

女子再発性尿路感染症の再発予防に関する臨床的研究

広島大学医学部泌尿器科学教室

藤井元広・畑地康助・仁平寛巳

国立呉病院泌尿器科

平山多秋・松木 暁

国立福山病院泌尿器科

梶尾克彦

県立広島病院泌尿器科

福重 満

松山赤十字病院泌尿器科

白石恒雄

広島総合病院泌尿器科

中野 博

尾道総合病院泌尿器科

林 睦雄

CLINICAL STUDIES ON LONG-TERM LOW-DOSAGE
ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS OF RECURRENT
URINARY TRACT INFECTION IN WOMEN

Motohiro FUJII, Kosuke HATATI and Hiromi NIHIRA

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

Masaaki HIRAYAMA and Satoru MATSUKI

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

Katsuhiko KAJIO

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

Mitsuru FUKUSHIGE

*From the Department of Urology, Hiroshima Prefectural Hospital**(Chief: Mitsuru Fukushige, M. D.)*

Tsuneo SHIRAISHI

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

Hiroshi NAKANO

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

Mutsuo HAYASHI

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

Prophylactic efficacy of long-term low-dose antimicrobial treatment in urinary tract infection (UTI) was studied. Female patients with a history of at least two recurrent episodes of UTI in the past year were entered into the study, and prophylactic regimens were not started until existing UTI

had been eradicated. Patients received prophylactic agent daily at bedtime after voiding, and this treatment had been continued for 3 to 6 months.

1. Nalidixic acid (NA) was administered 1.0g to adult patients daily at bedtime, and children received each dose of 250 or 500 mg according to body weight. Female patients with uncomplicated UTI were divided into two groups, the NA group (53 cases) and the placebo group (27 cases), and the incidence of reinfections in the NA group was significantly lower than in the placebo group both at 3 and 6 months ($p < 0.05$). All patients with complicated UTI (16 men and 19 women) received NA regimen, and the incidence of reinfections was 20% at 3 months and 7.4% at 6 months. Adverse reactions of NA were noted in 7 of 88 patients (7.9%) during the treatment. Anorexia was observed in 5 cases, a rash in 1, and general itching in 1. No significant laboratory abnormalities were observed.

2. Female adult patients were treated with one tablet of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX, 80 and 400 mg, respectively) daily at bedtime, while children received half the adult dose taken according to the same schedule. Incidences of recurrence of UTI in 44 patients with uncomplicated UTI and 23 patients with complicated UTI were decreased to 0.48 and 0.52 per year during the treatment compared with 4.73 and 3.35 per year before entry into the study, respectively. After completion of 6 months period of prophylactic therapy, patients who remained free from UTI were divided into two groups by envelope method. Eleven cases were treated for a further 6 months and 12 cases followed by no medication. There was no significant difference in the incidence of recurrence between two groups. These findings suggest that the period of prophylaxis might be sufficient for 6 months.

Examination of periurethral swab showed that *E. coli* were present in 63.8% of the subjects before the treatment, while after 1 to 3 months of treatment *S. faecalis* were increased and *E. coli* were decreased. MICs of TMP-SMX against these organisms generally showed a tendency to increase during the treatment.

Urinary levels of TMP-SMX in the morning urine with patients administered one tablet at bedtime averaged 35.1 ug/ml and 76.7 ug/ml, respectively. These values were about 2 times higher than those found in the evening urine after administration of one tablet in the morning.

Adverse reaction of TMP-SMX were observed in 7 of 67 cases (10.4%). As side effects, two cases of thrombocytopenia and one case of elevation of serum alkaline-phosphatase were observed but all of side effects were transient.

はじめに

非複雑性尿路感染症は性的活動期の女性にみられる急性膀胱炎が代表的なもので、さらに続発的に急性腎盂腎炎の合併をきたすことがよくみられる。これらの非複雑性尿路感染症は通常化学療法によく反応して数日から1週間の治療で治癒に至るが、このような急性尿路感染症の再発を繰り返す症例が臨床的にまれではない。女子の再発性尿路感染症は再感染により発生することが多く、この感染にはとくに膣前庭部および外尿道口周囲の腸内細菌叢の関与が指摘されている。

膀胱内に侵入した細菌の増殖抑制を目的とした場合に、就寝前に排尿してから抗菌剤を内服する方法は、(1) 夜間睡眠中は尿濃縮により尿中の薬剤濃度が1日

中で最も高い、(2) 夜間睡眠中は1日中で膀胱内に尿が最も長時間とどまる時間帯であるなどの点から有利と考えられる。そこでわれわれは尿路感染症の再発予防を目的として抗菌剤の1日1回、就寝前の内服を長期間継続する方法をまず nalidixic acid で検討して有用性を確認し、ついで trimethoprim-sulfamethoxazole を使用して臨床的研究を行なった成績を報告する。

