

腎結石を基礎とする腎盂腎炎について

抗菌力の異なった薬剤による化学療法の反応の差異に基づいた「局所
抗菌力係数」の概念——（局所抗菌力係数の想定を試み）

平塚市民病院泌尿器科（部長：鈴木恵三）

鈴木 恵三，堀場 優樹，長田 恵弘

藤田学園保健衛生大学泌尿器科学教室（主任：名出頼男教授）

名 出 頼 男

CLINICAL RESPONSE OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS WITH DIFFERENT ACTIVITIES ON CHRONIC COMPLICATED PYELONEPHRITIS WITH RENAL STONE A PROPOSED INDEX OF LOCAL ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Keizo Suzuki, Masaki Horiba and Yoshihiro Nagata

From the Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

Yorio Naide

From the Department of Urology, School of Medicine, Fujita Gakuen University

In the treatment of one male patient with chronic pyelonephritis, complicated with renal stone, the pathological state of the renal inflammatory lesion was determined. The patient had been persistently infected by the same strain of *S. marcescens* for more than a year. When he was treated by several antimicrobial agents, the urinary bacteriological response was well correlated to the MICs of each agent. On the basis of the findings obtained, a new index of local antimicrobial activity was proposed. Analysis of such items as strains appearing after treatment, interval of relapse and the identification of the strains relapsed, were suggestive of the renal inflammatory, and pathological conditions. The clinical response also correlated well with the index. The lesion was considered to be mainly localized in the right lower calyx where a tiny stone existed. This disease is considered curable with effective chemotherapy after withdrawal of the stone. This index should be useful for evaluation of the effectiveness of antimicrobial agents.

(Acta Urol. Jpn. 37: 963-968, 1991)

Key words: UTI, Pyelonephritis, Chemotherapy, Underlying disease

緒 言

腎結石，神経因性膀胱を基礎と疾患とした慢性複雑性腎盂腎炎の1症例に対して，抗菌活性が異なる5種の抗菌薬を経時的に分別投与した。その細菌学的検査成績を基に，抗菌力の異なった薬剤による化学療法の反応の差を，単純に薬剤の抗菌力と薬動力学的指数を基に仮に「局所抗菌力係数」と呼ぶものを計算し，病態の解析と化学療法剤の有効性を客観的に評価する試みを行った。

