

難治性尿路感染症に対する DKB の使用経験

宮川 征男・三浦 邦夫・熊谷 郁太郎
 桑原 正明・高橋 寿・加藤 哲郎
 秋田大学医学部泌尿器科教室

はじめに

泌尿器系手術後あるいは長期に留置カテーテルを施す患者では尿路感染の有無が予後に大きな影響をおよぼすものであり、泌尿器科医は尿路の器質的障害の除去を図るとともに当該起炎菌に有効な薬剤の選択に細心の注意を払わざるを得ない。しかしながら、各種抗生物質に対する耐性菌の出現により、これら尿路感染症の治療には甚だ困難を伴うことが少なくない。

この度、明治製菓 K.K. において開発された、Kanamycin B の誘導体である 3',4'-Dideoxykanamycin B (以下 DKB と略す) がとくに泌尿器系感染症にしばしばみられる緑膿菌および各種耐性菌に極めて有効なことが見出された¹⁾²⁾。

今回我々は各種難治性尿路感染症に DKB を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

対象および方法

対象とした 10 名は Table 1 に示したように、い

れも術後あるいは何らかの基礎疾患を有す難治性の尿路感染症(腎盂炎)であり、DKB 投与以前に既に各種化学療法が奏効しなかつた症例である。各例とも DKB 1回 50mg 1日2回連続5日間の筋注を行なつた。なお、本剤は1アンプル中 DKB 50mg/ml 1ml を含有する注射剤である。

DKB 投与開始直前および投与終了後の2回にわたつて ①検尿および尿培養 ②末梢血(赤血球, 白血球, Ht, Hb, 白血球像) ③血清電解質(Na, K, Ca, Cl, P) ④血清尿素窒素(BUN)クレアチニン(Cr) ⑤肝機能検査(黄疸指数, TTT, ZNT, CCLF, GOT, GPT, アルカリリン酸酵素, LDH)以上の5項目の検査を行なつた。さらに毎日の診察により注射痛あるいは聴力障害等の副作用の有無を観察した。

結 果

Table 2 のように、各症例毎に投与前後の尿中細菌尿所見、末梢血(とくに白血球増多および核左方移動の有

Table 1 Cases before DKB treatment

Case No.	Sex	Age	Disease	Course before treatment
I	m.	55	Acute pyelocystitis	The disease was complicated by indwelling catheterization following partial cystectomy. The use of ABPC (2g/day) failed to improve symptoms and findings or to control fever.
II	f.	41	Acute pyelocystitis	The disease was complicated after ureterolithotomy. Treatment with ABPC or CER failed to control pyuria.
III	m.	24	Chronic pyelocystitis	Complicated after nephrolithotomy. Despite the use of CBPC or CER, pyuria persisted with occasional pyrexia.
IV	f.	54	Acute pyelitis	Complicated with ureter stone. Pyuria did not respond favorably by NA, TC or CL.
V	f.	51	① Necrosis of renal papilla ② Diabetes mellitus	Received CP, GM, KDM, CBPC or ABPC since a year without response of pyuria.
VI	m.	59	Chronic pyelonephritis	Repeated pyrexia and pyuria after ileol conduit. Bacteriuria persisted despite of the use of ABPC, CBPC or NA.
VII	m.	72	Chronic pyelonephritis	Repeated pyrexia and pyuria after ileol conduit. Bacteriuria persisted by the use of GM or CER.
VIII	m.	70	Acute pyelitis	Attacked by a high fever with bacteriuria after ileol conduit.
K	m.	69	Chronic pyelonephritis	Repeated pyrexia with pyuria after ileal conduit. The use of GM, CER, CBPC or GM failed to eliminate organisms in urine.
X	f.	54	Acute pyelitis	Pyrexia and pyuria 10 days after ileol conduit.

