

術後尿路内カテーテル留置例における SB-PC 大量 投与および SB-PC, DKB 併用投与による 尿路感染の予防的効果

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒田恭一教授）

勝	見	哲	郎
小	林	徹	治
内	藤	克	輔
黒	田	恭	一

PREVENTION OF URINARY TRACT INFECTIONS IN POSTOPERATIVE PATIENTS CARRYING INDWELLING CATHETER IN THE URINARY TRACT BY MASSIVE DOSES OF SB-PC AND BY CONCOMITANT USE OF SB-PC AND DKB

Tetsuro KATSUMI, Tetsuji KOBAYASHI, Katsusuke NAITO and Kyoichi KURODA

From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

Twenty-two postoperative patients carrying indwelling catheter in the lower urinary tract were treated with "massive doses" of sulbenicillin (SB-PC) and by concomitant administration of SB-PC and 3', 4'-dideoxykanamycin (DKB) for prevention of urinary tract infections.

The infections were prevented well in 9 out of the 15 cases given 10 g/day of SB-PC. The 7 cases which failed to respond to the preventative therapy were all those carrying the catheter for 7 days or longer.

Good prophylactic effect was recognized in all the 7 cases treated with concomitant administration of 4 g/day of SB-PC and 100 mg/day of DKB.

As side effect was noted a rise of transaminase value in 3 of the 15 cases given 10 g/day of SB-PC, which returned to normal value after discontinuation of medication.

Excretion pattern of SB-PC and DKB was also investigated. SB-PC was found to be rapidly excreted in the urine after administration, and duration of the effective SB-PC concentrations in the urine was also satisfactory when judged from the values measured for 6 hours. Urinary excretion of DKB was also good and clinically sufficient DKB concentrations were obtained.

Thus, it was found that urinary tract infections were successfully prevented by concomitant administration of SB-PC and DKB in postoperative patients carrying indwelling catheter, though the number of cases employed is as small as 7. It is, however, hard to think of prevention of urinary tract infections in patients carrying indwelling catheter ignoring care of the urinary tract and, therefore, it would be necessary to employ the sterile closed catheterization.

緒 言

われわれは先に術後尿路感染予防の目的で sulbenicillin (SB-PC: Lilacillin®) 4 g 投与をおこない、21例中14例 (66.7%) に予期された臨床効果が得られたが、7例 (33.3%) に術前よりあった尿路感染症の継続あるいは術後発生がみられ、そのうち6例 (85.5%) は尿路内カテーテル留置症例であり、尿路内カテーテル留置8例中6例 (75.0%) に術後尿路感染の発症がみられた¹⁾。そのため今回は術後カテーテル留置例における尿路感染発症の予防を目的として、SB-PC 単独大量投与および SB-PC と 3', 4'-dideoxykanamycin (以下 DKB と略す) 併用投与をおこなったので、その結果について報告する。

使用方法および成績

1) 対 象

対象となった症例は、膀胱腫瘍6例、前立腺肥大症6例、下部尿管結石症3例、その他7例の22例で、術後全例に尿路留置カテーテルあるいは膀胱瘻管が設置された。カテーテル留置期間は、最短2日から最長39日で平均7.8日で、全例術前および術後カテーテル抜去後4日目に検尿、尿培養、薬剤感受性試験、血液生化学的検査などが施行された。尿の細菌学的検査は本院中央検査部に依頼した。薬剤感受性試験は3濃度ディスク法でおこなわれた。なお全症例において術前に尿路感染は認められなかった。

2) 投与方法

SB-PC 単独大量投与群 (以下A群と略す) は、SB-PC 1回 5.0 g を1日2回点滴静注法で留置カテーテル抜去後4日目まで投与した。投与日数は1例を除き6日~14日であった (Fig. 1)。

