

複雑性尿路感染症における静注用メタコリマイシンの使用経験

平野章治・勝見哲郎・黒田恭一

金沢大学医学部泌尿器科学教室

(主任：黒田恭一教授)

(昭和 49 年 4 月 23 日受付)

緒 言

泌尿器科領域において、近年グラム陰性桿菌による尿路感染症が増加しているという報告は数多い。当科外来における 1968～1972 年の尿路感染症の臨床的検討においても、尿中分離菌株中 71.2% から 83.7% と増加し、とりわけ複雑性尿路感染症では 67.1% から 89.3% と著明な増加を示している¹⁾。いつぼう、1950 年小山ら²⁾によつて報告された polypeptide 系抗生剤コリスチンは、グラム陰性桿菌、とくに大腸菌および緑膿菌に強い抗菌力を有する薬剤として期待されたが、腎毒性・体内ヒスタミン遊離作用の点から改良が望まれていた。

このたび副作用の少ないコリスチンメタンサルホン塩製剤として科薬抗生物質研究所から静注用メタコリマイシンの提供をうけ、複雑性尿路感染症に使用する機会を得たので、その臨床成績を報告する。

対 象

昭和 48 年 11 月から昭和 49 年 3 月に至る金沢大学泌尿器科入院患者を対象とし、18～78 才の何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者 20 例 (男子 15 名、女子 5 名) に使用した。基礎疾患別では前立腺肥大症 5 例、尿道狭窄 4 例、前立腺癌 2 例、膀胱腫瘍 3 例、尿路結石症 2 例、腎腫瘍 1 例、前立腺肉腫 1 例、急迫尿失禁 1 例、両側遊走腎症 1 例となつている。

投 与 方 法

投与方法は 200 万単位 (66.8 mg 力価) を 1 日 1 回使用した 1 例を除いて、すべて 1 回 200 万単位を生食水 20 ml で希釈したものを朝夕 2 回静注投与した。投与日数は 3～10 日である。

検 査 方 法

尿採取方法では男子は中間尿、女子はカテーテル尿を原則とし、留置カテーテル患者ではカテーテル先端を充分に清拭の後、おのおの滅菌乾燥試験管に採取し試料に供した。尿の細菌学的検査は本院中央検査部に依頼した。使用された培地は BTB (ドリガルスキー) 培地、PEA (phenyl-ethyl-alcohol) 血液寒天培地、カンジダ GS 培地であり、感受性テストは原則として 3 濃度ディスク法で行なわれた。

臨床効果判定基準

当教室で従来用いられている次の基準に従つて効果を判定した。

著効(卍)：自覚症状、尿所見、尿培養所見でそれぞれ全く消失あるいは陰性化したもの。

有効(十)：自覚症状、尿培養所見が消失あるいは陰性化した³⁾が、尿所見でまだ白血球が強拡大 1 視野数個以上みられるもの。

無効(一)：いずれの所見も不変のもの。

なお、本剤投与前の尿培養所見陰性例に対しては、自覚症状・尿所見とも消失あるいは陰性化したものを有効(十)とし、どちらか一方に改善のないものを無効(一)として結果を判定した。

臨床成績

得られた尿中分離菌は Table 1 のとおりで、グラム陰性桿菌の単独検出例 5 例 (*Pseudomonas* 2 株, *E. coli* 2 株, *Klebsiella* 1 株)、グラム陽性球菌の単独検出例 7 例 (*Staphylococcus* 3 株, *Enterococcus* 3 株, *Micrococcus* 1 株)、混合感染と思われる症例 3 例 (*Proteus* 2 株, *Enterococcus* 2 株, *Klebsiella* 1 株, *Staphylococcus* 1 株)、同定不能 1 例であつた。最後の 4 例は自覚症状および尿所見から明らかに尿路感染の存在が知られるにもかかわらず、尿培養所見で陰性の結果を得た症例である。

感受性テストを行ないえた 15 例から分離された 18 株の感受性の内訳は、高度感受性(卍) 6 株、中等度感受性(十) 10 株、低度感受性(十) 1 株、感受性なし(一) 1 株であり、静注用メタコリマイシンはいずれの菌に対しても高い感受性を示した。

