

泌尿器科領域における複雑性尿路感染症への Sulfbenzylpenicillin の使用経験

新島端夫・荒木 徹・城仙泰一郎・近藤捷嘉

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任：新島端夫教授)

合成 penicillin である sulfbenzylpenicillin を泌尿器科領域において使用したので、その使用成績および、2, 3 の基礎的実験について報告する。

I. 薬 劑

Sulfbenzylpenicillin (以下、SB-PC と略す) は下記構造を有する分子量458.4, 分子式 $C_{16}H_{16}N_2Na_2O_4S_2$ の白色粉末で、水・メタノールによく溶け、アセトンには難溶の物質である。

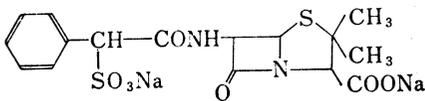


図1 SB-PC の構造式

II. 抗 菌 力

尿路感染症より分離したグラム陽性球菌6株, グラム陰性桿菌134株について化療学会標準法に従い寒天平板希釈法により SB-PC の MIC を測定した(表1)。 *Staph. aureus* では6.25~12.5 mcg/ml に分布している。 *E. coli* では59株中100 mcg/ml 以上は27株あり, 抗菌力はやや弱いと思われる。しかし, *Proteus mirabilis* では32株中22株が 6.25 mcg/ml 以下に分布しており注目される。一方, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas* ではほとんどの株が 100 mcg/ml 以上の耐性を示している。

表1 臨床分離菌の MIC (SB-PC)

	株 数	≤0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100≤
<i>E. coli</i>	59			1	1	9	15	3	3	27
<i>Prot. m.</i>	32	1	5	4	10	2			2	8
" <i>v.</i>	12			1	1		1		2	7
<i>Pseud.</i>	21							1	1	19
<i>Klebsiella</i>	1									1
<i>Hafnia</i>	4									4
<i>Cloaca</i>	2									2
<i>Citrobacter</i>	3							1		2
<i>Staph. aureus</i>	6					2	4			

III. 血 中 濃 度

健康成人2名に SB-PC 500 mg 1回筋注, 注射後30分, 1, 2, 3, 6時間後の血中濃度を測定した(図2, 表2)。測定方法は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする cup 法で, 標準曲線は sample を pH 7.8 磷酸 buffer で溶解し, さらにヒト血清により10倍希釈を行ない使用した。

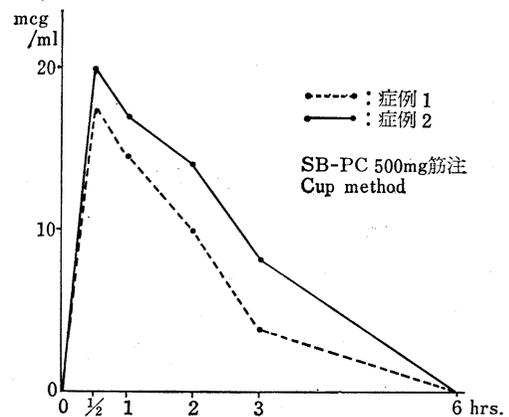


図2 SB-PC の血中濃度

peak は2例とも注射後30分にあり, それぞれ 17.5 mcg/ml, 20.0 mcg/ml であつた。以後漸減し, 注射後6時間目には測定不能であつた。

表2 SB-PC の血中濃度 (mcg/ml)

時間 症例	1/2	1	2	3	6
1	17.5	14.5	9.9	3.9	Trace
2	20.0	17.0	14.5	8.2	Trace

IV. 尿 中 排 泄

血中濃度を測定した同一症例の尿中濃度および尿中排泄量を測定した(図3, 表3)。測定時間は注射後2, 4, 6, 12時間までで、方法は血中濃度のそれと同じである。標準曲線の溶媒は pH 7.2 磷酸 buffer を使用した。

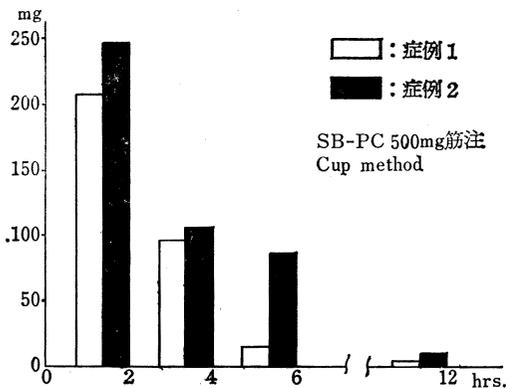


図3 SB-PC の尿中排泄量

平均尿中濃度は注射後4時間まで2例とも5000 mcg/ml以上の高い濃度を示しており、6~12時間では110~310 mcg/mlの濃度であった。尿中排泄は注射後2時間で第1例は207.5 mg, 第2例は244.4 mgと速やかであり、注射後12時間までの排泄量は第1例323.7 mg, 第2例456.3 mg, 回収率はそれぞれ64.7%, 91.3%であった。

