ペニシリン及びセファロスポリン系薬剤の 耐性菌に対する Synergistic Action の検討

第2篇 臨床的検討, 特に尿路感染症に対する応用

慶応義塾大学泌尿器科学教室 鈴木 恵 三
(主任: 大越正秋教授)

STUDIES ON SYNERGISTIC ACTION AGAINST PENICILLIN AND CEPHALOSPORIN RESISTANT BACTERIA

Section II: Clinical evaluations of synergistic action in urinary tract infections

Keizo Suzuki

Department of Urology, Keio University, School of Medicine, Tokyo

(Director: Prof. M. Ohkoshi)

For clinical evaluations of the combination therapy, ten patients suffering from complicated urinary tract infections were selected. In two chronic pyelonephritis patients, the bacteriological studies of pathogens, the determination of blood and urine levels of drugs (preceding cephaloridine therapy, employing larger amount of drug) were performed. Though no bacteriological response was observed by preceding administration of larger amount of cephaloridine, prompt sterilization of urine was achieved by the combination of lesser amounts of cephaloridine and methicillin. Satisfactory correlation of clinical course and laboratory study was observed in these cases. Among other eight patients prompt sterilization was observed in five, significant decrease in bacterial count in urine in one. Relapse of bacteriuria was noticed in two, one of which had neurogenic bladder and the other had indwelled uretero-cutaneostomy tubes. In one case, acute renal failure has developed during the course, however, prompt recovery was noticed by discontinuance of the medication. In one *Pseudomonas* bacteremia case, the combination of carbenicillin and methicillin was unsuccessful. The preventive employment of the combination of cephaloridine and methicillin for wound infection was satisfactory in one. On the data of laboratory investigations and clinical findings, problems of the combination therapy were discussed.

緒 言

Synergistic action (協力作用) は基礎篇においても触れたように, *in vitro* の報告は, 早くから多くみられるが, 今日迄のところ, これを応用した報告は僅かである^{1)~4)}. 特に筆者が経験したような薬剤の大量投与かつ長期にわたる臨床応用を行つた例はみられない. その原因としては, 基礎的検討と臨床的応用とが直結していなかつたこと, 又例え臨床的応用がなされずとしても薬剤を生体内許容限界を越えた程度迄投与しないと, 効果が得られないと考えられていたこと等によると思われる.

そこで, 本篇においては, 先ず協力作用の基礎的検討を臨床面に直結し, 次いで実際に難治性尿路感染症を中心とした12の症例について, 併用療法を行なつたので,

その成績について報告し, こうした問題に対する検討を加える.

対 象

対象疾患 (表 (1))

12の症例について, cephalosporin 又は, ampicillin と methicillin との併用療法を行ない, 臨床的検査, 臨床効果, 副作用等について検討を行なつた. 12例の内訳は, 尿路感染症10例, 敗血症1例, 睾丸腫瘍の為腹部広範囲リンパ節廓清術々後の創感染予防に應用した1例である. 10例の尿路感染症は, 1例を除いて, いずれも複雑な基礎疾患に基づく, 極めて難治性の症例ばかりで, このうち5例はカテーテルが留置されている.

