

尿路感染症に対するDKBの使用経験

江 本 侃 一

浜の町病院泌尿器科

尿路感染症の化学療法については、単純なものと同複雑な要因を有するものの2つに大別されて、その治療効果が検討されてきた。後者の起炎菌は多くの場合、グラム陰性桿菌で薬剤耐性のものが多く、治療を遅延させている。

このグラム陰性桿菌に対して的確な効果を有する薬剤の出現が以前から望まれていた。現在までカナマイシン、ゲンタマイシンなどが主に日常用いられている薬剤であったが、ゲンタマイシンに匹敵するものとして、このたび明治製菓から3',4'-Dideoxy-kanamycin B (DKB)が開発された。

梅沢浜夫博士らはアミノ配糖体抗生物質の耐性機転を明らかにされた。Kanamycin Aに3'位の水酸基がATPにより磷酸エステル化され抗菌能活性を失ない、その結果、耐性菌、抵抗菌が生じることを発表され、これに基づいて3'位の水酸基を磷酸エステル化されない他の基に置換することにより、緑膿菌や耐性菌に有効な誘導体に変換できると考え、梅沢純夫博士らとともに3',4'-Dideoxy-kanamycin B (DKB)が開発された。

本剤はグラム陽性、陰性菌に対する有効性は極めて高いことが認められており、筆者らも本剤を臨床的に応用してその効果を確かめた。

使用 方 法

DKBは硫酸塩において無色ないし白色の無晶形粉末で、無臭、無味または微かに苦味を有する。水・酢酸に溶け、pH 6.8~7.2 (10%水溶液)で、1日1回50mg筋注または1日2回100mgあるいは1日1回100mg筋注した。

注射期間は外来患者は1日50mg1回法で、3日~5日の連続注射で効果を、入院時は1日100mgを朝夕分2筋注して連日7日間を治療してその結果を検討した。

〔治療効果・判定〕

自覚症を参考にしたが、短期間の観察のため尿所見に重きを置いた。

著効……尿中細菌、膿球の消失、一般状態の改善

有効……尿中細菌の消失、尿中膿球はなお存続、一般状態の改善

無効……処置前と変化がないもの

副作用の検討として、GOT, GPT, BUNなどは12例、赤血球、白血球は22例の所見を検討した。

治 療 成 績

対象患者は浜の町病院泌尿器科を訪れた29例と内科を訪れた3例、計32例について検討した。

このうち外来治療は20例、入院治療は12例であった。

I. 単純尿路感染症：22例

1) 急性尿道炎：1例、無効

21歳の男子で、10日前に始めての性交を経験し、2日後に尿道口から膿性分泌物をみる。排尿痛、頻尿は初期にあつたが、間もなく消失した。抗生剤としてクロマイ、ペニシリンの注射を受けたが、膿尿は変化ないので来院。尿道口に発赤はなく、前立腺も異常はない。尿道に沿って圧迫すると黄白色の膿性分泌物を認めた。その他に自覚症などは訴えない。培養、鏡検上、膿球は多数認めるが、細菌は陰性に終わった。培養は3日連続したが、陰性であつた。DKBは1日50mg4日間連注したが、膿尿に変化はなく、5日目からテトラサイクリン投与7日間で治癒した。再発はみない。本症は無菌性尿道炎と考えられるが、その原因は不明であつた。

2) 急性膀胱炎：19例(女子)、著効17例、有効2例

全例外来患者である。1日50mg1回筋注を行なつた。単純尿路感染症の中で最も治癒し易い症例である。治療開始後当日ないし第2日目から症状は緩解し、尿所見の改善は著しい。治療期間は3~4日で、DKBは総量150~200mgで効果を挙げている。このうち再発性膀胱炎は3例が含まれているが、46歳(1)、59歳(2)、24歳(3)の主婦で、1年に3回の同様膀胱炎症状を呈し、起炎菌はいずれも*E. coli*によるものであつた。第1例(46歳)についてO抗体価の測定をみたが、抗体価は陰性を示した。DKBによる治療は治療2日目で著効を示すが、治療終了後1週目に再び*E. coli*による膀胱炎を繰り返し、再度の治療にもよく反応した。その後5日目に再び膀胱炎の発症があり、DKB治療後(3日間、150mg)に引き続いてウイントマイロン1週間の治療で現在まで再発はみていない。本例の起炎菌の感受性試験はよく感受性を示すもので、耐性菌とは考えられなかつた。他の2例も*E. coli*による再発であつたが、第1例と同様著効を得ている。再発性の膀胱炎は婦人にはかなりの頻度(当科では膀胱炎の16%)にみられるが、その原因について、とくに記すものはない。あえて