I. nalidixic acid による再発予防の検討

A. 対象および研究方法

対象は広島大学医学部付属病院泌尿器科および関連病院泌尿器科を受診した尿路感染症(以下 UTI と略記)の再発を頻回に繰り返す症例で、(1) 初診時に UTI を認めず、そのまま再発予防投与を導入した症例、(2) 初診時に UTI を認め、通常化学療法により細菌尿の消失後に再発予防投与を導入した症例、

(3) 他の方法で再発予防が成功しなかった症例の3種類の症例を対象とした。全症例に尿路のX線学的検査(腹部骨盤部の単純撮影と排泄性尿路造影)および尿道膀胱鏡検査, 一部には尿管膀胱逆流現象(VUR)に対する検査を施行し, 尿路の基礎疾患の有無により複雑性, あるいは非複雑性のUTIに分類した。検討した症例は115例, このうち非複雑性UTIは80例で全例が女子であり, 複雑性UTIは35例で男子16例, 女子19例, この35例中には4歳~9歳の小児VURの15例を含んでいた。

再発予防投与に使用したnalidixic acid (NA)の1回投与量は成人は1.0g, 小児は体重に応じて250~500mgで, 1日1回, 就寝前に排尿してから内服する方法を3~6カ月間にわたって持続した。非複雑性UTIは無作為的にNA投与群とplacebo投与群に2分して両群の再発について比較検討し, 複雑性UTIは全例にNA投与を行なった。

治療期間中は2週毎に受診して自覚症状の聴取と尿

検査を行ない, また4週毎に簡易細菌定量培養法による尿中細菌数測定を施行した。頻尿, 排尿痛, 膿尿などの膀胱炎症状, あるいは高熱, 側腹部痛などの急性腎盂腎炎症状などを認めた場合, および簡易法により細菌尿を証明した場合は, 男子は中間尿, 女子はカテーテル尿により尿中細菌の定量培養と薬剤感受性試験を施行し, 10^4 /mlの尿中細菌数を認めた症例をUTIの再発と判定した。再発率の比較における推計学的検討には χ^2 テストを使用した。

副作用に関しては自覚症状の聴取とともに, 再発予防投与と開始前, 開始後3カ月および6カ月の時点で末梢血液検査, および血清のGOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, BUN, クレアチニンの検査を施行した。

B. 研究成績

非複雑性UTI 80例のうちNA群は53例, placebo群は27例で, このうち3カ月までの期間内に再発をきたした症例はNA群2例(3.8%), placebo群7例

Table 1. Number of patients remaining uninfected or becoming reinfected after various periods of prophylactic treatment with nalidixic acid

Period of treatment (months)	Uncomplicated UTI				p value	Complicated UTI	
	Nalidixic acid		Placebo			Nalidixic acid	
	Uninfected	Reinfected	Uninfected	Reinfected		Uninfected	Reinfected
< 3	51	2	20	7	< 0.05	28	7
< 6	40	1	9	7	< 0.05	25	2

Table 2. Infecting organisms in patients reinfected during prophylactic treatment with nalidixic acid

Organism	Uncomplicated UTI				Complicated UTI	
	Nalidixic acid		Placebo		Nalidixic acid	
	Before treatment	Reinfection	Before treatment	Reinfection	Before treatment	Reinfection
<i>E. coli</i>	22	2	11	7	19	3
<i>Klebsiella</i>	3	0	3	1	4	1
<i>Proteus</i>	2	0	5	3	1	1
<i>Pseudomonas</i>	0	0	0	0	0	1
<i>Acinetobacter</i>	0	0	0	0	0	1
<i>Citrobacter</i>	0	0	0	0	0	1
<i>Enterococcus</i>	0	0	1	0	0	1
Not detected before treatment	26	1	7	3	11	0

(25.9%)であった。6カ月までの期間を治療したのはNA群41例、placebo群16例で、3カ月以上6カ月までの間に再発をきたしたのはNA群1例(2.4%)、placebo群7例(43.8%)であった。3カ月および6カ月のいずれの時点においても、NA群の再発率はplacebo群のそれより有意に低い値を示した($p < 0.05$)。複雑性UTI 35例の全例にNAを投与し、3カ月までの期間に再発をきたしたのは7例(20%)、6カ月までの期間を治療したのは27例でこの期間に再発をきたしたのは2例(7.4%)であった(Table 1)。

