

泌尿器科領域におけるコリマイシン (メタンスルホン酸塩)の臨床応用

岡山大学医学部泌尿器科教室 (主任: 大村順一教授)

教 授 大 村 順 一
講 師 大 森 弘 之
大学院学生 東 野 秀 雄

CLINICAL USE OF COLIMYCIN IN INFECTIONS OF THE URINARY TRACT

Junichi OOMURA, Hiroyuki OOMORI and Hideo HIGASHINO

*From the Department of Urology, Okayama University Medical School
(Director : Prof. J. Oomura)*

Based on the results of culture and sensitivity tests of urine from the patients with urinary tract infections, Colimycin was administered intramuscularly and orally, and following results were obtained.

- 1) Of 17 patients, intramuscularly administered, 13 patients showed improvement both in clinical and bacteriological findings.
- 2) Of 19 patients, orally administered, 8 patients showed improvement.
- 3) Mild gastric discomfort was expressed by 2 patients during oral administration and comparatively severe pain at the site of injection was commonly stressed.

I 緒 言

泌尿器科領域における感染症は、他のそれと異なり、種々の特殊性を有しておるが、それに加えて、近時耐性菌や、交代菌の問題から、使用すべき薬剤の撰択、投与方法についても慎重な考察が必要となつて来た。

著者等は今回、科薬抗生物質研究所に於て製造されたメタンスルホン酸コリスチンナトリウム (以下 COM と略称する) を使用する機会を得たので、その臨床応用の結果を報告する。

II 尿路感染症の分離菌

対象とした症例は36例であるが、これを急性感染症、慢性感染症の2群に大別し、急性感染症について

は、急性膀胱炎、急性腎盂炎、急性前立腺炎、慢性感染症では、単純な慢性膀胱炎、主として膀胱癌を合併した慢性膀胱炎すなわち腫瘍性膀胱炎、前立腺肥大症、尿道狭窄等、下部尿路通過障害を有する慢性膀胱炎、膀胱腫瘍、前立腺腫瘍、尿道狭窄等、下部尿路疾患術後で、尿道に留置カテーテルを施した慢性膀胱炎、さらに、その場合、カテーテルを抜去した後のもの、及び上部尿路の慢性感染症に細分して、それぞれの分離菌を検討した (第1表)。

細菌分離は、膀胱尿及び腎尿を無菌的操作のもとに採取、遠心沈澱し、沈澱の一部をグラム染色し、他を血液寒天、Heart-infusion 培地、B. T. B. 培地等で分離培養、場合によつてはさらに鑑別培養を行なつて菌種を同定した。

その結果、検出し得た菌株は43株であり、第1表の如く、その内桿菌は34株 (79.1%)、球菌は9株 (20、

第1表 尿路感染症と分離菌

疾 患 分 離 菌		急 性 感 染 症			慢 性 感 染 症						計 () 内 %	
		急 性 膀 胱 炎	急 性 腎 盂 炎	急 性 前 立 腺 炎	慢 性 膀 胱 炎	腫 瘍 性 膀 胱 炎	下 部 尿 路 通 過 障 碍 あ る も の	下 部 尿 路 疾 患 術 後 (カ テ ー テル 留 置)	下 部 尿 路 疾 患 術 後 (カ テ ー テル 抜 去)	上 部 尿 路 感 染 症		
球 菌	Staph. aureus	4					1				5	9 (20.9)
	Staph. epiderm.										1	
	Enterococcus	1						1			2	
	グラム陽性連鎖球菌			1							1	
桿 菌	E. coli	7			3	3		1	1	1	16	34 (79.1)
	Aerobacter cloacae		2		1	1					4	
	Proteus	1	1				1	1			4	
	Klebsiella		2		1	1		1			5	
	Pseudomonas									2	2	
	Citrobacter			1							1	
	Paracolobac arizonae		1								1	
	Bacter anitratum			1							1	
計		13	6	3	5	5	2	4	1	4	43	

.9%) となっており、圧倒的にグラム陰性桿菌が多く、ここでも尿路感染症の一特徴を現している。桿菌の内ではやはり大腸菌が最も多く16株(37.4%)、次いで、Klebsiella, Proteus, Cloaca, Pseudomonasの順に発現している。

疾患と分離菌との関係を見ると、急性膀胱炎にE. coliが多く、しかもStaph. aureusを比較的によく見た。なお上部尿路感染症に2例のPseudomonasを見たが、これはいずれも、両側尿管皮膚吻合術を施行し、腎盂、尿管へカテーテル留置中の患者の慢性腎盂炎に発現したものである。

