

Piperacillin (T-1220) の泌尿性器緑膿菌感染症 に対する臨床的検討

富山赤十字病院泌尿器科

酒 井 晃

菅 田 敏 明

富山県立中央病院泌尿器科

中 村 武 夫

黒部市民病院泌尿器科

西 野 辰 平

CLINICAL STUDIES OF PIPERACILLIN (T-1220) AGAINST INFECTIONS OF URINARY TRACTS AND MALE GENITAL ORGANS CAUSED BY *PSEUDOMONAS SP.*

Akira SAKAI and Toshiaki SUGATA

From the Department of Urology, Toyama Red-Cross Hospital

Takeo NAKAMURA

From the Department of Urology, Toyama Prefectural Central Hospital

Shinpei NISHINO

From the Department of Urology, Kurobe Municipal Hospital

T-1220, a new broad antibacterial penicillin, was administered to patients with infections of urinary tracts and male genital organs caused by *Pseudomonas sp.*, and the following results were obtained.

1) Minimal inhibitory concentrations of T-1220, CBPC, SBPC, GM and DKB were determined on 23 strains of *Pseudomonas sp.* isolated clinically. Antibacterial activity of T-1220 was higher than that of CBPC and SBPC.

GM and DKB had superior activity to T-1220, but a few strains were resistant to GM and DKB.

2) 11 patients with complicated urinary tract infections caused by *Pseudomonas sp.* were treated at a daily dose of 4~6 g of T-1220 for 7~17 days. The therapeutic results were excellent in 4 cases, good in 6 cases and poor in 1 case, and the effective rate of these was 90.9%.

3) The significant relationship between clinical result and MIC was not observed, but there was a difference between the indwelling catheter group and the non-indwelling group and the excellent effectiveness was observed in the non-indwelling catheter group more than in the indwelling group.

4) In one case out of 11 cases, the elevation of GOT, GPT and alkaline phosphatase was observed.

はじめに

Piperacillin (T-1220) は富山化学K. K. 総合研究所で開発された注射用ペニシリン系抗生物質で、ampicillin のアミノ基に N-ethyl-2, 3-dioxopiperazine carbonyl 基を導入した化合物である。T-1220 の基礎的、臨床的成績については、第23回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウム¹⁾において発表され、グラム陽性、陰性菌に対し幅広い抗菌力を示し、とくに *Klebsiella*, *Proteus sp.* ならびに *Ps. aeruginosa* に対しては、対照の CBPC や SBPC より強い抗菌力を示した、と報告されている。また、本剤は投与後ほとんど未変化体のまま尿中へ排泄されるので、とくに尿路感染症に対し有効な薬剤であるとされている。

今回われわれは、とくに *Pseudomonas sp.* を起炎菌とした尿路性器感染症に対する本剤の成績を検討したので報告する。

抗菌力について

1) 実験方法

今回対象とした *Pseudomonas sp.* は1977年1月から6月までに、富山赤十字病院、富山県立中央病院ならびに黒部市民病院の各泌尿器科における尿路性器感染症患者の尿中から起炎菌として分離されたもの23株で、これらに対する T-1220, CBPC, SBPC, GM, DKB の抗菌力を、日本化学療法学会の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定改訂法²⁾に準じて測定した。接種菌量は約 10^6 または 10^8 cells/ml を1白金耳とした。

2) 成績

Pseudomonas sp. 23株に対する各薬剤の MIC は

Table 1, Fig. 1, Fig. 2 に示すごとくである。

接種菌量 10^6 cells/ml についてみると、ペニシリン系薬剤である T-1220, CBPC および SBPC の3者中では、T-1220 が最も強い抗菌力を示している。すなわち、T-1220 の MIC は23株中17株 (73.9%) が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下であったのに対し、CBPC および SBPC のそれは全例が $25 \mu\text{g/ml}$ 以上で、また $100 \mu\text{g/ml}$ 以上のものが T-1220 では3株 (13.0%) のみであったのに対し、CBPC では17株 (73.9%), SBPC では

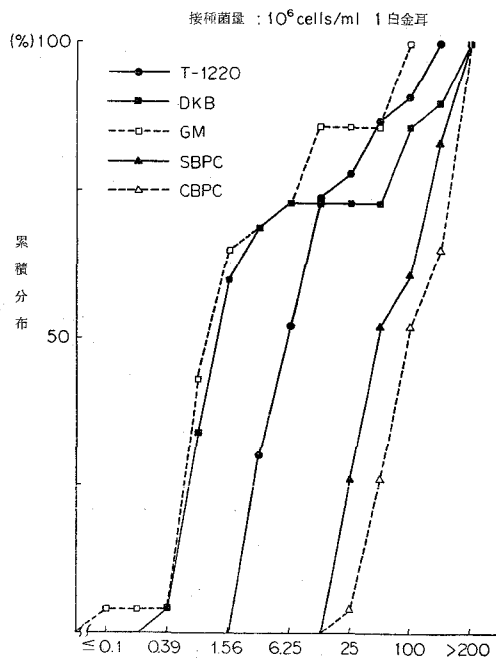


Fig. 1. *Pseudomonas sp.* (23株) に対する薬剤感受性の累積分布 横軸は MIC ($\mu\text{g/ml}$).

