

慢性尿路感染症に対する Sulfobenzylpenicillin の臨床的および実験的検討

清水保夫・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

I. 緒言

慢性尿路感染症は、複雑な尿路疾患に合併する 경우가多い。また泌尿器科手術に際しては、術前・術後を通じて、カテーテルが留置されることが多い。これらがいま一つ、慢性尿路感染症は複雑な経過をたどり、難治性のものとなる。加えるに、尿路感染症はグラム陰性桿菌を起炎菌とする場合が多い。特に緑膿菌では、最近の化学療法剤の進歩にもかかわらず、有効かつ安全に使用できる薬剤がほとんど存在しない。これら悪条件のため、われわれ泌尿器科医はしばしば苦渋する。

ampicillin, carbenicillin はこうした場合しばしば有効である。このたび緑膿菌、クレブシエラにも効果が期待できる新合成ペニシリン、sulfobenzylpenicillin (以下、SB-PC) が開発され、使用する機会を得たので、その臨床効果の観察、無効症例の細菌学的検討につき報告する。

II. 投与方法・投与量

原則として、1回1gを、12時間毎に腎筋内へ注射し、6日間計12gを用いた。症例6では、1回2g計24gを用いた。なお、他の化学療法剤の影響をなくするため、第1回注射のすくなくとも24時間以前から、第12回注射後12時間までのあいだは、他の化学療法剤、消炎酵素剤の使用を中止した。

III. 効果の判定基準

採尿は男子は原則として中間尿、女子では導尿による

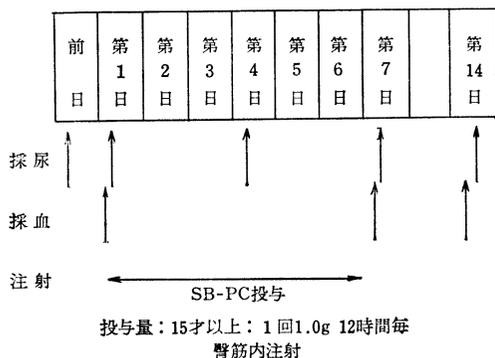


図1 検査方法

膀胱尿を用いた。尿検査は、SB-PC 投与前2回、投与第4日（第6回注射12時間後）、投与第7日（第12回注射12時間後）、および投与終了1週後に尿鏡検と尿培養を行なった。治療効果の判定は、尿中細菌の消長により行ない、尿中細菌の消失を有効とした。また採尿と同日に採血を行ない、血球数の算定と血液化学検査を行ない副作用の有無を検した（図1）。

IV. 臨床成績

10例の慢性尿路感染症に SB-PC を投与し、その効果を検討した。10例中、前立腺摘除術後膿尿6例、慢性腎盂腎炎4例（女性1例）で、年齢は41歳から75歳までであった。留置カテーテルは、症例2では膀胱皮膚瘻のため、投与第2日より再留置を行ない、症例7では⁶⁰Co照射後日が浅かったため留置を続けていた。

治療経過は、表1、2に示した。前立腺摘除術後膿尿（表1）は、6例中、有効2例、無効3例、判定不能1例であった。症例4を判定不能としたのは、投与開始直前の尿所見にて、鏡検、培養ともに細菌が陰性であったためである。

慢性腎盂腎炎（表2）では、4例中、有効1例、無効3例であった。しかし無効と判定された症例7では、投与後に膿尿はほとんど消失した。

以上10例中、有効3例、無効6例、判定不能1例であり、有効率は33%であった。

緑膿菌を起炎菌とした、症例5、7はともに無効であった。

V. 無効症例の検討

無効例中症例5、6、10は、いずれも最低発育阻止濃度（以下、MIC と略す）が低く、薬剤効果が期待できる症例にもかかわらず無効の結果を得た。そこで各症例毎に、当該患者よりの分離菌株を用いて、若干の細菌学的検討を加えた。なお耐性上昇実験は、heart-infusion-broth を用い、試験管内増量的継代培養法で行なった。継代は、臨床投薬期間にあわせて6代行ない、24時間培養した。耐性菌分布実験は、継代前菌株と6代継代後菌株を用いた。対照は、*E. coli* NIHJ-JC 2を用い、各々図2、3の結果を得た。

