

各種抗菌性物質の管腔性造影剤との混合に関する研究

大阪医科大学泌尿器科学教室（主任 石神襄次教授）

石 神 襄 次
森 昭
原 信 二STUDIES ON PREVENTION OF INFECTION BY ADDITION
OF VARIOUS BACTERIOCIDAL AGENTS TO
UROGRAPHIC MEDIA

Joji ISHIGAMI, Akira MORI and Shinji HARA

*From the Department of Urology, Osaka Medical College**(Chief . Prof. J. Ishigami, M. D.)*

Infection is known to be one of the most serious problems in retrograde pyelography, urethrography and seminal vesiculography. In order to prevent infection, various kinds of antibacterial agents, mostly antibiotics, were applied in such a way as adding one of them to 60% Urografin or Endografina.

Bactericidal agents used were Penicillin, Streptomycin, Oxytetracycline, Dimethoxyphenyl Penicillin, Chloramphenicol, Erythromycin, Sulfisomezole Na, and Terramycin for I. M. and I.V..

It was observed that only 8 cases (6%) developed bacterial infection out of 133 retrograde pyelography when an antibiotic was combined.

On the other hand, 8 cases (19%) got new infection out of 42 retrograde pyelography in which urographic media without added antibiotics were used.

Out of 6 cases of hemorrhagic seminal vesiculitis, hemospermia quickly disappeared following seminal vesiculography with use of contrast medium combined with one of bactericidal agents.

It was, therefore, confirmed that authors' attempt was satisfactory in regard to prevention of new infection or spread of established infection which might be produced in retrograde X-ray study of urinary and seminal tract.

I 緒 言

泌尿器科領域において、管腔性造影剤を使用するX線診断法は、例えば逆行性腎盂撮影法、尿道膀胱撮影法、精嚢腺撮影法など、日常の診察に必須不可欠のものである。

この際、造影剤の注入による尿路乃至精路の充血、出血、疼痛などの刺激性反応は、最近における同製剤の進歩により殆んど取り除かれた

と云つてよい。しかしいま1つの重大な欠点、即ち尿路乃至精路のいかなる部分にも発生し得る感染の問題については、現在なお未解決の諸点が残されている。

近時、各種抗菌性物質の発達に伴い、かかる合併症の発生頻度は減少したとは云え、なおかつ療法後の尿路乃至精路の重篤感染例は屢々経験されるものである。事実、造影剤の注入に際して細心の注意をはらい、無菌のテクニックに

終始しても、無菌状態の尿路乃至精路に細菌を導入することがあり、また細菌感染が既存する場合は、これを増悪する可能性が充分あり得る。従来かかる感染防止の手段及び方法については多くの研究と策が講じられ、ある程度の成果は得られているが、現在なお満足すべき結果を得るには至っていない。

著者らはここにおいて、各種抗菌性物質を管腔性造影剤に直接混合し、その感染予防効果について検討した。更に本法は、尿路乃至精路に細菌感染が既存する場合は、診断と局所的治療を同時に行い得る利点があり、この点についても観察した。

以下、基礎実験成績及び臨床成績について述べ、2～3の興味ある知見を加えたい。

II 実験方法

1. 使用造影剤

逆行性腎盂造影法及び尿道膀胱撮影法には60%ウログラフィンを、精嚢腺撮影法にはエンドグラフィンを使用した。

ウログラフィンは N'-Diacyetyl-3, 5-biamino-2, 4, 6-triiodo-benzoid acid のナトリウム塩とメチールグルカミン塩を10:66の比で含有している水溶液で、PH 値は中性(72~76)である。

エンドグラフィンは N'-Adipin-di-(3-amino-2, 4, 6-triiodo-benzoid acid) のメチールグルカミン塩の純水溶液である。

2. 混合に供した抗菌性物質

管腔性造影剤に混合し、尿路乃至精路に対して直接局所的に作用せしめる抗菌性物質は、まず次の条件を具備する必要がある。

- i. 局所刺激作用の少ないこと。
- ii. 毒性が少ないこと。
- iii. 広範な抗菌スペクトルを有すること。
- iv. 化学的安定性を有すること。
- v. 造影剤と化学的適応性を有すること。
- vi. レ線造影度を減弱せしめないこと。