Table 1. *Pseudomonas sp.* (株) に対する感受性分布

薬 剤	接種菌量 (cells/ml)	薬 剤 感 受 性													MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200		
T-1220	10^6						7	5	5	1	2	1	2			
	10^8						2	1	6	5	2	2	2	3		
CBPC	10^6									1	5	6	3	8		
	10^8										1	9	5	8		
SBPC	10^6									6	6	2	5	4		
	10^8										6	7	4	6		
GM	10^6	1			9	5	1	1	3			3				
	10^8			1	2	5	6	3			1	1		4		
DKB	10^6			1	7	6	2	1				3	1	2		
	10^8				1	6	7	1	2					6		

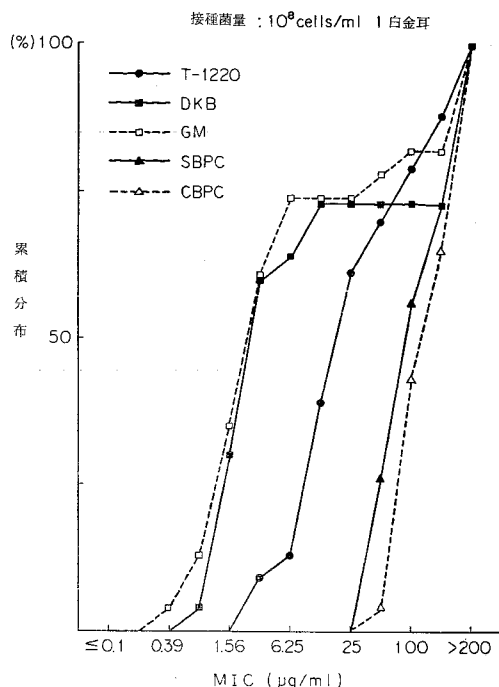


Fig. 2. *Pseudomonas* sp. (23株) に対する薬剤感受性の累積分布

11株 (47.8%) みられた。一方、アミノグリコシド系薬剤である GM, DKB では、それぞれ19株 (82.6%) と17株 (73.9%) が12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、それらの peak は0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり T-1220 よりも強い抗菌力を示しているが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものが GM で3株 (13.0%), DKB で6株 (26.1%) みられ、これらは12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の群と完全に離れた別の peak を示している。

臨床治療成績

1) 対象

前記23株の *Pseudomonas* sp. を起炎菌とする症例中、起炎菌が同定された時点で、すでに他の抗緑膿菌効果を有する薬剤が投与されていた例や非入院症例などを除いて、11例につき T-1220 の臨床効果を検討した。いずれも複雑性尿路感染症例で、男子8例、女子3例、年齢分布は38~83歳 (平均64.7歳) にあり、疾患の内訳は、慢性膀胱炎8例 (うち2例は前立腺床炎、1例は急性副睾丸炎を合併)、腎臓術後の急性および慢性腎盂腎炎が各1例、両側尿管結石手術後に持続している慢性腎盂腎炎が1例である。

2) 投与量および投与方法

投与量は1日6g (2例は4g) とし、朝夕2回に分割して1回3g を5%ブドウ糖液 500ml などに溶解

し、約120分をかけて点滴静注した。投与期間は7~17日であるが、いずれも投与開始7日目にて効果を判定した。

3) 効果判定規準

総合判定は、2例 (症例5, 8) を除いて9例は臨床症状をほとんど有さない慢性症なので、投薬開始後7日目の尿中白血球数と細菌学的効果の2点で、また急性症状を有する2例については臨床症状も含めて3点で判定をした。すなわち、

著効：膿尿が消失し、尿中細菌が陰性化したもの (急性症では臨床症状の消失を含む)。

有効：膿尿が明らかに改善し、尿中細菌数が明らかに減少したもの (急性症では臨床症状の改善を含む)。

無効：膿尿の改善と尿中細菌数の減少のいずれか一方または両者とも得られないもの。

と3段階に判定した。

4) 成績

臨床成績は、Table 2 に示すように、膿尿に対しては著効7例、有効3例、無効1例で、細菌学的には著効5例、有効5例、無効1例であり、総合判定では著効4例、有効6例、無効1例で有効率は90.9%であった。

5) 副作用

自覚症状をチェックするとともに臨床検査項目として、血液一般検査 (赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、血液像、血小板数)、肝機能検査 (GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ、ビリルビン)、腎機能検査 (BUN、血清クレアチニン、PSP、クレアチニンクリアランス)、血清電解質測定をおこなった。