対 象 と 方 法

対象となった症例は，50歳の男性で，身長 162 cm，体重 55 kg の体格で，栄養状態には特記するほどの異常を認めなかった。

臨床診断：慢性複雑性腎盂腎炎。基礎疾患；胸椎（第5）カリエスによる神経因性膀胱，右腎結石。合併症；両下腿の不完全麻痺。このため車椅子を使用している。

現病歴とおもな臨床検査所見：約1年ほど前から神経因性膀胱のため自尿がなく，他院で自己導尿の指導

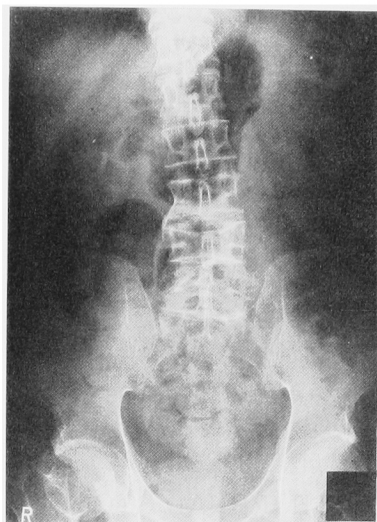


Fig. 1. KUB

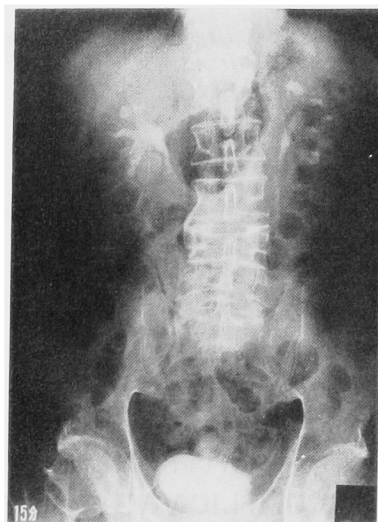


Fig. 2. IVP 15 minutes

を受けていた。これに基づいて、1日定期的に5～6回自己導尿を行なっている。

両下腿の麻痺を除けば、全身的に大きな病変はない。当院に紹介受診後約半年間尿中から *Serratia marcescens* が継続的に $10^4 \sim 10^6$ /ml 検出された。尿中白血球は $\pm$ (29～50/hpf) ～ $\equiv$ (≥ 50 /hpf) が持続していた。しかし UTI による急性増悪症状はなく、症状は鎮静化していた。腎機能指標値は BUN 12 mg/dl, Scr 0.8 mg/dl と正常であった。この他に末梢血、生化学的検査に異常がなかった。X線検査では、右腎の下腎杯上部に結石があり、複数個の腎杯の棍棒状拡張が認められ、左腎は軽度萎縮腎の像を示して排泄遅延も認められ、拡張した下腎杯内に小結石も存在した (Fig. 1, 2)。

治療手順は先ず患者に以下述べる一連の治療研究を行うことの説明を行い、同意を得て検討を開始した。約半年間に渡り、1週間から10日毎に、ウリカルト（第一化学）で、尿培養を行い、定量培養とともに同定、MIC の測定を行った。これと併行して尿沈渣で白血球の推移を見た。異なった抗菌薬に対する反応の検討のために用いた薬剤は norfloxacin (NFL-X), astromicin (ASTM), ceftibuten (CFTB), cefixime (CFIX), ceftoram (CFTM) の5種である。化学療法開始後、患者にウリカルトの必要数を与え、自己採尿検体に浸したものを事後に持参させることによって、連日簡易同定および生菌数測定を行った。

なおのちに一括しての検討では *S. marcescens* はすべて血清学的に同一菌種であった。

成 績

この症例から分離された *S. marcescens* は NFL-X に $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。本剤を 300 mg, 40 日間投与したが菌は存続、膿尿不変で無効であった。ついでこの菌株が $0.39 \mu\text{g/ml}$ の感受性を示す ASTM を 1 日 400 mg を 3 日間点滴投与した。2 日後からは菌は消失したが、中止後 17 日目に同一菌種による再発を見た (Fig. 3)。最近開発された経ロセフェム剤 CFTB (この株に対する MIC は $0.78 \mu\text{g/ml}$) を 1 日 200 mg (分 2) を 22 日間投与したところ、4 日目からこの菌株による細菌尿と膿尿の消失を見た。この間 *F. balustinum*, *S. epidermidis* が $10^2 \sim 10^3$ /ml が検出されたのみであったこの両株共に CFTB に $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した (Fig. 4)。この *Serratia* 株に対し MIC $3.13 \mu\text{g/ml}$ の抗菌力を示す CFIX を 1 日 200 mg (分 2), 16 日間投与した場合は、*Serratia* 株は 4 日目から 10^3 /ml 以下に減少をみたが、16 日迄の間 $10^2 \sim 10^4$ /ml に推移し、完全に除菌はされず、投薬中止後速やかに以前の菌数に戻った。投与中に *F. balustinum*, *E. faecalis*, *S. warneri*, *S. epidermidis* 等が $10^2 \sim 10^3$ /ml 検出されたがこれらは、投薬中止後菌数の増加を見なかった (Fig. 5)。

次に、この *S. marcescens* に MIC $6.25 \mu\text{g/ml}$ の抗菌力を示す CFTM を 1 日 300 mg 19 日間投与したが、反応は CFIX よりも劣り、6 日目でなお 10^4 /ml 存続し、19 日目でも細菌尿の消失に至らなかったが、膿球は $\equiv$ から $\pm$ へと減少を示した (Fig.

