

複雑性尿路感染症にする Biklin の使用経験

愛知医科大学泌尿器科学教室 (主任：瀬川昭夫教授)

深	津	英	捷
瀬	川	昭	夫
千	田	八	朗
早	瀬	喜	正
小	川		忠

CLINICAL USE OF BIKLIN IN COMPLICATED
URINARY TRACT INFECTIONS

Hidetoshi FUKATSU, Akio SEGAWA, Hachiro SENDA,

Yoshimasa HAYASE and Chu OGAWA

From the Department of Urology, Aichi Medical School

(Director: Prof. A. Segawa, M. D.)

In 15 patients, in which the urinary infection due to *Pseudomonas* or *Proteus* was found during the indwelling catheter, among the patients hospitalized in the Department of Urology of AICHI MEDICAL SCHOOL in a period of 4 months from June to September 1977, we studied the clinical effect and the side effects with Biklin, and obtained the following results.

- 1) Remarkable effect in 8, good effect in 2 and no effect in 2 out of 12 cases with infection due to *Pseudomonas*. Rate of efficacy was 10/12 or 83.3%.
- 2) Remarkable effect in 3 out of 3 cases with infection due to *Proteus*, (100%).
- 3) Out of the total cases, the remarkable effect was obtained in 11 cases, the good effect in 2 cases, and, no effect in 2 cases, and the rate of efficacy was 13/15 or 83.7%.
- 4) For the side effects, we examined specially the influences on the renal function, the hepatic function and the eighth nerve, but no remarkable changes were found in any case.

緒 言

複雑性尿路感染症，とくに留置カテーテル施行中の院内感染と思われる尿路感染症の起炎菌は高度の多剤耐性グラム陰性桿菌が大部分を占めている。なかでも *Pseudomonas* や *Proteus* は代表的なものであり，難治性な尿路感染症の起炎菌とされている。

今回，アミノ配糖体系抗生剤である Biklin (以下 AMK と略す) を，留置カテーテル施行中 *Pseudomonas* または *Proteus* の感染のみられた症例に対して使用し，臨床的効果ならびに副作用について検討したので報告する。

薬 剤

AMK はアミノ配糖体系抗生剤であり，カナマイシンの誘導体で，Fig. 1 のような構造式をもち，分子式 $C_{22}H_{43}N_5O_{13} \cdot xH_2SO_4$ (ただし $x < 2$) の白色～黄白色の結晶性粉末である¹⁾。

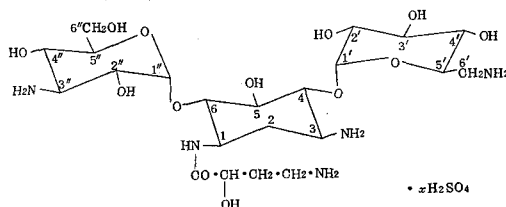


Fig. 1. Structural formula of AMK.

対象および投与方法

対象は1977年6月より9月までの4カ月間に愛知医科大学附属病院泌尿器科に入院した患者のうち、留置カテーテル施行中 *Pseudomonas* または *Proteus* の単独感染のみられた尿路感染症15例（すべて細菌数 10^6 /ml 以上）である。

性別は15例ともに男性で、年齢は65～81歳にて平均年齢74.6歳である。

基礎疾患別にみると前立腺肥大10例、尿道狭窄2例、膀胱腫瘍2例、神経因性膀胱1例である。前立腺肥大、尿道狭窄および神経因性膀胱の各症例は尿道留置カテーテル例であり、膀胱腫瘍の2例は尿管皮膚瘻術形成の症例である。

投与量は全例1日200mg、投与期間は7日間とした。

効果判定基準

効果判定基準としては、細菌のみを中心に検討し、菌の消失したものを著効、減少したものを有効（ 10^3 /ml 以下に減少）、増加または変化なきものを無効とした。

臨床成績

1) 臨床効果

AMK の投与症例を Table 1 に一括して表示した。起炎菌が *Pseudomonas* であったものは12例で、投与後にこの起炎菌の消失がみられたものは8例（このうち、投与後 *Serratia* が認められたものが2例、*Acinetobacter* が認められたものが1例）、菌の減少がみられたものが2例、菌の消失あるいは減少がみられなかつ

Table 1. Summary of patients treated with AMK.

