

慢性尿路感染症の再発に対する臨床的研究

河田幸道・坂 義人・塩味陽子

栗山 学・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科学教室

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

田原達雄

東京都立豊島病院泌尿器科

足立卓三

青梅市立総合病院泌尿器科

宮村隆三

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

〔I〕 緒 言

尿路感染症は一般に再発傾向の強い疾患であるが、この再発は患者にとっては、肉体的にはもちろん、精神的にも大きな苦痛をとまなうものである。従って再発を如何に予防するかは、臨床的にきわめて重要な意義をもつものであるが、再発の機作が充分明らかにされていない現状では、治療以上にむづかしい問題であるということが出来よう。

われわれは過去に、急性尿路感染症の再発について⁹の検討を行い、同時にサルファ剤の長期投与による再発抑制効果について報告した¹⁾。

今回は、再発傾向の最も強いと考えられる慢性尿路感染症について臨床的検討を加えるとともに、新しく開発された経口カルベニシリン、carbenicillin indanyl sodium (以下、I-CBPC と略す)の再発抑制効果を検討したので報告する。

〔II〕 慢性尿路感染症の再発の頻度

1. 対象および検討方法

昭和48年度の岐阜大学泌尿器科入院患者で、慢性尿路感染症を合併している症例の中から、化学療法により尿培養が陰性となり、その後化学療法剤の投与を行わなかった症例54例を選び対象とした。疾患の種類は Table 1 に示すとおり、慢性腎盂腎炎16例、慢性膀胱炎27例、前立腺肥大症術後尿路感染症11例である。

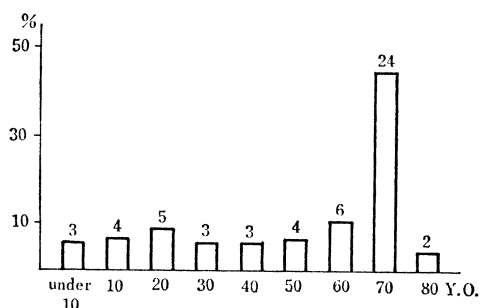
性別は男子35例、女子19例と男子が多く、年齢は最低2才、最高80才、平均56.4才で、年齢分布は Fig.1 に示すとおり、70才台が最も多くなっている。

これらの患者はいずれも尿路に基礎疾患を有し、その

Table 1 Patients studied

Site of infection	No. of Pts.
Chronic pyelonephritis	16
Chronic cystitis	27
Post prostatectomic urinary tract infections	11
Total	54

Fig. 1 Age distribution



種類は Table 2 に示した。また54例中15例は留置カテーテル中の患者で、カテーテルの留置部位は Table 3 に示したとおりである。

これらの症例の治療に用いた化学療法剤は penicillin 系薬剤が最も多く27例、ついで cephalosporin 系薬剤が13例、aminoglycoside 系薬剤が7例、その他の薬剤が

Table 2 Underlying disease

Disease	No. of Pts.
Hydronephrosis	9
Benign prostatic hypertrophy	13
Neurogenic bladder	6
Vesical tumor	5
Prostatic cancer	7
Urinary stones	6
Other diseases	8
Total	54

Table 3 Indwelling catheter

Catheter		No. of Pts.
Catheter indwelled	Nephrostomy	5
	Ureterostomy	5
	Cystostomy	2
	Urethral indwelling catheter	3
	Subtotal	15
Catheter not indwelled		39
Total		54

7例 (fosfomycin 2例, doxycycline 2例, chloramphenicol 1例, nalidixic acid 1例, piperamic acid 1例) となっており, 治療期間は最短2日, 最長14日, 平均5.2日であった。また投与方法では, 経口14例, 筋注31例, 静注9例であった。

このような治療により尿培養が陰性化した後は, 化学療法剤は用いられておらず, その後の尿培養で菌数に関係なく細菌尿が認められた場合, これを再発と見做した。

なお, 尿培養陰性化後の経過観察日数は症例により異なっているが最短2日, 最長60日で平均経過観察日数は14.5日であった。このため再発率の算定には BERKSONらの actuarial method²⁾を用いた。

2. 成績

治療により尿培養が陰性化した後, 最長60日まで経過を観察すると, この間に35例の再発例が認められた。再発時の尿中菌数は, 10^3 level のもの3例, 10^4 level のもの8例, 10^5 またはそれ以上のもの24例であった。

再発の時期的関係はFig. 2に示すとおり, actuarial method による累計再発率では, 1週以内に28%, 2週以内に47%, 3週以内に64%と, 3週以内に再発するものが多く, 結局6週までの再発率は85%の多きにのぼっている。

再発時の菌種を治療前の菌種と比較してみると, Table 4に示すように分離頻度の上は著明な差は見られず, 再発時には *E. coli*, *Proteus* spp. などの頻度がやや低く, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, other organism などの頻度が高くなっている点に気付く程度である。しかし個々の症例について菌種の比較をしてみると, 治療前と同じ菌種による再発 (再燃が疑われる) は12例 (34.3%) であるのに対し, 治療前と異なる菌種による再発 (再感染と考えられる) は23例 (65.7%) と約2倍になっている。すなわち, 慢性尿路感染症の再発は%までが再感染によるものであるということが出来る。

この場合, 再燃と思われる症例はおそくとも23日目までに再発しており, 再発までの平均日数は8.9日であるが, 再感染と考えられる症例では60日目に再発した症例もあり, 再発までの平均日数は19.3日で, Fig. 3にも示したように再燃は一般に治療中止後早い時期におこるものが多いように思われる。

次に感染の部位別に, 2週間以内の再発率を検討して

Fig. 2 Time of recurrence

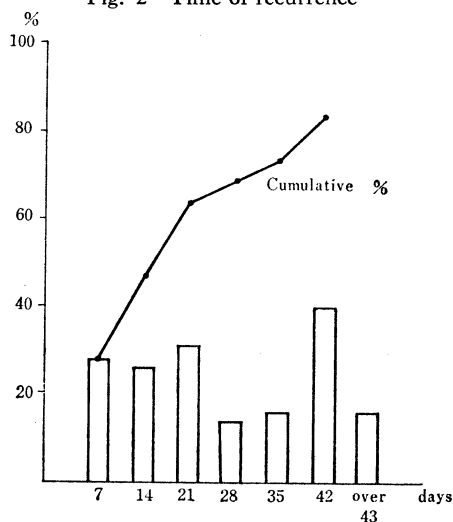
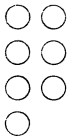
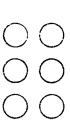
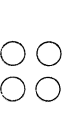
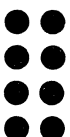
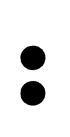