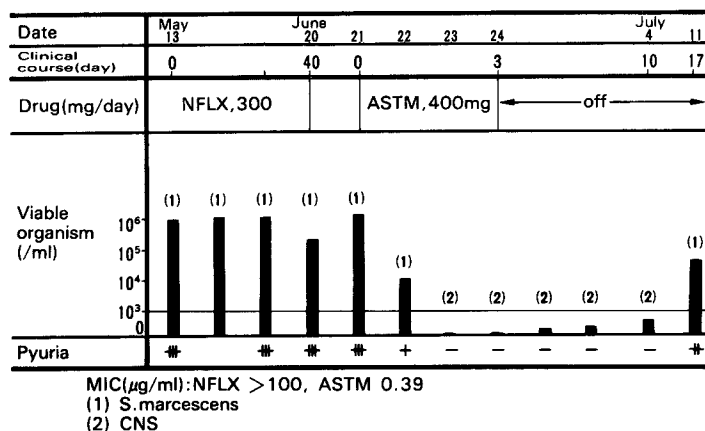


Fig. 3. Clinical efficacy on pyelonephritis infected by *S. marcescens** highly resistant to new quinolones

Drug: norfloxacin/astromicin

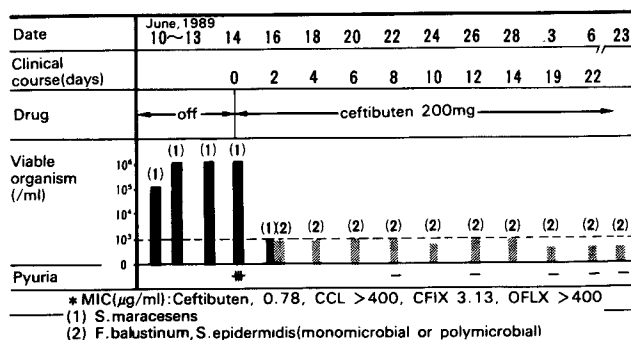


Fig. 4. Clinical efficacy on pyelonephritis infected by *S. marcescens** highly resistant to new quinolones
 Drug: ceftibuten MIC: 0.78 μ g/ml

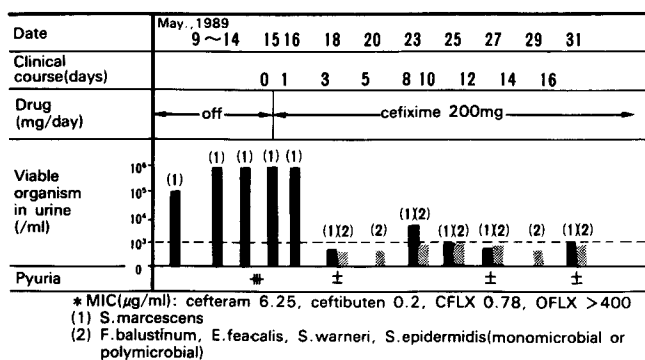


Fig. 5. Clinical efficacy on pyelonephritis infected by *S. marcescens** highly resistant to new quinolones
 Drug: cefixime MIC: 3.13 μ g/ml

6). なお投与開始後に、YLO を含む 5 種の菌が検出され、いずれも CFTM に対し 100 μ g/ml 以上の耐

性を示したが、やはり中止後菌数の増加を見なかった。

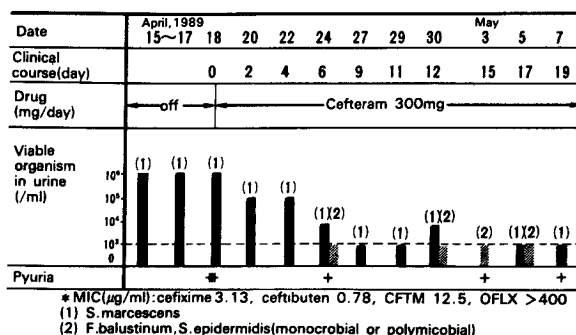


Fig. 6. Clinical efficacy on pyelonephritis infected by *S. marcescens** highly resistant to new quinolones
 Drug: ceftam MIC: 6.25 μg/ml
 (12.5 μg/ml)

