

Kasugamycin の尿路感染症における使用経験

教授 大越正秋・川村 猛・鈴木恵三

慶応義塾大学 泌尿器科

(昭和 42 年 1 月 25 日受付)

1. 緒言

近年梅沢等によつて発見された新抗生物質 Kasugamycin(以下 KSM と略す)¹⁾は、特に稲のいもち菌及び緑膿菌に対して強い抗菌性を有することが認められた。その後市川等が臨床的に、緑膿菌感染症を中心に応用し始め、実際に *in vivo* でもその有効性が認められ、次第に本薬剤の臨床的投与経験の報告が数を増してきた。1966 年日本化学療法学会ではその集大成たるシンポジウムが催された²⁾。従つて仔細はその報告にゆずるが、本稿においては我々の 21 例の投与経験と若干の基礎事項を加えて述べる。

2. 使用薬剤及び投与方法

硫酸カスガマイシン 1g を注射用蒸溜水に溶かして、原則として入院患者には 1 日朝夕 1g ずつ腎筋内に、外来患者には 1g を上腕筋に筋注した。一部他剤との併用もあるが多くは単独投与である。

3. 保存株に対する MIC

当科保存株 67 株に対する MIC を平板希釈法によりハートインフュージョン培地を用いて測定した。*Pseudomonas* 7 株についてみると 250 mcg/ml 2 株、500 mcg/ml 4 株、>500 mcg/ml 1 株と感受性が市川等の報告に比して³⁾極めて低い。又 *E. coli* 28 株、*Klebsiella* 11 株に対する結果もほぼ同様に低かつた(表 1、表 2)。

4. 症例概説

総症例数 21 で年令は 18 才から 77 才に及ぶ。総投与量は最低 3g、最高 16g である。このうち外来患者が 4 例で残る 17 例が入院患者で、両者を含めて 16 例が泌尿器科的手術後もしくは検査後である。又入院患者中 12 例は 2 日から 30 日以上に及ぶ留置カテーテルを用いている。21 例中半数の 11 例が投与直前尿中に *Pseudomonas* をいずれも 10^5 < ml に認めた。残る 11 例中 2 例を除いては *Rettingerella* をはじめとして難治な起炎菌によるものが多い。2 例(症例 20, 21)は慢性症で急性喚発又は再感染を防止する目的で使用した。急性又は慢性の区別では 7 例が前者、残る 14 例が後者である。慢性疾患の多くは前述したように術後のもので本剤投与前に多種類の抗生剤の投与を受けている。従つて臨床家が治療に際し実に困難を覚える多剤耐性菌による 2 次性尿路感染症が大部分である。

表 1 Minimal inhibitory concentrations of Kasugamycin on 67 gram negative bacilli isolated from urinary tract infections

Species	Strain No.	MIC (mcg/ml)	Species	Strain No.	MIC (mcg/ml)
<i>Escherichia coli</i>	101	250	<i>Klebsiella</i>	307	250
	102	250		308	500
	103	250		309	250
	104	250		310	500
	105	500		311	500
	106	250	<i>Cloaca</i>	401	500
	107	250		402	250
	108	500	<i>Proteus</i>	501	500<
	109	250		502	500<
	110	62.5		503	500<
	111	250		504	500<
	112	125		505	500
	113	250		506	500<
	114	62.5		507	500<
	115	125	508	500<	
	116	62.5	<i>Morganella</i>	601	500<
	117	500		602	500<
	118	125		603	500
119	500<	604		500<	
120	500	605		500<	
121	500	<i>Rettingerella</i>	701	500<	
122	500		702	500<	
123	250		703	500<	
124	250		704	500<	
125	250	<i>Pseudomonas</i>	901	250	
126	250		902	250	
127	250		903	500	
128	250		904	125	
<i>Citrobacter</i>	201		250	905	250
	301		250	906	250
<i>Klebsiella</i>	302	500<	907	125	
	303	500	<i>Bact. anitratum</i>	1001	500
	304	250		Total	67 strains
	305	250			
	306	500<			

5. 投与後の効果

これ等の症例について疾患別に菌の消長を示すと第4表のようになり、治療による菌の消失又は減少を来したものは急性症で7例中4例を数えるのに反し、慢性症では12例中4例を数えるにすぎない。慢性症例の中、症例4は他剤により菌が陰転化していたが本治療により、逆に陽性化したもので、慢性尿路感染症の複雑さを物語

