃	—	尿 道	〃	0—1	—	2—3	悪化	0—1	—	悪化
							1—2		12—13		0—1		
							2—3		23—24		1—2		
22	F M	83M	前立腺 肥大	前立腺 摘出	—	〃	0—1	±	1—2	悪化	1—2	±	悪化
							0—1		多数		1—2		
							1—2		多数		0—1		

Table 2-1. PMPC (200mg×7日間) 投与例

症 例			尿 中 細 菌							効 果			
番 号	氏 名	年 性	菌 種	菌 数 (a×10 ^b)	ディスク感受性				菌交代	参 照	尿 道 カテーテル	判 定	備 考
					ABPC	CER	CEX	GM					
1	KM ₀	18M	<i>Prot. mirabilis</i>	1.2×7	⦿	⦿	⦿	⦿	—		+	⦿	
			⊖										
2	U S	55 F	<i>E. coli</i>	2.5×7	⦿	⦿	⦿	⦿	⊕		+	—	
			<i>Str. faecalis</i>	1×5	⦿	—	+	⦿					
3	TW ₁	37 F	<i>E. coli</i>	3.3×6	⦿	⦿	⦿	⦿	—			⦿	
			⊖										
4	K A	52 F	<i>E. coli</i>	2.6×7	⦿	⦿	⦿	⦿	—			⦿	
			⊖										
5	SK ₁	67 M	<i>Morganella</i>	3.2×4	+	—	⦿	⦿			+	—	再発あり
			<i>Ps. aeruginosa</i>	2.6×7	—	—	—	⦿	⊕				
6	Y A	52 F	?	<10 ³								—	
			<i>Candida</i>	<10 ³									
7	HS ₁	13 F	<i>E. coli</i>	3.4×7	⦿	⦿	⦿	⦿				—	再発あり
			<i>Ps. aeruginosa</i>	1×8	—	—	—	⦿	⊕				
8	H T	64 F	<i>Prot. mirabilis</i>	3.3×7	⦿	⦿	+	⦿	⊕		+	—	副作用により中止
			〃	6.2×6	⦿	⦿	⦿	⦿					
9	KM ₁	62 F	<i>E. coli</i>	2.5×6	⦿	⦿	⦿	⦿				—	副作用により中止
			<i>Str. faecalis</i>	6×7	⦿	+	⦿	—	⊕				
10	KM ₂	70 F	<i>Klebsiella</i>	1×5	—	⦿	⦿	⦿	—		+	—	
			〃	1×5	—	⦿	⦿	⦿					
11	S T	23 F	<i>Str. faecalis</i>	1×3	⦿	—	⦿	⦿	—			⦿	卵管炎として別処置
			⊖										

