

下部尿路感染症の局所療法に関する実験的研究

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

陰 山 正

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE TOPICAL ANTIBIOTIC
TREATMENT FOR THE LOWER URINARY INFECTION

Tadashi KAGEYAMA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kōbe University**(Chairman: Prof. J. Ishigami, M. D.)*

1. Intravesical instillation of cephaloridine was done in the cystitis dogs as well as in the normal dogs. Transfer of the antibiotic into the blood was striking in the former but minimal in the latter.

Human inflamed bladder also showed good transfer of cephaloridine but not so remarkable as in the dogs with cystitis.

2. Radioautographic study with ^{14}C -chloramphenicol instilled into the normal bladder of mice suggested the presence of two different routes of the movement of antibiotic, 1) bladder-kidney-bladder and 2) bladder-liver-gallbladder-small intestine-large intestine. The amount of the transferred antibiotic was smaller than in the control animals receiving general administration.

3. The effect of topical cephaloridine upon dog cystitis, particularly upon the micro-organisms invading the bladder mucosa, muscular layer, and serosa was investigated by bioautography combined with TTC test. Bacteriostatic effect began in 4 hours after instillation and became complete in 16 hours. These were quite similar as in the control group of general administration.

In the lower urinary tract infection, the topical antibiotic treatment may be effective just as its general administration.

緒 言

近時、化学療法の進歩によって、各種感染症に対する治療は、化学療法剤の全身投与が主流となり、直接炎症病巣に薬剤を投与する局所治療は一部の例外を除き過去のものとなりつつある。この原因としては、抗生剤の開発によって、化学療法係数のきわめて小さい、すなわち全身投与によっても副作用を伴わずに、炎症巣に薬剤の有効濃度を浸透せしめることが可能な薬剤が出現したことによる。

とくに尿路感染症においては、尿中排泄率の高く、かつ体内における不活性化の少ない製剤が開発され、その目的に応用されつつあることは周知の事実である。しかし最近、化学療法剤の濫用にも起因してか、起炎菌として高度耐性菌の出現頻度が急激に増加し、かつ炎症巣の局所的条件も加わって、全身の治療のみでは完全治癒に達しえない症例が増加しつつあり、ここにふたたび局所治療を再検討する必要が起こっている。

例えば、慢性尿路感染症においては、その多

くは尿の流通を阻害するとき種々の合併症の存在することが多く、むしろ、かかる原疾患によって感染症が惹起されたと考えられる場合が少なくない。このような場合、たとえ抗生剤の全身投与によって感染症状を一時的に軽快しえたとしても、投与中止によって症状の再燃をきたすことがしばしば経験される。すなわち投与薬剤の静菌効果のみでは、尿の流通障害を除去しない限り、残存菌による再発は免れえず、かかる治療をくり返しても、かえって耐性菌を増加せしめている傾向のあることも否定できない事実である。もちろん、尿流通障害を除去することが先決となるが、疾患によってはそれが不可能な場合も少なくない。すなわち子宮全摘除後、および脊髄損傷に続発する膀胱炎は膀胱神経麻痺に起因する尿流通障害が主因をなしているが、かかる疾患では膀胱機能の回復はきわめて困難である。幼児にみられる膀胱頭部疾患に続発した慢性腎盂炎においても同様のことがいえる。このようないわゆる種々の合併症をもつ複雑な尿路感染症では、病巣に存在する起炎菌に対し、殺菌効果を発揮する薬剤を直接投与して、それ以後外界よりの contamination を防ぐ方法をとることが理想的である。しかし全身投与のみでは、強力な抗生剤の開発されたこんにちといえども、またたとえ薬理学的に殺菌作用を持つ薬剤であっても、全病巣内に存在する起炎菌を殺菌せしめうることに困難がある。

ここにふたたび局所治療の必要性が生まれるのである。過去における尿路感染症に対する局所治療としては、慢性尿道炎、膀胱炎に対し消毒剤、収斂剤の洗浄療法がほとんどであったが、これとて、その浸透性、薬理的効果の実際についての基礎的研究は乏しく、経験的に使用されていたのが現状といえよう。

ここに著者は、化学療法剤による尿路感染症の局所治療をおこなうにあたって、投与された薬剤の局所における動態、病巣菌に対する態度などを根本的に検討する必要があると考え、以下述べるごとく基礎的実験をおこなった。

研究項目

1. 膀胱における抗生物質の移行
 - a) cephaloridine (以下 CER) 局所投与時のイヌ正常膀胱および炎症性膀胱よりの血中への移行
 - b) CER 局所投与時のヒト正常膀胱および炎症性膀胱よりの血中への移行
 - c) ^{14}C を label した chloramphenicol (以下 CP) のマウス膀胱局所投与時の体内移行
2. 抗生物質移行に伴うイヌ炎症性膀胱組織内の菌の消長

実験成績

1. 膀胱における抗生物質の移行

実験目的

上述したごとく尿路感染症の化学療法に当っては、尿中に排泄された薬剤の有効性がおもに考えられ、尿中排泄率の高い薬剤が要望されている。

しかし、腎より尿路に排泄された、すなわち排泄尿中に含まれる抗生物質が粘膜組織内に存在する細菌に直接作用するものか、体液内より粘膜に移行した抗生物質が作用するものかについてはまだ明らかにされていない。また両者が同時に働くとしても、どちらが主役をなすのかも明らかでない。

そこで著者はまず、膀胱の局所に直接抗生物質を注入した場合、抗生物質が局所組織を介してどの程度血中、あるいは体液中に移行するかを検討した。

- a) CER 局所投与時の イヌ正常膀胱および炎症性膀胱よりの血中への移行

実験方法

15.0～20.0 kg のオスの雑種犬に人為的に膀胱炎を惹起させたものを使用した。炎症性膀胱の作成は、西村ら¹⁾の報告を modify した方法に従った (Table 1)。すなわち上述した雑種犬を pentobarbital を使用し、15～20 mg/kg の割合で経静脈内麻酔を施行し、尿道よりビニールチューブを挿入しエーテル 40 cc を注入し、5 分間放置後排液し滅菌蒸留水で数回洗浄し、菌量が $10^6/\text{ml}$ になるようにあらかじめ培養した病原菌を膀胱内へ注入し膀胱炎を惹起せしめた。

