

抗生物質療法と蛋白分解酵素

尿路感染症における Varidase Oral 併用の臨床的検討

久留米大学医学部 講師
福岡県立朝倉病院泌尿器科
鮫 島 博TREATMENT WITH ANTIBIOTICS AND
PROTEOLYTIC ENZYMESCLINICAL STUDIES ON COMBINED THERAPY WITH "VARIDASE ORAL"
FOR THE URINARY TRACT INFECTIONS

Hiroshi SAMESHIMA

*From the Department of Urology, Asakura Hospital, Fukuoka
and Kurume University School of Medicine*

A proteolytic enzyme "Varidase Oral" was administered accompanied with antibiotics to patients with various urinary tract infections. The results obtained are summarized as follows.

1. In the cases of non-gonococcal urethritis, the combination of "Varidase Oral" made the course required disappearance of morning discharge shortened along with marked improvement of microscopic findings.
2. In the cases of simple inflammations such as acute cystitis, the combination therapy was not always necessary. Single therapy with antibiotics was sufficiently effective to cure the diseases within a short term.
3. For chronic pyelonephritis, "Varidase Oral" administration was effective to obtain early and marked improvements of urinary findings as well as pyelographic figures. It was thought that the drug is better to be given along with antibiotics actively from the early course of treatment.
4. In cases of postoperative fistel formation, the combination therapy made the course to close the fistel shortened, although the duration required to eliminate secretion was not altered. In cases of postoperative cystitis and postoperative refractory infections with complications, the therapeutic course was expected to be shortened by the combined administration.
5. Studies performed before and after the therapy given more than 4 weeks disclosed no noticeable side effects on blood pictures, liver functions and serum protein findings.

緒 言

諸感染症に対し抗生物質療法を施行するに際し、起炎菌の感受性の検討と共に投与後の血中濃度の推移もまた投与量、投与時間の決定に欠

くべからざるものである。しかしその血中濃度とわれわれが希望する臓器の組織内濃度とが必ずしも平行しないことは抗生物質療法における一つの盲点である。従ってその投与された抗生

物質の病巣内移行を助長する何等かの手段があれば一層その効果を期待し得るわけである。

一方近年酵素化学の目覚ましい発展につれて1951年以降臨床面への応用も多方向から研究され、潮紅、腫張、疼痛等の炎症々状を緩解し、また組織の修復を促すために炎症部位の体液循環を改善し病巣に蓄積された滲出物、壊死組織等を排除するために試用されその効果が認められつつある現状である。従ってこの両者を併用することは炎症々状の緩解と抗生物質の病巣部への移行を助長する点で理論的にも極めて合理的であり、数年前から外科、皮膚科をはじめ各科領域で研究され、最近では徳田等は両者の併用は炎症々状の緩解と抗生物質の病巣内濃度の上昇のみならず、更に 1) 細菌感性増加作用、2) 抗生物質の蛋白吸着阻害作用等のあることを述べている。著者が併用した Varidase はすでに Buccal として賞用されていたものであるが、今回 Oral の誕生と共にこれを試用したものである。

Varidase Oral について

Varidase Oral (以下 V O と略す) は非病原性溶血性連鎖球菌の産生する酵素を精製した混合酵素製剤で1錠中に線維素融解因子 Streptokinase (S K) 10,000単位と核蛋白融解因子 Streptodornase (S D) 2,500単位を有する。S K は Kinase であって Protease ではなく、生体内の生理的な線維素溶解能を間接的に賦活することによって Plasminogen を Plasmin に活性化して炎症部位あるいは血塊中の Fibrin を融解除去する。従って病巣局所の体液循環を改善して抗生物質の移行を助長し、また浮腫、腫張その他の炎症々状を緩解し、また化膿創を清浄にして良性の肉芽形成を促進するものである。

実験成績

尿路感染症の治療に際し、起炎菌の決定と感受性の検討を行なって治療薬剤を選択し、V O 1日4回、1回1錠を抗生物質と併用して経過を観察し、非併用群との比較を試みた。もちろん厳密な比較は同一抗生物質の使用によるものでなければならないが、今回の実験では抗生物質の種類による差は一応除外して検討を試みた。

1. 非淋菌性尿道炎

第1表に示すごとく非併用群は a) グラム陰性双球

第1表 非淋菌性尿道炎

単独群

菌 株	症例	早朝分泌物消失日(日)	鏡検所見改善日(日)	治 療
グラム陰性双球菌	12	4~48 (26)	8~56 (15)	Urocydal Sigma. Pyripeni.
大腸菌	8	6~41 (16)	10~39 (16)	Colimy S Urocydal
ブドー球菌	2	5~16 (14)	8~24 (16)	Sigma. Pyripeni.

