

治癒経過と再発よりみた急性単純性膀胱炎の投薬期間についての考察

--- Nalidixic acid による検討 ---

坂 義人・西浦 常雄・徳山 宏基

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

磯 貝 和 俊・長谷川 義和

大垣市民病院泌尿器科

波 多 野 紘 一

岐阜市民病院泌尿器科

兼 松 稔

高山赤十字病院泌尿器科

土 井 達 朗

トヨタ病院泌尿器科

名 出 頼 男

藤田学國名古屋保健衛生大学泌尿器科学教室

堀内 英輔・山崎 義久・多田 茂

三重大学医学部泌尿器科学教室

坂田 孝雄・本多 靖明・伊藤 博夫・夏目 紘

名古屋第一赤十字病院泌尿器科

(昭和 56 年 7 月 9 日受付)

急性単純性膀胱炎の化学療法に対する反応経過と再発から、本疾患に対する適正投薬期間を求めることを目的として、急性単純性膀胱炎症例 81 例に nalidixic acid (NA) を 1 日 2g (分 4), 3 日間投与して臨床効果を検討し、さらにこの時点で著効と判定された症例について、さらに 4 日間の継続投与を行ない、治癒を確認したうえで、NA 1 日 1g (就寝前 1 回) 投与による再発抑制と抗菌剤無投与による再発観察を 1 週間行なって再発状況を観察した。これらの検討により以下の結論を得た。

- 1) NA 耐性菌は少なく、本剤 3 日投与による総合有効率は 89% と優れていた。
- 2) 細菌尿は 3 日間の投与で最大に近い反応が認められ、症状、膿尿の反応はこれより遅れてみられた。3 日後の時点で細菌が認められないのに膿尿が存続している症例が少なくなかった。
- 3) 7 日間治療後の再発は、3 日間で投与を打切った全国集計成績より有意に少ない。
- 4) 以上より、急性単純性膀胱炎の投与期間は 3 日以上が必要であり、また 7 日間の投薬で充分であると考えられた。
- 5) NA 1 日 1 回就寝前内服は再発抑制に有効と思われた。

急性単純性膀胱炎は日常頻繁に遭遇する極めて popular な疾患であるが、しかしその化学療法の方法という点に関してはまだ統一されたものがみられない。化学療法は、より早く反応し、より少ない維持療法の後に、より少ない再発率という成績が期待されるが、投薬期間

が短かすぎると原因菌は残存し、治療不十分による再燃が起る。それより多少長い投薬では、一旦原因菌は消失するが、炎症の存続のために初発時と同様な機転で再燃発生の可能性が強くなる。適正な投薬期間の場合には、炎症も治癒し、再発率は極めて低くこの場合の再発は

再感染と考えられる。再感染を頻発する症例は、潜在的機能的あるいは器質的な基疾患が存在するものと考えられ、複雑性尿路感染症として取り扱われねばならない。

そこで、われわれは臨床上、特に問題となる投薬期間について、化学療法による膀胱炎の反応の推移と再発という観点から検討を加えることにした。この検討は、nalidixic acid (NA) について行なわれたが、これは同時に、今回全国的規模で行なわれた「急性単純性膀胱炎に対する治療と再発に関する検討」¹⁾の一部ともなっている。しかし著者らの中部ブロックは、他のブロックのNA 3日間治療後の再発を検討するという方法と若干異なり、これと比較する意味も含めて、3日投薬後に十分な効果が認められた症例にさらに4日間(計7日間)の維持療法を行なって治癒を確認した症例についての再発を検討したものである。

本報ではこの中部ブロックの成績をまとめて報告し、これをもとにして、全国集計の成績を対比することによって、適正投与期間についての考察を行なった。

I. 検討方法

1. 対象

UTI薬効評価基準(第2版)^{1,2)}に規定された急性単純性膀胱炎の条件(下記)を満たす症例で、1979年6月から1979年11月までの6か月間にわれわれの病院を訪れた症例を対象とした。

- 1) 年齢・性: 16~70歳未満の女性
- 2) 症状: 自覚症状として排尿痛を有するもの
- 3) 膿尿: 投薬前膿尿 $\geq 10 \times 10^4$ /hpf
- 4) 菌数: 投薬前生菌数 $\geq 10^4$ /ml
- 5) 発症日: 発症よりの経過が2週間以内のもの

2. 検討方法

投薬方法の概略をFig. 1に示したが、NAを1回500

mg、1日4回(毎食後および就寝前)、3日間投与した後、症状・尿所見に改善が認められた、いわゆる著効あるいは有効と考えられた症例に、さらに4日間NAを投与した。初回の投薬は3日間を原則としたが、3日目が日曜日などの理由で初めに4日間投薬された症例は次回の投薬を3日間として、全体で7日間の投薬となるようにした。初回の3日間投薬で改善の認められなかった症例は他剤に変更した。