病原菌は、尿路感染症患者の尿より分離した大腸菌のうちより各種抗生物質に対する最小発育阻止濃度 (MIC) が CER 6.25 mcg/ml, kanamycin (以下 KM) 12.5 mcg/ml, aminobenzyl penicillin (以下 AB-PC) 3.13 mcg/ml, CP 12.5 mcg/ml, streptomycin (以下 SM) 6.25 mcg/ml のものを使用し、

Table 1 イヌにおける膀胱炎惹起方法

材 料：	正常成犬犬
麻 酔：	Pentobarbital
方 法：	エーテルを尿道より 40cc 5 分間注入，滅菌蒸留水でよく洗浄し，尿路感染症例より分離した <i>E. coli</i> 培養液を 40cc 注入し，3 日間血尿・頻尿の状態を観察してから各実験に使用した。
使用せる菌：	尿路感染症より分離した菌
	各種抗生物質に対する MIC
	CER 6.25 mcg/ml, KM 12.5 mcg/ml, AB-PC 3.13 mcg/ml, CP 12.5 mcg/ml, SM 6.25 mcg/ml

ペプトン水に 20 cc あたり 1 白金耳接種し，16 時間培養し光電光色計で 10^6 /ml になるように調整した。

上記方法によって処置し，3 日間頻尿，血膿尿が確実に認められたイヌのみを使用した。投与した抗生物質は，CER 1.0 g で 20 cc 蒸留水に溶解したものをを用いた。

上述の膀胱炎惹起犬および対照として未処置健康犬について膀胱を空虚にしネラトンカテーテルを通じて，この溶解液を注入した。その後，ネラトンを抜去し，その後の排尿は自然排尿とした。排尿はイヌによって違ったが少なくとも注入後 1 時間以上認められなかった。

注入後 1, 2, 3, 5, 8 時間ごとに血液を採取し CER の濃度定量をおこなった。血液中の CER 定量法は cup-plate 法に従った。検定菌は *Bacillus subtilis* PCI 219 株を使用した。この場合の CER の最小測定濃度は 0.03 mcg/ml であった。

実験結果

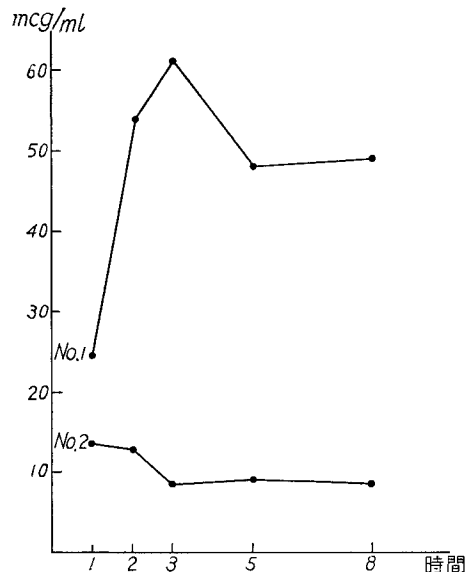
イヌの炎症性膀胱，正常膀胱より CER の血中への移行は Table に示すごとく明らかな差異を認めた (Table 2, 3)。すなわち炎症性膀胱においては，No. 1 では最高ピーク 3 時間で 61.0 mcg/ml，No. 2 では 1 時間で 13.5 mcg/ml と血中濃度のピークは程度の差はあるが高い値を示した。持続も 8 時間後 No. 1 では 49.0 mcg/ml，No. 2 では 8.4 mcg/ml となお 8 時間後においてもかなりの血中濃度を認めた。

いっぽう正常膀胱においては，No. 1 では最高ピーク 1 時間で 0.44 mcg/ml，No. 2 では 1 時間で 1.85 mcg/ml ときわめて低い値を示した。持続も 8 時間後 No. 1 では 0.06 mcg/ml，No. 2 では 0.11 mcg/ml とほとんど痕跡程度であった。

b) CER 局所投与時の ヒト正常膀胱および炎症性膀胱よりの血中への移行

Table 2 炎症膀胱 (イヌ)
CER 1.0 g 膀胱内注入時の血中濃度
mcg/ml

時間 No.	1	2	3	5	8
No. 1	24.5	54.0	61.0	48.0	49.0
No. 2	13.5	12.8	8.5	9.0	8.4

Table 3 正常膀胱 (イヌ)
CER 1.0 g 膀胱内注入時の血中濃度
mcg/ml

時間 No.	1	2	3	5	8
No. 1	0.44	0.07	0.08	0.06	0.06
No. 2	1.85	1.50	0.96	0.12	0.11

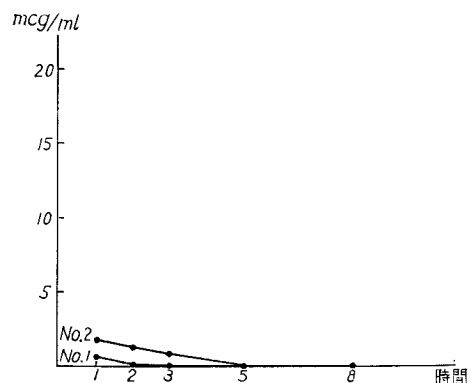


Table 4 炎症膀胱（ヒト）
CER 1.0 g 膀胱内注入時の血中濃度
mcg/ml

症例 \ 時間	1	2	3	5	8
No. 1	0.505	0.325	0.213	0.095	0.084
No. 2	0.375	0.198	0.142	0.090	0.068

