

尿路感染症における Aminosidine の治験

森 昭・吉田 泰

大阪医科大学泌尿器科教室

(主任：宮崎 重教授)

I. 緒 言

Aminosidine (以下、AMD と略す) は、1959 年イタリアの Farmitalia 研究所の CONEVAZZI と SCOTTI により発明された広範囲な抗菌 Spectrum を有する新抗生物質で、生産菌は、*Streptomyces chrestomiceticus* であり、寡糖体抗生物質群に属し、特に原虫類にも強い抗菌力を有するといわれている。

今回、われわれは AMD の基礎的、臨床的研究を行ない、若干の知見を得たので報告する。

II. 研究 方 法

当科外来受診の主として急性尿路性路感染症計 44 例につき使用した。

投与方法は成人では、1 日 1 回 350 mg 筋注または 1 部症例には 1 回 350 mg, 1 日 2 回計 700 mg を筋注投与した。

つぎにこれら尿路感染症患者より分離の大腸菌について、AMD に対する菌の感受性試験を行ない、さらに他の既存の抗生物質 Kanamycin, Chloramphenicol, Peni-

cillin, Streptomycin, Oxytetracycline に対しても行ない、比較検討してみた。感受性試験は、平板希釈法にて行ない検定菌としては *Staphylococcus aureus* 209 P を使用した。

最後に AMD 350 mg 1 回筋注後の血中濃度を鳥居・川上氏重層法により、検定菌の PCI 219 株を用いて健康成人 3 人につき施行した。

III. 研 究 成 績

i) 臨床使用成績

AMD 投与後、症状および菌の消失をみたものを著効(+)とし、自覚症状または菌の消失のいずれかを認めたものを有効(+), 自覚症状および他覚的所見に改善を認めなかつたものを無効(一)とした。その結果、44 例中著効 30 例 (68.2%), 有効 10 例 (22.7%), 無効 4 例 (9.1%) で、有効率 90.9% の高有効率を得た。これを疾患別にみると急性期の場合にはほとんど著効を示し無効例は認められなかつた (表 1, 表 2)。

起因菌別治療効果をみると、主要尿路感染症である大

表 1 臨床使用成績一覽表 (その 1)

No.	氏 名	年 性 令 別	病 名	起 因 菌	投 与 方 法			効果	副 作 用 そ の 他
					1 日 量 (mg)	日 数	計 (mg)		
1	T.M.	44 ♀	急性膀胱炎	大腸菌	350	2	700	+	なし
2	O.T.	58 ♀	急性膀胱炎	大腸菌	〃	3	1,050	+	全身倦怠感
3	Z.M.	30 ♂	急性尿道炎	ブ球菌	〃	3	〃	+	なし
4	Y.S.	66 ♂	急性膀胱炎	大腸菌	〃	3	〃	+	なし
5	A.O.	27 ♀	急性膀胱炎	プロテウス菌	〃	3	〃	+	なし
6	Y.A.	45 ♀	慢性膀胱炎	肺桿菌	〃	3	〃	+	局所痛 (+)
7	T.Y.	30 ♀	急性膀胱炎	大腸菌	〃	4	1,400	+	なし
8	T.S.	18 ♀	急性腎盂炎	大腸菌	〃	4	〃	+	なし
9	K.H.	45 ♀	急性膀胱炎	プロテウス菌	〃	4	〃	+	なし
10	S.R.	65 ♀	子宮・癌術後急性膀胱炎	大腸菌	〃	4	〃	+	なし
11	T.A.	24 ♀	急性膀胱炎	大腸菌	〃	4	〃	+	注射部位の局所痛 (+)
12	S.H.	29 ♂	急性膀胱炎	大腸菌	〃	4	〃	+	なし
13	T.R.	36 ♂	急性尿道炎	ブ球菌	〃	4	〃	+	なし
14	Y.S.	66 ♂	急性膀胱尿道炎	ブ球菌	〃	4	〃	+	なし
15	E.N.	24 ♀	急性膀胱炎	大腸菌	〃	4	〃	+	なし
16	S.K.	29 ♀	急性膀胱炎	大腸菌	〃	4	〃	+	なし
17	N.N.	27 ♀	急性膀胱炎	大腸菌	〃	4	〃	+	なし

表1 (その2)