このようにNAを7日間投与した後、症状・尿所見のすべてが正常となり、著効と確認された症例について、再発の検討を行なった。再発の検討は施設を2群に分け、1群の施設の症例は再発抑制群として、NA 1gを就寝前に1日1回のみ7日間投与した。他の群の症例は再発観察群として少量の抗炎症剤(Mepirizole 1回、100mg)を同様に1日1回のみ7日間投与した。両投与群とも7日間の再発検討期間終了時に症状・尿所見の確認を行なった。

3. 臨床効果および再発の判定

臨床効果の判定は投薬3日(または4日)後および7日後に、UTI薬効評価基準(第2版)^{1,2)}に準じて行なった。

再発の判定は臨床効果判定後7日目に行なった。7日以内に再発したため受診した症例は当然検討に加えた。再発の判定は、以下の基準に従って、1)再発あり、2)再発なし、および3)再発疑、の3段階に判定した。

1) 再発あり

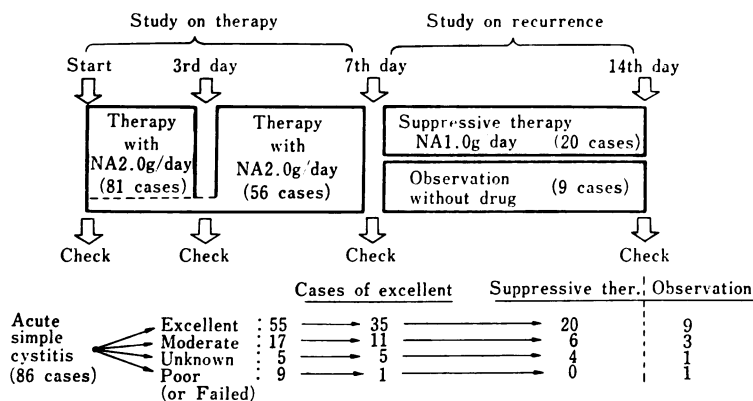
排尿痛: あり、膿尿: $\geq 10 \times 10^4$ /hpf
尿中細菌数: $\geq 10^4$ /ml の3条件を満たすもの。

2) 再発なし

排尿痛: なし、膿尿: $0 \sim 4 \times 10^4$ /hpf
尿中細菌数: 0×10^4 /ml の3条件を満たすもの。

3) 再発疑

Fig. 1 Schematic pattern of method on study



「再発あり」または「再発なし」の条件の中間にあるもの。

4. 細菌に関する検討

分離菌の菌数測定は各施設で行ない、菌種の同定、MIC 測定は、菌株をウリカルトで東京総合臨床検査センターへ輸送して一括して行なった。なお採尿法はすべてカテーテル導尿を行なった。

5. 除外・脱落規定

以下の規定に該当する症例は除外あるいは脱落として効果の判定は行なわないこととした。

- 1) 患者条件に合致しない症例
- 2) 効果判定に必要な検査で実施されていない項目のある症例
- 3) 検査実施日の規定に反する症例
- 4) 抗菌剤等の薬効に影響ありと認められる薬剤または処置を併用した症例
- 5) 効果判定委員会が脱落と認めた症例

II. 成績

1. 症例構成

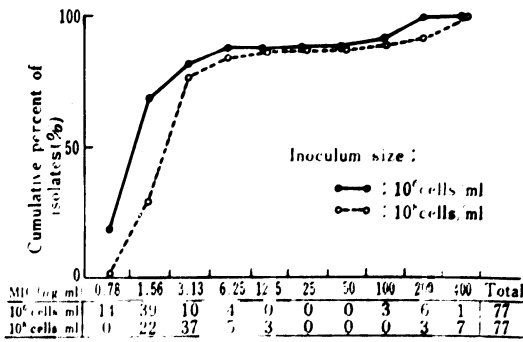
全投与症例数は 116 例であったが、このうち 30 例が除外あるいは脱落と判定され、臨床効果の検討が可能であった症例は 86 例であった。除外・脱落の理由は、再診しなかったものが 8 例 (26.7%)、初診時菌数が 10^4 コ/ml 未満のものが 7 例 (23.3%) と、この二者で半数を占め、他には検査日が規定に違反したもの、初診時の症状・膿尿が基準に達しないもの、あるいはこれらの記載のないものなどが少数例ずつ認められた。

86 例の年齢分布は Table 1 に示したように、全体でみると 20 歳台 (35%) が最も多く、30 歳台 (29%) がこれに次ぎ、両年代で全体の 64% を占めていた。

2. 分離菌の薬剤感受性分布

初診時分離菌株 77 株について NA の最小発育阻止濃度 (MIC) の測定が行なわれたが、その成績を Fig. 2 に示した。 10^8 cells/ml 接種の場合は MIC 分布のピーク

