

## ピペラシリンの基礎的ならびに臨床的検討

三重大学医学部泌尿器科学教室（主任：多田 茂教授）

森	下	文	夫
山	崎	義	久
田	島	和	洋
柄	木	宏	水
多	田		茂

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES  
ON PIPERACILLIN IN URINARY TRACT INFECTIONSFumio MORISHITA, Yoshihisa YAMAZAKI, Kazuhiro TAZIMA,  
Hiromi TOCHIGI and Shigeru TADAFrom the Department of Urology, Mie University Medical School, Mie, Japan  
(Director: Prof. S. Tada, M. D.)

- 1) PIPC were intravenously administered to 24 patients with complicated urinary tract infections in daily doses of 4 g for 5 days and results obtained were excellent in 8 cases, good in 7 cases and poor in 9 cases.
- 2) The drug was effective to *Pseudomonas* and *Serratia* (effective rate 67% in both).
- 3) 2 g doses of PIPC were intravenously administered to three patients, two with unilateral renal impairment and one with impairment of solitary kidney by a single shot. Urinary concentration and excretion rate of PIPC were low in urine from diseased kidneys.
- 4) No remarkable side effect was observed in administered cases.

ピペラシリン (PIPC) は富山化学工業株式会社で開発されたアンピシリン誘導体で、グラム陽性および陰性菌に有効で、特に *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* などのグラム陰性桿菌にすぐれた抗菌力を有するものとされ、Fig. 1 のごとき化学構造式を有する。今回著者はこの PIPC を 35 例の複雑性尿路感染症例に使用し、その効果を検討し、さらに 2 例の 1 側の腎機能低下患者と 1 例の残腎機能低下患者に使用し、その尿中濃度と排泄量に関し若干の検討をおこなったので報告する。

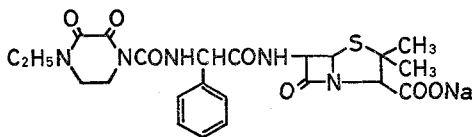


Fig. 1. Chemical structure of PIPC.

## 対 象

1977年4月より1978年3月までに三重大学医学部泌尿器科に入院した患者のうち、複雑性尿路感染症を認めた35例に使用した。これらの中より臨床的検討に十分な data が得られた24例を検討の対象とした。これら対象の年齢は19~84歳で、性別は男性18例、女性6例である。これら24例はすべて何らかの基礎疾患を有しており、術後あるいは術前より経尿道的にカテーテルが留置されているか、または術後の尿路感染を認めた症例である (A群)。

また、尿中濃度および排泄量を調べた3例 (B群) 中、2例は1側の腎機能低下、1例は残腎の腎機能低下患者で、前者2例のうち1例は左尿管結石による水腎に腎盂腎炎を伴っており、他1例は左腎結核の症例で、残腎の1例は両側 VUR にて、幼児期に右腎摘除術をうけている症例である。

Table 1. Results of clinical trial with PIPC (\* × 400).

