

複雑性尿路感染症に対するリラシリン(SBPC) 大量療法の検討

—Aminoglycoside 系薬剤と Venoglobulin との併用について—

川崎医科大学泌尿器科学教室 (主任: 田中 啓幹教授)

天 野 正 道
斎 藤 典 章
田 中 啓 幹

CLINICAL STUDIES ON LARGE DOSE OF SULFOBENZYL PENICILLIN (SBPC) IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Masamichi AMANO, Noriaki SARTO and Hiroyoshi TANAKA

From the Department of Urology, (Director: Prof. H. Tanaka)

Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan

Of 10 cases with complicated chronic pyelonephritis admitted to our hospital, sulfobenzylpenicillin (SBPC) was administered 20 gm in a day for six to twelve days intravenously, and combined treatments with aminoglycosides and/or venoglobulin were performed in seven cases. Underlying diseases were renal calculi in two cases, hydronephrosis in one case, prostatic hyperplasia in three cases, bladder cancer in two cases and uterine cancer in two cases.

Following results were obtained.

- 1) Clinical results were excellent in three cases, good in six cases and poor in one case.
- 2) Isolated organisms in eight cases had no sensitivity to SBPC but clinical effectiveness was good in seven cases. Large dose administration of SBPC gave a good results despite of insensitive drugs.
- 3) Glucose non-fermentative gram negative bacilli were isolated from four cases and clinical effectiveness was obtained in three cases of them.
- 4) No serious side effects were observed throughout this series.

はじめに

難治性尿路感染症の治療法の1つとして抗生物質の大量療法が検討, 実施されている^{1,2)}. 大量療法の際の抗生物質の条件は, 低毒性, 殺菌性, 点滴静注可能な薬剤で今回著者は上記条件に合致する SBPC を取り上げ検討した. また, aminoglycoside 系薬剤, Veno-globulin の併用療法も試みた.

投与量と投与方法

SBPC の投与方法は 1 回 10g 朝夕 2 回 500 ml の補液中に溶解し約 3 時間かけて点滴静注した. 投与期間は 6~12 日である. aminoglycoside 系薬剤として amikacin (AMK) 1 日 100 mg~400 mg dibekacin (DKB), 1 日 100mg, tobramycin, (TOB) 1 日 120 mg を使用した. Venoglobulin は 1 日 2500 mg を使用した.

臨床成績

対象症例は、川崎医科大学泌尿器科に入院した10例で Table 1 に示した。感染症の種類は、全例慢性腎盂腎炎の増悪期で発熱を有していた。カテーテル留置症例は7例であった。

症例1. 74歳、女性、慢性腎盂腎炎（左腎結石、左尿管結石）

4日前よりの発熱を主訴に来院、X線検査で左腎結石と左尿管結石を有し、尿管結石により左腎機能の低下と通過障害を認めた。尿中に白血球を認め、尿培養で *Klebsiella* を同定した。SBPC に対する感受性（昭和の1濃度ディスク法で判定）は(+)であった。SBPC 1日20gの投与を開始し投与6日目で解熱し、投与4日目と9日目の検査で尿中白血球、尿中細菌は消失していた (Fig. 1)。

症例2. 81歳、男性、慢性腎盂腎炎（恥骨上前立腺摘出術直後）

前立腺肥大症に対し全麻下に恥骨上前立腺摘出術を施行、82gの前立腺を摘出した。術後カテーテルが膀胱に留置されていた。術後CBPC 1日8gの使用にもかかわらず発熱が持続したのでSBPC 1日20gに薬剤を変更した。変更時の尿培養で *Klebsiella* が同定されSBPC に対する感受性は(－)で、尿中白血

球を多数認めた。投与5日目に解熱し、投与9日目の検査で、*Serratia* に菌交代を示し、尿中白血球が多数検出された (Fig. 2)。

症例3. 77歳、男性、慢性腎盂腎炎（前立腺肥大症術前でカテーテル留置）

PAの使用にもかかわらず発熱を認め、起炎菌は *Klebsiella* でSBPC に対する感受性は(－)で、尿中白血球を多数検出した。体重35kgのためSBPC 1日16gで治療を開始した。投与1日で解熱し、投与5日目の検査で *Klebsiella* は存続したが、尿中白血球は消失した (Fig. 3)。

症例4. 61歳、女性、慢性腎盂腎炎（両側尿管皮膚瘻、子宮癌）

排尿痛を主訴に来院、膀胱鏡にて浸潤性膀胱癌を認め、DIPで右水腎症、左無機能腎であった。なお婦人科にて原発性子宮癌と診断された。両側尿管皮膚瘻を設置した。術後10日目発熱を認め、起炎菌は *E. coli* で感受性はAMK(+)、SBPC(－)で、尿中白血球多数であった。AMKにて加療するも3日間解熱せず、SBPC 1日10gとVenoglobulin 2500mgの併用療法に変更した。4日目に解熱したが、5日目の検査で、*Ps. cepacia* に菌交代し、尿中白血球は存続した (Fig. 4)。