患者の年齢分布は, 7才から80才迄に及んでいる. 性

表 1 併用療法による臨床成績

No.	症例	性別	年齢	臨床診断	基礎疾患	検査又は手術の処置	治療前		治療日数	総投与量 (g)	治療中		治療後		副作用	備考	効果判定	一年後経過	
							尿中細菌	蛋白血 白血球			細菌	蛋白血 白血球	尿中細菌	蛋白血 白血球				経過	経過
1	S. T.	男	30	慢性腎盂腎炎	右水腎症 (複雑性)	腎盂形成術後	Pseudomonas 10 ⁷ /ml	++ ++	(1) CER 9g → 6g i.v. 2g (2) ※(1) → 2g i.m. 2g (3) DMP-PC 3g	CER 504.5 DMP-PC 422.5	陰性	++ ++	10 ~ 3×10 ⁵ /ml	++ ++	CER 本剤投与時(18g) 一時的女流重症	血尿 2週間 有効	有効	外系通尿中 AB-PC cloxacillin 内服併用	Pseudomonas 10 ⁵ 陰性
2	H. A.	男	37	慢性腎盂腎炎	左腎結石 (複雑性)	逆行カテリザス	Pseudomonas 10 ³ /ml	++ ++	※(2) CER 9g → 6g i.v. 4g DMP-PC 3g	CER 473 DMP-PC 431	陰性	++ ++	陰性	++ ++	CER 本剤投与時(18g) 一時的女流重症	有効	外系通尿中 AB-PC cloxacillin 内服併用	陰性 ~ Pseudomonas 10 ⁵ /ml	
3	M. T.	男	20	慢性腎盂腎炎	右尿管逆流 (複雑性)	右尿管膀胱新物切除術後	Retterella Pseudomonas 10 ⁵ /ml 以上	++ ++	CER 8g DMP-PC 8g	CER 124 DMP-PC 124	Pseudomonas 4×10 ³ /ml	++ ++	Proteus Pseudomonas 2×10 ⁵ /ml	++ ++	急性腎不全 劇症	有効	完全	通尿中 AB-PC cloxacillin 内服併用	陰性
4	S. M.	男	76	急性腎盂腎炎	前立腺肥大症 (複雑性)	前立腺摘出術後	Pseudomonas 10 ⁵ /ml 以上	++ ++	CET 15g DMP-PC 15g	CET 10.5 DMP-PC 10.5	Pseudomonas 10 ⁵ /ml 以上	++ ++	Pseudomonas 10 ⁵ /ml 以上	++ ++	なし	無効	完全	陰性	陰性
5	S. Y.	男	57	慢性膀胱炎	膀胱腫瘍 (複雑性)	膀胱部分切除術後	Retterella Pseudomonas 10 ⁵ /ml 以上	++ ++	CER 3g → 0.5g i.m. 1g DMP-PC 4g	CER 27 DMP-PC 50	Pseudomonas 10 ⁵ /ml 以上	++ ++	Morganella Pseudomonas 8×10 ⁴ /ml	++ ++	なし	なし	無効	完全	陰性
6	H. N.	女	18	急性腎盂腎炎	なし (単純性)	なし	Pseudomonas 10 ⁵ /ml 以上	++ ++	CER 3g → 3g i.v. 3g DMP-PC 6g	CER 33 DMP-PC 29	陰性	++ ++	陰性	++ ++	なし	治癒中 尿管切開術	有効	完全	陰性
7	M. W.	女	40	慢性腎盂腎炎	左尿管結石 (複雑性)	尿管切石術後	Klebsiella Pseudomonas 3×10 ⁴ /ml	++ ++	CER 3g → 3g i.m. 3g DMP-PC 6g	CER 23 DMP-PC 29	陰性	++ ++	陰性	++ ++	なし	尿管切開術 術後	有効	完全	陰性
8	H. I.	男	71	慢性腎盂腎炎	膀胱腫瘍 (複雑性)	膀胱全摘術後	Retterella Pseudomonas 10 ⁵ /ml (膀胱尿)	++ ++	AB-PC 2g → 0.75g 0.5g i.m. 0.5g DMP-PC 2g	AB-PC 14 DMP-PC 19	陰性 (両側腎臓)	++ ++	陰性 (両側腎臓)	++ ++	なし	尿管切開術 術後	有効	通尿中 化療併用	Pseudomonas Retterella Klebsiella 10 ⁵ 陰性
9	K. M.	男	63	慢性膀胱炎	前立腺肥大症 (複雑性)	前立腺摘出術後	Pseudomonas 3×10 ³ /ml	++ ++	CER 4g DMP-PC 4g	CER 16 DMP-PC 16	陰性	++ ++	Pseudomonas 300/ml	++ ++	なし	尿管切開術 術後	有効	通尿中 NA	Pseudomonas cloxacillin 10 ⁵ /ml 陰性
10	T. M.	男	80	慢性膀胱炎	前立腺肥大症 (複雑性)	TUR-P 術後	Pseudomonas 2×10 ³ /ml	++ ++	CER 3g DMP-PC 15g	CER 15 DMP-PC 7.5	陰性	++ ++	陰性	++ ++	なし	なし	有効	不明	
11	F. H.	男	7	敗血症	慢性腎不全 (人工透析中)	A-V-shunt	無	++ ++	CB-PC 0.5 DMP-PC 0.25 GM 20mg 2x/IV	CB-PC 20 DMP-PC 20	治療開始 32日後 静脈血 35日後 死亡直前	↓ Pseudomonas 329/ml → 9×10 ³ /ml → 16×10 ² /ml	↓ 陰性	なし	症候記号 腎臓病	無効	死亡		
12	S. A.	男	30	右睾丸腫瘍	なし	右睾丸腫瘍切除術後	無	++ ++	CER 4g i.v. → 2g i.m. DMP-PC 2g	CER 57 DMP-PC 28	腹節広範囲リンパ節腫瘍 手術施行 術後の感染全く生じず経過極めて順調		なし	なし	なし	不明	完治		

注 ; 1) i.v. 点滴静注投与 3) 併用療法を行った治療日数
2) i.m. 筋注投与 4) 併用療法を行った治療日数
※(1) 詳細は図(2),(3) 参照
※(2)

別では、男性10例、女性2例である。

起炎菌

尿路感染症では、10例のうち *Pseudomonas* に起因するものが7例、*Pseudomonas* と *Rettingerella*, *Pseudomonas* と *Klebsiella* の混合感染が、それぞれ1例ずつ、*Rettingerella* が1例である。敗血症の1例は投与前には血液中からは細菌検出を認めなかつたが、A-V shunt 附近より、*Pseudomonas* が検出され、投与中に静脈血より本菌が検出されているので、これを起炎菌と断定した。

投与薬剤

抗菌性薬剤としては cephalosporin 系薬剤のうち、cephaloridine (CER) を用いた例が9例 cephalothin

図1 症例〔1〕,〔2〕におけるCERの血中濃度(持続点滴投与)

図2 症例〔1〕の併用療法中における尿中細菌の変動
Control: 1 CER 9g 点滴静注 (i.v.) (24時間内)
: 2 CER 18g " (48時間内)

併用療法	1日投与量	併用療法	1日投与量
0—48時間: CER 9 g, DMP-PC 3 g i.v.		86—92日: CER 1 g, DMP-PC 2 g i.m.	
3—7日: CER 6 g, DMP-PC 2 g 筋注 (i.m.)		93—96日: CER 1 g, DMP-PC 1 g i.m.	
8—10日: CER 9 g, DMP-PC 3 g i.v.		97—137日: CER 2 g, DMP-PC 2 g i.m.	
11—22日: CER 6 g, DMP-PC 2 g i.m.		この間 nalidixic acid 4 g 内服併用31日	
23—32日: CER 6 g, DMP-PC 4 g i.m.		138—139日: CER 3 g, DMP-PC 6 g i.v.	
33日: 投与中止		140—143日: CER 2 g, DMP-PC 2 g i.m.	
34—39日: CER 6 g, DMP-PC 4 g i.m.		144—145日: CER 4 g, DMP-PC 8 g i.v.	
40—46日: 投与中止		146—152日: CER 2 g, DMP-PC 2 g i.m.	
47—49日: CER 4 g, DMP-PC 6 g i.m.		153—156日: gentamicin 80mg i.m.	
50—55日: CER 1.5 g, DMP-PC 4.5 g i.m.		157—161日: CER 2 g, DMP-PC 4 g i.m.	
56—84日: CER 1 g, DMP-PC 2 g i.m.		162—195日: CER 2 g, DMP-PC 1 g i.m.	
85—86日: CER 3 g, DMP-PC 1.5 g i.v.			
CER 1 g, DMP-PC 2 g i.m.