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Catheter	Daily dosage (mg)	Duration (days)	Total dosage (mg)	Organism (count/ml)		Sensitivity (disc)		Effect	Side effect
									pre.*	post.**	AMK	GM		
1	77	M	chronic cystitis	BPH	(+)	200	7	1,400	<i>Pseudomonas</i> $> 10^6$	(-)	++	++	excellent	none
2	78	"	"	"	"	"	"	"	"	<i>Pseudomonas</i> $< 10^3$	+	++	good	"
3	79	"	"	"	"	"	"	"	"	(-)	++	++	excellent	"
4	74	"	"	"	"	"	"	"	"	(-)	++	++	"	"
5	79	"	"	"	"	"	"	"	"	(-)	++	++	"	"
6	81	"	"	urethral stenosis	"	"	"	"	"	<i>Pseudomonas</i> $< 10^3$	++	++	good	"
7	78	"	"	"	"	"	"	"	"	(-)	++	++	excellent	"
8	74	"	chronic pyelonephritis	After uretero-cutaneostomy (Bladder tumor)	"	"	"	"	"	<i>Serratia</i> $> 10^6$	++	++	"	"
9	74	"	"	"	"	"	"	"	"	<i>Serratia</i> $> 10^6$	++	++	"	"
10	65	"	chronic cystitis	neurogenic bladder	"	"	"	"	"	<i>Pseudomonas</i> $> 10^6$	-	++	poor	"
11	80	"	"	BPH	"	"	"	"	<i>Proteus</i> $> 10^6$	<i>Serratia</i> $> 10^6$	++	++	excellent	"
12	74	"	"	"	"	"	"	"	"	<i>Serratia</i> $> 10^6$	++	++	"	pain at injection point
13	74	"	"	"	"	"	"	"	"	(-)	++	++	"	"
14	60	"	"	"	"	"	"	"	<i>Pseudomonas</i> $> 10^6$	<i>Pseudomonas</i> $> 10^6$	-	-	poor	"
15	72	"	"	"	"	"	"	"	"	<i>Acinetobacter</i> $> 10^6$	++	-	excellent	"

*: Before the treatment, **: After the treatment

Table 2. Efficacy on each species.

Species	Effective			Total	Effective rate
	Excellent	Good	Poor		
<i>Pseudomonas</i>	8	2	2	12	83.3%
<i>Proteus</i>	3			3	100%
Total	11	2	2	15	86.7%

たものが2例あった。起炎菌が *Proteus* であったものは3例であり、3例ともにこの菌の消失がみられた(このうち、投与後 *Serratia* が認められたものが2例)。

前述した今回の効果判定基準に従って効果を判定すると、*Pseudomonas* 感染例では12例中著効8例(66.7%)、有効2例(16.7%)、無効2例(16.7%)で、有効率は83.3%であった。*Proteus* 感染例は3例中3例ともに著効であり、全体としての有効率は86.7%であった(Table 2)。

2) 起炎菌の AMK および GM に対する感受性

Pseudomonas 12例、*Proteus* 3例の AMK および GM に対する感受性についてみると、AMK に対して *Pseudomonas* では高度感受性を示したものが4例、中等度感受性5例、比較的感受性1例、耐性であったものが2例であり、*Proteus* では高度感受性を示したものが2例、中等度感受性1例であった(Table 3)。ま

Table 3. Disc sensitivity test (AMK).

Species	Sensitivity				Total
	+++	++	+	-	
<i>Pseudomonas</i>	4	5	1	2	12
<i>Proteus</i>	2	1			3
Total	6	6	1	2	15

Table 4. Disc sensitivity test (GM).