Table 2 Cases after DKB treatment

Case No.	Causative* organism	Bacteriuria* after treatment	Urine findings: WBC in** (magnified × 400)		Peripheral blood picture		General condition fever****	Side effects	Effectiveness
			Before → After	Before → After	Leukocytosis*** Before → After	Nuclear shift**** to left Before → After			
I	<i>Proteus</i> (##)	<i>Proteus</i> (##)	## → +	## → ±	## → ±	## → ±	○	—	Effective
II	<i>Proteus</i> (##)	<i>Proteus</i> (+)	+ → —	+ → —	+ → —	— → —	△	Drug eruption	Effective
III	<i>Proteus</i> (##)	<i>Proteus</i> (##)	## → ##	— → —	— → —	— → —	△	—	Ineffective
IV	<i>E. coli</i> (##)	(—)	## → —	— → —	— → —	— → —	△	—	Markedly effective
V	<i>E. coli</i> (##)	<i>E. coli</i> (+)	## → ##	— → —	— → —	— → —	△	—	Ineffective
VI	<i>Proteus</i> (##)	<i>Proteus</i> (##)	## → —	— → —	— → —	— → —	△	Drug eruption	Effective
VII	<i>Proteus</i> (##)	<i>Proteus</i> (##)	## → —	— → —	— → —	— → —	○	—	Effective
VIII	<i>E. aerogenes</i> (##)	<i>Proteus</i> (##)	+ → —	## → ±	## → ±	## → +	○	—	Effective
IX	<i>Proteus</i> (##)	<i>Proteus</i> (##)	## → +	— → —	— → —	— → —	△	—	Effective
X	<i>Proteus</i> (##)	<i>Proteus</i> (##)	+ → —	± → —	± → —	## → —	○	—	Effective

* Bacterial count in urine (/ml)
 >10⁷##
 10⁶~10⁷.....##
 15⁵~10⁶.....+
 10⁴~10⁵.....±
 <10⁴—

** WBC in urine sediment (count per field × 400)
 0~2.....—
 2~5.....±
 5~20.....+
 20~40.....##
 Numerous.....##

*** Leukocytosis (/mm³)
 <8000—
 8000~9000.....±
 9000~12000.....+
 12000~15000.....##
 >15000##

**** Nuclear shift to left
 Rate (%) of immature neutrophils in leukocytic picture in cases of leukocytosis (%)
 <5—
 5~10.....±
 10~15.....+
 15~20.....##
 >20##

***** Fever
 In cases of pyrexia (>37.5°C) before treatment:
 Subsided during treatment.....○
 Not subsided during treat.....●
 In cases of no pyrexia before treatment:
 No pyrexia during treatment.....△
 Developed during treat.▲

無) および全身症状 (とくに発熱の状態) を比較して、次の3段階で効果判定を行なった。

著効: 投与後に尿中細菌が消失あるいは著減し尿所見も改善, さらに血液所見その他全身症状の改善したもの。

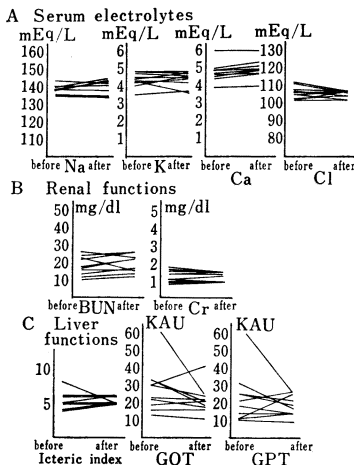
有効: 尿中細菌の改善は認められないが尿所見の改善を認めその他血液所見および全身症状に改善を認めたもの。

無効: 尿中細菌, 尿所見ともに改善の認められなかったもの。

10例の起炎菌は *Proteus* 7例, *E. coli* 2例および *E. aerogenes* 1例 (投与後には *Proteus* が出現) であったが, 結果は Table 2 のように, 著効1例, 有効7例および無効2例であった。

血清電解質, 腎機能および肝機能への影響: 以上についてDKBの投与前後の値を比較してみたが, Fig. 1のように血清電解質への影響 (Na 10mEq/L, K 1.0mEq/L, Ca 1.0mEq/L, Cl 10mEq/L 以上の変動), 腎機能への影響 (BUN 1.0mg/dl, Cr 1.0mg/dl 以上の変動) および肝機能への影響 (黄疸指数 2, GOT および GPT 10 KAU 以上の増加) は見られなかった。

Fig. 1 Effects on serum electrolytes, and renal and liver functions



副作用および注射痛

2例では投与開始2日目に痒疹を伴う軽度の発疹の出現をみたが抗ヒスタミン剤の投与により自覚症状は1日以内に消失し痒疹も増悪することなく投与を続行できた。また聴力障害および注射痛を訴えた例は1例もなかった。

