

泌尿器科領域におけるグラム陰性桿菌感染症に対する Polymyxin B の局所使用経験

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 黒田恭一教授)

和田 一郎

LOCAL APPLICATION OF POLYMYXIN B FOR GRAM NEGATIVE INFECTIONS IN UROLOGY

Ichiro WADA

*From the Department of Urology, Kanazawa University School of Medicine
(Chairman : Prof. K. Kuroda, M. D.)*

Ten urological cases with Gram negative infection were successfully treated by local application of Polymyxin B.

The remarkable effect of this drug was evidenced by the fact that *Pseudomonas* disappeared in 4 out of 5. This suggests that local use of this drug can be a powerful weapon against *Pseudomonas* infection.

緒 言

泌尿器科領域においては感染尿路に手術侵襲を加える機会が多く、また泌尿器科の特殊性として、一時的あるいは永久的に腎瘻、膀胱瘻、留置カテーテルなどの設置もしばしば行なわれるので慢性尿路感染症の治療に苦慮する 경우가多い。さらに化学療法に進展に伴う菌交代現象の結果、化学療法剤に自然耐性があるといわれている変形菌や緑膿菌の増加^{1,2)}の問題があり、必然的にこれらを含めたグラム陰性桿菌感染症に対する対策が要望される。特に最近各方面においてグラム陰性桿菌感染症の増加が注目されており、こういった状況下においてグラム陰性桿菌に対する有効性が認められながら腎毒性の点で臨床応用が制約されている Polymyxin B を局所投与の形で使用する試みが検討され、その有効性が報告されている^{3,4,5,6,7)}。われわれの教室でも少数例であるが緑膿菌を中心としたグラム陰性桿菌感染症に Polymyxin B の局所投与を行なったのでその成績を報告する。

Polymyxin B について

Polymyxin は1947年 R. G. Benedict⁸⁾により Bacil-

lus polymyxa から分離された一群の安定した塩基性ポリペプチドでアミノ酸組成により A, B, C, D, E に分けられている。その中で比較的腎毒性の低い B が臨床面に応用され、緑膿菌には *in vitro* では 0.1~5 mcg/ml で bacteriostatic に、この 2~5 倍の濃度で bactericidal に作用する⁹⁾。過量注射による副作用は腎障害 (蛋白尿, 高窒素血症), 神経障害 (嗜眠, 運動失調, 視力障害), アレルギー症状 (顔面口囲の痒み) などがあげられるが¹⁰⁾、実際に問題となるのは 1 日に 3mg/kg をこえる場合¹¹⁾ であるという。しかし局所投与ではかなりの高濃度を用いることができ、繊細な組織、粘膜、肉芽発生面を刺激せずに大抵の菌を根絶できる⁹⁾。また、これらからの吸収はほとんどない。

対象および投与方法

対象とした症例は金沢大学病院泌尿器科外来および入院患者であり、疾患は種々で手術後の創部感染症 2 例、腎瘻設置中の慢性腎盂腎炎 2 例、慢性膀胱炎 6 例 (この 6 例中 3 例に神経因性膀胱の基礎疾患がある) の合計 10 例である。このうち混合感染が半数の 5 例あり、いずれも桿菌の消失に重点をおき使用した。また対象としたこれらのグラム陰性桿菌は感受性試験によりすべて (+) ~ (卅) の菌株であった。投与方法は創部感染のときには原末または水溶液にして散布、一

部ガーゼドレーンにて創内に注入した。腎盂内および膀胱内注入は Polymyxin B 50mg を 3~5ml の蒸留水に溶解して、極力長時間滯液させることとし、腎盂内は20分~1時間、膀胱内は1~2時間とした。また投与期間は原則として10日間とし、したがって効果判定は投与開始後10日目後に基準をおいた。

臨床成績

基礎疾患の有無や相違、感染型式の相違、混合感染の有無、菌交代現象の有無など条件が複雑すぎて効果を一様に判定することは非常に困難であるが、菌の消長、膿球数の増減、臨床症状から総合的に判定すると Table 1 のごとくで、10例中6例に有効という成績を