菌を起炎菌とするもの12例、b) 大腸菌を起炎菌とするもの8例、c) ブドー球菌を起炎菌とするもの2例の計22例である。使用した薬剤は起炎菌の感受性に従って Wintomylon, Ledermycin, Colimycin S, Sigmamycin, Urocydal 等である。治療成績は a) 群では早朝分泌物消失日数は4~48日(平均26日)、早朝尿鏡検所見改善日数8~56日(平均15日)、b) 群では6~41日(平均16日)および10~39日(平均16日)、c) 群では5~16日(平均14日)および8~24日(平均16日)となっている。これに対し第2表に示すごと

第2表 非淋菌性尿道炎

併用群

菌 株	症例	早朝分泌物消失日(日)	鏡検所見改善日(日)	治 療
グラム陰性双球菌	8	6~28 (19)	8~38 (12)	Sigma. Pyripeni.
大腸菌	7	8~19 (12)	8~22 (14)	Colimy S Sigma.
ブドー球菌	3	5~12 (8)	8~22 (14)	Pyripeni. Sigma.

く併用群では a 群6~28日(平均19日)および8~38日(平均12日)、b 群8~19日(平均12日)および8~22日(平均14日)、c 群5~12日(平均8日)および8~22日(平均14日)で、各群共に治療日数の短縮を認め、早朝分泌物の消失は特に a および c 群に著明であった。

2. 急性膀胱炎

第3表 急性膀胱炎

単独群

菌 株	症例	自覚症状消失日(日)	鏡検所見改善日(日)	治 療
大腸菌	22	4~12 (6)	4~10 (8)	Colimy S Urocydal Sigma.
ブドー球菌	6	4~8 (6)	6~12 (8)	Sigma. Chlotaon

第3表に示すごとく非併用群はa)大腸菌を起炎菌とするもの22例, b)ブドウ球菌を起炎菌とするもの6例の計28例で, 自覚症状消失日数はa群4~12日(平均6日), 鏡検所見改善日数は4~10日(平均8日)であり, b群では自覚症状消失日数4~8日(平均6日), 鏡検所見改善日数6~12日(平均8日)であった。これに対し併用群では第4表に示すごとくa)大

第4表 急性膀胱炎

菌 株	症例	併用群		治 療
		自覚症状消失(日)	鏡検所見改善(日)	
大腸菌	19	4~10 (6)	4~10 (7)	Colimy S Sigma.
ブドウ球菌	5	4~8 (6)	6~10 (7)	Sigma Chlotaon

腸菌を起炎菌とするもの19例, b)ブドウ球菌を起炎菌とするもの5例の計24例で, それぞれの自覚症状消失日数および鏡検所見改善日数はa群では4~10日(平均6日)および4~10日(平均7日), b群では4~8日(平均6日)および6~10日(平均7日)で, 併用, 非併用の両群を比較すると自覚症状消失までの平均日数は同数を示し, また鏡検所見改善までの平均日数にも著明な差は認めない。すなわち合併症のない単純な急性膀胱炎ではV O 併用の意義は極めて弱いものであるといえる。

3. 腎盂腎炎

第5表に示すごとく結石その他尿路通過障害を伴わ

第5表 慢性腎盂腎炎

菌 株	症例	単独群		治 療
		尿所見改善(日)	X線所見改善(例)	
大腸菌	8	22~48 (28)	3 (37.5%)	Kanamv. Streptomv. Sigma.
ブドウ球菌	2	28~45 (36)	0	Chlotaon Achromy. Sigma.
プロテウス	4	38~64 (42)	1 (25.0%)	Kanamv. Colimy S 尿 素

