

急性単純性膀胱炎に対するポリミキシン B 1 回膀胱注入療法

東北大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 折笠精一教授)

鈴木 康義, 豊田 精一, 加藤慎之介

福士 泰夫, 折笠 精一

八戸市民病院泌尿器科

真 嶋 光

CLINICAL EFFECTS OF INTRAVESICAL INSTILLATION OF POLYMYXIN B IN PATIENTS OF ACUTE CYSTITIS

Yasuyoshi SUZUKI, Seichi TOYOTA, Shinnosuke KATOH,

Yasuo FUKUSHI and Seiichi ORIKASA

From the Department of Urology, Tohoku University School of Medicine

KO MAJIMA

From the Department of Urology, Hachinohe City Hospital

The effectiveness of intravesical instillation of Polymyxin B was studied in 17 patients suffering from acute cystitis. The 17 patients, all female, had an average age of 42 years. The average duration between the onset of symptoms and the initial visit to the hospital was 4.6 days. The causative organisms were 15 strains of *E. coli* and 1 each of *P. rettgeri* and *K. pneumonia*, respectively. Improvement of symptoms was observed in 76% of the cases but pyuria was cleared in only 47% of the cases. Clinical results were excellent in 8 cases (47%), good in 6 cases (35%) and poor in 3 cases (18%). The overall effectiveness rate was 82%. No appreciable amount of Polymyxin B, was detected in the serum of 4 patients examined.

(Acta Urol. Jan. 35: 593-596, 1989)

Key words: Polymyxin B, Intravesical instillation, Acute cystitis

緒 言

われわれのこれまでの実験的ラット急性膀胱炎の研究によれば, 急性単純性膀胱炎はほとんどの場合腔内炎と考えられる^{1,2)}。もしこの事象がヒトの膀胱炎でも同じと考えてよいならば, 腔内の菌を殺菌する薬剤を膀胱腔内に注入することにより治癒するはずである。そこで, グラム陰性桿菌に殺菌的に作用するポリミキシン B (以下 PL-B と略す) を膀胱腔内に注入し, 30分間停滞させ検尿, 尿培養, 症状によりどの程度治癒せしめえるか, また, その時どの程度の PL-B が血中に移行するかを検討したので報告する。

対象と方法

1986年6月より1987年3月まで当科外来を受診した17名を対象とした。患者条件としては, UTI 薬効評

価基準の急性膀胱炎患者条件を参考にして Table 1 のようにした。また, 患者には膀胱腔内1回注入療法をよく説明し, 同意を得られたものだけとした。方法としては, まず, ネラトンカテーテルを経尿道的に挿入して尿をすべて排出させ, その尿を培養に提出する。次に, そのカテーテルを通して生食 30 ml で1回洗い, 0.05% の PL-B (PL-B 50万単位を生理食塩水

Table 1. 対象患者条件

- | |
|-----------------------------------|
| 1) 年齢・性: 16才以上, 70才未満の女性 |
| 2) 症 状: 排尿痛が頻尿を有するもの |
| 3) 膿 尿: 膀胱注入前膿尿 ≥ 10 コ/hpf |
| 4) 菌 数: 膀胱注入前生菌数 $\geq 10^4$ コ/ml |
| 5) 発症日: 発症よりの経過が2週間以内のもの |

100 ml に溶解) 75 ml を注入して原則として30分間停滞させたのち排尿させた。その後水分を1500 ml 前後とるように指導して翌日来院させ、検尿、尿培養、症状をUTI薬効評価基準³⁾(第3版)に沿って判定した。その時膿尿がみられた10症例は、次の日も来院させその日を判定日とした。

PL-Bの膀胱時における血中移行性は4例において検討した。その測定方法は、まずPL-B(0.05%生食溶解液)75 mlを膀胱腔内に30分間停滞させて排尿、その後30分経過時に採血する。これを遠心後血清とし、台糖ファイザー(株)品質管理部生物試験課において測定した。検定菌は、*Brucella bronchiseptica*(ACTT 4617)を使い薄層カップ法により測定した。なお、測定限界濃度は、0.5 u/mlであった。

