

慢性複雑性尿路感染症に対する Amikacin の使用経験

逢坂 宇一・浅井 真・赤坂 俊幸

沼里 進・鈴木都美雄・大堀 勉

岩手医科大学泌尿器科教室

(主任:大堀 勉教授)

(昭和54年11月8日受付)

慢性複雑性尿路感染症 25例 (男20, 女5例, 年齢26~83歳) に対してアミカシン1日400 mg (200 mg ずつ2回分注) を5日間投与し, 次のような結果を得た。

- 1) 治験例 25 例中総合効果は著効3例, 有効14例, 無効8例で総合有効率は68%であった。
- 2) 細菌学的効果では, 25例に検出された38株中20株が消失し, 消失率は53%であった。
- 3) *Serratia marcescens* に対する感受性テストでは17株中ゲンタマイシン耐性が11株(65%)であったのに対し, アミカシン耐性は3株(18%)だけであった。
- 4) 本剤投与による副作用を検討した結果, 本剤1日400 mg ずつ5日間の投与前後において, 血液一般, 肝機能および腎機能に異変な変動は見られなかった。

1. 緒言

アミカシン (以後 AMK と略す) は, ブリストル万有研究所の川口ら¹⁾によって開発されたカナマイシンの誘導体である (Fig. 1)。

ゲンタマイシン (以後 GM と略す) が以前から耐性菌の最も少ない抗生物質の1つとして使用されてきたが, しかし近年 GM 耐性菌の出現が問題となってきている。AMK はこれらの耐性菌にすぐれた抗菌力を示し¹⁻³⁾, 慢性複雑性尿路感染症にも有効性が指摘されている^{4,5)}。

今回われわれは本剤を使用して慢性複雑性尿路感染症を治療する機会を得たので, その結果を報告する。

2. 対象

昭和53年4月から同年8月までの岩手医科大学泌尿器科の入院患者のうち, 尿路に何らかの基礎疾患を有するいわゆる複雑性尿路感染症 28例を対象とした。このうち3例は投与方法のミスにより脱落とし, 26歳~83歳の男子20例, 女子5例の計25例について検討を行った。

内訳は Table 1 のとおり, 慢性膀胱炎14例, 慢性腎盂炎8例, 慢性腎盂膀胱炎3例で, 基礎疾患として前立腺腫6例, 前立腺肥大症6例, 膀胱腫瘍3例, 尿路結石症2例, 先天性水腎症2例, 尿管陰痿, 神経因性膀胱, 尿道狭窄, 膀胱憩室, 遊走腎および直腸癌が各1例であった。

3. 投与方法

AMK 1日400 mg を1回200 mg まで朝・夕にわけて筋注した。投与期間は UTI 薬効評価基準 (昭和53年6月16日改正) に準じて5日間とした。

4. 効果判定法

薬剤投与後の効果判定は上記の UTI 薬効評価基準に準じて, 膿尿・細菌尿を指標とした。

5. 臨床成績

臨床成績は Table 1 に示したとおりである。

i) 総合臨床効果

総合臨床効果は Table 1, 2 に示したとおり, 著効3例 (12%), 有効14例 (56%), 無効8例 (32%) で, 著効, 有効を合わせた総合有効率は68% (25例中17例) を示した。

また疾患別病態群別による群別総合有効率および群構成率は Table 3 のとおりである。なお感染症の病態および主な感染部位により 1~6 群に群別した。単独感染は1群カテーテル留置症例, 2群前立腺術後感染症, 3群その他の上部尿路感染症および4群その他の下部尿路感染症である。混合感染は5群がカテーテル留置症例, 6群は非留置症例である。単独感染の有効率は77%,

