

〔日本化学療法学会西日本地方第4回総会特別講演〕

泌尿器科領域における化学療法

加 藤 篤 二
広 大 教 授

主として尿路感染症の化学療法について述べるが、始めに尿路の通過障害なり腫瘍、結石等があれば化学療法の目的が充分達せられないから外科的に処置の出来る場合は之を先行することが必要である。

(I) 泌尿器結核

結核に関する化学療法が戦後本邦に登場して以来、泌尿器科領域に於ても大きな変動が起り、先づ従来の腎結核に典型的な主症状が変貌を来した事である。即ち腎結核の主症状は之に附随する膀胱病変に由来することが大部分であつたが、化学療法の出現以来膀胱病変が軽症になり従つて屢々無症状になつた事は特徴的で、昭和30年頃の症例についてこの事実を解説した。昭和30年より現在までの広大泌尿科教室の74例の統計からみると、男女の比がほぼ同数で、患者の年齢が31~40才の高年齢層へと移動を示しており、之は化学療法以前の、男は女に比し多く20才代が最高である統計とやや異なつており、且つ一時減少の傾向にあつた泌尿器結核が最近では少しづつ上昇し、両側腎結核が数をまし、臨床的には膀胱症状を呈することも少くない(排尿痛19、頻尿19、血尿13等)。腎結核については如何というと、化学療法を施行後摘出した6症例(何れも完成期)の肉眼的所見では治療の長期ほど空洞の清浄化がみられている。同時に化学療法前後の腎盂レ線像の変化を4症例で解説したが、このうち1例では治療6カ年にして空洞の閉塞を来し尿所見も恒常的に陰性化を来している。更に両腎結核の化学療法によるレ線像の変化(空洞の狭窄、閉塞)を2例について述べた。又化学療法による腎結核の組織的変貌について7例につき検討した。一般に腎の化学療法による治癒傾向は膀胱、尿管、腎盂に比して劣るが、腎でも腎盂と交通ある空洞壁は清浄化され易く、実質内病変もSM 20g以上の4症例では大いに改善され、SM 73gの症例では非特異性変化と大差がないが只尿管萎縮が著明であつた。

今まで腎結核の治療は即時患側の剔出が鉄則とされていたが、化学療法の出現以来この方針が動揺し化学療法こそ本質的の治療法となりつつある。腎結核の治癒という事は空洞と菌の消失にあるが、腎は全身臓器中でも結核の難治な部位で、組織学的にも完成した乾酪化巣の完全な治癒は期待し難い意見が多い(GLOOR)。

という訳で現在の化学療法の限界標準は大幅躍進しているが、大越によると本邦では小空洞まで、外国では中等度空洞までと目下の処は1つの壁につき当つてそれ以上に出ない状態である。兎も角化学療法だけで完治することは難事業であるが、やる以上はSM、INAH等3者併用を大量規則正しく長期間投与して尚数年の観察を必要とするのが現況であろう。

尚耐性を軽減する為には単独或いは不規則投与をさける他KM, 1314THを使用する事もよい。その経験例について述べ、尚サイクロセリンにも言及、更にCorticoid併用例についても述べた。

(II) 実験的海狸腎結核に於ける化学療法とCorticoidとの併用

腎結核に対する化学療法とCorticoidとの併用については従来一定した経験がないので次ぎの如き実験を行なつたが結果は寧ろ悲観的である。即ち体重300~350gのツ反応陽性の純系海狸の右側腎盂内に1%小川培地に2週間培養した牛型結核菌Ravenel株の生塩水による10mg/cc均等浮遊液の0.1ccを手術的に注入し同側尿管を同時に結紮閉塞、その直後よりSM、KM等の抗結核剤と共にG.Cを投与し、その間の体重曲線、生存日数及び腎の組織学的変化を各種投与量に於て比較検討した。

A) 体重並びに生存日数

1) コーチゾン単独投与群

G.C.少量投与群はTB菌のみの投与群に較べると軽度ではあるが体重の増加並びに生存日数の延長が見られたが、5mg以上の大量になると強度の体重減少を来とし、又生存日数もかなりの短縮がみられた。

2) SM+G.C.投与群

SM 0.01, 0.05, 0.1gに対して、G.C. 0.2, 1.0, 5.0mgと組合わせて投与しその変動を見たが、SMの量の如何にかかわらず、G.C.の少量投与群では僅かながら体重、生存日数共に予後が良かった。殊にSM 0.1gにG.C. 1.0mgの併用群では他の併用群に比してよい成績を得た。大量投与になると逆に著明な減少を来した。

3) KM+G.C.投与群

KM 0.01及び0.05gとG.C. 0.2, 1.0, 5.0mgを

投与したが、SM 群に比すれば、KM 単独投与では体重、生存日数共に減少が強く、G.C. 併用群でも生存日数の短縮、体重減少の増大がみられた。

B) 組織学的変化

1) G.C. 単独投与群

G.C. 非投与群に比して TB 性変化は著明で、大量にすればより高度にみられ、又線維化もかなり抑制されていた。

2) SM+G.C. 投与群

SM 単独投与では不完全な TB 病巣又は浸潤程度の病巣がみられ、大量投与になると殆んど病巣は不明であつた。G.C. 併用群では悪化傾向がみられ、5mg 以上になると線維化も殆んどみられなかつた。

