

内服コリスチン (Colistimethate Sodium) による

尿路感染症治療の可能性について

西浦常雄・河田幸道・田原達雄

水谷栄之・宮村隆三

東大分院泌尿器科 (主任: 西浦常雄助教授)

(昭和 42 年 8 月 25 日受付)

I. 緒 言

グラム陰性桿菌感染症に対するコリスチンの臨床的有用性は、既に各科領域において広く認められており、特に緑膿菌感染症に対しては、少なくとも現在市販されている抗生物質の中で、全身投与が可能な唯一のものである。

コリスチンは初め硫酸塩として用いられていたが、現在では専らメタンサルフォン酸塩が用いられるようになってきている。メタンサルフォン酸塩は、各種細菌に対する抗菌力では硫酸塩より多少劣るが、吸収、排泄の点で優れており、毒性もまた著しく低下している。

従来コリスチンは経口投与では吸収されないものとされていたが、1964 年、我々は Colistimethate Sodium, コリスチンメタンサルフォン酸塩 (メタコリマイシンカプセル) 500 mg の内服により、66.8 mg 筋注に匹敵する血中濃度が得られることを見出し、尿路感染症の治療にコリスチンの内服が応用され得ることを報告したり。

しかし、1回 500 mg の内服は経済的にも問題があり、今回は 200 mg 宛の内服について検討した。

II. 方 法

1) 血中、尿中濃度の測定

5人の volunteer に Colistimethate Sodium (メタコリマイシンカプセル) を1回 200 mg、6時間毎に8回内服させ、初回内服後、1/2, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 48時間にそれぞれ採血、1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 48時間にそれぞれ採尿を行ない、大腸菌 NIHJ 株を標準株として、重層法により血中、尿中濃度を測定した。

なお、この報告におけるコリスチンは、すべて Colistimethate Sodium を用い、その力価はすべて base-equivalent に換算して表示した。

2) 最小発育阻止濃度の測定

尿路より分離した細菌 235 株に対する Colistimethate Sodium の最小発育阻止濃度を寒天平板割線法により測定した。稀釈系列は、400 mcg/ml より 0.4 mcg/ml に至る 11 段階の倍々稀釈系列で、使用した菌株はいずれ

も当科で分離した尿路感染起炎菌の保存株である。

3) 臨床例

対象とした症例は、尿路の通過障害を伴わない急性尿路感染症 28 例、尿路の通過障害を伴った慢性尿路感染症 10 例の計 38 例で、これらの症例に 1日 800 mg の Colistimethate Sodium (メタコリマイシンカプセル) を 1回 200 mg ずつ 4回に分け、一律に 6日間投与した。

投与前及び第 4 日目、さらに 6 日間の投与終了後 1 日において第 8 日目にそれぞれ尿検査と尿培養を行なうことを原則とした。

効果の判定は尿の細菌培養所見、尿中白血球数、臨床症状の 3 者より行ない、3 者が完全に陰性化した場合を「完治」と判定した。また症状が消失し、且つ培養所見、尿中白血球数共に著明に改善されたものは「軽快」と判定した。

III. 結 果

1) Colistimethate Sodium 内服後の血中、尿中濃度

Colistimethate Sodium (メタコリマイシンカプセル) 200 mg 内服後の血中濃度は、30分で 0~0.5 mcg/ml (平均 0.2 mcg/ml)、1時間後 0.4~1.3 mcg/ml (平均 0.6 mcg/ml)、2時間後 0.5~1.3 mcg/ml (平均 0.8 mcg/ml)、3時間後 0.5~1.0 mcg/ml (平均 0.7 mcg/ml) で、6時間後にもなお 0.4~0.5 mcg/ml (平均 0.5 mcg/ml) を保っている。これを 66.8 mg 筋注後の血中濃度、500 mg 内服後の血中濃度と共に第 1 図に示す。

