

尿路感染症に対する Gentamicin の応用

— 1 回 60 mg 投与の検討 —

久留米大学医学部泌尿器科学教室（主任：江藤耕作教授）

松 岡 啓
江 藤 耕 作

CLINICAL STUDIES ON GENTAMICIN IN URINARY TRACT INFECTION WITH SPECIAL REFERENCE TO 60 mg i.m. INJECTION

Kei MATSUOKA and Kosaku Eto

From the Department of Urology, School of Medicine, Kurume University

(Director: Prof. K. Eto)

Gentamicin was administered intramuscularly to 11 cases of complicated urinary tract infections at the dosage of 60 mg $\times$ 2/day.

- 1) Clinical excellent effect was observed in one case, good effectiveness in 5 cases and failure in 5 cases with the 54.5% effectiveness.
- 2) Effectiveness classified by organisms were *E. coli* group: 42.9%, *Pseudomonas* group: 50% and *Proteus* group: 100%.
- 3) No significant adverse reaction were observed regardless of dosage administered, on clinical laboratory findings and subjectively.

緒 言

泌尿器科領域における尿路感染症においては、単純性尿路感染症より、複雑性尿路感染症の対策へと移行しつつある。教室においては、複雑性尿路感染症よりの分離菌株としては、グラム陰性桿菌群82.1%、グラム陽性球菌群13.3%と報告し、その内訳においても *E. coli* group, *Proteus* group, *Pseudomonas* group がその大部分を占めている¹⁾。これらの薬剤感受性検査においては、aminoglycoside 系、および polypeptide 系抗生剤が群を抜いて好結果を得ている。なかでも gentamicin (以下 GM と略す) は、殺菌性抗生物質として臨床面に登場して以来約10年の年月が経過し、*in vitro* および臨床的効果から、とくに *Pseudomonas*, *Proteus* 感染に対して使用されている。しかしながら *in vitro* による結果をそのまま臨床的に応用することは困難な点をわれわれは経験的に知っており、また GM の腎毒性問題、耳毒性への問

題などより、われわれはその使用に対し敏感になっていったが、すでに教室の樋口ら²⁾が報告したように、腎毒性問題も使い方により回避できる。また *in vitro* 成績を重要視することもないであろう。

複雑性尿路感染症の治療に対し、抗生剤大量療法が報告がなされている³⁾。この目的は、MIC が高い起炎菌に対しその濃度以上を保って殺菌する方法であるが、GM については、多くの起炎菌が MIC は低くその応用が望まれてきた。投与方法においても、一定間隔で投与していくつかの高い血中、尿中濃度の山を作ってやる分割投与方法と、ある一定の有効濃度を維持してやる方法が存在する。

通常臨床においてわれわれは、GM 投与については、1 回 40 mg、1 日 2 回投与をおこなっているが、今回 1 回 60 mg とし、1 日 2 回投与を試みたのでその臨床的検討を加える。

Table 1. Summary of patients treated with GM.

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Catheter	Daily dosage (mg)	Duration (day)	Total dosage (mg)	Organism (count/ml)	Disc (GM)	After administration		Effect	Side effect
											Subjective symptoms	Objective symptoms		
1	27	M	Chronic pyelo-nephritis Cystitis	Urolithiasis Ureteral stenosis	(-)	60 mg × 2	5	600	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵	+	no change	no change	poor	none
2	72	M	Chronic cystitis	Neurogenic bladder	(-)	"	4	480	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>Pseudomonas</i> 10 ⁵	+ +	no change	no change	poor	"
3	27	F	Acute cystitis	(-)	(-)	"	5	600	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+	disappeared	disappeared	excellent	"
4	72	F	Chronic cystitis	Bladder tumor	(+)	"	5	600	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+	improved	improved	good	"
5	71	F	Chronic pyelo-nephritis	Bladder ptosis	(-)	"	5	600	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵	+	disappeared	improved	good	"
6	27	M	Chronic pyelo-nephritis Cystitis	Urolithiasis Ureteral stenosis	(-)	"	7	840	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵	+	improved	improved	good	"
7	71	M	Chronic cystitis	Urethral stenosis	(-)	"	4	480	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+	no change	no change	poor	"
8	37	F	Chronic cystitis	post op. Ureter-bladder anastomosis	(-)	"	5	600	<i>Proteus</i> 10 ⁵	+	improved	improved	good	"
9	41	F	Chronic pyelo-nephritis	bilateral Renal calculi	(-)	"	5	600	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+	disappeared	improved	good	"
10	69	M	Chronic cystitis	post op. Bladder tumor	(-)	"	5	600	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+	improved	no change	poor	"
11	15	F	Chronic pyelo-nephritis	post op. total cystectomy bilateral uretero-cutaneostomy	(-)	"	4	480	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+	no change	no change	poor	"

対象例および投与方法

1975年7月より9月までの2ヵ月間に久留米大学泌尿器科外来、入院患者のうち各種尿路感染症を有するものに使用した。その内訳は、Table 1 に示すように27歳～72歳までの男子5例、女子6例の計11例である。疾患別にみると急性単純性膀胱炎1例のほかはすべて慢性複雑性尿路感染症である。

Table 2. Efficacy on each organism.