考 按

Proteus 群を起炎菌とする7例では有効6例, 無効1例であり著効例は1例もなかった。無効例(症例Ⅲ)は尿

の通過障害が充分考えられる例で患側尿へのDKBの排泄が低下していたと考えられる。有効例とした(症例I, II, V, VI, VII, X, X) 6例では全例尿所見は改善されたにも拘わらず, 尿中細菌は陰性化しなかつたのである。とくに症例I, VIII, Xでは投与2日目には発熱も改善され, また症例I, II, Xでは投与後には白血球増多および核左方移動も改善されたにもかかわらず尿中細菌は消失をみなかつた。これは *Proteus* 群に起因する尿路感染症に対してDKB 50mg 1日2回5日間の投与では静菌効果はあつても殺菌効果をあげるには充分ではないことを推測させた³⁾。 *E. coli* を起炎菌とする2例では, 著効1例(症例IV), 無効1例(症例V)であったが, 後者は糖尿病を伴つた腎乳頭壊死の例であった。この症例は腎機能もPSP試験で15分値4%, 120分値35%と低下しており約6カ月間Table 1のように種々抗生剤によつても効果の認められなかつた例であり, DKBの *E. coli* への感受性がなかつたとはただちには言い切れない。逆に前者の尿管結石に伴つた腎盂炎の例では著効をみたことにより, *E. coli* に起因する尿路感染症ではDKB 50mg 1日2回5日間の投与で十分な効果をあげ得ると考えられる。 *E. aerogenes* を起炎菌とする症例VIIIでは投与後に *Proteus* を認め, 菌交代現象を起したが, 臨床的には, 投与2日目に下熱し投与後には局所見, 白血球増多および核左方移動も著明に改善されたことにより, 有効例とみなした。

安全性という点に関しては, 我々の用いた投与量では臨床的に血清電解質, 腎機能, 肝機能および第VIII脳神経への影響は皆無といつて良いと思う⁴⁾。しかし2例に於いて投与2日目にDKBによると思われた薬疹の出現をみたことは, 今後充分に検討されねばならないと思う。注射の際に疼痛を苦にした例はなく, この点への憂慮は不要であると思われる。

結 語

難治性の尿路感染症10例にDKB 1回50mg 1日2回連続5日間筋注を行ない, 投与前後の尿培養, 尿所見, 末梢血液像, 血清電解質, 腎機能(BUN, Cr) および肝機能を比較検討し, さらに投与中の全身症状の変化から, 以下の結果を得た。

- 1) *E. coli* および *E. aerogenes* による尿路感染症例には十分な効果が得られた。
- 2) *Proteus* 群による尿路感染症例では今回の投与量で静菌効果は充分得られるが殺菌効果は得られなかつた。
- 3) 血清電解質, 腎機能, 肝機能および第VIII神経への影響は認められなかつた。
- 4) 2例(20%)において投与2日目に, 薬疹の出現

をみた。

- 5) 注射に伴なり疼痛を考慮せずを使用することができた。
- 6) 投与量および投与期間について改良を加えれば、さらに治療効果が高められる薬剤であると推測される。

参 考 文 献

- 1) UMEZAWA, H. *et al.* : 3', 4'-Dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant *Esheri-*

chia coli and *Pseudomonas aeruginosa*. J. Antibiotics 24. 485, 1971

- 2) 大井好忠, 他: 尿路感染症における Dideoxykanamycin の効果ならびに基礎的検討。西日本泌尿器科 35: 720~724, 1973.
- 3) 三木文雄: 3', 4'-Dideoxykanamycin B の吸収, 排泄: 第 19 回日本化学療法学会東日本支部総会 1972.
- 4) 平田耕造, 他: DKB の腎毒性, 第 19 回日本化学療法学会東日本支部総会 1972.

CLINICAL EXPERIENCE WITH DKB IN THE PERSISTENT URINARY TRACT INFECTION

IKUO MIYAGAWA, KUNIO MIURA, IKUTARO KUMAGAI,
MASAAKI KUWABARA, HISASHI TAKAHASHI and TETSURO KATO
Department of Urology, Akita University School of Medicine

Ten cases of persistent urinary tract infection were treated with a new antibiotic, 3', 4'-dideoxykanamycin B (DKB). In each case, 50 mg of DKB were injected intramuscularly twice a day for 5 days.

The results are summarized as follows: remarkably effective in 1 case, effective in 7 cases and ineffective in 2 cases.

No side effects were observed except 2 cases in which a slight rash was noticed.