

# グラム陰性桿菌に対する Polymyxin B の臨床応用

青 河 寛 次

国立舞鶴病院産婦人科 (院長: 平岡庸之助)

金 尾 昌 明・石 原 政 芳

京都府立医科大学産婦人科学教室 (主任: 徳田源市教授)

(昭和 42 年 8 月 17 日受付)

## I. い と く ち

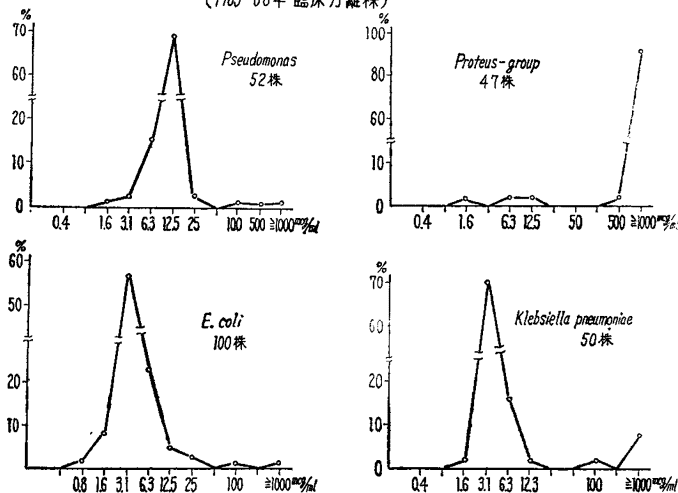
グラム陰性桿菌感染が近年増加する傾向にあるといわれているが、このうち緑膿菌、変形菌などの抗療性菌株の出現が特に着目されている。われわれの尿分離菌の年次推移をみると、1961年の *Staphylococcus*: 30% に比較して *Escherichia*: 49%, *Proteus*: 7%, *Pseudomonas*: 4% であるが、この6年間における動きはたしかに上述傾向を示している。1966年には *Escherichia*: 67%, *Proteus*: 10%, *Pseudomonas*: 11% である。

これらグラム陰性桿菌の増加傾向に対する抗菌性物質としては、種々のものがあるけれども抗菌域の広さ、抗菌力の強さ、毒性などの面からそれぞれ問題点がある。

表 1 グラム陰性桿菌の Polymyxin B 感受性 (1965~66 年分離株)

	検査株	M. I. C. (mcg/ml)										
		0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	500	≥1000
<i>Pseudomonas</i>	52			1	2	8	36	2		1	1	1
<i>Proteus group</i>	47			1		1	1				1	43
<i>Esch. coli</i>	100		2	8	57	23	5	3		1		1
<i>Kleb. pneum.</i>	50			1	35	8	1			1		4

図 1 諸種グラム陰性桿菌の Polymyxin B 感受性 (1965-66 年臨床分離株)



上述の見地から、抗生物質 Polymyxin B の臨床意義について 2, 3 の検討を行なった。

## II. 感受性分布の現況

Polymyxin B は開発されて以来多年になるので本剤に対し臨床分離株がどのような感受性分布を示すかを追求した。

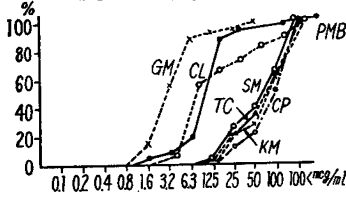
1965~1966 年に臨床病巣から分離したグラム陰性桿菌: 249 株に対する Polymyxin B 感受性を Agar-plate 法により検索したところ、表 1, 図 1 の成績をえた。これによると、本剤は前から *Pseudomonas* に対し良好な感受性を持つていることが知られているが、われわれの検索した 52 株についても 12.5 mcg/ml に 36 株が感性を示し、結局 6.3~12.5 mcg/ml に全体の 77.6% が含まれた。

*Escherichia coli*: 100 株に対しては、このうち 57 株が 3.1 mcg/ml の M.I.C. をみとめ、1.6~12.5 mcg/ml に全体の 93.0% が含まれた。*Klebsiella pneumoniae*: 50 株に対しては 35 株が 3.1 mcg/ml の M.I.C. であり、3.1~6.3 mcg/ml に全体の 80.0% がこの中に分布した。

これに反し、*Proteus vulgaris*: 31 株、*Proteus mirabilis*: 5 株などの *Proteus*: 47 株に対しては、このうち 43 株が ≥1,000 mcg/ml の M.I.C. であり、前記グラム陰性桿菌と著しい相異を示した。