Fig. 1 Structural formula of AMK

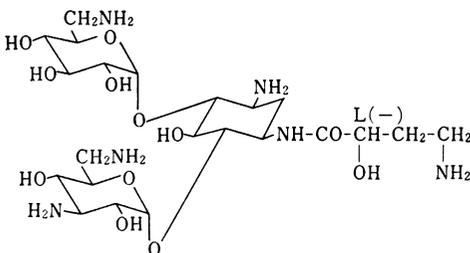


Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with amikacin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Symptoms		Pyuria (WBC/HPF)		Bacteria (cell/ml)		Side effect	Evaluation (Criteria by the committee of UTI)
						before	after	before	after	before	after		
1	41	F	chronic cystitis uretero-vaginal fistula	+	G-1	—	—	20~30/F	7~10/F	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁴	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁸	—	Poor
2	60	M	chronic cystitis tumor of the urinary bladder	+	G-1	high fever attack	—	7~10/F	10~15/F	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁶	<i>Serratia marcescens</i> < 10 ³	—	Moderate
3	74	M	chronic cystitis carcinoma of the prostate	+	G-1	high fever attack	—	30~40/F	—	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁴	<i>Staph. epidermidis</i> < 10 ³	—	Excellent
4	60	F	chronic pyelitis hydronephrosis	+	G-5	high fever attack	—	30~40/F	10~20/F	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> > 10 ⁵ <i>Citrobacter freundii</i> > 10 ⁵	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> < 10 ³	—	Moderate
5	45	M	chronic pyelitis carcinoma of the prostate	+	G-5	—	—	20~30/F	20~30/F	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁴ <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> > 10 ⁴	<i>Serratia marcescens</i> 10 ⁴ <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> 10 ⁴	—	Poor
6	45	F	chronic pyelitis right renal calculus and ureteral stenosis	+	G-1	—	—	20~30/F	massive	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁴	<i>Serratia marcescens</i> < 10 ³	—	Moderate
7	69	M	chronic cystitis carcinoma of the prostate	—	G-6	—	—	10~15/F	1~2/F	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁴ <i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁵ <i>E. coli</i> > 10 ⁶	<i>E. coli</i> < 10 ³	—	Moderate
8	73	M	chronic cystitis hypertrophy of the prostate	—	G-2	—	—	30~50/F	10~20/F	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁵	—	—	Moderate
9	75	M	chronic cystitis carcinoma of the urinary bladder	+	G-5	—	—	30~50/F	10~20/F	<i>Pseudomonas pseudo- alcaligenes</i> > 10 ⁵ <i>Alcaligenes</i> spp. > 10 ⁵	—	—	Moderate
10	70	M	chronic cystitis hypertrophy of the prostate	—	G-6	—	—	30~40/F	40~50/F	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁵ <i>Citrobacter freundii</i> > 10 ⁵	<i>Serratia marcescens</i> < 10 ³	—	Moderate
11	68	M	chronic pyelocystitis neurogenic bladder	+	G-1	—	—	20~30/F	20~30/F	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁵	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁵	—	Poor
12	51	M	chronic pyelitis carcinoma of the prostate	+	G-1	—	—	15~20/F	10~15/F	<i>Proteus morgani</i> > 10 ⁵	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁵	—	Poor

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Symptoms		Pyuria (WBC/HPF)		Bacteria (cell/ml)		Side effect	Evaluation (Criteria by the committee of UTI)
						before	after	before	after	before	after		
13	32	M	chronic pyelitis left renal calculi	-	G-3	high fever attack	-	5~15/F	-	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁵	-	Excellent	
14	73	M	chronic cystitis carcinoma of the prostate	+ (urethra)	G-1	-	-	10/F	-	<i>Citrobacter freundii</i> > 10 ⁵	<i>Citrobacter freundii</i> < 10 ³	-	Moderate
15	72	M	chronic cystitis hypertrophy of the prostate	+ (urethra)	G-1	high fever attack	-	40~50/F	5~10/F	<i>Citrobacter freundii</i> > 10 ⁴	-	-	Moderate
16	71	M	chronic cystitis hypertrophy of the prostate	-	G-2	-	-	30~50/F	10~15/F	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁵	-	-	Moderate
17	35	M	chronic cystitis carcinoma of the rectum	-	G-6	-	-	20~30/F	massive	<i>Klebsiella pneumoniae</i> > 10 ⁵ <i>E. coli</i> > 10 ⁴	<i>Pseudomonas putrefaciens</i> < 10 ³ <i>E. coli</i> < 10 ⁴	-	Moderate
18	26	F	chronic pyelitis movable kidney	-	G-3	-	-	10~20/F	0~2/F	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> > 10 ⁵	-	-	Excellent
19	76	M	chronic pyelocystitis hypertrophy of the prostate	+ (urethra)	G-5	high fever attack	-	30~40/F	50/F	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> > 10 ⁵ <i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁵	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁵	-	Poor
20	70	M	chronic cystitis hypertrophy of the prostate	-	G-6	-	-	20~40/F	5~15/F	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁴ <i>Pseudomonas maltophilia</i> > 10 ⁴	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁵	-	Poor
21	83	M	chronic pyelocystitis tumor of the urinary bladder	-	G-6	-	-	10~20/F	5~10/F	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁵ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> > 10 ⁵	-	-	Moderate
22	45	F	chronic pyelitis hydronephrosis	+ (urethra)	G-5	-	-	30~40/F	30~40/F	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> > 10 ⁵ <i>Citrobacter freundii</i> > 10 ⁵	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> > 10 ⁵	-	Poor
23	53	M	chronic cystitis diverticulum of the urinary bladder	+ (urethra)	G-1	high fever attack	-	massive	20~30/F	<i>Enterobacter aerogenes</i> > 10 ⁵	<i>Citrobacter freundii</i> > 10 ⁵ <i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁵	-	Moderate
24	69	M	chronic cystitis carcinoma of the prostate	-	G-6	-	-	10~20/F	5~10/F	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> > 10 ⁵ <i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁵	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> < 10 ³ <i>Serratia marcescens</i> < 10 ³	-	Moderate
25	36	M	chronic pyelitis urethral stenosis	+ (urethra)	G-5	high fever attack	-	massive	20~40/F	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁵ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> > 10 ⁵	<i>Serratia marcescens</i> > 10 ⁵	-	Poor