Table 4 Organisms isolated from urine

Organism	Before treatment		At the time of recurrence	
	No.	%	No.	%
<i>E. coli</i>	14	25.9	6	16.7
<i>Klebsiella</i>	3	5.6	1	2.8
<i>Proteus</i> spp.	7	13.0	2	5.6
<i>Enterobacter</i>	4	7.4	3	8.3
<i>Citrobacter</i>	2	3.7	2	5.6
<i>Pseudomonas</i>	7	13.0	6	16.7
<i>Staphylococcus</i>	6	11.1	6	16.7
<i>Enterococcus</i>	11	20.4	7	19.4
Other organism	0	0	3	8.3
Total	54		36	

Fig. 3 Reinfection vs. relapse in its relation to the time of recurrence

Reinfected cases					
Relapsed cases					
	1	2	3	4	>4 weeks

みると、Table 5 に示すとおり、腎盂腎炎39.9%、膀胱炎50.8%、前立腺肥大症術後尿路感染症53.3%と、下部尿路に至るほど再発率の高くなる傾向が認められる。また再発例中、再燃と考えられる症例が占める頻度も下部尿路に至るほど高い傾向があり、腎盂腎炎18.2%、膀胱炎38.9%、前立腺肥大症術後尿路感染症50%となっている。

留置カテーテルの有無と再発との関係は、Table 6 のように両群間に再発率の点で有意差は認められない。

治療に用いた薬剤の種類と再発率との関係を見ると、Table 7 に示すように cephalosporin 系薬剤を用いて治

療した場合には、著るしく再発率が低い、これを除けば、他の薬剤では特に目立った特徴は認められていない。

3. 小括

基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症54例について、治療により細菌尿が陰性化した後、化学療法剤の投与を行わずに再発の有無を検討したところ、1週間以内に28%、2週間以内に47%、3週までに64%の再発が認められた。

この場合、再燃と思われるものが34%、再感染と思われるものが66%で、再発例の2/3までが再感染によるものと考えられた。また感染の部位別には、下部尿路ほど再

Table 5 Frequency of recurrence in relation to the site of infection

Disease	No. of Pts.	Recurrence			
		Within 7 days		Within 14 days	
		No.	%	No.	%
Pyelonephritis	16	3	18.8	6	39.9
Cystitis	27	9	36.0	12	50.8
Post prostatectomic urinary tract infections	11	3	30.0	5	53.3

Table 6 Influence of indwelling catheter on the recurrence

Catheter	No. of Pts.	Recurrence					
		Within 7 days		Within 14 days		Within 21 days	
		No.	%	No.	%	No.	%
Catheter indwelled	15	4	28.6	7	53.4	8	63.1
Catheter not indwelled	39	11	29.7	16	46.4	20	67.8

Table 7 Chemotherapeutics used for treatment and its relation to the frequency of recurrence

Chemotherapeutics	No. of Pts.	Recurrence			
		Within 7 days		Within 14 days	
		No.	%	No.	%
Penicillins	27	9	34.6	15	61.6
Cephalosporins	13	1	8.0	1	8.0
Aminoglycosides	7	2	30.8	3	48.1
Other drugs	7	3	50.0	4	75.5
Total	54	15	28.3	23	47.1

発率の高くなる傾向が認められたが、再発例中再燃と思われる症例の含まれる頻度も下部尿路ほど高かった。

さらに再発までの期間は、再燃と思われるものでは平

均8.9日であるが、再感染と考えられる症例では19.3日と長く、再燃は一般に治療中止後の早い時期におこる傾向があると考えられた。

このように、慢性尿路感染症はきわめて再発傾向の強い疾患であり、治療によりいったん細菌尿が陰性化してもすぐに化学療法剤の投与を中止するのではなく、ひきつづいて何らかの再発予防措置を講ずる必要があると考えられる。

この場合、再発は再感染によるものが多いことから、再発予防に用いる薬剤としてはスペクトラムの広いものがよいと考え、最近開発された経口カルベニシリン、I-CBPCを用いて再発を抑制する試みを次に行った。

〔Ⅲ〕 慢性尿路感染症に対する I-CBPC の再発抑制効果

1. 対象および検討方法

対象とした症例は、治験参加 5 機関の外来通院または入院中の慢性尿路感染症症例 48 例であるが、その内訳は

Table 8 Patients studied

Site of infection	No. of Pts.
Chronic pyelonephritis	12
Chronic cystitis	25
Post prostatectomic urinary tract infection	11
Total	48

Fig. 4 Age distribution

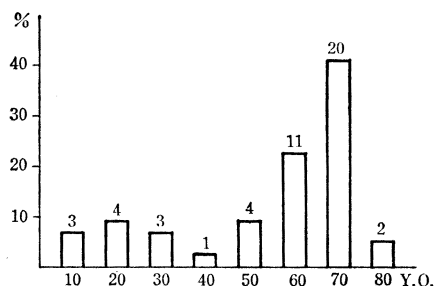


Table 9 Underlying disease

Disease	No.
Benign prostatic hypertrophy	21
Neurogenic bladder	11
Vesical tumor	8
Hydronephrosis	5
Urinary stones	4
Urethral rupture	1
Total	50

Table 10 Indwelling catheter

Catheter	No. of Pts.
Catheter indwelled	Nephrostomy
	Ureterostomy
	Cystostomy
	Urethral indwelling catheter
	Subtotal
Catheter not indwelled	
Total	

Table 8 に示したように慢性腎盂腎炎12例, 慢性膀胱炎25例, 前立腺肥大症術後尿路感染症11例である。

その年齢は最低13才, 最高83才, 平均59.4才で, 年齢分布は Fig. 4 に示すように70才台が最も多くなっている。また性別では男子34例, 女子14例で, いずれも Table 9 に示したような基礎疾患を合併した複雑性尿路感染症であり, 約半数の23例が留置カテーテル中の患者であるが, カテーテルの留置部位は Table 10 に示したとおりである。

投薬のスケジュールは, まず任意の薬剤を任意の期間用いて尿中細菌の陰性化をはかり, ひきつづき再発抑制の目的で I-CBPC 1日1gまたは2gをいずれも分4で10~14日間投与することとした。この場合, 前者を治療期間, 後者を再発抑制療法期間, 治療期間に用いた薬剤を治療薬剤と呼ぶこととしたが, 治療期間は3~15日間, 平均7.1日であった。