V. 臨床使用経験

1) 対象

本剤が注射薬であることから、当科入院患者を対象と

した。従つて、外来的単純尿路感染症は少なく、ほとんど術後かまたは持続カテーテルを留置している症例で、複雑な尿路感染症が対象となっている。

本剤の抗菌力は、前述した基礎的実験では、グラム陰性桿菌にも有効である結果を得ているが、臨床例においては、分離菌別に症例を選択せず、尿路感染症によると思われる各症状群に対して使用した。

対象群の年齢は、16歳~73歳、男女比は11:6で、投与対象疾患は、術後の急性腎盂腎炎(基礎疾患は、尿管結石による水腎症、尿管狭窄による水腎症および、膀胱癌の尿路変更適用例)、術後急性膀胱炎(前立腺肥大症、尿管腫瘍の膀胱壁部分切除、尿管腔瘻の術後合併症)および慢性膀胱炎(神経因性膀胱、前立腺肥大症に合併したもの)である。

なお、原発性急性腎盂腎炎は1例である。

2) 投与量, 期間

投与法はまず筋注で、投与量は1回500 mgを2~3回とした。即ち1日量が1.0~1.5 gである。期間は、最短4日間、最長11日間であつた(表4)。次に静注法による4g投与を試みた。即ち、1日量3gのもの1例、他の6例は1日量4g, 2分割投与である。投与期間は、最短3日間、最長7日間であつた。

3) 術後尿路感染症

基礎疾患に対し、泌尿器科的手術を施行し、合併症として尿路感染症を起こした症例である。我々の手術操作後の持続カテーテル留置は、複雑な感染症を惹起する。このような、複雑感染症に対し、各薬剤の効果は一般に不良である。しかし、それにもかかわらず、抗生剤は、いかなる術式にせよ、術後の感染防止、あるいはその治療のための薬物療法として不可欠である。従つて、不利な条件下でも猶その幾許かの薬効を期待することになる。表4での症例4, 5は術前より基礎疾患の神経因性膀胱が、慢性膀胱炎を伴つて継続しているものである。

症例13は、永久的尿路変更術として、尿管皮膚吻合術が適用された症例で、両側尿管カテーテル留置による慢性尿路感染症を合併している。この術後症例群の、尿中

表3 SB-PC の尿中排泄

症例	時 間	0~2	2~4	4~6	6~12	総 量	回 収 率
1	排 泄 量 (mg)	207.5	93.5	17.7	5.0	323.7	64.7%
	平均尿中濃度 (mcg/ml)	12,500	5,500	940	110		
	尿 量 (ml)	166	170	188	450	947	
2	排 泄 量 (mg)	244.4	110.5	88.4	13.0	456.3	91.3%
	平均尿中濃度 (mcg/ml)	5,200	6,500	5,200	310		
	尿 量 (ml)	470	170	170	420	1,230	

分離菌は、*E. coli* 7, *Staph. epid.* 1, *Proteus* 1, *Cloaca* 2, であり菌数は 10^4 以上である。SB-PC に対する感受性+以上のものは症例 2, 3, 4, 15, 17 の 5 症例である。

また投与前分離菌と投与後の分離菌に交代がみられたものは 5 例であった。

4) 原発性および続発性尿路感染症

続発性尿路感染症としたのは、基礎尿路疾患に続発してくるものを含めたからである。まず最初に、原発性と思われるものは、症例 9, 10 の 2 症例である。他の 4 例は続発性と思われ、基礎疾患として、前立腺肥大症 2 例、膀胱癌 2 例であった。尿中分離菌は、*E. coli* 1, *Pseudomonas* 2, *Proteus* 2, *Enterococcus* 1 であり、本剤に感受性を示したものは 1 例のみである。

5) 治療効果、判定基準

我々は臨床効果を判定するに際し、下記 3 項目を目標に判定した。

- ① 尿沈渣とくに白血球の消失
- ② 尿中菌培養の陰転
- ③ 自覚症状の消失

著効(++)：上記 3 項目が揃った場合

有効(+)：3 項目の中、2 項目を充すか、または 3 項目とも著しい改善をみた場合。

無効：その他の場合

6) 臨床効果

前項に従って、臨床効果を判定すると、著効 2, 有効 1 で、効果ありと判定し得たものは、約 18% となる。しかし、投与後解熱し、以後発熱しなかつた症例が 7 例あるが(但しこの中の 2 例は発熱時に解熱剤の併用を行なっている)、この 7 症例はいずれも尿所見が不変で、尿