SB-PC, DKB 併用投与群 (以下B群と略す) は、SB-PC 1回 2.0 g を生理的食塩水 20 ml に溶解し、1

A 群

SB-PC 単独大量投与群

投与方法

SB-PC 5 g 点滴静注 朝・夕 計 10 g

投与期間

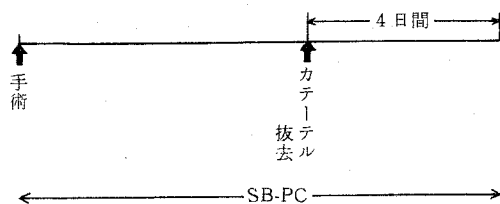


Fig. 1

日2回 one shot 静注投与をおこない、また DKB は 50 mg を朝、夕2回計 100 mg 筋注した。SB-PC の投与日数は7日~15日であった。また DKB はカテーテル抜去3日前より7日間投与した (Fig. 2)。

3) 効果判定

術後尿路感染症の予防を主目的としたため、術後に発熱、膿尿、尿培養における起炎菌、排尿痛、頻尿などの自覚症状のいずれかの出現をみたものは無効とする判定基準に従った。A群15例中術後尿中白血球数が強拡大1視野10個以上の無効例は6例 (40%) で4例に起炎菌が分離された。その内訳は *Klebsiella* 2例、*E. coli* 1例、*Pseudomonas* 1例で、SB-PC に対する感受性測定結果はすべて (-) であった。B群7例中術後尿中白血球数が強拡大1視野10個以上の症例はなかったが、1例に *Acinebactor* が検出された。しかしこれが起炎菌かどうかの判定は困難であり、今回は尿中白血球数の観点から有効と判定した (Fig. 3, 4)。

B 群

SB-PC, DKB 併用投与群

投与方法

SB-PC 2 g 静注 朝・夕 計 4 g

DKB 50 mg 筋注 朝・夕 計 100 mg

投与期間

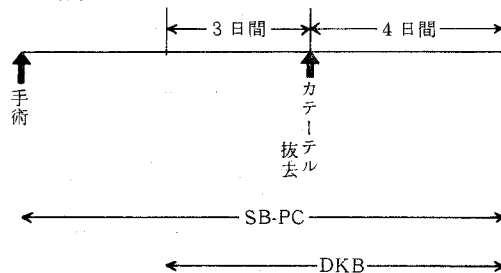


Fig. 2

A 群 (SB-PC 10 g 投与) 15例

全例 術前尿中白血球数 10以下 (強拡大)

留置期間	尿中白血球数	培 養
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 日	10以下 (強拡大)	
1	(-)	
2	(-)	
3	(-)	
4	(-)	
5	(-)	
6	(-)	
7	(+)	<i>Klebsiella</i>
8	(+)	<i>Klebsiella</i>
9	(-)	
10	(-)	
11	(-)	
12	(-)	
13	(-)	
14	(-)	
15	(+)	<i>E. coli</i>
39日	(+)	<i>Pseudomonas</i>

Fig. 3

4) 副作用

発疹、ショックなどのアレルギー症状は認められなかった。血液生化学的検査の変動は、A群、B群を通じて、尿素窒素、PSP 15分値について異常は認められなかったが、A群において3例にGOT、GPTの上昇が認められた。しかし、3例ともに投薬を中止することによりなんらの治療を施すことなく正常に復した。なお2例には輸血をおこなっているが、他の1例には輸血はおこなわれておらず、また2例はGOF気管内挿管麻酔、1例は腰椎麻酔であり、GOT、GPTの上昇と輸血、麻酔方法との関連はないようである (Fig. 5)。

B群 (SB-PC 4g
DKB 100mg 投与) 7例

全例 術前尿中白血球数 10以下 (強拡大)

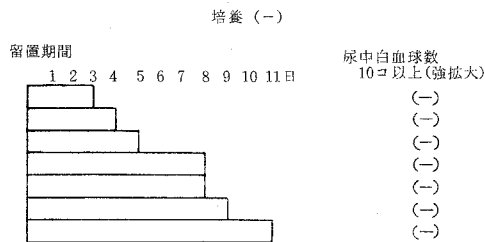


Fig. 4

副作用

A群 (SB-PC 10g 投与)

