

慢性細菌性前立腺炎に対する rifampicin と ST 合剤の併用療法および抗生剤局注療法について

名古屋第一赤十字病院泌尿器科

山 本 雅 憲

金 井 茂

夏 目 紘

THE EFFECTIVENESS OF THE COMBINATION OF TRIMETHOPRIM PLUS RIFAMPICIN AND LOCAL INJECTION OF ANTIBIOTIC INTO PROSTATE IN CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS

Masanori YAMAMOTO, Shigeru KANAI and Hiroshi NATSUME

From the Department of Urology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital

Seventy out-patients suffering from chronic bacterial prostatitis were treated with a combination of trimethoprim plus rifampicin or trimethoprim alone. A combination of 300 mg. rifampicin plus 160 mg. trimethoprim (rifaprim) was used. Forty-four patients were administered rifaprim at doses of 920 mg. (twice a day) for two months. Twenty-six patients were administered trimethoprim at doses of 320 mg. (twice a day) for two months. Cultures of the expressed prostatic secretions (EPS) yielded gram-positive bacteria in 61 patients and gram-negative bacteria in 9. In rifaprim group, clinical responses were excellent in 9 cases, moderate in 23 cases and poor in 12 cases. The efficacy rate was 73%. In trimethoprim group, excellent in 1 case, moderate in 14 cases and poor in 11 cases. The efficacy rate was 60%. Seven patients of chronic bacterial prostatitis were treated by local injection of tobramycin into the prostate. The antibiotic level in the prostatic fluid twenty-four hours after injection was very high. The pain and discomfort experienced by the patients during injection into the prostate were minimal. Local necrosis was not found after histologic or electron microscopic studies of biopsied prostatic specimen after the injection. Results show that this simple method should be valuable in the treatment of the refractory group of chronic bacterial prostatitis.

Key words: Chronic bacterial prostatitis, Chemotherapy, Rifampicin, Trimethoprim, Local injection of antibiotic into prostate

緒 言

慢性細菌性前立腺炎は中年男性における慢性感染症のなかでもっともよくみられるものであり、しかも泌尿器科医にとっては2つの点でやっかいな疾病といえ

る。ひとつには、急性前立腺炎の既往をもたない場合が多く、症状が多様で不確実である上に起因菌の検出が困難であり、診断は必ずしも容易ではないことである。さらに急性細菌性前立腺炎と異なり治療に対する反応も悪く、困難な点である。細菌性慢性前立腺炎が

難治である理由として、抗生物質の前立腺炎への移行が悪いことがあげられる。前立腺に対して移行のよい薬剤の条件としては、脂溶性に富むこと、イオン化しない状態、つまり解離定数が高いということ、さらには低蛋白結合であることがあげられよう。この意味では前立腺炎に対して有効な薬剤は少ない現状である¹⁻³⁾。最近では trimethoprim-sulfamethoxazole が実験的に⁴⁾も臨床的にも大変有効であるとの報告がなされ、Meares^{5,6)} は 85% の治癒があったと報告している。最近 Giamarellou ら⁷⁾ は、慢性前立腺炎に対し、rifampicin と trimethoprim の併用療法が有効であると報告し、その追試もいくつかなされている。今回われわれは、Stamey の方法にしたがい細菌性慢性前立腺炎と診断した 70 例をリファンピシン 4 cap. ST 合剤 4 T 併用例 44 例と ST 合剤単独例 26 例とに分け、おのおのの有効性を検討した。さらに、長期間自・他覚所見の持続する前立腺炎症例に対し、トブラマイシンの前立腺部局注療法を施行し、その効果の検討をおこなったのであわせて報告する。

