

泌尿器科領域における静注用クロタオンの治験

京都府立医科大学泌尿器科学教室（主任：小田完五教授）

三	品	輝	男
藤	村		伸
村	田	庄	平
大	山	朝	弘
村	上		剛
山	田	要	助
保	井	明	泰
大	江		宏

CLINICAL EXPERIENCES WITH INTRAVENOUS USE
OF “CHLOTAON” IN UROLOGICAL DISEASESTeruo MISHINA, Shin FUJIMURA, Shohei MURATA, Chōkō ŌYAMA,
Tsuyoshi MURAKAMI, Yōsuke YAMADA, Akihiro YASUI and Hiroshi Ooe*From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Chairman: Prof. K. Oda, M. D.)*

“Chlotaon”, each vial containing 333 mg of chloramphenicol and 167 mg oleandomycin, was administered intravenously to 28 operated patients for prophylaxis of postoperative infection and to 11 patients with urinary tract infection.

The inhibition of postoperative infection was achieved in 25 out of 28 patients (89.3%). In cases of urinary tract infection, definite improvement of symptoms and urinary findings were observed in 10 out of 20 patients (50%), including 9 operative cases who had urinary tract infection preoperatively. The less effectiveness of the drug in this group of urinary tract infection might be due to the fact that a half of bacteria had resistance to these antibiotics. However, our clinical experience indicated that a better effectiveness is presented when this antibiotic is used according to the results of sensitivity test. Based on these results, it is supposed that “Chlotaon” of intravenous use is one of the excellent antibiotics in urologic practice.

No noticeable side effect was encountered in all patients administered.

はじめに

泌尿器科領域の手術においては、他科領域における観血的手術時の制約のほか、当然のことながら術創の多くが尿路、ときに腸管と関係しており、腸管からの感染はもちろん、手術を必要とするような症例にあっては、しばしば尿路感染を伴っているため、術後感染予防はきわ

めて困難とされてきた。抗生物質の出現は尿路に加えられた術後の感染に対しても革命的であったが、さらに新しい問題を提示している。すなわち、抗生物質の乱用により、耐性菌の出現、菌交代現象、さらに腎毒性およびアナフィラキシーなどの問題は決して見のがせないことからである。

このような隘路に対する対策のひとつとし

て、2種類の抗生物質を配合した合剤が出現した。Cathocycline (Tetracycline+Novovio-cine), Kanaphenicol (Kanamycin+Chloramphenicol), Kanacillin (Kanamycin+Penicillin), および Chlotaon (Chloramphenicol+Triacetyloleandomycin) などはその1例で、Chlotaon 錠は諸家の報告により明らかなとおり、広範囲の病原菌に対し抗菌力を示す優秀な抗生物質の合剤である。一般に術後の薬剤投与形式として、内服よりも非経口的投与がいろいろな点ですぐれているため、本錠剤の出現当時から注射形式の製品の出現が望まれていたが、最近コハク酸クロラムフェニコールナトリウム(クロラムフェニコールとして333mg力価)と磷酸オレアンドマイシン(オレアンドマイシンとして167mg力価)を1バイアル中におさめた静注用クロタオンが完成した。今回三共株式会社より、本品の提供をうけ、術後感染予防および尿路感染症治療の目的に試用したので、その臨床治験成績を報告する。

治 験 方 法

1. 対象：1967年11月より1968年2月までの当科入院患者中より無差別的に、第Ⅰ群 非感染尿路に加えられた手術症例6例、第Ⅱ群 感染尿路に加えられた手術症例15例、第Ⅲ群 小手術症例7例、第Ⅳ群 尿路感染症症例11例、計39例を選び、本剤の効果を検討した。

2. 投与方法：原則として術後3日間は朝夕(12時間ごと)1バイアルあて点滴補液中に加え、その後は朝夕同一量を単独に静注した。また尿路感染症患者の治

療および小手術患者の感染予防目的には、症例によっては朝夕1/2バイアルあて、あるいは朝夕2バイアルあての投与を行なったものもあるが、一般には朝夕1バイアルあて静注を行なった。投与日数は、最短3日、最長35日で平均9.2日であった。

3. 効果判定：第Ⅰ、第Ⅱ、第Ⅲ群の術創感染予防効果の判定は、創の1次治癒をもってし、術後1週以内の解熱および血中白血球数の術後1週以内の正常化を参考に、一時的瘻孔の形成をみた症例でも、その原因が明らかに術後管理が適当でなかったと考えられ、創に菌の認められないものは有効とし、他を無効とした。

