

尿路逆行性感染に対する DKB の使用経験

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）

福重 満， 田戸 治
中野 博， 仁平寛巳

USE OF DKB IN THE TREATMENT OF RETROGRADE URINARY TRACT INFECTION

Mitsuru FUKUSHIGE, Osamu TADO, Hiroshi NAKANO and Hiromi NIHIRA

From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine
(Chairman: Prof. H. Nihira, M. D.)

DKB is an antibiotic of aminoglycoside group and a kanamycin derivative having chemical structure of 3', 4'-dideoxy-kanamycin B. DKB was administered to the patients with intractable urinary tract infection due to postoperative inlying catheters.

1) MIC for each isolated organism was as follows.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.56 ~ 100 mcg/ml
<i>E. coli</i>	1.56 ~ 12.5
<i>Proteus vulgaris</i>	3.13
<i>mirabilis</i>	0.78 ~ 50
<i>Klebsiella</i>	3.13
<i>Citrobacter</i>	6.25
<i>Enterobacter</i>	1.56 ~ >100
<i>Enterococcus</i>	6.25 ~ >100
<i>Candida</i>	>100

2) The highest blood level after intramuscular administration of 50 mg DKB was observed at 30 minutes in two subjects with normal renal function. The blood level decreased to 1.33 mcg/ml and 2.25 mcg/ml at six hours respectively. The highest urinary level was observed one to two hours after injection. Six hours urinary recovery of the antibiotic was 60.3% and 80.0%.

3) Clinical evaluation was made on 16 patients. Effectiveness rate was 68.7%, and if limited with post-prostatectomy cases it was 66.6%.

4) No side reaction was observed regarding hematological, renal function, liver function examinations as far as five days administration of 100 mg per day. Tinnitus and skin rash was experienced in a case respectively.

緒 言

DKB は 3', 4'-dideoxykanamycin B の化学式を有する kanamycin 誘導体で，アミノ配糖体系抗生物質の1種である。

この薬剤は細菌に対する耐性機転の研究に基づいて開発されたものであり，グラム陽性菌および陰性菌に

抗菌作用を有する広域性抗生物質であるが，とくに耐性の大腸菌，ブドウ球菌や抵抗性の緑膿菌に対して有効性がきわめて高いことが認められている。

今回，明治製菓株式会社の好意により使用する機会をえたので，本剤の特性を勘案し，尿路手術後の留置カテーテルに伴う難治性の逆行性感染症例に使用した

血液は血清分離後、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌として paper disc 法¹⁾で測定した。

筋注後30分、1時間、2時間、4時間、6時間の血中濃度は、それぞれ 5.1 mcg/ml, 3.05 mcg/ml, 2.4 mcg/ml, 1.72 mcg/ml, 1.33 mcg/ml および 5.35 mcg/ml, 5.05 mcg/ml, 3.80 mcg/ml, 3.00 mcg/ml, 2.25 mcg/ml であり、最高血中濃度は30分後にみられ、以後対数的に減少した (Fig. 1)。

各分尿における尿中排泄量を血中濃度測定と同様の方法で測定した (Fig. 2)。

分尿濃度は経時的に 68.1 mcg/ml, 108 mcg/ml, 58.3 mcg/ml, 28.8 mcg/ml, 16.1 mcg/ml および 79.5 mcg/ml, 143.8 mcg/ml, 150.3 mcg/ml, 58.5 mcg/ml,

24.5 mcg/ml であり、これを実線で示した。

また、投与量に対する尿中回収率を求め、累積尿中回収率を割線で示した。この結果尿中排泄量は1時間ないし2時間で最高値となり、以後減少した。尿中回収率は投与後6時間に60.3%と80%が回収された。

臨床的検討

DKB を投与した16症例の詳細については Table 2 に一括して示した。

術後の尿路カテーテル留置期間中は合成ペニシリン、セファロスポリン系薬剤などを感染防止のため比較的大量使用しているにもかかわらず 10^5 /ml 以上の細菌数を認めたものが14例あった。

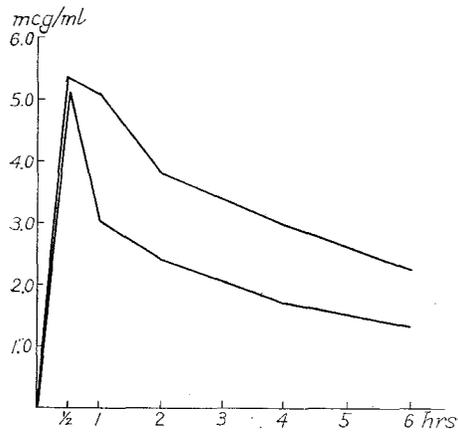


Fig. 1. Blood concentration of DKB in male adults (50 mg, i. m.).

