

複雑性尿路感染症に対する維持療法の意義と治療後の経過に
関する検討 (Cinoxacin を用いた検討)

河田 幸道*・西浦 常雄
岐阜大学泌尿器科

河村 信夫・大越 正秋
東海大学泌尿器科

守殿 貞夫・石神 襄次
神戸大学泌尿器科

酒井 茂・熊本 悦明
札幌医科大学泌尿器科

西沢 理・土田 正義
秋田大学泌尿器科

西村 洋司・新島 端夫
東京大学泌尿器科

木村 哲・田崎 寛
慶応義塾大学泌尿器科

小野寺 昭一・町田 豊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科

鈴木 恵三・名出 頼男
名古屋保健衛生大学泌尿器科

大川 光央・久住 治男
金沢大学泌尿器科

郡 健二郎・栗田 孝
近畿大学泌尿器科

藤村 宣夫・黒川 一男
徳島大学泌尿器科

畑地 康助・仁平 寛巳
広島大学泌尿器科

上領 頼啓・酒徳 治三郎
山口大学泌尿器科

水之江 義充・百瀬 俊郎
九州大学泌尿器科

植田 省吾・江藤 耕作
久留米大学泌尿器科

岩崎 昌太郎・斎藤 泰
長崎大学泌尿器科

上 川 昭 一・池 上 幸 一

熊本大学泌尿器科

大 井 好 忠・岡 元 健 一 郎

鹿児島大学泌尿器科

中 牟 田 誠 一・熊 澤 淨 一**

佐賀医科大学泌尿器科

* 現 福井医科大学泌尿器科

** 現 九州大学泌尿器科

(昭和 59 年 4 月 17 日受付)

複雑性尿路感染症に対して 5 日間の初期治療と、それにひき続く 10 日間の維持療法を行ない、初期治療効果と維持療法効果との関係から、複雑性尿路感染症に対する適切な化学療法の期間について検討した。薬剤としては cinoxacin を用い、1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与し、臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準に従って行なった。

対象とした 94 例に対する初期治療の有効率は 50.0% であったが、ひき続き維持療法を行なうことにより有効率は 60.6% へと僅かに上昇した。初期治療効果と維持療法効果との間には有意の関係が認められ、初期治療効果から維持療法効果を予測することが可能と思われた。この場合カテーテル留置症例や混合感染例では、初期治療効果が無効であれば維持療法により効果が改善する可能性は低く、また悪化例もみられることから維持療法の適応はなく、早期に他剤に変更するとともに基礎疾患、カテーテルの除去を治療の主体とすべきであると思われた。

これに対しカテーテル非留置の単独感染例では維持療法により効果が改善する例も多く、特に初期治療により細菌尿が陰性化した症例では初期治療効果をそのまま維持するか、あるいは膿尿が改善する症例が多く、維持療法の適応になると考えられた。

今回の検討は cinoxacin を用いた検討であり、また症例も第 2、第 3、第 4 群の、複雑性尿路感染症としては比較的軽症例が主体であったこと、さらに休業期間が平均 7.8 日で、最長でも 14 日間と短かったことなどから、今回の成績から複雑性尿路感染症の治療、再発などに関して結論的なことはいえず、今後、各種の病態に対して各種の薬剤を用い、さらに治療終了後、より長期にわたる経過を観察することにより明確な結論が出されるものと思われる。

尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症を化学療法のみで治療に導くことは一般に困難であり、基礎疾患を除去しないかぎり高率に再発をきたし¹⁾、長期に化学療法を行なってもいずれは菌交代または再発をきたすことが多い。

したがって複雑性尿路感染症に対する化学療法は、急性増悪期の症例に対する感染の鎮静化や、基礎疾患に対する手術前の尿の無菌化などが主な目的であり、しかも短期間に限って行なわれることが原則であろう。このため UTI 薬効評価基準^{2,3)}における複雑性尿路感染症の臨床効果判定は、治療判定ではなく薬効判定の立場をとり、投薬期間も 5 日間と短くなっている。

しかし実際には複雑性尿路感染症に対して長期にわたる化学療法が行なわれることもしばしば見受けられ、ま

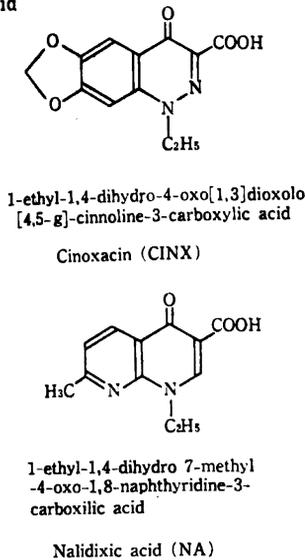
た基礎疾患が軽微な症例などでは化学療法のみで治療する場合も確かに存在すると思われる。

そこで今回は複雑性尿路感染症に対する長期化学療法の意義を検討する目的の一環として、cinoxacin(CINX)による 15 日間の治療を行ない、初期治療 5 日間の治療効果、その後 10 日間の維持療法効果および治療終了後約 1 週間の休業期間中における膿尿、細菌尿の推移について検討した。

I. Cinoxacin について

CINX は米国の Eli Lilly 社で開発された新しい合成抗菌薬で、nalidixic acid (NA) などと同じく、キノロンカルボン酸の誘導体であるが、Fig. 1 のように NA はキノロンカルボン酸の 8 位の炭素を窒素に置換したナフチリジン環を母核としているのに対して、CINX はキノ