対象と方法

1984 年 1 月～7 月までに名古屋第一赤十字病院泌尿器科外来を受診し、慢性細菌性前立腺炎と診断された 70 例につき検討した。年齢は 20 歳～60 歳までで、平均 48 歳であった。これらの患者に対して Meares や Stamey^{6,7,9)} の方法にしたがって VB₁, VB₂, EPS, VB₃ の検体中の菌の同定と定量をおこなった。すなわち亀頭部をヒビテン綿で清拭後、前尿を 10 cc ぐらい採取 (VB₁)、ついで 150～200 cc の尿を捨てたのち、中間尿として 10 cc 採取し (VB₂) その後前立腺マッサージを 5 分間ぐらいおこない、1～3 cc ぐらいの前立腺分泌液 (EPS) を滅菌試験管にとる。前立腺マッサージ後、前尿を 10 cc 採取し VB₃ とした。そして、EPS または VB₃ が VB₁ と比べて少なくとも 1 ログリズム以上の差がある場合、その細菌を起因菌とする前立腺炎とした。治療効果の判定は、投薬後 1 カ月および 2 カ月後に、自覚症状、前立腺部圧痛、前立腺液中白血球数を指標としておこなった。効果判定基準は、前述した三要素が 2 カ月以内にすべて軽快ないし消失したものを excellent とし、三要素のうちいずれかひとつが 2 カ月以内に軽快ないし消失したものを moderate とし、三要素すべてが 2 カ月以上軽快せずに持続するものを poor とした。

内服治療にもかかわらず 2 カ月以上前立腺炎の自・他覚所見が持続する 7 例に対し、抗生剤局注療法を施行した。局注針は、Fig. 1 に示すような、左示指で

Table 1. Pathogens isolated from cultures of the EPS in rifampicin plus trimethoprim (rifaprim) group

Isolates	No.
<i>St. epidermidis</i>	24
<i>St. aureus</i>	8
<i>St. fecalis</i>	4
γ . <i>Streptococcus</i>	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Klebsiella</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>E. coli</i>	2
Totals	44

Table 2. Pathogens isolated from cultures of the EPS in trimethoprim group

Isolates	No.
<i>St. epidermidis</i>	11
<i>St. aureus</i>	6
<i>E. coli</i>	3
<i>St. fecalis</i>	2
γ . <i>Streptococcus</i>	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Totals	26

前立腺部まで誘導しうるものを使用した。注入液の内容は Baert ら⁹⁾ の原法にしたがい、トブラマイシン 240 mg、10% NaCl 14 cc、1% キシロカイン 10 cc の計 20 cc とした。効果判定は、局注後 1 カ月目におこなった。また、局注後 1 週間目に前立腺生検を施行し、局注による前立腺組織変化の有無に関し顕微鏡および電顕的観察をおこなった。さらに局注後 24 時間目の EPS を採取し、前立腺液中トブラマイシン濃度を測定した。

結 果

Table 1 は、リファンピシンと ST 合剤併用例における起炎菌を示したものである。グラム陽性菌が 89% を占めており、グラム陰性菌は 5 例でしかない。Table 2 は、ST 合剤単独例における起炎菌を示しているが、やはりグラム陽性菌が多く、グラム陰性菌は 4 例である。Table 3 および 4 は、対象と方法のところで述べた三要素が軽快ないし消失した症例数を 1 カ月目、2 カ月目に集計したものである。2 カ月以内

Table 3. Promptness of therapeutic response in rifaprim group

	Subjective symptoms	Tenderness of prostate	WBC in E.P.S
1mo.	29	5	8
2mo.	4	15	17
Persistence	11	21	8
Relapse	1		
Totals	45	41	33

Table 4. Promptness of therapeutic response in trimethoprim group

	Subjective symptoms	Tenderness of prostate	WBC in E.P.S
1mo.	11		4
2mo.	4	4	5
Persistence	11	15	8
Relapse			
Totals	26	19	17