細菌学的検査においては、頻回のUTI再発の病歴を有しても初診時には細菌尿を証明しなかった症例が非複雑性UTIのNA群では26例、placebo群では7例、複雑性UTIでは11例であった。初診時に細菌尿を証明した症例では各群ともに*E. coli*が最も多く、再発例においても非複雑性UTIでは*E. coli*が多いが、複雑性UTIの再発例では*E. coli*以外の種々のグラム陰性桿菌類を認めた(Table 2)。

C. 副作用

NAを投与した88例中で副作用として薬疹を認めた1例、皮膚掻痒感1例、食思不振、胃部不快感を訴えたものが5例であった(Table 3)。placebo群では副作用と思われる症状を訴えたものはなかった。

Table 3. Side effects of nalidixic acid treatment in 88 patients

Side effect	No. of patients
Skin reaction	1
Itching	1
Anorexia	5
Total	7

末梢血液検査では、複雑性UTI群の慢性腎不全の1例(BUN 47.9 mg/dl、血清クレアチニン 3.6 mg/dl)に貧血の進行傾向がみられた以外は異常変化は認めなかった。血清のGOT、GPT、アルカリフォスファターゼはいずれも正常範囲内の変動であり、BUN、血清クレアチニンは投与前から正常域を越えていた2名を含めて増加を示す症例は認めなかった。

II. trimethoprim-sulfamethoxazole による

再発予防の研究

A. 対象および研究方法

対象は前述のNAによる再発予防の検討と同様の基準で選択したが、今回は女子のUTI症例に限定した。

trimethoprim-sulfamethoxazole (ST合剤)の1回投与量は成人は1錠(SMX 400 mg, TMP 80 mg)、小児例では1/2錠とした。この投与用量は成人では通常量1日4錠の1/4量に相当する。投与方法はNAと同様に1日1回、就寝前に排尿してから内服する方法で、投与期間は原則として6カ月間を目標としたが、一部に3カ月間投与で来院が中断された症例も含まれる。治療期間中の検査計画はNAの場合と同様であるが、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、陽性の場合に尿のdrip slide法および細菌定量培養法により細菌尿の検出を行なった。一部の症例については予防投与開始後1~3カ月目に外尿道口を綿棒でぬぐって得られたperiurethral swabについて、常在細菌叢の消長およびST合剤に対するMICを検討した。また投与開始後4週目の早朝尿中のSMXおよびTMPの濃度を測定した。SMXの測定は高速液体クロマトグラフィーにより、TMPの測定はガスクロマトグラフィーにて行なった。副作用に関する検査はNAの場合と同様である。なお統計学的検討はt検定に従った。

B. 研究成績

投与症例は複雑性UTI 23例、非複雑性UTI 44例である。前者は21例に膀胱尿管逆流現象を認め、残り2例は腎結石症例であった。後者の内訳は腎盂腎炎13例、膀胱炎31例である。症例の年齢分布は、複雑性では0~9歳の13例がもっとも多く、ついで20歳代、50歳代の順であり、非複雑性では20~40歳代が多くて全体の2/3以上を占めていた(Table 4)。予防投与と導入

Table 4. Age distribution of patients received prophylactic treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole

Age	Uncomplicated UTI		Complicated UTI	Total
	P*	C*	P*	
0 - 9	1		13	14
10 - 19			1	1
20 - 29		8	3	11
30 - 39	2	9	1	12
40 - 49	5	8	2	15
50 - 59	4	6	3	13
60 -	1			1
Total	13	31	23	67

P*: Pyelonephritis, C*: Cystitis

時の状態は、初診時にUTIを認めずそのまま導入した症例が34例と最も多く、ついで抗菌剤で細菌尿の消

Table 5. Conditions of patients with UTI at the time of starting prophylactic treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole

Conditions	No. of pts.
1. patients with sterile urine at the time of starting prophylaxis	34
2. patients with infected urine received a short course of another antibiotic before starting prophylaxis	24
3. patients received low-dose prophylaxis with another drugs	9
Total	67

Table 6. Periods of prophylactic treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole

Time after starting treatment(months)	Uncomplicated UTI	Complicated UTI	Total
- 1/2	1		1
- 1	4	2	6
- 2	2		2
- 3	7	3	10
- 5	5	3	8
- 6	25	15	40
Total	44	23	67
Cumulative total patients-months	200.5	115.0	315.5
Patients-months (mean)	4.56	5.00	4.71

Table 7. Results of long-term prophylactic treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole

	Uncomplicated UTI	Complicated UTI	Total
Cumulative total patients-months	200.5	115.0	313.5
Patients with recurrence	8	5	13
<u>No. of infections</u> Patients-years	0.48	0.52	0.50

失をみた症例24例の順となっていた (Table 5)。観察期間は投与6カ月間を終了した症例が非複雑性25例、複雑性15例、3～5カ月間の観察期間のものはそれぞれ12例、6例であった。3カ月未満の症例は副作用のため中止したものや、再発した症例である。延観察月数は非複雑性200.5月、複雑性115月で、平均観察月数はそれぞれ4.56月、5.00月であり、全症例についてみると延観察月数は315.5月、平均観察月数は4.71月となっている (Table 6)。投与期間中のUTIの再発は非

複雑性8回、複雑性5回で、ST合剤の長期投与による治療成績は、非複雑性は再発率18.2%、年平均再発回数は0.48回であり、複雑性のそれはそれぞれ21.7%、0.52回であり、両者間に有意の差は認められなかった (Table 7, 8)。同一症例におけるST合剤による長期投与開始前の1年間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4.73回、複雑性3.35回で総症例では4.13回であったことから、十分な再発防止効果が認められ、予防投与により有意に

Table 8. Incidence of recurrence (%) during prophylactic treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole

	Uncomplicated UTI	Complicated UTI	Total
No. of patients	44	23	67
Patients with recurrence	8	5	13
Incidence of recurrence (%)	18.2	21.7	19.4
P value	Not significant		

Table 9. Incidence of infection per year before prophylactic treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole

No. of infections	Uncomplicated UTI	Complicated UTI	Total
2	4	12	16
3	13	3	16
4	10	3	13
5	6	2	8
6	5	2	7
7 - 10	6	1	7
<u>No. of infections</u> Patients-years	4.73	3.35	4.13

Table 10. Comparison of incidence of infection per year between before and after treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole

	<u>No. of infections/Patients-year</u>		
	Before treatment	After treatment	P value
Uncomplicated UTI	4.73±2.41	0.48±1.69	P<0.05
Complicated UTI	3.35±1.99	0.52±1.54	P<0.05

減少していた (P<0.05, Table 9, 10).

ST 合剤の少量, 長期間投与による外尿道口周囲の腸内細菌への影響をみるため, 36症例に対して治療開始前と開始1~3カ月目に採取した外尿道口周囲のswabにより細菌叢の検討を行なった。治療開始前に41株の細菌を検出し, 分離菌別にみると *E. coli* が23株 (63.8%) と最も多く, *Staphylococcus* 8株の順であり, これらの細菌に対するST合剤のMICは *E. coli* は 6.25 µg/ml にピークがみられ, 全分離株41株中34株 (82.9%) が 12.5 µg/ml 以下に分布していた。

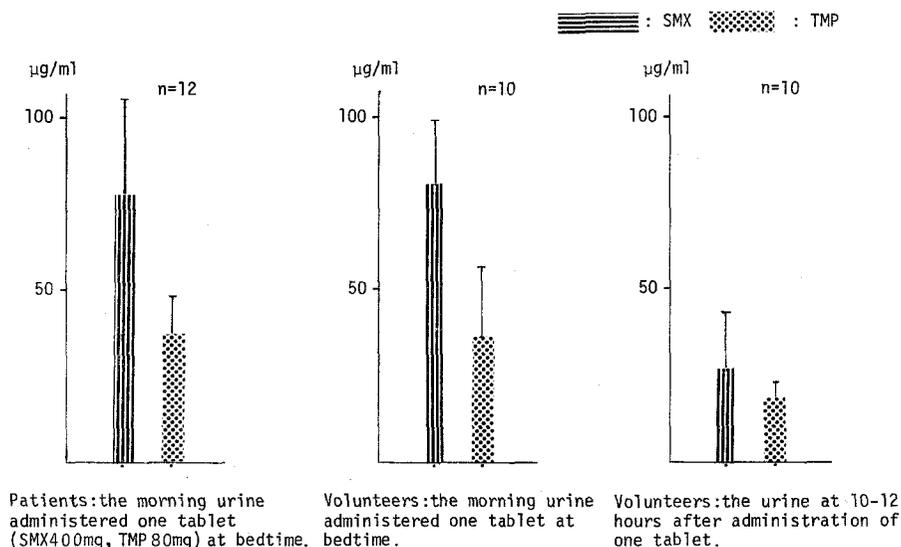
治療開始とともに3例は陰性となったが37株を分離し, 分離菌別についてみると *S. faecalis* の13株がもっと多く, ついで *E. coli* 12株, *Staphylococcus* 7株の順で, *S. faecalis* の増加が目立っていた。これらの細菌