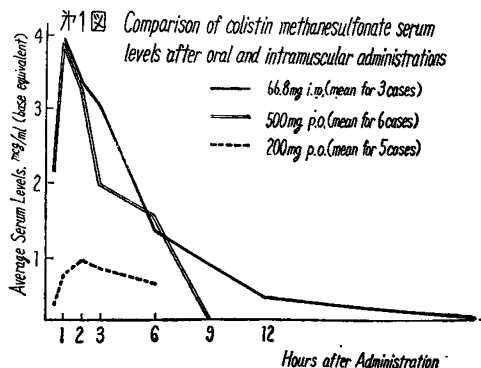
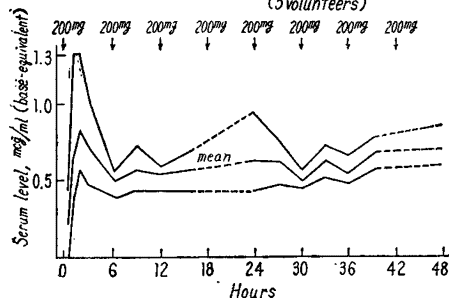


表2図 Serum level of colistin methanesulfonate following oral administration of 200mg every 6 hours (5 volunteers)



次に6時間毎に 200 mg を8回内服させた場合の血中濃度を追跡してみると、いずれの時点においても 0.5 mcg/ml 以上の濃度を保っている (第2図)。

いつぼう、5例の尿中濃度は、内服後1時間までの尿では 0~2.6 mcg/ml (平均 1.1 mcg/ml)、2時間までは 1.9~10.2 mcg/ml (平均 5.3 mcg/ml)、3時間までは 1.3~10.2 mcg/ml (平均 4.3 mcg/ml)、6時間までは 0.5~2.5 mcg/ml (平均 1.3 mcg/ml) という値が得られ、以後6時間毎に 200 mg を内服することによつて 2~5 mcg/ml の尿中濃度が得られている (第3図)。

2) 尿路感染起炎菌に対する最小発育阻止濃度

尿路より分離されたグラム陰性桿菌 235 株に対する Colistimethate Sodium の最小発育阻止濃度を一括して第1表に示す。

Escherichia coli は 1.6 mcg/ml に peak を有する 1 峰性の感受性分布を示し、163 株中 134 株 (82.2%) までが 1.6 mcg/ml ないしそれ以下、160 株 (98.2%) が 3.1 mcg/ml ないしそれ以下で、163 株のすべてが 12.5 mcg/ml ないしそれ以下と、よく感受性を有している。

Pseudomonas aeruginosa も 1.6 mcg/ml に peak を有する 1 峰性の感受性分布を示し、36 株中 23 株 (63.9%) が 1.6 mcg/ml ないしそれ以下、35 株 (97.2%) が 3.1 mcg/ml ないしそれ以下で、被験 36 株のすべてが 6.3 mcg/ml ないしそれ以下と、これまたよく感受性を有している。

第1表 Susceptibility of 235 strains isolated from patients with urinary tract infections to colistin methanesulfonate

Bacterial species	Minimal inhibitory concentrations (mcg/ml)												Total No. of strains
	≤0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	400	400<	
<i>Escherichia coli</i>	2	49	83	26	2	1							163
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		3	20	12	1								36
<i>Klebsiella</i>			4	1	1	1		1				2	10
<i>Proteus</i> spp.								1				8	9
Other bacilli			6	1		1						9	17

表3図 Urine level of colistin methanesulfonate following oral administration of 200mg every 6 hours (5 volunteers)

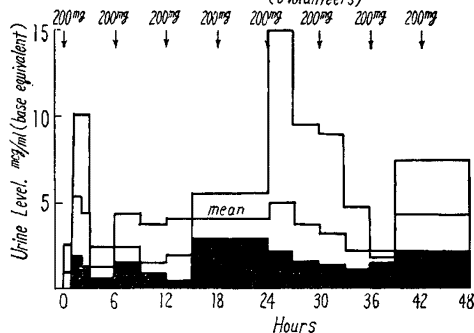
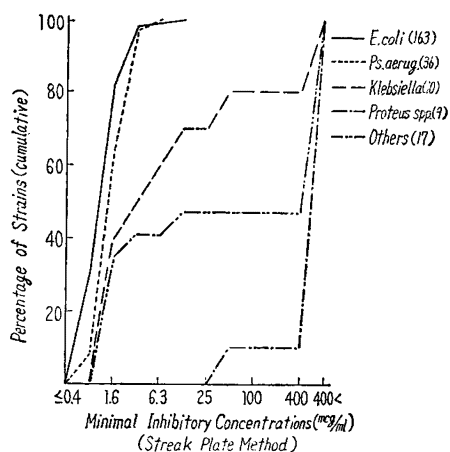


