

泌尿器科領域に於けるコリスチン使用経験

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任 稲田 務教授）

教授 稲 田 務

助手 沢 西 謙 次

Clinical Experiences with "Colistin" in
Infections of Urinary Tract

Tsutomu INADA and Kenji SAWANISHI

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director : Prof. T. Inada)*

Culture and sensitivity tests were studied with urine or pus taken from the patients on whom antibiotics had been administered for considerable period or without noticeable improvement.

Colistin administered intramuscularly gave following results for the urological patients with urinary tract infection caused by organism resistant to various antibiotics.

(1) Development of resistance to Colistin was rarely found.

(2) Of 13 patients, 10 showed remarkable improvement both in clinical and laboratory findings.

(3) Side effects were observed in 5 patients out of 13 as being manifested by general malaise, anorexia, nausea or vomiting which made it unable to continue the medication in 3 cases. One patient developed a spike of fever 3 to 4 hours after injection, but this reaction disappeared very soon by discontinuing Colistin.

(4) Pain at the site of injection seemed to be a small hazard; therefore, administration to the children might be a little difficult.

緒 言

化学療法，ことに抗生物質の目覚しい発展に伴う臨床応用の普及は，治療界に偉大な貢献をなしつつあるが，一方薬剤投与により必然的に現われる副作用，その他の随伴現象と共に病原菌側に起る薬剤耐性獲得並びに菌交代現象が注目されるようになった。特にこの耐性菌の出現及びその増加は，感染症に遭遇した場合の起因菌の決定並びに使用薬剤の選択と治療効果の点に於て重大な問題となりつつある。之は我々泌尿器科領域に於いても，屢々経験することであり，この意味に於て尿路感染症，即ち腎盂炎，腎盂腎炎，尿管炎，膀胱炎，尿道炎に於ける起因菌として重要なものに，大腸菌を中心と

するグラム陰性桿菌，葡萄球菌，連鎖球菌がある。

最近教室に於いて感染菌の固定及び耐性検査を行い，コリスチン（万有製薬）を使用して著しい治療効果を上げ得た症例を経験したので報告する。

コリスチンに就いて

コリスチンは土壌より分離した *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* の培養により産生された白色乃至微帯黄色結晶性抗生物質であり，化学的には実験式は $C_{46}H_{85}O_{10}N_{13}$ ，分子量約 1,200 の塩基性の Polypeptid で，酸性加水分解産物は 1- α ， β -diaminobutyric acid, 1-Threonine, d-Leucine, 6-Methyloctanoic acid 等がある。耐熱性は極めて高く，水溶液

症 例

症例1) 28才, 女, 会社員.

入院時診断: 両側腎結核, 左尿管狭窄及び左水腎症.

現病歴: 約1年半前に発熱, 尿混濁を来し腎盂炎の診断で抗生物質の投与により一時軽快したが尿混濁は消失せず, 半年後両側腎結核と判明, 約8カ月間 SM (100g), PAS, Neoiscotin (240g) 服用していたが最近発熱を来し来院す.

経過: 入院後検査にて左尿管下部の狭窄によつて来た左水腎症と判明. 尿細菌培養, 耐性検査は次の如くであった.

	PC	SM	CM	EM	Sulf.	TC	CTC	OTC	Col-ist.
E. Coli		-	-		-	-	-	-	##

以上の如くすべての薬剤に対し耐性を有し, ただコリスチンのみが有効なることが分り, 左尿管形成術を行つた際, 1回量 100万単位 1日4回筋注, 7日間投与した. 術後3~4日は 38°~39°C の発熱をみたが, 手術創は一次癒合を営み, 術後の腎盂撮影でも尿管吻合が円滑に行われているのを認めた.

副作用: なし.

症例2) 39才, 女, 主婦.

入院時診断: 膀胱結核の疑い及び膀胱憩室.

現病歴: 5~6年前過労の後血尿, 頻尿があつた. 約半年前同様の症状ありて来院. 上記診断の下に自宅で抗結核化学療法を行つていたが, 最近血尿, 頻尿を認めるので入院す.

経過: 尿中に赤血球, 白血球, 大腸菌を多数認め, 尿の培養, 耐性検査で次の如き結果を得た.