その結果1例 (症例9) に投薬開始4日目に肝障害を思わせる GOT (36→61), GPT (41→115), アルカリフォスファターゼ (7→16) の上昇がみられた。その他には自・他覚的副作用がみられた例はなかった。

考 察

緑膿菌に対し T-1220 が強い抗菌力を有することは、すでにいくつかの基礎的、臨床的検討¹⁾により明らかにされているが、今回のわれわれの検討においても、アミノグリコシド系薬剤である GM, DKB の抗菌力には劣るが、同じペニシリン系薬剤で抗緑膿菌効果が認められている CBPC や SBPC と比較した場合、T-1220 は明らかに両者よりも強い抗菌力を示している。また、GM, DKB と比較した場合、MIC が50 $\mu\text{g/ml}$ 以下では GM, DKB のほうが T-1220 よりも優れているが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものを接種菌量 10^6 cells/ml でみると、T-1220 が3株、GM も3株、

Table 2. 臨床成績

症 例 No.	性 別	年 齢	体 重	疾 患 名	合 併 症 (基礎疾患)	T-1220 投与量				効 果 判 定			分 離 菌	MIC		副 作 用	備 考 カテー テル
						一 回 量	回 数	投 与 日 数	投 与 経 路	膿尿に 対する 効果	細菌学 的効果	総 合 判 定		10 ⁶	10 ⁸		
1	男	67	45.5	慢性膀胱炎	前立腺癌 膀胱瘻術後	3	2	9	点滴	有効	菌交代	有効	<i>Pseudomonas</i> 前後 10 ⁵ 菌交代 10 ³ <i>Citrobacter</i>	200	>200	—	有
2	男	77	44	慢性 膀胱前立腺床炎	前立腺摘除術後	3	2	9	〃	著効	菌交代	有効	<i>Pseudomonas</i> 前後 10 ⁵ 菌交代 10 ⁴ <i>Candida albicans</i>	200	200	—	—
3	男	83	39	慢性膀胱炎	前立腺肥大症	3	2	10	〃	著効	消 失	著効	<i>Pseudomonas</i> 前後 10 ⁶ —	12.5	12.5	—	有
4	女	54	33.5	右慢性腎盂腎炎	右腎瘻術後 癌性腹膜炎の尿 路浸潤	3	2	8	〃	無効	不 変	無効	<i>Pseudomonas</i> 前後 10 ⁶ 以上 10 ⁵	3.13 3.13	12.5 12.5	—	有
5	男	67	46	左急性腎盂腎炎	左腎瘻術後 直腸癌の尿路浸 潤	2	2	17	〃	有効	減 少	有効	<i>Pseudomonas</i> 前後 10 ⁶ 以上 10 ² 以下	3.13 3.13	12.5 6.25	—	有 臨床症 状消失
6	男	73	48	慢性膀胱炎	浸潤性膀胱癌	3	2	14	〃	著効	減 少	有効	<i>Pseudomonas</i> 前後 10 ⁶ 10 ² 以下	3.13 3.13	3.13 6.25	—	—
7	女	76	46	慢性膀胱炎	放射線性膀胱炎 膀胱碎石術後	3	2	8	〃	著効	消 失	著効	<i>Pseudomonas</i> 前後 10 ⁵ —	50	200	—	—
8	男	60	52	右急性副睾丸炎 慢性膀胱炎	神経因性膀胱 (脳血栓による)	3	2	8	〃	著効	菌交代	有効	<i>Pseudomonas</i> 前後 10 ⁶ 以上 — 菌交代 <i>Candida albicans</i>	6.25	6.25	—	有 臨床症 状消失
9	男	38	76	慢性膀胱炎	右腎盂, 尿管切 石術後 糖尿病	3	2	7	〃	著効	消 失	著効	<i>Pseudomonas</i> 前後 10 ⁵ —	3.13	50	肝障害(投与4日目) GOT 36→72 GPT 41→112 Al-P 7→16	—
10	女	53	49.5	慢性腎盂腎炎	両側尿管結石 左無機能腎	3	2	7	〃	著効	消 失	著効	<i>Pseudomonas</i> 前後 10 ⁵ —	12.5	25	—	—
11	男	64	53	慢性 膀胱前立腺床炎	前立腺摘除術後	2	2	7	〃	有効	消 失	有効	<i>Pseudomonas</i> 前後 10 ⁵ —	3.13	3.13	—	—

DKB では6株で, GM, DKB のほうにいわゆる耐性菌が多い傾向がみられる. また当然のことながら GM と DKB には交叉耐性がみられ, GM で 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった3株は, いずれも DKB で 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の6株中に含まれているが, これら3株に対する T-1220 の MIC がそれぞれ 3.13, 6.25, 50 $\mu\text{g/ml}$ であったことは興味深い.