成 績

Table 2は、17例の成績をまとめたもので、年齢は、19歳から68歳までで平均42歳、初発症状より受診日までの日数は、最短1日、最長10日で平均4.6日であった。症状の欄の上が治療前、下が治療後のもので膿尿の欄、起炎菌の欄も同様に記載した。

症状の改善度は17例中13例(76%)が消失、改善1例(6%)、不変が3例(18%)であり、膿尿の消失は8例(47%)改善2例(12%)不変7例(41%)で

あった。

起炎菌は17例中15例が*E. coli*で、*P. rettgeri*, *K. pneumoniae*とも1例ずつであるが、共に消失した。

これらをUTI薬効評価判定でexcellent, moderate, poorで総合判定すると、17例中8例(47%)がexcellent、6例(35%)がmoderate、3例(18%)がpoorであり、総合有効率は17例中14例(82%)であった。poorの3例はすべて発症後7日以上経過しており、一方、excellentの症例の発症までの平均日数は、3.1日と短かかった。

Table 3はこれらをまとめて記載したものである。この表でわかるように、除菌率は、17株中15株で88%、症状の改善率も76%と良好であったが、膿尿の改善率は47%と低い値であった。

Table 4は、PL-Bを30分膀胱腔内停滞させて排出後30分目の血中PL-Bの濃度の成績であるが、4例中1例に痕跡程度を認めたのみで、他の3例は、検出限界値以下であった。

考 察

膀胱腔内抗生物質の一回注入療法は、すでに上田⁴⁾が複雑性膀胱炎に対してアミカシンを使用してその治療成績を88.9%と報告しており、その有用性が示唆されている。今回われわれは、PL-Bをその薬剤として

Table 2. Clinical summary

No.	Age	Duration(day)	Symptom	Pyuria	Bacteriuria	Evaluation
1	36	2	-	-	<i>E. coli</i> 10 ⁵	Excellent
2	21	4	-	+	<i>E. coli</i> 10 ⁴	Excellent
3	46	1	+	-	<i>E. coli</i> 10 ⁴	Excellent
4	26	1	-	-	<i>E. coli</i> 10 ⁵	Excellent
5	52	10	-	-	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>E. coli</i> 10 ⁴	Poor
6	40	6	-	±	<i>E. coli</i> 10 ⁴	Moderate
7	66	7	-	±	<i>E. coli</i> 10 ⁵	Moderate
8	61	4	-	-	<i>E. coli</i> 10 ⁵	Excellent
9	33	2	+	±	<i>E. coli</i> 10 ⁵	Moderate
10	55	10	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁵	Poor
11	42	5	-	-	<i>E. coli</i> 10 ⁵	Excellent
12	19	3	-	+	<i>E. coli</i> 10 ⁴	Moderate
13	38	7	-	+	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>E. coli</i> 10 ³	Poor
14	68	3	-	-	<i>P. rettgeri</i> 10 ⁴	Excellent
15	26	5	-	+	<i>E. coli</i> 10 ⁴	Excellent
16	49	5	-	+	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵	Moderate
17	42	3	-	+	<i>E. coli</i> 10 ⁴	Moderate

Table 3. Overall clinical efficacy of PL-B

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	8	1	3			1		1	1	15 (88%)
	Decreased (Replaced)										0 (0%)
	Unchanged			1						1	2 (12%)
Effect on pain on micturition		13 (76%)			1 (6%)			3 (18%)			Patient total
Effect on pyuria		8 (47%)			2 (12%)			7 (41%)			
Excellent					8			Overall effectiveness rate			14/17 (82%)
Moderate					6						
Poor (including Failure)					3						

Table 4. ポリミキシンB (PL-B) 膀胱注入時の血中濃度

No.	年齢・性	注入前	PL-B排出後30分値
1	36才 ♀	0	0
2	28才 ♀	0	0
3	52才 ♀	0	<0.5
4	40才 ♀	0	0

(U/ml)

