

泌尿器科領域における 3', 4'-Dideoxykanamycin B の臨床的検討

磯貝和俊・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

緒言

3', 4'-Dideoxykanamycin B (以下 DKB と略す) は梅沢浜夫博士らにより明らかにされた KM 耐性菌の耐性機構に基づいて新しく開発されたもので, *in vitro* ではグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に対しすぐれた抗菌力を示す。特に緑膿菌に対する抗菌力は GM に比し同等か, ややまさっており, 難治性緑膿菌感染症の治療薬剤として注目される¹⁻³⁾。

最近, 当教室においても DKB の臨床治験を行なったので, その成績について報告する。

臨床成績

I 対象

尿路感染症は 25 例で, そのうち急性尿路感染症 9 例 (膀胱炎 6 例, 腎盂腎炎 3 例), 慢性尿路感染症 16 例

Table 1. Cases treated by DKB

Acute urinary tract infection	9 cases
Chronic urinary tract infection	16 cases
Postoperative prophylactic use	14 cases
Total	39 cases

(膀胱炎 14 例, 腎盂腎炎 2 例), 術後感染予防を目的としたもの 14 例, 合計 39 例であつた (Table 1)。

II 尿路感染症について

1. 臨床効果判定基準は, 自覚症状および尿所見 (膿尿および細菌培養所見) により, そのいずれもが全く正常化したものを著効, そのいずれかに著明な改善がみられたものを有効, いずれも変化のみられなかつたものを無効と判定した。なお, 慢性尿路感染症では主に尿所見, なかでも尿細菌培養所見を重視して判定を行なった (Table 2)。

2. 急性尿路感染症例の成績は Table 3 のとおりで, 膿尿, 分離菌種, 菌数, 最小発育阻止濃度, 投与方法,

Table 2. Criteria for judging the effect of DKB treatment

Markedly effective	Normalization of urinary findings and complete abatement of symptoms
Effective	Definite improvement of urinary findings and symptoms
Ineffective	No change in urinary findings and symptoms

Table 3. Results of acute urinary tract infections

No.	Age, Sex	Diagnosis	Pyuria		Isolated organism, number, MIC		Dosage (Daily dose × days)	Results	
			Before	After	Before	After		Day	Effectiveness
1	27 f	Cystitis Neurogenic bladder	+	-	<i>Klebsiella</i> >10 ⁷ 3.12	Negative	50 mg × 3	2	Markedly effective
2	33 f	Cystitis	0~3	-	<i>E. coli</i> 10 × 10 ⁵ 3.12	Negative	100 mg × 3	3	Markedly effective
3	46 f	Cystitis	+	-	<i>Bacilli</i> (+) microscopic	Microscopic (-)	100 mg × 3	4	Markedly effective
4	71 m	Cystitis Prostatic stone	+	1~2	<i>Klebsiella</i> 66 × 10 ⁸ 3.12	Negative	50 mg × 3	7	Markedly effective
5	23 f	Cystitis	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁷ 3.12	<i>E. coli</i> >10 ⁷	100 mg × 5	3	Ineffective
6	67 m	Cystitis Prostatic tumor	++	7~8	<i>E. coli</i> >10 ⁷ 3.12	Negative	100 mg × 4 (100 mg × 2) × 1	5	Effective
7	31 f	Pyelonephritis VUR	+	-	<i>E. coli</i> >10 ⁷ 12.5	Negative	(50 mg × 2) × 3 50 mg × 2	3	Markedly effective
8	46 f	Pyelonephritis Bladder tumor	###	1~2	<i>P. aeruginosa</i> 2 × 10 ⁸ 3.12	Negative	50 mg × 5	6	Effective
9	39	Pyelonephritis Ureteral stone	###	+	<i>E. coli</i> 3.12	Negative	(100 mg × 2) × 5	6	Effective

および効果判定についてまとめた。症例5は急性単純性膀胱炎で DKB 100 mg 1 回筋注による効果をみたが無効に終わった症例で、分離菌が感受性 *E. coli* であることから投与方法に問題があったとも考えられた。他の8例はすべて有効であった (Table 3)。

3. 慢性尿路感染症 16 例の成績は Table 4 のとおりで、うち 15 例が複雑性尿路感染症であった。菌の陰性化および著明な減少を認めた No.1~7 までを有効と判定、他の 9 例は無効であった。無効 9 例のうち No. 8, 10, 11, 15 が混合感染で、No.10 の *Klebsiella* および