(1)症例5（図4）

表1 前立腺摘除術後尿路感染症

症例 年齢	合併症 術式	留置カテ	所見経過	前	直前	3 日 目	6 日 目	1 週 後	効果		
No. 1 75歳	膀胱癌 膀胱皮膚瘻 恥骨上式 電気凝固	(一) 抜去後 17日 目	膿尿	+	卅	10~15	+		有 効		
			細菌	鏡検	卅	8~10	-	-			
				培養	菌種	<i>E. coli</i>					
					MIC	>100	50	>100		-	
No. 2 70歳	膀胱皮膚瘻 恥骨上式	(十)	膿尿	10~15	10~12	+	+	卅	無 効		
			細菌	鏡検	+	+	+f	+f		卅	
				培養	菌種	<i>S. aureus</i>					
					MIC	50	50			100	
No. 3 57歳	会陰式	(一) 抜去後 17日 目	膿尿	+	卅	+	+	15~20	有 効		
			細菌	鏡検	+	卅	-	-		-	
				培養	菌種	<i>Enterobacter</i>					
					MIC	25	25	25		25	25
No. 4 67歳	後出血 恥骨上式	(一) 抜去後 9日 目	膿尿	+	10~15	15~20	+		?		
			細菌	鏡検	卅	-	-	-			
				培養	菌種	<i>E. coli</i>					
					MIC	6.25	-	-		-	
No. 5 67歳	恥骨上式	(一) 抜去直 後	膿尿	卅	卅	卅	+		無 効		
			細菌	鏡検	卅	卅	卅	+f			
				培養	菌種	<i>P. aeruginosa</i>					
					MIC	3.12	3.12	3.12		3.12	
No. 6 56歳	頸部硬化症 膀胱憩室 恥骨後式 憩室摘除	(一) 抜去後 11日 目	膿尿	卅	卅	+	卅		無 効		
			細菌	鏡検	卅	卅f	卅	卅f			
				培養	菌種	<i>C. xerosis</i>					
					MIC	1.56	1.56	1.56		1.56	

f: filament 形成

耐性上昇実験で、初代より MIC 100 mcg/ml 以上を示している。これはデータ処理上のミスから MIC 100 mcg/ml 以上の菌株を、MIC 3.12 mcg/ml と誤つたと推察される。

(2)症例6 (図5, 6)

耐性上昇は 1.56 mcg/ml から 3.12 mcg/ml の上昇で、耐性菌分布も継代前後に差は認められなかつた。このため患者側に原因を求めて尿中薬剤濃度の測定を行なつた (図7, 8)。

測定方法は、薄層 cup 法で、検定菌は、*B. subtilis* ATCC 6633 株を用い、培地 pH は6.4とした。SB-PC は、1回2gを12時間の間隔で2回筋注し、第1回注射より36時間まで観察した。尿中濃度 (図7) は投与2時間で各々 peak を示し、3125 mcg/ml、3550 mcg/ml の高値を示し、第2回投与で24時間でも19 mcg/ml と当該患者分離菌の MIC 1.56~3.12 mcg/ml を上まわつている。尿中回収率は45.4%であつた。

(3)症例10 (図9, 10)

表2 腎盂腎炎

症例 年齢	合併症 術式	留置カテ	所見経過	前	直前	3 日目	6 日目	1 週後	効果
No. 7 71♂	陰茎癌 ⁶⁰ Co 5,700γ BLM 150 mg	(+) (細菌)	膿尿	10~20		10~20		0~2	無効
			鏡検	+		+		+	
			培養	菌種		<i>P. aeruginosa, E. coli</i>			
			MIC			>100	>100		
No. 8 64♀	両側尿管結石 右水腎症 右腎盂形成 スプリット抜去後 8日目	(-) (細菌)	膿尿	+++	+	+++	+++		無効
			鏡検	+++	+++	+f	+f		
			培養	菌種		<i>E. coli</i>			
			MIC	>100	>100	100	>100		
No. 9 41♂	両側尿管結石 左尿管吻合術	(-) (細菌)	膿尿	+	10~15	10~12	3~4		有効
			鏡検	+++	+	-	-		
			培養	菌種		<i>E. coli</i>			
			MIC	100	50	100			
No. 10 71♂	膀胱癌 胃癌	(-) (細菌)	膿尿	+	+	2~3	5~10		無効
			鏡検	++	+	+++f	++		
			培養	菌種		<i>E. coli</i>			
			MIC	3.12	3.12	-	3.12		