以上のことから基礎実験として、Penicillin (PC), Streptomycin (SM), Oxytetracycline (TM), Dimethoxyphenyl Penicillin, Chloramphenicol (CM), Erythromycin (EM), Kanamycin (KM), Sulfisomezole-Na を使用し、上記の諸点を検討した。

他方、これらの乾燥粉末剤を造影剤に溶解或は稀釈

する煩雑な手間を避ける目的で、注射液として既製された抗菌性物質のうち、筋注用テラマイシン及び静注用テラマイシン (TERRAVENOES) の2種を選び、実験に供した。

筋注用テラマイシン液は、1cc中Oxytetracycline 塩基 50mg, Lidocaine 20mg を含有する Propylene glycol 溶液で、筋肉内注射のみに使用される。1アンプル 1cc と 2cc の2種類がある。

静注用テラマイシン液 (TERRAVENOES) は、N-hydroxy-ethyl lactamide の水溶液中にテラマイシンの magnesium hydroxyethyl ammonium 塩として溶解されており、3cc 入アンプルはテラマイシン 250mg を含有する。専ら静脈内注射のみに使用される。

III 実験成績

1. 管腔性造影剤と各抗菌性物質との化学的適応性
造影剤として60%ウログラフィンを使用し、これに前述の各抗菌性物質の粉末乾燥剤を溶解し、室温で溶解直後及び48時間後の沈澱物発生状態を検討した。これより各抗菌性物質の最大溶解量を算出すれば表1の如くである。

表1 60%ウログラフィン混合における各抗菌性物質の最大溶解量

60%ウログラフィン +	最大溶解量	
	混合直後	48時間後
PC	200mg/cc	150mg/cc
SM	200	150
TM	10	10
Dimethoxyphenyl Penicillin	150	150
CM	10	10
EM	10	10
KM	10	10
Sulfisomezole Na	500	250

即ち、PC, SM 及び Sulfisomezole Na は48時間後では再沈澱を生じ、その最大溶解量は減弱をきたすが、他は何れも不変であつた。

2. 抗菌力の減退率

各抗菌性物質を1と同様60%ウログラフィンに混合し、各々の抗菌力の減退率を測定した。測定方法は重層法によつた。成績は表2の如くである。

表2 60%ウログラフィン混合における
抗菌力の減退率

薬 剤	抗 菌 力 減 退 率
TM	0~5%
PC	0~10
SM	0~6
EM	0~5
CM	5~10
Staphcillin	0~5

60%ウログラフィン混合により、特に顕著な抗菌力の減退傾向は認めなかつた。

Ⅳ 臨 床 成 績

1. 抗菌性物質混合造影剤の局所刺激性

抗菌性物質混合造影剤の尿路粘膜に対する刺激性を検討する目的で、逆行性腎盂撮影法における副作用を観察した。即ち造影剤注入時及び後の腎部疼痛、血尿、排膿、また無尿及び減尿の有無を検し、判定の手段とした。

被検全例は、注入量、注入速度、注入後の尿管カテーテル留置時間などすべて一定条件のもとにおこない、判定の正確を期した。その成績は表3に示す如くである。

表3 逆行性腎盂撮影法における抗菌性物質混合造影剤の局所刺激性と感染予防効果

注 入 薬 剤	溶 解 度	症 例	局 所 刺 戟 性			感 染 発 生 または増悪
			疼 痛	血 尿	そ 他	
60%ウログラフィン単独使用		42	3	1	0	8
60%ウログラフィン +	SM	100.0mg/cc	4	1	0	0
	PC. G	100.0	3	1	0	1
	Dimethoxyphenyl Penicillin	100.0	28	2	0	2
	TM	5.0	36	1	0	2
	筋注用テラマイシン	2.5 5.0	16	0	1	1
	静注用テラマイシン	4.2 8.4	46	1	0	2
計		133	6	1	0	8