検査としては検尿と尿培養とを治療前, 治療後(再発抑制療法前)および再発抑制療法後に行ったが, 出来る限りの症例において再発抑制療法期間の中間でも行った。また試験期間中に分離された細菌は, 岐阜大学泌尿器科において, 日本化学療法学会標準法により CBPC の MIC を測定した。

なお, 治療前陽性であった尿培養が, 治療により治療期間中に陰性化した場合は, 頭初の目的どおり I-CBPC の再発抑制効果を検討したことになり, この場合いったん陰性となった尿培養が, 再発抑制療法期間中に再び陽性となった場合には, 菌数に関係なくこれを再発と見做した。また治療前から尿培養が陰性であった症例では, 感染予防効果を検討したことになり, さらに治療期間中に尿培養が陰性化しなかった症例では I-CBPC の治療効果を検討したことになるが, この場合も細菌学的効果

だけを指標として効果を判定した。

2. 成績

まず, 治療期間中に用いられた薬剤の種類とその効果とをTable 11に示す。薬剤の種類としては aminoglycoside 系薬剤, cephalosporin 系薬剤などが多く用いられているが, その効果は, その他の薬剤群を除けばほぼ同様であり, 全体としては70.3%と, かなりよい治療効果を挙げている。

尿中細菌陽性率の変化を見ると, Fig. 5 に示すとおり治療前の80%から治療後30%に低下し, その後, I-CBPC の治療効果によってさらに20%にまで低下しているが, 再発抑制療法終了時には再び40%に上昇し, 再発例のあることを示している。

Fig. 5 Percentage of positive urine culture

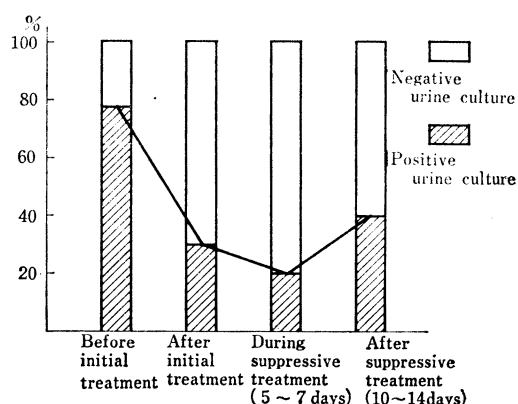


Table 11 Drugs used for initial treatment and its clinical effect

Kind of drugs	Successful	Failed	Total
Penicillins (ABPC, CBPC)	4	1	5
Cephalosporins (CER, CET, CEX, CT-26)	7	3	10
Aminoglycosides (GM, TOB)	10	2	12
Polypeptides (CL)	3	1	4
Other drugs (TC, DOTC, NA, NF, FOM)	2	4	6
Total	26	11	37

Table 12 Effect of suppressive treatment

Groups	5~7 days			10~14 days		
	No. of Pts.	Successful		No. of Pts.	Successful	
		No.	%		No.	%
Suppressive effect	20	16	80	26	15	58
Prophylactic effect	4	4	100	8	7	88
Curative effect	5	3	60	14	8	57
Total	29	23	79	48	30	63

Table 13 Relation between daily dose and the effect of suppressive treatment

Daily dose	5~7 days			10~14 days		
	No. of Pts.	Successful		No. of Pts.	Successful	
		No.	%		No.	%
2 g	10	9	90	12	9	75
1 g	10	7	70	14	6	43
Total	20	16	80	26	15	58

さて再発抑制療法の効果であるが、これを再発抑制効果、感染予防効果、治療効果の3群に分けて検討した成績をTable 12に示す。まず再発抑制効果は、5~7日間では80%に効果が認められているが、10~24日間になると58%に低下している。また感染予防効果も、100%から88%に、治療効果は60%から57%にと、いずれも再発抑制療法の期間が長くなると、有効率が低下する傾向が認められている。全体としては、5~7日目に検討を行った29例では23例、79%に有効、10~14日目では、48例中30例、63%に有効の成績であった。

再発抑制効果検討群の26例について、その効果とI-C BPCの投与量との関係を見ると、Table 13に示すように5~7日間の成績では2 g投与群の90%に対し1 g投与群では70%、また10~14日間の成績では2 g投与群の75%に対し1 g投与群が43%といずれも2 g投与群のほうがすぐれた再発抑制効果を示している。

次に再発抑制効果検討群と感染予防効果検討群の両群について、感染の部位と効果との関係を見ると、Table 14のように感染予防効果検討群では、はっきりした関係は見られないが、再発抑制効果検討群では、腎盂腎炎75

Fig. 6 Organisms isolated from urine

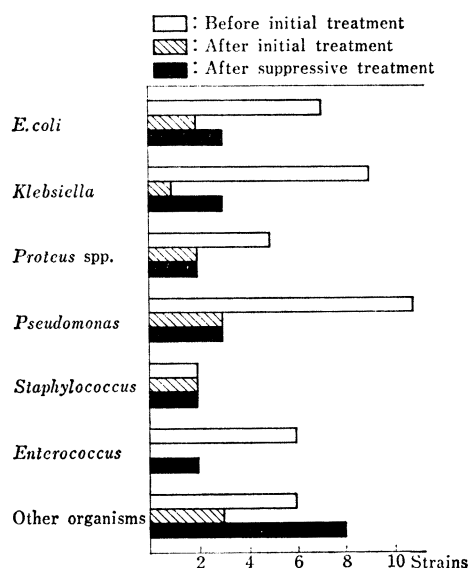


Table 14 Suppressive effect in relation to site of infection (10~14 days)

Group	Disease	No. of Pts.	Successful	
			No.	%
Suppressive effect	Pyelonephritis	4	3	75
	Cystitis	14	8	57
	Post prostatectomic urinary tract infection	8	4	50
Prophylactic effect	Pyelonephritis	5	4	80
	Cystitis	2	2	100
	Post prostatectomic urinary tract infection	1	1	100
Total	Pyelonephritis	9	7	78
	Cystitis	16	10	63
	Post prostatectomic urinary tract infection	9	5	56

Table 15 Influence of indwelling catheter on the suppressive treatment (10~14 days)

Groups	Indwelling catheter	No. of Pts.	Successful	
			No.	%
Suppressive effect	Catheter (+)	10	6	60
	Catheter (—)	16	9	56
Prophylactic effect	Catheter (+)	4	3	75
	Catheter (—)	4	4	100
Total	Catheter (+)	14	9	64
	Catheter (—)	20	13	65