f : filament 形成

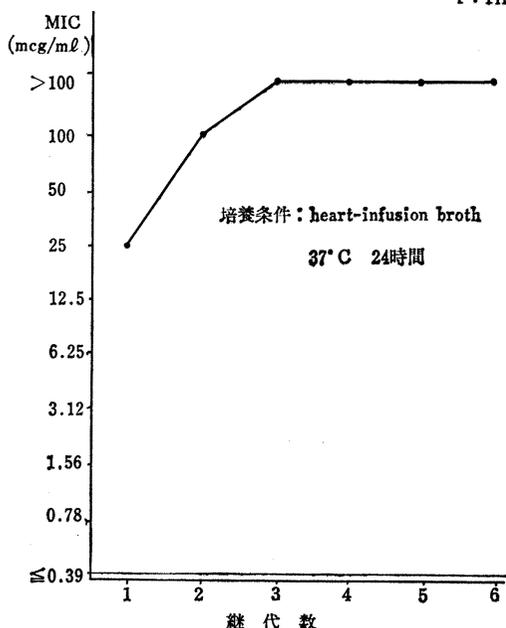


図2 *E. coli* NIHJ-JC2 の SB-PC に対する試験管内耐性獲得

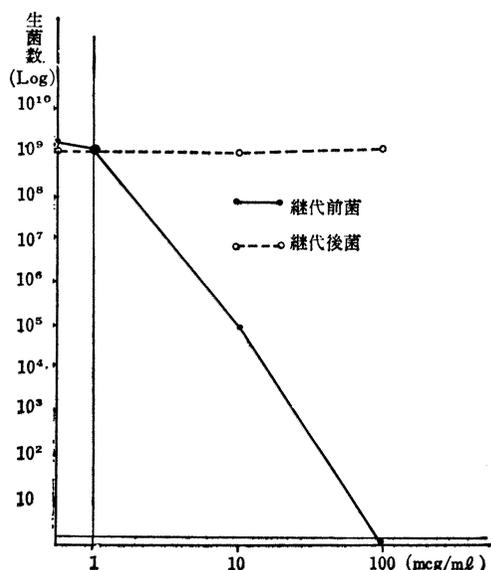


図3 *E. coli* NIHJ-JC2 の SB-PC 含有培地6代継代前後の耐性菌分布

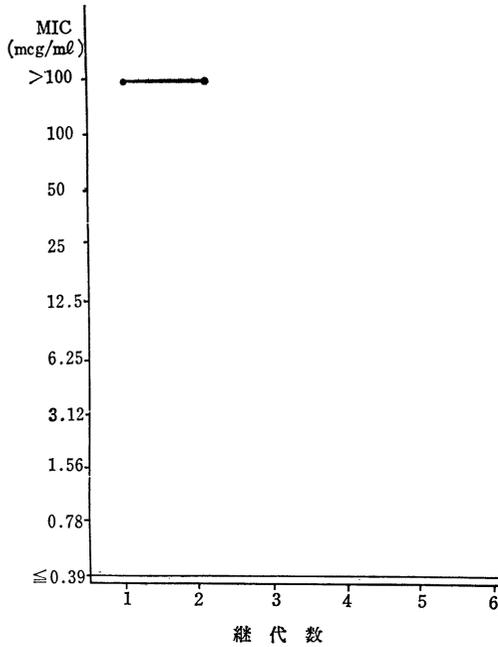


図4 *P. aeruginosa* 驚見株 (症例5) のSB-PC に対する試験管内耐性獲得

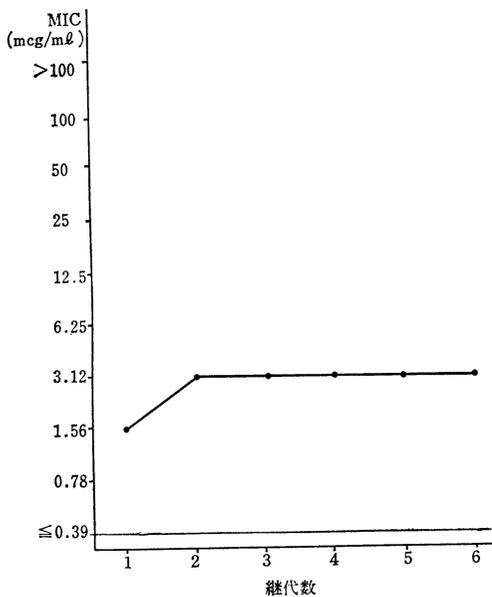


図5 *C. xerosis* 渡辺株 (症例6) のSB-PC に対する試験管内耐性獲得

前症例同様、継代前後に有意の差を認めなかつた。この症例では腎機能が低下し (PSP・2%/15分~30%/2時間、尿濃縮試験・1.012/max, BUN・22~26 mg/dl, クレアチニン・1.5~1.9 mg/dl), 胃癌および膀胱癌を

