

腎移植における細菌感染症の化学療法

付 最近の抗菌薬

東海大学医学部泌尿器科学教室（東海大学医学部附属東京病院名誉院長）

大 越 正 秋

CHEMOTHERAPY FOR BACTERIAL INFECTIONS IN RENAL
TRANSPLANTATION AND RECENT ANTIBACTERIAL AGENTS

Masaaki OHKOSHI

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

Intraoperative wound infection and postoperative pulmonary and urinary tract infections are the major problems that face the transplant surgeon today. These infections are the major cause of the mortality after renal transplantation. Almost any microorganism could be causative. But, in this paper, only bacterial infections will be discussed.

Prophylaxis of intraoperative infection is the same as that used for general surgery. In addition, one of the major defects in the recipient is defective renal function, resulting in general weakness. The use of broad-spectrum antibacterial agents (eg, cefmetazole etc.), effective against many different bacteria from gram-positive cocci to gram-negative rods, administered to these patients will produce dramatic results. Aminoglycosides are nephrotoxic and should not be given to the patients having renal failure. Piperacillin or the third generational cepheims (ceftizoxime, latamoxef, cefotaxime, cefmenoxime, ceftriaxon* and ceftazidime*) are the drugs of choice for postoperative infections, especially for urinary tract infections. *Pseudomonas aeruginosa* should be treated with cefsulodin, cefoperazone, or cefpiramide* by the intravenous route.

After chemotherapeutic and antibiotic therapy sterilizes the urine, this should be followed by suppressive therapy with quinolone-carboxylic acid (pipemidic acid, norfloxacin*, enoxacin* and DL-8280*), combinations of sulfamethoxazole and trimethoprim, sulfonamides, or fosfomycin for many weeks or months. In chronic antimicrobial suppression treatment, half-doses should be given at bedtime. * not for sale yet

Key words: Renal transplantation, Chemotherapy for bacterial infections, New chemotherapeutics

は じ め に

腎移植にあたり感染症が、その成功の大きな障害となっていることは事実であり、かついろいろの障害のうち、感染症はそれを減らしうる可能性がもっとも高いという点で重要な問題である。この感染症を減らす

ためには、一般的につきのような注意が必要であろう。

1) 組織適合性のよい donor を選び、免疫抑制剤の使用を少なくし、感染防御能の低下を防ぐ。

2) 手術時の無菌操作を厳重に守り、病室の無菌化に努め院内感染を防ぎ、かつ予め内因性感染の源とな

Table 1. Effect of intraoperative antibiotics on infections in transplant recipients

	Tilney et al. ⁵⁾ (1978)	Novic ⁶⁾ (1980)	Hoy et al. ⁷⁾ (1981)
抗菌薬 の 使 用	あり 1/76 = 1.3% なし 12/65 = 18.5%	1/90 = 1.1% 9/89 = 10.1%	0/25 = 0.0% 17/95 = 17.9%
	p < 0.001	p < 0.05	p < 0.05
手術時 使 用 抗 菌 薬 (同時1回 静注)	Gentamicin 1.5mg/kg Amicillin 2g Oxacillin 2g	Tobramycin 2mg/kg Ampicillin 2g Nafcillin 2g	Tobramycin 2mg/kg Ampicillin 2g Methicillin 2g
	Penicillin アレルギー患者には代りに Clindamycin 400-600 mg		

(最近のアメリカの文献より)

58-2-4

るような病巣をなくしておく。

3) 抗微生物薬剤(抗菌薬)の選択と使用時期と投与方法を適正にする。

1980年の統計¹⁾では、腎移植後に死亡した例のうち39.9%が感染症が原因となっていたということである。

感染をおこす微生物としては、一般細菌のほか、真菌、ウィールス、原虫など²⁾もあるが、ここでは一般細菌によっておこる感染症(ことに尿路感染症、UTI)の予防と治療について述べることにする。

腎移植の際におこる感染には、その移植手術時におこる感染と、移植後の経過中におこる感染(主として下気道と尿路)とあり、その発生をいかに予防し、またいかに治療するのがよいか(ここでは主として抗菌薬療法)、について述べるのが、本論文の主題であり、抗菌薬療法の基本をまず掲げておく。

1 移植術時の感染防止(手術前)

感染菌はグラム陽性球菌とグラム陰性桿菌

使用薬剤: cefmetazole, cefazoline, piperacillin
点滴

2 移植術後の長期感染防止(主として RTI, UTI)

感染菌はグラム陰性桿菌が多い(ことに UTI において)