3) KM+G.C. 投与群

SM に比して変化はやや著明で、抑制力が弱く、KM 大量でも僅かの G.C. 併用によつた例では明らかに増悪がみられた。

(III) 抗生物質の腎に及ぼす影響

抗生物質ないし「サ」剤の副作用は割合に多いものであるが、ここでは腎臓に主眼をおいてみると、腎と抗生物質、「サ」剤間で大切なのは排泄処理と実質毒性の2点である。吾々のいう薬剤の血中、組織の濃度、排泄率というのは腎機能正常を条件としており、従つて腎排泄は血中、組織濃度に影響し治療上重要であるが、患腎ないし腎障害の場合には状態が異なってくる。

結核腎では血行状態が悪く、特に R.P.F. が低下し、空洞内の薬剤浸透が悪い上、空洞病変の高度な程 SM においても病巣内濃度が低下する事が判明しており、治療の効果もうすく、又薬剤も蓄積されて副作用を起し易い。吾々の調査した腎結核のクリアランスの数値をみると、GFR と特に R.P.F. の低下が屢々みとめられるのは上記の事実を物語っているといえよう。即ち腎障害の際の薬剤使用は抗生物質、「サ」剤共に排泄遅延、血中濃度の高昇を伴う事に注意せねばならぬ。

次に SM, KM の如き常用剤の腎に対する変化であるが、KM では野村によると動物では 200 mg/kg 以上の投与で NPN 上昇、400 mg/kg では死亡するものもあり、尿細管に中毒性変化 (+)、人体でも KM 1 日 3~6g 連用 10 日の死亡例で腎障害が認められている。SM の感受性は動物の種類で異なるといわれるが、一般に病理学的には尿細管に対して悪影響を与えるといわれる。

(IV) 一般尿路感染症の化学療法

1) 尿路感染症の起炎菌

広大泌尿器科入院患者 175 名について尿中培養菌を分類すると、緑膿菌 69 株で総数 209 株の約 33%、次いで大腸菌 41 株 20%、更に腸球菌、ブドウ球菌、変形

菌、連鎖菌その他の順位である。膀胱腫瘍、結石症では大腸菌、ブドウ菌が最も多いが、前立腺症、尿道狭窄では緑膿菌が圧倒的に多い。起炎菌の順位を示し、最近 1 年間の入院患者 175 例の 209 株を半年毎に分けて推移をみた。前期に比して、後期では緑膿菌は变りなく最も多いが、2, 3, 4 位に変更あり、腸球菌がやや増加している。又順位 5 位で変らないが、数に於いて増加しているのが変型菌である。概して腸球菌、変型菌が軽度増加、大腸菌、ブドウ球菌、連鎖球菌が僅かながら減少を示している。

2) 菌種別各種薬剤耐性の比較

起炎菌の主なものの各種薬剤耐性の前半、後半に分けて表した。全体的にみて、前期後期で大きい変化はみられないが、従来言われてきた様に、「サ」剤、PC, SM には著しい耐性の出現が見られるだけでなく、広範囲抗生剤として重視された CM (クロラムフェニコール)、TC (テトラサイクリン) に可成りの耐性がみられることが判る。特にそれが桿菌に著しい。菌種別にみると、大腸菌では SM, CM, TC で 10~20% の感受性、KM (カナマイシン)、FD (ネトロフラン) には 70~90% の感受性が見られ、CS (コリスチン) も SM, CM, TC よりは感受性が高い。緑膿菌では KM と CS にのみ 30~60% の感受性を示し、特に CS は可成りの感受性を残している。他の抗生剤、「サ」剤は 100% 耐性である。変形菌では KM がよく感受性を保つが、その他では CM, TC, SM に僅かの感受性を残すのみである。球菌ではブドウ球菌になると、EM (エリスロマイシン)、KM に感受性良好で、次いで CM, TC に尚可成りの感受性がみられ、又 PC, SM 及びサ剤にも僅か乍ら感受性のみられるものがある。腸球菌ではいずれの抗生剤にも強い耐性がみられ、最も感受性の残っている CM, KM, EM でも 20~30% 前後である。連鎖球菌ではブドウ球菌、腸球菌よりはやや感受性のみられるものが多いが、大体の傾向は同様である。以上より特に著しいのは多剤(多重)耐性の獲得が高く、殊に緑膿菌、変形菌に然りである。

3) 膀胱炎と起炎菌

最近外来の 70 例についてみると 20~50 才代の殊に女子に圧倒的に多い。起炎菌 95 株を検するに大腸菌が最多で、変形菌、連鎖球菌、ブドウ球菌、グラム陽性双球菌、緑膿菌、雑菌その他で、従来多かつたブドウ球菌に比して大腸菌、変形菌等が多くみられた。