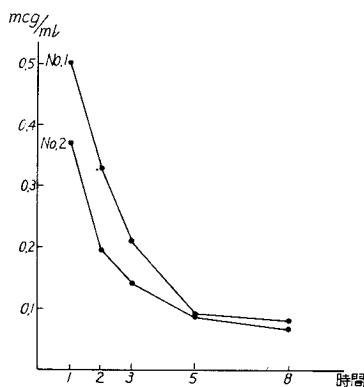
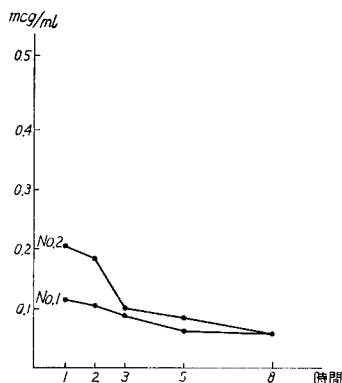


Table 5 正常膀胱（ヒト）
CER 1.0 g 膀胱内注入時の血中濃度
mcg/ml

症例 \ 時間	1	2	3	5	8
No. 1	0.127	0.105	0.087	0.066	0.064
No. 2	0.205	0.184	0.102	0.085	0.060



実験方法

炎症性膀胱としては、頻尿、排尿痛をきたし来院した患者で尿所見、尿培養、膀胱鏡で明らかに膀胱炎の所見を認めた症例を選び、対照として腎機能正常なかつ尿所見に異常を認めない健康成人で比較検討した。

局所投与した抗生物質、投与量、投与方法、注入後の排尿、採血時間、定量法、検定菌などはすべてa)

のイヌの場合と同様におこなった。

実験結果

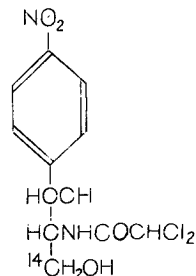
ヒトの炎症性膀胱、正常膀胱よりの抗生物質の血中への移行（Table 4, 5）は、Table に示すごとく差異を認めたが、イヌに比して著明ではなかった。すなわち炎症性膀胱よりの血中への移行は最高ピークが1時間後にあり No. 1 では 0.505 mcg/ml, No. 2 では 0.375 mcg/ml とイヌの場合に比較してピークは低い。正常膀胱よりの血中への移行はさらに悪く、No. 1 では 0.127 mcg/ml, No. 2 では 0.205 mcg/ml とヒトの炎症性膀胱の場合に比し1/5～1/3の低い値であった。持続はいずれの場合も8時間後において痕跡程度ながら認められたにすぎない。

c) ^{14}C を label した CP のマウス膀胱局所

投与時の体内移行

実験方法

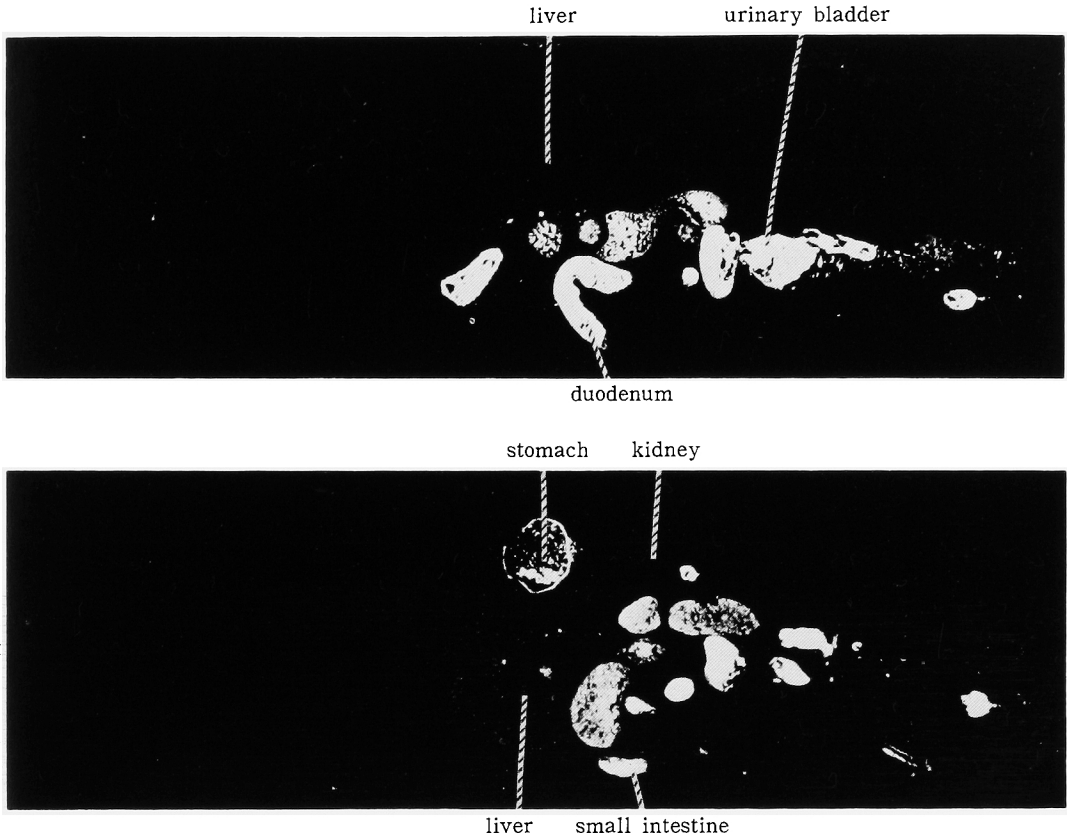
実験動物は体重約40.0 g のオスの ICR JCL 系マウスを使用した。



chloramphenicol-methylene C^{14} (上図) $3.15 \mu\text{Ci}/\text{mg}$ の標品を Radiochemical Centre (England) より得、塩酸リドカイン液（藤沢薬品）に溶解し、投与液とした。投与量は $5 \mu\text{Ci}$ ($160 \mu\text{g}$)/mouse で、投与経路は全身投与の場合は尾静脈より、膀胱内局所投与の場合はエーテル麻酔下で開腹し膀胱を露出し、ゲージ No. 26 のきわめて細い注射針で膀胱内に注入した。注入後、注入液の漏出が起らないよう注射針を抜去したのち、すみやかにノベクタンを塗布し腹部を縫合し、尿道部は膀胱注入薬剤が漏れないように結紮した。indicator はトリパンブルーを使用した。

