

膀胱炎に対する抗生剤少量投与と Leftose 錠の併用による臨床的検討

昭和大学医学部泌尿器科学教室（主任：今村一男教授）

吉田 英機・松垣 昌夫
芝木 国雄・小川 肇
内藤 善文・岩田 康

CLINICAL STUDIES OF COMBINED TREATMENT OF LEFTOSE WITH A SMALL DOSAGE OF CHEMOTHERAPEUTICS FOR ACUTE CYSTITIS

Hideki YOSHIDA, Yoshio HIGAKI, Kunio SHIBAKI,
Hajime OGAWA, Yoshifumi NAITO and Yasushi IWATA

From the Department of Urology, Showa University School of Medicine

(Director: Prof. K. Imanura, M. D.)

We studied on the clinical effects of administration of 180 mg per day of leftose combined with a small dosage of antibiotics, 500 mg per day of cephalexin (CEX) or pentrex (AB-PC), for the 32 patients with acute cystitis (leftose-group). These effects were compared with the results of 30 cases treated with the same dose and the same kinds of antibiotics without leftose (control-group).

The results were as follows:

1. There was not a much difference between the two groups in the summarized clinical effects, but the ratio of the excellent effect was significantly higher in 40.6% of the leftose-group than in 26.7% of the control-group.
2. As for the subjective symptoms, especially the frequency, improvement was shown in 39.3% of the control-group, while in 78.6% of the leftose-group. This difference was statistically significant. ($X^2=8.92$, $p<0.05$)
3. There were found no side reactions due to administration of leftose.
4. Consequently all these studies indicated that leftose is a useful tablet when combined with a small dosage of antibiotics for the patients with acute cystitis.

はじめに

尿路感染症の治療には各種抗生物質をはじめとする化学療法が必須のものであるが、その補助療法として近年酵素剤の併用が行なわれるようになった。われわれも膀胱炎に対して、抗生剤投与量を比較的少量に限定したときの、lysozyme 製剤である Leftose 錠の併用効果について抗生剤のみ投与した対照群と比較検討したので報告する。

対象症例

昭和大学病院泌尿器科外来通院患者で急性膀胱炎と診断された女性49例、男性13例の計62例を対象とし、このうち抗生剤のみを投与した対照群は30例（女性25例、男性5例）であり、同量の抗生剤に Leftose 錠を併用投与した群は32例（女性24例、男性8例）である。膀胱炎以外の尿路性器感染症を有する症例は除外した。またいずれも初診時単染色にて尿中細菌の証明された症例のみとした。

Table 1. 対 照 群

症 例 番 号	性 別	年 令	抗 生 剤	菌 種	総 合 判 定
1	女	22	CEX	<i>E. coli</i>	著 効
2	女	24	CEX	<i>E. coli</i>	有 効
3	女	27	CEX	Gram (-) rod	やや有効
4	女	33	CEX	<i>E. coli</i>	著 効
5	女	34	CEX	<i>E. coli</i>	やや有効
6	女	41	CEX	(-)	有 効
7	女	42	CEX	<i>E. coli</i>	有 効
8	女	49	CEX	<i>E. coli</i>	有 効
9	女	50	CEX	<i>Staphyl. epider</i>	有 効
10	女	50	CEX	<i>Enterococcus</i>	著 効
11	女	52	CEX	<i>E. coli</i>	有 効
12	女	53	CEX	<i>E. coli</i>	著 効
13	女	54	CEX	(-)	有 効
14	女	54	CEX	<i>E. coli</i>	有 効
15	女	67	CEX	<i>E. coli</i>	著 効
16	女	69	CEX	<i>E. coli</i>	やや有効
17	女	18	AB-PC	<i>E. coli</i>	やや有効
18	女	22	AB-PC	<i>E. coli</i>	やや有効
19	女	23	AB-PC	<i>E. coli</i>	有 効
20	女	32	AB-PC	(-)	有 効
21	女	33	AB-PC	(-)	著 効
22	女	51	AB-PC	<i>Staphyl. epider</i>	著 効
23	女	52	AB-PC	(-)	有 効
24	女	64	AB-PC	<i>E. coli</i>	やや有効
25	女	70	AB-PC	<i>E. coli</i>	著 効
26	男	23	CEX	<i>Corynebacterium</i>	有 効
27	男	62	CEX	<i>E. coli</i>	やや有効
28	男	83	CEX	<i>E. coli</i>	有 効
29	男	26	AB-PC	<i>Pseudomonas</i>	無 効
30	男	65	AB-PC	(-)	有 効