症例5. 61歳、女性、慢性腎盂腎炎（左尿管皮膚瘻、

Table 1. Clinical Cases

No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment		
					Antibiotics & γ-Gl.	Dose	days
1	74	F	Chronic pyelonephritis	L. renal calculus L. ureteral calculus	SBPC	20g	8
2	81	M	"	BPH (postoperation)	SBPC	20g	8
3	77	M	"	BPH (Indwelling catheter)	SBPC	16g	4
4	61	F	"	Bil. ureterostomy Uterine cancer	{SBPC γ-Gl.	10g 2500mg	5 1
5	61	F	"	L. ureterostomy Uterine cancer D.M.	{SBPC γ-Gl.	20g 2500mg	7 3
6	71	M	"	R. hydronephrosis due to ureteral stenosis	{SBPC AMK	16g 100mg	7 7
7	63	M	"	BPH (Indwelling catheter)	{SBPC TOB	20g 120mg	6 9
8	63	M	"	L. renal calculus	SBPC {DKB γ-Gl.	20g 100mg 2500mg	12 6 1
9	71	M	"	Bil. ureterostomy Bladder cancer	{SBPC AMK γ-Gl.	10g 400mg 2500mg	6 10 1
10	72	F	"	Bil. ureterostomy Bladder cancer	{SBPC AMK γ-Gl.	5g 400mg 2500mg	6 10 1

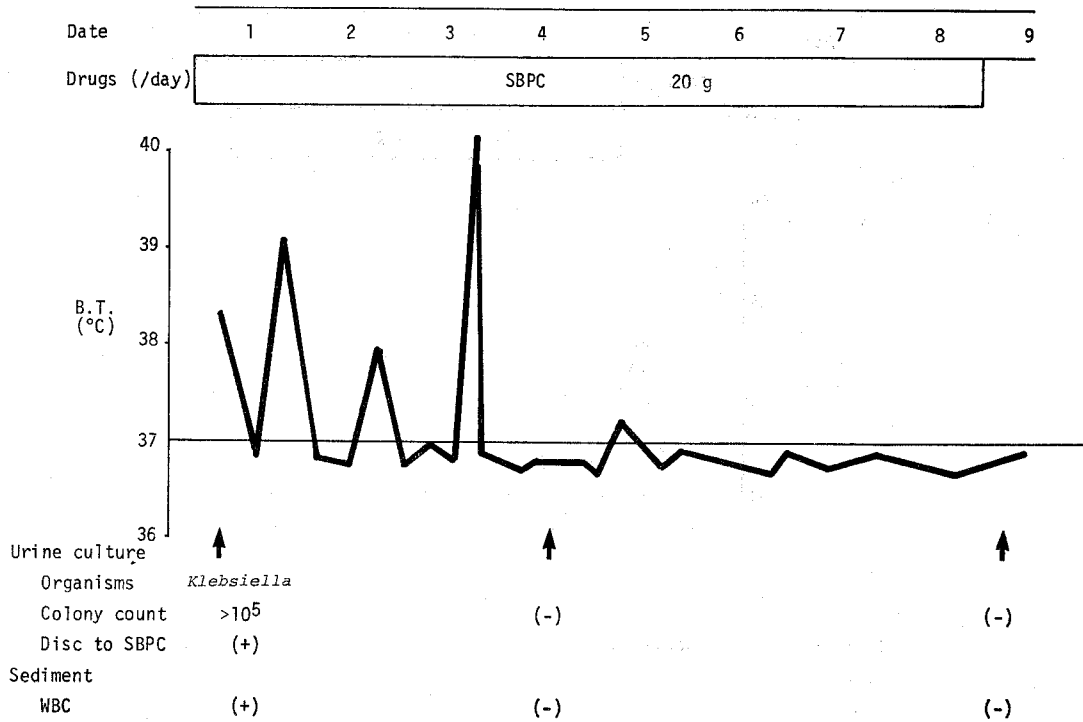


Fig. 1. Case 1, 74y. Female. L. renal calculus, L. ureteral calculus

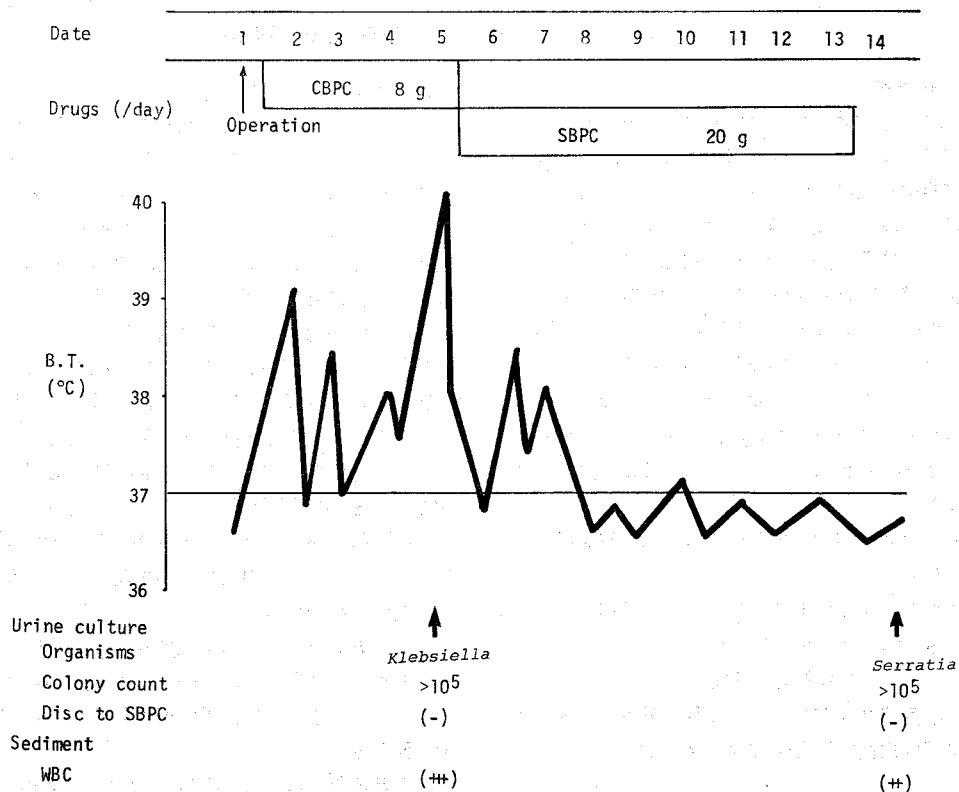


Fig. 2. Case 2, 81y. Male. BPH (Suprapubic prostatectomy)

