

上部尿路結石症の術後感染予防に対する Sulbenicillin の使用経験

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任：黒田恭一教授)

勝 見 哲 郎
中 下 英 之 助
金 田 泰 雄
大 川 光 央
黒 田 恭 一

金沢大学医学部内科学第3教室 (主任：服部絢一教授)

舟 田 久

CLINICAL TRIAL OF SULBENICILLIN FOR PREVENTION OF INFECTION FOLLOWING SURGERY OF UPPER URINARY TRACT LITHIASIS

Tetsuo KATSUMI, Einosuke NAKASHITA, Yasuo KANEDA,

Mitsuo ŌKAWA and Kyoichi KURODA

From the Department of Urology, Kanazawa University Medical School

(Chief: Prof. K. Kuroda)

Hisashi FUNADA

From the Third Department of Internal Medicine, Kanazawa University Medical School

(Chief: Prof. K. Hattori)

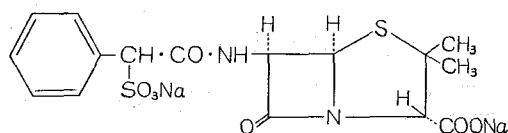
Lilacillin® (SB-PC) was administered in a dose of 2.0 gm by intravenous one shot method two times daily for the purpose of prevention of postoperative infection in 21 cases of upper urinary tract lithiasis and the following results were obtained:

- 1) The expected clinical result was obtained in 14 out of 21 cases (66.7 per cent).
- 2) Persistence of urinary tract infection existing since before surgery or development of new infection was observed in seven out of 21 cases (33.3 per cent) and in six out of these seven cases, a catheter was retained in the urethra.
- 3) Postoperative infection occurred in six out of eight cases (75 per cent) in whom a catheter was retained in the urethra.
- 4) Concerning side effects, diarrhea occurred in one case, but detrimental effects on renal function and liver function were not observed in any case.
- 5) Excretion of the drug was studied in two cases. It was excreted rapidly and the duration of urinary effective levels was satisfactory.

Lilacillin was very effective for prevention of postoperative infections except for the cases in whom a catheter was retained in the urethra after surgery. How to cope with the cases with a retained catheter is a problem for the future.

結 言

われわれは上部尿路結石症患者を対象として、主として術後尿路感染予防を目的に、新合成ペニシリンである sulbenicillin (SB-PC: Lilacillin®) を使用する機会を得たので、その成績について報告する。SB-PC は白色または淡黄色の粉末状結晶で、水、メタノールに可溶性で抗菌作用は最小発育阻止濃度 (MIC) でも殺菌的にはたつき、AB-PC や CB-PC に比較し β -lactamase 抵抗性を有し、副作用も少なく大量投与可能である。その構造式は Fig. 1 に示すごとくである。



disodium α -sulfobenzylpenicillin (SB-PC)

Fig. 1

使用方法および成績

1) 対 象

対象となった症例は、上部尿路結石症患者21例で、全例術前および術後10日目に検尿、尿培養、薬剤感受性試験、血液生化学的検査などが施行された。尿の細菌学的検索は本院中央検査部に依頼した。薬剤感受性試験は3濃度ディスク法でおこなわれた。症例21例中4例には術前より尿路感染症が認められ、そのうち2例にのみ起炎菌が分離された。菌種はそれぞれ *Proteus mirabilis* および *Staphylococcus aureus* で SB-PC に対する感受性測定結果は、それぞれ (++)、(+) であった。他の2例については膿尿は認められたが、抗生剤投与中のためもあつて尿培養検査で起炎菌は分離されなかった。

2) 投与方法

SB-PC 1回 2.0g を生理的食塩水 20ml に溶解し、1日2回 one shot 静注法により7日間連日投与した。

3) 効果判定

今回は術後尿路感染症の予防を主目的としたため、術後 SB-PC 投与中における発熱、膿尿の発現あるいは

は排尿痛、頻尿などの自覚症状のいずれかの出現をみたものは無効とする判定基準に従った。術前有感染群も同様に判定した。なお手術術式は Table 1 に示すごとくである。

術前無感染群17例中無効例は4例で、いずれも術後膿尿の出現がみられ、尿培養で起炎菌が分離された。起炎菌は *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas* で SB-PC 感受性測定結果は、それぞれ (-), (-), (-), (++) であった。 *Pseudomonas* 感染例は本剤に対して感性であったが、本剤の副作用と考えられる下痢が続いたため投与を中止した。これら4例は術後いずれもスプリントカテーテルあるいは留置カテーテルを設置した症例であった。