表4図 Susceptibility of 235 strains isolated from patients with urinary tract infections to colistin methanesulfonate



Klebsiella は 10 株中 4 株が 1.6 mcg/ml であるが、400 mcg/ml 以上も 2 株認められ、3.1~50 mcg/ml の値をとる株もあり、かなり巾の広い分布を示している。

Proteus spp. は 9 株中 *Proteus mirabilis* 7 株、*Rettergerella*, *Providencia* 各 1 株が含まれているが、*Proteus mirabilis* の 1 株が 50 mcg/ml を示した以外はすべて 400 mcg/ml 以上の耐性となつている。

その他の細菌 17 株の内訳は *Cloaca* 5 株、*Citrobacter* 1 株、非腸内細菌 2 株、属不詳腸内細菌 9 株であるが、

1.6~12.5 mcg/ml の感受性を有する8株と、400 mcg/ml 以上の耐性を示す9株の2群に別れ、中間値を示す株は認められていない。

以上の成績を百分率の積算にして第4図に示す。

3) 臨床成績

臨床例 38 例を、尿路通過障害を伴わない急性尿路感染症と、尿路通過障害を伴った慢性尿路感染症とに分け、それぞれについて臨床効果を検討した。

まず尿路通過障害のない急性尿路感染症では、第2表の如く 28 例中 23 例に完治、5 例に軽快が見られ、無効症例は 1 例も認められない。投与前の尿細菌培養で 10^5 /ml 以上の菌数が認められた 23 例中 22 例に、投与後培養の陰性化が見られ、陰性化が認められなかったのは *E. coli* による急性膀胱炎の 1 例のみであった。

一方、尿路通過障害を伴った慢性尿路感染症 10 例では、慢性腎盂腎炎の 3 例中 1 例に完治、慢性膀胱炎の 7 例中 3 例に軽快が認められたが、残る 6 例は無効と判定された。これをさらに詳しく、起炎菌別に、尿中細菌に対する効果と尿中白血球に対する効果とを別々に検討すると、第3表に示するような結果となる。すなわち、細菌培養所見では 10 例中 1 例に菌陰性化が見られ、3

例に 10^2 以上の菌数減少が認められ、尿所見では 10 例中 4 例に消失、2 例に改善が認められている。

一般に化学療法剤の臨床効果の意味づけは極めて難しいことである。化学療法剤の効果判定基準に関して、われわれはさきに配点式の試案¹¹⁾を発表したが、第2表の急性膀胱炎の症例の中、第1回目の観察が少くとも4日以内に行なわれた21例の症例についてこの配点式試案に従って集計判定式効果比較¹¹⁾を行なってみると、第5図の如くなる。Placebo 投与群はもちろん、Chloramphenicol 誘導体投与群より優れた成績がえられている。しかし対象症例が少く、またもちろんわれわれはこの試案方式を完全なものとは考えていない¹¹⁾ので、Colistimethate Sodium 内服の効果をこの成績とおりに受け取ることにはできない。例えば観察日ならびに投薬日数を全例一定にしないと、とくに少数例の対象では、不効症例や再発症例の影響が平均点数に大幅に不平等に働いてくる可能性がある。

しかしいずれにしても急性膀胱炎に対する Colistimethate Sodium 内服の効果はみるべきものがあり、有効症例の殆んどは3日間ですでに治癒に近く軽快している。さらに尿路障害を有する尿路感染症において、6日

第2表 Oral administration of 200 mg of colistin methanesulfonate every 6 hours in the treatment of non-obstructive urinary tract infections

