

硫酸アミカシンの局所投与の検討

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）

和田 誠次・西尾 正一・岸本 武利・前川 正信

大手前病院泌尿器科（部長：結城清之博士）

結 城 清 之

市立伊丹病院泌尿器科（部長：船井勝七博士）

船 井 勝 七

大阪通信病院泌尿器科（部長：大島 升博士）

佐々木 進・大島 升

十三市民病院泌尿器科（部長：辻田正昭博士）

辻 田 正 昭

大阪鉄道病院泌尿器科（部長：早原信行博士）

早 原 信 行

城北市民病院泌尿器科（部長：川村正喜博士）

川 村 正 喜

市立豊中病院泌尿器科（部長：西島高明博士）

西 島 高 明

STUDY ON LOCAL USE OF AMIKACIN

Seiji WADA, Shoichi NISHIO, Taketoshi KISHIMOTO
and Masanobu MAEKAWA

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. M. Maekawa, M.D.)

Kiyoshi YUKI

From the Department of Urology, Otemae Hospital

(Chief: K. Yuki, M.D.)

Susumu SASAKI and Noboru OSHIMA

From the Department of Urology, Osaka Teishin Hospital

(Chief: N. Oshima, M.D.)

Nobuyuki HAYAHARA

From the Department of Urology, Osaka Tetsudo Hospital

(Chief: N. Hayahara, M.D.)

Takaaki NISHIJIMA

From the Department of Urology, Toyonaka Municipal Hospital

(Chief: T. Nishijima, M.D.)

Katsuhichi FUNAI

From the Department of Urology, Itami Municipal Hospital

(Chief: K. Funai, M.D.)

Masaaki TSUJITA

From the Department of Urology, Juso Municipal Hospital

(Chief: M. Tsujita, M.D.)

Masaki KAWAMURA

From the Department of Urology, Shirokita Municipal Hospital

(Chief: M. Kawamura, M.D.)

Amikacin sulfate (AMK) was used against urinary tract infections (UTI) as local administration such as bladder lavage, renal pelvic lavage and vesical instillation. Forty four patients with UTI were treated by this method, 32 patients having foley catheter indwelt in the bladder and 12 patients having drainage catheter indwelt in the renal pelvis. The overall clinical effect under UTI judgment was 3 excellent cases, 24 good, 11 fair and 6 poor, with an efficiency of 61.4%.

A total of 100 bacteria, 47 gram positive, 33 gram negative, 6 anaerobes and 14 fungi, were found in the urine and bacteriological effect was 68.8 % and 57.1 % in single and combined bacterial infection, respectively.

The serum concentration of AMK was measured in 9 patients by radioimmunoassay, and the maximum concentration was 0.38 $\mu\text{g/ml}$ which is a low absorption rate. There were no adverse reactions during or after treatment with AMK.

Key words: Amikacin, U.T.I., Local use

緒 言

尿路結石、腫瘍、前立腺肥大症、尿道狭窄などの基礎疾患を有する尿路感染症では、原因疾患に対する外科的療法の施行されたのち感染症も消失することをしばしば経験する。しかし、尿管皮膚瘻術や腎瘻術のさい、カテーテルを留置することが多く、また、術後に膀胱内にバルーンカテーテルを留置すること多いが、このような体内への留置カテーテルにともなう尿路感染症はきわめて高い頻度で発現し、とくにカテーテル留置例の場合、カテーテル挿入により外界からの感染機会が増大し、留置局所の異物反応に対する抗抵性の減弱をまねき、感染をいっそう難治性のものになっている。

いっぽう、最近の知見では尿路感染症の分離菌として、*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Proteus sp.*, *Enterobacter* などグラム陰性菌の検出が増加傾向を示すとともに、耐性菌出現率も高くなっていると報告されている¹⁾。

硫酸アミカシン（以下 AMK と略す、萬有製薬）はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し²⁾、尿路感染巣からの分離菌に強い感受性を示す抗生剤として報告されている³⁾。