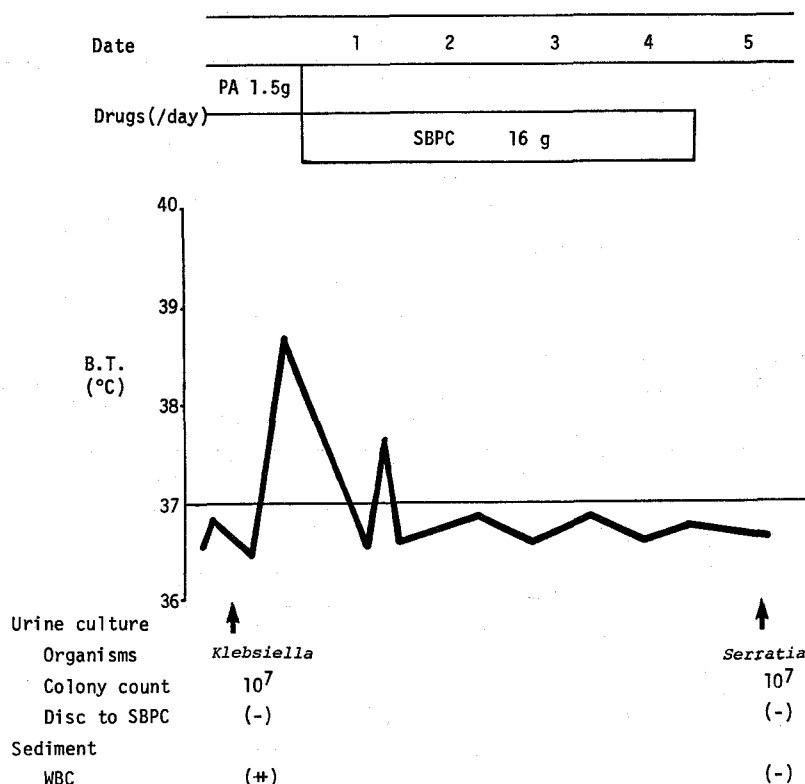


Fig. 3. Case 3, 77y. Male. BPH (Indwelling catheter)

子宮癌，糖尿病)

1976年7月子宮癌に対し放射線療法を受けた。1977年6月突然無尿となり，当科にて腎後性無尿と診断し左尿管皮膚瘻を設置した。術後CETにて加療中4日目に発熱を認めた。起炎菌は *Ps. cepacia* で感受性はSBPC (-)，AMK (-) で，尿中白血球多数であった。CBPC と AMK の併用療法を6日間実施するも無効であり，SBPC 1日 20g に変更するとともに Venoglobulin 2500 mg を3日間投与するも解熱せず，以後ABPC，DOTCなどで加療するとともに，輸血，アミノ酸製剤などにて全身状態の回復に努めるも解熱しなかった。術後82日目に *Ps. cepacia* による敗血症にて死亡した (Fig. 5)。

症例6. 71歳，男性，慢性腎盂腎炎（右尿管狭窄による水腎症）

右尿管狭窄による感染性水腎症により発熱をきたした。起炎菌は *Ps. cepacia* で，感受性はSBPC (-)，AMK (-) で，尿中白血球多数であった。SBPC と AMK の併用療法を開始し，4日目に解熱し，8日目の検査で尿中白血球，尿中細菌ともに消失した (Fig. 6)。

症例7. 63歳，男性，慢性腎盂腎炎（前立腺肥大症

術前，カテーテル留置）

前立腺肥大症に対する術前検査中に発熱を認め，起炎菌は *Serratia* で感受性はSBPC (+)，TOB (++) で尿中白血球多数であった。TOBにて加療するも3日間発熱が持続し，SBPC との併用療法を開始し4日目に解熱し，7日目の検査で起炎菌は *Klebsiella* に菌交代し尿中白血球は消失した (Fig. 7)。

症例8. 63歳，男性，慢性腎盂腎炎（左腎結石）

1976年左腎結石を認めるも，腎の機能と形態面への影響なく経過観察することとした。1977年5月左側腹部痛，発熱の訴えで入院。X線検査で左腎盂に結石が嵌頓し水腎症の像であった。解熱後腎盂切石術を施行することとしてSBPC 1日 20g の大量療法を開始した。起炎菌は *Klebsiella* でその感受性はSBPC (-)，DKB (++) で，尿中白血球を多数認めた。加療4日目でも発熱は持続し Venoglobulin，DKB の併用を開始した。3者の併用で4日目に解熱し，8日目の検査で尿中細菌，尿中白血球の消失を認めた (Fig. 8)。

