

尿路感染症に対する Aminodeoxykanamycin の効果検討

熊本悦明・島村昭吾・水戸部勝幸

札幌医科大学泌尿器科 (主任：熊本悦明教授)

井川欣市

自衛隊札幌地区病院泌尿器科

(昭和 46 年 2 月 17 日受付)

はじめに

近年抗生物質の開発は著しいものがあり、尿路感染症に対する治療も以前に較べかなり容易になりつつある。しかし他方起炎菌のそれら抗生物質に対する耐性発現頻度が次第に増加してきていることも事実であり、未だに化学療法の道程の長いことを感ぜざるを得ないのが現状といえよう。

日常我々が診療を行なう場合、起炎菌の感受性検査の所見に立脚して抗生物質の選択を行なうのであるが、起炎菌の検査所見が出るまでは対象疾患に発現度の高い起炎菌を考え、それに有効度の高い且つ広い抗菌 Spectrum をもつ薬剤を使用することが常識といえよう。しかし疾患別の First choice 薬剤を一般論として決定しておくことは必ずしも容易でない。

しかし難かしいとはいえその目安をつけるために、各種疾患の起炎菌の分類やその頻度が研究され、また同時にそれら菌種の各種薬剤に対する感受性も検索されている訳である。そして新薬発表の度に行なわれるその臨床応用の可能性の検討もこの観点から行なわれねばならないことはいうまでもないことである。

さて Aminodeoxykanamycin (以下、AKM と略) が最近発表されたが、その尿路感染症治療への応用を上述のような考えに立つていささか検討したので、その結果をここにまとめて報告したい。

感受性検査 (Disc 法)

札幌医大泌尿器科の尿路感染症患者から分離した gram 陰性桿菌について、Disc 法 (昭和 1 濃度 Disc 使用) で各種薬剤と共に AKM に対する感受性試験を行なった (表 1)。

表 1 にみるように、AKM は KM とほぼ同一の効果を示すといえよう。この検査に用いた Disc は AKM も KM も共に含量は 50 mcg であり、Disc 法に関する限り差異がないと考えられる。

E. coli の感受性を薬剤別にまとめると

AKM.....18/23 (78.3%)	KM.....17/23 (73.9%)
AB-PC.....20/23 (87.0%)	CER.....21/23 (91.3%)

SM.....14/23 (60.9%) CP.....18/23 (78.3%)

TC.....17/23 (73.9%) EM..... 8/23 (34.8%)

となつている (尿路感染症の場合は薬剤尿中濃度が高いため、⊕も普通感受性ありとして計算する)。

Klebsiella で、少数ではあるが外来例のものと入院例 (入院例ではほとんど感受性がない) との間に明確な差異があり注目されるが、その問題について次項で論じてみたい。

最小発育阻止濃度 (MIC)

Disc 法で AKM と KM とはほぼ同様の成績であつたが、その抗菌力を MIC でより詳細に検討した。

標準株, *Proteus vulgaris* IAM 1025 では

AKM 3.13 mcg/ml

KM 6.25 mcg/ml

であつた。

E. coli については、前述の外来例、入院例での感受性の差をも調べる意味で、表 2, 3 に示すように外来の急性尿路感染症からの分離株と、長期化学療法を行なつている入院慢性尿路感染症からの分離株とに分けて MIC を測定した。

急性症分離 *E. coli* の AKM の MIC は 3.13 mcg/ml を中心に分布し、KM では 6.25 mcg/ml を中心に分布している。この値は小酒井等の報告とほぼ一致している¹⁾。Disc 法では AKM と KM とに対する *E. coli* の感受性が同じであるという data であつたが、MIC では AKM のほうが KM より *E. coli* の感受性がいくぶん良いという成績になつており注目される。