Table 2-2. PMPC (200 mg×7日間, 800 mg×7日間) 投与例

症 例			尿 中 細 菌							効 果			
番 号	氏 名	年 性	菌 種	菌 数 (a×10 ^b)	ディスク感受性				菌交代	参 照	尿 道 カテーテル	判 定	備 考
					ABPC	CER	CEX	GM					
12	R S	19 F	<i>E. coli</i>	1×8	卅	卅	卅	卅	—			+	
			⊖					—					
			⊖					—					
13	KM ₃	70 M	<i>E. coli</i>	1×5	卅	卅	卅	卅	⊕ ⊖	} <i>Ps.aeruginosa</i> 併存	+	—	
			<i>Str. faecalis</i>	5.5×6	卅	+	+	+					
			〃	1×6	+	—	+	+					
14	N A	72 F	<i>Ps. aeruginosa</i>	3.8×5	—	—	—	+	— — —	} 他種併存	+	—	
			〃	1.4×6	—	—	—	卅					
			〃	1.7×6	—	—	—	卅					
15	M A	50 F	<i>E. coli</i>	1×8	—	卅	卅	卅	⊕ ⊕		+	—	
			<i>Klebsiella</i>	2.7×8	—	—	—	卅					
			<i>Ps. aeruginosa</i>	2.2×7	—	—	—	+					
16	C T	65 M	<i>Ps. aeruginosa</i>	5×3	—	—	—	卅	— — —			—	
			〃	5×5	—	—	—	卅					
			〃	7×3	—	—	—	卅					
17	HS ₂	63 F	<i>Citrobacter</i>	3×5	卅	—	—	卅	⊕ —	} 他種併存	+	—	
			<i>Ps. aeruginosa</i>	1.4×7	—	—	—	卅					
			〃	1.5×6	—	—	—	卅					
18	TW ₂	64 M	<i>E. coli</i>	1×8	卅	卅	—	卅	— — —		+	—	
			〃	4×7	卅	卅	—	卅					
			〃	6×7	卅	卅	—	卅					
19	SK ₂	43 F	<i>E. coli</i>	1.9×7	—	卅	卅	卅	— — —			—	
			〃	1×8	—	卅	卅	卅					
			〃	6.6×7	—	卅	卅	卅					
20	Y W	68 M	<i>Str. faecalis</i>	2.8×7	—	卅	卅	卅	— — —		+	—	
			〃										
			<i>Str. faecalis</i>	5×7	+	—	+	卅					
21	I T	50 M	<i>Ps. aeruginosa</i>	1.2×5	—	—	—	卅	— — —		+	悪化	
			〃	5.8×6	—	—	—	卅					
			〃	4.4×7	—	—	—	卅					
22	F M	83 M	<i>Ps. aeruginosa</i>	1×3	卅	+	—	卅	— — —			悪化	
			〃	2×7	—	—	—	卅					
			〃	2×7	—	—	—	卅					

Table 2-3.

	投与前	PMPC 投与後 (200 mg × 7 日間)				PMPC 投与後 (200 mg × 7 日間の後) (800 mg × 7 日間)			
		ABPC	CER	CEX	GM	ABPC	CER	CEX	GM
<i>E. coli</i> 群	<i>E. coli</i>	⦿	⦿	⦿	⦿				
		⦿	⦿	⦿	⦿				
		⦿	⦿	⦿	⦿				
		⦿	⦿	⦿	⦿	<i>Str. faecalis</i>	⦿	+	⦿ -
		⦿	⦿	⦿	⦿	"	⦿	-	+
		⦿	⦿	⦿	⦿	"	⦿	+	⦿
		⦿	⦿	-	⦿	<i>E. coli</i> (不変)	⦿	⦿	-
		-	⦿	⦿	⦿	" (")	-	⦿	⦿
		⦿	⦿	⦿	⦿	<i>Ps. aeruginosa</i>	-	-	-
<i>Pseudomonas</i> 群		-	⦿	⦿	⦿	<i>Klebsiella</i>	-	-	-
	<i>Ps. aeruginosa</i>	⦿	+	-	⦿	<i>Ps. aeruginosa</i> (不変)	-	-	-
		-	-	-	⦿	" (")	-	-	-
		-	-	-	⦿	" (")	-	-	-
<i>Proteus</i> 群	<i>Prot. mirabilis</i>	⦿	⦿	⦿	⦿				
		⦿	⦿	+	⦿	<i>Prot. mirabilis</i> (不変)	⦿	⦿	⦿
その他	<i>Str. faecalis</i>	⦿	-	+	⦿				
		-	⦿	⦿	⦿	<i>Str. faecalis</i> (不変)	+	-	+
	<i>Klebsiella</i>	+	⦿	⦿	⦿	<i>Klebsiella</i> (不変)	-	⦿	⦿
	<i>Morganella</i>	+	-	⦿	⦿	<i>Ps. aeruginosa</i>	-	-	-
	<i>Citrobacter</i>	⦿	-	-	⦿	"	-	-	-
						<i>Ps. aeruginosa</i> (")	-	-	-

に陰性化したが、同様な *Proteus mirabilis* の他の1株はそのまま継続していた。

PMPC 200 mg 7日間投与後には *Streptococcus faecalis* 3株, *Pseudomonas aeruginosa* 7株, *E. coli* 2株, *Klebsiella* 2株および *Proteus mirabilis* 1株がみられたが, 800 mg 7日間追加投与をおこなった10例(1例はその直前の菌種不明)では投与後に ABPC 耐性の *Pseudomonas aeruginosa* 6株, 同様な *E. coli* および *Streptococcus faecalis* 各1株, および ABPC に感受性の *E. coli* および *Streptococcus faecalis* 各1株が認められた。しかし菌が陰性化した症例はみられなかった。