133例のうち腎部の疼痛を許えたもの6例、軽度の血尿を認めたもの1例で、対照42例と比較し有意の差は認められない。腎部疼痛を認めた症例のうちには、レ線像に腎盂外溢流現象を示したものが3例あり、疼痛がはたして抗菌性物質混合造影剤の局所刺激性により惹起されたか或は腎盂の形態、容量、その他技術上の問題に因するかは判然としない。また注射液として既製された筋注用及び静注用テラマイシンでは、溶媒に使用された可溶性物質の局所刺激性が懸念されたが、特にその傾向は認めなかつた。

2. 感染予防効果

無選択の症例133例に抗菌性物質混合造影剤による逆行性腎盂撮影法を施行し、その感染予防効果を対照の造影剤単独使用42例と比較検討した。被検全例は療法前後の体温を測定し、1部の症例では尿管カテーテル尿の培養をおこない、感染の有無を観察した。その

成績は表3の如くである。

対照例は42例中8例、19%に腎盂炎発生をみたのに比し、実験例では133例中8例、6%の感染率を示したに過ぎない。

このうち逆行性腎盂撮影後に、特に尿路感染をきたしやすい上部尿路結石、遊走腎、腎畸形など、また活動性感染の明らかなもの、破壊的腎疾患など74例を選び、疾患別に感染発生率をみると、表4の如くである。

即ち感染発生5例、既存の感染が増悪したもの1例、計6例で感染頻度は8.1%の低率にとどまっている。また腎盂炎の14例では6例が逆行性腎盂撮影後に症状の緩解或は治癒をみた。このことは抗菌性物質混合造影剤は、表3に示すかなり低い溶解濃度においても感染予防のみでなく、治療面でもかなり有効であることを示唆するものとして興味深い。

表4 疾患別にみた感染発生頻度

疾患名	例数	尿路感染		
		新発生	増悪	軽減, 治癒
腎結石	5	1		
尿管結石	22			
遊走腎	7	1		
重複腎	2			
交叉性腎偏位	2			
腎腫瘍	4			
嚢胞腎	3	2		
腎水腫	4	1		
腎盂炎	14		1	6
腎結核	5			
出血性膀胱炎	6			
計	74	5	1	6

また、施法前の尿培養により、尿路感染の各菌種の判明した25例についても同様の検索をおこない、新感染の発生或は既感染の再燃乃至増悪の有無を観察してみた。結果は表5に示す如くである。

表5 菌種別にみた感染予防効果

菌種別	例数	尿路感染	
		新発生	増悪
病原性ブ球菌	8		1
大腸菌	8		2
変形菌	3	1	
アルカリ糞便菌	3		
肺桿菌	2		
ナイセリヤ	1		
計	25	1	3

3. 造影度の検討

逆行性腎盂撮影、尿道膀胱撮影及び精囊腺撮影に抗菌性物質混合造影剤を使用し、造影度の減弱の有無を検討した。その結果、各抗菌性物質とも、とくに造影度の減弱をきたし、ためにレ線診断学的価値を低下せしめる様な傾向は全く認められなかつた。代表的症例のレ線像を示すと図1, 2, 3の如くである。

何れも左側は造影剤の単独を、右側は抗菌性物質混合造影剤を注入、撮影したものである。

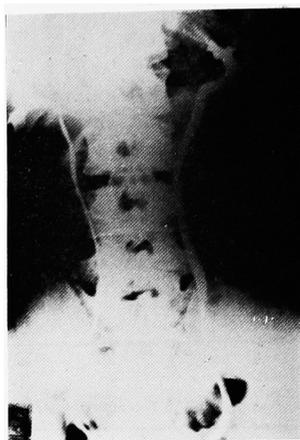


図1 逆行性腎盂レ線像, 60%ウログラフィン 20cc+ 静注用テラマイシン(Terravenoes) 1cc (約 84mg)



図2 尿道膀胱レ線像, 60%ウログラフィン 20cc+ TM 5mg/cc.

