

カンジダによる尿路感染症における フルシトシンの臨床効果

大阪市立北市民病院泌尿器科 (医長: 安本亮二)

安本 亮二, 浅川 正純

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 前川正信教授)

梅田 優, 田中 重人, 鶴崎 清之

森 勝志, 柿木 宏介, 川嶋 秀紀

CLINICAL EFFICACY OF FLUCYTOSINE ON URINARY CANDIDIASIS

Ryoji YASUMOTO and Masazumi ASAKAWA

From the Department of Urology, Osaka Municipal Kita Citizen's Hospital
(Chief: Dr. R. Yasumoto)

Masaru UMEDA, Shigeto TANAKA, Kiyoyuki TSURUSAKI,
Katsushi MORI, Kohsuke KAKINOKI and Hidenori KAWASHIMA

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School
(Director: Prof. M. Maekawa)

An antifungal agent (Flucytosine) was used to treat urinary candidiasis in 9 patients who all had an indwelling catheter and developed fungal colony counts greater than 10^4 . Among 9 patients with catheter drainage, urologic underlying diseases were benign prostatic hyperplasia in 7 and a neurogenic bladder in one patient all of whom had accompanied diabetes mellitus. Only one patient was suprapubically diverted from the upper urinary tract through an indwelling catheter of bilateral ureterocutaneostomy after the removal of a tumorous bladder. All patients had previously received antimicrobials. Isolated strains of *Candida* were *Candida albicans* in 6, *Candida tropicalis* in 2, and *Candida parapsilosis* in one patient. Out of 9 patients having received daily administration of 1,500 mg Flucytosine for 2 weeks, 7 patients subsequently had no yield of fungal colony after the treatment. Minimum inhibitory concentration (MIC) of this agent was determined at the range of 0.1 to 0.2 $\mu\text{g/ml}$ in 5 patients with *C. albicans* and 0.2 $\mu\text{g/ml}$ in both patients with *C. tropicalis*. Otherwise, a high MIC of over 100 $\mu\text{g/ml}$ indicating resistance to this agent was observed in only 2 patients with *C. albicans* and *C. parapsilosis*. Three of the 7 patients had recurrent urinary *Candida* infection even 2 weeks after the discontinuation of this antifungal therapy despite rapid and excellent eradication of urinary candidiasis. From these results, Flucytosine may be one of the most promising antifungal agent with a low MIC in the treatment of compromised urinary *Candida* infection and should be occasionally supplemented with a topical instillation of amphotericin B without any serious complication in the prevention of recurrence.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1679-1682, 1988)

Key words: *Candida*, Urinary tract infection, Flucytosine

はじめに

最近の化学療法の進歩により, 多くの感染症を克服できるようになってきたが, その反面 compromised host や opportunistic infection の増加が問題となってきた。特に, *Pseudomonas* や *Serratia* などの日和見感染症例の増加とともに真菌性尿路感染症を経

験する頻度が増してきている¹⁻³⁾。

一般に, 真菌性尿路感染症例に対しては抗真菌剤の経口投与がなされているが^{4,5)}, なかには無効の症例もあり他の治療剤との併用を含め耐性真菌などの出現などを検討する必要があると思われる。

今回, 著者は最近経験した真菌性尿路感染症より分離したカンジダの, フルシトシンに対する最小発育阻

Table 1. 真菌性尿路感染症症例一覧

症例	年齢	性	基礎疾患合併症	留置カテーテル	分離した真菌名	フルシトシンのMIC	治療効果
NH	75	M	DM, BPH	+	C.albicans	0.1	有効
HS	78	M	DM, BPH	+	C.albicans	0.2	有効
SH	70	M	DM, BPH	+	C.albicans	0.2	有効*
SM	74	M	DM, BPH	+	C.albicans	0.2	有効*
MM	76	F	DM, NB	+	C.albicans	0.2	有効
MM	77	M	DM, BPH	+	C.albicans	>100	無効
KS	81	M	DM, BPH	+	C.tropicalis	0.2	有効
SK	68	M	LC, BT(UC)	+	C.tropicalis	0.2	有効*
SA	83	M	DM, BPH	+	C.parapsilosis	>100	無効