ない腎盂腎炎の単独治療例はa)大腸菌を起炎菌とするもの8例, b)ブドウ球菌を起炎菌とするもの2例, c)プロテウスを起炎菌とするもの4例の計14例である。その尿所見改善日数はa群22~48日(平均28日), b群28~45日(平均36日), c群38~64日(平均42日)であり, また治療後3カ月目にX線所見の改善が認められたものはa群3例37.5%, b群0, c群1例25%に過ぎなかった。これに対し2週間以上併用し

第6表 慢性腎盂腎炎

菌 株	症例	併用群		治 療
		尿所見改善(日)	X線所見改善(例)	
大腸菌	6	18~34 (26)	4 (66.7%)	Kanamv. Streptomv. Sigma.
ブドウ球菌	2	18~39 (31)	1 (50.0%)	Chlotaon Achromy. Sigma.
プロテウス	3	28~54 (39)	1 (33.3%)	Kanamv. Colimy S 尿 素

た例は第6表に示すごとく尿所見改善日数はa群18~34日(平均26日), b群18~39日(平均31日), c群28~54日(平均39日)とそれぞれ短縮を示し, 特にb群に著明であった。また3カ月目の腎盂像の改善はa群4例66.7%, b群1例50%, c群1例33.3%と各群とも増加の傾向を示し, これはa, b 両群に著明であった。

4. 術後感染症(1)

第7表に示すごとく特に術後瘻孔形成を認めたもの

第7表 術後感染症 I

疾 患	単 独			併 用		
	症例	分泌物消失(日)	閉鎖(日)	症例	分泌物消失(日)	閉鎖(日)
尿管切石術後瘻孔	3	7	14	2	7	12
腎固定術後瘻孔	2	3	8	2	3	6
膀胱前立腺術後瘻孔	2	10	15	2	8	11

に対する併用の効果を検討した。尿管切石術後尿瘻を形成したものは, 瘻孔よりの分泌物消失までの平均日数は両者同様であるが, 瘻孔閉鎖は併用群でやや短縮された。また腎固定術後に瘻孔形成を見た例でもほとんど同様の結果であった。膀胱あるいは前立腺術後に瘻孔を形成した例では分泌物消失までの日数も短縮を示し, さらに瘻孔閉鎖までの日数も前2者に比べかなりの短縮を示し, 創面の清浄化による良性肉芽の形成促進作用がうかがわれた。

5. 術後感染症(2)

泌尿器科的手術後の感染症あるいは合併症を有する感染症は難治性のものが少ないが, 既往に長期間治療を行なったにも拘らず治療に抵抗する症例を選んでV O の併用を試みた。すなわち第8表に示すごとく前立腺肥大症術後の膀胱炎3例では大腸菌あるいは緑膿菌を証明し, 既往に18日~96日の治療を行ない乍ら全治に至らないものである。これにV O を併用した結果第1, 2例では14~21日の併用で自覚症状の消失と尿所見の改善が認められた。しかし第3例では35日

第8表 術後感染症Ⅱ

疾患	既往治療例(日)	菌株	治療	併用期間(日)	効果	副作用	
前立腺肥大症術後膀胱炎	1	22	Coli	Sigma.	21	(++)	(-)
	2	18	Coli	Urocydal	14	(++)	(-)
	3	96	Prot.	Colimy S Kanamy.	35	(++)	(-)
腎結石術後腎盂腎炎	1	60	Coli	Sigma. Chlotaon	35	(++)	(-)
腎下垂症腎盂腎炎	1	45	Coli	Sigma.	21	(++)	(-)
	2	60	Coli	Chlotaon Ledermy.	28	(++)	(-)

間の併用で自覚症状は消失したが、尿所見は完全には改善されなかった。腎結石切術後の腎盂腎炎は60日におよぶ治療に抵抗していたものであるが、35日間の併用で尿所見は著明に改善された。しかし全治に至らぬまま治療を中断したためか治療中止後3週間で再発を来し再度治療を行なった。右腎下垂症に合併せる腎盂腎炎では2例共に21～28日の併用で尿所見は改善されたが、3ヵ月後のX線像はほとんど変化なく根治手術を要するものと思われる。