に対するST合剤のMICは *Streptococcus* の全株が50 µg/ml 以上に分布し, 全分離菌37株のうち 12.5 µg/ml 以下に14株 (37.8%) が分布しており, 治療前に比してMICは高値に移動の傾向を認めた (Table 11)。

ST合剤の就眠時1回投与の妥当性を検討するため, 健康成人 volunteer 10例にST合剤1錠を就眠時排尿後に投与し, 途中排尿せず早朝起床時の尿中濃度と, 同一 volunteer に午前8時に1錠を投与し, 投与10~12時間目の尿中濃度を比較した。就眠時内服の場合にはSMX 67.5 µg/ml, TMP 36.2 µg/ml であり, 午前8時の内服の場合にはそれぞれ 33.4 µg/ml, 16.3 µg/ml と早朝尿の約1/2の濃度であった。また本剤投与4週目における12症例の早朝尿の薬剤濃度はSMX 平均 76.7 µg/ml, TMP 平均 35.1 µg/ml で,

Table 11. Periurethral organisms and MICs (No. of cases : 36)

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							Total (%)	
	≤ 1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$		
Before starting treatment	E. coli	2	5	10	6			23 (63.8%)	
	Klebsiella	2			1	2		5 (13.9%)	
	S. faecalis						3	2	5 (13.9%)
	Staphylococcus	4	4						8 (22.2%)
	Total	8	9	10	7	2	3	2	41
1 - 3 months after starting treatment	E. coli			3	4	4	1		12 (33.3%)
	Klebsiella				1	1	1		3 (8.3%)
	S. faecalis						5	8	13 (36.1%)
	Staphylococcus		1	1	4	1			7 (19.4%)
	Enterobacter						1		1 (2.8%)
	Pseudomonas							1	1 (2.8%)
Total		1	4	9	6	8	9	37	

Fig. 1. Comparison of urinary concentration of SMX and TMP between the morning urine and evening urine (Mean \pm SD)

健康成人の早朝尿の成績とほぼ同じであり、就眠時1回投与により長時間にわたって高濃度の薬剤が膀胱内にとどまることが確認された (Fig. 1).

ST 合剤の投与期間を検討する目的で、6ヵ月間の予防的投与を実施した23例に対して封筒法に基づき、本剤による予防的投与をさらに継続した症例 (ST 群) と、本剤の投与を中止した症例 (投与中止群) に対して UTI 再発の有無を調査した。両群とも4ヵ月以内に2例が再発し、年平均回数でも ST 投与群0.51回、投与中止群0.50回と両者間に有意の差は認められ

なかった (Table 12, 13).

副作用については軽度の胃腸障害2例、手足および口唇のしびれ感1例、ジンマシン1例が認められた。2例に血小板減少を投与4週目に認められたが、投与中止後は速やかに正常値に回復した。また他の1例に血清AIP値の上昇が投与4週目に認められたが、これも投与中止とともに回復した。全投与症例67例中7例に副作用を認め、副作用発現頻度は10.4%であった (Table 14).

Table 12. Comparison of timing of infections between trimethoprim-sulfamethoxazole group and no medication group

Time off treatment (months)	SMX-TMP* group		No medication group	
	No. of pts.	Patients with infection	No. of pts.	Patients with infection
- 1	1	1	1	1
- 2				
- 3			2	1
- 4	2	1		
- 5				
- 6	3		5	
7 - 9	2		3	1
10 - 12	3	1	1	
Total	11	3	12	3

SMX-TMP*: trimethoprim-sulfamethoxazole

Table 13. Comparison of reinfections between trimethoprim-sulfamethoxazole group and no medication group after prophylaxis of six-months course

	SMX-TMP group	No medication group
Cumulative total patients-months	70.5	72.0
Patients with recurrence	3	3
<u>No. of reinfection</u> Patients-years	0.51	0.50
P value	Not significant	

Table 14. Side effects of trimethoprim-sulfamethoxazole treatment in 67 patients

Side effects	No. of pts.
Gastrointestinal symptoms	2
Skin reaction	1
Numbness of lips	1
Thrombocytopenia	2
Increase in the serum alkaline phosphatase	1
Total	7
Incidence of side effects	7/67(10.4%)