	PC	SM	CM	EM	Sulf.	TC	CTC	OTC	Col-ist.
E. Coli		##	-		-	+			##

之に対し SM の筋注を併用して, コリスチン100万単位, 1日4回筋注を1週間行つた所尿中大腸菌は消失し, 頻尿, 血尿の程度も改善を認め, 現在自宅で結核治療中.

副作用: なし.

症例3) 34才, 女, 主婦.

外来初診時診断: 右側腎摘除術後(結核), トリコモナス膀胱炎.

現病歴: 約1年半前頻尿, 血尿で来院, 腎結核の診断で右腎摘除後1年間化学療法をしたが, 最近再度膀胱症状が強い.

経過: 膀胱粘膜に著明な異常はないが, 白血球, 大腸菌を尿中に認め培養, 耐性検査で次の結果を得た.

	PC	SM	CM	EM	Sulf.	TC	CTC	OTC	Col-ist.
E. Coli		-	-		+	-	-		##

之に対し1錠 100万単位, 1日4回内服, 2週間により膀胱症状軽快した.

副作用なし.

症例4) 54才, 女, 主婦.

外来初診時診断: 婦人科手術後の神経因性膀胱.

現病歴: 約1年前子宮癌で広汎性子宮全摘除術を受けたがその後尿意起らず, 尿混濁著明で来院.

経過: 副交感神経刺激剤の使用により残尿減少したが尿混濁は種々の抗生物質投与によるも改善せず, 尿培養, 耐性検査により次の成績を得た.

	PC	SM	CM	EM	Sulf.	TC	CTC	OTC	Col-ist.
E. Coli		+	-		-	-	-	-	##

そこでコリスチン 100万単位, 1日4錠内服を1週間続けたが, 食欲不振, 悪心, 全身倦怠感を強く訴へた為中止す.

副作用: 食欲不振, 悪心, 全身倦怠感をかなり強く訴えた.

症例5) 54才, 男, 農業.

入院時診断: 両側腎結石.

現病歴: 数年来左腰痛を反復していたが, 最近尿混濁及び下腹部に放散痛を認めるに至つた. 尚血尿は時々認めたが排尿痛, 頻尿, 発熱を来したことはない.

経過: 右腎盂切石術, 左腎部分切除及び結石摘出術を行つたが, 術後発熱(38°C前後), 尿混濁が続いた. 尿細菌培養, 耐性検査で次の結果を得た.

	PC	SM	CM	EM	Sulf.	TC	CTC	OTC	Col-ist.
St. aureus	##	-	+	##	-	-			+
E. Coli		-	-		-	-	-	-	-

以上の如く, 多くの抗生物質に耐性を有していると

いう状態であった。

他にも一例同様の症例が経験された。

コリスチンは使用せず

症例6) 56才, 女, 主婦。

入院時診断: 膀胱腫瘍, 慢性腎盂膀胱炎。

現病歴: 約一年前に初診, 膀胱腫瘍は再三経尿道的電気凝固術を受けていたが, この半年間10~20日に一度の割りで高熱, 尿混濁を来し, 腎盂炎の診断の下にサルファ剤, 種々の抗生物質投与を受けたが改善を認めなかつた。

経過: 尿中白血球, 大腸菌多数。膀胱左側壁に大豆大の腫瘍を認め, これを電気凝固後, 抗生物質の大量投与をなすも, 尿混濁は変化せず 尿中細菌培養, 耐性検査では次の如くであった。

	PC	SM	CM	EM	Sulf.	TC	CTC	OTC	Col-ist.
E. Coli		-	-		-	-		-	卅

之に対しコリスチン 100万単位, 1日4回筋注, 10日間行つた。投与後1週間で尿中白血球数減少, 大腸菌は全く消失したが, この頃より食欲不振, 頭重感が現われ, 10日で中止のやむなきに至つた。その後の培養耐性検査では次の如くであった。

