

子宮癌根治手術後尿路感染症とその化学療法をめぐって

徳田源市・湯浅充雄

京都府立医科大学産婦人科学教室

(昭和 43 年 7 月 11 日受付)

はじめに

産婦人科領域における感染症のなかで尿路感染症のしめる割合は高く、なかでも子宮癌根治手術後の尿路感染症がその大部分をしめ、しかも難治性で尿路感染症のなかでも特殊な面をそなえている。すなわち子宮癌根治手術においてその広汎な全摘手術にともなう尿路系への手術侵しゆうはさけがたいものであり、形態的、機能的に変化した尿路に術後導尿の誘因も加わり生体側の防ぎよ力の低下とともに耐性グラム陰性桿菌による難治性の尿路感染症を高頻度に合併するものと思われる。しかも子宮癌根治手術後長期にわたり尿路機能は障害されており、尿路感染の再発がくりかえされ抗生物質の長期大量投与になりやすい化学療法の影響も加わって腎機能障害をさらに助成し不幸な転帰をとる場合もみられる。第1表は昭和 36 年以後子宮癌根治手術後の剖検 28 例で、腎盂腎炎の併発が 50%、腎盂腎炎以外の水腎症等の病変が 42.9%、腎、尿路に病変のないものが 7.1% にすぎず、子宮癌根治手術後の尿路感染症の予防ないし治療の良否が子宮癌根治手術の予後を左右するともいえる。このような子宮癌根治手術後の尿路感染症について生体側、起炎菌側、治療の薬剤側より問題を検討した。

I. 子宮癌根治手術後尿路感染症の発生率

昭和 36 年から昭和 42 年までの 7 年間における京都府立医科大学産婦人科学教室における子宮癌根治手術後の 306 例における感染症の年次の推移は第 1 図のごとくで、尿路感染症がほとんどをしめる。その他として骨盤死腔炎、術創感染、術後全身麻酔のための上気道炎、術後コバルト照射部の褥創感染等で、骨盤死腔炎は 4 年前より約半分にその発生率は減少しているが、尿路感染症については昨年以來いろいろの予防的処置をこころみてみたが減少する傾向はみられない。ただし子宮癌根治手

第 1 表 子宮癌術後剖検 28 例における腎盂腎炎頻度 (京都府立医科大学病理学教室)

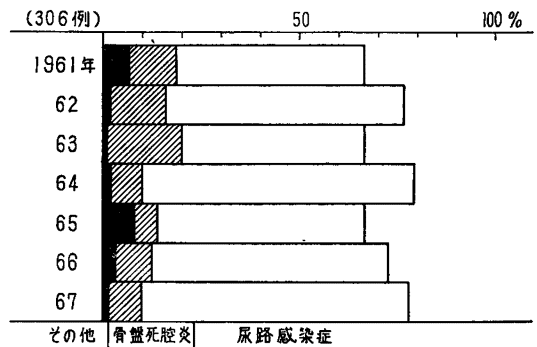
剖 検 所 見	例 数	頻 度 (%)
腎盂腎炎	14	50.0
腎盂腎炎以外の病変 (水腎症, 瘻形成, 他)	12	42.9
腎, 尿路に病変なし	2	7.1

術後の尿路感染症は一般の尿路感染症とその性質を異にしており、自覚症状を欠如して尿中菌数のみが増加している場合、すなわち潜在性の感染¹⁾の状態にある場合がかなりみられ、尿路感染症の診断基準として尿中菌数を指標として重視したのでこのような高い発生率となつたとも考えられる。またこれらの発生率は術後より退院までの約 3 カ月間のもので退院後の 2~3 年におよぶ観察をすると、第 2 図のようになりみられる。術後 11~20 日の尿路感染の発生率が高く、持続導尿抜去後の時間導尿期の感染が多ことを示している。また術後コバルト照射中の 21~100 日における発生もみられるが、退院後においても尿路感染症の再発、再感染がかなりみられることは子宮癌根治手術後の尿路機能と尿路感染の密接な関係が推定され術後長期にわたる観察の必要を感じさせる。