Fig. 1 Chemical structure of cinoxacin and nalidixic acid



ロンカルボン酸の2位の炭素を窒素に置換したシンノリン環を母核としている点がやや異なっている。

本剤の抗菌スペクトラム、抗菌力は NA とほぼ同等であるが、本剤は内服後の消化管からの吸収が良好で、腎組織内濃度や尿中濃度が高い点は、NA をはじめとする類縁の薬剤と比較した場合の本剤の特徴である⁴⁾。

このような特性から本剤は尿路感染症の治療に用いた場合に最もその特徴が生かされると考えられたため、尿路感染症を対象として臨床的検討が行なわれ、その有用性についてはすでに報告されているが^{4,5,6)}、いずれも短期間投与の成績が主体である。

II. CINX の臨床効果について

1) 対象および方法

尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症を対象とし、患者条件としては UTI 薬効評価基準に従い、5 コ/hpf 以上の膿尿と 10^4 コ/ml 以上の細菌尿を有する症例とした。これら症例は全国の 20 大学およびその関連施設の泌尿器科の協力により集められた。

CINX の投与量は 1 日 800 mg とし、1 回 400 mg を 1 日 2 回、朝夕の食後に経口投与した。投薬期間は初期治療期間 5 日間、維持療法期間 10 日間の合計 15 日間を一応の標準としたが、初期治療期間が 4~9 日間、維持療法期間が 7~21 日間の範囲にあるものは検討対象に含めることとした。

臨床効果は初期治療終了時および維持療法終了時の 2 回、UTI 薬効評価基準に従って判定した。

Table 1 Background characteristics

Item	Category	No. of pts. (%)
Sex	Male	65 (69.1)
	Female	29 (30.9)
Age	~39	8 (8.5)
	40~49	9 (9.6)
	50~59	12 (12.8)
	60~69	22 (23.4)
	70~79	29 (30.9)
	80~	12 (12.8)
	Unknown	2 (2.1)
Type of infection	Group 1	8 (8.5)
	Group 2	3 (3.2)
	Group 3	11 (11.7)
	Group 4	46 (48.9)
	Group 5	14 (14.9)
	Group 6	12 (12.8)

2) 成績

患者条件を満たし、治療期間が規定の範囲内にあり、臨床効果の判定が可能であった症例は 94 例であった。これらの症例における治療期間は、初期治療期間が平均 5.4 日、維持療法期間が平均 11.6 日であり、全治療期間は最短 14 日、最長 28 日、平均 17 日であった。

患者背景因子は Table 1 に示したように、年齢では高齢者が多く、60 歳代以上の症例が全体の 67% を占め、また疾患形態では第 4 群が約半数を占め最も多く、第 1 群と第 5 群のカテーテル留置症例は合わせて 23.4 と比較的少なかった。

総合臨床効果は Table 2 のように、まず初期治療では著効率 19.1%、著効と有効を合わせた有効率（以下有効率）は 50.0% であり、また維持療法では著効率 31.9%、有効率 60.6% であった。初期治療効果と維持療法効果との関係を見ると、初期治療にひきつづき維持療法を行なうと、初期治療のみの場合より成績は向上するが、両者間には有意の相関が認められ、初期治療効果から維持療法終了後の効果を予測することは可能と考えられた。

膿尿に対する効果は Table 3 に、また細菌尿に対する効果は Table 4 に示したが、いずれも初期治療のみよりは、初期治療にひきつづき維持療法を行なった方が効果は高く、両者間には有意の相関が認められ、膿尿、細菌尿ともに初期治療効果から維持療法終了後の効果を予測することは可能と考えられた。

初期治療効果と維持療法効果との一致率は、Fig. 2 のように全体としては 64.9% であり、維持療法により成

Table 2 Overall clinical efficacy

Efficacy of initial treatment	Efficacy of suppressive treatment			Total
	Excellent	Moderate	Poor	
Excellent	13	5	0	18
Moderate	12	14	3	29
Poor	5	8	34	47
Total	30	27	37	94

Rate of consistency

$$\delta = 61/94 = 0.6489$$

Kendall's coefficient of consistency

$$\tau = 0.6156 (P < 0.01)$$

Table 3 Effect on pyuria

Effect of initial treatment	Effect of suppressive treatment			Total
	Cleared	Improved	Unchanged	
Cleared	20	1	4	25
Improved	7	6	3	16
Unchanged	9	7	37	53
Total	36	14	44	94

Rate of consistency

$$\delta = 63/94 = 0.6702$$

Kendall's coefficient of consistency

$$\tau = 0.5293 (P < 0.01)$$

Table 4 Effect on bacteriuria

Effect of initial treatment	Effect of suppressive treatment				Total
	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	
Eliminated	34	2	3	0	39
Decreased	3	2	0	1	6
Replaced	1	0	4	1	6
Unchanged	8	5	0	30	43
Total	46	9	7	32	94

Rate of consistency

$$\delta = 70/94 = 0.7447$$

Kendall's coefficient of consistency

$$\tau = 0.6545 (P < 0.01)$$

Fig. 2 Relation between efficacies of initial treatment and those of suppressive treatment