そこで、今回、われわれは膀胱あるいは腎盂内にカテーテルを留置している尿路感染症症例に対して、AMK の局所投与をおこない、有効性および安全性の検討をおこなった。

方 法

1) 対象および投与方法

大阪市立大学医学部泌尿器科および関連施設の外来

または入院患者で膀胱内にカテーテルを留置した32症例と腎盂内にカテーテルを留置した12症例の計44例を対象とした。性別は男性 25例、女性 19例で、年齢分布は 23歳から 90歳におよび、平均年齢は 63.8歳であった。基礎疾患の内訳は悪性腫瘍（子宮癌を含む）24例、前立腺肥大症 12例、尿路結石 9例、水腎症 3例、神経因性膀胱 2例、膀胱頸部硬化症 1例であり（Table 1）、感染部位別では膀胱炎32例、腎盂腎炎15例であった。

AMK 溶液は AMK 400 mg（力価）を生理食塩水または滅菌蒸留水 100 ml に溶解し、膀胱あるいは腎盂内に留置中のカテーテルを介して注入、洗浄をお

Table 1. Case summary

primary disease	numbers
cancer	
bladder cancer	18
prostatic cancer	3
renal cancer	1
papillomatosis	1
uterine cancer	1
urolithiasis	
bladder stones	3
renal stones	2
prostatic stones	2
ureteral stones	2
benign prostatic hypertrophy	12
hydronephrosis	3
neurogenic bladder	2
bladder neck constriction	1

こなった。1日1回 50 ml から 200 ml の使用量を原則とした。洗浄日数は最短3日、最長30日間であった。また、42例の症例では局所投与以外にペニシリン系、セファロスポリン系またはテトラサイクリン系抗生剤の併用投与をおこなった。

2) 局所投与における AMK の血中移行濃度の測定

局所投与における AMK の血中移行を調べるため、腎盂洗浄(3例)、膀胱洗浄(2例)、膀胱内注入(4例)をおこなった各患者より投与前、投与直後、投与後30分、60分、120分に採血し、血中 AMK 濃度を測定した。測定方法は RIA (radioimmunoassay) 法を用いた。

3) 効果判定

臨床効果判定は UTI 基準に準じておこない、同基準に合致しない症例は主治医の判定によった。

4) 副作用調査

副作用は AMK 投与前後の血液化学所見、一般臨床検査所見、自覚症状などより検討した。

結 果

1) 局所投与による臨床成績

a. 膀胱内カテーテル留置例における臨床成績

カテーテル留置症例32例の内訳は男性22例、女性10例で、年齢は34歳より90歳、複雑性膀胱炎32例、複雑性腎盂腎炎3例であった。1日1回、100 ml から 200 ml の AMK 溶液を用いて膀胱洗浄し、3日から30日間施行した。臨床効果は著効2例、有効18例、やや有効8例、無効4例で有効率は62.5%であった (Table 2)。

b. 腎盂内カテーテル留置例における臨床成績

カテーテル留置症例12例の内訳は男性3例、女性9例で、年齢は23歳より77歳、全例複雑性腎盂腎炎であった。1日1回、50 ml の AMK 溶液を用いて腎盂洗浄し、5日から17日間施行した。臨床効果は著効1例、有効6例、やや有効3例、無効2例で有効率は58.3%であった (Table 2)。

局所投与をおこなった全症例の臨床効果は著効3例、有効24例、やや有効11例、無効6例で有効率は61.4%であった。膀胱洗浄と腎盂洗浄とにおける有効率の間にはとくに差は認めなかった。

2) 細菌学的効果

a. 単数菌感染例における臨床成績

単数菌感染例は膀胱内カテーテル留置症例10例と腎盂内カテーテル留置症例6例で、有効率はそれぞれ70.0%、66.7%で全症例における有効率は68.8%であ

Table 2. Clinical study for local use of AMK

	症例数	臨床効果				有効率
		著効	有効	やや有効	無効	
膀胱内カテーテル留置	32	2	18	8	4	62.5%
腎盂内カテーテル留置	12	1	6	3	2	58.3%