る一方、症例1の如く、7年来の尿道周囲膿瘍で常時緑膿菌を排出していたが本治療により、尿所見の改善、菌の消失を見たものもある。しかし一般的に慢性疾患では菌の消失率は劣る。尚、慢性炎症で症例20及び21は急性喚発又は再感染を防止する目的で本剤を使用した、その目的を達した。

菌種別にその消長を見ると第5表の如くとなり、緑膿

表3 投与症例及び効果

	番号	性	年齢	基礎疾患	感染症	使用量(g)	尿所見の変化	尿培養		副作用	効果
								使用前	使用后		
外来患者	1	♂	76	尿道周囲膿瘍	慢性尿道膀胱炎	9	↓	緑膿菌 10 ⁵ /ml以上	白色ブ菌 少数	なし	著効
	2	♂	26	腸管膀胱形成術後	慢性腎盂腎炎	5	↓	緑膿菌 10 ⁵ /ml以上	緑膿菌 10 ⁵ /ml以上	なし	無効
	3	♂	18	特になし	慢性腎盂腎炎	5	↔	変形菌 10 ⁵ /ml以上	変形菌 5×10 ⁵ /ml	なし	やや有効
	4	♂	35	特になし	慢性腎盂腎炎	3	↑	なし	緑膿菌 1.0×10 ⁴ /ml	なし	無効
入院患者	5	♂	53	膀胱腫瘍	急性膀胱炎	9	↓	緑膿菌 10 ⁵ /ml以上	陰性	注射時痛	著効
	6	♂	62	膀胱腫瘍	急性膀胱炎	12	↔	緑膿菌 10 ⁵ /ml以上	陰性	注射時痛	有効
	7	♂	48	左尿管結石	急性腎盂腎炎	7	↔	緑膿菌 10 ⁵ /ml以上	陰性	なし	著効
	8	♂	53	膀胱腫瘍	急性膀胱炎	8	↔	緑膿菌 10 ⁵ /ml以上	陰性	なし	有効
	9	♂	43	膀胱腫瘍	急性膀胱炎	10	↑	緑膿菌 10 ⁵ /ml以上	サイトロバクター モルガネラ 10 ⁵ /ml	なし	無効
	10	♂	65	膀胱腫瘍	急性腎盂腎炎	13	↑	緑膿菌 10 ⁵ /ml以上	腸球菌 10 ⁵ /ml	注射時痛	無効
	11	♀	49	左尿管腔瘻	慢性腎盂腎炎 慢性膀胱炎	7	↔	緑膿菌 10 ⁵ /ml以上	変形菌 10 ⁵ /ml以上	注射時疼痛 食欲不振	やや有効
	12	♂	77	前立腺肥大症	慢性膀胱炎	6	↔	緑膿菌 10 ⁵ /ml以上	大腸菌 10 ⁵ /ml以上	食欲不振	やや有効
	13	♂	64	左尿管腎結石	慢性腎盂腎炎	9	↔	緑膿菌 10 ⁵ /ml以上	緑膿菌 1.4×10 ⁴ /ml	なし	やや有効
	14	♀	60	両側尿管腔瘻	慢性腎盂腎炎	8	↔	レットゲレラ 10 ⁵ /ml以上	プロヴィデンシア 10 ⁵ /ml以上	嘔吐	やや有効
	15	♂	25	左尿管結石	急性腎盂腎炎	11	↓	レットゲレラ 10 ⁵ /ml以上	レットゲレラ 5,600/ml	注射時痛	有効
	16	♀	48	膀胱腔瘻	慢性腎盂腎炎 慢性膀胱炎	15	↑	クレブジェラ 10 ⁵ /ml以上	変形菌 10 ⁵ /ml以上	嘔吐(耳鳴 難聴頭部脱毛)	無効
	17	♂	63	前立腺肥大症	慢性膀胱炎	14	↔	クレブジェラ 10 ⁵ /ml以上	クレブジェラ 10 ⁵ /ml以上	食欲不振	無効
	18	♀	55	右尿管会陰瘻	慢性腎盂腎炎	16	↓	大腸菌 10 ⁵ /ml以上	モルガネラ レットゲレラ 10 ⁵ /ml以上	食欲不振	やや有効
	19	♂	69	膀胱結石	慢性膀胱炎	12	↓	変形菌 10 ⁵ /ml以上	白色ブ菌 2.5×10 ³ /ml	注射部痛	有効
	20	♀	59	右尿管腔瘻	慢性腎盂腎炎 慢性膀胱炎	6	↔	陰性	陰性	注射部疼痛 食欲不振	有効
	21	♂	73	前立腺腫瘍	慢性膀胱炎	7	↔	陰性	陰性	特になし	有効