No.11 の *Enterobacter* は消失したが、いずれも *S. faecalis* が存続しており、無効と判定した。No.13 は投与日数が1日だけなので、その効果は不明とするのが妥当かも知れないが、分離菌種、MIC 等からみて判定日1日で無効とした (Table 4)。

4. 臨床効果：急性尿路感染症では単純性膀胱炎3例中著効2例、無効1例、複雑性膀胱炎3例中著効2例、有効1例、複雑性腎盂腎炎3例中著効1例、有効2例で総数9例中著効5例、有効3例、無効1例であった。

慢性尿路感染症では単純性膀胱炎1例中無効1例、複

Table 4. Results of chronic urinary tract infection

No.	Age, Sex	Diagnosis	Pyuria		Isolated organism, number, MIC		Dosage (Daily dose × days)	Results	
			Before	After	Before	After		Day	Effectiveness
1	72 m	Cystitis Bladder stone	+	-	<i>P. aeruginosa</i> 2×10 ⁶ 3.12	Negative	(50 mg×2)×3	7	Markedly effective
2	71 m	Cystitis Bladder tumor	+++	+	<i>P. mirabilis</i> >10 ⁷ 1.56	Negative	50 mg×4	3	Effective
3	39 f	Cystitis Bladder stone	+	6~8	<i>S. aureus</i> 33×10 ⁶ 0.39	Negative	(100 mg×2)×3 100 mg×1	4	Effective
4	73 m	Cystitis Bladder tumor	2~3	-	GNR 21×10 ⁶	Negative	50 mg×5	5	Effective
5	36 m	Pyelonephritis Pyeloplasty (postop.)	+	-	<i>Citrobacter</i> >10 ⁷ 12.5	Negative	(50 mg×2)×6	5	Effective
6	26 m	Pyelonephritis Pyeloplasty (postop.)	+	-	<i>S. epidermidis</i> >10 ⁷ 6.25	<i>S. epidermidis</i> 10×10 ⁸ 6.25	(50 mg×2)×5	5	Effective
7	64 m	Cystitis Prostatic tumor	+	+	<i>Klebsiella</i> 33×10 ⁸ 50	Negative	50 mg×5	5	Effective
8	68 m	Cystitis Prostatic tumor	+	1~2	Bacilli(+) microscopic Coccus(+) microscopic	Bacilli(+) microscopic Coccus(+) microscopic	50 mg×5	6	Ineffective
9	64 m	Cystitis Prostatic tumor	+	+	<i>Klebsiella</i> >10 ⁷ 1.56	<i>Klebsiella</i> 39×10 ⁸	100 mg×4	5	Ineffective
10	73 m	Cystitis Prostatectomy (postop.)	5~8	1~2	<i>Klebsiella</i> >10 ⁷ 1.56 <i>S. faecalis</i> <10 ⁸ 25	<i>S. faecalis</i> 1×10 ⁶ 25	100 mg×2	4	Ineffective
11	84 f	Cystitis	1~3	1~3	<i>Enterobacter</i> >10 ⁷ 1.56 <i>S. faecalis</i> <10 ⁸ 25	<i>S. faecalis</i> >10 ⁷ 100	50 mg×4	5	Ineffective
12	56 f	Cystitis Neurogenic bladder	0~2	2~3	<i>S. faecalis</i> 29×10 ⁶ >100	<i>S. faecalis</i> >10 ⁷ >100	100 mg×3	5	Ineffective
13	78 m	Cystitis Prostatectomy (postop.)	+	3~4	<i>S. faecalis</i> 14×10 ⁶ 25	<i>S. faecalis</i> 2×10 ⁶ 25	50 mg×1	1	Ineffective
14	40 m	Cystitis Sigmoido-cysto- plasty (postop.)	0~1	2~3	<i>Klebsiella</i> 72×10 ⁸ 100	<i>Klebsiella</i> 5×10 ⁸ 100	50 mg×4	5	Ineffective
15	80 f	Cystitis Neurogenic bladder	+	+	<i>P. vulgaris</i> >10 ⁷ <i>S. faecalis</i> <10 ⁸	<i>P. vulgaris</i> 26×10 ⁶ <i>S. faecalis</i> <10 ⁸	50 mg×3	3	Ineffective
16	57 m	Cystitis Bladder tumor (postop.)	+	0~1	<i>P. aeruginosa</i> >10 ⁷ 3.12	<i>P. aeruginosa</i> 1×10 ⁶ 6.25	50 mg×5	6	Ineffective