術前有感染群4例中術後感染の消失したものは1例のみであった。他の3例については、1例は *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Pseudomonas* が分離され、他の2例はそれぞれ *Klebsiella*, *E. coli* と本剤投与前後で尿中分離菌に変化が認められ、これら起炎菌の SB-PC 感受性測定結果はそれぞれ、(-), (-), (++)、(-), (-) であった。なお3例中2例は留置カテーテルが設置された症例であった (Table 2)。

Table 2. 術後感染例とカテーテル設置例

		術前感染	術後感染	カテーテル設置例
症例数	21例	なし 17例	{ あり 13例	2例
			{ あり 4例	4例
		あり 4例	{ あり 1例	2例
			{ あり 3例	

4) 副作用

発疹、ショックなどのアレルギー症状は認められなかったが、本剤投与によると考えられる下痢の出現をみた症例が1例あった。しかし本症例は SB-PC 投与中止により、すみやかに軽快した。

本剤投与前後における血液生化学的検査の変動は、Fig. 2, 3 に示したごとくである。1例において術後、GOT, BUN, アルカリフォスファターゼ値の上昇が認められたが、本剤の投与を中止することなく、またとくに治療を施行することなく正常値に復した。この変動は術中の輸血に起因するものと考えられた。他の症例は GOT, GPT, BUN などの変動は認められず、PSP (15分値) 12%の腎機能低下例においても腎機能への影響は認められなかった。

5) 血中濃度および尿中排泄量

2症例について SB-PC の血中濃度、尿中排泄量を測定した。測定は重層カップ法でおこない、検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 633 を使用した。標準曲線は 0.1M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を使用し、被

Table 1. 手術術式

腎切石術	3例
腎盂切石術	5例
尿管切石術	13例

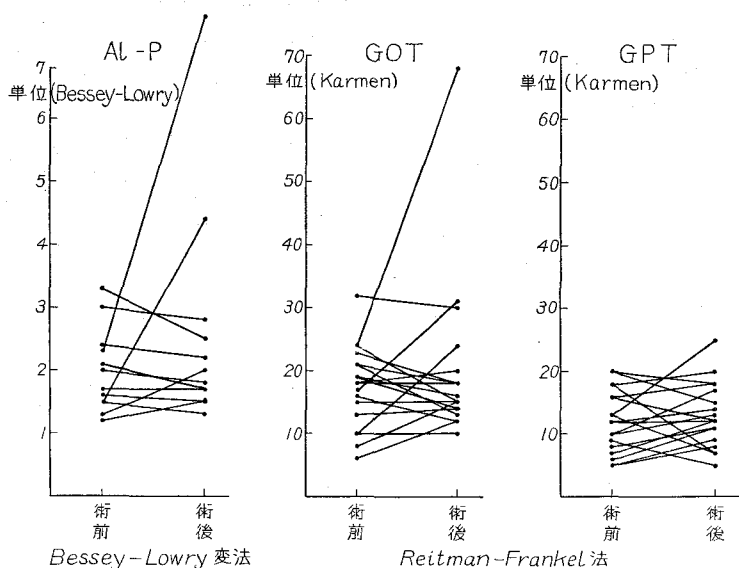


Fig. 2. 肝機能検査

検血清の希釈は SB-PC 投与前血清で、被検尿の希釈は上記緩衝液でおこなった。血中濃度は本剤投与後、それぞれ15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間後に、尿中排泄量は2時間ごと6時間まで測定した。

症例 1. ○井○一, 45歳, 男子

左尿管結石 (10×5 mm) の診断にて、左尿管切石術を施行した (Fig. 4)。術後経過は良好で、術後9日目に SB-PC 2.0 g を one shot 静注法にて投与後の血中濃度および尿中排泄量を測定した (Fig. 5)。血中濃度は静注後15分が最高で 29.5 mcg/ml を示し、以後急速に減少し、1時間で 20.5 mcg/ml、2時間で 5.9 mcg/ml、4時間で 0.9 mcg/ml となり、6時間では測定不能であった。一方、尿中排泄はきわめて速やかで、かつ濃度も高く、6時間までの尿中回収率は 85.9%であった。