Ⅲ 分離菌の化学療法剤感受性

43株の分離菌の化学療法剤に対する感受性検査の結果は第2表の如くである。対象とした化学療法剤は、Penicillin (P), Streptomycin (SM), Chloramphenicol (CP), Tetracycline (TC), Erythromycin (EM), Lencomycin (L), Kanamycin (KM),

第2表 分離菌の各種抗生剤に対する感受性

抗 生 物 質	感受性株数	百分率(%)
1 Penicillin	2	4.7
2 Streptomycin	5	14.0
3 Chloramphenicol	15	34.9
4 Tetracycline	14	32.6
5 Erythromycin	12	27.9
6 Leucomycin	7	16.3
7 Kanamycin	35	81.2
8 Oleandomycin	1	2.3
9 Sulfadruugs	2	4.7
10 Furadantin	21	48.8
11 Colimycin	30	69.8

Oleandomycin (OL), Sulfadruugs (Su), (SuはSulfisoxazol及びSulfmethoxypridazine), Fura-

dantin (F) の10種に COM を加えた11種である。

感受性検査はすべてディスク法によつたが、COM, F を除く他の薬剤は昭和薬品製感応錠を用い、その判定規準に従い、Fは Baltimore Biological Laboratory 製の感応錠を用いた。COM は科薬研究所製 500 u. のものを使用して判定、感受性或いは抵抗性とした。

43株中 KM に感受性を示すもの 35株 (81.2%) と最も高率であり、次いで COM 19株 (69.8%) とすぐれた率であり、Fの 48.8%, CP の 34.9%, TC の 32.6%, EM の 27.9% がそれに次いでいる。グラム陰性桿菌が多い関係もあり、OL, L 等マクロライド系のものははるかに低率を示している。

IV 臨床成績

COM は *Bacillus polymyxa* Var *colistinus* の培養液よりえられた Colistin のメタンサルフォン酸塩であり、グラム陰性桿菌に選択的、殺菌的に作用し、耐性菌が出来難く、従来の塩酸塩、硫酸塩に比し最高血中濃度も高く²⁾、注射時の疼痛も少ないとされている²⁾

COM 投与の対象とした症例は36例であるが、投与方法によつてこれを4群に分け、400万単位筋注群 (200万単位宛1日2回筋注)、200万単位筋注群 (1日1回筋注)、800mg 内服群 (1カプセル 100mg 力価のもの

の8カプセル1日4分服)、400mg 内服群 (1カプセル 100mg 力価のもの4カプセル1日4分服) とした。使用期間は 400 万単位筋注群は 3～7 日、200 万単位のもの 6～12 日、800mg のものは 3～8 日 400mg のものは 3～7 日間である。

効果の判定は、臨床症状の軽快、尿所見の改善、使用後の培養による菌の消退を認めたものを有効、その内いずれかを認めたものをやや有効、何等の改善も見られなかつたものを無効とした。

なお内服例についてであるが、COM は経口投与によつてわずかな吸収しか認められないとされているが^{3) 4)}、著者等は試みに筋注例に比してはなほ大量を使用してその効果をうかがつた。

1) COM 400万単位筋注群

症例は12例、急性膀胱炎4例、急性腎盂炎4例、慢性腎盂炎1例、慢性膀胱炎3例を対象としたが、急性膀胱炎では全例に有効、しかも3例は TC, CP, F 等による治療の既往がある。急性腎盂炎では4例中3例に有効乃至はやや有効であつた。慢性膀胱炎では、膀胱癌及び尿道狭窄術後でカテーテル留置中の複雑な感染症で、CP, KM, Su, TC, 等の前治療にも抵抗したものであるが、やや効果がおとり、有効1、やや有効2、無効1である。なお *E. coli* を検出した症例は4例あるが、すべてに効果があつた (第3表)。