%, 膀胱炎57%, 前立腺肥大症術後尿路感染症50%と下部尿路に至るほど抑制効果は低くなっている。すなわち、下部尿路に至るほど再発抑制療法を行っても再発する率が高いということが出来る。

また同じ両群についてカテーテルの有無と効果との関係を検討したが、両群の合計についてみると Table 15 のとおり、カテーテルあり64%, カテーテルなし65%とほぼ同様の有効率を示しており、今回の検討では、カテーテルの存在は再発抑制療法の効果に影響しないように

思われた。

尿中から分離された細菌の種類は、Fig. 6 に示したように、治療前では *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterococcus*, *Proteus* spp. などが主なものであるが、これらの細菌は治療により一様に減少している。再発抑制療法終了時に分離された細菌には、いったん陰性化した後再発してきたものと、治療前から存続したものとがあり、またこの図では分離された菌株の実数で示しているためはっきりしないが、分離頻度として見た場合、*En-*

Table 16 Relapsed cases (10~14 days)

No.	Drugs	Before initial treatment		After suppressive treatment	
		Organism	MIC (CBPC)	Organism	MIC (CBPC)
1	CEX	<i>Klebsiella</i>	>100	<i>Klebsiella</i>	>100
2	TC	<i>Klebsiella</i>	>100	<i>Klebsiella</i>	>100
3	ABPC	<i>Candida</i>	>100	<i>Candida</i>	>100
4	FOM	(<i>Enterococcus</i> <i>E. coli</i>)	12.5 6.3	<i>Enterococcus</i>	50

Fig. 7 Distribution of MIC (CBPC)

MIC	≤0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100
Before initial treatment	○		○	○	○		○		○
After initial treatment	○		○	○	○		○		○
After suppressive treatment *	○						○		○
Within 10 days after suppressive treatment *			○	●		○		○	○

* { ○ Reinfection ● Relapse
 □ Persistence ■ Cross infection

terobacter, *Candida*, yeast like organism などの頻度が高くなっている点と、*Pseudomonas* および *Proteus* spp. による再発が1例も認められなかった点とが特徴的である。

再発抑制効果検討群で再発をきたした症例について、再発時の菌種と治療前の菌種とを比較してみると、治療前と異なる菌種が分離されたもの（再感染）が67%を占めている。これに対し、治療前と同じ菌種が分離されたものは、Table 16 に示した4例で、33%に過ぎないが、これらの症例は、菌株の各種薬剤に対する感受性パターンが一致していることから、おそらく再燃例であろうと考えられる。

分離菌の MIC (CBPC) は、Fig. 7 に示したが治療前および治療後はともに幅広い MIC 分布を示しているのに対し、再発抑制療法直後の分離菌では、1株を除いて他はすべて50 µg/ml 以上となっている。しかし、再発抑制療法終了後、化学療法剤の投与を行わずに10日間経

過を観察した症例から分離された細菌では、再び MIC の低い菌株も認められるようになっている。このことから、I-CBPC による再発抑制療法は、CBPC 感性菌による再発を抑制したものと考えられる。

再発抑制効果検討群と感染予防効果検討群について、治療薬剤の種類と再発抑制療法の効果との関係を検討すると、Table 17 に示したように、polypeptide 系薬剤で治療した症例における10~14日までの I-CBPC の再発抑制効果は100%と最も高く、ついで aminoglycoside 系薬剤では77%、cephalosporin 系薬剤で67%であるが、その他の薬剤群では50%とかなり低下し、penicillin 系薬剤では最も低く、わずか20%しか再発を抑制していない。

このように治療薬剤の種類によって再発抑制効果が異なる原因を、個々の症例について治療前の MIC (CBPC) の点から検討してみたが、Fig. 8 のとおり MIC の分布には差が認められず、ただ再燃例がすべて penicillin, ce-

Fig. 8 MIC (CBPC) distribution of infecting organisms isolated before initial treatment in the cases of recurrence

Drugs \ MIC	≤0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100	Percentage of recurrence
Aminoglycosides				○		○			○	19%
Polypeptides				○		○		○	○	
Penicillins				○	○				●	50%
Cephalosporins				○	○	○	○		●	
Other chemotherapeutics	○		○	●	●	○	○	○	●	

● : Relapses (5 strains from 4 cases)

Table 17 Relation between chemotherapeutics used for initial treatment and the effect of suppressive treatment

Chemotherapeutics	No. of Pts.	Successful	
		No.	%
Penicillins	5	1	20
Cephalosporins	9	6	67
Aminoglycosides	13	10	77
Polypeptides	3	3	100
Other drugs	4	2	50
Total	34	22	65

phalosproin, その他の薬剤群の薬剤を治療薬剤として用いた群に含まれていることが判明した。

なお再発抑制療法終了時に尿培養が陰性で、その後化学療法剤の投与を行わずに10日目まで経過を観察し得た10例について、再発抑制療法終了後の再発を検討すると10日以内に尿培養が陽性となったもの6例、尿培養が陰性のままのもの4例で再発率は60%であった。

副作用としては I-CBPC 投与前後に GOT, GPT を測定した9例中1例に GOT : 21→154, GPT : 12→112 と上昇を認めたが、この症例は honvan を併用投与中の症例であるため、この上昇が I-CBPC によるものか否

Fig. 9 Influence on the liver function

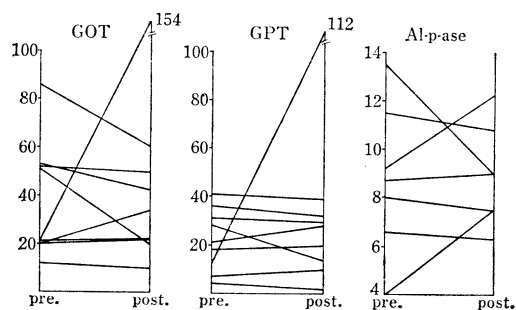
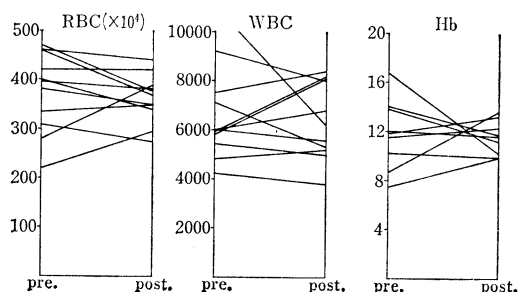