投 与 方 法

抗生剤としてはセファレキシン（以下 CEX と略す）およびペントレックス（以下 AB-PC と略す）を用い、いずれも1日 500 mg の投与量とした。また Leftose 錠は1錠 30 mg、1日 6錠（計 180 mg）を併用投与した。効果判定は7日間服用後に行なった。

調査項目および効果判定

調査項目は、自覚症状（頻尿と排尿痛）、尿所見（赤血球と白血球）および細菌（検鏡および培養）について行ない、調査項目ごとに投与前と7日間投与後の症状、所見の推移により、「改善」、「やや改善」、「不変」の3段階に分け、総合効果判定としては調査項目ごとの効果を総合的に判断して、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。また推計学的処理は χ^2 検定により行なった。

結 果

1. 総合判定による成績について

対照群および Leftose 併用群について個々の症例と投与抗生剤、同定された菌種および総合的效果判定結果についてそれぞれ Table 1 および Table 2 に示した。これらの総合判定による結果を男女別および投与抗生剤別に整理して対照群と Leftose 併用群についてみると、Table 3 に示したように、男性の症例が少ないので断定的なことは言えないが、両群とも男性においてやや効果は劣るものの推計学的には有意の差は認められず、また男女とも抗生剤の種類による効果の差はほとんど認められなかった。この結果より、男女、抗生剤を一括して対照群と Leftose 併用群との総合効果判定について比較してみると、有効以上のいわゆる臨床的有效率でみると対照群の22例、73.4%に対し、Leftose 併用群では24例、75.0%となり、両者間に全く差は認められなかった。しかし著効率で比

Table 2. Leftose 併用群

症 例 番 号	性 別	年 令	抗 生 剤	菌 種	総合判定
1	女	18	CEX	<i>Proteus mirabilis</i>	有効
2	女	22	CEX	(-)	有効
3	女	28	CEX	<i>Staphyl. aureus</i>	やや有効
4	女	28	CEX	<i>E. coli</i>	有効
5	女	38	CEX	<i>E. coli</i>	著効
6	女	43	CEX	<i>Klebsiella</i>	著効
7	女	48	CEX	(-)	やや有効
8	女	53	CEX	<i>E. coli</i>	有効
9	女	57	CEX	<i>E. coli</i>	有効
10	女	64	CEX	<i>E. coli</i>	やや有効
11	女	65	CEX	<i>Pseudomonas</i>	無効
12	女	70	CEX	<i>E. coli</i>	著効
13	女	71	CEX	<i>E. coli</i>	著効
14	女	74	CEX	<i>Staphyl. epider</i>	著効
15	女	78	CEX	<i>Enterococcus</i>	有効
16	女	78	CEX	<i>E. coli</i>	著効
17	女	80	CEX	<i>E. coli</i>	著効
18	女	29	AB-PC	<i>E. coli</i>	著効
19	女	37	AB-PC	<i>E. coli</i>	著効
20	女	38	AB-PC	(-)	有効
21	女	50	AB-PC	(-)	著効
22	女	55	AB-PC	<i>Proteus mirabilis</i>	著効
23	女	64	AB-PC	<i>Enterococcus</i>	有効
24	女	76	AB-PC	(-)	やや有効
25	男	20	CEX	(-)	有効
26	男	39	CEX	<i>Pseudomonas</i>	やや有効
27	男	54	CEX	<i>Klebsiella</i>	著効
28	男	69	CEX	(-)	有効
29	男	80	CEX	<i>E. coli</i>	やや有効
30	男	30	AB-PC	<i>Pseudomonas</i>	やや有効
31	男	52	AB-PC	<i>Staphyl. epider</i>	有効
32	男	63	AB-PC	<i>E. coli</i>	著効

Table 3. 総合判定

	性別	抗 生 剤	著 効	有 効	やや有効	無 効	有効率
対 照 群	女	CEX	5	8	3	0	81.3%
		AB-PC	3	3	3	0	66.7%
	男	CEX	0	2	1	0	66.7%
		AB-PC	0	1	0	1	50.0%
Leftose 併用群	女	CEX	7	6	3	1	76.5%
		AB-PC	4	2	1	0	85.7%
	男	CEX	1	2	2	0	60.0%
		AB-PC	1	1	1	0	66.7%

