

ポリミキシンBによる膀胱洗浄療法

—その血中濃度について—

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター外科（所長：梅津隆子）

合 谷 信 行
東 間 紘
太 田 和 夫SERUM LEVEL FOLLOWING BLADDER
WASHOUT WITH POLYMYXIN-B

Nobuyuki GOYA, Hiroshi TOMA and Kazuo OTA

From the Kidney Center, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan

(Director: Prof. R. Umezumi)

Polymyxin-B has an antimicrobial activity against gram-negative organisms including *Pseudomonas aeruginosa*. But the systemic use of the drug occurs in only rare occasions primarily because of its renal and neurotic toxicity.

We carried out as a topical therapy bladder washout with 500 cc of 0.01~0.02% Polymyxin-B solution and measured the serum levels of Polymyxin-B after the washout. As a result, penetration of Polymyxin-B into the blood was found to be negligible in the patient who has a surgical wound in the bladder as well as in the patient with unwounded bladder.

1. 緒 言

ポリミキシンB (PL-B) は緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に感受性をもつが、その腎毒性および神経毒性ゆえに全身投与で用いられることは少ない。局所療法については、特に泌尿器科領域において多く検討されている。

われわれは、おもに泌尿器科手術後で膀胱内に創面を持ち、さらに尿道カテーテルを留置している患者5名に、PL-B 0.01~0.02% 溶液 500 cc にて膀胱洗浄を施行し、洗浄後の PL-B 血中濃度を測定した。

2. 対 象

対象は、Table 1 のごとく症例1~5の5名で、東京女子医科大学腎臓病総合医療センター外科入院患者である (Table 1)。

症例1は68歳の女性で、血管造影にて両側腎腫瘍と診断されたが、その後自尿が困難となり尿道カテーテルを留置した患者である。カテーテル留置と同時に、

PL-B 0.01% 溶液 500 cc (PL-B 50 mg+生理食塩水 500 cc) にて1日1回膀胱洗浄を施行した。

症例2は62歳の男性で、尿道狭窄の診断のもとに膀胱を開き、pull-through operation を施行した。尿道カテーテルを留置し、術後 PL-B 0.01% 溶液 500 cc (PL-B 50 mg+生食 500 cc) にて膀胱洗浄を行なった。

Table 1. 症例および膀胱洗浄液 PL-B 濃度

No	症例	病 名	施行術式	膀 洗 液 PL-B濃度	備考
1	US ♀ 68歳	面側腎腫瘍	なし	0.01%	尿道カテーテル
2	KI ♂ 62歳	尿 道 狭 窄	尿道外截開術 (pull through operation)	0.01%	尿道カテーテル
3	KN ♂ 76歳	前立腺肥大症	恥骨上式 前立腺摘除術	0.01%	尿道カテーテル
4	TN ♂ 71歳	前立腺肥大症	前立腺凍結手術	0.02%	尿道カテーテル
5	SK ♂ 65歳	腎後性急性腎不全 (右偏腎)	右腎孟血栓除去術	0.02%	尿道カテーテル 膀 胱 瘻

症例3は76歳の男性で、前立腺肥大症にて恥骨上式前立腺摘除術を施行し、PL-B 0.01% 溶液 500 cc (PL-B 50 mg+生食 500 cc) にて膀胱洗浄を行なった。

症例4は71歳の男性で、入院時前立腺肥大症のため腎機能低下を呈していた。入院後尿道カテーテルを留置し、PL-B 0.02% 溶液 500 cc (PL-B 100 mg+生食 500 cc) にて膀胱洗浄を開始した。腎機能の回復を待ち手術となったが、なお全身状態が充分でなかったため前立腺凍結手術を行ない、その後カテーテル抜去まで PL-B 溶液による膀胱洗浄を継続した。

症例5は65歳の男性で、既往歴として左腎盂腫瘍のため左腎摘出術を受けている。今回某医にて経尿道的な前立腺摘除術を受けたが、それが原因と思われる腎後会腎不全をおこし当科に入院、右腎盂血栓除去術を施行した。術後しばらくの間、腎臓、膀胱を置き、さらに尿道カテーテルを留置し、PL-B 0.02% 溶液 500 cc (PL-B 100 mg+生食 500 cc) にて膀胱洗浄を施行した。

症例1は、手術侵襲の加えられていない膀胱に尿道カテーテルを留置し、PL-B 溶液にて膀胱洗浄を行ない、その後 PL-B 血中濃度を測定した。症例2～5は、泌尿器科手術後で膀胱内に創面をもつ患者であり、同じく膀胱洗浄後 PL-B 血中濃度を測定した。

3. 治 験 方 法

まず膀胱洗浄前に採血し、つぎに PL-B 溶液にて膀胱洗浄後、30分、60分、120分にて採血しこれらを遠沈後血清を試料とした。

試料中の硫酸ポリミキシンB活性測定は、*Bordetella bronchiseptica* ATCC 4617 を検定菌とし、日本抗生物質医薬品基準、力価試験法の円筒平板である標準曲線法によった。各血清は原液で測定したが、濃度の高い試料については4%リン酸緩衝液 (pH 6.0) で5倍希釈し測定した。bioassay の測定限界低濃度は0.5単位/mlであった。なおこの血清中濃度測定の定量用培地は、Difco antibiotic medium 10 (Bactopolymyxin seed agar) を使用し、base layer 4 ml, seed layer 3 ml を各シャーレに分注固化させ、少なくとも1時間以上冷蔵庫 (5°C) で保存し、円筒 (Cup) に各試料を注入後、28°C～30°C で約40時間 incubate して阻止円直径を読みとり、各試料の硫酸ポリミキシンB濃度を測定した。この場合、培地中 (seed layer) にペニシリナーゼ (10万単位/ml) を5%添加し、試料中のペニシリン系抗生物質 (ペニシリナーゼによる分解抗生物質) の検定菌に対する抗菌力をなくした。