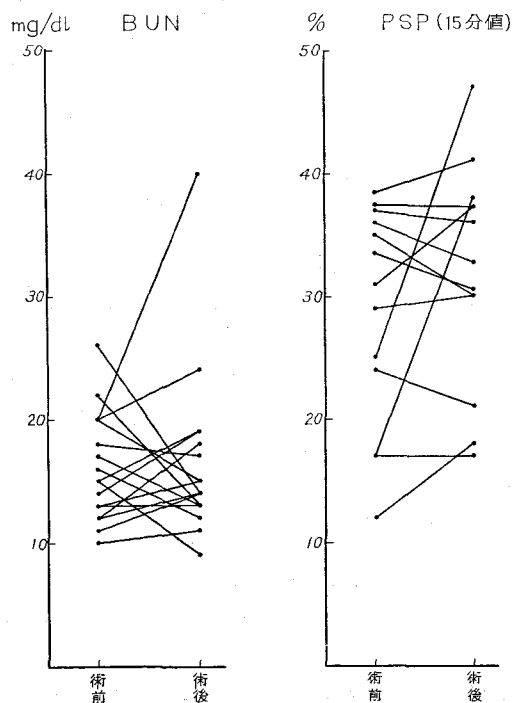


Fig. 3. 腎機能検査

Case 1. ○井○一 45歳 男 左尿管結石

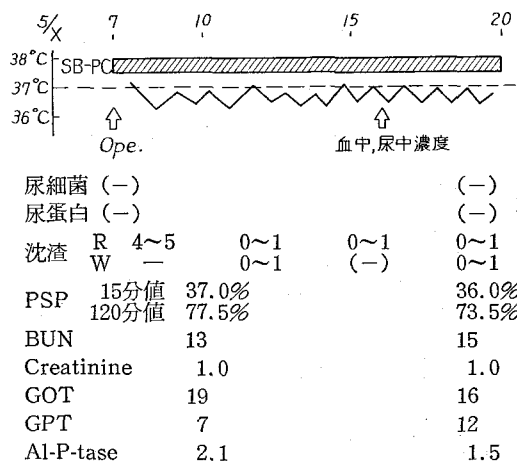


Fig. 4

Case 1.
Blood and Urinary Level of SB-PC after 2g I.V.

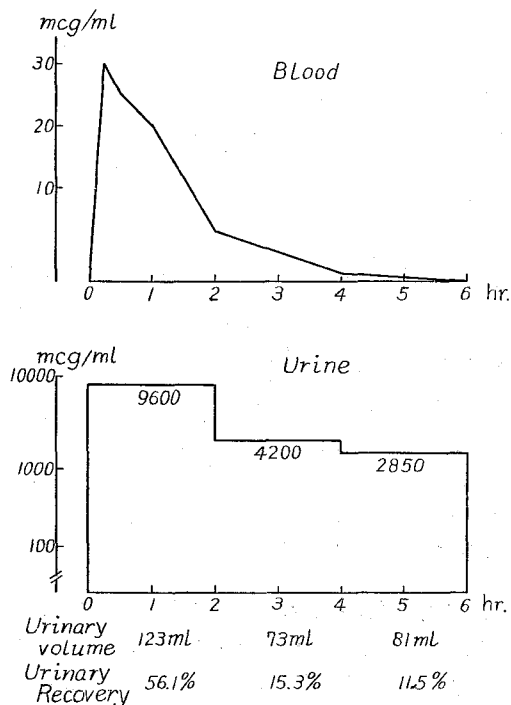


Fig. 5

症例 2. ○上○七, 45歳, 男子
右腎結石 (13×12 mm) の診断にて, 右腎盂切石術を施行した (Fig. 6). 術後経過は良好で, 術後6日目に症例1と同方法にて血中濃度および尿中排泄量を測定した (Fig. 7). 血中濃度は症例1とほぼ同様で

