

## Pivmecillinam (PMPC) の前立腺肥大症 術後管理療法に対する臨床評価

北海道大学医学部泌尿器科学教室

丸 彰夫・三橋 公美

市立札幌病院泌尿器科

斯波 光生・大橋 伸生

国立札幌病院泌尿器科

藤 枝 順一郎

斗南病院泌尿器科

西田 享・大越 隆一・草階 佑幸

札幌厚生病院泌尿器科

綱野 勇・兼田 達夫

市立小樽病院泌尿器科

川 倉 宏 一

苫小牧市立総合病院泌尿器科

阿 部 弥 理

岩見沢市立総合病院泌尿器科

波 治 武 美

美唄労災病院泌尿器科

有 門 克 久

市立旭川病院泌尿器科

大 塚 晃

旭川厚生病院泌尿器科

南 茂 正

## PROPHYLACTIC AND CHEMOTHERAPEUTIC EFFICACY OF PIVMECILLINAM (PMPC) AGAINST INFECTIONS AFTER TUR-P AND PROSTATECTOMY

Akio MARU and Kimiyoshi MITSUHASHI

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

Teruo SHIBA and Nobuo OHASHI

*From the Department of Urology, Sapporo City Hospital*

Junichiro FUJIEDA

*From the Department of Urology, Sapporo National Hospital*

Tohru NISHIDA, Ryuichi OKOSHI and Yuko KUSAKAI

*From the Department of Urology, Tonan Hospital*

Isamu AMINO and Tatsuo KANEDA

*From the Department of Urology, Sapporo Kosei Hospital*

Koichi KAWAKURA

*From the Department of Urology, Otaru City Hospital*

Nobumichi ABE

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

Takemi NAMIIJI

*From the Department of Urology, Iwamizawa Municipal General Hospital*

Katsuhisa ARIKADO

*From the Department of Urology, Bibai Rousai Hospital*

Akira OTSUKA

*From the Department of Urology, Asahikawa City Hospital*

Shigemasa MINAMI

*From the Department of Urology, Asahikawa Kosei Hospital*

The prophylactic and chemotherapeutic efficacy of PMPC against infections after TUR-P has been investigated.

Bacteriological evaluation: PMPC, 200–300 mg/day for 2–12 weeks, was administered to 49 patients, who had over  $10^5$ CFU/ml of microorganisms after CET or CEC treatment for 3–7 days. The eradication rate of microorganisms was 40.8% after 2 weeks, 52.2% after 4 weeks, 64.1% after 6 weeks, 65.0% after 8 weeks and 70.6% after 12 weeks.

Effectiveness on pyurea: The improvement rate of pyurea against 59 patients who had over  $10^5$ /hpf of pyurea, was 15.3% after 2 weeks, 16.4% after 4 weeks, 25.4% after 6 weeks, 58.5% after 8 weeks, 72.7% after 10 weeks and 75.0% after 12 weeks.

Overall clinical efficacy on PMPC was examined in 26 patients. The results of efficacy were 27.3% after 2 weeks, 48.0% after 4 weeks, 50.0% after 6 weeks, 69.2% after 8 weeks, 75.0% after 10 weeks and 77.0% after 12 weeks. The clinical response was evaluated according to a criterion for clinical evaluation of antimicrobial agent on chronic complicated UTI proposed by UTI committee in Japan.

No severe adverse effect including allergic reaction was found. Following administration of PMPC, three patients experienced adverse gastric reactions, and drug administration was discontinued at week 6 or 8.

PMPC was effective as a prophylactic chemotherapeutic drug against infections after TUR-P and prostatectomy.

## 結 言

近年数多くの合成ペニシリン製剤, 合成セフェム製剤, 合成抗菌製剤が開発され, つぎつぎと市販されているが, 前立腺肥大症手術後の尿路感染症に対しての抗菌・抗生剤の使用についてはまだ一定の方式が確立されているわけではなく, 経験的に各種の製剤が投与される場合が一般的である. 従来から前立腺肥大症手術後には比較的長期間にわたって, 各種の抗菌・抗生剤が投与されているが長期間にわたる詳細な臨床的な検討はまだ報告されていない.