6. V O 長期連続投与に起因する副作用に関する検討

以上諸尿路感染症に V O を併用してその効果を検討したが、その対象が慢性難治性感染症であるために投与期間がかなり長期にわたるのは止むを得ない。従って個体の諸条件におよぼす影響も当然考慮されねばならないので、4週以上の投与例中経過を追求し得た12例について血液所見、肝機能、血清蛋白量、A/G、赤血球沈降速度、Thrombotest について検討を行なった。

(1) 血液所見におよぼす影響

a. 赤血球：V O 1日4錠宛4週間投与後の変動を見ると、やや増加したものが5例、ほとんど変化なきものが4例で両者で75%を占め、やや減少したものは3例であったが特に著しい貧血を来した例は認めなかった。

b. 白血球：白血球は治療開始当時多少の増加を認めた症例が多く、従って4週後やや減少した例が8例(66.7%)であった。他の4例はほとんど変化を認めず、増加例は全く認めなかった。

c. 血色素：やや増加し貧血状態が改善されたものが6例(50%)ありこれは原疾患の治療に伴い一般状態が改善された結果であろう。他の4例はほとんど変化を認めず、やや減少を来した2例も正常範囲内に止り特に治療の必要は認めなかった。

d. 赤血球沈降速度：1時間値について検討した。

血沈値の減少すなわち改善を認めたのは10例(83.3%)に達し、他の2例はほとんど変化を認めず、亢進例は全く認めなかった。

e. Thrombotest：増加したものが4例(33.3%)、不変7例(58.3%)でわずかに減少を来した2例も生理的範囲内にとどまって特に著しい障害は認められなかった。

(2) 肝機能におよぼす影響

a. B S P (15分値)：B S P 15分値の投与前後の変化を検討してみると、やや減少すなわち改善を認めたものが6例50%、ほとんど変化なきものが5例41.7%で増加を認めたのは1例に過ぎなかった。

