

第 14 回日本化学療法学会総会シンポジウム：カスガマイシンの基礎と臨床

緑膿菌による尿路感染症に対する Kasugamycin の臨床効果について

柿 崎 勉

信州大学泌尿器科

今回の調査において、アンケートによつて資料をお送り頂いた機関は表 1 の如くであり、この席をお借りして厚く御礼を申上げる。

集つた尿路感染症例の内訳は表 2 の通りで、全部で 166 例であるが、今回の報告は時間の関係上、この表の

表 1 本調査に資料を送付された機関

北海道大学、札幌医科大学、東京大学、慶応大学、順天堂大学、国立東一病院、都立駒込病院、虎の門病院、名古屋大学、名古屋市立大学、金沢大学、国立舞鶴病院、大阪府立病院、神戸大学、久留米大学

表 2 尿路感染症症例の内訳

1. 尿中に緑膿菌 (Ps) が証明されカスガマイシン (KSM) 筋注を行なつた症例.....123 例
1) KSM 筋注で Ps 消失した症例..... 93
2) " " しなかつた症例..... 30
2. 創液又は膿中に Ps が証明され KSM 筋注を行なつた症例..... 12 例
3. 尿中に Ps が証明され KSM 溶液注入を行なつた症例..... 3 例
4. 非 Ps 感染症..... 28 例
計.....166 例

表 3 KSM 注射療法による尿中 Ps の消長 (123 例)

I. Ps 消失群 (93 例)

消失迄の日数	消失までの日数		消失までの投与量			症例数
	日数の幅 (日)	平均 (日)	投与量の幅 (g)	平均 (g)	1日平均 (g)	
3 日以内	1~3	2.5	1~9	4.0	1.8	35 } 73%
4~5 日	4~5	4.7	2.5~10	5.3	1.1	
6~7 日	6~7	6.1	6~14	9.2	1.5	
8 日以上	8~20	11.3	8~30	15.6	1.4	10 } 27%

II. Ps 非消失群 (30 例)

投与日数	症例数	投与日数		投与量		
		日数の幅 (日)	平均 (日)	投与量の幅 (g)	平均 (g)	1日量平均 (g)
5 日以内	12	2~5	3.9	2~10	6.3	1.4
6~7 日	3	6~7	6.6	7~14	10	1.5
8 日以上	15	8~23	12.5	8~39	18.4	1.4

第 1 の group を主とし、他は次の機会に譲りたいと思う。

調査は 3 の点について行なつた。

第 1尿中緑膿菌への Kasugamycin の効果

第 2Kasugamycin の臨床症状への効果

第 3Kasugamycin の副作用

である。

I. 尿中緑膿菌への Kasugamycin の効果

1. Kasugamycin の緑膿菌消失効果

Kasugamycin 筋注により尿中の緑膿菌の消失したものを Ps 消失群、消失しなかつたものを Ps 非消失群として Kasugamycin の投与日数及び量を見たのが表 3 である。上段の Ps 消失群では、Kasugamycin 投与 5 日以内で 73% に菌が消失し、投与 6 日以上を要したものが 27% となつておる。いずれの場合も 1 日投与量は 1.1~1.8 g の範囲である。以上のことから、5 日間 5 g 程度を与えれば、菌の消えるべきものは、その 4/3 において消えるということになる。

下段の非消失群では、何等かの理由で投薬を中止した時まで尿中緑膿菌が消失しなかつたものである。これを Ps 消失群と比較検討の都合上、投与日数 5 日以内、6~7 日、8 日以上の 3 群に分けた。Ps 消失群、非消失群ともに 1 日投与量が略々一致し、その他の条件も略々同様と考えられるので比較が可能と思われる。

これらの結果をまとめて Kasugamycin 療法における投与日数と尿中緑膿菌残存症例との関係を出す、表 4 の如くなる。最初緑膿菌陽性であつた 123 例は Kasugamycin 投与でこのように菌陽性が漸減しており、全体として Kasugamycin の Ps 消失効果は 75.6% となつておる。

2. Kasugamycin 1 日投与量、1 日投与回数と緑膿菌消失までの日数との関係

表 5 では 1 日投与量が 1 g の場合、

これを 0.5g 宛 2 回投与するか、1g 1 回にするかは、血中及び尿中の有効濃度とその持続時間、副作用低減等の問題とからんで、充分検討すべき問題である。この表で、5 日以内消失群では 0.5g 2 回法が、1g 1 回法より寧ろいい成績となつておる。Kasugamycin の基礎的研究における血中、尿中濃度の成績から見ても、又後に述べる副作用の低減の問題から見ても、分割投与の方が適当のように考えられる。

3. 1 日投与量と緑膿菌消失までの日数の関係

表 4 1 日投与回数と Ps 消失率

1 日投与量	1 日投与回数	5 日以内消失群	6 日以上消失群	計
1g 以下	0.5g×2 回	17(85%)	3(15%)	20
	1g×1 回	23(74%)	8(25.8%)	31
2g 以上	1g×2 回	22(66.6%)	12(33.3%)	34
	2g×1 回	0	0	0