Fig. 10 Influence on the hematological findings



かは判断出来なかった。I-CBPC の投与終了と同時に honvan の投与も中止したところ10日後にはGOT : 25, GPT : 24に下降していた。

Al-Pase は7例について測定したが有意の変化を示したものは認められなかった (Fig. 9)。

また赤血球数11例, 白血球数11例, ヘモグロビン量9例について測定した成績でも異常所見は認められなかった (Fig. 10)。

更に BUN 7例, クレアチニン 4例についての成績でも異常は認められなかった (Fig. 11)。

なお, 胃腸障害, 発疹等の自覚的な副作用も1例も認められなかった。

I-CBPC 1回 500 mg, 1日4回連続投与中の尿中濃度を *P. aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌としてカップ法により, 濃度が最も低くと思われる服用直前の時点

で5例について13回測定した成績では, 症例によってかなり測定値が異なるが, 40~140 $\mu\text{g/ml}$, 平均 93 $\mu\text{g/ml}$ であった。

また biophotometer を用いての試験管内実験では, Fig. 12 に示すように CBPC は, *E. coli* NIHJ JC-2 株に対して $1/2$ MIC 濃度で約9時間, 増殖抑制的に作用している。

3. 小括

慢性尿路感染症48例を対象に, I-CBPC による再発抑制療法の効果を検討した結果, 10~14日間の成績で再発抑制効果は58%, 感染予防効果は88%, 治療効果は57%に認められ, この成績は5~7日間の成績よりもやや低い傾向を示していた。

投与量別にみた再発抑制効果は, 5~7日, 10~14日ともに1g投与群より2g投与群のほうがすぐれており, また感染の部位別には下部尿路に至るほど再発抑制効果の低下する傾向が認められた。

再発抑制療法を行ったにもかかわらず再発をきたした場合, その67%までが再感染であり, 残る33%が再燃と考えられる症例であった。この場合, 再発はいずれもCBPC に対する MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株による再発であり, また *Pseudomonas*, *Proteus* spp. による再発は1例も認められなかった。

治療薬剤との関係では, polypeptide, aminoglycoside 投与群では I-CBPC の再発抑制効果が良好であったが, これに比し penicillin, cephalosporin およびその他の薬剤投与群では再発抑制効果が劣る傾向が認められた。

また再発抑制療法終了後10日以内の再発率は60%であった。

Fig. 11 Influence on the renal function

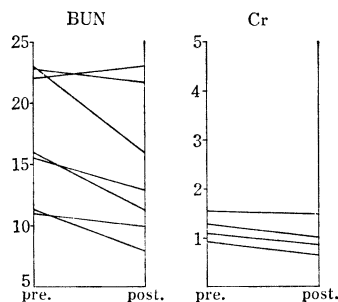
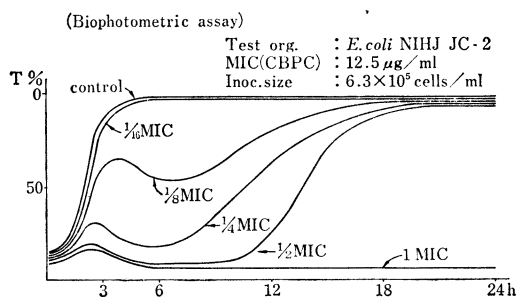


Fig. 12 Growth rate of *E. coli* in the medium containing CBPC in low concentration



〔Ⅳ〕 考 按

一般に尿路感染症は再発傾向が強く, 再発を如何に抑制するかは尿路感染症の治療上重要な課題である。

われわれは過去に急性尿路感染症の再発に関する検討を行い報告した¹⁾。この時の成績では, 通常の治療を行った急性腎盂腎炎42例中, 16ヵ月までに14例が再発し, 累計再発率は50.8%であったが以後21ヵ月までに再発例は見られていない。また急性膀胱炎の初発例69例でも, 10ヵ月以内に21例が再発し, 累計再発率は42.1%であったが, 以後21ヵ月まで再発例は認められない。

これに対し sulfa 剤の長期投与を行うと, 急性腎盂腎炎の再発率は18.6%に低下し, 急性膀胱炎初発例の再発は全くなくなることを報告し, 急性尿路感染症の再発に対する長期投与の意義を強調した。

尿路感染症の再発に関係する因子として、基礎疾患の存在の重要性については今更論をまたないが、この点に関して FORBES 等³⁾ は、小児の尿路感染症の初発例90例を対象とした検討で、レ線的に異常を認めた症例での再発は、しからざるものの約6倍の頻度であり、再発例の64%が再感染であったと述べている。また LAPIDES 等⁴⁾ は、112例の女性の再発性尿路感染症患者中、過度の排尿自製の習慣を持つ婦人が70例もあり、頻回の排尿と化学療法とにより、よく再発を防止出来たことから、このような排尿の習慣の重要性を強調しており、また WILLIAMS 等⁵⁾ は、小児の再発性尿路感染症の多くは、腎生検により腎盂腎炎の組織学的所見が証明出来ると報告している。

このように基礎疾患の存在は尿路感染症の再発因子としてきわめて重要な意味をもつものであるが、慢性尿路感染症では大部分が基礎疾患を合併しており⁶⁾、したがってその再発率もまた高く、再発の抑制にも困難が予想された。以下、今回のわれわれの成績を中心に、慢性尿路感染症の再発について考察をすすめる。

1. 慢性尿路感染症に対する再発抑制療法の意義と再発抑制療法剤としての条件

慢性尿路感染症は基礎疾患の存在のため一般に難治性であり、仮に治療によって、いったん尿中細菌が陰性化することが出来ても、放置すれば容易に再発をきたし、基礎疾患に対する治療を行わずに化学療法だけで慢性尿路感染症を完治せしめることはほとんど不可能と云ってよい。

しかし、基礎疾患に対して経尿道的または手術的治療を行う場合、尿が無菌状態であるか否かは予後にも大きく影響し、また手術後も出来る限り長く尿の無菌状態を続けることは、手術予後をよくし、合併症を防ぎ、かつ腎機能を保持する上で非常に大切なことである。

したがって、慢性尿路感染症の再発を予防することは泌尿器科医にとってはもちろん、尿路感染症の治療を行うすべての医師にとってもきわめて重要な課題であるということが出来よう。

そこでわれわれは、まず慢性尿路感染症の再発の実態を検討した訳であるが、予想どおり、いったん尿中細菌が陰性化しても、その後の化学療法を行わなければ再発は必発と云ってもよく、1週間以内に28%、2週以内に47%、3週以内に64%の累計再発率であった。