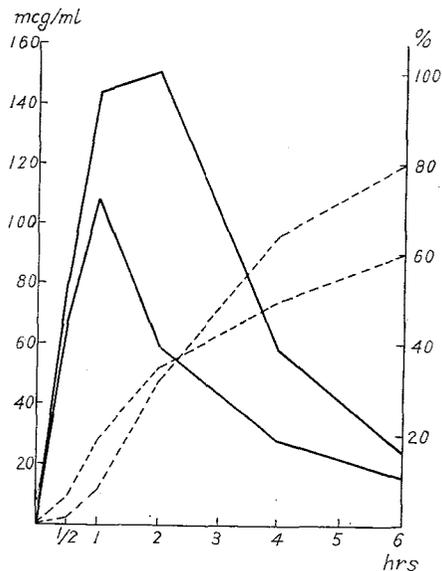


Fig. 2. Urine concentration and accumulative rate of urinary recovery of DKB in male adults (50 mg, i. m.).

Table 2. Clinical evaluation of DKB

No.	Patient	Age	Sex	Clinical diagnosis (Surgical procedure)	Antibiotics during inlying catheter (days)	Quantitative culture	
						Before medication	After medication
1	I. S.	75	M	BPH (Suprapubic prostatectomy)	CB-PC 4g×12	<i>Prot. mirabilis</i> <i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	<i>Prot. mirabilis</i> <i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> 10 ³
2	R. I.	75	M	"	CER 2g×7	<i>Candida</i>	<i>Prot. mirabilis</i> <i>Enterococcus</i> <i>Candida</i> 10 ¹
3	Y. U.	68	M	"	CB-PC 3g×17	<i>Enterobacter</i> >10 ⁵	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> 10 ³
4	K. K.	72	M	"	CB-PC 2g×20	<i>Prot. mirabilis</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	<i>Prot. vulgaris</i> <i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> 10 ³
5	M. O.	67	M	"	CEZ 4g×7 CB-PC 4g×7	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Prot. vulgaris</i> <i>Enterobacter</i> >10 ⁵	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵
6	M. K.	72	M	"	CB-PC 6g×15	<i>Citrobacter</i> >10 ⁵	<i>Ps. aeruginosa</i> >10 ⁵
7	T. H.	72	M	"	GM 80mg×9	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> 10 ¹	<i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> 10 ¹
8	K. S.	86	M	"	CEZ 2g×7	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i> >10 ⁵	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵
9	S. Y.	75	M	"	CER 2g×5	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	<i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> 10 ³
10	S. N.	68	M	"	CB-PC 6g×16	<i>Klebsiella</i> >10 ⁵	Sterile 0
11	M. F.	74	M	"	AB-PC 2g×7	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> >10 ⁵	<i>Enterobacter</i> 10 ²
12	O. T.	76	M	"	CET 2g×9	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	<i>Enterococcus</i> 10 ³
13	S. O.	79	M	Bladder carcinoma (TUR-Bt)	AB-PC 2g×5	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Prot. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵
14	H. M.	48	M	Hydronephrosis (Pyeloplasty)	CEZ 4g×5 CB-PC 5g×10	<i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	<i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> 10 ²
15	K. N.	60	F	Renal cell carcinoma (Nephrectomy)	CET 2g×5	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	<i>Enterococcus</i> 0
16	K. S.	77	M	Ureteral carcinoma (Ureterovesicostomy)	CB-PC 6g×6 CEZ 2g×6	<i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> >10 ⁵	<i>Enterobacter</i> 0