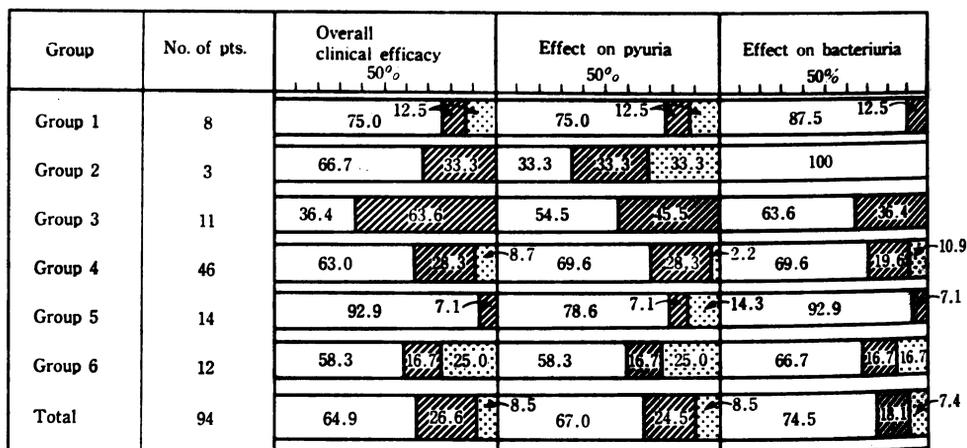


Table 5 Bacteriological response to the treatment

Organism	No. of str.	Initial treatment		Suppressive treatment	
		Eradicated (%)	Persisted	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	11	9 (81.8)	2	8 (72.7)	3
<i>S. faecalis</i>	20	7 (35.0)	13	13 (65.0)	7
Other GPC	5	2 (40.0)	3	1 (20.0)	4
Subtotal of GPC	36	18 (50.0)	18	22 (61.1)	14
<i>E. coli</i>	27	20 (74.1)	7	22 (81.5)	5
<i>Citrobacter</i>	2	0 (0)	2	1 (50.0)	1
<i>Klebsiella</i>	7	4 (57.1)	3	4 (57.1)	3
<i>Enterobacter</i>	4	1 (25.0)	3	1 (25.0)	3
<i>Serratia</i>	15	4 (26.7)	11	7 (46.7)	8
Ind. (+) <i>Proteus</i>	12	8 (66.7)	4	9 (75.0)	3
Ind. (-) <i>Proteus</i>	4	2 (50.0)	2	2 (50.0)	2
<i>P. aeruginosa</i>	15	2 (13.3)	13	4 (26.7)	11
<i>P. maltophilia</i>	2	2 (100)	0	2 (100)	0
<i>Flavobacterium</i>	2	0 (0)	2	0 (0)	2
Subtotal of GNR	90	43 (47.8)	47	52 (57.8)	38
<i>Candida</i>	4	1 (25.0)	3	1 (25.0)	3
Total	130	62 (47.7)	68	75 (57.7)	55

Table 6 Relation between bacteriological responses to the initial treatment and those to the suppressive treatment

1) Patients without indwelling catheter

Response to the initial treatment	Response to the suppressive treatment	
	Eradicated	Persisted
Eradicated	51	4
Persisted	11	24

Rate of consistency

$$\delta = 75/90 = 0.8333$$

Kendall's coefficient of consistency

$$\tau = 0.6455 (P < 0.01)$$

2) Patients with indwelling catheter

Response to the initial treatment	Response to the suppressive treatment	
	Eradicated	Persisted
Eradicated	6	1
Persisted	7	26

Rate of consistency

$$\delta = 32/40 = 0.8000$$

Kendall's coefficient of consistency

$$\tau = 0.5233 (P < 0.01)$$

3) Total patients

Response to the initial treatment	Response to the suppressive treatment	
	Eradicated	Persisted
Eradicated	57	5
Persisted	18	50

Rate of consistency

$$\delta = 107/130 = 0.8231$$

Kendall's coefficient of consistency

$$\tau = 0.6618 (P < 0.01)$$

績が改善したものは26.6%, 逆に悪化したものは8.5%であるが, これをUTI疾患病態群別にみた場合, 第1群, 第5群のカテーテル留置症例において一致率が高かった。

膿尿効果の一致率も第1群, 第5群において高く, 第2群, 第3群, 第4群では維持療法により膿尿が改善するものが比較的多いが, 全体としての膿尿効果の一致率は67.0%, 改善率は24.5%, 悪化率は8.5%であった。また細菌尿効果は第1群, 第2群, 第5群において一致率が高く, 全体としてみた場合には74.5%の一致率であり, 膿尿効果, 総合臨床効果の一致率より高かった。なお細菌尿効果の改善率は19.1%, 悪化率は6.4%であった。

細菌学的効果はTable 5に示したが, 初期治療では130株中62株(47.7%)が, また維持療法では75株(57.7%)が消失し, 維持療法を行なった方が細菌消失率は若干高くなるが有意差は認められなかった。これを菌種別にみると, *Enterobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa*などの消失率が低かった。

次に初期治療と維持療法の細菌学的効果を比較すると, Table 6のように全体としては82.3%の一致率であり, 維持療法により細菌学的効果が改善したものは18.8%, 悪化したものは3.8%であった。なお初期治療では細菌が消失しなかった68株中18株(26.5%)が維持療法により消失している。

これをカテーテル留置の有無に分けて検討すると, 一致率はカテーテル非留置症例で83.3%, 留置症例で80.0%とほとんど差を認めない。また初期治療で残存した細菌が維持療法により消失する頻度はカテーテル非留置症例で31.4%, 留置症例で21.2%であり, 前者において若干高いが有意差ではない。

薬剤感受性をMICが6.25 µg/ml以下の感性群, 12.5~100 µg/mlの中程度感性群, 200 µg/ml以上の耐感性群に分けて, それぞれの細菌消失率をみると, Table 7のように初期治療による細菌消失率は感性群で23株中20株(87.0%), 中程度感性群で13株中8株(61.5%), 耐感性群で53株中13株(24.5%), 維持療法では感性群で23株中22株(95.7%), 中程度感性群

Table 7 Relation between sensitivity and the bacteriological response

Initial treatment	Suppressive treatment					
	Sensitive		Intermediate		Resistant	
	Erad.	Persist.	Erad.	Persist.	Erad.	Persist.
Eradicated	20	0	8	0	10	3
Persisted	2	1	2	3	10	30
Statistical significance	NS		NS		NS	