使用薬剤: pipemidic acid, (norfloxacin, naproxacin, DL 8280) ST合剤, sulfa 剤, fosfomycin
常用量の半量を継続

3 術後1~3ヵ月以内に多い UTI の治療

起炎菌は主としてグラム陰性桿菌(ことに opportunistic pathogen

使用薬剤: piperacillin ceftizoxime, latamoxef, cefotaxime, cefmenoxime, (ceftriaxon) (ceftazidime), 緑膿菌のときは cefsulodin, cefoperazone, (cefpiramide) () : 未発売

最後に、この治療に関係の深い抗菌薬、ことに最近の抗菌薬につき未発売品を含めて、その概説をつけ加えておいた。

I. 移植術時におこる感染予防

このときにおこる感染は一般外科手術の場合と同じであるが、腎機能が非常に悪いことと、多くの場合、全身の体力が弱まっているということには、注意をはらわなければならない。したがって、前もって血液浄化法により、また十分栄養補給をおこなって、できるだけ上記の条件をよくしておく必要があることはいうまでもない。

なお、術前から尿路を無菌状態にしておかなければならないし、術中とくに無菌操作に努め、尿漏や血腫を作らないように注意する必要があることももちろんである^{2,3)}。

手術にあたり抗菌薬を用いないという人もいる⁴⁾が、一般にはいろいろと用いられており、最近アメリカでは Tilney et al⁵⁾ 以後アミノ配糖体(AGs)とペニシリン(PCs)の併用法が流行しているようであり、この組み合わせ(gentamicin あるいは tobramycin と, ampicillin および β -lactamase 阻害作用のあるペニシリン)の1回静注(Table 1)だけで、これをおこなわなかった場合に比し有意に創感染の発生率が低かったという⁵⁻⁷⁾。

ただ筆者の考え方にしたがえば、腎機能不全例に AGs を用いることは望ましいことでなく、ことに

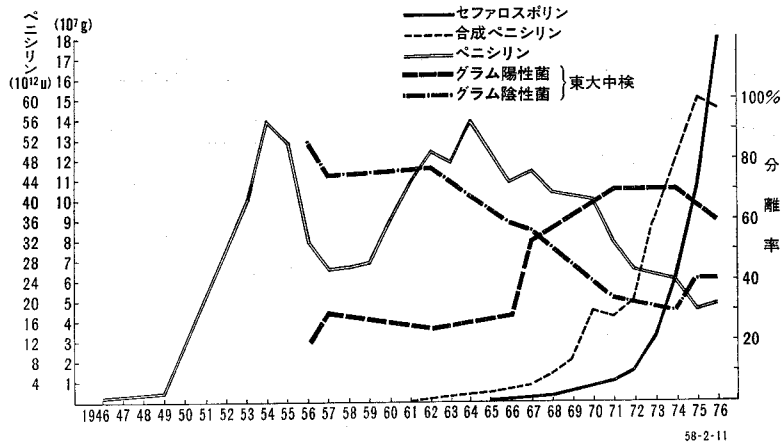


Fig. 1. β -lactam production with the passage of time and change of clinically isolated bacteria in infections

tobramycin 2 mg/kg ということは 60 kg の患者で 120 mg となりこれを 1 回に 静注することは、血中のいわゆる critical level を短時間ながら、はるかに越えることになり、不適當であり、少なくとも点滴静注にすべきであろう。

AGs に代る抗菌薬としてグラム陰性桿菌 (GNB) に対し抗菌活性の強い第 3 世代の cephem 系薬剤 (CEPs) が考えられるが、グラム陽性球菌 (GPC) に対して弱く、この点強いのは初期のもの (たとえば cefazoline, CEZ) がある。しかしこれはグラム陰性桿菌 (GNB) に弱い。これらの点から、どちらにも相当強い抗菌活性を示す cefmetazole (CMZ) などが適當かと考えられる。

なお創感染には比較的 GPC が多いことを考えると piperacillin (PIPC) もよいであろう (以上いずれも点滴静注)。また PCs と CEPs との併用も研究が進んでいるので^{8,9)}、感染防止に応用できると考える。ただし菌種により、また両薬剤の組合せにより、拮抗的に働く場合 (ことに cefoxitin を含む場合) があるから注意しなければならない。

ちなみに PCs でも初期のものは GPC に強く、GNB に弱い傾向を示し、最近のものはその逆になる方向に向っている。

Fig. 1 は臨床分離菌中の GPC と GNB の検出率と抗菌薬の生産量の年次の推移を対比して示したもので、PCs の使用により GPC が減少し、それに代って GNB が増加し、その後 PCs も CEPs も年とともに GPC に弱く、GNB に強い薬剤がふえるにつれて、最近では再び GPC が増加し、GNB が減少しつつある傾向がみられる。