Table 5. Efficacy rate

	Rifampicin+ST合剤	ST合剤単独
Excellent	9	1
Moderate	23	14
Poor	12	11
Totals	44	26

Table 6. Bacteriological response to rifaprim

Isolates	Excellent	Moderate	Poor
<i>St. epidermidis</i>	6	12	6
<i>St. aureus</i>	1	6	1
<i>St. fecalis</i>			4
α . <i>Streptococcus</i>		2	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1	
<i>Klebsiella</i>		1	
<i>Enterobacter cloacae</i>		1	
<i>E. coli</i>	2		
Totals	9	23	12

Table 7. Bacteriological response to trimethoprim

	Excellent	Moderate	Poor
<i>St. epidermidis</i>		5	5
<i>St. aureus</i>	1	4	2
<i>E. coli</i>		3	
<i>St. fecalis</i>		1	1
γ . <i>Streptococcus</i>		1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1
Totals	1	14	11

Table 8. Side effects

	Rifampicin+ST合剤	ST合剤
消化器症状	3	2
肝機能障害	4	1
腎機能障害	1	1
皮膚疹	1	1
合計	9	5

に軽快しないものは persistence とした。リファンピシンと ST 合剤併用例では、自覚症状および前立腺液中白血球数は 2 カ月以内に改善を示すものが大部分であるが、前立腺部圧痛は、約半数が 2 カ月以上持続している。再発例は、2 カ月以内に三要素すべてに改善をみたが、4 カ月後に再発を示した症例である。ST 合剤単独例では、約半数において 2 カ月以内に自覚症状および前立腺液中白血球数の改善をみるが、前立腺部圧痛は大部分が 2 カ月以上持続している。Table 5 は有効率を示している。moderate 以上を有効とすると、リファンピシン・ST 合剤併用例では 44 例中 32 例で 73% の有効率、ST 合剤単独例では 26 例中 15 例で 60% の有効率であった。いっぽう、前立腺部圧痛が消失した時点を治癒として判定すると、前者では治癒率 40%、後者では 21% であった。いっぽう、起炎菌別にみた有効率においては、リファンピシン・ST 合剤併用例では *St. epidermidis* および *St. aureus* に対して良好な成績を示しており、*E. coli* は 2 例とも excellent であった (Table 6)。他方 ST 合剤単独例では有効例の約 67% が *St. epidermidis* および *St. aureus* であり、グラム陰性菌に対しては excellent は 1 例もなかった (Table 7)。副作用 (Table 8) としては、肝機能障害および消化器症状がもっと

