

複雑性尿路感染症に対する長期化学療法 of 検討

旭中央病院泌尿器科

村 上 信 乃
五 十 嵐 辰 男
一 楨 泰 一

LONG-TERM CHEMOTHERAPY IN PROPHYLAXIS OF COMPLICATED INTRACTABLE URINARY TRACT INFECTIONS

Shino MURAKAMI, Tatsuo IGARASHI and Hiroichi ITIMASU

From the Department of Urology, Asahi General Hospital

The trials of low-dose prophylactic drug regimen which consists of trimethoprim 40~80 mg in combination with sulfamethoxazole 200~400 mg daily were performed to 47 patients with complicated and intractable urinary tract infections to prevent the recurrence.

1) Average frequency of the recurrence per year was 3.57 before prophylactic therapy and decreased to 0.39 during the treatment.

2) Recurrence by resistant bacteria against this regimen was observed in 14 cases during the therapy.

3) Reinfection was detected in 6 patients within 6 months after stopping treatment, while other 6 patients had no evidence of reinfection during 6 months of follow-up.

4) Side effects were not observed except for 2 patients; one of them showed generalized urticarial rash and another patient complained of severe nausea during the treatment.

The symptoms disappeared by changing the regimen to nitrofurantoin 50 mg daily.

緒 言 対 象

尿路感染症のうちでも、一般に尿路に閉塞あるいは尿流の停滞を起す基礎疾患を有する場合には、特に複雑性尿路感染症と呼び、そのような基礎疾患のない単純な尿路感染症と区別されている。この区別の根拠は、複雑性尿路感染症では手術療法などによりその基礎疾患を治癒させなければ、尿路感染症を根治させえないため、治療の中心が尿路感染よりもむしろ基礎疾患にあるためと考えられる。しかしそのような複雑性尿路感染症のうちでも、種々な理由により手術療法の対象とならない例も多く、その場合には反復する尿路感染に対する対策に苦慮させられる経験が多い。今回、われわれは基礎疾患に対して手術療法を行ないえなかった複雑性尿路感染症に対して、抗菌剤の長期少量投与を試みて良好な結果が得られたので報告する。

本法開始後6カ月以上の観察期間を有する3~75歳の複雑性尿路感染症47例である(男子11例、女子36例)(Table 1)。基礎疾患は膀胱尿管逆流症13例、術後狭窄など種々な原因による水腎症10例、遺残結石などの腎結石7例、明らかに腎盂造影上腎盂腎杯に変形をきたしている慢性腎盂腎炎6例、神経因性膀胱5例、プーチー療法施行中の尿道狭窄2例、その他4例であり、全例とも留置カテーテルは施行されていない(Table 2)。血清クレアチニン値は3.4 mg/dlを示した慢性腎盂腎炎の1例を除き、全例1.5 mg/dl以下であり、治療期間中、指示なく他の抗菌剤は使用させなかった。

治療方法および結果

本法施行直前の尿路感染(尿細菌培養で尿1 ml 中細

Table 1. 年齢分布

年 齢	男 子	女 子	計
～ 9 (歳)	3	4	7
10 ～ 19	1	0	1
20 ～ 29	0	5	5
30 ～ 39	0	7	7
40 ～ 49	3	8	11
50 ～ 69	0	5	5
60 ～	4	7	11
計	11	36	47

Table 2. 基礎疾患

	男 子	女 子	計
膀胱尿管逆流症	4	9	13
水 腎 症	1	9	10
腎 結 石	3	4	7
腎盂像変形ある慢性腎盂腎炎	1	5	6
神経因性膀胱	0	5	5
尿 道 狭 窄	2	0	2
遊 走 腎	0	1	1
馬 蹄 腎	0	1	1
囊 胞 腎	0	1	1
尿 道 憩 室	0	1	1
計	11	36	47