Table 2 Overall clinical efficacy of AMK

Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	3	1	4	8 (32%)
Decreased	1	0	7	8 (32%)
Replaced	0	1	1	2 (8%)
Unchanged	0	1	6	7 (28%)
Efficacy on pyuria	4 (16%)	3 (12%)	18 (72%)	Case total 25
Excellent		3 (12%)		Overall effectiveness rate 17/25 (68%)
Moderate		14 (56%)		
Poor		8 (32%)		

Table 3 Overall clinical efficacy of AMK classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	9 (36%)	1	5	3	67%
	2 nd group (Post prostatectomy)	2 (8%)	0	2	0	100%
	3 rd group (Upper U. T. I.)	2 (8%)	2	0	0	100%
	4 th group (Lower U. T. I.)	0 (0%)	0	0	0	0%
	Sub total	13 (52%)	3	7	3	77%
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	6 (24%)	0	2	4	33%
	6 th group (No catheter indwelt)	6 (24%)	0	5	1	83%
	Sub total	12 (48%)	0	7	5	58%
Total		25 (100%)	3	14	8	68%

混合感染では 58% を示した。カテーテル留置の有無別にみると、単独感染が 1 群は 67%、2、3 群では 100%

を示した。混合感染では 5 群が 33%、6 群は 83% の有効率であった。

Table 4 Bacteriological response to AMK

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>Serratia marcescens</i>	17	6 (35)	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	4 (57)	3
<i>Citrobacter freundii</i>	5	4 (80)	1
<i>E. coli</i>	2	0 (0)	2
<i>Pseudomonas pseudoalcaligenes</i>	1	1 (100)	0
<i>Alcaligenes spp.</i>	1	1 (100)	0
<i>Proteus morgani</i>	1	1 (100)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1 (100)	0
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	1	1 (100)	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1 (100)	0
<i>Acinetobacter</i>	1	0 (0)	1
Total	38	20 (53)	18

ii) 細菌学的効果

尿培養にて AMK 投与前に分離された菌および株数は Table 4 に示すとおりである。細菌学的効果では 53% の消失率を示した。*S. marcescens* の消失率は 35% で、他の菌に比べて低率であったが、Table 5 に示したよう

Table 5 Sensitivity of AMK and GM to *S. marcescens*

	GM resistant	GM sensitive	total (%)
AMK resistant	2	1	3 (18)
AMK sensitive	9	5	14 (82)
total (%)	11 (65)	6 (35)	17 (100)

(disk 3 conc.)

