

Pseudomonas cepacia および *Pseudomonas aeruginosa* による慢性複雑性尿路感染症に対する Doxycycline の効果について

大阪府立病院泌尿器科 (主任: 新 武三)

高 杉 豊
新 武 三

CLINICAL TRIALS WITH DOXYCYCLINE HYDROCHLORIDE (DOTC) IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION CAUSED BY *PSEUDOMONAS CEPACIA* AND *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Yutaka TAKASUGI and Takezo SHIN

From the Department of Urology, Osaka Prefectural Hospital, Osaka, Japan
(Director: Dr. T. Shin, M. D.)

- 1) DOTC was administered to fourteen hospitalised patients with complicated urinary tract infection. Total dosage was 1 gram for 5 days.
- 2) Of fourteen patients, eleven were infected by *Pseudomonas cepacia* and three were by *Pseudomonas aeruginosa*.
- 3) Elimination of pathogens and improvement of urinary findings were obtained in 72.7% of the cases infected by *Pseudomonas cepacia* and in 66.6% of the cases infected by *Pseudomonas aeruginosa*, and the clinical effective rate was 71.4%. No particular side effect was observed.
- 4) The clinical effectiveness of DOTC will be well evaluated in complicated chronic urinary tract infection caused by *P. cepacia* and *P. aeruginosa*.

緒 言

最近の感染症の変遷は著しいといわれている。そして尿路感染症中でも複雑性尿路感染症に関しても決して例外ではなく、その起炎菌はグラム陰性桿菌が非常に高率を占めるようになってきた。またこのグラム陰性桿菌の菌種別頻度をみても非病原性、弱毒性といわれている opportunistic pathogens による感染症が増加傾向にあることが指摘されている。もちろん、これらの菌種は既存の抗生剤に対してほとんど自然耐性であり、その病原性についても今後さらに検討される必要があるが、現実尿からの分離菌として証明される頻度が高まっている以上、われわれ臨床医にとってきわめて重要な問題を提起しているといわねばならない。最近大阪府立病院泌尿器科病棟において、oppo-

tunistic infection と考えられるべき現象に遭遇し、患者尿中より *Pseudomonas cepacia* および、*Pseudomonas aeruginosa* の単独分離頻度が増加してきている。これらの菌は、元来多くの抗生剤に耐性を示しわずかに tetracycline 系薬剤に抗菌力が認められているに過ぎない。今回われわれは、これら *Pseudomonas* 属菌に起因する難治性の尿路感染症に対して doxycycline 静注液 (以下 DOTC と略す) を使用する機会を得たのでその臨床成績を報告する。

薬 剤

DOTC (doxycycline 静注液) は1アンプル中 100 mg 力価の doxycycline を含有し、その化学名は α -6-deoxy-5-hydroxytetracycline hydrochloride hemi-ethanolate hemihydrate といい、Fig. 1 のような化学

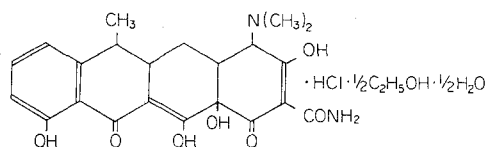


Fig. 1. 化学構造

構造を有する新合成 TC 誘導体である。そして従来の TC 系薬剤に耐性を有する大腸菌、ブドウ球菌などの菌種に強い感受性を示すのみならず、先述のように既存の多くの抗生剤に自然耐性を有する *Pseudomonas* 属の菌株にも感受性を示すことが知られてきたのである。その特長は、(1)血中半減期が長く、長時間有効血中濃度を維持しうるし、(2)少量投与で治療効果を期待しうるため、(3)毒性が少なく使用量も少ないので安全性が高い、と考えられている。

対象および使用方法

対象は、1977年3月より、1977年7月まで大阪府立病院泌尿器科に入院した基礎疾患を有する術前・術後の患者である。基礎疾患としては Table 1 に示すものであり、これらは、他の抗生剤で症状および尿所

見の改善を認めず、尿細菌培養により *Pseudomonas cepacia*, あるいは *Pseudomonas aeruginosa* を検出した 14例である。感染症の内わけは、慢性膀胱炎13例、腎盂腎炎1例であった。

使用法は、20%ブドウ糖 20 ml に doxycycline 100 mg を溶解の後、1日2回朝、夕、連続5日間、緩急に静脈内投与をおこなった。投与総量は各症例当りそれぞれ 1,000 mg である。本剤の投与前後に、末梢血、尿、血清電解質、BUN 肝機能の検索をおこなった。尿の培養検査は投与前後に施行し、検出菌に対する doxycycline の MIC も検討した。そして投与中の副作用の有無は注意深く観察した。