Fig. 2 Susceptibility of isolates to nalidixic acid



が 1.56 µg/ml にあり、 10^8 cells/ml の場合は 1 管高濃度側の 3.13 µg/ml に移行するが両接種菌量の場合ともほとんどの菌が、3.13 µg/ml 以下であった。100 µg/ml 以上の菌株も 10 株みられたが、このうちグラム陰性桿菌は *E. coli* 1 株のみで、これは MIC 200 (10^6 cells/ml) および 400 µg/ml (10^8 cells/ml) の耐性菌であった。他の株はすべてグラム陽性球菌で *S. epidermidis* が 7 株および *S. faecalis* が 2 株であった。

3. NA 3 日間投与による薬効

1) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準で規定されている投薬期間である 3 日間で薬効の判定が可能であった症例は 81 例で (Table 2)、著効と判定された症例は 55 例 (68%) であった。有効は 17 例で、著効と有効を合わせた総合有効率は 89% であった。細菌尿の陰性化は 67 例 (83%) で、菌交代が 5 例に認められた。症状も 67 例 (83%) が消失し、7 例が軽快、膿尿は正常化が 62 例 (77%) で、改善が 9 例であった。

2) 細菌学的効果

2 菌種による混合感染例が 4 例認められたため、全分離菌株数は 85 株であった (Table 3)。分離菌種は *E. coli*

Table 1 Number of patients and age distribution

Age (yrs)	Study on therapy		Study on recurrence		Whole patients (%)
	Three days therapy (%)	Seven days therapy (%)	Suppressive therapy (%)	Observation with out drug (%)	
20~29	29 (36)	18 (32)	9 (45)	2 (22)	30 (35)
30~39	22 (27)	16 (29)	3 (15)	3 (33)	25 (29)
40~49	8 (10)	6 (11)	1 (5)	1 (11)	9 (11)
50~59	15 (19)	11 (20)	6 (30)	1 (11)	15 (17)
60~69	7 (9)	5 (9)	1 (5)	2 (22)	7 (8)
Total	81 (100)	56 (100)	20 (100)	9 (100)	86 (100)

Table 2 Overall clinical efficacy of nalidixic acid in acute simple cystitis (500mg x 4/day, 3 days therapy)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	55	4	2	2	2	1			1	67 (83%)
	Decreased (Replaced)	4						1			5 (6%)
	Unchanged		1	1		1	1		1	4	9 (11%)
Efficacy on pain on urination		67 (83%)			7 (9%)			7 (9%)			Case total 81
Efficacy on pyuria		62 (77%)			9 (11%)			10 (12%)			
Excellent			55 (68%)				Overall effectiveness rate 72/81 (89%)				
Moderate			17 (21%)								
Poor (or Failed)			9 (11%)								

Table 3 Bacteriological study on three days therapy

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted	Strains appearing after therapy
<i>E. coli</i>	68 (80%)	66 (97%)	2	1 (9%)
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)		
<i>P. mirabilis</i>	3 (4%)	3 (4%)		
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	
<i>P. cepacia</i>				1 (9%)
G.N.R.	1	1 (100%)		
Subtotal	74 (87%)	71 (96%)	3	2 (18%)
<i>S.epidermidis</i>	8 (9%)	4 (50%)	4	1 (9%)
<i>S. faecalis</i>	3 (4%)	2 (67%)	1	
G.P.C.				7 (64%)
<i>Corynebacterium</i>				1 (9%)
Subtotal	11 (13%)	6 (55%)	5	9 (82%)
Total	85 (100%)	77 (91%)	8	11 (100%)

G.N.R. : Gram negative rod, G.P.C. : Gram positive coccus

が圧倒的に多く、全体の 80% を占め、次いで *S. epidermidis* が 9% に分離された。85 株中 77 株 (91%) が消失し、8 株が存続したが、存続株のうち 5 株がグラム陽性球菌 (GPC) で、グラム陰性桿菌 (GNR) に限ってみると 96% の消失率であった。投与後出現菌は大半 (82

%) がグラム陽性球菌で、これらのほとんどが 10^3 cells/ml 以下の菌数であった。

4. 投薬期間と各指標の推移

3 日後の薬効判定を行なった後、さらに 4 日間投薬されて 7 日後の判定も行なわれた症例は 51 例で、これら

Table 4 Comparison of the efficacies between 3 days and 7 days therapy (51 cases)
(Overall clinical efficacy)

Duration	Excellent	Moderate	Poor (or Failed)	Statistical test	
				Excellent	Exce.+Mod.
3 days	36 (71%)	12 (24%)	3	** (P=0.0097)	N.S. (P=1.0000)
7 days	47 (92%)	2 (4%)	2		

Exce. + Mod. : Excellent + Moderate

(Pain on urination)

Duration	Resolved	Improved	Persisted	Statistical test	
				Resolved	Res. + Imp.
3 days	44 (86%)	6 (12%)	1	N.S. (P=0.0955)	N.S. (P=1.0000)
7 days	49 (96%)	0 (0%)	2		

Res. + Imp. : Resolved + Improved

(Pyuria)

