

## 急性膀胱炎に関する一考察

藤田公生・村山猛男・亀山周二・川村 実・佐山 孝

国立病院医療センター泌尿器科

(昭和 61 年 2 月 25 日受付)

急性膀胱炎症例 516 例を検討した。薬剤としては Cinoxacin 800 mg を 7 日間経口投与した。UTI 研究会の単純性尿路感染症の基準を満たし、効果を判定できた女性の急性膀胱炎症例 233 例においては 98.7% の有効率が得られた。その基準からはずれる症例は有効率がやや低く、再発率が高かった。原因菌別の検討では *S. epidermidis* に対する治療効果が低かった。

急性膀胱炎は日常臨床で頻度の高い疾患であり、化学療法によく反応する。比較的単純な疾患であり、UTI 研究会の対象疾患としてもいち早くとりあげられたが<sup>1)</sup>、その背景に存在する基礎疾患の発見と、最適な治療方法が課題である<sup>2-5)</sup>。本論文では当院外来を 1983 年 4 月から 1985 年 12 月までに受診した 516 例についての検討結果を報告する。

## I. 対象と方法

1983 年 4 月から 1985 年 12 月までに当科外来を受診した、臨床的に急性膀胱炎と思われた 15 歳以上の症例を対象とした。男性患者も、とりあえず調査の対象とした。既往歴、発症の時期、症状などを聴取し、尿沈渣を検鏡、培養のため尿検体を提出後、市販の Cinoxacin (Cinobact®) 800 mg/日を分 2 で 7 日間経口投与した。投与は原則として 7 日間で終了とし、症状の改善状態とその時期を聴取し、尿沈渣を検鏡、感染の持続の疑われる場合は培養検査を行なった。投与終了の 7 日後に、同様な検討を行ない再発の有無を調べた。

効果判定は UTI 研究会の単純性尿路感染症の判定基準に準じた。男性、70 歳以上の患者、排尿痛・尿中白血球 10/hpf・生菌数  $10^4$ /ml の 3 条件を満たさない例、発症から 2 週間以上経過した例は同研究会の患者条件に合致しないので除外例として別に検討した。

判定には点数制をとった。排尿痛についてはスコア 2: 消失, スコア 1: 軽快, スコア 0: 不変とした。尿中白血球はスコア 2: 正常化, スコア 1: 改善 (卅→30/hpf 未満ないし 卅→10/hpf 未満), スコア 0: 不変 (以上の改善がみられないもの) とした。尿中細菌についてはスコア 2: 正常化, スコア 1: 減少 ( $10^3$ /ml 以下) または菌交代 ( $10^3$ /ml 以上), スコア 0: 不変 ( $10^3$ /ml 以上) とした。UTI 研究会では点数制をとっていないが、このようにスコアをとると、単純性尿路感染症の判定基

準による総合臨床効果は、この点数の合計点が 6 なら著効, 5~3 は有効, 2 以下は無効になる。ここでは 3 日目判定ではなく、7 日目と遅れていることも考慮にいれて、著効, 有効, 無効ということばを避けて正常化, 改善, 不変と表現することにした。

再発についても、UTI 研究会の試案<sup>6)</sup>に準じて、7 日間の治療終了の 7 日後に判定した。

## II. 結 果

検討の対象になったのは 516 例である。これに対し上述の患者条件をあてはめたところ、219 例が除外されて

Table 1 Age distribution

Age (yrs)	Typical cystitis	Atypical cystitis*	
	Female	Male	Female
15~19	9	2	2
20~24	43	5	23
25~29	24	2	18
30~34	33	3	8
35~39	19	3	14
40~44	19	4	4
45~49	28	1	8
50~54	27	2	17
55~59	47	5	12
60~64	35	3	15
65~69	13	1	9
70~74		2	19
75~79		3	10
80~84		1	17
Over 85		2	4
Total	297	39	180

\* Classified as atypical acute cystitis because they were either older than 69 years or male, or had a history longer than 2 weeks. They had triadic signs of pain, pyuria and bacteriuria.