後日の切片調製時の所見として膀胱内に投与された色素の腹腔内への漏出の証拠は認められなかった。

autoradiography は Ullberg の原法²⁾ にもとづく松岡の変法³⁾ により実施した。すなわち標識薬物投与2時間後、マウスをエーテル麻酔下にアセトン・ドライアイスにて凍結致死せしめ、CMC ベートスに包埋後、 50μ 厚の凍結切片標本をテープ切片として得た。これを凍結乾燥後、コンタクト法により Fuji No. 200

Fig. 1 ^{14}C -CP全身投与，2時間後のマウスの autoradiogram

工業用X線フィルムに10日間密着した。現像はレントール，20°C，8分の条件でおこなった。

実験結果

^{14}C -CP の全身投与，2時間後のマウスのオートラジオグラム (Fig. 1)。

白い部分がフィルム上の黒化部分，すなわち標本の放射性部位に相当する。このオートラジオグラムより得たデータは Table 6 に示す。卅はフィルムのきわめて強い黒化，卅は強い黒化，+は有意な黒化，±は僅少の黒化，-は黒化なしを示し，この順に薬物，またその代謝物が多量移行したことを示している。

Fig. 1, Table 6 で明らかなごとく，全身投与の場合は，腎髄質，膀胱，胃，小腸内容，胆嚢にきわめて強い黒化が観察され ^{14}C -CP，またその代謝物が腎経由で尿中へ，および胆嚢経由で腸管へ排泄されることがわかる。また移行の強弱は，各臓器で異なるが比較的全身に分布していることが明らかである。しかし静注投与にもかかわらず血中濃度は比較的僅少である。

^{14}C -CP 膀胱内注入，2時間後のマウスのオートラ

Table 6 Chloramphenicol (methylene- ^{14}C)
静注および膀胱局所注入，体内分布の状態

器 管	静注	局所 注入	器 管	静注	局所 注入
腎 皮 質	+	卅	胆 の う	卅	-
腎 髄 質	卅	卅	筋	+	±
膀 胱 壁	卅	卅	骨 (髄)	+	-
内 容	卅	-	皮 膚	+	-
胃 壁	卅	-	心 筋	+	±
内 容	卅	-	血 液	+	-
小 腸 壁	+	+	肝	卅	+
内 容	卅	卅	脾	+	-
大 腸 壁	±	-	肺	+	-
内 容	+	+	中 枢 神 経	±	-
- 黒化なし			± 微弱な黒化		
+ 黒化あり			卅 強い黒化		
卅 きわめて強い黒化					

