

Gentamicin の長期間歇療法により再発を防止しえた腎機能の 低下した緑膿菌性慢性腎盂腎炎の1症例

山作房之輔・川島士郎・武田 元・木下康民
新潟大学医学部第二内科

(昭和 48 年 11 月 5 日受付)

I. はじめに

Gentamicin (以下, GM) は広範囲の抗菌スペクトルを有し, *Pseudomonas*, *Proteus* に対しても強力な抗菌力を持つが, 我が国では副作用を恐れて一般に使用量が少なく, また長期使用はなされていない。いつばう, 慢性腎盂腎炎の再燃防止のためには長期療法が必要とされる。

著者らは腎機能の低下した難治性緑膿菌性慢性腎盂腎炎の1症例に6カ月にわたる GM 長期療法を行ない, 副作用の発現なく菌の根絶に成功した。

II. 症 例

J.M. 42 才, 男子, 会社員

既往歴: 昭和 23 年 10 月に右, 次いで 12 月に左湿性胸膜炎。

現症歴: 昭和 24 年 2 月に発熱, 食嗜不振, 盗汗,

蛋白尿あり, 当科に入院した。尿路結核を疑いが, カテーテル尿培養と膀胱鏡検査をくり返し実施したが結核菌は証明されず, Table 1 のように種々のグラム陽性球菌やグラム陰性桿菌が検出された。4カ月後に尿道狭窄が生じ, その後, 数カ月して両側腎臓部に圧痛が現われ, 腎盂造影で左右腎盂の拡張を認め, 当時の主治医により慢性腎盂腎炎と診断された。PC-G 20万単位を約1.5カ月, 次いで SM 1g を約1カ月連日使用して軽快退院した。その後 15 年間は尿路感染症状はなく, 尿培養もうけなかつた。

昭和 39 年に発熱, 腰痛のため2度目の入院をし, カテーテル尿培養で初めて *Pseudomonas aeruginosa* が証明され, 左腎結石も認められた。Colistin(CL) 200万単位を約1.5カ月筋注したが菌は消失せず, 途中から Nitrofurantoin 600 mg と KM 1g を1カ月間併用し,

Table 1 Outline of clinical findings and chemotherapy

admission	clinical course	urine culture	sensitivity	treatment
1949	fever and proteinuria culture of the catheterized urine (repeated) cystoscopy (repeated) diagnosis : chronic pyelonephritis	<i>Staphylococcus</i> <i>Neisseria</i> <i>Strept. faecalis</i> <i>E. coli</i>		PCG SM Sulfadiazine
1964	fever and lumbar pain left renal stone culture of catheterized urine	<i>Ps. aeruginosa</i>	CL (++) KM (-) Nitrofu- rantoin (-) TC (-)	CL KM Nitrofu- rantoin
1970	Pollakisuria and general fatigue urine culture (clean-catch)	<i>Ps. aeruginosa</i>	CL (++) KM (-) TC (#)	TC DOTC
1971	general fatigue urine culture (clean-catch)	<i>Ps. aeruginosa</i>	CL (++) KM (+) TC (±) CB-PC (-) GM (++)	SB-PC GM

Table 2 Course of the renal function

clinical tests \ date	1949	1964	July 1970	Jan. 1971
urinary output (ml/day)	2400	1670	1830	1500~2000
urinary protein (g/day)	unknown (qualitative exam. +)	1.2	1.8	3.7
BUN (mg/dl)		22~35	35~54	32~36
urinary concentration test		1.020	1.015	1.013
PSP (15 min.) (%)		13	8	3.5
GFR (ml/min.)		65.9	21.4	13.5
RPF (ml/min.)		364.5	87.3	59.1
RBF (ml/min.)		578.6	122.3	89.8

消失した。結石は左腎部分切除術により除去された。その後5年間は尿路感染症状はなく、尿培養もうけなかつた。

昭和45年に頻尿と全身倦怠感があり、中間尿定量培養で再び *Pseudomonas aeruginosa* が 10^5 /ml 以上認められ、3度目の入院をした。TC 750 mg により菌はすぐに消失し、2週間後に Doxycycline (DOTC) 100 mg にかえて1カ月間使用し、退院した。退院後まもなく尿中に *Pseudomonas aeruginosa* が持続的に認められるようになり、CL 450 万単位(経口)や DOTC 100 mg は無効であつた。

