

女子再発性尿路感染症の再発予防に関する研究

—Pipemidic acid の少量・長期間予防投与—

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）

榎 知果夫・角井 徹・畑地 康助

林 陸雄・中野 博・仁平 寛巳

国立呉病院泌尿器科（医長：平山多秋部長）

平 山 多 秋

松山赤十字病院泌尿器科（医長：白石恒雄部長）

白 石 恒 雄

国立福山病院泌尿器科（医長：松木 暁部長）

松 木 暁

広島総合病院泌尿器科（医長：藤井元広部長）

藤 井 元 広

尾道総合病院泌尿器科（医長：児玉光人部長）

児 玉 光 人

CLINICAL STUDIES OF ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS
OF RECURRENT URINARY INFECTION IN WOMEN

—LONG-TERM, LOW-DOSE PIPEMIDIC ACID IN PROPHYLAXIS—

Chikao MASU, Tohru SUMII, Kosuke HATACHI,

Mutsuo HAYASHI, Hiroshi NAKANO and Hiromi NIHIRA

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine**(Director: Prof. H. Nihira, M.D.)*

Masaaki HIRAYAMA

*From the Department of Urology, Kure National Hospital**(Chief: M. Hirayama, M.D.)*

Tsuneo SHIRAISHI

*From the Department of Urology, Matsuyama Red Cross Hospital**(Chief: T. Shiraishi, M.D.)*

Satoru MATSUKI

*From the Department of Urology, Fukuyama National Hospital**(Chief: S. Matsuki, M.D.)*

Motohiro FUJII

*From the Department of Urology, Hiroshima General Hospital**(Chief: M. Fujii, M.D.)*

Mitsuto KODAMA

*From the Department of Urology, Onomichi General Hospital**(Chief: M. Kodama, M.D.)*

The prophylactic efficacy of long-term, low-dose antimicrobial treatment in urinary tract infection (UTI) was studied.

Fifty-eight female adult patients with a history of at least two recurrent episodes of UTI in the past year were entered into this study, and the prophylactic regimen was not started until the existing UTI had been eradicated. Patients took 250 mg of pipemidic acid (PPA) daily at bedtime after voiding for 6 consecutive months.

Incidence of recurrence of UTI in 48 patients with uncomplicated UTI and 10 patients with complicated UTI decreased to 0.15 and 0.29 per year, respectively, during the treatment compared with 3.5 per year before the treatment.

At the end of the 6 months of prophylactic treatment, the patients were divided into two groups by the envelope method. Seventeen patients were treated for a further 6 months and 11 patients were followed up without further medication. Prophylactic efficacy of UTI was obtained in both groups, and there was no significant difference in the incidence of recurrence between the two groups. These findings suggest that the 6-month period of prophylaxis might be sufficient.

Examination of the periurethral swab showed that *E. coli* and *Klebsiella* sp. were decreased during the treatment. This prophylactic treatment produced no resistant strains.

Urinary levels of PPA in the morning urine of patients administered 250 mg of PPA at bedtime averaged 513 $\mu\text{g/ml}$. These values were about 2 times higher than those found in the evening urine after administration of the same dose in the morning.

Side effects were observed in 6 of the 58 patients, but no serious side-effects were observed.

Key words: UTI, Prophylaxis of UTI, Pipemidic acid

はじめに

女性の尿路感染症(以下 UTI と略称)に関する問題点のひとつに再発性があるが、女性の再発性 UTI の 80%以上は再感染と考えられている¹⁾。これら再発性 UTI 患者に再感染防止の目的で抗菌剤を投与することは、再発予防として意味があると思われる。われわれは再発性 UTI 患者の再発予防を目的として少量の抗菌剤を長期間投与する方法を nalidixic acid と trimethoprim-sulfamethoxazole (以下 ST 合剤と略称)で検討し、その有効性を確認している²⁾。

今回われわれは女性の再発性 UTI 患者に対して、少量の pipemidic acid (以下 PPA と略称)を 1 日 1 回、就寝前に内服する方法を長期間継続し、UTI の再発予防効果を検討したので、その成績を報告する。

