

複雑性尿路感染症に対する Piperacillin の 臨床的再検討

昭和大学医学部藤が丘病院泌尿器科 (主任: 甲斐祥生教授)

上野 学, 池内 隆夫, 甲斐 祥生

REEVALUATION OF CLINICAL EFFICACY OF PIPERACILLIN AGAINST COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Manabu UENO, Takao IKEUCHI and Yoshio KAI

Department of Urology, Fujigaoka Hospital, Showa University
(Director: Prof. Y. Kai)

Forty-six inpatients with complicated urinary tract infections (UTI) were treated with 2 g piperacillin (PIPC) twice a day through drip intravenous infusion. After 5 days, evaluation was made using the criteria proposed by the UTI Committee in Japan. The overall clinical efficacy was rated "excellent" in 4 (8.9%), "moderate" in 22 (47.8%), and "poor" in 20 (43.5%) cases with a total efficacy rate of 56.5% (26/46). We previously presented the clinical efficacy of PIPC in 74 cases with complicated UTI.

Herein, a total of 120 cases were analyzed and these cases were divided into two groups. The overall clinical efficacy, bacteriological response, type of infection, background of patients and its safety were evaluated. Almost no change was seen for four years. Also this study revealed the usefulness against Enterococcus infections.

In conclusion, PIPC is still a useful antimicrobial agent against complicated UTI even after the appearance of many new Cephems.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1675-1678, 1988)

Key words: Piperacillin (PIPC), Complicated UTI, Clinical efficacy

緒 言

Piperacillin (以下, PIPC と略す) は本邦で開発後, 約 10 年経過した半合成 Penicillin であり, その広範囲な抗菌性および安全性により各領域で広く使用されている。とくに泌尿器科領域においては, 問題となる難治性複雑性尿路感染症に対する臨床効果が期待され, その有用性も広く報告されてきた。

化学療法の使用頻度や宿主側因子とくに, compromised host の増加などによる菌交代現象や, 耐性菌の出現で, 感染症に対する臨床効果も変遷してきている。

著者はすでに複雑性尿路感染症に対する本剤の薬効について報告してきたが, 報告後約 2 年経過した時点における薬効の再評価, およぼその妥当性を検討したので報告する。

対象および方法

対象は 1984 年 4 月より 1986 年 3 月までの 2 年間に昭

和大学藤が丘病院泌尿器科に入院, 治療を行った複雑性尿路感染症 46 症例で, 性別は男性 26 例, 女性 20 例, 年齢は 16~93 歳, 平均 60.7 歳である。

患者条件は成人患者で, 投薬前膿尿を 5/hpf 以上, 投薬前生菌数を 10^5 /ml 以上に認めるものとした。

疾患の内訳は, 慢性尿道炎 3 例, 急性膀胱炎 2 例, 慢性膀胱炎 14 例, 急性腎盂腎炎 4 例, 慢性腎盂腎炎 23 例である。基礎疾患としては, 上部尿路系は結石 4 例, 腫瘍 1 例, 腎出血 1 例で, 下部尿路系では前立腺肥大症 9 例, 前立腺癌 1 例, 膀胱腫瘍 24 例, 膀胱結石 1 例, 尿道異物 2 例, 尿道狭窄 2 例, VUR 1 例であった。

PIPC の投与数は 1 回 2 g を 1 日 2 回点滴静注し, 投与後 5 日目に効果を判定した。

効果判定基準は, 日本化学療法学会の UTI 薬効評価基準 (第 2 版)^{2,3)} に従い, 著効, 有効, 無効の 3 段階に判定した。また有意差の検定はすべて χ^2 検定を用いて検討した。

なお, 本剤の薬効再評価の検討では, 本論文の臨床

Table 1. Overall clinical efficacy of PIPC in complicated U.T.I. 2g×2/day, 5 days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	13	19	15	47 (39.2%)
Decreased	1	7	4	12 (10.0%)
Replaced	3	7	16	26 (21.6%)
Unchanged	2	7	26	35 (29.2%)
Efficacy on Pyuria	19(15.8%)	40(33.3%)	61(50.9%)	Case total 120
Excellent	13 (10.8%)	Overall effectiveness rate		
Moderate	56 (46.7%)	69/120 (57.5%)		
Poor	51 (42.5%)			