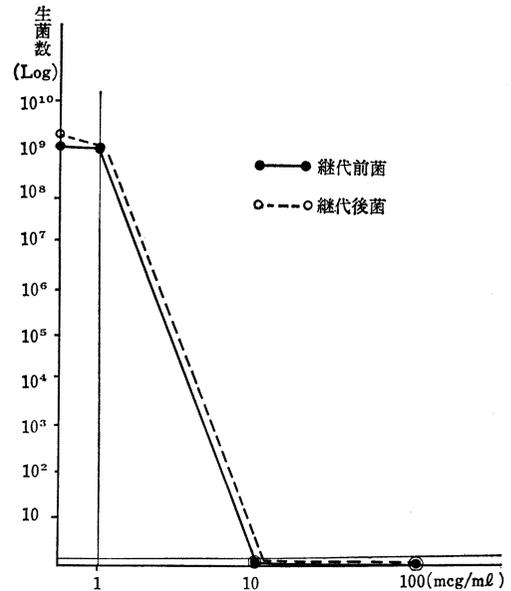


図6 渡辺株のSB-PC含有培地6代継代前後の耐性菌分布

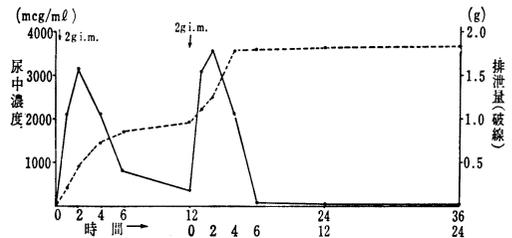


図7 症例6におけるSB-PC尿中濃度および尿中排泄量 (*B. subtilis* ATCC 6633: 薄層cup法)

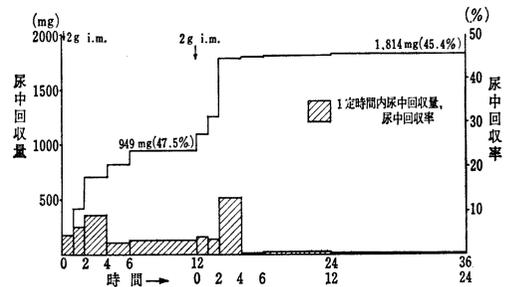


図8 症例6における尿中回収量および尿中回収率 (4gに対する)

合併し、いわゆる悪液質の状態であつた。なおこの症例では尿中薬剤濃度の測定は行なつていない。

以上の結果より細菌学的に全症例を検討してみると、

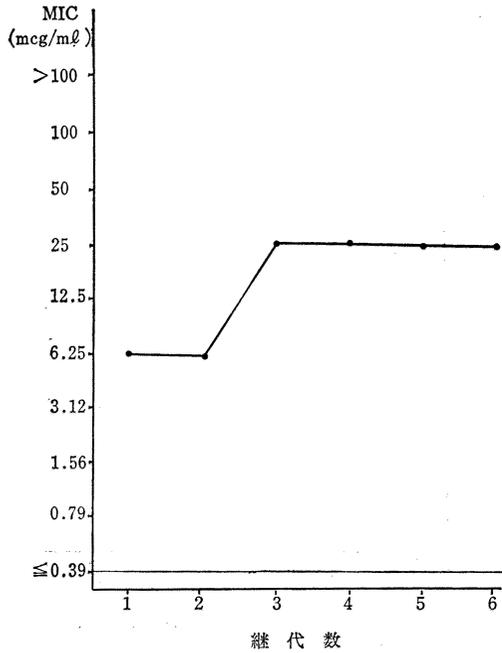


図9 *E. coli* 神谷株 (症例10) の SB-PC に対する耐性獲得

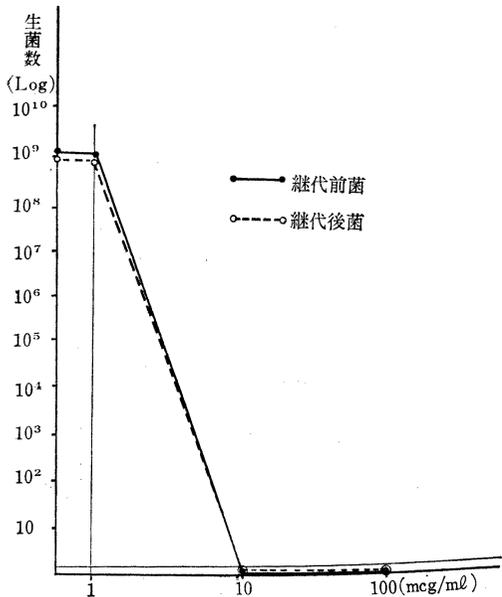


図10 神谷株の SB-PC 含有培地 6 代継代前後の耐性菌分布

MIC が 100 mcg/ml ないしそれ以上で有効となつた症例 (1, 9) がある。しかし MIC が低く耐性の上昇も少なく、尿中排泄も充分あるが無効となつた症例 (6) がある。