対象および研究方法

対象は広島大学医学部附属病院泌尿器科および関連病院泌尿器科を受診した成人女子の患者で、年 2 回以

上再発を繰り返す UTI 患者 58 名である。

初期治療により尿中に菌が陰性となった後に PPA を 1 回 250 mg を 1 日 1 回、就寝前排尿後に内服させ、投与期間は原則として 6 カ月間とした。治療期間中は 4 週ごとに受診して自覚症状の聴取と尿検査、尿定量培養法をおこない、再発の有無を調査した。さらに細菌尿のスクリーニングとして患者が自宅でグルコースオキシダーゼ試験紙を使用し、陽性の場合にはただちに受診して尿中の drip slide 法および尿定量培養法により細菌尿の検出をおこなった。カテーテル尿による尿定量培養法で $10^4/\text{ml}$ 以上の尿中細菌数を認めた症例を UTI の再発と判定した。再発した症例は再び初期治療と同様の治療をおこない、細菌尿の消失を確認してから PPA による予防投与の再開を原則とした。

外陰部細菌叢に対する本法の影響を検討する目的で治療開始前、予防投与開始後 4—16 週目および 28—50 週目の 3 回にわたって外尿道口周囲を綿棒でぬぐって得られた swab について細菌の消長と PPA の MIC を検討した。

PPA の就寝前 1 回投与の妥当性を検討する目的で、

健康成人 volunteer 5名に PPA 250 mg を就寝前排尿後に内服させ、途中排尿せず早朝起床時の尿中濃度と同一 volunteer に、1週間後の午前9時に PPA 250 mg を内服させ、投与後6～8時間目の尿中濃度を比較した。また、予防投与中の患者10名に早朝尿を持参させて、薬剤濃度を測定した。

副作用に関しては自覚症状の聴取とともに、治療開始前、予防投与開始12週目、24週目の時点で血液生化学検査を施行して、異常所見の有無を検討した。

研究成績

1) 再発予防の検討

対象症例は非複雑性 UTI 患者48名（膀胱炎45名、腎盂腎炎3名）、複雑性 UTI 患者10名（膀胱炎3名、腎盂腎炎7名）であった。

予防投与導入時の状態は、初診時に UTI があり治療してから導入した症例が35名ともっとも多く、ついで UTI が認められずそのまま導入した症例が18名、他の方法で再発予防が成功しなかった症例が5名の順であった (Table 1)。

治療開始前の1年間の UTI の再発回数を問診により検討したところ、年平均再発回数は非複雑性、複雑性ともに3.5回であった (Table 2)。

PPA による長期予防投与の観察期間は投与6カ月

を終了した症例が非複雑性33名、複雑性6名であった。3～5カ月間の観察期間のものは非複雑性8名、複雑性2名、3カ月未満の観察期間のものは非複雑性7名、複雑性2名であった。患者の延観察月数は非複雑性242カ月、複雑性46カ月で、平均観察月数は非複雑性5.04カ月、複雑性4.6カ月であった。全症例で見ると延観察月数は288カ月で平均観察月数は4.97カ月となった (Table 3)。

予防投与期間中の UTI の再発は非複雑性3回、複雑性1回で、年平均再発回数は非複雑性0.15回、複雑性0.26回となり、再発回数は治療開始前の年平均再発回数3.5回と比較してそれぞれ1/23、1/13と著明に減少しており、十分な再発予防効果が認められた (Table 4)。

PPA の予防投与期間を検討する目的で、6カ月間の予防投与を終了した28名について、封筒法により本剤を継続投与する症例（継続投与群）17名と本剤の投与を中止した症例（投与中止群）11名とに群別し、さらに6カ月間観察して UTI の再発の有無を追究した。継続投与群は UTI の再発が4回で年平均再発回数は0.49回、投与中止群は UTI の再発が3回で年平均再発回数は0.59回となり、UTI の再発で両群間にとくに差が認められなかった (Table 5)。

2) 外陰部細菌叢の検討

Table 1. Conditions of patients at the time of starting prophylactic treatment with PPA

Conditions	No. of patients
1. Patients with infected urine received chemotherapy before starting prophylaxis	35
2. Patients with sterile urine	18
3. Patients received prophylaxis with other drugs	5
Total	58