Species	Sensitivity				Total
	+++	++	+	-	
<i>Pseudomonas</i>	6	4		2	12
<i>Proteus</i>	3				3
Total	9	4		2	15

た、GM に対して *Pseudomonas* では高度感受性を示したものが6例、中等度感受性4例、耐性であったものが2例であり、*Proteus* では3例とも高度感受性を示した(Table 4)。

AMK に対して耐性を示した *Pseudomonas* 2例のうち、1例は GM に対して高度感受性を示し、1例は耐性であった。また GM に対して耐性を示した *Pseudomonas* 2例のうち、1例は AMK に高度感受性を示し、1例は耐性であった。なお、感受性検査法は1濃度ディスク法による。

起炎菌の AMK 感受性検査成績と臨床効果との関係を見ると、高度感受性のものでは6例中著効6例、中等度感受性のものでは6例中著効5例、有効1例であり、比較的感受性のものでは1例中有効1例、耐性を示したものでは2例中無効2例であった。

副 作 用

1) 腎機能におよぼす影響について

BUN、血清 creatinine について調べてみたが、投与前後の値に著変はみられなかった。とくに症例4は投与前 BUN 31、血清 creatinine 2.7、症例5は投与前 BUN 32、血清 creatinine 2.6と多少の腎機能障害が認められたが、投与後の値に変動はみられなかった。

2) 肝機能におよぼす影響について

GOT、GPT、alkaline phosphatase について調べてみたが、投与前後の値に著変はみられなかった。

3) 末梢血液像におよぼす影響について

RBC、WBC、Hb について調べてみたが、投与前後の値に著変はみられなかった。

腎機能、肝機能、末梢血液像の投与前後の値を一括して Table 5 に示した。

Table 5. Biochemical examination.

Case	Hematology						Liver function				Renal function			
	RBC($\times 10^4$)		WBC($\times 10^3$)		Hb.		GOT		GPT		Al-P		BUN	
	No.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.
1	401	409	80	70	11.4	11.5	11	11	6	7	36	25	16	16
2	378	390	62	55	12.1	12.5	16	14	9	8	30	30	14	10
3	390	378	55	47	12.5	12.4	14	13	8	8	30	34	10	17
4	354	372	88	64	10.5	11.2	9	9	6	4	58	61	31	31
5	397	382	98	76	11.7	10.9	25	23	19	20	45	47	32	26
6	428	430	56	62	12.7	12.5	14	15	6	11	68	70	15.7	16.3
7	395	390	97	82	11.9	11.7	18	18	12	13	54	56	11.7	12
8	552	520	83	82	10.7	10.5	73	57	93	98	114	124	29	24
9	346	322	66	61	10.8	10.0	13	12	8	7	37	37	8	7
10	306	305	52	47	9.4	9.1	16	17	12	15	37	35	7	14
11	369	378	65	61	10.8	10.9	22	13	10	8	44	57	14	10
12	305	350	94	97	11.0	12.2	12	10	9	12	38	37	8	7
13	378	357	86	72	12.8	12.2	31	29	25	28	54	66	16	10
14	338	365	57	59	11.2	12.5	22	26	20	19	52	56	11	15
15	424	420	78	76	12.9	12.6	6	14	4	12	40	48	10	11

