泌尿紀要14巻4号
1968年4月

泌尿器科領域におけるポリミキシンBの局所投与療法について

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）

溝口　勝
石部知行
数田稔
田中広見

LOCAL ADMINISTRATION OF "POLYMIXIN B" IN THE FIELD OF UROLOGY

Masaru MIZOGUCHI, Tomoyuki ISHIBE, Minoru KAZUTA and Hiromi TANAKA

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

1) The yearly prevalence rate of pyocyaneus bacilli isolated at the Department of Urology of Hiroshima University Hospital was below 10% with the peak rate 11.8% in 1962 and 1965. No trend of recent increase was found.

2) The frequency of sensitive strain of pyocyaneus bacilli against PL-B in 1966 and 1967 was 92.2% and 83.3%, respectively, which was rather highly sensitive.

3) Local administration of PL-B was attempted in 21 patients including 9 cases of cyanomycosis following prostatectomy and 12 cases of postoperative intractable fistula with pyocyaneus infection. In 16 out of 21 cases (76.2%) treated, the therapy was found to be effective as the bacilli disappeared in them.

4) Effectiveness of the treatment as evaluated by duration of therapy necessitated was compared between the patients given local administration of PL-B solution and the control group treated with local irrigation with 0.1% Rivanol solution and 0.01% oxycyan solution consisting of 10 postprostatectomy patients with usual course and 6 patients with intractable postoperative cyanomycosis. A definite shortening of duration of the therapy was evident in the study group than in the control.

5) No noticeable side effect was encountered in all cases treated.

はじめに

近来グラム陰性桿菌感染症の増加が注目され，なかでも尿路感染症起炎菌としてグラム陰性桿菌がその大半を占めていることは諸家の認めるところである[1~4]．また尿路感染を伴う病巣に直接的に手術侵襲を加えることの多い泌尿器科領域においては，術後創傷治癒に関して適切な処置を必要とされている．

しかし緑膿菌感染症については通常使用されている広範囲スペクトル化学療法剤がほとんど無効で，しかも一般に慢性で難治性，重症例に合併することが多いなどにより特別な関心が寄せられている．最近われわれは術後緑膿菌感染症に対してポリミキシンB (PL-B) の局所投与療法を行なったので，その臨床効果について報

告する．

Polymyxin B（PL-B）について

PL-B は，スレオニン，ロイシン，フェニールアラニン，$\alpha\gamma$-ジアミノ酪酸を含有する塩基性ポリペプチッドであり，Bacillus polymyxa が産生する抗生物質で A, B, C, D およびEがあるが，臨床上応用されているものは PL-B のみである．また多くのグラム陰性菌に強い抗菌力を有し，その作用は殺菌的で，特に緑膿菌に対して強力に作用するといわれている．

検査対象について

緑膿菌の変遷について1961年より1967年までの当泌尿器科外来および入院患者より検出された緑膿菌について統計的観察をした．ついで PL-B の各種細菌に対する感受性を disc 法にて1966～1967年について調査を行なった．

PL-B 局所療法による効果については，1964～1967年の4年間に前立腺肥大症にて前立腺摘除術を受け，緑膿菌感染症をきたした9例について，1965，1966年度前立腺摘除術を受けいちおう良好な経過をとったと思われる10例を選んで対照として比較検討した．ついで1964～1967年の4年間に術後緑膿菌感染性難治性瘻孔を形成した12例について，同じく対照として0.1%リバノール液，0.01%オキシシアン液を使用した症例と比較し，PL-B の局所投与の効果について検討を加えた．

PL-B 投与方法

PL-B 50mg を 5ml の蒸留水に溶解し，感染創腔を1日1回洗滌するか，または肉芽創内の壊死物質や分泌物を清拭したうえ，この溶液をタンポンガーゼに浸して創面に挿入した．

当泌尿器科における緑膿菌感染症および薬剤感受性について

1962年より1967年までの緑膿菌の発現頻度について見ると Fig. 1 のごとく1962，1965年にそれぞれ11.8%と最も多く，その他の年は大体10%を下まわる程度の発現頻度である．つぎに各種抗生物質に対する緑膿菌の感受性について見れば，Fig. 2 に示すように PL-B および CL が他の薬剤に比し著明に感受性を有するものが多いことがわかる．また PL-B に対して感受性を示した細菌の頻度を見ると Table 1 のごとく，1966年では緑膿菌が92.5%，大腸菌86.9%，Klebsiella 66.6%，また1967年では緑膿菌83.3%，大腸菌82.2%，Klebsiella 80.0%，変形菌33.3%といずれもグラム陰性桿菌群に感受性を示すものが多い．