Table 2. Incidence of UTI per year before prophylactic treatment with PPA

Incidence of UTI per year	No. of pts with uncomplicated UTI	No. of pts with complicated UTI	Total no. of pts
2	12	4	16
3	21	3	24
4	11	1	12
5-12	4	2	6
Average incidence of UTI per patient - year	3.5	3.5	3.5

Table 3. Duration of prophylactic treatment with PPA

Duration of prophylaxis (months)	No. of pts with uncomplicated UTI	No. of pts with complicated UTI	Total No. of pts
-1	1	2	3
-2	6	0	6
-3	3	0	3
-4	3	2	5
-5	0	0	2
-6	33	6	39
Total No. of pts	48	10	58
Cumulative total patient - month	242	46	288
Patient - month (mean)	5.04	4.6	4.97

Table 4. Incidence of UTI per year during prophylactic treatment with PPA

	Uncomplicated UTI	Complicated UTI	Total
Cumulative total patient-month	242	46	288
Total No. of infections	3	1	4
Average incidence of UTI per patient-year	0.15	0.26	0.17

Table 5. Comparison of reinfections between PPA group and no medication group in patients after first 6 months of prophylactic treatment

	PPA group (17 pts.)	No medication group (11 pts.)
Cumulative total patient-month	98	61
Total no. of infections	4	3
Average incidence of UTI per patient-year	0.49	0.59

外尿道口周囲を擦過した swab により、外陰部細菌叢に対する本法の影響を検討した。治療開始前では40症例より102株が分離され、その内訳はグラム陰性桿菌51株(50%)、グラム陽性球菌51株(50%)であった。菌種別にみるとグラム陰性桿菌では *E. coli* が

20株(20%)と最も多く、ついで *Klebsiella sp.* および *Pseudomonas sp.* がおのおの8株(8%)、*Citrobacter sp.* 6株(6%)の順であった。これら分離菌に対する PPA の MIC 値は *E. coli*, *Citrobacter sp.* では 1.56 µg/ml にピークがみられ、*Klebsiella sp.* では 1.56—3.13 µg/ml に、*Pseudomonas sp.* では 6.25—12.5 µg/ml に MIC 値が分布していた。いっぽう、グラム陽性球菌は *Streptococcus sp.* が30株(29%)と最も多く、MIC 値分布のピークは 200 µg/ml であり、ついで *Staphylococcus sp.* が19株(19%)で、その MIC 値分布のピークは 12.5—25 µg/ml と 200 µg/ml の二峰性であった (Table 6-1)。

予防投与開始後4~16週目では38症例より84株が分離され、その内訳はグラム陰性桿菌25株(30%)、グラム陽性球菌59株(70%)であり、グラム陰性菌の分離頻度が治療開始前と比較して低下していた。菌種別にみるとグラム陰性桿菌では *E. coli* 12株(14%)が最も多く、ついで *Pseudomonas sp.* 5株(6%)、*Citrobacter sp.* 2株(2%)、*Klebsiella sp.* 1株(1%)の順であったが、その分離頻度はいずれも治療開始前に比較すると低く、とくに *E. coli* と *Klebsiella sp.* の減少が著明であった。PPA の MIC 値の分布では、治療開始前に多くみられた MIC 値 1.56—3.13 µg/ml 近辺のグラム陰性桿菌の菌株は著明に減少していた (Table 6-1)。

予防投与開始後28~50週目では継続投与群は11症例より24株が分離され、その内訳はグラム陰性桿菌11株

Table 6-1. Periurethral organisms and PPA-sensitivities : Before starting treatment and 4~16 weeks after starting treatment

	Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$) of PPA									Total (%)		
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200 \geq 400			
Before starting treatment (40 cases)	GNB												
	E. coli		12		1	3	2	1		1	20 (20)		
	Klebsiella sp.		4	4							8 (8)		
	Pseudomonas sp.				2	6					8 (8)		
	Citrobacter sp.		5	1							6 (6)		
	Other GNB		7	1	1						9 (9)		
	Total GNB		28	6	4	9	2	1		1	51 (50)		
	GPC								4	21	5	30 (29)	
	Streptococcus sp.					6	6			6	1	19 (19)	
	Staphylococcus sp.						2					2 (2)	
Micrococcus sp.													
Total GPC					6	8		4	27	6	51 (50)		
4-16 weeks after starting treatment (38 cases)	GNB												
	E. coli		1	3		2	3	2			1	12 (14)	
	Klebsiella sp.								1			1 (1)	
	Pseudomonas sp.				1	3	1					5 (6)	
	Citrobacter sp.		1				1					2 (2)	
	Other GNB		1	2	1					1		5 (6)	
	Total GNB		3	5	1	3	7	3		1	1	25 (30)	
	GPC								1	6	13	9	31 (14)
	Streptococcus sp.				1	1		1	6	13	9		31 (14)
	Staphylococcus sp.				2	10	5	1		4	1		23 (27)
Micrococcus sp.					2	2	1					5 (6)	
Total GPC				3	13	7	3	6	17	10		59 (70)	

(46%), グラム陽性球菌13株(54%)であり, それら分離菌に対する PPA の MIC 値の分布は予防投与開始後 4~16週目の場合とほぼ同様であった。投与中止群では7症例より16菌株が分離され, その内訳はグラム陰性桿菌9株(56%), グラム陽性球菌7株(44%)であり, グラム陰性桿菌では PPA の MIC 値 0.76-3.13 $\mu\text{g/ml}$ の菌株が多く認められ, 治療開始前の MIC 分布に復帰していた (Table 6-2)。

3) PPA の尿中濃度の検討

健康成人 volunteer 5名で就寝時に1回 PPA 250 mg 内服の場合は早朝尿の平均薬剤濃度は 428 $\mu\text{g/ml}$ であり, 午前9時に1回 250 mg 内服して投与後6~8時間目の尿の平均薬剤濃度は 248 $\mu\text{g/ml}$ と早朝尿の約1/2の濃度であった。また PPA 予防投与中の患者10名について測定した早朝尿の平均尿中濃度は 513 $\mu\text{g/ml}$ で, 健康成人の早朝尿の成績とはほぼ同じ結果であった。したがって1日1回, 就寝前に内服という方法は昼間の時間帯に内服するよりは薬剤の高い尿中

濃度が得られ, しかも睡眠中であるから薬剤含有尿が24時間中でもっとも長時間にわたって膀胱内にとどまる時間帯ということができる。

4) 副作用の検討

副作用は全症例58名中6名(10.3%)に, 件数として7件が認められた。その内訳は胃腸障害5件, 眩暈1件, 耳鳴1件であったが, いずれも程度は軽く副作用のため投与を中止した症例はみられなかった。また治療経過中にそれぞれ3回施行した末梢血液検査, 肝機能検査, 腎機能検査においてとくに本剤の影響と思われる臨床検査値の変動は認められなかった。

考 察

女子の再発性 UTI 患者に対して再発予防を目的とした少量, 長期投与の薬剤としてはサルファ剤, nitrofurantoin 剤, methenamine 塩剤, ST 合剤などが知られており, それら薬剤の再発予防効果についての数多くの報告がある¹⁻⁹⁾。その中で ST 合剤の

Table 6-2. Periurethral organisms and PPA-sensitivities: 28~50 weeks after starting treatment

Orgnisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$) of PPA									Total (%)
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200 \geq 400	
PPA group (11 cases)										
GNB										
E. coli		1				1			1	
Pseudomonas sp.			1	1			1			
Citrobacter sp.			1							
Other GNB	1	1			1		1			
Total GNB	1	2	2	1	1	1	2		1	11 (46)
GPC										
Streptococcus sp.							1	4	1	
Staphylococcus sp.					2	1		3	1	
Total GPC					2	1	1	7	2	13 (54)
No medication group (7 cases)										
GNB										
E. coli		2	1			1				
Klebsiella sp.			2							
Citrobacter sp.		1								
Other GNB	1		1							
Total GNB	1	3	4			1				9 (56)
GPC										
Streptococcus sp.							1		2	1
Staphylococcus sp.					2		1			
Total GPC					2		2	2	1	7 (44)