第Ⅳ群ではa) 解熱、b) 血中白血球数の正常化、c) 尿所見の改善、d) 自覚症の改善の4条件がそろったものをもって有効とし、他を無効とした。

4. 副作用：本剤投与前後のHt、血液像、BUN、血清クレアチニン、Na、K、Cl測定および各種肝機能検査を施行するとともに、静注時の患者の訴えをも参考として、副作用の有無を調べた。

臨 床 成 績

静注用クロタオン試用成績を既述のごとく、第Ⅰ群 非感染尿路に加えられた手術症例、第Ⅱ群 感染尿路に加えられた手術症例、第Ⅲ群 小手術症例および第Ⅳ群 尿路感染症症例に分けて、それぞれTable 1, Table 2, Table 3, Table 4に示した。

第Ⅰ群では6例全例に術後感染予防効果を認めることができた。

第Ⅱ群では15例中12例に予防効果があり、3例には予防効果がみられなかった。

15例中菌は証明されていないが、いちおう本群に入れ

Table 1 第Ⅰ群 非感染尿路に加えられた手術症例

No	年齢	性	術 名	病 名	投 与 法 (バイアル ×回×日)	術後1週目の所見						効果	副作用	備 考
						術創	体温	血中 白血 球数	尿中細菌 前 後	尿 白血 球 前 後	中 球			
1	48	♂	左腎摘出術	左腎囊腫	2×2×7	一次 治癒	平熱	正常	-	-	-	+	-	
2	44	♀	左腎摘出術	左尿管結石	1×2×7	"	"	"	-	-	-	+	-	
3	7	♂	左腎部分切除術 および左尿管切石術	左腎結石と 左尿管結石	1×2×10	"	"	"	-	-	-	+	-	
4	48	♂	左尿管切石術	左尿管結石	1×2×11	"	"	"	-	-	-	+	-	
5	22	♂	右尿管切石術	右尿管結石	1×2×9	"	"	"	-	-	-	+	-	
6	39	♀	膀胱頸部吊上術	急性尿失禁	1×2×9	"	"	"	-	-	-	+	-	カテー テル留置

* 1バイアル中 CP 333 mg, OM 167 mg を含む。

Table 2 第Ⅱ群 感染尿路に加えられた手術症例

No.	年 令	性	術 名	病 名	投 与 法 (バイアル ×回×日)	術 後 1 週 目 の 所 見										効 果	副作用	備 考
						術 創	体 温	血中 白血 球数	尿 中 細 菌				尿中白血球					
									菌 種	感 受 性		前	後	前	後			
										C P	O M							
7	32	♂	左 腎 摘 出 術	左 腎 鑄 型 結 石	1×2× 8	一次 治癒	平熱	正常	陰 性			—	—	+	—	+	—	
8	48	♀	左 腎 摘 出 術	左 膿 腎 症	1×2×14	〃	〃	〃	〃			—	—	+	—	+	—	
9	19	♂	右 腎 摘 出 術	右 腎 結 核	1×2× 8	〃	〃	〃	〃			—	—	+	—	+	—	
10	34	♂	右腎部分切除術	右 腎 結 石	2×2× 7	〃	〃	〃	〃			—	—	+	—	+	—	
11	30	♂	左腎盂成形術	両 腎 結 核	1×2×35	〃	〃	〃	〃			—	—	+	±	+	—	
12	34	♂	右尿管切石術	右 尿 管 結 石	1×2× 7	〃	〃	〃	E. coli	+	—	+	—	+	—	+(+)	—	カテー テル留置
13	32	♀	ボアリ氏手術	右 尿 管 膿 瘍	1×2×20	尿瘻 形成	〃	〃	E. coli	+	—	+	—	卅	+	+(+)	—	
14	67	♂	膀胱高位切開	膀 胱 結 石	1×2×10	〃	〃	〃	E. coli	+	—	卅	卅	卅	卅	—(—)	—	
15	39	♀	膀胱高位切開	膀胱頸部閉塞	1×2× 8	一次 治癒	〃	〃	E. coli	—	—	+	—	卅	+	+(+)	—	
16	67	♂	膀胱部分切除術	膀 胱 腫 瘍	1×2× 8	〃	〃	〃	E. coli	—	—	卅	卅	卅	卅	+ (—)	—	
17	23	♂	膀胱高位切開 尿道成形術	尿 道 狹 窄	2×2×11	〃	〃	〃	陰 性					卅	±	+	—	〃
18	74	♂	前立腺摘出術	前立腺肥大症	1×2×10	〃	〃	〃	E. coli	+	—	卅	—	卅	卅	+(+)	—	〃
19	73	♂	前立腺摘出術	前立腺肥大症	1×2× 7	尿瘻 形成	高熱	増加	E. coli	—	—	卅	卅	卅	卅	—(—)	—	〃
20	68	♂	前立腺摘出術	前立腺肥大症	1×2×21	〃	平熱	正常	E. coli	—	—	卅	卅	卅	卅	—(—)	—	〃
21	77	♂	前立腺摘出術	前立腺肥大症	1×2×12	一次 治癒	〃	〃	E. coli	—	—	卅	卅	卅	卅	+ (—)	—	〃