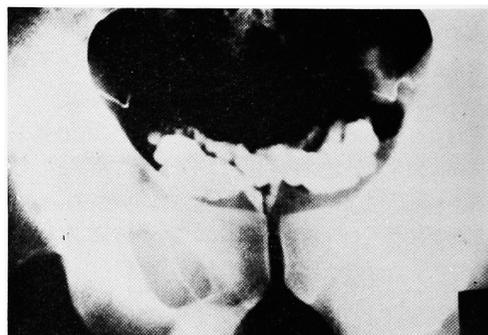
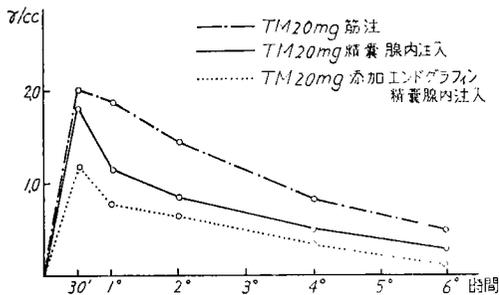


図3 精囊腺レ線像, エンドラグラフィン 10cc+ 筋注用テラマイシン 0.8cc (40mg).

4. 抗菌性物質混合造影剤の精囊腺内注入実験

抗菌性物質として筋注用テラマイシンを使用した。即ちエンドグラフィン 10cc に筋注用テラマイシン 0.8cc (40mg) (4mg/cc) を混合し、1 側に 2.5cc宛、計 5cc (TM 20mg) を精嚢腺内に注入；この際の血中濃度を測定した。対照として、筋注用テラマイシン 0.4cc (20mg) を筋注及び精嚢腺内注入をおこない、各々の血中濃度を比較検討した。血中濃度の測定は、鳥居・川上氏の重層注により、検定菌には枯草菌 PC₁ 219 株を使用した。成績は図 4 の如くである。

図 4 筋注用テラマイシン 0.4cc (20mg)
添加エンドグラフィン精嚢腺内注入時
の血中濃度



精嚢腺の吸収機能は、その發育状態その他によつてかなりの個体差がある。図 4 は夫々 3 例の平均値にもとづいて作製したが、血中濃度のピークはすべて 30 分後に認められた。TM 混合エンドグラフィンのそれは、他の 2 者より低値を示すが、30 分後平均値後徐々に下降し、6 時間後では 0.087/cc を示した。このことより抗菌性物質の組織内への滲透は十分に推測し得る。

著者らは、出血性精嚢腺炎を疑つた 6 例に、レ線学的診断と局所的治療を合せておこなう目的で上記の TM 混合造影剤を使用し、4 例に血精症の消失を認めた。はたしてかかる低い組織内濃度で、充分な抗菌力を期待し得るか否かは別として、抗菌性物質混合造影剤による精嚢腺撮影法は、今後更にその効果を検討するに値しよう。

V 総括及び考按

管腔性造影剤による尿路乃至精路のレ線撮影は、泌尿器科学的診断法の最も重要なものの 1 つである。この際、臨床医家にとつて、また被検者にとつても甚だ不快な副作用として、感染の問題があり、これは時として重大な結果を招来することは衆知の事実である。

最近における化学療法及び抗生物質の発達、かかる感染の危険性をいくぶんなりとも緩和させたが、なお充分ではない。

著者らは、造影剤に各種抗菌性物質を直接混合することにより、感染予防と 1 部では治療効果を期待すべく、実験的、臨床的に種々の角度より検討を試みた。

実際に、各種抗菌性物質を造影剤に直接混合するにあつては、諸種の難解な問題がある。まず抗菌性物質と造影剤の化学的適応性、混合によつて予測される抗菌力の減退、抗菌性物質の局所的使用による刺激性その他副作用の有無など、これらは十分に吟味されねばならない。

使用した管腔性造影剤は 60% ウログラフィン及びエンドグラフィンの 2 種である。また抗菌性物質としては、PC, SM, TM, Dimethoxyphenyl PC, CM, EM, KM, Sulfisomezol Na の 8 種を選び、他方かかる乾燥粉末剤のほかに、液剤型の筋注用及び静注用テラマイシンをとりあげ、実験に供した。

一般に管腔性造影剤は、高度の造影度を得るため沃度溶解量が多く、ために抗菌性物質混合により沈澱を生じ、臨床的使用に耐え難くなる欠点がある。沈澱物発生をもつて最大溶解量と決めた著者らの実験成績では、特に優れた溶解量を示した抗菌性物質はなく、略々同様の溶解度を示した。