II. 移植後の長期間の感染防止

この場合の投薬法は当然長期間毎日となるから経口用薬剤であり、かつ毒性の少ないことを要するので PCs や CEPs も考えられるが、前者は GNB に、後者は GPC に弱いので、一般には quinolone carboxylic acid (QCs) (たとえば pипemidic acid, なおこれより強力な enoxacin, DL-8280 も発売に近い)、ST 合剤 (sulfamethoxazole と trimethoprim), sulfa 剤 (たとえば sulfamethizole, sulfaisomezole など) が用いられる。なお fosfomycin もこういう使い方に役立つであろう。以上の薬剤は常用量の半量ぐらいでよい。発症した感染症を治療するのではなく、細菌の侵入を防ぐ (水際作戦) だけであるからである。

III. 術後 1～3 カ月以内に多い UTI の治療

UTI の発生は術後 1 カ月以内がとくに多く、そのおもな原因は、術後の尿路管理の不適當にあることが多い。とくに留置カテーテルは感染源となりやすいので、嚴重な無菌的閉鎖性導尿をおこない、かつなるべく早くカテーテルを抜去するようにすることが大切である。なお Lorber²⁾ は手術、あるいはその後に形成される尿漏や血腫によっておこる腎周囲感染 peritransplant infection も重視している。

しかしこれらを嚴重に守ったとしても、内因性感染はさけられない。

こういう際の起炎菌としては GNB が多く、ことに緑膿菌、セラチア、インドール陽性變形菌などの出現率が高く、かつ複数菌感染の可能性が多い。したがって使用薬剤としては腎毒性の関係で AGs を避けるとすれば、第 3 世代の CEPs が適當であり、球菌感染であれば、またはその疑いが濃厚であれば、pipe-

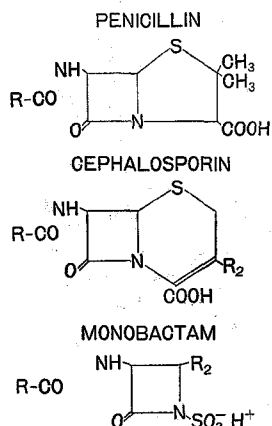
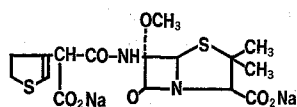
Fig. 2. Basic chemical formula of β -lactams

Fig. 4. Temocillin

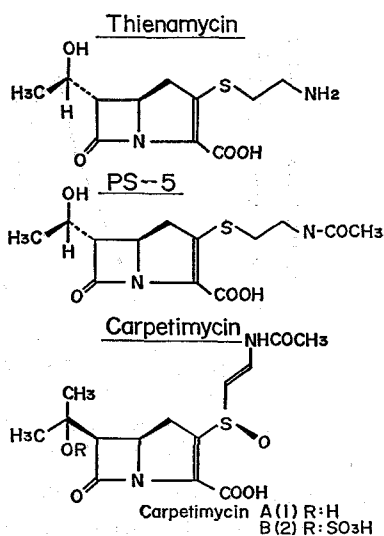
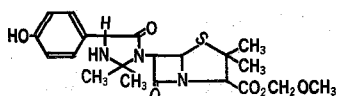
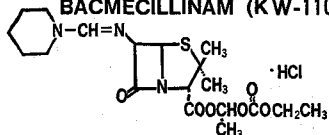


Fig. 3. Carbapenem

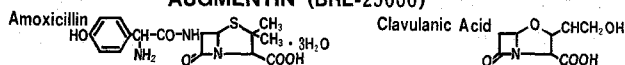
SARMOXICILLIN (BL-P1780)



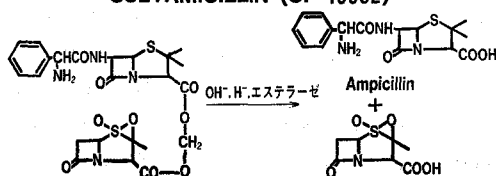
BACMECILLINAM (KW-1100)



AUGMENTIN (BRL-25000)



SULTAMICILLIN (CP-49952)



Sultamicillin

KBT-1585

Sulbactam

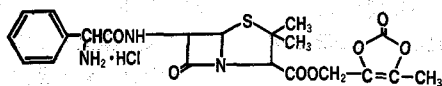


Fig. 5. New oral penicillins

Table 2. Comparative MIC of new penicillins against gram-negative bacilli (数字は MIC 50, 75, 100 の小さい順の序例)