3. 血液成分に関する成績

PMPC 200 mg 7日間投与またはさらに 800 mg 7日間追加投与後の血液成分の変動は Table 3-1 および Table 3-2 に示す通りである。

大多数の例でとくに病的と思われる異常値は認められず, PMPC 投与による変動も認められない。ただ症例1では血清クレアチニンの高値が, 症例3および11では白血球増多症が継続, または増強した。また症例14ではわずかながら赤血球数および白血球数の減少傾向がみられた。しかしこれらの所見と PMPC 投与との関連性は証明しえなかった。

4. 自覚症状および副作用に関する成績

PMPC 投与による自・他覚症状の変化および副作用と思われる症状の発現は Table 4-1 および Table 4-2 の通りである。

200 mg 7日間投与をおこなった11例中7例に明らかな自・他覚症状の改善がみられたが, 患者側の都合により投与を中止した4例ではほぼ不変3例, 悪化1例であった。800 mg 7日間追加投与をおこなった11例では1例で投与終了後自・他覚症状が消失したが, 他はほとんど変化せず, 1例ではむしろ悪化した。

副作用としては PMPC 200 mg 7日間投与例の2例に投与後4日目頃より胸内苦悶感または臍部痛が現われたが, 7日間の投与を完遂するのに支障とはならなかった。またこれらは投与を終了することにより容易に消滅した。800 mg 7日間追加投与例の1例に悪心, 嘔気, 食思不振, めまい, だるさなどの一過性の症状がみられたが, これも投与を中止する程ではなく, 投与終了によりなんらの処置もおこなうことなく短時日のうちに消滅した。

5. 臨床効果の判定成績

尿所見, 尿中細菌, 一般状態の変動および一般臨床検査成績の変動という4項目について各症例ごとに PMPC 投与の効果を判定し, これに基づいて PMPC の臨床効果を総合的に判定すると Table 5-1 および

Table 5-2 のようになった。

まず 200 mg 7日間投与例についてみると, 著効3例, 有効3例, やや有効1例, 無効または悪化4例である。このうち前述のごとく2例は副作用による投与中止例, 他の2例は7日以後来院しなかった追加投与必要例である。

800 mg 7日間の追加投与をおこなった11例では著効1例, 有効1例, 無効または悪化9例であった。しかし 800 mg に増量時5例は効果の期待できない *Pseudomonas aeruginosa* 感染例であった。

なお, 200 mg 7日間投与群と 800 mg 7日間追加投与群との成績の比較は, 後者の場合, 前者の無効例のみを対象としているので困難であった。

これらから各検定項目ごとに, 全投与症例22例および投与開始時 *Pseudomonas aeruginosa* を検出した4例と 800 mg に増量したとき *Pseudomonas aeruginosa* を検出した1例を除いた17例について有効率を調べると Table 6-1 および Table 6-2 のようになった。すなわち全投与症例22例を総合効果からみると有効率は36%となるが, 尿所見の改善率(41%)が最も良く, 次いで自・他覚所見を含めた一般状態の改善率(36%)となり, 尿中細菌の改善率は23%であった。また *Pseudomonas aeruginosa* を検出した5例を除いた有効率では, 総合効果は47%となり, 尿所見の改善率, 自・他覚所見を含めた一般状態の改善率も47%となり, 尿中細菌の改善率は29%であった。

考 察

PMPC はそのユニークな構造により大腸菌, 変形菌, 肺炎桿菌などに対する抗菌力は ABPC よりも高く, とくに大腸菌では ABPC 耐性菌にも有効であるといわれている¹⁾。そこで今回は泌尿器科領域における複雑性難治性尿路感染症をとくに選んで, その臨床効果を調べてみた。同時に投与量を変化させることにより有効性のみならず安全性についてもある程度の検討をおこなうことを試みた。そのため対象とした症例はできるだけ限定して定型的な慢性症状を有する例のみを用いた。