また造影剤との混合による抗菌力の減退率では、何れも 10% 以内にとどまり、臨床的使用に際してさほどの支障はないものと考えられる。

抗菌性物質の局所的使用に際して懸念される刺激性については、逆行性腎盂撮影法を応用し、133 例について検索した。その結果、僅か 6 例に腎部疼痛を、1 例に軽度の血尿を認めたに過ぎない。これは対照としておこなつた造影剤単独使用例とほぼ同率の頻度で、抗菌性物質の局所刺激性は殆んどないものと考えてよい。また PC, Dimethoxyphenyl PC 使用例にアレルギー性生体反応は経験しなかつた。しかし過敏症を考慮して、PC 剤の使用は極めて嚴重な予備試験のもとにおこなわねばならぬのは当然である。

以上のことから、著者らが実験に供した各抗菌性物質は、何れも臨床的に造影剤と混合使用し得ることは明白となつた。ただ PC は上述の過敏症の問題、また尿路感染の過半を占める大腸菌に無効である点、臨床的应用にやや難点を感じるが、その他のものでは優劣を決め難い。ただ、混合に際して乾燥粉末剤を溶解する煩雑な手間を避ける意味では、液剤型に既製されたものがよく、この点注射用テラマイシンは甚だ有利であつた。また液体であるため造影剤との混合が容易で、かなり高い濃度にまで混合し得る利点がある。

主目的である抗菌性物質混合造影剤の感染予防効果については、かなり優秀な結果を得た。即ち無選択の 133 例に逆行性腎盂撮影法を応用し、施法後の感染発生の有無、また既に尿路感染の認められる症例ではその増悪の有無を観察した。その結果、対照としておこなつた造影剤単独使用群では 19% の感染率を示したのに反し、僅か 6% の低率を示したに過ぎない。また逆行性腎盂撮影後、とくに感染をきたし易い結石症、遊走腎など 74 例について同様の観察をおこなつたところ、この場合でも感染発生、増悪率は僅か 8.1% にとどまつた。

興味あることは、腎盂炎 14 例のうち 6 例が、混合性造影剤による逆行性腎盂撮影後に、症状の緩解或は治癒をみたことである。このことは本剤が単に感染予防のみでなく、治療面でもかなり有効なことを示唆するものである。例を TM 粉末にとると、造影剤との混合濃度は 50 mg/cc であり、逆行性腎盂撮影法の場合は 1 側腎盂への注入量は約 4~5cc で、TM の力価は 20~25mg に相当する。局所的使用の場合は、腎盂容量を考えあわせて、かかる濃度で感染予防を十分に期待し得るものと考えられる。

抗菌性物質混合造影剤の造影度の点については、逆行性腎盂、尿道膀胱及び精囊腺レ線像につき検討したが、対照と比して何らの異常を認めず、レ線診断学的価値は全く阻害されないことを確信した。

著者らはまた、抗菌性物質混合造影剤の精囊

腺内注入について、2~3 の実験をおこなつた。その結果、抗菌性物質の単独注入に比し血中濃度はやや低値を示すが、組織内浸透は充分に認められた。このことから出血性精囊腺炎患者 6 例に、レ線学的診断と局所的治療を併せおこなう目的で、TM 注射液（筋注用）混合エンドグラフィンによる精囊腺レ線撮影法を施行した。施法後 6 例中 4 例に血精症の消失をみたことは興味があり、本法は今後更にその効果を検討すべきであると考ええる。

以上、各種抗菌性物質の管腔性造影剤との混合に関する実験的及び臨床的成績の概略を述べた。本研究の目的は、管腔性造影剤による尿路乃至精路レ線撮影法に際して認められる感染の予防と 1 部は既感染症の局所的治療を試みたものである。その結果、感染予防効果は上述の如く極めて優秀な成績を示し、また局所的治療の点でも予期以上の成果を収め得た。

著者らと同様の試みは、新谷 (1956) が 20% ヨードナトリウムに 40u/cc の PC, 200rcc の SM を混じ、逆行性腎盂撮影法を施行し良好な成績を収め、また喜多 (1961) は PC, SM TC 及び DM (Dextromycin) につき基礎的、臨床的研究をおこなつた結果、DM が造影剤添加物質として最も好適であつたと結論し、その尿路感染予防効果について報告している。