菌集落が 10^5 以上、あるいは尿沈査白血球が100倍視野で10以上有するときの起炎菌は、2例の *E. coli* と *Klebsiella* の混合感染を含めて、*E. coli* 19例、*Klebsiella* 7例、*Proteus* 6例、*Pseudomonas* 3例、*Enterobacter* 2例、グラム陽性球菌 2例、その他 2例で、他の起炎菌が検出されず尿沈査で白血球多数のいわゆる膿尿のみを示した例が7例あった (Table 3)。それらに対して感受性テストにあった抗菌剤の常用量投与にて、尿の無菌化および膿尿の消失を果たした後、引き続いて1日に1回 (主として就眠前) トリメトプリム 40～80 mg, スルファメトキサゾール 200～400 mg を合剤 (バクタ®) として6カ月から24カ月長期連続して内服させた。その間、定期的に男子は中間尿、女子はカテーテル尿で一般検尿および尿細菌培養を行ない、さらに適宜、末梢血液検査、血液化学検査を行ない副作用を注意した。なお本剤による副作用のため内服不可能な2例に対してはニトロフラントイン 50 mg の長期投薬に変更した。

本法施行前および施行中の尿路感染の罹患回数を比

較すると、本法施行前1人年平均3.57回尿路感染に罹患していたのが、本法施行中0.39回と著明に減少しており、本法の尿路感染再発予防に対する有効性を示すものと言えよう (Table 4)。本法施行中に起った14例の尿路感染の起炎菌は *Staphylococcus* 4例、真菌 2例、*Proteus* 1例と膿尿のみを示した7例であったが、検出された細菌は全例、本剤に耐性を示していた (Table 5)。つぎに本法が複雑性尿路感染症を根治させうるかを検討するため、最低6カ月の投薬期間後、一応本法を終了したとして投薬を中止した12例の中止後の尿路感染の有無を調べた。中止後尿路感染再発までの期間は、4例が中止後1カ月以内に再発し、3カ月以内1例、6カ月以内に1例再発したが、残りの半数6例は6カ月間尿路感染を見なかった (Table 6)。

Table 3. 本法施行直前尿路感染起炎菌

	TMP-SMX に	
	感受性あり	感受性なし
<i>E. coli</i>	19*	2
<i>Klebsiella</i>	7*	1
<i>Proteus</i>	6	2
<i>Pseudomonas</i>	3	3
<i>Enterobacter</i>	2	1
<i>Staphylococcus</i>	1	0
<i>Streptococcus</i>	1	1
<i>Serratia</i>	1	0
グラム陰性桿菌 (同定不能)	1	0
起炎菌なし (膿尿のみ)	7	0

*混合感染 $\left. \begin{matrix} E. coli \\ Klebsiella \end{matrix} \right\}$ 2例

Table 4. 治療成績

	例数	(A)	(B)	(C)
		総観察期間 (月)	総罹患回数	年1人当り平均罹患回数
施行前	47	585	174	3.57
施行中	47	417	14	0.39

$$C = \frac{B}{A} \times 12$$

Table 5. 本法施行中尿路感染起炎菌

<i>Staphylococcus</i>	4
真 菌	2
<i>Proteus</i>	1
膿 尿 の み	7
計	14

Table 6. 本法中止後尿路感染罹患までの期間

中止後期間	例数
1 カ月未満	4
1 ～ 3 カ月	1
3 ～ 6 カ月	1
6 カ月以上罹患なし	6
計	12

副作用については、本剤使用により投薬2週間以内に全身に発赤が生じた1例と、2カ月後に強度の胃腸症状を訴えた1例をニトロフラントイン投薬に変更したのみで、他に数例軽度の胃腸症状を訴えたが特に造血障害、肝機能障害は認められなかった。

考 察

尿流停滞を起す基礎疾患を有するいわゆる複雑性尿路感染症に通常の抗菌剤を使用した場合、一度は尿路感染を抑えても、その基礎疾患を治療させなくては再び尿路感染に反復罹患することは良く知られている。したがって、複雑性尿路感染症の治療の主体は、手術療法などによりできるだけその基礎疾患を治めることにある。しかしなかには種々な理由により手術療法を行ないえない場合もありその対策に苦慮する経験が多い。本法の対象となった47例も、①本人または家族が手術を拒否したり、延期を希望した場合、②術後の尿路狭窄による水腎症や遺残結石、あるいは小児の膀胱尿管逆流症など直ちに手術療法を行ないがたい場合、③嚢胞腎や腎盂腎杯に変形のある慢性腎盂腎炎などのように、現在特にこれといった手術法のない場合など種々な理由により手術療法を行ないえなかった症例である。それらに対して、その反復する尿路感染を予防する方法として本法を試み Table 4 のごとき好成績がえられたが、その原因を私見を混じえて文献的に検討してみよう。