Duration	Cleared	Decreased	Unchanged	Statistical test	
				Cleared	Clea. + Dec.
3 days	39 (77%)	7 (14%)	5	** (P=0.0043)	N.S. (P=0.4364)
7 days	49 (96%)	0 (0%)	2		

Clea. + Dec. : Cleared + Decreased

(Bacteriuria)

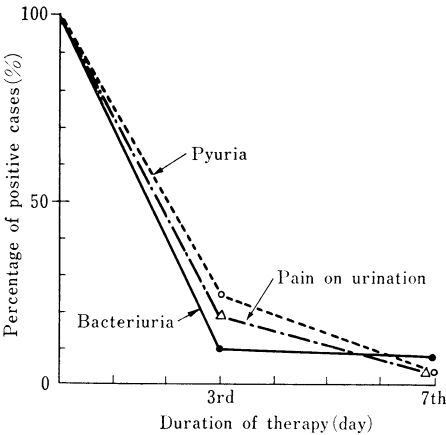
Duration	Eliminated	Decreased (Replaced)	Unchanged	Statistical test	
				Eliminated	Eli. + Dec.
3 days	46 (90%)	1 (2%)	4	N.S. (P=1.0000)	N.S. (P=0.3624)
7 days	47 (92%)	3 (6%)	1		

Eli. + Dec. : Eliminated + Decreased

について化学療法に対する反応の経過を、排尿痛、膿尿、細菌尿および総合臨床効果について比較した(Table 4)。このうち3日投与の成績と7日投与の成績に大差が生じ、有意差となったものは、総合臨床効果の著効率と膿尿の正常化率であった。総合臨床効果の著効率の有意差は主として膿尿の正常化率に影響されたもので、膿尿の正常化率は投薬4日〜7日の間に大きく変化することが判明した。その次には、排尿痛の消失率の変化も比較的大きい。しかし、細菌尿の陰性化率の変化はほとんどない。すなわち、投薬3日後の時点ですでに90%の陰性化率が得られており、7日後に陰性化に加わったのは1例のみである。細菌学的検討では3日投与後に存在した5株中、交代菌の1株(*P.cepacia*)は7日後には消失し、存続菌の4株のうち、3株はいずれも他の菌種に菌交代しており、7日後にも存続した1株は耐性の*E.coli*であった。すなわち細菌尿に関しては、陰性化するものはほとんどが、3日投与後に陰性化してい

た。
これらの推移をグラフ (Fig. 3) で示すと3者の関係が

Fig. 3 Time course of the finding (51 cases)



一層明瞭となる。3日後の時点では膿尿の改善程度が最も悪く、24%の症例に程度の差はあれ膿尿が認められているが、このほとんどがその後の投薬期間中に正常に復している。これに対し細菌尿は早期に陰性化するため、その後の改善程度は極めて少ないことが判明した。

5. 再発に関する検討

7日間の投薬終了時に著効と判定され、さらに再発の検討を行ないえた症例は44例であった (Fig. 1)。しかし、この中には3日後の判定が有効あるいは無効、さらに判定のできなかったものが含まれているので、これらの成績は参考として取り扱い、3日および7日後の判定がともに著効であった症例 (29症例) を主体にして以後の解析を行なった。

29症例中、NA 1日、1回、1g 投与によるいわゆる再発抑制療法の行なわれた症例は20例で、このうち19例 (95%) には再発が認められず、1例 (case A) に再発が疑われた。しかし再発例は1例も認められなかった (Table 5)。一方、抗菌剤の投与が行なわれなかった再発観察群は9例と少数例であったが、再発なしと判定されたものは7例 (78%) で、1例 (case B) に再発が疑われ、他の1例 (case C) には明らかに再発が認められた。両群の再発なし症例の頻度は各々 95%、78% と再発抑制群の方が高いが、しかし症例数が少ないことにもより推計学的には有意差が認められなかった。明らかに再発と判定された1例 (case C) は、投薬前と同じ菌種 (*E. coli*) が認められ、その MIC から再燃と推定され

Table 5 Study on recurrence after 7 days nalidixic acid therapy (NA : 2g day)
Comparison of recurrence between suppressive therapy (NA 1g once a day and observation without chemotherapeutics

Efficacy of therapy for		Method of study on recurrence	No. of cases	No recurrence	Intermediate group	Recurred	Statistical test	
3 days	7 days						No recurrence	Recurred
Excel. 29	→ Excel. 29	Suppressive therapy Observation without drug	20 9	19 (95%) 7 (78%)	1 (Case A) 1 (Case B)	0 1 (Case C)	N.S. (P=0.2200)	N.S. (P=0.3103)
Excel. : 29 Moder. : 9 Poor. : 1 Unknown: 5	→ Excel. 44	Suppressive therapy Observation without drug	30 14	29 (97%) 12 (86%)	1 (Case A) 1 (Case B)	0 1 (Case C)	N.S. (P=0.2336)	N.S. (P=0.3182)