b. GOT：やや減少すなわち改善を示したものが5例41.7%、ほとんど変化なきものが7例で特に著しい影響は認められなかった。

c. GPT：やや減少すなわち改善を示したものが4例33.3%、ほとんど変化なきものが6例50%で、軽度増加を来したものは2例に過ぎなかった。

(3) 血清蛋白におよぼす影響

炎症に伴い多少の減少を来した症例があったためか増加をみたものが9例75%、ほとんど変化なきものが2例で、1例にのみ減少を認めたが極めて軽度であった。

(4) AG 比におよぼす影響

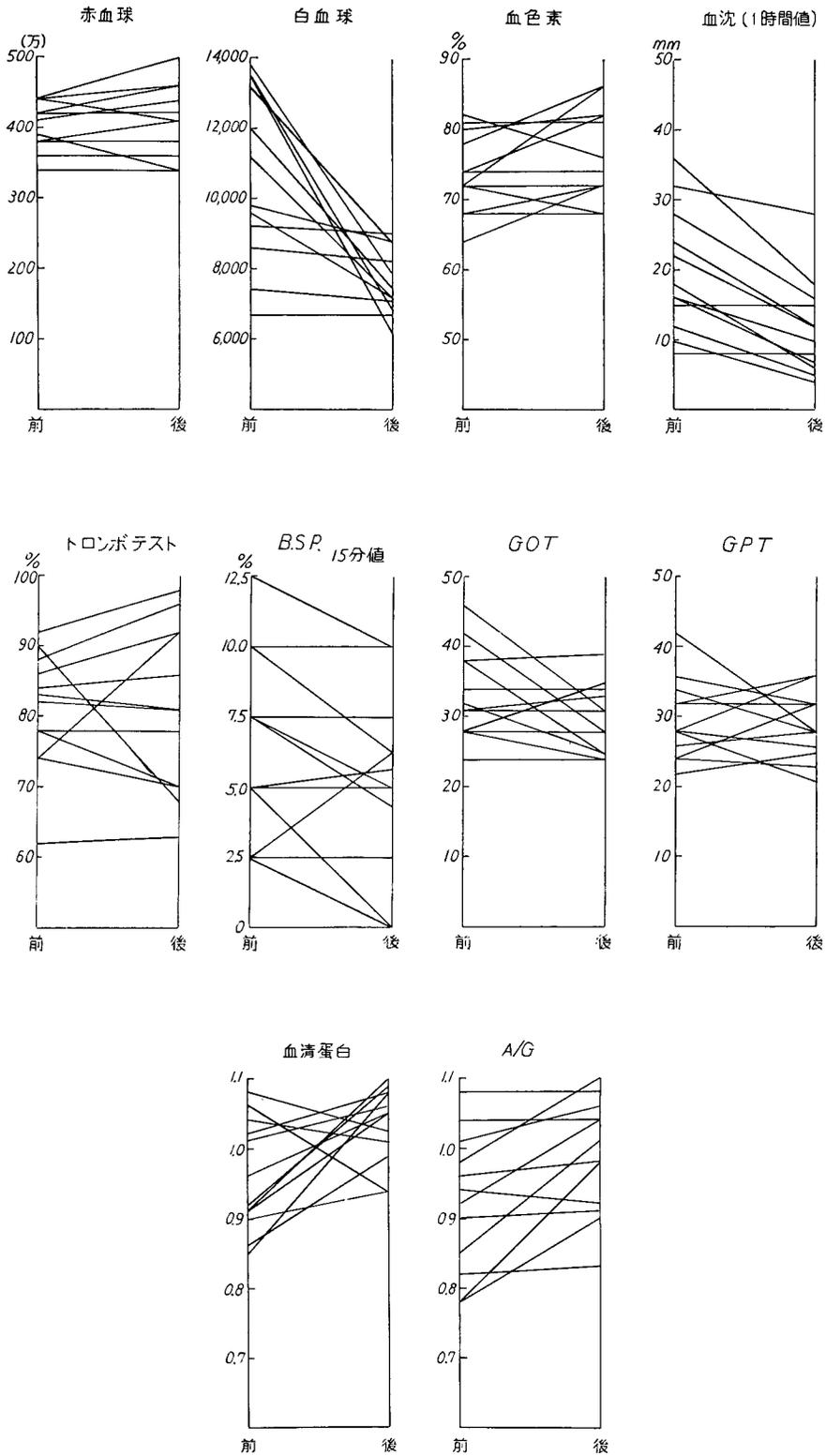
ほとんど変化を認めないものが8例66.7%で他の4例は多少増加の傾向を示し、減少例は全く認めなかった。

総括および考察

尿路感染症の治療に際し抗生物質と蛋白分解酵素を併用することはその各々の作用機序を考えると極めて合理的であると云える。即ち抗生物質療法の一つの目標である臓器内濃度乃至は病巣内濃度を向上せしめる手段として蛋白分解酵素が大きな貢献をし、更に炎症症状の緩解、病巣部壊死組織の排除等蛋白分解酵素それ自体の作用が加わって抗生物質療法の効果を更に向上せしめるものと云える。

蛋白分解酵素の臨床的応用はすでに各科領域において多数の報告があるが、併用療法としては石井・石引等の基礎的検討および外科的感染症における検討があり、また柴田等も V O について基礎的ならびに外科的感染症について報告し、また皮膚科領域では徳田等が詳細な報告を行なっている。

泌尿器科領域においても稲田等の Kimopsin



稲田 桐山, および稲田・蛭多等の Bromelain に関する報告をはじめ, 岩佐等の Empynase に関する報告その他があり何れも単独に, または抗生物質と併用を行なってその効果を認めている。即ち稲田・桐山は術後の浮腫, 膿尿に対する単独投与, また持続勃起症に対する単独投与において効果を認め, 稲田 蛭多等は Bromelain について抗生物質の長期連用で効果の少なかった二次性尿路感染症に単独に使用し, また岩佐等は慢性前立腺炎, 慢性腎盂腎炎に併用効果を認め, 更に尿路感染症を有する脊損膀胱患者に併用療法を行ない, 抗生物質単独治療群に比し遙かに高い治癒率を得たことを報告している。その他 V O に関しては百瀬等, 大越等, 久保等, 田村等, 白石等が諸泌尿器疾患および外科的処置後に使用し総計68%の有効率を得ている。

