

泌尿器科領域における Hibitane (Chlorhexidine) の使用経験

徳島大学医学部皮膚科泌尿器科教室 (主任 荒川忠良教授)

江 本 侃 一
藤 崎 伸 太
永 野 健 五 郎

CLINICAL EVALUATION OF HIBITANE (CHLORHEXIDINE) IN UROLOGY

Kanichi EMOTO, Nobuhiro FUZISAKI and Kengoro NAGANO

From the Department of Urology, Tokushima University Medical School

(Director : Prof. T. Arakawa)

For prophylaxis and disinfection in the urological work and operation, 0.1 and 1.0% aqueous solutions of Hibitane (chlorhexidine) were used very satisfactorily in all cases.

In twenty-one cases of urinary tract infection, 0.02% aqueous solution of Hibitane was used for irrigation of the bladder and the urethra. It was effective in 85.7% and 84.6% of the acute and the chronic cases respectively, and both for Bacilli and Micrococci.

No side-effect was noticed except in one cases whose treatment was discontinued because of the intense burning in the bladder after the bladder irrigation.

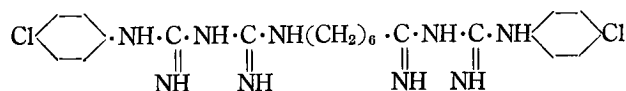
い と く ち

化学療法の発達には各種感染症の治療に大きな影響をもたらしたが、反面、化学療法剤による細菌の耐性獲得、菌交代現象、ホスピタリズムなどの問題点を残している。とくに泌尿器科領域では大腸菌、ブドウ球菌など耐性を得易い菌種が起炎菌となることが多く、治療の面で大きな障害となつている。泌尿器科手術に多く用いられる留置カテーテルの設置ならびに汚染され易い手術創に対する感染の予防に全身的化学療

法および膀胱洗浄など局所療法が必要となる。現に不十分な局所療法により感染、膿汁の分泌、瘻孔の形成を来し、治癒遷延をきたすことも少くない。この故に、抗菌力が強く、持続性があり、毒性の少い殺菌剤の出現が望まれる。

この度住友化学工業株式会社より提供をうけた Hibitane は英国 ICI で研究、合成された全く新しい型の抗菌剤であり、強力な抗菌力のあることが Davies¹⁾ らにより証明された。

Hibitane の化学構造式は次の如くである。



一般名 : Chlorhexidine (Hibitane)

化学名 : Bis-(p-chlorophenyldiguanido)-hexane

Hibitane は白色の粉末で融点は 134°C, その digluconate の型および diacetate の型は

1.9%に水に可溶, この液の 20vol. % 液が “Hibitane” の名称 (Imp. Chem. Indust.-住

友)の下に、英国では後者が、日本では前者が市販されている。

“Hibitane”の薬理的性状ならびに臨床成績は次のごとく要約できるようなのである^{1),2)}

1) 非常な高稀釈液でも殺菌作用をしめす腸チフス菌は 125×10^{-8} 倍、結核菌は 6×10^{-6} 倍液において発育が抑制されている。とくに成長期の菌体に対しては非常に強力に作用するが、芽胞に対しては有効でない。

2) 静菌、殺菌効果の発見は迅速であり、その作用は数時間後にも認められている。

3) 刺激性および毒性は少なく、0.05%溶液

では皮膚に対する刺激作用は見られない。

4) 抵抗菌は証明されていない。

実験成績

1) 抗菌力試験

供試菌に本学細菌学教室保存の大腸菌、ブドー球菌(寺島株)、赤痢菌(志賀)、緑膿菌を用いブイヨン培養24時間のものを使用した。

20°Cの恒温槽中にHi.の 10^{-8} ~0.2%の8段階の稀釈液各10ccに供試菌液18se/1ccを混和し、20°C恒温槽内において、それぞれ2.5, 5, 10, 15分作用させた後にその1白金耳量を37°Cで48時間ブイヨン培地に培養し、抗菌力を判定した。

第1表 Hi. 抗菌力試験(ブイヨン培地)

時間 %	2.5分				5分				10分				15分			
	ブ	大	赤	緑	ブ	大	赤	緑	ブ	大	赤	緑	ブ	大	赤	緑
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.02	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.01	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+
0.001	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.0001	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.00001	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.000001	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