この場合、再発の時期としては治療中止後の早い時期に再発するものが多く、また再発の主体は再燃ではなく、再感染と考えられるものが67%を占めていた。

したがって、このような再発を防止するためには、治

療により尿中細菌が陰性化した直後から再発抑制療法を開始する必要があること、これに用いる薬剤としてはスペクトラムの広いものが適当であることなどが考えられる。

しかしこの他にも再発抑制療法に用いる薬剤としては、経口投与が可能なこと、尿中濃度が高くまたその持続が長いこと、耐性化のないこと、副作用のすくないこと、などの条件を備えていることが望ましいと考えられる。

再発性尿路感染症に対して再発抑制療法を行う場合に再燃と再感染とを区別することは治療上重要なことであるが、この点に関して、KUNIN⁷⁾ は6~18才の学童の再発性尿路感染症74例に対し2週間の治療を行った後、2年間に27例、53回の再発を認めたが、その83%までが再感染であり、治療薬として sulfa 剤を用いた場合は再燃の頻度が高くなると報告しており、同時に再燃と再感染とを区別する上での *E. coli* の血清型別的重要性を指摘している。また PRYLES 等⁸⁾ は小児の急性および再発性尿路感染症では85%までが再感染であったと述べており、McGEACHIE⁹⁾ も108例の再発例中84%が再感染であったと報告している。さらに BERGSTRÖM 等¹⁰⁾ も再感染が70%を占めると述べ、いずれもわれわれの成績と同様に、再発の主体が再感染であることを主張している。

これに反し、[McGABE 等¹¹⁾ は252例の慢性腎盂腎炎に対し5~14日間の治療を行い、その後最低6ヵ月間経過を観察しているが、治療により尿中細菌が陰性化した202例中、66例(32.7%)が再燃、55例(27.2%)が再感染、81例(40.1%)が完治したと報告しているが、完治した81例は全体の32%に相当している。この報告では再燃は再発例中の54.5%を占めていることになり、諸家の報告とはやや異っているが、再燃のほうが多い時期におこり、再感染は1ヵ月以内では18%に過ぎなかったとも述べており、再燃のほうが多い時期におこりやすいという点では、われわれの成績と同じ傾向を示している。また TURCK 等¹²⁾ は48例の慢性細菌尿を ampicillin で7~14日間治療した結果、治癒12例、不変7例、再燃17例、再感染12例であったと報告しているが、この場合、再発例中再燃は58.6%、再感染が41.4%となり、やはり再燃のほうが多いという点で他の報告と幾分異っている。しかし、この17例の再燃例に対し、さらに6週間の治療を行ったところ、10例に尿中細菌の陰性化が認められたことから、再燃例は長期投与により治癒し得ると考えており、これに対し、再感染例は長期投与を行っても効果が得られないことから、再燃と再感染とは充分鑑別する必要があると述べている。

一方、感染部位と再燃、再感染との関係について、

CATTELL 等¹³⁾は、再燃は上部尿路に多く、再感染は下部尿路感染症に多いと述べ、また結石および腎自体に傷害がある場合は再燃が多く、腎自体に傷害はなく、尿路の拡張だけでは再感染が多いと報告しているが、われわれの成績では再発率、再燃率ともに下部尿路のほうが高い傾向を示しており、CATTELL 等¹³⁾の成績とは異っている。

さて、このような再発を予防するために、一般には長期化学療法が行われており、これに用いる薬剤としては sulfa 剤、nitrofuran 系薬剤、mandelamine などが単独または併用して使われていることが多いが、その効果に関して、再燃は予防し得るが、再感染は予防し得ないとするものが多く、たとえば、LAMPE¹⁴⁾は、sulfa 剤または nitrofurantoin を mandelamine と併用して1~2年間投与することにより再燃率を減少せしめ得たと報告し、これらの薬剤は毒性が低く、また耐性化がないことから再発防止のための長期投与に適していると述べている。また TURCK 等¹²⁾も、慢性細菌尿患者の再燃は長期化学療法により防止出来るが、再感染は防止出来ないと報告している。これに対し CATTELL 等¹³⁾は、大量または長期投与によっても再燃を予防出来なかったと報告しているが、われわれの成績では、再発抑制療法を行った場合と、行わなかった場合とで、再発例中の再燃例が占める頻度には相違がないことから、特に再燃だけをよく抑制したとは考えられず、再燃、再感染ともほぼ同じ程度に抑制したものと思われる。

長期化学療法の再発抑制効果について、再燃と再感染とを区別はしていないが、KAYE 等¹⁵⁾は、小児の慢性尿路感染症に対して6ヵ月間の長期化学療法を行い好成績をおさめ長期投与の意義ありと報告している。この場合、彼等は、投与薬剤を次々に変更しており、また長期投与の前に必要な症例では出来るだけ手術をすませておくことが大切であると述べている。また HOLLAND 等¹⁶⁾も長期投与の価値を認めており、さらに BENGTSOON 等¹⁷⁾は、非閉塞性慢性腎盂腎炎において、腎乳頭壊死をとまわらない症例では、長期化学療法により予後が良好となると報告している。本邦では、百瀬等¹⁸⁾は慢性単純性尿路感染症に対して長期化学療法を行い、60.6%の治癒率を得たと報告しているが、この場合単独投与よりも併用投与のほうが成績が良く、特に nitrofurantoin と sulfa 剤、またはこれにさらに mandelamine を加えた場合の効果がすぐれていると述べている。

これに対し McC MURDOCH 等¹⁹⁾は、女性の無症候性細菌尿に対して cycloserine および ampicillin の短期投与と長期投与を行い、長期投与を行っても治癒率はそ

れ程よくならないと報告している。

このように、再発抑制療法に対する考え方は、現在必ずしも見解が一致しているとは云えないが、一般的には再発抑制療法に限界はあるが、それなりの意義があることを認めているものが多いように思われる。

2. 再発抑制療法剤としての I-CBPC の評価

I-CBPC を用いた再発抑制療法によって、5~7日目までに80%、10~14日目までに58%の再発抑制効果が得られたが、とくに1日2g投与群では、5~7日目までに90%、10~14日目までに75%の再発抑制効果が認められている。

これを再発抑制療法を行わなかった場合の成績と比較してみると、症例構成が全く同一とは言えないので一概には判断出来ないが、再発抑制療法を行わなかった場合の再発率が1週間以内に28%、2週間以内に47%であるのに対し、再発抑制療法を行った場合には、それぞれ20%、40%であり、とくに I-CBPC の投与量が2gの症例について見ると、それぞれ10%、25%であることから、すくなくとも2g投与群においては、かなりの再発抑制効果があったと言い得よう。