Sensitive : MIC ≤ 6.25, Intermediate : MIC = 12.5~100, Resistant : MIC > 100 µg/ml

Table 8 Strains appearing after treatment

Organism	After initial treatment No. of strains (%)	After suppressive treatment No. of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	2 (11.8)	1 (4.5)
<i>S. faecalis</i>	4 (23.5)	5 (22.7)
Other GPC	0 (0)	1 (4.5)
Subtotal of GPC	6 (35.3)	7 (31.8)
<i>Klobsiella</i>	2 (11.8)	0 (0)
<i>Enterobacter</i>	1 (5.9)	3 (13.6)
<i>Serratia</i>	0 (0)	3 (13.6)
Ind. (-) <i>Proteus</i>	1 (5.9)	1 (4.5)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (23.5)	6 (27.3)
Other GNR	1 (5.9)	1 (4.5)
Subtotal of GNR	9 (52.9)	15 (68.2)
<i>Candida</i>	2 (11.8)	1 (4.5)
Total No. of strains	17 (100)	22 (100)
No. of patients	15 (16.0)	20 (21.3)

で13株中10株(76.9%)、耐性群で53株中20株(37.7%)であり、いずれも感受性の程度に応じた細菌消失率を示し、感性株と中等度感性株の消失率には有意差は認めないが、感性株または中等度感性株と耐性株の消失率には有意差が認められている。しかし初期治療と維持療法との細菌学的効果を感受性毎に比較した場合にはいずれも有意差は認められず、また初期治療で残存した細菌が維持療法により消失する頻度は、感性群で3株中2株(67%)、中等度感性群で5株中2株(40%)、耐性群で40株中10株(25%)と、耐性株ほど維持療法によっても消失しにくいように見えるが、これも有意差ではなかった。

投与後出現細菌を認めた症例はTable 8のように、初期治療後には15例(16.0%)、維持療法後には20例(21.3%)であり、その頻度に関して両者間に有意差を認めなかった。また出現菌種の内訳も両者間に差を認めず、いずれにおいても*S. faecalis*, *P. aeruginosa*などの出現頻度が高い点で一致していた。

自覚的副作用は2例(1.2%)に認められた。1例はめまいで、投与開始日に発現し、3日目に消失しており、投薬は継続している。他の1例はふらふら感であり、これは4日目に発現したが15日目まで投薬は継続し、投薬終了後に軽快している。

臨床検査値の異常を呈した症例は6例(6.4%)12件あり、その内訳はTable 9に示したが、12件中7件が、GOT, GPT, ALPの異常であった。

III. CINX 投与終了後の経過

1) 対象および方法

UTI薬効評価基準の患者条件に合致した複雑性尿路

感染症症例で、CINXを13日以上投薬した後、1週間程度の休業期間を置き、治療後の膿尿および細菌尿の経過を追跡し得た症例を対象とした。この場合、最初からCINXが投薬された症例では、投薬期間が13~28日の範囲内にあるもの、また初期治療薬としてCINX以外の薬剤を用いた症例では、維持療法の目的でCINXが投薬され、その投薬期間が13~15日の範囲内にあるものは検討対象に含めることとした。またいずれの場合においても休業期間は3~14日間の範囲内にあるものは検討対象に含めることとした。

CINXの投与量は1日800mgとし、これを1回400mgずつ1日2回、朝夕の食後に経口投与した。

これらの症例についてCINX投与終了後の膿尿および細菌尿が、休業期間中にどのように推移するかを検討した。

2) 成績

条件を満たし、経過観察が可能であった症例は82例であるが、その治療期間は13~33日、平均17.8日、休業期間は3~14日、平均7.8日であった。このうち最初からCINXが投与された症例は59例であり、その平均投与日数は16.7日であった。またCINX以外の薬剤により初期治療を行ない、その後CINXによる維持療法を行なった症例は23例であり、初期治療期は4~19日、平均6.8日であり、薬剤としてはセフェム剤が最も多く14例に、次いでペニシリン剤が3例、fosfomycinとST合剤が各2例、その他の薬剤が2例に用いられていた。維持療法としてのCINXの投与期間は13~15日、平均14.2日、CINXと他剤を含めた全治療期間は18~33日、平均21.8日であった。

Table 9 Changes in laboratory test results

Case No.	Item	Before treatment	After initial treatment	After suppressive treatment	Follow up data
1	GOT	59	121	134	—
	GPT	65	78	75	—
2	GOT	32	47	40	—
3	RBC	422×10 ⁴	—	377×10 ⁴	305×10 ⁴
	Hb	12.8	—	11.6	9.3
	Ht	39.1	—	34.9	27.9
	WBC	7700	—	3600	4400
4	GOT	74.3	81.5	132.8	225.1
	GPT	37.3	39.0	55.8	99.0
	ALP	10.3	12.2	12.3	13.0
5	ALP	5.3	7.9	17.0	18.0
6	BUN	20.1	20.9	30.8	—

Table 10 Relation between grade of pyuria and that of bacteriuria just after treatment

Bacteriuria	Pyuria						Total
	-	1-4	±	+	++	+++	
Negative urine culture (A)	35	9	5	2	0	0	51
Bacterial count < 10 ³ (B)	2	1	1	1	0	2	7
Bacterial count = 10 ³ (C)	0	1	0	1	0	1	3
Bacterial count ≥ 10 ⁴ (D)	2	1	0	7	4	7	21
Sub total of positive urine culture (E)	4	3	1	9	4	10	31
Total	39	12	6	11	4	10	82

Kruskal Wallis test : $P < 0.01$

Multiple comparison by Dunn's method

Statistical significance A : B N.S.

A : C N.S.