Organisms	Ex-cellent	Good	Poor	Total	Effective rate
<i>E. coli</i>	1	2	4	7	42.9%
<i>Pseudo-monas</i>		2	2	4	50.0%
<i>Proteus</i>		1		1	100.0%
Total	1	5	6	12	50.0%

投与方法としては、1回60mg、1日2回、朝夕筋注し4～7日間続けた。

臨床効果判定基準

臨床効果については、投与前と投与後の自覚症状、および他覚症状（尿所見、とくに尿中白血球、尿中細菌について）の2項目につき検索し、両者消失したものを著効、どちらか一方が消失または両者改善したものを有効とし、その他のものはすべて無効とした。

成 績

GMの臨床効果は、Table 1 に示すとおりで、単純性炎症1例は著効であり、他の複雑性炎症10例中有効5例、無効5例で、有効率54.5%であった。起炎菌別効果については、Table 2 に示すように *E. coli* 分離症例7例中（1例は *Pseudomonas* との混合感染）著効1例、有効2例で4例が無効であった。有効率は42.9%となる。*Pseudomonas* 分離症例では2例に有効、2例に無効で有効率50%であった。

Table 3. Disc sensitivity test.

Organism	卅	卅	+	—
<i>E. coli</i>	2	1	4	
<i>Pseudomonas</i>		2	2	
<i>Proteus</i>			1	

分離菌別 GM に対する3濃度ディスク法による感受性検査は、Table 3 に示すとおりで、今回は GM (一) のものは認めなかった。

副 作 用

全例に聴力障害、注射部位の疼痛等の自覚症状の発現は全くなかった。また他覚所見では、全例につき GM 投与前後の血液一般 (RBC, WBC, Hb)、肝腎機能 (GOT, GPT, Al-P, LDH, BUN, creatinine) の検索を施行し、有意の変動は認めなかった (Table 4)。

Table 4. Biochemical examinations.

Case No.		Hematology						Liver function						Renal function			
		RBC $\times 10^4$		WBC $\times 10^2$		Hb		GOT		GPT		Al-P		BUN		Creatinine	
		pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
480 mg	2	381		65		12.5		20	24	14	16	5.1	4.4	12.5	11.5	1.2	0.8
	7	405	400	48	47	13.7	13.4	25	32	22	18	8.2	8.1	11	13.5	1.4	1.2
	11	375	383	13.6	12.5	9.2	9.7	19	13	13	11	5.5	5.7	7.0	8.0	0.8	1.2
600 mg	1	465	460	51	5.3	16.9	16.7							11	10.5	1.2	0.9
	3	407	381	75	40	12.9	11.7	15	26	13	17	4.9	4.6				
	4	162	183	111	97	4.3	5.0	16	11	12	4	7.7	8.1	42.5	35.5	2.8	2.8
	5	340	354	65	67	10.6	11.9	46	37	29	22	9.3	8.9	13.9	11.0	1.2	1.0
	8	418	420	84	80	13.4	13.2	40	50	45	44	4.6	8.4	8.5	7.5	1.1	1.1
	9	395	408	43	46	12.7	13.7	18	18	15	11	5.8	5.8	12.5	12.5	1.8	1.5
	10	400	426	65	72	12.2	13.4	20	34	18	19	6.5	6.9	11.5	13.5	1.2	1.6
840 mg	6	460	460	53	50	16.3	16.2	16	40	22	33	5.6	5.2	10.5	9.0	1.0	1.1

考 察

GM は、Weinstein ら⁵⁾により 1963 年に報告されて以来、その広範な抗菌スペクトラム、強力な抗菌作用またそれに加えて多剤耐性菌に対してのすぐれた効果により、現在まで感染症治療、とくに難治とされる *Pseudomonas*, *Proteus* および多剤耐性 *E. coli* 感染に対し決定的薬剤として使用されており、その臨床効果も数多く報告されている⁶⁻¹⁰⁾。

