

前立腺術後の尿路感染症に対する Pivmecillinam の予防と治療効果に対する検討

長崎大学医学部泌尿器科学教室（主任：斉藤 泰教授）

金武 洋・進藤 和彦・草場 泰之

国芳 雅広・湯下 芳明・森下 直由

実藤 健・山田 潤・小川 繁晴

松屋 福蔵・来山 敏夫・城代 明仁

今村 厚志・鈴 博司・浦 俊郎

野俣浩一郎・丸田 直基・斉藤 泰

国立長崎中央病院泌尿器科

田崎 亨・堀 建夫

佐世保共済病院泌尿器科

松 尾 喜 文

長崎市民病院泌尿器科

原 種利・松尾栄之進・清原 龍夫

大村市立病院泌尿器科

高 野 真 彦

原爆病院泌尿器科

居原 健・林 幹男

健保諫早病院泌尿器科

垣本 滋・山下 修史

国立嬉野病院泌尿器科

計屋 紘信・由良 守司

佐世保総合病院泌尿器科

岩崎昌太郎・櫻木 勉

十善会病院泌尿器科

松 崎 幸 康

長崎労災病院泌尿器科

丸 田 耕 一

成人病センター泌尿器科

岩 田 信 之

国立佐賀病院泌尿器科

下 前 英 司

STUDIES ON PROPHYLAXIS AND THERAPY OF PIVMECILLINAM AGAINST POST-PROSTATECTOMY URINARY TRACT INFECTION

Hiroshi KANETAKE, Kazuhiko SHINDO, Yasuyuki KUSABA,
Masahiro KUNIYOSHI, Yoshiaki YUSHITA, Naoyoshi MORISHITA,
Takeshi SANEFUJI, Jun YAMADA, Shigeharu OGAWA,
Fukuzo MATSUYA, Toshio KITAYAMA, Akihito JODAI,
Atsushi IMAMURA, Hiroshi SUZU, Toshio URA,
Koichiro NOMATA, Naoki MARUTA and Yutaka SAITO

*From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine
(Director: Prof. Y. Saito)*

Toru TASAKI and Tateo HORI

*From the Department of Urology, Nagasaki National Center Hospital
Yoshifumi MATSUO*

From the Department of Urology, Sasebo Kyosai Hospital

Tanetoshi HARA, Einoshin MATSUO and Tatsuo KRYOHARA

From the Department of Urology, Nagasaki City Hospital

Masahiko TAKANO

From the Department of Urology, Omura City Hospital

Ken IHARA and Mikio HAYASHI

From the Department of Urology, Japan Red Cross Society Nagasaki Atomic Bomb Hospital

Shigeru KAKIMOTO and Shuji YAMASHITA

From the Department of Urology, Health Insurance Isahaya General Hospital

Hironobu HAKARIYA and Morishi YURA

From the Department of Urology, Ureshino National Hospital

Shotaro IWASAKI and Tsutomu SAKURAGI

From the Department of Urology, Sasebo City General Hospital

Yukiyasu MATSUZAKI

From the Department of Urology, Juzenkai Hospital

Koichi MARUTA

From the Department of Urology, Nagasaki Labour Accident Hospital

Nobuyuki IWATA

From the Department of Urology, Nagasaki Municipal Medical Center

Hideshi SHIMOMAE

From the Department of Urology, Saga National Hospital

Patients received pivmecillinam (PMPC) after prophylactic use of various antimicrobial chemotherapeutic agents following prostatectomy, and their clinical responses were assessed for effectiveness in the treatment and prevention of postoperative infection. The data were also analyzed to explore the relationship between bacterial isolates obtained during the postoperative course and the antimicrobial agents administered prophylactically against postoperative infection.

Therapeutic effect of PMPC: Treatment of postoperative infections with PMPC was effective in 36 (53.7%) out of 67 patients who had undergone prostatectomy.

Prophylactic effect of PMPC: The use of PMPC provided effective prevention of infection in 22 (64.7%) out of 34 patients from whom no bacterial pathogen had been isolated before postoperative antimicrobial chemotherapy.

