

上部尿路感染症の化学療法

西村 洋司

東大分院泌尿器科

(昭和46年8月3日受付)

尿路感染症に対する化学療法剤の臨床効果を比較検討するために、二重盲検法を採用した一連の治験を試み、その1つとして新しいCephalosporin系化学療法剤であるCephalexin (CEX) をとりあげて急性単純性膀胱炎に対する臨床成績を化学療法剤の効果判定に関する若干の検討とともにすでに報告したが³⁾、今回は非閉塞性急性腎盂腎炎に対してCEXおよびAminobenzyl-penicillin (AB-PC) の組合せをとりあげ、二重盲検法による臨床成績を報告するとともに、本疾患に対する化学療法剤の効果判定基準についての試案を述べる。

なお、CEXに関する基礎的研究³⁾についてはすでに発表したので省略する。

投与対象

急性単純性膀胱炎と同様に、非閉塞性急性腎盂腎炎も宿主側条件がほぼ画一であり、また化学療法剤による1次反応が期待できるので本症を対象とした。症例は全例ともに排泄性腎盂撮影を行ない、閉塞性疾患を合併するものは対象から除外した。

対象となつた症例の総数は54例である。男女比は7:47である。年齢構成は16才より65才に分布し、20才台がもつとも多い(16/54例)。

分離菌の菌種別頻度およびその薬剤感受性

症例からの各種細菌の分離頻度は*E. coli* が45株(83%)でもつとも多い。その他*Proteus spp.* 2株、*Enterobacter* 1株、*Staphyloc. aur.* 2株、*Staphyloc. epider.* 2株、*Streptoc. hemoly.* 1株、*Streptoc. faec.* 1株があり、混合感染はない。

また症例分離の*E. coli* 19株についてAB-PCおよびCEX感受性を劃線平板稀釈法で測定した(表1)。これらの薬剤感受性分布は前回の急性単純性膀胱炎症例分離の*E. coli* と全く同様な傾向を示し、CEXよりAB-PC感受性が高いといえる。

表1 *E. coli* のCEXおよびAB-PC感受性

MIC	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
薬剤								
AB-PC	10	7	—	2	—	—	—	—
CEX	—	4	11	4	—	—	—	—

薬剤の投与量および投与方法

AB-PC 2g/日経口投与群とCEX 2g/日および1g/日経口投与群の3群を作成し、これら3群を無作為割付けし、患者来院順にその投与番号にしたがい投与を行なつた。投与期間は1週および2週間とした。

また薬剤の臨床効果判定は投与開始後4日目および8日目に行ない、2週間投与群ではさらに15日目に行なつた。ただし4日目判定で臨床症状の改善が得られなかつた症例は臨床効果無効と判定し、分離菌の薬剤感受性にしたがつて他の適合薬剤に変更した。また有効例に限り投与終了後1週間の休薬期間をおき再発の有無をみた。

化学療法剤の臨床効果判定基準

化学療法剤の感染症に対する治験成績の発表が単なる臨床家の経験談に終らないためには、化学療法剤の効果を他覚的に評価できる普遍的な効果判定基準が必要であることはいうまでもないことであり、従来からこれに関する種々の試案が発表され、尿路感染症については大越ら⁶⁾、西浦ら⁵⁾、高安ら⁷⁾、生亀²⁾の試案がある。この基準化を進めるに当つて、判定資料が確立された共通の検査法により得られることを前提におき、それら資料間におけるその相対的重要度の決定、および症例の重症度の評価、さらに複雑性感染症における合併症の消去に関する諸問題が解決されなければならない。ちなみに複雑性尿路感染症では化学療法が主たる治療法でないことから化学療法剤による疾患に対する治癒効果は期待できないものとして単にその細菌学的効果のみに重点をおく、いわゆる効果判定にとどめることもこの問題解決の1方法であり、また問題解決になお資料が不足であることからこれらの問題をもたない疾患に限つてその判定基準を確立した上でこれをさらに他疾患へ拡大化していく方法も考えられる。しかし、いずれにせよ、1つの判定基準によつて各種尿路感染症のすべてについて判定を行なうことは適当とは思えない。

したがつて、著者は単純性急性尿路感染症における宿主側条件、すなわち重症度の比較的画一性と化学療法剤の1次反応性を利用し、この疾患に限定した化学療法剤の効果判定の基準化を試みてきた。今回はその一環として非閉塞性急性腎盂腎炎に関する試案をまとめ諸家の批