ブ：ブドウ菌

大：大腸菌

赤：赤痢菌

緑：緑膿菌

結果は第1表の如く、ブドー球菌は0.01%で2.5分、大腸菌は5分、赤痢菌は10分で生育を示さず、緑膿菌は0.02%、5分で生育を示さなかつた。

次に生理食塩水を用いて大腸菌、ブドー球菌、緑膿菌、赤痢菌(志賀)、チフス菌の18se/20cc菌液に対して0.1%および0.02% Hi. 液各1cc宛を加え、1, 2, 5, 10分後に普通寒天培地に移し、24時間後の菌の発育状態を観察した。

その結果は第2表のように0.1% Hi. では1分で菌は全く発育せず、0.02%液では緑膿菌は5分、その

他の菌は2.5分で発育を見なかつた。

以上の結果から、消毒には0.02%液で少くとも5分、0.1%液では2.5分を要すると思われる。

2) 手術手洗時の殺菌力試験

手術前の術者7名につき、手洗前の指頭を普通寒天培地に附着させて培養すると全員にグラム陽性の球菌、グラム陰性の杆菌が証明された。次いで、滅菌水で10分間、刷毛と石鹼を用いて洗浄、さらに0.1% Hi. で5分間刷毛を用いて洗浄、その後指頭よりさきと同様に菌培養を行つたが今回は全員菌は陰性であつた。

第2表 抗菌力試験 (普通寒天)

	0.02% Hi.				0.1% Hi.			
	1.0	2.5	5.0	10.0	1.0	2.5	5.0	10.0
作用時間(分)								
大腸菌	+	-	-	-	-	-	-	-
ブドウ球菌	+	-	-	-	-	-	-	-
緑膿菌	+	+	-	-	-	-	-	-
赤痢菌	+	-	-	-	-	-	-	-
チフス菌	+	-	-	-	-	-	-	-

この試験は日を変えて2回実施したが、ともに消毒は完全であつた。また手洗後本薬剤による刺激症状は全く認められなかつた。

以上の試験結果より Hi. は強力な殺菌剤として手術時の手の消毒に使い得るものであると思はれる。

臨床成績

1) 手術野の消毒効果

症例は下記15例である。

精管結紮……4例

包茎手術……1例

陰囊水腫穿刺……1例

前立腺剥出術……1例

辜上体剥出術……1例

気後腹膜術……1例

皮膚科の試験切除……5例

0.1% Hi. を綿球にしたして型の如く手術野の消毒を行つた。また術者の手洗も前記の如く 0.1% Hi. を用いた。

全例に創傷感染はみとめられず、皮膚の発赤などの刺激症状を見た者もなかつた。

2) 予防的使用および器具の消毒

感染予防に使用した症例は下記の如く泌尿器科的検査ならびに操作に際して用いた6例である。

尿管カテーテリスムス (腎結石1例, 腎下垂1例, 腎結核2例),

膀胱碎石術1例,

尿道狭窄に対するブジーによる拡張術1例,

膀胱鏡などの器具は 0.1% Hi. に10分間浸し、粘滑用には1% Hi.-Cream を用い、さらに 0.02% Hi. で膀胱洗滌を行つた。全例術後の不快な合併症はな

く、感染が予防出来たようである。

3) 治療成績

Hi は刺激作用が少なく、殺菌作用が強く、またグラム陰性菌に対しても有効であることから、Vries, Beeuwkes ら¹⁾ は膀胱炎に対する膀胱洗滌液として使用している。従つて私達も 0.02% Hi. を尿路感染症に洗浄液として使用した。

症例は尿路感染症21例である。膀胱洗滌は1回に 0.02% Hi. の 100~150cc を用いて3回注入および吸引を行い、さらに 50~100cc を原則として1時間膀胱内に貯留せしめた。

実施回数は1日1回ないし数回とし、2~20日間行つた。なお尿道注入にあつたのは1回 10cc としウルツマン注入器を用いた。

成績は第3表に一括する。すなわち、急性膀胱炎6例、慢性膀胱炎5例、急性尿道炎1例、慢性尿道炎2例、前立腺肥大症に合併した膀胱炎2例、前立腺石症に合併した膀胱炎1例、腎損膀胱に合併した膀胱炎1例、尿道狭窄、尿道断裂、出血性膀胱炎各1例、計21例のうち、著効11例 (52.3%)、自覚症の軽快または尿中細菌の減少をみとめたもの7例 (33.3%)、無効3例 (14.3%) である。