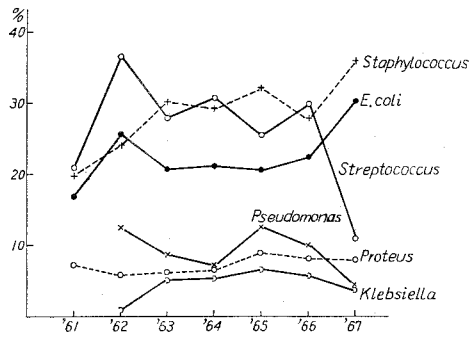

Fig. 1　尿路感染症起炎菌の年次的推移

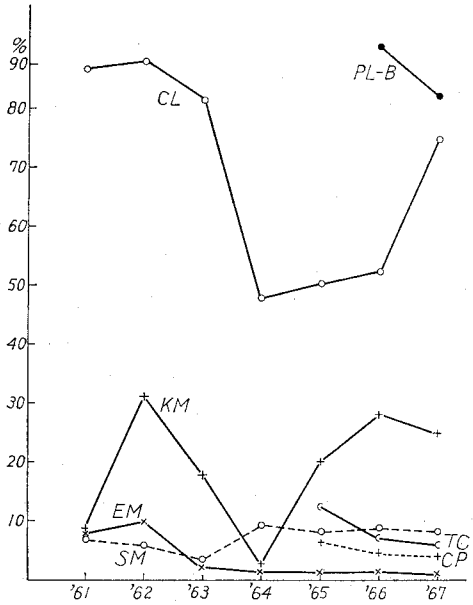

Fig. 2　各種抗生物質に対する感受性緑膿菌頻度（%）の年次的推移

Table 1　PL-B 感受性細菌の頻度（%）

細菌＼年度	1966	1967
Staphylococcus	4.6	14.3
Streptococcus	0	10.0
E. coli	86.9	82.2
Pseudomonas	92.5	83.3
Proteus	11.1	33.3
Klebsiella	66.1	80.0

臨床試用成績

われわれは種々の泌尿器科的緑膿菌術後感染症症例に PL-B を局所投与し，その臨床成績を検討した．ま

Table 2　前立腺摘除術術後 Polymyxin B 局所使用症例

症例	年令	摘除前立腺重量（g）	分泌物尿中起炎菌	分泌物，膿消失期間	創傷治癒期間(日)	菌消失有無	TP (g/dl) A/G比 BUN (mg/dl)	併用抗生物質	PL-B 使用期間（日）	備考
1	74	17	大腸菌	18	22	＋	6.8 1.20 20	AB—PC	10	高令
2	75	60	クレブジエラ	14	21	＋	6.6 0.68 28	KM TC	9	〃
3	79	25	大腸菌	18	25	＋	6.4 0.93 18	KM TC	18	〃
4	70	15	緑膿菌	16	22	＋	6.8 0.99 17	TC	11	
5	77	20	緑膿菌	9	16	＋	5.8 0.83 18	AB—PC	13	
6	56	24	緑膿菌 クレブジエラ	16	23	＋	6.0 1.10 13	TC	12	
7	78	13	ブドウ球菌 緑膿菌	29	35	－	6.9 1.27 27	SM AB—PC	18	
8	65	18	変形菌 緑膿菌	17	24	－	7.4 1.04 22	AB—PC	14	術後胃腸管出血
9	73	15	緑膿菌	19	26	＋	6.5 0.90 37	CP TC	16	〃

Table 3　前立腺摘除術症例（対照）

症例	年令	摘出前立腺重量（g）	分泌物尿中起炎菌	分泌物膿消失期間(日)	創傷治癒期間（日）	TP (g/dl) A/G比 BUN(mg/dl)	併用抗生剤	備考
1	68	12	レットゲレラ	17	26	8.6 1.21 20	TC	
2	63	30	大腸菌	13	21	7.6 1.05 21	TC	
3	60	20	大腸菌 ブドウ球菌	17	22	7.0 1.16 16	TC AB—PC	
4	64	58	変形菌	15	24	7.4 1.10 19	TC	
5	65	84	ブドウ球菌 レンサ球菌	18	27	6.6 1.12 30	TC	
6	65	40	ブドウ球菌	16	23	8.0 1.35 32	TC	膀胱結石合併
7	62	30	ブドウ球菌	14	20	7.0 1.39 12	TC AB—PC	
8	67	59	ブドウ球菌 レンサ球菌	14	17	6.6 0.96 21	TC	
9	56	24	大腸菌 クレブジエラ	16	22	8.9 1.07 12	TC KM	
10	60	10	クレブジエラ	13	15	7.8 1.10 17	TC	