得た。一方対象としたグラム陰性桿菌の種類によりこれを観察すると Table 2 のごとくで、有効例は緑膿菌5株中4株、大腸菌3株中2株、肺炎桿菌3株中2株、Citrobacter 1株中1株、変形菌1株中なし、合計13株中9株で約70%の有効率となる。いちおう期待すべき効果が得られ、特に緑膿菌に対して特異的な効果がうかがわれた。本症例の緑膿菌はすべて Polymyxin B に対する感受性試験で(卍)を示したが、ちなみに1967年度当泌尿器科入院患者226人より緑膿菌を同定しえた25例を検討すると、Polymyxin B に対する感受性試験を行なったのは22例で、そのうち21例が(卍)で(-)はわずか1例であった。なお局所刺激作用は全例に認められなかった。

Table 1 Polymyxin B の臨床成績

| No | 症 例 | 基 礎 疾 患 | 感 染 症 | 投与量・期間 | 投与による膿球の変動 | 投与前の培養同定菌 | 投与後の培養同定菌 | 効 果 |
|----|-------|-----------------------------|---------|------------|------------|-----------------------------|-----------------------------|------|
| 1 | 27才男子 | 神経因性膀胱 | 慢性膀胱炎 | 50mg 9日間 | 増 加 | Pseudomonas Enterococcus | Enterococcus | 無 効 |
| 2 | 41才男子 | 右腎尿管摘除後 | 創部感染症 | 20mg 10日間 | 減 少 | Pseudomonas Enterococcus | Enterococcus | 有 効 |
| 3 | 56才男子 | 左腎摘除後 | 創部感染症 | 25mg 10日間 | 変化なし | Pseudomonas Enterococcus | Pseudomonas Enterococcus | 無 効 |
| 4 | 54才男子 | な し | 慢性膀胱炎 | 50mg 12日間 | 陰 性 化 | E. coli | (-) | 有 効 |
| 5 | 65才男子 | 1年前膀胱腫瘍にて膀胱部分切除術 | 慢性膀胱炎 | 50mg 10日間 | 変化なし | Klebsiella | Klebsiella | 無 効 |
| 6 | 36才女子 | 両側腎結石・右尿管狭窄にて右腎盂切石術右腎瘻術後の状態 | 右慢性腎盂腎炎 | 25mg×2 7日間 | 減 少 | Pseudomonas Klebsiella | (-) | 有 効 |
| 7 | 19才女子 | 神経因性膀胱 | 慢性膀胱炎 | 50mg 10日間 | 減 少 | Klebsiella | (-) | 有 効 |
| 8 | 42才女子 | な し | 慢性膀胱炎 | 50mg 10日間 | 陰 性 化 | E. coli | (-) | 有 粒 |
| 9 | 44才男子 | 右腎結核・結核性萎縮膀胱で右腎摘除・左腎瘻術後の状態 | 左慢性腎盂腎炎 | 50mg 10日間 | 変化なし | Pseudomonas Morganella | Morganella | 無 効 |
| 10 | 61才男子 | 神経因性膀胱 | 慢性膀胱炎 | 50mg 10日間 | 減 少 | E. coli Citrobacter | E. coli | やや有効 |

Table 2 細菌別による効果

| 検 出 菌 | 有 効 | 無 効 | 合 計 |
|--------------------|-----|-----|-----|
| Pseudomonas aerug. | 4 | 1 | 5 |
| Klebsiella pneum. | 2 | 1 | 3 |
| E. coli | 2 | 1 | 3 |
| Morganella | 0 | 0 | 1 |
| Citrobacter | 1 | 1 | 1 |
| 合 計 | 9 | 4 | 13 |

次に各症例について要点を記述する。

症例1 27才男子、神経因性膀胱および慢性膀胱炎。尿細菌定量培養により緑膿菌 1.4×10^5 /ml を認めたので、1日1回膀胱洗浄後に Polymyxin B 50mg を 5ml の蒸留水に溶解して膀胱内注入、約2時間滯液させた。注入2回後の3日目の尿細菌培養では緑膿菌は消失していたが腸球菌 7.0×10^7 /ml を認めるようになり、Polymyxin B を連続使用したが、注入8回後の9日目でも腸球菌 1.0×10^7 /ml が認められた。