培養でも菌の陰転がなかつたために無効となつている。感受性と治療効果の関係は、以上の治験からは得られず、症例 2 の強い感受性を示したのもでも、投与後、菌の陰性化が得られず、逆に感受性のなかつた症例 10 では、1 日投与量 1.0 g にもかかわらず著効を示している。ただ症例 8 のみが、感受性と効果が一致したようであるが、投与量の問題等、一元的には解釈出来ない。また、4 g 投与群では有効例が 1 例もなかつた。

7) 副作用

筋注の投与方法の場合、多少なりとも注射部位の疼痛を訴えたが、静注にかえてからは、血管疼痛等の局所刺激症状は 1 例も認めていない。また、血液像、腎機能に本剤投与によると思われる障害は 1 例も認めていない。

ただ肝機能で、症例 12 において、投与前、後のトランスアミラーゼ値が急上昇しているのを認めたが術後でもあり、他の因子も充分考えられるので、本剤によるものと断定出来ない。

8) まとめ

我々は、SB-PC の基礎的実験に加え、術後尿路感染症、原発性および続発性尿路感染症に対し、SB-PC を投与し、ややきびしい基準のもとに有効率 18% となつた。即ちカテーテル留置等による複雑性尿路感染症に対しては、十分な効果を認めることが出来なかつた。但し単純な感染症に対する効果は、以上の成績とは自から異なるものであろう。

副作用は、筋注法による局所疼痛が主で、静注法で、それは解消できる。その他特別な副作用は認められなかつた。

表 4

症例	年齢 性	診 断 (基礎疾患)	症 状	尿 所 見	分 離 菌 感 受 性	投 与 量		効 果			効 果 判 定	副 作 用	備 考
						1日量	日数	總量	症 状	尿 所 見			
1	34 ♂	術後使用 (左腎結石)	微熱 尿濁濁	蛋白 R 1~2/F W 1~3/F 菌 (+)	<i>E. coli</i> 6×10 ⁶ PC (-)	500mg ×2	5日	5.0g	微熱	蛋白 R (-) W (-) 菌 1~2/F (-)	-	-	投与中止後7日目 <i>Proteus</i> 2.3×10 ⁶
2	16 ♂	術後使用 (左腎結石 (尿管狭窄))	発熱 尿濁濁	蛋白 R 7~8/F W (+) 菌 (+)	<i>Staph. epid.</i> 10 ⁷ PC (++)	500×2	4	4.0	2日目 解熱	不 變	-	-	<i>Staph. epid.</i> その他 10 ⁷ 以上
3	62 ♂	急性膀胱炎 術後使用 (前立腺肥大症)	発熱 尿濁濁	蛋白 R (+) W (+) 菌 (+)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ PC (++)	500×3	7	10.5	4日目 解熱	不 變	-	-	術後持続留置 カテーテル
4	62 ♀	慢性膀胱炎 術後使用 (神経因性)	尿濁濁	蛋白 R (+) W (-) 菌 (+)	<i>Proteus</i> 10 ⁷ 以上 PC (-)	500×3 500×2	6 8	17.0	不 變	不 變	-	-	術後持続留置 カテーテル ubretid 併用
5	62 ♀	慢性膀胱炎 術後使用 (神経因性)	尿濁濁	蛋白 R (+) W 10~20/F 菌 (+)	<i>E. coli</i> 10 ⁷ PC (+)	500×2	10	10.0	不 變	不 變	-	-	7日間 持続留置カテーテル ubretid 併用
6	75 ♂	慢性膀胱炎 (前立腺肥大症) (右腎)	尿濁濁	蛋白 R (+) W (+) 菌 (+)	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁶ PC (-)	500×2	9	9.0	不 變	不 變	-	-	持続留置カテーテル
7	56 ♀	急性膀胱炎 (膀胱癌)	頻尿 尿濁濁 排尿痛	蛋白 R 2~3/F W (+) 菌 (+)	<i>Proteus</i> 10 ⁵ 以上 PC (-)	500×3	4	6.0	不 變	不 變	-	注射 部痛 (+)	
8	71 ♂	急性膀胱炎 (膀胱癌)	頻尿 排尿痛	蛋白 R 1/5~6/F W 1/2~3/F 菌 (-)	<i>Enterococcus</i> 1.3×10 ⁸ PC (+)	500×3	11	16.5	消 失	蛋白 R (-) W (-) 菌 (-)	-	-	