A : D $P < 0.01$

Wilcoxon rank sum test

A : E $P < 0.01$

まず治療終了時点における尿中生菌数と膿尿の程度との関係を見ると、Table 10 のように尿培養陰性の 51 例における膿尿は全例 (+) 以下であり、35 例 (68.6%) が膿尿 (-) であった。また有意の膿尿と考えられる

(±) 以上の症例は 7 例 (13.7%) にすぎなかった。

これに対し菌数が 10⁴ コ/ml 以上の 21 例では (±) 以上の有意の膿尿をとまなう症例が 18 例 (85.7%) あり、全体としての膿尿の程度は、菌陰性例に比べ有意に強い方向に偏っていた。中間的な菌数である < 10³ コ/ml、または 10³ コ/ml の症例における膿尿の程度も菌陰性例に比べ有意に強い方向に偏って分布しており、菌数 ≥ 10⁴ コ/ml の症例における膿尿に近い分布を示していた。

次に治療直後の菌数の分布と休業後の菌数分布との関係を見ると、Table 11 のように治療終了時に菌が陰性であった 51 例中 38 例 (74.5%) は菌陰性のままであるが、10 例 (19.6%) は菌数が 10⁴ コ/ml 以上に悪化している。逆に治療終了時に菌数が 10⁴ コ/ml 以上認めら

Table 11 Changes of bacterial count

Just after treatment	1 week after treatment				Total
	0	< 10 ³	10 ³	≥ 10 ⁴	
0	38	2	1	10	51
< 10 ³	3	4	0	0	7
10 ³	1	0	0	2	3
≥ 10 ⁴	2	0	1	18	21
Total	44	6	2	30	82

Table 12 Relation between grade of pyuria and that of bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria						Total
	-	1-4	±	+	++	+++	
Negative urine culture (A)	30	7	3	2	1	1	44
Bacterial count < 10 ³ (B)	3	1	1	1			6
Bacterial count = 10 ³ (C)	1	1					2
Bacterial count ≥ 10 ⁴ (D)	1	3	3	1	8	14	30
Sub total of positive urine culture (E)	5	5	4	2	8	14	38
Total	35	12	7	4	9	15	82

Kruskal Wallis test : $P < 0.01$

れた 21 例では 18 例 (85.7%) までがそのままの菌数であるが、菌陰性となった症例も 2 例 (9.5%) 認められている。

休薬後における菌数と膿尿の程度との関係は Table 12 に示したが、菌陰性の 44 例においては有意の膿尿と考えられる (±) 以上を示した症例は 7 例 (15.9%) であり、菌数 10^3 コ/ml またはそれ未満の 8 例においても、(±) 以上の膿尿を示した症例は 2 例 (25%) であり、膿尿の程度の分布に関して菌陰性例との間に有意差を認めなかった。これに反し、菌数が 10^4 コ/ml 以上の 30 例では (±) 以上の膿尿を示す症例が 26 例 (86.7%) と多く、全体としての膿尿の程度の分布も、菌陰性例、菌数 10^3 コ/ml 未満の症例、菌数 10^4 コ/ml の症例

に比べ、有意に強い方向に偏っていた。したがって膿尿を基準としてみる限りでは、休薬後に菌数が 10^4 コ/ml 以上となった場合に細菌尿が悪化したと考えてよいと思われた。

そこで治療直後に菌陰性であった 51 例のうち、休薬後も菌陰性であった 38 例と、休薬後に細菌が認められたがその菌数が 10^3 コ/ml 以下であった 3 例の合計 41 例を、休薬期間中に細菌尿が変化しなかった症例として、その膿尿の変化を Table 13 にまとめた。完全に膿尿の程度が一致している症例は 36 例 (87.8%) あり、1 段階以内の変化は変化しなかったものと考えると一致率は 95.1% であった。

次に治療直後には菌陰性であったが休薬後の菌数が 10^4 コ/ml 以上となったものを、細菌尿が悪化した症例と考え、この 10 例における膿尿の変化を Table 14 にまとめた。膿尿の程度が完全に一致したものは 1 例のみであり、1 段階以内の変化を含めても一致率は 30% にすぎず、他の 7 例では膿尿の程度が悪化したと考えられた。

治療直後に菌陰性であった 51 例について、休薬後菌数が 10^4 コ/ml 以上となった場合に細菌尿悪化、それ以外は不変と判定し、また治療直後に菌数が 10^4 コ/ml 以上であった 21 例については、陰性化したものを含め休薬後の菌数が 10^3 コ/ml 未満になった場合に細菌尿が改善、それ以外は不変と判定し、また膿尿については 2 段階以上改善したものを改善、1 段階以内の変化は不変、2 段階以上悪化したものを悪化と判定し、膿尿の推移と細菌尿の推移との関係を検討すると、Table 15 のように両者が一致したものは 72 例中 59 例 (81.9%) あり、両者間には有意の相関関係が認められた。

IV. 考 按

1) 維持療法の意義と適応について

今回の検討では初期治療の有効率は 50.0% であったが、初期治療にひきつづき維持療法を行なうことにより有効率は 60.6% へと僅かではあるが上昇しており、特に初期治療で無効であった 47 例では、13 例 (27.7%)

Table 13 Changes of pyuria in patients with unchanged bacteriuria

Just after treatment	1 week after treatment				Total
	-	1-4	±	+	
-	28	1	0	1	30
1-4	1	7	0	1	9
±	0	0	1	0	1
+	0	0	1	0	1
Total	29	8	2	2	41