No.	氏 名	年 令	性 別	病 名	起 因 菌	投 与 方 法			効果	副 作 用 そ の 他
						1 日 量 (mg)	日 数	計 (mg)		
18	R.O.	33	♀	急性膀胱炎	プロテウス菌	350	4	1,400	+	なし
19	K.I.	31	♂	急性尿道炎	淋菌	〃	4	〃	+	なし
20	T.H.	63	♂	急性膀胱炎	ブ 球 菌	〃	4	〃	+	なし
21	Y.Y.	25	♀	急性膀胱炎	大 腸 菌	〃	4	〃	+	なし
22	S.I.	45	♀	急性膀胱炎	大 腸 菌	〃	4	〃	+	なし
23	Y.T.	31	♀	急性膀胱炎	大 腸 菌	〃	4	〃	+	なし
24	S.T.	66	♀	急性膀胱炎	大 腸 菌	〃	4	〃	+	なし
25	A.H.	29	♂	急性尿道炎	淋菌	〃	4	〃	+	なし
26	K.S.	36	♀	急性膀胱炎	大 腸 菌	〃	4	〃	+	なし
27	S.H.	45	♂	直腸癌術後急性膀胱炎	大 腸 菌	〃	4	〃	+	なし
28	Y.I.	22	♀	急性膀胱炎	大 腸 菌	〃	5	1,750	+	なし
29	N.N.	29	♀	急性膀胱炎	大 腸 菌	〃	5	〃	+	なし
30	R.H.	56	♂	亜急性膀胱炎	大 腸 菌	〃	5	〃	+	KM 耐性株
31	A.T.	41	♀	急性膀胱炎	大 腸 菌	〃	5	〃	+	なし
32	T.R.	32	♀	急性膀胱炎	大 腸 菌	〃	5	〃	+	全身倦怠感 (+)
33	H.O.	27	♀	急性腎盂炎	大 腸 菌	〃	5	〃	+	なし
34	E.K.	24	♀	急性腎盂炎	大 腸 菌	〃	5	〃	+	KM 耐性株
35	J.R.	37	♂	急性尿道炎	ブ 球 菌	〃	5	〃	+	なし
36	M.Y.	45	♂	急性尿道炎膀胱炎	大 腸 菌	〃	5	〃	+	なし
37	R.M.	28	♀	慢性膀胱炎	肺 桿 菌	〃	6	2,100	—	なし
38	H.A.	39	♀	慢性膀胱炎	プロテウス菌	〃	6	〃	—	KM 耐性株
39	Y.Y.	10	♂	急性腎盂膀胱炎	ブ 球 菌	175	7	1,225	+	なし
40	T.T.	45	♀	慢性膀胱炎	大 腸 菌	350	7	2,450	+	なし
41	K.I.	69	♂	膀胱腫瘍, 慢性膀胱炎	肺 桿 菌	〃	7	〃	+	なし
42	S.N.	60	♂	慢性出血性, 精囊腺炎	ブ 球 菌	700	7	4,900	—	KM 耐性株
43	K.K.	65	♂	慢性前立腺炎	プロテウス菌	〃	7	〃	—	なし
44	K.O.	41	♂	膀胱周囲炎および急性腎盂炎	プロテウス菌	〃	7	〃	+	なし

表2 疾患別治療効果

疾 患 名	全 例	著 効	有 効	無 効
急性膀胱炎	24	22	2	0
急性尿道膀胱炎	2	1	1	0
急性尿道炎	5	4	1	0
急性腎盂炎	4	2	2	0
急性腎盂膀胱炎	1	1	0	0
亜急性膀胱炎	1	0	1	0
慢性膀胱炎	5	0	3	2
慢性前立腺炎	1	0	0	1
慢性精囊腺炎	1	0	0	1
計	44	30	10	4

腸菌, ブ球菌には, 一応期待すべき結果が得られ, また, 淋菌にも満足すべき結果を得ている。プロテウス菌, 肺桿菌といったいわゆる, 慢性尿路感染菌に属するものには, 満足すべき効果は認められなかつた(表3)。

以下, 代表的症例数例につき概述する。

症例4 Y.S. 66 才 ♂

診断: 急性膀胱炎

約1週間前より, 血尿, 頻尿および排尿痛を訴え, 薬局にて, ウロサイダル, シノミンなどのサルファ剤を服用したが軽快せず来院。

来院時尿所見: 肉眼的血膿尿をみとめ, 赤血球(++), 白血球(++), 尿培養で大腸菌(+), 感受性試験成績にて, SM, CM, KM に感受性を示した。そこで AMD