Diagnosis	No. of patients	Clinical results			Bacterial culture became negative
		Completely cured	Improved	Not improved	
Cystitis acuta	24*	20	4	0	18/19
Pyelonephritis acuta	2	1	1	0	2/2
Urethritis simplex	2	2	0	0	2/2
Total	28	23	5	0	22/23

* In 5 of 24 cystitis, bacterial counts before administration were less than 10^4 /ml

第3表 Oral administration of 200 mg of colistin methanesulfonate every 6 hours in the treatment of obstructive urinary tract infections (6 Days treatment)

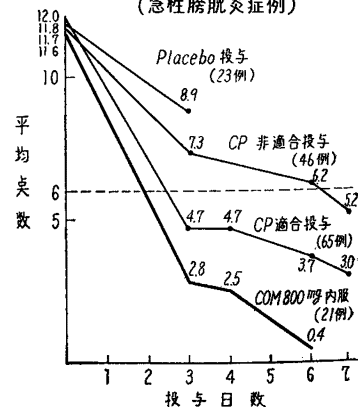
Organism	No. of patients	Response in urine culture			Response on urinary findings		
		Eliminated	Decreased	No response	Excellent	Good	Poor
<i>Pseudomonas aerug.</i>	3	0	1	2	1	0	2
<i>Escherichia coli</i>	2	0	1	1	1	1	0
Others	5	1	1	3	2	1	2
Total	10	1	3	6	4	2	4

間の短期間の投与とはいえ、尿細菌培養成績にみるべき効果をあげているものもあるということは、急性膀胱炎における第5図の成績と共に Colistimethate Sodium 内服の臨床効果を支持するものといえることができる。

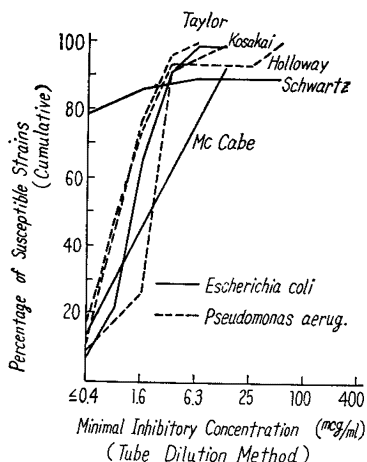
IV. 考 察

Colistimethate Sodium 内服後の血中、尿中濃度については、我々の報告以後、金子等²⁾、安達等³⁾、渡辺等⁴⁾が相次いで測定し、いずれも尿路感染症

第5図 集計判定式効果比較 (急性膀胱炎症例)



第6図 *Susceptibility of E. coli and P. aeruginosa to colistin methanesulfonate*



治療上十分な濃度が得られたと報告している。

いづれ、各種細菌に対する Colistimethate Sodium の最小発育阻止濃度は主に tube dilution method により測定されており、我々が streak plate method により測定した値より、さらに低い MIC が報告されている。諸家の報告の中、*Escherichia coli* および *Pseudomonas aeruginosa* の比較的多数例に対する MIC を tube dilution method により Colistimethate Sodium を用いて測定したものは、SCHWARTZ 等⁵⁾、MCCABE 等⁶⁾、TAYLOR 等⁷⁾、HOLLOWAY 等⁸⁾、及び小酒井⁹⁾の報告があり、これらを一括して第6図に示す。

今回我々が試みた Colistimethate Sodium (メタコリマイシNCカプセル) の1回 200 mg, 1日 800 mg 内服という投与方法は、血中濃度が平均 0.5 mcg/ml 以上とそれほど著明ではないにしても、諸家の報告による MIC や、臨床効果から、少なくともコリスチンに感受性を有する細菌による急性尿路感染症に対しては有意な方法と考えられる。

西村等¹⁰⁾は最近、実験的に、尿路粘膜に炎症がある場合には、尿中化学療法剤が著明に組織内に吸収されることを報告しており尿中に排泄された活性コリスチンの局所効果も無視することは出来ないように思われる。

V. 結 語

Colistimethate Sodium (メタコリマイシNCカプセル)