昭和46年1月、*Pseudomonas* 根絶の目的で4度目の入院をした。

腎機能の経過は、昭和39年には尿蛋白量平均 1.2 g/日、GFR 65.9 ml/min., RPF 364.5 ml/min. で軽度の腎機能障害を認めたが、45年の入院時には高血圧(150/90 mmHg)と BUN 軽度上昇(35~54 mg/dl)があり、尿蛋白量平均 1.8 g/日、GFR 21.4 ml/min., RPF 87.3 ml/min. であつた。食塩制限により血圧は140/80 mmHg 前後となつた。46年には尿蛋白量平均 3.7 g/日、GFR 13.5 ml/min., RPF 59.1 ml/min. と腎機能はいつそう低下していたが、食餌制限により BUN 32 mg/dl、尿量 1,500~2,000 ml、浮腫はなく、代償期の腎不全状態であつた (Table 2)。

入院時現症：体重 67 kg で体格は中等大。顔面に浮腫なく、黒褐色調。眼瞼結膜に軽度の貧血を認め、胸部は理学的所見なく、腹部で腎は触れなかつた。血圧 140/80 mmHg。体温は正常。

入院時検査成績

中間尿定量培養：*Pseudomonas aeruginosa* が 10^5 /ml

以上で、1濃度ディスク法による感受性試験では KM (+), TC(+)-(-), CL(卅), GM(卅), CB-PC(-) であつた。

血沈：1時間値 40 mm, 2時間値 94 mm。

腎機能：BUN 32 mg/dl, PSP 15分値 3.5%, 120分値 22.7%, 腎クリアランス値は前述した。

その他の検査成績は Table 3 に示すとおりである。

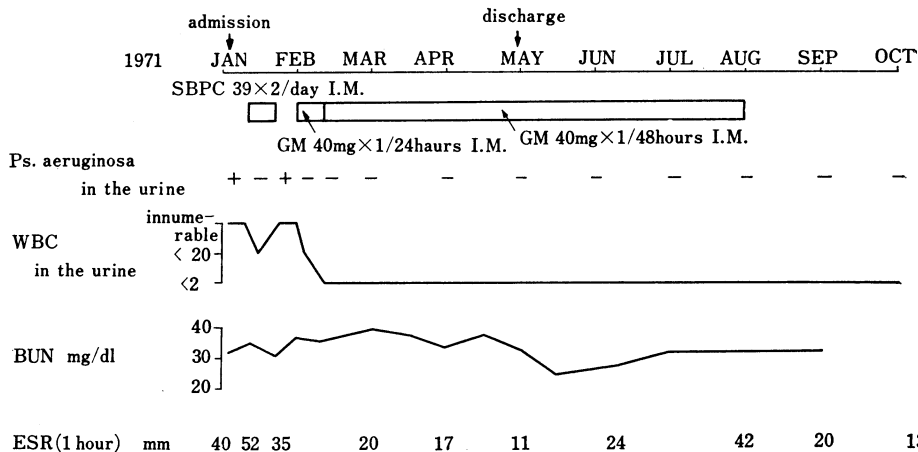
治療および経過 (Fig. 1)：分離緑膿菌に対する CB-PC のディスク法による感受性は陰性であつたが、腎機能障害が高度なため、腎毒性の少ない抗生剤として SB-PC 3g ずつ1日2回の筋注を開始した。尿中の *Pseudomonas* は陰性となり、尿所見も改善したが、1週間後から食欲不振とともに血清 transaminase が上昇し始めたので、10日間、60g をもつて SB-PC 治療を中止した。中止後3日目に transaminase は GOT 70 単位、GPT 91 単位と最高を示したが、のち下降して約2カ月後には使用前の値に復した。SB-PC 3g の最終筋注後に経時的に血中濃度を測定した。筋注3時間後には 220 mcg/ml の高値を示したが、片対数グラフ上をほぼ直線的に下降し、37時間後には 0.7 mcg/ml となり、半減期は 4.01 時間であつた。

SB-PC 中止5日後から尿中白血球は多数となり、*Pseudomonas* が再出現し、GM 療法に変更した。GM 40 mg を初めの10日間は連日、次いで隔日に筋注した。筋注開始前における中間尿定量培養で *Pseudomonas* が 10^5 /ml 以上、尿沈渣で白血球が1視野あたり多~無数みられたのが、GM 筋注開始後まもなく *Pseudomonas* は持続的に陰性となり、尿沈渣も正常化したので、GM 療法開始3カ月後から外来治療に切り換え、計6カ月間の治療を行ない、GM 総使用量は 3,840 mg に達した。