症例9. 71歳，男性，慢性腎盂腎炎（両側尿管皮膚瘻，膀胱癌）

1973年膀胱癌に対しTUCを施行，1976年5月再発し，両側尿管皮膚瘻造設術のみ施行した。術後CET

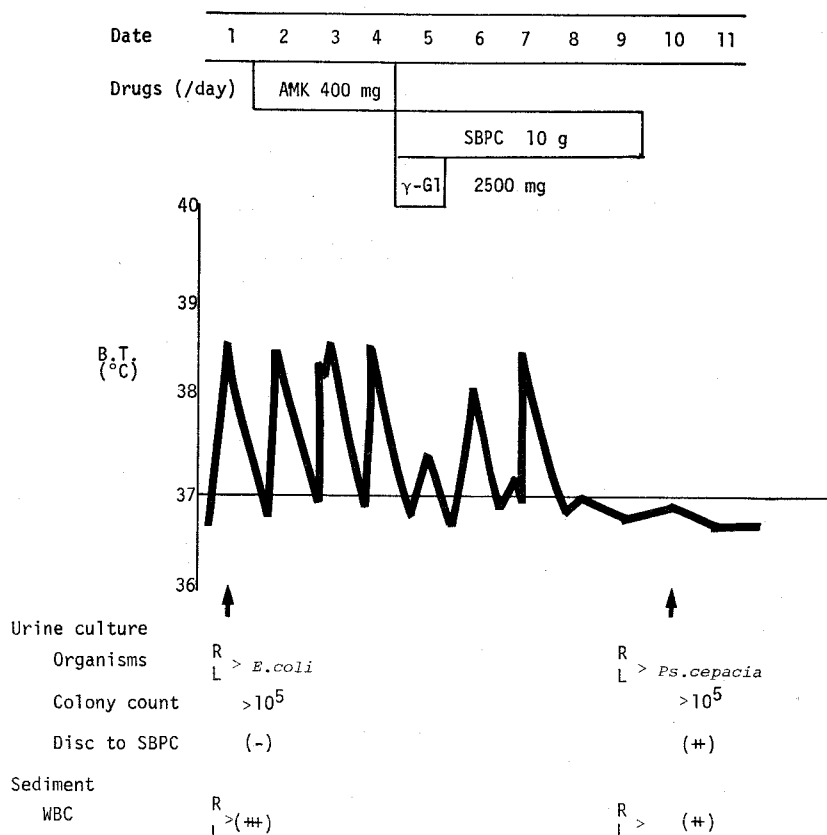


Fig. 4. Case 4, 61y. Female. Bil. ureterostomy, Uterine cancer

の使用にもかかわらず発熱をきたした。起炎菌は *Ps. cepacia* で、その感受性は SBPC (-), AMK (+) で尿中白血球は多数であった。AMK 1日 400 mg で加療するも 5 日間発熱が持続し、SBPC 1日 10 g と Venoglobulin 2500 mg の併用にて解熱した。加療後の検査で *Ps. cepacia* は存続し、尿中白血球は減少した (Fig. 9)。

症例10. 72歳、男性、慢性腎盂腎炎(両側尿管皮膚瘻、膀胱癌)

1975年3月膀胱癌に対し膀胱部分切除術を施行。1976年10月再発し、両側尿管皮膚瘻術のみ施行した。術後 NA の投与にもかかわらず発熱をきたし、起炎菌は *Ps. putida* で、その感受性は SBPC (+), AMK (+) で、尿中白血球多数であった。AMK 1日 400mg で5日間加療するも発熱が続き、6日目より SBPC 1日 5 g と Venoglobulin を併用し、4日目に解熱し、7日目の尿培養では *Ps. putida* が存続し、尿中白血球は減少した (Fig. 10)。

効果判定と副作用

投与前後の症状、尿中白血球、尿中細菌について Table 2 に一括した。

臨床効果として10例中9例で解熱を認めた。尿中白血球の消失は6例に、減少は4例であった。尿中細菌の消失3株、菌交代3株、菌の存続4株であり、以上を総合判定すると著効3例(症例1, 6, 8)、有効6例(症例2, 3, 4, 7, 9, 10)、無効1例(症例5)であった。

上記判定は治療全体に対してなされたもので、SBPC 単独の治療効果の判定は不可能であるが、SBPC を中心とした単独ないし、aminoglycoside 系薬剤、Venoglobulin との併用で、治療対象のところで述べたように host 側の条件はきわめて悪く、起炎菌は SBPC をはじめ多剤耐性菌であったにもかかわらず良好なる臨床成績が得られたのも、そのおもなる役割を果たしたのは SBPC の大量療法であったと考えている。

