

脊損患者の尿路細菌とスルファメチゾール

関東労災病院泌尿器科

近 藤 賢

Urinary Infections in Traumatic Paraplegic
Patients and Sulfamethizol

Masaru KONDO, M. D.

From the Department of Urology, Kanto-Rohsai Hospital, Kawasaki, Kanagawa

ABSTRACT

One of the most important complications in the paraplegic patients is the persistent urinary tract infection. It is a type of nonspecific infection complicated with the urinary obstruction, and is very difficult to control even by the ample use of various chemotherapeutics.

In this paper the results of the clinical and bacteriological investigations on the microorganisms in urine and the effects of sulfamethizol are reported.

(1) In the case of renal insufficiency the high blood level of sulfamethizol is resulted from the delayed renal excretion.

(2) The microorganisms in the urine of 22 paraplegic patients are identified as *Escherichia*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas* and *Staphylococcus albus et aureus*.

(3) Their drug sensitivity tests by the disc method are carried out and only one is sensitive to sulfamethizol.

(4) About half of 11 cases infected by the sulfamethizol resistant organisms show the apparent clinical improvement by sulfamethizol administration. So it will be said that the administration of sulfamethizol to the urinary tract infection of the sulfamethizol resistant organisms cannot always be insignificant, clinically.

(5) The sensitivities to many drugs except sulfamethizol of microorganisms in the urine of the paraplegic patients show the unnegligible increase and/or decrease after the administration of sulfamethizol. It will be necessary to investigate such facts further.

I 緒 言

脊髄損傷には尿路の機能的乃至器質の通過障害が合併すると同時に尿路の感染症が殆んど必発する。それ故脊損患者の尿路感染症は尿路通過障害に合併した非特異性尿路感染症としての種々の特徴をもっている。大戦時の貴重な経験からえられた尿路管理の改善、又化学療法の発達により外傷直後における急性尿路感染症にも

とづく死亡は激減している。しかし回復慢性期における散発的な急性増悪期をとまなう慢性尿路感染症の治療は数多くの化学療法剤を自由に使用しうる現在においても非常にむづかしい。

われわれは脊損患者の尿路感染症研究の第1歩として脊損患者の尿中の細菌とスルファメチゾールとの関係を中心として検索を行なつた。その成績をまとめ、将来検索すべき問題点を明

らかにしようと努めてみた。

Ⅱ SMT の吸収排泄

Sulfamethylthiadiazole (Sulfamethizole, 以下 SMT と略す) は約20年前に発表せられ、欧米では広く尿路感染症の治療に使用されている。本邦においてはウロサイダルの名称で市販され、すでに数多くの基礎及び臨床の成績が報告されている。従つて SMT の抗菌力が他のサルファ剤にくらべてすぐれており、吸収排泄が早く、アセチル化率が低く、広範囲の pH で溶解し、副作用が少い等の一般的な特長については今更ぐりかえす必要はない。ただ特殊な場合として腎不全症例では SMT の血中濃度が上昇せぬという報告があるのでその点に関し腎不全の脊損患者 2 例に検査を行つてみた。

症例：NPN 87.5mg/dl, PSP 2 時間排泄値 8.5%, 排泄性腎盂撮影で造影剤注射後 15 分して造影剤の排泄を認めえない程度の腎不全である。

SMT 3g 1 回服用後の血中濃度及びアセチル化率は表 1 に示す。4g 1 回服用後の最高血中濃度は 2～4

表 1 SMT 3g 服用後の血中濃度

服用後時間 (時間)	血中濃度 (mg/dl)		アセチル化率 (%)
	総 量	遊 離 値	
2	1.93	1.85	4.1
4	15.70	15.38	2.0
6	15.94	14.71	7.7
12	13.25	11.27	14.9
24	9.15	6.62	27.6