Table 5. Clinical results with DKB

Diagnosis		Markedly effective	Effective	Ineffective	Cases
Acute infections	Simple cystitis	2	0	1	3
	Complicated cystitis	2	1	0	3
	Complicated pyelonephritis	1	2	0	3
	Sub-total	5	3	1	9
Chronic infections	Simple cystitis	0	0	1	1
	Complicated cystitis	1	4	8	13
	Complicated pyelonephritis	0	2	0	2
	Sub-total	1	6	9	16
Total		6	9	10	25
		15			

雑性膀胱炎 13 例中著効 1 例, 有効 4 例, 無効 8 例, 複雑性腎盂腎炎 2 例中有効 2 例で総数 16 例中著効 1 例, 有効 6 例, 無効 9 例であつた。

全尿路感染症 25 例中効果を認めたもの 15 例 (60%), 無効 10 例 (40%) であつた (Table 5)。

III 術後感染予防例について

術後感染予防の目的で使用した 14 例は Table 6 のとおりで, 年齢は 16~63 歳にわたり平均 36 歳, 性別では男 13 例, 女 1 例であつた。

臨床効果をみるために最近施行された同一術式, 同一年代の他種化学療法剤を使用した症例を at random にとりだし, 術後解熱時期について比較した。他種化学療法剤使用症例の年齢は 20~78 歳にわたり平均 39 歳, 性別では男 10 例, 女 4 例であつた。

術後解熱 (体温 37°C 以下) 時期は Table 7 に示すとおりで, 3 日目で判定すると DKB 群は 14 例中 6 例, 他剤群は 14 例中 9 例が解熱した。両群の解熱効果は推計学的には 5% 有意水準で有意差なしと検定された ($P=0.16$)。

Table 6. DKB administration in operative cases

Nephrectomy	1
Nephrolithotomy	1
Pyelolithotomy	5
Ureterolithotomy	2
Pyeloplasty	2
Partial Cystectomy and ureteroneocystostomy	1
Nephro-ureterectomy	1
Suprapubic prostatectomy	1
Total	14 cases

Table 7. Days required for defervescence

Treatment day	1	2	3	4	5	6	7
DKB group	1/14	3/14	6/14	10/14	10/14	11/14	14/14
Other treatment group	2/14	6/14	9/14	12/14	13/14	13/14	13/14

考 按

急性尿路感染症に対する DKB の臨床効果は投与方法に問題のあつた 1 例を除いた 8 例に効果を認めた。無効の 1 例の分離菌は *E. coli*, 10^7 /ml 以上, MIC 3.12 mcg/ml で, 通常の投与方法を行なえば効果が得られたと考えられた。

慢性尿路感染症例は治療に対し種々の不利な条件下, 例えば尿路通過障害, 異物 (カテーテル, 結石等), 他剤化学療法への抵抗, などであるにもかかわらず, 16 例中 7 例 (44%) が有効であつた。種々の合併症を有する慢性尿路感染症の治療効果を他種化学療法剤のそれと比較することは困難ではあるが, 当教室において行なつた SB-PC による複雑性尿路感染症の治療効果 (有効 33%) に比してやや良かった⁴⁾。

投与方法と臨床効果については Table 8 のとおりで,

Table 8. Clinical results classified by DKB dosage

Dosage (daily dose × days)	Markedly effective	Effective	Ineffective	Cases
50 mg × 1	2	4	6 (50%)	12
100 50 × 2	1	2	1) 36%	4) 11
mg 100 × 1	3	1	3)	
100 mg × 2	0	2	0	2
Total	6	9	10	25

1日 50 mg 投与 12 例中有効 6 例 (50%), 1日 100 mg 投与 11 例中有効 7 例 (64%), 1日 200 mg 投与 2 例中有効 2 例 (100%) という成績で、この結果だけでいえば 1日 100 mg 以上の投与が望ましい。厳密に言えば急性症と慢性症に分けて考える事項であるが、症例が少なかつたので同一に取り扱った (Table 8)。

