

脊損患者の尿路管理と Vitamin K₁

関東労災病院 泌尿器科

近 藤 賢
内 藤 政 男
島 野 栄 一 郎CLINICAL EVALUATION OF VITAMIN K₁ IN TREATMENT
OF URINARY TRACT COMPLICATIONS OF
TRAUMATIC PARAPLEGICS

Masaru KONDO, Masao NAITO and Eiichiro SHIMANO

From the Department of Urology, Kanto-Rohsai Hospital, Kawasaki, Kanagawa

Vitamin K₁, known as an important factor related to blood coagulation shows peculiar clinical effects in the treatment of urinary tract infections and dysuria complicated in traumatic paraplegics.

(1) Bacteriologic cures are obtained in some cases only by an oral administration of vitamin K₁ 30 mg daily.

(2) Bacteriologic cure rate 2 days after the combined administration of sensitive antibiotics and vitamin K₁ is superior to that 2 days after the administration of sensitive antibiotics alone.

(3) Oral administration of vitamin K₁ 30 mg daily to the traumatic paraplegics is inclined to make normotensive bladder hypertensive, just as bethanechol chloride.

(4) The best indication of vitamin K₁ in the treatment of the urinary tract complications of traumatic paraplegics is seemed to be the urinary tract infections complicated to hypotensive bladder.

I 緒 言

脊損患者に必ず合併する尿路感染症は慢性の経過をとり極めて治癒させ難い。これは内因性感染症の範疇にはいる感染症であり、その発生機序において宿主の条件は細菌の活動性と同等の重要性をもっている。従つてその治療には従来行なわれている抗菌剤投与のみでは不十分であり、宿主の条件を細菌の発育に不適ならしめる様な処置をも併用せねばならぬ。

一般的にいつて尿路の通過障害に合併した尿路感染症は強力な抗菌性薬剤投与を行つても治癒させ難い。脊損患者において残尿 100ml 以上の場合には尿中菌数を 10³/ml 以下に安定させることは極めて困難である。従つて脊損患者

の尿路感染症を細菌学的治癒といいうる状態にまで治療するには、先づその残尿を 50ml 以下に安定さす様に排尿障害の治療を行なわねばならぬ。しかし排尿障害をその程度にまで治療しても、合併している尿路感染症を抗菌性薬剤のみで治癒させることはむづかしい。

尿路の通過障害以外の宿主側の条件として尿路或は全身の感染防禦機能の低下を考へてみた。そうして抗炎症、抗浮腫作用をもつ非抗菌性薬剤をれらび、抗菌性薬剤との併用投与を残尿が 50ml 以下に安定している脊損患者に試みた。それらの効果は治療中止後 2 日目の細菌学的治癒率から判定し、それら併用投与は感性抗生物質単独投与より有効であることを認めた。

しかし併用投与で治癒した症例でも治療中止後に又尿中細菌が増加してくることが相当にある。かかる場合は併用投与を繰返す以外にない。脊損患者の尿路感染症が再発しやすいのは脊損患者に何か細菌の増殖を許す様な欠陥があるためであろう。

難治な尿路感染症が合併する疾患として糖尿病があげられる。糖尿病に合併する尿路感染症が難治な理由は尿路通過障害と組織代謝の異常と考えられる。脊損患者の場合にも糖尿病とその種類は異なつても何らかの組織代謝の異常があり、それが尿路感染症の成立存続に関与していると考えることが出来る。動物実験によると脊損犬の膀胱組織内の代謝系は著明な異常をおこしており、その病的代謝を是正すると膀胱の炎症に抑制的に作用するという(斉藤1963)そこでその動物における病的代謝を検討し、脊損患者に発生しているであろう病的代謝を是正する可能性をもつ薬剤として α -Tocopherol をとりあげた。 α -Tocopherol の尿路感染症に対する効果を尿中白血球と菌数より検討し、単独投与でも又抗菌性薬剤との併用投与でもすぐれた効果を示すことを認めた。そうして α -Tocopherol 単独投与により併用投与中止後の尿中菌数増加を或る程度抑えることが可能となつた。