Table 2 Clinical effect on typical acute simple cystitis

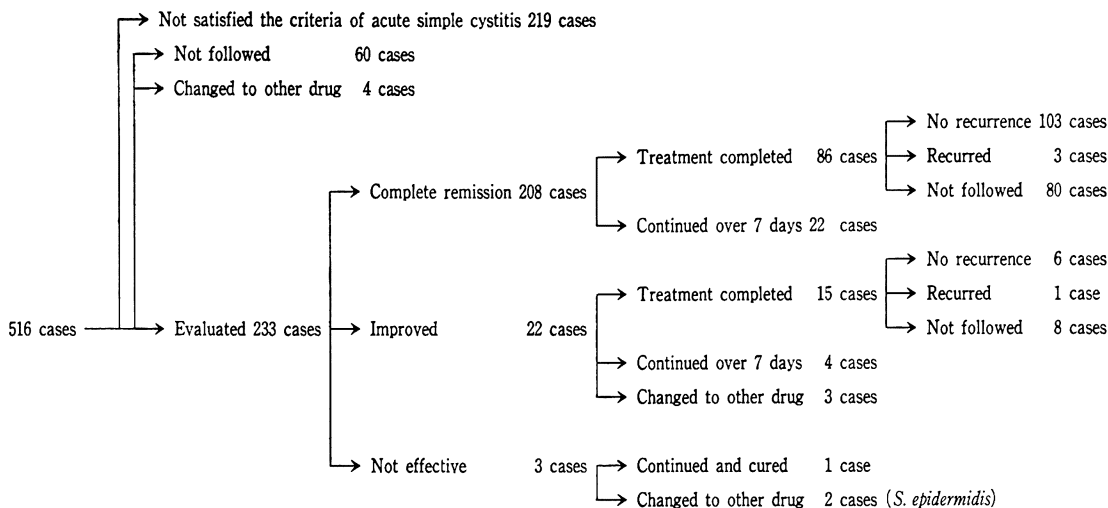


Table 3 Overall clinical efficacy

Pain on micturition		Resolved			Improved			Persisted		
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged
Bacteriuria	Eliminated	208	3	8	6		1	2	1	
	Decreased or replaced		1							
	Unchanged			1		1				1

Excellent : 208 (89.3%), Moderate : 22 (Effective : 98.7%), Poor : 3 (1.3%).

297 例が残った。Table 1 に年齢分布を示したが、条件合致例も除外例も 20 歳代と 50 歳代にピークのある二峰性の分布を示した。違う表現をすれば、40 歳前後の患者が比較的少なかったということになるが、その理由は不明である。

Table 2 にこれら症例の治療効果とその後の経過を示した。Table 3 には脱落例 64 例を除いた 233 例について、UTI 研究会の総合臨床効果表への記載を示した。排尿痛に対する有効率は 98.3%、膿尿に対する有効率は 95.3%、細菌尿に対する有効率は 98.7% であった。ただし無効と判定された例においてもある程度の改善はみられており、そのうちの 1 例は後で UTI 基準に従って 7 日目の判定を行なったところ、白血球数は減少したもののまだ 10 個以上みられ、細菌も 10<sup>5</sup>/ml 残存していたので無効例に分類されたが、実際の外来臨床においては症状は消失しており、そのままさらに 7 日間本剤の投与を継続して正常化している。

Table 4 には除外例の除外理由を示した。除外理由の重複するものは重複して数えてある。このうち、排尿

痛・尿中白血球・細菌数の 3 感染条件は満たしているが女性・70 歳以下・発症から 2 週間以内という条件を満足していなかった非典型症例 94 例について、治療効果を Table 2 と同様に整理したものが Table 5 である。