	PC	SM	CM	EM	Sulf.	TC	CTC	OTC	Col-ist.
四連球菌			-		卅	-			-

それでサルファ剤の投与により退院時は平熱で尿中に白血球を極く少数認めるのみであった。

副作用: 使用後約一週間で食欲不振, 頭重感が高度となり, 10日目には投与中止のやむなきに至つた。

症例7) 32才, 男, 会社員。

外来初診時診断: 左腎結石。

現病歴: 約半年前より時々腰痛, 軽度の発熱を認めた。その他の泌尿器科的障碍はなかつた。

経過: 種々抗生物質投与によるも下熱しない為尿中細菌培養, 耐性検査を行い次の結果を得た。

	PC	SM	CM	EM	Sulf.	TC	CTC	OTC	Col-ist.
Pseudomon.		+	-		-	-			+

そこでコリスチン一錠 100万単位, 1日4回内服投与により7日間で下熱した。

副作用: なし

症例8) 34才, 男, 会社員。

外来初診時診断: 左腎結石。

現病歴: 約10年前左肺結核で2年間療養。5~6年前より排尿痛, 尿混濁を来し, 左腎結核の診断で約3年間化学療法を行つたり中止したりしていた。最近軽度の排尿痛, 腰痛, 尿混濁を来し来院, 左腎結石と判明す

経過: 尿中には赤血球少数を認めるのみ。膀胱内に変化なく, 尿中細菌培養耐性検査で, 次の成績を得た。

	PC	SM	CM	EM	Sulf.	TC	CTC	OTC	Col-ist.
Klebsiella		-	-		+	-			卅

コリスチン投与して観察中である。

症例9) 52才, 男, 無職。

入院時診断: 右尿管結石による無尿, 左腎結核摘除術後。

現病歴: 約10年前左腎結核にて左腎摘除術を受け以後順調に経過していたが, 入院前日突然の右側腹部痛, 高熱を来し無尿に陥る。

経過: 右尿管上部に結石を認める。入院時より38~39.5°Cの高熱あり, 右尿管切石術を行つたが, 術後もCM, SM等の投与を続けるも下熱せず 尿細菌培養, 耐性検査により次の結果を得た。

	PC	SM	CM	EM	Sulf.	TC	CTC	OTC	Col-ist.
E. freundenii		-	-		-	-	-		卅

そこでコリスチン 100万単位, 1日4回筋注を5日間行い下熱をみた。

副作用: 何も認めず。

症例10) 7才, 男, 学童。

入院時診断: マリオン氏病, 両側水腎症。

現病歴: 生来他の小児に比し排尿回数が多く, 大きくなつてからも夜尿及び遊びに熱中すれば昼間でも洩らす。

経過: 膀胱頸部狭窄はブジーで拡大す。両側腎共に可成り高度の水腎症を認め, 両側腎機能の低下を認めたので両側腎瘻術を施行。右腎はその後腎瘻閉鎖し得たが, 左側尿管狭窄があつて, 排尿状態が悪化すると高熱を發し, それが種々の抗生物質の投与でも下熱しなくなつた。尿中細菌培養, 耐性検査で次の成績を得

た。

	PC	SM	CM	EM	Sulf.	TC	CTC	OTC	Col-ist.
E. freu-ndii		-	-		-	-		-	卅

以上の結果を得てコリスチン50万単位，1日4回筋注，5日間で約4週間続いた40°C近い高熱が下熱した。

副作用：特に認めなかつたが注射時疼痛を強く訴へた。

症例11) 2才，女。

入院時診断：両側水腎症，無尿。

現病歴：5カ月前誘因なく，約24時間の無尿を来したことがある。約10日前，軽度の腹痛を訴え，翌日より無尿となり入院までに，2回極く少量の排尿を認めたのみで，入院時は顔貌浮腫状となり意識の混濁を認めた。

経過：直ちに両側腎摘除術及び右側尿管形成術を行い，約3カ月後機能の回復を認めなかつた左腎摘除術を行った。この頃より39°C前後の高熱が続き，抗生物質の投与で下熱せず，尿中細菌培養，耐性検査で次の結果を得た。

	PC	SM	CM	EM	Sulf.	TC	CTC	OTC	Col-ist.
E. freu-ndii		-	-		-	+		+	卅

そこでコリスチン50万単位，1日3回筋注により5日間で完全に下熱した。

副作用：他の注射に比して痛いのか，特に疼痛を訴えた。他に副作用を認めず。

症例12) 42才，女，教員。

入院時診断：膀胱憩室，憩室炎。

現病歴：約1年前血尿を認めたことあり。その後誘因なく排尿痛，頻尿，残尿感あり，某国立病院にて，腎膀胱結核の診断の下に入院約半年間SM(80g)，PAS，INAHの投与を受けたが改善を認めず

