

## 尿路感染症に対する Aminodeoxykanamycin の使用経験

高安久雄・寺脇良郎\*・細井康男・宮村隆三

東京大学医学部泌尿器科教室

### はじめに

Kanamycin の近縁物質として登場した Aminodeoxykanamycin (2'-amino-2'-deoxy-kanamycin) は, Kanamycin 同様, 広い抗菌スペクトラムと高い抗菌力, 腎からの高い排泄率などを特徴としている。とくに, 本剤は Kanamycin より少ない投与量で臨床効果をあげることを期待されている薬剤である。

われわれは日頃, 尿路感染症に対し Kanamycin が有用であることをしばしば経験している。

ここでは, 現在尿路感染症の治療に占める Kanamycin の有用性について述べ, 次に Aminodeoxykanamycin の抗菌力を Kanamycin と比較し, 最後に本剤の臨床投与成績について簡単に報告する。

### 尿路分離菌の常用抗生物質感受性

1967年1年間に尿路から分離した *E. coli* 85株, *Proteus vulgaris* 40株について, Kanamycin (KM), Streptomycin (SM), Tetracycline (TC), Chloramphenicol (CP) 4剤に対する感受性を調べた<sup>1)</sup>。*E. coli*, *Proteus vulgaris* を対象に選んだのは, 両者ともに尿路感染症の起炎菌として分離頻度が高いこと, そして *E. coli* は急性感染症に, *Proteus vulgaris* は慢性感染症に多く見出されるからである。

#### 感受性測定方法

接種菌量: Tryptosoy broth (栄研) に接種, 37°C, 18時間培養の後, その100倍希釈液を1白金耳薬剤含有平板に画線塗抹した。

使用平板培地: Heart infusion agar (栄研) に KM, SM, TC, CP をおのおの最終濃度 400, 200, 100, 1.56, 0.78 mcg/ml に含むよう作成した。

判定条件: 平板に画線, 37°C, 18時間培養後, 1個の集落も生じない最低濃度をもって最小発育阻止濃度 (MIC) とした。

#### 結果

表1に示すように, *E. coli*, *Proteus vulgaris* の両菌種に対して KM は現在もなお他の3剤よりはるかに高い抗菌力を有している。言い換えれば, 特に *E. coli* では, KM 耐性菌はまだ比較的少ない。CP と TC は, *E. coli* には

同程度の抗菌力を示すが, *P. vulgaris* には TC のほうが CP より抗菌力は高かった。

KM 感受性菌の分離頻度を1964年分離の *E. coli*, *Proteus* 菌と比較すると<sup>2)</sup>, 感性・耐性境界を25 mcg/ml とした時, *E. coli* KM 感受性菌: 1964年81.4%, 1967年56.5%, *P. vulgaris* KM 感受性菌: 1964年70.4%, 1967年44.0% に見るとおり, 年とともに KM 耐性菌が増加している

表1 感性株の薬剤別分離頻度

A) *E. coli*: 85株

感性・耐性境界	KM	SM	TC	CP
MIC 12.5 mcg/ml とした時	30.6%	3.5	15.3	17.7
MIC 25 mcg/ml とした時	56.5%	21.1	35.3	42.4

B) *P. vulgaris*: 40株

感性・耐性境界	KM	SM	TC	CP
MIC 12.5 mcg/ml とした時	27.5%	5.0	12.5	5.0
MIC 25 mcg/ml とした時	44.0%	5.0	27.5	15

表2 AKM と KM の抗菌力の比較

菌 株	MIC (mcg/ml)	
	AKM	KM
<i>E. coli</i>	6.25	6.25
"	6.25	6.25
"	3.12	6.25
"	3.12	6.25
"	6.25	6.25
"	12.5	6.25
<i>Cloaca</i>	100	200
"	200	400
"	>400	>400
"	>400	>400
<i>Morganella</i>	3.12	3.12
<i>Pseudomonas</i>	>400	>400
"	>400	>400
"	200	200
"	400	400

\* 現在 国立公衆衛生院微生物部

表3 臨床投与成績

症例	疾患名	投与量	尿中白血球		尿培養成績		腎機能	細菌学的効果
			前	後	投与前	投与後		
1. 33 ♂	慢性腎盂腎炎 (左尿管結石)	(100mg×2) ×3日間	+	±	1. <i>Citrobacter</i> 2. Gram(-) Rod	<i>Pseudomonas</i>	水腎症 (-) BUN 15mg/dl	+
2. 43 ♂	細菌尿管 (腎腫瘍)	〃	-	-	<i>Citrobacter</i>	(-)	水腎症 (-) BUN 20	+
3. 58 ♂	慢性膀胱炎 (膀胱腫瘍)	〃	+	+	<i>E. coli</i>	(-)	水腎症 (-) BUN 15	+
4. 63 ♂	慢性膀胱炎 (前立腺肥大症)	〃	+	+	<i>E. coli</i>	lac <sup>-</sup> Gram(-) Rod	水腎症 (-) BUN 15	+
5. 58 ♂	慢性膀胱炎 (膀胱腫瘍)	〃	+	-	<i>Pseudomonas</i>	<i>Pseudomonas</i>	水腎症 (+) BUN 19	-
6. 59 ♂	慢性膀胱炎 (膀胱腫瘍)	〃	+	+	<i>Pseudomonas</i>	<i>Pseudomonas</i>	水腎症 (-) BUN 15	-