α -Tocopherol は抗不妊作用をもつ脂溶性ビタミンであり、最近ではミトコンドリア呼吸、酸化還元酵素系における作用が注目され、又その抗酸化作用が関心をよんでいる。又ビタミン K₁ は血液凝固に重要な役割りを演じているビタミンであり、 α -Tocopherol と同じく脂溶性ビタミンである。最近の生化学的研究により K₁ は細胞のミトコンドリアを中心としたエネルギー代謝において重要なはたらきをしていることが分つてきた。この様な Vitamin E 及び K₁ の生化学的知見の近縁性と、 α -Tocopherol が尿路感染症に有効であつたという当院の臨床成績から、Vitamin K₁ も脊損患者の尿路感染症に有効なのではないかと考え、臨床的検索を行つた。

II 尿路感染症と Vitamin K₁

単独投与：

慢性尿路感染症を合併している脊損患者 16 例に Vitamin K₁ (以下 K₁ と略記す) 30mg/日分 3 内服を 1 週間行い、その直前直後の尿所見を比較した。この間経尿道的操作は全く行っていない。

投与後に尿中白血球の減少が認められた症例は 16 例中 1 例 6% (白血球減少率と仮称す) であり、尿中菌数の減少は 16 例中 5 例 31% (菌数減少率と仮称す) である (第 1 表)

第 1 表 単独投与時の尿中白血球及び細菌の減少

	1 日 投与量	期間 (日)	症 例		白血球 減 少		細 菌 減 少		10 ³ /ml 以 下
			例	症例	%	症例	%		
無処置		7	12	4	33	1	8	0	
MP	12~16mg	7	15	8	53	9	60	1	
CT	25u	3~7	10	3	30	6	60	0	
Ur	30g	3	10	6	60	3	30	0	
Om	50mg	7	11	7	63	1	9	0	
Tp	300mg	7	11	4	36	6	54	(5)	
K ₁	30mg	7	16	1	6	5	31	2	

同様の計画のもとに行つた無処置 7 日、Methylprednisolone 12~16mg/日内服 7 日 (MP と略記)、Chymotrypsin 25 単位/日筋注 3~7 日 (CT と略記)、尿素 30g/日静注 3 日 (Ur と略記)、非特異性免疫原製剤 Omnadin 50mg/日筋注 7 日 (Om と略記)、 α -Tocopherol 300mg/日内服 7 日 (Tp と略記) における白血球減少率、菌数減少率 (既報) と K₁ のそれらとの比較を行つた (第 1 表)

K₁ の白血球減少率 6% は無処置の 30% と比較して極めて低い。白血球減少率が無処置時より明らかに高い場合には投与薬剤が尿路の炎症に消炎作用をもつことを示している。この考え方がなりたつたら白血球減少率が 53% の副腎皮質ホルモン MP, 60% の尿素 Ur, 63% の非特異性免疫原製剤 Om は尿路の炎症に対する消炎作用をもつことになる。又白血球減少率 6% の K₁ は尿路の炎症を増悪する作用をもつことになる。K₁ は副腎皮質ホルモンと併用すると抗炎症作用が増強されると報告されているが、今回の尿路感染症に対する K₁ の効果とあわせ考えると、K₁ の作用機序、薬用量等に関し詳細な検討を行う必要がある様に思われる。

K₁ の菌数減少率は 31% であり、無処置の 8% より高い。他剤の菌数減少率と比較すると Ur の 30% と同

率で、Om の9%より高く、MP 及び CT の60%、Tp の54%より低い。

K₁ は白血球減少率、菌数減少率の何れからみても従来検討してきた薬剤とくらべ特記すべき性質をもっていない。ただ菌数減少5症例のうち2例が細菌学的癒の状態となつてゐることは注目に価する。尿中菌数 10⁵/ml 以上の脊損症例に非抗菌剤を単独投与して細菌学的治癒の状態がえられたのは MP 投与15例中の1例にすぎない。無処置12例は勿論、CT 投与10例、Ur 投与10例、Om 投与11例、Tp 投与11例中には1例の細菌学的治癒も認められなかつた。しかし尿中菌数が 10³~10⁴/ml を動揺している脊損7症例に Tp 単独投与を行い4例が1週間で細菌学的治癒の状態となり、又併用投与中止後2日目に 10⁵/ml の症例に Tp 単独投与を1週間行い尿中菌数が 10³/ml となつた。これら5症例は第1表の Tp の項に (5) として記しておいた。