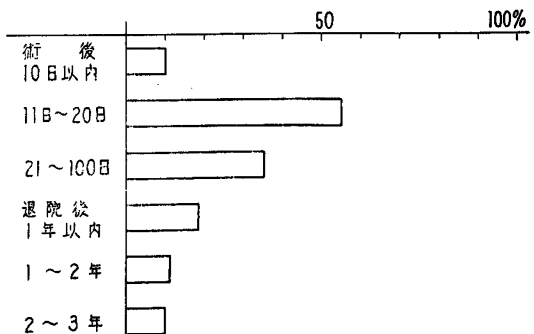
II. 子宮癌根治手術後の尿路機能と尿路感染症

子宮癌根治手術後の長期観察例において第 3 図のよう

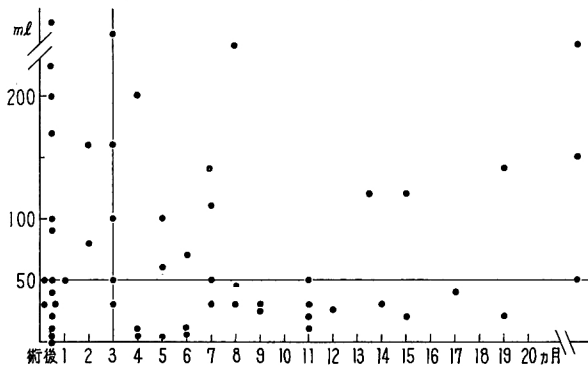
第 1 図 子宮癌術後の感染症



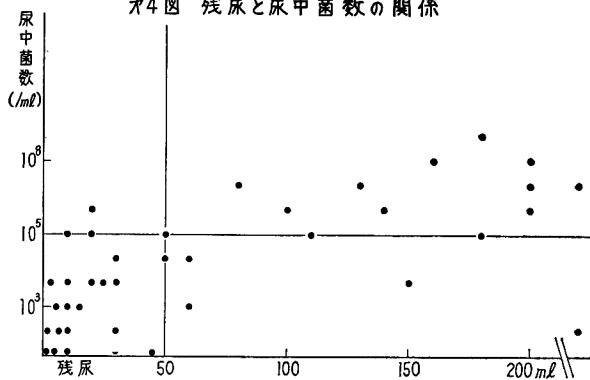
第 2 図 子宮癌術後の尿路感染顕症化率



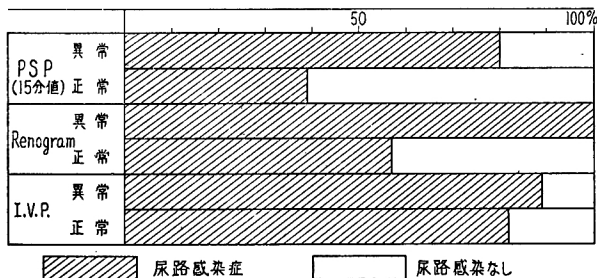
※3図 子宮癌根治手術後の残尿



※4図 残尿と尿中菌数の関係



※5図 子宮癌根治手術後における尿路機能と感染率



に退院後長期にわたつて残尿のみられる症例がある。また残尿と尿中菌数の関係を Heart infusion 培地の Plate dilution method で検索すると、第4図のように残尿 50 cc 以下のものには尿中菌数の増加がみられず、残尿 50 cc 以上をみとめた異常群には尿中菌数が尿路感染症の診断基準である $10^5/\text{ml}$ 以上の増加がみられる。術後の膀胱鏡所見として三谷等²⁾があげているように膀胱容量の減少、膀胱底部隆起が消失ないし陥没、および血管の拡張、膀胱粘膜の浮腫、膀胱三角部の変形、尿管口の変形尿噴出後の閉鎖不全等がみられ、また写真1のような膀胱尿管逆現象 (VUR) も子宮癌根治手術後にみられる。本現象は上部尿路の感染その他の異常との関連において



写真 1

注目され、その発生機序については尿管口の弁様機能障害、また膀胱頸部狭窄症を初じめ下部尿路の通過障害を重視するもの等、諸説^{3,4)}がみられる。しかし本現象の継続は水腎、尿管症等、種々な程度の腎機能障害を招く原因になり得るし、いつぼう長期にわたり存続する VUR が腎感染の治療への障害となり、あるいは、急性炎症を慢性化せしめる。しかし KAVEGGID⁵⁾ は VUR を腎感染の発症要因とすることに否定的で尿路感染症が逆に VUR の原因となり得ることを強調している。