Table 3 Laboratory findings

urine culture : *Ps. aeruginosa* 10^5 /ml
 urinalysis: protein (卄), sugar (-), urobilinogen (±), sediment... 1~2 red blood cells, innumerable white blood cells and 0~1 epithelial cells per high-power field
 urinary protein : 3.7 g/day
 renal function : BUN 32 mg/dl, PSP 3.5%/15 min. 22.7%/120 min.
 GFR 13.5 ml/min. RPF 59.1 ml/min. urinary concentration test 1.013, urinary output 1500~2000 ml/day
 blood analysis : RBC 350×10^4 , Hb 63%, WBC 4600, 6% eosinophils, 44% neutrophils (3% stab, 41% segmented), 39% lymphocytes, 11% monocytes
 ESR : 40 mm in 1 hour, 94 mm in 2 hours
 blood chemistry test : TP 6.6 g/dl, serum electrophoresis... Alb. 58.6%, α_1 -Glob. 5.0%, α_2 -8.0%, β -10.7%, γ -17.7%, serum electrolytes values... Na 139 mEq/l, K 4.7 mEq/l, Cl 112 mEq/l, Ca 4.2 mEq/l, inorganic P 4.2 mg/dl. T. Chol. 185 mg/dl, Al-P 7.0 u, GOT 11 u, GPT 10 u. Serum Fe 89 μ g/dl, serum Cu 103 μ g/dl.
 serologic test : WASSERMANN reaction (-), CRP (-)
 ECG, Chest XP and audiometry : normal

Fig. 1 Course of GM therapy



GM 使用中, ならびにその後も BUN が上昇することはなく, 肝機能障害や第 8 脳神経異常などの副作用もなかった。治療終了後約 1 年半経過した現在でも尿中に *Pseudomonas* の再排菌は認められない。

本症例は腎機能が低下していたので, GM の蓄積による副作用に注意し, GM 40 mg 筋注の第 1 日目に血中および尿中濃度の 1 日変動を調べた。血中濃度の最高値は 2.15 mcg/ml, 最低値は 0.46 mcg/ml, 尿中濃度は最高約 20 mcg/ml, 最低約 3 mcg/ml で, ディスク法で GM に (卄) の感受性を有する *Pseudomonas* の発育を阻止するに十分な濃度と考えられた (Fig. 2)。経日

的に測定した GM 連日筋注時の注射 1 時間後の血中濃度は 1.45~2.1 mcg/ml, 注射直前の濃度は 0.45~0.7 mcg/ml で蓄積傾向はなく, 蓄尿した 1 日尿中の平均濃度は 15.5~22.0 mcg/ml で尿中回収率は 60~88% であった。隔日筋注時に於いても, 血中最高濃度は 2.3 mcg/ml, 最低濃度は 0.17 mcg/ml で, 1 日尿中の平均濃度は注射日で 22.0~22.5 mcg/ml, 注射休日で 4.0 mcg/ml で尿中回収率はほぼ 100% であった (Fig. 3, Table 4)。

なお, SB-PC と GM の体液内濃度は *B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層カップ法により測定し, 血中

Fig. 2 Serum levels and urinary concentrations of GM on the first day of GM therapy

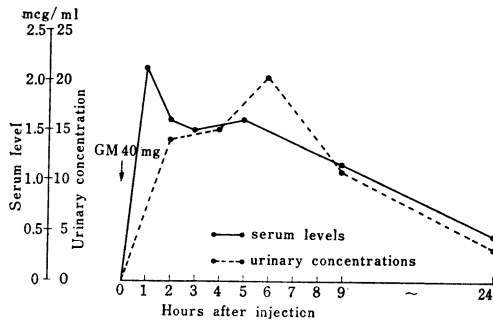
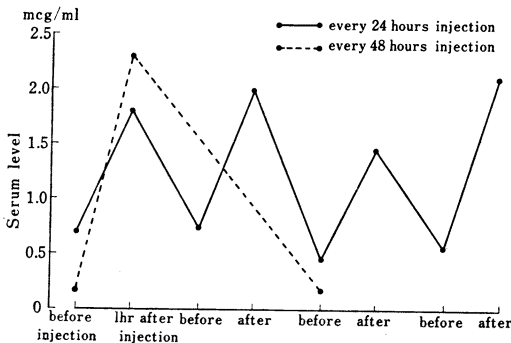


Fig. 3 Serum GM levels one hour after 40 mg injection and before the next injection