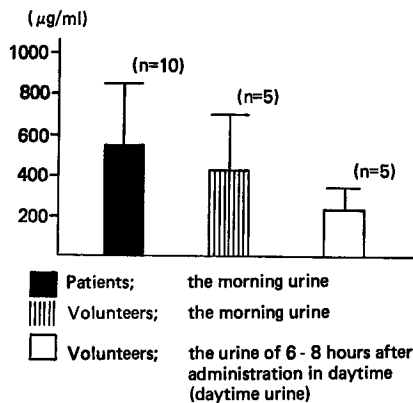


Fig. 1. Comparison of urinary concentration of PPA between the morning urine and the daytime urine

少量, 長期投与による再発予防効果の成績は, サルファ剤, nitrofurantoin 剤などと比較してすぐれているとされている^{1,3)}. われわれも ST 合剤の少量, 長期投与による再発予防効果を検討し, UTI の年平均再発回数が, 合剤投与中では非複雑性0.48回, 複雑性0.52回と治療前の非複雑性4.37回, 複雑性3.35回と比較していちじるしく減少し, ST 合剤はすぐれた再発

防止効果があると報告した²⁾. 今回の PPA の少量, 長期投与による再発予防効果の成績は, UTI の年平均再発回数が PPA 投与中は非複雑性0.15回, 複雑性0.26回と治療前の非複雑性3.5回, 複雑性3.5回と比較していちじるしく減少しており, ST 合剤の成績とはほぼ同じかそれ以上の再発予防効果が認められた.

UTI の再発予防を目的とした抗菌剤の少量, 長期投与法は, 1週間に1回³⁾, 2日毎に1回⁴⁾, 1日1回就寝時投与法⁵⁾ などさまざまな報告がある. 1日1回就寝時に排尿後投与する方法は, 夜間睡眠中は尿濃縮により高い薬剤濃度の尿が得られ, また膀胱内に尿がもっとも長時間とどまる時間帯である点から, 膀胱内の細菌増殖を抑制するのに有利な方法と考える³⁾. これらの理由でわれわれも1日1回就寝時に排尿後 PPA 250 mg を投与する方法をおこなった. この投与方法で早朝尿の平均薬剤濃度は健康成人 volunteer 5名の cross over 法での検討では 428 $\mu\text{g/ml}$ と日中投与の場合より約2倍の高い薬剤濃度が得られ, 予防投与中の患者10名での平均値は 513 $\mu\text{g/ml}$ であり, これら尿中濃度は外陰部細菌叢中のグラム陰性菌に対する MIC 値を十分うまわり, またグラム陽性菌に対する MIC 値も大半はうまわっていた. したが

って、就寝時に排尿後 PPA 250 mg 内服により高い薬剤濃度を含有する尿が長時間膀胱内に保持されており、膀胱内へ細菌が侵入してもその増殖を十分に抑制するものと考えられる。

UTI における感染経路は、腸内細菌叢からの細菌による尿路の経管腔性上行感染が大部分である¹⁾。そして再発性 UTI に罹患した女子の外陰部細菌叢からの腸内細菌の検出率は、正常女子のそれと比較して高いことが指摘されている²⁾。UTI の起炎菌と同一の細菌が外尿道口周囲にみられ¹⁾、UTI の発症に先だって外陰部細菌叢の増殖が認められる³⁾。このように UTI の発症には外陰部細菌叢が強く関与しており、再発性 UTI の患者の外陰部における腸内細菌叢の増殖抑制が再発予防に役立つと思われる。ST 合剤は外陰部細菌叢からの *E. coli* や他の腸内細菌の検出率を低下させ、再発予防に有効な薬剤とされている^{1,3,4)}。われわれも PPA の少量、長期間投与による外尿道口周囲の細菌叢の影響について検討した。外尿道口周囲の細菌叢は、予防投与開始 4～16週目でグラム陰性桿菌の分離頻度は30%と投与開始前の50%と比べて低下しており、とくに治療開始前に分離頻度が高かった *E. coli*, *Klebsiella sp.* が著明に減少していた。すなわち PPA は外陰部細菌叢から *E. coli*, *Klebsiella sp.* や他のグラム陰性桿菌の検出率を低下させ、この意味からも再発予防に有効な薬剤と思われる。また予防投与期間中に耐性菌が増加する傾向はなく、長期間投与による菌の耐性化はないと思われる。