副作用に関して一般症状ではアレルギー反応、神経症状を観察したが全例異常を認めなかった。

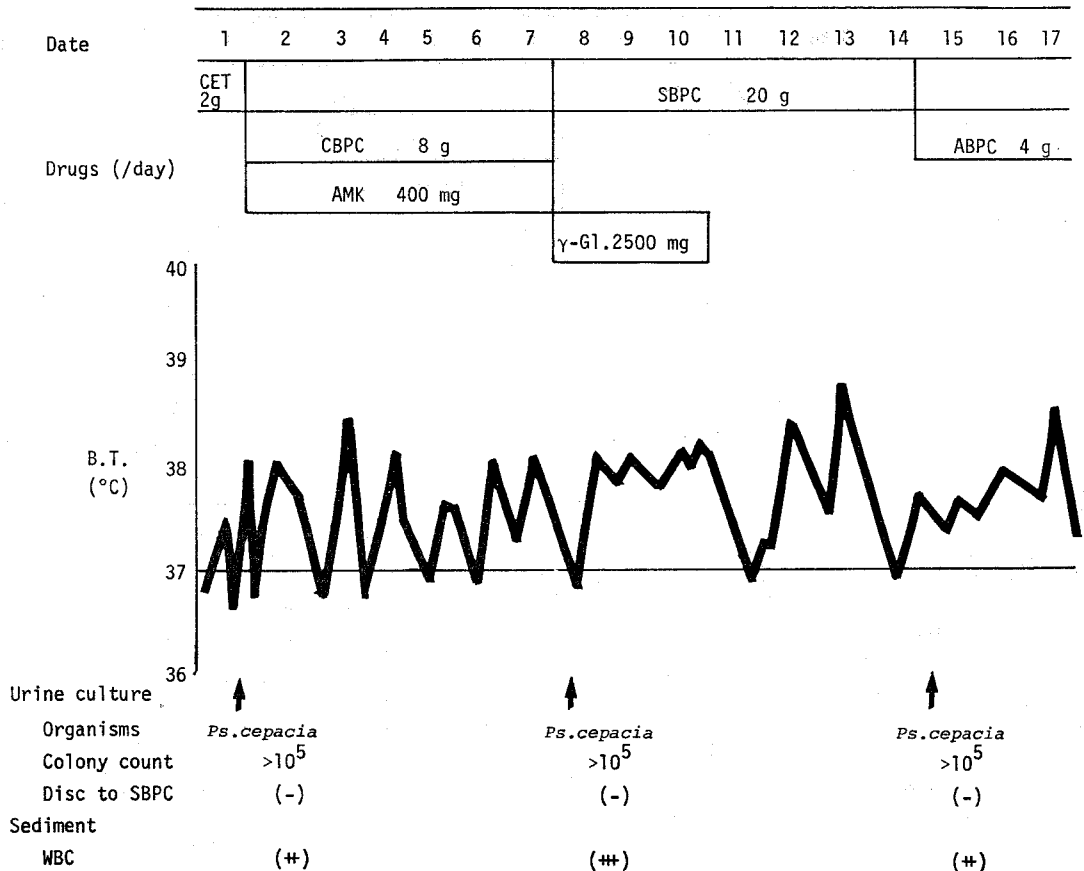


Fig. 5. Case 5, 61y. Female. L. ureterostomy, Uterine cancer, D. M.

臨床血液検査を投与前後に実施し副作用の有無を検討した。RBC, WBC, platelet, AIP, GOT, GPT, BUN, serum creatinine, Na, K のいずれの項目においても治療剤の影響を考えられる異常変動は全例全く認めなかった。

考 察

抗生物質の大量療法によるメリットは、使用薬剤に対し高い MIC を有する起炎菌に対する治療の上で、高い血中、尿中、組織内濃度を維持することで抗菌力を発揮し感染症を治癒せしめることが可能な点である。一方デメリットは従来考えられなかった副作用出現の可能性があることと治療費が高価になるといった点であろう。したがって抗生物質の大量療法は限定された症例で実施されるべきで、乱用すべきでないと考えている。泌尿器科領域の感染症に対する大量療法の適応条件に関して坂³⁾は、1) MIC が比較的高い感染症の場合、2) 機能低下腎に対し十分な組織内濃度を期待する場合、3) 尿流停滞における難治性尿路感染症、と

くに細菌数、膿などが多い、いわゆる濃厚感染病巣の場合、4) 感染の遷延が予後に重大な影響を与える場合の以上4項目を示している。著者も host 側の全身状態、尿路の状態、予想される起炎菌の種類などを考え、症例の選択には慎重でありたいと考える一方、発熱が継続し、悪条件の重なった症例では思いきって大量療法に変更し、1日も早い治癒を得るべきと考えている。

SBPC を使用しての大量療法で大多数の症例を治癒せしめたが、少数ながら発熱が継続する症例を経験した。かかる症例に対しては、起炎菌、薬剤感受性、host 側の条件も考慮して aminoglycoside 系薬剤への変更ないし併用、さらに Venoglobulin を併用し今回報告の症例5を除いてすべて有効であった¹⁾。SBPC と、aminoglycoside 系薬剤の併用は、相乗作用による抗菌力の増強を目的し、併用による効果は広く認められているところである⁵⁾。