Rate of consistency

$$\delta = 36/41 = 0.8780$$

Kendall's coefficient of consistency

$$\tau = 0.7812 \quad (P < 0.01)$$

Table 14 Changes of pyuria in patients with aggravated bacteriuria

Just after treatment	1 week after treatment						Total
	-	1-4	±	+	++	+++	
-	1	0	1	0	3	1	6
1-4	0	0	0	0	0	0	0
±	0	1	0	1	1	1	4
Total	1	1	1	1	4	2	10

Table 15 Relation between changes of pyuria and those of bacteriuria during follow-up period

Pyuria	Bacteriuria			Total
	Improved	Unchanged	Aggravated	
Improved	0	3	0	3
Unchanged	2	52	3	57
Aggravated	0	5	7	12
Total	2	60	10	72

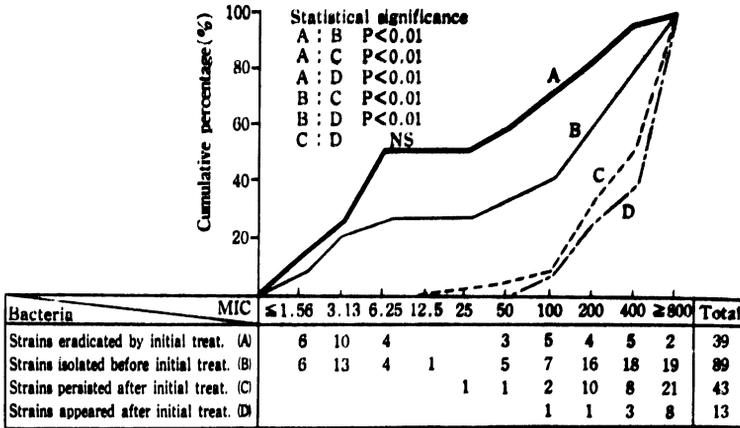
Rate of consistency

$$\delta = 59/72 = 0.8194$$

Kendall's coefficient of consistency

$$\tau = 0.4889 \quad (P < 0.01)$$

Fig. 3 MICs of cinoxacin for bacteria isolated before and after initial treatment



が維持療法により著効または有効となっている。

また細菌学的効果も、初期治療による細菌消失率は47.7%であったが、これに維持療法を加えることにより57.7%へと若干上昇しており、初期治療で消失しなかった68株中18株(26.5%)が、その後の維持療法により消失している。この26.5%の消失率は必ずしも高いとはいえないが、初期治療で残存した68株の内訳をみると、*S. faecalis* 13株、*Serratia* 11株、*P. aeruginosa* 13株などが目立っており、また68株中MICの測定された43株についてみると、Fig. 3のようにすべて25 µg/ml以上であり、しかも41株(95.3%)までが100 µg/ml以上で、初期治療により消失した細菌のうち投薬前のMICが測定された39株のMIC分布(A)はもとより、残存菌を含めた投薬前の全菌株のMIC分布(B)よりも著明に耐性側に偏っていることから、むしろ当然の結果といえよう。また初期治療後、新たに出現した投与後出現細菌のうち、MICの測定された13株の分布(D)も同様に著明に耐性側に偏り、13株のいずれもが100 µg/ml以上のMICを示していることから、初期治療により細菌が消失しなかった症例、あるいは投与後出現細菌の認められた症例にひきつづき同一薬剤による維持療法を行なうことは得策とはいえず、積極的に他剤に変更することにより、より高い効果が得られるものと考えられる。

一方、初期治療効果と維持療法効果との間には有意の相関が認められ、初期治療効果から維持療法効果を予測することが可能と考えられ、またこのことは初期治療効果が無効であれば維持療法を行なってもやはり無効である可能性が高いことを意味しており、UTI薬効評価基準においては無効例を早期に発見し、適切な他剤に変更する目的もあって5日間という比較的短期間の投薬によ

り薬効を判定していることの裏付けとなるものである。

初期治療効果と維持療法効果との関係を疾患別症例に検討した場合、第1群と第5群のカテーテル留置症例では特に両者の一致率が高く、22例中19例(86.4%)までが一致していたが、この19例中18例(94.7%)は初期治療効果、維持療法効果ともに無効である点で一致したものであった。したがってカテーテル留置症例においては、初期治療により臨床効果が得られない場合には、同一薬剤による維持療法を継続しても効果の改善を期待することはほとんどできず、早急に他剤に変更すべきであると思われる。

一方、第2、第3、第4群では維持療法により臨床効果が改善するものが60例中21例(35.0%)と比較的多く、特に膿尿に対する効果の改善は19例(31.7%)と、細菌尿に対する効果の改善13例(21.7%)を上回っている。またその内訳は有効から著効となったものが12例(57.1%)と最も多く、無効から有効となったものは6例(28.6%)、無効から著効となったものは3例(14.3%)であった。したがって初期治療により細菌尿は陰性化したが生膿尿の改善が不十分な症例では、ひきつづき維持療法を行なうことにより膿尿も正常化する可能性が高く、このような症例は維持療法の適応になると考えられる。

また第2、第3、第4群では初期治療効果と維持療法効果が一致するものも60例中35例(58.3%)認められ、その内訳は著効のままを維持するもの11例(31.4%)、有効のままを維持するもの12例(34.3%)、無効のままのもの12例(34.3%)である。逆に維持療法を行なうことにより悪化するものは60例中4例(6.7%)のみである。これらのことから、第2、第3、第4群では初期治療により有効以上の効果が得られた場合に

は、さらに維持療法を行なうことにより初期治療効果をそのまま維持するか、あるいはさらに効果が改善する症例が多いと考えられ、維持療法の適応になるものと思われる。

なお第3群では初期治療が無効であった6例中、維持療法により3例が有効に、1例が著効に転じており、無効からの改善率が高いことから、第3群では初期治療が無効であっても維持療法を試みる価値があるようにも思われるが、症例数が少ないため明確ではない。