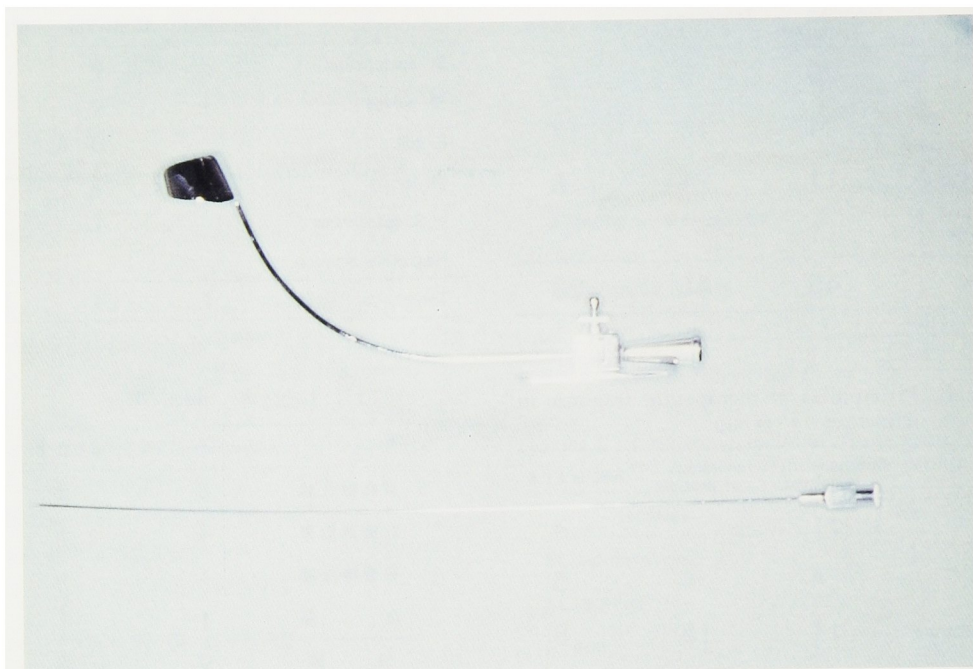


Fig. 1. This fine long needle was used to inject the antibiotic into the prostate

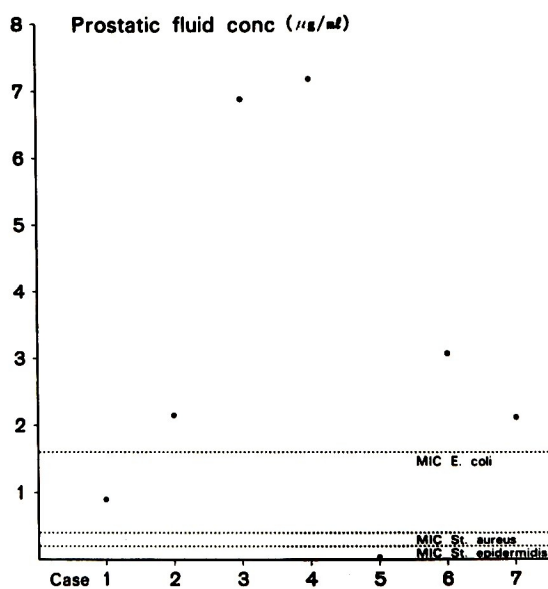


Fig. 2. Prostatic fluid concentrations of tobramycin twenty-four hours after injection of 240 mg. tobramycin

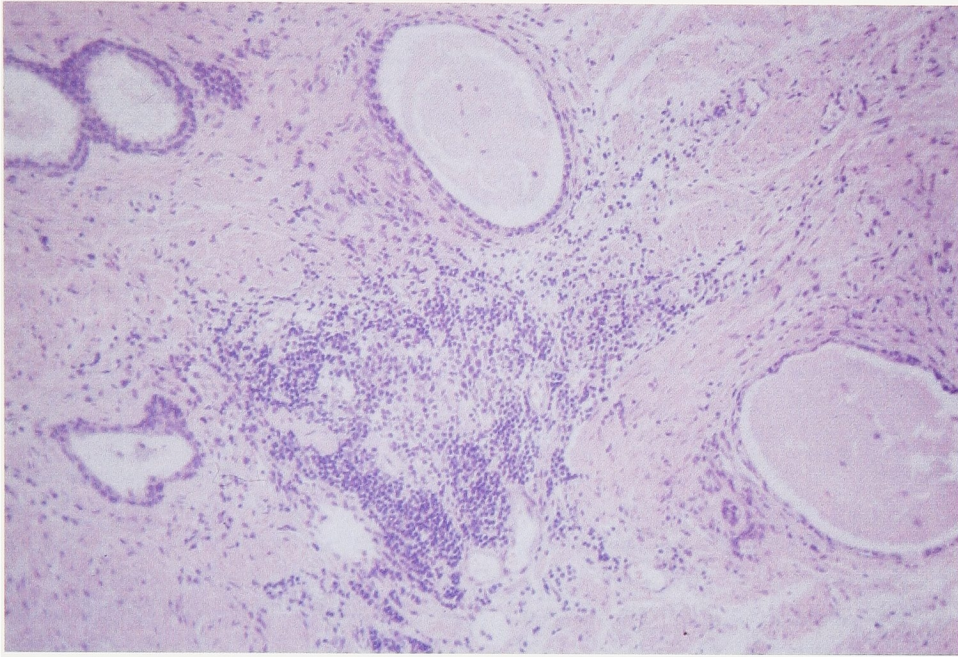


Fig. 3. Light microscopic appearance of prostatic biopsy specimen one week after the injection. This shows the chronic prostatitis. Local necrosis, a theoretical possibility, is not found in this specimen. ($\times 200$)