同様な方法で試みて、有効な成績を得た。PL-Bは、T. S. G. Jonesにより開発されたポリペプチド系抗生物質で種々のグラム陰性菌に対し殺菌的に作用するが経口ないし局所投与のみ使用可とされる薬剤であり、いままで膀胱洗浄⁵⁾などに使用されてきた。そこで、PL-Bを使用するにあたり腔内注入であっても血中に移行しない濃度と、殺菌のためなるべく長い停滞時間が必要となる。そこでわれわれは、0.05% PL-B溶解液の30分停滞にて江本⁶⁾の報告のように全例膀胱刺激症状も、血中移行もなく、かつ82%の有効率を示した。しかし、守殿⁷⁾らは急性単純性膀胱炎の再発は21%と報告していることにより、この方法もやがて再発につき検討しなければならないと思われる。

また、75 ml という容量を用いた理由は粘膜のヒダを広げて菌が薬剤と接触しやすくするためである。今回の急性単純性膀胱炎におけるPL-B 1回注入療法でわれわれの成績は82%有効率であり充分良好なものではあるが、この数値は内服薬のそれに比べれば悪い成績である。その理由としては、内服薬は数日間投与のため血中濃度、組織内濃度、尿中濃度をその間高いレベルで維持できるのに比べ、1回注入療法では菌と粘膜とはたった30分間接触するだけである。それでもこれだけの有効率を示したことは、内服のできない過

敏性大腸炎や薬剤にアレルギーのある患者等にも積極的に使用できかつ高い有効率を示しえると思われる。

今回試みて、膿尿の消失、改善が悪かったが翌々日判定の10例中3例は膿尿陰性になっており、不変7例中5例は細菌の消失をみていることから数日後には膿尿も消失するものと考えられる。また細菌の消失しなかった2例は共に発症後7日以上経過しており、このことは、われわれのラット膀胱炎の実験から膀胱炎は腔内炎との所見と合わせ興味深い。基本的に膀胱炎という病態は、腔内での菌の増殖と bacterial productにより粘膜が変性をうけるための腔内炎⁸⁾であり、粘膜下層に菌が侵入してゆくようなものではないが、発症後7日という長時間を経過すると細菌は腔内にとどまらず粘膜下層まで侵入してゆくのかもかもしれない。そのため膀胱腔内薬剤注入のみでは細菌を完全に消失させることができなかったものと思われる。発症後時間の経過した例、あるいは翌日なお細菌尿をみる例には翌日薬剤注入を繰り返すようにすれば有効率は一層向上するものと考えられる。

文 献

- 1) 真嶋 光, 鈴木康義, 折笠精一: 細菌培養産生物のラット膀胱上皮におよぼす影響. 走査電顕による観察. 日泌尿会誌 77: 114-124, 1986
- 2) 鈴木康義, 豊田精一, 福士泰夫, 折笠精一, 真嶋光, 加藤慎之介: 実験的ラット膀胱炎初期像の立体的観察. 多核球の膀胱腔内と膀胱粘膜上における働きを中心に. 日泌尿会誌 78: 808-815, 1987
- 3) UTI 薬効評価基準 (第3版)
- 4) 上田公介: 残尿を伴う複雑性膀胱炎に対するアミカシン1回膀胱内注入療法. 泌尿紀要 30: 715-718, 1984
- 5) 星 宣次, 今井克忠: ポリミキシンBによる腎

- 孟, 膀胱洗淨の経験. 薬理と治療 **6**: 142-146, 1978
- 6) 江本侃一, 相戸賢二, 伊藤健治: ポリミキシンB (PL-B) 溶液の膀胱注入療法. 特に血中, 尿中濃度について. 臨床と研究 **56**: 983-986, 1979
- 7) 守殿貞夫, 荒川創一, 片岡陳正, 藤井昭男, 石神襄次: 急性単純性膀胱炎の再発に関する臨床的研究. 泌尿紀要 **30**: 519-527, 1984
(1988年10月24日迅速掲載受付)