ところで既治療慢性例分離株の MIC は未治療例のそれより 1~2 段階高いということが表 3 の所見で明らかになつた。

これは外来の女子尿道膀胱炎から分離した *E. coli* の耐性発現度 (Disc 法による感受性試験) を未治療と既治療例とで分けて集計した図 1⁶⁾ でも同様な所見がみられ、菌の MIC を論ずる場合、その菌がどのような症例から分離したものであるかを考えないで論議しても、意味のないものになる可能性を示唆しているものといえよう。

表 1 グラム陰性桿菌感染症の起炎菌に対する薬剤感受性 (1 濃度 Disc 法による)

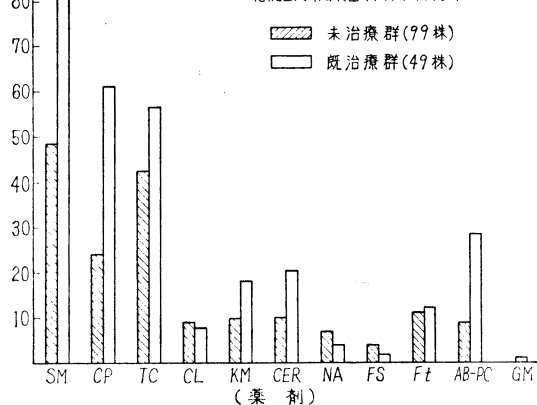
菌種	薬剤	AKM	KM	SM	CP	EM	TC	AB-PC	CER
外来患者からの起炎菌	<i>E. coli</i>	≡	≡	≡	≡	—	≡	+	≡
	<i>E. coli</i>	≡	≡	—	—	+	—	≡	≡
	<i>E. coli</i>	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	<i>E. coli</i>	≡	≡	—	≡	—	≡	≡	≡
	<i>E. coli</i>	≡	≡	≡	≡	+	≡	≡	≡
	<i>E. coli</i>	≡	≡	+	≡	—	≡	≡	≡
	<i>E. coli</i>	≡	≡	≡	≡	—	≡	≡	≡
	<i>E. coli</i>	≡	≡	—	≡	—	+	≡	≡
	<i>E. coli</i>	≡	≡	+	≡	—	+	+	≡
	<i>E. coli</i>	≡	≡	≡	≡	—	≡	≡	≡
	<i>E. coli</i>	≡	≡	+	+	+	+	—	+
	<i>E. coli</i>	≡	≡	—	—	—	+	≡	≡
	<i>E. coli</i>	≡	≡	≡	≡	—	—	≡	≡
	<i>E. coli</i>	≡	≡	≡	≡	—	+	+	+
	<i>E. coli</i>	≡	+	—	≡	≡	+	≡	+
	<i>E. coli</i>	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	+
	<i>E. coli</i>	+	+	+	≡	+	+	+	≡
	<i>E. coli</i>	+	—	—	—	—	—	—	—
	<i>E. coli</i>	—	—	+	≡	—	+	≡	+
	<i>E. coli</i>	—	—	—	≡	—	—	≡	≡
	<i>E. coli</i>	—	—	≡	≡	—	≡	≡	≡
	<i>E. coli</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
入院患者からの起炎菌	<i>Klebsiella</i>	≡	≡	+	+	+	—	≡	≡
	<i>Klebsiella</i>	≡	≡	—	—	—	—	+	≡
	<i>Klebsiella</i>	≡	+	≡	≡	—	≡	≡	≡
	<i>Proteus</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
	<i>Proteus</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
	<i>Proteus</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
	<i>Proteus</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
	<i>Proteus</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
	<i>Pseudomonas</i>	+	+	—	—	—	—	—	—
	<i>Pseudomonas</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
	<i>Pseudomonas</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
	<i>Pseudomonas</i>	—	—	—	—	—	—	—	—

表 2 *E. coli* に対する MIC
(外来急性尿路感染症患者から分離した株について)

MIC	≧100	50	25	12.5	6.25	3.125	1.5625	0.78125	0.39	≦0.19
薬剤										
AKM	2	1	2	4	17	5	1	1	1	
KM	2	1	3	22	3	1		1		
AB-PC	6	2	14	5						