9	67	♂	急性膀胱炎	発熱頻尿	蛋白 R ₅ ~10/F ₃₀ ~40/W菌 (+)	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵ PC (-)	250×2	5	1.25	3日解頻尿	蛋白 R ₁ ~2/F ₁ ~2/W菌 (-)	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵ PC (-)	-	-	高熱時解熱剤使用
10	24	♀	急性腎盂腎炎	発熱尿濁	蛋白 R ₁ ~2/F ₁ ~2/W菌 (+)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ PC (-)	500×1	5	5.0	3日解熱	蛋白 R ₁ ~2/F ₁ ~2/W菌 (-)	-	+	-	-
11	44	♂	左急性腎盂腎炎 術後使用 (尿管結石)	発熱尿濁	蛋白 R ₂ ~3/F ₅ ~6/W菌 (-)	<i>Cloaca</i> 10 ⁴ PC (-)	2.0g × 2	4	16.0	2日解熱	蛋白 R ₁ ~2/F ₁ ~2/W菌 (+)	① <i>Staph. epi.</i> ② <i>Klebsiella</i> 10 ⁵	-	-	-
12	54	♀	左急性腎盂腎炎 術後使用 (左水腎症)	発熱尿濁	蛋白 R ₁ ~2/F ₂ ~3/W菌 (+)	<i>Cloaca</i> 10 ⁵ 以上 PC (-)	2.0×2	7	28.0	5日解熱尿濁	蛋白 R ₃ ~4/F ₃ ~4/W菌 (+)	<i>Citrobacter</i> 10 ⁵	-	-	尿管カテーテル留置 GOT 54→155 GPT 44→250 術後10日目
13	68	♂	両慢性腎盂腎炎 術後使用 (膀胱癌)	尿濁	蛋白 R ₂ ~3/F ₁ ~2/W菌 (+)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ 以上 PC (-)	2.0×2	3	12.0	不変	不変	<i>E. coli</i> 10 ⁵ 以上	-	-	両側尿管, 皮膚吻合術
14	33	♀	急性膀胱炎 術後使用 (尿管腫脹)	発熱尿濁	蛋白 R ₁ ~2/F ₁₅ ~20/W菌 (+)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ 以上 PC (+)	2.0×2	7	28.0	1日解熱尿濁	蛋白 R ₈ ~10/F ₈ ~10/W菌 (+)	<i>Proteus</i> 10 ⁵	-	-	持続留置カテーテル
15	73	♂	急性膀胱炎 術後使用 (尿管腫脹)	発熱尿濁	蛋白 R ₁₀ ~15/F ₁₀ ~15/W菌 (+)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ PC (+)	2.0×2	6	24.0	1日解熱尿濁	不変	<i>E. coli</i> 10 ⁵ 以上	-	-	解熱剤使用
16	60	♂	急性膀胱炎 術後使用 (前立腺肥大症)	尿濁	蛋白 R ₅ ~10/F ₁₀ ~10/W菌 (+)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ PC (-)	2.0×2	4	16.0	不変	不変	<i>E. coli</i> 10 ⁵ 以上	-	-	持続留置カテーテル
17	69	♂	慢性膀胱炎 (前立腺肥大症)	尿濁	蛋白 R ₁ ~2/F ₁ ~2/W菌 (+)	<i>Proteus</i> 10 ⁵ 以上 PC (-)	1.0×3	7	21.0	不変	不変	<i>Proteus</i> 10 ⁵	-	-	持続留置カテーテル

CLINICAL EXPERIENCES WITH SULFOBENZYL PENICILLIN
IN COMPLICATED URINARY-TRACT INFECTIONS

TADAO NIJIMA, TOHRU ARAKI, TAIICHIRO JOSEN
and KATSUYOSHI KONDO

Department of Urology, University of Okayama,
School of Medicine

1) Minimal inhibitory concentration of sulfobenzylpenicillin (SB-PC) was determined on 140 strains isolated from urinary tract infections by the plate dilution method. Twenty-two of the 32 strains of *Proteus mirabilis* were inhibited at 6.25 mcg/ml or lower and the 6 strains of *Staphylococci* were inhibited at 6.25~12.5 mcg/ml. Most of the strains of *Pseudomonas* and *Proteus vulgaris* tested were resistant to this drug.

2) The blood level of SB-PC reached maximum(17.5~20.0 mcg/ml) in 1/2 hour after administration at dose of 500 mg, i. m., decreasing rapidly thereafter.

3) The urinary recovery rate was 64.7~91.3% during 12 hours after injection in normal subjects.

4) Seventeen cases with complicated urinary-tract infections were treated with SB-PC, 1.0g~4.0 g/day, and good results were obtained in 3 cases.

5) No side effects were observed throughout the course of treatment except local pain at the site of intramuscular injection.