投与前後の分離菌種とその MIC は Table 9 のとおりで、投与前では *E. coli* 5 株, *Klebsiella* 6 株, *S. faecalis* 5 株, *P. aeruginosa* 3 株, その他 *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *S. aureus*, *S. epidermidis* 各 1 株で合計株が分離同定された。

投与後にも分離されたものは、*E. coli* 1 株 (MIC

Table 9. Minimal inhibitory concentrations of DKB against bacterial strains isolated prior to treatment

		○ : Disappeared						● : Persisted					
	株数	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>E. coli</i>	5					○● ○○		○					
<i>Klebsiella</i>	6				○ ●	○ ○				○	●		
<i>Ps. aeruginosa</i>	3					○○ ●							
<i>P. mirabilis</i>	1				○								
<i>Enterobacter</i>	1				○								
<i>Citrobacter</i>	1							○					
<i>S. aureus</i>	1		○										
<i>S. epidermidis</i>	1						○						
<i>St. faecalis</i>	4								●● ●			●	

Table 10. Chemotherapeutics administered until subsidence of postoperative fever

Operation	DKB group	Other treatment groups
1. Nephrectomy	150 mg	CER 2 g, COM 200 10 ⁶ , KM 1 g, CEX 6 g
2. Nephrolithotomy	150 mg, CET 6 g, COM 600 10 ⁶	CET 6 g, COM 600 10 ⁶ , AKM 200 mg
3. Pyelolithotomy	150 mg	AB-PC 6 g, COM 400 10 ⁶ , AKM 400 mg
4. Pyelolithotomy	200 mg, CET 6 g, COM 600 10 ⁶	COM 600 10 ⁶ , AKM 600 mg
5. Pyelolithotomy	150 mg	CET 3 g, COM 400 10 ⁶ , AKM 400 mg, CEX 6 g
6. Pyelolithotomy	150 mg	CER 6 g, COM 200 10 ⁶ , AKM 200 mg
7. Pyelolithotomy	250 mg	AB-PC 10 g, COM 200 10 ⁶ , AKM 200 mg
8. Ureterolithotomy	150 mg	CER 1 g, COM 400 10 ⁶ , AKM 400 mg
9. Ureterolithotomy	150 mg	COM 200 10 ⁶ , AKM 200 mg
10. Pyeloplasty	600 mg	CP 6 g, LCM 3.6 g
11. Pyeloplasty	200 mg	CET 6 g
12. Partial cystectomy Ureteroneocystostomy	150 mg	CER 1 g, AB-PC 1 g, COM 200 10 ⁶ , AKM 200 mg
13. Partial cystectomy Ureteroneocystostomy	150 mg	CB-PC 22 g
14. Suprapubic prostatectomy	200 mg, TP 3.5 g	CER 6 g, COM 200 10 ⁶ , AKM 200 mg
Total dose	DKB : 2.8 g CET : 12 g COM : 1,200 10 ⁶ TP : 3.5 g	CET : 21 g COM : 3,200 10 ⁶ CER : 16.5 g AKM : 2,400 mg CEX : 12 g KM : 2 g AB-PC : 17 g CP : 6 g CB-PC : 22 g LCM : 3.6 g

3.12 mcg/ml) は DKB 100 mg 1 回筋注により効果をみたが無効に終わった女子急性単純性膀胱炎の症例のもの、*Klebsiella* 2 株のうち MIC 1.56 mcg/ml のものは前立腺腫瘍を伴う慢性膀胱炎で残尿 300 ml の症例であった。MIC 50 mcg/ml の 1 株が消失したが、この症例は留置カテーテル中で投与中止後 2 日目に再発し投与前と同じ菌種が分離された。*P. aeruginosa* は 3 株とも MIC は 3.12 mcg/ml で、存続例は 1 日 50 mg, 6 日間に 250 mg 投与したもので投与量が少なかつたためと思われる。*S. faecalis* は全株が存続し、MIC も 25 mcg/ml 以上で慢性症無効 9 例中 4 例を占めているのが目につく。