時間で 6.4～12.3mg/dl, 5g 1 回服用後では 6.5～12.0 mg/dl, 何れの場合も服用 24 時間後には血中に SMT の存在は認められず、アセチル化率は 0～10% 程度と報告されている。表 1 の成績はそれらと比較すると、最高血中濃度は 15mg/dl 以上と極めて高く、服用後 6 時間まではアセチル化率は 10% 以下であるが、12 時間以後は 10% をはるかにこえており、24 時間後でも 9 mg/dl という大量の SMT が血中にみとめられ、そのアセチル化率は 30% 近いことが注目される。すなわち腎不全症例では SMT の吸収はよいが、排泄が悪いので血中濃度が長時間にわたり高くなったため、アセチル化率は 12 時間以上たつと 20～30% となるといえよう。

尿中濃度は服用後 18～24 時間の 80mg/dl が最高で

表 2 SMT 3g 服用後の尿中濃度及び排泄量

服用後時間 (時間)	尿中濃度 (mg/dl)		尿中排泄量 (mg)		アセチル化率 (%)
	総 量	遊離値	総 量	遊離値	
0～2	4.79	0	21.6	0	100
2～4	28.97	28.82	130.5	129.7	0.5
4～6	53.57	53.44	187.5	187.3	1.4
6～8	64.32	61.61	193.1	185.0	4.2
8～10	70.87	67.26	177.4	168.3	5.1
10～12	71.32	66.81	178.5	167.3	6.3
小 計			888.6 (29.6%)		
12～18	71.32	69.06	400.0	387.0	3.1
18～24	80.37	70.81	305.8	269.2	11.8
計			1,594.4 (53.1%)		

あり、尿中排泄量は服用後 12 時間で 0.89g (29.6%), 24 時間で 1.59g (53.1%) にすぎなかつた。アセチル化率は服用後 2 時間を除き 18 時間迄は 10% 以下であつたが、18～24 時間は 10% をこしている。この表 2 の成績と SMT 尿中排泄は投与後 4 時間で投与量の 43～72%, 10 時間で 84～97%, アセチル化率は 2～9% という報告を比較すると、腎不全患者の SMT 尿中排泄遅延は明らかである。服用後 2～18 時間における尿中 SMT のアセチル化率は 0.5～6.1% で、血中 SMT のアセチル化率より低い。又尿中最高濃度は 18～24 時の 80mg/dl で、5g 1 回投与時の尿中最高濃度 1.360～1.440mg/dl (Meads 1946) にくらべると非常に低い。

SMT 毎日 3g 4 分服を 7 日間つづけ、その第 4 日目における 0.75g 服用後 2, 4, 6, 8 時間の血中濃度は 18～21mg/dl という高値を示し、アセチル化率は 20% 以上であつた (表 3) SMT の血中のアセチ

表 3 SMT 毎日 3g 4 分服 3 日間連用後の血中濃度

0.75g 服用後時間 (時間)	血中濃度 (mg/dl)		アセチル化率 (%)
	総 量	遊 離 値	
2	21.20	16.66	21.4
4	20.35	15.48	23.9
6	18.04	13.58	24.7
8	17.96	13.22	26.4

ル化率は低いといわれているが、腎不全があり SMT の体内にとどまる時間が長びく場合には相当に高くなる。

更にもう一例の同程度の腎不全の脊損患者 (NPN 84.3mg/dl, PSP 2 時間排泄値 8.3%, 排泄性腎盂撮影で造影剤注射後 15 分にその排泄を認めず) について大略同一の検査を行なつた。SMT 3g 1 回服用後の尿中排泄量は 12 時間で 37.4%, 24 時間で 71.1%, 40 時間で 83.4% であり、尿中最高濃度は 109mg/dl で服用後 4~12 時間であつた。毎日 3g 連続投与時の血中濃度は 13~18mg/dl であり、アセチル化率は 16~21% であつた。

結局腎不全症例に SMT を投与すると血中濃度は長時間にわたり 10mg/dl 以上を保ち、24 時間を経過しても尿中には 50~70% しか排泄されず、血中に SMT が認められる。4 分服連続投与時の血中濃度も 10mg/dl 以上と高く、アセチル化率は 20% 前後で相当に高い。従つて腎不全患者に SMT を投与する時には吸収が悪くて血中濃度が上昇せぬことを必配する必要はなく、逆に腎よりの排泄が悪いために血中濃度が長時間上昇することに注意をはらうべきである。