3例にトランスアミナーゼ値の高値

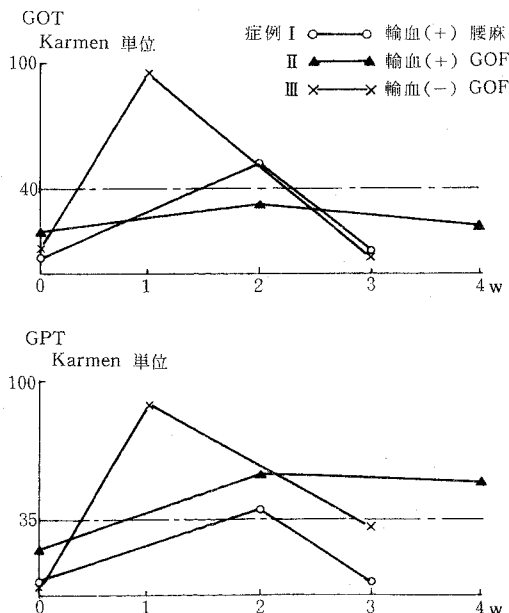


Fig. 5

5) 血中濃度および尿中濃度

A群において4例につきSB-PCの血中濃度、尿中濃度を測定した。測定はカップ法でおこない、検定菌として *Pseudomonas aeruginosa* を使用した。標準曲線は0.1Mリン酸緩衝液 (pH 7.0) を使用し、被検血清の希釈はSB-PC投与前血清で、被検尿の希釈は上記緩衝液でおこなった。血中濃度は本剤投与後それぞれ15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間後に測定し、尿中濃度は6時間後の尿中排泄量ならびに回収率を測定した。血中濃度は静注後15分が最高でPSP 15分値が正常である3例の平均は386.0 mcg/ml、30分269.6 mcg/ml、1時間146.1 mcg/mlで、その急速に減少し6時間で5.5 mcg/mlとなっている。また尿中濃度は6時間で平均6.3 mg/mlで尿中回収率は60%となっている。またPSP 15分値が11%の腎機能低下例では、最高は静注後15分で382.1 mcg/mlで腎機能正常例と差は認められないが、2時間でも159.5 mcg/mlと正常例の2倍の濃度が血中に認められ、尿中濃度も4時間で14.8 mg/mlと高く、回収率は39.6%であった。B群におけるSB-PCの血中濃度は最高が15分で286.7 mcg/ml、30分で201.2 mcg/ml、1時間で112.6 mcg/mlとなり、以後急速に減少して6時間では4.8 mcg/mlとなっている。また尿中濃度は6時間で1.2 mg/mlで回収率は60%であった。またDKBの血中濃度、尿中濃度の測定はアガーウェル法でおこない、検定菌として *Mycobacterium species* を使用した。DKB 50 mg 筋肉内注射後30分が最高で3.9 mcg/ml、1時間で3.7 mcg/ml、2時間では1.7 mcg/mlで、4時間では測定不能であった。尿中濃度は6時間で14.9 mcg/mlで回収率は30.9%であった (Fig. 6, 7; Table 1, 2)。

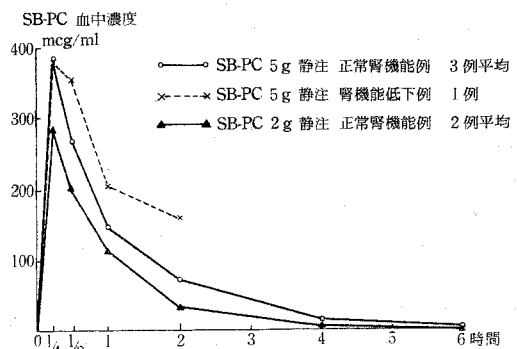


Fig. 6

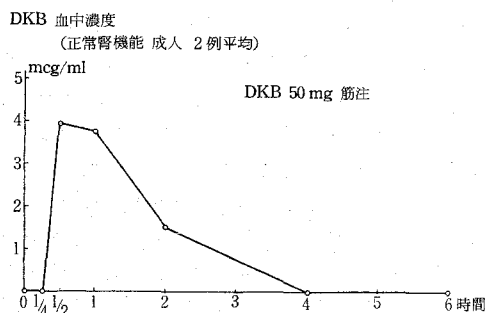


Fig. 7

Table 1. 尿中濃度および回収率
(注射後 6時間)