(1) 使用薬剤の検討

従来、基礎疾患の有無にかかわらず、反復性尿路感染症に対して、その再発防止に抗菌剤の長期少量投与が多数試みられてきた。サルファ剤、テトラサイクリン、アンピシリン、セファレキシンなどの種々な抗生物質、さらにメトナミン塩やニトロフラントインの報告があり、最近ではわれわれの用いたトリメトプリムとスルファメトキサゾールの合剤（以下 TMP-SMX と略す）の報告が多い。

古くより用いられているサルファ剤については、Normand ら¹⁾は腎盂造影上所見のある反復性尿路感

染症の小児66例に長期予防投薬して、年平均2.5回の尿路感染罹患が0.3回に減少したと報告している。また最近、河田²⁾も同じ目的でサルファ剤を長期投薬して、単純性尿路感染症の再発防止には有効であったが、複雑性尿路感染症では耐性菌による再感染が多く無効であったと報告している。Kunin³⁾もサルファ剤の長期使用は耐性菌が生じて無効だと報告しており、最近ではあまり用いられていないようである。耐性菌の発生に関しては、時代の変化とともに出現した種々の抗生物質の場合も同様で、抗生物質長期使用により腸内細菌叢が変化して耐性菌が多数生じ、それらによる尿路感染が再発するため2週間以上の投薬は無効であると報告されている⁴⁾。

この点メトナミン塩は酸性尿のもとで、ゆっくりフォルマリンを放出して殺菌を企る薬剤であるため、耐性菌の発生は有りえず長期投薬に適しており、本剤の長期使用での尿路感染再発予防に有効であるとする報告は多い。Nilson ら⁵⁾は複雑性尿路感染症に使用して、急性期にはあまり有効でなかったが、再発予防法としての長期投薬は有効であったと報告しており、本剤の長期投薬の適応として、①外科的に矯正不能な器質的な変化のある腎盂腎炎、②腎機能の落ちた腎盂腎炎、③神経因性膀胱を挙げている。また Freeman⁶⁾らは反復性尿路感染症に対して、本剤とサルファ剤、ニトロフラントインそれぞれの長期投薬を比較してメトナミン塩が最も有効であったと報告している。しかし本剤を以前われわれが用いた経験では、尿の酸性化を計るためアスコルビン酸を多量に併用する必要があり、その併用薬剤による胃腸症状の訴えが多く、長期には用いにくい薬剤であるとの印象を持っている。

ニトロフラントインの長期少量投与も比較的耐性菌の発生が少ないとされ、尿路感染再発予防に良好な成績が多数報告されている^{7,8)}。Marshall ら⁹⁾は本剤を慢性反復性尿路感染症の小児100例に最長27カ月少量投薬して、36例が投薬中止後も全く尿路感染症に罹患せず根治したと報告している。われわれも TMP-SMX が発売される前には本剤を同じ目的で使用して、ある程度の効果がえられたが、しかし本剤でもサルファ剤と比較すると少ないとはいえ耐性菌の問題があり、さらに早急に尿中に排泄される性質上、腎機能の悪い人には無効であることや、神経系統への副作用もあり現在はあまり用いていない。

以上のごとき一長一短を有する薬剤に代って、最近では TMP-SMX の長期少量使用が反復性尿路感染症の再発予防に有効であったとする報告が多い。本剤の長期投与は副作用も少なく、腎不全の患者にも有効¹⁰⁾で、

他の薬剤との比較でも最も有効であったとする報告も多数見受けられる。Harding ら¹⁰⁾は治療前年平均 3.6 回の尿路感染罹患が、サルファ剤で 2.5 回、メトナミン塩で 1.6 回、TMP-SMX で 0.1 回と本剤の有効性を、外陰部細菌叢の変化と併せて報告している。Ronald ら¹¹⁾もニトロフランインとの比較で同様の結果を報告しているが、さらに Stamey ら^{12,13)}は膈分泌中のトリメトプリム濃度は血中濃度より高く、外陰部細菌叢の病原菌発育を抑えるため、同部よりの細菌侵入による尿路感染予防に本剤は有効であると論じている。また彼らは男子の前立腺液中にも高濃度に認められる事実より、それが男子の場合の上行性感染を防ぐのに有効であるとも論じている¹⁴⁾。Grunberg ら¹⁵⁾は本剤長期使用中、直腸内の *E. coli* が著明に減少し、残っている細菌も 70% は本剤に感受性を有していたことより、本剤長期使用でも腸管内の耐性菌の多量発生のおそれがないと報告している。しかしわれわれの少数例の検討ではあるが、本剤使用中に検出された細菌はすべて耐性を示しており、耐性菌発生の面では、本剤も決して万全でないことを示していると考える。