今回化学療法剤と Venoglobulin の併用も試みた。生体が病原菌の感染を受けて発生する炎症反応の軽減、

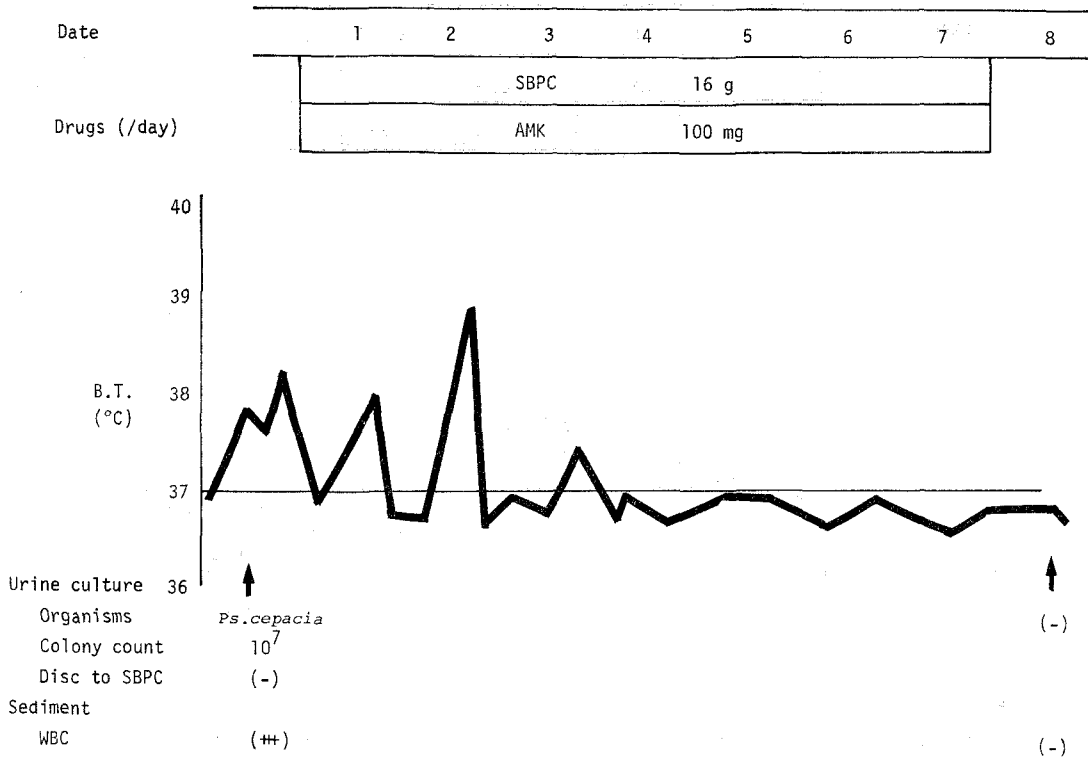


Fig. 6. Case 6, 71y. Male. R. hydrorephrosis due to ureteral stenosis

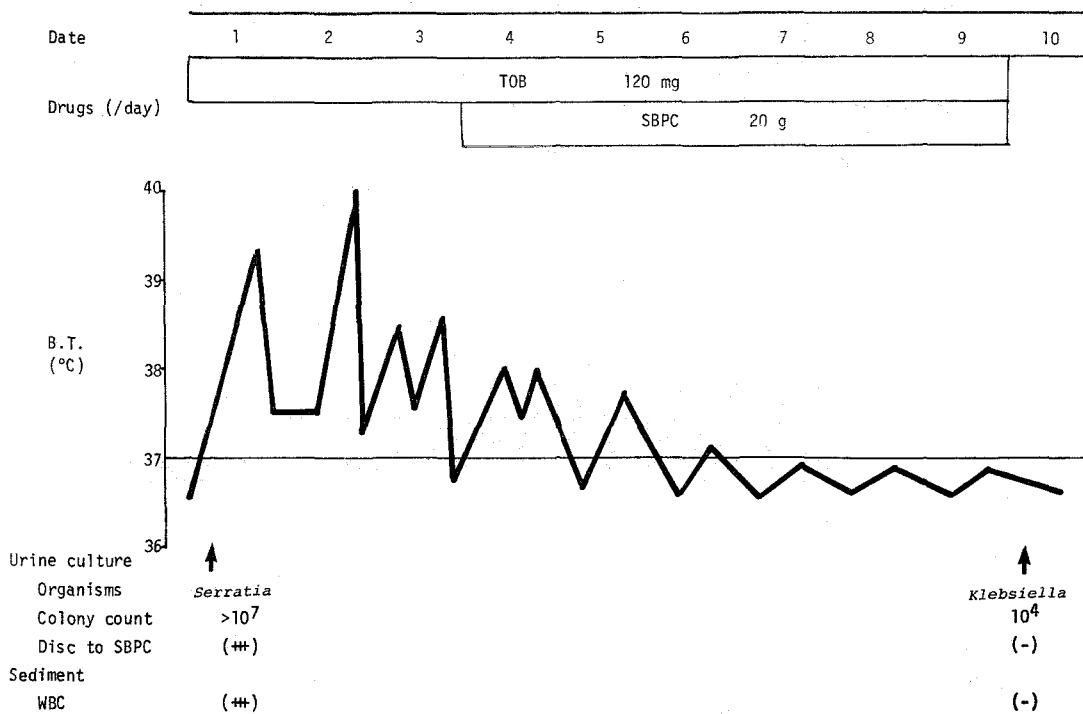


Fig. 7. Case 7, 63y. Male. BPH (Indwelling catheter)