M: male, F: female, DM: diabetes mellitus, BPH: benign prostatic hypertrophy

NB: neurogenic bladder, LC: liver cirrhosis, BT(UC): ureterocutaneostomy,

MIC: minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)

*: 2週間後の再発例

止濃度 (MIC) を測定し、臨床効果との関係をも含めて若干の検討を加えたので報告する。

対象および方法

対象にした症例は泌尿器科外来を受診した9例で、その尿中真菌数は $10^4/\text{ml}$ 以上であった。その基礎疾患および合併症についてみると、9例中7例は前立腺肥大症と糖尿病を、1例は神経因性膀胱と糖尿病を有しており、1例は肝硬変と膀胱全摘後のため尿管皮膚瘻のある症例であった。留置カテーテルは全例持っており、定期的なカテーテルの交換を受けていた。今回調査した1カ月以内には何らかの抗生物質・抗菌剤の投与がなされていた。フルシトシンの投与は1,500~3,000 mg/dayの割合にて2週間投与し、尿所見・培養にて有効・無効の判定を行い、有効ならその服用を中止し2週間経過観察したのち再発の有無を調べた。

尿中真菌の分離同定は検査室にて行い、真菌のMIC測定はSRLに依頼した。

結 果

今回検討した真菌性尿路感染症症例の一覧をTableに示すが、それによると分離された真菌は *Candida albicans* が6例、*Candida tropicalis* が2例と一般にいわれているとおりであったが、*Candida parapsilosis* による症例も1例みられた。それぞれのMICについてみると、*Candida albicans* では0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ を示したのが5例、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示したのが1例観察された。一方、*Candida tropicalis* は2例とも0.2 $\mu\text{g/ml}$ であったが、*Candida parapsilosis* では100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。すなわち、MICで耐性真菌と考えられるのは9例中2例(22%)であった。

複雑性尿路感染症の起炎菌

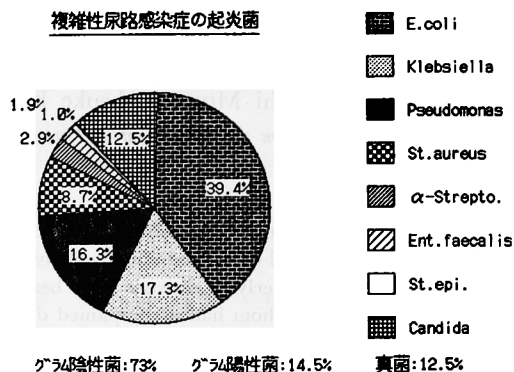


Fig. 1. 複雑性尿路感染症症例での分離菌(1987年度)

分離された真菌に対するフルシトシンの治療効果は、MICが100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した症例は無効であったが、それ以外の症例は良好な結果を示した。しかし、投与中止後2週間目の調査において、7例中3例(43%)に再発が観察された。

考 察

複雑性尿路感染症を引き起こすものとして、グラム陰性菌やグラム陽性菌さらに真菌などがある。最近の傾向としてはFig. 1に示すようにグラム陰性菌が73%、グラム陽性菌が14.5%、真菌によるものが12.5%と、グラム陽性菌と真菌による感染症の増加が目される¹⁾。竹内ら²⁾は泌尿器科入院患者の尿よりの分離菌を検討した結果、真菌に由来する感染症が15%にも及ぶことを報告している。その要因として、彼らは糖尿病などの全身性合併症をもつ高齢者の増加、重症の症例の尿路管理や尿路通過障害の管理と治療、さらに留置カテーテル症例の増加など細菌性尿路感染症と