Ⅲ 尿中細菌の耐性及び同定検査

細菌学的検査の大略を表 4 に示す まず患者より無

菌的に採取した尿を毎分 2,000 回 15 分間遠心沈澱し、その沈澱を塗抹染色した。検鏡上細菌陽性の時には沈澱を培地上に 1~2 滴おとしてコンラージ法で平等に塗抹した。その上に各種濃度のディスクをおき軽く抑

表 4 細菌学的検査

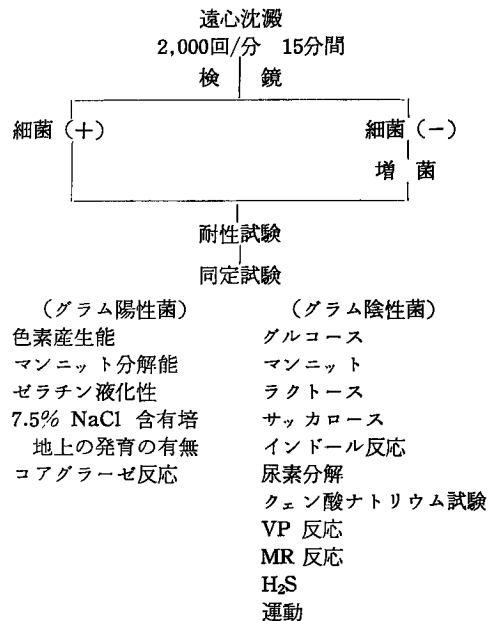


表 5 腸内細菌分類表

Kauffman 1959

Tribes	Genera	Type-Species
I Salmonelleae	Salmonella	Salmonella cholerae
	Arizona	Arizona
II Escherichiae	Escherichia	Escherichia coli
	Shigella	Shigella dysenteriae
III Klebsielleae	Citrobacter	Citrobacter freundii
	Klebsiella	Klebsiella Pneumoniae
	Cloaca	Cloaca
	Hafnia	Hafnia
	Erwinia	Erwinia
	Serratia	Serratia
IV Proteae	Proteus	Proteus hauseri
	Morganella	Morganella
	Rettgerella	Rettgerella
	Providencia	Providencia

えつける様にして 37°C 約24時間培養する直接法を行った。検鏡上細菌が陰性の場合には増菌培養による間接法を行なった。感受性ディスクは主として栄研ディスクを用い、SMT は昭和ディスクを用いた。

使用した培地は増菌用に Brain Heart infusion Broth (Difco), 分離及び耐性検査用には10% Blood 加Heart infusion agar 及び Muller Hintonである。

同定検査としてまず10% Blood 加 Heart infusion agar上のコロニーの形態学的観察及びグラム染色性検査を行ない、ついでで確認培地としてStaphylococcus No

110 Medium, Kligler Iron agar, Sucrose Mannite agar, Simmon's Citrate agar, 尿素, SIM, ブドウ糖、リン酸ペプトン及びペプトンを用いて表4にあげた生化学的性状の検査を行ない、属までの決定を行なった。

腸内細菌の分類は Kauffman 1959 の分類にもとづいて行なった (表5) そうして Escherichia, Citrobacter, Klebsiella, Proteus 及 Providencia の5種を分離同定した。

脊損患者22例の尿中細菌の同定及び SMT 感受性検査

表6 脊損患者尿中より分離した菌株及び Sulfamethizole 感受性

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	分離 株数
Escherichia							+	+	+								+				+		6
Citrobacter					+	+																	2
Klebsiella																			+				1
Proteus	+			+						+	+			+	+	+				+	+		9
Providencia																							
所属不明桿菌																		+					1
Pseudomonas		+																					1
Staph. albus				+	+		+	+		+	+			+	+	+			+	+			11
Staph. aureus					+							+	+	+	+		+	+					7
SMT 感受性	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1

査を行なった (表6) 桿菌のみ6例、球菌のみ2例、桿菌及び球菌の混合14例であった。桿菌としては Proteus 9回, Escherichia 6回, Citrobacter 2回, Klebsiella, Pseudomonas, 所属不明桿菌各1回であり、球菌としては Staphylococcus albus 11回, aureus 7回である。