またこの他にも、感染予防効果、治療効果も認められていることから、I-CBPC による再発抑制療法には、相当の意義があったと考えられる。

しかも再発抑制療法を行わなかった場合、*Pseudomonas* および *Proteus* spp. による再発が、再発例中の22%を占めているのに対し、I-CBPC による再発抑制療法を行った場合には、*Pseudomonas* および *Proteus* spp. による再発が1例も認められなかった点は注目に値する所見と言えよう。

ただし、この所見はこれらの菌種による再発を I-CBPC が特異的に抑制したと云うことではなく、これらの菌の CBPC 感受性に特異的な現象と考えられる。

MIC の点から言えば、I-CBPC は CBPC の MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下の細菌による再発をよく抑制しており、このことは逆に、MIC の高い細菌による再発は抑制し得ないとも言えることが出来よう。

また再発抑制療法の期間が長くなると、その効果が低下する傾向が認められたが、再発の主体が CBPC 耐性菌による再感染であり、期間が長くなれば耐性菌による再感染の機会が増すであろうことを考えればむしろ当然でもあり、ここに再発抑制療法の限界があるとも言える訳である。

われわれの I-CBPC による再発抑制療法の成績を、他の薬剤を用いた場合のそれと文献的に比較することは対象が全く異り、また投与期間も異なるため困難であり、

また適当な処置とは言い難いので今回はさし控えたいが、従来再発抑制の目的で用いられて来た薬剤に決して劣るものではないと言えよう。

治療薬剤の種類によって再発抑制効果が異なる点については polypeptide, aminoglycoside 使用群と, penicillin, cephalosporin およびその他の薬剤使用群の両群間に MIC (CBPC) 分布では差がなく, 原因を MIC 分布に求めることは出来ない。ただ前者の薬剤群には再燃例が 1 例もなく, 後者の薬剤群にだけ再燃例が 4 例含まれており, このことが後者の薬剤群に再発が多かったことの 1 因と考えられる。しかし後者の薬剤群から再燃例を除外してもなお, その再発率は 36% とやや高いことから, これだけが原因とは言い切れない。

再発抑制療法を行わなかった場合の再発率は, cephalosporin 系薬剤では 8% と低いのに対し, aminoglycoside 系薬剤では 48% と高く, 再発抑制療法を行った場合とは逆の成績であることから, 治療薬剤自体の性質が原因であるとも考えられず, この原因はいまのところ不明であり, 今後検討の必要があると思われるが, 治療薬剤と再発抑制療法剤の組み合わせ方によって再発抑制効果が異ってくる可能性も否定出来ない。

感染部位によって再発率が異なる点については, 再発抑制療法施行の有無に関係なく, 同じ傾向が認められたがその理由も今回の成績だけでは明らかでなく, 感染経路との関係によるものか, または臓器そのものの性質によるものか, 今後興味ある研究課題といえよう。

投与量に関しては, 1 g 投与群と 2 g 投与群との間に明らかな差が認められ, 十分な再発抑制効果を得るためには, やはり 1 日 2 g の投与が必要と考えられる。

試験管内での CBPC は *E. coli* に対して $1/2$ MIC 濃度で約 9 時間, 増殖抑制的に働くが, 完全に殺菌するには 2 MIC 濃度以上を必要とし, 一方, I-CBPC 1 日 500 mg 1 日 4 回連続投与中の尿中濃度は, 最も低くなると思われる時点で平均 $93 \mu\text{g/ml}$ であることから, この投与量では MIC $50 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の細菌による再発は抑制出来ないことになり, このことは実際の臨床例から得られた成績とよく一致している。

しかし再発の主体が耐性菌による再感染であり, また再発症例から得られた細菌の MIC 分布を考えると, 仮に尿中濃度に dose response があったとしても, 増量によって得られる再発抑制効果の改善は僅かなものに過ぎないと考えられ, この意味からは, 再発抑制に用いる I-CBPC の 1 日投与量としては, 2 g が必要充分量であると言える。

3. 再発抑制療法の適応と限界

慢性尿路感染症に対する再発抑制療法には, 確かにそれなりの効果が認められるが, その効果は期間が長くなると次第に低下する傾向を示し, また長期投与による副作用, 耐性化などの問題もあり, いつまでも再発抑制療法を継続することは出来ない。しかし, 一方では再発抑制療法を中止すると, 10 日以内に 60% もの再発が認められることなどから, 結局薬剤だけによって長期間再発を抑制することは困難であり, 完全に再発を抑制するには基礎疾患の治療を含めて, 宿主側の条件を改善することが是非とも必要である。

したがって, 宿主側の条件を改善出来る可能性がある場合に, それまでの間, 再発抑制療法を行うことには充分意味があると思われるが, 化学療法剤だけで長期間再発を抑制しようとすることは無意味であり, 宿主側の条件を改善する努力なしに, 再発抑制の目的でいたずらに長期間化学療法を行うことは厳につつまねばならない。

〔V〕 結 論

慢性尿路感染症の再発に関して臨床的検討を行うとともに, 慢性尿路感染症に対する, I-CBPC の再発抑制効果を検討した結果, 次のような結論を得た。

(1) 慢性複雑性尿路感染症 54 例において, 再発抑制療法を行わない時, actuarial method による累計再発率は 1 週間以内 28%, 2 週間以内 47%, 3 週間以内 64% であった。

この場合再発の内訳は再燃が 34%, 再感染が 66% で, 再感染による再発が主体であった。

(2) 次に慢性複雑性尿路感染症 48 例を対象に, I-CBPC による再発抑制療法の効果を検討したが, 10~14 日の成績では再発抑制効果は 58%, 感染予防効果は 88%, 治療効果は 57% に認められ, この成績は 5~7 日間の成績よりもやや低い傾向を示していた。

(3) この場合も再感染によるものが 67% と主体を占め, いずれも CBPC に対する MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の菌株による再発であったが, *Pseudomonas* および *Proteus* spp. による再発は 1 例も認められなかった。

(4) 投与量との関係では, 1 g 投与群よりも 2 g 投与群のほうがすぐれた再発抑制効果を示し, また試験管内実験と尿中濃度の成績から 2 g 以上に増量しても再発抑制効果はあまりよくならないと考えられ, このことから, 再発抑制に用いる I-CBPC の 1 日投与量としては, 2 g が必要充分量であると思われた。