Therapeutic responses to PMPC, compared between different types of operative procedure: There was little or no difference in therapeutic effectiveness of PMPC against postoperative infection when compared between two types of operative procedure, transurethral prostatectomy and subcapsular removal of the prostate.

Incidence and types of bacterial isolates following prophylactic chemotherapy with various agents after prostatectomy: Possibly because cephapirin (CEPR) and ticarcillin (TIPC) were mainly administered, alone or in combination, for prophylaxis against postoperative infection, *Serratia* and *Pseudomonas* were most frequently isolated. The findings offer suggestions as to the appropriate combination of antimicrobial agents to be used for prophylactic purposes.

Effectiveness of PMPC in the presence or absence of a preoperative indwelling urethral catheter: The use of PMPC was more effective both in the treatment and prevention of postoperative infection in cases without preoperative indwelling urethral catheterization than in those with it.

Key words: Post-prostatectomy, Urinary tract infection, Pivmecillinam

緒 言

基礎疾患を有する尿路感染症の起炎菌は、*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* が大部分を占め、ついで *Serratia* が多いといわれている^{1,2)}。基礎疾患としては結石、前立腺肥大症、膀胱腫瘍および神経因性膀胱などがおもなものである。

著者は、前立腺摘除術後さまざまな化学療法、主として注射用抗菌・抗生剤投与を短期間実施したのち経口抗生剤 Pivmecillinam (PMPC) を投与し、感染防止効果ならびに治療効果を検討するとともに、PMPC 投与前（注射用抗菌・抗生剤投与後）ならびに投与終了後に菌検査を実施し前立腺摘除術後の菌の分離頻度を検討し、若干の知見を得たのでここに報告する。

対 象 と 方 法

長崎大学 泌尿器科ならびに関連施設において1981年1月から1983年3月までの期間に、前立腺摘除術をうけた患者101症例を対象とした。薬剤投与は前立腺摘除術後短期間の各種化学療法剤投与を実施したのち、維持管理療法として尿感染を指標にして Pivmecillinam (PMPC) を1日、300 mg を主として2週間投与し、その治療効果および感染防止効果を

検討した。効果の判定基準は PMPC 投与前の菌量が 10^3 CFU/ml 以上で、かつ膿尿が (+) (5コ/hpf) 以上の症例で、主治医により、PMPC の治療効果を自覚症状、膿尿および細菌尿に対する効果を組合わせ、著効・有効・やや有効・無効の4段階に評価した (Table 1)。

感染防止効果は、前立腺摘除術後菌検査において菌が検出されなかった症例で検討し、主治医により自覚症状、膿尿および菌検出を指標にして、PMPC が有効であったかどうかを検討した。また前立腺摘除術後の感染防止を目的として各種の化学療法剤が投与された後の検出菌について若干の検討を加えた。

成 績

1. PMPC の治療効果

前立腺肥大症術後、化学療法剤による初期治療後、菌が検出され、菌量が 10^3 CFU/ml 以上で、かつ膿尿が (+) (5コ/hpf) 以上の症例67例に対する PMPC の治療効果をさまざまな観点から評価した。

i) 年齢別 PMPC の総合臨床効果

年齢別症例と PMPC の総合臨床効果を Table 2 に示した。60歳未満は3例と少なく、大部分が60～70歳代であり、83.6% (56/67) を占めていた。やや有効を含めた有効率でみると60歳代では57.9% (11/19)、

Table 1. PMPC の治療効果判定基準

	自覚症状	自覚症状なし				消 失				改 善				不 変				悪 化			
		正常化	改善	不変	悪化	正常化	改善	不変	悪化	正常化	改善	不変	悪化	正常化	改善	不変	悪化	正常化	改善	不変	悪化
細菌尿	陰性化	■				■				■				■				■			
	減少	■	■			■	■			■	■			■	■			■	■		
	菌交代	■	■	■		■	■	■		■	■	■		■	■	■		■	■	■	
	不変	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	悪化	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