PPA の予防投与期間についての検討では、PPA の予防投与を6カ月間続ければ、その後の継続投与群と投与中止群とに再発に関して差が認められず、両群とも再発予防効果が認められた。このことは予防投与期間中は患者は UTI から免れているので、この間に膀胱粘膜の抗菌的防禦機構の回復など生体側の局所的感染防禦機構の改善が想定される。したがって6カ月間の PPA の予防投与を施行すれば、以後は投薬を中止しても UTI の再発防止が得られる結果となったと考えられ、再発予防投与の期間は6カ月間で一応目的が達せられると思われる。

副作用は全症例58名中6名に認められたが、いずれもその程度は軽く副作用のため投与を中止した症例はなく、本剤の予防的投与法は安全に施行できるものと考えられた。

おわりに

成人女性の再発性 UTI 患者に対して、PPA 1回 250 mg を1日1回、就寝前排尿後の内服を長期間継

続し、UTI の再発予防効果を検討して以下の成績を得た。

1. 対象症例は非複雑性 UTI 患者48名、複雑性 UTI 患者10名であった。予防投与期間中の UTI の年平均再発回数は非複雑性0.15回、複雑性0.26回で、治療開始前の年平均再発回数各3.5回と比較して再発頻度が著明に減少しており、十分な再発予防効果が認められた。

2. 6カ月間の予防投与を終了した症例を2分して、さらに本治療法を継続した27名と薬剤投与を中止した11名における再発率に差を認めなかったことから、再発予防投与期間は6カ月間で一応目的を達せられるものと考えた。

3. 外尿道口周囲の細菌叢は予防投与期間中は *E. coli*, *Klebsiella sp.* らのグラム陰性桿菌の分離頻度が低下する。また長期間の予防投与による細菌の耐性化は認められなかった。

4. 健康成人5名における cross over 法で PPA 250 mg を就寝時内服の早朝尿の平均尿中濃度は 428 μg/ml であり、本剤 250 mg を朝内服の夕刻の尿中濃度と比較して約2倍の高濃度を示した。

5. 副作用は全症例58名中6名(10.3%)、7件に認められたが、いずれもその程度は軽く副作用のため投与を中止した症例はみられなかった。

本論文の要旨は第30回日本化学療法学会総会において発表した。また PPA の尿中濃度および MIC の測定に御協力いただいた大日本製薬株式会社研究所に感謝します。

文 献

- 1) Harding GKM and Ronald AR: A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary infection in women. *N Engl J Med* 291: 597~601, 1974
- 2) 藤井元広・畑地康助・仁平寛巳・平山多秋・松木 暁・白石恒雄・梶尾克彦・中野 博・福重満・林 睦雄: 女子再発性尿路感染症の再発予防に関する臨床的研究. *泌尿紀要* 27: 251~261, 1981
- 3) Ronald AR, Harding GKM, Mathias R, Wong CK and Muir P: Prophylaxis of recurrent urinary tract infection in females: A comparison of nitrofurantoin with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Can Med Assoc J* 112: 13~16, 1975
- 4) O'Gray F, Fry IK, McSherry A and Cat-

- tell WR : Long-term treatment of persistent or recurrent urinary tract infection with trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Infect Dis* **128** : 652~659, 1973
- 5) 村上信乃・五十嵐辰男・一榊泰一 : 複雑性尿路感染症に対する長期化学療法を検討. *泌尿紀要* **25** : 1027~1031, 1979
- 6) Stamey TA and Sexton CC : The role of vaginal colonization with enterobacteriaceae in recurrent urinary infection. *J Urol* **113** : 214~217, 1975
- 7) Stamey TA : The role of introital enterobacteria in recurrent urinary infections. *J Urol* **109** : 467~472, 1973
- 8) Grüneberg RN, Smellie JM, Leakey A and Atkin WS : Long-term low-dose co-trimoxazole in prophylaxis of childhood urinary tract infection : Bacteriological aspects. *Brit Med J* **24** : 206~208, 1976

(1983年8月15日受付)