

外科的胆道感染症に対する Sulfobenzylpenicillin の効果について

志村秀彦・久次武晴・古沢悌二・今泉暢登志

九州大学医学部第一外科学教室

1. は し が き

現在合成 penicillin 開発の方向は、耐性ブドウ球菌に対する isoxazolyl-penicillin 誘導物質と広域抗菌スペクトル特にグラム陰性菌に有効な benzylpenicillin 誘導物質に向けられている。後者の場合の研究のいとぐちとなったのは1961年ブリストル・ラボラトリーズ社の研究により合成された aminobenzylpenicillin (AB-PC) の開発である。benzylpenicillin の benzyl 基に amino 基をつけた物質であるが、従来の penicillin と異なりグラム陽性菌ばかりでなくグラム陰性菌にも、比較的強い抗菌作用を示すのが特徴である。即ち最小発育阻止濃度 (MIC) で大腸菌に対し2.5~5.0 mcg/ml, 肺炎桿菌に 1.25 mcg/ml の抗菌作用をもち臨床上で腸内細菌感染症に極めてすぐれた効果を示すことが報告されている。しかし、*proteus* 群や、緑膿菌に対する効果は期待されなかつた。他方 amino 基を carboxyl 基に置換した carboxybenzylpenicillin (CB-PC) が1957年英国ビーチャム社で合成され、緑膿菌、変形菌にすぐれた抗菌作用を示すことが確められ、多くの治験例が報告された。即ち benzyl 基の置換誘導物質は場合によっては特有な抗菌作用を発揮することが明らかとなり、種々の誘導体が合成されて研究の対象とされて来たが、最近武田薬品研究所で合成された sulfo 基置換物質即ち sulfo-benzylpenicillin (SB-PC) がこれら細菌に対し、すぐれた抗菌作用をもつことが分り、臨床的に検討されて来ている。本物質の特徴は従来の合成 penicillin と同様大量与えてもほとんど生体に無害で、かなり広い範囲の抗菌作用をもつこと、尿中および胆汁中に高濃度に排泄されること、筋注により長時間にわたり有効血中濃度を維持出来ること等、すぐれた特性をもっている。胆汁中に高濃度に排泄される事実および胆道感染症の起る炎症菌である腸内細菌に対し、高い抗菌作用を示すことから今回我々は胆道感染症に対し本剤を使用する機会を得たのでその概要を報告したい。

2. 臨床使用例およびその効果

使用例は九大第一外科に入院した胆道疾患患者32例である。内訳は胆管炎を伴う肝内結石症3例、胆嚢胆管結石症4例、胆嚢結石症19例、胆道系悪性腫瘍6例であ

る。この中急性炎症期に使用したものの14例、結石を伴う慢性胆嚢炎で術後感染予防の目的として使用したものの18例である。投与方法はすべて筋注による。筋注時かなり強い局所痛を訴えたが、有効な血中濃度を保つためには筋注がすぐれておるので、1回500 mgないし1000 mgを朝夕2回使用した。

効果判定基準は、急性炎では解熱効果、自覚症改善の有無(食思不振、頭痛、皮膚痒痒感など)、白血球減少効果、胆汁中消菌効果に依つた。即ち解熱効果では投与後2日以内に解熱したものを著効、3日~5日を有効、それ以後も解熱しない場合を無効とした。その他自覚症の改善、白血球減少、胆汁中細菌の消失などいずれか1つ効果のあった場合を有効、2つ以上を著効とした。また有石慢性胆嚢炎の術後感染予防の目的で使用した場合は術後感染、特に術後の膵炎(尿中アミラーゼの上昇)、術後胆管炎(発熱、疼痛、白血球増加、アルカリフォスファターゼ上昇、トランスアミナーゼ上昇など)の症候がなく、経過良好な場合を有効とした。

④急性胆管炎を併発した症例(表1)