■ 著効 ■ 有効 ■ やや有効 □ 無効

Table 2. PMPC の年齢別総合臨床効果

年齢	症例数	臨床効果				有 効 率	

Table 3. 術式別 PMPC の総合臨床効果

術式	効果 症例数	臨床効果				有効率	
		著効	有効	やや有効	無効	著効+有効	著効+有効+やや有効
TUR-P	53	4	8	15	26	22.6%	50.9%
前立腺被膜下 摘出術	14	1	3	5	5	28.6%	64.3%
計	67	5	11	20	31	23.9%	53.7%

Table 4. 自覚症状に対する PMPC の効果

効果	例数	有効率
消 失	4	
改 善	13	45.9% (17/37)
不 変	20	
自覚症状なし	(30)	
計	67	

Table 5. 膿尿に対する PMPC の効果

効果	例数	有効率
正常化	7	
改 善	15	32.8% (22/67)
不 変	34	
悪 化	11	
計	67	

Table 6. 投与日数別 PMPC の感染治療効果

PMPCの 投与日数	感染治療効果				有効率
	著効	有効	やや有効	無効	
6~12日		1		5	16.7%
14日	3	5	13	20	51.2%
15~28日	1	3	5	4	69.2%
30~108日	1	2	2	2	71.4%
計	5	11	20	31	53.7%

有効率 = $\frac{\text{著効} + \text{有効} + \text{やや有効}}{\text{(各層別) 症例}} \times 100$

70歳代では 56.8% (21/37) であった。

ii) 術式別 PMPC の総合臨床効果

PMPC の総合臨床効果を 前立腺摘除術術式別に検討した結果を Table 3 に示した。TUR-P 後では有効率 50.9% (27/53) であり、前立腺被膜下摘出術後では 64.3% (9/14) であった。

iii) 自覚症状に対する PMPC の効果

PMPC の自覚症状に対する効果を Table 4 に示した。自覚症状のない症例が 30 症例あり、これらについては悪化例はなかった。また自覚症状が消失あるいは

は改善した症例は 17 例で PMPC の有効率は 45.9% (17/37) であった。

iv) 膿尿に対する PMPC の効果

PMPC の膿尿に対する効果を Table 5 に示した。膿尿に対する PMPC の効果はやや低く 32.8% (22/67) であった。

v) PMPC 投与日数と総合臨床効果

PMPC の投与日数別 総合臨床効果を Table 6 に示した。14 日間投与症例が 41 例と 61.2% (41/67) 過半数を占め、その総合臨床効果は 51.2% (21/41) であった。6~12 日投与症例は 6 例と少なかったがその総合臨床効果は 16.7% (1/6) であった。PMPC の投与日数が 2 週以上の症例は 20 例であったがその総合臨床効果は約 70% と比較的高い効果を示した。

vi) PMPC 投与前検出菌と PMPC の細菌学的効果ならびに総合臨床効果

前立腺肥大症術後の感染を防止する目的で、強力な化学療法が実施されているが、それでもなおかつ菌が検出された症例が 67 例、66.3% (67/101) あった。これらの菌検出例のうち、グラム陽性菌検出が 17 株、*E. coli* など PMPC が有効と認められている菌株が 9 株、*Serratia*, *Pseudomonas* など PMPC の非有効菌が 48 株検出された。グラム陽性菌検出例での PMPC の細菌学的効果は 47.1% (8/17)、グラム陰性菌検出例のうち *E. coli* などでは細菌学的効果は 100.0% (9/9)、総合臨床効果は 77.8% (7/9) であり、*Serratia*, *Pseudomonas* などの検出例では