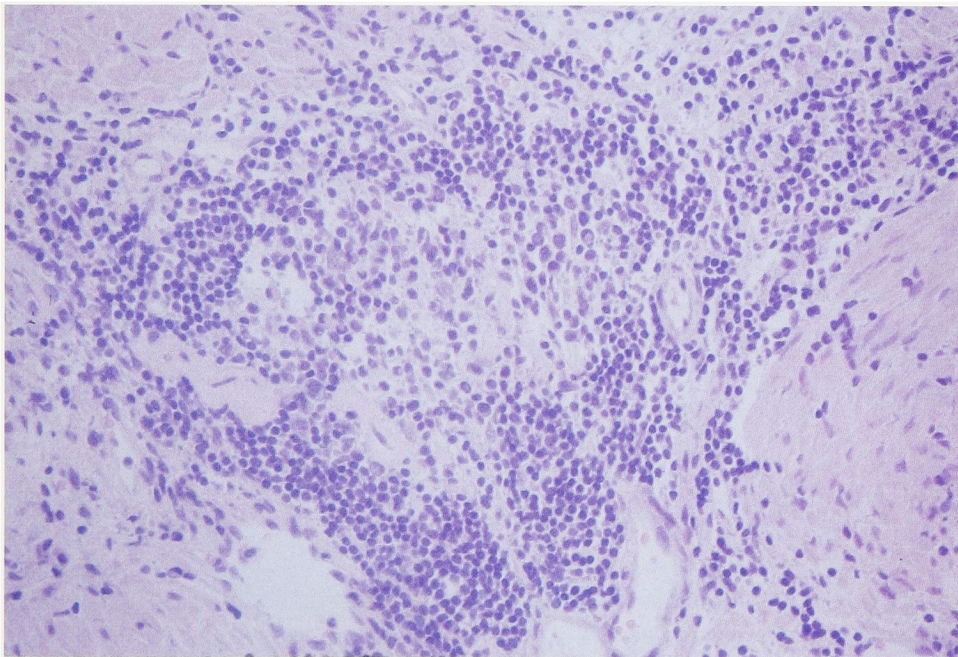


Fig. 4. Histological appearance of the same specimen at higher magnification. ($\times 400$)

Table 9. Clinical response to the injection of tobramycin into the prostate

Case	E. P. S	Duration of symptom	Pre injection			Post injection			Treatment
			Symptom	WBC	Tenderness	Symptom	WBC	Tenderness	
1 (26 y.o.)	St. aureus	3 mos	Urethral discharge	Numerous	(+)	Decrease	10~20/HPF	(+)	Injection × 2 Rifampicin Combination of S-T
2 (34 y.o.)	St. aureus	13 mos	Inguinal pain	15~20/HPF	(+)	Unchanged		(+)	Injection × 1 Combination of S-T
3 (52 y.o.)	E. coli	24 mos	Pollakisuria	Numerous	(+)	Decrease	2~3/HPF	(+)	Injection × 2
4 (24 y.o.)	St. aureus	16 mos	Pollakisuria	1~2/HPF	(+)	Unchanged		(±)	Injection × 1 Imipramin. Hydrochlor.
5 (52 y.o.)	E. coli	2.5 mos	(-)	Numerous	(+)	(-)	5~10/HPF	(±)	Injection × 1 Rifampicin Combination of S-T
6 (36 y.o.)	St. epidermidis	18 mos	Perineal discomfort		(+)	Unchanged		(±)	Injection × 1 PPA
7 (44 y.o.)	St. epidermidis	27 mos	Urethral discharge	5~10/HPF	(+)	(-)	0	(-)	Injection × 1 Rifampicin Combination of S-T