(CET) が1例であり, penicillin系薬剤として, ampicillin (AB-PC) と carbenicillin (CB-PC) がそれぞれ1例ずつである。酵素阻害剤は, 全例に Dimethoxy phenyl-penicillin (DMP-PC) を用いた (以下文中において, 薬剤名は, 原則として略称を用いる)。

投与方法

投与薬剤が大量の場合 (両剤あわせて1日9 g以上) や, 術後数日の場合には, 点滴内容に混入し, 持続的に投与した。例えば, 1日 CER 9 g, DMP-PC 3 g の場合には, 8時間毎に 500ml の点滴内容に, CER 3 g, DMP-PC 1 g を混入し, 投与した。

筋注の場合には両剤を 5 ml 内外の蒸溜水又は 5 % 糖液に溶解して, 原則として腎筋内に 6 時間毎もしくは 8 時間毎に分割投与した。

投与量

投与量を決定することは, 極めて困難な問題であった。そこでまず, 症例 (1), (2) において若干の基礎的検討を行ない (後述), この資料を参考にして決定した訳

であるが, 初回より数日間, 思い切つて臨床的に投与可能な限界に近い, 大量の薬剤を投与し, 効果を挙げるに従つて段階的に投与量を減量していった。

実際には, 症例 (1), (2) においては, 初回, 1日 CER 9 g, DMP-PC 3 g より始めた。(表 (1), 図 (2), (3) 参照) 症例 (3) では, 全症例中, 1日の投与量が最も多く, CER 8 g, DMP-PC 8 g を, 18日間連続して, 持続点滴により投与した。症例 (6), (7) では, CER 3 g, DMP-PC 6 g より投与を開始し, 徐々に減量した。症例 (4), (10), (12) のように, 筋注のみで投与した場合には, CER 1.5~4 g, DMP-PC 1.5~4 g からはじめて, 段階的に減量していった。症例, (11) では, 小児の腎不全末期の重症例であることから, carbenicillin (Carboxyl-benzyl-penicillin, CB-PC) 0.5 g と DMP-PC 0.5 g の併用を1日1回のみ投与した。

両薬剤の投与量の組合せについては, 試験的段階でもあり, 特に一定の比を決めずに, 種々の組合せを用いて

図3 症例〔2〕の併用療法中における尿中細菌の変動

Control : 1 } 症例〔1〕に同じ
 : 2 }

併用療法

1日投与量

- 1— 32日 : 症例〔1〕に同じ
- 32— 41日 : 投与中止
- 42— 49日 : aminocidin 1.5 g i.m.
- 50— 59日 : naldixic acid (N.A.) 4 g 内服
- 60— 63日 : CER 3 g, DMP-PC 6 g i.m.
- 64— 91日 : CER 2 g, DMP-PC 4 g i.m.
- 92— 95日 : CER 3 g, DMP-PC 2 g i.m.
- 96— 110日 : CER 3 g, DMP-PC 4 g i.m.
- 111— 140日 : CER 1 g, DMP-PC 2 g i.m.
- 141— 142日 : CER 4 g, DMP-PC 8 g i.v.

- 143— 147日 : CER 1 g, DMP-PC 2 g i.m.
- 148— 155日 : CER 0.5 g, DMP-PC 1 g i.m.
- 156— 177日 : CER 2 g, DMP-PC 1 g i.m.
- 178— 184日 : CER 4 g, DMP-PC 1 g i.m.
- 185— 203日 : CER 2 g, DMP-PC 1 g i.m.

注)

- 95— 168日 : NA 4 g 内服併用
- 169— 176日 : NA 3 g 内服併用
- 177— 203日 : NA 2 g 内服併用

みた。

投与日数と総投与量

投与日数は、症例 (1) が 185 日、(2) が 175 日とこの両例に対しては、極めて長期にわたる治療を行なった。その他の症例では、4～35 日間である。

総投与量は、当然ながら症例 (1)、(2) においては圧倒的に多く、それぞれ CER 504.5 g、473 g、DMP-PC が 422.5 g、431 g に達した。他の症例では、cephalosporin 又は、penicillin が 10.5～124 g、DMP-PC が 7.5～124 g である。

臨床的応用

I. 試験的治療

併用療法を臨床的に広く応用するにあたって、まず試験的に 2 例の難治性の慢性腎盂腎炎の症例を撰択して、基礎的検討を経て、臨床的治療を行なった。

1) 症例

イ) 症例 (1) 30 才男性。水腎症の為に、右腎盂形成術施行後、スプリントカテーテルを留置したことから、Pseudomonas による感染を生じ、半年間、tetracycline, nitrofurantoin, kanamycin, colistin methansulfonate, nalidixic acid 等による強力な化学療法を行なつたが、尿中細菌は減少をみず、屢々急性喚発を繰返していた。

ロ) 症例 (2) 37 才男性。1 年半前に尿管結石の精査目的で某院に入院。逆行カテテリスマスを施行しれたが、その際に Pseudomonas に感染したものと考えられる。腎部の不快感、鈍痛が殆んど持続的にあり、当院に転院後、1 年 4 ヶ月、症例 (1) と略々同様の各種抗生剤による治療を受けたが、一時的に軽快することはあつても根治に至つていない。なお結石は、逆行カテテリスマ後、自然排出している。