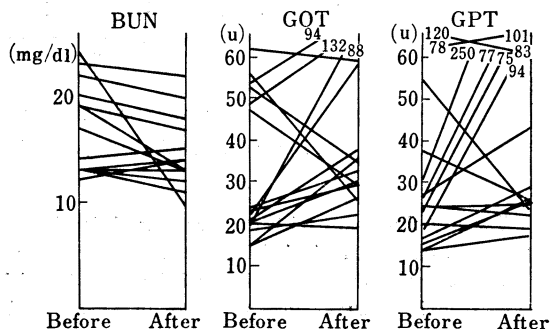
全体としては *Klebsiella* の 1 株を除けば、培養上菌の消失は MIC 12.5 mcg/ml 以下のものでみられ、25 mcg/ml 以上の菌は存続した。すなわち臨床的には無効であった (Table 9)。

術後感染予防を目的とした 14 例の解熱までに使用された化学療法剤の投与量を比較したもので (Table 10), DKB 群は原則として術前 50 mg 筋性、術創 50 mg 注入、術翌日 50~100 mg 筋注の投与方法を行なつた。その後は発熱の有無にかかわらず、できるだけ化学療法を行なわないようにした。他剤群は一定の投与方法を行なわなかつたもので、DKB 群に比してかなり大量の化学療法剤が使用されている。なお、両群ともに明らかな術創感染は認められなかつた。これらのことを考慮すれば、DKB が術後感染予防にもすぐれた臨床効果があつたと考えられる (Table 10)。

副作用では 2, 3 の注射部位の疼痛を除けば食思不振、嘔気、嘔吐、耳鳴等を訴えたものはなく、発疹もみられなかつた。

投与前後の BUN, GOT, GPT の変動は Fig. 1 のとおりで、BUN 値の上昇はみられなかつたが、GOT および GPT 値の上昇したものがみられた。これらの大部分が術後感染予防症例で術後 3~4 日目の測定値で、その後は術前の値にもどっていることから手術の影響によるものと思われる。しかし、慢性肝炎に合併した急性尿路感

Fig. 1 Transition of BUN, GOT, GPT values



染症 No. 6 の 1 例に、DKB 投与後に GOT 値の急上昇がみられ治療の必要があつたことを付記しておく (Fig. 1)。

結 論

1. 急性尿路感染症では 9 例中 8 例に、慢性尿路感染症では 16 例中 7 例に臨床効果を認めた。
2. DKB 1 日 100 mg 以上投与したものに有効例が多くみられた。
3. 尿培養上、菌の消失がみられたのは MIC 12.5 mcg/ml 以下のもので、25 mcg/ml 以上のものは存続するものが多かつた。
4. 術後感染予防に使用した 14 例では満足すべき臨床効果がえられた。
5. 副作用としては 2, 3 の注射部位の疼痛以外は明らかに本剤によるものと断定できるものは認められなかつた。

参 考 文 献

- 1) UMEZAWA, H., UMEZAWA, S., TSUCHIYA, T. & OKAZAKI, Y.: 3', 4'-Dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant *E. coli* and *Ps. aeruginosa*. *J. Antibiotics* 24: 485, 1971
- 2) DKB 検討会要約集 (昭和 47 年 7 月 15 日)
- 3) 第 19 回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム "DKB" (昭和 47 年 11 月 10 日)
- 4) 清水保夫, 西浦常雄: 慢性尿路感染症に対する Sulfobenzylpenicillin の臨床的および実験的検討。 *Chemotherapy* 19: 1030~1036, 1971

CLINICAL STUDIES ON 3',4'-DIDEOXYKANAMYCIN B IN THE FIELD OF UROLOGY

KAZUTOSHI ISOGAI and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

Twenty-five cases with urinary tract infections and 14 cases for prophylaxis of postoperative infections were treated with 3',4'-dideoxykanamycin B at a daily dose between 50 mg and 200 mg.

Of 9 cases with acute urinary infections (cystitis 6 cases, pyelonephritis 3 cases), excellent response was seen in 5 cases, good response in 3 cases and negative response in 1 case. Of the chronic urinary tract infections (cystitis 14 cases, pyelonephritis 2 cases), excellent response was seen in 1 case, good response in 6 cases and negative response in 9 cases. Organisms of MIC of 12.5 mcg/ml or lower disappeared in urine culture after treatment.

Good results were acquired clinically in 14 cases for prophylaxis of postoperative infections.

No adverse side effects were observed except the pain at the site of intramuscular injection.