K₁ 単独投与で尿中菌数が減少し、治癒状態になる機序は MP, Tp の場合と同様に明らかでない。ただ Tp 或は K₁ 投与で補足される様な尿路の組織代謝の欠陥が尿路感染症を成立させる宿主側の条件として重要なものなのではなかろうかと考えたくなる。

併用投与：

カナマイシン (Km と略称す) 感性菌の尿路感染が認められ、その菌数が 10⁵/ml 以上の脊損12例に K₁ 30mg/日分3内服を1週間行い、最初の6日間には Km 1g/日筋注を併用した。そして K₁ 1週間投与の直前及び直後 (K₁・Km 併用投与中止後2日目) に尿検査を行つた。その間経尿道的操作は全く行つていない。

併用投与中止後2日目の尿所見を投与直前の所見と比較すると K₁・Km 群の白血球減少率は66%、菌数減少率は75%である (第2表)

同様の計画のもとに行つた併用投与群の中止後2日

第2表 併用投与時の尿中白血球及び細菌の減少

治 療 法	期 間 (日)	症 例	白血球減少		菌 数 減少	
			症例	%	症例	%
MP・Km	6	13	6	46	11	84
CT・Km	6~10	10	5	50	8	80
Ur・Km	5~7	14	8	57	14	100
Om・Km	6	11	5	45	11	100
Tp・Km	6	7	5	71	4	57
K ₁ ・Km	6	12	8	66	9	75

目の成績と比較を行つた。白血球減少率は MP・Km 群の46%、CT・Km 群の50%、Ur・Km 群の57%、Om・Km 群の45%より高く、菌数減少率は Ur・Km 群及び Om・Km 群の100%、MP・Km 群の84%、CT・Km 群の80%より低い。そして Tp と K₁ は他の MP, CT, Ur, Om の4剤より白血球減少率は高く、菌数減少率は低いという傾向がみられる。従つて K₁ は Tp と同じく感性抗生物質と併用すると消炎作用が強くあらわれる様である。

細菌学的治癒率：

尿中菌数が 10⁵/ml 乃至それ以下の場合を細菌学的治癒として中止後2日目の尿所見から細菌学的治癒率を算出し、その高率な治療群から順に列記する (第3表)。すなわち Ur・Km 群78%、Om・Km 群63%、IMH・Km 群61%、Tp・Km 群57%、CT・Km 群及び K₁・Km 群の50%、MP・Km 群38%となる (IMH は抗ヒスタミン剤の 2-isopropyl-amino-6-methyl-heptane hydrochloride の略記である) かかる併用療法の細菌学的治癒率は抗生物質単独投与 (感性) 時の30%に比べれば最低の MP・Km 群の38%でも優れている。K₁・Km 群の治癒率は50%であり、他の併用治療群にくらべて特に優れているわけではないが、抗生物質単独投与よりは優れており、1つの方法として意味をもっている。

第3表 細菌学的治癒率

	症 例	治癒例	治癒率
Ur・Km	14	11	78%
Om・Km	11	7	63%
IMH・Km	13	8	61%
Tp・Km	7	4	57%
CT・Km	10	5	50%
K ₁ ・Km	12	6	50%
MP・Km	13	5	38%

薬剤選択：

感性抗生物質単独投与よりも上記の如き薬剤を感性抗生物質と併用投与する方が治療成績は遙かにすぐれている。しかし併用薬剤の種類により治療成績に又相当の差異がみとめられる。従つて併用薬剤をいかにして選択するかという問題がおきてくる。治療成績の最もすぐれた薬剤を常に選択使用することも考えうるが、実際には患者状態、併用薬剤の投与方法、尿路感染症以外に対する効果や副作用等を考慮して選択する

ことになる。投与方法についてみれば尿 素 は 静 注、Om, CT は筋注、IMH, Tp, K₁, MP は内服である。又効果や副作用としては尿 素 の利尿、抗浮腫作用更に耐性除去作用、CTの抗浮腫作用、IMHの嗜眠効果、MPの抗炎症作用や中止後の感染防禦力低下作用等は考慮せねばならぬ。Tpは脊損患者の膀胱尿管逆流や過緊張性膀胱に対する治療効果をもっている。すなわち病的状態にある平滑筋に対して効果を示している。Tpと同じく脂溶性ビタミンであるK₁も尿路感染症の治療に使用しているうちに脊損患者の利尿筋に対して特異な効果を示すことが分つてきた。