No.	Case	Sex	Age	Diagnosis	Underlying lesion	Daily dose (g x times)	Duration (days)	Urinary finding						Clinical effect	Side effect		
								Before treatment			After treatment						
								*RBC	*WBC	Organism (/ml)	*RBC	*WBC	Organism (/ml)				
1	H.K.	♂	56	Pyelo-nephritis	Neurogenic bladder	2x2	5	20~30	15~25	Ps.aeruginosa	10 <sup>5</sup>	5~6	0~2	(-)	Excellent	(-)	
2	O.Y.	♀	42	Pyelo-nephritis	Renal stone	"	"	(-)	5~6	Prot.mirabilis	10 <sup>5</sup>	3~4	0~1	<i>Kleb.pneumoniae</i>	1.2x10 <sup>4</sup>	Poor	(-)
3	H.K.	♂	75	Cystitis	B.P.H.	"	"	10~15	15~20	Staph.aureus Prot.refrgeri	> 10 <sup>6</sup>	10~15	0~2	(-)	Excellent	(-)	
4	N.T.	♀	59	Pyelo-nephritis	Ureter stone	"	"	20~30	50~60	Ps.cepacia	> 10 <sup>5</sup>	15~20	2~3	(-)	Excellent	(-)	
5	Y.M.	♂	59	Pyelo-nephritis	Hydro-nephritis	"	"	2~4	5~15	Staph.epidermidis	2x10 <sup>4</sup>	3~4	5~10	<i>Ser.marcescens</i>	10 <sup>4</sup>	Poor	(-)
6	O.M.	♀	25	Pyelo-nephritis	Renal stone	"	"	5~10	40~50	Ser.liquefaciens	> 10 <sup>5</sup>	10~15	30~40	<i>Prot.mirabilis</i>	> 10 <sup>5</sup>	Poor	(-)
7	N.S.	♂	42	Pyelo-nephritis	Renal stone	"	"	2~3	nume-	Ser.liquefaciens rous	> 10 <sup>5</sup>	2~3	5~10	<i>Ser.liquefaciens</i>	4x10 <sup>2</sup>	Good	(-)
8	N.K.	♂	84	Cystitis	B.P.H.	"	"	2~3	nume-	E.coli rous	8x10 <sup>4</sup>	1~3	5~10	<i>E.coli</i> <i>Staph.epidermidis</i>	2x10 <sup>2</sup> 2x10 <sup>2</sup>	Good	(-)
9	O.K.	♂	73	Cystitis	B.P.H.	"	"	5~10	10~20	Ser.liquefaciens	> 10 <sup>5</sup>	2~3	5~10	<i>Ser.marcescens</i> <i>E.coli</i>	2x10 <sup>4</sup>	Poor	(-)
10	F.T.	♂	67	Pyelo-nephritis	Pelvic tumor	"	"	5~10	50~60	Ps.fluorescens	> 10 <sup>5</sup>	10~20	5~10	<i>Ps.fluorescens</i>	1.4x10 <sup>3</sup>	Good	(-)
11	T.S.	♀	58	Pyelo-nephritis	Ureter tumor	"	"	5~10	nume-	E.coli rous	10 <sup>5</sup>	3~4	5~6	(-)	Excellent	(-)	
12	M.K.	♀	42	Pyelo-nephritis	V.U.R.	"	"	(-)	50~60	Ser.marcescens	> 10 <sup>5</sup>	(-)	10~20	<i>Ser.marcescens</i>	4x10 <sup>2</sup>	Good	(-)
13	T.M.	♂	45	Cystitis	Urethral trauma	"	"	10~20	nume-	Prot.mirabilis rous	> 10 <sup>6</sup>	(-)	40~50	<i>Ps.aeruginosa</i>	2x10 <sup>4</sup>	Poor	(-)
14	H.T.	♂	19	Cystitis	Neurogenic bladder	"	"	5~10	15~20	Ser.liquefaciens	> 10 <sup>6</sup>	10~20	10~15	<i>Candi.parakrusei</i>	> 10 <sup>6</sup>	Poor	(-)
15	A.H.	♂	76	Pyelo-nephritis	Renal tumor	"	"	nume-	5~10	Ser.liquefaciens rous	> 10 <sup>6</sup>	10~20	0~1	(-)	Excellent	(-)	
16	A.S.	♂	60	Cystitis	Bladder tumor	"	"	nume-	20~30	Ps.cepacia rous	10 <sup>5</sup>	40~50	15~20	<i>Ps.cepacia</i>	10 <sup>5</sup>	Poor	(-)
17	O.K.	♂	56	Cystitis	Prostatic cancer	"	"	15~30	5~10	Staph.epidermidis	> 10 <sup>5</sup>	3~5	4~7	<i>Staph.epidermidis</i>	4x10 <sup>2</sup>	Good	(-)
18	K.S.	♀	67	Cystitis	Urethral tumor	"	"	20~30	5~10	Aci.calcoaceticus	> 10 <sup>6</sup>	10~20	(-)	(-)	Excellent	(-)	
19	A.K.	♂	76	Pyelo-nephritis	Renal tumor	"	"	2~3	30~50	Ser.liquefaciens	> 10 <sup>6</sup>	0~1	0~1	(-)	Excellent	(-)	
20	T.T.	♂	65	Cystitis	B.P.H.	"	"	10~20	30~40	Ser.marcescens	> 10 <sup>5</sup>	(-)	5~10	<i>Ps.cepacia</i>	2x10 <sup>2</sup>	Good	(-)
21	K.S.	♂	76	Cystitis	B.P.H.	"	"	5~10	nume-	Prot.mirabilis rous	> 10 <sup>6</sup>	5~10	nume-	<i>Ps.cepacia</i> rous	> 10 <sup>5</sup>	Poor	(-)
22	N.S.	♂	75	Cystitis	B.P.H.	"	"	5~10	40~50	Ser.marcescens	10 <sup>5</sup>	4~6	10~20	<i>Klebsiella</i>	2x10 <sup>2</sup>	Good	(-)
23	N.K.	♂	63	Cystitis	Neurogenic bladder	"	"	0~3	10~15	Ps.aeruginosa	> 10 <sup>5</sup>	2~3	5~8	(-)	Excellent	(-)	
24	Y.Y.	♂	65	Cystitis	B.N.S.	"	"	10~20	20~30	Ps.aeruginosa	> 10 <sup>6</sup>	0~1	50~60	<i>Ps.aeruginosa</i>	> 10 <sup>5</sup>	Poor	(-)