表 5 1 日投与量と Ps 消失率

1 日投与量	投与日数	3 日以内消失	4~5 日消失	6~7 日消失	8 日以上で消失	計
1g 以下		1	1	0	0	2
1.0g		14 (29.1%)	24 (50%)	7 (14.4%)	3 (6.3%)	48
	1.5g	1	1	1	0	3
2g		14 (38.8%)	7 (19.4%)	9 (25%)	6 (16.6%)	36
	3g	5 (100%)	0	0	0	5
計		35	33	17	9	

表 6 で見る限り、投与 5 日以内消失群では、1 日 1g の場合は、投与 4~5 日で最も多く緑膿菌が消失しておる。又 1 日 2g の場合は投与 3 日以内で最もよく消失しておる。この点から見ると、緑膿菌を早く消失させるには 1 日投与量が多い方がいいという印象を受ける。

4. Ps 消失群及び非消失群の疾患と病態

以上は単に Kasugamycin 投与による緑膿菌の消失という点だけを見たものであるが、対象となつた症例の疾患の種類と病態はどんなものであつたかという点を明らかにしておく必要がある。これを見たのが表 7 と表 8 である。然しこれらの分類は大変困難であり、疾患及びその病態は百人百様であり、Kasugamycin の効果に影響する factor も異なつていると思われる。そこで尿路感染症の発生と発展に最も好適な病的状態とされている尿流通障害、即ち obstruction を病態の基準因子として取上げた。表 7 は Ps 消失群であり、このように疾患の種類は多様であり、その病態も様々で、少数のいわゆる非

図 1 KSM 療法における投与日数と尿中 Ps 陽性(残存)率

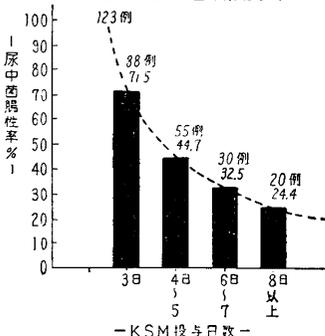


表 6 Ps 消失群の疾患と病態

疾患の種類	恒久的尿流障害		一時的尿流障害		いわゆる非閉塞性		計	
	5 日以内 Ps (-)	6 日以上 Ps (-)	5 日以内 Ps (-)	6 日以上 Ps (-)	5 日以内 Ps (-)	6 日以上 Ps (-)		
下部尿路	膀胱頸部通過障害	3(2)	0	1	1	0	0	5(2)
	神経因性膀胱	5(1)	3	0	0	0	0	8(1)
	膀胱腫瘍	3(2)	2	9(1)	5	0	0	19(3)
	前立腺肥大症, 同癌	6	3	12	4	0	0	25
	膀胱炎	0	0	0	0	6	1	7
	尿道狭窄	2	0	2	1	0	0	5
上部尿路	腎尿管結石	3(3)	0	6(1)	1	0	0	10(4)
	水腎症, 尿道狭窄	5(1)	0	1	2	0	0	8(1)
	腎盂腎炎	0	0	0	0	4(1)	2	6(1)
計	27(9)	8	31(2)	14	10(1)	3	93(12)	
	35(9)		45(2)		13(1)			

尿流障害……80/93=86%, うち恒久的 43.8%, 一時的 56.2% いわゆる非閉塞性……13/93=14%
再発……12/93=12.7%, うち恒久的尿流障害で 75%

表7 Ps非消失群の疾患と病態

疾患の種類	恒久的尿流障害		一時的尿流障害		いわゆる非閉塞性		計
	5日以内 Ps (-)	6日以上 Ps (-)	5日以内 Ps (-)	6日以上 Ps (-)	5日以内 Ps (-)	6日以上 Ps (-)	
	下 部 尿 路	膀胱頸部通過障害 2	3	0	1	0	
	神経因性膀胱 0	1	0	0	0	0	1
	膀胱腫瘍 0	2	0	0	0	0	2
	前立腺肥大症, 同癌 0	2	0	3	0	0	5
	膀胱炎 0	0	0	0	0	0	0
	尿道狭窄 1	1	0	0	0	0	2
上 部 尿 路	腎尿管結石 2	2	0	1	3	0	8
	水腎症, 尿管狭窄 2	2	0	0	0	0	4
	腎盂腎炎 0	0	0	0	2	0	2
計	7	13	0	5	5	0	30
	20		5		5		