いわゆる耐性菌の場合, GM, DKB などアミノグリコシド系薬剤では投与量に制限があるため, 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の尿中濃度を得ることは比較的困難であろうが, T-1220 の場合尿中濃度を 500 $\mu\text{g/ml}$ 以上に上昇させることはきわめて容易であり, これら耐性菌に対しても有効性が期待できると考えられる. 実際今回の臨床成績でも, 接種菌量 10^8 cells/ml で 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった2例(症例1, 2), 接種菌量を 10^8 cells/ml にして 200 $\mu\text{g/ml}$ になった1例(症例7)に対しても, T-1220 はいずれも有効性が認められ, 緑膿菌は消失している. しかしながら一方, 緑膿菌が消失しなかった症例4, 5, 6をみると, MIC は, いずれも 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を示しており, また T-1220 使用後も MIC はほとんど不変に保たれているにもかかわらず, 臨床成績と MIC とは必ずしも一致していない. 緑膿菌非消失例3例中, カテーテル非留置の症例6では, さらに本剤の投与を7日間継続した結果菌の消失を認めている. 他の2例はいずれも腎臓術後の症例で, 1例は無効, 1例は菌数の減少をみたが, 投薬中止後, 再び菌数が増加し, 4ヵ月後の現在に至るまで緑膿菌感染が持続している. 諸家の報告にもみられるように, 複雑性尿路感染症における留置カテーテルの有無はきわめて重要な意義を有しており, 今回の成績もカテーテル非留置群では全例が有効で, 6例中3例までが著効と判定されているのに対し, カテーテル留置群では著効例は5例中1例のみで, 非留置群に優れた有効性が認められた. 菌交代を生じた3例中, 症例2および症例8は *Candida albicans* に, 症例1は *Citrobacter* に交代しているが, *Candida albicans* に交代した2例は膿尿が消失しているので交代菌の病原性はきわめて少なく, 臨床的には無視してよいものと考ええる.

一般に複雑性尿路感染症の治療にあたっては, 単に尿路感染があるからという理由のみで抗生物質を投与することは, いたずらに耐性菌を増加させるにすぎない結果を生む危険性があるので, 臨床症状がほとんどない慢性症では感染症を複雑にしている基礎疾患の治療を先行させ, 留置カテーテルなどを抜去した時点で初めて抗生物質の投与を開始することが望ましいとき

れている. しかしながら緑膿菌などは, 他の尿路手術後の患者などに蔓延し, 同一病室, 同一病棟において同一時期に集中的に多発する傾向を有しているので, 緑膿菌感染症が発見された場合には, 直ちに環境の管理をじゅうぶんにするとともに有効薬剤の投与が望まれる. かかる場合, T-1220 は今回の成績が示しているように, 種々の悪条件下にもかかわらず 90.9%という高い有効率が得られ, また少数例の検討ではあるが7~14日連用後にも MIC に変動がみられなかったという点からも, 尿路緑膿菌感染症に対してはきわめて有用な薬剤と考えられる.

副作用として1例(症例9)に投薬開始4日目の検査で, 肝障害と思われる GOT, GPT, アルカリフォスファターゼの上昇を認めている. この症例では, 腎盂および尿管切石術の術前ならびに術後7日目(T-1220投与直前)の検査においても, これらの酵素は正常域上限にあり, 潜在性肝障害の存在が疑われるが, いずれにせよ本剤の投与により悪化をきたしたことは事実で注意すべきと考えられる. なお本例に対しては, 7日間投薬を中止したが, 中止後7日目にてなお同様の変化があったので, 肝炎に準じた治療をおこない, 治療後7日目にて正常に復した.

結 語

1) 1977年1月から6月までに富山赤十字病院, 富山県立中央病院, 黒部市民病院の各泌尿器科において, 尿路性器感染症患者の尿中から起炎菌として分離された *Pseudomonas* sp. 23株につき, T-1220, CBPC, SBPC, GM, DKB の各 MIC を測定して検討した結果, T-1220 は CBPC, SBPC よりも強い抗菌力を示した. GM, DKB は T-1220 よりさらに強い抗菌力を示したものが多かったが, これらと別に高い MIC に集中するいわゆる耐性株が存在した.

2) 23株中11例につき, T-1220 の臨床効果を検討した. いずれも複雑性尿路感染症例であるが, 90.9%の有効率が得られた.

3) 臨床成績と MIC の値との間には有意の関係はみられなかったが, カテーテル留置群と非留置群との間では非留置群に高い有効性が認められた.

4) 11例中1例に, GOT, GPT, アルカリフォスファターゼの上昇が認められた.

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 抄録集 1976.
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法, Chemotherapy, 23: 1, 1975.

(1977年8月3日受付)