った。検出された16株の分離菌の内訳は *Strept. D group* 10株、*Staph. epidermidis* 2株、*Corynebacterium sp.*、*Ps. aeruginosa*、*Candida sp.*、*Yeast like fungi* 各1株であった (Fig. 1)。各分離菌に対する有効率は *Staph. epidermidis*、*Corynebacterium sp.*、*Ps. aeruginosa* についてはそれぞれ100%で、*Strept. D group* は70.0%であったが、*Candida sp* および *Yeast like fungi* に対しては無効であった。

b. 複数菌感染例における臨床成績

複数菌感染例は膀胱内カテーテル留置症例22例と腎盂内カテーテル留置症例6例で有効率はそれぞれ59.1%、50.0%で全体の有効率は57.1%であった。84株の分離菌が検出され、そのうち、グラム陽性菌は34株、グラム陰性菌は32株、嫌気性菌は6株、真菌12株であった (Fig. 2)。分離菌別の有効率はグラム陽性菌70.6%、グラム陰性菌56.3%、嫌気性菌83.3%、真菌33.3%であった。

3) 局所投与による AMK の血中への移行度

膀胱洗浄、腎盂洗浄および膀胱内注入など局所投与における AMK の血中移行を調べるため、患者9例より採血をおこない血中濃度の測定をおこなった (Table 3)。

腎盂洗浄3例中1例では洗浄30分後の AMK 濃度は0.15 $\mu\text{g/ml}$ であり、60分後では0.14 $\mu\text{g/ml}$ であった。他の1例において洗浄直後で0.08 $\mu\text{g/ml}$ の AMK を測定した。膀胱内注入症例では4例中2例で AMK が検出され、30分間注入時で最高0.38 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を測定した。しかし、膀胱洗浄2症例では AMK 濃度は測定限界値以下であった。

AMK 局所投与による血中濃度測定の結果では AMK の血中移行濃度は最高0.38 $\mu\text{g/ml}$ であり、9例中5例では測定限界値以下であったことより、局所投与した場合の AMK の血中への移行はきわめて低いものと考えられる。

4) 副作用

AMK の局所投与を施行した44例において、局所刺激症状を呈した症例は認められず、また、腎機能などの血液化学所見にもあきらかな変化は認められな

Table 3. Serum concentration of AMK

年齢・性	基礎疾患	AMK 濃度, 使用量	投与方法	血清 AMK 濃度 (μg/ml)				
				前	直後	30分後	60分後	120分後
70 ♂	prostatic cancer	0.4%	50 ml	腎盂洗浄	<0.039	<0.039	<0.039	<0.039
40 ♀	ureteral stone	0.4	50	"	<0.039	0.08	<0.039	<0.039
71 ♀	bladder cancer	0.4	50	"		0.13	0.15	0.14
70 ♂	prostatic cancer	0.4	50	膀胱内注入(30分)		0.15	0.22	0.25 0.32
62 ♂	renal pelvic tumor	0.4	50	"	<0.039	<0.039	<0.039	<0.039 <0.039
78 ♂	BPH	0.4	50	"		0.23	0.38	<0.039 <0.039
73 ♂	neurogenic bladder	0.4	100	"	<0.039	<0.039	<0.039	<0.039
75 ♂	BPH	0.2	100	膀胱洗浄	<0.039	<0.039	<0.039	
64 ♂	BPH	0.4	100	"	<0.039	<0.039	<0.039	<0.039

(<0.039 μg/ml : 測定限界値以下)

移行も少ないことより、全身的副作用の発現も少ないことが推測される。

われわれが局所投与に用いた AMK はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲なスペクトラムを有し²⁾, Gentamicin (GM) 耐性菌に対しすぐれた抗菌力を示す^{4,5)}。また、一般感染症をふくめた分離菌における各抗生剤の耐性菌出現に関しては AMK は耐性化率の低い薬剤であり⁶⁾、構造式のちがいより他のアミノ配糖体系抗生剤との交叉耐性を示さないとの報告もある⁷⁻⁹⁾。アミノ配糖体系抗生剤では第8脳神経および腎臓に対して毒性が知られているが、前者に対する毒性の強さは GM>TOB>DKB>AMK の順であり¹⁰⁾、腎毒性の比較では GM≒DKB>AKM>AMK≒KM と報告されており^{11,12)}、AMK はアミノ配糖体系抗生剤のなかでは比較的毒性の低い薬剤と考えられる。