第3表 400万単位筋注例

No.	症例	性	年令	診断	前治療	分離菌	COM 投与法	効果			
								培養	臨床 症状	尿所見	判定
1	H. E.	♀	52	急性膀胱炎	なし	<i>E. coli</i>	400万×3	<i>Enterococcus</i>	改	改	有効
2	I. F.	♂	45	"	TC.	<i>Staph. aureus</i>	400万×7	—	改	改	有効
3	N. T.	♀	12	"	CP.	<i>E. coli</i>	400万×6	<i>Staph. epidem</i>	改	改	有効
4	K. N.	♂	32	"	F. CP.	<i>Staph. aureus</i>	400万×7	—	改	改	有効
5	K. H.	♂	63	急性腎盂炎	なし	<i>Cloaca</i>	400万×6	<i>Cloaca</i>	不変	不変	無効
6	T. F.	♂	70	"	Sulf. CP.	<i>Cloaca</i>	400万×3	<i>Candida</i>	改	改	有効
7	M. N.	♂	43	"	Sulf.CP. TC.	<i>Arizona</i>	400万×6	—	改	改	有効
8	H. Y.	♂	62	"	なし	<i>Klebsiella</i>	400万×3	<i>Klebsiella</i>	やや改	改	やや効
9	M. S.	♀	52	慢性腎盂炎	Sulf. TC.	<i>E. coli</i>	400万×6	—	やや改	改	有効
10	S. N.	♀	70	慢性膀胱炎 (膀胱癌)	KM. Sulf.	<i>Staph. epiderm</i> <i>Klebsiella</i>	400万×4	<i>Klebsiella</i>	改	改	やや効
11	T. I.	♂	72	" (")	なし	<i>E. coli</i>	400万×6	<i>Staph. aureus</i>	改	改	やや効
12	K. S.	♂	14	" (カテーテル留置)	CP. KM. Sulf. TC.	<i>Proteus</i> <i>Enterococcus</i>	400万×6	<i>Proteus</i>	不変	不変	無効

2) COM 200 万単位筋注群

200万単位1日1回筋注例は5例であるが、急性膀胱炎症例2例中1例は有効、1例はやや効、慢性膀胱

炎3例中やや効1例、無効2例となっており、400万単位筋注例に比し明らかにその効果は劣っている。ここでも慢性感染症に比し、急性のそれに効果がすぐれていることが観取された（第4表）。

第4表 200 万 単 位 筋 注 例

No.	症 例	性	年 令	診 断	前治療	分離菌	COM 投与法	効 果			
								培 養	臨床 症状	尿所見	判定
1	M. Y.	♀	25	急性膀胱炎	なし	E. coli	200万×7	—	改	改	有効
2	S. S.	♂	50	〃	Sulf	E. coli Staph. aureus	200万×6	Staph. aureus	やや改	改	やや効
3	T. M.	♂	68	慢性膀胱炎	CP	E. coli	200万×6	Enterococcus	不変	不変	無効
4	G. K.	♂	72	〃	Sulf CP	E. coli cloaca	200万×6	Hafuia	不変	不変	無効
5	Y. T.	♀	55	〃	Sulf CP TC	Klebsiella	200万 ×12	Klebsiella	改	やや改	やや効

3) 800mg 内服群

内服例は前述した如く、腸内吸収の悪さを考慮して極めて大量を投与した。すなわち、400万単位は133.2mg であるので800mg はその約6倍である。1カプセル100mg 力価のものを2カプセル宛1日4回内服せしめたが、投与期間は3～8日である。

症例は11例、急性膀胱炎3例中有効2例、無効1例、急性前立腺炎1例はやや有効、亜急性前立腺炎1

例は無効、膀胱癌、前立腺肥大症及びその術後の如き複雑な感染症である慢性膀胱炎4例ではわずかにやや有効1例、他は無効であつた。症例10及び11は、Pseudomonas を検出したが、4～8日の内服によって、培養上 Pseudomonas は消失している。症例10は両側珊瑚樹状結石の患者で、右側に対し腎切石術を施行したが、術後創部に腎盂と交通のある瘻孔を形成し、術後15日ごろより創部分泌液に緑膿を認めるよう

第5表 800mg 内 服 例

No.	症 例	性	年 令	診 断	前治療	分離菌	COM 投与法	効 果			
								培 養	臨床 症状	尿所見	判定
1	O. Y.	♂	68	急性膀胱炎	Sulf	E. coli	800mg×4	—	改	改	有効
2	H. Y.	♀	51	〃	なし	E. coli	800mg×4	—	改	改	有効
3	A. O.	♀	52	〃	CP Sulf	Proteus	800mg×5	Proteus	不変	不変	無効
4	H. O.	♂	36	急性前立腺炎	CP	Bacterium anitratum	800mg×3	Proteus	改	やや改	やや効
5	Y. H.	♂	25	亜急性前立腺炎	なし	グラム陽性連鎖 球菌	800mg×6	グラム陽性連鎖 球菌	不変	不変	無効
6	S. Y.	♂	60	慢性膀胱炎 (膀胱癌)	TC CP Sulf	Cloaca E. coli	800mg×4	Cloaca	不変	不変	無効
7	T. M.	♂	70	慢性膀胱炎 (前立腺肥大症)	CP	Staph. aureus	800mg×5	Staph. aureus	不変	不変	無効
8	R. T.	♂	72	慢性膀胱炎 (前立腺摘出術後)	TC Sulf	E. coli	800mg×3	Enterococcus	不変	やや改	やや効
9	K. O.	♂	66	慢性膀胱炎 (カテーテル留置) (前立腺摘出術後)	CP	Klebsiella	900mg×8	Klebsiella	不変	不変	無効
10	T. H.	♂	26	右腎切石術後 腎盂炎及び瘻孔形成	CP	Pseudomonas	800mg×8	Proteus	改	改	有効
11	S. M.	♂	38	慢性腎盂炎	TC CP	Pseudomonas	800mg×4	Staph. epiderm	やや改	改	やや改