Table 7. メリシン投与前検出菌に対する細菌学的効果ならびに臨床効果

メリシン投与前検出菌		症例数 (のべ)	細菌学的効果				総合臨床効果			
菌	種		陰性化	減少	菌交代	不変	著効	有効	やや有効	無効
承認有効菌種	E.coli	3	2		1		1		1	1
	K.aerogenes	1	1						1	
	K.pneumoniae	1			1					1
	Enterobacter	1			1				1	
	Citrobacter	1			1			1		
	P.mirabilis	1			1				1	
	P.morganii	1			1				1	
		9	3		6		1	1	5	2
				(3/9=33.3%)			(2/9=22.2%) (7/9=77.8%)			
非陽性菌	S.aureus	1	1				1			
	S.epidermidis	9	3		3	3	1	2	3	3
	S.faecalis	7	4	1		2		2	1	4
		17	8	1	3	5	2	4	4	7
				(8/17=47.1%)			(6/17=35.3%) (10/17=58.8%)			
承認菌種	Enterococcus	3	1		1	1		1	2	
	Providencia rettgeri	4	1		2	1		1	1	2
	S.marcescens	27	4		6	15	1	3	5	16
	S.saprophyticus	1			1					1
	Ps.aeruginosa	7	1		3	3		2	1	4
	Ps.cepacia	3			2	1			1	2
	Ps.maltophilia	1				1		1		
	A.anitralum	1			1				1	
	G(-)	1				1				
		48	7		16	23	1	8	11	25
				(7/48=14.6%)			(9/48=18.8%) (20/48=41.7%)			
検出菌：真菌		4			1	3		1	2	1
Yeast like organicms										
検出菌：なし		34					2	3	20	9
							(5/34=14.7%) (25/34=73.5%)			

Table 8. PMPC の感染防止効果

効果	例数	有効率
予防効果あり	22	
予防効果なし	12	64.7%
計	34	

Table 10. 膿尿に対する PMPC の効果

効果	例数	有効率
正常化	2	
改善	12	41.2%
不変	11	(14/34)
悪化	9	
計	34	

Table 11. 投与日数別 PMPC の感染予防効果

PMPC投与日数	感染予防効果		有効率
	有	無	
4~12	3	1	75.0%
14	13	6	68.4%
15~28	4	2	66.7%
30~55	2	3	40.0%
計	22	12	64.7%

Table 12. 前立線摘除術後感染防止に使用された抗生剤と検出菌

菌 種	抗 生 剤 単 独	抗 生 剤 併 用
E. coli Klebsiella Enterobacter Citrobacter Proteus	ST(2) CFX(1) CBPC(1)	CEX-TIPC(2), CEPR-CBPC(2) CEX-MINO(1), CEPR-PIPC(1)
S. aureus	PPA(1), CBPC(1)	CEX-TIPC(1)
S. epidermidis	CFX(2), CEZ(1)	CEPR-CBPC(1), CEPR-TIPC(1) CEPR-PIPC(1)
S. faecalis	ST(2), CTM(1)	CTM-CBPC(2)
Enterococcus	Bacacil(1) TIPC(6) Azthreonam(1)	ABPC-MDIPC(1), CEZ-CBPC-CFT(1) CEX-TIPC(1), CEX-MINO(1)
Providencia rettegerii	CET(1), CEPR(3)	CEPR-CBPC(7), CEPR-TIPC(1) CEPR-CFT(1)
Serratia	ST(2), MINO(2)	CEPR-TIPC-CFT(2), CBPC-CET-CEPR(1)
Pseudomonas	CFX(1), PPA(3)	SBPC-SISO(1), SBPC-CFX(2)
(その他)	CBPC(3)	CET-AMK(1), CET-CBPC(1), CET-AMPC(1) CEZ-PPA(1), CFT-PPA(1), CTM-CBPC(1)
菌検出されず	CFT(2), CET(7) CEZ(1), CFX(1) CBPC(1)	CET-TIPC(1), CEPR-CBPC(7), CEPR-PIPC(4) CEPR-TIPC(1), CBPC-CFX(1), CET-MINO(2) ST-SBPC(1), CTM-CBPC(5)

() 症例数

3. 前立腺肥大症術後の感染防止に各種の抗菌抗生剤を投与した後検出された菌種について

前立腺肥大症の TUR-P (82症例), 前立腺被膜下摘出術(19症例)の感染防止として, 各種の抗菌抗生剤を短期間使用したのち菌検査を実施し, 検出された菌を Table 12 に示した. 抗菌抗生剤の単独投与は比較的少なく Penicillin-cephem 系薬剤の併用投与が大部分を占めていた. 前立腺摘出術症例は総計 101 例であり, 菌検出例は 67 症例であった. 検出菌の分布は, グラム陽性菌 *S. aureus*, *S. epidermidis* および *S. faecalis* など17株, グラム陰性菌のうち *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* および *Proteus* が9株, さらに *Serratia* 28株, ついで *Pseudomonas* が11株, その他 *Enterococcus*, *Providencia* などが9株であった. 投与された抗菌抗生剤と検出菌との関連をみると, 抗生剤単独投与例たとえば CET 投与が8例, TIPC 投与が5例と比較的多かった. CET 投与例では菌検出例 *Serratia* 検出が1例と少なく, TIPC