ず前述した条件で，Table 2 のごとく 9 例の前立腺摘除術術後症例に局所投与を行なった．このうち症例1，2，3は75才前後の高令者で，またある程度の低蛋白血症を伴い，いずれも術後手術創の一部が開いて膀胱瘻をきたしこの部の感染のために PL-B を使用した．他の 6 例はいずれも緑膿菌感染性で，うち 3 例はブドウ球菌，変形菌，Klebsiella の混合感染症例であった．PL-B 使用期間は最長18日 最短 9 日間であったが，膀胱瘻の分泌物中の菌消失は 9 例中 7 例（77.7%）に認められた．菌消失を認め得なかった 2 例はいずれも混合感染であり，ために AB-PC を併用したけれども菌消失は見られなかった．しかし治療期間は1例は35日と延長したが，残る症例は術後 6 日目に軽度の胃腸管出血を合併したにもかかわらず低蛋白血症も認められず，創傷治癒は良好であった．これを1965，1966年度に前立腺摘除術を受けいちおう良好な経過を経たと思われる10例（Table 3）と比較すれば，PL-B 使用症例は著明な低蛋白血症および緑膿菌感染を有しているにもかかわらず，創傷治癒期間は PL-B 使用症例が平均23.7日，対照は21.7日と多少遅れる程度でかなり良い経過をとっていた．

つぎに同じく 4 年間に当泌尿器科にて手術を受け，術後手術創に緑膿菌感染をきたした症例に前述と同じ方法で PL-B 局所投与を行なった．症例は全部で12例でいずれの症例にも Table 4 のごとく低蛋白血症を見，うち死亡例 2 例を含めて，12例中 9 例（73.3%）に PL-B 使用後10日以内に感染創中の緑膿菌の消失を認めた．なお無効と思われた 3 例は，1 例は65才の男で，左尿管膀胱腫瘍にて腎尿管全摘除および膀胱部分切除術を行なった患者であるが，糖尿病合併のため Insulin 療法を行ないながら手術を施行した症例である．術後手術創に緑膿菌，ブドウ球菌の感染をきたし，薬剤感受性試験で KM のみ（+）の感受性を示し，KM，CL 投与を続け，さらに局所の PL-B 投与を行なって菌は陰性にならなかったけれども，創傷治癒期間はさしたる延長も認められなかった．

Table 4　緑膿菌感染性難治性術後創傷 Polymyxin B 局所使用症例

症例	性	年令	病名	施行術式	分泌物尿中起炎菌	創部分泌物膿消失期間	創傷治癒期間	菌消失	PL-B使用期間	TP(g/dl) A/G比 BUN (mg/dl)	併用抗生剤	備考
1	♂	65	左尿管膀胱腫瘍	腎尿管全摘除，膀胱部分切除術	緑膿菌 ブドウ球菌	10	21	−	14	6.0 0.83 30	CL TC KM	糖尿病合併
2	♂	43	嚢胞腎	嚢胞穿刺術	緑膿菌 大腸菌	12	24	+	18	6.6 0.74 21	KM	膿瘍
3	♂	21	膀胱腫瘍	膀胱部分切除術	緑膿菌	42	20	+	21	6.3 1.03 14	TC AB—PC	血腫
4	♂	63	膀胱腫瘍	膀胱部分切除術	緑膿菌	21	33	+	12	7.8 0.78 36	TC CER	喘息 血腫
5	♂	72	前立腺肥大症 膀胱憩室	前立腺摘除および憩室切除術	緑膿菌 変形菌 大腸菌	39	49	+	32	5.8 0.89 19	AB—PC	前立腺 50g
6	♂	72	右腎尿管膀胱腫瘍	右腎尿管全摘除と膀胱部分切除術	緑膿菌 大腸菌	34	52	+	27	6.8 0.94 32	TC KM	
7	♂	44	左腎結核	左腎摘除術	緑膿菌	19	23	+	9	7.1 1.08 23	KM	
8	♂	66	膀胱結石	膀胱切石術	緑膿菌 大腸菌	9	12	+	7	7.1 1.10 18	TC KM	
9	♀	45	膀胱膣瘻	膀胱膣瘻閉鎖術	緑膿菌 大腸菌	23	(−)	+	14	6.8 0.84 24	TC AB—PC	再手術
10	♂	56	膀胱腫瘍	両側尿管皮フ瘻術	緑膿菌	6	14	+	10	6.6 0.69 32	TC CL	死亡
11	♂	45	膀胱腫瘍	膀胱部分切除術	緑膿菌	(−)	(−)	−	48	5.8 0.65 34	AB—PC SM	死亡
12	♂	46	陰茎癌	陰茎切断術	緑膿菌	(−)	(−)	−	25	6.1 0.72 28	AB—PC	治療中