Table 2. Overall clinical efficacy of PIPC classified by type of infection

Group	No. of Cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
1st group (Catheter indwelt)	37 (30.8%)	0	17	20	45.9%
2nd group (Post prostatectomy)	10 (8.3%)	1	5	4	60%
3rd group (Upper U.T.I.)	23 (19.2%)	7	12	4	82.6%
4th group (Lower U.T.I.)	14 (11.7%)	5	5	4	71.4%
Sub total	84 (70%)	13	39	32	64.3%
5th group (Catheter indwelt)	22 (18.3%)	0	7	15	31.8%
6th group (No catheter indwelt)	14 (11.7%)	0	10	4	71.4%
Sub total	36 (30%)	0	17	19	47.2%
Total	120 (100%)	15	56	51	57.5%

効果 (以下 group 2 と略す) に合わせて, 1982年4月より1984年3月までの2年間での74症例の検討結果も含めて (以下 group 1 と略す) 比較検討した。

結 果

I. 全症例での検討

Group 1 および group 2 を合わせた過去4年間の120症例について検討した結果を示す。

1. 臨床効果

1) 総合臨床効果 (Table 1)

120例中著効が13例, 有効が56例, 無効が51例で総合有効率は57.5%であった。また膿尿に対する効果は正常化15.8%, 改善33.3%, 不変50.9%であり, 細菌尿に対する効果では陰性化39.2%, 減少10.0%, 菌交代21.6%, 不変25.7%であった。

2) 疾患病態群別臨床効果 (Table 2)

その有効率は第1群では45.9%, 第2群60%, 第3群32.6%, 第4群71.4%で単独感染群の総合有効率は64.3%であり, 複数感染群では第5群で31.8%, 第6群71.4%で, その総合有効率は47.2%であった。

2. 細菌学的効果 (Table 3, 4)

菌種別に消失, 存続の2段階に判定した結果を

Table 3. Bacteriological response

Isolate	No. of strains	Eradicated(%)	persisted
<i>Pseudomonas</i> sp.	31	16 (51.6)	15
<i>E. coli</i>	25	21 (84.0)	4
<i>Serratia</i>	22	8 (36.4)	14
<i>Proteus</i> sp.	21	15 (71.4)	6
<i>Klebsiella</i> sp.	13	7 (53.8)	6
<i>Enterobacter</i> sp.	6	6 (100)	0
<i>Citrobacter</i> sp.	2	2 (100)	0
GNB - total	120	75 (62.5)	45
<i>Streptococcus</i> sp.	21	18 (85.7)	3
<i>Staphylococcus</i> sp.	18	15 (83.3)	3
GPC - total	39	33 (84.6)	6
Others	6	4 (66.7)	2
Total	165	112 (67.9)	53

Table 3 に示す。分離菌 165株中 112株が本剤投与後に消失した。消失率は67.9%となった。

各菌種別消失率は Gram 陰性桿菌群では62.5%であり, Gram 陽性球菌群では84.6%であった。

投与出現細菌は12菌種36株であり, 菌種別出現頻度は Table 4 のごとくで *Serratia* が7株 (19.9%) ともっとも多く, ついで *Pseudomonas*, *Staph. epidermidis*, *Candida* が各5株 (13.9%) *Klebsiella* が3株 (8.3%), *Proteus*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Coryne-*

Table 4. Strains appearing after treatment

Isolate	No. of strains (%)
Serratia	7 (19.9)
Pseudomonas	5 (13.9)
Staph.epidermidis	5 (13.9)
Candida albicans	5 (13.9)
Klebsiella sp.	3 (8.3)
Proteus sp.	2 (5.5)
Enterobacter	2 (5.5)
Acinetobacter sp.	2 (5.5)
Corynebacterium sp.	2 (5.5)
Alcaligenes sp.	1 (2.7)
Citrobacter sp.	1 (2.7)
Trichosporon sp.	1 (2.7)
Total	36 (100)