投与例では全例とも *Serratia* が検出されていた. 抗生剤投与例37症例では CEPR の投与が多く, CEPR にさまざまな抗生剤を併用投与している症例が16例と最も多く, そのうち8例で主として *Serratia*, *Pseudomonas* が検出されていた. 菌が検出されなかった併用投与例の主なものは CEPR-CBPC 8例, CTM-CBPC 5例, および CEPR-PIPC 4例であった.

4. 前立腺摘除術前カテーテル留置と PMPC の臨床効果ならびに感染防止効果

術前カテーテルの留置の有無により PMPC の感染治療効果ならびに感染防止効果を比較した結果を Table 13 に示した. 術前カテーテル非留置例では PMPC の効果において, 著効が多く, 感染防止効果は 85.7% (12/14) と良い効果を示した.

考 察

前立腺腫瘍は, 60歳以上の高齢者に多発し, そのう

Table 13. 術前カテーテル留置の有無と PMPC の効果

術前カテーテル	感 染 治 療 効 果				感染防止効果		
	著効	有効	やや有効	無効	有効率	あり	なし
非留置	5	5	9	14	57.5% (19/33)	12	2
留 置		6	11	17	50.0% (17/34)	10	10
							有効率
							85.7% (12/14)
							50.0% (10/20)

ち良性種瘍としての前立腺肥大症も高齢人口の増加にともない、ますます増加傾向にあり最近では70歳以上の高齢者においても前立腺摘除術の施行はめずらしいものではなくなっている^{3,4)}。高齢のためさまざまな基礎疾患を有している場合も多く、感染症がいったん発生するとなおりにくくなっていることが容易に考えられるため術後の感染防止に、かなり強力な化学療法が使われる。これらの化学療法によっても抑えきれない菌種たとえば *Serratia*, *Pseudomonas* などといったいわゆる弱毒菌あるいは日和見菌といわれる菌による感染が増加していると報告されている⁵⁾。今回著者は前立腺肥大症摘除術後の感染防止に適宜の化学療法剤を使用したのち、出現する菌の種類、頻度などを検討すると同時に、術後の維持管理療法に経口抗生剤である PMPC を投与し、その感染防止効果ならびに感染治療効果を検討した。前立腺摘除術後の感染防止として広範囲抗菌スペクトラムを有する抗菌抗生剤が投与されたあとの検出菌率をみると66.3% (67/101) であり、比較的高い検出率と思われるが、著者の調査ではこのような検討結果の報告がない。また検出された菌種でみると予想通り *Serratia* が27例、*Pseudomonas* が11例、ついで *S. epidermidis* が9例、*S. faecalis* が7例の順であった。これらの菌は使用された抗菌抗生剤の有効菌種として認められているものは少なく、菌に対する抗生剤の効果がはっきり出ていると考えられた。前立腺摘出術後の感染防止に PMPC を投与し、投与前に検出菌が認められなかった症例 (34例) において64.7% (22/34) の感染防止効果が認められた。また検出された菌を PMPC の有効菌種と非有効菌種とに分けてみると、有効菌種が検出された症例では総合臨床効果は有効率77.8% (7/9)、非有効菌種が検出されていた症例では46.2% (30/65) であり、当然のことながら *Serratia*, *Pseudomonas* などが検出された症例では総合臨床効果は低かった。PMPC の感染治療効果は53.7% (36/67) であり、さらにさまざまな要因別すなわち年齢別、術式別などで層別して PMPC の効果を検討してみた。とくに最近では高齢者の前立腺摘除術が頻繁におこなわれるため、年齢別