Weaver and Bodey(1980). ()内 Heifetz and Sesnin(1979)

Organism	PIPC	MZPC	Cl-867	TIPC	CBPC	AZPC	ABPC
<i>P.aeruginosa</i>	2(2)	5	1(1)	4(3)	6	3	7
<i>K.pneumoniae</i>	3(1)	1	1(2)	6(3)	6	4	5
<i>E.coli</i>	1(1)	2	4(2)	2(3)	4	7	6
<i>S.marcescens</i>	1(1)	2	4(3)	3(2)	5	6	7
<i>Enterobacter</i> spp.	2(1)	1	3(2)	4(3)	4	6	7
<i>P.mirabilis</i>	1(1)	2	6(3)	2(2)	2	7	5
<i>Proteus</i> spp.(Indole+)	3(1)	4	5(3)	2(2)	1	6	7
Total	13(8)	17	24(16)	23(18)	28	39	44

Table 3. Comparative effect of new penicillins on complicated urinary tract infections (新薬シンポジウム成績より)
(有効率は主治医判定による)

1982年12月作製

	単純性 (%)	複雑性 (%)	計 (%)	単独菌 (%)	複雑菌 (%)	計 (%)	シンポジウム開催年月
PIPC T-1220 Piperacillin	90.7	50.2	64.8	68.2	65.1	67.8	1976. 11
TIPC BRL-2288 Ticarcillin	87.0	56.0	58.3	60.9	48.1	58.6	1977. 6
APPC PC-904 Apalcillin	77.8	43.8	47.2	49.3	33.3	47.1	1977. 6
MZPC BAYF 1353 Mezlocillin	100.0	50.4	52.1	53.8 ⁼ 46.2 ⁺	44.4 ⁼ 33.3 ⁺	53.1 ⁼ 45.1 ⁺	1977. 10
TA-058 Aspoxicillin	95.2 ⁺	38.4 ⁺	44.2 ⁺	50.5 ⁺	32.6 ⁺	38.2	1981. 10 [●]

+UTI 薬効評価基準による = やや有効を含む ● 研究会の成績

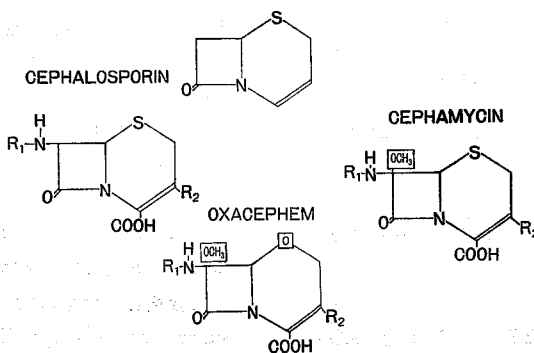


Fig. 6. Basic chemical formula of cephems

Table 4. MIC of new cepheids (10^6 cells/ml)
新薬シンポジウムにおいて発表された資料より

Organism	(μg/ml)									
	CTX	CPZ	CZX	LMOX	CMX	CTT	CPM	CTRX	CAZ	CBPZ
<i>E.coli</i>	≤0.2	3.13	0.2	0.39	0.1	0.78	25	0.1	0.2	0.39
<i>K.pneumoniae</i>	≤0.2	6.25	0.2	0.39	0.2	0.39	25	0.1	0.39	0.2
<i>P.mirabilis</i>	≤0.2	3.13	≤0.025	0.2	0.1	0.39	12.5	0.012	≤0.1	1.56
<i>P.vulgaris</i>	1.56	6.25	0.2	0.39	0.78	0.78	25	0.78	0.2	3.13
<i>P.rettgeri</i>	1.56	Indol	0.05	0.2	0.2	3.13	Indol	0.1	0.78	Indol
<i>P.morganii</i>	0.78	(+)	3.13	0.39	0.1	6.25	(+)	0.1	0.39	(+)
<i>S.marcescens</i>	6.25	100	3.13	12.5	3.13	100	100	50	1.56	25
<i>E.cloacae</i>	12.5	6.25	25	12.5	6.25	50	50	12.5	12.5	50
<i>C.freundi</i>	12.5	12.5	50	6.25	25	50	3.13	100	25	25
<i>P.aeruginosa</i>	50	12.5	100	50	50 ?	100	3.13	50	3.13	100
<i>H.influenzae</i>	≤0.025	≤0.1	0.05	0.1	0.05	0.78	0.39	0.006	0.1	3.13
<i>B.fragilis</i>		1000	25	12.5		12.5	3.13	100		3.13