尿流障害……25/30=83.3%, うち恒久的 80%, 一時的 20% いわゆる非閉塞性……5/30=14%

表8 再発症例の疾患と病態及びその原因

症例 番号	疾 患	病 態	残 存 異 物	摘 要
22	膀胱括約筋緊張症兼 結石	碎石術後	恒久的尿流障害	第1回, 投与3日以内 Ps 消失
25	神経因性膀胱	尿 閉	"	膀胱留置カテーテル " "
27	膀胱 癌	両側尿管皮膚瘻	"	尿管留置カテーテル " "
28	膀胱括約筋緊張症 巨大膀胱憩室	憩室剔除 膀胱頸切開	"	膀胱留置カテーテル " "
29	2次の膀胱腫瘍	尿管皮膚瘻	"	尿管留置カテーテル " "
33	尿路結核, 右腎結石	2次の腎盂腎炎	"	腎 結 石 " "
58	両側腎結石	"	"	" 5日以内 "
59	左重複腎兼結石	"	"	" " "
62	右尿管狭窄兼水腎症	2次的感染	"	" " "
30	膀胱 癌	膀胱部分切除後	一時的尿路障害	膀胱留置カテーテル " 3日以内 "
31	左尿管結石	切石術の尿瘻形 成	"	尿管留置カテーテル " "
61	慢性腎盂腎炎	いわゆる非閉塞性		" 5日以内 "

閉塞性疾患を除いて殆んどが複雑な尿路疾患を土台とした2次的感染である。そしてその86%がobstructionを有するもので、そのobstructionは、手術その他で除去されたものを一時的としたが、これが56.2%、恒久的obstructionが43.8%、いわゆる非閉塞性疾患、即ちobstructionのない単純な急性及び慢性の腎盂炎と膀胱炎が14%あつた。これに対して表8のPs非消失群では疾患の種類とobstructionの頻度は略々同様であるが、恒久的obstructionが80%と著しく多くなつておる。この辺に、同じようなKasugamycin療法でPs消失群と非消失群という相異を生じた原因の1つがあると考えられる。又Ps消失群では腎盂又は膀胱に留置カテーテルを置いたものが93例中70%もある。この留置

カテーテルが又尿路感染症を支援助長する厄介な要因で、Kasugamycinの効果を削減する重要因子の1つとなつていられる。要するに疾患の種類というよりも疾患により起された病巣の状態、殊にobstructionの性質、その期間及び留置カテーテルや結石などの異物の存在がKasugamycinの緑膿菌消失効果に重大な関係を有するものと考えられる。

Ps消失群では再発が12例、12.7%あり、そのうち恒久的obstructionが9例、75%あつた点は注目すべき点である。そこで再発症例の原因追求を試みたのが表9である。12例中11例に恒久的又は一時的obstructionがあること、そのうち9例にカテーテル或は結石などの異物が膀胱或は腎盂に存在することが認められ、このよ

表9 再発症例における緑膿菌の

症例	40 VII	K	X	XI
11	3日, 9g Ps(卅)→Ps(-) ↓ 100 mcg, O 11, P 11 (622)	3日, 6g (卅)→(-) ↓ 100 mcg, O 11, P 11 (622)	1 (卅)→悪心, 嘔吐のために SM 中止 ↓ 100 mcg, O 11, P 11 (622)	
17		9 3日, 6g (卅)→(-) ↓ 100 mcg, O 11, P 11 (624)		9 8日, 16g (卅)→(-) ↓ 100 mcg, O 11, P 11 (623)
14			21 5日, 10g (卅)→(-) ↓ 100 mcg, O 11, P 11 (627)	5 6日, 11g (+)→(-) ↓ 100 mcg, O 11,
18			21 3日, 6g (卅)→(-) ↓ 800 mcg, O 11, P 11 (621)	25 13日, (卅) ↓ 800 mcg,
19				
21				
20				
23				
22				

○抗原の分類記号は VERDER (1961) の分類による。O 11 とはその分類表にない type を 11 番目としたという
 ○Pyocine type は DARRELL, J. H. & A. H. WABBA (1964) の分類表で左より一連番号をつけた場合の番号。

Sero-type, Pyocine-type 及び MIC の 追 求 (I)

	XII	41 I	II
	1 副作用のため与えず →(+)↓ 100 mcg, O 11, P 11	18 →(+)↓ 100 mcg, O 11, P 11 (624)	15 →(+)↓ 200 mcg, O 11, P 11 (624)
P 11 (627)	6 26 g 7日, 14 g →(±)→(++)→中止 ↓ O 11, P 11 (621)		
	1 3日, 6g 9日, 18g (卍)→(-)→(+)→中止 ↓ 100 mcg, O 11, P 11 (623)	1,000 mcg/cc で洗滌 (-)→(+)↓ 800 mcg, O 11, P 11 (624)	
	1 13 5日, 10g 7日, 14g (卍)→(++)→(+)→中止 ↓ 50 mcg, O 11, P 11 (621)		
	3 6日, 9g 7日, 7g (卍)→(++)→(+)→中止 ↓ 100 mcg, O 11, P 11 (624)	800 mcg, O 11, P 11 (624)	
	22 4日, 8g (卍)→(±)↓ 800 mcg	2 13 31 9日, 9g (卍)→(-)→(+)↓ 800 mcg, O 11, P 11 800 mcg, O ?, P 4	16/III ↓ 800 mcg, O ?, P 4
		18 5日, 5g (卍)→(卍)↓ 800 mcg, O 11, P 11 (621)	4 8日, 9g (卍)→中止↓ 800 mcg, O 11, P 11 (621)