治療成績は、本剤投与前に分離菌の明瞭であつた慢性膀胱炎 11 例、慢性腎盂腎炎 5 例においては、Table 1 のとおり著効 4 例、有効 5 例、無効 7 例で有効率 56.3% であつた。最後の投与前に分離菌は検出されなかつたが、自覚症状および尿所見から感染が存在すると判定された慢性膀胱炎 4 例においては、全例無効であつた。

症例 1 は、術前にメタコリマイシン 300 mg/日 内服し効果を認めず、術後に静注用メタコリマイシンの投与をうけて著効をみた 1 例であり、静注投与が経口投与に優

Table 1

Method of administration		Fever		Urine findings						Side effect	Response	Remarks
Daily dose (10 ⁴ units)	Days	Before	After	Before			After					
				Protein	RBC	WBC	Protein	RBC	WBC			
400	4	-	-	++	++	+	-	-	-	-	++	
400	7	++	+	+	+	+++	-	+	++	-	-	bil. ureterostomy
400	3	+	-	++	-	+++	-	+	-	-	++	indwelling catheter
400	4	+	-	+	+	+++	-	+	+	-	+	indwelling catheter
400	6	+	-	+	+	+++	-	+	+++	-	-	
400	10	-	-	+	+	+	-	-	-	-	++	
200	9	++	-	+	++	++	-	+	+	-	-	
400	7	-	-	-	+++	+	-	-	+	-	+	
400	7	-	-	-	+	+++	-	-	+	-	+	
400	8	+	++	-	-	+++	-	+	++	-	+	indwelling catheter
400	8	++	-	+++	-	+++	+	+	-	-	-	
400	10	-	-	±	+	++	-	-	-	-	++	
400	4	+	-	+	-	+++	++	+	+	-	-	
400	6	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	indwelling catheter
400	3	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	
400	8	-	++	+	+++	++	±	++	+	-	-	
400	5	-	-	+	+	++	+	++	++	(-)	(-)	indwelling catheter
400	5	++	-	±	-	+	-	-	+	(+)	(-)	
100	6	+	-	+	++	+	±	+++	+	(-)	(-)	
400	7	-	-	+	++	+	-	-	+	(-)	(-)	indwelling catheter

Case Name Sex Age	Diagnosis	Organism					After treat.
		Before treat.	Disc sensitivity			GM	
			CLM	AB-PC	CER		
1 K. K. m 49	chronic pyelonephritis (r, renal tumor, postop.)	<i>Pseudomonas</i> 1×10^6	+++	—	—	+++	(—)
2 J. N. m 18	chronic pyelonephritis (prostatic sarcoma, postop.)	<i>Pseudomonas</i> 1×10^8	++		—	+++	<i>Pseudomonas</i> 1.9×10^4
3 S. K. m 56	chronic cystitis (urethral stricture)	<i>E. coli</i> 3×10^3	++	+++	++	++	(—)
4 T. M. f 76	chronic cystitis (bladder cancer)	<i>E. coli</i> 6×10^3	++	++	+	+++	(—)
5 K. M. m 68	chronic cystitis (BPH, postop.)	<i>Klebsiella</i> 1×10^7	+++	—	++	+++	<i>Enterococcus</i> 650
6 M. S. f 49	chronic cystitis (mabable kidney, postop.)	<i>Staph. hemophilis</i> 1×10^7	+++	+++	+++	+++	(—)
7 M. H. m 72	chronic cystitis (bladder cancer, postop.)	<i>Staph. epidermis</i> 29	++	+++	+++	+++	<i>Morganella</i> 30 <i>Pseudomonas</i> 2
8 N. I. f 59	chronic cystitis (bladder cancer, postop.)	<i>Staph. epidermis</i> 4	++	+++	++	+++	(—)
9 K. D. m 73	chronic cystitis (BPH, postop.)	<i>Enterococcus</i> 3×10^8	++	+++	+++	++	(—)
10 K. K. m 69	chronic cystitis (BPH)	<i>Enterococcus</i> 1×10^6	+++	+++	++	++	(—)
11 H. T. m 61	chronic pyelonephritis (BPH, postop.)	<i>Enterococcus</i> 1.1×10^5	++	+++	++	+++	<i>Staph. epidermidis</i> 410
12 E. O. f 24	chronic pyelonephritis (r. renal stone, postop.)	<i>Micrococcus</i> 9×10^5	+++	+++	+++	+++	(—)
13 H. T. m 78	chronic cystitis (urethral stricture)	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Enterococcus</i> 1×10^7	++ +++	— +++	— +++	+++ +++	<i>Proteus vulgaris</i> 8×10^5
14 J. A. m 63	chronic cystitis (urethral stricture)	<i>Klebsiella</i> , <i>Enterococcus</i> 1×10^6	+ —	— +++	— +++	+++ —	<i>Enterococcus</i> 6×10^4
15 Y. T. m 42	chronic cystitis (stress incontinence)	<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Staph. epidermidis</i> 310	++ ++	+ +++	— +++	++ ++	(—)
16 K. T. m 28	chronic cystitis (r. urethral stone, postop.)	Unidentified 310					<i>Candida</i> 10
17 Y. Y. m 75	prostatic cancer	(—)					(—)
18 T. M. m 68	prostatic cancer	(—)					(—)
19 K. S. m 65	BPH (postop.)	(—)					(—)
20 T. H. m 29	urethral stricture	(—)					(—)