Table 5. Serum half-life and urinary recovery of new cepheids (1g 静注時のデータ)
(新薬シンポジウムより)

薬 剤 名	$T_{1/2}$ (h)	尿中回収率 (%)	
		6 (h)	24 (h)
CEFOTAXIME (CTX)	0.73	65.1	
CEFOPERAZONE (CPZ)	1.95	27.0	
CEFTIZOXIME (CZX)	1.29	ca 88	
LATAMOXEF (LMOX)	1.43	75.0	
CEFMENOXIME (CMX)	0.96	72.3	
CEFOTETAN (CTT)	2.96	63.9	77.9
CEFPIRAMIDE (CPM)	4.47	16.4	22.2
CEFTAZIDIME (CAZ)	1.62	85.3	91.1
CEFBUPERAZONE (CBPZ)	1.87	74.3	
CEFTRIAXONE (CTRX)	7.40	41.6	46.2

racillin がよいし、前述のごとく両者併用も考慮する必要があることもあろう。

IV. 最近の抗菌薬

最近の抗菌薬の主流は CEPs と PCs と AGs である。おのおの MIC, 体内動態, 毒性に特徴があり、

それぞれ新しい薬剤がづぎからづぎへと開発されつつあり、ことに CEPs においてその発展がいちじるしく、とくに本邦においてその研究が盛んである。

PCs と CEPs とはともに β -lactam 環をその構造式のなかに有しているもので、あわせて β -lactam 剤といわれるが、さらに最近では、この環だけを中心としたいわゆる monobactam 剤の開発が進み (azthreonam など) これもその仲間入りをした。この3剤の基本的化学構造を Fig. 2 に示した。

以下それぞれのうち比較的新しい薬剤を中心にして解説を加える。

1. PCs

従来の PCs の化学構造式いろいろの変換が試みられており、1位のSがCに変わったもの (cabapenam) (Fig. 3), 5位に methoxy がついたもの (temocillin) (Fig. 4), (cephamycin にならって penamycin といってよいかもしれない)、その他経口剤にもいろいろ新しいものがあり、Fig. 5 にこれらを示した。

Sarmoxicillin はそれについている ester の特性により血中のみならず組織中濃度も高いという特徴がある。

Augmentin は amoxicillin (AMPC) に β -lactamase 阻害剤である clavulanic acid (CVA) を加えて合剤としたもので、sultamcillin も同じ目的で sulbactam を ampicillin (ABPC) に加えたものであるが、この2つは合剤ではなく、化学的に結合して

いて、互いに ester 作用をしている (mutual pro-drug) 点が変わっている。

Table 2 は Weaver and Bodey¹⁰⁾ (1980) と Heifetz and Sesnie¹¹⁾ (1979) が、比較的新しい PCs の各種菌種に対する MIC を測定発表している文献から、筆者がその MIC の小さい順に 1.2.3. … と序列をつけて一覧表としたもので、このなかで現在日本で発売されているものは piperacillin (PIPC), ticarcillin (TITC), mezlocillin (MZPC), carbenicillin (CBPC), ampicillin (ABPC) である。各菌種にわたって、序列のよいのは PIPC で MZPC がこれについている。

Table 3 は、日本化学療法学会の総会ないしは部会でおこなわれた新薬シンポジウムの成績で、これは複雑性尿路感染症に対する主治医判定による薬効を示している。ここでも MIC 値を反映して PIPC がもっともよい成績を示している。

2. GEPs

Cephalosporin-C に始まった本系薬剤にも種々化学的修飾が加えられており、それを化学構造式から大別すると、Fig. 6 のように分けることができる。これらをもとにして数多くの新薬が開発されており、こ

とに本邦において研究が盛んである。それらを Fig. 7 (その1-3) に示した。これらの抗菌スペクトラムは前述のごとく一般に GPC に弱く、GNB に強いが、GNB のなかでもそれぞれ特徴があり、臨床分離株の 80% において、その発育を阻止する MIC 濃度 ($\mu\text{g/ml}$) を一覧表にしたのが Table 4 である。なお抗菌薬のもうひとつの特性である血中濃度と尿中回収率は Table 5 に示した。またこれらの複雑性尿路感染症に対する効果を UTI 薬効評価基準にしたがって評価したのが Table 6 である。この表中、普通 cefuroxime 以下は第3世代の CEPs といわれ、それらの有効率は 60~70% であまり差はないが、MIC の点からいっても ceftazidime がややすぐれているといえるようである。