直接法による感受性ディスクの判定では SMT に感受性のあったのは22例中1例のみであった。

IV 臨床所見

脊損患者の尿中細菌で SMT に感受性を示すものが非常にすくないので、それらの尿路感染症の治療に SMT を用いることは殆んど無意味と思われた。ところが SMT の血中及び尿中濃度測定のために SMT 3g/日7日間の投与を行なった2症例の SMT 投与直前と直後における尿所見を比較した結果 (表7), 2例ともに尿中白血球の検鏡上の減少がみとめられた。こ

れは炎症の消退を示すものと考えられ、症例Ⅰは SMT 感受性 (+) であり当然のことといえるが、症例Ⅱは SMT 感受性 (-) であるにもかかわらず SMT 投与で炎症が減退したことになる。そこで SMT 耐性菌尿路感染症11例に SMT 3g/日5~20日間の投与を試み、1症例につき最低2回の細菌学的検査を行なった。

急性腎盂腎炎によると考えられる有熱患者6例中3例は下熱し、尿中白血球は11例中7例で減少し、尿中細菌が検鏡上減少乃至消失したのは11例中4例である (表8) 耐性菌尿路感染症に耐性薬剤を投与して下熱したからといって、その薬剤が有効であったと考えるのは早計であろう。しかし尿中白血球が減少し、尿中細菌が検鏡上減少乃至消失する場合、投与した薬剤はたとえ検査上耐性薬剤で投与は無意味と考えられても、臨床的には有効であるという以外はないのではなかろうか。この点を臨床例につき更に詳しく検討してみる。

表7 Sulfamethizole 3g/日7日間投与前後の尿所見の比較

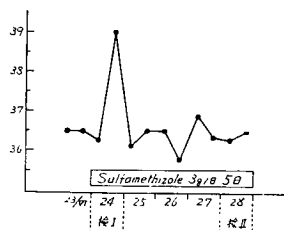
	尿中白血球数	檢 鏡	感 受 性								菌 株
			Pe	Sm	Cm	Tm	Em	SIX	SMT		
症例Ⅰ	++/IF	G (－) 桿(＋)	－	－	－	++	－	－	＋	Pseudomonas	
	8~10/IF	G (－) 桿(卅)	－	卅	－	＋	－	－	＋	Pseudomonas	
症例Ⅱ	++/IF	G (－) 桿(++)	－	＋	－	－	－	－	－	Proteus	
	+ /IF	G (－) 桿(卅)	－	－	－	－	－	－	－	Proteus	

表8 Sulfamethizole 3g/日5~20日間投与の臨床的効果

発 熱 (6例)			尿 中 白 血 球			尿中細菌数 (検鏡による判定)		
下熱効果 充分	“ 不十分	“ なし	減 少	不 変	増 加	減 少 (消失)	不 変	増 加
3	3	0	7	3	1	4	6	1

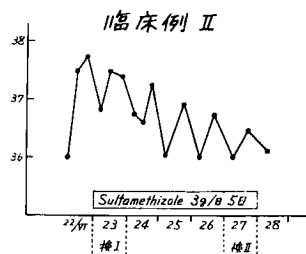
臨床例Ⅰ：急性腎盂腎炎によると思われる 39°C の発熱患者に SMT 毎日 3g 5 日間の投与を行なった。発熱は1日のみで、あとは平熱となった。投与直前の検査によれば尿中白血球は ++/IF、尿中細菌は検鏡上 Gram (-) 桿菌 (卅)、Escherichia であり、ペニシリン Pe (+)、エリスロマイシン Em (卅) の感受性を示すほかはストレプトマイシン Sm、クロラムフェニコール Cm、テトラサイクリン Tm、スルファイソキサゾール SIX、SMT に耐性であった。投与4日後の検査では尿中白血球は 10~20/IF と減少し、検鏡上細菌は陰性となり、増菌培養により Escherichia を分離した。薬剤感受性は Em (++) のみでそれ以外の6剤にはすべて耐性であった。