われわれ泌尿器科医は、尿路に留置カテーテルを使用する機会が多く、また基礎疾患を有する複雑性尿路感染症、なかでも *Pseudomonas*, *Proteus* を起炎菌とする難治性尿路感染症に接することが多く、その治療薬剤選択に困惑することが多い。前述したごとく、GM の腎毒性および耳毒性の問題によりその使用に対し少なからず敏感になっていた。もちろん aminoglycoside 系抗生物質以外の抗生剤、すなわち合成 PC 系抗生物質も有用とされているが、これは MIC が高い起炎菌に対して、その濃度以上を保って、しかも長時間維持させる方法によるが、必然的に大量投与となってくる。幸いなことに GM は、多くの起炎菌が低い MIC を示している。この *in vitro* の成績を重視し臨床的に応用したいものと思う。

またわれわれは最近 GM 感受性（-）菌を分離することがあり、GM 耐性菌に関する報告^{11,12)} もしばしばみられるようになった。島田ら¹³⁾は、GM 耐性グラム陰性桿菌のほとんどが他の aminoglycoside 系抗生物質にも耐性を示していると報告している。GM 耐性菌出現の対策として坂本ら⁹⁾は、GM 使用は *Pseudomonas* 感染治療のみにとどめ、他剤無効例に切り札的薬剤として使用することを勧めている。今回われわれも急性膀胱炎の 1 例を除き、すべて他剤無効例に使用しており、とくに 1 回投与量を従来の 40 mg から 60 mg と増量し、1 日投与量は 120 mg で、朝夕 2 回の筋注をおこなった。すべて基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で、術後、尿流障害を有するもの、bag catheter 留置、尿路変向症例とさまざまである。症例数も少ないが、その有効率は 50% であった。

副作用については、aminoglycoside 系薬剤である点より、腎機能障害、聴力障害、前庭機能障害について注意をする必要がある。後二者については、今回は audiogram、前庭機能検査などは施行していないが、機能障害を疑わせるような症状を呈したものはなかった。腎機能については BUN, creatinine のみにとどめたが平田ら⁹⁾は、BUN, creatinine はよほど重篤な障害が起こらぬ限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試験であ

ると報告している。

今回は症例数も少なく、40 mg 投与群との比較もおこなっていないが、今後 GM 耐性化菌の問題も含めて GM 投与量の増加を検討することも必要と思う。

結 語

①おもに複雑性尿路感染症に対して、GM を従来の 1 回 40 mg 投与を増量し 1 回 60 mg として 11 症例に使用し有効率 54.5% という満足すべき結果を得た。

②起炎菌別有効率は、*E. coli* 42.9%, *Pseudomonas* 50%, *Proteus* 100% であった。

③副作用は、自、他覚的にも認めなかった。

文 献

- 樋口正士・ほか：尿路感染症に関する臨床的研究，第 I 編。西日泌尿，**36**：679～690，1974。
- 樋口正士・ほか：尿細管障害—特に Dextran Nephrosis とアミノ配糖体抗生物質製剤について—。西日泌尿，**37**：210～217，1975。
- 時任高洋・ほか：尿路感染症に関する臨床的研究，第 4 編。西日泌尿，**36**：703～712，1974。
- 近藤捷嘉・ほか：尿路感染症に対する Carbenicillin (CB-PC) の大量使用経験。Jap. J. of Antibiot., **25**：175～180，1972。
- Weinstein et al. : Gentamicin, a new antibiotics complex from Micromonospora. J. Med. Chem., **6**：463～464，1963。
- 坂本日朗・ほか：尿路感染症に対する Gentamicin の検討。西日泌尿，**34**：446～451，1972。
- 石神襄次・ほか：泌尿器科領域における Gentamicin の応用。Chemotherapy, **15**：401～407，1967。
- 高安久雄・ほか：難治性尿路感染症の Gentamicin 療法（特に緑膿菌，変形菌分離症例を中心として）。Chemotherapy, **15**：383～389，1967。
- 平田耕造・ほか：難治性尿路感染症に対する Gentamicin の使用経験。西日泌尿，**34**：247～252，1972。
- Bulger et al. : Annals of Internal Medicine, **59**：593～604，1963。
- 島田 馨・ほか：Tobramycin に関する研究。Gentamicin 耐性菌に対する抗菌力と臨床的研究。Chemotherapy, **23**：997～1000，1975。
- 島田 馨・ほか：ゲンタマイシン耐性菌の研究。Chemotherapy, **23**：2599～2604，1975。

(1975年10月31日迅速掲載受付)