意味。

表 10 緑膿菌の Sero-type,

症例	40 VIII	IX	X	XI
9	25 3日, 6g (+) → (-) → (+) → (+) ↓ 100 mcg (外来)	10 6日, 12g (+)	副作用中止	
16			28 8日, 16g (++) → (-) ↓ 100 mcg, O 3/7 b, P 1, 2, 4, 9 (622)	
4				
6		7 5日, 10g (卅) → (卅) ↓ 200 mcg, O 6, P 11 (外来)	副作用のため中止	18 ↓ 400 mcg, O 6, P 11 (外来)
26		12 6日, 12g (+) → (-)		6 ↓ 50 mcg, O?, P 11 (外来)

○抗原の分類記号は VERDER (1961) の分類による。O 11 とはその分類表にない type を 11 番目としたという
○Pyocine type は DARRELL, J. H. and A. H. WABBA (1964) の分類表で左より一連番号をつけた場合の番号。

表 11 Ps 非消失群の投薬中止理由

投薬中止理由	5日以内 投与群	6日以上 投与群	計
無効のため	0	10	10
副作用のため	7	4	11
外来追求不能	2	1	3
不明	3	3	6
計	12	18	30

表 12 Ps と他菌との混合感染に対する KSM の効果

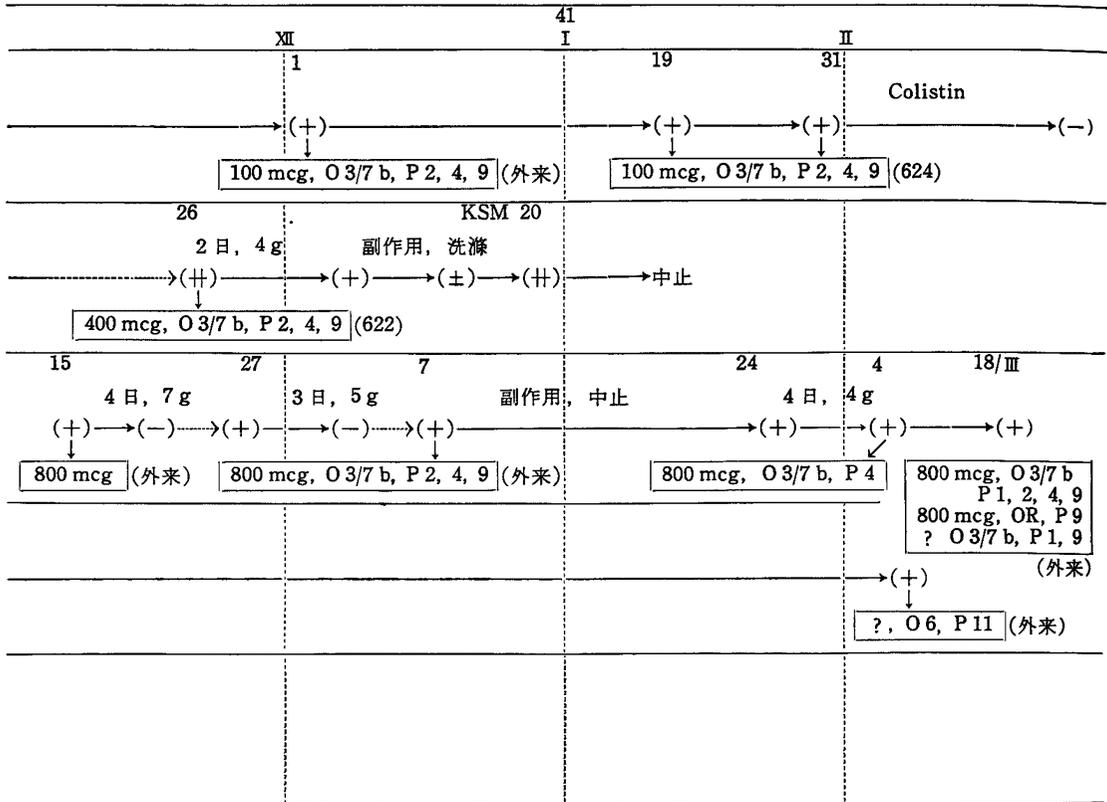
全 123 例中 KSM 投与で Ps 消失したもの	93 例 (75.6%)
{ Ps 単独感染	52 例
{ 混合感染	41 例 (44%)
全 123 例中 KSM 投与で Ps 消失しないもの	30 例 (24.4%)
{ Ps 単独感染	23 例
{ 混合感染	7 例 (23.3%)