考 察

女子の再発性 UTI の再発防止を目的としてサルファ剤, nitrofurantoin 剤, methenamine 塩剤などの少量, 長期投与の報告¹⁻⁴⁾がある。われわれは抗菌剤の少量, 就寝前1回投与法について, まず NA で試みて再発予防効果を認め, ついで ST 合剤を使用して本投与法の有用性を証明した。最近 ST 合剤の少量, 長期予防投与の報告^{1-3, 5-7)}が多いが, 本剤は広い抗菌スペクトルを有し, TMP と SMX の相乗作用と, その血中濃度半減期が9時間⁸⁾と長く, 長時間にわたって高い尿中濃度が得られるため本剤の再発予防効果が期待されている。ST 合剤の少量, 長期投与による再発性 UTI に対する再発防止の成績は, サルファ剤, nitrofurantoin 剤などに比較してすぐれており^{1, 2)}, 女子の再発性 UTI に対して90~100%の再発防止^{2, 6)}を, また小児の再発性 UTI のうち非複雑性には100

％の、複雑性には89.5％の再発防止成功率の報告⁷⁾があり、とくに幼小児の膀胱尿管逆流現象を有する複雑性UTIの感染の管理に役立つと報告⁹⁾されている。

われわれの成績は非複雑性81.8％、複雑性78.3％の再発防止成功率であり、年平均再発回数で比較すると、治療前に非複雑性4.73回、複雑性3.35回から治療後にはそれぞれ0.48回、0.52回と著しく減少し、諸家^{1,7)}の報告と一致した。

ST合剤の少量、長期投与方法に関して、1週間に1回1錠³⁾、1週間に1錠ずつ2回¹⁰⁾、2日毎に1錠⁵⁾、就寝時1～2錠1日1回の投与方法¹¹⁾など種々の報告がなされている。われわれは膀胱内に高い薬剤濃度の尿が最も長時間とどまり、夜間睡眠中の膀胱尿における細菌の増殖抑制に役立つ就寝時排尿後ST合剤1錠投与方法を施行した。この投与方法による起床時早朝尿の12名の平均薬剤濃度はSMX 76.7 µg/ml、TMP 35.1 µg/mlとなり、健康成人volunteer 10名の午前8時に1錠投与後10～12時間目の平均尿中濃度のSMX 33.4 µg/ml、TMP 16.3 µg/mlに比較して、早朝尿の薬剤濃度の方が約2倍高い濃度であった。また本剤内服後6時間目の尿で6～12時間の培養により細菌数の減少が認められ¹²⁾、とくにTMPの長時間の細菌増殖の抑制効果¹³⁾、あるいはST合剤耐性菌はすべてTMP濃度で4.8 µg/ml以下の分布¹²⁾などの報告がある。したがって就寝時1錠内服により高い薬剤濃度を含有する尿が8～10時間膀胱内に保持されており、十分に細菌の増殖を抑制すると考えられた。

ST合剤の少量の予防的投与の期間は6～12カ月とする報告^{5,7,11)}が多いが、ST合剤の長期投与による問題として、(1)耐性菌の出現および外陰部細菌叢への影響、(2)副作用の出現などがあげられる。女子の再発性UTIの80％以上は再感染と考えられ、外陰部細菌叢と再感染との関連の報告^{14～16)}が多くみられる。正常女性の外陰部細菌叢にも一時的な細菌増殖をきたすこともある^{17,18)}が、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性のそれに比して高く¹⁴⁾、尿路感染症の発症に先だって外陰部細菌叢の増殖¹⁹⁾が認められている。また再発を繰り返す患者の膣粘膜に対する細菌の親和性が強く、その結果UTIに罹患しやすいとする報告²⁰⁾があり、同部細菌叢と再発性UTIの再発に何らかの因果関係が推定されている。われわれも外尿道口部の細菌叢追究の成績から同様に考え、再発性UTIの患者の外陰部腸内細菌群の増殖抑制が再発防止に役立つと推定された。nitrofurantoinは外陰部細菌叢からの腸内細菌、とくに*E. coli*の検出率を変えない^{1,2)}が、ST合剤は速や

かに*E. coli*の検出率を低下^{1～3,21)}させ、膣分泌液に排泄されて膣口部細菌の抑制²⁾などST合剤の有用性が考えられた。

抗菌剤の少量、長期間投与による耐性菌の出現に関して、外陰部細菌叢のうち*E. coli*の耐性株の頻度はNFの長期投与に比してST合剤の方が高いようである²⁾。しかし尿路起炎菌のST合剤耐性菌は3.8％と少なく²²⁾、糞便および膣部細菌叢からの腸内細菌のST合剤耐性菌は7.8～15％を占めるが、本剤の投与中止とともに治療開始前の分布になると報告²⁾され、あまり問題とならないようである。われわれの検討において外尿道口周囲の細菌叢は治療前には*E. coli*が64％を占め、投与開始1～3カ月経過で*E. coli*の検出率は低下し、*S. faecalis*が増加してこれらに対する本剤のMICも高くなる傾向が認められた。