表 3 *E. coli* に対する MIC
(長期化学療法を行なっている慢性尿路感染症患者から分離した株について)

MIC	≧100	50	25	12.5	6.25	3.125	1.5625	0.78125	0.39	≦0.19
薬剤										
AKM	2	1	3	3						
KM	2	2	4	1						
AB-PC	9									

図1 女子尿道膀胱炎患者から分離した *E. coli* の薬剤耐性
札幌医科大学泌尿器科 外来 1970年表 4 *Proteus mirabilis* に対する MIC

MIC	≧100	50	25	12.5	6.25	3.125	1.5625	0.78125	0.39	≦0.19
薬剤										
AKM				1	1	1				
KM			2			1				
AB-PC	2					1				

表 5 *Proteus vulgaris* に対する MIC

MIC	≧100	50	25	12.5	6.25	3.125	1.5625	0.78125	0.39	≦0.19
薬剤										
AKM	2	1		1	1					
KM	2	1	1	1						
AB-PC	5									

表2および表3にもどつて AB-PC の MIC をみると、そのことがより明らかになっている点に注目される。

Proteus 群の MIC は AKM および KM 共に *Proteus mirabilis* のほうが *Proteus vulgaris* より MIC が低いという所見になつている (表 4, 5)。

表 6 *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC
(mcg/ml)

MIC	≥100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤0.19
AKM	12	2								
KM	12	2								
AB-PC	14									

表 7 AKM 投与による治療効果
(女子急性膀胱炎 11 例について)

症 例 No.	年齢	投与方法*	膀胱刺激 症状消失日数	尿所見 (赤血 球, 白血球) 正常化日数**	判定
		(mg/日) × 日数			
1	40	400×6	6	3	著効
2	48	400×6	5	4	有効
3	37	400×5	3	4	有効
4	43	400×4	4	3	著効
5	50	400×3	3	3	著効
6	49	200×7	3	4	有効
7	21	200×6	5	4	有効
8	51	200×5	4	4	有効
9	19	200×5	4	4	有効
10	21	200×4	3	3	著効
11	45	200×4	3	4	有効

判定法: AKM 投与後 3 日以内に尿所見が完全に正常化したものを著効, それ以上を要したものを有効とした

* 1 日 1 回筋注 ** 連日導尿

Pseudomonas aeruginosa では AKM, KM および AB-PC 皆 MIC がかなり高く, Disc 法での AKM すべてに感受性なしという所見と一致する成績である (表 6)。

臨床成績

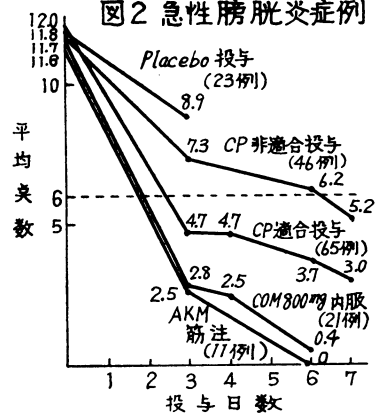
A) 女子急性膀胱炎治療知見

尿路感染症のうち最も単純で, 他の因子がなく, 治療成績を素直に受け取れるものは, 女子急性膀胱炎である。しかしこの代表的な尿路感染症は, Placebo 投与でも 15~30% の自然治癒をみるとされているので, 有効率の判定は難しい面もある²⁾。しかし一般的にいつて女子急性膀胱炎は有効薬剤にとつて急速に効果を上げ得る疾患である。