Table 6 には条件適合例と非典型例についての治癒率を、Table 7 には同じくその再発率を比較した。非典型例は治療効果も低く、再発率も高い。また、再発率は正常化例よりも所見の完全な正常化をみなかった例に高い傾向がみられる。

Table 8 では比較的例数の多かった細菌について原因

Table 4 The reason excluded from typical cystitis

Male	39
Over 70 years	50
History over 2 weeks	55
No pain on micturition	9
WBC in urine under 10/hpf	41
Bacterial count under 10 <sup>4</sup> /ml	109
Total	219 cases

(The same case could be numbered in another columns)

Table 5 Clinical effect on atypical cystitis

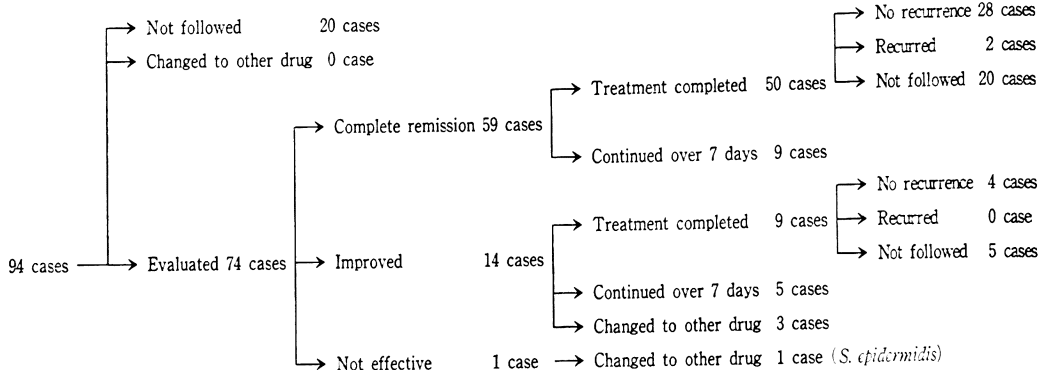


Table 6 Comparison of clinical effect between typical and atypical cystitis

	Excellent	Improved	Not effective	Total
Typical case	208 (89.7%) (Effective : 98.7%)	22	3	233
Atypical case	59 (79.7%) (Effective : 94.6%)	14	1	94

Table 7 Comparison of recurrence

	Excellent case	Improved case	Total
Typical case	3/106 (2.8%)	1/7 (14.3%)	4/113 (3.5%)
Atypical case	2/30 (6.7%)	0/4 (0%)	2/34 (5.9%)
Total	5/136 (3.7%)	1/11 (9.1%)	6/147 (4.1%)

They were studied at the 7th day after the completion of 7-day treatment.

Table 8 Clinical effect in relation to causative agent

	Total	Evaluated	Excellent	Improved	Not effective
<i>E. coli</i>	223	177	161	15	1
<i>P. aeruginosa</i>	6	4	4	0	0
<i>P. mirabilis</i>	11	9	9	0	0
<i>E. faecalis</i>	5	4	4	0	0
<i>S. aureus</i>	4	2	2	0	0
<i>S. epidermidis</i>	12	8	4	2	2
Polymicrobial	25	18	15	3	0
Total	286	222	199	20	3

菌別の効果をみた。*S. epidermidis* は 2/8 に無効であった。Table 9 に副作用を示した。副作用の検討に関しては除外例、副作用による中断例を含め、他の脱落例を除いた 414 例が対象になった。胃部不快感 3 例、嘔気嘔吐 3 例 (うち 1 例は中止)、便秘 1 例、皮疹 1 例、合計 8 例で、発現頻度は 1.9% であった。

III. 考 察

まず投薬期間の問題であるが、近年 UTI 研究会が急性膀胱炎の判定基準を 3 日としたこともあって、急性膀胱炎の治療は 3 日でよいという誤解が生じている。しかしこの基準は大越ら<sup>4)</sup> もはっきり述べているように、薬効を評価するためのものであり、治療を本来の目的とし