考 察

感染症は host-parasite-drug relationship の観点から解析して、これに対処することが古くから提唱されている¹⁾。筆者はここに示した1つの症例、すなわち病状が一定と考えられる腎の慢性の実質感染症(慢性腎盂腎炎)に対して化学療法を行って、その反応からこの病態における数種の抗菌剤の効果の違いを比較する試みを行った。つまり、上記の triangle のうち host-parasite relationship の一边を固定することによって、抗菌薬の薬効の表現され方を retrospective に検討するという試みである。

UTI は腎実質の感染症である腎盂腎炎と、管腔臓器である膀胱の上皮の炎症である膀胱炎の2つに大別され、さらに基礎疾患の有無によって、複雑性 (complicated) と、単純性 (uncomplicated) の区分がなされている。本邦ではこれに加え、周知の UTI 研究会基準により、複雑性症が単独菌感染、複数菌感染、留置カテーテルの有無などにより6群に分類されている²⁾。この区分は、多施設検討による薬効評価での利点を考えて作られたものであり、すべての考えられる基礎疾患の易感染性に寄与する程度を検討するためには、別に多くの因子を加えて集計した成績については、別に変数解析を必要としよう。一般的にいって、複雑性と単純性、または慢性症と急性症それぞれに、抗菌薬投与に対する反応の違いは大きい。単純性急性膀胱炎では、自然治癒傾向が強いため抗菌力の強い薬剤では、常用量とされるものは明らかに過剰投与であり、高度耐性菌でないかぎり多少の基礎疾患の存在では治癒が起きてしまっ、軽度の複雑性因子を完全には除外しきれないとか、それぞれの薬剤の特性がそのままに反映するとは限らないということがある^{3,4)}。これを防

ぐためにわれわれが提唱している抗菌剤の少量投与法は、最小有効量に近い量で治療を行うため薬剤の特性が反映しやすく、又耐性菌の発生を防ぐため長期化学療法に適しているとか、反応性の良否による感染部位の決定や、基礎疾患の存在の有無をみるスクリーニング法として簡易で有用な手段の1つである⁵⁾。これと対象的に、基礎疾患による難治性の強い症例では、耐性菌感染である要因も加わって、どのような抗菌薬剤にもほとんど反応しない場合もある。この両極端の症例を除いて、常用量とされる投与量(副作用が出にくい安全域で、かつ充分有効性が認められる量)による実用的な抗菌剤の有効性や有用性の検定には、薬剤の特性がよく反映する中等度の複雑性(難治性)感染症が最も適した対象疾患と考えられる。

本症例の基礎疾患は脊椎カリエスの末梢神経障害による神経因性膀胱であり、以前の留置カテーテルの置かれた時期に膀胱炎およびそれに引続く上行性感染が基盤となって腎結石が生じたものと推測される(現在 VUR は認められていないが過去の一時期に存在した可能性は否定できない)。又、左萎縮腎が先天的なものか、感染による二次的病変なのかも明らかではない。感染側についてみると、IVP 上からは起炎菌である *S. marcescens* がいずれの腎、または両側の腎から排出されているかは不明といって良い。しかし、*S. marcescens* が高い感受性を示す ASTM による除菌効果が良いこと、投与後出現菌、再発までの期間長いこと、また左腎に IVP 上尿停滞が観察されないことから見て、感染は結石の存在によりやや難治性となっていることが推察された。左右共に感染巣と腎盂への交通は比較的良好に保たれている。こうした病変は、容易には、完治しないが抗菌薬剤には反応を示す(著者の一人は腎切石術後X線上まったく残存結石を

Table 1. Pharmacological characteristics of the drugs employed in the study and ILAA values calculated based on the formula (1).

Compound (references)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Urinary recovery in 8 hrs (%) $\times$ dose (mg)	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	ILAA
Ceftibuten ⁶⁾	4.95	75.6 $\times$ 100	0.78	9,692.3
Cefixime ⁷⁾	1.60	31.7 $\times$ 100	3.13	1,012.7
Cefteram ⁸⁾	1.19	26.0 $\times$ 100	6.25	416.0
Astromycin ⁹⁾	11.4	64.7 $\times$ 200	0.39	33,179.4

* minimal inhibitory concentrations against *S. marcescens* isolated.