著者は, 複雑性尿路感染症に対する pivmecillinam (PMPC) と nalidixic acid (NA) との比較試験を経験し報告しているが<sup>1)</sup>, PMPC が前立腺肥大症手術後の尿路感染症に対して, すぐれた臨床効果があるこ

と, また, 2~3週間投与の比較的長期の投与によっても副作用発現頻度が少なかったことを認めた. そこで, 前立腺肥大症術後, 主として TUR-P の感染防止として注射用抗生剤 cephalothin (CET) または cephacetrile (CEC) を3~7日間使用したのち PMPC を尿感染を指標として2~12週間投与し, 2週間毎にその治療効果と感染防止効果ならびに安全性について詳細に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

対象は1979年6月から1980年12月までに北海道大学医学部泌尿器科およびその関連病院泌尿器科にて, 前立腺肥大症手術後, 主として TUR-P の感染防止として注射用抗生剤 CET または CEC を1回2g, 1日

2回、すなわち1日4gを3～7日間投与し、その後PMPCを1回100mg、1日2～3回すなわち1日200～300mgを尿感染を指標として2～12週間投与された総計112症例であった。菌検査は2週に1回ウリカルトを使用して実施し、自覚症状、膿尿検査をも含めて2週毎に治療効果および感染防止効果を判定し、臨床検査は4週毎におこない安全性の検討をおこなった。

### 効果判定基準とその方法

効果判定は注射剤による初期治療後と比較した判定時点の症状に対して実施した。

#### 1) 細菌学的効果

初期治療後の菌量が、 $10^3$ コ/ml以上の症例(A群)については治療効果を、また、 $10^3$ コ/ml未満の症例(B群)については感染防止効果をそれぞれ2週から12週について2週ごとに判定した。初期治療後の菌量が不明の場合は第2週における菌検査結果に対して判定した。 $10^3$ コ/ml未満の菌量は陰性として取り扱った。

#### 2) 膿尿に対する効果

初期治療後の膿尿が5コ/hpf以上の症例(C群)については治療効果を、また5コ/hpf未満の症例(D群)については感染防止効果をそれぞれ2週から12週について2週ごとに判定した。初期治療後の膿尿が不明の場合第2週における膿尿検査に対して判定した。

#### 3) 総合臨床効果

初期治療後の菌量が $10^3$ コ/ml以上で、かつ膿尿が5コ/hpf以上の症例(E群)について2週ごとに治療効果を判定した。また、初期治療後の菌量が $10^3$ コ/ml未満でかつ膿尿が5コ/hpf未満の症例(F群)につい

ては2週ごとに感染防止効果を判定した。さらに、初期治療後膿尿だけが、5コ/hpf以上の症例(G群)については、細菌学的効果は予防のみをみることとし、膿尿に対する効果と合わせて総合臨床効果とした。

なお、副作用の検討は全症例についておこない、投与開始から終了まで、2週毎に自覚的副作用の有無を観察し、臨床検査は4週ごとに血液一般、肝機能、腎機能の推移を検討した。

### 成績と考察

前立腺術後CETまたはCECによる初期治療後2週から12週にわたって投与したPMPCの細菌学的効果、膿尿に対する効果および総合臨床効果を投与期間別に一括してTable 1に示す。以下各種層別した結果について詳述する。

#### 1) 細菌学的効果

初期治療後の菌量が $10^3$ コ/ml以上のA群54症例についてPMPCの治療効果と $10^3$ コ/ml未満のB群51症例についてPMPCの感染防止効果をFig. 1に示す。

A群の治療効果についてみると、第4週までは42～47%の菌陰性化率であるが、第6週以降になると65～71%と菌陰性化率はよくなり、そのほかの臨床症状の改善とも一致している。B群の感染防止効果については、とくに第8週以降からは80%の症例で菌の生育がみとめられなかった。

つぎに、PMPC投与前後の各種細菌についてその消長をFig. 2に示す。

初期治療の抗生剤によって出現する菌種は大きく影響をうけると考えられるが、PMPC投与前細菌とし

Table 1 投与期間別効果

効果	期間	2 W	4 W	6 W	8 W	10W	12W	
細菌学的効果	陰性化	A	42.6 23/54	47.2 25/53	66.0 31/47	65.2 30/46	71.9 23/32	71.4 15/21
		B	66.7 34/51	76.0 38/50	72.1 31/43	80.6 29/36	84.6 22/26	77.8 14/18
	菌交代 (菌出現)	A	16.7 9/54	32.1 17/53	29.8 14/47	28.3 13/46	21.9 7/32	23.8 5/21
		B	33.3 17/51	24.0 12/50	27.9 12/43	19.4 7/36	15.4 4/26	22.2 4/18
膿尿に 対する効果	正常化	C	13.8 9/65	16.9 12/71	25.4 16/63	60.0 33/55	74.3 26/35	76.0 19/25
		D	24.1 7/29	26.7 8/30	48.1 13/27	44.4 12/27	82.4 14/17	80.0 8/10
	改善	C	6.2 4/65	9.9 7/71	12.7 8/63	9.1 5/55	5.7 2/35	4.0 1/25
		D	—	—	—	—	—	—
総合臨床効果	著効	E	6.7 2/30	17.1 6/35	28.1 9/32	41.4 12/29	55.0 11/20	56.3 9/16
		F	21.4 3/14	38.5 5/13	38.5 5/13	41.7 5/12	62.5 5/8	71.4 5/7
		G	16.7 7/42	14.9 7/47	32.5 13/40	57.1 20/35	70.8 17/24	81.8 9/11
	有効	E	26.7 8/30	34.3 12/35	21.9 7/32	31.0 2/29	25.0 5/20	31.3 5/16
F		50.0 7/14	30.8 4/13	30.8 4/13	41.7 5/12	12.5 1/8	14.3 1/7	
G	52.4 22/42	70.2 33/47	57.4 23/40	25.7 9/35	25.0 6/24	—	—	