表2 保存株 (67) の MIC

Strains	Total number	Minimal inhibitory concentration (mcg/ml)					
		31.3	62.5	125	250	500	500<
<i>E. coli</i>	28	—	3	3	15	6	1
<i>Citrobacter</i>	1	—	—	—	1	—	—
<i>Klebsiella</i>	11	—	—	—	5	4	2
<i>Cloaca</i>	2	—	—	—	1	1	—
<i>Proteus</i>	8	—	—	—	—	1	7
<i>Morganella</i>	5	—	—	—	—	1	4
<i>Rettingerella</i>	4	—	—	—	—	—	4
<i>Pseudomonas</i>	7	—	—	2	4	1	—
<i>Bacterium anitratum</i>	1	—	—	—	—	1	—
Total	67	0	3	5	26	15	18

表4 治療による疾患別菌の消長

疾患	症例	起炎菌の消長					転換
		消失	減少	変化なし	増加または再発		
急性疾患	腎盂腎炎	3	1	1	—	—	1
	膀胱炎	4	3	—	—	—	1
慢性疾患	尿道膀胱炎	1	1	—	—	—	—
	膀胱炎	3	1	—	1	—	1
	腎盂腎炎	6	—	2	1	1	2
	腎盂膀胱炎	2	—	—	—	—	2
再感染又は急性発防止	慢性膀胱炎	1	—	—	—	—	—
	慢性腎盂膀胱炎	1	—	—	—	—	—

表5 治療による菌種別菌の消長

起炎菌	培養件数	起炎菌の消長					転換
		消失	減少	不変	増加または再発		
緑膿菌	12	5	1	1	1	4	
変形菌	2	1	1	—	—	—	
レトゲレラ	2	—	1	—	—	1	
クレブジェラ	2	—	—	1	—	1	
大腸菌	1	—	—	—	—	1	
計	19	6	3	2	1	7	

菌感染症 11 例中、6 例が菌の消失ないし減少を見、4 例に菌の転換を見た。

起炎菌の転換を含めて 10 例に緑膿菌の消失ないし減少が見られ、緑膿菌に対する効果は良好と考えられるが、起炎菌の転換を念頭に置くと他菌種による感染症には期待が持てないようで、事実緑膿菌を除く 7 例では消

失 1 例、減少 2 例を数えるにすぎなかつた。

表 3 に於ける臨床効果は主として大越の効果判定基準⁴⁾に従って行なつた。本判定基準は自覚症状、尿所見、尿中細菌染色及び培養を総合して著効、有効、やや有効及び無効の 4 段階に分ける方法であるが、治療によつて菌の転換を起す場合の多い 2 次性感染症では補足の要があり、本編では尿所見の改善がある場合、転換が起つても「有効」、尿所見不変の場合は「やや有効」、尿所見が悪化した場合を「無効」、と便宜上して臨床効果を判定した。

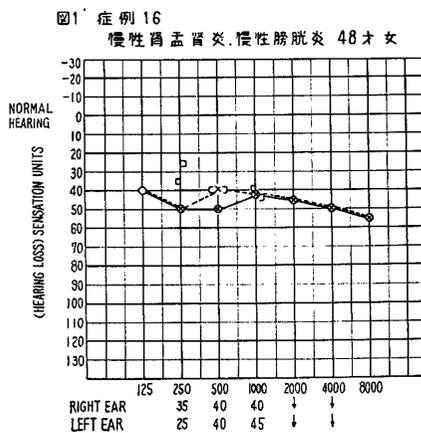
本剤の使用経験をこの判定法に従うと 19 例中著効をみたもの 3 例、有効 4 例、やや有効 6 例、無効 6 例であつた。尚予防的に使用した 2 例はその目的を達したので有効とした。

6. 副作用

投与前後の末梢血、血液生化学的検査による腎機能及び肝機能を検したが末梢血、肝機能に特筆すべき変化はみられなかつた。

腎機能検査としての尿素窒素、クレアチニンの異動は 2 例において上昇をみたが、1 例は重症な術後患者、更に 1 例は進行性の腎不全であることから推して、一概に本剤投与における影響とは断定しにくい。しかしこういった症例では注意をして用いるべきである。