Table 6 Laboratory findings before and after AMK administration

case	blood						liver function						kidney function					
	RCB×10 ⁴		WBC×10 ²		Hb g/dl		GOT		GPT		Al-P		LDH		BUN		Creatinine	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	af- ter	before	after	before	af- ter	before	af- ter
1	441	451	90	85	13.7	13.6	17	12	15	11	6.6	6.1	285	233	15.3	15.2	0.7	1.1
2	360	319	78	170	10.0	8.9	14	27	10	11	35.3	35.0	300	313	15.6	17.7	0.9	1.2
3	385	390	70	68	11.6	12.0	27	18	13	10	7.6	5.8	274	241	15.0	14.4	0.7	0.5
4	219	180	270	248	6.8	5.6	18	26	11	10	9.6	6.7	391	501	30.5	21.0	2.6	1.9
5	403	397	114	112	11.8	11.6	10	17	4	5	12.2	26.6	233	289	8.7	9.0	0.8	1.0
6	297	368	137	95	9.6	12.0	9	13	4	2	3.3	4.6	210	211	16.7	24.6	1.6	1.6
7	319	284	84	77	9.4	8.4	8	12	3	3	7.0	7.1	233	233	9.2	11.6	0.8	0.8
8	343	351	71	117	10.7	11.0	11	22	6	14	4.8	6.3	209	218	20.2	10.1	1.1	0.7
9	447	439	100	70	12.9	12.7	17	27	10	22	5.5	5.4	225	193	9.4	9.4	0.9	0.9
10	408	371	64	100	12.7	11.5	11	14	11	11	4.9	4.3	209	316	16.0	10.3	1.2	1.1
11	429	430	88	66	13.9	13.8	17	20	6	8	9.4	10.7	300	319	11.8	16.0	1.0	1.0
12	298	317	70	97	9.5	10.0	22	15	7	5	11.2	10.6	153	148	13.7	21.2	1.1	1.1
13	407	423	71	64	12.1	12.7	15	26	10	16	4.5	4.4	313	352	12.3	9.3	0.8	0.8
14	333	361	107	136	10.9	11.6	55	64	39	35	14.7	17.0	1,280	1,650	21.9	20.0	0.8	1.2
15	368	370	90	54	11.6	12.0	17	16	8	5	5.3	7.0	294	250	11.0	10.0	0.8	0.8
16	488	444	58	70	15.4	13.4	18	15	18	15	5.1	5.5	360	290	13.1	15.1	0.9	0.8
17	415	402	90	77	11.8	11.1	18	15	5	6	5.7	4.9	276	226	15.8	11.1	0.8	0.8
18	383	407	73	62	11.2	12.0	21	22	13	14	4.5	5.2	344	254	10.9	12.4	0.6	0.6
19	411	408	134	68	14.1	13.9	21	16	13	13	5.8	5.5	267	246	17.4	23.9	1.2	1.4
20	388	398	125	99	12.5	12.4	14	14	5	6	3.7	3.9	246	204	12.0	11.5	0.7	0.8
21	388	379	59	56	11.3	11.0	30	28	8	10	4.3	4.5	439	294	18.3	19.0	1.2	1.4
22	410	377	79	78	13.3	12.4	23	12	52	4	4.6	4.1	273	276	12.3	11.5	0.8	0.8
23	448	412	90	84	14.3	13.0	31	28	29	20	11.8	11.9	251	251	18.0	13.3	1.3	0.9
24	362	336	93	65	10.9	10.3	26	20	9	8	11.6	9.8	183	199	9.8	11.4	1.0	0.6
25	407	406	120	114	12.3	12.7	21	14	20	12	7.0	7.7	218	213	7.0	6.5	0.8	0.5

に3濃度ディスク法による *S. marcescens* に対する AMK と GM の感受性テスト(廿~卅を sensitive, 一~十を resistant)では, 17株中 GM 耐性は11株(65%)であったのに対し, AMK は耐性が3株(18%)だけであった。そして GM 耐性株中9株は AMK に感受性を示していた。この9株中本剤投与後に *S. marcescens* の減少および陰性化をみたものは6株で残りの3株は不変であった。

iii) 副作用

血液一般, GOT, GPT, Al-p, LDH, BUN および血清クレアチニンの臨床検査所見について本剤投与後に比較し Table 6 にその結果を示した。これらの検査から AMK 投与によると思われる明らかな異常は認められなかった。症例 14 において GOT, GPT, Al-p, LDH の上昇がみられるが, 前立腺癌による他臓器転移が投与前から認められていた例である。また自覚症状においても25例全例に異常を訴えるものは認められなかった。

6. 考 按

尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症に対する AMK 投与成績については, すでに諸家^{4,5)}が報告しているとおり, 従来から広く用いられてきた GM と同様かそれ以上の臨床効果を上げている。著者らの結果でも総合臨床有効率は 68% を示し, その有効性を認めた。また GM 耐性で本剤に感受性を示す菌の存在も多く報告されているが^{2,3,6,7)}, *S. marcescens* に対しても例数は少ないが, 著者らの成績が示すとおり, AMK の有効性^{2,3)}が示唆された。