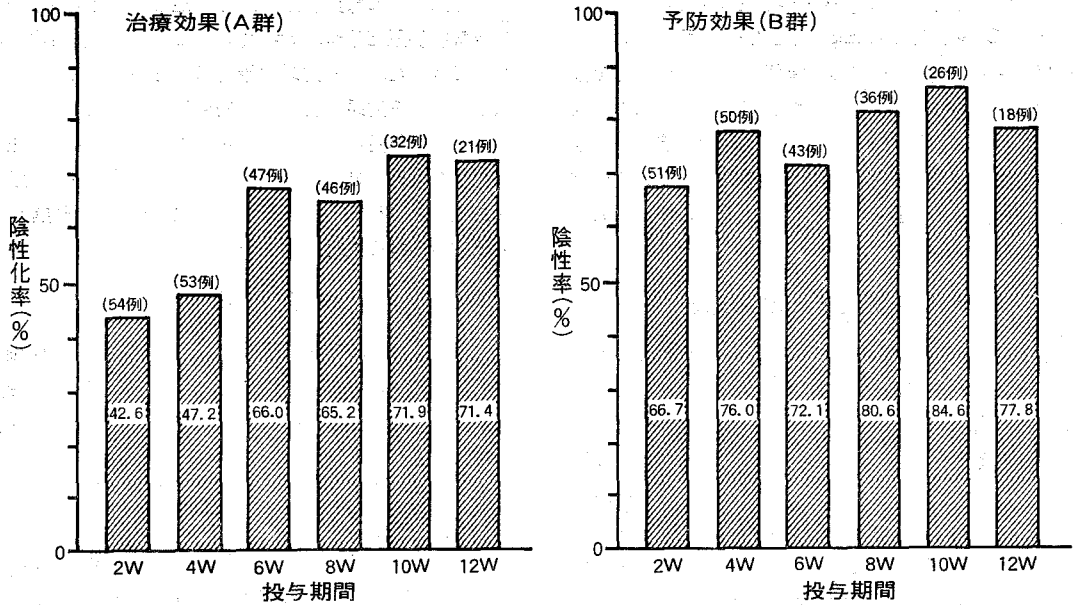


Fig. 1. 細菌学的効果

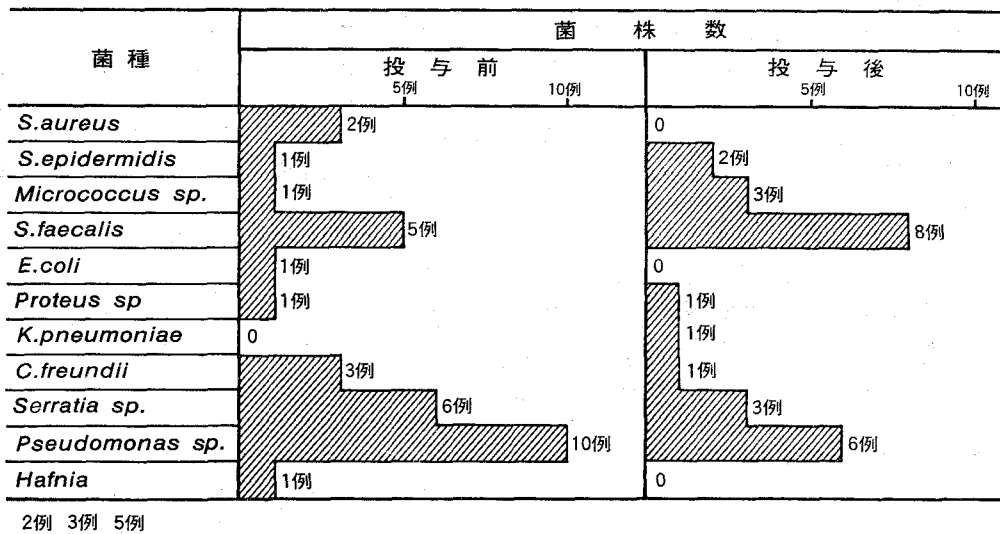


Fig. 2. メリシン投与前後の菌種

ては *Ps. aeruginosa* を含む *Pseudomonas sp.* がもっとも多く10例にみとめられ、ついで *Serratia sp.*, *S. faecalis*, *Citrobacter freundii* の順であった。PMPC 投与後の出現細菌をみると *S. faecalis* が8例ともっとも多く、ついで *Pseudomonas sp.*, *Serratia sp.* の順であったが、*S. aureus*, *E. coli* は1例のみみとめられず、*Proteus sp.*, *Klebsiella sp.* および *C. freundii* も各1例づつみとめられたにすぎなかった。さらに最終的に菌出現例または菌不変例について患者背景をしらべた結果を Table

2 に示す。比較的症例数が多かった *S. faecalis* および *Ps. aeruginosa* が検出されていた症例についてのみみると、*S. faecalis* が検出された7症例は基礎疾患の有無に関係なく、また年齢、術前カテーテルの有無にも関係なく出現している。*Ps. aeruginosa* が検出された5症例でみると基礎疾患は全例なし、年齢は50, 60, 70歳代が各1例、80歳代が2例と平均して分布しているが、術前カテーテル留置例が4例(80%)あり、*Ps. aeruginosa* の出現と術前カテーテル留置と相関が

Table 2. 細菌学的効果—最終的に菌交代(出現)または不変例