自覚的副作用として最も多かつたのは筋注時及びその後数分に亘る疼痛で 8 例、全て入院患者であつた。しかし外来患者の殆んどはこの訴えは無かつた。又非経口的投与にもかかわらず、消化器系統に与える影響が少なからずあり、女性入院患者 5 例に軽度ないし強度の食欲不振をみた。この中 2 例は嘔気、嘔吐を認め、その 1 例は 4 日間連続、2 回ないし 4 回に亘つて摂取食物を嘔吐した。しかし投与中止によりこれ等の症状は速やかに改善した。進行性の腎機能障害を認めた症例 16 では、総投与量が 14 g に達した時より耳鳴、難聴、脱毛を訴へは



じめ直ちに中止したが、その後全く改善をみないばかりか、むしろ進行し、数日後、腎不全及び尿路感染症のため死亡した。オーディオグラムでは、骨導、気導共に著明な聴力低下を示した(図1)。死後剖検及び病理学的検査を施行したが標本が満足すべきものでなく、この聴力障害がKSMによるか否か断定的なことはいい得ない。

7. 結語

21例の尿路感染症、特に *Pseudomonas* 感染症を中心に Kasugamycin を投与した臨床的経験を報告した。他の抗生薬剤も急性炎症には一般的にかなり効果があることが多く、このことは自然治癒機転が強く作用することも主因として周知の事実である。本剤においても同様で、著効及び有効をみた7例中5例が急性炎症に対してであった。我々の経験した範囲での *Pseudomonas* による急性炎症には5例中4例が有効又は著効であった。慢性炎症に対しては疾患の複雑も加わつてか、特筆すべきことはなかつた。

薬剤感受性でPBに感受性菌による疾患には臨床的に有効であることが多かつた。

副作用として8例に注射による一時的疼痛を認めたが更に非経口投与にもかかわらず、食欲不振、更に嘔気、嘔吐も認めた例があつた。これらの症状は中止により速やかに消失した。

末梢血、肝機能検査には投与前後著明な変化はみられなかつたが、腎機能障害のある症例では注意して投与すべきである。

本稿の主旨は第12回日本化学療法学会東日本支部総会に発表した。その後若干の症例を追加した。

文 献

- 1) H. UMEZAWA *et al.*: A new antibiotic, kasugamycin. *J. Antibiotics, Ser. A.* Vol. 18 No. 2: 101, Mar. 1965
- 2) シンポジウム: カスガマイシンの基礎と臨床. *Chemotherapy, Vol. 14.* No. 7. 542, 1966
- 3) 市川篤二: 新抗生物質カスガマイシンの臨床的応用について. *日本医事新報(別刷)*, No. 2139, Apr. 1965
- 4) 大越正秋 *グラム陰性桿菌感染症*, 第9章 220, 1966

CLINICAL EXPERIENCES OF KASUGAMYCIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

MASAAKI OHKOSHI, TAKESHI KAWAMURA & KEIZO SUZUKI
Department of Urology, Keio Gijuku University

Minimal inhibitory concentration of kasugamycin were determined on various gram negative bacteria isolated from urinary tract infections by plate dilution method. Of 67, 34 strains were inhibited with KSM at the concentration below 250 mcg/ml and the remaining 500 mcg/ml or more. Seven strain of *Pseudomonas aeruginosa* showed resistance more than 125 mcg/ml.

We employed kasugamycin in 19 cases of stubborn urinary tract infections chiefly affected by *Pseudomonas*. Kasugamycin sulfate was intramuscularly given in daily dosis of 2.0 g at intervals of 12 hours to most in-patients and 1.0 g to out-patients. After 3 to 7 days duration of the treatment, 7 cases of acute infections, including 5 cases by *Pseudomonas*, were successfully controlled, but the remaining chronic infections could not be cured by these treatment.

In addition to temporary severe pain on injected part, some untoward effects on gastrointestinal system were noticed in 8 cases during or after administrations; anorexia, epigastric discomfort in 6, nausea and vomiting in 2 cases.

In a patient suffered from severe renal dysfunction, poor hearing developed and the audiogram detected labyrinthine deafness.

Further laboratory and clinical experiences are necessary for critical evaluation of this drug.