ジオグラム (Fig. 2)。

膀胱に放射活性が強いのは当然としても，腎および小腸内容にも強い放射活性が，また肝にもいくつかの放射活性が認められた。

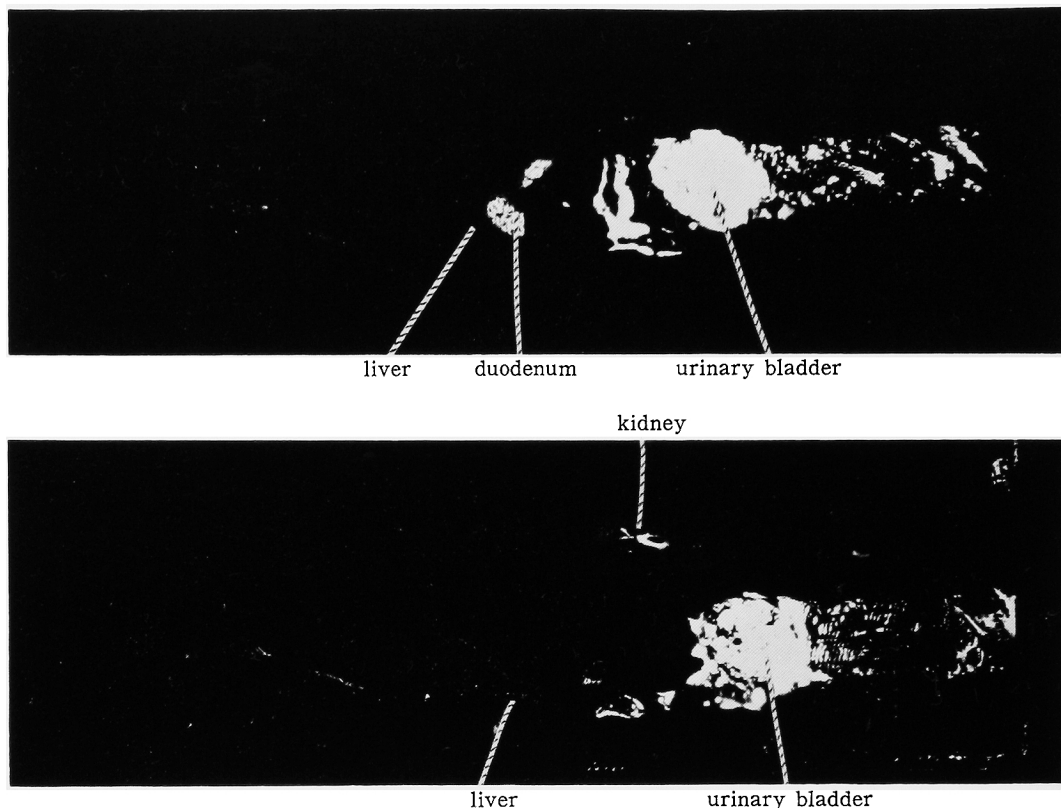


Fig. 2 ^{14}C -CP 膀胱内注入，2時間後のマウスの autoradiogram

上述のごとく，膀胱から腹腔への物質の漏出は認められなかったので，膀胱以外に認められる放射活性はここから移行ないし吸収されたものと考ええる。

2. 抗生物質移行に伴うイヌ炎症性膀胱組織内の菌の消長

実験目的

1の実験より炎症性膀胱よりの抗生物質の移行は，かなり良好であるとの結果を得たが，局所投与された抗生物質が膀胱粘膜層，筋層，漿膜層に侵襲している菌に対しいかなる働きをもつのかについて CER を炎症性膀胱に局所投与し，全身投与した場合と bioautography によって比較検討した。

実験方法

体重 15.0~20.0kg の雑種犬に1. a)の実験と同じ方法で人為的に膀胱炎を惹起せしめたものを使用した。

膀胱炎を惹起させたイヌを未処置群，局所注入群，筋注全身投与群の3群に分けて比較検討した。

局所投与方法は pentobarbital 麻酔を施行，1. a) 実験の注入方法と同様におこなった。

全身投与の場合も同様に pentobarbital 麻酔を施行し，CER 1.0g を 20 cc の蒸留水に溶解し，筋注投

与した。

対照の未処置群も条件を同じくするため pentobarbital 麻酔を施行した。

また3群とも 500 cc の生理食塩水をゆっくり6時間かけて点滴静注した。

bioautography の作成の手順は高瀬⁴⁾の報告に従った。概要は Table 7 に示したように，まず CER 投

Table 7 Bioautography の作成方法

試験犬 (膀胱炎惹起群)	
←CER 1.0g 膀胱内注入，筋肉内注射，無処置 ←4時間，8時間，16時間後，膀胱を摘出ドライアイス中で凍結 ←マイクロームで切片作製	
切片 (約 400 μ)	
←寒天平板上に貼付 ←培養 ←0.1% triphenyltetrazolium chloride 液 生菌発色	
観	察



Fig. 3 対照の bioautogram

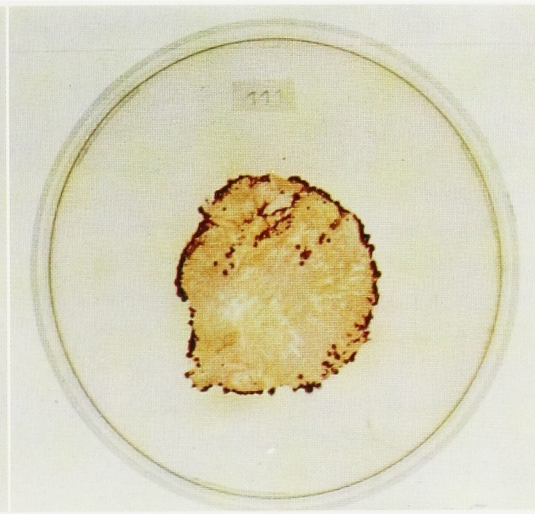


Fig. 4 CER 局所注入, 4 時間後の bioautogram



Fig. 5 CER 筋注投与, 4 時間後の bioautogram

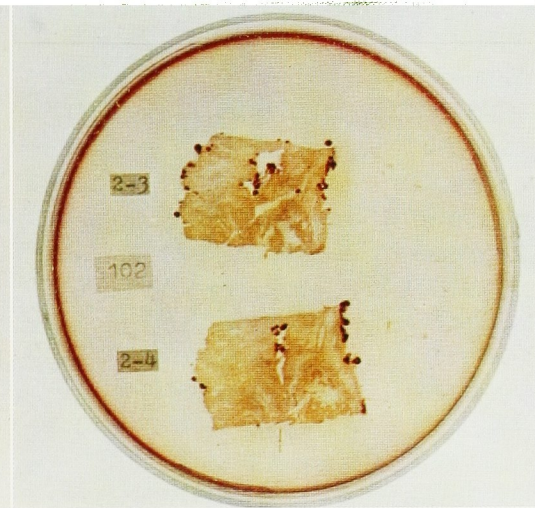


Fig. 6 CER 局所注入, 8 時間後の bioautogram



Fig. 7 CER 筋注投与, 8 時間後の bioautogram

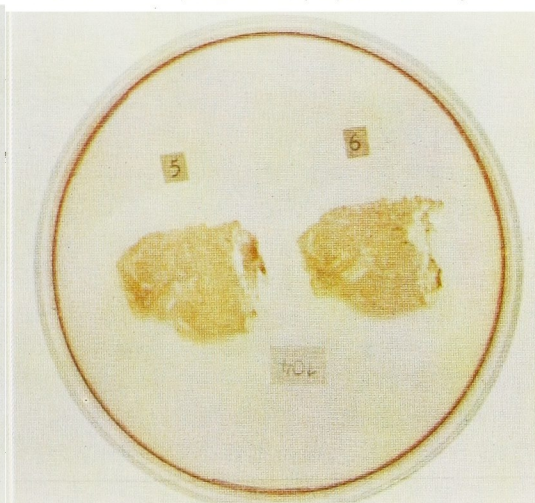


Fig. 8 CER 局所注入, 16 時間後の bioautogram

与後、4時間、8時間、16時間に膀胱を無菌的に摘出した。

摘出膀胱は滅菌蒸留水でよく洗浄し、適当な大きさに切りとりドライアイス中で凍結した。ついで5時間以内にマイクロームで約400 μ の厚さの切片を作製し、その切片をheart infusion agarの寒天平板に貼付、16時間培養したのち、0.1% triphenyl tetrazolium chlorideを用い、組織内の生育菌によるTTCの発色の有無、およびその程度を観察し局所CERの有効性を判定した。