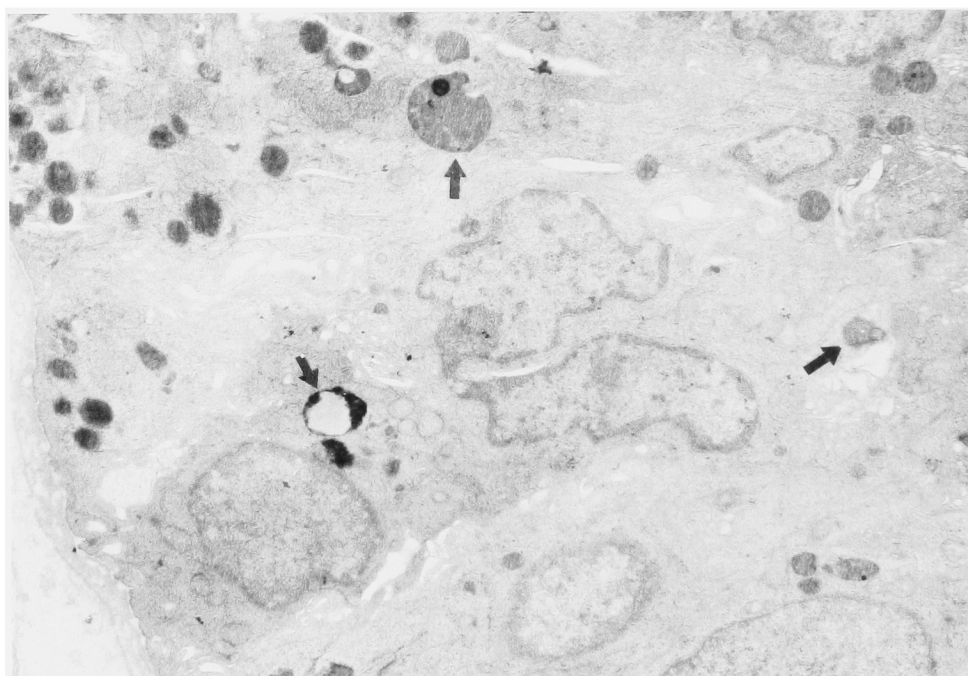


Fig. 5. Electron microscopic details showing amino sugar accumulation in lysosomes where dense circular structures are identified. Arrow heads show such lysosomes. (Original magnification ×3,000)

も多く、ついで腎機能障害、皮疹の順であった。しかしいずれの場合も投薬を中止することにより正常に復した。これらのうち、副作用が強くやむなく投薬を中止し効果判定ができなかった症例は4例であった。

抗生剤の前立腺への局注は、Fig. 1に示すような細い長針を用い、直腸指診の要領で前立腺部へ直接針を刺入しておこなった。局注に際してはさほど抵抗はなく、また患者の苦痛も少ないため繰り返し施行しうる方法と思われた。Table 9は、局注例の一覧表であるが、局注後1カ月目に内服治療と同様の基準で効果判定をおこなったところ、case 1,3,5,7が有効で、残りは無効であり有効率は57%であった。Fig. 2は、局注後24時間目のEPS中のトラブシン濃度を示したものであるが、1例を除いていずれも起炎菌のMICを上回っている。Fig. 3は、局注後1週間目のcase 5の生検標本である。一部腺組織の崩壊をともなった、多数のリンパ球集簇が認められる慢性前立腺炎の像であるが、局注による局所壊死などは認められない。Fig. 4はその強拡大である。Fig. 5は、その電顕像である。腺細胞内に抗生剤の取り込みによると思われる濃い円形構造物（黒矢印の部）を含むライゾームの発達が認められる。