* () 内は尿路感染症としての治療効果

三品ほか：泌尿器科領域における静注用クロタオソンの治療

Table 3 第Ⅲ群 小手術症例

No	年 令	性	術 名	病 名	投 与 法 (バイアル ×回×日)	術後1週目の所見			効 果	副作用	備 考
						術 創	体 温	血 中 白血球 数			
22	6	♂	左睪丸固定術	左潜伏睪丸	1/2×2×9	一次 治癒	平熱	正常	+	-	
23	57	♂	左除睪術	左副睪丸炎及 び左陰嚢水腫	1×2×6	"	"	"	+	-	
24	76	♂	前立腺試切	前立腺癌	1×2×7	"	"	"	+	-	
25	68	♂	前立腺試切	前立腺肥大症	1×2×4	"	"	"	+	-	
26	48	♂	腎動脈撮影	左腎嚢腫	1×2×7	"	"	"	+	-	{セルデイン ガー氏法 セルデイン ガー氏法 経皮的腎盂 撮影
27	32	♀	腎動脈撮影	右水腎症	1×2×5	"	"	"	+	-	
28	34	♂	腎穿刺	右水腎症	1×2×6	"	"	"	+	-	

であるもの6例があり、いずれも創は1次的に治癒している。他の例は *E. coli* を証明しており、CP 感受性菌4例中3例有効、CP 耐性菌5例中3例有効であった。

第Ⅲ群では7例全例に術後感染の兆はなく、予防効果があった。

第Ⅳ群 尿路感染症治療の目的にのみ試用された症例は11例であるが、術後感染予防の目的で使用された症例においても術前すでに尿路感染があり、これら症例は感染予防効果と同時に治療効果を判定する材料を提供するものである。第Ⅱ群中の菌の証明された9例がこれに相当する。これと第Ⅳ群とを合わせると20例で、その成績は有効10例、無効10例となる。同定された菌は *E. coli* 19株、*Staphylococcus aureus* 1株である。*E. coli* について CP に感受性のあるものは10例 (52.6%)、OM に感受性のあるものは0例 (0%) であり、*Staph. aur.* の1例は CP および OM に感受性があった。感受性と効果との関係を見ると、*E. coli* について CP 感受性菌10例中7例 (70%) 有効、CP 耐性菌 9例中 2例 (22.2%) 有効であり、CP、OM ともに感受性であった1例の *Staph. aur.* については有効であった。

考 按

Chloramphenicol (DH-Threo-1-nitrophenyl-2-dichloroacetamido-1,3-propanediol) は Burkholder and Ehrlich (1947) らにより *Streptomyces venezuelae* から発見された広範囲の抗菌スペクトラムをもつ抗生物質で、周知のごとくグラム陽性菌、グラム陰性菌、ある種のリケッチアやウイルス等に対し有効であるが、ただ

副作用として造血組織に対する毒性があげられている。一方 Oleandomycin は Macrolide 系抗生物質で、Sobin ら (1954) により *Streptomyces antibioticus* から分離され、グラム陽性菌、一部のグラム陰性菌に有効である。特に OM は耐性菌に有効である。

この両者の合剤はすでに諸家の報告のごとく、相乗作用が認められており、きわめて広範囲の抗菌スペクトラムを有し、術創感染で耐性菌の問題になっている今日の化学療法に即した合剤と考えられる。しかもこの合剤は、アナフィラキシー、腎毒性といった副作用も全くなき、手軽に使用しうる抗生物質である。ただ造血組織への毒性の問題が残されているが、これも今回三共株式会社より提供をうけた静注用クロタオンは、1バイアル中 CP 333 mg, OM 167mg を含有しており、従来 CP 単独使用では、1日 CP 1g 投与の必要があったが、本剤だと1日2バイアル投与として CP 1日 666mg に減量できる。

さて手術創の感染源として患者および術者の皮膚常在菌、感染病巣菌、落下菌、手術器具および材料の汚染などがあげられ、中でも菌、とくに耐性菌に高い関心が払われている。児島 (1956) は10%ヨードチンキによる手術野の皮膚消毒後なお46.4%に菌 (18.8%に病原性菌) の残存を認め、手術終了時になると63%に菌 (35%に病原性菌) が証明されたと述べている。また感染尿路に加えられる手術において