実験結果

1). 注入4時間後の膀胱粘膜における菌の消長

未処置群の膀胱粘膜においては生菌代謝の結果、赤色に発色されて著明に生菌代謝がおこなわれていることが認められた (Fig. 3)。

局所注入群においては、注入後4時間にすでに菌の生育阻止が認められた (Fig. 4)。

筋注全身投与群も同様、局所投与群と同程度の菌の生育阻止が認められた (Fig. 5)。

2). 注入8時間後の膀胱粘膜における菌の消長

局所注入群、筋注全身投与群はともに同程度の菌の生育阻止が認められた (Fig. 6, 7)。

3). 注入16時間後の膀胱粘膜における菌の消長

局所投与群、筋注全身投与群はともに全く発色が認められず、完全に菌が消失していると考えられる (Fig. 8)。

考 按

1) 膀胱粘膜における抗生物質の移行

膀胱粘膜の透過性ないし吸収性についての研究はすでに18世紀の中ごろから始まり現在まで、水、尿、尿素、塩類、糖、各種薬物、色素、造影剤、蛋白分子、細菌浮遊液など、さらに最近では重水、放射性同位元素を用いた多数の研究³⁻³⁷⁾があるが多くは正常膀胱上皮を通じて吸収すると報告している。

吸収の機序についてはBorzelleca^{32引用)}は家兎を用い、膀胱の吸収能力はすべてpassiveであり、水溶性薬剤は上皮のaqueous poresを通じて組織内へ移行するため、このporesと薬剤のmoleculeの大きさに従って透過すると述べているが、一般に物質の粒子ないし分子量が小さいほど吸収がよく、また同一物質でも高濃度の溶液ほど吸収がよい。その他、溶液の滲透圧、比粘度、拡散速度、吸着力、表面張力、水素イオン濃度、電位差などの多くの要因が膀胱の吸収に関係しているものと思われる。

また一方、膀胱よりの吸収は膀胱の状態が大いに関

係しているようである。すなわち炎症膀胱^{15,20,27,33)}、あるいは器械的、化学的損傷^{13,31,36)}を蒙った膀胱では正常膀胱に比して各種物質の吸収がよいようである。それゆえCohnheim³⁷⁾は極端に膀胱よりの吸収を否定し、膀胱に見られる吸収はカテーテル挿入時の膀胱粘膜の損傷、膀胱に加えられた手術的操作による結果の見せかけのものであると反論している。

抗生物質を膀胱に注入した場合の膀胱よりの吸収に関しては2, 3の報告が認められる。

林ら¹⁶⁾は正常家兎膀胱においてPC, SMを膀胱内に注入し鳥居・川上重層法により15分、30分後に体液中の有意義な抗生物質を測定し、またsulfathiazole, sulfadiazin注入例でaldehyde反応により検定し、5~15分後に体液中への移行を確認することができたと報告している。

中平³³⁾は動物実験において膀胱にPC 200 mcg/ccを20分間接触し、腎盂、尿管、膀胱の組織内濃度を測定し、それぞれ8.7 mcg/g, 22.25 mcg/g, 37.65 mcg/gと有意義な値を検出し、またSMにおいて同様なことを検討し、100 mcg/ml内外の注入では腎盂、尿管、膀胱の組織内濃度は1.25 mcg/g, 2.05 mcg/g, 1.85 mcg/gと抗生物質の膀胱よりの吸収を認めている。

一方、抗生物質の炎症膀胱よりの吸収に関しては、西村ら¹⁾の詳細な報告がある。かれらはイヌの正常膀胱群において500 mcg/ml、および1000 mcg/mlのsulfamethizoleを膀胱内注入し、500 mcg/ml溶液注入例で120分後、遊離型9.0 mcg/g、総量9.1 mcg/g、1000 mcg/ml溶液注入例で60分後、遊離型0.8~5.4 mcg/g、総量0.8~5.6 mcg/gと微量のsulfamethizoleを検出している。一方、エーテルを注入した炎症性膀胱群では500 mcg/ml溶液注入例60分後、遊離型82.8および24.8 mcg/g、総量83.0および25.8 mcg/g、1000 mcg/ml溶液注入例で30分後、平均組織内濃度は218 mcg/g、総量236 mcg/gと普通経口投与量のさいの最高血中濃度より高濃度のsulfamethizoleを膀胱組織内において検出し、炎症性膀胱に抗生物質を注入した場合は膀胱壁を通過して血中への移行は著明であると述べている。

著者もイヌおよびヒトの正常粘膜膀胱および炎症粘膜膀胱においてCER 1.0 gを膀胱内に注入し血中移行を検討した。

イヌの正常膀胱では最高ピークがNo. 1で0.44 mcg/ml、No. 2で1.85 mcg/mlと低いが、炎症膀胱ではNo. 1で61.0 mcg/ml、No. 2で13.5 mcg/mlと非常に高い値であった。一方、ヒトの正常膀胱では最高ピークがNo. 1で0.127 mcg/ml、No. 2で0.205

mcg/ml, 炎症膀胱では No. 1 で 0.505 mcg/ml, No. 2 で 0.37 mcg/ml とイヌの場合と比較してきわめて低い。すなわち炎症性膀胱犬においては著明な血中移行を認めたが、正常膀胱犬ではきわめて微量であった。ヒトの場合も同様に炎症性膀胱よりの血中移行は顕著に認められたがイヌほどに著明でなかった。

炎症性膀胱犬で見られた著明な血中移行は他の人びとの抗生物質局所投与の報告と同様に膀胱粘膜よりの吸収によると考えられる。しかし、これは真の細菌による炎症膀胱からの吸収とは考えられない。なぜならば、膀胱炎惹起にさいしエーテル注入による膀胱の破綻血管を通じて移行したものと考える。事実、器械的損傷を伴わないヒトの細菌性膀胱炎の場合では、その吸収はイヌほどに著明でなかった。