有効性の判定には従来より教室で用いている三要素(尿所見, 尿中細菌, 一般所見)をもとにした総合判定法を用いたが²⁾, この方法によると第一線の臨床医の経験的な判定ときわめて一致した結果を得ることができる³⁾。

まず尿所見に対する効果をみると, 200 mg 7日間投与でも明らかに改善されるものが多く, 投与量を増加しても効果の向上は比較的少ないように思われた。

Table 3-1. PMPC (200 mg×7日間) 投与例

症 例			血 液				肝 機 能			腎 機 能					効 果	
番 号	氏 名	年 性	赤血球 (×10 ⁴)	白血球 (×10 ³)	ヘマト クリット	ヘモグ ロビン	GOT	GTP	Al-P	Na	K	Cl	BUN	クレア チニン	判 定	備 考
1	KM ₀	18M	526	77	44.2	14.7	17	4	8.7	137	4.0	99	17	4.0	特変なし	クレアチニン やや上昇不変
			504	68	41.3	13.1	15	6	7.1	140	4.2	104	16	3.6		
2	U S	55F	435	70	37.4	12.7	19	12	7.4	138	3.9	103	13	0.7	〃	
			438	42	38.0	12.8	12	8	8.7	143	3.5	107	13	0.7		
3	TW ₁	37F	426	127	41.7	13.5	26	8	6.6	142	4.1	102	13	0.6	〃	白血球増多不変
			425	127	40.3	13.7	16	9	6.4	142	4.5	104	16	0.6		
4	K A	52F	350	66	35.5	11.4	15	10		144	4.7	107	25	1.3	〃	
			372	88	35.6	11.9	18	12		144	4.6	106	16	1.2		
5	SK ₁	67M					17	11	7.7	142	4.9	107	16	1.2	〃	
							16	7	6.6	140	5.7	106	17	1.4		
6	Y A	52F	365	24	34.4	11.8	13	8	5.3	144	3.9	105	12	0.6	〃	白血球減少回復
			371	55	33.8	11.9	14	7	4.4	141	4.6	106	18	0.6		
7	HS ₁	13F	407	105	37.0	11.6	6	4	15.0	136	3.8	102	12	0.6	〃	
			478	50	37.5	12.5	8	4	13.5	142	4.5	103	13	0.6		
8	H T	64F	493	61	45.5	15.6	14	9	9.7	142	4.6	107			〃	
			415	73	39.4	12.4	17	10	8.8	143	4.6	107				
9	KM ₁	62F	430	38	39.9	13.6	29	19	14.8	143	3.9	102	15	0.9	〃	
			456	35	42.5	14.4	25	14	13.5	143	4.5	105	14	0.9		
10	KM ₂	70F	371	65	34.3	11.4	18	9	6.3	137	4.7	103	17	0.7	〃	
			392	52	36.6	12.1	16	8	7.5	139	4.3	105	12	0.7		
11	S T	23F	465	93	43.0	14.6	12	12	6.7	139	4.8	100	18	0.6	〃	白血球増加
			455	144	40.5	14.4	9	9	5.1	140	4.0	101	16	0.7		