つていることを示している。同じく緑膿菌感染をみた症例2は、両側尿管瘻という条件に加え骨盤腔内膿瘍の存在、抗腫瘍剤の投与により全身状態は不良で、Cephalothin, Gentamicin 等の抗生剤も効果がみられなかつた。緑膿菌感染の持続は宿主側の栄養状態、全身状態に左右されることは衆知の事実であり、このような症例に対する抗生剤の効果は別の観点から考える必要がある。症例3, 4の *E. coli* の2例は著効、有効の結果を得た。症例5は本剤投与前に *Klebsiella* が検出された Cephalothin 無効の症例で、本剤投与により菌交代症をひきおこした。*Klebsiella* に対して本剤が無効であつた例を三田ら³⁾が1例中1例、近藤ら⁴⁾が2例中2例報告している。本症例は、サルファ剤の投与と膀胱洗浄により改善をみた。

静注用メタコリマイシンはグラム陽性球菌を適用していないが、症例6, 7, 8の *Staphylococcus* 3株、症例9, 10, 11の *Enterococcus* 3株、症例12の *Micrococcus* 1株に対しいずれも中等度および高度感受性を示し、著効2例、有効3例、無効2例と有効率71.4%の結果を得た。実際の臨床面では、尿培養結果の判明せぬ時期に薬剤の投与を始めることは少なくなく、グラム陽性球菌による尿路感染症に対しても本剤が有効との結果を得たことは治療上意味あることと言えよう。無効となつた症例では Kefglycin 1.5 g/日の内服で尿所見は改善し、症例11では膀胱洗浄およびメタコリマイシン200万単位とトリビュール 50 mg の膀胱内注入で尿所見は改善した。グラム陰性桿菌の中でも本剤の適用はないとされている変形菌は、症例13, 15の混合感染例から2株分離

され、無効および有効の結果を得た。Table 2の4例は治験成績としては不適当な症例であるが、このような症例は日常よく遭遇するものであり、かつ既述の判定基準を試みるため記載した。

副作用

口周囲麻痺、耳鳴、全身痒痒感等の副作用と思われる自覚症状は全例に認められなかつた。本剤の使用前後の肝機能は Fig.1 のとおりであるが、GOT, GPT ともに上昇し投与中止後すみやかに下降したものは症例18である。本症例は前立腺癌の全身転移例で5年前から抗男性ホルモン療法を受けており、潜在的な肝機能障害が存