効果の判定

臨床効果については次の基準に従って判定した。

著効：症状消失、尿所見および尿細菌培養ともに陰性化したもの。

有効：症状消失、尿所見の改善および菌数が有意に減少したもの。

無効：症状の改善はあるものの、尿所見および菌数にほとんど変化のないもの。

Table 1. 症 例

No.	症 例	年 齢	性 別	診 断	原 疾 患	手 術 名	尿 中 白血球	起炎菌 前 後	起炎菌 コ/ml 前 後	Dox に対する MIC	投与量 Total (mg)	留置 カテー テル	効果
1	H.K.	62	女	膀胱炎	右腎腫瘍	右腎摘除術	+	→	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ →40	6.50	1000	有	著効
2	U.Y.	68	男	慢性膀胱炎	膀胱腫瘍	膀胱部分切除術 尿管膀胱新吻合	+++	→	<i>P. cepacia</i> 240万→160	50	1000	無	有効
3	H.S.	67	男	慢性膀胱炎	尿道狭窄	膀胱瘻	+++	→	<i>P. cepacia</i> 80万→7600	50	1000	有	有効
4	M.H.	73	男	慢性膀胱炎	前立腺肥大症 腎結核	前立腺摘除術	+++	→	<i>P. cepacia</i> 10 ⁷ →400	50	1000	無	著効
5	M.Z.	78	男	慢性膀胱炎	前立腺肥大症		+++	→	<i>P. cepacia</i> 10 ⁶ →36万	50	1000	有	無効
6	K.M.	80	男	慢性膀胱炎	膀胱腫瘍	TUR-Bt.	+++	→	<i>P. cepacia</i> 470万→0	50	1000	無	著効
7	T.J.	66	男	急性膀胱炎 急性前立腺炎	膀胱後部腫瘍		++	→	<i>P. cepacia</i> 10 ⁶ →0	50	1000	無	著効
8	H.M.	77	男	慢性膀胱炎	前立腺肥大症	前立腺摘除術	+++	→	<i>P. cepacia</i> 28万→280万	50	1000	有	無効
9	S.T.	64	男	慢性膀胱炎	前立腺肥大症	TUR-P.	+++	→	<i>P. cepacia</i> 360万→8万	50	1000	有	有効
10	I.I.	78	男	慢性膀胱炎	前立腺肥大症	前立腺摘除術	+++	→	<i>P. cepacia</i> 112万→0	50	1000	無	有効
11	I.M.	57	女	慢性腎盂腎炎 (子宮癌)	両側尿管閉塞 (子宮癌)	腎瘻術	+	→	<i>P. cepacia</i> 50万→40万	50	1000	有	無効
12	T.O.	69	男	慢性膀胱炎	前立腺肥大症	TUR-P.	+	→	<i>P. aeruginosa</i> 84万→0	6.80	1000	無	著効
13	K.H.	72	男	慢性膀胱炎	前立腺肥大症	前立腺摘除術	+++	→	<i>P. cepacia</i> 240万→0	50	1000	無	有効
14	Y.T.	88	男	慢性膀胱炎	前立腺肥大症		+++	→	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ →15万	6.25	1000	有	無効

使用成績

1) 前記した効果判定基準に従って得られた成績は Table 1, Table 2 に示した。 *Pseudomonas cepacia* を起炎菌とする症例では、著効 3 例、有効 5 例、無効 3 例であり、 *Pseudomonas aeruginosa* の症例では、著効 2 例、有効 0 例、無効 1 例であった。著効、有効を臨床的有效例とすると *Pseudomonas cepacia* 感染例では 72.7% が有効、 *Pseudomonas aeruginosa* 感染例に対しては 66.6% が有効であった。 *Ps. cepacia* に対する DOTC の MIC は、全例 50 $\mu\text{g/ml}$ であり、 *Ps. aeruginosa* に対するそれでは、6.50, 6.80, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 本剤投与による影響を検討するために、BUN, RBC, Ht, Hb, WBC, GOT, GPT, および Alk-P を投与前後で測定した (Table 3)。統計学的には、BUN はほとんど変化を認めなかった。赤血球数および Ht についても同様で正常範囲内の変化であった。白血球数は、No. 13 のごとく有効例ですこし増加したものもあるが、無効例 No. 8 では正常化した。他の著効、有効例では正常であった。GOT, GPT の変化は No. 5 で軽度上昇をみたが正常範囲内であり、他は変化がな