うな状態が再発に関係するのではあるまいかと思われる。

他方において、再発を来たした菌はどこから来たものかが問題である。体内のどこかに残っていた菌が投薬中止後再び勢力を盛返したものか、患者の体表、衣類などに附着していたものの自家再感染か、或は全く別株の菌の新感染か、などが考えられる。そこで私共のところで再発を起した緑膿菌の性質を追求して見たのが、表 10 と表 11 である。緑膿菌の Serotype, Pyocine type 及び Kasugamycin に対する MIC を発生時期的に追求したものである。表 11 の 9 例は同一 type であつたが、

No. 23 では後に別の type も検出された。これは恐らく複数株の感染であつたと思われる。これら 9 例は発生時期的に見て同一株の院内感染の疑が濃厚である。注目すべきは Kasugamycin の MIC であり、初めの昨年 6, 7 月頃は 100 mcg/ml 程度であつたが、10 月頃から 800 mcg/ml という高いものが出現した点である。即ち再発の都度投与を繰返しているうちに耐性菌が生じて来るのではあるまいかという懸念が出て来たわけである。この点が再発の原因とどう結び付くかは現在の所判らない。寧ろ原因というより結果のようにも思われる。いずれにしても、この問題は Kasugamycin に対する緑膿菌の

Pyocine-type 及び MIC の 追 求 (II)



意味。

耐性という将来の問題に関係するので、今後更に追求しなければならぬと考えておる。表 12 の方は、No. 9, 10, 4 が同一 type, No. 6 と No. 26 は夫々別の type である。ここでも表 11 と同様の現象が現われておる。

次の表 12 は Ps 非消失群の投薬中止理由である。副作用のため中止したものが 11 例、37% もあり、その下の追求不能例を加えると約半数が、更に投薬を継続すれば緑膿菌を消失させ得る可能性を持つものである。

5. 混合感染は Kasugamycin の緑膿菌に対する効果に影響を有するかどうか

表 13 の如く、緑膿菌と他菌との混合感染は、Ps 消失群 93 例中 44%, 非消失群 30 例中 23.3% で、混合感染のある方が Ps 消失率が 85.4% と全体の Ps 消失率 75.6% よりよくなつておる。従つて少くとも Kasugamycin の Ps 消失効果に混合感染が悪影響を及ぼしているような点は見出せない。

他方において、Kasugamycin は緑膿菌以外の混合感染菌に対して消失効果があるかどうか、この点を見たのが表 14 と表 15 である。混合感染菌としては、Kasu-

表 13 KSM による Ps 以外の混合感染菌の消長 (Ps 消失群)

菌の種類	投与前存在症例		投与終了時		投与途中出現した症例		計	
	尚存在	消失	尚存在	消失	尚存在	消失		
諸	9	2	7	77.6	2	2	0	11
<i>Staphylococcus</i>			4	(44.4)	0	0	0	9
<i>Citrobacter</i>			3	(37.5)	3	3	0	11
<i>Enterococcus</i>			2	(40.0)	5	3	2	10
<i>Proteus</i> 属			3	(75.0)	2	2	0	6
<i>Klebsiella</i>			1		5	4	1	7
<i>E. coli</i>			0		0	0	0	2
G(+)短桿菌			1		0	0	0	1
<i>Cloaca</i>			1		0	0	0	1
G(-)桿菌			1		0	0	0	1
計	41	19	22		17	14	3	58

gamicin 投与前に存在していたものと、投与期間中に出現したものと 2 種類がある。いずれも尿路感染症に普

表 14 KSM による Ps 以外の混合感染菌の消長 (Ps 非消失群)

菌の種類	投与前存在症		投与終了時		投与途中出現した症		投与終了時		計
	尚存在	消失	尚存在	消失	尚存在	消失	尚存在	消失	
Staphylococcus	5	0	5	0	0	0	0	0	5
Nitrobacter	1	0	1	1	1	1	0	0	2
Enterococcus	1	0	1	0	0	0	0	0	1
Proteus 属	1	0	1	0	0	0	0	0	1
Klebsiella	0	0	0	2	1	1	1	1	2
E. coli	1	0	1	0	0	0	0	0	1
G(-)桿菌	1	0	1	0	0	0	0	0	1
計	10	0	10	3	2	1	1	13	

表 15 KSM 療法による Ps 消失症例群の尿所見改善状況

尿所見推移	尿 蛋 白	膿 尿	菌
正常化改善	7 } 28 21 } (38.8%)	17 } 55 38 } (65.5%)	14 } 32 18 } (53.3%)
異常あるも 不変	44 (58.3%)	26 (31%)	24 (40%)
悪化	2 (2.8%)	3 (3.6%)	4 (6.6%)
計	74	84	60

菌に見られるものである。Ps 消失群では Enterococcus, Proteus, Citrobacter の消失率が悪いようである。投与前存在菌では消失率は 41 例中 22 例 53.4% であり、

表 16 膿尿改善と混合感染の関係 (Ps 消失群)

