

## 二重盲検法による尿路感染症に対する化学療法剤の臨床的評価

—Lividomycin と Streptomycin について—

## [I] 基礎的研究

河田 幸道

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

塩 味 陽 子

同 研究検査科

西 村 洋 司

東京大学医学部泌尿器科

(昭和 48 年 5 月 11 日受付)

## I. 緒 言

アミノグルコシッド系新抗生物質, Lividomycin (LVM) について, 尿路感染症に対する抗菌力およびヒト腎組織内濃度を測定した。

## II. 対象および方法

## 1. MIC の測定

MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従って行なつた。供試菌株は尿路感染症患者の尿中から分離された *Escherichia coli* 100 株, *Proteus mirabilis* 50 株, *Pseudomonas aeruginosa* 100 株であるが, この中 *E. coli* は, 最近 1 年以内に埼玉中央病院泌尿器科外来を受診した急性単純性尿路感染症患者の尿から分離された菌株である。また, *Proteus mirab.* と *Pseudomonas aerug.* は東大泌尿器科尿路感染症研究会所属の各病院から集められた, 主に入院中の慢性複雑性尿路感染症患者由来の菌株である。

なお, LVM と同等に streptomycin (SM), kanamycin (KM), gentamicin (GM) についても MIC の測定を行なつた。

## 2. 腎組織内濃度の測定

腎腫瘍, 腎結核, 水腎症などのために腎摘出術が行なわれた症例について, 腎組織内濃度を測定した。これらの症例は青梅市立総合病院, 埼玉中央病院, 東京共済病院, 岐阜大学, 三井記念病院, 都立豊島病院, 都立府中病院の各泌尿器科から提供されたものである。

被験腎機能は IVP 所見から, 正常および I~IV 度障害の 5 段階に判定した (Table 1)。また, LVM は, 原則として被験腎への血流が遮断される 60 分前に 1,000 mg を筋注した。

濃度の測定は, *B. subtilis* PCI 219 株を検定菌としたカップ法により行ない, 腎組織内濃度と同時に, 同時刻の血中濃度も測定した。また, 摘出腎の腎盂内に貯留し

た尿を採取できた症例においては尿中濃度もあわせて測定した。

なお, 薬剤および検体の希釈には 1/15 N phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。

## III. 結 果

## 1. 尿路感染症に対する LVM, SM, KM, GM の抗菌力

アミノグルコシッド系抗生物質 4 剤に対する *E. coli* の感受性分布を Fig. 1 に示す。

GM, KM, LVM ではそれぞれ 3.125, 12.5, 25 mcg/ml にピークを有する 1 峰性のパターンを示しているのに対し, SM では 6.25 と >100 mcg/ml の 2 カ所にピークを持つ 2 峰性となつている。

次に *Proteus mirabilis* について見ると (Fig. 2), GM, KM はそれぞれ 6.25, 50 mcg/ml にピークを有する 1 峰性のパターンを示し, LVM も, ピークは 100

Table 1. Grading of renal impairment

Grade	Finding of urography
Grade 1	Although the excretion of contrast media was delayed in 3-min. film, but in 15-min. film ureter filled sufficiently.
Grade 2	Excretion of contrast media in 3-min. film was also delayed, and only renal pelvis was visualized in 15-min. film.
Grade 3	Excretion of contrast media was delayed in 3-min. film, and only renal calyces was visualized in 15-min. film.
Grade 4	Pyelo-ureterogram was not obtained even in 15-min. film.

Table 2 Renal tissue concentrations of LVM after i.m. injection in a single dose of 1,000 mg (1)