Table 3-2. PMPC (200 mg×7日間, 800 mg×7日間) 投与例

症 例			血 液				肝 機 能			腎 機 能					効 果	
番 号	氏 名	年 性	赤血球 (×10 ⁴)	白血球 (×10 ³)	ヘ マ ト クリット	ヘモグ ロビン	GOT	GPT	ALP	Na	K	Cl	BUN	クレア チニン	判 定	備 考
12	R S	19 F	449	96	36.5	13.2	13	4	6.7	136	3.9	106	13	0.9	特変なし	
			440	80	39.1	12.5	12	3	8.9	139	3.7	105	12	0.9		
			442	81	38.5	12.8	12	3	6.8	140	4.2	106	15	0.8		
13	KM ₃	70 M	421	47	42.4	14.0	10	8	13.8	142	4.2	104	16	1.2	"	
			441	60	44.4	14.6	16	8	12.5	142	4.2	102	17	1.1		
			429	54	43.2	14.2	17	9	11.8	143	4.4	104	14	0.9		
14	N A	72 F	361	35	35.7	11.6	24	11	4.6	142	4.4	103	15	0.8	"	赤血球減少 白血球減少
			338	34	32.7	11.0	27	11	4.8	141	4.7	104	13	0.9		
			321	32	31.7	10.4	24	10	3.1	141	4.6	104	11	0.9		
15	M A	50 F	453	54	39.4	13.0	14	10	7.5	147	4.0	100	24	0.9	"	
			466	69	40.1	13.4	17	10	7.5	144	4.0	105	17	0.8		
			458	55	39.1	12.7	20	13	6.7	141	4.4	103	18	0.8		
16	C T	65 M	484	61	43.6	14.5	23	27	6.7	141	4.0	101	21	1.0	"	
			492	74	43.5	15.1	23	30	6.8	140	3.8	98	17	1.0		
			482	52	43.6	14.8	21	23	6.8	140	3.5	100	18	1.2		
17	HS ₂	63 F	422	65	41.4	13.6	14	7	8.6	138	4.3	100	13	0.8	"	
							17	10	7.7	141	4.3	102	15	0.7		
			423	60	41.8	13.8	11	7	7.1	140	4.5	100	14	0.7		
18	TW ₂	64 M	437	76	41.1	13.5	15	9	9.5	145	4.5	109	16	0.9	"	
			422	53	39.4	13.1	21	8		142	4.0	109	13	0.8		
			431	62	40.8	13.4	18	9	8.9	143	4.4	107	14	0.9		
19	SK ₂	43 F	450	51	42.7	14.0	11	4	5.5	139	4.2	103	12	0.9	"	
			435	50	41.6	13.9	10	3	8.0	140	4.4	108	16	0.6		
20	Y W	68 M	336	47	29.2	9.4	15	5	5.5	141	4.0	108	19	1.3	"	
							16	6	8.0	140	3.9	108	16	1.1		
21	I T	50 M					13	23	8.1	143	3.9	108	12	0.8	"	
			472	79	43.4	14.1	19	18	8.1	140	4.1	108	11	0.8		
22	F M	83 M	432	56	41.4	13.7	18	12	13.9	144	4.3	111	21	1.2	"	
							18	14								
			434	52	40.8	13.6	14	9		143	4.4	107	22	1.1		

Table 4-1. PMPC (200 mg×7日間) 投与例

症 例			自・他 覚 症 状						副 作 用						効 果		
番 号	氏 名	年 性	頻 尿	残尿感	排尿痛	下腹部痛	発 熱	尿混濁	悪 心 嘔 吐	食 思 不 振	発 疹	めまい	だるさ	その他	尿道カテ ーテル	判 定	備 考
1	KM ₀	18M	—	—	—	±	—	卅							+	+	
			—	—	—	—	—	±									
2	US	55F	—	±	—	—	—	卅							+	+	
			—	—	—	—	—	±									
3	TW ₁	37F	卅	+	卅	卅	—	卅								卅	
			—	—	—	—	—	±									
4	KA	52F	±	—	±	—	—	+								+	
			—	—	—	—	—	—									
5	SK ₁	67M	—	±	±	±	—	卅							+	+	
			—	—	—	—	—	—									
6	YA	52F	±	±	±	+	—	卅								+	
			—	—	—	—	—	卅									
7	HS ₁	13F	—	—	—	—	卅	+								卅	
			—	—	—	—	—	—									
8	HT	64F	—	±	—	±	—	卅							+	+	胸内苦もん (中止)
			—	±	—	±	—	卅						+			
9	KM ₁	62F	+	+	±	±	—	+								±	臍部痛 (中止)
			±	±	—	—	—	卅						+			
10	KM ₂	70F	+	+	±	±	—	卅							+	±	
			±	±	—	±	—	±									
11	ST	23F	±	卅	+	±	—	卅								悪化	
			+	卅	+	+	—	卅									