第6群では維持療法を行なうことによりむしろ効果が悪化する症例が12例中3例(25.0%)と比較的多く、また一致例の7例(58.3%)中4例(57.1%)までがともに無効で一致したものであることから、第6群を維持療法の適応とするには今回の検討結果から問題があると思われる、今後さらに他剤についても検討する必要がある。

投与後出現細菌を認めた症例の頻度は、初期治療後に15例(16.0%)、維持療法後には20例(21.3%)と、維持療法後に若干高いようであるが有意の増加ではなく、また出現菌種の内訳にも差を認めなかった。

また副作用も、自覚的副作用はいずれも初期治療期間中に発現したものであり、維持療法期間中に新たに発現した副作用は認めていない。しかし臨床検査値の異常は、初期治療後および維持療法後の2回にわたり検査の行われていた8件中、半数の4件が維持療法後にはじめて異常値を呈したものであることから、維持療法を行なうことにより投薬期間が長くなる場合には注意を払う必要があると思われる。

今回は初期治療、維持療法のいずれにもCINXを用いた検討であったが、実際には注射剤により初期治療を行ない、一定の効果が得られた場合には経口剤にきりかえて維持療法を行なうケースが多いものと思われる。このような場合、維持療法に用いる薬剤としては1) 経口投与が可能なこと、2) 抗菌スペクトラムが広いこと、3) 尿中排泄が良好なこと、4) 持続性で投薬回数が少なくすむこと、5) 副作用が少なく長期投与が可能なこと、などが条件になると思われる。CINXはこれらの条件を満足した薬剤であり、系統の異なる注射剤などによる初期治療後の維持療法にも用い得ると考えられるが、このような用い方をするにより、初期治療剤としてCINXを用いた場合よりも高い維持療法効果を挙げ得る可能性もあると思われる¹⁾。

2) 治療終了後の経過について

複雑性尿路感染症は基礎疾患を除去しない限り高率に再発をきたし、化学療法のみによって感染を根治することは困難ではあるが、基礎疾患が軽微な症例では化学療

法によって治癒に近い状態を一定期間は維持することが可能と思われる。この場合、一時的にもせよ治癒の判定を行なうためには、ある一定期間投薬を行わずに経過を観察し、その期間内に再発のないことを確かめる必要がある。

そこで今回は、短期間ではあるが初期治療およびそれに続く維持療法終了後に休業期間を設け、休業期間中の膿尿、細菌尿の推移を検討した。再発判定の指標としての膿尿および細菌尿の有意の変動、特にこれらの2指標が悪化傾向を示した場合、どの程度悪化した場合に有意の変動とみなしてよいかを知ることが主な目的であるが、同時にどのような症例を再発判定の対象とすべきかについても検討することを目的とした。

まず再発検討症例の条件についてであるが、治療終了時点における膿尿、細菌尿の程度がある程度一定のもの、言い換えれば病像または所見が均一であることが望ましいと思われる。そこで治療終了時点における膿尿、細菌尿の程度との関係をみると、治療終了時の尿培養が陰性の症例においては、膿尿はいずれも(+)以下であり、菌陽性例の膿尿の程度に比べ軽度な症例が多かった。このことから膿尿の程度が比較的軽く、一定の範囲内に限られた尿培養陰性例を再発判定の対象とすることが望ましく、これにより細菌尿の悪化の判定も容易になると考えられた。この場合、著効例中 10^3 コ/ml未満の菌数で交代菌が認められた症例が対象から除外されることになるが、著効例では膿尿は4コ/hpf未満であることから、再発判定の対象に加えても支障はないと思われる。ちなみに今回の検討では治療終了時の菌数が 10^3 コ/ml未満の7例中、著効例は2例であった。

次に休業後の菌数と膿尿の程度との関係では、休業後の尿培養陰性例における膿尿は44例中37例(84.1%)までが4コ/hpf以下であり、全般に膿尿の程度が軽いものが多いが、この傾向は菌数 10^3 コ/mlまでは同様であるが、菌数 10^4 コ/ml以上の症例になると膿尿が4コ/hpf以下の症例は30例中4例(13.3%)と少なく、有意の膿尿と考えられる(±)以上の症例が26例(86.7%)と圧倒的に多くなっている。このことから休業後の菌数が 10^4 コ/ml以上となった場合には細菌尿が悪化したと判断してよいと思われるが、 10^4 コ/ml以上の細菌尿を有意の細菌尿とする考えは、UTI薬効評価基準の患者条件にも合致するものであり、妥当と思われる。

膿尿の変動については、細菌尿に変化のなかった症例では膿尿にも殆ど変動がみられず、1段階以内の変動を不変とみなすと95.1%の一致率であった。これに対し細菌尿が悪化した症例では膿尿も悪化するものが多く、

1段階以上悪化したものを有意の悪化とみなした場合には80%、2段階以上の悪化を有意の悪化とみなした場合には70%の悪化率であった。これらの成績、およびUTI薬効評価基準における膿尿の判定が1段階以内の変動を不変とし、2段階以上改善した場合に有意の改善とみなしていることを考え併せて、悪化の場合も2段階以上悪化した場合を有意の悪化とみなすことが妥当と考える。この場合、治療終了時点での膿尿が(++)および(+++)の症例では悪化と判定される症例がなくなる点に問題があるが、今回再発判定の対象とした治療終了時の尿培養陰性例は、膿尿の程度がすべて(+)以下であったため、(++),(+++からの膿尿の変動の意味付けはできなかった。今後の検討課題であろう。