膿尿の推移	Ps 単純感染		KSM 療法途中の混合感染		最初より混合感染		最後まで菌の残ったもの
	8 } 24 16 } (88.9%)	6 } 15 9 } (62.9%)	3 } 16 13 } (48.4%)	8 } 15 15 } (45.4%)	2 } 2 2 }		
正常化改善	8 } 24 16 } (88.9%)	6 } 15 9 } (62.9%)	3 } 16 13 } (48.4%)	8 } 15 15 } (45.4%)	2 } 2 2 }	8/31 17/31	
不変	3 (11.1%)	8 (33.3%)	15 (45.4%)			18/23	
悪化	0	1	2			3/3	
計	27	24	33				

註：Ps は KSM 療法終了後全部消失している。

表 18 KSM 療法終了後 Ps 消失するも尚残存した菌

	菌 残 存				菌 消 失				計
	尿正常化及改善群	尿不変群	尿悪化群	小 計	尿正常化及改善群	尿不変群	尿悪化群	小 計	
Enterococcus	6	6	2	14(70.0)	2	4	0	6	20
Proteus 属	8	4	1	13(72.2)	2	1	2	5	18
諸 Staphylococcus	5	4	1	10(55.5)	5	2	1	8	18
Citrobacter	6	1	0	7(70.0)	2	1	0	3	10
E. coli	4	2	0	6(66.6)	2	1	0	3	9
Klebsiella	3	1	1	5(55.5)	2	2	0	4	9
其 他	1	2	1	5	2	2	0	4	9

表 17

KSM 療法で Ps 消失しないものの尿所見の推移

尿 所 見	尿 蛋 白	膿 尿	Ps 以 外 菌
改 善	1	7(28%)	2
不 変	17	14(56%)	7
悪 化	4	4(16%)	3
計	22	25	12

膿尿の推移と混合感染の関係

膿尿の推移	混合感染あるもの	混合感染ないもの	計	最後に Ps 以外の菌消失したもの
改 善	2(25%)	5(29%)	7	2
不 変	5	9	14	3
悪 化	1	3	4	1
計	8	17	25	

投与期間中に出現した菌の場合の消失率は 17 例中 3 例、17.7% で著しく低くなつておる。

要するに、Kasugamycin は緑膿菌に対しては消失効果が大いだが、他の混合感染菌には消失効果はそれ程ではないという結果となつておる。

II. Kasugamycin の臨床症状への効果

1. 尿所見の改善状況

表 16 は Ps 消失群における尿所見の改善状況である。蛋白尿の改善は 38.8%、これに対し、細菌感染に直接関係する膿尿の改善は 65.5% に見られる。これは緑膿菌の消失率 75.6% より小さい。又緑膿菌が消失しても膿尿の改善を見ないものが 58.3% もある。これらの点は膿尿が緑膿菌だけによるものではなく、他の混合感染菌にも基づくことを暗示しておる。この点を調べたのが表 17 である。緑膿菌単純感染では、膿尿の改善率は 88.9% であるが、Kasugamycin 療法途中の混合感染で

は 62.9%，最初よりの混合感染では 48.4% の改善率で、混合感染が膿尿の原因として大きな要因をなしていることが推定される。

Ps 非消失群では表 18 の如く、尿所見の正常化は 1 例

表 19

KSM 療法による膀胱炎症状の推移 (27 例)			
治	療	15 例	55.5%
改	善	7 例	2.6%
不	変	5 例	18.5%
27 例			
} 81.5%			
KSM 療法による血液像異常 (白血球増多) の推移			
正	常	2 例	} 50%
改	善	4 例	
不	変	5 例	
悪	化	1 例	
		12 例	

表 20

Ps 消失群における KSM の発熱に対する効果 (45 例)

下 熱	37° 近くまで 下つたもの	不 変	上 昇 (反応熱?)
15(33.3%)	17(37.7%)	11(24.4%)	2(4.4%)

KSM の熱発に対する効果と混合感染の関係

発熱の推移	<i>Ps</i> 単独感染群	混合感染群	計
下 熱	6 } 8(66.6%)	9 } 24(72.7%)	15
改 善			2
不 変	4	7	11
上 昇	0	2	2
		12	33

表 21

腎機能不全程度と KSM 投与による *Ps* 消失速度

腎機能不全 の程度	KSM 投与 3日以内で <i>Ps</i> 消失	KSM 投与 4~5日以内 で <i>Ps</i> 消失	KSM 投与 7日以上で <i>Ps</i> 消失	計
	UN 17~20	4	5	
" 20~30	1	1	2	4
" 30~40	0	1	1	2
" 40以上	1	0	0	1
UN 正 常	15	11	10	36
計	21	19	14	54

Ps 非消失群の腎機能

腎機能不全 の程度	KSM 投与 5日以下群	KSM 投与 7日以上群	計
UN 17~20	4	1	5
" 20~30	1	5	6
" 40以上	2	0	2
UN 正 常	1	7	8
計	8	13	21