4) 第8脳神経におよぼす影響について

投与前約半数の症例に老人性難聴が認められたが、投与後耳鳴りや聴力障害を訴えたものはなかった。

5) 注射部位におよぼす影響について

注射部位の疼痛、発赤が1例にみられたが、とくに注射部位に局所障害をきたすような症状はみられなかった。

またその他、発熱、発疹などの症状もみられなかった。

考 察

Pseudomonas や *Proteus* を起炎菌とする尿路感染症は難治性の場合が多く、これらは基礎疾患を有する複雑性尿路感染症、とくに留置カテーテル施行例に多くみられる²⁾。さらに、院内感染の起炎菌は高度の多剤耐性菌で、その治療薬選択には困惑することが多い。川村ら³⁾は院内感染菌の菌種の特徴を決める因子は入院、カテーテル留置、抗生剤の使用の3条件であるとし、宿主側の感染誘発因子としての結石、腫瘍、尿流停滞の諸因子は必ずしも細菌尿を有意にひきおこすとはいえず、カテーテル留置が入院中の尿路感染の特徴を形づくり、*Pseudomonas* が院内感染の主役であると述べている。近年、*Pseudomonas* や *Proteus* を起炎菌とする難治性尿路感染症に対して、アミノ配糖体系の抗生剤が使用され、なかでも GM の有効性を証明する報告が現在までに数多くなされている⁴⁻⁷⁾。しかし、最近になり GM 耐性菌の出現が問題となっており、代表的なものに *Pseudomonas* や *Proteus* があげられている⁸⁻¹¹⁾。

今回、われわれは入院留置カテーテル施行中、細菌培養にて *Pseudomonas* または *Proteus* の感染がみられた症例に AMK を使用してみた。AMK はアミノ配糖体系抗生剤である KM の耐性機構を検索した梅沢¹²⁾の報告の理論に基づき KM-A の 1-NH₂ の H を 4-アミノ-2-ヒドロキシ酪酸で置換したもので、KM 抵抗菌に感受性を示し、さらに GM 抵抗菌にもより強い抗菌力を有するといわれている。

尿路感染症に対する AMK の臨床効果として、広川ら¹³⁾は急性膀胱炎には91%、慢性膀胱炎では53.3%、急性腎盂腎炎 100%、慢性腎盂腎炎に対して75%の有効率が認められたとし、そのうち *Pseudomonas* 感染は5例であり、1例に菌の消失を認め、*Proteus* 感染は3例で、うち2例に菌の消失をみたと報告している。また、西村ら¹⁴⁾は急性膀胱炎に対して83.1%、複雑性尿路感染症のうち上部尿路感染症の膿尿改善率は31.3%、細菌尿改善率は43.8%で、下部尿路感染症の膿尿改善

率は23.8%、細菌尿改善率は42.9%であったという。さらに複雑性尿路感染症37例のうち *Pseudomonas* 感染は12例で、そのうち菌の消失または減少をみたものは4例、*Proteus* 感染は3例で、菌の消失または減少をみたものは1例であったと述べている。急性単純性尿路感染症に比べて慢性複雑性尿路感染症の治療効果が劣るのは、慢性複雑性尿路感染症では留置カテーテル施行中の症例が多いためであり、いかに留置カテーテルの関与が大きいかを物語っている。

われわれの症例は、すべて留置カテーテル施行中例であるが、*Pseudomonas* 感染症において12例中著効8例、有効2例、無効2例で有効率83.3%であり、*Proteus* 感染例では3例ともに著効であった。全体としては15例中著効11例、有効2例、無効2例で有効率86.7%であった。われわれの成績で非常に高い有効率がみられたことは、今回の臨床効果の判定を自覚的症狀や膿尿などの所見は除外し、細菌学的検査のみにて検討し(すなわち、臨床効果の有効率と起炎菌の改善率は同じ意味)、さらに投与後菌の交代がみられたものも著効または有効としたためと考えられる。ちなみに菌交代がみられたものを無効とすると、著効6例、有効2例、無効7例となり、その有効率は53.3%である。