認めない状態で、抗菌剤投与を一時でも休止するとただちに排菌がみられ、二年余の長期化学療法継続によりようやく完治せしめ得た症例を経験している)。この症例の病態の程度は、薬剤の抗菌力に相応した反応を示していることからみて、難治性の程度は高度ではなく、尿や腎組織内に充分の濃度が到達すれば除菌可能である。しかし結石内細菌による再感染があるため、ESWL 等による結石除去が完治の前提となる。なおこの症例で、繰り返して少数検出された他の数種の菌は、現象上はいわゆる投与後出現菌であるが、薬剤中止後もとくに菌数が増加しないため病巣由来のものではないと推定され、抗菌薬剤再投与に当たって、まったく顧慮を払わなかった。

このような腎実質感染の場合、抗菌薬剤の MIC と腎感染部位局所の、有効な薬剤濃度との総合したものが細菌除去の力を決定するとはごく常識的な考え方である。そこでこの力をあらかじめ推定する方法として、MIC と薬剤の組織内濃度を用いた簡単な「局所抗菌力係数」を設定してみた。

局所抗菌力係数 (Index of local antimicrobial activity, ILAA)

$$= \text{MIC}^{-1} \times (K \times C_{\text{local}}) \times K' \quad (1)$$

C_{local} は availability index と考えることができる数値で、尿路感染であれば尿中濃度又は「投与量 $\times$ 尿中回収率」が基本値である。膀胱の感染では粘膜下組織への浸透率を考えた係数 (K) を掛ける必要があり、腎実質感染であれば、K は腎の間質組織内濃度 (リンパ液内濃度で代用しうる可能性がある) を考え、膀胱の感染よりは小さい数字となる。また、基礎疾患により有効性が低下するので、それを考えた係数 (予測有効率係数) K' を掛ける。この K' は急性膀胱炎を 1 とするとすべて 1 以下の数字となる。

ここに挙げたように同一症例で複数の薬剤を比較できる場合には、K, K' はほぼ無視できるとして (正確には、薬剤種の脂溶性などの因子で支配される組織浸透性によって違いが出ると思われるが、ここでは便

宜上無視して置く) 単純に、MIC の逆数と尿中濃度の積として計算してみると Table 1 のごとくなる。

ここでは、用いた 5 薬剤のうち、NFLX は MIC 値も高くまったく無効であったので、検討から除外した各剤の尿中濃度は、公表資料の一回投与後の 8 時間までの尿中回収率と、投与量から求めた値である⁶⁻⁹⁾。MIC 値は本症例の *Serratia* に対する測定値である。薬剤によって投与回数や投与間隔が異なり、尿中濃度が必ずしも一定の増減を示していないが、実際の薬効にはほとんど影響していないと思われる。

この症例の場合、結石が存在するが、あまり閉塞的には働いていないため、起炎菌である *S. marcescens* に対して ILAA に相応した反応を示したものであると思われる。しかし結石内に残存した菌の再進入や、biofilm^{10,11)} 内の菌の再増殖などによって再発を見たと考えられる。結局全体としては抗菌剤に対する反応を低下させる要因としては中程度のものといえよう。われわれの示した ILAA についていえば、基礎疾患のない単純性の疾患では K は 1 と見なし、基礎疾患の程度の違うもの (ほとんど有効例でないような高度のものは除く) を集めて、同一群と思われる群毎に K を決定して行く。当然ながら程度が高度になれば K の値は 1 より、相応に低下してゆく。このためには、基礎疾患を十分に解析することが必要で、難易度曲線とも呼べるものを作製しなければならない。

ここに示した同一症例では、背景因子が一定なため単純に 4 薬剤の ILAA を比較すると、CFTB は CFIX の 9.6 倍、CFTM の 15.4 倍のおのに対して治療の効果が優る可能性があり、実際に臨床で得た細菌、膿尿に対するおのおの反応の差は、こうした ILAA の差を反映したものと推定できる。この倍数が正確なものといえるか否かは、実際に係数の比に基づいて、投与量を調節して反応を見ることが確かめられよう。また、この 4 薬剤の中では、ASTM (ILAA は CFTM の約 80 倍) が最も良い切れ味を示したが、これにはアミノグリコシッド系薬剤の持つ PAE^{*12)}