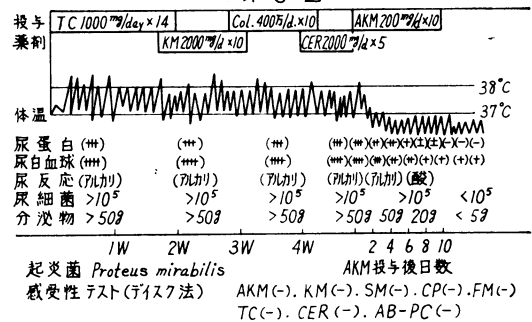
AKM の MIC 知見から KM の普通の使用量より少ない, 毎日 400~200 mg 投与を行ない, その治療効果をみたが, かなり良い成績である (表 7)。

これを高安, 西浦の治療判定基準³⁾にしたがって判定し, 西浦の Methacolinimycin 治療成績の図⁴⁾を借りて, その中に比較の意味で AKM の成績を書き加えると, Methacolinimycin 内服投与と同程度の治療効果を示している (図 2)。

図 2 急性膀胱炎症例



※ 3 図



なお, これら症例で特記すべき副作用はみられていない。

B) 興味ある症例

82 歳の女子, 膀胱腫瘍のため膀胱を部分切除すると共に左尿管と膀胱に新吻合した症例であるが, その治療経過を図 3 に示した。

術後 3 日から 39°C 近い高熱と左腎部の圧痛を訴えるようになった。著明な尿混濁をみ, かつ創部からの膿汁様分泌物が多量に排泄されたので, 起炎菌同定まで, いちおう TC 1g 毎日投与を行なつたが効果がみられなかつた。

尿および創部分泌物から *Proteus mirabilis* が証明され, 使用薬剤の変更が検討されたが Disc 法で検索したすべての薬剤に耐性という data となつたので KM, Colimycin, Cephaloridine を次々投与したが治療しえなかつたので AKM 200 mg/日を投与したところ, 図のように急速に下熱し, 創部もきれいになつてきた。尿中の *Proteus mirabilis* はなかなか消えなかつたが, 最後には尿中細菌数を 10⁵ 以下にすることができた。

Disc 法の感受性試験と治療効果の違いがよく議論されているが, これはその良い例といえよう。抗生物質の Disc 法検査濃度より, 尿中排泄濃度が高いために起こ

表4 尿路感染症におけるKM耐性菌の年度別頻度

札幌医大泌尿器科(1965-1969)

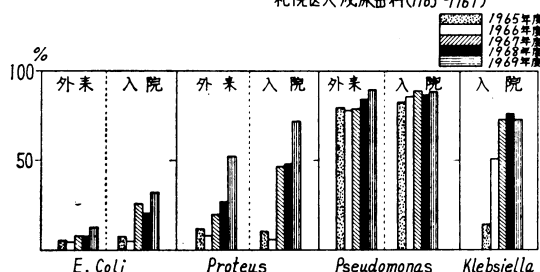


表 8 尿路感染症患者尿からの分離菌株

札幌医大泌尿器科 (1969)

	外来患者		入院患者
	急性症	慢性症	
<i>E. coli</i>	40 (74.1%)	37 (22.3%)	39 (11.2%)
<i>Klebsiella</i>	1 (1.9%)	17 (10.2%)	45 (13.0%)
<i>Cloaca & Seratia</i>	0	2 (1.2%)	7 (2.0%)
<i>Cilrobacter & Arizona</i>	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)
<i>Proteus group</i>	2 (3.7%)	26 (15.7%)	60 (17.3%)
<i>Rettergerella</i>	0	0	6 (1.7%)
<i>Providencia</i>	0	0	2 (0.6%)
<i>Pseudomonas</i>	0	18 (10.8%)	55 (15.9%)
<i>Moraxella</i>	0	2 (1.2%)	4 (1.2%)
Unclassified g(-) rods	7 (13.3%)	27 (16.3%)	48 (13.8%)
<i>Staphylo aureus</i>	1 (1.9%)	6 (3.6%)	18 (5.2%)
<i>Staphylococcus</i>	0	0	6 (1.7%)
<i>Enterococcus</i>	0	0	8 (2.3%)
Unclassified g(+) coccus	3 (5.6%)	30 (18.1%)	48 (13.8%)
	54	166	347