今林・ほか：複雑性尿路感染症・PMPC

Table 4-2. PMPC (200 mg×7日間, 800 mg×7日間) 投与例

症 例			自・他 覚 症 状						副 作 用						効 果		
番 号	氏 名	年 性	頻 尿	残尿感	排尿痛	下腹部痛	発 熱	尿混濁	悪 心 嘔 吐	食 不 振	発 疹	めまい	だるさ	その他	尿道カテ ーテル	判 定	備 考
12	R S	19 F	++	+	++	+	++	++								++	
			+	±	+	±	+	+									
			-	-	-	-	-	-									
13	KM ₃	70 M	±	±	-	±	-	++							+	±	
			±	±	-	±	-	++									
			±	±	-	-	-	±									
14	N A	72 F	-	±	±	±	-	+							+	-	
			-	±	±	±	-	++									
			-	±	±	±	-	+									
15	M A	50 F	-	-	±	±	-	++							+	-	
			-	-	±	±	-	++									
			-	-	±	±	-	++									
16	C T	65 M	+	+	±	+	-	++								-	
			+	+	±	+	-	++									
			+	±	±	±	-	++									
17	HS ₂	63 F	-	-	-	-	-	-							+	-	
			-	-	-	-	-	±									
			-	-	-	-	-	-									
18	TW ₂	64 M	-	-	-	±	-	++							+	±	
			-	-	-	±	-	+									
			-	-	-	±	-	±									
19	SK ₂	43 F	±	±	±	+	-	++								-	
			±	±	±	+	-	++	±	+							
			±	±	±	+	-	++				+	+				
20	Y W	68 M	-	±	±	±	-	++							+	-	
			-	±	±	±	-	++									
			-	±	±	±	-	++									
21	I T	50 M	+	-	-	-	-	++							+	-	
			±	-	-	-	-	+									
			±	-	-	-	-	++									
22	F M	83 M	-	-	-	-	-	+								悪化	
			-	-	-	-	-	++									
			±	±	±	-	-	++									

Table 5-1. PMPC (200 mg×7日間) 投与例

症 例			基 礎 条 件						臨 床 効 果 の 判 定					
番 号	氏 名	年 性	基 礎 疾 患	既 往 手 術	カテー テル留置	病 期	尿 中 細 菌	菌消長	尿所見	尿 中 細 菌	臨 床 検 査	一 般 状 態	総 合 判 定	副作用
1	KM ₀	18M	神経因 性膀胱	頸形 部成	尿 道	慢 性	<i>Prot. mirabilis</i>	消 失	+	+	特 変 な し	+	+	
2	U S	65 F	〃	椎切 弓除	尿 道	〃	<i>E. coli</i>	交 代	+	—	〃	+	+	
3	TW ₁	37 F	再発性 膀胱炎	—	—	〃	<i>E. coli</i>	消 失	+	+	〃	+	+	
4	K A	52 F	神経因 性膀胱	子 宮 全 摘	—	〃	<i>E. coli</i>	消 失	±	+	〃	+	+	
5	SK ₁	67M	パーキン ソン氏病	—	尿 道	〃	<i>Morganella</i>	交 代	+	—	〃	+	+	
6	Y A	52 F	再発性 膀胱炎	虫 垂	—	〃	?	交 代	+	—	〃	+	±	
7	HS ₁	13 F	神経因 性膀胱	尿 管 結 石	—	〃	<i>E. coli</i>	交 代	+	—	〃	+	+	
8	H T	64 F	〃	子 宮 全 摘	尿 道	〃	<i>Prot. mirabilis</i>	交 代	—	—	〃	—	—	+
9	KM ₁	62 F	〃	〃	—	〃	<i>E. coli</i>	交 代	±	—	〃	±	—	+
10	KM ₂	70 F	〃	—	尿 道	〃	<i>Klebsiella</i>	不 変	—	—	〃	±	—	
11	S T	23 F	卵管炎	—	—	〃	<i>Str. faecalis</i>	消 失	—	+	〃	悪 化	悪 化	