菌種	項目 計 (%)	菌 数				基礎疾患 無	術前 カテーテル		年 代				
		$10^7 \geq$	$10^6 \sim 10^7$	$10^5 \sim 10^6$	$10^5 <$		有 疾患名	有	無	80 代	70 代	60 代	50 代
<i>S. faecalis</i>	(24.1) 7	2	2	3	3	4	3	4	1	4	2		
<i>Streptococcus sp.</i>	(3.4) 1	1			1			1		1			
<i>S. liquefaciens</i>	(3.4) 1			1	1	1	膀胱腫瘍 (1)	1			1		
<i>St. epidermidis</i>	(3.4) 1			1	1				1				1
<i>S. marcescens</i>	(6.9) 2	2			2			2			2		
<i>P. mirabilis</i>	(3.4) 1	1			1	1	膀胱憩室 (1)	1			1		
<i>Ps. aeruginosa</i>	(17.2) 5	2	1	2	5			4	1	2	1	1	1
<i>Ps. cepacia</i>	(3.4) 1			1	1			1			1		
<i>K. pneumoniae</i>	(3.4) 1			1	1			1			1		
<i>C. freundii</i>	(3.4) 1			1	1			1			1		
<i>Micrococcus sp.</i>	(10.3) 3	1		2	2	1	肺気腫 (1)	2	1	2	1		
G <sup>-</sup> rods	(13.8) 4	2	1	1	2	2	両側膀胱尿管 逆流 (1) 全身骨転移 (1)	4		1	2	1	
G <sup>+</sup> cocci	(3.4) 1			1	1	1	肺結核 (1)	1			1		