Table 5. Differences between 2 groups

	Group 1	Group 2	χ^2 -test
Overall clinical efficacy	58.1% (43/74)	56.5% (26/46)	N.S.
Type of infection			
Monomicrobial	61.4%	63.0%	N.S.
Polymicrobial	47.1%	47.4%	N.S.
Background of Pt.			
Age(over 65)	47.7%	45.5%	N.S.
Cancer(+)	51.6%	46.2%	N.S.
DM(+)	16.7%	33.1%	N.S.
Indwelt catheter	40.6%	40.7%	N.S.

Table 6. Changes in bacteriological response

Isolates	Eradicated rate (%)	
	Group 1	Group 2
Pseudomonas	52.4	50.0
Serratia	36.4	36.4
Enterobacter	100	100
Proteus	75.0	60.0
E. coli	91.6	76.9
GNB	64.6	58.5
GPC	84.6	84.6

bacterium が各2株 (5.5%) であった。

II. 年次別変遷の検討 (Table 5)

Group 1 と group 2 の臨床効果を比較しながら年次による変遷について検討を加えた。

1. 臨床効果の変遷

1) 総合臨床効果

Group 1 では58.1%, group 2 では56.5%であり、

両者間に統計学的有意差は認めなかった。

2) 感染形態別臨床効果

単独感染群でみると group 1 で61.4%, group 2 で63.0%であり, 複数感染群では各々47.1%, 47.4%であり, 統計学的有意差はなかった。

3) 患者背景因子別臨床効果

患者背景のうち, 年齢 (61歳以上), 基礎疾患においては, 悪性腫瘍群, 糖尿病合併群, 留置症例群について検討を加えた結果, 両群における頻度ならびに有効率に統計学的有意差を認めなかった。

2. 細菌学的効果の変遷 (Table 6)

Gram 陰性桿菌群の消失率は group 1 で64.6%, group 2 で58.5%であった。

Gram 陽性球菌群では両群ともに84.6%となった。出現頻度の高い *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Proteus*, *E. coli* での消失率の変遷は Table 6 のごとくであり, *Proteus* は75%から60%へまた, *E. coli* は91.6%から76.9%と変遷していた。

3. 副作用

副作用の検討では, group 1 においては, 先に報告したとおり, 本剤と関係あると思われる副作用発現は3例 (2.5%) 4件であったが, group 2 においては, 1例 (2.2%) 1件であり, ともにとくに重篤なものではなかった。

また, 臨床検査値の変動に関しては, group 1 では一過性の GOT, GPT, AIP の上昇を認めているが, group 2 では, このような変化は認められなかった。

考 察

現在, 複雑性尿路感染症の治療は従来の化学療法の概念では, 解決し得ない多くの問題を有しているといわれている。薬剤の抗菌活性, 抗菌スペクトルの増強のみを目的とした化学療法にはその限界が感じられており, 宿主側因子の徹底した解析や, 手術療法による基礎疾患の排除などの必要性が近年, 論じられている。また, 複雑性尿路感染症患者の尿中分離菌の変遷をみても, 多様化, 複雑化でその一端をみることができる。

著者の4年間, 120症例の検討では, 尿中分離菌頻度は, Gram 陰性桿菌が72.7%を占め, このうち *Pseudomonas* は25.8%, *E. coli* 20.8%, *Serratia* 18.3%, *Proteus* 17.5%, *Klebsiella* 10.8%であった。また Gram 陽性球菌は23.6%であった。これを年次変遷でみると, group 1 の前半2年間では, Gram 陰性桿菌が83.1%の頻度を示したが, group 2 の後半2年間での頻度は58.6%と減少を示した。これに対して,

Ggram 陽性球菌の頻度は, group 1 の13.6%から group 2 では37.1%と増加傾向を示した. また分離菌別頻度では *Pseudomonas* は22.1%から24.4%, *E. coli* は15.1%から31.7%, *Serratia* は13.9%から26.8%, *Proteus* は20.3%から12.2%, *Klebsiella* は16.5%から0%と各々変遷していた. 一方 *Staphylococcus*. *Streptococcus* の頻度は, ほぼ同率であったが, *Streptococcus* の菌種では, *Streptococcus faecalis* がほとんどを占めていた.