Method : Cylinder plate method  
Test organism : *E. coli* PCI 219

K : Kidney  
S : Serum  
U : Urine

No.	Patients	Age & Sex	Diagnosis	Total renal function				Grade of renal impairment	Time after inject. (min.)	Concentrations of LVM (mcg./ml)			Concentration gradient		
				BUN	S-Cr	PSP 15 min.	PSP 120 min.			max. urine conc.	Serum	Kidney	Urine	K/S	U/S
1	S.M	59 ♀	lt. renal pelvic tumor	10.2	1.20	20.0	67.5	1.015	70	74	20	-	0.27	-	-
2	H.S	35 ♂	rt. renal tbc.	20.4	-	25.0	51.5	1.025	70	38	38	-	1.00	-	-
3	T.T	53 ♂	lt. renal tumor	13.4	-	35.0	72.0	1.026	30	19	11.6	-	0.61	-	-
4	H.K	59 ♀	rt. renal tumor	10.0	1.10	-	-	-	50	50	44	-	0.88	-	-
5	H.T	72 ♂	lt. renal tumor	15.9	1.01	12.5	50.0	1.022	120	62	68	620	1.10	10.00	9.12
6	S.T	61 ♂	rt. renal tumor	18.0	1.10	25.0	60.0	1.025	30	36	21	-	0.58	-	-
7	K.S	23 ♀	lt. renal tbc.	14.3	0.70	34.0	85.0	1.021	70	62	17.4	-	0.28	-	-
8	L.T	29 ♀	stricture of rt. renal artery	15.0	1.24	35.0	70.0	1.030	60	30	8	-	0.27	-	-

FIG. 1. In vitro antibacterial activity of SM, KM, GM and LVM against urinary *E. coli*.

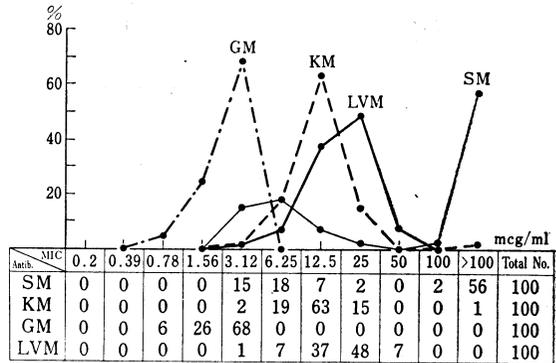


FIG. 2. In vitro antibacterial activity of SM, KM, GM and LVM against urinary *Proteus mirabilis*.

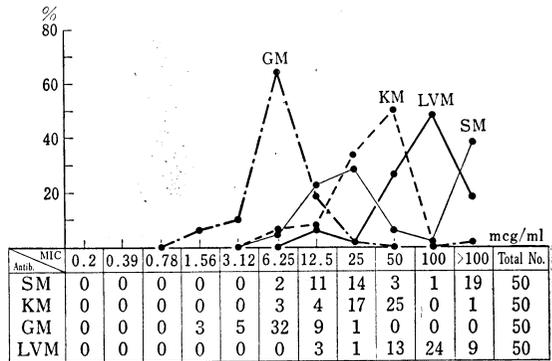


FIG. 3. In vitro antibacterial activity of SM, KM, GM and LVM against urinary *Pseudomonas aeruginosa*.

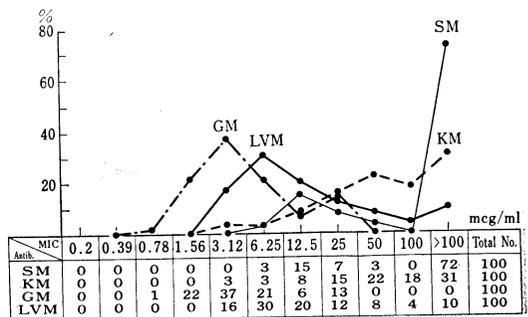


Table 3 Renal tissue concentrations of LVM after i.m. injection in a single dose of 1,000 mg (2)