A群 SB-PC 5g 静注

	尿 中 濃 度	回 収 率
症 例 I	7.93 mg/ml	68.8%
II	4.60 mg/ml	64.5%
III	6.40 mg/ml	46.0%
IV	39.60 mg/ml	14.9%

(ただし、症例IVは、腎機能低下例 PSP 15分値)
11% 尿中回収率は注射後 4時間Table 2. 尿中濃度および回収率
(注射後 6時間)B群 SB-PC 2g 静注
DKB 50mg 筋注

	尿 中 濃 度	回 収 率
SB-PC 症例 I	1.06 mg/ml	40.4%
II	1.35 mg/ml	81.0%
DKB 症例 I	21.0 mcg/ml	41.0%
II	8.7 mcg/ml	20.9%

考 察

下部尿路手術においては、尿路内カテーテル留置により尿路感染は必発といってもよく、しかも術後膀胱洗浄などの処置をおこなうことにより、多剤耐性菌により院内感染をおこしやすいことは周知の事実である。上部尿路結石手術においても、スプリントカテーテルあるいは尿道留置カテーテルが設置される症例があり、われわれが先に報告したSB-PC 4g投与における上部尿路結石症の術後感染予防に対する使用経験においても、尿路内カテーテル留置例8例中6例(75%)の高率に尿路感染の発生が認められた。今回われわれは、留置カテーテル症例における尿路感染の発生を低下させる目的で、SB-PCの使用量を増加した場合の効果、

さらにSB-PCは*Klebsiella*や*Enterobacter*に対し一般的に耐性であるとの報告が多く、本剤投与による*Klebsiella*, *Enterobacter*などの弱毒菌尿路感染の発症は重症難治例が多いため、他剤との併用療法による効果をみる目的で、SB-PC大量投与およびSB-PC, DKB併用投与をおこなった。DKBの選択理由は、SB-PCがpenicillin系薬剤の一つとして細菌の細胞壁に対する作用を有することが予想されたのに対して、DKBはaminoglycoside系薬剤の一つとして細菌の代謝阻害作用があり、両者の併用が*in vitro*におけるCB-PCとGMとの併用時にみられるようなある種の協調効果²⁾をもたらすのではないかと考えられたためである。併用投与におけるSB-PCとDKBの使用量に関しては確立されたものがなく、われわれは前回報告したSB-PC 4g投与の使用成績と比較検討する目的でSB-PC 4g, DKB 100 mgの併用投与をおこなった。しかし今林³⁾は大量のCB-PCはGMの*in vitro*における抗菌力を抑制するという報告⁴⁾を参考にし、SB-PCは常用量の1/4, DKBは1/2量投与をおこなっているが、今後さらに検討される必要があろう。今回の使用成績は、A群では15例中9例(60%)、B群では7例全例に感染予防効果があり、SB-PC 4g投与例8例中2例(25%)と比較して明らかに好結果が得られた。しかし、SB-PC 10g投与例においても、*Klebsiella*に対しては期待されるような結果が得られず、また留置日数と尿路感染発生の関係を見ると、A群において7日間以上の留置例9例中6例(66.7%)に膿尿出現あるいは起炎菌が証明された事実は、われわれがおこなう下部尿路手術時における尿路内カテーテルの留置日数は7日~10日が多いことを考えると、投与量を増加することよりも他剤併用投与のほうが効果的である。しかし、今回われわれが選択したDKBは腎機能障害や聴力障害をきたすおそれのあることをじゅうぶんに考慮する必要があるため、われわれはDKB 100 mgを7日間(計700 mg)投与をおこない投与前後における聴力障害および腎機能障害を検討したが、副作用は認められなかった。新島⁵⁾も33例の感染症に対し、DKB 350~1100 mgの投与をおこなった症例で尿素窒素の軽度上昇が1例に認められた以外副作用は認められなかったと報告している。今林³⁾は、DKB 100 mg, SB-PC 1g併用投与により7例全例に有効であった結果を報告し、術前非感染例に対する術後尿路カテーテル設置による尿路感染の発症防止効果はSB-PC単独群、DKB併用投与群いずれにおいてもほぼ全例に認められたと報告している。なおかれらは留置カテーテル症例にはすべて無菌的閉鎖導尿法をおこなっており、