AMK の *Pseudomonas* に対する抗菌力について、近藤ら¹⁵⁾は GM, DKB, RSM, LVO などの他のアミノ配糖体系抗生剤と比較した場合、AMK は GM に次ぐ抗菌力がみられたとし、Price ら¹⁶⁾および広川ら¹³⁾も GM と比べるとやや劣ると述べている。われわれの症例における *Pseudomonas* 感染例では、12例中 AMK に対して高度感受性を示したものは4例であったが、GM に対しては6例にみられ、AMK は KM よりすぐれた抗菌力を示すが GM よりやや劣るのではと考えられる。しかし、AMK は GM 耐性菌に対しても有効的であるという報告もあり、三橋は¹⁷⁾ AMK の基礎的研究で、GM 耐性 *Pseudomonas* に対して AMK には sensitive であったと報告している。五島¹⁸⁾は AMK と GM の MIC を比べ、*Pseudomonas* において 12.5 µg/ml 以下の MIC を示す感受性株では、AMK の MIC 値が大きく GM の作用に劣るが、GM 12.5 µg/ml 以上の耐性株では、AMK に感受性株がかなりの数認められたとし、GM 耐性菌に有効な薬剤としてアミノ配糖体系抗生剤のうちでは AMK が最も有効であると述べている。われわれの症例においても GM には耐性であったが、AMK では高度感受性を示した *Pseudomonas* が1例みられた。

熊沢ら¹⁹⁾は複雑性尿路感染症に対して AMK を使用し、高度感受性のものでも臨床効果はあまりすぐれ

ていなかったことを認め、感受性検査成績と臨床効果は必ずしも一致するものではなく、感受性検査成績だけで薬剤選択の唯一の基準とするのは早計であると述べている。われわれの症例においては高度感受性のものでは6例中著効6例、中等度感受性のものでは6例中著効5例、有効1例、比較的感受性のものでは1例中有効1例、耐性を示したものでは2例中無効2例であり、臨床効果判定基準の選択にも大きく影響を受けるが、ディスク感受性検査成績と臨床効果は高い相関を示した。

今回、われわれは留置カテーテル施行中の尿路感染症に対して AMK を使用し良好な成績を得た。しかし長期間留置カテーテル施行中の尿路感染症では、治療も短期間は成功すると思われるが、最後にはほとんどの化学療法剤に著しく耐性の細菌が増殖し、全身的な敗血症を呈したとき投与する薬剤がなくなってしまう危険性もあり、むやみに抗生剤を投与することは問題である。

副作用について、とくに注意すべきことは腎毒性であるが、投与後 BUN, creatinine の多少の上昇を認めた報告はあるが²⁰⁾、重篤な腎機能障害を認めた報告はみられない。われわれも投与前後に腎機能検査として BUN, creatinine について調べてみたが、全例ともその値に著変はみられなかった。しかし、AMK はアミノ配糖体系抗生剤であるために、急性尿管管壊死をきたす危険性もあり、一般状態の低下している手術前後の症例や腎機能障害のみられる症例に対して使用するときは充分注意が必要である。坂本ら²¹⁾はアミノ配糖体系抗生剤の腎機能障害は GFR, BUN, creatinine の値に変化をきたす糸球体障害よりも、近位尿管管障害として現われるとし、平田ら²²⁾も BUN, creatinine の値はほぼ重篤な障害が起こらないかぎり変動することではなく、むしろ PSP 試験が腎機能障害を早期に発見しうる敏感な検査法であると述べている。肝機能障害については、近藤ら¹⁵⁾は AMK の影響とは判定できないが、31 例中 5 例に GOT, GPT の上昇を認め、今後臨床の使用にあたって注意すべき点であると述べている。われわれの症例においては使用前後の GOT, GPT, alkaline phosphatase の値には著変はみられなかった。第 8 脳神経に対する障害について、AMK は動物実験の電顕的観察により、アミノ配糖体系抗生剤の中では、毒性は非常に少ないことが判明しており²³⁾、臨床的にも重篤な聴力障害や迷路障害を認めた報告はみられない。われわれの症例では高齢者が多く、約半数が老人性難聴者であったが AMK による聴力障害はみられなかった。しかし、本