が高いという特性が反映していた可能性がある。このことも当然なんらかの形で ILAA に加えなければならない。また同じ β ラクタム系薬剤でも、ペニシリン系とセフェム系では効果の発現が異なること¹³⁾も考え合わせると、単に MIC や MBC によって論ずるのではなく、感染部位を尿路と一定した場合でも、微妙に異なる作用機作を織り込んだ係数を設定する必要があると考えられる。

このような形の検討は dose-finding study の一環として有用であると考えられた。

*(註) Post antibiotic effect : 抗菌薬剤投与後、菌の再増殖が一定時間抑制される現象

結 語

1 例の腎結石を基礎疾患に持つ *Serratia* による慢性腎盂腎炎に対して、抗菌活性の異なる化学療法剤を投与した。その反応の差を基に、おのおの薬剤の動態、抗菌活性の両者を勘案した一般的な局所抗菌力係数 (ILAA) を算定する試みを行った。

1. ILAA に対応し、薬剤によって異なる細菌学的効果を認めた。

2. この症例の病態は、再発時の *Serratia* が常に同一血清型であったこと、抗菌薬剤に対する反応が比較的早く、一旦細菌尿が消失した後の再発までの時間が比較的長いこと等を考慮すると、病巣は結石を有する下腎杯を中心として存在する可能性が高く、結石内細菌による再感染の形を取ったものと考えられた。

3. 従って、腎結石を排除した後に、適切な化学療法を行えば、完治することが予見できた。

4. 本症例の様な病態の慢性腎盂腎炎が、薬効評価の一型である ILAA を評価する上で、適切な対象と考えられた。

なお、本論文の趣旨は、第39回日本泌尿器科学会中部総会のシンポジウム、「尿路感染症についての諸問題」において発表した。

文 献

- 1) Jawetz E: Urinary tract infections. *Disease-a-month* 1: 1-31, 1954
- 2) 大越正秋, 河村信夫, ほか: UTI 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321-341, 1980
- 3) 井上栄子, 井上松久, 三橋 進: 新しい経口セファロsporin系抗菌剤 7432-S に対する細菌学的検討. *Chemotherapy* 37: 21-31, 1989
- 4) 鈴木恵三, 堀場優樹, 長田恵弘, ほか: 新しい経口セフェム系抗生物質. 7432-S の泌尿器科領域感染症に対する臨床的検討. *Chemotherapy* 37: 434-447, 1989
- 5) 日比秀夫, 石川清仁, 名出頼男: 単純性膀胱炎に対する抗菌剤少量投与方法. *医学と生物学* 122: 49-52, 1991
- 6) 山作房之助, 鈴木康稔, 宇野勝次: 7432-S の吸収について. *Chemotherapy* 37: 110-114, 1989
- 7) 斉藤 玲: Cefixime (CFIX) の体内動態に関する研究. *Chemotherapy* 33: S-6, 190-203, 1985
- 8) 小山 優, 飯島福生, 渡辺健太郎, ほか: T-2588 の基礎的臨床的検討. *Chemotherapy* 34: 344-354, 1986
- 9) 斉藤 玲, ほか: KW-1070 の体内動態に関する研究. *Chemotherapy* 29: 202-209, 1981
- 10) 広瀬宗興: 複雑性尿路感染症における病態と治療学. 第37回日本化学療法学会. シンポジウム. 抄録 52, 1989
- 11) 公文裕己: カテーテル留置複雑性尿路感染症の病態と治療学. 第37回日本化学療法学会総会. シンポジウム. 抄録52. 1989.
- 12) Vogelmann B and Craig WA: Kinetics of antimicrobial activity. *J Pediatr* 108: 835-840, 1986
- 13) Gerber AU, Feller C and Brugger HP: Time course of the pharmacological response to beta-lactam antibiotics in vitro and in vivo. *Eur J Clin Microbiol* 3: 592-597, 1984

(Received on June 5, 1991)

(Accepted on June 8, 1991)