かった。Alk-P についても変化は認めなかった。

3) 本剤投与による副作用は、14 症例全例にとくに著明なものは認めなかった。

考 察

難治性の尿路感染症の最近の特徴は、宿主側の感染防御機構の解明もさることながら、その起炎菌に、従来の病原細菌学の成書では、わずかな記載しかなかった *Pseudomonas aeruginosa* を始めとして自然界やヒトの生活環境に常在する菌種、例えばブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌群の菌種が登場してきたことであろう。一般にこれらの非醗酵性グラム陰性桿菌は明らかに弱毒で原発性感染や実験室内感染の報告は見当らず、常に何らかの基礎疾患をもち、侵入門戸が直接外界に持続的に開放されている患者に感染し、宿主の条件に応じて感染の様態が異なるのである。今回、われわれは、opportunistic infection と考えられる *Pseudomonas cepacia* による慢性尿路感染症を経験したのであるが、本菌はもともとニューヨーク州で玉葱の病変部から分離され、川水や土壌に常在するものであり、本来植物病原菌とされていたが、Bristol Children's Hospital で膀胱鏡検査後 7 例の小児に膀胱炎を発症した (Mitchel and Hayward 1966¹⁾) が、Stanier ら (1966)²⁾ によりその起炎菌が、 *Pseudomonas cepacia* と同定されたのが、この菌による尿路感染症の最初の報告である。以来わが国においても、本菌ならびに *malophilia putida* など *Pseudomonas* 属の各種臨床材料からの分離報告例が最

Table 2. 細菌別臨床成績

	著効	有効	無効	有効率
<i>Pseudomonas cepacia</i>	3	5	3	72.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0	1	66.6

Table 3. 投与前後の諸検査成績

No.	BUN (mg/dl)		RBC (万)		Ht (%)		WBC ($\times 10^3$)		GOT (u)		GPT (u)		Alk-P (u)		副作用
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	
1	9	10	213	201	19.9	18.5	123	77	8	8	3	5	9.3	8.1	なし
2	13	10	352	359	34.6	34.9	71	61	14	12	15	10	6.8	5.7	なし
3	11	13	473	462	38.8	37.8	80	57	14	15	10	7	7.9	7.7	なし
4	7	9	305	307	27.8	27.5	71	81	16	14	10	7	5.0	5.0	なし
5	18	22	450	417	39.5	36.0	75	51	24	36	18	35	5.5	5.5	なし
6	21	29	432	469	40.4	44.4	72	66	20	12	9	7	5.7	6.4	なし
7	14	17	414	403	38.3	36.0	73	50	22	20	14	11	3.6	3.4	なし
8	21	29	365	375	32.0	32.7	119	79	28	24	32	19	10.4	9.3	なし
9	21	24	382	369	33.3	31.7	81	64	17	20	16	15	7.0	7.4	なし
10	17	14	350	362	31.2	34.0	63	66	14	18	9	9	3.8	4.0	なし
11	35	30	201	218	20.5	23.4	68	104	25	24	18	15	12.0	11.8	なし
12	27	11	330	312	30.1	28.1	42	35	47	40	58	41	6.1	7.7	なし
13	20	10	419	399	36.1	34.0	91	99	18	9	12	10	7.0	7.3	なし
14	38	43	321	349	29.1	31.5	67	68	17	17	15	14	4.1	5.1	なし
	$t=0.019$		$t=0.011$		$t=0.032$		$t=1.309$		$t=0.303$		$t=0.527$		$t=0.016$		

近目だってきており、とくに本年4月に開催された第51回日本感染症学会総会で、ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌群による感染症についていろいろな立場から討議されているが、これらの菌群の正確な同定を日常検査としておこなわれている機関がきわめて少ないことは、感染症、なかんずく尿路感染症においても、これら opportunistic pathogens の占める役割を検討することが困難であるのは、当然のことといわねばならない。大阪府立病院中央検査科第Ⅱ部においては、以上のような最近の感染症の動向に注目し、これらの起炎菌に対する正確な同定を日常検査として、1974年4月より取り入れてきたのであるが、難治性の尿路感染症の患者尿中よりの *Ps. cepacia*, *Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia* あるいは *Ps. putida* など *Pseudomonas* 属の各菌種の分離同定が最近目立っており、これらの菌は従来よりの常用化学療法剤に耐性を示し、わずかに tetracycline 系薬剤に感受性を示すといわれており、今回静注用 DOTC の効果を検討する機会をもったわけである。