これを疾患別にみると、急性膀胱炎6例中4例 (66.6%) は4~6日目に尿中細菌は陰性となり、症状も消褪した。子宮癌摘出術後に合併した膀胱炎第6症例は4日間処置して6日後に尿中菌が僅かに減少したのみであつたが、尿混濁は減じ、排尿痛が軽快していた。

慢性膀胱炎5例中1例は7日目に尿中菌は消失し、2例は5~8日目に症状の軽快をみた。症例11は8日目に菌は陰性であつたが頻尿は軽快し、下腹部の不快感も消失した。症例10は10日後も全く症状の好転はみなかつた。すなわち、本疾患群では有効3例 (60%)、症状の軽快をみるもの1例 (20%)、無効1例 (20%) となり、急性膀胱炎に比べて有効率はやや低く、尿中細菌の消失にやや期間を要するように見える。

尿道炎3例のうち、症例12は5日目に尿中細菌は消失、排尿痛も軽快したが、慢性尿道炎の1例は7日目に菌は陰性、症状も軽快、他の例は10日目に尿道痛がやや軽快した程度であつた。

前立腺肥大症、尿石症、尿道狭窄などに合併した膀胱炎は、一般に原疾患の治療により軽快するのを通例とするが、今回の症例では前立腺肥大症に合併した膀胱炎、神因性膀胱に合併した膀胱炎の症例が洗滌によりそれぞれ10日目に尿中菌は陰性となり、膀胱症状の軽快をみている。また、前者のうち留置カテーテルの

第3表 臨 床 成 績

症 例	年 令	性	診 断	尿 所 見		使用法 回×日	経 過		備 考	効 果
				白血球	細 菌		尿中菌動向	自 覚 症		
1	29	♀	急性膀胱炎	+	G (-) 杆菌+	1×6	6日後(-)	排尿痛軽快		+
2	34	♀	"	+	連杆菌 +	1×5	5 (-)	"		+
3	60	♂	"	+	-	1×3	3 (-)	血 尿 "		+
4	36	♀	"	+	連杆菌 +	1×5	5 (-)	残尿感 "		+
5	50	♀	"	+	G (-) 杆菌+	1×6	6 (+)	排尿痛持続		-
6	53	♀	"	+	G (-) 杆菌+	1×4	6 (+)	排尿痛軽快	子宮癌術後	+
7	39	♀	慢性膀胱炎	+	-	1×6	6 (-)	残尿感 "		+
8	26	♂	"	+	-	1×8	8 (-)	" "		+
9	28	♂	"	+	連杆菌 +	1×7	7 (-)	頻 尿 "		+
10	48	♀	"	+	-	1×6	10 (-)	排尿痛持続		-
11	15	♀	"	+	杆菌+	1×8	8 (+)	頻 尿 軽 快		+
12	52	♂	急性尿道炎	+	杆菌+	1×5	5 (-)	排尿痛 "		+
13	56	♂	慢性尿道炎	-	-	1×10	10 (-)	尿道痛持続		+
14	25	♂	"	+	G (-) ブドウ+	1×7	7 (-)	排尿痛軽快		+
15	26	♂	出血性膀胱炎	-	+	1×3	3 (-)	血 尿 "	ミノC	+
16	61	♂	前立腺肥大症膀胱炎	+	双球菌 +	3×6	6 (-)	排尿痛 "	前立腺剔除術	+
17	70	♂	"	+	G (-) 杆菌+	3×10	20 (+)	尿 混 濁 減		+
18	59	♂	前立腺石症	+	G (-) ブドウ+	1×1	1 (+)	排尿痛持続	膀胱部灼熱感あり	-
19	42	♂	尿道狭窄	+	杆菌+	3×10 2×10	20 (+)	尿 混 濁 減	膀胱瘻術 尿道拡張術	+
20	48	♂	尿道断裂 (瘻孔形成)	+	G (-) 杆菌+	3×10 2×10	20 (+)	"	尿道成形術	+
21	32	♀	神因性膀胱	+	G (-) 杆菌+	8×20	20 (-)			+