急性胆管炎を起こした症例14例に対し、SB-PCが使用された。即ち肝内結石症の発作期3例、胆嚢または胆管結石症の発作期7例および胆道系の悪性腫瘍で急性胆管炎を併発したものの4症である。症状として全症例発熱を伴っており、4例には黄疸が見られた。胆汁の細菌検査は11例に施行され、内3例は細菌を証明し得ず残り8例に大腸菌5例、肺炎桿菌3例、変形菌1例、緑膿菌2例、グラム陰性桿菌1例が単独あるいは混合感染として検出されている。抗生剤感受性検査は9検体についてなされている。AB-PCに対し、大腸菌4株の中3株が感受性を示し、1株が耐性を示した。変形菌、緑膿菌、肺炎桿菌は耐性であった。臨床効果は著効1例、有効7例、無効4例、効果判定不明1例であった。著効例は胆嚢胆管結石の発作期の症例で発熱右季肋部疼痛、悪心嘔吐、右季肋部の腹筋緊張等で来院した患者で白血球増加、血沈促進、軽度の黄疸(黄疸指数15)、トランスアミナーゼの上昇(GOT 372, GPT 183)、アルカリフォスファターゼの増加(32.6u)が見られ、SB-PC 1日1gの筋注を行なった処、1日で解熱し疼痛も消失、3日目には腹筋緊張もとれ、食思亢進し、自覚症は著しく改善された。4日間投与した後、1週後の肝機能ではトランスアミナ

表1 急性胆管炎を併発した症例に対する使用例

	病名	1日投与量 (mg)	使用期間 (日)	症状	経過	効果	副作用	検出細菌 (胆汁)	AB-PC 感受性
KH. 67 ♂	肝内結石症 肝内胆管炎	1000×2	16	黄疸 発熱	3日後解熱	有効	—	—	
S I. 44 ♀	胆管癌 術後胆管炎	500×4	4	黄疸 発熱	自覚発や改善, 解熱せず	無効	—	未検	
KY. 73 ♂	膵癌術後胆管炎	500×2	4	黄疸 発熱	白血球減少	有効	—	大腸菌	卅
YT. 52 ♀	肝内結石症 胆管炎	500×2	4	発熱	下熱せず	無効	—	大腸菌 <i>Klebsiella</i>	—
MY. 42 ♂	胆嚢結石 術後胆管炎	500×2	4	発熱	3日後解熱	有効	—	—	
MA. 48 ♂	急性化膿性胆嚢炎 (有石)	500×2	5	発熱 腹痛	自覚症改善	有効	—	—	
HT. 52 ♂	胆嚢胆管結石, 胆管炎	500×2	5	発熱	4日後解熱	有効	—	大腸菌	卅
CO. 32 ♀	胆嚢結石症 術後胆管炎	500×2	3	発熱	2日後解熱	有効	—	—	
SY. 69 ♀	胆嚢結石, 発作	1000×2	5	発熱 悪心	4日で軽快	有効	—	未検	
KN. 61 ♀	肝内結石症, 胆管炎	1000×2	12	発熱	自覚症改善 白血球減少	有効	—	<i>Proteus</i> 緑膿菌	—
ST. 52 ♂	閉塞性黄疸 胆管炎	1000×2 1000×1	5 2	発熱	解熱せず	無効	—	大腸菌 <i>Klebsiella</i>	卅+
TK. 54 ♀	胆嚢胆管結石, 胆管炎	500×2 500×3	4 2	発熱	解熱せず 肋膜炎併発	無効	—	G(-)桿菌	+
TF. 71 ♂	膵癌, 糖尿病 術後胆管炎	500×2	6	発熱	解熱傾向	効果不明	—	緑膿菌	—
S I. 58 ♂	胆嚢胆管結石 胆管炎	1000×2	4	発熱 黄疸	解熱 経過良好	著効	—	<i>Klebsiella</i> 大腸菌	+

一ゼの改善 (GOT 61, GPT 67), 血液像の改善が見られた。更に2週後一般状態の改善をまつて開腹術が行なわれたが, 術中採取された胆管胆汁中には, なお肺炎桿菌および大腸菌が検出された。胆嚢摘出術, 総胆管切開, 截石術, 乳頭切開術を施行し, 術後も感染防止のため, SB-PC 1日2g 2回分割筋注, 4日間使用し, 術後合併症もなく極めて順調に経過し, 退院している。

有効例8例は肝内結石症の急性発作期のもの2例, 胆嚢または胆管結石症の急性発作5例および胆道悪性腫瘍の発熱例1例でありいずれも SB-PC 使用後2~4日で解熱し, 自覚症の改善が見られている。有効例の中, cephaloridine が無効であった重症の胆管性肝炎および肝の多発性膿瘍を伴った症例に使用し一時的に解熱を見た症例がある。本例は67歳の男性で黄疸, 右季肋痛と共に弛張熱が持続し, cefazolin の投与によつても解熱せず SB-PC の使用で3日後解熱を見ている。しかし肝機能の上に著明な改善なく肝腎症候群により不届の転期をとつておる。無効例は胆管結石症の2例および胆道悪性腫瘍の2例の計4例であるがいずれも胆道の閉塞を伴う重症の胆管炎で黄疸, 発熱, 腹痛などを主訴とし