濃度測定時の標準曲線は血清稀釈液により作成した。

III. 考 察

尿路感染症の発生には種々の要因があげられているが²⁾, カテーテル操作もその一つで³⁻⁸⁾, 留置カテーテル³⁾や反復したカテーテル操作だけでなく, ただ1回のカテーテル操作でも感染の危険性がある^{4,5)}。また, カテーテル操作により, 多くは *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterococcus* の感染が起り⁶⁾, 治療は比較的長期を要する⁹⁾。

本症例はおそらく昭和 24 年頃に, 反復したカテーテ

ル尿採取や膀胱鏡検査時に上行性尿路感染から腎盂腎炎となり, PC, SM, Sulfa 剤を主とした当初の短期間の断続的な治療と上記操作により, 医原性の菌交代症として *Pseudomonas* 感染が起り, 潜行性, 慢性の経過をたどり, 昭和 39 年に至つて *Pseudomonas* 性慢性腎盂腎炎が表面化し, その後の治療でも *Pseudomonas* を根絶できず, 再燃がくり返され, それと併行して腎機能障害が進行したものと思われる。

細菌感染症治療時の抗生剤の選択に際してはいくつかの考慮すべき事項がある。すなわち, 1) 病原菌に対する感受性, 2) 病巣内濃度 (臓器内濃度または体液内濃度), 3) 副作用, などである。

GM は *Pseudomonas*, *Proteus* に対して抗菌性をもち, 欧米の報告では *Pseudomonas* の 75~90% の株は 4 mcg/ml 以下の濃度で発育を阻止され¹⁰⁻¹²⁾, 本邦の報告では *Pseudomonas* の大部分が 3.2 mcg/ml 以下^{13,14)}, あるいは 6.3 mcg/ml 以下¹⁵⁾で阻止されている。

GM の血中濃度および尿中排泄は副作用の発現とも関連して重要な要因である。腎機能正常者では GM は筋注後 30 分から 1 時間で最高血中濃度に達し, 40 mg の場合で平均 5~6 mcg/ml, 80 mg の場合で 9.8~11 mcg/ml を示し, 数時間で 1 mcg/ml 以下となり^{13,15,16)}, 3.2 mg/kg の大量筋注時の最高値は 14~16 mcg/ml を示し, 12 時間で 1 mcg/ml 以下となつた¹⁷⁾。血中蓄積は 37.5 mg または 75 mg を 8 時間毎に 8~14 日間筋注した時にはまずないといわれている¹⁸⁾。尿中排泄は 40 mg, 80 mg 筋注時とも 24 時間回収率が 80~90% で, ほとんど腎から活性のまま排泄される¹⁶⁾。24 時間尿の平均濃度は 1 日 1.2~1.5 mg/kg 筋注時に 30~62 mcg/ml¹²⁾, 1 日 90~180 mg 筋注時に 13.2~62 mcg/ml であつた¹⁰⁾。副作用を防止するためには GM 血中濃度が 10 mcg/ml 以上にならないことが望ましいといわれている。

たはう, 本症例のように腎機能が低下した患者では血中蓄積が生じ易く, 従がつて, 副作用が発現し易くなるので, 腎機能に応じて使用量や使用間隔を調節することが必要となる。GINGELL ら^{19,20)}は成人患者について検討した結果, 体重や腎機能障害の有無によらず初回量を 80 mg (ただし, 体重 60 kg 以下の場合には 60 mg) とし, その後は腎機能に応じて間隔を延長した使用法を表示している。彼らの使用法によれば, 本症例は 48 時間ごとの 80 mg 筋注に該当する。MCHENRY ら²¹⁾によれば, 腎機能正常患者に GM 1 mg/kg

Table 4 The average urinary concentrations of GM and the recovery in the urine

administration of 40 mg GM	date	Average urinary concentrations	Recovery in urine
every 24 hours	Feb. 6	15.5 mcg/ml	27.1 mg
	7	22.0	35.2
	8	16.0	24.8
every 48 hours	Mar. 15	22.5	35.5
	16	4.0	10.5
	17	22.0	32.0

を半減期である3時間ごとに、また、内因性クレアチニンクリアランス (Ccr.) が 6 ml/min. の腎機能高度障害患者に同量を 40 時間ごとに反復筋注した場合にも最高血中濃度は安全な血中濃度の限界である 10 mcg/ml を越えず、次回注射前には 5 mcg/ml に維持されるといふ。CHAN ら²²⁾によれば、腎機能正常な重症感染症患者に対して 3 mcg/ml と 8 mcg/ml の間に血中濃度を維持する安全な使用法は 8 時間ごとの 1.7 mg/kg 筋注であり、GM の体内からの消失は Ccr. と相関するので、腎機能障害例には Ccr. を指標として使用法を調節することを勧めている。CHAN らは Ccr. と使用量の nomogram を作製しているが、それに従うと本症例の GM 使用法は 8 時間ごとの 0.33 mg/kg (22 mg) 筋注である。