表4 AKM 投与による尿中細菌の動き

症例	投与前			投与後		
	菌種	菌数	AKM感受性	菌種	菌数	AKM感受性
1	1. <i>Citrobacter</i> 2. lac <sup>+</sup> Gram(-) Rod	10 <sup>3</sup> /ml	>400 mcg/ml >400	<i>Pseudomonas</i>	3×10 <sup>3</sup> /ml	>400 mcg/ml
2	<i>Citrobacter</i>					
3	<i>E. coli</i>	>10 <sup>7</sup>	6.25	(-)		
4	<i>E. coli</i>	>10 <sup>7</sup>	6.25	lac <sup>-</sup> Gram(-) Rod	>10 <sup>7</sup>	>400
5	<i>Pseudomonas</i>	>10 <sup>7</sup>	200	<i>Pseudomonas</i>	>10 <sup>7</sup>	200
6	<i>Pseudomonas</i>	>10 <sup>7</sup>	400	<i>Pseudomonas</i>	>10 <sup>7</sup>	400

ことがわかる。しかし、これをもう少し細に見ると、データは省略するが、MIC 100 mcg/ml 以上の高度耐性菌はさして増加していない<sup>1)</sup>。

#### Kanamycin と Aminodeoxykanamycin (AKM) の抗菌力の比較

KM と AKM の抗菌力を、最近尿路から分離した菌株を対象して比較した。両薬剤の MIC は前と同じ方法で求めた。

結果は表2に示すように、KM と AKM の間には交叉耐性が見られ、*Cloaca*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては KM, AKM とともに抗菌力は著しく低かった。*E. coli*, *Morganella* に対しては、両薬剤の間で菌株によりわずかながら差があり、KM の優っているもの1株、AKM の優っているもの2株が認められた。しかし総体的には KM, AKM, とくに *E. coli* には抗菌力が高く、ほぼ同程度の MIC を示していると言つて良い。

#### 臨床成績

泌尿器科で対象とする尿路感染症患者には、その基礎に尿路異常を伴っているものが多い。したがって、少なくとも潜在的に腎機能障害を持っていると言えよう。このような立場から、主として腎から、あるいは腎のみから排泄される薬剤を尿路感染症患者に投与する時は、腎機能障害に基づく薬剤の体内蓄積、副作用の発現という事態を避けるため、われわれは慎重に治療しなければならない。KM および AKM もこのような抗生物質の1つである。今回の AKM の治験に当っては、したがってできるだけ少量の投与で臨床効果が得られるかどうかを検討した。投与対象は泌尿器科入院中の症例で、表3に示すように、全例尿路異常を伴った慢性尿路感染症患者であった。したがって、短期間の投与では臨床効果を見ることは困難なので、尿中細菌の動き(菌種, 菌数, AKM 感受性の変動)を追求することにより、細菌学的効果を求めた。

表4は、AKM投与による尿中細菌の動きを症例ごとに示したものである。

なお、AKMの投与方法は、1回100mg、1日2回筋注、3日間連続投与し、投与終了後少なくとも18時間以上経ってから採尿し、効果判定に供した。

#### 結果

6例中 *Pseudomonas* を起炎菌とする2例(第5,6例)では菌が消失せず、細菌学的効果は得られなかった。しかし、第5例では尿中白血球が陰性化している。他の4例では起炎菌が消失し、細菌学的に有効であったと判定したが、第1,4例では他の菌種が新たに出現した。

投与前後の分離菌のAKM感受性を見ると、*E. coli*の2株(ともにMIC 6.25 mcg/mlでAKMにより消失)を除いて、200 mcg/mlまたはそれ以上のAKM高度耐性菌であった。ことに第1例の *Citrobacter* と乳糖分解グラム陰性桿菌(同定不能株)と、第2例の *Citrobacter* がMIC 400 mcg/ml以上の耐性菌でありながらAKM投与により消失したことは注目すべきであろう。

このように、少量投与にかかわらずAKMが良好な細菌学的効果をあげ得る原因の1つに、本剤100mcg1回筋注した時、最高血中濃度16.2 mcg/mlの高い

levelに達すること、そして6時間尿中回収率39.4%<sup>3)</sup>を示すように高い尿中濃度が得られることが考えられる。

なお、本剤投与による副作用は何ら認められなかった。

#### 結 語

(1) 臨床分離株に対するAminodeoxykanamycinとKanamycinの抗菌力を比較したところ、AKMはKMと同等の抗菌力を持つことを確認した。

(2) 慢性尿路感染症患者6例に1日200mg、3日間投与した結果、*Pseudomonas aeruginosa*を起炎菌とする2例を除いて、細菌学的に有効な結果を得た。

(3) 副作用は認められなかった。

#### 引 用 文 献

- 1) 寺脇良郎：第15回日本化学療法学会東日本支部総会シンポジウム「感性と耐性」、東京、1968
- 2) 高安久雄、寺脇良郎：尿路感染症。診断と治療53：56~61, 1965
- 3) NK1006物質、資料集、明治製菓1968年から、慈恵大上田内科資料

## THERAPEUTIC USE OF AMINODEOXYKANAMYCIN FOR URINARY TRACT INFECTION

HISAO TAKAYASU, YOSHIRO TERAWAKI\*, YASUO HOSOI & RYUZO MIYAMURA

Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

We tested the antimicrobial effects of aminodeoxykanamycin (2-amino-2-deoxy-kanamycin) and obtained following results.

(1) Minimum inhibitory concentration (MIC) of aminodeoxykanamycin (AKM) against clinical isolates from urinary tract was almost in the same level with that of kanamycin.

(2) Six patients of urinary tract infection having concomitantly urinary tract disorders were given 200 mg of AKM every day. After the treatment of three days, good bacteriological responses were obtained in 4 patients, in whom microorganisms causing the urinary tract infection were *E. coli* and *Citrobacter*. The other 2 patients harbouring *Pseudomonas aeruginosa* in their urine revealed no improvement by the treatment.

\* Present address: Department of Microbiology, Institute of Public Health, Minato-ku, Tokyo