2) 分離菌の感受性 (表 (2), (3), (4), (5))

表 2 症例〔1〕より分離した Pseudomonas の感受性

		Cephaloridine mcg/ml					
		500	250	100	50	25	0
Methicillin mcg/ml	1000	ND*	—	—	—	—	—
	500	ND	—	—	+	+	+
	250	—	—	—	+	卅	卅
	100	—	—	—	卅	卅	卅
	50	—	—	—	卅	卅	卅
	25	—	—	—	卅	卅	卅
	0	—	—	卅	卅	卅	卅

* 実験未施行

表 3 症例〔2〕より分離した Pseudomonas の感受性

		Cephaloridine mcg/ml					
		500	250	100	50	25	0
Methicillin mcg/ml	1000	ND	—	—	—	—	—
	500	ND	—	—	—	+	+
	250	—	—	—	+	卅	卅
	100	—	—	—	卅	卅	卅
	50	—	—	—	卅	卅	卅
	25	—	—	—	卅	卅	卅
	0	—	—	卅	卅	卅	卅

表 4 併用療法開始後 14 日目に症例〔1〕より分離した Pseudomonas の感受性

		Cephaloridine mcg/ml					
		500	250	100	50	25	0
Methicillin mcg/ml	1000	ND	—	—	—	—	—
	500	ND	—	—	—	—	卅
	250	—	—	±	+	卅	卅
	100	—	—	卅	卅	卅	卅
	50	±	+	卅	卅	卅	卅
	25	+	卅	卅	卅	卅	卅
	0	卅	卅	卅	卅	卅	卅

表 5 併用療法開始後 14 日目に症例〔2〕より分離した Pseudomonas の感受性

		Cephaloridine mcg/ml					
		500	250	100	50	25	0
Methicillin mcg/ml	1000	ND	—	—	—	—	+
	500	ND	—	±	+	+	卅
	250	—	+	±	+	卅	卅
	100	—	±	±	+	卅	卅
	50	±	+	+	卅	卅	卅
	25	±	卅	卅	卅	卅	卅
	0	卅	卅	卅	卅	卅	卅

両者より分離した Pseudomonas を、平板希釈法により感受性をテストした。その結果は表 (2), (3) にみるように、両株共、CER と DMP-PC との併用により、耐性レベルが引下げられることが判つた。表 (4), (5) は併用療法開始後、14 日目に分離した菌株の感受性で、治療前に比較して低下している。

3) Control 治療

併用療法の有効性を確認する目約と、薬剤の吸収、排

表6 症例〔1〕, 〔2〕におけるCERの尿中排泄(持続点滴投与による)

Case	I.V. Dose/Day (by dripping)	Urine Recoveries (mg) Hours after Administration						Total Recoveries
		0—1/2	1/2 — 4	4— 8	8—12	12—24	24—28	
1	9 g	1.1	170.5	580.0	250.0	948.0	332.5	2282.1 (25.6%)
2	9 g	4.6	82.0	178.5	388.5	2380.0	295.0	3367.8 (37.4%)

Case	I.V. Dose/Day (by dripping)	Urine Recoveries (mg) Hours after Administration						Total Recoveries
		0— 4	4— 8	8—12	12—24	24—48	48—53	
1	18 g	381.1	446.9	462.0	2840.0	6300.0	534.8	10965.5(30.5%)
2	18 g	2120.0	2240.0	2560.0	2870.0	10690.0	850.0	21330.0(59.3%)

泄を知る目的で、両例共に、control として CER を単独で1日9gと18gを、それぞれ24時間、48時間投与した。

イ) 吸収と排泄(図(1), 表(6))

投与方法は、CER 3g又は6gを8時間毎に持続点滴で投与した。

血中濃度は、9gで、35~40mcg/mlで、18gでは、50~70mcg/mlで plateau になった。

尿中濃度は、9gで最高2,400mcg/ml、18gで約10,000mcg/mlに達した。尿中回収率は、9gで、投与中止後4時間迄に、平均31.5%、18gで、中止後5時間迄で45.9%であった。

測定方法は、Streptococcus 'Cook' 株を用いた鳥居-川上の重層法によった。

ロ) 尿中細菌の変動(図(2), (3))

図(2), (3)のControlの部分に表したように、9g、18g投与した場合、いずれも、極く一時的な細菌の減少を認めるものの、直ちに再び増加の傾向をみた。

4) 併用療法の成績(図(2), (3))

Control 治療の結果、CER 単独では、1日18gを投与しても、両例共無効なことが判明した。そこで併用療法を開始したが、初回の投与量は、症例(1), (2)共CER 9gと、DMP-PC 3gとし、持続点滴によった。

治療効果は著明で、図(2), (3)にみるように、尿中細菌は極めて速かに減少、消失した。

臨床症例では、症例(1)の場合、持続的に訴えた尿意頻数、膀胱部不快感、腎部の鈍痛が消失した。症例(2)も、長期にわたって訴えた患側の腎部鈍痛が軽快した。その後筋注投与に変更した。尿中細菌の変動は、図に示したように、一時的な増加はあったものの、約5ヶ月後

には、1日CER 1~2g DMP-PC 1~2gとnalidixic acid 4g併用で、治療管理出来得るようになった。両例共約6ヶ月余の加療の末、臨床的には軽快退院した。