つぎの1例は45才の男で，膀胱癌に対して4年間にわたりときおり経尿道的電気凝固術を行なっていたが，膀胱全域にわたる腫瘍多発のために膀胱の大半におよぶ切除術と両側尿管膀胱新吻合術を施行した．術前より緑膿菌感染があり，菌感受性試験にてPL-Bに（＋）の感受性を有していたので，AB-PC, SMの全身投与とあいまってPL-Bの局所投与を続けたが菌消失はえられず，膀胱瘻を生じたまま術後6カ月にて死亡した症例である．

第3例目は46才の男で，1年前に陰茎癌と診断され，来院時すでに右鼠径部に手拳大のリンパ腺転移があり，陰茎根治手術およびリンパ腺廓清術を行なわんとしたが，リンパ腺転位部は大腿動静脈を包含していたため廓清術を施行しえなかった症例である．術前はブドウ球菌，大腸菌感染が尿中に見られたが，術後緑膿菌感染をきたし，PL-B 投与を行なったけれども菌消失も創傷治癒も延長している症例である．

上記 PL-B 局所使用症例と比較する意味で，Table 5 のごとく緑膿菌感染性難治性術後創傷に0.1% リバノール液または0.01%オキシシアン液にて洗滌した症例6例と比較すれば，特別大きな手術例を除いてかなり創傷治癒期間の短縮が見られる．また局所投与による副作用として，局所の刺激性および吸収による腎障害等が考えられたけれども，いずれの症例にもこれを認めえなかった．

Table 5.　難治性術後創傷に対する局所洗滌液使用例

症例	年令	性	病名	施行術式	分泌物，尿中起炎菌	治癒期間	使用洗滌液	TP (g/dl) A/G 比 BON (mg/dl)	併用抗生剤	備考
1	56	♀	右単腎腎盂結石	右腎盂切石術	大腸菌 緑膿菌	49	0.01% オキシシアン液	6.2 0.63 33	CER	結石90 g 蛋白同化ホルモン併用
2	62	♂	馬蹄鉄腎に合併した左腎癌	左半腎摘除術	緑膿菌	48	0.1% リバノール液	6.2 1.08 19	TC	蛋白同化ホルモン併用
3	37	♂	右副腎褐色細胞腫	右副腎摘除術	緑膿菌	56	0.01% オキシシアン液	7.1 1.12 19	TC CER	局所ガーゼタンポン
4	72	♂	左腎尿管膀胱腫瘍	左腎尿管摘除術	緑膿菌 ブドウ球菌	28	0.1% リバノール液	6.6 0.61 16	TC SM	左血栓性静脈炎
5	51	♂	右腎サンゴ状結石	右腎切石術	緑膿菌	33	0.1% リバノール液	7.4 1.40 22	KM	術後出血 結石17 g
6	24	♂	右水腎症と尿管結石	右尿管切石術	ブドウ球菌 緑膿菌	33	0.1% リバノール液	7.4 1.03 18	SM P TC	後腹膜腔膿瘍

考　　按

元来緑膿細菌は常在性細菌で多くの抗生剤に対して自然耐性を有しており，悪性腫瘍，消耗性疾患，重篤な術後患者など，細菌に対する抵抗力の減弱している宿主にしばしば感染し，創の難治性，慢性化が多く経験されている．泌尿器科領域では前立腺肥大症，尿道狭窄を伴った尿路感染症に特に多く認められるといわれている[5]．緑膿菌の出現頻度は報告者によって異なっており，われわれのところでは7～10%前後であったが，青河ら[6]は11%，百瀬ら[7]は4.1%，吉田[8]は0.5～0.6%と種々さまざまであるが，一般的には近来増加の傾向を認めている報告が多いようである[1,9,10]．一般に緑膿菌感染症では，可能なかぎり，全身投与に併用して局所投与を行なうべきであり，緑膿菌に対して高い感受性を有している薬剤としては CL, PL-B, Gentamycin および Kasugamycin くらいで，そのうち市販されているのは前2者にすぎない．したがって検出された緑膿菌が汚染菌か感染菌かを判定し，その上で適切な化学療法を行なう必要がある．PL-B は緑膿菌を Wright ら[11]は3.0～6.0mcg/ml で，Graber ら[12]は 12.5～25 mcg/ml，中尾ら[13]も 12.5mcg/ml 以下で発育抑制を得られたと報告している．また緑膿菌の PL-B に対する感受性を見れば，高須ら[14]は73%，われわれのところでも1966年92.5%，1967