局所投与に使用する薬剤としては、1)広範囲の抗菌スペクトルを有し、2)殺菌的に作用し、3)耐性菌の出現頻度が少なく、4)刺激性がなく、5)副作用の少ない抗生剤が好ましいと考えられる。AMK のさまざまな特性を考慮し、今回、カテーテル留置症例に局所投与をおこなった。その内訳は膀胱内カテーテル留置症例32例および腎盂内カテーテル留置症例12例で、有効率はそれぞれ62.5%、58.3%であり、全体の有効率は61.4%であった。

過去の局所投与例の報告では、星ら¹³⁾はポリミキシンBにより膀胱あるいは腎盂洗浄をおこない、その有効率はそれぞれ50%、36%と述べ、平賀ら¹⁴⁾は同剤による膀胱洗浄、注入および持続灌流によって有効率58.3%の成績を得たと報告している。また、山木戸ら¹⁵⁾

は DKB による膀胱内注入をおこない、有効率66%、古沢ら¹⁶⁾は GM による膀胱および腎盂内注入で有効率95.8%を得たと報告している。諸家の局所投与による臨床成績ではかなり相違がみられる。その原因としては起炎菌、投与量、基礎疾患などが異なるためと考えられ、そのため、有効率の比較は困難である。しかし、今回、われわれが得た有効率61.4%は基礎疾患の重篤度、複数菌感染、カテーテル留置といったさまざまなハンディキャップを有する状況下にあることから考えれば満足すべき臨床成績であると思われる。

対象症例44例の分離菌の検出株数は100株で、グラム陽性菌47株(47%)、グラム陰性菌33株(33%)、嫌気性菌6株(6%)、真菌14株(14%)であり、約半数をグラム陽性菌がしめていた。主な分離菌としては、Strept. D group (*Strept. faecalis*) が26株と最も多く、ついで *Candida sp.* 13株、*Staph. epidermidis* 11株、*Ps. cepacia* 7株、*Corynebacterium sp.* 6株、*Serratia* 4株、*Ps. aeruginosa*, *E.coli* 各3株であった。分離菌の中でもっとも多く検出された Strept. D group (*Strept. faecalis*) は最近増加傾向にあり¹⁷⁾、その原因としては第3世代セフェム系抗生剤の多用により同剤の抗菌スペクトラムのおよぼない *Strept. faecalis* が存続するためと推測される。従来はあまり問題にされなかった菌種であるが、今回の対象症例中10例に単数感染菌として検出されていることより、抗生剤の選択にあたっては十分に注意を払う必要がある。

分離菌別にみた臨床成績では単数菌感染例の有効率は68.8%で、複数菌感染例では57.1%であった。単数菌感染例では16株が検出され、*Staph. epidermidis*,

Corynebacterium sp., *Ps. aeruginosa*, *Strept. D group* ですぐれた臨床効果を示したが, *Candida* sp., *Yeast like fungi* では無効であった (Fig. 1). AMK の抗菌スペクトラムでは, *Candida* を含む真菌類には抗菌力をもたないため, このような結果になったと思われる. また, 複数菌感染例では84株が検出され, 分離菌別の有効率はグラム陽性菌 70.6%, グラム陰性菌 56.3%, 嫌気性菌 83.3%, 真菌 33.3% であった. グラム陰性菌の有効率がやや低いのは, 「やや有効」および「無効」と判定された症例の半数以上が *Candida* sp. との複数感染であったためと考えられる.

局所投与における AMK の血中移行度がきわめて低かったことより (Table 3), 副作用発現の危険性は少ないと考えられる. 副作用の検討をおこなったところ, 局所投与により生じる刺激症状を訴えた症例はなく, 腎機能の低下, 第8脳神経障害およびアレルギーを示した症例もなく, 安全であることが確認された. 以上のことより, カテーテル留置症例における尿路感染症に対して AMK の局所投与は臨床的に有用な方法のひとつと考えられる.