非使用症例(例16)は6日目に菌は消失し、留置カテーテルを使用した症例17では菌はついに消失せず、20日目には尿混濁が非常に減じた。同様に尿道狭窄、尿道断裂に合併した膀胱炎も尿中細菌は消失しなかつたが、20日目に尿の混濁は減じ、残尿感の軽快をみた。椎間板ヘルニア根治術後の神経因性膀胱症例では排尿訓練をかねて1日8回の洗滌を行ない、20日目に尿中の杆菌は陰性となり、自排尿をみるにいたつた。しかし前立腺石症に合併した症例18は洗滌直後に膀胱部の灼熱感が強く、治療を持続し得なかつた。

出血性膀胱炎では3日目に血尿が消失し、膀胱症状も軽快したが、この症例では抗ヒスタミン剤を併用したので本剤の効果と断定することはできない。

以上21例に本剤を使用した成績をまとめると、急性症例では85.7%、慢性症状症例では84.6%に有効であるということになる。

これを尿中菌の種類よりみると杆菌9例のうち、洗浄により起炎菌が消失したもの3例、減少したもの2例であり、4例は変化を見なかつた。連杆菌3例は何れも5～7日目に陰転した。グラム陰性ブドウ菌2例のうち1例は7日目に陰性となつたが、1例は膀胱部の灼熱感のため中止しており、経過不明である。双球菌は6日目に陰性となつているから、球菌、杆菌のいづれにも効果が期待せられる。一般に洗浄施行後2日目より尿混濁は減少し、5～6日目には菌の消失をみており、杆菌、球菌の差はみられないようである。

要するに尿中菌の陽性であつた15例のうち菌の消失をみたもの8例(53.3%)、減少したもの2例(13.3%)、消失しなかつたもの5例(33.3%)となりHi.による洗滌は治療に役立つものと考えられる。

但し急性炎症に際しては抗菌力が強く、また効果の発現が速であるとはいえ、留置カテーテルを使用時においては10～20日後にも菌は依然陽性であり、速効は期待し難い。

ま と め

Hi.の特長は広範囲、かつ強力な抗菌作用をもつ化学療法剤であるといわれる。英国ICI研究室で行われた成績によると、細菌に対する発育阻止濃度は大腸菌、アイロゲネス菌で0.001%、結核菌、連杆菌で0.0005%であり、さらに殺菌力試験で99.99%殺菌に対する濃度は緑膿菌では0.006%、腸チフス菌で0.0008%であり、非常に高稀釈度でも強い殺菌作用をしめし、Myerら¹⁾は0.5%Hi.液が臨床的に非常に

有効であるとしている。われわれの実験では、もつとも抵抗の強かつた緑膿菌でも0.02%で5分後に死滅し、1%液ではすでに1分間の接触により緑膿菌を含む総ての供試菌が死滅していることは、Hi.の強力な殺菌作用を物語るものといえる。

7名についての手術前手洗実験において、10分間の刷毛、石鹼による機械的洗浄後に0.1%Hi.により5分間の手洗を行うと、手指よりの菌培養が全員陰性であつたこと、他方0.1%Hi.による15例の手術野消毒の結果も全例感染をみなかつたことは、手術時の消毒にも十分使用出来ることを示したものといえよう。しかもこの濃度では手洗および皮膚の消毒に際し、何等の刺激作用を見なかつたことは臨床的応用に際し誠に有利な点であろう。

また泌尿器科的検査ならびに処置における感染予防の重要性はすでに常識とされるが、われわれは0.02%Hi.を洗浄用とし、1%Hi.-Creamを粘滑剤として使用し、全例に感染を予防し得たと考えている。しかしこの目的のためには0.01%液でも十分であり、この程度の濃度で感染率を7.0%から8%まで引き下げ得たとのBeeuwks¹⁾の報告がある。氏はまた膀胱鏡の消毒には、水洗後少くとも30分間、0.02%液に浸しておくべきであり、緊急消毒時には0.2%液に1～2分浸しておけば十分であつて、この程度の濃度では内視鏡なども8時間まではほとんど腐蝕の懸念がないとの意見である。私達は今回、膀胱鏡などは水洗後、0.1%液に10分間浸した後に使用し、何等障害を経験しなかつた。