本剤による予防的投与方法の中止後には3～6カ月以内に約半数が再発するとされ^{2,5,7,11)}、また予防的投与期間と投与中止後再発までの期間とは無関係と報告⁷⁾されている。われわれの成績もST合剤による6カ月以上の継続治療群と薬剤投与中止群に再発に関して有意の差は認められず、6カ月間の予防的投与により再発予防効果があればその後は投与を中止して経過をみてもよいと考えられた。

ST合剤の常用量の投与の副作用についてみると、本剤の葉酸代謝阻害作用による造血臓器への影響が考えられるが、血液学的異常(0.15～0.35％)はきわめてまれであり、胃腸障害(2.9～8.8％)、過敏反応(1.32～1.17％)などが主たるものであった^{23,24)}。少量、長期間投与方法による副作用はみられないとする報告²⁾や発疹など9.6％の発現率の報告¹⁾があるが、われわれは10.4％に副作用を認め、そのうち血小板減少2.98％、血清Alp値上昇1.49％であった。したがって本剤の予防的投与方法の際に、投与量および投与期間よりも個体差がその副作用発現に非常に関与していると考えられ、個々の症例について注意深く検討する必要がある。

おわりに

頻回に再発を繰り返す女子の尿路感染症に対して、1日1回、就寝前に排尿してから抗菌剤の少量内服を長期間継続し、尿路感染症の再発予防効果を検討して以下の成績を得た。

1. nalidixic acid (NA)の1回量を成人は1.0 g、小児は体重に応じ250～500 mgを使用し、3～6カ月を治療期間とした。女子の非複雑性尿路感染症80例において、NA群(53例)とplacebo群(27例)におけ

る再発率は投与開始後3カ月および6カ月のいずれの時点においても、NA群がplacebo群に比較して有意に低い再発率を認めた ($p < 0.05$).

複雑性尿路感染症(男子16例, 女子19例)は全例にNAを投与し, 再発率は3カ月で20%, 6カ月では7.4%であった.

NAを投与した88例の副作用は薬疹1例, 皮膚掻痒感1例, 食思不振5例で, 血液検査および血液生化学的検査では異常変化を認めなかった.

2. trimethoprim-sulfamethoxazole (ST合剤)の1回量を成人は1錠(SMX 400 mg, TMP 80 mg), 小児は1/2錠を使用し, 原則として6カ月間投与を行なった.

女子の再発性尿路感染症67例, このうち非複雑性尿路感染症は44例, 複雑性尿路感染症は23例で, 再発予防投与前の年平均罹患回数は前者が4.73回, 後者は3.35回であったが, 本治療法により年平均罹患回数は前者で0.48回, 後者で0.52回と有意に減少した ($P < 0.05$).

外尿道口周囲の細菌叢は再発予防投与開始前は *E. coli* が63.8%と最も多く検出されたが, 治療開始1~3カ月後には *E. coli* の減少と *S. faecalis* の増加を認め, これらの細菌に対するST合剤のMICは本治療法により軽度の上昇を認めた.

ST合剤1錠を就寝時内服の早朝尿中の平均薬剤濃度はSMX 76.7 $\mu\text{g/ml}$, TMP 35.1 $\mu\text{g/ml}$ で, 本剤を朝に1錠内服の夕刻の尿中濃度に比較してそれぞれ約2倍の高濃度を示した.

ST合剤を使用した6カ月間の予防投与により再発防止効果を得た症例を2分して, さらに本治療法を継続した11例と薬剤投与を中止した12例における再発率に有意差を認めなかったことから, 再発予防投与の期間は6カ月間で一応目的を達せられるものと考えた.

副作用は67例中7例(10.4%)に認めた. このうち2例が血小板減少, 1例が血清アルカリフォスファターゼ上昇で, いずれも投与中止により正常値に速やかに復帰したが, ST合剤による本治療施行中は定期的検査による注意が必要である.

(本論文の要旨は第26回, 第27回日本化学療法学会総会において発表した. またST合剤の尿中濃度およびMICの測定に御協力いただいた塩野義製薬株式会社に感謝します.)

文 献

1) Harding, G. K. M. and Ronald, A. R.: A controlled of antimicrobial prophylaxis of

recurrent urinary tract infection in women. *N. Eng. J. Med.*, **291**: 597~601, 1974.