Excel. : Excellent , Moder. : Moderate

Table 6 Recurred cases after 7 days therapy

Case	Item	Before therapy	Study on therapy		Study on recurrence
			3 rd day	7 th day	14 th day
Case A 30 y.	Pain on urination Pyuria Bacteriuria	+++ + <i>E. coli</i> (10 ⁶) [1.56]	— — —	— — —	(Suppressive therapy) — ± (5~9 cells, hpf) —
Case B 25 y.	Pain on urination Pyuria Bacteriuria	++ +++ <i>E. coli</i> (10 ⁵) [1.56]	— — —	— — —	(Observation) — <i>S. epidermidis</i> (10 ³) [not done]
Case C 28 y.	Pain on urination Pyuria Bacteriuria	+ ++ <i>E. coli</i> (10 ⁵) [1.56]	— — —	— — —	(Observation) + ++ <i>E. coli</i> (10 ⁵) [3.13]

(cells/ml) [MIC : 10⁶ cells/ml]

る。再発疑いと判定された2例(case A, B)は、ともに軽度の所見が認められたものである(Table 6)。

参考のために、再発の検討が行なわれた全症例(44例)、すなわち7日後著効症例についての成績をTable 5の下欄に表示したが、3日目判定有効(9例)、無効(1例)、不明(5例)の症例の中からの再発あるいは再発疑いは認められず、結果的には再発なし症例の頻度は抑制群97%、観察群86%となり、推計学的な有意差とはならなかった。

6. 副作用

今回の検討全体を通じて、本剤と関係ありと思われた副作用が7例に認められたが、そのほとんどは軽度の胃腸障害であった。このうち2例は投薬が中止されたが、1例はめまい、全身倦怠感が3日目に出現したもので、他の1例は胃部不快感であった。

III. 考 察

今回の検討は急性単純性膀胱炎に対する化学療法剤の適正投与法、特に投薬期間を探索する目的で、NAを用いて検討したものである。このためには化学療法剤の直接作用としての細菌尿を主とした早期の反応と、生体反応としての炎症の沈静化、すなわち正常の能力をそなえた粘膜への復帰といった、いわば晩期の反応を総合的に判断して求めなければならない。具体的には早期の反応は、UTI薬効評価基準による薬効の成績で、晩期の反応は治癒経過の観察と再発の有無を検討することにより、結果から逆に推論することとした。

1. nalidixic acidの薬効

尿路感染症に対して古くから用いられてきたNAは、今日でも広く用いられており、今回の検討における急性単純性膀胱炎に対する2g/日投与の薬効は、3日投与の総合有効率が89%、細菌学的効果では91%の消失率が得られ、これは本剤発売当時の成績³⁻⁶⁾や最近の新しい抗菌剤に比べてもほとんど劣らない成績である。本剤のこのような安定した成績は、この薬剤の特徴であるR因子の伝達による耐性菌ができにくいことによるものと思われる^{7,8)}、この意味においては今後も臨床に有用な薬剤と考えられる。

2. 化学療法に対する反応経過と適正投薬期間

NA 2g/日投与による反応の経過をみると、3日投薬終了の時点で、細菌尿はすでに最大に近いresponseが認められ、これ以後に投薬を行なっても、その後の改善はほとんど認められなかった(Fig. 3)。3日投薬後に残存した細菌はその後、菌交代するかあるいはそのまま存続するものがほとんどであった。一般に急性単純性膀胱炎の場合は、抗菌剤投与による細菌の反応がきわめて早く、時間単位で減少、消失していくことが知られてお

り⁹⁾、この点からも3日後には最大の反応に達しうることが充分予想される。このように細菌尿という観点からみる限り3日間以内の投薬でその目的が達せられると思われ、また膀胱から細菌が排除されれば、膀胱の炎症は生体の感染防禦能により自然に治癒していくものである。この意味でいわゆる一発療法(後述)が可能なのである。

しかし一方ではLandes¹⁰⁾が指摘しているように、感染後の膀胱粘膜は細菌消失後も易感染状態にあるという事実も認められる。そこで、炎症存在の一つの表現である膿尿について、その推移をみてみると、3日投薬終了の時点では、23%の症例にまだ膿尿が認められている(Fig. 3)。この時点で同時に細菌尿の認められた症例も10%にみられているので、これを差し引いても、少なくとも13%の症例は細菌がいなくても炎症が存在していたことになる。したがって仮にその時点で投薬を打ち切るとこれらの症例を再発の危険にさらすことになる。さらにこれ以外の細菌尿も膿尿もみられない症例であっても、本来の正常の粘膜に復帰し終えているものは少ないものと考えられる。

3. 再発からみた適正投薬期間

以上の再発発生危険度に関しては、3日間投薬で打ち切った症例の再発を観察することにより推察されるわけで、これを全国集計¹¹⁾の結果からみてみると、3日投薬後に著効と判定されて投薬を打ち切り、経過を観察した97例のうち、1週間後にも全く異常を認めなかったものは71%にすぎず、29%の症例には再発、あるいは再発疑いという何らかの異常が認められている(Table 7-A)。すなわち、1/3近い症例が1週間以内に異常が認められるということで、これを予防するために3日以上投薬が必要と思われる。