GM 療法に伴う副作用を文献からみると、本邦より欧米のほうが一般に 1 日使用量や総量が多く、それに併行して副作用も多くみられている。GM による腎傷害は乏尿となつた 1 例²³⁾を除けば一般に軽度で、尿滲透圧低下や BUN 上昇、蛋白尿はいずれも軽く、使用中止により消失する一過性のもの^{10,11,13,16,18,23)}である。第 8 脳神経障害、ことに前庭機能障害は最も重篤な副作用と考えられ、本邦では軽症例だけであつたが^{13,15)}、欧米ではかなりの重症例がみられた^{10,11,23)}。その他の副作用として肝傷害^{18,24)}や発疹¹⁸⁾の報告がある。

本症例では高度の腎機能障害があつたが、尿量がよく保持されており、実測した GM 尿中濃度も約 20 mcg/ml で起炎菌の MIC を少なくとも 5 倍くらい上回つていると考えられたので、外国の諸学者の勧めている使用量の 1/2 以下である 40mg 隔日使用法を行ない、起炎菌である *Pseudomonas* を根絶し、副作用を認めなかつた。難治の慢性腎盂腎炎は長期間治療が原則で、本症例では、昭和 45 年の 1 カ月半の TC, DOTC 療法は治療終了後まもなく再燃し、この程度の期間では不十分と考えられたこと、また、腎不全が代償期の限界にあり、今回起炎菌の根絶に失敗すれば人工透析を要する状態に陥るので、絶対に再燃を避ける必要があつたことから治療開始時には 100 日間程度を目標とした。その後、GM による副作用が全く認められず、かつ、緑膿菌感染で腎機能が高度に障害されており、他の尿路消毒剤などに切り換えられないために効果の確実を期して 6 カ月間に延長した。しかしながら、当初の予定どおりに治療を終了していても同等の効果収めた可能性は大きいと考えられる。

我が国では GM の副作用を恐れるあまり、使用量、期間が諸外国に比して少なく、本剤の特長を充分発揮し得ないうらみがあるが、腎機能障害例においても GM

の血中、尿中濃度を測定しながら尿所見、BUN、前庭機能、聴力、肝機能などに注意して慎重に使用すれば長期使用が可能であることを実証した。

IV. む す び

腎機能低下を伴つた難治性緑膿菌慢性腎盂腎炎患者に対して GM の間歇的長期間療法を行ない、副作用の発現なく菌の根絶に成功した 1 症例を報告した。合わせて、腎機能低下者に於ける GM の使用法を中心に文献的考察をした。

本症例は第 18 回日本化学療法学会東日本支部総会に於いて発表した。

文 献

- 1) 山作房之輔, 武田 元, 薄田芳丸, 庭山昌俊, 川島士郎, 木下康民, 関根 理, 貝沼知男: Sulfbenzylpenicillin の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 19(8): 936~942, 1971
- 2) JACKSON, G. G. & H. G. GRIEBLE: Pathogenesis of renal infection. A. M. A. Arch. Intern. Med. 100: 692~700, 1957
- 3) KASS, E. H. & L. J. SCHNEIDERMAN: Entry of bacteria into the urinary tracts of patients with indwelling catheters. New Engl. J. Med. 256(12): 556~557, 1957
- 4) HUNT, C. F. & R. P. HADLEY: Incidence of postpartum bacteriuria in term vaginal deliveries. Am. J. Obst. & Gynec. 96(1): 14~20, 1966
- 5) TURCK, M.; B. GOFFE & R. G. PETERSDORF: The urethral catheter and urinary tract infection. J. Urol. 88(6): 834~837, 1962
- 6) BEESON, P. B.: The case against the catheter. Am. J. Med. 24(1): 1~3, 1958
- 7) KAITZ, A. L. & E. J. WILLIAMS: Bacteriuria and urinary tract infections in hospitalized patients. New Engl. J. Med. 262(9): 425~430, 1960
- 8) NOURSE, M. H.: Management of the patient who fails to void after operation. J. A. M. A. 171(13): 1778~1779, 1959
- 9) TURCK, M.; K. N. ANDERSON & R. G. PETERSDORF: Relapse and reinfection in chronic bacteriuria. New Engl. J. Med. 274(2): 70~73, 1966
- 10) BULGER, R. J.; S. SIDELL & W. M. M. KIRBY: Laboratory and clinical studies of gentamicin. Ann. Intern. Med. 59(5): 593~604, 1963
- 11) JAO, R. L. & G. G. JACKSON: Gentamicin sulfate, new antibiotic against gram-negative bacilli. J. A. M. A. 189(11): 817~822, 1969
- 12) SWEEDLER, D. R.; C. F. GRAVENKAMPER, R. J. BULGER, J. L. BRODIE & W. M. M. KIRBY: Laboratory and clinical studies of gentamicin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 157~160, 1963
- 13) 清水喜八郎, 島田 馨, 奥村有史: Gentamicin