4. 治 験 結 果

治験結果は Table 2 のとおりである (Table 2)。

Table 2. PL-B 溶液膀胱洗浄後の血中濃度

症例	試料	時間(分)	硫酸ポリミキシンB濃度 ^(単位/ml)
症例1	血清	前	0
		30	0
		60	0
		120	*0
症例2	血清	前	0
		30	0
		60	0
		120	0
症例3	血清	前	0
		30	0
		60	0
		120	0
症例4	血清	前	0
		30	0
		60	0
		120	0
症例5	血清	前	0
		30	<0.5
		60	<0.5
		120	0

(PL-B 1 mg = 1 万単位)

症例1, 2, 3, 4では、PL-B の血中濃度は膀胱洗浄後の時間に関係なく0であり、症例5で、膀胱洗浄後30分、60分後に0.5単位/ml以下のPL-B血中濃度を検出した。

なお症例1, 120分の患者血清中には、検定菌 *Bordetella bronchiseptica* ATCC 4617 に対して抗菌力をもつ不明の物質 (β -lactam 系抗生物質か aminoglycoside 抗生物質かは不明である) が含まれていた。
*は5倍希釈をした時阻止円が全く現われなかった。この時の標準曲線は、

$$y = 8.5 \log x + 17.7 \quad \begin{cases} y = \text{阻止円直径 (mm)} \\ x = \text{硫酸ポリミキシンB濃度 (単位/ml)} \end{cases}$$

$y = 8 \text{ mm}$ とした時の x の値は、0.07単位/mlであり、 $0.05 \times 5 = 0.35$ 、この値は0.5単位/mlより小さいため、この検体の硫酸ポリミキシンB濃度をあえて0とした。

5. 考 察

泌尿器科領域においては、尿道留置カテーテルを使用する症例が多い。感染を伴っていない場合や、カテーテルが閉塞する心配のない症例においては、カテーテルがclosed drainage systemに保たれ留置が短期間ならば膀胱洗浄は必要でないとする意見もある。しか

し、とくに尿路の術後症例で、感染が予想され、凝血塊、粘膜剝離物などによりカテーテルが閉塞する心配のある場合には膀胱洗浄が必要となる。

PL-Bの局所療法について、東間¹⁾は下部尿路手術後の患者に、膀胱洗浄後PL-B 0.05%溶液(50万単位/100 ml 蒸留水)を、1回 20~30 cc 膀胱内注入し30分後に排尿させ、これを3時間ごとに1日4~5回施行した。その結果、11例中8例にその有効性を認めている。

山田²⁾らは、産婦人科領域にてPL-Bの局所療法を検討している。PL-B 0.05%溶液(50万単位/生理食塩水 100 cc) 20 cc を急性膀胱炎の患者に毎日膀胱内注入し、高い有効率が得られた。また妊娠時の尿路感染症に対しても、胎児への影響を無視して使用できる点において優れた治療法であると考えている。

PL-Bの膀胱内注入療法時の血中濃度について、江本³⁾はつぎのように報告している。0.5~0.2% PL-B溶液 50 cc の膀胱注入時には血中移行を認め、かつ膀胱刺激症状が強く、臨床には不適である。0.1~0.05% PL-B溶液 50 cc 注入時の血中移行は、痕跡ないし全く認められず、この濃度がPL-Bの膀胱内注入療法として最も有効である。

われわれは、0.01~0.02% PL-B溶液にて膀胱洗浄を施行し、PL-Bの血中濃度を測定した。0.01%溶液では、PL-Bは全く血中に移行しなかった。0.02%溶液では、症例5は膀胱内に創面をもつ患者であり痕跡程度の血中濃度を示したが、このような患者においても膀胱洗浄によるPL-Bの血中への移行はほとんど無

視できるという結果が得られた。なお、PL-B溶液使用中、膀胱刺激症状を訴えた患者はいなかった。

よって、尿路の術後患者で尿道カテーテルを留置し、強い感染またはカテーテルの閉塞が予想される患者において、0.01~0.02% PL-B溶液で膀胱洗浄することは合理的かつ安全であるといえる。

6. 結 語

0.01~0.02%ポリミキシンB溶液にて膀胱洗浄を施行し、PL-B血中濃度を測定した。膀胱が無傷の患者だけでなく、泌尿器科手術後で膀胱内に創面をもつ患者においても、PL-Bの血中への移行は無視できる、という結論を得た。

文 献

- 1) 東間 紘・江本侃一：泌尿器科領域におけるポリミキシンB局所注入療法の経験。西日泌尿, 33: 705~709, 1971.
- 2) 山田荘三・ほか：膀胱炎に対するPolymixin Bの膀胱内投与療法。産婦人科の世界, 22: 71~74, 1970.
- 3) 西 守哉・ほか：ポリミキシンBによる術後洗浄の経験。泌尿紀要, 6: 90~101, 1970.
- 4) 江本侃一・相戸賢二・伊東健治：ポリミキシンB溶液の膀胱注入療法—特に血中、尿中濃度について—。臨床と研究, 56: 983~986, 1979.

(1980年10月31日受付)