Table 2. Urinary concentration and excretion of PIPC in patients with renal insufficiency.

	No. 1 (N.M.)			No. 2 (N.T.)						No. 3 (M.K.)						
	Healthy side			Suffered side			Healthy side			Suffered side			Remaining kidney			
	Urinary concentration (µg/ml)	Urine volume (ml)	Urinary excretion (mg)	Urinary concentration (µg/ml)	Urine volume (ml)	Urinary excretion (mg)	Urinary concentration (µg/ml)	Urine volume (ml)	Urinary excretion (mg)	Urinary concentration (µg/ml)	Urine volume (ml)	Urinary excretion (mg)	Urinary concentration (µg/ml)	Urine volume (ml)	Urinary excretion (mg)	
0°		55			40			150			80			150		
1°	1900	320	608	1000	70	70	2100	220	462	720	110	79.2	1500	220	330	
2°	1300	200	260	400	70	28	1600	180	288	520	75	39	1050	180	189	
4°	230	410	94.3	38	85	3.2	520	300	156	120	160	19.2	1080	390	421	
6°	96	390	37.4	10	110	1.1	480	125	60	70	110	7.7	220	400	88	
Total excretion			999.7			102.3			966			145.1				
				1102 mg					1111 mg					1028 mg		
BUN (mg/dl)				16.2					9.4					29.8		
Creatinine (mg/dl)				0.93					1.00					2.84		
Creat. clearance (dl/day)	807			157			537			239			871			

## 方 法

A群では1回2gを生食20mlに溶解し、1日2回、5日間静脈内投与をおこなった。B群では両腎あるいは残腎に7号の多孔性尿管カテーテルを留置し、1側の1時間の尿量が100ml以上になるように5%TZの点滴注で利尿をつけ、PIPC 2gを生食20mlと共に静注し、1, 2, 4, 6時間後の平均尿中濃度と尿中排泄量を調べた。

## 効果判定基準

尿中細菌数と尿中白血球数の変化に主体をおき、それに発熱、痛みなどの臨床症状を加味した。すなわち尿中細菌数が陰性化し、尿中白血球もほとんど正常化(<5/F)し、臨床症状の改善をみたものを著効、尿中細菌数の減少(<10<sup>4</sup>/ml)がみられ、かつ尿中白血球数の減少、臨床症状の改善がみられたものを有効、それ以外を無効とした。