いま、*Pseudomonas* 同一株に対する諸種抗生物質の Polymyxin B 感受性を累積曲線により現わすと、図 2 のようである。Kanamycin, Aminobenzyl Penicillin, Chloramphenicol など多くの抗生物質が薬剤抵抗性を示す *Pseudomonas* に対し、本剤は、Gentamicin, Colimycin とともにすぐれた選択薬剤であることがわかる。

図2 1965-66年に臨床分離した *Pseudomonas* の抗生物質感受性累積分布



これとともに Polymyxin B は単に *Pseudomonas* だけでなく上述成績が示すように、おもなグラム陰性桿菌に対しても良好な感受性を持つている事実が明らかとなった。

III. 臨床成績

グラム陰性桿菌感染症の近年増加してくるにつれてその治療に当っては多くの薬剤無効症例が出、この種の抗療性感染：5例に Polymyxin B を局所投与したところ、

図3. 症例：子宮頸癌4期, 膀胱腫瘍, 慢性膀胱炎

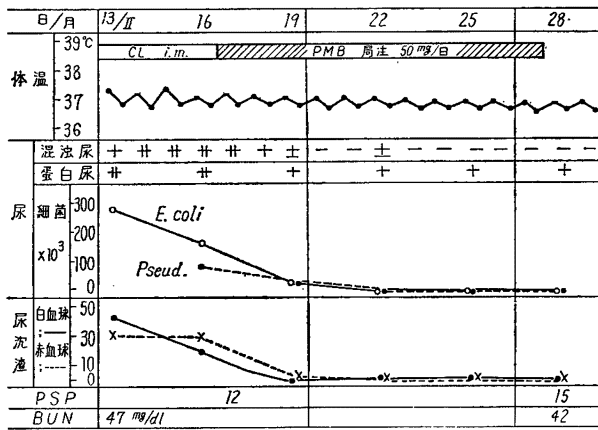


表2の結果をえた。

このうち症例1は、子宮頸癌末期で膀胱腫瘍があり、慢性膀胱炎を反復する症例である。種々な化学療法を行なったが期待した効果をうることはできず、分離菌の感受性良好な Colimycin 投与も無効に終わった。そこで、腎機能不全があり、BUN の良好でない本例に対しては、Polymyxin B 1日 50 mg を膀胱洗後に膀胱内注入を持続することとした。本剤投与2日後には、尿混濁は著しく改善し、尿中膿球も急速に好転した。本例の尿からは *E. coli*, *Pseudomonas* を分離したが、その Polymyxin B 感受性は 3.1 mcg/ml, 25 mcg/ml の M.I.C. であった。薬剤の局所注入によりこの混合感染にも効果をおさめるようになり、投与6日後には完全に菌陰性となり、投与12日目に薬剤投与を中止した。

症例2も子宮癌で膀胱腫瘍を合併する同様の慢性膀胱炎の症例であるが、同様な経過で有効であった。

症例3は子宮癌末期で癌性浸潤を伴う慢性膀胱炎であるが、*E. coli* を分離、37.6°C の発熱・尿混濁があるので膀胱洗浄後に Polymyxin B 50 mg の生食溶解液を注入洗浄した。

症例4は腎機能不全を伴う慢性膀胱炎で、*E. coli* および *Pseudomonas* の尿中出現を反復し、KM・CL などにより十分な効果をあげえなかつたものである。本剤に対しても症例3と同様な注入洗浄法を試み、投与5日には尿沈渣は正常となった。

症例5は子宮癌術後の放射線照射中に偶発した感染性火傷で、右下腹部全面に潰瘍形成をみとめた例である。Cortisone 軟膏を使用していたが、*Pseudomonas*, *Staphylococcus albus* を検出した

表2 Polymyxin B 投与症例

No.	年齢(才)	臨床診断	分離菌		投与法	臨床経過	効果	備考
			菌株	感受性				
1	53	子宮頸4期 膀胱腫瘍 慢性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Pseud.</i>	3.1 25.0	50 mg 局注 × 11日	尿混濁(+) → 2日後(±) 尿中菌6日後(-)	有効	腎機能不全あり
2	44	子宮頸癌2期 膀胱腫瘍 慢性膀胱炎	<i>Pseud.</i> <i>Staph. alb.</i>	12.5 100<	50 mg 局注 × 14日	尿中菌6日後(-) 尿混濁(+) → 8日後(-)	有効	
3	41	子宮頸癌4期 慢性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6.3	50 mg 膀胱洗 × 10日	尿沈渣4日後好転	有効	
4	35	慢性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Pseud.</i>	3.1 12.5	50 mg 膀胱洗 × 14日	尿沈渣5日後好転	有効	腎機能不全あり
5	47	子宮頸癌1期 感染性放射線 火傷3度	<i>Pseud.</i> <i>Staph. alb.</i>	12.5 100<	1 mg 軟膏 × 36日	10日ごろから膿疱縮少しはじめ 25日ごろから痂皮形成	有効	Cortisone 軟膏併用