表3 起因菌別治療効果

効果 菌種	全 例	著 効	有 効	無 効
大 腸 菌	26	21	5	0
ブ 球 菌	7	4	2	1
プロテウス菌	6	3	1	2
肺 桿 菌	3	0	2	1
淋 菌	2	2	0	0
計	44	30	10	4
百 分 率 (%)	(100)	68.2	22.7	9.1

を1日 350 mg 1回、筋注投与す。2日後、血尿および排尿痛消失、3日後、頻尿消失し、同時に尿清澄となり、尿培養にて菌の陰性化を認めた。

症例 33 H.O. 27 才 主婦

診断：急性腎盂炎

約1週間前より高熱と共に左側腹痛を訴え、某医にてクロマイ1日1g、4日間の投与をうけるも、自覚症状軽減せず、当科を受診する。

来院時体温 39℃、左側腹部に強度の抵抗感を認めた。尿所見：強度混濁。白血球(++)、赤血球(+)、尿培養により大腸菌を認めた。

菌の感受性試験成績：KM のみに中等度の感受性を有していた。

そこで AMD 1日 350 mg 1回、5日間、連続筋注投与を行なったところ、3日後より解熱の傾向を示し、自覚症状軽減、尿混濁も消失し、4日後、平熱となり自覚症状消失、6日目の尿培養にて菌の陰性化を認めた。

症例 43 K.K. 65 才 無職 ♂ 慢性前立腺炎

なんら誘因なく約2カ月前、発熱、排尿困難、会陰部痛を訴え某医にて感受性抗生物質の投与を受け、自覚症状の軽減を認めたが、なお会陰部違和感および残尿感があり来院す。

初診時所見・直腸診でクルミ大、かつ軽度の圧痛のある前立腺を触知す。前立腺マッサージ後の分泌物では少数の白血球を認め、分泌物培養にて変形菌を検出した。感受性試験：KM (+)、そこで AMD 1日2回 350 mg ずつ朝夕7日間投与したところ初回筋注後、ただちに呼吸困難約10分間持続し、血圧測定したところ、200/90と上昇した。約2時間後再度血圧測定したところ140/70と正常に復していた。注射後8日を経過するも自覚症状不変で、かつ前立腺マッサージ後の分泌物培養にても変形菌を検出した。

ii) 抗菌力検査成績

AMD に対する菌の最小発育阻止濃度をみるため尿路

より分離の大腸菌 16 株 (本症例の内、急性尿路感染症患者尿中分離菌) につき前記方法により施行した結果、ほぼ KM に類似の成績を示し、そのピークは 3.12 mcg/ml にみられ、これは全体の 37.5% にあたる。他方、全体の 18.75% は 100 mcg/ml 以上の高濃度の部分に分布していた (図1)。

iii) 血中濃度成績

1回 350 mg 筋注後のそれは、1時間後でピークとなり、平均 6.7 mcg/ml を記録し、以後、下降曲線をとっているが、4時間後まではさほど強い下降は示していない (表4、図2)。

IV. 考按および総括

臨床成績および抗菌力の両面からみて、ほぼ KM に類似の点が多く、したがって他の抗生剤との交叉耐性が少ないとされ、耐性ブ球菌にも有効であることが抗菌力試験の面からも他の報告者によつて認められている。