にみたところ80歳以上でやや低いものの、70歳代では56.4% (21/37) であり比較的良好な結果と考えられる。TUR-P 後の感染に対する治療効果も50.9% (27/53) であり満足すべきものと考えられた。自覚症状の改善では45.9% (17/37) に改善が認められたが、膿尿に対する効果は32.8% (22/67) と低かった。丸ら⁶⁾は PMPC の長期投与による感染治療効果および予防効果について報告しているが6週後に膿尿に対する改善効果は25.4%、であるが、8週以後急速によくなる傾向がみられ58.5%を示したとしている。また感染防止効果は64.7% (22/34) に認められたが、丸らの報告とも大体一致していると考えられた。術前カテーテルの有無により治療効果と感染防止効果とをみるとあきらかに抗生剤の効果がでているのではないかと考えられた。すなわち術前カテーテル非留置例では感染治療効果は57.5% (19/33)、感染防止効果は85.7% (12/14) であり、留置例ではいずれも50.0% (17/34, 10/20) であった。前立腺摘除術後の維持管理法として PMPC を投与し、2週間以上の投与をした場合には感染治療効果として約50~70%の有効率が得られること、また感染防止効果として約60%の有効率が得られることが考えられ、この検討結果は初期治療として使用する抗生剤の選択を厳密に実施すればさらに有効な結果が得られることを示唆していると考えられた。PMPC の副作用としては嘔気が2例 (19.8%)、肝機能検査において GOT・GPT の軽度上昇が1例 (1%) に認められたにすぎず、総合的にみて PMPC は前立腺術後の維持管理療法に十分使用できると考えられた。

結 論

前立腺術後の感染防止に各種の抗生剤を使用したのち、PMPC を尿感染を指標に投与しその感染治療効果と感染防止効果を検討した。また術後の感染防止に使用された抗生剤と術後に検出された菌についてもその関連を検討した。

1. PMPC の治療効果

前立腺摘除術後の67症例において PMPC の感染治

療効果は53.7% (36/67) であった。

2. PMPC の感染防止効果

前立腺摘除術後化学療法により菌の検出されなかった34症例において PMPC の感染防止効果は64.7% (22/34) であった。

3. 術式別 PMPC の治療効果

前立腺摘除術 (TUR-P および被膜下摘出術) の術式による PMPC の治療効果にほとんど差はみとめられなかった。

4. 前立腺摘出術の感染防止に各種の化学療法剤を使用した結果, 菌の検出頻度と種類

術後の感染防止として CEPR あるいは単独または併用投与が主流をなしているためか, *Serratia*, *Pseudomonas* の検出頻度が高く, 感染防止に用いる抗生剤の組合わせにひとつの示唆を与えていると考えられた。

5. 術前カテーテルの留置の有無と PMPC の効果

術前カテーテル非留置例で PMPC はすぐれた治療ならびに感染防止効果を示した。

参 考 文 献

1) 熊本悦明: 尿路感染症における複数菌感染症. 臨

床と細菌 8: 37~46, 1981

2) 小野寺昭一: 化学療法剤の選択と臨床応用. 医学と薬学 7: 374~380, 1982

3) 矢崎恒忠・北川龍一・加納勝利・小川由英・高橋茂喜・林正健二・根本良介・根本真一・梅山知一・武島 仁・飯泉達夫・内田克紀・菅谷公男・石川 悟: 前立腺肥大症の手術法に関する臨床的検討. 日泌尿会誌 73: 1277~1288, 1982

4) 荒木博孝: 前立腺肥大症の疫学的研究. 日泌尿会誌 72: 1477~1491, 1981

5) 熊沢浄一・中牟田誠一: 尿路感染症, 細菌感染症の動向 松本慶蔵編集 16~24, 医薬の門社, 東京, 1982

6) 丸 彰夫・三橋公美・斯波光生・大橋伸生・藤枝順一郎・西田 享・大越隆一・草階佑幸・網野勇・兼田達夫・川倉宏一・阿部弥理・波治武美・有門克久・大塚 晃・南 茂正: Pivmecillinam (PMPC) の前立腺肥大症術後管理療法に対する臨床評価. 泌尿紀要 29: 245~253, 1983

(1983年8月4日受付)