挙げれば強い下垂腎，尿意頻数の訴えを有しており，これとの因果関係は説明できない。

有効例の2例は，1例は *E. coli*，他の例はブドウ菌によるもので，3~4日の治療期間では膿球がなお存在し，膀胱部異和感を訴えていたもので，10日後には完全に治癒を示した。後療法としてはウロトレックスの内服を使用した。

膀胱炎は短期に治癒反応を示すが，内視鏡的にみると尿所見，自覚症状改善した時でも限局性の粘膜出血斑が残存しており，完全な治癒には治療開始後7~10日の治療，観察が望まれる。

3) 急性腎盂腎炎：2例，著効1，有効1

32歳の主婦，外来時の39~40°Cの発熱で来院，*E. coli*を途中から分離した。

白血球12,000，血沈48~76mmで直ちに入院，翌日から平熱化，尿中から起炎菌の発見は陰性を呈し，尿所見は少量の赤血球，膿球が認められた。DKBは1日100mg朝，夕分筋注を行ない，症状は改善は1日で認められたが，なお3日間行ない，その後7日間の観察を行ない再発はみなかった。GOT, GPTは正常，Urea N.の14mg/dlで，治療前後の変化はなかった。血沈は10日目に20~36mmを示した。

第2例は49歳の主婦で，前記同様の治療であったが，尿中膿球は減少したが，14/F残存して，DKBの治療を7日間(700mg)続けた後に改善した。これは有効例であるが，治療遷延した理由は高度な下垂胃によるものと解釈している。

急性腎盂腎炎2例であるが，本症も急性膀胱炎と同様で化学療法に反応し易く，また入院時に起炎菌が既に消失することが多く，新薬の治験時に治癒傾向にある時が考えられるので，治療効果の判定には注意を要する。

以上，急性単純感染症例22例で95%の極めて優秀な成績を示した。本剤は効果からみてGMに匹敵し得るものであるが，他剤でも急性症には顕著な効果を示すものが多い。また，自然治癒の傾向も強いものであるが，強力な療法により早急に膀胱刺激症状などを除去することも治療の要領であれば，DKBの1発療法も有意義と考える。

II. 慢性・複雑尿路感染症例：10例，著効1例，有効4例，無効5例

1) 8歳の男子，膀胱尿管逆流現象(VUR)を伴う右萎縮性腎盂腎炎：著効1例

3歳頃から年に3回の発熱をみる。時々頻尿を訴える。一般状態は不良。2年前からは発熱期間が数日にわたるようになり，その都度各種抗生剤が用いられた。最近発熱がしきりに繰り返されるので来院。VUR(両側

性)右の萎縮性腎盂腎炎で *E. coli*による感染尿を認めた。尿は絶えず膿球，少量の赤血球を認め，術前処置としてDKBの治療を試みた。

腎機能はPSP15分値22% Urea N. 13mg/dl，白血球7,600，肝機能に異常はなかった。DKBは1日25mg，2日目50mg，3日目75mg，4~7日は再び25mg/日の筋注を試み，合計210mgを投与した。

治療開始後3日目から *E. coli*は消失，発熱もなかった。しかし，尿中膿球は減少はしたが，腎盂炎の所見はみられた。7日間治療後もなお尿所見は改善はなかったが，爾後1ヵ月発熱はなく，VURの除去手術を行ない，良好な結果を得ている。治療後の肝機能，腎PSPなどには異常はなかった。

2) 腎盂・尿管手術後腎盂腎炎：2例，有効1例，無効1例

術後尿管瘻を形成した2例で，発熱，尿濁を認め，*Proteus vulgaris*，*E. coli*による感染症でDKBは1日100mg，10日間1,000mgを用いた。*E. coli*消失は3日目から認め発熱も鎮まつたが，尿所見の改善は1ヵ月を要した。*Proteus*の感染例は瘻孔周囲の汚染が強く，術後1ヵ月を経ても菌の消失はなく，後に *Enterococcus*，*Proteus*と菌叢の変化が認められ効果はなかった。