そのうち12例が主としてグラム陰性桿菌による混合感染であり、1例に *Candida* 感染症を認めた。

尿路カテーテルを抜去し、DKBを投与すると10⁵/ml以上の14例中10例が10³/ml以下にまで低下し、4例は10⁵/ml以上の細菌尿が持続した。

尿所見は9例が改善し、6例は不変であった。

また、DKB投与前後における血液検査、腎機能検査および肝機能検査では手術による影響も加味し、的確な判定はむずかしいが、いずれも異常値を示したものは皆無であった。

副作用では全身性薬疹が1例あり、抗ヒスタミン剤の投与で数日後消退した。また、投与4日目に耳鳴りを訴えたものが1例あったが、終了と同時に軽快した。

総合的な治療効果はTable 3のごとくで、前立腺摘除術後では66.6%に有効であり、他の疾患は症例数が少ないが、4例中3例に有効であった。

DKB投与前後の分離細菌の推移をTable 4に示した。これによると *Ps. aeruginosa* 8株中3株が消失し、*E. coli* 4株は全株が消失した。*Prot. vul-*

(100 mg/day, 5 days, i.m.).

Findings of urine	Blood examination	Renal function	Liver function	Side effect	Clinical effectiveness
improved	—	—	—	no	excellent
no change	—	—	—	no	fair
improved	—	—	—	no	excellent
improved	—	—	—	no	excellent
no change	—	—	—	no	poor
no change	—	—	—	no	poor
no change	—	—	—	no	fair
no change	—	—	—	no	poor
improved	—	—	—	no	fair
improved	—	—	—	no	excellent
improved	—	—	—	no	excellent
no change	—	—	—	erruption	poor
no change	—	—	—	no	poor
improved	—	—	—	no	excellent
improved	—	—	—	no	excellent
improved	—	—	—	tinnitus	excellent

garis 2株中1株, *Prot. mirabilis* 4株中2株, *Klebsiella* と *Citrobacter* 1株中1株が各々消失していた。

しかし, *Enterobacter* と *Enterococcus* は11株中1株, 12株中1株のみしか消失が認められなかった。*Candida* は1株のみで存続していた。

考 察

新しく開発されたDKBは基礎的検討の結果から, *in vitro*, *in vivo* でグラム陽性菌およびグラム陰性

菌に対する有効性の高いことが証明され, とくに耐性の大腸菌, ブドウ球菌や緑膿菌などに効果が著明であると述べられている²⁾。

耐性菌に対して有効な点を考慮し, 著者は術後尿路カテーテルの留置を必要とした場合, カテーテル抜去後も耐性菌や菌交代症が発生して尿路感染症が治癒しがたいことに着目し³⁻⁷⁾, このような症例にDKBの投与を試みたわけである。

カテーテル留置中は全例に感染予防として, おもに合成ペニシリンやセファロスポリン系薬剤の投与を受

Table 3. Clinical effectiveness.

Clinical diagnosis (Surgical procedure)	Number of cases	Excellent	Fair	Poor	Percentage of effectiveness
BPH (Suprapubic prostatectomy)	12	5	3	4	66.6
Bladder carcinoma (TUR-Bt)	1			1	
Hydronephrosis (Pyeloplasty)	1	1			
Renal and ureteral carcinoma (Open surgery)	2	2			

Table 4. Transition of organism.

	Disappearance	Continuation	Alternation	Total
<i>Ps. aeruginosa</i>	3	3	2	8
<i>E. coli</i>	4			4
<i>Prot. vulgaris</i>	1		1	2
<i>Prot. mirabilis</i>	2	1	1	4
<i>Klebsiella</i>	1			1
<i>Citrobacter</i>	1			1
<i>Enterobacter</i>	1	8	2	11
<i>Enterococcus</i>	1	8	3	12
<i>Candida</i>		1		1

けているため、各種薬剤感受性で交叉耐性を示すものも多く、高度の耐性菌である。これは未治療の感染尿から分離した保存株の MIC と比較してかなり高いものもあることからうかがい知られる。

また、*Enterobacter* や *Enterococcus* の MIC は大部分が高値であり、他のアミノ配糖体系抗生物質と同様に臨床的にも無効例が多く存在した。

著者の投与量（1回 50 mg, 1日2回）では血中および尿中濃度が低く、このような耐性菌に対する有効濃度は1～2時間しか維持できず、1回投与量を50 mg 以上とするかあるいは1日2回以上の頻回の投与が必要ではないかと考えられる。

しかし、自覚症状、尿所見および細菌培養の結果から総合的に判定した場合、症例数の多い前立腺摘除術後患者に対して66.6%も有効であったことはCB-PC⁸⁾ や GM⁹⁾ などと比較して決して劣るものではない。