たものではない。つぎつぎに開発される新薬を比較評価するために、むしろ薬剤によって差なのでそうな条件でひとつの基準をつくったものである。いいかえれば、対象症例が全例治癒してしまうような条件は望ましくなく、一部の症例は治癒するが、他の症例は感染が持続するような条件が設定されていることになる。したがって治療を目的とするならば不十分な条件といってもよい。河田ら<sup>3)</sup> も 3 日というのは薬剤の効果判定を目的として設定したものであり、このために膀胱炎に対する投薬は 3 日間で充分であるという印象を与える可能性の生じることに危惧の念を示している。

大越ら<sup>4)</sup> がこの基準に従い 3 日間判定で nalidixic

Table 9 Complication

Epigastralgia	3
Nausea, vomiting	3 (Discontinued: 1)
Constipation	1
Skin eruption	1
Total	414 (8/414=1.9%)

acid の急性膀胱炎に対する検討を行なった際も、606 例中 176 例が投与規定違反になり、その大部分は 4 日以上、主に 7 日間投与されてしまったことをみても、急性膀胱炎に対する 1 週間投与が現実に着していることがわかる。われわれも 7 日間投与するにしても 3 日目にいちど判定することを計画したのであるが、実行するのは困難であったので、途中から 7 日目判定で検討することに変更した。再発に関する UTI 基準 (案)<sup>9)</sup> においても、再発率を検討する際には 7 日間投薬し、そのなかから著効例のみを選んで検討することが提唱されており、7 日間投与してもその後再発例がかなりあることが想定されている。実際に今回の結果でも、正常化ないし改善と判定できる結果を得たのにさらに抗菌剤の投与が行なわれた症例は、Table 2 および Table 5 に含まれなかった除外例もいれると 406 例中 68 例あり、これらの症例は患者ないし医師が 7 日間の治療ではまだ不十分と感じたものと考えられる。Table 7 における再発率の集計でも実際に、7 日間で治療を終了した症例の 4.1% に、その 7 日後に再発をみている。

上述の大越ら<sup>4)</sup>の nalidixic acid についての検討でも有効率は 3 日目 81.8%、4 日目 85.0%、7 日目 98.1% と徐々に上昇しており、薬効の比較検討という実験的試みの場合は別として、治療の目的であるならば 7 日間の投与が望ましいものと思われる。坂ら<sup>5)</sup>も 3 日目では細菌が認められないが膿尿が持続している例が少なくなく、7 日間治療したほうが再発率が少ないと述べている。熊本ら<sup>9)</sup>は本剤を使用し 3 日間治療で終了 7 日後の再発率を検討したところ、著効例において 26.8% に再発をみているが、その内容をみると投与量の増加とともに再発率は減少の傾向をみせ、800 mg 投与群では 8.0% であった。この結果を踏まえると、今回は 800 mg を 7 日間投与したことによって正常化例の再発率を 2.8% に抑えることができたといえるかも知れない。これらのことから、急性膀胱炎においても症例によってはさらに 7 日以上投与を継続することが必要かと思われる。

費用効率の観点からアメリカを中心として Amoxicillin などの 1 回大量療法を勧める動きもあるが、この療法の治癒率は当然ながら低い<sup>8,12)</sup>。いずれの報告も少数

例の検討で、この差を有意義な差ではないとして結論を急いでいる。短期療法を原則にするのもひとつの方法であるが、その場合は経過観察を密にして、治療が不十分な症例を確実に拾いあげて追加治療する必要がある。そこまで考えたうえで、どちらが本当に費用効率が良いかという問題は今後検討されるべき課題であろう。

Cinoxacin は cinnoline 系 pyridone carboxylic acid で、グラム陽性球菌および緑膿菌の感受性は低いが、グラム陰性菌に対して強い抗菌力を持ち、経口的に速やかに吸収され、大部分が代謝を受けずに腎から排泄されるので、高い尿中濃度を得ることができる。本剤を女性の急性単純性膀胱炎に投与し、よい成績であったという報告がみられるので<sup>7,13,14)</sup>、ここではこの薬剤をとりあげ、それらの報告で残された問題点を含めて検討を加えた。