Case 2. ○上○七 45歳 男 右腎結石

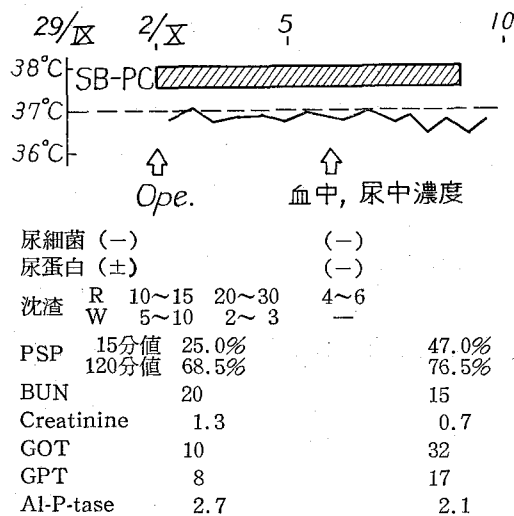


Fig. 6

静注後15分が最高で 25.0 mcg/ml を示し以後急速に減少し, 4時間で 1.1 mcg/ml で, 6時間では測定不能であった. 一方, 尿中排泄は症例1に比しやや低下し, 6時間までの尿中回収率は40.4%であった. しかしながら本剤投与後5, 6時間の2時間尿の尿中濃度は 300 mcg/ml で, 臨床的にじゅうぶんに高い濃度を示していた.

Case 2.
Blood and Urinary Level of SB-PC after 2g I.V.

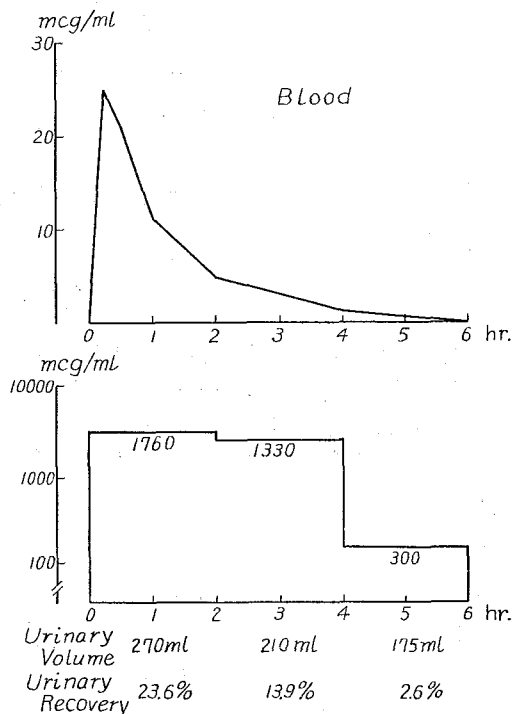


Fig. 7

考 察

泌尿器科領域での SB-PC の使用成績については, すでにいくつかの施設から報告がみられている¹⁻⁶⁾. 今回われわれは SB-PC の使用目的を泌尿器科手術, とくに上部尿路結石症手術後の尿路感染予防にしばって検討した.

上部尿路結石症患者に対する手術適応として, 水腎症の程度や感染症の合併が重要視されている. また切石術の目的の一つは腎機能の改善にあるが, 術式によっては一時的に患側の腎機能が低下する症例があることも事実である. このさい患側腎への抗生剤の排泄動態が重要な意義を有することが予想される. そこで上部尿路結石症手術でとくに術後の一時的な患側腎の機能低下が予想される腎切石術について検討してみた.

腎切石術3例は全例術前、術後ともに感染がつづいた。そのうち1例は嚢胞腎でPSP(15分値)17%と術前より総腎機能に低下が認められた症例であるが、他の2例は術前後とも患側腎機能の低下は軽度であった。しかし、後者の2例とも手術時一時的腎臓術が併施された症例であった。一方、腎盂切石術5例は全例術前後とも尿路感染症の出現は認められなかったが、尿管切石術13例中4例に尿路感染の発症が認められた。この4例はいずれも術後留置カテーテルもしくはスプリントカテーテルが設置された症例であった。またこれら症例中3例はそれぞれPSP(15分値)12%, 19%, 12%と腎機能低下例であった。一方、13例中1例は術前に尿路感染症を有した症例であるが、術後は消失した。本症例は腎機能も正常で術後尿路内へのカテーテル留置は施行されていない。

以上のごとく術後尿路感染症出現症例を検討してみると、腎機能低下、ことに患側腎の機能低下との間になんらかの相関を疑わせるが、症例数も少なく、患側腎別の抗生剤の排泄動態の検討をおこなっていないので推測の域を出ない。一方、手術後の尿路内へのカテーテル留置は術後尿路感染症に大きな役割を果たしているものと考えられ、Table 2のごとく尿路内へのカテーテル留置8例中6例(75%)に尿路感染症の発症あるいは継続が認められたことから裏づけられるといえよう。