になり、尿からも、分泌液からも緑膿菌が分離されたが、COM 投与後3乃至4日目ごろより緑膿を見なくなり、8日目には培養上でも陰性となった例である。以上 800mg 内服例では11例中有効3例、やや有効2例、無効6例で満足すべき治効は得られていない（第5表）。

4) 400mg 内服群

100mg 力価カプセル1カプセル宛1日4回内服せしめた8例で、急性感染症2例、慢性感染症6例を対象とした。治効ははなはだ劣り、急性前立腺炎の1例に有効、単純な慢性膀胱炎1例にやや有効、他はすべて無効であつた。400万単位筋注に比し、約3倍の大量

であるにもかかわらずその効果は明らかに劣っている。

5) 副作用

COM が他の塩酸塩、硫酸塩に比しその注射時の疼痛は軽度であるとされていることは前述したが、著者等の経験した症例では、COM でもその約半数は注射部位の疼痛を訴えた。

400万単位筋注を行なつた2例は強く訴え、そのため注射を3日で中止した。注射例で疼痛以外の目立つ副作用は認められていない。

内服例ではその量が比較的大量であるにもかかわらず、800mg の2例に軽度の悪心があつたのみで他に特記すべき副作用はなかつた。

第6表 400mg 内服例

No.	症 例	性	年 令	診 断	前治療	分離菌	COM 投与法	効 果			
								培 養	臨床 症状	尿所見	判定
1	I. H.	♀	36	急性膀胱炎	なし	E. coli	400mg×4	Enterococcus	不変	不変	無効
2	H. Y.	♂	23	急性前立腺炎	CP	Citrobact	400mg×4	—	改	改	有効
3	Y. O.	♂	68	急性膀胱炎 (陰茎摘手術後)	TC	Staph. aureus	400mg×4	Staph. aureus	不変	不変	無効
4	I. M.	♂	70	急性腎盂炎 (前立腺肥大症)	CP TC	Proteus Klebsiella	400mg×3	Proteus Klebsiella	不変	不変	無効
5	F. K.	♀	46	慢性膀胱炎	Sulf.	E. Coli	400mg×5	Hafnia	不変	やや改	やや効
6	E. I.	♂	63	慢性膀胱炎 (膀胱癌)	Sulf. CP	E. coli	400mg×5	Arizona	不変	不変	無効
7	T. O.	♂	59	慢性膀胱炎 (尿道狭窄)	Sulf. TC	Protens	400mg×7	Proteus	不変	不変	無効
8	F. A.	♂	42	慢性膀胱炎 (カテーテル留置) (前立腺摘出術後)	CP TC	E. coli	400mg×4	Proteus	不変	不変	無効

V 総括及び考按

尿路感染症の化学療法を行うに当つて、尿中分離菌の種類とその抗生物質に対する感受性を検索することがその基本をなすことは言をまたない。著者等が36例の尿路感染症例について分離し得た菌株は43株であり、グラム陰性桿菌が79.1%と圧倒的に多く認められた。これは Ritts⁵⁾、Sulter⁶⁾、田坂⁷⁾等の報告と一致する。しかし日野⁸⁾、占部⁹⁾等は Staphylococcus がほぼ半数を占めると報告している。

次に各種化学療法剤に対するこれら分離菌の感受性であるが、Ritts⁵⁾は EM, CP に、占部⁹⁾も CP, EM に高い感受性があつたとしているが、著者等の成績では、KM に対して最