Table 5-2. PMPC (200 mg×7日間, 800 mg×7日間) 投与例

症 例			基 礎 条 件						臨 床 効 果 の 判 定					
番 号	氏 名	年 性	基 礎 疾 患	既 往 手 術	カテーテ ル留置	病 期	尿 中 細 菌	菌消長	尿所見	尿 中 細 菌	臨 床 検 査	一 般 状 態	総 合 判 定	副作用
12	S R	19 F	重複腎 盂尿管	—	—	慢 性	<i>E. coli</i>	消 失	+	+	特 変 な し	+	+	
13	KM ₃	70 M	前立腺 肥大	前立腺 摘出	尿 道	〃	<i>E. coli</i>	交 代	+	—	〃	±	+	
14	N A	72 F	神経因 性膀胱	虫垂他	尿 道	〃	<i>Ps. aeruginosa</i>	不 変	—	—	〃	—	—	
15	M A	50 F	〃	胆 石	尿 道	〃	<i>E. coli</i>	交 代	±	—	〃	—	—	
16	C T	65 M	前 立 腺 炎	—	—	〃	<i>Ps. aeruginosa</i>	不 変	—	—	〃	—	—	
17	HS ₂	63 F	神経因 性膀胱	子 宮 全 摘	尿 道	〃	<i>Citrobacter</i>	交 代	+	—	〃	—	—	
18	TW ₂	64 M	〃	—	尿 道	〃	<i>E. coli</i>	不 変	—	—	〃	±	—	
19	SK ₂	43 F	〃	子 宮 全 摘	—	〃	<i>E. coli</i>	不 変	—	—	〃	—	—	+
20	Y W	68 M	〃	—	尿 道	〃	<i>Str. faecalis</i>	不 変	—	—	〃	—	—	
21	I T	50 M	〃	—	尿 道	〃	<i>Ps. aeruginosa</i>	不 変	悪 化	悪 化	〃	—	悪 化	
22	F M	83 M	前立腺 肥大	前立腺 摘出	—	〃	<i>Ps. aeruginosa</i>	不 変	悪 化	悪 化	〃	悪 化	悪 化	

Table 6-1.

1) 尿所見に対する効果

	++	+	±	-	計
200 mg×7日	5	1	2	3	11
200 mg×7日 800 mg×7日	2	1	1	7	11
計	7	2	3	10	22
(%)	(41)		(59)		

2) 尿中細菌に対する効果

	++	+	±	-	計
200 mg×7日	4			7	11
200 mg×7日 800 mg×7日	1			10	11
計	5			17	22
(%)	(23)		(77)		

3) 一般状態に対する効果

	++	+	±	-	計
200 mg×7日	2	5	2	2	11
200 mg×7日 800 mg×7日	1		2	8	11
計	3	5	4	10	22
(%)	(36)		(64)		

4) 総合判定

	++	+	±	-	計
200 mg×7日	3	3	1	4	11
200 mg×7日 800 mg×7日	1	1		9	11
計	4	4	1	13	22
(%)	(36)		(64)		

この点は今後別途に検討する必要があるが、尿所見の変動がこのような基礎疾患を有する症例の場合には必ずしも尿中細菌の変動と平行しないことも推察された。

尿中細菌としては、その薬剤感受性を一応近縁物質である ABPC に対する感受性を中心に検討したが、*E. coli* では10株中8株、*Pseudomonas aeruginosa* では4株中1株、*Proteus mirabilis* では2株中2株、その他 *Streptococcus faecalis* および *Citrobacter* の各1株が投与前には ABPC の感受性菌であった。しかし 200 mg 7 日間の投与後に陰性化したのはこのうちの5株

Table 6-2.