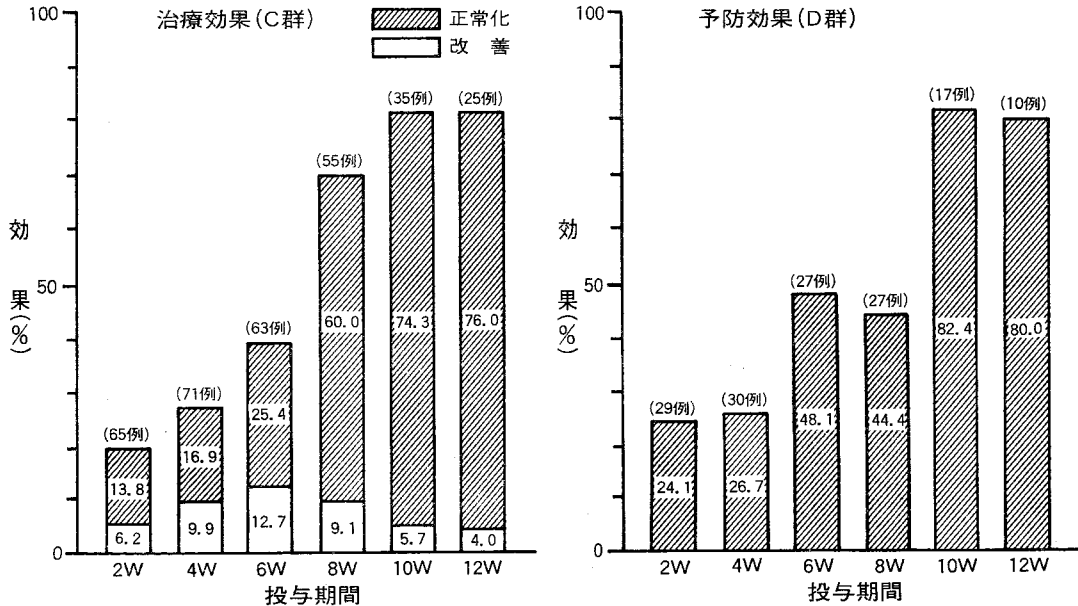


Fig. 3. 膿尿に対する効果

あるように考えられた。

## 2) 膿尿に対する効果

初期治療後の膿尿が  $5 \text{コ/hpf}$  以上の65症例 (C群) について PMPC の治療効果を膿尿の正常化率でみる

と投与後2週目からきわめて顕著な正常化傾向がみとめられ、約60~76%の正常化率がみとめられた。また膿尿が  $5 \text{コ/hpf}$  未満の30症例 (D群) でも10週以後完全に消失するものが約80%にみとめられた (Fig. 3)。

Table 3. 膿尿に対する効果—最終的に改善または不変例

項目	膿尿					
	+++	++	+	±	-	
計 (%)	(1.8) 1	(14.3) 8	(17.9) 10	(8.9) 5	(57.1) 32	
菌種	<i>St. faecalis</i>		1	1	4	
	<i>Streptococcus sp.</i>		1			
	<i>S. liquefaciens</i>			1		
	<i>St. epidermidis</i>			1		
	<i>S. marcescens</i>		1	1		
	<i>P. mirabilis</i>					1
	<i>Ps. aeruginosa</i>			1	2	2
	<i>Ps. cepacia</i>					1
	<i>K. pneumoniae</i>		1			
	<i>C. freundii</i>					1
	<i>Micrococcus sp.</i>					3
	G <sup>-</sup> rods		2	1		2
	G <sup>+</sup> cocci	1				
	陰性		2	4	2	18
	無		7	6	4	22
有	1	1	4	1	10	
基礎疾患	疾患名	肺結核(1)	神経因性膀胱(1)	全身骨転移(1) 糖尿病(1) 前立腺腫瘍(1) 塵肺(1)	慢性肝炎(1)	神経因性膀胱(1)、膀胱T(1) 両側膀胱尿管逆流(1)、糖尿病(1) 膀胱憩室(1)、前立腺腫瘍(1) 慢性気管支炎(1)、肺気腫(1) パーキンソン病(1) Angia pectoris old MI(1)
	カテーテル前	有	1	4	6	4
	無		4	4	1	10
年 代	80代		1	1	1	3
	70代	1	5	5	2	16
	60代		1	3	1	12
	50代		1	1	1	1

また、膿尿が最終的に改善したものと、不変例について患者背景を検討した結果を Table 3 に示す。膿尿が最終的に陰性化した症例と不変例とを対比してみると細菌の陰性化率は 56.3% (18/32) と 43.7% (14/32)、基礎疾患の無しは 22 例と 17 例、基礎疾患有りは 10 例と 7 例、術前カテーテル留置例は 22 例と 15 例、非留置例は 10 例と 9 例となり、患者背景による膿尿に対する影響はみとめられなかった。

### 3) 総合臨床効果

PMPC を 2~12 週間投与したときの総合臨床効果を以下の群に層別して検討した。すなわち、初期治療後の菌量が  $10^3$  コ/ml 以上でかつ膿尿が  $5$  コ/hpf 以上の症例 (E 群) および初期治療後の菌量が  $10^3$  コ/ml 以下でかつ膿尿が  $5$  コ/hpf 未満の症例 (F 群) に

ついでの総合臨床効果を Fig. 4 に示す。治療効果は第 6 週までは約 50% であるが、第 8 週以後は 70~80% と高い有効率を示した。感染防止効果は平均してよく、70~80% とすぐれた効果を示した。

つぎに、術前カテーテルの留置症例の有無別に分けて PMPC の総合臨床効果を 2~12 週にわたって検討した成績を Fig. 5 に示す。術前にカテーテルが留置された症例は非留置例と比較するとやはり全般的にやや低い有効率となっているが、それでも第 10 週では 86.2% とすぐれた臨床効果を示し、投与期間が 6~8 週付近でよくなる傾向がみられた。