退院時の状態は、症例(1)では、尿中細菌が $1 \sim 3 \times 10^3/\text{ml}$ で、完全消失には至っていないが、自覚症状は全く無く、治療前に屢々みられた、急性喚発をみることもなく、退院後1年の時点では、外来治療のみでcontrolし得る状態である。この間、外来では主としてampicillin 1.0~2.0g、cloxacillin 1.0~2.0gを内服投与で与えている。一方、症例(2)では、退院より1年間、尿培養陰性、又は $10^3/\text{ml}$ 以下で、尿一般検査でも、蛋白は陰性、白血球が1視野3~4個認める程度で、自覚症状は全く認められない。この症例でも、先の場合と同様の外来治療を行つている。

なお併用療法施行中、両例共図にみるように、開始後10日頃より菌数の増加傾向をみ、14日目に分離した細菌の感受性は、先の表(4)(5)に示したように低下した。この場合は、薬剤の投与量を増すことによつて、再び治療効果を挙げることが出来た。長期にわたる、そして大量の筋注投与の為、患者が再三に疼痛を訴え、一時期は休止せざるを得ない場合もあった。症例(1)では、その後も一度急性喚発をみたが、薬剤量を増すことによつて症状を軽快することが出来た。両例共、CERとDMP-PCをそれぞれ1~2gに減量した約4ヶ月後からは nalidixic acid 2~4gを症例(1)では約1ヶ月、症例(2)では退院時迄内服併用した。

II. 治療成績概観と総括

(概観) 11例の細菌感染症のうち、治療による細菌学的反応を認めたものは8例で、7例が陰性化、1例が減少した。このうち、併用療法中止後1ヶ月の間なお陰性

図4 症例(11) 7才(男) 20kg 敗血症. 腎不全.

注) CET: cephalothin CER: cephaloridine CP: chloramphenicol AB-PC: ampicillin
DMP-PC: methicillin CL: colistin methansulfonate NA: nalidixic acid CB-PC:
carbenicillin

であつたものは5例で、2例は菌数は少ないが、同種菌の再発が認められる。こうした症例の尿一般所見は、一般的に多少の改善はみられるものの、正常には及ばない。細菌学的に良好な成績をみたものは、臨床症状、経過も良好で、多くの自覚症状が数日で消失している。なお併用療法中止後は、症例(1)、(2)におけるように、ampicillin, cloxacillin等の経口併用や、他の経口的治療剤を投与している症例が多い。

一方、細菌学的反応をみなかつた。3例について触れると、症例(4)の場合、前立線摘出後、腸管麻痺を来たし、全身状態の悪化と、カテーテルの管理がうまくゆかず、腹部より尿漏出がかなり多量に、長期にわたって認められた。症例(5)では、膀胱腫瘍で、約1/3の膀胱を切除し、尿管再吻合術を行なっており、術後のカテーテル留置が長期にわたり、基礎的疾患としては、かなり複雑であると思われる。尿中細菌は、殆んど変化しなかつた。しかし臨床経過は極めて順調で、術後34日目にカ

テーテル抜去し、その後、3週間、軽快退院している。

(症例呈示) (図(4)) 症例(11)は特異な症例なので図(4)に治療経過を図示した。これは、小児の慢性腎不全で、無尿の為、人工透析を週2~3回行つていた。この間 A-V shunt よりの Pseudomonas 侵入によると思われる敗血症となり、36℃より40.5℃の弛張熱と、悪感、戦慄発作を繰返している。CB-PC 0.5gとDMC-PC 0.5gを連日1回静注、又 gentamicin 20mgを週1~2回筋注投与したが、この間、血中細菌は、徐々に増加の傾向を辿り、最高では 9.1×10^3 /mlに達した。35日の投与で、無効を確認し、nalidixic acid, colimycin等の併用投与に変更したが、血中の細菌は消失することなく、Candidaも検出されて、10数日にして他界した。この間の血清 BUN は 104.3~168.4mg/dl creatinine は、7.4~10mg/dlであつた。

症例(12)は、感染予防を目的として投与したものである。Nagamatsu の切開法により腹部の広範囲リンパ

表7 効果判定基準

有 効	細菌の陰性化、尿所見の改善、症状の軽快ないし消失
やや有効	細菌の著明な減少、尿所見の改善、症状の軽快ないし消失
無 効	当初の起炎菌の消失なく、尿所見、症状の改善を認めぬもの
不 明	感染成立に疑問あるもの

節廓清術を行なつたが、創が極めて大きいので、その感染は重篤なものが予想された。術後3日間は、CET 単独で、8 gを点滴静注により投与していたが徐々に熱が上昇傾向をみたので、CER 4 gとDMP-PC 2 g筋注投与に変更した。4日間、37~38℃の弛張性の熱が続いたが、5日目より下熱し、36.5℃~37.2℃の微熱が1週間程続き、以後平熱に復している。この間、創感染は全くみられず、術後12日目に全抜糸し、その後も異常を認めていない。

(総括) ここで、感染症に対する投与中止時点における投与成績の総括として、表(7)のように効果判定基準を設け、その判定に従つて分類を行つた。11例中、有効、5例、やや有効、3例、無効、3例となる。症例(12)は、感染成立が証明し得ないので、効果判定は不明とした。

(1年後経過) 併用療法中止後、1年の状態については、表(1)の末欄に記載したごとくで、follow up出来た11例中、完治したと見なされる症例が5例である。このうち退院時無効であつた症例(5)が完治したのは、基礎疾患の改善に負うものであらうと考えられる。この反対に、中止時、有効例の症例(8)では、1年にわたるカテーテル留置で、contaminationを生じ、数種の耐性菌が $10^5/\text{ml}$ 以上検出されている。

強力にかつ長期にわたつて治療を行つた症例(1)、

図5 症例〔1〕血液一般検査

(2),についてみると、(1)では、細菌は再び増加し $10^4\sim 10^5/\text{ml}$ 以上となつたが、臨床的には一度も急性喚発は認めておらず、自覚的にも、殆んど訴えはみられない。(2)では、極めて成績は良好で、退院時と同様に、検査上、臨床上、特筆すべき異常を認めていない。