次にこの3日以上投薬期間は何日までかという問題となる。われわれの検討では、残りの4日間の投薬期間中に膿尿の正常化が得られなかったものは同時に細菌尿の存在した症例のみで、他の症例は全例正常化している。このことより、少なくともNAに関しては、通算7日間の投薬で充分と思われる。同様な意味で、全国集計の7日投薬後の再発率をみても28例中1例、再発疑を含めても2例(7%) (Table 7-B)と低く、この点からも通算7日間の投薬で治癒が得られるものと思われる(後述)。

これ以内の投薬期間、すなわち通算3日以上なら7日未満でも良い可能性があるが、今回の検討からはこの解答は得られない。

4. 再発について

われわれの再発の検討は、原則として、投薬3日後も

Table 7 Comparison of recurrence after 3 days therapy and 7 days therapy

[A] Comparison between our cases and country-wide studied cases

	Duration of therapy	No. of cases	No recurrence	Intermediate group	Recurred	Statistical test	
						No recurrence	Recurred
Suppressive therapy	3 days	70	60 (86%)	8	2	N.S.	N.S.
	7 days	20	19 (95%)	1	0	(P = 0.4443)	(P = 1.0000)
Observation	3 days	97	69 (71%)	24	4	N.S.	N.S.
	7 days	9	7 (78%)	1	1	(P = 1.0000)	(P = 0.3641)

[B] Comparison among country-wide studied cases

Suppressive therapy	3 days ^a	70	60 (86%)	8	2	a : b N.S. c : d * (P = 0.0221)	a : b N.S.
	7 days ^b	26	21 (81%)	5	0		c : d N.S.
Observation	3 days ^c	97	69 (71%)	24	4	a : c * (P = 0.0388) b : d N.S.	a : c N.S.
	7 days ^d	28	26 (93%)	1	1		b : d N.S.

7日後もともに著効と判定され、臨床で治癒と考えられた症例について行なったものであるが、このような方法により、治癒後の再発という、本来の再発を観察することができると考えられる。逆に、再発の検討からのこのような臨床上の治癒の判定が妥当であったか否かを検討することができる。

再発の判定基準に関しては、現在何らの統一見解はなく、また現時点ではどのような所見が臨床的な再発に発展するかという詳細なデータも認められないので、これについては今回は論じない。今後 UTI 研究会で検討する予定で現在検討要項が作成されている。

1) 再発抑制効果

今回の検討で、再発疑いの症例は各群に1例ずつ認められたが、明らかな再発例は再発抑制群には1例もみられず、再発観察群に1例認められた (Table 5)。この結果から再発抑制群の方が再発傾向が少ないようにも思われるが、推計学的には有意差は認められなかった。この関係を症例数の多い全国集計の結果でみてみると、3日投与例では再発抑制群と観察群の間に有意差 ($P < 0.05$) が認められているが、7日投与例では両者の間に有意差が認められていない (Table 7-B)。したがって、われわれの7日投与の検討で有意差がみられなかった原因として単に症例数が少ないためばかりでなく、7日間という投薬期間が充分であったことを意味するものと思われる。すなわち一度治癒した症例はその後の再発率が低いために、これに対しては再発抑制を行なっても単に観察のみを行なっても有意の差がみられないが、3日間治療の場合には治療が不完全で再燃による再発の可能性が残されているため、これに対する再発抑制療法は維持療法

の意味を持って治療効果を表わし、単に観察した場合に比べて有意に再発なしの症例が多くなったものと考えられる。

NA1gを1日1回就寝前に内服するという再発抑制療法が維持療法としての治療効果を示したということは、再発抑制に対しても充分以上の効力を有するということを示している。7日間の治療によって一度治癒した症例の再発率は先述のように低率であるが (Table 7)、それでも存在する。このような症例は潜在性の機能的あるいは器質的な基礎疾患に起因するものと思われ、いわゆる再発性膀胱炎の症例と考えられる。このような症例に対しては再発抑制療法の意義は強く、また有意差が得られなかったとはいえ Table 7 の成績はその効果を実証しているものと思われる。

2) 再発観察の期間

河田らは¹²⁾尿路感染症の再発について詳細な検討を行ない、急性単純性膀胱炎症例に対して各種の経口抗生剤を3日間投薬した場合には約15%の再発率であったが、治療が2週間に延長されると再発率が約3%に低下することより、再発率が投薬期間に影響されること、および治癒を期待するには3日投与では不十分であることを指摘している。今回の成績はこれを裏付けるものであるが、河田らの報告ではいわゆる適正投薬期間については明確ではなかった。この点が今回の検討により一層明らかになったものと思われる。必要以上の投薬を行なうことは耐性菌を誘導せしめ、その再発を助長する¹³⁾ばかりでなく、副作用、経済的な面からも慎まなければならない。