## 臨床成績

### 1. 臨床効果

腎盂腎炎11例、膀胱炎13例の24例におこなったが、著効8例、有効7例、無効9例で24例中15例(63%)が有効であった。

これを疾患別にみても、腎盂腎炎11例中、著効5例、有効3例、無効3例に対し、膀胱炎13例中、著効3例、有効4例、無効6例と、複雑性膀胱炎に成績があまりよくなかった。

また、起炎菌よりみても、*Serratia*が最も多く9例、次いで*Pseudomonas* 6例、*Proteus* 3例、*Staph. epidermidis* 2例、*E. coli* 2例、*Acinetobacter calcoaceticus* 1例、混合感染(*Staphylococcus aureus*と*Proteus rettgeri*) 1例の順になっている。このうち*Pseudomonas*は6例

中著効3例、有効1例で有効率は67%、*Serratia*は著効2例、有効4例、無効3例で有効率は同じく67%、*E. coli*は2例とも有効であった。ただ*Proteus*は4例中混合感染の1例のみ菌の消失をみただけである(Table 1)。

### 2. 健腎および機能低下腎における尿中濃度と排泄量

正常腎に比べ機能低下腎では尿中濃度は低く、また尿中排泄量も悪く、健腎を有する2例では、患腎は健腎の10~15%しか排泄されなかった(Table 2)。PIPCの尿中回収率は3例とも51~56%であった。(膀胱尿は3例とも6時間で100ml以下にて、回収率には加味していない)。

## 副 作 用

投与前の皮内反応テストでは2例に陽性を認め、投与をおこなわなかったが、投与した35例には特に副作用は認めなかった。

## 考 察

尿路感染症の起炎菌は従来よりグラム陰性桿菌が主体をなしていることは周知の通りであるが、近年種々なる抗生剤の開発により、病原性の強い*E. coli*などに対しては、治療上それほど困難を感じずともなくなった。しかしそれにかわり、*Pseudomonas*、*Serratia*などの弱毒菌が台頭してきており、現在でもこれら弱毒菌に対して効力を有する薬剤は少ない。

著者の今回の治療においては、PIPCは従来より尿路感染症の起炎菌として最も多い*E. coli*のみならず、*Pseudomonas*や*Serratia*に対しても効力を有することが示された。

また、尿中回収率は他機関のそれに比較し、やや低

いが、これは1側あるいは残腎の腎機能低下を認めるためと考えられた。

ただ、健腎を有する2例において1例(No. 1)はクレアチニン・クリアランスにおいて患側と健側の比は1:0.19で、PIPCの尿中排泄量の比も1:0.10と著明な差を認めなかったが、他の1例(No. 2)はクレアチニン・クリアランスの同比が1:0.45に対し、PIPCの尿中排泄量の比は1:0.15と著明な差を認めたが、その理由は不明である。腎機能低下腎は感染を惹起しやすく(上述の2例はすでに感染を認めていた)、本来患側の尿中濃度および排泄量が増大するのが理想であるが、実際はこれに反し、患腎からは健腎の約10~15%しか排泄されず、したがって患側の尿中濃度を上げるためには大量投与が必要とならざるをえないことに問題が残る。

### 結 語

- 1) 複雑性尿路感染症の24例にPIPCの臨床効果

を検討した。

2) 24例中著効8例、有効7例、無効9例で、63%の有効率を得た。

3) 有効例は *Pseudomonas*, *Serratia* 例に多かった。

4) 1側の腎機能低下症例2例と、残腎の腎機能低下症例1例に尿中濃度、排泄率をみたが、腎機能低下側では、尿中濃度および排泄率とも健側に比較し著明に悪かった。

5) 施行前の皮内反応テストで陽性を認めたものが2例あったが、投与者には特に副作用は認めなかった。

### 文 献

- 1) 第23回日本化学療法学会 東日本支部総会、新薬シンポジウム I, T-1220 (Piperacillin) 抄録集, 1976.

(1978年10月2日迅速掲載受付)

訂正：Table 1 の6列目の Underlying は Underlying の、Hydronephritis は Hydronephrosis の誤りです。