III 利尿筋と Vitamin K₁

Vitamin K₁は無機磷とADPからATPを合成するのに関与するといわれている。TCAサイクル或は電子伝達系に関与するというVitamin B₁及びEが何れも脊損患者の慢性期における過緊張性膀胱を緩解する効果をもつことから、Vitamin K₁も利尿筋に対して何らかの効果を示すのではないかという予想のもとに臨床的観察を行った。

1 回排尿量の変動：

脊損患者35例にVitamin K₁ 1日30mg (5mg錠 1日6錠3分服)を3週間連続経口投与した。そうして1回排尿量及び尿失禁の程度の変動を指標として、利尿筋に及ぼすVitamin K₁の効果について大略の見当をつけようと試みた。

Vitamin K₁投与前の1回の平均排尿量が100ml以下の症例は5例、100～200mlは15例、200ml以上が15例であった。3週間投与後において1回排尿量が増加したのは9例25%、減少したのは5例14%、変化の認められなかったのは21例60%であった(第4表)

第4表 Vitamin K₁の効果

	1 回 排 尿 量			計
	減 少	同 一	増 加	
100ml 以下	0	4	1	5
100～200ml	2	6	7	15
200ml 以上	3	11	1	15
計	5 14%	21 60%	9 25%	35

尿失禁の程度からみると、投与後において患者自身が気付くほどの改善が得られたのは1回排尿量の増加した9例中5例であった。又投与後にその悪化が明らかに認められたのは1回排尿量の減少した5例中の4

例と、1回排尿量には変化のなかった21例中の1例との計5例であった。

副作用：

服用中に35例中の2例が食欲低下を訴えた。しかしそれは軽度のものでVitamin K₁ 30mg/日3週間の連続投与を中止させる程ではなかった。35例中その投与を1週間で中止した症例が1例あった。その症例の投与前の1回排尿量は200ml以上であったが、投与開始後3～4日して膀胱に尿は殆んどたまず、尿が絶えず流出する状態がつづいた。そこでVitamin K₁の投与を1週間で中止し、Vitamin E投与に変更した。その結果1週間たためうちに膀胱に尿がたまるようになり、1回排尿量は200ml以上にもどつた。

薬剤と利尿筋：

利尿筋はその支配神経の障害をうけると、膀胱容量の増加に対して迅速に適應することが出来なくなる(Emmett 1957)。従つて神経因性膀胱の診断においては利尿筋の適應能力の障害程度を検査することが重要な意味をもっている。その1方法をArnold 1959は膀胱適應能力測定 Vesical adaptometry と名付けて報告している。又支配神経の障害された利尿筋はBethanechol chloride 投与によりその伸展反応が昂進するとLapides等1962は報告し、薬理学的鑑別診断としての意義を強調している。

このような報告にもとづいて、われわれも利尿筋の適應能力を測定する1方法を考案し、膀胱適應能力測定法 Cystoadaptometry (CAM と仮称す) と名付けた。そうして慢性期脊損患者の利尿筋に対する薬剤の効果はこのCAMにより検討した(近藤、内藤、河田、島野、1964)。効果の検討を行つた薬剤はVitamin B₁ (150mg/日内服)、Vitamin E (600mg/日内服)、Bethanechol chloride (30～60 mg/日内服)及びPropanthelin bromide (45mg/日内服)の4剤である。4剤のうち3剤、すなわちVitamin B₁投与例の37%に、Vitamin E投与例の29%に、Propanthelin bromide投与例の31%に過緊張性膀胱の緩解、適應能力の改善を認めた(第5表)。かかるCAM上の改善は1回排尿量の増加をもたらすことが多い4剤中の残る1剤Bethanechol chloride投与例においてはCAMの改善は1例もみとめられず、Lapides等のいう伸展反応の昂進がみとめられた。又臨床的には1回排尿量の減少、尿失禁の悪化が多少にかかわらず認められた。