今回の再発検討期間は7日間と比較的短期間であり、

主として再燃の検討を行なったことになる。しかし今回の症例はいわゆる単純性の膀胱炎であり、さらに化学療法そのものの効果およびその直後に随伴する生体の反応をみているのであるから、それ程長期の観察は不要と思われる。薬剤中止後相当期間を経てから再感染する場合は、化学療法の失敗というよりもむしろ解剖学的あるいは機能的易感染状態が別にあることが原因と思われ、これは急性症に対する化学療法とは別個に扱うべき問題と考えられる。ROSEN¹⁴⁾は再感染は新規の感染であるから治療の失敗ではないと述べており、また河田¹²⁾は複雑性尿路感染症でも再燃例の 66.7% までが治療中止後 1 週間以内に発症し、88.3% までが 2 週間以内であると報告している点を考慮すると、急性単純性膀胱炎に対する化学療法の成否を判定するのであれば、1~2 週間程度の観察で目的は達せられると思われる。

5. 化学療法の方法

急性単純性膀胱炎に対する化学療法の方法に関する報告は数多くみられるが、これらは薬剤の種類や投与方法あるいは治癒の判定方法、特に指標を細菌尿のみに求めるか否かということと再発判定期間などの異なるものが多いので、これらから適正投薬期間をまとめることはなかなか困難である。欧米では一般に、7~14 日間の治療が行なわれているようであるが^{13,14,16)}、最近はより短期間の治療を勧める報告も多く、ROSEN¹⁴⁾は各種の一般的な薬剤 5 日間投与により 96.4% の治癒が得られたと述べ、また FAIR¹⁵⁾は trimethoprim-sulphamethoxazole (1 回 2 錠、1 日 2 回)、または penicillin-G (1 回 80 万単位、1 日 4 回) の 3 日間投与と 10 日投与を比較し、どちらも 96% の治癒が得られたこと、および 10~14 日の治療により耐性菌の selection が起るが、3 日投与では、selection が起らないことより 3 日投与を勧めている。CHARTON¹⁵⁾も amoxycillin 1 日 1.5g (分 3) の 3 日と 10 日投与の治癒率は各々 81%、85% と差がなく、3 日投与でよいと述べている。

一方 long acting drug の 1 回投与方法の報告も多く、FANG¹⁶⁾、BAILEY¹⁷⁾は amoxycillin 3g の 1 回投与により前者は 100%、後者は 74% の治癒を得ており、また SLADE¹⁸⁾は極めて long acting である sulfametopyrazine (2g、1 回投与の血中濃度はピークで 100 μ g/ml、1 週間後でも 30 μ g/ml) を用いているが、この 1 回 (2g) 投与の治癒率は 80.6% で、同時に行なった ampicillin 1 回 2g (分 4) 1 週間投与の治癒率 86.2% と大差のないことを報告している。この他 kanamycin 0.5g の 1 回投与でも 87% の治癒が得られる¹⁹⁾という報告などもあり、いずれも今までの投与方法をみなおして、より短期間の投与方法を勧めるものである。GREENWOOD

ら²⁰⁾は bladder model を用いた *in vitro* の検討で、この点を検討しており、長期間の投与は不必要であると述べ、さらに少量投与でも良い可能性を示唆している。

このように最近ではより短期間、より少量投与の方向へ進んでいるが、問題は早期の反応としての薬効よりも投薬終了後の再発率、特に再燃率で、この再燃率が納得しうるほどの低率であれば、投薬量の少ないほど投薬期間が短かいほど、投薬回数が少ないほど有利であることは言を俟たない。今後各種の化学療法剤とその各種投薬方法における再燃率の検討が必要と思われる。