の1回 200 mg, 1日 800 mg 内服という投与方法による尿路感染症治療の可能性を、血中、尿中濃度、最小発育阻止濃度および臨床効果の面から検討し、この方法が少なくとも急性尿路感染症に対して有意な方法であることを認めた。

(本論文の要旨は、1967年6月、第5回国際化学療法学会において報告した。)

引 用 文 献

- 1) 西浦常雄, 田原達雄, 河田幸道, 横山繁: コリマイシン内服による尿路感染症の治療. 治療 47: 392~396, 1965
- 2) 金子興一, 田原達雄, 二本柳美治, 横沢光博: 尿路感染症に対するコリマイシン内服の治療効果. 共済医報 14: 39~43, 1965
- 3) 安達徹, 辺見泉: 尿路感染症におけるメタコリマイシン・カプセルの使用経験. 新薬と臨床 15: 987~993, 1966
- 4) 渡辺昌美, 川村俊三, 石崎充: 尿路感染症に対するメタコリマイシンの使用経験. 泌尿紀要 13: 175~181, 1967
- 5) SCHWARTZ, B. S., WARREN, M. R., BARKLEY, F. A. & LANDIS, L.: Microbiological and pharmacological studies of colistin sulfate and sodium colistinmethanesulfonate. Antibiotics Annual 1959-1960: 41~60, 1960
- 6) MCCABE, W. R., JACKSON, G. G. & KOZIJ, V. M.: Clinical and laboratory observations on the use of colistin in infections by gram-negative bacilli. Antibiotics Annual 1959-1960: 80~88, 1960
- 7) TAYLOR, G. & ALLISON, H: "Colomycin" - Laboratory and clinical investigations. Brit. Med. J. 5298: 161~163, 1962
- 8) HOLLOWAY, W. J. & SCOTT, E. G.: Colistimethate sodium: A clinical study. J. Urol. 89: 264~265, 1963
- 9) 小酒井望: コリスチンメタンサルフォン酸塩の各科領域における治療成績 (コリマイシン研究会). 治療 45: 1855, 1963
- 10) 西村洋司, 河村毅: 尿路感染症における抗菌性物質の尿中濃度について. 昭和 42 年 3 月, 第 55 回日本泌尿器科学会総会 (Clinician 114: 18~19, 1967)
- 11) 高安久雄, 西浦常雄, 寺脇良郎, 細井康男: 化学療法剤の効果判定基準について. 日泌尿誌 57: 491, 1966

ORAL ADMINISTRATION OF CLISTIMETHATE SODIUM ON URINARY TRACT INFECTIONS

TSUNEO NISHIURA, YUKIMICHI KAWADA, MICHIO TAHARA,

HIROYUKI MIZUTANI & RYUZO MIYAMURA

The Department of Urology, University Branch Hospital, The University of Tokyo

(Chief : Ass. Prof. T. NISHIURA)

1) The serum and urine levels after the oral administration of 200 mg of colistimethate sodium were determined. Maximum serum level of 0.8 mcg/ml and maximum urine level of 5.3 mcg/ml were obtained after 2 hours. When 200 mg were administered 8 times at 6-hours intervals, the serum level of 0.5 mcg/ml or higher and the urine level of 2~5 mcg/ml were observed throughout.

2) The minimal inhibitory concentrations of colistimethate sodium were examined in 235 strains of Gram-negative bacilli isolated from urinary tract infections. All the strains except those of *Proteus* species were inhibited at 3.1 mcg/ml or lower.

3) The clinical effect of colistimethate sodium was evaluated in 38 cases. In all the cases, 200 mg of colistimethate sodium were administered orally 4 times a day for 6 days. In non-obstructive acute urinary tract infections, 23 out of 28 cases were completely cured and the remaining 5 cases were improved. On the contrary, in obstructive urinary tract infections, only 1 out of 10 cases was completely cured, and only 3 were improved.

4) The oral dosage schedule of 200 mg of colistimethate sodium is considered to be a significant method of administration at least against non-obstructive acute urinary tract infections.