本剤の投与量と効果との関係については、熊本らが 100 mg から 800 mg までの投与量を設定して検討している。3 日目ないし 4 日目の判定で有効率は 100 mg 投与 90.9%、200 mg で 96.1%、400 mg で 91.3%、800 mg で 100.0% と上昇し、とくに投与量を増加させると低感受性菌分離症例における有効率が上昇することが認められている。したがってグラム陽性球菌感染例にも有効性を期待し、また十分な治療を行ない再発を抑えたいなら 800 mg 投与が望ましいと述べられている<sup>14)</sup>。

今回はこの記載を受けて原則として 800 mg 投与を行なって、ほぼ期待された結果を得ることができたのであるが、ただし熊本らの場合は 800 mg 投与を受けたグラム陽性球菌感染症例 4 例全例が有効であったが、今回のわれわれの結果では *S. epidermidis* 単独感染症例 8 例中 2 例が無効であった。この他の除外例、無効と判断されて投与を中断した例を含めると、*S. epidermidis* 感染症には 4 例の無効例があった。

例えば UTI 研究会の基準では単純性尿路感染症は投薬期間を 3 日、複雑性尿路感染症の場合は 5 日と規定している。この規定の時点で判定した例はそれ以後も投与を続けても効果判定とは関係ないことであるが、それより短期間で投与を中止した例は効果の判定から除外することになっている。このような規定は抗癌剤の判定などにもよく用いられる脱落規定であるが、一見合理的な基準のようで、実際には無効例を合法的に集計から除外する作用をもっている。

例えば投与期間を 30 日と設定された治験で、無効と判定して途中で治療を変更するとその症例は無効例とならずに、脱落例として集計から除外されてしまうことになる。今回の検討でも、本当の無効例は無効と判定された症例よりも途中で治療を変更した脱落例であるというのが、われわれの実感である。副作用のために中止した

例は副作用例として集計するのに、無効なために中止した例は無効例にならないというのは矛盾といえば矛盾である。今回の無効による脱落例3例の投薬変更日はそれぞれ1日, 2日, 3日目であり, もし3日目に判定したとしても2例は脱落したことになる。

一見無効なようでも規定の期間投与を続ければ効果が出てくる可能性があるという問題もあるが, 少なくともその時点で無効であった症例がその後有効に転じる確率は他よりも小さなものであり, そのような症例を除外することは有効率を実際より高める作用をしていることは間違いない。

推計学的検討では, 条件にあてはまるものだけを拾いあげて機械的に数式にあてはめて結論を急ぐ傾向があるが, そこからはみだした症例を分析することによって真実が発見されることがあるというのは, 林<sup>15)</sup>によっても指摘されている。彼が提示したのは結核の治療の例であり, 集計した結果では, 間違いなく強力な治療法と予想された療法が最も悪い成績であるという結論になった。そこで脱落例を調べなおしたところ, 期待された治療法はよく効くために, 患者が治ったと思って治療を中断してしまった例が多数あり, それが集計から脱落してしまったことが判明したという。このように, 中断例を単純に脱落例として効果判定から除くことにはいろいろ問題が残っている。

今回の検討は新薬の治験ではなく, 臨床的に急性膀胱炎と考えられた症例をこのような治療方針で治療することのどの程度の妥当性と危険性があるかということであった。その結果, UTI 研究会の急性単純性膀胱炎の基準を満たす症例において 98.7% という高い有効率を得るとともに, 他方では7日間投与を終了すると 3.5% に再発が認められることが示された。症例によっては3日間投与を打ち切ることができるかも知れないが, 逆に, 症例によっては7日間以上の投与が必要であろう。さらに, 男性・高齢・発症から2週間以上と, UTI 研究会の条件からはずれた症例は, 治癒率は低くて再発率は高かった。これらの症例は当然いろいろな因子を含んでいる可能性があり, 典型的な膀胱炎と比べて, より大きな注意を払う必要がある。UTI 研究会がなるべく均一な群という観点からこのような症例を除外したのは妥当なことであるが, 治癒率の差を求めるには, このような治癒条件の悪い例に対する効果を比較検討するのもひとつの方向かとも考えられる。