(2) 投薬期間の検討

以上、文献的にみても現在のところ TMP-SMX が尿路感染再発予防に最も有効な薬剤であると考えられたため、われわれも原則として本剤を長期使用しているが、では本剤の投与期間については如何であろうか。まず、O'grady ら¹⁶⁾は最低 6 カ月の投薬を推めており、Smellie ら¹⁷⁾は小児の反復性尿路感染症に本剤を長期使用して、投薬中止後 67 人中 25 人に再発を認め、その 2/3 は 3 カ月以内の再発であったが、投薬期間と中止後再発までの期間は無関係であり、最長 6 年間投与した例も紹介している。われわれは一応 6 カ月間本剤を投薬の後、X 線学検査を行ない悪化が認められない場合、投薬を中止して経過をみることを原則としており、その後再発が起った場合は本法をまたくり返している。本法中止後の成績は Table 6 のごとく、Smellie らの報告とほぼ一致しており、投薬中止後半数に再発が認められ、その 2/3 は 1 カ月以内の再発であった。しかし残りの半数は 6 カ月間再発なく一応根治といって良いであろう。このことは、小児の膀胱尿管逆流症の 4 例に全く逆流が消失したと併せて本法の有用性を示しており、さらに本剤の長期少量投与(常用量の 1/4~1/8)でほとんど副作用が認められなかったことより、本法は基礎疾患に対して手術療法を行ないえない複雑性尿路感染症に対して一度は試みる価値がある治療法と考える。

(3) 本法が有効であった理由

最後にまとめとして、本法が複雑性尿路感染症の再発予防に有効であった理由について検討を加えよう。反復性尿路感染症の反復罹患は①新しい病原菌の侵入による感染、すなわち「再感染」と②もともと存在した同じ菌による感染、すなわち「再燃」とに区別されるが、通常再感染によるものが多いとされている¹⁸⁾。本法の主たる効果は、大部分一旦無菌化した尿路への再感染防止にあると考えられる。再感染のルートとして①上行性、②血行性、③リンパ行性が考えられており、本剤がそれらのルートを如何に遮断するかを考察する。まづ、上行性感染については、Stamey らの一連の論文^{12~14)}によると、TMP-SMX が外陰部病原菌や前立腺液病原菌の増殖を抑制するとされており、そのため同部よりの新たな上行性感染が防止されると考えられる。血行性感染については Lapides¹⁹⁾の「正常人でも一時的な腸内細菌の菌血症の状態の時があり、尿路閉塞により脆弱化した部分にその細菌が血行性に生着して尿路感染を起す」という説に従うと、本剤で腸内でのグラム陰性桿菌が減少するという事実^{13,16)}は、その一時的な菌血症の機会も減じさせ、結果として血行性感染が防止されると考えられる。リンパ行性感染についても、血行性感染の場合と同じ理由で尿路感染が防止されると考えられる。

最後に再燃の場合だが、われわれの症例の内でも、慢性腎盂腎炎などは再感染というより、尿中が無菌になっても組織中に残存する細菌による再燃の可能性が充分考えられる。その場合でも本法が有効であった理由は不明である。おそらく組織中より尿中に出て来る細菌の増殖が、本剤の長期使用により持続的に抑制されるためではないかと想像しているが、しかしこの点についての検討は今後の問題として残しておく。

結 論

47 例(男子 11 例、女子 36 例)の基礎疾患に対して手術療法を行ないえなかった複雑性尿路感染症に対して、一旦通常の抗菌剤常用量投与にて尿の無菌化および膿尿の消失を果たした後、1 日に 1 回トリメトプリム 40~80 mg、スルファメトキサゾール 200~400 mg を合剤として 6 カ月から 24 カ月投薬した(2 例は副作用のため途中よりニトロフランイン 50 mg に変更した)。