臨床的な尿路機能検査としての PSP, I.V.P., Renogram と尿路感染症との関連は第5図のように PSP 15分値 25% 以下、静注尿路線像で水腎症、VUR、尿管の狭窄等の所見、Renogram で排泄の遅延をみとめたものを異常群とすると尿路感染症はこれら尿路機能異常群に多発する傾向にあり、尿路機能と尿路感染症とは密接な関係にあることがうかがわれ、互いにそれらの原因ともなり、また結果ともなりうるものと考えられる。そこで子宮癌根治手術後の特異な感染症の素地として次のようにまとめられる。

1. 手術侵しゆう
 - a 膀胱のはく離 (膀胱支持組織の切断)
 - b 膀胱支配神経の切断
 - c 膀胱支配血管の切断、損傷
2. 留置カテーテルの使用
3. 頻回の導尿
4. 排尿障害による尿閉ないし残尿の存在
5. 尿管下部の狭窄 (尿流の停滞)
6. 尿管のアトニー、走行異常

7. 腎盂の拡張 (水腎症)
8. 放射線の影響
9. 感染防ぎよ力の減退
10. 外陰部の汚染

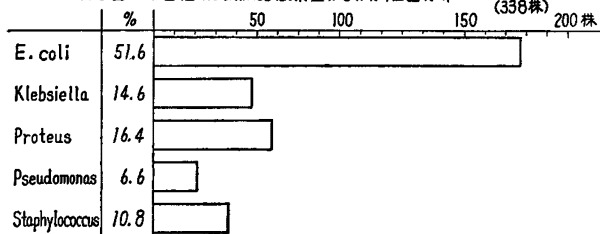
上記のような特異な感染素地は子宮癌根治術式そのものに内在する問題であり、尿路機能の温存、再建としての尿管の腹膜内転位法や膀胱の運動を司る骨盤神経または仙骨副交感神経の神経幹を温存する工夫⁶⁾等がなされている。しかし根治術式という意味からすれば直腸や膀胱の支配神経を完全に切断することに成立の条件があり温存された神経幹の中に残存するかも知れない癌細胞がきづかわれる。

尿路機能の温存、再建をこころみられたとしても、尿路系への手術侵しゆうは皆無とはいえず、程度の差こそあれ上記のような感染素地が子宮癌根治手術後に内在するものと思われる。このような意味からも子宮癌根治手術後の尿路感染症に対する予防的処置が重要になるが予防的処置については後述する。

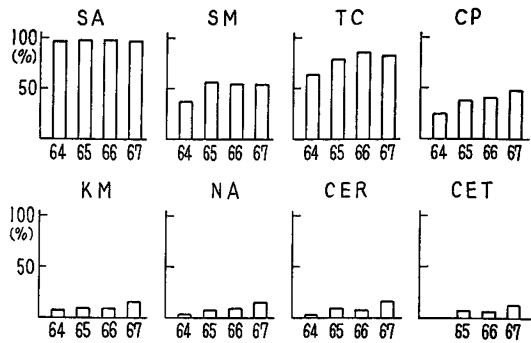
III. 子宮癌根治手術後の尿路感染症の起炎菌^{7,8)}

過去7年間における子宮癌根治手術後の尿路感染症からの分離菌338株は第6図のように *E. coli* 51.6%, *Klebsiella* 14.6%, *Proteus* 16.4%, *Pseudomonas* 6.6%, *Staphylococcus* 10.8% とグラム陰性桿菌が全体として、89.2% をしめる。これらの起炎菌の薬剤感受性を Disk 法で測定し、臨床的に効果が期待できる Disk(++) 以上を、いちおう感受性菌とすると148株の *E. coli* では Kanamycin (KM) に97株, Colistin (CL) に75株, Streptomycin (SM) に35株, また78株中, Nalidixic acid (NA) に29株, Cephalosporin C系 (CER, CET) に29株が感受性を示し、42株の *Klebsiella* に対して KM が32株, CL が26株, CP 17株, NA, CER, CET に24株中15株, 12株の感受性を示した。 *Proteus* 47株に対しては KM 32株, CL 20株, CP 18株, 28株中 NA に7株, CER, CET に12株が感受性を持ち、また *Pseudomonas* 19株については KM 14株, CL 12株が感受性を持ち *Staphylococcus* 31株中 KM 14株, マクロライド系抗生剤に12株, 合成 PC に12株の感受性があった。これら起炎菌の薬剤感受性は年々低下し、