もなく、膿尿の改善が 28% に見られておる。ここでも混合感染に関しては *Ps* 消失群と同じことが云えるようである。

表 19 は Kasugamycin 投与で緑膿菌が消失し、投与を停止した時尚残つた菌である。多いものから云うと、*Proteus*, *Citrobacter*, *Eterococcus*, *E. coli*, *Klebsiella*, 諸 *Staphylococcus* の順で、この順に Kasugamycin に対する抵抗性が強いことを暗示しているように思われる。

2. 膀胱症状、血液像 (白血球増多)、発熱

表 20 は膀胱症状及び白血球増多の改善状況である。膀胱症状の改善は 81.5% で良好であるが、白血球増多の改善は 50% のみである。但し両方とも症例が少なく一般的結論は出せなかつた。

表 21 は発熱に対する効果である。下熱及び降下が 70% で可成良好である。下の表は *Ps* 単独感染と混合感染の比較である。混合感染の方が多少下熱するものが多い。これは Kasugamycin の効果が他の混合感染菌にも及んだためと考えられ、発熱は *Ps* 以外の菌も関与して

表 22 KSM 筋注の副作用と頻度 (123 例につき)

	副作用の 種 類	程度	症例数	計	記載 症例
局所症状	疼 痛	-	70	70 39 (36%)	109
		+	26		
		++	5		
+++	8				
局所症状	硬 結	-	82	82 5	87
		+	4		
		++	1		
局所症状	発 赤	-	94	94 3	97
		+	3		
胃腸症状	食思不振	-	53	53 49 (48%)	102
		+	43		
		++	3		
	+++	3			
	胃腸症状	悪 心	-	80	80 14 (14.9%)
+			9		
++			4		
胃腸症状	嘔 吐	+, ++	5	5	96
		その他	腹痛 胸やけ	1 1	2
全身症状	発 熱	+7, -97			104
		倦怠感 1; 眩暈 1; Lichtscheu 1; 頭痛 倦怠 1; Acne 1; 悪感脱裸 1; 頭痛, 耳鳴, 舌シビレ 1			計 7
難 聴	正→正: 10; +→+: 3; 正→+: 1; +→ +: 1				

表 23 KSM 投与前後の腎機能の変化

腎機能の推移	Ps 消失群			Ps 非消失群			計
	投与5日以内消	投与6日以上Ps消失	小計	Ps5日以内投与	Ps6日以上投与	小計	
正 → 正	20	3	23	1	6	7	30
異常不変	9	3	12	1	4	5	17
悪化	7	8	15 (27.7%)	1	1	2 (11.7%)	17 (21%)
改善	4	0	4	2	1	3	7
			54			17	81

UN 40 以上は2例のみで他はすべて UN 30 以下で、Ps 消失群の腎機能軽度不全例と大差がない。従つてこの群において腎機能不全が Ps 非消失の原因であつたとは考えられない。

以上各種の症状を通じて言い得ることは、Kasugamycin で緑膿菌が消失しても、症状の軽快しないものがあり、逆に緑膿菌が消えなくても症状の軽快を見るものがあつて、緑膿菌の消長と症状とは必ずしも平行しないもの

あると推定される。

があるということである。

3. 腎機能不全の程度と Kasugamycin による緑膿菌消失速度との関係

III. 副作用

最後に第3の副作用の問題であるが、表 23 はその総

この関係を見ようとしたのが表 22 である。Ps 消失群、非消失群とも腎機能不全症例が少なく、殊に高度不全例が少なく、所望の点の検討が困難であるが、強いて云うなら、Ps 消失群では腎機能正常例 36 例中、5日以内に Ps の消失したものが 72.3%、腎機能不全例 17 例中5日以内に Ps の消失したものが 76.5% で、この表の程度の腎機能不全では Ps の消失速度への影響があるとは思われない。又 Ps 非消失群の腎機能は悪いかというに、

表 25 KSM 投与前後の肝機能の変化

肝機能の推移	Ps 消失群			Ps 非消失群			計
	投与5日以内消	投与6日以上Ps消失	小計	Ps5日以内投与	Ps6日以上投与	小計	
正 → 正	22	6	28	3	5	8	36
異常あるも不変	8	6	14	0	0	0	14
悪化	1	2	3	1	3*	4	7 (11.7%)
改善	2	0	2	0	1	1	3
計	33	14	47	4	9	13	60