Ⅲ. 副作用 (図(5)~(10))

副作用に関する検査は、症例(1),(2),(3)のように、薬剤を大量に、かつ長期にわたる投与例について、種々の分野から行なつた。症例(3)については、後に症例呈示として詳述する。

症例(1),(2)における血液一般検査の結果は図(5),(6)に示したように、両例共に投与前後著変はみられない。

肝機能検査として、血清GOT, GPT, TTT, CCFを檢したが、図(7),(8)にみるように特筆すべき異常は認められなかつた。

次に腎機能検査として、PSP, 血清BUN, creatinine,

図6 症例〔2〕

図7 症例〔1〕肝機能検査

* T.T.T.: Thymol Turbidity Test

** C.C.F.: Cephalin-Cholesterol Flocculation

図8 症例〔2〕

* T.T.T.: Thymol Turbidity Test
** C.C.F.: Cephalin-Cholesterol Flocculation

図9 症例〔1〕腎機能検査

* {+} Less than 1 cast per high power field
{++} 1 to 5 casts per high power field

図10 症例〔2〕

* {+}: Less than 1 cast per high power field
{++}: 1 to 5 casts per high power field

図11 症例〔3〕M.T. 男 20才 50kg

注) TC: tetracycline NA: nalidixic acid CL: colistin-methansulfonate CER: cephaloridine AB-PC: ampicillin DMP-PC: methicillin

を検したが、やはり異常を認めなかつた。図(9)(10)。

尿沈渣では、症例(1),(2)共に屢々一過性円柱を認めたが、投与量の減少に従つて、消失している。

自覚的副作用としては、両例共、CERを1日18g投与した際に、一時的に軽い胃部不快感と、頭重感を訴えたが、他に何等全身障害を認めなかつた。

局所的な問題としては、筋注時の疼痛と、その部位の硬結があげられる。先ず筋注時の疼痛に関しては、筆者の場合、全て薬剤は局所的麻酔剤を含んだ溶解液を用いずに、蒸溜水もしくは、等張の糖に溶解して、腎筋内に投与したが、大量投与(1日5~6g以上)の場合には一時的に多少苦痛が強かつたものの、それ以下の場合には比較的軽度で、殆んど問題とならなかつた。後者の問題即ち筋肉の硬結であるが、これは症例(1),(2)の場合で認め、患者から苦情が出た。

筋注で大量投与を行なつた場合、注射局所の硬結は止むを得ぬ副作用であり、一時中止、或いは局所療法で、対処するはかなかつた。

症例呈示 図(11)

症例(3),20才男性。入院時診断は右尿管逆流を伴う慢性腎盂腎炎。起炎菌は *Pseudomonas* である。入院後 Leadbetter-Politano 法による右尿管膀胱新吻合術施行。術後の約3週間は、図にみるように、37.5°C~38.5°Cにわたる弛張性の発熱が続いた。この間の化学療法は、TC 0.5gと CER 2gの併用を10日間、その後 CL 200万単位と nalidixic acid 4gの併用を10日間行なつた。しかし3週間目に、40°Cに達する高熱発作をみ、炎症の急性喚発が疑われた。そこで従来の化学療法を中止して、CER 8g、DMP-PC 8gの併用療法を持続点滴で開始した。投与後3日で下熱傾向をみ、その後約1週間は37.5°C附近で落ち着き、その後は平熱に復した。この時点における臨床診断は、前立線周囲膿瘍、右慢性腎盂腎炎の急性喚発、術後肺炎であつた。尿中細菌の変動をみると、この併用療法開始前には、*Rettgerella*, *Pseudomonas* 10^5 /ml 以上を認めたが、4日後、*Pseudomonas* 4.5×10^3 /ml、10日後、 1.6×10^4 /ml と消失には至らないが、減少してきた。このように当初の治療目的は、かなり達成できたが、併用療法開始後2週間目頃より悪心、嘔吐を認めるようになり、食欲は完全消失した。更にその後、この傾向は強くなり、嘔吐は日に数回から10数回に及んだ。血清尿素窒素(BUN)は、48.3mg/dl, creatinine 7.21mg/dlと高窒素血症を認め、急

性腎不全による一連の症状であることが判明し、併用療法開始後18日目に薬剤の投与を中止した。中止後4日目には、BUN 96mg/dl creatinine 11.2mg/dlに達したが、その後徐々に改善をみて、25日目には、それぞれ18.9mg/dl, 1.2mg/dlとなり正常に復した。臨床的には、中止後、6日目より、急性肺炎によつて、40°Cの高熱発作をみたが、AB-PCの投与で解熱をみた。更に40日間経過観察の上、軽快退院した。退院前のPSPテストでは、15分、15%, 30分、15%, 60分、15%, 120分、15%で、2時間値合計が60%であつた。なお尿量は、嘔吐量の多い時を除いて著変はなかつた。

考 察

協力作用を応用した併用療法の主目的は、抗菌性薬剤と酵素阻害剤との2種薬剤により耐性菌の耐性レベルを引き下げ、臨床的に薬物療法の対象外に置かれている疾患の一部を、その対象に加えることである。