VI. 副作用

腎機能は、BUN、クレアチニン (図11)、肝機能は、S-GOT、S-GPT (図12)、末梢血液は赤血球数、白血

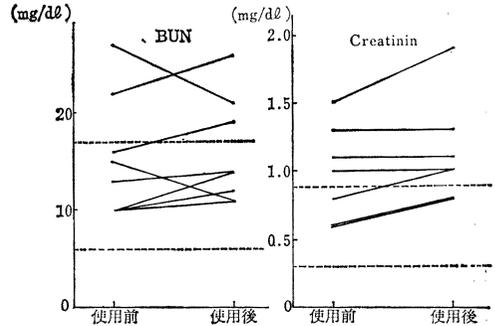


図11 SB-PC の腎臓におよぼす影響

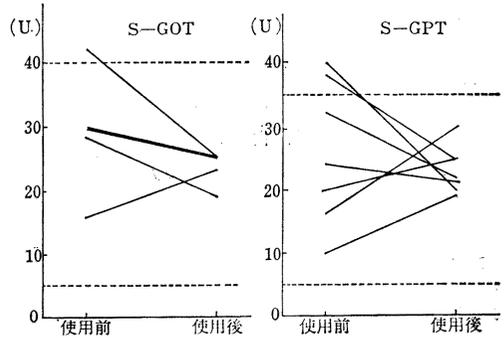


図12 SB-PC の肝臓におよぼす影響

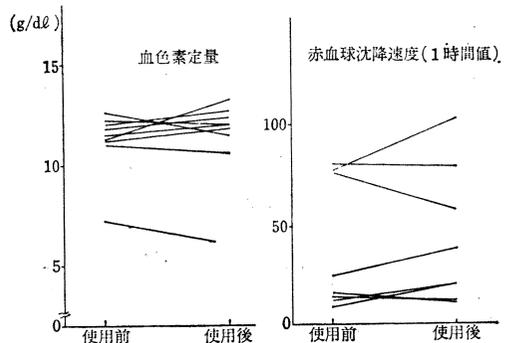
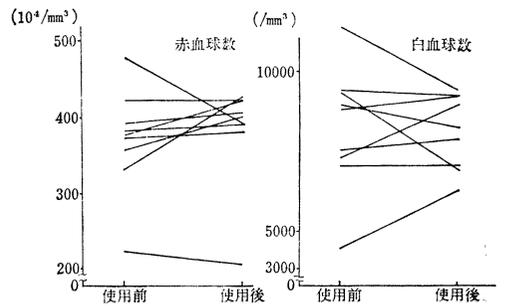


図13 SB-PC の末梢血液におよぼす影響

球数、血色素量、赤血球沈降速度(図13)につき検討した。

これらのすべてにつき今回われわれが用いた投与量では副作用は認められなかった。しかし3例が注射部位の疼痛を訴えた。

Ⅶ. 考 按

SB-PCの抗菌力はグラム陽性菌に対しては、AB-PCに比較してやや劣るが、グラム陰性菌にはCB-PCと同等の抗菌力を有する。このことは、グラム陰性桿菌感染が多い尿路感染症、とくに緑膿菌や *Proteus* の多い慢性尿路感染症には有用とおもわれる。

今回われわれがSB-PCの使用対象とした尿路感染症は、慢性症で比較的難治性のものであった。これらは各種の要因が関連しているので、化学療法のみで完全治癒を期待することは困難である。しかし少なくともSB-PCがそれらの尿路感染症に対してある程度以上の抗菌力を有しているならば、尿中細菌の消失が期待できるはずである。この意味でわれわれは、SB-PCの臨床効果を尿中細菌の消長のみで判定した。また疾患の治癒を目的とせず、薬剤の効果の判定を目的としたので、投与期間は一率に6日間とした。