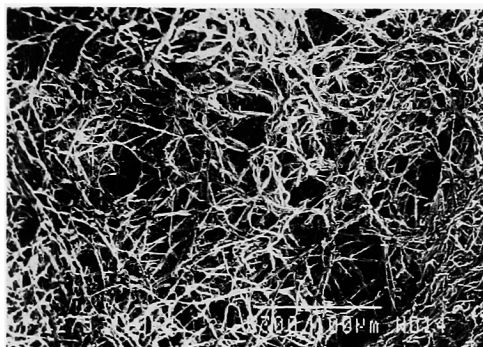


Fig. 2. 尿管皮膚瘻症例での留置カテーテル内のカンジダの走査電顕像. 多数の *Candida tropicalis* が観察される.

もに真菌感染に遭遇する機会が増えているためと述べているが, 自験例でも同様な原因による症例が多かった.

真菌性尿路感染症の菌種としては *Candida albicans* *Candida tropicalis*, さらに *Candida glabrata* などのカンジダ属によるものが多いとされている. わたしたちの今回の検討でもほぼ同様の結果で, *Candida albicans* によるものが6例, *Candida tropicalis* によるものが2例と多かったが, *Candida parapsilosis* による症例も1例経験した.

基礎疾患およびその誘因としては, 抗生物質の使用, 留置カテーテル, 前立腺肥大症などの尿路通過障害, さらに全身性要因としての糖尿病などがあげられる. これらの誘因は単独よりは複数で関与しているものと考えられており, 私たちの経験でも9例中8例に糖尿病と前立腺肥大症または神経因性膀胱などの尿路通過障害の合併さらに留置カテーテルのある症例がほとんどであった.

尿路真菌症の診断の基準はまだ確立されていないが, 尿検で真菌を見だし, さらに膿尿があればほぼまちがいないとされている. しかし, 尿培養にて細菌との混合感染もあり, 複数回の尿培養の必要性が指摘されている. その菌数については一般に $10^4/\text{ml}$ 以上を起炎真菌としているが, 10^2 程度でも問題になるとされている⁶⁾.

真菌性尿路感染症の臨床像としては, 部位または程度によりさまざまであるとされている. 私たちの場合1例腎盂腎炎症状を示した以外, 残りの症例はすべて膀胱炎症状など尿路局所症状を示していた. 特に, 膀胱全摘後の尿管皮膚瘻の症例では, カンジダによる腎盂内留置カテーテルの閉塞症状が頻回に起こり, そのつど留置カテーテルを交換しなければならない症例も

あった (Fig. 2). しかし, 西尾⁷⁾ や三橋ら⁸⁾ はカンジダによる真菌血症を報告しており, その診断や治療さらに経過をモニターする方法の確立が望まれている. 最近, 大川ら⁹⁾ はカンジダ感染症で, 血清中 D-arabinitol 値がカンジダ尿路感染症の病変の程度をある程度推定できると報告しており, 今後の臨床での実用化が期待される.

治療方法としては糖尿病や悪液質などの全身性要因の改善を計ると共に, 抗生物質の投与の中止, 留置カテーテルの抜去, さらに重曹などによる尿アルカリ化などをまず試みるが, これで効果がない場合フルットシンの経口投与を, さらに効果がなければアンフォテリシン B の尿路内への注入や静注を考慮すべきと考える. 自験例では全身性要因の改善と抗生物質の投与中止, さらにフルットシンの投与を行った. その結果9例中7例に自他覚的症状の改善をみたが, 2例に対しては無効であった. その無効症例より分離されたカンジダの MIC を測定したところ, 共に $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の値で, フルットシン耐性株のため充分な治療効果が得られなかったものと思われた. これら症例にはアンフォテリシン B の尿路内への注入を行い症状の改善をみた. また, フルットシンが有効であった7例中3例に再発がみられたことは, 真菌性尿路感染症の誘因としての留置カテーテルの存在は治療上重要な要素であると思われた.