してみると対照群の8例26.7%に対し、Leftose 併用群では13例40.6%となり、Leftose 併用群でより有効な結果を得たが、 χ^2 検定では $\chi^2=1.39$ となり推計学的には有意の差は認められなかった。

2. 自覚症状に対する効果

自覚症状の頻尿および排尿痛に対する効果について比較してみると、まず自覚症状全体に対する効果では Table 4. に示したように改善のみられたものは対照

Table 4. 自 覚 症 状

	改 善	やや改善	不 変
対 照 群	9 (30.0%)	20 (66.7%)	1 (3.3%)
Leftose 併用群	16 (50.0%)	15 (46.9%)	1 (3.1%)

群の9例30.0%に対し、Leftose 併用群では16例50.0%となり自覚症状全体に対する効果は Leftose 併用群でより有効な結果を得た。しかし、推計学的には $\chi^2=2.57$ となり有意の差ではなかった。

そこで自覚症状の頻尿および排尿痛を個々に検討してみると、頻尿については Table 5 に示したように改善した例が対照群の28例中11例 39.3% に対し、

Table 5. 頻 尿

	改 善	やや改善	不 変
対 照 群	11 (39.3%)	11 (39.3%)	6 (21.4%)
Leftose 併用群	22 (78.6%)	4 (14.3%)	2 (7.1%)

Leftose 併用群では28例中22例78.6%となり推計学的にも $\chi^2=8.92$ となり、 $p<0.05$ で有意の差を認めた。一方、排尿痛については Table 6 に示したように両群間に何ら差を認めなかった。

Table 6. 排 尿 痛

	改 善	やや改善	不 変
対 照 群	17 (65.4%)	7 (26.9%)	2 (7.7%)
Leftose 併用群	15 (60.0%)	7 (28.0%)	3 (12.0%)

3. 尿所見に対する効果

尿所見全体に対する効果は Table 7 に示したよう

Table 7. 尿 所 見

	改 善	やや改善	不 変
対 照 群	22 (73.3%)	6 (20.0%)	2 (6.7%)
Leftose 併用群	22 (68.7%)	7 (21.9%)	3 (9.4%)

に両群ではほとんど差は認められなかった。

4. 尿中細菌に対する効果

尿中細菌は対照群で症例29の *Pseudomonas* の1例と、Leftose 併用群で症例11の同じ *Pseudomonas* の1例の計2例以外は全例消失し、両群間に全く差は認められなかった。

5. 副作用について

Leftose 併用による副作用は全く認められなかった。ただ今回の症例から除外された1例で AB-PC と Leftose 併用投与により内服1日目に全身の発疹が出現し投与を中止した症例があるが、この症例はその後急性膀胱炎の再発がありサルファ剤と Leftose の併用投与を受けたが発疹の発現は見られなかったことより、治験時の発疹は Leftose のためではなしに、AB-PC によるものと判断される。

考 察

Leftose は卵白中に多量に存在する lysozyme を主成分とする酵素剤であり、この lysozyme は 1922年 Fleming¹⁾ により抽出されて以来、その溶菌作用、抗菌、抗ウイルス作用、抗炎症作用および出血抑制作用などが中沢ら²⁾ により明らかにされ、また Yuzuriha et al.³⁾ によると lysozyme の吸収は腸管からほぼそのままの形で吸収されることが確認されている。

抗生剤との併用効果について中沢ら⁴⁾ は in vitro の実験からアミノベンジルペニシリンとの併用効果を認め、泌尿器科領域における尿路感染症に対する lysozyme 剤の併用による臨床的效果については、おもにイタリアにおいて治験の報告がなされ、本邦においても稲田ら⁵⁾ は膀胱炎に対し60%の有効率を認め、山口⁶⁾ も75%に併用効果を認めたと述べている。単独投与による急性膀胱炎に対する効果として和田ら⁷⁾ は1日180mg の Leftose 単独投与により3日目の判定で45%の著効率を認めたと報告し、Leftose の併用量について八竹ら⁸⁾ は1日200mg ないし300mg が好ましいと述べている。