考 察

慢性前立腺炎は泌尿器科の日常臨床上遭遇する機会の多い疾患ではあるが、その診断および治療法は必ずしも確立されているとはいいがたく、とくに慢性細菌性前立腺炎における原因菌の分離は多くの場合困難であり、かりに細菌が分離されても原因菌か汚染菌かの鑑別は容易ではない。このため患者の愁訴を精神的なものとして放置する場合があるいっぽう、原因菌と誤認された汚染菌を目標として化学療法がおこなわれることも少なくない。治療に関しても困難を感じる症例が多く、とくにその治療期間は諸家により一定せず、再発、再燃を繰り返す症例も少なからず認められる。

慢性細菌性前立腺炎に対する化学療法には長期間・大量投与が必要であるが、その効果はあまり期待できない。従来は、ST合剤が化学療法剤としていくらか望みがもたれていた。4～16週間持続投与で32～71%の治癒率が報告されている。そのほかには、erythromycin, minocycline, carbenicillin indanyl sodiumなどがそれぞれ試みられているが決定的なものはない。病原菌は前立腺の中で生存するが、細菌尿の方は抑制され、したがって症状をコントロールすることができる。しかし化学療法を持続しないかぎり細菌尿および症状は繰り返し再発する。

最近、慢性細菌性前立腺炎に対し、リファンピシンとST合剤の併用療法が有効であるとの報告⁹⁾がなされており、Giamarellouらは、主として*St. aureus*を起因菌とする慢性前立腺炎に対して、リファンピシン 300 mg とトリメトプリム 80 mg の合剤を1日2錠を分2で投与し、70%の有効率を認めたとしている。⁵⁾ リファンピシン・ST合剤ともに、前立腺組織への移行はきわめて良く、前立腺組織内濃度は、グラム陰性菌のMICの3～6倍に達するという。リファンピシン・ST合剤の併用療法が、ST合剤単独療法と比較して、有効率治癒率ともに上回る成績を示したが、今回の検討では、起因菌として議論の多いグラム陽性菌が多数を占めており、グラム陰性菌に対してもこの薬剤の組み合わせが有効かどうかは今後の検討を待たねばならない。Arioliら¹⁰⁾はリファンピシン抵抗性の変異株に対してトリメトプリムが有効に働くために、両者の併用が相乗効果をもたらすという事実を*in vitro*の実験で確認している。Arioliら¹⁰⁾はまた、リファンピシンは、グラム陽性菌よりもグラム陰性菌に対して抗菌力が弱いため、それを補う意味で、トリメトプリム併用の有用性を説いている。両者の併用療法が相乗効果をもたらすことに関しては、両者がDNAおよびRNAの生合成の同じ代謝経路の2カ所をブロックすること（ダブルブロック現象）によると説明されている。すなわち、トリメトプリムは、dihydrofolate reductaseを阻害して、結果として、DNAおよびRNAの前駆体であるtetrahydrofolateを欠乏させ、DNAおよびRNAの生合成を阻害する。リファンピシンは、新しいRNA鎖のinitiationを阻止し、直接にRNA生合成を阻害する¹⁰⁾。また、Grunebergら¹¹⁾は、両者の併用療法がもっとも強い相乗効果を示すのは、*E. coli*と*St. albus*であり、ついで*St. fecalis*, *Staph. albus*, *Proteus mirabilis*であり、*Klebsiella*に対しては無効であったとしている。今回のわれわれの検討でも、リファンピシンとST合剤併用例では*St. epidermidis*および*St. aureus*, *E. coli*に対しては満足な結果が得られたが、*St. fecalis*は4例ともpoorであった。

つぎに抗生剤局注療法についてであるが、われわれは、注入時の疼痛を緩和するために1%キシロカインを混入して施行した。注入に際しては、針の位置を適宜移動させ、前立腺全体にまんべんなく注入液がいきわたるようにした。前立腺炎の急性期に本療法を施行するのは禁忌である。なぜなら、感染の播種、敗血症の出現などがおこりうるからである。局注後数週間は、血尿、血精症などが生じうるが、今回の7例ではいずれも合