年齢別に総合臨床効果をみると、年齢 69 歳以下と 70 歳以上の高齢者とに層別した臨床効果にはあきらかに相違があると思われた (Fig. 6)。すなわち、69 歳以下

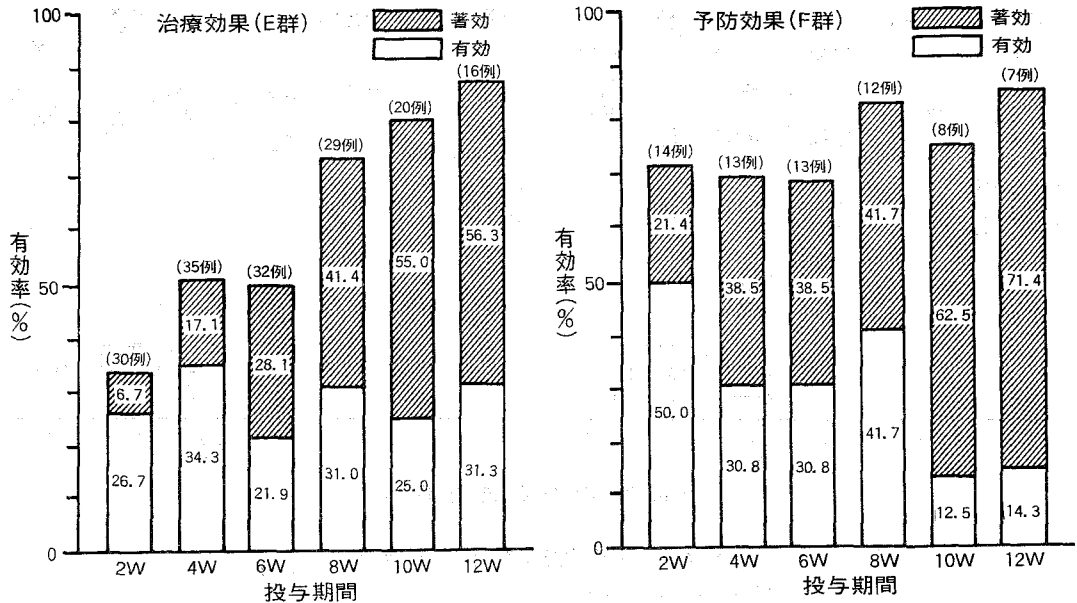


Fig. 4. 総合臨床効果(1)

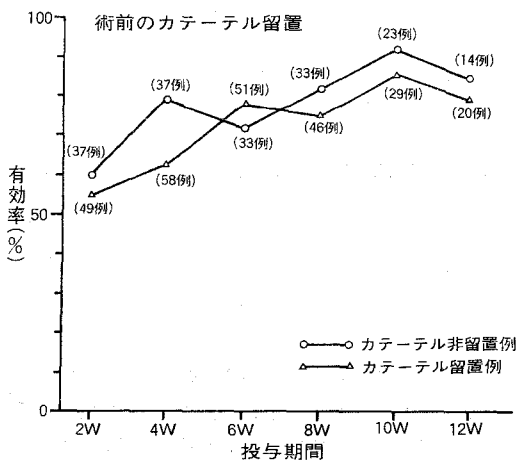


Fig. 5. 総合臨床効果(2)

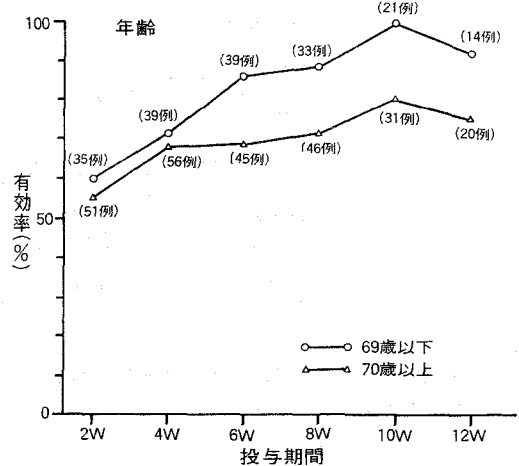


Fig. 6. 総合臨床効果(3)

の症例では全般に高い有効率が得られ PMPC 投与期間が6週間以降になるときわめてすぐれた臨床効果(有効率85%以上)が得られている。

いっぽう、70歳以上の高齢者では6週までは約65%の有効率であるが、8週以降の投与では70%以上の有効率がみとめられている。合併症の有無別・術式別総合臨床効果を Fig. 7 に示す。腫瘍以外の合併症の有りおよび無しでは有効率に差はないと考えられるが投与期間が長くなると徐々に有効率が上昇する傾向がみとめられた。