(1) 本法施行前 1 人年平均 3.57 回の尿路感染罹患が、本法施行中 0.39 回と著明に減少した。

(2) 本法施行中に起った尿路感染の起炎菌はすべて本剤に対して耐性であった。

(3) 最低 6 カ月の投薬期間後本法を中止した 12 例

のうち、半数は6カ月以内に再発したが、残りの半数は6カ月間再発を認めなかった。

(4) 副作用は1例に全身発赤、1例に強度の胃腸症状が現れたが、特に造血障害、肝機能障害は認められなかった。

本論文の要旨は日本泌尿器科学会第43回東部連合総会において発表した。稿を終るにあたり、御指導ならびに御校閲を賜りました東京厚生年金病院、三橋慎一博士に感謝の意を表します。

引用文献

- 1) Normand, I. C. S., Smellie, J. M.: Prolonged maintenance chemotherapy in the management of urinary infection in childhood. *Brit. Med. J.*, **1**: 1023, 1965.
- 2) 河田幸道：尿路感染症の再発について。日泌尿会誌, **9**: 949, 1978.
- 3) Kunin, C. M.: Detection, prevention and management of urinary infection. Lea and Febig, p. 154, Philadelphia. 1972.
- 4) Turck, M., et al.: Failure of prolonged treatment of chronic urinary-tract infection with antibiotics. *N. Engl. J. Med.*, **267**: 999, 1962.
- 5) Nilsson, S.: Long-term treatment with methenamine hippurate in recurrent urinary tract infection. *Acta Med. Scand.*, **198**: 81, 1975.
- 6) Freeman, R. B. et al.: Prevention of recurrent bacteriuria with continuous chemotherapy. *Ann. Intern. Med.*, **69**: 655, 1968.
- 7) Bailey, R. R., et al.: Prevention of urinary-tract infection with low-dose nitrofurantoin. *Lancet*, **2**: 1112, 1971.
- 8) Marshall, M., Jr. and Jonson, S. H.: Use of nitrofurantoin in chronic and recurrent urinary tract infection in children. *JAMA*, **169**: 919, 1959.
- 9) Kunin, C. M., Craig, W. A. and Uehling, D. T.: Trimethoprim therapy for urinary tract infection. *JAMA*, **239**: 2588, 1978.
- 10) Harding, K. M. and Ronald, A. R.: A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. *N. Engl. J. Med.*, **291**: 597, 1974.
- 11) Ronald, A. R. et al.: Prophylaxis of recurring urinary tract infection in females: A comparison of nitrofurantoin with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Canad. Med. Assoc. Journal*, **112**: 135, 1975.
- 12) Stamey, T. A. and Condy, M.: The diffusion and concentration of trimethoprim in human vaginal fluid. *J. Infect. Dis.*, **131**: 261, 1975.
- 13) Stamey, T. A. Condy, M. and Mihara, G.: Prophylactic efficacy of nitrofurantoin macrocrystals and trimethoprim-sulfamethoxazole in urinary infections. *N. Engl. J. Med.*, **296**: 780, 1977.
- 14) Stamey, T. A. Bushby, S. R. M. and Bragonje, J.: The concentration of trimethoprim in prostatic fluid: nonionic diffusion or active transport? *J. Infect. Dis.*, **128**, suppl: 686, 1973.
- 15) Gruneberg, R. N., et al.: Long-term low-dose co-trimoxazole in prophylaxis of childhood urinary tract infection: Bacteriological aspect. *Brit. Med. J.*, **2**: 206, 1976.
- 16) O'Grady, F., Fry, I. K. and Mcsherry, A.: Long-term treatment of persistent or recurrent urinary infection with trimethoprim-sulfamethoxazole. *J. Infect. Dis.*, **128**(suppl): 652, 1973.
- 17) Smellie, J. M. et al.: Long-term low-dose co-trimoxazole in prophylaxis of childhood urinary tract infection: Clinical aspects. *Brit. Med. J.*, **2**: 203, 1976.
- 18) Stamey, T. M.: A clinical classification of urinary tract infections based upon origin. *South. Med. J.*, **68**: 934, 1975.
- 19) Lapides, J.: Pathophysiology of urinary tract infections. *Univ. Mich. Med. J.*, **39**: 103, 1973.

(1976年6月1日 迅速掲載受付)