判をあおぎたい。

判定資料は腎部圧痛、熱型、血中白血球増多、膿尿、細菌尿の推移であり、これらパラメーターの推移に関する評価は表2に示す。すなわち、膿尿は2回採尿法による実験成績で尿中白血球数について第1回採尿のそれと比較して+15.3%ないし-61.7%の変動率が得られた⁴⁾こと、また細菌尿はHINMANの報告でみられるように、排尿によつて膀胱内生菌数が 10^8 コ/mlより860コ/mlに変動する⁵⁾ことから推測して、両者の推移が改善と判定するためには、かなりの幅を見込んで行なう必要がある。

したがつて、化学療法剤の臨床効果判定基準はこのようなパラメーターの推移の組合せによつて定めた(表3)。すなわち、有効および無効は膿尿と細菌尿の推移によつて判定し、また両者の中間に位置すると考えられ

表2 臨床効果判定に関する個々のパラメーター

判定項目	正常化：A	改善：B	不変：C
膿尿	0~2コ/視野	3~10コ/視野	>10コ/視野
細菌尿	培養陰性	$\leq 10^2$ コ/ml	$> 10^3$ コ/ml

腎部圧痛・熱型・白血球増多は正常化をA、不変をCとする。

表4 症例群の構成と3群間の Similarity (AB-PC 2g/日 ↔ CEX 2g/日 ↔ CEX 1g/日)

薬 剤 群		2 週 間 投 与 例			1 週 間 投 与 例*		
		AB-PC 2g/日	CEX 2g/日	CEX 1g/日	AB-PC 2g/日	CEX 1g/日	CEX 1g/日**
症 例 数		12	9	14	19	16	18
性 別	男	1	1	3	1	1	5
	女	11	8	11	18	15	13
年 齢 (才)		24~65	16~63	19~61	22~65	16~64	19~61
分 離 菌	<i>E. coli</i>	8	8	13	14	14	16
	<i>Proteus spp.</i>	2	—	—	2	—	—
	<i>Enterobacter</i>	—	—	—	—	1	—
	<i>Staphyloc. aur.</i>	—	1	1	—	1	1
	<i>Staphyloc. epider.</i>	1	—	—	2	—	—
	<i>Streptoc. hemoly.</i>	1	—	—	1	—	—
	<i>Streptoc. faec.</i>	—	—	—	—	—	1
膿 尿	>30コ/視野	10	8	13	17	15	15
	10~30コ/視野	2	1	1	2	1	3
白血球増多症	有	9	8	13	15	15	17
	無	3	1	1	4	1	1
腎 部 圧 痛	有	11	8	10	17	13	14
	無	1	1	4	2	3	4

* 2週間投与例で1週後断面判定症例を含む

** 1週後断面で判定不能症例1例を削除

るやや有効および不明の判定は補助的な意味でその他のパラメーターの推移を加味して行なう。

各薬剤群間の構成およびそれらの Similarity

化学療法剤による各群間の臨床成績を比較するには、その Similarity をみる必要があり、各薬剤投与症例群

表3 臨床効果判定基準

臨床効果	膿 尿	細 菌 尿	腎部圧痛・熱型・白血球増多
有 効	A	A	—
	A	B	—
	B	A	—
やや有効	B	B	A
	A	C	A
	C	A	A
無 効	C	C	—
	C	B	—
	B	C	—
不 明	A	C	C
	C	A	C
	B	C	A
	C	B	A

表 5 臨床成績 (2週間投与群)

薬 剤 群	有効	やや有効	無効	不明	計
AB-PC 2g/日	5	4	2	1	12
CEX 2g/日	8	1	—	—	9
CEX 1g/日	12	1	1	—	14

の構成を示したものが表4であり、各群ともに比較可能な Similarity をもつものと考えられる。

ただし、1週間投与例の53例は2週間投与例における8日目断面における判定例を加えたものであり、断面における効果判定不能の1例が削除されている。

臨床成績

2週間投与群について、AB-PC 2g/日経口投与では有効5例(46%)であり、いつぼう CEX 2g/日投与では8例(89%)、CEX 1g/日投与では12例(86%)であり、CEX 投与群間には差が認められないが、AB-PC 投与群の有効率は CEX に劣るといえる(表5)。

次いで2週間投与群の8日目断面を含めた1週間投与群については、AB-PC 2g/日投与では有効13例(68%)であり、CEX 2g/日投与では有効10例(63%)、CEX 1g/日投与では15例(88%)であり、3者間に有意な差は認められない。また投与期間別に両群を比較すると1週間投与群の有効率がやや劣る傾向がうかがえるが、なお症例を追加しなければ確かとはいい難い(表6)。