も高い感受性を示し、82.1%、COM はこれに次ぎ 69.8% と高率を示している。以上に次いでは F, CP, TC, EM の順であつた。

尚これらの中には Kanamycin と COM にのみ感受性を示す菌株もあつた。このことは高安¹⁰⁾等も指摘する所である。Pseudomonas は2株検出されたが、1例は KM, と COM にのみ、1例は COM にのみ感受性を示し、他剤には全く感受性がなかつた。COM の Pseudomonas に対する効果については Carroll⁴⁾等の報告があり、60例中58例に有効であつたと述べている。我々の2例では1例に有効、1例にやや有効であつた。

この分離菌、感受性の関係に於ても、COM は尿路感染症の治療上ははなはだ有用な抗生剤と

云うべきである。

泌尿器科領域における COM の治効についての報告は未だ少数であるが、西浦¹⁾等は46例中38例に有効、8例無効とし、杉村¹¹⁾等は31例中24例に良好な治効を得たとしている。著者等の成績では、400万単位及び200万単位筋注例では、17例中有効8例、やや有効5例、無効4例という成績を示している。内服例では使用量が大量であるにもかかわらず、筋注例に比してその効果は悪く、19例中、有効4例、やや有効4例、11例が無効である。これは COM の腸内よりの吸収のはなはだ少量であることから容易に首肯し得る所であり、少くとも尿路感染症に於ては、内服による使用は不適當と考えられる。又、注射投与についてであるが、400万単位のものは明らかに200万単位に比して治効がすぐれて居り、注射時の疼痛はあるとしても、400万単位以上の投与がのぞましいと考える。以上投与法別の治効については、第7表に示した。

第7表 投与法別治効

投 与 方 法	例数	有効	やや有効	無効
400万単位/日 筋注	12	7	3	2
200万単位/日 筋注	5	1	2	2
800mg/日 内服	11	3	3	5
400mg/日 内服	8	1	1	6

泌尿器科領域における感染症は多くの特殊性を有して居り、それは化学療法を行う場合に大なる影響を及ぼす。すなわち、膀胱鏡的操作、尿道乃至は尿管腎盂に対するカテーテルの留置、尿道、膀胱、腎盂洗滌等、又種々の尿路手術術後、膀胱腫瘍、結石その他尿路通過障害を起す様な合併症等々が問題となる。COM による今回の治効をその感染症の種類別に表示すると第8表の如くなるが、急性感染症に対してもつとも効果が良く、次いで単純な慢性感染症、合併症を伴う慢性感染症又はカテーテル留置中のものはやはり治効が劣ることが観察された。

第8表 感染症種類別治効

尿 路 感 染 症	例数	有効	やや有効	無効
急性感染症	19	10	3	6
慢性感染症	6	1	3	2
合併症を伴う慢性感染症	8	1	3	4
合併症を伴うカテーテル留置中の慢性感染症	3	0	0	3
計	36	12	9	15

VI 結 語

種々の尿路感染症患者36例を対象として、その尿中細菌を分離、各種化学療法薬剤に対する感受性検査を行い、COM を投与して、その治効を観察した。

分離菌は43株、その内桿菌34株(79.1%)、球菌9株(20.9%)であり、もつとも多かつたのは大腸菌の16株(37.4%)であつた。

これら分離菌の感受性検査の結果、KM に対して感受性を示すもの35株(81.2%)、次いで COM で19株(69.8%)、F に対して21株(48.8%)、CP には15株(34.9%)、TC には14株(32.6%)であつた。

以上の症例に対して COM を筋注及び内服で投与したが、筋注例では17例中有効8例、やや有効5例、無効4例、内服例では19例中有効4例、やや有効4例、無効11例であつた。

尚副作用としては筋注例に於て注射部位の疼痛を訴えるものが多く、内服例で2例に悪心が見られたが、他に特記すべきものはなかつた。

文 献

- 1) 西浦常雄他：新薬と臨床，11：549，1962。
- 2) Koyama, Y. et al. : J. Antibiotics(Japan), 3 : 457, 1950.
- 3) 小張・峰他：日伝染会誌，32：756，1954。
- 4) Carroll, G. et al. : J. Urol., 85 : 86, 1961.
- 5) Ritts, et al. : Antibiotics Annual., 774, 1957~1958.
- 6) Sulter, L. S. et al. : Antibiotics and Chemotherapy, 9 : 38, 1959.

- 7) 田坂純雄他：皮膚と 泌尿，**24**：567，1962.
- 8) 日野 豪：泌尿紀要，**5**：1004，1959.
- 9) 占部慎二：皮膚と泌尿，**23**：357，1961.
- 10) 高安久雄他：日本医事新報，**2081**：17，1964.
- 11) 杉村克治他：泌尿紀要，**9**：472，1963.

(1964年8月3日受付)