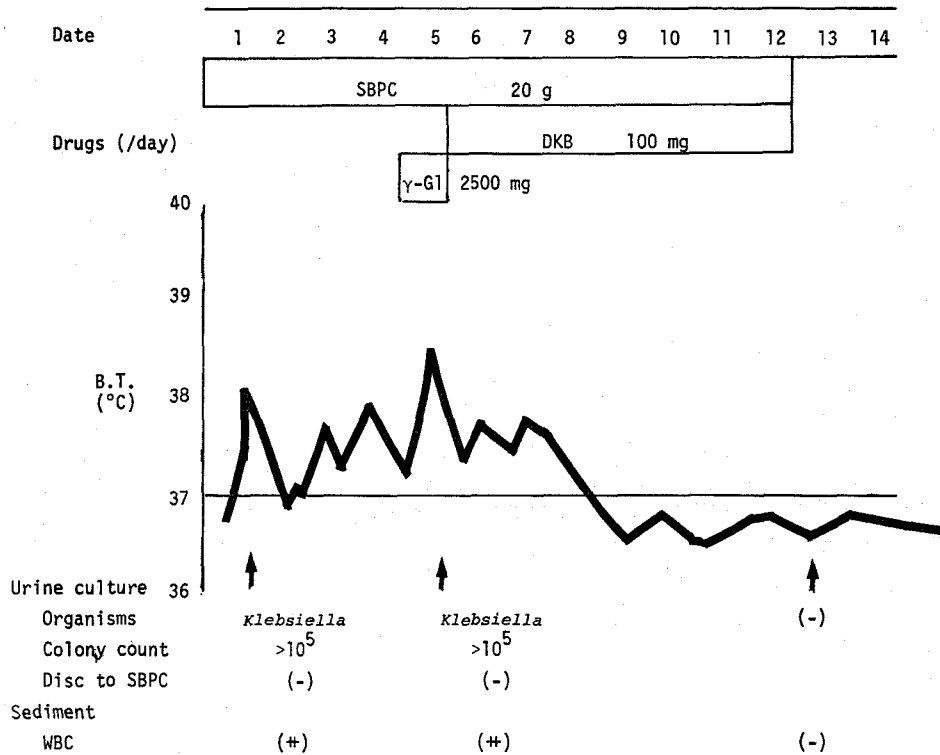


Fig. 8. Case 8, 63y. Male. L. renal calculus

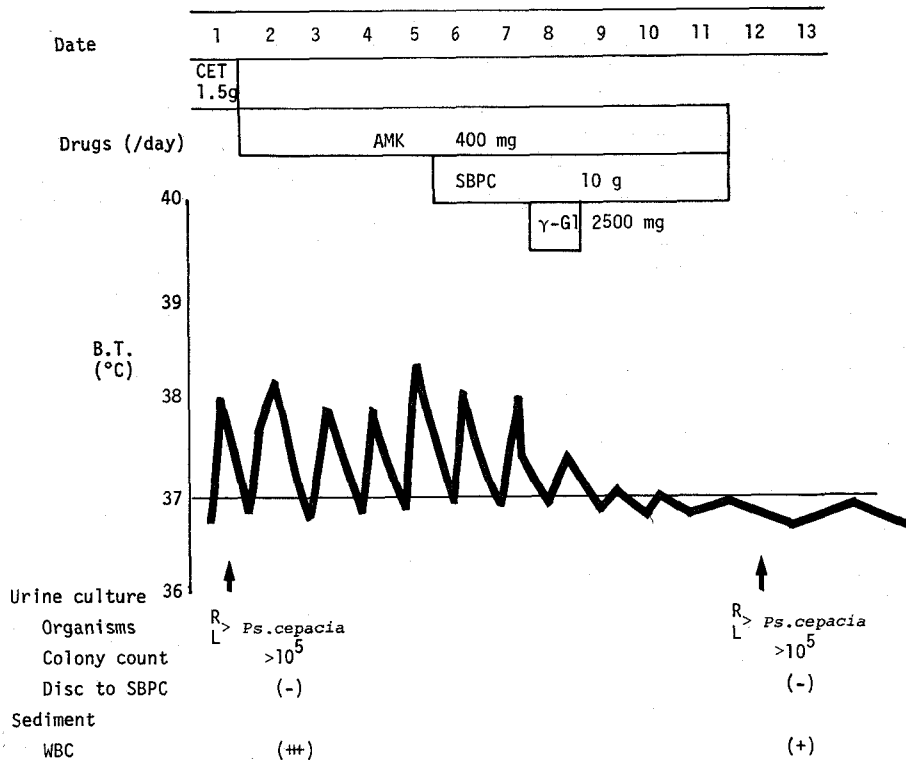


Fig. 9 Case 9, 71y. Male. Bil. ureterostomy, bladder cancer

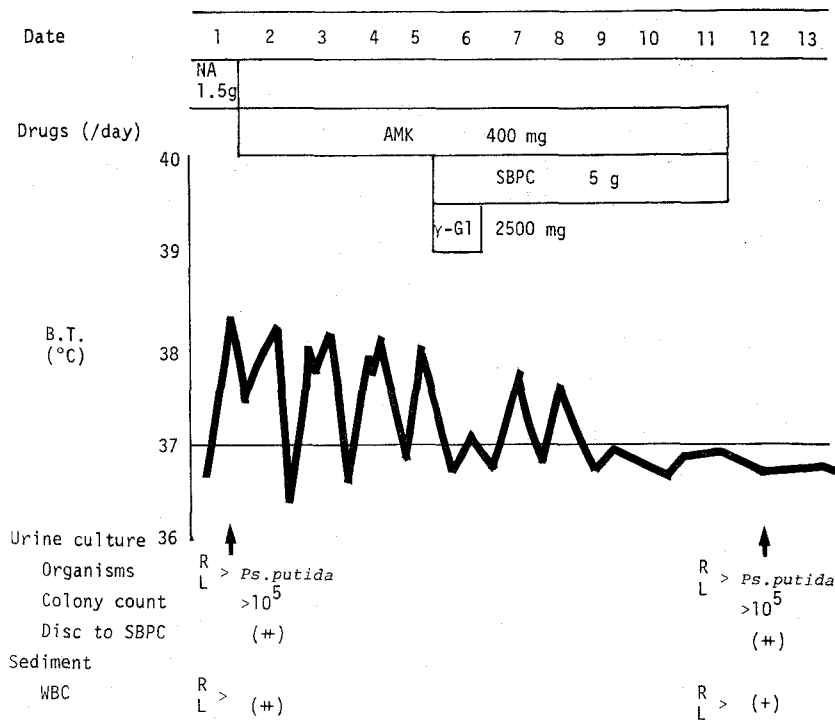


Fig. 10. Case 10, 72y. Female. Bil. ureterostomy, bladder cancer

Table 2. Clinical Cases

No.	Before treatment				Treatment	After treatment			Removal of fever (th)	Response	Side effect
	Symptom	Sediment WBC	Organisms Colony count	Disc to SBPC		Symptom	Sediment WBC	Organisms Colony count			
1	Fever	(+)	Klebsiella > 10^5	(+)	SBPC	(-)	(-)	(-)	4	Excellent	-
2	"	(++)	Klebsiella > 10^5	(-)	SBPC	(-)	(+)	Serratia > 10^5	3	Good	-
3	"	(+)	Klebsiella 10^7	(-)	SBPC	(-)	(-)	Klebsiella 10^7	1	Good	-
4	"	(++)	E.coli > 10^5	(-)	SBPC γ-Gl.	(-)	(+)	Ps.cepacia > 10^5	4	Good	-
5	"	(++)	Ps.cepacia > 10^5	(-)	SBPC γ-Gl.	Fever	(+)	Ps.cepacia > 10^5		Poor	-
6	"	(++)	Ps.cepacia 10^7	(-)	SBPC AMK	(-)	(-)	(-)	4	Excellent	-
7	"	(++)	Serratia > 10^7	(++)	SBPC TOB	(-)	(-)	Klebsiella 10^4	6	Good	-
8	"	(++)	Klebsiella > 10^5	(-)	SBPC {DKB γ-Gl. SBPC	(-)	(-)	(-)	8	Excellent	-
9	"	(++)	Ps.cepacia > 10^5	(-)	SBPC {AMK γ-Gl. SBPC	(-)	(-)	Ps.cepacia > 10^5	4	Good	-
10	"	(+)	Ps.putida > 10^5	(+)	SBPC {AMK γ-Gl.	(-)	(+)	Ps.putida > 10^5	3	Good	-