たものであり, SB-PC の4~6日間の使用にもかかわらず解熱せず, 術中採取した胆汁から AB-PC の耐性を示す大腸菌, 肺炎桿菌, 緑膿菌が検出された。

◎胆道慢性炎症例に対する術後使用例 (表2)

胆石症16例, 胆道悪性腫瘍2例, 計18例に対し術後感染予防のため SB-PC 1日1~2g が使用された。手術時採取された胆汁の細菌培養で菌陰性を示すものが多く, 陽性を示したのは4例にすぎなかった。即ち腸球菌2例, *Citrobacter*, 皮膚ブドウ球菌, コリネ菌が各1例に検出された。AB-PC にはいずれも感受性を示した。術後全く無熱に経過したものが4例あり, 他の例もいずれも2~3日で解熱し, 自覚症の改善を認め, 術後経過良好で術創感染も見られなかった。

◎胆道感染症に対する SB-PC の効果について (表3)

以上の症例について SB-PC の臨床効果を総括すると著効例は胆石症の発作時の症例1例, 有効例は26例, 無効例4例, 不明1例で有効率は84.4%である。慢性炎では100%の有効率であるが, 急性炎では14例中9例, 64.2%の有効率である。急性炎の中には胆嚢膿瘍や肝膿瘍など切開, 排膿の適応と考えられる重症例で抗生剤の

表2 胆道疾患術後の使用例

	病名	1日投与量(mg)	使用期間(日)	症状	経過	効果	副作用	検出細菌(胆汁)	AB-PC感受性
FA.50♀	胆嚢胆管結石	500×2	4		自覚症改善	有効	—	コリネ菌	卅
RS.48♀	胆嚢結石	500×2	5	術後発熱	5日後解熱経過良好	有効	—	—	
MU.75♀	閉塞性黄疸術後(肝臓)	500×2	4		術後発熱なし	有効	—	—	
TI.40♂	胆嚢結石症	500×2	8	術後発熱	4日後解熱自覚症改善	有効	—	—	
SH.47♀	胆嚢結石症	500×2	4		自覚症改善経過良好	有効	—	—	
KA.44♂	胆嚢結石症	500×2	8		術後発熱なし	有効	—	—	
JT.48♂	胆嚢結石症	1000×2	9		経過良好	有効	—	—	
HO.32♀	胆嚢結石症	500×2	3	術後発熱	2日後解熱	有効	—	未検	
YM.38♀	胆嚢結石症	500×2	3		解熱経過良好	有効	—	—	
KK.48♂	膵癌,胆管腸吻合術後	1000×2 500×2	1 5		術後経過良好	有効	—	—	
MO.52♂	胆嚢結石症	500×2	6		経過良好	有効	—	皮膚ブ菌	
KK.39♀	胆嚢結石症	500×3 500×2	1 3		経過良好	有効	—	—	
MT.56♀	胆嚢結石症 乳頭狭窄	1000×2	9	術後発熱	解熱経過良好	有効	—	腸球菌 <i>Citlobacter</i>	卅
KT.56♀	胆嚢結石症	1000×2	8		術後経過良好	有効	—	—	
YG.42♂	胆嚢結石症	500×2	7		経過良好	有効	—	—	
TK.71♂	胆嚢結石症	1000×2	7		経過良好	有効	—	腸球菌	卅
KK.47♀	胆嚢結石症	500×2 1000×2	2 3		経過良好	有効	—	—	
KK.57♀	胆嚢結石症	1000×2	5		経過良好	有効	—	—	

表3 SB-PCの胆道疾患に対する効果

	例数	著効	有効	無効	不明
肝内結石症,胆管炎	3		2	1	
胆嚢・胆管結石症	発作期	3	1	1	1
	術後	1		1	
胆嚢結石症	発作期	4		4	
	術後	15		15	
胆道系癌	急性炎期	4		1	2
	術後	2		2	1
計	32	1	26	4	1

効果が期待出来ないと思われた症例も含んでおる。即ち無効例はいずれもかかる重症胆道感染症であり、結局切開排膿あるいは胆汁瘻の造設など外科的療法により軽快している。有効例23例の中投与後4日以内に解熱を見たものが11例で最も多く他覚的改善2例、自覚症改善4例、術後合併症なく経過良好な例6例である。