そこで検討すべき第1の問題は、併用療法の応用の限界があげられる。この問題を症例(1),(2)で行なつた基礎実験と臨床効果とから検討を行なう。この2例から分離した *Pseudomonas* の CER と DMP-PC の併用での MIC は、治療開始時には、100mcg/mlと25mcg/mlの組合せであつた。この場合、臨床での薬剤投与量は、CER 9g DMP-PC 3gで、尿中細菌は、直ちに陰転もしくは著明な減少をみた。そこで薬剤を減量したが、やがて細菌の感受性が低下し細菌の増加を認めた。この際の分離菌の MIC はやや上昇し、CER 100mcg/ml, DMP-PC 100~250mcg/ml であつた。そこで、再び治療開始当時の投与量に増したが、最初の時程速かな細菌に対する反応は認められなかつたが、緩かに減少又は消失した。薬剤の生体内許容量を考えると⁵⁾、(この症例を上回る併用投与を行なつた例もあるが)この程度が限界と考えられ、*in vitro*の結果と結びつけると、一般には、両剤の組合せで、細菌に対する MIC が、100~250mcg/ml 以内の範囲が治療対象とされるべきであると考えられる。

次いで、検討すべき問題の第2として投与量と薬剤による副作用、特にこの場合腎毒性に関する問題を取りあげるべきであると考ええる。実際に、筆者が臨床応用に於て投与した薬剤量をみると cephalosporin 又は penicillin, それに DMP-PC を加えると通常の投与量を遙かに越えたものである⁵⁾。最高の投与量は、症例(1),(2)における control 治療で、CERを1日18g 2日点滴静注によつて投与した例であるが、この量は

300mg/kgで、通常の投与量の約10倍近いものである。

CER の場合、Currie によれば、静注投与による mouse の LD_{50} は、2.22 g/kg、rat では 1.3 g/kg である。従つて、CER は治療上この症例程度迄の大量投与は可能であると考えられた訳である。実際に臨床でそれ迄この薬剤が大量投与された報告としては、Seftel 等が、Staphylococcus endocarditis に対し、1 日 15 g を 3 日間静注投与したものがある。

筆者の上記の症例では、ややこれを上回る投与量であるが、腎毒性と臨床的副作用を考慮すると、正常の腎機能者でも、この量は極量に近いものであると考えられる。

ここで、症例 (3) において認めた腎不全についての考察を行なつてみる。この例は術前では正常の腎機能であつたが、併用療法開始前迄の術後 3 週間、尿路感染に対し、tetracycline (TC)、CER、nalidixic acid (NA)、colistin (CL) 等の投与を行なつており、既に腎組織にかなりの damage を与えていたものと考えられる。併用療法開始時点では、septicemia が疑われたので、併用療法でも思い切つて極量に近いと思われる CER 8 g、DMP-PC 8 g を連日点滴静注法で 18 日間投与した。その結果、感染症には効果を認めたものの、急性腎不全を招いたもので、この腎不全は、明らかに薬剤の大量投与による、所謂腎毒性の発現の結果であると考えられる。

Currie 等の動物実験では、CER を mouse および rat に 1 g/kg 与えると、約 50% に 48 時間内に腎の proximal tubular necrosis を認めるという⁶⁾⁷⁾。この症例における腎不全発生の機序も、おそらくこうした病的変化によるものであると思われる。しかしこうした腎の変化は、症例においても経験したように、早期であれば、薬剤の投与中止により、可逆的に正常に復し得るのが通例である。

さて、それでは実際に一般の臨床家が、併用療法を開始するにあつて、どの程度の投与量が適切であるかという問題である。基礎篇において行つたように、可能な限り *in vitro* で parasite-drug-relationship を把握し、治療対象を、第 1 の検討において述べたような範囲にしばるのが適切である。こうした疾患に対して、実際どの程度の投与量から治療を開始したらよいかということを、治験上から一試案として提案する。

腎機能正常者の場合、抗菌性薬剤の cephalosporin 又は penicillin を初回より数日間、100 ~ 150 mg/kg、酵素阻害剤として DMP-PC をその $1/3 \sim 1/2$ 量の組合せで治

療を開始し、臨床効果をみながら段階的に両者の投与量を減らしてゆく。長期にわたる治療が必要か又はそれが予想される場合には、薬剤の毒性上の問題から、cephalosporin の量を減らし、逆に、DMP-PC を増して、その比率を 1 : 2 又は 1 : 3 ~ 4 で感染が control 出来れば望ましい。そして、経口投与による治療可能領域に達したら、最近開発された経口 cephalosporin 剤 (cephalexin)、或いは ampicillin と、cloxacillin の内服投与による併用療法に切り換えてゆくのである⁸⁾⁹⁾。

腎障害者においては、Kunin 等の報告を参考に^{10)~12)} 障害の程度に応じて薬剤の減量を行うが、抗菌性薬剤のうち、cephalosporin では、CET を選択した方が安全である¹³⁾。

治療中は、一般的な腎機能検査を頻回に行なう必要があるが、この他に臨床で、特に留意し観察すべき点として、尿中円柱出現の問題がある。このことは、症例 (1) (2) において投与中、屢々出現を繰返しているように、未だ臨床的腎機能検査に異常を認めない段階において出現している。この円柱は、腎尿細管の変化によつて出現する点から、早期の腎の病的変化を発見する臨床検査として、極めて重要であると思われる。勿論、円柱が出現したからといって、直ちに薬剤を打ち切るべきであるというのではなく、腎機能に対し注意信号が出たものと解釈して、その後の投与に、一層慎重さを加える必要があるということである。

抗菌性薬剤の選択については、筆者は主として、cephalosporin のうち CER を用いているが、CET も抗菌力及び cephalosporinase による分解の程度も類似しているので¹⁴⁾¹⁵⁾、腎機能が正常の場合は、いずれを選択してもよいと思われる。一方 AB-PC は、基礎篇でも触れたように、DMP-PC 等との協力作用が弱いことが多いので、腎機能障害者等を中心に 2 次的に選択すべき薬剤であると思われる。酵素阻害剤は製剤として、DMP-PC、MCI-PC が市販されているが、筆者は主として DMP-PC を使用し、他の阻害剤については、詳細な検討は行なっていない。