4剤の利尿筋に対する効果と臨床所見との或る程度の相関関係から、Vitamin K₁の利尿筋に対する効果を臨床所見にもとづいて類推することが出来る。す

第5表 薬剤と利尿筋

	Vit. B ₁ 16例	Vit. E 35例	Beth. chl. 21例	Propan. Bro. 16例	Vit. K ₁ 35例
CAM 改善	37%	29%	0	31%	—
1 回排尿量増	—	—	—	—	25%

なわち Vitamin K₁ 投与35例中9例25%に1回排尿量の増加が認められているが、これは利尿筋の過緊張状態を緩解する効果のあることを示している。この点では Vitamin K₁ は Vitamin B₁ やEと類似の効果をもっている。ところが Vitamin K₁ 投与35例中5例14%に1回排尿量の減少、尿失禁の悪化が著明に認められている。かかる所見は Bethanechol chloride にのみ認められたものであり、利尿筋の緊張増加をきたす効果のあることを示している。

Vitamin K₁ が支配神経の障害をうけた利尿筋に対して、Vitamin B₁ 或はEは類似した緊張緩解の作用と Bethanechol chloride に類似した緊張増加の作用とをあらわすことは注目すべきことである。しかしその作用機序が不明な現状において、投与前に何れの効果が臨床的にあらわれるかを知ることは困難である。しかも膀胱容量が200~300mlで効率よい排尿を行っている脊損患者にとつては後者の作用は副作用としか考えられない。従つて Vitamin K₁ は利尿筋の緊張増加作用があらわれても、それが副作用にならぬ無緊張性或は低緊張性膀胱に対して最適の適応をもつものと考えられる。

IV 結 語

脂溶性 Vitamin K₁ が脊損患者の尿路感染症及び排尿障害の治療において特異な効果を示すことを認めた。

(1) Vitamin K₁ 単独投与のみで細菌学的治療がえられることがある。

(2) Vitamin K₁ と感性抗生物質併用投与の細菌学的治療率50%は感性抗生物質単独投与の30%より遙かに高い。

(3) Vitamin K₁ は神経因性膀胱に対し、利尿筋の緊張緩解という作用と緊張増加という作用をあらわす場合がある。

(4) 従つて Vitamin K₁ は無緊張性乃至低緊

張性膀胱をもつた脊損患者の尿路管理に適した薬剤と考えられる。

(本稿の要旨は第12回日本災害医学会総会において発表した。)

参 考 文 献

- 1) A. E. Comarr : J. Urol., 85 : 983, 1961.
- 2) E. H. Kass & D. P. Zangwill : Biology of Pyelonephritis, p. 663, Little, Brown & Company 1959. Boston & Massachusetts.
- 3) 近藤賢 : (非特異性尿路感染症, 綜説)臨牀皮泌, 16 : 379, 1962.
- 4) 近藤賢・梶田一之・三木信男 : (同上, 第1報)日泌尿会誌, 53 : 220, 1962.
- 5) 近藤賢・三木信男 : (同上, 第2報)日泌尿会誌, 53 : 543, 1962.
- 6) 近藤賢・内藤政男・三木信男 : (同上, 第3報)日泌尿会誌, 54 : 164, 1963.
- 7) 近藤賢・内藤政男・三木信男 : (同上, 第4報)日泌尿会誌, 54 : 422, 1963.
- 8) 近藤賢・内藤政男・三木信男 : (同上, 第5報)日泌尿会誌, 54 : 852, 1963.
- 9) 近藤賢 : 災害医学, 6 : 292, 1963.
- 10) 近藤賢・内藤政男・河田幸道 : 泌尿紀要, 9 : 683, 1963.
- 11) 近藤賢・内藤政男・河田幸道 : 臨牀皮泌, 18 : 651, 1964.
- 12) 近藤賢・内藤政男・河田幸道・島野栄一郎 : 日泌尿会誌, 55 : 603, 1964.
- 13) 近藤賢・梶田一之・福島孝 : 臨床外科, 16 : 331, 1961.
- 14) 近藤賢 : 日本医事新報, 2092 : 17, 1964.
- 15) 齊藤武志 : 災害医学, 6 : 269, 1963.

(1965年1月7日受付)