図1 大腸菌 16 株の各種抗生物質に対する感受性分布

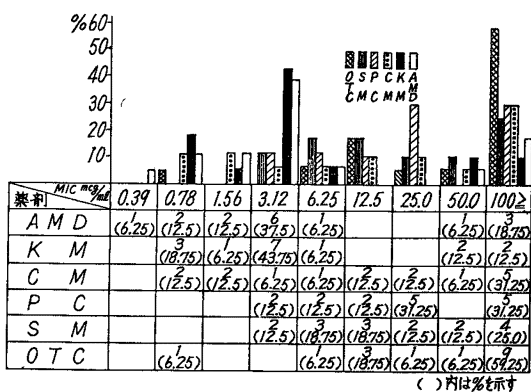


図 2

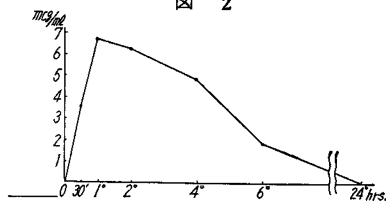


表4 Aminosidine 500 mg 1回筋注後の血中濃度

No.	年 令	性 別	1 回 使用量	血中濃度 (mcg/ml)					
				30'	1°	2°	4°	6°	24°
1	29	♂	500 mg	5.1	6.4	6.6	5.3	1.5	—
2	21	♀	500 mg	4.4	5.8	5.0	4.9	3.0	0.5
3	33	♂	500 mg	2.5	7.9	7.1	4.2	1.2	0.2
平 均				3.66	6.7	6.23	4.8	1.9	0.23

われわれの臨床成績は他の報告者に較べて一般に高い有効率を示している。たとえば関東通信の泌尿科では、簡単な感染症では 73% ぐらい、複雑なものでは 50% 程度の有効率であつたと述べられている。しかしこの値は治療前、薬物療法を受けたか否かにもよるもので、薬物療法を受けていない急性症状を示した症例に使用しておれば、より高い治癒率を示したと思われる。また、慢性化した疾患の場合に無効例が多いのは、病原菌自体の影響、たとえば耐性獲得や菌交代現象などによつて起こる場合よりも、それ以外の種々の複雑な機械的あるいは器質的因子が影響してくる場合が多いので、その効果判定は急性期のものに比して困難となる。

起因菌別治療効果は、まだ症例数が少ないため検討の余地があるが、われわれの取り扱つた範囲では、ブ球菌、大腸菌、淋菌といった主要尿路感染菌にはいずれも満足すべき成績を得ているので本剤の利用価値は十分あると思われた。

尿路感染症起因菌の内、大腸菌に対する AMD の抗菌力を調べたところ、そのピークは 3.12 mcg/ml という低濃度の部分にみられるが、他方 100 mcg/ml 以上の高濃度耐性株が、18.75% にみられ、このことは、他科領域に比して尿路感染症はきわめて難治性のものが多く、したがつて耐性獲得菌の増加を物語っている。

AMD 350 mg 1 回筋注後の血中濃度は、われわれの成績では、他の報告者に比して一般に下まわつているようであり、この点は、個人差などで多少の相違も出る

が、再度、培地、pH、検定菌などをかえてみて比較検討してみたいと考えている。

最後に本剤の副作用については、44 例中、呼吸困難、頻脈、高血圧など、おもに循環器系障害を訴えたものが 4 例あり、とくに 1 例のみに注射 30 分後で、かなりの高血圧をきたしたものがある。全身倦怠、頭痛を訴えたものは 4 例で、内 1 例は強度であつたが、ほかは一過性のものではあつた。注射部位の局所痛を訴えたものは 3 例であつた。なお、本剤の文献に記された蝸牛前庭機能障害「神経のいらだつような刺激症状」は、治療期間の短いためもあり、認められなかつた。なお一部の報告者で腎機能の低下があげられているが、この点についても、今後検討の余地があると思われる。

V. 結 語

1) AMD を尿路性路感染症計 44 例に使用し、有効率 90.9% の満足すべき結果を得た。

2) 尿路より分離の大腸菌 16 株につき、AMD の抗菌作用を調べ、かつほかの抗生物質のそれと比較してみたところ、ほぼ KM に類似の感受性分布を示しており、そのピークは 3.12 mcg/ml の部分にみられた。

3) AMD 1 回 350 mg 筋注後の血中濃度は 1 時間後でピークとなり、平均 6.7 mcg/ml を記録した。

4) 副作用としては、44 例中、呼吸困難、頻脈、高血圧などを訴えたものが 4 例に、全身倦怠感、頭痛を訴えたものが同じく 4 例に、注射部位の疼痛は 3 例に認められた。

THERAPEUTIC APPLICATION OF AMINOSIDINE TO THE CASES OF URINARY INFECTIONS

AKIRA MORI & TAI YOSHIDA

Department of Urology, Osaka Medical College

(Director: Prof. S. MIYAZAKI)

Aminosidine was tried on the 44 cases of urinary infections, 90.9% of which obtained effective results. The *in vitro* antibacterial activity of aminosidine was almost the same with that of KM. *E. coli* was found to be most sensitive against this drug when the concentration of the drug was 3.12 mcg/ml.