- 2) Stamey, T. A. et al.: Prophylactic efficacy of nitrofurantoin macrocrystals and trimethoprim-sulfamethoxazole in urinary tract infection. *N. Eng. J. Med.*, **296**: 780~783, 1977.
- 3) Ronald, A. R. et al.: Prophylaxis of recurrent urinary tract infection in females: A comparison of nitrofurantoin with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Can. Med. Assoc. J.*, **112** (Suppl.): 13~16, 1975.
- 4) Nilsson, S.: Long-term treatment with methenamine hippurate in recurrent urinary tract infection. *Acta Med. Scand.*, **198**: 81~85, 1975.
- 5) O'Grady, F. et al.: Long-term treatment of persistent or recurrent urinary tract infection with trimethoprim-sulfamethoxazole. *J. Infect. Dis.*, **128** (Suppl.): 652~656, 1973.
- 6) Cattell, W. R. et al.: Long-term control of bacteria with trimethoprim-sulfonamide. *Brit. Med. J.*, **1**: 377~379, 1971.
- 7) Smellie, J. M. et al.: Long-term low-dose co-trimoxazole in prophylaxis of childhood urinary tract infection.: Clinical aspects. *Brit. Med. J.*, **2**: 203~206, 1976.
- 8) 大久保一衛・太田正富: Sulfamethoxazole と trimethoprim の研究. ヒトにおける両薬剤の血中濃度および尿中排泄量. *Chemotherapy*, **21**: 241~245, 1973.
- 9) Edward, D. et al.: Disappearance of vesico-ureteric reflux during long term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Brit. Med. J.*, **2**: 285~288, 1977.
- 10) Sher, N.: Prophylactic chemotherapy with low-dosage trimethoprim-sulfamethoxazole following acute urinary tract infection in children. *Can. Med. Assoc. J.*, **122** (Suppl.): 16~18, 1975.
- 11) 村上信乃・ほか: 複雑性尿路感染症に対する長期化学療法の検討. *泌尿紀要*, **25**: 1027~1031, 1979.
- 12) 小林章男・高橋公毅: 尿路感染治療剤としての sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤の臨床細菌学的検討. *Chemotherapy*, **26**: 329~336, 1978.
- 13) Cattell, W. R. et al.: Kinetics of urinary

- bacterial response to antibacterial agents. In O'Grady, F. and Brumfitt, W.: *Urinary Tract Infection*. pp.212~226, Oxford University Press, London, 1968.
- 14) Stamey, T. A. and Sexton, C. C.: The role of vaginal colonization with enterobacteriaceae in recurrent urinary infection. *J. Urol.*, **113** : 214~217, 1975.
 - 15) Bruce, A. W. et al.: The significance of perineal pathogens in women. *J. Urol.*, **112** : 214~217, 1974.
 - 16) 三橋慎一・ほか：女子膀胱炎に関する臨床的研究—外陰部菌叢の観点から—。 *臨泌*, **30** : 835~840, 1976.
 - 17) Elkins, I. B. and Cox, C. E.: Perineal, vaginal and urethral bacteriology of young women. I. Incidence of gram-negative colonization. *J. Urol.*, **111** : 88~92, 1974.
 - 18) Richards, B. and Cooke, E. M.: Faecal and introital bacteria and urinary tract infection. *Brit. J. Urol.*, **51** : 317~320, 1979.
 - 19) Stamey, T. A.: The role of introital enterobacterial in recurrent urinary infections. *J. Urol.*, **109** : 467~472, 1973.
 - 20) Fowler, J. E. Jr. and Stamey, T. A.: Studies of introital colonization in women recurrent urinary infections. VII. The role of adherence. *J. Urol.*, **117** : 472~476, 1977.
 - 21) Gruneberg, R. N. et al.: Long-term low-dose co-trimoxazole in prophylaxis of childhood urinary tract infection: Bacteriological aspects. *Brit. Med. J.*, **2** : 206~208, 1976.
 - 22) Wong, C. K. et al.: Trimethoprim-resistant enterobacteriaceae in urinary tract infection. *Can. Med. Assoc. J.*, **112** (Suppl.) : 54~58, 1975.
 - 23) Bernstein, L. S.: Adverse reaction to trimethoprim-sulfamethoxazole with particular reference to long-term therapy. *Can. Med. Assoc. J.*, **112** (Suppl.) : 96~98, 1975.
 - 24) 医薬品副作用情報 No. 39 : スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤の副作用。 *日本医事新報*, **2898** : 106~117. 1979.
- (1980年11月4日迅速掲載受付)