西村ら¹⁾は炎症性膀胱犬において膀胱内注入した場合、膀胱組織内濃度は経口投与による血中濃度より高い値を得た実験成績から膀胱炎の局所化学療法の有効性を認めている。

著者の実験成績の正常膀胱においては、血中移行は微量であるが炎症性膀胱ではかなり血中移行が良好であることより炎症性膀胱の場合には膀胱局所療法は意味があると考えられる。しかし、抗生物質の血中移行にさいしての組織内細菌に対する態度については不明である。

一方、管腔性臓器よりのアイソトープの吸収については腸管よりの吸収に関する文献はかなり認められるが膀胱よりの体内移行についての報告は Johnson²⁹⁾ (1915), 田代³²⁾ (1952), 柴田²⁹⁾ (1953), Marucci³⁰⁾ (1954), 小西³¹⁾ (1957) の文献を見るに過ぎない。

柴田²⁹⁾ は ^{32}P を label したリン酸ソーダを膀胱内注入し 1 時間半ないし 3 時間後の各臓器の ^{32}P 分布率を比較し肝が最高で腎、心、肺、血液の順であり、2 時間後の吸収率は 60~80% で明らかに膀胱から吸収されていると報告している。

Marucci ら³⁰⁾ は ^{131}I , ^{32}Na , ^{32}P を用いイヌの正常膀胱と人工膀胱について透過性を検討して正常犬ではごく微量の放射性ヨードの体液移行を認めたに過ぎないが、筋膜および漿膜を移植した膀胱および小腸粘膜でおきかえた膀胱では急速な吸収を認めるとともに末梢血液濃度が 2 時間半にわたって上昇したと述べている。

小西³¹⁾ は正常および尿閉膀胱において放射性同位元素 ^{32}P を注入し、膀胱よりの ^{32}P の吸収および壁外溢出について検討している。まず正常膀胱の場合は 2 時間後の ^{32}P の体内移行は 16%, 尿閉膀胱の場合は尿閉時間によって差はあるが 29~49% の体内移行を認め

ている。その経路については膀胱内容が直接壁を通過して溢出されたと述べている。

著者はマウスを用い ^{14}C で label した CP を膀胱内に局所注入し体内移行を検討した。対照の静注による全身投与の場合は腎髄質、膀胱、肝、胆嚢、胃、小腸内容にきわめて強いラジオアイソトープの黒化が見られたことより、静注した場合、CP およびその代謝物は 2 つの経路をもって体内へ移行すると考えられる。すなわち肝—胆嚢—小腸—大腸への経路と腎—膀胱の経路である。一方、膀胱内に局所注入した場合は膀胱は当然ながら強い放射能が見られ、腎、小腸にもかなりの程度の放射能が、また肝にもいくらかの放射性活性を認めた。しかし、全身投与群に比較し、腎、肝、小腸の放射性活性は弱い。静注全身投与群を対照として考えると膀胱内局所注入群も同様 2 つの経路をへていることがわかるが移行する量は割合少ないと考える。 ^{14}C で label した CP は必ずしも活性物質でなく代謝の結果活性を失った物質も含まれている点、いずれの場合も 2 つの経路は真の活性 CP の移行経路とは判断しがたい。

2) 抗生物質移行に伴うイヌ炎症性膀胱組織内の菌の消長

in vivo に抗生物質の有効性を検討する場合、現今では実験動物に病原菌を接種して感染を成立させ、それに試験する抗生物質を投与し、生存率、生存日数、あるいは特徴的病変の有無などを指標として間接的に有効性を検討する方法がとられている。

著者が施行した bioautography は、別な意味で *in vivo* に抗生物質の有効性を検討するのに最適な方法と考える。

この bioautography は 1969 年高瀬ら⁴⁾ が報告しており、この原理は生菌の脱水素酵素の作用により可溶性、無色の triphenyl tetrazolium chloride が還元されて赤く発色する TTC test^{38,40)} である。

TTC test を応用し尿中の生きた細菌を半定量的に測定しうる可能性についてはすでに多くの報告^{38,41,42,43,44,45)} があり、臨床的に広く応用されている。

高瀬ら⁴⁾ によると bioautography は簡単な操作で、しかも短時間で *in vivo* における抗生物質を検討することができ、再現性も感度も良好であると述べている。

著者も本法を実験に応用し、きわめて満足しうる結果を得た。ただ高瀬ら⁴⁾ の論文の bioautography の方法の中では、生育した菌を TTC で染色するということばを用いているが著者は無色の TTC が生菌の脱水素酵素の作用で還元されて赤色になるという化学的

変化より、あえてさきに述べたように発色ということばを使用した。

著者の実験成績、すなわち未処置の膀胱粘膜においては著明な菌の生育が認められたが、抗生物質を局所投与した場合は全身投与した場合と同様に菌の生育阻止が認められた。注入4時間後に菌の生育阻止が認められ、8時間後においてはさらにその傾向は著明であり、16時間後は菌の生育阻止が完全に認められた。

このことより bioautography による菌の生育阻止という実験検討のうえでは、局所投与は全身投与に比し決して劣らない有効性を認めることができたといえる。

以上、実験成績より局所療法の機序についてまとめると局所投与は、炎症性膀胱粘膜においては正常膀胱粘膜に比して血中移行が著明であり、高濃度の抗生物質が組織内細菌に対して直接的に作用すると考えられる。

その経路は、 ^{14}C -CP 投与実験より局所投与の場合は全身投与の場合と同様の経路、すなわち肝—胆嚢—小腸、大腸への経路と腎—膀胱経路の2つの経路で排泄されることがわかった。しかし、全身投与に比しその量はきわめて少ない。