3) 前立腺肥大症：3例，有効1例，無効2例

62歳の男子，前立腺生検後に尿路感染を発生したもので，39~40°Cの高熱が数日間持続した。腎機能はPSP15分値10%，Urea N. 22mg/dl，GOT, GPTは正常。*Ps. aeruginosa*を証明。DKB1日100mg，7日間700mg投与した。発熱は間歇的に繰り返し，*Ps. aeruginosa*の消失はなく，点滴抗生剤を併用した。DKB治療6日目にBUN90mg/dlを示したのでDKBの治療を中止した。

他の1例は前立腺術後の尿路感染に用いたもので，*Klebsiella*を証明。膀胱洗と同時にDKB1日100mgを7日間700mgを筋注。この間に *Providencia*が証明され，菌叢の交代をみただけで，尿所見に変化をみなかった。有効。

他の1例は前立腺切除術後，10日，カテーテル抜去後に使用し *Ps. aeruginosa*によるものでMICは200μg/mlであるが，DKB連日100mg計700mgで消失し，尿所見は数日後にはほとんど膿球を認めなくなった例であった。*Ps. aeruginosa*の感染症例ではあるが，MICの高い濃度である割合は効果を得ている。

4) 神経因性膀胱炎：3例，有効1例，無効2例

第1例は子宮癌切除後に尿閉を来し，慢性の排尿困難を呈したもので，しばしば逆流性の腎盂炎を繰り返した

症例である。起炎菌は *E. coli* および *Enterococcus*, *Providencia* が交互にあるいは2種に同時に培養されることがしばしば認められ、残尿は常に150~200ccに及んでいた。導尿1日2回、時に3回を試みた。DKBも発熱の都度100mg/日の7日間を2回を試みてみたが、3日目から発熱はみられないが、尿所見の改善はなかつた。ただ導尿を頻回に試みながらDKB筋注を行なうと、*Providencia* は7日前後から消失した。この分離株のMIC 3.1 µg/mlであつた。DKBは*Providencia* にいつそう有効であつたと思われる。本剤中止後5日目に*Providencia* の培養陽性を示した。

第2例は脊損膀胱(外傷性)で腎盂、尿管にも結石形成、残尿300ccに及び、かなり重症例であるが、*Enterobacter aeruginosa*, MIC 25 µg/mlであつた。数回繰り返して100mg/日を筋注したが、効果はなかつた。

第3例も同じく外傷性の脊損であるが、*Staph. epidermidis*, *Enterococcus* など、また時々 *Klebsiella* と菌叢の交代が激しく、留置カテーテル中でもあり臨床効果は得られなかつた。

5) 後大静脈尿管形成術後: 1例, 有効1例

上記の疾患で水腎(感染性)と尿管石を合併したもので、尿管端を吻合、結石除去を行ない術後3週目から術後性腎盂炎にDKB 100mg/日を筋注した。尿中分離株は *Proteus vulg.* でMICは3.1 µg/mlであつた。7日後の尿所見は膿球は認めるが、発熱はなく、菌陰性、その後は徐々に改善してきたものでDKBの効果は認めるとよいと思われる。

考 察

DKBの臨床例について個々の症例についてさきに述べたが、これをまとめるとTable 1のような結果が得られた。

この表の結果から従来の治験例の傾向と大差はないといえるが、複雑性の尿路感染症の著効1, 有効4例で50%の治療効果は症例の治療状況からみて、かなり希望を托せる結果ではなからうか。

尿中分離菌の抗生剤に対するMICは再発例、入院患者から分離され、九大中研細菌部門により測定された。

Table 2から窺えることはDKBとGMはMICからほぼ同じ程度の力価を有しているといえるが、全般的にはなおGMが優つている。特に *Ps. aerug.* ではGM

Table 1. Results of 32 cases of urinary tract infections

Cases		Markedly effective	Effective	Ineffective	Total
Simple infections	Urethritis			1	1
	Cystitis	17	2	0	19
	Pyelonephritis	1	1	0	2
	Total	18	3	1	22
Complicated infections	Infant VUR	1	0	0	1
	Postop. pyelitis	0	1	1	2
	Prostatic hypertrophy	0	1	2	3
	Neurogenic bladder	0	1	2	3
	Ureteroureterostomy	0	1	0	1
	Total	1	4	5	10