年83.3%と感受性を有するものの頻度が高いことが分かる．Jawetz[15]によればPL-B全身投与後の最高血中濃度はわずかに0.1～5mcg/mlであるが，これを大量に投与すれば腎機能障害，神経障害などの副作用が発現すると述べている．しかしこの緑膿菌に対する強い抗菌力は捨てがたいものがあり，局所的投与が考えられた．中尾ら[13]は緑膿菌感染性術後創傷9例に1mcg/mlのPL-B溶液にて感染創腔を湿布したところ，9例中7例が有効で，2例が無効であったとしている．柴田ら[16]も緑膿菌感染性術後創傷患者4例に局所使用し，全例に膿汁分泌の減少，菌消失を認めている．泌尿器科領域でも福田ら[17]はグラム陰性桿菌感染性術後創傷に局所使用し，13例中9例に有効であったという成績を得ている．しかも副作用は全例に見られなかった．また中尾ら[13]によれば局所粘膜，肉芽創からほとんど吸収されず，その上局所刺激性がなく，腎機能低下症例にも十分使用できるものと思われる．

以上のごとくPL-Bの作用は殺菌的で，特に緑膿菌に対して強力に作用する薬物であり，腎機能低下患者が多くしかも感染源である尿路に直接的手術侵襲を加えることの多い泌尿器科領域では，局所吸収による腎障害などの副作用もなく，また局所刺激性も認められないPL-B溶液による局所療法は試みるべき治療法ではないかと考える．

結　　語

1) 広島大学医学部附属病院泌尿器科における緑膿菌の発現頻度は1962，1965年度の11.8%を頂点とし，だいたい10%を下まわる程度で，とくに最近増加の傾向は見られなかった．

2) PL-Bに対する感受性緑膿菌は1966年が92.2%，1967年が83.3%とかなり高い頻度に認められた．

3) PL-Bを前立腺摘除術術後緑膿菌感染症例9例，術後緑膿菌感染性難治性瘻孔12例，計21例に局所投与を行ない，投与後の菌消失の有無で効果を判定したところ，21例中16例（76.2%）に有効であった．

4) また同時に対照として通常的経過をとったと思われる前立腺摘除術後患者10例，および緑膿菌感染性難治性術後患者6例に0.1%リバノール液，0.01%オキシシアン液にて局所洗滌を行なった症例をとり，PL-B溶液局所投与による症例の創傷治癒期間を比較すれば，明らかに局所投与症例に治療期間の短縮が見られた．

5) 副作用は全例に認められなかった．

（稿を終るに当り，御指導，御校閲賜わった恩師仁平寛巳教授に深謝致します）

参 考 文 献

1) 白羽弥右衛門・中尾純一：日本臨床，**22**：1660，1964.
2) 加藤篤二・石部知行・数田　稔・田中広見：臨床と研究，**44**：231，1967.
3) Seneca, H.: J. Urol., **81**: 324, 1959.
4) Witby, J. L., Chir, B. and Muir, G.: Brit. J. Urol., **33**: 130, 1961.
5) 加藤篤二・浜田邦彦・白石恒雄：泌尿紀要，**8**：235，1962.
6) 青河寛次・金尾昌明・石原政芳：第15回日本化学療法学会発表論文，PL-B 文献集，p.22.
7) 百瀬俊郎・熊沢浄一・橘橋勝利・日高正昭：皮と泌，**29**：827，1967.
8) 吉田　泰：泌尿紀要，**13**：373，1967.
9) 市川篤二・黒川一男：日泌尿会誌，**41**：84，1955.
10) Carroll, G.: J. Urol., **73**: 609, 1955.
11) Wright, W. W. et al.：高安久雄・西浦常雄・寺脇良郎　内科，**20**：232，1967. より引用.
12) Graber, C. D. et al.：同上
13) 中尾純一・酒井克治・田中公一郎：J. Antib., Ser. B., XIX **3**: 193, 1964.
14) 高須照男・馬場駿吉・横井　真・間宮　敦・近藤　登：第15回日本化学療法学会発表論文，PL-B 文献集，p.27.
15) Jawetz, E.: Arch. Int. Med., **89**: 90, 1952.
16) 柴田清人・加藤剛美・斉藤道夫・藤井修照：第15回日本化学療法学会発表論文，PL-B 文献集，p.30.
17) 福田泰久・速見晴朗：第15回日本化学療法学会発表論文，PL-B 文献集，p.32.

（1968年2月26日　特別掲載受付）