副作用に関しては6日間の検討結果では, とくに問題となる自覚症状および臨床検査値の異常の出現した例はみられなかった。AMK はアミノ配糖体抗生物質なので聴毒性, 腎毒性が問題となるが, AMK はとくに聴器, 腎の毒性は低いことが報告されているので^{7,8)}, 注意深く投与を行えば安全性の高い薬剤と思われる。

7. 結 語

慢性複雑性尿路感染症 28 例中脱落例 3 例を除く 25 例 (男 20, 女 5 例, 年齢 26~83 歳) に対して AMK 1 日 400 mg (200 mg ずつ 2 回分注) を 5 日間投与し, 次のような結果を得た。

- 1) 治験例 25 例中総合効果は著効 3 例, 有効 14 例, 無効 8 例で総合有効率は 68% であった。
- 2) 細菌学的効果では, 25 例に検出された 38 株中 20 株が消失し, 消失率は 53% であった。
- 3) *S. marcescens* に対する感受性テストでは 17 株中 GM 耐性が 11 株 (65%) であったのに対し, AMK 耐性は 3 株 (18%) だけであった。
- 4) 本剤投与による副作用を検討した結果, 本剤 1 日 400 mg ずつ 5 日間の投与前後において, 血液一般, 肝機能および腎機能に異常な変動は見られなかった。

文 献

- 1) KAWAGUCHI, H.; T. NAITO, S. NAKAGAWA & K. FUJISAWA: BB-K 8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J. Antibiotics* 25 (12): 695~703, 1972
- 2) 島田 馨, 稲松孝思, 紺野昌俊, 生方公子, 富岡一, 小林芳夫, 内田 博, 小林章男, 久保勢津子,

- 齋藤 篤, 上田 泰, 清水喜八郎, 奥住捷子: ゲンタマイシン耐性菌の研究。 *Chemotherapy* 23 (8): 2599~2604, 1975
- 3) 五島嗟智子: ゲンタマイシン耐性菌とその現状。最新医学 32(8): 1460~1467, 1977
- 4) 紺屋博暉, 黒田治朗, 岩尾典夫, 森田 勝: 腎臓膀胱における慢性複雑性尿路感染症に対する Amikacin の使用経験。 *Gentamicin* 耐性菌に対する臨床効果。 *Jap. J. Antibiotics* 31(7): 341~345, 1978
- 5) 宮本慎一, 水戸部勝幸, 寺田雅生, 青山龍生, 西尾 彰, 熊本悦明: Amikacin (BB-K 8) による尿路感染症の治療経験。 *Chemotherapy* 23(6): 2125~2157, 1975
- 6) PRICE, K. E.; D. R. CHISHOLM, M. MISIEK, F. LEITNER & Y. H. TSAI: Microbiological evaluation of BB-K8, a new semisynthetic aminoglycoside. *J. Antibiotics* 25(12): 709~731, 1972
- 7) 秋吉正豊: アミノ配糖体抗生物質の聴器毒性。最新医学 32(8): 1540~1546, 1977
- 8) 山作房之輔, 武田 元, 庭山昌俊, 川島士郎, 岩永守登, 木下康民, 関根 理, 薄田芳丸: Amikacin (BB-K 8) の腎毒性と腎機能障害者の血中動態。 *Jap. J. Antibiotics* 27(3): 366~369, 1974

CLINICAL EXPERIENCE WITH AMIKACIN IN THE TREATMENT OF CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

UICHI OSAKA, SHIN ASAI, TOSHIYUKI AKASAKA, SUSUMU NUMASATO,
TOMIO SUZUKI and TSUTOMU OHORI
Department of Urology, School of Medicine,
Iwate Medical University, Morioka, Japan
(Director: Prof. T. OHORI)

Amikacin was administered intramuscularly to a total of 25 cases with chronic complicated urinary tract infections in dosages of 400 mg/day for a period of 5 days.

The following results were obtained.

1. The overall effectiveness rate was 68% (excellent; 3, moderate; 14, poor; 8 cases).
2. On bacteriological response, eradicated rate was 53%.
3. In sensitivity of AMK and GM to *S. marcescens* of 17 strains, 11 strains were GM resistant. On the other hand, 3 strains only were AMK resistant.
4. No side effects and laboratory findings were noticed before and after administration of amikacin.