非閉塞性急性腎盂腎炎に対する CEX による総合臨床成績は有効31例、有効率 88.6% であり(表7)、先に報告した単純性急性膀胱炎に対するその有効率と近似するものであり⁸⁾、したがって、一般に非閉塞性尿路感染症では化学療法剤の1次効果が期待できるものといえる。

再発

再発例は AB-PC 2g/日 1週間投与群と CEX 1g/日 2週間投与群の各1例に認められた。前者は *E. coli* 分離症例で、休薬1週間後に再発し、後者は休薬2週間後に再発し、初診時分離菌が CEX 感性の *E. coli* であつたが、再発時分離菌は CEX 耐性の *Enterobacter* であつた。

副作用

全症例 60 例について胃腸障害は AB-PC 2g/日投与群の2例に認められた。

また、Hb, Urea-N, Creatinine, Alkali phosphatase, GOT, GPT とともに CEX 投与群 20 例, AB-PC 投与群 10 例について薬剤投与による有意な変動は認められなかつた。

表 6 臨床成績 (1週間投与群)

薬 剤 群	有効	やや有効	無効	不明	計
AB-PC 2g/日	13	4	2	—	19
CEX 2g/日	10	5	1	—	16
CEX 1g/日	15	1	1	1*	18

* 1週後断面で判定不明であつたが2週後に有効と判定された。

表 7 総合臨床成績

薬 剤 群	有効	やや有効	無効	不明	計
AB-PC 2g/日	11	5	2	1	19
CEX 2g/日	14	2	—	—	16
CEX 1g/日	17	1	1	—	19

結 語

非閉塞性急性腎盂腎炎を対象とし、薬剤群を AB-PC 2g/日、CEX 2g/日、CEX 1g/日の3群に分け、2重盲検法にしたがい投与した。

症例分離菌は *E. coli* が大半を占めた。これら3群の臨床成績における有効率は2週間投与群について、AB-PC 2g/日投与群では46%、CEX 2g/日投与群では89%、CEX 1g/日投与群では86%であり、1週間投与群では AB-PC 2g/日投与群 68%、CEX 2g/日投与群 63%、CEX 1g/日投与群 88% であつた。

再発例は AB-PC 2g/日 1週間投与群と CEX 1g/日 2週間投与群に各1例認められた。

副作用は AB-PC 投与群の2例に胃腸障害が認められたがとくに重篤なものはない。

なお、本症に対する化学療法剤の臨床効果判定基準について1試案を述べた。

本症例は青梅市立総合病院、自衛隊中央病院、埼玉社会保険中央病院、都立駒込病院、都立豊島病院、東大分院、東京共済病院の各泌尿器科から提供されたものである。

文 献

- 1) HINMAN Jr., F.J. Urol. 99: 811, 1968.
- 2) 生亀芳雄: 医人 15: 153, 1966.
- 3) 西村洋司, 他: Chemotherapy 18: 446, 1970.
- 4) 西村洋司: 第34回東部連合地方会発表, 昭44, 10月.
- 5) 西浦常雄, 他: 治療 1495, 1965.
- 6) 大越正秋, 他: 医人 14: 516, 1965.
- 7) 高安久雄, 他: 日泌尿誌 57: 491, 1966.

CHEMOTHERAPY OF THE UPPER URINARY TRACT INFECTIONS

YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Branch Hospital, University of Tokyo, Japan

Clinical evaluation was made on cephalexin and ampicillin by double blind method in patients with non-obstructive acute pyelonephritis whose isolated organisms were mostly *Escherichia coli*.

Treatment regimens of the drugs were ampicillin 2 g daily and cephalexin 1 g and 2 g daily for the period of 1 week and 2 weeks respectively.

Clinical effectiveness in each treatment regimen was as follows :

The effectiveness was 46% with ampicillin 2 g daily and 86% with 1 g daily and 89% with 2 g daily of cephalexin for 1 week therapy, and 68% with ampicillin 2 g daily and 88% with 1 g daily and 63% with 2 g daily for 2 weeks therapy.

Relapse was observed after withdrawal of therapy in each 1 case with ampicillin 2 g daily for 1 week group and cephalexin 1 g daily for 2 weeks group.

No severe side effect was observed in this study excepting 2 cases of gastrointestinal disturbance in ampicillin group.

A tentative proposal was made on the criteria for evaluating clinical response of chemotherapy.