Table 2. Sensitivity of organisms isolated from urine against various antibiotics

Patient	Isolated microorganism	KM	DKB	GM	AB-PC	CB-PC	CER
◎	<i>E. coli</i>	6.25	6.25	1.5	6.25	12.5	3.1
◎	"	25	6.25	3.1	3.1	>200	3.1
◎	"	25	6.25	50	>200	>200	25
◎	<i>Klebsiella</i>	>200	25	0.75	>200	>200	>200
	<i>Ps. aerug.</i>	>200	>200	200	>200	>200	>200
◎	<i>Proteus</i>	3.1	3.1	3.1	>200	6.25	>200
	<i>Enter. aerug.</i>	>200	25	25	>200	>200	>200
	<i>Providencia</i>	6.25	50	25	>200	0.75	>200

◎: effective case

が優位にあるといえる。臨床効果では両者の比較をしていないから何ともいえないが、今後副作用の点で、*Klebsiella*, *Proteus* などの感染症において GM, DKB と並んで用いられることが多くなるであろう。ただ *E. coli* にも $>200 \mu\text{g/ml}$ の MIC を見られることは最も頻度の高い感染症であるので、*E. coli* に対する反応は注目を要する。

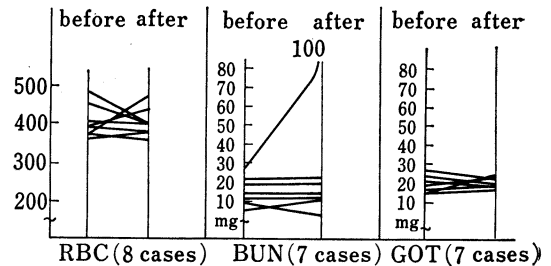
今回の治験例は急性単純なものは臨床検討が容易であり、その速効性も顕著であるといえる。しかし、慢性の尿流障害を伴うものの治癒判定は、起炎菌の消長だけでは困難な場合が多い。なぜなら尿所見の改善は尿路の流通が改良されれば時日は要するが、自然治癒の傾向にある。抗生剤の使用は急性増悪期に集中的に用いて自然治癒を促進させる効果を期待しており、菌の消長と一般症状とにより効果を判定している現状では、急性単純感染症のように著効という結果を得ることは難かしい。

副作用は注射部の局所疼痛を訴えるものが全例に認められ、1日3回の分筋注はかなり苦痛を伴うことになる。

肝機能 GOT, GPT, 赤血球数, Urea N. の使用前後の変化は入院6, 外来1例について調査した。この7~10日間の治療期間中には特記すべきものは Urea N. を上昇した1例以外にはなかつた。

Urea N. の急上昇の1例は前にも記したが、腎障害

Fig. 1. Values of RBC, BUN and GOT before and after DKB administration



は中等度 (PSP 15分10%) であり、使用後に Urea N. 100 mg/dl を示した。その後この障害度は進行せず、70~90 mg/dl に停滞していた。

以上, DKB の使用経験を述べたが、臨床的效果はかなり期待させる抗生剤であることは窺えるが、GM が聴力、腎障害の合併症を伴うことがあると同様に、本剤の副作用を充分考慮してさらに使用量を検討してゆく必要があるであろう。

稿を終えるにあたり、薬剤を提供された明治製菓(株)に深謝する。

参考文献

- 1) DKB 検討会: DKB 研究会, 昭 47. 7. 15, 第 19 回日本化学療法学会東日本支部総会 DKB シンポジウム集

CLINICAL EXPERIENCE WITH DKB IN URINARY TRACT INFECTION

KAN-ICHI EMOTO

Clinic of Urology, Hamanomachi Hospital

A new aminoglycoside antibiotic, 3',4'-dideoxykanamycin B (abbr. DKB) was administered at a daily dose of 50~100 mg for 3~7 days to 22 cases of simple urinary tract infection and 10 cases of complicated urinary tract infection. The results obtained were remarkably effective in 19 cases, effective in 7 cases, and ineffective in 6 cases. From our clinical experimnts, a high therapeutic value may be expected of DKB.