* 3例中著しく悪化2例、その内の1例は血清肝炎、他は尿毒症。

表 24 17例の腎機能悪化

症例番号	疾患と病態	混合感染	KSM 投与量 (g)		腎機能悪化の推定原因	悪化の程度	
			日数	量 (g)			
15	前立腺癌; 膀胱瘻; 留置カテーテル	+	9	4.5	尿流通障害, 感染	UN 15→23	
27	膀胱腫瘍; 尿管皮膚瘻; "	+	3	9	"	" 12→20	
38	残腎結核; 腎瘻術; "	+	4	7	"	NPN 31→46	
44	前立腺肥大症; 術後狭窄; -	+	7	14	"	UN 11→18	
45	" ; 術後尿瘻; 留置カテーテル	+	5	5	"	" 12→48	
57	脊髓膀胱; 結石形成; "	+	5	5	"	PSP 46→29	
62	膀胱腫瘍; 尿管皮膚瘻; "	+	4	5	"	UN 19→38	
69	" ; " ; "	+	7	10.5	"	NPN 20→51	
72	前立腺癌; 尿閉; "	+	11	21	"	UN 15→24	
73	前立腺肥大症; 尿閉; -	+	6	10	"	" 15→22	
76	膀胱頸部硬化症; 術後; 留置カテーテル	+	10	20	"	" 14→26	
77	前立腺癌; 尿閉; "	+	12	12	"	" 26→37	
79	前立腺肥大症; 術後; "	+	6	12	"	" 13→23	
81	" ; " ; "	+	6	12	"	" 16→20	
88	脊髓膀胱; 膀胱直腸瘻; "	+	20	30	"	" 15→20	
Ps 消失群	非 10	左腎結石; 慢性腎盂腎炎	-	5	10	慢性腎不全+KSM?	" 73→151
Ps 非消失群	非 29	右残腎結核; 尿管皮膚瘻	-	7 3	7 6	慢性腎不全+KSM?	" 40→90

括である。胃腸症状、殊に食思不振が48%と半数近くあり、注射部位疼痛も36%に見られる。その他に発熱などの全身症状を示したものが7例、難聴を来たしたと思われるものが1例ある。

尚腎機能障害を来たし重篤に陥つた者が2例あるという事で、Kasugamycinの腎機能障害作用を調べて見た。表24と表25がそれである。表の如くKasugamycin投与後腎機能が悪くなつたものが81例中17例、21%に見られる。これらが果してKasugamycinによるかどうかを17例について追求したのが表25である。Ps消失群では機能悪化というも大したことはなく、Kasugamycinよりも寧ろ尿流障害と2次感染が主因と考えられる。これに対してPs非消失群の2例ではKasugamycinの作用が重大なものであつたと考えられるもので、共に慢性腎不全といういわば準備状態において起つたものである。この点から、腎機能不良者にKasugamycinを投与する場合は慎重でなければならないと考えられる。

同様にKasugamycinが肝機能を障害するかどうかを見たのが表26である。投与の前後に肝機能を調べた症例は60例ある。検査法としてMG, ZTT, TTT, CCLF, GOT, GPTのうちいくつかが行なわれておる。Kasugamycin投与後肝機能の悪化を認めたものは60例中7例、11.7%にあるが、その悪化は2例を除いて軽度である。又逆に改善を見たものが3例ある。これらの変動がKasugamycinによるものか、或は他の要因によるものかは、この表の成績からは明らかになし得なかつた。

表 26 1回投与量及び1日注射回数と局所疼痛の関係

1回注射量 及び1日注 射回数	症例数	疼痛の強さ				頻度 (%)
		卅	卅	+	小計	
1g×1回	45	3	1	12	16	35.5
1g×2回	49	1	4	9	14	26.5
1g×3回	6	4	0	1	5	83.0
0.75g×2回	3	0	0	1	1	
0.5g×2回	19	0	0	3	3	19.3
0.5g×1回	2	0	0	0	0	

副作用防止に関する検討

以上の如きKasugamycinの副作用は投与方法如何により或る程度回避できるのではないかと考えられる。表27と表28は各種の投与方法とそれの副作用発生頻度を見たもので、表27の如く、(1)局所痛は1日投与量が多い程多く起るようであり、(2)1日投与量が同じならば分割投与の方が少ないようである。結局0.5g、2回法が最も疼痛発生が少ないことを示しておる。但し疼痛は製品のLot numberによる所が大で、これは漸次改善され、最近の製品では殆んど問題はなくなつておる。表28は食思不振と悪心であるが、局所痛と全く同様で、同一投与量なら分割投与の方がいいことが表われておる。要するにこれらの副作用の防止には、1回注射量を減らし、1日投与回数を増すことが有利と思われる。ただその際、血中及び尿中濃度との兼合を充分考慮すべきは言うまでもない。

表 27 1回投与量及び1日注射回数と食思不振及び悪心の関係

1回注射量 及び 1日注射回数	食 思 不 振					頻 度 (%)	悪 心					頻 度 (%)
	症例数	程 度					症例数	程 度				
		卅	卅	+	小計			卅	卅	+	小計	
1g×1回	44	0	0	13	13	29.5	44	0	2	1	3(2)	6.8
1g×2回	49	3	2	20	25	51.0	49	1	8	4	13(4)	26.5
1g×3回	6	0	2	2	4	66.6	6	0	1	1	2(1)	33.3
0.75g×2回	3	0	0	1	1		3	0	1	0	1(1)	
0.5g×2回	19	0	0	4	4	21.0	19	0	1	0	1(1)	5.3
0.5g×1回	2	0	0	0	0		2	0	0	0	0	

註：1) ()内は嘔吐例

2) 食思不振、悪心のためKSM投与を中止したもの11例、その他副作用で投与中止したもの5例