剤がアミノ配糖体系抗生剤であることを考えると、聴力障害や迷路障害をきたす危険性は充分あり、いったん起こった難聴は回復がきわめて困難であるので、長期間投与や大量投与する場合は腎機能検査とともに定期的検査が必要である。末梢血液像に対してはほとんど影響は認められないようであり¹³⁻¹⁵⁾、われわれの症例においても、赤血球、白血球、血色素、血小板の値に著変はみとめられなかった。また、自覚的な副作用として、注射部位の疼痛や発赤、頭重感、耳鳴り、発疹、発熱などがみられることがあるが^{19, 24)}、その発生頻度は低く、重篤な症状を認めた報告はみられない。

結 語

留置カテーテル施行中、*Pseudomonas* または *Proteus* の感染がみられた症例に対して AMK を投与し、臨床的效果ならびに副作用について検討し次の結果を得た。

- 1) 起炎菌が *Pseudomonas* のものは 12 例中 著効 8 例、有効 2 例、無効 2 例であり、有効率は 83.3% であった。
- 2) 起炎菌が *Proteus* のものでは 3 例中 著効 3 例であり、有効率 100% であった。
- 3) 全体としては 15 例中 著効 11 例、有効 2 例、無効 2 例であり、有効率は 83.7% であった。
- 4) 起炎菌の AMK に対する感受性は 高度感受性を示したものが 4 例、中等度感受性を示したものが 5 例、比較的感受性を示したものが 1 例、耐性であったものが 2 例であった。
- 5) 副作用としては、注射部位の疼痛と発赤をみたものが 1 例あったのみで、他に重篤な症状はみられなかった。また、BUN, creatinine, GOT, GPT, alkaline phosphatase, RBC, WBC, Hb などの値にも著変はみられなかった。

文 献

- 1) Kawaguchi, H. et al.: J. Antibiotics, 25: 695, 1972.
- 2) 樋口正士・ほか：西日泌尿, 36: 679, 1974.
- 3) 川村寿一・ほか：泌尿紀要, 21: 49, 1975.
- 4) 田中啓幹・ほか：泌尿紀要, 21: 983, 1975.
- 5) 松岡 啓・ほか：泌尿紀要, 21: 979, 1975.
- 6) 石田昭玲・ほか：西日泌尿, 37: 511, 1975.
- 7) 池田嘉之・ほか：西日泌尿, 38: 106, 1976.
- 8) 島田 馨・ほか：Chemotherapy, 23: 997, 1975.
- 9) 島田 馨・ほか：Chemotherapy, 23: 2,599, 1975.

- 10) Kirby, W. M. M. et al.: J. Infec. Dis, **119**: 331, 1969.
- 11) Bryan, L. E. et al.: Agents & Chemotherapy, **5**: 435, 1974.
- 12) Umezawa, H.: Asian Med. J., **11**: 291, 1968.
- 13) 広川 勲・ほか：Jap. J. Antibiotics, **27**: 193, 1974.
- 14) 西村洋司・ほか：Jap. J. Antibiotics, **27**: 218, 1974.
- 15) 近藤捷嘉・ほか：Jap. J. Antibiotics, **27**: 226, 1974.
- 16) Price, K. E. et al.: J. Antibiotics, **25**: 709, 1972.
- 17) 三橋 進・ほか：第2回 BB-K8 研究会報告集.
- 18) 五島瑳智子：最新医学, **32**: 1,460, 1977.
- 19) 熊沢浄一・ほか：Chemotherapy, **23**: 2,158, 1975.
- 20) 磯貝和俊・ほか：Jap. J. Antibiotics, **27**: 328, 1975.
- 21) 坂本日郎・ほか：西日泌尿, **34**: 446, 1972.
- 22) 平田耕造・ほか：西日泌尿, **34**: 247, 1972.
- 23) 中井義明・ほか：Jap. J. Antibiotics, **27**: 212, 1974.
- 23) 熊沢浄一・ほか：西日泌尿, **37**: 452, 1975.

(1978年4月26日受付)