Fig. 2

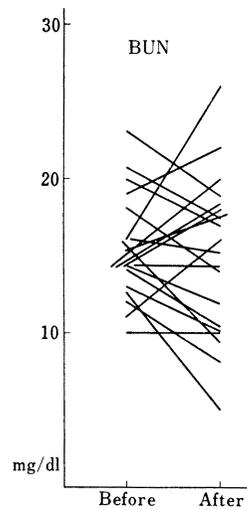


Fig. 3

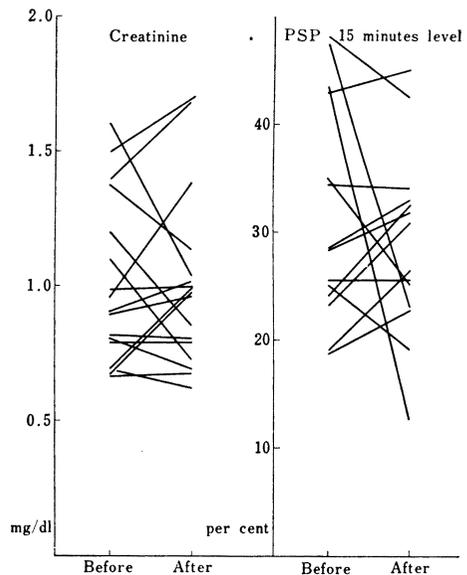
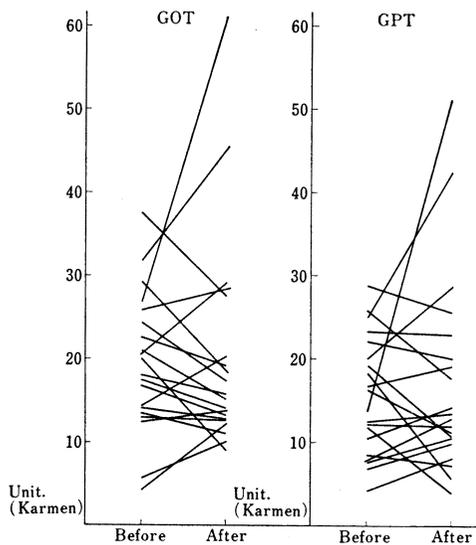


Fig. 1



在していたことが考えられ、本剤の投与によつて顕性化したとも考えられる。腎機能については、Fig. 2 および Fig. 3 のとおり、BUN および Creatinine はほぼ正常値を保ち、BUN および Creatinine が上昇した例でも PSP 15 分値は変化なく、PSP 15 分値で低下をみた例でも BUN および Creatinine には変化がみられなかつた。

結 語

1. 複雑性尿路感染症を有する入院患者 20 例を対象とし、1 例を除き 1 日量 400 万単位 (133.6 mg) の静注用メタコリマイシンを投与した。本剤投与前に分離菌の判明した 16 症例においては、著効 4 例、有効 5 例、無効 7 例で、有効率 56.3% であつた。また分離菌は検出されなかつたが、尿所見および自覚症状から尿路感染の存在が知られた 4 例においては、全例無効であつた。

2. 本剤の適用とされていないグラム陽性球菌による尿路感染症においても、71.4% の有効率を得た。

3. 肝機能の軽度低下をみた 1 例を除き、副作用は認められなかつた。

文 献

- 1) 大川光央, 島村正喜, 平野章治, 神田静人: 尿路感染症の臨床的検討 (第 1 報)。泌尿紀要 (投稿中)
- 2) 小山康夫, 他: 土壌有芽細菌の生産する一新抗菌性物質 Colistin に就いて。J. Antibiotics, Ser. B 3: 457~458, 1950
- 3) 三田俊彦, 片岡頌雄, 原 信二, 石神襄次: 尿路感染症に対するコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムへの応用。西日泌尿 35: 245~250, 1973
- 4) 近藤捷嘉, 天野正道, 清水 健, 新島端夫: 泌尿器科領域における静注用メタコリマイシンの使用経験。西日泌尿 35: 251~255, 1973

CLINICAL EXPERIENCE WITH INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF SODIUM COLISTIN METHANESULFONATE (METHACOLIMYCIN) FOR URINARY TRACT INFECTIONS

SHŌJI HIRANO, TETSUO KATSUMI and KYŌICHI KURODA
Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. K. KURODA)

The therapeutic efficacy of intravenous administration of methacolimycin in patients with complicated urinary tract infections has been determined.

Twenty patients were given 2×10^4 units of methacolimycin by means of intravenous injection twice a day for 3 to 10 days. Urinary organisms isolated from the patients were gram negative bacilli; *Pseudomonas* 2 strains, *E. coli* 2 strains and *Klebsiella* 1 strain, and gram positive cocci; *Staphylococcus* 3 strains, *Enterococcus* 3 strains and *Micrococcus* 1 strain. Three patients had mixed infections from both the bacilli and cocci.

The results obtained were as follows: Good effect was obtained in 9 patients and poor effect in 7 patients. In 4 of the 7 patients, no organism was isolated. No serious side effect was found, but remarkably elevated serum transaminase level was noted in 1 patient.