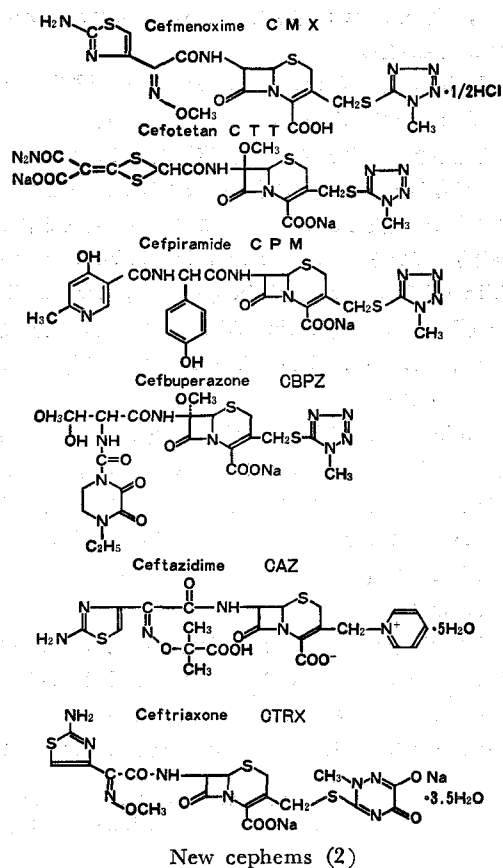
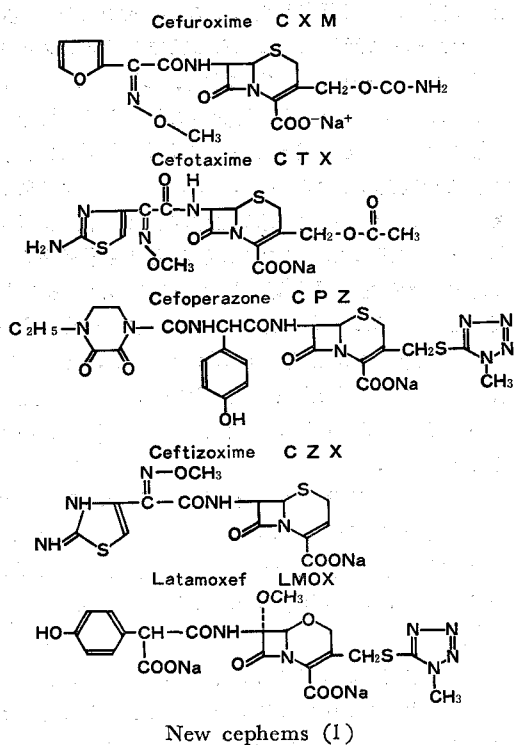
なお、経口 CEPs は Fig. 8 に示した。これらのうちでは cefatrizine か cefaclor がすぐれており、なお、最近開発された FK 027 は、内服の ceftizoxime と同じようなもので、GNB に強い。

3. AGs

最近の本剤を3つ揚げておく (Fig. 9)。いずれも gentamicin など今までの AGs の耐性菌にも有効となるように、もうひとつ腎ならびに耳毒性を少なくす

Table 6. Effect of new cepheims on complicated urinary tract infections (日本化学療法学会新薬シンポジウムより)

1982. 12 作製						
薬	剤	名	単独感染 (%)	混合感染 (%)	計 (%)	シンポジウム開催年月
CMZ	CS-1170	Cefmetazole	61.4	58.8	60.8	77.12
CTM	SCE-963	Cefotiam	49.4	50.0	49.5	78. 6
CXM	SN-107	Cefuroxime	61.5	60.0	61.2	78. 6
CTX	HR-756	Cefotaxime	66.7	50.0	62.5	79. 6
CPZ	T-1551	Cefoperazone	64.3	48.9	60.3	79. 6
CZX	FK-749	Ceftizoxime	72.7	48.7	66.9	79.11
LMOX	6059-S	Latamoxef	80.4	50.5	71.0	79.12
CMX	SCE-1365	Cefmenoxime	70.7	50.4	65.0	80. 6
CTT	YM 09330	Cefotetan	66.2	41.4	59.3	80.12
CPM	SM-1652	Cefpiramide	59.0	39.5	55.1	81.12
CBPZ	T-1982	Cefbuperazone	74.6	36.8	65.7	81.12
CAZ	SN-401	Ceftazidime	81.7	69.1	77.6	82. 6
CTRX	R ₀ 13-9904	Ceftriaxon	67.9	64.7	67.1	82.11