Table 4 第IV群尿路感染症症例

No.	年 令	性	病 名	投 与 法 (バイアル ×回×日)	治 療 後 の 所 見								効 果	副作用				
					体温	血 中 白 血 球 数	菌 種	尿 中 細 菌		尿 中 白 血 球		自 覚 症						
								感 受 性 C P O M	前 後	前 後	前 後	前 後						
12 ~ 16 18 ~ 21			Table 2 参照															
29	47	♀	急性 腎 盂 腎 炎	両尿管皮膚瘻	1×3× 6	微熱	増加	E. coli	+	—	卅	卅	卅	卅	+	+	—	—
30	57	♂		両尿管皮膚瘻	1×2× 6	平熱	正常	E. coli	—	—	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—
31	10	♀		V. U. R.	1×2× 7	〃	〃	E. coli	+	—	卅	—	卅	—	+	—	+	—
32	74	♂		前立腺肥大症	1×2× 7	〃	〃	E. coli	+	—	卅	—	卅	卅	+	—	+	—
33	76	♂		前 立 腺 癌	1×2×14	〃	〃	St. aur.	+	+	卅	—	卅	卅	+	—	+	—
34	58	♂		原発性尿管癌	1×2× 3	〃	〃	E. coli	+	—	卅	—	卅	—	+	—	+	—
35	67	♂		右尿管狭窄	1×2× 7	〃	〃	E. coli	—	—	卅	—	卅	+	+	—	+	—
36	32	♀	慢性 腎炎	右腎鑄型結石	1×2× 6	微熱	増加	E. coli	+	—	卅	卅	卅	卅	+	+	—	—
37	49	♂		右尿管結石	1×2× 6	〃	〃	E. coli	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—
38	77	♂	前 立 腺 膿 瘍	2×2× 7	平熱	正常	E. coli	—	—	卅	卅	卅	卅	+	—	—	—	
39	32	♀	急 性 膀 胱 炎	1×2× 5			E. coli	+	—	卅	—	卅	—	+	—	+	—	

は、尿路感染症の起因菌としてグラム陰性桿菌の占める役割が大きい。自験例では、15例中 *E. coli* が9例にみられている。このような観点から広範囲抗菌スペクトラムを有するクロタオンを尿路疾患の手術創感染予防の目的に使用することはきわめて合理的であり、われわれの治験から得られた上述の成績はその予測を裏けることができる。

次に尿路感染症の治療成績は全体で50%有効で、必ずしもすぐれた結果とはいわれない。その由来を考えてみると、ディスク法で感受性のあったものは11例中8例(72.7%)有効というすぐれた結果であるのに反し、耐性菌9例中7例(77.8%)までが無効となっており、治療効果と感受性とが大きく関連していることが推察される。したがってこの場合感受性菌3例が無効で耐性菌2例が有効であり、感染予防目的の場合に感受性菌1例無効、耐性菌3例有効であったこととともに、一般に言われているごとく、*in vivo* と *in vitro* の成績が必ずしも一致していないことによっていえるのは、本剤を尿路感染症の治療の目的で使用する場合は、ある程度ディスク法を参考にすればなお成績の向上を期することができるものと信ずる。

全例に自覚的および他覚的副作用は認められなかった。特に1日2バイアル35日間投与のNo. 11例および1日4バイアル11日間投与のNo. 17例においても全く副作用を認めなかったことは特記すべきであろう。

おわりに

1. 泌尿器科領域における各種手術創感染予

防および尿路感染症治療に静注用クロタオンを試用した。

2. 術創感染予防目的には、ほぼ満足すべき結果が得られた。

3. 尿路感染症治療においては、CP耐性桿菌の症例がかなり多く含まれていたため成績はあまり芳しくはなかったが、感受性菌にのみついていえば良い成績が得られた。

4. 全例に副作用は何ら認められなかった。

(恩師小田完五教授の御校閲を感謝いたします。)

文 献

- 1) 青地 修：外科治療，**10**：675，1964.
- 2) Dutton, A.A.C. and Mary Ralston: Lancet, **1**：115, 1957.
- 3) 古沢太郎ほか：皮と泌，**28**：306，1966.
- 4) Gillespie, W. A. et al. : Lancet, **2**：608, 1958.
- 5) 石神襄次ほか：J. Antibiotics, **18**：292, 1965.
- 6) Kass, E. H. : Amer. J. Med., **18**：764, 1955.
- 7) 児島秀行：日外会誌，**60**：993，1959.
- 8) 永野健五郎・浜田実：皮と泌，**29**：271，1967.
- 9) 三共株式会社編：クロタオン文献集，No. 1, 1964.
- 10) 三共株式会社編：クロタオン文献集，No. 2, 1965.
- 11) 三共株式会社編：静注用クロタオン文献，1967.
- 12) 島田信勝ほか：外科治療，**10**：683，1964.

(1968年3月12日特別掲載受付)