また最近、Bloom ら (1956) は 2.5% Neomycin 添加造影剤 (Retrographin) による逆行性腎盂撮影法を施行し、感染例は全く認められなかつたと述べている。

著者らの使用した各種抗菌性物質では、その溶解度、局所刺戟性、造影度、感染予防効果、その他の点で、特に有意の差は認められず、PC 剤のみが過敏症及び抗菌スペクトルの点でやや難点を有するものと考えられる。しかし溶解混合する手間の煩雑さのないこと及び濃度を比較的自由に調整し得る点で、液剤型のものがやや有利であつた。

VI 結 論

- 1) 管腔性造影剤による尿路乃至精路撮影の 1 つの欠点である感染を防止する目的で、各種

抗菌性物質の造影剤との混合に関する研究をおこなった。

2) 造影剤は60%ウログラフィン及びエンドグラフィンの2種を使用した。

3) 抗菌性物質としては Penicillin, Streptomycin, Oxytetracycline, Dimethoxyphenyl PC, Chloramphenicol, Erythromycin, Kanamycin, Sulfisomezole Na 及び筋注用テラマイシン、静注用テラマイシン (Terravenoes) を使用した。

4) 各抗菌性物質の60%ウログラフィンに対する最大溶解量は、PC, SM は 200mg/cc Dimethoxyphenyl PC150mg/cc, Sulfisomezole Na 500mg/cc, TM, CM, EM, KM は各 10mg/cc であつた。

5) 混合による各抗菌性物質の抗菌力の減退率は、何れも10%以内であつた。

6) 抗菌性物質混合造影剤の局所刺激性は殆んど無いと考えられる。

7) 抗菌性物質混合について、レ線学的に造影度の低下。その他の障碍は全く認めなかつた。

8) 逆行性腎盂撮影法による感染予防効果では、無選択の133例中8例、6%、このうち特に感染を生じ易い74例では6例、8.1%に感染

発生或は増悪を認めたが、これは対照の19%に比し遙かに低率である。

9) 腎盂炎14例では、6例に本法施行後症状の緩解或は治癒が認められた。

10) 筋注用テラマイシン混合エンドグラフィンによる精嚢腺レ線撮影をおこない、出血性精嚢炎6例中4例に血精症の消失をみた。

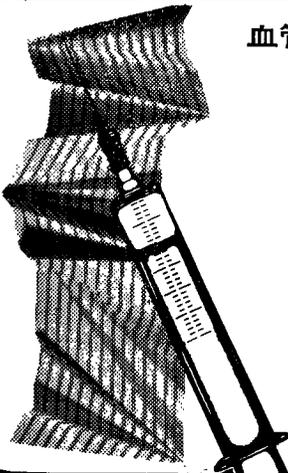
11) 以上の成績から、各抗菌性物質は造影剤と混合、臨床使用上その効果の点でとくに有意の差は認め得なかつた。

12) しかし溶解混合する煩雑さを避け、また比較的自由に溶解濃度を調整し得る点では、筋注用及び静注用テラマイシンがやや有利と考えられる。

(本論文の要旨は、第12回日本泌尿器科学会中部地方連合会において発表した。)

参 考 文 献

- 1) Bloom, J. & Richardson, J. F. : J. Urol., 81 : 332, 1959.
- 2) 喜多芳武 : 泌尿紀要, 7 : 346, 1961.
- 3) Richardson, J. F. & Rose, D. K. : J. Urol., 63 : 1113, 1950.
- 4) 新谷浩 : 泌尿紀要, 2 : 183, 1956 ; 3 : 301, 1956.



血管収縮作用をもち

作用持続時間の長い

新 局 所 麻 酔 剤

カルボカイン注

本剤はスウェーデン・ボフォース ノーベルクルート社提携品で、同社研究所に於て、12カ年の歳月を費して完成された新局所麻酔剤である。

【特長】 1. 本剤はそれ自体血管収縮作用をもつ。
 2. 作用発現が速かで且つ持続時間が長い。
 3. 急性毒性が少く忍容量が大で、組織を損傷しない。
 4. 麻酔成功率が極めて高い。

〔包装〕 0.5%, 1%, 2% 夫々20cc 100cc

製造 吉富製薬株式会社 販売 武田薬品工業株式会社