経過：膀胱右側壁より後壁にかけて，鶏卵大より小指頭大の憩室を6つ，同時に子宮頸部筋腫を認めた為，子宮摘除術並びに膀胱憩室摘除術を行い，憩室は鶏卵大及び栗実大の2つを摘除した。手術創は一次癒合し退院したが，退院後半年を経つも尿の混濁が著明で尿中に白血球，大腸菌を多数に認め，CM，OTC，Sulfa剤を用いても消失せず，尿中細菌培養，耐性検査で次の成績を示した。

	PC	SM	CM	EM	Sulf.	TC	CTC	OTC	Col-ist.
Klebsi-ella		-	-		-	-	-	-	卅

再入院を行い，TURにより膀胱憩室口の拡大及びコリスチン100万単位1日4回筋注を行った。ところがコリスチン使用後3~4時間で頭重感，悪心，嘔吐を来し一時中止す。量をへらしたり内服にしたり2~3度くり返す間に3度目より39°C前後の高熱を併発するに至つた。はじめは膀胱内操作によるものとも考えられたが，これら頭重感，悪心，嘔吐，悪感，発熱は明らかにコリスチンによるものと判明した。しかしかかることを繰返し全量3,200万単位(約2カ月間)により尿中の大腸菌は消失，白血球も減少して退院した。