術後感染群における分離菌とSB-PCに対する薬剤感受性についての成績はTable 3に示すごとくである。すなわち *Pseudomonas* を除く他の菌に対しては耐性であった。本剤は *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* に対しては、CB-PCより薬剤感受性が高いとの報告もみられるが、*Klebsiella* や *Enterobacter* には一般的には耐性であるとの報告が多い。そのため本剤投与による *Klebsiella* や *Enterobacter* などの弱毒菌尿路感染症の発現は重症難治例が多いため、本剤投与にさいしては常に注意する必要がある。尿路内カテーテル留置に伴う尿路感染症出現は、これを完全に防止することはなかなか困難で

Table 3. 術後感染症例における起炎菌とSB-PCに対する薬剤感受性

起 炎 菌	例 数	薬 剤 感 受 性
<i>Klebsiella</i>	3 例	(-)
<i>Citrobacter</i>	2	(-)
<i>Pseudomonas</i>	2	(+) (++)
<i>E. coli</i>	1	(-)
<i>Enterobacter</i>	1	(-)

ある。そのため弱毒菌尿路感染症の予防は他剤との併用も一つの解決法かも知れないが、それにもましてカテーテル管理が重要となってくる。カテーテルの完全な管理法を無視しての術後尿路感染症予防は現在の種々の抗生剤の抗菌力からみて困難であり、SB-PCについても例外ではないと考えられる。

最後に2例と少数例の検討ではあるが、本剤の排泄動態から術後感染予防目的での使用方法について若干検討してみた。血中濃度の推移についてはSB-PC 2.0gをone shot 静注後2例とも15分で血中濃度は最高に達し、以後急速に低下し、その最高濃度はいずれも30 mcg/ml以下で尿路感染症起炎菌から考えて必ずしもじゅうぶんとはいえない。しかし尿路感染症については、血中濃度はもちろんであるが尿中排泄量も重要視されている。その意味から、2例とも尿中排泄はきわめて速やかでかつ6時間まで300 mcg/ml以上の有効濃度が維持されており、中沢⁷⁾の抗菌スペクトラムなどと考えあわせ臨床的にもじゅうぶんに意味ある尿中排泄量であると考えられる。ただし症例2については、術前総腎機能は正常であったが、患側腎はIVPでいわゆるnon-visualizing kidneyであり、今回は患側腎別には検討されていないが機能障害腎における排泄動態についても検討されるべき余地があろう。なお副作用については下痢が1例に認められたのみで、アレルギー症状の認められた症例はなく、腎機能、肝機能への影響も認められなかった。

結 語

上部尿路結石症患者21例に、術後感染予防の目的でSB-PCを使用し、次の結果をえた。

- 1) 21例中14例(66.7%)に予期された臨床効果がえられた。
- 2) 21例中7例(33.3%)に術前よりあった尿路感染症の継続もしくは発現がみられたが、そのうち6例(85.5%)は尿路内カテーテル留置症例であった。
- 3) 尿路内カテーテル留置8例中6例(75.0%)に術後尿路感染症の発現がみられた。
- 4) 副作用としては下痢が1例に認められたのみで腎機能、肝機能への悪影響が認められた症例はなかった。

5) 2症例について、本剤の排泄動態について検討したが、尿中への排泄は速やかで、かつ6時間までの測定ではあるが、尿中有効濃度の持続時間も良効であった。

以上、術時の尿路内留置カテーテル設置例を除いては、きわめて有効な成績がえられた。カテーテル設置

例に対する対策は今後に残された課題であろう。

文 献

- 1) 生亀芳雄・小川秀弥・菅間正気：Chemotherapy, **19**: 1026, 1971.
- 2) 清水保夫・西浦常雄：Chemotherapy, **19**: 1030, 1971.
- 3) 石神襄次・原 信二・三田俊彦・斉藤 博・守殿貞夫：Chemotherapy, **19**: 1037, 1971.
- 4) 黒川一男・永野健五郎・浜田 実・近藤圭介：Chemotherapy, **19**: 1043, 1971.
- 5) 今林健一・穴戸仙太郎：泌尿紀要, **50**: 3047, 1973.
- 6) 高安久雄・西村洋司・河田幸道・宮村隆三：日本臨牀, **30**: 2317, 1972.
- 7) 中澤昭三・和島 剛・井沢武年・津田三和・原良子：Chemotherapy, **19**: 867, 1971.

(1975年4月2日受付)