MT-141

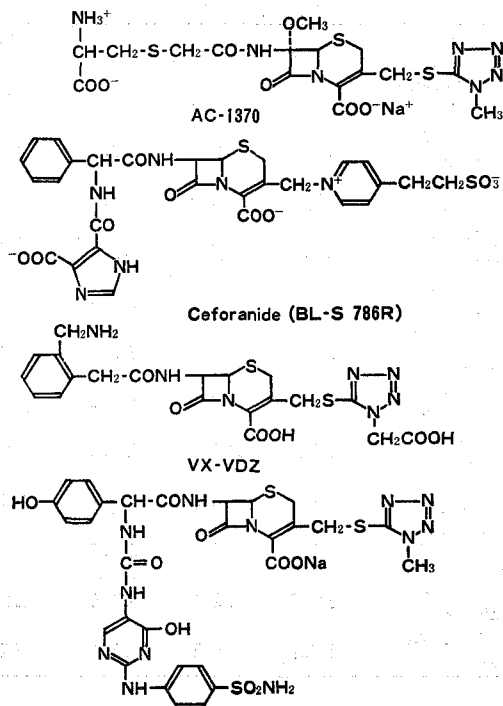


Fig. 7. New cepheims (3)

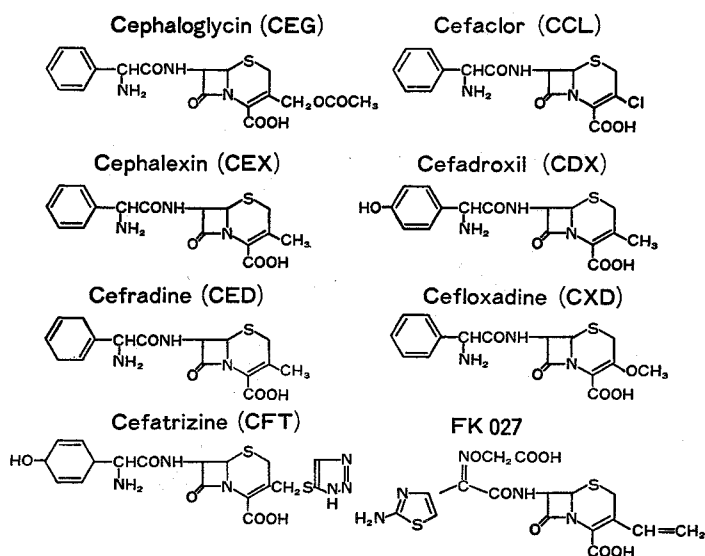


Fig. 8. Oral cephalosporins

ように工夫され、開発が進行中である。

この3つのうち astromicin は aminosugar が2コ（他はすべての AGs は3コ）である点が特異で、かつセラチアに強い抗菌性があるという特長がある。

4. QCs

Naridixic acid（ウィントマイロン）に始まる本系の抗菌薬の最近の発達にもめざましいものがある。これらを Fig. 10 に示した。しかし、MLX, TO-133, OPC-724 などは副作用などの理由で開発を中止している。CINX は *E. coli* を中心とする尿路感染症に適しており、残りの3つは MIC の点で多くの菌種に対してすぐれているが、とくに DL-8280 は MIC はもちろん吸収、排泄の点からいっても、他剤より若干まざっており、PCs や CEPs の内服剤のいづれよりもすぐれていると考える。

ま と め

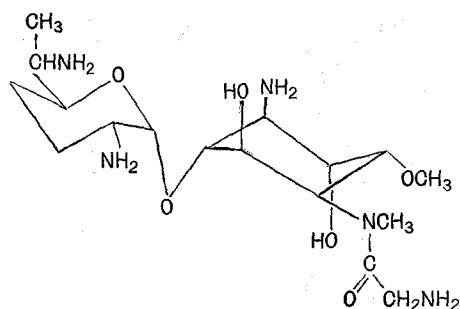
以上腎移植術をおこなうにあたり、その成功の大きな障害となる感染症の発生をいかにして防ぐかということについて述べ、その際使用する薬剤の参考となるよう、新しく開発されつつある抗菌薬につき概説を加えた。