- の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 15(4) : 282~287, 1967
- 14) 中村 隆, 松本慶蔵, 横山紘一: Gentamicin の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 15(4) : 298~303, 1967
- 15) 真下啓明, 加藤康道, 斉藤 玲, 富沢磨須美, 千秋 肇, 古川 博, 小島愛司, 田中一志: Gentamicin の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 15(4) : 293~297, 1967
- 16) 上田 泰, 中村 昇, 松本文夫, 田所博之, 斉藤 篤, 山根正夫, 野田一雄, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 古屋千鶴子, 中村喜典: Gentamicin の吸収, 排泄およびその腎毒性にかんする研究。Chemotherapy 15(4) : 275~281, 1967
- 17) BLACK, J.; B. CALESNICK, D. WILLIAMS & M. J. WEINSTEIN: Pharmacology of gentamicin, a new broadspectrum antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemoth. 138~147, 1963
- 18) KLEIN, J. O.; T. C. EICKHOFF & M. FINLAND: Gentamicin: activity *in vitro* and observations in 26 patients. Am. J. Med. Sci. 248: 528~543, 1964
- 19) GINGELL, J. C. & P. M. WATERWORTH: Dose of gentamicin in patients with normal renal function and renal impairment. Brit. Med. J. 2: 19~22, 1968
- 20) GINGELL, J. C.; G. D. CHISHOLM, J. S. CALNAN & P. M. WATERWORTH: The dose, distribution, and excretion of gentamicin with special reference to renal failure. J. Inf. Dis. 119(4~5): 296~401, 1969
- 21) MCHENRY, M. C.; T. L. GAVAN, R. W. GIFFORD, N. A. GEURKINK, R. A. VAN OMMEN, M. A. TOWN & J. G. WAGNER: Gentamicin dosages for renal insufficiency, adjustments based on endogenous creatinine clearance and serum creatinine concentration. Ann. Intern. Med. 74(2): 192~197, 1971
- 22) CHAN, R. A.; E. J. BENNER & P. D. HOEPRICH: Gentamicin therapy in renal failure: A nomogram for dosage. Ann. Intern. Med. 76(5): 773~778, 1972
- 23) BRAYTON, R. G. & D. B. LOURIA: Gentamicin in gram negative urinary and pulmonary infections. Arch. Intern. Med. 114: 205~211, 1964
- 24) 中川圭一, 庄司文久, 小泉忠弘: 内科領域における Gentamicin の使用経験。Chemotherapy 15(4) : 288~292, 1967

A LONG TERM INTERMITTENT GENTAMICIN THERAPY IN A PATIENT WITH FREQUENTLY RELAPSING PYELONEPHRITIS DUE TO *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

FUSANOSUKE YAMASAKU, SHIRO KAWASHIMA, HAJIMU TAKEDA
and YASUTAMI KINOSHITA

The Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

A 6-month course of intermittent gentamicin therapy resulted in eradication of bacteriuria in a patient with frequently relapsing pyelonephritis due to *Pseudomonas aeruginosa* in 22 years.

The causative organism isolated was not susceptible to chemotherapeutic agents except gentamicin and colistin. In spite of his severely impaired renal function, gentamicin was given intramuscularly at a dose of 40 mg every 24 hours for first 10 days, and then the administration interval was prolonged to every 48 hours based on serum level and urinary concentration of gentamicin. The total dose of gentamicin amounted to 3,840 mg without any side effects during this course. Bacteriuria was completely eradicated and no relapse occurred at least in 18 months after the treatment.

It was proved that even in the patient with severe renal impairment, a long term gentamicin therapy was possible when dosage modification was carefully monitored by serial determination of serum level and urinary concentration of gentamicin with scrupulous attention to side effects.