1) 尿所見に対する効果

	++	+	±	-	計
200 mg×7日	5	1	2	3	11
200 mg×7日 800 mg×7日	2		1	3	6
計	7	1	3	6	17
(%)	(47)		(53)		

2) 尿中細菌に対する効果

	++	+	±	-	計
200 mg×7日	4			7	11
200 mg×7日 800 mg×7日	1			5	6
計	5			12	17
(%)	(29)		(71)		

3) 一般状態に対する効果

	++	+	±	-	計
200 mg×7日	2	5	2	2	11
200 mg×7日 800 mg×7日	1		2	3	6
計	3	5	4	5	17
(%)	(47)		(53)		

4) 総合判定

	++	+	±	-	計
200 mg×7日	3	3	1	4	11
200 mg×7日 800 mg×7日	1	1		4	6
計	4	4	1	8	17
(%)	(47)		(53)		

で、8株は不変、7株は菌交代を示していた。とくに ABPC 耐性の *E. coli* 2株のうち1株は 200 mg 7 日間投与後もほぼ同様な状態で存続し（尿道カテーテル非留置例）、他の1株は GM のみに感受性の *Klebsiella* に交代していた（尿道カテーテル留置例）。

PMPC 800 mg 7 日間追加投与例の中で尿中細菌が陰性化した例はなく、10例中8例はそれ以前の 200 mg 7 日間投与後にみられた細菌が全く同様な型で存続し、かつその大部分（5例）は GM のみ感受性の *Pseudomonas aeruginosa* であった。また 200 mg 7 日間投与により変化することなく存続した ABPC 感

受性の *E. coli* 1 株は、全くそのままの状態でも 800 mg 7 日間追加投与後も存続した(尿道カテーテル留置例)。また全体を通して PMPC は *Pseudomonas aeruginosa* に対してはほとんど抗菌性を示さないような印象を受けた。

このような投与法による尿中細菌の消長の差はある程度自・他覚症状の改善傾向と平行するように思われる。とくに 800 mg 7 日間追加投与をおこなった症例では尿中細菌が消失しない限り自・他覚症状も改善され難かった。またこれらの症状は 200 mg 7 日間投与後に一旦消失しても尿中細菌の再出現とともにこれらの症例でも再び出現して来る傾向がみられた。

薬剤投与による血液の細胞または化学成分の変動はほとんど見るべきものがなく、この範囲の投与量ではとくに副作用と思われる症状は発現しないものと思われる。ただ一般症状として胸内苦悶、臍部痛、悪心嘔気、食思不振、めまい、だるさなどが 3 例にみられたが、投薬を中止することにより何らの処置もおこなわずに短時日のうちに回復した。石神⁴⁾によれば 1 日投与量 200 mg では 3.8%、800 mg 投与量では 5.6% に何らかの副作用がみられたというが、今回の症例からこのような副作用の発生率を比較することは困難である。しかし一般にいわれている GOT または GPT の上昇 (0.4~0.5%)、AIP の上昇 (4.7%) などは全く認めておらず、また赤血球減少 (2.0%) を 1 例に認めたのみであった。ただし後者は今回の例の場合 (症例 14) PMPC の副作用とは断定しえなかった。

複雑性慢性尿路感染症に対する PMPC の治療効果は、石神⁴⁾の報告によると著効 13.4%、有効 31.7% であり有効率は 45.1% とされているが、今回の検討では総合的に判定した有効率は 36% であった。ただし今回の症例の場合は 22 例中 ABPC の適応ではないと思われる *Pseudomonas aeruginosa* を起炎菌とする症例が 5 例含まれていたことも有効率を低下させた原因の 1 つになっているものと思われた。これ以外の ABPC 耐性菌に対しても今回の検討では細菌学的または臨床的な有効例がみられなかったが、この点については今後さらに検討する必要がある。

ま と め

泌尿器科領域における複雑性慢性尿路感染症例に対し PMPC 200 mg/日 7 日間投与またはさらに 800 mg/日 7 日間追加投与をおこなったところ、著効 4、有効 4、やや有効 1、無効または悪化 13、有効率 36% であり、起炎菌が *Pseudomonas aeruginosa* である症例を除いたものの有効率は 47% であった。

文 献

- 1) 中尾雅文・ほか：Chemotherapy, 25: 61, 1977.
- 2) 穴戸仙太郎・ほか：泌尿紀要, 22: 157, 1976.
- 3) 穴戸仙太郎・ほか：泌尿紀要, 21: 681, 1975.
- 4) 石神襄次・第 24 回日本化学療法学会総会・新薬シンポジウム。Pivmecillinam, 1976.

(1978 年 4 月 10 日受付)