(5) 治療薬剤の種類による再発抑制効果の相違, およ

び感染部位と再発との関係などについては、今回の成績からは不明の点も多く、今後さらに検討の必要があると思われた。

(6) 宿主側の条件を改善出来る可能性がある症例に対して再発抑制療法を行うことには、大いに意味があるがその可能性のない症例に対して、長期間再発抑制療法だけを行うことには疑問があるように思われた。

(7) このような適応の範囲内で再発抑制療法を行う場合、I-CBPCは再発抑制療法剤としての条件をほぼ満足しており、慢性尿路感染症の再発抑制に用いた場合、有用な薬剤であると考えられた。

(本論文の要旨は、昭和49年6月、第22回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムにおいて発表した。)

参 考 文 献

- 1) 田原達雄, 河田幸道: 尿路感染症に対する抗菌剤の小量長期投与法の検討。第17回日本化学療法学会総会講演。大阪, 1969
- 2) BERKSON, J. & R.P. GAGE: Calculation of survival rates for cancer. Proc. of the Staff Meetings of the Mayo Clinic 25:270~286, 1950
- 3) FORBES, P.A. *et al.*: Initial urinary tract infections. J. Pediatrics 75:187~192, 1969
- 4) LAPIDES, J. *et al.*: Primary cause and treatment of recurrent urinary infection in women: Preliminary report. J. Urol. 100: 552~555, 1968
- 5) WILLIAMS, A.L. & R. FOWLER Jr.: Renal biopsy in recurrent urinary tract infection. Amer. J. Dis. Child. 105: 617~634, 1963
- 6) 西浦常雄, 河田幸道: 外来診療における尿路感染症。日本医事新報 2589: 25~29, 1973
- 7) KUNIN, C.M.: Microbial persistence *versus* reinfection in recurrent urinary tract infections. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1962: 21~25, 1963
- 8) PRYLES, C.V. & A. GLAGOVSKY: Serological characterization of *Escherichia coli*, study in acute and recurrent urinary tract infections in infants and children. Pediatrics 36: 219~224, 1965
- 9) McGEACHIE, J.: Recurrent infection of the urinary tract: Reinfection or recrudescence? Brit. Med. J. 1: 952~954, 1966
- 10) BERGSTRÖM, T. *et al.*: Studies of urinary tract infections in infancy and children. J. Pediatrics 71: 13~20, 1967
- 11) MCGABE, W.R. & G.G. JACKSON: Treatment of pyelonephritis. New Eng. J. Med. 272: 1039~1044, 1965
- 12) TURCK, M. *et al.*: Relapse and reinfection in chronic bacteraemia. New Eng. J. Med. 275:70~73, 1966
- 13) CATTELL, W. R. *et al.*: The localization of urinary tract infection and its relationship to relapse, reinfection and treatment. Urinary Tract Infection edited by W. BRUMFITT and A. W. ASSCHER, p. 206~214, Oxford Univ. Press, London, 1973.
- 14) LAMPE, W. T. II: Prolonged treatment of urinary tract infections: Changing concepts of therapy. J. Urol. 100:556~559, 1968
- 15) KAYE, D. *et al.*: Long term treatment of chronic urinary tract infection in children. Amer. J. Dis. Child. 116:166~174, 1968
- 16) HOLLAND, N.H. & C.D. WEST: Prevention of recurrent urinary tract infections in girls. Amer. J. Dis. Child. 105: 560~567, 1963
- 17) BENGTSOON, U. *et al.*: Long-term antimicrobial treatment of chronic pyelonephritis. Acta medica Scand. 181: 641~653, 1967
- 18) 百瀬俊郎, 熊沢浄一: 尿路感染症の臨床, p. 78~81. 金原出版 東京, 京都, 1965
- 19) McC MURDOCH, J. *et al.*: Treatment of recurrent urinary tract infection. Urinary Tract Infection edited by F.O'GRADY and W. BRAMFITT. Oxford Univ. Press, London, 1968

CLINICAL STUDIES ON THE RECURRENCE OF CHRONIC URINARY TRACT INFECTIONS

YUKIMICHI KAWADA, YOSHIHITO BAN, YOKO SHIOMI,

MANABU KURIYAMA, TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

MICHIO TAHARA

Department of Urology, Tokyo Municipal Toshima Hospital

TAKUZO ADACHI

Department of Urology, Ohme City General Hospital
and

RYUZO MIYAMURA

Department of Urology, Saitama Chuo Hospital of Social Health Insurance

In a clinical investigation related to recurrence of chronic urinary tract infections and the effect of I-CBPC in suppressing recurrent infection of the urinary tract, the following observations were made.

1. Using the actuarial method, the accumulated recurrence rates in 54 cases of chronic complicated infections of the urinary tract that received no suppressive treatment were 28 per cent in the 1st week, 47 per cent in the 2nd week and 64 per cent in the 3rd week.
The relapse consisted of recrudescence in 34 per cent and reinfection in 66 per cent, the majority showing repeated infection.
2. In 48 cases of chronic complicated infections of the urinary tract, I-CBPC was given to observe its effect in suppressing recurrence of urinary tract infection. No recurrence was observed after 10 to 14 days in 58 per cent of the cases, prophylactic effect was observed in 88 per cent of the cases, and an effective therapeutic rate of 57 per cent was obtained. These results, however, were generally lower than the results obtained after 5 to 7 days.
3. The majority or 67 per cent of the recurrences in this series of cases were due to reinfection by bacterial strains that showed MIC's of over 50 $\mu\text{g/ml}$ to I-CBPC. No recurrence due to infection by *Pseudomonas* or *Proteus* species was observed.
4. The inhibitory effect of I-CBPC was greater in the group that received 2 g/day than in those that were given 1g/day. On the basis of the results of *in vitro* experiments and urinary concentrations of I-CBPC, it appeared that no substantial increase in the inhibitory effect of the drug against recurrence could be expected. Thus, a daily dose of 2 g/day was considered sufficient as well as necessary for the treatment to suppress recurrent infection.
5. In regard to the relationship between chemotherapeutics used for initial treatment and the effect of suppressive treatment and the relationship between recurrence and the site of infection, no definitive conclusion was drawn from the results of this study and these points await further investigation.
6. Long-term suppressive treatment with this drug in those with whom some possibilities for improvement of condition remain might be of value but, otherwise, its use for an extended period is questionable.
7. For the suppressive treatment of urinary tract infections therefore, I-CBPC appears to be a satisfactory drug and merits use in properly selected cases.