SB-PC 0.5g 筋注後の最高血中濃度は8.8 (4.6~13.0) mcg/ml (1時間後)で、6時間後にはすでに活性は認められない。この際の最高尿中濃度は、3590 (2000~5400) mcg/ml (0.5~1時間尿)であるが、6~12時間の尿では、53 (0~109) mcg/mlとなり、12時間以後の尿では認められない¹⁾。

われわれの有効症例の起炎菌に対するSB-PCのMICは、第1例: 50 mcg/ml; *E. coli*, 第3例: 25 mcg/ml; *Enterobacter*, 第9例: 50 mcg/ml; *E. coli*, であるので、われわれが1回1gを使用しているとはいえ、上述の1回0.5g筋注時の血中濃度から考え、これらの細菌が血中のSB-PCによって制圧されたとは思われない。しかし尿中濃度は12時間以内では50 mcg/ml以上で、最高値は3590 mcg/mlが得られている。尿路感染症において、病巣内薬剤濃度が血中濃度に支配されるものか、尿中濃度により近いものかはなお議論の多いところであるが、これらの症例で細菌が消失していることは尿中濃度に重みをかけざるをえない。

一方、無効症例のうちでも、第6例: 1.56 mcg/ml; *C. xerosis*, 第10例: 3.12 mcg/ml; *E. coli*, のMICは、血中濃度でも制圧可能な値である。この点を不合理に感じ前述のような検討を加えたわけである。このMICと臨床効果との解離が *Population change* によつて起こる可能性も考えられるが²⁾、今回の検討では少なくとも

も症例6についてはその可能性は否定された。

今回われわれが行なつた臨床成績は33%の有効率で、慢性尿路感染症の難治性があらためて思い起こされる。今回の使用経験から一般に、合併症を有する症例では、CB-PC同様本剤も大量療法が必要と思われる。しかし大量投与に際しては、本剤は比較的安全に使用が可能であるが、時に一過性肝機能障害の報告がある³⁾⁴⁾。またpenicillin系薬剤であるため抗原性を有していることも忘れてはならない。

なお薬剤の効・無効については、当然使用薬剤および使用量・生体の反応・起炎菌の3者により決定される。今回の使用経験から生体のしめる割合の大きさをわれわれは再確認した。しかし尿路感染症において、生体側の諸因子のうち、何れの因子が薬剤効果に最大の影響を与えるかをわれわれは知らない。今後の検討がまたれる所以である。

最後に、投与方法の相違から今回の報告からは除外したが、術後手術創の哆開(緑膿菌感染)の再吻合術に、本剤による手術時創部洗浄(1000 mcg/ml)および1日量2g筋注(CET 3g 併用、6日間使用)により有効であった症例、腎瘻術後の腎盂腎炎(緑膿菌感染)に本剤による腎盂洗浄(50000 mcg/ml×20 ml 注入、20分間留置)を行なつて解熱の効果をみた症例があつたことを追記する。

Ⅷ. 結 語

慢性尿路感染症にSB-PCを使用し、次の結論に達した。

- (1) 1日量2g(1例のみ4g) 6日間投与にて、10例、中有効3例、無効6例、判定不能1例であり、有効率は33%であつた。
- (2) 無効症例をその個々について耐性上昇実験と尿中薬剤濃度測定によつて細菌学的に検討してみたが、細菌学的に有効の条件を有しながら、無効を呈した症例があつた。
- (3) 副作用は、われわれの使用量では問題とならなかつた。

文 献

- 1) 柴田清人、他: SB-71第1回研究会記録(昭和45年6月27日)、武田薬品工業株式会社編
- 2) 西浦常雄、他: 尿路感染症の特異性と臨床細菌検査。日本泌尿器科学会雑誌 54: 989, 1963
- 3) 山作房之輔: SB-71第3回研究会報告(昭和46年5月8日)
- 4) 紺野昌俊: SB-71第3回研究会報告(昭和46年5月8日)

CLINICAL AND LABORATORY STUDIES ON SULFOBENZYLPENICILLIN
(SB-PC) IN CHRONIC URINARY-TRACT INFECTIONS

YASUO SHIMIZU and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

Six patients with post-prostatectomic pyuria and 4 patients with chronic pyelonephritis were treated with SB-PC in a daily dose of 2 g (except one: 4g). The therapy was effective in 3, ineffective in 6 and not decidable in 1 patient. No side effect was observed.

The cases who failed to respond were bacteriologically examined by experiments on the artificial development of resistance of the organisms and by determination of the SB-PC concentration in urine.