## 文 献

- 1) 大越正秋, 河村信夫, 他: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 2) 藤田公生: 急性膀胱炎の臨床. *治療* 60: 667~670, 1978
- 3) 河田幸道, 西浦常雄: 尿路感染症における化学療法剤の薬効評価法について. *日泌尿会誌* 70: 317~326, 1979
- 4) 大越正秋, 河村信夫, 西浦常雄, 他: 急性単純性膀胱炎およびその後の再発に関する研究. *日泌尿会誌* 73: 488~506, 1982
- 5) 坂 義人, 西浦常雄, 徳山宏基, 他: 治癒経過と再発からみた急性単純性膀胱炎の投薬期間についての考察. *Chemotherapy* 30: 414~423, 1982
- 6) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準追加暫定案 1982
- 7) 熊本悦明, 西尾 彰, 生垣舜二, 他: 女子急性単純性膀胱炎における抗菌剤治療後の再燃・再感染に関する研究. *Chemotherapy* 31: 646~656, 1983
- 8) RONALD, A. R.; B. BOUTROS & H. MOURTADA: Bacteriuria localization and response to single-dose therapy in women. *JAMA*, 235: 1854~1856, 1976
- 9) BAILEY, R. R.; C. D. ABBOTT: Treatment of urinary tract infection with a single dose of amoxicillin. *Nephron*. 18: 316~320, 1977
- 10) FANG, L. S. T.; N. E. TOLKOFF-RUBIN & R. H. RUBIN: Efficacy of single-dose and conventional amoxicillin therapy in urinary-tract infection localized by the antibody-coated technique. *N. Engl. J. Med.* 298: 413~416, 1978
- 11) RUBIN, R. H.; L. S. T. FANG, S. R. JONES, et al.: Single-dose amoxicillin therapy for urinary tract infection: Multicenter trial using antibody-coated bacteria localization technique. *JAMA*, 244: 561~564, 1980
- 12) BUCKWOLD, F. J.; P. LUDWIG, K. M. HARDING, et al.: Therapy for acute cystitis in adult women: Randomized comparison of single-dose sulfisoxazole vs trimethoprim-sulfamethoxazole. *JAMA*, 247: 1839~1842, 1982
- 13) 西村洋司, 新島端夫, 富永登志, 他: Cinoxan の急性単純性膀胱炎に対する臨床評価. *Chemotherapy* 30: 7~20, 1982
- 14) 熊本悦明, 西尾 彰, 生垣舜二, 他: 女子急性単純性膀胱炎における抗菌剤治療効果の dose response に関する研究. *Chemotherapy* 30: 259~275, 1982
- 15) 林 知己夫: 医学における統計数値の意義とその吟味. 第 23 回日本癌治療学会総会特別講演, 1985

## A STUDY ON ACUTE CYSTITIS

KIMIO FUJITA, TAKEO MURAYAMA, SHUJI KAMEYAMA,

MINORU KAWAMURA and TAKASHI SAYAMA

Department of Urology, National Medical Center Hospital, Tokyo

Five-hundred and sixteen adult patients with acute cystitis were treated with cinoxacin, 400 mg twice daily for a week. Two-hundred and thirty-three cases who passed the criteria of acute simple cystitis which was decided by UTI Committee Members, showed a high cure rate of 98.7%. The rate was 94.6% with atypical cases who were excluded from above calculation because they were either older than 69 years or male, or had a history longer than 2 weeks. Patients infected with *S. epidermidis* less responded to the treatment.