腫瘍を合併している症例では有効率は約50%以下で

あり、投与期間が長くなっても、PMPC の有効率はかわらなかった。

前立腺肥大症手術を経尿道的手術と恥骨上式または恥骨後式手術とに分けてその総合臨床効果を検討してみたが差はみとめられなかった。副作用および臨床検査値の検討は、Table 4 に示す症例で詳細な検討を実施し PMPC 投与後の副作用としては胃腸症状を訴えた7例がみとめられたが、投薬を中止したのは3例のみであり、各投与期間における発現率は0~1.9%であった。また、臨床検査値異常化症例は、白血球減少1例、GOT・GPT上昇2例、GOT・GPT・ALPの

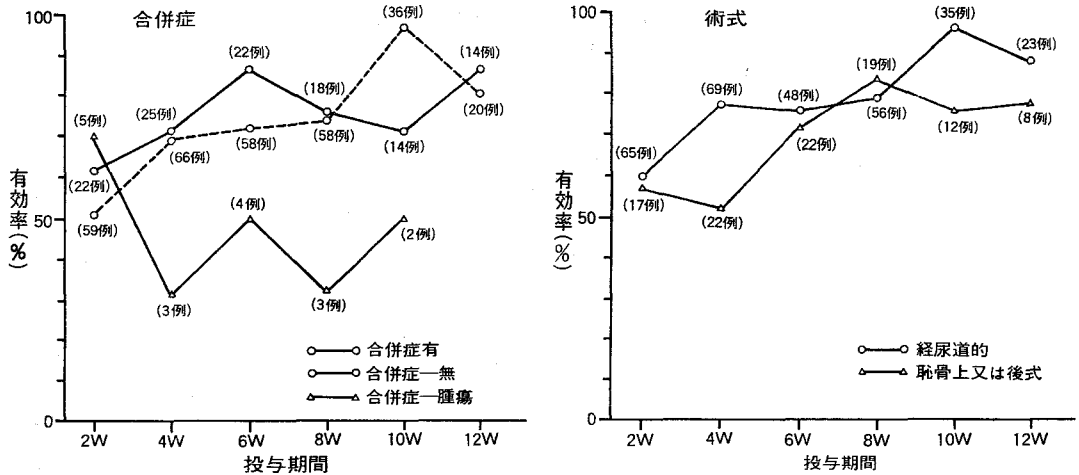


Fig. 7. 総合臨床効果 (4)

Table 4. 臨床検査値異常化並びに副作用

●メリシン投与後の臨床検査値異常化例

	第4週	第8週	第12週
GOT・GPT ↑		2	
GOT・GPT・ALP ↑	1		
WBC ↓			1
計	1/99 (1.0%)	2/80 (2.5%)	1/36 (2.8%)

●副作用

	第4週	第6週	第8週	第10週	第12週	不明
胃腸症状	0	2 (投薬中止)	1 (投薬中止)	0	0	4 (継続・IPS投与)
計	0/113 (0%)	2/104 (1.9%)	1/89 (1.1%)	0/62 (0%)	0/41 (0%)	

上昇1例がみとめられたが、各投与期間別にみると1~2.8%の発現頻度であった。

考 察

前立腺肥大症術後の患者に対して比較的長期間抗菌・抗生剤が投与されることはしばしば経験される場所であるが、今回著者はPMPCとNAとの複雑性尿路感染症に対する比較試験の経験からPMPCがペニシリン製剤であるにもかかわらず少量投与(1日200~300mg)で長期間の投与においてすぐれた臨床効果(治療効果と感染防止効果)を示すのではないかと考え、前立腺肥大症手術後の患者に対し、PMPCを1日200~300mgを最長12週間投与しその経過を細菌学的効果、膿尿に対する効果、さらに総合臨床効果および副作用について詳細に検討した。

従来、われわれは前立腺肥大症術後の患者に対して

約2~3カ月間にわたって各種の薬剤を投与することが多かったが、著者の臨床的な経験と今回の治療効果とがきわめて良く一致していると考えられた。PMPCの細菌学的効果、膿尿に対する効果および総合臨床効果を経時的に累積改善率としてしらべたものをFig. 8に示す。

細菌学的な効果、すなわち陰性化率をみると第2週から6週にかけてPMPCの効果がよく現われる傾向がみとめられ、膿尿の改善はやや遅れて第6週から8週にかけて急速によく傾向がみられた。