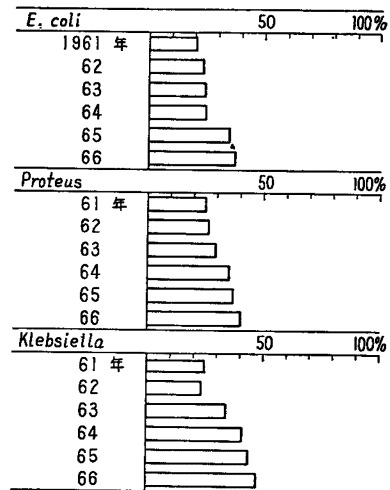
第6図 子宮癌術後尿路感染症からの分離菌分布



第7図 *E. coli* の薬剤耐性 (1964~1967年)



第8図 SA, SM, CP, TC 4剤耐性年次推移 (子宮癌術後尿路感染症分離グラム陰性桿菌)



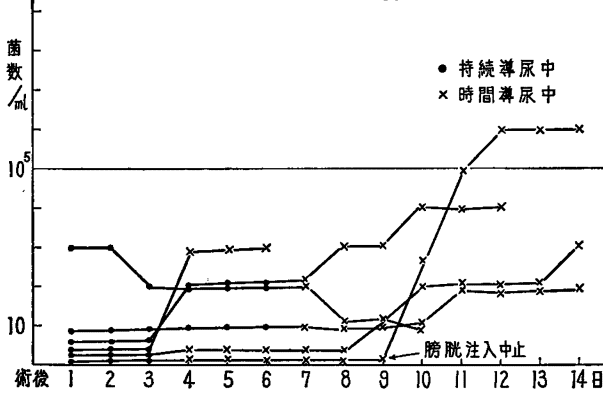
耐性化の傾向にあるが、起炎菌の51.6%をしめる *E. coli* について比較的グラム陰性桿菌に対して感受性のあると思われる薬剤の耐性化率の年次推移を第7図のようにまとめると、SA, SM, TC, CP 4剤の耐性化がいちじるしく、KM, NA, CER, CET, CL においてまだ耐性化は低いことがわかる。SA, SM, CP, TC 4剤耐性の年次の推移は第8図のように年次的に耐性化がみられ、特に *Klebsiella* においては著明である。このような耐性化の機構については、突然変異による耐性の発現⁹⁾、細菌の接合による耐性遺伝子の伝達によつて発現する薬剤耐性 (接合による R 因子の伝達)^{10,11)}、ファージによる耐性の伝達 (導入) 等¹²⁾ によつて説明されている。R 因子のような細胞質性遺伝粒子は菌から菌に伝染的にうつつて耐性を与えるが、子宮癌根治手術後の尿路感染症分離細菌についてこの R 因子の検索をこころみるとかなりの頻度に見られる。すなわち子宮癌根治手術後の尿路感染症分離耐性菌を donor とし、感受性菌として *E. coli* K-12 を

recipient として両方をブイオン中で 24 時間混合培養し、耐性を示す薬剤を加えた寒天培地にこれを塗布して耐性化した recipient を選択培養する。前記 SA, TC, CP, SM 4 剤耐性菌について R 因子の検索をすすめると 50% 近くにとめられ、年次の耐性化の原因になっているものと思われる。また近年細菌の L form の腎盂腎炎における慢性化の役割が注目されている¹⁵⁾。細菌の細胞壁合成阻害がその作用機序である P-C 系薬剤 Cephalosporin 系抗生物質によつて起炎菌は L form 化し、しばらくして親の細菌に復帰して病原性をふたたび発揮すると言われている。

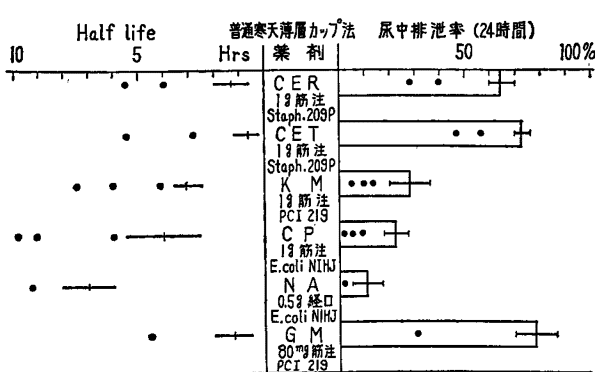
VI. 子宮癌根治手術後の尿路感染症の化学療法

グラム陰性桿菌によると前述のような特異な感染素地のうえに成り立つ子宮癌根治手術後の尿路感染症は難治性で再感染、再発をくり返し慢性化の経過をとり、その化学療法も長期大量化になりやすい。前述のような特異な感染素地を持つところからもこのような尿路感染症の予防は重要であると考えられる。すでに KM 等の膀胱内注入^{13,16)}、あるいは Chlorhexidine 等¹⁵⁾ による膀胱内洗滌がこころみられており、予防的効果があげられている。このような予防的処置による尿中菌数の経過は第 9 図のように予防処置は充分有効と考えられるが、こ