臨床例Ⅰ



尿中白血球	検 鏡	感 受 性								分離菌株
		Pe	Sm	Cm	Tm	Em	SIX	SMT		
検Ⅰ	++/IF	G(-) 桿(卅)	+	-	-	卅	-	-	-	Escherichia
検Ⅱ	10~20/IF	(-)	-	-	-	卅	-	-	-	Escherichia

臨床例Ⅱ：37.8°Cに発熱、採尿後 STM 毎日 3g 5 日間の投与を行ない、平熱となった。投与前には尿中白血球は少数/1F、検鏡上 Gram (-) 桿菌 (卅)、



尿中白血球	検 鏡	Pe	Sm	Cm	Tm	Em	SIX	SMT	分離菌株
検Ⅰ	+/IF	G(-) 桿(卅)	-	-	-	-	-	-	Proteus
検Ⅱ	10~15/IF	G(-) 桿(卅)	+	-	-	卅	-	-	Staph aureus
									Proteus

Gram (+) 球菌 (++)、Proteus と Staphylococcus aureus とを分離し、7 剤すべてに耐性であった。4 日の投与後には白血球は 10~15/1~2F とやや増加し、検鏡上球菌は認めえず、Gram (-) 桿菌少数をみると、Proteus のみ分離した。そうしてその菌は Pe (+)、Tm (卅) の感受性を示した。

SMT 耐性菌尿路感染症に SMT を投与して下熱効果はⅠ、Ⅱともにあり、尿中白血球はⅠでは減少、Ⅱではやや増加、尿中細菌はⅠでは検鏡上消失、Ⅱでは桿菌の著明な減少、球菌の消失がみとめられた。このような結果をきたす作用機序に関しては今後の検索をまつ以外はないが、臨床的にはデイスコ法による耐性検査の結果のいかんにかかわらず SMT 投与を行なうことは無意味でないといえよう。

V 細菌の種類と薬剤感受性の変動

SMT 耐性菌尿路感染症に SMT を投与し、その前

後の尿中細菌の種類及び薬剤感受性を比較すると相当の変動がみられることがある。前項の臨床例Ⅰでは細菌の種類は同一であるが、耐性が増加している。臨床例Ⅱでは桿菌は同じであるが球菌は消失し、新しい感受性獲得（耐性喪失）がみられている。

SMT 投与を行なった11例につき細菌の種類と薬剤感受性との変動の有無の関係をまとめてみた(表9)。

表9 細菌の種類及び薬剤感受性の変動

	同 一	桿菌同一 球菌変化	桿菌変化 球菌変化
感 受 性 同 一	0	3	0
感 受 性 変 化	4	2	2
感受性 獲 得	1	2	1
獲得及び喪失	1	0	1
喪 失	2	0	0

細菌の種類同一の4例中感受性同一はなく、4例とも変化している。桿菌同一で球菌の変化した5例中感受性同一は3例、変化したのは2例である。桿菌も球菌も変化した2例中感受性同一はなく、2例とも変化している。

感受性の変動は11例中8例にみられ、新しい感受性獲得（耐性喪失）は4例、感受性獲得と喪失が同時にみられたのは2例、感受性喪失（耐性獲得）は2例である。

以上の様なすくない症例の成績から断定的なことはいいにくい、脊損患者の尿中 SMT 耐性菌は SMT 投与により、その種類が相当の頻度で変り、又 SMT 以外の薬剤に対する感受性も相当の頻度で変る。しかもその感受性の変動は耐性獲得より、耐性喪失の傾向の方が強いようであるとはいえよう。

細菌の種類が同一というのは属までが同一ということで、それ以上のことは意味していない この程度の同定検査でも認めうる細菌の種類の変動が脊損患者の尿路でおきていることは明らかである。かかる尿中細菌の種類の変動が何を意味するか。SMT 投与時にみられる特異なものか、他の薬剤投与時にもみられるか、或は薬剤投与と必ずしも関係ないものであるか等については今後検索をすすめる必要がある。