併症は発生しなかった。前立腺肥大症にともなう前立腺炎では、局注後尿閉がときに認められることがある⁹⁾。局注により前立腺組織の局所壊死などは理論的には起こりうるが、今回の組織学的検討ではそのような変化は、認められなかった。Baert⁹⁾によると gentamicin 240 mg 注入後5カ月目の生検標本でも、なお抗生物質を取り込んだライソゾームが観察されたとしており、こうした事実と、局注後24時間の前立腺液中抗生剤濃度がかなり高いということとあわせて考えると、血流の多い前立腺組織にもかかわらずかなり長期間、注入された抗生剤は acinar cell に滞留するものと思われる。抗生剤局注療法は、簡便であり、患者にとって苦痛も少なく、また繰り返し施行しうる方法のため、今後症例を重ねてその有用性を検討していくつもりである。

結 語

1. 70例の細菌性慢性前立腺炎に対し、リファンピシン・ST 合剤併用例と、ST 合剤単独例とに分け、おのおのの有効性を比較検討した。

2. 起炎菌は両群ともグラム陽性菌が大多数を占め、グラム陰性菌は少数であった。

3. 自覚症状、前立腺部圧痛、前立腺液中白血球数を指標にして治療効果の判定をおこなったところ、有効率は前者で73%、後者で60%、治癒率は前者が40%、後者が21%であり、いずれもリファンピシン・ST 合剤併用群が良好な成績を示した。

4. 起炎菌別の効果に関しては、リファンピシン・ST 合剤併用例では *St. epidermidis* および *St. aureus* に対して良好な成績を示し、*E. coli* にも有効であった。いっぽう、ST 合剤単独例では、有効例の約67%が *St. epidermidis* および *St. aureus* であった。

5. トブラマイシン、1%キシロカイン、10% NaCl を用いた前立腺局注療法を7例に施行し、有効率は57%であった。

6. 局注後に前立腺生検を施行し、電顕的観察をおこなったところ、腺細胞内に抗生剤の取り込みによると思われる濃い円形構造物を含むライソゾームの発達認められた。

文 献

1) Bourne CW and Frishette VA : Prostatic fluid analysis and prostatitis. J Urol 97: 140

~144, 1967

- 2) Nielsen ML and Asnaes S : Inflammatory changes in non-infected prostate gland. A clinical, microbiological and histological investigation. J Urol 110: 423~426, 1973
- 3) Schmidt JD and Pattersons MC : Needle biopsy study of chronic prostatitis. J Urol 96: 519~533, 1967
- 4) Reeves DS and Ghilchik M : Secretion of antibacterial substance-Trimethoprim in the prostatic fluid of dogs. Brit J Urol 42: 66~72, 1970
- 5) Giamarellou H. Kosmidis J, Leonidas M, Papadakis M and Daikos GK : A study of the effectiveness of rifaprim in chronic prostatitis caused mainly by staphylococcus aureus. J Urol 128: 321~324, 1982
- 6) Meares EM and Stamey TA : The diagnosis and management of bacterial prostatitis. Brit J Urol 42: 175~179, 1972
- 7) Meares EM : Bacterial prostatitis vs Prostatitis. A clinical and bacteriological study. J Amer Med Ass 224 : No. 10, 1372~1375, 1973
- 8) Meares EM and Stamey TA : Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 5 : 492~518, 1968
- 9) Baert L, Mattelaer J and Nollin P : Treatment of chronic bacterial prostatitis by local injection of antibiotics into prostate. Urol 21: 370~375, 1983
- 10) Arioli V, Berti M, Carniti G, Rossi E and Silvestri LG : Interaction between rifampicin and trimethoprim in vitro and in experimental infections. J Antimicrob Chemother 3: 87~94, 1977
- 11) Grüneberg RN and Emmerson AM : The interaction between rifampicin and trimethoprim : an in vitro study. J Antimicrob Chemother. 3 : 453~457, 1977

(1984年8月7日受付)