検尿所見でも白血球数はかえって増加し感染の増強がみられた。

症例 2 41才男子, 右尿管狭窄および右水腎症にて腎尿管摘除術後ドレーン挿入部と創の一部が哆開し, 分泌物より緑膿菌と腸球菌が証明された。なお出血性素因があり, 分泌物は血性で多量のため Polymyxin B は原末のまま使用し, 1日 20mg 程度を創部に散布し深い部分にはガーゼドレーンとともに用いた。分泌物は漸次減少し, 散布10回後の11日目の分泌物培養では緑膿菌は消失したが, 腸球菌はなお認められた。

症例 3 56才男子, 左腎腫瘍にて腎摘除術を行なったが, 創の一部が哆開し分泌物をみた。培養同定を行なったところ, 緑膿菌と腸球菌の混合感染であった。Polymyxin B 25mg を 1ml の蒸留水に溶解して創部に散布したが分泌物の量に変化なく, 10回使用後の11日目の培養同定でもなおこれらの菌が認められた。

症例 4 54才男子, 慢性膀胱炎で某病院にて化学療法を1ヵ月以上受けているが完治に至らない。検尿にて白血球1~2/1視野で桿菌多数を認め, 定量培養により大腸菌 1.0×10^7 /ml であった。膀胱洗浄後 Polymyxin B 50mg を 5ml の蒸留水に溶解して膀胱内に注入し2時間滯液させた。3回注入後の4日目の検尿にて細菌はみられず, 5回注入後の6日目の尿培養では大腸菌は消失したが, 腸球菌 6.7×10^8 /ml を認めた。その後7回注入を続け, 検尿にて細菌が認められなかったので治療を中止した。投与終了後の培養は陰性であった。

症例 5 65才男子, 膀胱腫瘍で1年前に膀胱部分切除術を受けた。現在慢性膀胱炎にてウロサイダル内服, 膀胱洗浄を受けているが効なく, 検尿にて白血球 2~3/1視野, 赤血球1~2/1視野, 桿菌(++) , 定量培養にて肺炎桿菌 1.6×10^6 /ml を認めた。Polymyxin B 50mg を 3ml の蒸留水に溶解して膀胱洗浄後に注入し, 1時間滯液させた。10回投与後の11日目の検尿所見, 定量培養でも投与前と比べてほとんど変化がみられなかった。

症例 6 36才女子, 両側腎結石および右尿管狭窄にて右腎盂切石術, 右尿管狭窄部切除術および右腎瘻術を行なった。右腎の検尿で白血球多数, 桿菌多数, 尿培養同定を行なうと緑膿菌と肺炎桿菌の混合感染で定量では 1.3×10^8 /ml であった。Polymyxin B 25mg を 2ml の蒸留水に溶解して朝夕2回すなわち1日 50mg を腎盂内に注入し滯留時間を1時間とした。7日目の検尿では白血球 2~3/1視野, 細菌(-), 培養は陰性であった。

症例 7 19才女子, 神経因性膀胱および慢性膀胱

炎。現在残尿 10ml 程度であるが, 各種抗生物質に抗し, 検尿にて白血球 20~30/1視野, 桿菌(+), 肺炎桿菌 1.5×10^6 を定量した。Polymyxin B 50mg を蒸留水 3ml に溶解し膀胱洗浄後に注入, 2時間以上滯液させた。7日目の検尿にて白血球 5~6/1視野, 10日目 2~3/1視野で, 培養陰性であった。

症例 8 42才女子, 慢性膀胱炎。膀胱鏡的に嚢胞が散在し粘膜に軽度の混濁を認める。白血球 5~6/1視野, 桿菌(+) で大腸菌を同定したので, Polymyxin B 50mg を蒸留水 5ml に溶解して膀胱内注入, 4日目の検尿にて桿菌はなお認められたが, 8日目には認められなくなり, 10日目の培養では陰性であった。

症例 9 44才男子, 右腎結核にて腎摘除術を受け, その後結核性萎縮膀胱に伴う左尿管下端部狭窄により左腎瘻術後の状態にある。左腎尿は白血球多数, 桿菌(++) で同定により緑膿菌と変形菌の混合感染で, 定量培養の結果は 2.5×10^8 /ml である。1日1回腎盂洗浄後 Polymyxin B 50mg を 3ml の蒸留水に溶解して腎盂内注入20分間滯液させたが, 5日目, 10日目の検尿にて尿所見に変化なく, 10日目の尿細菌培養にて緑膿菌は消失していたが変形菌は 1.0×10^7 /ml を認めた。