ま と め

1) 膀胱内カテーテル留置症例32例および腎盂内カテーテル留置症例12例, 計44例に対して AMK の局所投与をおこなった結果, 臨床成績では著効3例, 有効24例, やや有効11例, 無効6例で有効率は61.4%であった.

2) 細菌学的効果では, 単数菌感染例16例の有効率は68.8%で, 複数菌感染例28例では57.1%であった.

3) 局所投与における AMK の血中への移行はきわめて少なかった.

4) 全症例において, あきらかな副作用は認めなかった.

文 献

- 1) 青山 巖・菅野 享: 新鮮臨床分離株に対する Amikacin と他のアミノグリコシッド剤の抗菌力の比較. 診療と新薬 14: 245~250, 1977
- 2) 中澤昭三・大槻雅子・西野武志・黒木裕男・西島俊和・渡辺 信子: 新しいアミノ配糖体抗生物質 Amikacin に関する細菌学的評価. Chemotherapy 23: 2063~2072, 1975
- 3) 堀川晶行・浅利誠志・塚本寿子・林 長蔵・宮井 潔: 臨床分離株の薬剤感受性成績について. 新薬と臨床 33: 139~152, 1984
- 4) 吉川治哉・丸尾国造・田中 寛: ゲンタマイシン耐性菌におけるアミカシン感受性についての検討. Chemotherapy 27: 59~63, 1979
- 5) 島田 馨・稲松孝思・紺野昌俊・生方公子・富岡一・小林芳夫・内田 博・小林章男・久保勢津子・斉藤 篤・上田 泰・清水喜八郎・奥住捷子: ゲンタマイシン耐性菌の研究. Chemotherapy 23: 2599~2604, 1975
- 6) 大越正秋・石神裏次・大久保滉・大森弘之・勝正孝・熊本悦明・黒川一男・斉藤 篤・酒井克治・高瀬善次郎・滝上 正・島田 馨・中川圭一・中山一誠・名出頼男・新島端夫・西浦常雄・町田豊平・松本慶蔵・百瀬俊郎・三橋 進・伊予部志津子・岡本了一・沖井三孔: 本邦におけるアミノ配糖体抗生物質耐性菌の検索. Chemotherapy 31: 976~987, 1983
- 7) Price KE, Pursiano TA, DeFuria MD and Wright GE: Activity of BB-K8 (Amikacin) against clinical isolates resistant to one or more aminoglycoside antibiotics. Antimicrob Agents and Chemother 5: 143~152, 1974
- 8) 五島瑛智子: ゲンタマイシン耐性菌とその現状. 最新医学 32: 1460~1467, 1977
- 9) 平野 学・石戸則孝・宮田和豊・鎌田日出男・高木 均・荒木 徹・大森弘之・近藤捷嘉: グラム陰性桿菌におけるアミノ配糖体系抗生剤の交叉耐性についての検討. 西泌尿尿 41: 1069~1073, 1979
- 10) 秋吉正豊: アミノ配糖体抗生物質の聴器毒性. 最新医学 32: 1540~1546, 1977
- 11) 山作房之輔: 腎毒性. Chemotherapy 22: 210~211, 1974
- 12) Lipsky JJ and Lietman PS: Aminoglycoside inhibition of a renal phosphatidylinositol phospholipase C¹. J Pharmacol Exp Ther 220: 287~292, 1982
- 13) 星 宣次・今井克忠: ポリミキシンBによる腎盂, 膀胱洗浄の経験. 薬理と治療 6: 142~146, 1978
- 14) 平賀聖悟・牛山武久・和久井守・竹内弘幸・市川凱彦: Polymyxin B 局所投与による術後尿路感染予防および治療効果の検討. 泌尿紀要 26: 1297~1304, 1980
- 15) 山木戸道郎・生田隆穂: DKB の局所投与 (膀胱内注入) に関する治療成績. 診療と新薬 15: 259~260, 1978
- 16) 古沢太郎・藤村 伸・大山朝弘・大江 宏:

Gentamicin の局所療法. 泌尿紀要 17: 420～
428, 1971

い方. 臨床編. p 111～126, 薬事日報社 1984
(1984年10月29日迅速掲載受付)

17) 西浦常雄：慢性複雑性尿路感染症，抗生物質の使