る差異である訳であるが、KM より AKM のほうが尿中排泄速度が早いという知見としての臨床 data とを比較すると、1 例の経験ではあるが興味深いものがある。

む す び

泌尿器科領域における尿路感染症に対する Aminodeoxykanamycin の効果を基礎的、臨床的に検討したところをまとめると、次のようになる。

(1) 尿路感染症の主要起炎菌であるグラム陰性桿菌の AKM に対する感受性は Disc 法ではほぼ KM と同じ

所見であるが、MIC ではおおよそ KM より 1~2 段階低濃度となっている。

AKM のほうが KM よりやや低い濃度で同一効果をもつということが示唆されており、臨床治験も 1 日 200~400 mg で良い成績となつている。

参考までに AKM とほぼ類似した同程度の作用をもつ KM の *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* における耐性発現頻度をしらべたところを示すと、図 4 のようになる。

尿路感染症患者の入院例、外来例(急性症、慢性症)から分離した菌の種類別頻度をみると、表 8⁵⁾ のようになり、AKM を起炎菌不明の段階で尿路感染症に first choice としての使用しうる対象は、図 4 の知見と考え合わせると、外来急性感染症によく、慢性症にもある程度良いといえることができる。

AKM の場合、内服剤でない点、外来使用上難点があることは否めないことである。

(2) AKM や KM に感受性のある *E. coli* や *Proteus* でも、年々、これはすべての薬剤に共通していえることであるが、耐性菌が増加している点と、同じ菌種でも外来の急性未治療例より、入院時すでにいろいろ薬剤を投与されている例とでは、薬剤耐性に差があるという点を起炎菌が決められた段階での薬剤選択にも考慮に入れて、使用薬剤を決めてゆかねばならないと考える。

文 献

- 1) 小酒井 望, 猪狩 潔, 小栗豊子: Aminodeoxykanamycin に関する基礎的研究. *Chemotherapy* 17: 1650~1655, 1969
- 2) 西村洋司: 尿路感染症治療の判定規準, 第 34 回日本泌尿器科学会東部連合地方会パネルディスカッション (昭和 44 年 10 月)
- 3) 高安久雄, 西浦常雄, 寺脇良郎, 細井康男: 化学療法の効果判定規準について. *日泌尿会誌* 57: 491~495, 1966
- 4) 西浦常雄, 河田幸道, 田原達雄, 水谷栄之, 宮村隆三: 内服コリスチンによる尿路感染症治療の可能性について. *Chemotherapy* 16: 318~322, 1968
- 5) 熊本悦明, 島村昭吾, 水戸部勝幸, 藤田征爾, 永井竜男: 尿路感染症の研究 (第 1 報), 泌尿器科領域における病巣分離菌と耐性菌最近 5 年間の年次変遷. 第 17 回日本化学療法学会東日本支部総会 (昭和 45 年 10 月)
- 6) 熊本悦明, 島村昭吾, 水戸部勝幸: 尿路感染症の研究 (第 2 報) 女子尿道膀胱炎. 第 202 回日本泌尿器科学会北海道地方会 (昭和 46 年 1 月)

STUDIES ON AMINODEOXYKANAMYCIN IN URINARY TRACT INFECTION

YOSHIAKI KUMAMOTO, SHOGO SHIMAMURA KATSUYUKI MITOBE
and KINICHI IKAWA

Department of Urology, Sapporo Medical College

Laboratory and clinical studies were done on aminodeoxykanamycin (AKM) in urinary tract infection. Results are as follows.

1) Sensitivity test by disc method revealed that AKM had almost same antibacterial activity to KM. But minimum inhibitory concentration of AKM to *E. coli* and *Proteus* species were one or two dilution lower than that of KM.

2) Clinical application of AKM (daily 200~400 mg i. m.) to female acute cystitis showed satisfactory effectiveness without remarkable side effect.