本原稿は1983年1月、静岡県大仁でおこなわれた日本移植学会分科会第16回腎移植臨床検討会でおこなった教育講演の原稿に加筆訂正したものである。

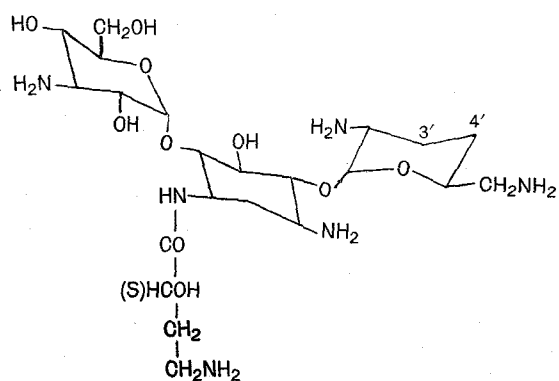
文 献

- 1) 日本移植学会：1980年度腎移植臨床登録集計報告。移植 16：258～262, 1981
- 2) Lober MI, Campbell DJ, Konnak JW, Silver TM, and Turcotte JG: Etiology and management of early and late peritransplant infections. J Urol : 127 870～872, 1982
- 3) Kyriakides GK, Simmons RL and Najarian JS: Wound infections in renal transplant wounds; pathogenetic and prognosis factors. Ann Surg 182: 770～775, 1975
- 4) Murphy JF, McDonald FD, Dawson M, Reite A, Turcotte J and Fekety FR: Factors affecting the frequency of infection in renal transplant recipients. Arch Intern Med 136: 670～677, 1976
- 5) Tilney NL, Strom TB, Vineyard GC and Merrill JP: Factors contributing to the declining mortality rate in renal transplantation. New Engl J Med 299: 1321～1325, 1978
- 6) Novick AG: The value of intraoperative antibiotics in preventing renal transplant wound infections. J Urol 125: 151～152, 1981
- 7) Hoy WE, May AG and Freeman RB: Primary renal transplant wound infections. NY State J Med 81: 1469～1473, 1981

ASTROMICIN (KW1070)



HABEKACIN (AHB - DKB)



HAPA - B

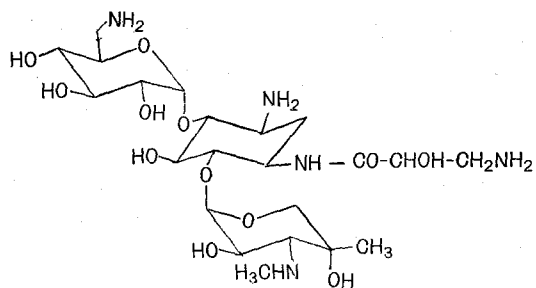


Fig. 9. New aminoglycosides

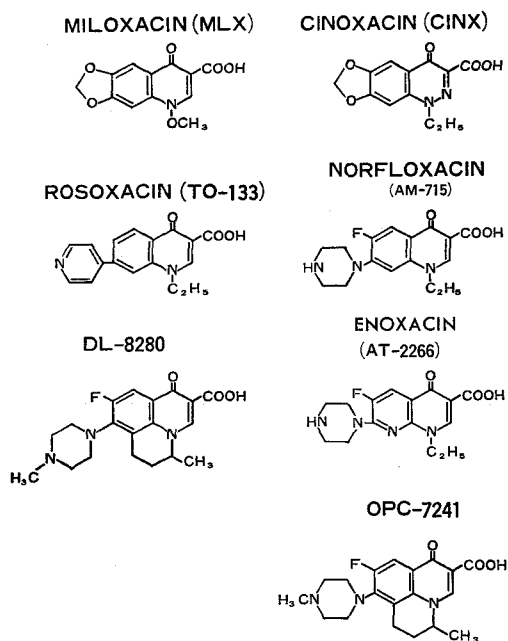


Fig. 10. New Quinolone-carboxylic acids (QCs)

- 8) Kuck NA, Testa RT and Forbes M: In vitro and in vivo antibacterial effects of combinations of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents & Chemother* **19**: 634~638, 1981
- 9) Neu HC and Labthavikul P: Combination of mezlocillin and azlocillin with cephalosporin antibiotics: cefoxitin, cefoperazone, cefotaxime and moxalactam. *J Antimicrob Chemother* **9**: 101~106, 1982
- 10) Weaver SS and Bodey GP: CI-867, a new semisynthetic penicillin: In vitro studies. *Antimicrob Agents & Chemother* **18**: 939~943, 1980
- 11) Heifetz CL and Sesnie JA: C-867, a novel penicillin derivative active against gram-negative pathogens, P. 367~370. In Nelson JD, Grassi C (ed.), *Current Chemotherapy and Infectious Disease, Vol. 1*. American Society for Microbiology, Washington D.C., 1979

(1983年6月20日受付)