DOTC は今日では、そのカプセル剤も含めると慢性複雑性尿路感染症に対して広く使用されており、その有効率は 66.7% より 80.9% まで、比較的大幅な差異が認められる。このことは投与症例の選択と起炎菌の菌種に大きく関係すると考えられるが、今回われわれがその効果を検討した14例では、基礎疾患に悪性腫瘍を有するものが5例含まれており、留置カテーテル患者は7例であった。また14例全例に cephalosporin 系薬剤および、広域合成ペニシリン (carbenicillin, sulbenicillin, ampicillin) が本剤投与前に多量に使用されており (前者が、70~100 g, 後者が200~310 g), 起炎菌と考えられる尿からの分離菌は前述のように *Ps. cepacia* 11例および *Ps. aeruginosa* 3例であった。以上のように、対象症例ならびに起炎菌種に特異性が濃厚にうかがわれるため、その臨床成績にもおのずから限界を認めざるを得ないと予想したのである。さらに、Table 1 に一括したように、本剤に対する *Ps. cepacia* の MIC は11例とも 50 μ g/ml と感受性に関しては、必ずしも良好とはいいがたいが、*Ps. aeruginosa* では、6.50, 6.80, 6.25 μ g/ml と前者に比較すればその成績は良好であろうと期待しえた。臨床成績は、分離菌の *in vitro* における成績とは必ずしも一致せず、著効11例中3例および3例中2例、有効5例、さらに無効3例および1例で、その有効率は、*Ps. cepacia* 感染症では 72.7% および *Ps. aeruginosa* 感染症では、66.6% であった。したがって両方の分離菌にいえるとは、ある程度の感受性をもっておりさえすれば、臨

床上じゅうぶんに期待して使用することが可能である。無効例 (No. 5, 8, 11, および 14) について詳細に検討すると、その共通するところは、①すべて留置カテーテル症例であり、②腎機能障害が本剤投与前後で認められ、③泌尿器科的基礎疾患を有する。ほかに、それぞれ、脳動脈硬化症、糖尿病、脳卒中発作後半身運動麻痺、子宮癌の全身転移および重篤な心筋障害など宿主側の悪条件が、本剤投与に際して、その効果を減退せしめるであろうことは、むしろ当然と考えるべきであろう。本剤投与における安全性は、前川ら (1974)⁴⁾ 甲野ら (1974)⁵⁾、浜野ら (1976)⁶⁾ の報告にもみられるように、副作用として重篤な症状を示した症例は1例もみられず、今回われわれの14例でも全例何らの訴えもなく連続5日間投与可能であり、投与後に施行した BUN, RBC, Ht, Hb, WBC, GOT, GPT, および Alk-P の検査では、Table 3 に一括したように本剤投与の関連を推定しうる異常値はみられず、したがって血液像、肝および腎機能に対して全く悪影響はなかった。

結 語

1) 1977年3月より1977年7月まで大阪府立病院泌尿器科に入院した基礎疾患を有する尿路感染症患者のうち、*Ps. cepacia* 感染症11例、*Ps. aeruginosa* 感染症3例に対し doxycycline 静注液 100 mg を20%ブドウ糖 20 ml に溶かし1日 200 mg 朝夕2回に分けて静脈内に5日間連続投与した。

2) *Ps. cepacia* および *Ps. aeruginosa* に対する臨床成績は、著効3および2、有効5および0、無効3および1であり、その有効率は 72.7% および 66.6% であった。

3) 無効例はすべて留置カテーテル症例であり、かつ宿主側に重篤な基礎疾患があり、DOTC の効果を減退さしめたと考えられる。

4) 副作用と考えられるものは全例に認めなかった。

5) 一般検血・肝および腎機能検査において、使用前後では著変を認めた症例はなかった。

文 献

- 1) Mitchel, R. G. and Hayward, A. C.: Lancet, 1: 793, 1966.
- 2) Stanier, R. Y. et al.: J. Gen. Microbiol., 43: 159, 1966.
- 3) 小山真理子・ほか：日本臨床病理学会総会, 1976.
- 4) 前川正信・ほか：新薬と臨床, 23: 97, 1974.
- 5) 甲野三郎・ほか：西日泌尿, 36: 381, 1974.
- 6) 浜野耕一郎・ほか：泌尿紀要, 22: 939, 1976.

(1977年10月24日受付)