腎機能正常者の6時間尿中累積回収率は60～80%と高率であり、しかも腎臓内濃度が他臓器に比較して著明に高いことより¹⁰⁾、尿路感染症に使用することは合目的な抗生物質であると考えられる。しかし、アミノ配糖体系薬剤であることより腎機能障害者には副作用に充分注意して使用する必要がある。とくに、腎、肝機能および前庭機能に注意を払うべきことが報告されている^{11,12)}。

著者の検討では血液、腎機能および肝機能検査で異常値を示した症例はなく、また、DKB 投与前、軽度

腎障害のあった2例にオーディオメーターによる聴力検査をおこなったが、高音性難聴はきたしていなかった。

副作用として薬疹と耳鳴りを各1例にみとめたが、抗ヒスタミン剤投与あるいは薬剤投与終了により消失した。

これらの副作用に注意し、充分な腎機能検査下に投与をおこなえば長期使用も可能であり、他剤で無効な難治性尿路感染症に対し、切り札的抗生物質として使用することが考えられる。

結 語

手術後の尿路カテーテル留置による難治性尿路感染症に対するDKBの効果を検討した。

1) 耐性分離菌のMICはグラム陰性桿菌類、*Ps. aeruginosa* 1.56 mcg/ml～100 mcg/ml, *E. coli* 1.56 mcg/ml～12.5 mcg/ml, *Prot. vulgaris* 3.13 mcg/ml, *Prot. mirabilis* 0.78 mcg/ml～50 mcg/ml, *Klebsiella* 3.13 mcg/ml, *Citrobacter* 6.25 mcg/ml, *Enterobacter* 1.56 mcg/ml～>100 mcg/ml; グラム陽性球菌類, *Enterococcus* 6.25 mcg/ml～>100 mcg/ml; 真菌類, *Candida* >100 mcg/ml におおの感受性分布がみられた。

2) 腎機能正常者の最高血中濃度は50 mg 筋注30分後にみられ、6時間後では1.33 mcg/ml, 2.25 mcg/mlであった。また、最高尿中排泄は筋注1～2時

間後であり、6時間尿中回収率は60.3%、80%であった。

3) 16名を対象とした臨床成績では、症例の多い前立腺摘除術後は66.6%、全症例については68.7%の有効率をえた。

4) 副作用は1日100mg、5日間の投与では血液検査、腎機能検査、肝機能検査などで異常なく、薬疹と耳鳴りを各1例にみとめた。

稿を終るに当り、ご協力をいただいた本院中央検査部小田サキ子氏に感謝いたします。

文 献

- 1) 中沢昭三：抗生物質の基礎知識，P.54，南山堂，1971.
- 2) DKB 検討会要約集．(I基礎，II臨床)．1972年7月15日，於東京．
- 3) Kass, E. H. and Schneiderman, L. J.: Entry of bacteria into the urinary tracts of patients with inlying catheters. *New Engl. J. Med.*, **256**: 556—558, 1957.
- 4) 松木 晁・ほか：尿路感染症に対するCarbenicillin (CB-PC) の使用経験. *Chemotherapy*, **17**:

1244—1248, 1969.

- 5) Genster, H. G. and Madsen, P. O.: Urinary tract infections following transurethral prostaticectomy: with special reference to the use of antimicrobials. *J. Urol.*, **104**: 163—168, 1970.
 - 6) 石部知行・ほか：尿路逆行性感染に関する臨床的研究. *西日泌尿*, **32**: 511—516, 1970.
 - 7) 石部知行：経尿道的操作と化学療法. *西日泌尿*, **33**: 251—252, 1971.
 - 8) 松木 晁・ほか：尿路逆行性感染に対する Carbenicillin (比較的大量) の使用経験について. *泌尿紀要*, **18**: 519—529, 1972.
 - 9) 坂本日朗・ほか：尿路感染症にたいする Gentamicin の検討. *西日泌尿*, **34**: 446—451, 1972.
 - 10) 三木文雄，シンポジウム“DKB”. 第19回日本化学療法学会東日本支部総会，1972. 於宮城.
 - 11) Black, J. et al.: *Antimicrob. Agents and Chemo.*: 138—147, 1963. 9) より引用.
 - 12) Sweedler, D. R. et al.: *Antimicrob. Agents and Chemo.*: 157—160, 1963. 9) より引用.
- (1973年2月2日受付)