㊦副作用

筋注の際、強い局所痛を訴える例が大部分であるが、

そのため途中で投与を断せねばならなかつた例はない。また他の副作用と思われる症状はなかつた。

3. 考 按

胆道感染には血行性、リンパ行性、上行性の3つの経路があるが、最も頻度も多く、重要視されているのは腸管からの細菌の上行感染である。従つて起炎菌と考えられる細菌の種類も腸内細菌が多い。即ち胆道疾患の胆汁から検出する細菌は大腸菌が最も多く、約半数を占め、肺炎桿菌、変形菌、腸球菌、緑膿菌等がこれに次いでおる。発作のたびに各種の抗生剤が無選択的に使用されることから胆道感染症の起炎菌も最近かなり変りつつあり、特に耐性をもつた変形菌、緑膿菌の感染が増加しつつある。また、これらの細菌は胆汁のうづ滞、胆道の狭窄や結石の存在時には容易に胆汁中に繁殖して来るが、細菌が胆汁中に存在するだけでは感染は起らず、更に起炎因子の関与が必要である。起炎因子としては細菌毒素や抗原物質、膵酵素等の化学的物質および機械的因子等があるが、これらの因子が加わつた時にはじめて細菌感染を起こして来ると考えられている。また細菌は胆汁中

のみならず胆石や胆道壁にも存在しているので胆道感染症に対して化学療法を行なうにあつては、これらの実態を充分把握しておく必要がある。即ち胆道感染症に対する化学療法剤は大腸菌や肺炎桿菌のようにグラム陰性菌に高い感受性をもつこと、肝臓に高い親和性を持ち、血中のみならず胆汁中に高濃度に排泄されること、耐性獲得が少ないこと、および大量使用しても副作用がないことが要求される。この目的のためには benzylpenicillin 系薬剤が各目的である。AB-PC (aminobenzylpenicillin) は以上の条件を充す上に最もすぐれた薬剤と思われるが、変形菌や緑膿菌等には満足な抗菌作用を示さない欠点がある。これに対し、CB-PC (carboxybenzylpenicillin) はこの両者の菌に対してもかなりの抗菌力をもっており、SB-PC (sulfobenzylpenicillin) も大体同様である。ただ急性胆道感染症に対し臨床的に著効を見るためには、かなり大量使用せねばならない点の問題である。即ち我々が経験した急性炎時の症例では有効率が65%と必ずしも満足な成績ではない。しかし、これらの例に対する使用量が1日1~2gであり、重症感

染症で特に耐性をもつた起炎菌に対しては有効な血中濃度を維持出来ないとと思われるので重症感染症に対しては1日4~6gの大量の投与が必要であろう。大量投与で問題となるのは注射局所の疼痛である。患者によつてはかなりの苦痛を訴えるので大量投与には点滴静注が望ましいと思われる。

4. む す び

我々は benzylpenicillin の誘導体である sulfobenzylpenicillin を32例の胆道感染症に使用する機会を得たのでその成績について報告した。急性胆道炎14例に使用した成績は著効例1例を加えて有効率64.2%であり結石あるいは悪性腫瘍と合併した慢性炎の術後使用例18例では全例術後合併症(術後胆管炎, 術後膵炎, 術創感染など)は見られず満足すべき術後経過を示した。副作用として注射局所の疼痛の他は全く見られなかつた。大量投与が可能であり1日4~6gの使用により重症感染症に対し、かなりの効果が期待出来るが局所痛を考慮すれば投与方法として点滴投与が望ましいと思われる。

CLINICAL THERAPEUTIC EFFECT OF SULFOBENZYL PENICILLIN IN BILIARY SURGICAL INFLAMMATORY DISEASES

HIDEHIKO SHIMURA, TAKEHARU HISATSUGU, TEIJI FURUSAWA
and NOBUTOSHI IMAIZUMI

Department of First Surgery, Kyushu University, School of Medicine

Clinical application of sulfobenzylpenicillin, a new semi-synthetic penicillin, was performed to 14 cases with acute inflammatory disease and 18 cases with postoperative complications, 32 cases in total. The results on the 14 cases with acute serious infections were excellent in 1, good in 9, negative in 4. Such complications as postoperative cholangitis, pancreatitis, respiratory infection and wound infection were controlled in all cases with postoperative use.

Clinically, 80% of the total cases responded to therapy.

Any side effect was not observed in all patients.