われわれは今回、急性膀胱炎に対する抗生剤の比較的小量投与に Leftose 1日180mg の併用療法につい

て検討し、同量の抗生剤単独投与群よりもその臨床成績が良好である結果を得、自覚症状の中でも特に頻尿に対する効果は対照群と比較し、Leftose 併用群で推計学的にも有意の差で有効な結果を得た。八竹ら⁸⁾は CEX および AB-PC 1 日 1500 mg に Leftose 1 日 200 mg を併用投与し、われわれと同様 8 日目の判定で著効率 57.9% と報告し、われわれの CEX, AB-PC 1 日 500 mg, Leftose 180 mg 併用結果とほぼ同じような併用効果を認めている。一方、田宮ら⁹⁾は急性膀胱炎に対する抗生剤の投与量と臨床的效果との関係について検討し、従来の投与量よりもより少ない投与量でほぼ同様の効果が得られると述べていることから、抗生剤投与量を従来の投与量の 3 分の 1 量に減少せしめ、かつ Leftose 併用によりかなり有効な結果を得たわれわれの結果から、Leftose 併用により抗生剤の投与量を必要最小限量に抑えられうると思われる。また Leftose は卵白より抽出した lysozyme を主成分とするためアレルギー反応の発現が問題となるが、和志田ら⁷⁾と同様、われわれも発疹の発現は 1 例も認めなかった。

結 語

急性膀胱炎症例に対し、CEX および AB-PC 1 日 500 mg と Leftose 錠 1 日 180 mg の併用投与を試み、抗生剤のみを投与した対照群と比較し、以下の結果を得た。

- 1 総合効果判定では、推計学的には有意の差ではなかったが Leftose 併用群の著効率は 40.6% となり、対照群の 26.7% より勝っていた。
- 2 自覚症状の中でも特に頻尿の改善率は対照群の 39.3% に対し、Leftose 併用群では 78.6% となり、推計学的にも有意の差を認めた。
- 3 Leftose 併用による副作用は 1 例も認められなかった。
- 4 以上の結果より Leftose 錠は副作用もなくかつ抗生剤使用を少量に抑えられ、急性膀胱炎に対する併用

酵素剤として有用と思われる。

文 献

- 1) Fleming, A.: On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions. Proc. Roy. Soc. Ser. B., **93**: 306, 1922.
- 2) 中沢昭三・板垣守正・横田芳武・大谷好子・三輪真知子・鬼武順子・中山孝昭・房岡温子：細菌溶解酵素 Lysozyme の抗生作用に関する基礎的研究. J. Antibiotics, Ser. B., **19**: 34, 1966.
- 3) Yuzuriha, T., Katayama, K. and Fujita, T.: Absorption route of ¹³¹I-labeled lysozyme in rats. Chem. pharm. Bull., **21**: 2807, 1973.
- 4) 中沢昭三・山本郁夫・横田芳武・光武照之・三好英司・山階綾子：細菌溶解酵素 Lysozyme の抗生作用に関する基礎的研究. 第 2 報. アミノペニシリンとの併用効果. Jap. J. Antibiotics, **21**: 10, 1968.
- 5) 稲田 務・沢西謙次・吉田 修・岡田謙一郎・三宅ヨシマル：泌尿器科領域における Lysozyme の臨床的応用. 泌尿紀要, **12**: 713, 1966.
- 6) 山口武津雄：泌尿器科領域における Lysozyme (Leftose) の使用経験. 皮と泌, **30**: 432, 1968.
- 7) 和志田裕人・上田公介：Leftose (30) の急性膀胱炎に対する効果について. 泌尿紀要, **22**: 77, 1976.
- 8) 八竹 直・秋山隆弘・門脇照雄・南 光二・井口正典・松浦 健・金子茂男・栗田 孝：女子急性膀胱炎に対する化学療法剤に併用する塩化リゾチームの量的変化が治療効果におよぼす影響について. 泌尿紀要, **23**: 59, 1977.
- 9) 田宮高宏・高塚慶次・宮本慎一：急性膀胱炎における抗生剤の臨床的検討の方法. 第 1 報. 自然治癒, 投与期間および投与量. 日泌尿会誌, **69**: 15, 1978.

(1979 年 2 月 13 日受付)