※9 図 尿中菌数を示標とした予防処置の効果



※10 図 化学療法剤の HALF LIFE と尿中排泄率



のような予防的処置後の長い期間にわたつて尿路機能は低下しており、尿路感染症の発生する機会は少なくないし、また事実予防処置後の併発例もかなりみられる。そこでこのような特異な感染素地のようになりたつ難治性の尿路感染症に対して、化学療法をする場合治療効果の高いしかも尿路系（とくに腎）への影響の少ない薬剤が望まれるが、グラム陰性桿菌に対して高感受性の薬剤のうちには腎障害を起しやすき薬剤が多い。上田¹⁷⁾によるとこのような抗生剤の腎毒性の程度は、Bacitracin(卍)、Amphotericin B(卍)、Neomycin(卍)、Kasugamycin(卍)、Polymyxin B(卍)、Colistin(卍)、Viomycin(卍)、Paromomycin(+), Cephaloridine(+), Gentamicin(+), Kanamycin(+), Streptomycin(+), Tetracycline(+) で表わされ、尿路機能低下あるいは障害時の子宮癌術後に使用される場合には危険が考えられる。正常犬、尿路障害犬を用いて KM 等の抗生剤の尿路系への分布を経時的にカップ法で測定すると、正常犬においては KM の血中濃度は尿路障害犬にくらべてやや低いがその Half life は早く、尿中の濃度は尿路障害犬にくらべて高く維持され尿中への KM の排泄が良好である。また尿路感染症の起炎菌が存在する膀胱粘膜下に生理的食塩水で液胞を作り膀胱粘膜下の KM の濃度を測定すると、正常犬では尿路障害犬にくらべてその濃度は高く維持され、尿中の濃度に相関する傾向がみられる。また片側の尿管を 5 日間結紮し水腎症、尿管水腫を作り KM の分布について正常側と比較すると、尿中の濃度および腎濃度は正常側において高く維持される。このように尿路障害時化学療法を行なつても病巣への抗生剤の分布は正常時に比較して低く、尿路機能障害をとまらう子宮癌根治手術後尿路感染症の治療の困難さがうかがわれる。そこでヒトにおける 2, 3 のグラム陰性桿菌治療抗生物質の Half life と尿中の排泄率を測定すると、第 10 図のように、CER, CET, KM, GM 等は比較的 Half life がみじかく、しかも尿中排泄率が高い薬剤である。尿路感染症の治療として選択されるべき薬剤はもちろん起炎菌に高感受性を持つている薬剤であること、腎集中性の高いしかも腎障害を考慮して Half life が短かく、また尿中排泄率の高い薬剤が望ましい。子宮癌根治手術後の尿路感染症 140 例の化学療法を行なうときの随伴現象として、菌交代現象が 36%、感受性低下が 42%、蛋白尿の出現が 7%、BUN の上昇 5% がみられた。また第 2 表に示すように化学療法による腎機能障害例は 7 例にみられ、かなり長期大量投与におよんでいる。そこで比較的治療効

●腎機能障害時

第2表 腎機能障害例
(子宮癌術後尿路感染症)

症例	年齢 (才)	薬剤	総投与量 (g)	蛋白尿 (g/dl)	BUN (mg/dl)	備考
I	49	NA	45.0	(+)→(卅)	22→38	
II	56	KM	20.0	(+)→(卅) 0.256	19→28	水腎症
III	44	KM CER	4.0 14.0	(+)→(卅) 0.490	19→27	水腎症
IV	41	CP AMD	10.0 7.0	(±)→(卅) 0.460	20→38	尿毒症 へ
V	63	KM CER	8.0 15.0	(+)→(卅) 0.470	20→29	
VI	59	CP KM	14.0 10.0	(±)→(卅)	18→28	
VII	56	CL KM	14.0	(±)→(卅)	19→22	