疾患病態群での変遷では group 1 においては, 単独感染が77%, 複数感染が23%であったが, group 2 においては単独感染で58.7%, 複数感染で41.3%であり, 複数感染の頻度の増加がみられた.

背景因子の分析では, 両 group 間の頻度, さらに有効率の検討でも, 両群に有意差はみられず, 全症例での検討では, 年齢65歳以上の高齢者に $p < 0.05$ の, また留置カテーテル症例に $p < 0.01$ の有意差で有効率の低下をみとめた. このことより, 本剤を正しく再評価する上で背景因子の分析は必須条件と思われた.

細菌学的効果では, 全症例での消失率は67.9%であり, Gram 陰性桿菌群では62.5%, Gram 陽性球菌群では84.6%であった.

Group 別での消失率をみると, Gram 陰性桿菌では group 1 で64.6%, group 2 で58.5%へ変化しており, 菌種別でみると, *Proteus* では75%から60%, *E. coli* は91.6%から76.9%となっており, この2種の低下傾向が認められた. このことは, これらの菌での耐性菌に関係しているものと思われた. 一方, Gram 陽性球菌群では, 両群ともその消失率は84.6%であり, 尿中分離菌頻度は増加傾向にありながら, その消失率に変化をみなかったことは特筆すべきと思われた.

投薬後出現菌種においては, 全症例で12菌種36株であり, *Serratia* が7株19.4%ともっとも多い出現頻度を示したが, 年次変遷では group 1 での5株(27.8%)が group 2 では2株(11.7%)と減少していた. また, *Pseudomonas*, *Candida albicans*, *S. epidermidis* は5株(13.9%)であり, 年次変遷も11.1%が16.7%

と増加していた. しかし *Pseudomonas* に関しては, 出現頻度, 消失率, 投薬後出現頻度ともに group 別で差は認められなかった.

副作用についてみると, 前回の報告とほぼ同様であり, また臨床検査値の変動でも特に問題はなく, 安全性も高い薬剤であることが再確認された.

以上 Penicillin 系抗生剤である本剤の薬効を2年間毎の年次的変遷で評価した結果, その臨床効果, 安全性, 細菌学的効果において大きな変化はなく, さらに cost effectiveness を考慮しても有用性は高く, 新しい化学療法での課題とされる腸球菌感染症に対しても効果を認めており, 新世代の Cephem 系抗生剤出現後の現在, なお充分評価できる薬剤であると思われた.

結 語

- 1) 複雑性尿路感染症46例に PIPC 4g (2回分割点滴静注)の投与を行った.
- 2) 臨床成績は著効4例, 有効22例, 無効20例で, 総合有効率は56.5%であった.
- 3) 前回の報告74例と本論文での46例の計120例で検討し, 年次的変遷もさらに検討を加えた.
- 4) 年次的変遷において尿中分離菌頻度の変化にともしない細菌学的効果も変化しているが, Gram 陽性球菌に対する有用性が示唆された.
- 5) 安全性に大きな変化は認められなかった.

本論文の要旨は, 第15回国際化学療法学会(イスタンブール)において発表した.

文 献

- 1) 池内隆夫, 与儀実夫, 上野 学, 森川文雄, 小野寺恭忠, 坂本正俊, 甲斐祥生: 複雑性尿路感染症に対する Piperacillin の臨床的検討. 泌尿紀要 **32**: 143-150, 1986
- 2) 大越正秋, ほか(UTI研究会): UTI 薬効評価基準(第2版). Chemotherapy **28**: 321-341, 1980
- 3) 大越正秋, ほか(UTI研究会): UTI 薬効評価基準(第2版)補遺. Chemotherapy **28**: 1351-1358, 1980

(1988年3月7日迅速掲載受付)