新しい感受性の獲得が相当数みられたが、これは直接法で行ったディスク法による判定にもとづいたものである。細菌学的に厳密にいうならばこうした事は

認められず、又ディスク法による耐性判定は信頼しえぬという意見もあろう。しかし現在のところ臨床的にはディスク法の判定以外には化学療法剤の適当な撰択基準がない。それ故ディスク法で感受性の獲得（耐性喪失）が認められ、脊損患者の尿中細菌ではそれが決して稀れてないことは臨床的に非常に意味がある。それと同時に今迄に余り指摘されたことのないディスク法でみとめられる耐性喪失が何を意味しているか、SMT 投与が耐性喪失を促進する要因であるのか、多剤耐性の尿中細菌の耐性を計画的に喪失させることが可能であるか、もし可能ならば如何なる方法があるのか等の種々の問題がでてくる。これらに関する研究は多剤耐性の細菌による尿路感染症に悩まされている脊損患者の治療上重要なだけでなく、全般的な尿路感染症、又化学療法についても意義深いものとなる可能性をもっている。

Ⅶ 結 語

(1) 腎不全症例における SMT の吸収排泄を2例において検査し、排泄遅延により血中濃度がきわめて高くなる結果をえた。

(2) 脊損患者尿中の細菌の耐性検査及び同定検査を行なった。

(3) 22例中 SMT に感受性のあるのは1例のみであつた。

(4) 脊損患者11例に SMT を投与した。全例とも尿中細菌は SMT 耐性であつたにかかわらず、半数以上の症例で SMT 投与は臨床的にその尿路感染症に有効であつた。従つて脊損患者の尿路感染症に対して耐性検査の結果のいかによらず SMT を投与することは無意味でない。

(5) SMT 耐性菌尿路感染症に SMT を投与すると尿中細菌の種類及び SMT 以外の薬剤感受性が相当頻度に変動する。

(6) 耐性菌尿路感染症に耐性薬剤を投与して有効な理由、尿中細菌の種類の変動の意義、薬剤感受性を判定するディスク法の限界、耐性喪失の臨床的意義等についての検索を進めることが大切である。

(本稿の要旨は昭和35年7月札幌における第8回日本化学療法学会総会で発表した。

本研究に使用した SMT はエーザイ株式会社の提供によるものであり、SMT の血中及び尿中の定量は同

社研究所の協力によるものである。

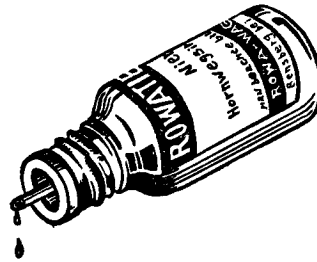
関東労災病院整形外科医員各位、看護婦諸嬢及び臨床検査科各位の協力を感謝する。）

参考文献

- 1) Goodhope : J. Urol., 72 : 552, 1954.
- 2) 岩崎・荒井 : 日泌尿会誌, 48 : 766, 1957.
- 3) 近藤等 : 泌尿紀要, 4 : 46, 1958.
- 4) Meads & Finland : J. Lab. Clin. Med., 31 : 900, 1946.
- 5) 田辺・佐々木 : 臨床皮泌, 12 : 135, 1958.

胆石・腎石

内服による
根本療法剤



包装 10cc 滴瓶入

【文献進呈】

ロウコール・ロウチン



輸入発売元 扶桑薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2丁目50



製造元 ロウ・ワグナー社
西ドイツ・ベンスベルグ市

除蛋白膠腫エキへ

(略称デプロ)

新鎮痛 鎮痙剤

デプロパネックス

平滑筋の急性攣縮の際の鎮痙・鎮痛に……

効果確実 — 速効性 — 副作用なく — 無痛

腎臓及尿路結石、膀胱鏡・尿路カテーテル挿入時等に伴う疼痛、初老期の循環障害に起因する諸疾病、血管収縮性血行障害による組織の栄養障害に起因する諸疾病、その他下肢潰瘍、凍皮症、胃及十二指腸潰瘍、メニエール氏病等。

1バイアル 10cc 1,450円 (文献進呈)



第一製薬
東京日本橋