著者が今回実験に使用した Varidase はすでに舌下錠として広く使用されていたものであるが, Oral が開拓されて臨床的応用範囲は更に拡大されつつある。前述のごとく S K は Kinase であって, 他の蛋白分解酵素のごとく Protease ではなく, 生体内の生理的な線維素溶解能を間接的に賦活することによって Plasminogen を Plasmin に活性化するものであり経口投与を行なっても副作用は極めて少いとされている。

著者は尿路感染症における抗生物質療法に際し同時に V O 1日4回, 1回1錠宛投与して経過を観察すると共に, 既往に抗生物質単独治療を行なった症例との対比を行なったのであって, その成績はすでに述べた通りであるが総括的検討を加えると, 非淋菌性尿道炎ではグラム陰性双球菌およびブドウ球菌を起炎菌とするものにおいて早朝分泌物消失日数の著明な短縮を認めたが, 鏡検所見の改善は前者程ではなかった。しかし陳旧性非淋菌性尿道炎で治療に頑強に抵抗する症例には是非試みるべき手段かと考える。

合併症のない単純な急性膀胱炎は諸抗生物質によく反応し比較的容易に治癒せしめ得ることは周知の事実で, 今回の検討においても特に併

用の必要性は認められなかった。

慢性腎盂腎炎においては併用群にて尿所見改善日数の短縮を認めたが, その他に腎盂 X 線像の改善が33.3~66.7%に認められ, 特に大腸菌を起炎菌とするものに著明であった。腎盂腎炎のごとく治療に比較的長期を要し, 腎荒廃から致命的続発症を惹起し易いものに対しては治療初期から積極的に併用療法に踏切るべきと考えられる。

術後感染症における瘻孔形成例では分泌物消失日数には著変はないが, 瘻孔閉鎖日数はやや短縮され, また複雑な術後感染例でも治療期間をかなり短縮し得た。

蛋白分解酵素の長期連用には必然的に副作用に対する懸念が生じるのであるが, 今回の検討では副作用のための治療中止例は全くなかった。しかし4週以上の長期投与例において自覚症状の有無に拘らず血液所見, 肝機能, 血清蛋白等におよぼす影響を検討した。その結果表示したごとく各群において多少の変動はあるがこれは全身状態の好転によるものと思われ, V O 長期連用による重大な障害は全くないことが明かにされた。

結 語

1. 非淋菌性尿道炎では早朝分泌物消失までの期間を短縮し, 鏡検所見の改善も著明であった。
2. 急性膀胱炎のごとき単純炎症では特に併用の必要は認められず, 抗生物質のみで短期間に治癒せしめ得る。
3. 慢性腎盂腎炎では尿所見の改善に有効であり, また腎盂 X 線像の改善著明で治療初期から積極的に併用療法を施行すべきである。
4. 術後感染症中瘻孔形成例では分泌物消失日数には著変はないが, 瘻孔閉鎖までの期間を短縮し得る。また術後膀胱炎, 合併症を有する難治性感染症では治療期間の短縮を期待することが出来る。
5. 4週以上内服例において血液所見, 肝機能, 血清蛋白等の投与前後における変化を検討したが, 悪影響は殆ど認められない。

(本論文の要旨は第14回日本化学療法学会総会において発表した。)

主 要 文 献

- 1) Innerfield, I. : Current Ther. Res., 4 : 529, 1962.
- 2) 稲田他：泌尿紀要, 10 : 47, 1964.
- 3) 稲田・桐山：泌尿紀要, 11 : 532, 1965.
- 4) 稲田・蛭多他：泌尿紀要, 11 : 794, 1965.
- 5) 岩佐他：泌尿紀要, 11 : 1312, 1965.
- 6) Lederle Lab. : Urologic Disease Treated with an Oral Anti-inflammatory Agent, not published yet.
- 7) 石井・石引他：Chemotherapy, 14 : 113, 1966.
- 8) 石井・石引他：Chemotherapy, 14 : 114, 1966.
- 9) 徳田他：Chemotherapy, 14 : 114, 1966.
- 10) 柴田・佐藤他：Varidase Clinical Applications, 5 : 21, 1966.
- 11) 百瀬他：Varidase Clinical Applications, 5 : 47, 1966.

(1966年7月18日特別掲載受付)