検討すべき第 3 の問題として、投与方法があげられる。Cephalosporin 及び penicillin は、多くの報告にみるように^{16)~23)}、血中 half life が短かく、速かに尿中に排泄されるので有効血中濃度を維持するには、頻回投与を行なう必要がある。なお cephalosporin のうち CER は CET に比較して、多少 half life が長い²⁴⁾。

実際に大量の薬剤を短時間の間隔で注射を繰返すこ

とは、患者に与える苦痛や局所の変化を考慮すると、不可能なことが多い。症例(1)、(2)の場合、最高で両剤合せて1日10gを筋注投与しているが、余り望ましいことではない。両剤が5～6gを越える場合は、点滴内容に混入して投与することが望ましい。これは、症例にも示したように、有効血中濃度を長時間に高いレベルを維持出来ることから有用である。それ以下の場合、筋注投与も可能である。なお注射局所の硬結には、局所療法で対処し、止むを得ぬ場合は一時中止すべきである。

以上併用療法における問題として、第1に対象疾患、第2に投与量と副作用、第3に投与方法の3点について考察を行なった。

結 論

併用療法を臨床分野に応用する主目的は2種薬剤を併用することにより、それぞれの薬剤使用量を減らし、副作用発現の可能性を少なくし得ることと、MICから考えて臨床的には使用不可能な程の大量を必要とするような症例に対し²⁵⁾²⁶⁾、併用により、使用可能域の薬剤量の範囲に耐性レベルを引き下げ得ることがあげられる。しかし実際には、なお通常の投与量を遙かに越えた薬剤を必要とする関係上、副作用、特に腎毒性には充分留意する必要がある。こうした問題にさえ注意を怠らなければ、従来より多くの臨床家の間で用いられてきた、毒性の少ない薬剤の使用範囲を大巾に広げることとなり、又耐性化も起き難いので、極めて有用な治療方法であると考えられる。

稿を終るに当たり、終始御指導をいただいた大越正秋教授、名出頼男講師、川村猛博士に深甚なる謝意を表すると共に研究室諸兄に深謝する。

文 献

- 1) Shirley, R.L. and Moore, J.W.: New Engl. J. Med., **273**, 283, 1964.
- 2) Seftel, H.C.: Medical Proceedings Mediese Bydraes, 13 Feb., 44, 1965.
- 3) Ohkoshi, M., Suzuki, K., Naide, Y., Kawamura, T., Kawakami, T. and Nagakubo, I.: Postgraduate Med. J. Suppl. **43**, 76, 1967.
- 4) Sabath, L.D., Elder, H.A., McCall, C.H. and Finland, M.: New Engl. J. Med. **277**, 232, 1967.

- 5) Kabins, S.A. and Cohen, S.: Antimicrob. Agents and Chemoth., 922, 1966.
- 6) Atkinson, R.M. and Tomich, E.G.: Toxicol. and Appl. Pharmacol. **8**, 398, 1966.
- 7) Currie, J.P.: Postgraduate Medical Journal. Supplement, **43**, 22, 1967.
- 8) 大越正秋, 名出頼男, 川村猛, 鈴木恵三, 川上隆, 長久保一郎: 治療, **51**, 12, 171, 昭44.
- 9) 青河寛次, 金尾昌明, 奥村次郎, 山路邦彦: Chemotherapy, **17** (1), 47, 昭44.
- 10) Kunin, C.M. and Nuzhet, A.: New Engl. J. Med., **244**, 654, 1964.
- 11) Kunin, C.M.: Ann. Int. Med., **67**, 152, 1967.
- 12) 大越正秋, 川村猛: 日本医師会雑誌, **60**, 999, 昭和43.
- 13) Kabins, S.A. and Cohen, S.: Antimicrob. Agents and Chemoth., 207, 1965.
- 14) 天野翠, 猪俣陽子, 服部清二郎, 板倉義隆, 小野尚子, 貴宝院善博, 小谷川清子, 谷口弘子, 山本宏: J. Antibiot. Ser. B. **18**, 431, 昭和40.
- 15) Pollock, M.R.: Antimicrob. Agents and Chemoth., 292, 1965.
- 16) Stewart, G.T., Glasg, M.D. and Holt, T.J.: Lancet, **11**, 1305, 1964.
- 17) Mosoner, G., Maurer, H.: Med. Klin., **60**, 1944, 1965.
- 18) Gonnella, J.S., Olexy, V.M., Jackson, G.G.: Antimicrob. Agents and Chemoth., 901, 1966.
- 19) Cohen, P.G., Romansky, M.J. and Johanson, A.C.: Antimicrob. Agents and Chemoth., 894, 1966.
- 20) 青河寛次, 石原政芳, 金尾昌明: Chemotherapy, **16** (5), 690, 昭43.
- 21) 藤本安男, 後藤真清, 束田二郎: Chemotherapy, **16**, 702, 昭43.
- 22) 上田泰, 中村昇, 松本文男, 齊藤篤, 野田一夫, 中村喜男, 嶋田甚五郎: Chemotherapy, **16**, 707, 昭43.
- 23) 松田静治, 高田道夫, 香近信夫, 本田正弘, 萩原璋恭, 竹川恒: Chemotherapy, **16**, 676, 昭43.
- 24) Kunin, C.M. and Atuck, N.: New Engl. J. Med., **274**, 654, 1966.
- 25) Weinstein, L., Lerner, P.I. and Chew, W.H.: New Engl. J. Med., **271**, 525, 1964.
- 26) Smith, H., Lerner, P.I. and Weinstein, L.: Arch. Int. Med., **120**, 47, 1967.

(昭和45年2月12日受付, 特別掲載)