4) 尿路疾患手術侵襲前後の分離菌推移

前立腺肥大症、膀胱腫瘍、尿路結石症の 25 例につき術前後の菌の培養成績の変化をみた。術前では緑膿菌、大腸菌、ブドウ球菌、変形菌の順序であるが、術後では

緑膿菌の次ぎに変形菌、大腸菌、腸球菌、ブドウ球菌等となっており、術前に比し変形菌、腸球菌、緑膿菌が増加（殊に変形菌）し、ブドウ球菌、大腸菌の減少がみられた。緑膿菌、変形菌は病院感染菌として深刻な問題を提供しているものといえよう。

5) 腎損患者尿路感染

腎損患者の麻痺膀胱を中心とした尿路感染は治療上困難を極めることが少なくない。48 症例 58 株について検するに、コリ アエロゲネス群 18 株、バラコリ 16 株で緑膿菌、変形菌が之につき、大腸菌群が 93.1% を占める。分離菌の感受性についてみると耐性獲得は「サ」剤最高で 93.1%, PC 86.2% で以下 CM, TC, CM, SM の順に減少している。多重耐性は 2 種以上が殆んど大部分で、年と共に増加しグラム陰性桿菌の占むる比率は大であり、年次的に球菌数の減少、緑膿菌及変形菌の増加が目立つ。耐性獲得率については耐性が受傷後段階的に増加する傾向はなく、即ち始めから耐性である。又年度別に耐性率をみると、菌変動は治療の有無に大差なく起り、耐性変動は治療群に増加が著しいが減少したものもある。

全般を通じて尿路感染症の化学療法規準につき結論すると、まづ感受性試験の結果、感受性のあるものを求めて之を投与する際基準量で効果がほぼ得られるが、かなり抵抗性のある場合は基準量の倍量投与、同一群の 2 剤併用投与、又内服と注射投与の併用により著効がみられる。問題は強い抵抗性で多剤耐性の場合は治療が困難であるが、吾々は広範囲抗生剤の新しい静注用の 250 mg 朝夕 2 回投与により、ほぼ症状の緩解を認めており、又一部では Corticoid の併用或いは新しく改良された抗生剤の大量投与とか持続性サ剤の併用投与で可成りの効果を認めている。何れにしても従来の画一的投与法では駄目で耐性菌に対抗する為には新しい薬剤のみならず、今迄の薬剤でも投与量、間隔、併用等の方式を色々と考案してゆく事も必要であろう。

(V) Corticoid 療法（泌尿器科領域における）

腎結核に対する Corticoid 療法については前述した其他疾患に於いては如何。一般に感染症に対しては本剤は禁忌とされていたが、近來抗生物質との併用により治癒過程の促進される研究が多い。

イ) 出血性膀胱炎

アレルギー性疾患に目される型に対しては従来止血剤、強力ミノファゲン C 等が効果を示したが、Corticoid を本症の 22 例に使用した処、有効 18 例、無効 4 例、即ち 82% に出血の消失をみた。

ロ) 特発性腎出血

本症の 9 例に使用し有効 6 例、無効 3 例、即ち有効率 66.7% の成績を示したが、之は本症が原因不明のものが多い所以である。何れにしる非細菌性の腎出血に対しては Corticoid の単独或は併用を試みるのもよいと思われる。

ハ) 膀胱結核

尿管を含めて膀胱の如き管腔臓器の結核に対する化学療法では狭窄ないし萎縮に陥る事に注意せねばならぬ。吾々も 5 例の膀胱結核に化学療法と Corticoid との併用を試み、血尿、排尿痛等の自覚症の早期軽快と共に膀胱容量の減少を来たさなかつた。

ニ) 尿路腫瘍

前立腺癌に対する Corticoid 併用については Medical adrenalectomy の他疼痛の軽減にも有効であるといわれ、最近の 3 例でも之を認めている。その他膀胱癌 9 例における疼痛に之を使用し殆んど症例に軽快を認めた。

又前立腺肥大症の急性尿閉 2 例に使用して排尿可能を認めた。其他、血小板減少性紫斑病、放射性膀胱炎、副睪丸炎等の疼痛にも有効であつた。

(VI) 尿路腫瘍の化学療法

膀胱腫瘍を中心とした尿路腫瘍に各種抗腫瘍剤を使用した。テスバミン最多で 24 例、ナイトロミン 15 例、その他ザルコマイシン、クロモマイシン、アザン、マーフィリン、サナマイシン等で副作用としては食思不振、全身倦怠、白血球減少等がみられた。同時に放射線療法、手術を併用したことが多い。レ線照射テスバミン併用で膀胱腫瘍の消失例が 1 例あるが、その他に著効を示したものは概して少ない。

終りに当り本講演の機会を与えられた西日本化学療法学会並に占部薫会長に深謝の意を表する。