真菌性尿路感染症より分離したカンジダ属のフルットシンに対する MIC の検討はほとんどされておらず, 和志田ら⁹⁾ が報告しているのみである. 1983年2月から1984年5月の間に分離した真菌での MIC を調べた彼らの報告によると, *Candida albicans* 42株中38株 (90.5%) に, *Candida tropicalis* 20株中8株 (40%) に, *Candida parapsilosis* 9株中5株 (55.6%) にフルットシン有効な MIC が観察されたと述べている. このことはその反面 *Candida albicans* では9.5%に, *Candida tropicalis* では60%に, *Candida parapsilosis* では44.4%にフルットシンに対する MIC 値が $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の真菌が存在することを示していると考えられ, 抗真菌剤を服用するさいにはカンジダ属の亜属を検討しつつ, 注意深い投与を行うべきと考える.

一般にフルットシンに対する耐性真菌については, 一次耐性菌と薬剤による二次耐性菌があるとされている. 今回検出した耐性真菌は, 本邦に含めたアジア地域では5%程度ぐらいしか検出されないといわれている一次耐性真菌と思われた. しかし, Shadomy¹⁰⁾ や Wise¹¹⁾ が述べているように, 耐性真菌の出現に

はフルシトシンの投与による場合も多く、漫然とした投与や少ない量の投与は避けるべきと思われる。

結 論

カンジダによる真菌性尿路感染症の現況と治療効果について、フルシトシンに対する MIC の立場より検討した。9 例中 2 例はフルシトシン耐性真菌で治療に無効であったが、残り 7 例は良好な治療成績に示した。2 週間後の再発の有無についての検討では 3 例に再発をみた。その原因として留置カテーテルが考えられた。

文 献

- 1) 安本亮二, 小早川等, 浅川正純: 尿路感染症についての最近の知見, 昭和60年度大阪市研究業績集 pp. 165-167, 1986
- 2) 竹内秀雄, 上田 真, 吉田 修: 真菌性尿路感染症の臨床, 日本臨床 **44**: 2644-2648, 1986
- 3) Rohner TJ Jr and Tuliszeuwlci RM: Fungal cystitis: awareness, diagnosis and treatment. J Urol **124**: 142-144, 1980
- 4) 西尾正一, 尾崎祐吉, 小早川等, 和田誠次: 泌尿器科領域における *Candida* 感染症に対する 5-FC の使用経験, 西日泌尿 **46**: 1093-1097, 1984
- 5) 鈴木恵三, 玉井秀亀: 真菌が関与したと思われる単純性尿路感染症の検討と 5-FC の有用性の評価, 泌尿紀要 **31**: 1885-1894, 1985
- 6) Wise GJ, Goldberg P and Kozinn PJ: Genitourinary candidiasis: diagnosis and treatment. J Urol **116**: 778-780, 1976
- 7) Mitsuhashi T, Shimazaki M, Sugino S, Kuwahara H, Chanoki Y, Sugino K, Kanno T, Shouji A and Tanaka H: Systematic *Candida Tropicalis* infections following cryoprostectomy and laparotomy. Osaka City Medical J **29**: 87-92, 1983
- 8) 大川 光央, 徳永 周二, 庄田 良中, 久住 治男: *Candida* 尿路感染症に関する臨床的研究. 診断および治療についての 2, 3 の検索. 日泌尿会誌 **78**: 439-445, 1987
- 9) 和志田裕人, 津ヶ谷正行, 平尾憲昭, 阪上 洋, 岩瀬 豊: 真菌性尿路感染症 一第 1 報一. 泌尿紀要 **32**: 1543-1546, 1986
- 10) Shadomy S: In vitro studies with 5-fluorocytosine. Appl Microbiol **17**: 871-877, 1969
- 11) Wise GJ, Kozinn PJ and Goldberg P: Fluorocytosine in the management of genitourinary candidiasis: 5 years of experience. J Urol **124**: 70-72, 1980

(1988年 3月18日迅速掲載受付)