今回0.02%Hi.を21例の尿路感染症の膀胱洗浄、尿道洗浄に使用した結果は著効11例(52.3%)、有効7例(33.3%)、無効3例(14.4%)となり、急性症々例では85.7%、慢性症々例では84.6%の有効率をしめた。尿中菌についてみると今回は菌の同定は行つていないが、杆菌、球菌のいづれにも有効であり、洗浄施行後5～6日目に菌は消失するものが多かつた。勿論この効果は治療日数によつて差のあることは明らかであるが、全般として菌の消失ま

たは減少したものの66.6%, 菌叢に全く変化のみられなかつたものの33.3%である。後者は合併症としての尿路感染症, とくに留置カテーテル使用症例に多く, これらの設置による影響も考慮されよう

なお副作用としては一般に著しいものを見なかつたが, ただ前立腺石症例では1回の洗浄直後から膀胱部の灼熱感が強く, 中止のやむなきに至つたが, 粘膜損傷によるものかもしれない。

一般に尿路感染症の病原菌について, Salvaris⁹⁾ は A. aerogenes, proteus, E. coli, 緑膿菌の順に頻度が下るといい, 日野³⁾ によると大腸菌とブドウ菌は略同数であり, 石井¹⁰⁾, 占部⁴⁾ はブドウ菌が最も多く, 加藤⁷⁾ は緑膿菌が最も多いとしている。また池上⁵⁾ は大腸菌, ブドウ菌に代つて, 近時, 緑膿菌, 変形菌が増加し, これらの耐性菌の増加が治療を困難にする」と記載している。ここにおいて広スペクトルを有し, 強力な抗菌性を示し, 刺激の少ない薬剤の出現が待望され, この方面の研究に大きな期待がもたれる次第である。Hi. の登場はそのあらわれであり, わが国においても山崎⁸⁾ は 0.02% Hi. 液を用いて膀胱洗浄を行つた結果, Pseudomonas, Proteus に対しても有効であり, また非淋菌性尿道炎に著効をしめしたと報告している。Meleod⁶⁾ は汚染した尿瓶が, 泌尿器科領域の緑膿菌の混合感染の主原因であり, 0.02% Hi. 液を用いて尿瓶を消毒することは感染予防に良結果をもたらすとのべている。

また尿路粘滑剤として市販される Hibitane Antiseptic Cream は Hi.- 水溶液による感染予防と併用して十分その効果をあげ得たが, クリームの単独使用については今後の結果をまちたい。この他 Hi. の臨床的応用については眼科における眼洗浄, 婦人科の応用, 鼻洗浄, 医療具の消毒など多方面に使用されて非常に有効

であるとの報告に接するが, われわれには経験がないので省略する。

むすび

新抗菌剤“Hibitane”の抗菌力試験を行い, 0.02%水溶液で大腸菌, ブドウ菌, 赤痢菌, チブス菌は2.5分, 緑膿菌は, 5分で, 0.1%水溶液ではすべての菌が2.5分の作用時間で発育せぬことを確かめた。

0.1% Hi. と 1% Hi. を泌尿器科的操作時の感染予防, 手術野の消毒に用い全例に感染を予防し得たようである。

0.02% Hi. を21例の尿路感染症に局所的に使用し, 急性症の85.7%, 慢性症症例の84.6%に有効であつた。全症例についてみると, 著効11例 (52.3%), 有効7例 (33.3%), 無効3例 (14.4%) であり, 杆菌, 球菌のいづれにも奏効した。副作用は膀胱洗浄後, 膀胱部の灼熱感が強く, 直に中止した1例があつたほかには認められなかつた。

以上より Hibitane は新しい型の消毒剤として尿路感染に対し, 尿路洗浄剤および殺菌粘滑剤として十分に使用し得るものと思われる。

(稿を終るに臨み, 御指導, 御校閲を賜つた恩師荒川教授に深謝する)

文 献

- 1) Hibitane 海外文献集, 住友化学.
- 2) ヒビテン, 住友化学.
- 3) 日野: 泌尿紀要, 5: 1004, 1959.
- 4) 占部: 皮と泌, 23: 51, 1961.
- 5) 池上: 臨床と研究, 33: 864, 1958.
- 6) 土屋: 日本臨床, 14: 604, 1956.
- 7) 加藤: 泌尿紀要, 8: 235, 1962.
- 8) 山崎他: 泌尿紀要, 8: 565, 1962.
- 9) Salvaris, M. Brit. J. Urol., 30: 303, 1958.
- 10) 石井: 四国医誌, 2: 5, 247, 1951.