抗体産生促進を目的とし今日临床上多用される化学療法剤と併用される薬剤として副腎皮質ステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、消炎酵素剤、ガンマグロブリンがある⁸⁾。ガンマグロブリン (Venoglobulin) の使用は抗体産生の乏しい症例に対する補給を目的し、須山⁹⁾は各種感染症に対する抗生物質と Venoglobulin との併用療法を191症例で実施して78.3%有効率が得られたと報告し、複雑性尿路感染症に対する有効性の報告も見られる⁸⁾。

今回の症例で興味深い点は、起炎菌の半数が弱毒性であったことである。1例が *Serratia*、4例が *Ps. aeruginosa* 以外のブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌を起炎菌とする opportunistic infection の形をとっていた。従来これら細菌は弱毒菌と言われその病原性は問題にならなかったがここ2~3年これら細菌による感染症が報告されるとともにその治療法が検討されている⁹⁾。

今回起炎菌であった *Ps. cepacia* の SBPC に対する MIC は約60%が100 mcg/ml 以下で発育は阻止され、GM 66%, DKB 36%, AMK 58.8%で、*Ps. putida* の SBPC に対する MIC は5.8%が100 mcg/ml 以下で発育を阻止され、GM, DKB, AMK に対してほとんど全株100 mcg/ml 以下で発育を阻止されたと報告されている¹⁰⁾。したがって *Ps. cepacia* では SBPC の大量療法で治療効果が期待でき、*Ps. putida* では aminoglycoside 系薬剤の使用が好ましいとのデータである。本細菌に対する感受性の高い薬剤として TC, DOTC, minocycline が挙げられ、第1選択すべきとの報告にも接するが、著者も複雑性尿路感染症症例に DOTC を1日200 mg 投与し、その治療効果を検討したが、*Ps. cepacia* 6株で菌の消失を2株、菌の存続を4株で、*Ps. putida* 1株で消失、*Ps. maltophilia* 2株で1株が菌の存続を、1株で *Ps. cepacia* への菌交代を示した¹¹⁾。複雑性尿路感染症の起炎菌として今後ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌症例の増加も考えられ、薬剤の選択、使用法について今後さらに症例を重ねて検討したいと考えている。

ま と め

複雑性尿路感染症10例を対象として SBPC 1日20 g を点滴静注6~12日間投与し、臨床経過を観察した。SBPC の単独投与を3例に、SBPC と aminoglycoside 系薬剤の併用を2例に、SBPC と Venoglobulin の併用を2例に、3者の併用を3例で実施した。

1) 対象は、腎結石2例、水腎症1例、前立腺肥大

症3例、子宮癌2例、膀胱癌2例のおおのを基礎疾患とし、投与時全例発熱を有する慢性腎盂腎炎の増悪期と症例であった。7例で尿路にカテーテルが留置されていた。

2) 投与前、尿中白血球は全例多数存在し、起炎菌は、*Klebsiella* 4株、*E. coli* 1株、*Serratia* 1株、*Ps. cepacia* 3株、*Ps. putida* 1株で、いずれも菌数 10^5 /ml 以上であった。

3) 臨床効果は、10例中9例で解熱し、尿中細菌の消失を3例、尿中白血球の消失を6例で認めた。発熱、尿中細菌、尿中白血球の推移より総合判定は著効3例、有効6例、無効1例であった。

4) 投与した10例で副作用はなかった。

文 献

- 1) 天野正道・田中啓幹・鈴木 学・大田修平・大森弘之：複雑性尿路感染症に対する SB-PC (リラシリン) 大量投与の検討。臨床と研究, 53 (2): 551~556, 1978.
- 2) 上田 泰・斎藤 篤：抗生剤大量療法の現況。内科, 37(2): 228~232, 1976.
- 3) 坂 義人・清水保夫・磯貝和俊・河田幸道・西浦常雄：いわゆる大量療法について。日本化学療法雑誌, 21: 1900~1901, 1973.
- 4) 天野正道・田中啓幹・大森弘之：複雑性尿路感染症に対する静注用ガンマグロブリン (Venoglobulin) 投与の検討。西日泌尿, 40(3): 346~351, 1978.
- 5) 国井乙彦：抗生物質の併用。臨床医, 3(7): 972~975, 1977.
- 6) 藤森一平：化学療法ハンドブック。永井書店、大阪, 1976.
- 7) 須山忠和：ヴェノグロブリン。医学書房、大阪, 1976.
- 8) 小川 修：重症感染症に対する静注用 γ -Globulin (ヴェノグロブリン) の使用経験。Medical post-graduates, 15: 429~434, 1977.
- 9) 島田 馨：治療に併発する弱毒菌感染症。内科, 41(6): 1111~1117, 1978.
- 10) 小栗豊子：緑膿菌以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の検出率と薬剤感受性。最新医学, 32(11): 2056~2068, 1977.
- 11) 天野正道・田中啓幹：複雑性慢性腎盂腎炎における静注用 Doxycycline (DOTC) の臨床的検討。西日泌尿、投稿中。

(1978年11月17日受付)