一方、bioautography の実験で局所に注入された抗生物質は組織内細菌に対して直接的に強い抗菌力で作用することが明らかとなった。抗菌性を発揮する時間はすでに注入4時間以内において菌の生育阻止が始まり、ほぼ16時間以内に最高に達し、局所投与だけでも完全に菌の生育阻止をすることが判明した。

そこで下部尿路感染症において局所療法は全身投与療法と同様の効果をもたらす治療法であると考えられる。

結 語

1) 正常膀胱犬および炎症性膀胱犬を用いて cephaloridine を膀胱内に注入し、血中への移行を観察した。炎症性膀胱犬においては著明な血中移行を認めたが、正常膀胱犬では血中移行はきわめて微量であった。

ヒトの場合においても同様、正常膀胱および炎症性膀胱のさいに cephaloridine を膀胱内に注入し、血中への移行を観察したが、炎症性膀胱においては、やはり血中移行は良好であった。しかしイヌほど著明でなかった。

2) マウス正常膀胱において ^{14}C -chloramphenicol を膀胱内に注入し体内移行を観察した。

経路は膀胱組織を通じて腎—膀胱、および肝—胆嚢—小腸—大腸の経路が考えられるが、対照の全身投与の場合に比し移行量は少なかった。

3) 炎症性膀胱犬において cephaloridine を局所投与することによって膀胱粘膜層、筋層、漿膜層に侵襲している菌に対し、いかに作用するかを bioautography によって検討した。

CER 1.0 g 膀胱内注入では、対照の全身投与の場合と同様に、注入後4時間で菌の生育阻止が始まり、16時間で完全に生育阻止を認めた。

稿を終るにぞみ、ご指導、ご校閲を賜った恩師石神襄次教授に厚く感謝の意を表わすとともに、たえずご指導をいただいた原信二助教授、ならびに教室員各位に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) 西村洋司・ほか：日泌尿会誌，59：520，1968.
- 2) Ullberg, S.: Autoradiographic studies on the distribution of labelled drugs in the body, Proc. Second UN Intern. Confer. Peaceful Uses Atomic Energy, 24: 248~54, 1958.
- 3) 松岡 理：Radioisotopes, 18: 75, 1969.
- 4) 高瀬善行・ほか：魚病研究，4：45，1969.
- 5) 阿部信雄：日泌尿会誌，41：201，1950.
- 6) 後藤甲子男：日泌尿会誌，46：745，1955.
- 7) 犬塚 信：日泌尿会誌，49：785，1958.
- 8) 森島春男：日泌尿会誌，47：487，1956.
- 9) 大井欽太郎：日泌尿会誌，43：146，1952.
- 10) 佐々木 寿：日泌尿会誌，46：152，1955.
- 11) 佐波古直博：日泌尿会誌，45：496，1954.
- 12) Shoji, R.: J. Physiol., 54: 239, 1920.
- 13) 大木文雄：日泌尿会誌，20：46，1931.
- 14) 田林綱太・ほか：日泌尿会誌，32：524，1943.
- 15) Steller, L. und Vondra, N.: Ztsch. f. Urol. Chir. u. Gynäk., 44: 183, 1938.
- 16) 林 直敬・ほか：日内科会誌，44：182，1955.
- 17) 小片重男：日法医学会誌，27：171，1942.
- 18) 鈴木嘉一：成医会雑誌，62：171，1943.
- 19) 山田一夫：日本婦人科学雑誌，20：421，1925.
- 20) 沢田松治：皮膚科紀要，42：107，1943.
- 21) 雨宮修象：日本医事週報，1757：444，1929.
- 22) 飯田房次：医学中央雑誌，23：829，1925.
- 23) Mann, F. C. & Magoun, J. A. H.: Am.

- J. Med. Sci., **166**: 96, 1923.
- 24) Keer, W. K. et al.: J. Urol., **88**: 812, 1963.
- 25) Frey, S.: Beitr. Z. Klin. Chir., **155**: 577, 1932.
- 26) Conradt, J.: Arch. internat. de Physiol., **45**: 325, 1937.
- 27) Harild, S.: Hospitalstidende, **78**: 281~92, 1935.
- 28) Johnson, J. A., Cavert, H. M., Lifson, N. & Visscher, M. B.: Am. J. Physiol., **165**: 87, 1951.
- 29) 柴田勝博・ほか：生体の科学, **4**: 235, 1953.
- 30) Marucci, H. D., Shoemaker, W. C., Wase, A. W., Strauss, H. D. & Geyer, S. V.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **87**: 569, 1954.
- 31) 小西武彦：日泌尿会誌, **48**: 910, 1957.
- 32) 田代 裕：日本生理学雑誌, **14**: 143, 1952.
- 33) 中平正美：日泌尿会誌, **47**: 742, 1956.
- 34) Borzelleca, J. F.: J. Pharm. exp. ther., **148**: 147, 1965.
- 35) Mass, H. & Pinner, O.: Ztschr. f. Chir., **14**: 421, 1881.
- 36) 重松平吾：日泌尿会誌, **16**: 391, 1927.
- 37) Cohnheim, O.: Ztschr. f. Biol., **23**: 330, 1901.
- 38) 東福寺英之・ほか：臨泌, **21**: 479, 1967.
- 39) Wundt, W.: Dtschr. med. Wschr., **75**: 1471, 1950.
- 40) Simmons, N. A. & Williams, J. D.: Lancet, **1**: 1377, 1962.
- 41) 稲田 務・ほか：泌尿紀要, **11**: 241, 1963.
- 42) 斉藤豊一・ほか：日泌尿会誌, **56**: 622, 1965.
- 43) 山本隆司・ほか：日泌尿会誌, **56**: 625, 1965.
- 44) 三橋慎一・ほか：臨皮泌, **20**: 1299, 1966.
- 45) 吉田 泰：泌尿紀要, **13**: 397, 1967.

(1971年1月28日受付)