(本研究に御協力をいただいた第一製薬株式会社に感謝いたします)。

文 献

- 1) 河田幸道、西浦常雄：尿路感染症における薬効評価法について、第 1 報、単純性尿路感染症における薬効評価基準。日泌尿会誌 70：317~326, 1979
- 2) UTI 研究会 (代表：大越正秋)：UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28：321~341, 1980
- 3) 西浦常雄、横山 繁、石神行雄：新化学療法剤 Nalidixic acid の治験。泌尿紀要 10：41~46, 1964
- 4) 大越正秋、生亀芳雄、高村正衛、藤村 伸：Nalidixic Acid (ウイントマイロン) による尿路感染症の治療。治療 46：953~958, 1964
- 5) 石神襄次、原 信二、吉田 泰：新化学療法剤 WIN-18,320 の尿路感染症における応用。臨床皮膚泌尿器科、18：1099~1102, 1964
- 6) 江本俊一、熊沢浄一、橋橋勝利、原 孝彦：Nalidixic Acid (ウイントマイロン) による尿路感染症の治療成績。Chemotherapy 14：226~228, 1966
- 7) 三橋 進：薬剤と耐性菌、第 1 版。p.49~53, 南江堂 (東京), 1970
- 8) 真下啓明、三橋 進：耐性と化学療法、第 1 版。p.22~25, 医学書院 (東京), 1974
- 9) 鈴木恵三、名出頼男、藤田民夫、置塩則彦、浅野晴好、山越 剛、岡田敬司：抗菌剤少量投与方法の薬効の動力学的観察—Cefatrizine と Cephalexin の急性単純性膀胱炎治療における比較—。Chemotherapy 28：115~128, 1980
- 10) LAMDES, R.R.: Long-term low dose cinoxacin therapy for the prevention of recurrent urinary tract infection. J. Urol. 123：47~50, 1980
- 11) 大越正秋、河村信夫、西浦常雄、坂 義人、石神襄次、彦坂幸治、百瀬俊郎、熊沢浄一：尿路感染症治療後の再発に関する研究。日泌尿会誌投稿予定。
- 12) 河田幸道、西浦常雄、田原達雄：尿路感染症の再発に関する臨床的研究。日泌尿会誌 71：132~142, 1980

- 13) FAIR, W. R.; D. B. CRANE, L. J. PETERSON, S. DAHMER, B. TAGNE & W. AMOS : Three-day treatment of urinary tract infections. *J. Urol.* 123 : 717~721, 1980
- 14) ROSEN, D. I. : Five day course of antibacterials for uncomplicated urinary infections. *Urology* 8 : 450~451, 1976
- 15) CHARLTON, C. A. C.; A. CROWTHER, J. G. DAVIES, J. DYNES, M. W. A. HAWARD, P. G. MANN & S. RYE : Three-day and ten-day chemotherapy for urinary tract infections in general practice. *Brit. Med. J.* 17 : 124~126, 1976
- 16) FANG, L. S. T.; N. E. TOLKOFF RUBIN & R. H. RUBIN : Efficacy of single-dose and conventional amoxycillin therapy in urinary-tract infection localized by the antibody-coated bacteria technic. *N. Engl. J. Med.* 298 : 413~416, 1978
- 17) BAILEY, R. R. & G. D. ABBOTT : Treatment of urinary-tract infection with a single dose of amoxycillin. *Nephron* 18 : 316~320, 1977
- 18) SLADE, N.; S. T. CROWTHER & E. C. PATH : Multicenter survey of urinary tract infection in general practice: clinical trial of single dose treatment with sulfametopyrazine (Kelfazine-W)-. *Brit. J. Urol.* 44 : 105~109, 1972
- 19) RONALD, A. R.; P. BOUTROS & H. MOUHLADA : Bacteriuria: localization and response to single dose therapy in women. *JAMA* 235 : 1854~1856, 1976
- 20) GREENWOOD, D. & F. O'GRADY : Is your dosage really necessary? Antibiotic dosage in urinary infection. *Brit. Med. J.* 2 : 665~667, 1977

OPTIMAL PERIOD OF CHEMOTHERAPY FOR ACUTE SIMPLE CYSTITIS FROM THE VIEWPOINT OF RESPONSE TO CHEMOTHERAPY AND RECURRENCE

STUDY WITH NALIDIXIC ACID

YOSHIHITO BAN, TSUNEO NISHIURA and KOKI TOKUYAMA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

KAZUTOSHI ISOGAI and YOSHIKAZU HASEGAWA

Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital

KOICHI HATANO

Department of Urology, Gifu Municipal Hospital

MINORU KANEMATSU

Department of Urology, Takayama Red Cross Hospital

TATSUO DOI

Department of Urology, Toyota Hospital

YORIO NAIDE

Department of Urology, Fujita-Gakuen University School of Medicine

EIHO HORIUCHI, YOSHIHISA YAMAZAKI and SHIGERU TADA

Department of Urology, Mie University School of Medicine

TAKAO SAKATA, YASUAKI HONDA, YASUO ITO and HIROSHI NATSUME

Department of Urology, Nagoya First Red Cross Hospital

81 patients were treated with nalidixic acid 2g/day ($\times 4$) for 3 days and the patients who responded well were continued the chemotherapy for following 4 days (total 7 days).

Then, the patients cured were divided into two groups; one group was observed the recurrence for 7 days without chemotherapeutics. And another group was got suppressive therapy with nalidixic acid 1g/day at bedtime for 7 days. Following results were obtained.

1. Almost all isolates were sensitive to nalidixic acid (MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$), and the overall effectiveness rate was 89%.

2. After 3 days treatment, bacteriuria responded almost completely. On the other hand, pyuria responded slowly and there were not a few patients with pyuria after 3 days treatment, whose bacteriuria were already eliminated.

3. The tendency of recurrence after 7-day therapy was significantly lower than that of 3-day therapy.

4. According to this study, it was revealed that 3-day therapy is not sufficient but 7-day therapy is sufficient to get cure from acute simple cystitis.