Method: Cylinder plate method  
Test organism: *B. subtilis* PCI 219

K: Kidney  
S: Serum  
U: Urine

No.	Patients	Age & Sex	Diagnosis	Total renal function				Grade of renal impairment	Time after inject. (min.)	Concentrations of LVM (mcg/ml)			Concentration gradient		
				BUN	S-Cr	PSP 15 min.	PSP 120 min.			max. urine conc.	Serum	Kidney	Urine	K/S	U/S
9	H.O	53 ♀	rt.renal stone	18.3	—	20.0	54.0	1.025	70	21	30	—	1.43	—	—
10	Y.M	53 ♀	lt.contracted kidney	16.5	—	27.5	65.5	1.028	55	66	56	202	0.85	3.06	3.61
11	K.M	68 ♀	lt.renal pelvic tumor	15.7	—	16.9	53.9	1.029	60	50	10.8	12	0.22	0.24	1.11
12	H.U	58 ♀	lt.hydronephrosis	19.5	1.30	15.0	45.0	1.026	60	75	20	125	0.27	1.67	6.25
13	N.T	58 ♀	lt.renal pelvic tumor	14.0	1.37	20.0	53.0	1.023	60	50	11.2	29	0.22	0.58	2.59
14	N.I	35 ♀	rt.uretero vaginal fistula	20.6	0.95	20.0	45.0	1.030	80	56	24	56	0.43	1.00	2.33
15	T.K	26 ♀	lt.renal tbc.	21.0	1.10	28.0	70.0	1.033	60	46	92	510	2.00	11.09	5.54
16	T.K	24 ♀	rt.renal tbc.	12.9	1.22	20.0	50.0	1.021	60	56	92	396	1.64	7.07	4.30
17	Y.K	30 ♀	lt.hydronephrosis	25.6	—	17.6	47.8	1.027	50	50	55	140	1.10	2.80	2.54
18	T.A	22 ♀	rt.hydronephrosis	16.5	—	18.5	69.8	1.027	45	50	13	51	0.26	1.02	3.92

mcg/ml にあるが、ほぼ1峰性のパターンと考えられる。これに対し、SM では25と >100 の2カ所にピークを持ち、2峰性である。

*Pseudomonas aeruginosa* では (Fig. 3), GM は 3.125 mcg/ml にピークを形成し、すぐれた抗菌力を有している。LVM もこれに次いで、6.25 mcg/ml にピークを形成しているが、>100 mcg/ml の菌株も10% 認められている。

KM ではあまりはつきりした感受性分布の傾向は認められないが、SM では大部分が、>100 mcg/ml であり、12.5 mcg/ml にもピークを形成してはいるが、その頻度は高くない。

## 2. 腎組織内濃度

被験腎機能が正常または軽度障害の症例は8例あり、これらの症例の腎組織内濃度を Table 2 に示す。腎機能の障害程度が一定でないことに加え、LVM 筋注後の時間も30~120分 (平均 62.5分) とかなりばらついているためか、腎組織内濃度は8~68 mcg/ml (平均 28.5 mcg/ml) と症例によりかなり異なつた値を示している。

同時刻における血中濃度との比率でも、0.27~1.10 (平均 0.62) とばらつきが大きい。血中濃度より高い値を示したのは僅かに1例だけで、1例は同濃度、他の6例はいずれも血中濃度より低い値を示している点は、他のアミノグルコシッド系抗生物質に比し特異な点と考えられる。

被験腎機能が中等度以上に障害された症例は10例あり、これらの症例における腎組織内濃度を Table 3 に示す。腎組織内濃度は10.8~92 mcg/ml (平均 40.4 mcg/ml) と、やはりばらつきは大きい。全体的傾向としては、軽度障害例よりむしろ高い値を示している。また、血中濃度に対する比率でも0.22~2.00 (平均 0.84) と、軽度障害例よりやや高い傾向を示しており、血中濃度より高い値を示した症例が4例、低い値を示したものは6例であった。

障害腎から得た尿中の LVM 濃度は12~510 mcg/ml (平均 169 mcg/ml)、血中濃度に対する尿中濃度の比率は0.24~11.09 (平均 3.15)、腎組織内濃度に対する尿中濃

度の比率は 1.11~6.25 (平均 3.57) で、尿中濃度は、測定した 9 例全例において腎組織内濃度より高い値を示していた。

なお、中等度以上障害 10 例における、LVM 筋注後の時間は 45~80 分 (平均 60 分) であった。

血中濃度は、正常~軽度障害の 8 例では、19~74 mcg/ml (平均 46.4 mcg/ml)、中等度以上障害の 10 例では 21~75 mcg/ml (平均 52.0 mcg/ml) であり、両群間に大差は認められなかった。

#### IV. 考 按

##### 1. 抗菌力について

*E. coli* に対する抗菌力では GM が最もすぐれており、3.125 mcg/ml の濃度で全株が発育を阻止されている。SM においては 50 mcg/ml を境界として感性群と耐性群とにわかれ、感性群 42%、耐性群 58% であり、SM の抗菌力は 4 剤中最も劣っていた。LVM と KM の抗菌力を比較すると、KM は 12.5 mcg/ml で 84% の菌株の発育を阻止するのに対し LVM では、45%、25 mcg/ml では KM の 99% に対し LVM 93% と KM がややすぐれているようである。しかし、LVM は 50 mcg/ml で全株の発育を阻止するのに対し、KM では 1 株ではあるが、>100 mcg/ml の耐性株が認められている。