これらを合わせた総合臨床効果はしたがってPMPCの臨床効果をよく現わし第4週へかけて急速によく傾向し、すぐれた臨床効果を示すと考えられた。

結 語

前立腺肥大症術後、主としてTUR-Pの感染防止



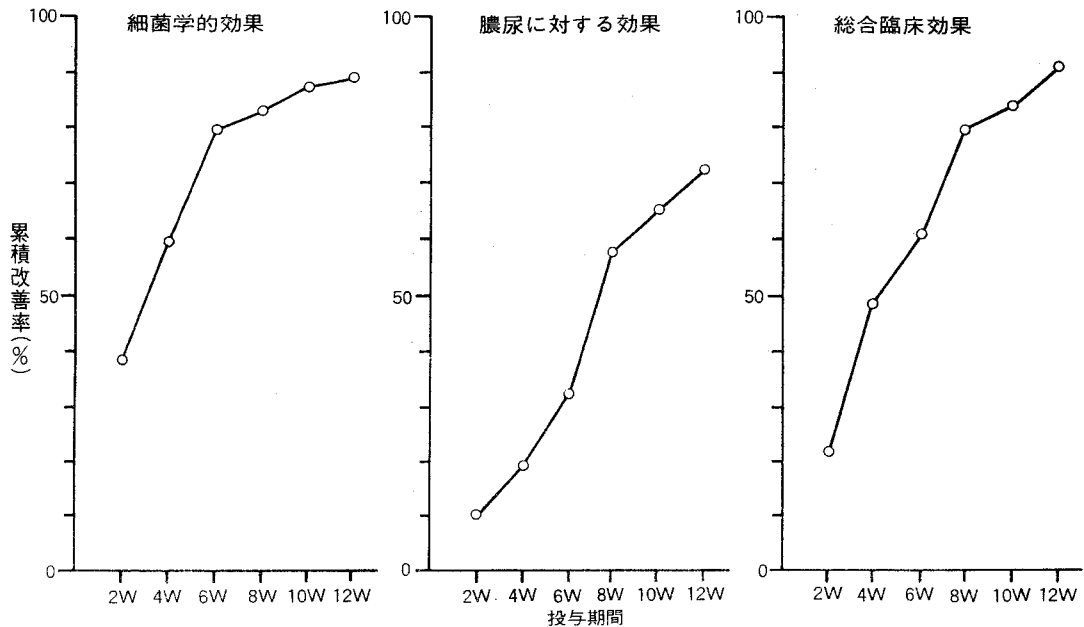


Fig. 8. 累積改善率

として注射用抗生剤 cephalothin (CET) または cephacetrile (CEC) を3~7日間使用したのち PMPC を尿感染を指標として2~12週間投与し、2週間ごとにその治療効果と感染防止効果ならびに安全性について詳細に検討した。

### I. 治療効果

#### 1) 細菌学的効果

CET または CEC による3~7日の初期治療直後の菌量が  $10^3$  コ/ml 以上の症例、49例について菌陰性化率は、2週後40.8%、4週後52.2%、6週後64.1%、8週後65.0%、12週後70.6%であった。感染のない50例における、尿の細菌陰性化率は、2週ごとに66%、72.7%、71.1%、83.3%、85.0%、69.2%であり、PMPC 投与にもかかわらず、20~30%に細菌尿の出現をみた。

#### 2) 膿尿に対する効果

初期治療後の膿尿が5コ/hpf以上の59症例についての正常化率は、PMPC 投与後2週で15.3%、4週で16.4%、6週で25.4%、8週で58.5%、10週で72.7%、12週で75.0%と、8~10週頃から膿尿の消失をみるものが多かった。

#### 3) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準に一致する症例は26例と少な

かったが、有効率は、初期治療後2週で27.3%、4週で48.0%、6週で50.0%、8週で69.2%、10週で75.0%、12週で77.0%であった。

### II. 副作用

臨床検査値の異常化は、白血球減少1例、GOT・GPT 上昇2例の8週以上投与した3例に認められたが、休薬後、正常化している。重篤な副作用はなかったが、胃腸症状を訴えた7例中3例(6~8週間投与)は投与を中止した。発現率は投与期間各群の1.2~3.1%であった。

これらの結果から PMPC は前立腺肥大症術後の尿路感染症の予防および治療にすぐれた効果を示すものと考えられた。

## 文 献

- 丸 彰夫・辻 一郎・ほか：複雑尿路感染症に対する Pivmecillinam の臨床評価 Nalidixic acid との比較成績。泌尿紀要 26 Suppl 1: 75~88, 1980
- 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: 1~11, 1977

(1982年8月31日受付)