症例 10 61才男子, 神経因性膀胱および慢性膀胱炎。現在残尿は 20~40ml で以前には各種抗生物質の投与を受けたことがあるが, 最近サルファ剤投与とときどき膀胱洗浄を受けている。検尿にて白血球 5~10/1視野, 桿菌(++) で尿細菌培養同定にて大腸菌と Citrobacter を認めた。Polymyxin B 50mg を 3ml の蒸留水に溶解して膀胱洗浄後膀胱内注入, 約1時間半滯液させた。検尿所見では5日目, 10日目で白血球, 細菌とも軽度の改善をみたが, なお白血球 3~5/1視野, 桿菌(+), 尿細菌培養同定では Citrobacter は消失していたが大腸菌はなお認められた。

考 按

青河³⁾は Polymyxin B に対する感受性を臨床病床から分離したグラム陰性桿菌 249 株に対し検索したところ, 緑膿菌は 6.3~12.5mcg/ml の濃度に 77.6%, 肺炎桿菌は 3.1~6.3mcg/ml に 80%, 大腸菌は 1.6~12.5mcg/ml に 93% の感受性を示したのに対し, 変形菌は 92% が最小発育阻止濃度 1000mcg/ml 以上で, 前記グラム陰性桿菌との著しい差を認めている。このように Polymyxin B が緑膿菌, 肺炎桿菌に感受性高く, 変形菌に低いことはすでに多くの報

告^{4,5,7,11,12)}があり、さらにサルモネラ菌、赤痢菌、インフルエンザ菌にも有効性があるといわれている¹¹⁾。したがってかような点を考慮の上で Polymyxin B のグラム陰性桿菌感染症に対する局所投与を行なうならば、かなり満足すべき効果を期待しうる。局所投与は本剤の殺菌作用をじゆうぶんに活用でき、腎機能低下症例にも安心して行ないうるが、腎盂内・膀胱内注入などの1日1回の投与方法では、その濃度を長時間持続させえないのが難点である。緑膿菌は通常の病原菌とは異なり“日和見的”に行動し宿主の抵抗が損われているときに真の感染を惹起する。したがって抗生物質が広くかつ無分別に使用されたときに人体内の細菌集団に著しい歪み加わり、感受性の強い細菌が抑圧され、自然耐性菌すなわち緑膿菌、変形菌、酵母菌類が激増する。したがって Jawetz⁹⁾ の指摘するごとく、適正なる抗生物質の使用の重要性が痛感させられるとともに、慢性尿路感染症における緑膿菌や変形菌に対する化学療法が現今のひとつの課題と考えられる。

結 語

10例の泌尿器科領域におけるグラム陰性桿菌感染症に対し Polymyxin B の局所投与を行ない、ほぼ満足すべき結果を得た。特に5例中4

例に緑膿菌の消失をみた点より、本剤の緑膿菌感染症に対する局所投与法の有効性が認められた。

(御指導、御校閲を賜った恩師黒田恭一教授に深謝致します。)

文 献

- 1) Yow, E. M. : J. A. M. A., 149 : 1184, 1952.
- 2) 土屋文雄・ほか : 手術, 11 : 636, 1957.
- 3) 青河寛次・ほか : 第15回日本化学療法学会発表, ポリキシンB文献集, 22頁.
- 4) 高須照男・ほか : 第15回日本化学療法学会発表, ポリキシンB文献集, 27頁.
- 5) 柴田清人・ほか : 第15回日本化学療法学会発表, ポリキシンB文献集, 30頁.
- 6) 福田泰久・ほか : 第15回日本化学療法学会発表, ポリキシンB文献集, 32頁.
- 7) 溝口 勝・ほか : 泌尿紀要, 14 : 298, 1968.
- 8) Benedict, R. G. et al. : J. Bact., 54 : 24, 1947.
- 9) Jawetz, E. : Arch. Int. Med., 89 : 90, 1952.
- 10) Kagan, B. M. et al. : J. Lab.
- 11) Pulnaki, E. J. et al. : J. Urol., 62 : 564, 1949.
- 12) 山地幸雄・ほか : 第15回日本化学療法学会発表, ポリキシンB文献集, 10頁.

(1968年7月9日 特別掲載受付)