副作用：頭重感，悪心，嘔吐，悪感，発熱が注射後約3~4時間より現われ，中止後12~24時間で平常に復した。

症例13) 27才，女，会社員。

入院時診断：右尿管憩室，反復性腎盂炎。

現病歴：約1年前より屢々悪感，戦慄，腰痛と共に39°C前後の高熱を来し，腎盂炎の診断の下にSMを初め種々の抗生物質の投与を受けていた。約半月前血尿を来す。

経過：度々の抗生物質使用により耐性菌発生を予想して尿中細菌培養，耐性検査を行い次の結果を見た。

	PC	SM	CM	EM	Sulf.	TC	CTC	OTC	Col-ist.
Pseudo-monas	-	卅	+	-	-	+			卅

以上の結果を得た為右尿管憩室摘除術後コリスチンを100万単位，1日4回筋注，5日間でSM筋注と併用して，術後の発熱は2日間認めたのみで手術創は一次癒合を示した。

副作用：なし。

症例14) 59才，女，日雇。

入院時診断：右腎出血，右腎盂腎炎。

現病歴：約半年前より血尿を来す。何ら自覚症状はないので放置していたが最近血尿の程度が増し，38°Cの発熱が認められる様になった。

経過：出血は本態性右腎出血で抗アレルギー剤，止血剤の投与により出血はとまつたが，尿混濁，発熱は消失しない。尿中細菌培養，耐性検査の結果は次の如く

であった。

	PC	SM	CM	EM	Sulf.	TC	CTC	OTC	Col-ist.
Pseudo-monas	+	+	+	-	-	-			+

それでコリスチン 100万単位, 1日4回筋注を SM筋注と5日間併用し, 尿混濁, 発熱は消失す。

副作用: 食欲不振, 頭重感を認めた。

症例15) 56才, 女, 主婦。

入院時診断: 嚢胞腎, 左腎結石。

現病歴: 数年来左腰痛あり, 年一度位の割で高熱を発し腎盂炎の診断の下に治療を受けていた。1週間前より 39°C 前後の発熱と血尿を来す

経過: 入院後も発熱が続き, 体力の消耗著明, 種々の抗生物質を使用して下熱をはかるも効果なし。尿中細菌培養, 耐性検査は次の如くであった。

	PC	SM	CM	EM	Sulf.	TC	CTC	OTC	Col-ist.
Proteus		+	-		-	+			+

以上の結果コリスチン 100万単位, 1日4回筋注を行つたが食欲不振, 悪心を強く訴えた。その量を減じたり内服にしたりするも障碍強く投与を中止す。

副作用: 食欲不振, 悪心強く投与中止。

以上をまとめると表2の如くなる。

表 2

症 例	診 断	使用前病状	使 用 法	日数	併用	使用後症状	副 作 用
1. 28才 女	両側腎結核 左尿管狭窄 左水腎症	高熱 (39°C前後) 尿混濁	1回量 100万単位 1日4回 筋注 左尿管形成術後	7		術後3~4日は発熱をみたが手術創一次癒合	-
2. 39才 女	膀胱結核の疑い 膀胱憩室	血尿, 頻尿, 尿混濁, 尿中大腸菌, 白血球多数	1回量 100万単位 1日4回 筋注	7	SM筋注	尿中大腸菌消失, 血尿, 頻尿の程度改善	-
3. 34才 女	結核性右腎摘除後, トリコモナス膀胱炎	頻尿, 排尿痛, 尿混濁	1錠 100万単位 1日4回 内服	14		膀胱炎症状消失	-
4. 54才 女	子宮全摘後の神経因性膀胱	尿意喪失, 尿混濁	1錠 100万単位 1日4回 内服	7		副交感神経刺激剤により残尿減少したのみ	食欲不振, 悪心強く投与中止
5. 54才 男	両側腎結石	排尿痛, 頻尿, 発熱	耐性あり		使用せず		
6. 56才 女	膀胱腫瘍 慢性腎盂膀胱炎	高熱, 尿混濁 (白血球, 大腸菌多数)	1回量 100万単位 1日4回 筋注	10		尿中白血球減少, 大腸菌消失	使用7日頃より食欲不振, 悪心, 頭重感強く中止
7. 32才 男	左腎結石	腰痛, 軽度発熱	1錠 100万単位 1日4錠 内服	7		下 熱	-
8. 34才 男	左腎結石	軽度の排尿痛, 腰痛, 尿混濁	1錠 100万単位 1日4錠 内服		投与中		
9. 52才 男	右尿管結石による無尿 左腎結核摘除後	右側腹部痛, 高熱, 無尿	1回量 100万単位 1日4回 筋注	5		下熱, 右尿管切石術後順調	-
10. 7才 男	マリオン氏病, 両側水腎症	術後 高熱 (40°C) 持続 4週間	1回量 50万単位 1日4回 筋注	5		下 熱	注射時痛み強く注射をいやがる
11. 2才 女	両側水腎症 無尿	術後 高熱 (39°C) 持続 2週間	1回量 50万単位 1日3回 筋注	5		下 熱	注射時痛み強く注射をいやがる
12. 42才 女	膀胱憩室憩室炎 子宮筋腫	尿混濁 (白血球, 大腸菌多数)	1回量 100万単位 1日4回 筋注 後減量 内服 (全量 3,200単位)	約15		尿中大腸菌消失, 白血球減少	頭重感, 悪心嘔吐, 発熱が強く出た。
13. 27才 女	右尿管憩室 反覆性腎盂炎	高熱 (39°C), 腰痛, 血尿	1回量 100万単位 1日4回 筋注 尿管憩室摘除術後	5	SM筋注	術後2日は発熱手術創一次癒合	-
14. 59才 女	右腎出血, 右腎盂腎炎	血尿, 発熱, 尿混濁	1回量 100万単位 1日4回 筋注	5	SM筋注	尿混濁, 発熱消失	食欲不振, 悪心, 頭重感あり
15. 56才 女	多発性嚢胞腎, 左腎結石	腰痛, 高熱発作 (39°C), 血尿	1回量 100万単位 1日4回 筋注 その後減量 内服	約 4			食欲不振, 悪心強く中止

結 語

入院、外来患者の内で長期抗生物質投与者或は薬用効果の低い者の尿又は感染創の膿を用いて、感染菌の培養、固定、各種薬剤に対する耐性検査を行った。また各種薬剤耐性菌による尿路感染を認めた症例にコリスチンを使用して次の結果を得た。

- 1) コリスチンに対する耐性菌を認めることは少い。
- 2) 現在投与中の1例、投与しなかつた1例を除き、投与例13例中10例に有効であつた。
- 3) 副作用は13例中5例に認め、内3例は投与を中止せざるを得なかつた。

副作用としては全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐が主であり、1例には注射後3～4時間で高熱を發し、中止後12～24時間で下熱するものがあつた。

4) 他の薬剤に比して注射時疼痛が強く、為に子供に於いては使用しにくい。

文 献

- 1) 黒川：日泌尿会誌，46：415，1955.
- 2) Carroll, G. and Malette, W. F. : J. Urol., 85 : 86, 1961.
- 3) 藤正・他：コリスチン解説及文献集，1952.
- 4) Melevert, F. L. and Richmond, G. R. P. : Surg. Gynec. & Obst., 112 : 211, 1961.