この効果が大きいことを示唆している。また三品ら⁶⁾は尿道留置カテーテル設置に伴う感染予防には *Pseudomonas*, *E. coli* および *Klebsiella* の三者に対する感受性を有する抗生物質使用の必要性を強調し, *Pseudomonas* に感受性の高い SB-PC と *E. coli*, *Klebsiella* に感受性の高い CET の併用療法が最も理想的で, SB-PC 10 g と CET 4 g の併用投与により 94.5% の有効率であったと報告している。尿路内カテーテル留置に伴う尿路感染の発生は、これを完全に防止することはなかなか困難であるが、無菌的閉鎖導尿法の施行と、SB-PC と CET,あるいは DKB との併用投与によりほぼ満足すべき結果が得られると考えられる。

最後に各薬剤の排泄動態について検討すると、SB-PC は A 群、B 群において投与後 6 時間の尿中濃度がそれぞれ 6.3 mg/ml, 1.2 mg/ml であり、中沢ら⁷⁾、新島ら⁸⁾の抗菌スペクトラムなどと考えあわせ臨床的にじゅうぶん有効な尿中排泄量と考えられ、DKB についても新島らの抗菌力の測定結果を参考にするとじゅうぶんな尿中排泄量と考えられる。なおかれらの 6 時間での回収率 71.4%, 59% と比較すると、われわれの尿中回収率はやや低い傾向がみられた。

結 語

術後の下部尿路内カテーテル留置症例 (22例) について、尿路感染予防の目的で SB-PC 大量投与と SB-PC, DKB 併用投与をおこない、次の結果を得た。

- 1) SB-PC 10 g 投与群では、15例中 9 例 (60%) に感染予防効果が得られた。なお無効例の 6 例はすべて留置期間が 7 日以上であった。
- 2) SB-PC 4 g と DKB 100 mg の併用投与群では、7 例すべてに感染予防効果が得られた。
- 3) 副作用として SB-PC 10 g 投与群 15例中 3 例に transaminase 値の上昇が認められたが、本剤投与中止により全例が正常に復した。

4) SB-PC, DKB 投与後の排泄動態について検討したが、SB-PC の尿中への排泄は速やかでかつ 6 時間までの測定において尿中有効濃度の持続時間も良好であった。DKB についても尿中排泄はよく臨床的にじゅうぶんな有効濃度が得られた。

以上、7 例の少数例ではあるが、SB-PC, DKB 併用投与により、術後カテーテル留置例の尿路感染の発症が 100% 抑えられた。しかしカテーテル留置時の尿路管理を無視した尿路感染予防は考えられず、無菌的閉鎖導尿法の採用も必要であると考えられる。

本論文の要旨は第 280 回日本泌尿器科学会北陸地方会 (1976 年 2 月 15 日) において発表した。

なお血中濃度および尿中濃度測定にご協力いただいた武田薬品医薬研究所に感謝する。

文 献

- 1) 勝見哲郎・中下英之助・金田泰雄・大川光央・黒田恭一・舟田 久：泌尿紀要, 21 : 675, 1975.
- 2) Sonne, M. and Jawetz, E.: Appl. Microbiol., 17: 893, 1969.
- 3) 今林健一・宍戸仙太郎：泌尿紀要, 19 : 707, 1973.
- 4) Mc Laughlin, J. E. and Reeves, D. S.: Lancet, 1: 261, 1971.
- 5) 新島端夫・近藤捷喜・天野正道：Chemotherapy, 22: 943, 1974.
- 6) 三品輝男・村田庄平・大江 宏・田中重喜・都田慶一・渡辺康介：泌尿紀要, 21 : 775, 1975.
- 7) 中澤昭三・和島 剛・井沢武年・津田三和・原良子：Chemotherapy 19: 867, 1971.
- 8) 新島端夫・荒木 徹・城仙泰一郎・近藤捷喜：Chemotherapy, 19: 1047, 1971.

(1976 年 4 月 27 日受付)