膿尿と細菌尿をこのように判定した場合、両者の推移はよく合致し、一致率は81.9%と高率であったが、完全に一致したわけではないので、膿尿、細菌尿の2指標を組合わせて総合的に再発判定を行なうべきであると思われる。

仮に膿尿、細菌尿ともに悪化したものを再発と考えると、再発判定の対象とした治療終了時点での細菌培養陰性例51例中、再発は8例(15.7%)と予想外に低い再発率であり、膿尿のみの悪化例は9例(17.6%)、細菌尿のみの悪化例は10例(19.6%)であった。

この理由は休薬期間が比較的短かったこと、および再発判定の対象症例中、第1群および第5群のカテーテル留置症例が僅かに2例(3.9%)にすぎず、また第6群も4例(7.8%)と少なく、45例(88.2%)までが第2、第3、第4群の症例であったことが挙げられよう。このことは第2、第3、第4群の症例は、ごく短期間であれば化学療法のみでも治療に近い状態を維持することが可能であることを意味しており、また再発判定の対象と

して適当であるともいうことができる。今後さらに治療終了後長期にわたる経過観察を行なった上で結論が出されるべきであろう。なお症例は少ないが、第1群および第5群の2例では今回の検討では再発例はみられず、第6群では4例中2例に再発が認められている。

今回の検討はCINXを用いた検討であり、また症例も第2、第3、第4群の、複雑性尿路感染症としては比較的軽症例が主体であったこと、さらに休薬期間が平均7.8日で、最長でも14日間と短かったことなどから、今回の成績から複雑性尿路感染症の治療、再発等に関して結論的なことはいえず、今後、各種の病態に対して各種の薬剤を用い、さらに治療終了後、より長期にわたり経過を観察することにより明確な結論が出されるものと思われる。

文 献

- 1) 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。日秘尿会誌 71: 132~142, 1980
- 2) UTI研究会(代表: 大越正秋, 河村信夫): UTI(尿路感染症)薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) UTI研究会(代表: 大越正秋): UTI(尿路感染症)薬効評価基準補遺。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 4) 大越正秋(可会): Cinoxacin, 第26回日本化学療法学会東日本支部總會, 新薬シンポジウム。東京, 1979
- 5) 西村洋可, 他(13施設): CINOXACINの急性単純性膀胱炎に対する臨床評価。Chemotherapy 30: 7~20, 1982
- 6) 百瀬俊郎, 他(8施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対するCinnoxacinの臨床評価。Chemotherapy 28(S-4): 377~399, 1980

STUDIES ON THE SIGNIFICANCE OF SUPPRESSIVE TREATMENT AND THE COURSE AFTER TREATMENT IN PATIENTS WITH COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

SADAO KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

SHIGERU SAKAI and YOSHIKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

OSAMU NISHIZAWA and SEIGI TSUCHIDA

Department of Urology, Akita University, School of Medicine

YOJI NISHIMURA and TADAO NIIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

SATORU KIMURA and HIROSHI TAZAKI

Department of Urology, School of Medicine, Keio University

SHOICHI ONODERA and TOYOHEI MACHIDA

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

KEIZO SUZUKI and YORIO NAIDE

Department of Urology, School of Medicine, Fujitagakuen University

MITSUO OHKAWA and HARUO HISAZUMI

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

KENJIRO KOORI and TAKASHI KURITA

Department of Urology, Kinki University School of Medicine

NOBUO FUJIMURA and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima

KOHSUKE HATACHI and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

YORIAKI KAMIRYO and JISABURO SAKATOKU

Department of Urology, Yamaguchi University, School of Medicine

YOSHIMITSU MIZUNOE and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyusyu University

SHOGO UEDA and KOSAKU ETOH

Department of Urology, Kurume University School of Medicine

SHOTARO IWASAKI and YUTAKA SAITOH

Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine

SHOICHI UEDA and KEIICHI IKEGAMI

Department of Urology, Kumamoto University Medical School

YOSHITADA OHI and KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

SEIICHI NAKAMUTA and JOICHI KUMAZAWA

Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School, Saga

Significance of suppressive treatment following initial treatment was studied in 94 patients with complicated urinary tract infections. All patients were shown to have pyuria of 5 or more WBCs per high power field, bacteriuria of 10^4 or more bacteria per ml of urine and underlying urinary

disease. Patients received 400 mg of cinoxacin twice a day orally for 7 to 21 days (mean duration, 11.6 days) after 4 to 9 days' (mean duration, 5.4 days) initial treatment by the identical dose of cinoxacin. Overall clinical efficacies of both initial and suppressive treatment were evaluated by the criteria proposed by the UTI Committee in Japan as excellent, moderate or poor based on the combination of changes in pyuria and bacteriuria.

Overall effectiveness rate of initial treatment was 50.0%, whereas effectiveness rate slightly rose to 60.6% by suppressive treatment. Significant correlation was observed between clinical efficacies of initial treatment and those obtained after suppressive treatment, thus indicating that clinical efficacies which will be obtained after suppressive treatment can be predicted from the results of initial treatment.

Suppressive treatment did not merit for the patients with indwelling catheters and those with polymicrobial infections, because improvement of clinical efficacy was not obtained by suppressive treatment in many of these patients and in some cases results were aggravated after suppressive treatment. On the other hand, clinical efficacies improved by suppressive treatment in many patients without indwelling catheters who were infected with single organism.

From the results obtained in this study, suppressive treatment was considered to have clinical value for the patients of monomicrobial infections without indwelling catheters whose bacteriuria were eliminated but pyuria remained uncleared after initial treatment.

But these results might be limited to the treatment with cinoxacin of mild cases of complicated urinary tract infections. Further studies will be necessary to determine whether these results can widely be applicable to the general treatment of complicated urinary tract infections.