ので本剤 1 mg を加えて局所塗布をしたところ、10 日ころから膿胞縮少しはじめ、25 日ころから痂皮の形成がおこつた。

これら臨床 5 例のうち症例 1, 2 は本剤 50 mg/日を 11, 14 日間局所注入し、症例 3, 4 は 50 mg/日を 10, 14 日間注入洗浄した慢性膀胱炎であり、いずれにも有効であつた。また腎機能不全など一般状態の不良な例に対してもよく耐容性を示した。

放射線火傷の感染創にも軟膏療法がよく奏効した。

これら症例の分離菌は、*Escherichia*, *Pseudomonas* などであり、臨床分離株の感受性によく一致する臨床効果をえた。

#### IV. む す び

Polymyxin B は、大腸菌・緑膿菌・肺炎桿菌など諸種のグラム陰性桿菌に対するすぐれた感受性分布を示し、また抗療性尿路感染などに対し局所投与したところ期待した臨床効果をえた。

Polymyxin B は従来、腎毒性を持つているといわれるためにひろく臨床応用されがたいきらいがあつた。しかしグラム陰性桿菌感染症の増加した現在、良好な感受性分布と局所投与により有効な臨床効果を示す本剤の臨床意義を再評価すべきものと考えられる。

本稿の要旨は、昭和 42 年 6 月名古屋市における第 17 回日本化学療法学会総会で発表した。徳田教授の御教示

を感謝する。

#### 参 考 文 献

- 1) AINOWORTH, G. C., A. M. BROWN & G. BROWNLEE: "Aerosporin", antibiotic produced by *Bacillus aerospirorus* Greer. Nature, 160: 263, 1947
- 2) BENEDICT, R. G. & A. F. LANGLYKKE: Antibiotic activity *Bacillus polymyxa*. J. Bact., 54 (1): 24, July 1947
- 3) JAWETZ, E.: Infections with *Pseudomonas aeruginosa* treated with polymyxin B. Arch. Int. Med., 89(1) 90, Jan. 1952
- 4) SCKOENBACH, E. B., M. S. BRYER & P. H. LONG: Clinical use of polymyxin. Annals New York Academy of Sciences, 51: 987, 1949
- 5) PULNAKI, E. J. & M. I. ROSENBAACH: Use of polymyxin in Gram negative urinary tract infections. J. Urol., 62: 564, 1949
- 6) KAGAN, B. M., D. KREBSKY, A. MILZER & M. LOCKE: Polymyxin B and polymyxin E, clinical and laboratory studies. J. Lab. Clin. Med., 37: 402, 1951
- 7) 中尾, 酒井, 田中, 奥山, 岡本: 外科領域における緑膿菌感染症に対するポリミキシン B の局所療法. J. Antibiotics, Ser. B. 19(3), 193, June 1966
- 8) 青河寛次: "グラム陰性桿菌感染", 第 17 回日本医学会総会シンポジウム発表. 名古屋, 1967

## CLINICAL APPLICATION OF POLYMYXIN B IN GRAM NEGATIVE BACILLI INFECTIONS

KANJI SEIGA

Maizuru National Hospital (Director: YONOSUKE HIRAOKA)

MASAAKI KANAO and MASAYOSHI ISHIHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Director: Prof. GEN-ICHI TOKUDA)

In order to cope with the tendency in recent years of increase of infections by gram negative bacilli, the authors studied again the clinical significance of polymyxin B.

First the sensitivity of 249 strains of gram negative bacilli isolated from clinical material during the 1965~1966 period was studied by the agar plate method. The results showed that 77.1% of the *Pseudomonas* strains, 93.0% of the *Escherichia coli* strains and 80.0% of the *Klebsiella pneumoniae* strains showed a sensitivity equal to or better than the M.I.C. of 12.5 mcg/ml of polymyxin B, indicating that various gram negative bacilli are quite sensitive to polymyxin B.

Clinically, the local administration of polymyxin B showed good results in 5 cases of refractory urinary tract infections caused principally by *Pseudomonas* and *Escherichia*.