*Proteus mirabilis* に対する抗菌力では *E. coli* に対する抗菌力と比べ、GM で 1 管程度、KM、LVM でそれぞれ 2 管程度劣つてはいるが、全体の傾向としては *E. coli* に対する場合とほぼ同様である。SM ではやはり、50~100 mcg/ml 附近を境界として感性群と耐性群とに分かれている。

*Pseudomonas aeruginosa* に対しても、GM が最もすぐれた抗菌力を示し、3.125 mcg/ml で 60%、6.25 mcg/ml で 81%、12.5 mcg/ml で 87% の菌株の発育を阻止し、25 mcg/ml までで、全株の発育を阻止している。これについて、LVM が 3.125 mcg/ml で 16%、6.25 mcg/ml で 46%、12.5 mcg/ml で 66%、25 mcg/ml で 78% の発育を阻止しているが、これは KM と比較した場合注目すべき所見と思われる。*Pseudomonas aerugi-*

*nosa* に対する SM、KM の抗菌力はかなり劣っていた。

##### 2. 腎組織内濃度について

腎組織内濃度は症例によるばらつきが大きく、被験腎機能の障害程度または原疾患との間に一定の関係は全く認められなかった。これは、LVM 筋注後の時間が一定できなかったこと以外に、排泄性腎盂撮影像の所見だけから被験腎機能障害の程度を判定せねばならなかったことにも原因があり、さらに、濃度測定に用いた腎組織の採取部位によつても大きく影響されたものと考えられる。

しかし、全体的傾向として腎組織内濃度が同時刻の血中濃度より低いことは極めて特異な点であり、とくにこの傾向が比較的障害程度の軽い腎において強かつたことは興味深い。動物実験ではあるが、血中濃度から腎組織内濃度が低いとの報告も見られ、また、試験管内において LVM が腎ホモジネートによつて不活化されるとの報告もあり、今後腎組織による LVM 不活化については検討の必要があると思われる。

#### V. 結 語

尿路感染症患者の尿から分離された *E. coli* 100 株、*Prot. mirab.* 50 株、*Pseud. aerug.* 100 株に対する LVM、SM、KM、GM の抗菌力を測定し、同時に腎摘出術症例について LVM の腎組織内濃度を測定した結果、次のような結論を得た。

1. *E. coli* および *Prot. mirab.* に対する抗菌力は GM が最もすぐれ、次いで KM、LVM、SM の順位であった。これら 2 種の細菌に対する LVM の抗菌力は KM に比しやや劣っていた。

2. *Pseud. aerug.* に対する抗菌力も GM が最もすぐれていたが、これに次いで LVM の抗菌力がすぐれており、KM、SM はかなり劣っていた。*Pseud. aerug.* に対する LVM の抗菌力は、KM のそれと比較した場合注目される所見と考えられた。

3. 腎組織内濃度は症例によるばらつきが大きく、被験腎機能との間に一定の関係を認めることができなかったが、同時刻の血中濃度より低い症例が全体の 2/3 に認められた。

COMPARATIVE STUDY OF LIVIDOMYCIN, STREPTOMYCIN,  
KANAMYCIN AND GENTAMICIN

—Antibacterial Activity and Concentration in Renal Tissue—

YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Saitama Chuo Hospital of Social Health Insurance

YOKO SHIOMI

Department of Clinical Bacteriology, Saitama Chuo Hospital of Social Health Insurance

YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Antibacterial activity of lividomycin against *E. coli*, *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with urinary tract infections, was studied in comparison with streptomycin, kanamycin and gentamicin. Concentration of lividomycin in the renal tissue obtained by nephrectomy was also measured.

The following results are obtained.

1. Antibacterial activity of gentamicin against *E. coli* and *Proteus mirabilis* was superior to those of other drugs. Against *Pseudomonas aeruginosa*, lividomycin was less sensitive than gentamicin, but more sensitive than kanamycin and streptomycin.
2. The concentration of lividomycin in the renal tissue was less than that in the blood in 12 of 18 cases.