果の高いしかも腎機能障害に対して心配のない CET(チフリン) を難治性のしかも尿路機能障害を伴っている子宮癌根治手術後の尿路感染症に使用してその効果を検討した。1日 2.0~4.0g, 7~10日間にわたる使用ではほぼ満足すべき効果が得られ、しかもこのような大量投与にもかかわらず腎機能障害を起こした例は皆無で、難治性の子宮癌根治手術後の尿路感染症に対して有用な薬剤であると考えられる。

V. む す び

ともすれば不幸な転帰にむすびつきやすい子宮癌根治手術後の尿路感染症とその化学療法について、生体側、細菌側、薬剤側よりその問題を検討した。このような特異な感染素地を持つている尿路感染症は尿路機能(とくに腎機能)との相関関係において抗療性で、再発をくり返し、慢性的経過をとりやすく、また尿路機能障害への悪影響もみられる。もちろん子宮癌根治手術とくに尿

路系への手術術式によつて、また術後の予防的処置によつてもある程度防止しうるものであるかもしれないが、その手術の特殊性からも尿路系への手術侵しゆうは皆無とはいえず、また術後長期間にわたつて尿路感染が併発する危険はさげられない。年次的に耐性化しつつあるグラム陰性桿菌によるこのような尿路感染症は難治性で、その化学療法に伴なう尿路機能障害(腎機能障害)もみられ、子宮癌根治手術後の予後にも影響する。近年抗生物質は次から次へと開発せられ治療効果の高い薬剤も現われているが、数多い抗生物質の中にもそれぞれ薬剤のもつ特殊性があり、このような特殊な尿路感染症の化学療法のあり方について検討した。

この小文は昭和42年10月第4回産婦臨床大会、昭和43年3月第20回産婦総会、昭和42年6月第15回近畿産婦総会、昭和42年6月第15回日本化学療法学会総会で発表したものをまとめたものである。

参 考 文 献

- 1) 高瀬ほか:産婦人科の実際, 16, 5, 377 (1967)
- 2) 三谷ほか:産科と婦人科, 26, 4, 402 (1959)
- 3) POLITANO, V. A., et al.: J. Urol. (Baltimore), 92, 445 (1964)
- 4) SOWMER, J. L., et al.: J. Urol. (Baltimore), 95, 502 (1966) [95, 158 (1966)]
- 5) KAVEGGIA, L., et al.: J. Urol. (Baltimore), 95, 502 (1966)
- 6) 小林:子宮頸癌手術, 456 (1963)
- 7) 徳田:京都医学会雑誌, 16, 2, 21 (1967)
- 8) 徳田:日本医師会医学講座, 別冊 (1966)
- 9) 渡辺:医学のあゆみ, 56, 5, 350 (1966)
- 10) 落合ほか:日本医事新報, 1861, 34 (1959)
- 11) 秋葉ほか:日本医事新報, 1866, 46 (1960)
- 12) ZINDER, N. D. and LEDERBERG, J.: J. Bact. 64, 679 (1952)
- 13) 清水ほか:日本臨床, 25, 3, 487 (1967)
- 14) 石川:Chemotherapy, 15, 3, 185 (1967)
- 15) 夏目:第19回産婦総会招請講演要旨, 44, (1967)
- 16) 直江:日産婦誌, 18, 6, 545 (1966)
- 17) 上田:第16回化学療法学会総会講演要旨

URINARY INFECTION AFTER RADICAL HYSTERECTOMY OF UTERINE CANCER AND ITS CHEMOTHERAPY

GEN-ICHI TOKUDA and MITSUO YUASA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

After the radical operation of uterine cancer, there often occurred the urinary infection.

These infections were perhaps avoided partially by operation method and prophylactic procedure. But according to the specificity of operation, the damage of urinary tracts could not be avoided totally. These urinary infection by resistant Gram negative bacilli made the treatment difficult. The functional disorder or urinary tracts by chemotherapy was also accompanied. Recurrence and reinfection occurred frequently. The long lasting observation will need for precise examination.

Relationship between number of bacilli and urinary retention was investigated. And it became clear that the relationship was very close. Decrease of bladder capacity, hyperemia and edema of mucous membrane, deformation of trigonum and ureteral orifice, were noted. These changes of urinary tracts promoted the incidence of urinary infection.

Clinical observation also was discussed.