

膀胱炎に対する Aminocyclohexyl-Penicillin の使用経験

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 多田 茂教授)

加 藤 廣 海, 袴 田 隆 義, 多 田 茂

CLINICAL USE OF AMINOCYCLOHEXYL-PENICILLIN
FOR CYSTITIS

Hiromi KATO, Takayoshi HAKAMADA and Shigeru TADA

From the Department of Urology, Mie University School of Medicine

(Director: Prof. S. Tada, M.D.)

1) A total of 27 patients with cystitis have been treated with Wyvital. Wyvital was markedly effective in 14 cases, effective in 9, and without effect in 4. The effectiveness rate was 85.2 %.

2) In the last 6 years, the pathogenic organisms isolated from 329 patients with acute cystitis in our clinic were 180 strains of *E. coli*, 49 strains of *Staphylococcus epidermidis*, and 44 strains of *Staphylococcus aureus*. Thus, *E. coli* was observed in many cases and occupied 54.7 %.

3) *E. coli* was stronger than *Staphylococci* against the existing antibiotics. The clinical effectiveness of PC, EM, OL, LM, SX, etc. was less than 50 %.

4) No significant side effect of Wyvital was observed.

結 言

泌尿器科領域において、各種感染症はもっとも多く遭遇する疾患のひとつである。

たとえば、黒田ら¹⁾は、1955年から1966年までの外来患者11,164例中2,697例(24.1%)に原疾患として感染症をみとめており、当教室の最近5年間の統計でも Table 1 のごとく、約30%前後をしめている。

そして、感染症には単純な急性症と、複雑な2次感染症と種々の型があり、治療にあたっては起炎菌の細菌培養をおこなって、その薬剤感受性成績より適合薬剤を選択することが望ましいが、膀胱炎のような急性

症では、結果判明前に薬剤投与をよぎなくされる。一方、化学療法の普及および抗生物質の濫用により耐性菌の出現、菌交代現象、弱毒菌の増加と多くの問題が発生し、急性症とはいえども薬剤に反応しない症例もあり、初回投与薬剤は、慢性型への移行を防止する意味でも重要な役割をもっている。

さて、今回私たちは広い抗菌スペクトラムとすぐれた抗菌力を有する Wyvital を日本商事株式会社より提供をうけ、尿路感染症中代表的な膀胱炎に使用し、若干の知見をえたので報告する。

Wyvital について

Wyvital は1967年米国 Wyeth 社の Alburn らにより合成された aminocyclohexyl-penicillin で、化学名は、6-(1-aminocyclohexane carboxamido)penicillamic acid であり、Fig. 1 のような化学構造を示す。

本剤の特徴としては、penicillin G 耐性菌にも有効であり、抗菌スペクトラムは、AB-PC に類似し、グラム陰性桿菌にも有効な広域性を有し毒性も低い。し

Table 1. 尿路感染症の頻度

年 度	外来患者数	感染患者数	%
1967	1,130	394	34.9
1968	1,231	373	30.3
1969	1,297	368	28.4
1970	1,354	395	29.2
1971	1,351	357	25.7

かし、AB-PC に比し *in vitro* では抗菌力がやや劣るが、動物実験成績では、治療効果、予防効果ともに AB-PC より優れているといわれている。経口投与での吸収も容易で早期に血中に移行し、臓器内濃度も高い。排泄はおもに腎より尿中²⁻⁵⁾へされる。

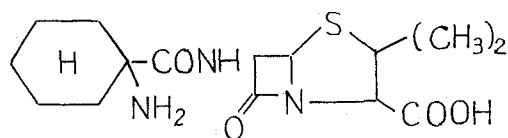


Fig. 1.

臨床経験

1) 使用症例

症例は1972年11月より、当科外来を訪れた膀胱炎患者で Table 2 に示すごとく27例であった。なお全例

が女性であり、当科では他医院を経て患者が来院することが多く、症例の一部には来院前に抗生物質を使用しているものもある。

2) 投与方法

全症例とも成人であったため、1日1g、3食後および就寝前の分4（毎6時間分4では夜間忘れることが多い）として5日間投与し、消化管副作用を考慮にいれ、単独投与群と胃腸薬剤併用群に分けてみた。

3) 効果の判定

著効：自覚症状が5日以内に消失し、他覚所見も尿細菌もなくなったもの。

有効：自覚症状、他覚所見は改善したが、尿細菌の消失を確認できなかったもの、および治療の経過が5日以上におよんだもの。

無効：効果が認められず投与を中止したもの、または他薬剤にきりかえたもの。

Table 2. 症例（全症例とも女性）

No.	症例	年令	診 断	菌 種	自覚症		尿 所 見						併用薬剤	副 作 用	効果
					前	後	前			後					
							蛋	赤	白	蛋	赤	白			
1	KS	30	急性膀胱炎	大腸菌	卅	±	+	卅	卅	-	-	-	SM散3.0	腹 痛	あり
2	SY	42	急性膀胱炎	大腸菌	卅	-	-	+	卅	-	-	±	SM散3.0	—	あり
3	MT	43	急性膀胱炎	大腸菌	卅	-	±	+	卅	-	-	-	SM散3.0	—	著明
4	KM	28	膀 胱 炎	一	卅	卅	-	-	卅	-	-	卅	SM散3.0	悪 心	なし
5	SN	31	急性膀胱炎	大腸菌	卅	-	+	-	卅	-	-	-	SM散3.0	—	著明
6	NK	63	急性膀胱炎	大腸菌	卅	-	+	-	卅	-	-	-	SM散3.0	—	著明
7	SS	25	急性膀胱炎	大腸菌	卅	-	卅	+	卅	-	-	±	SM散3.0	—	あり
8	SI	59	急性膀胱炎	大腸菌	卅	-	卅	卅	卅	-	-	-	SM散3.0	—	著明
9	KM	10	急性膀胱炎	一	卅	+	+	-	卅	+	-	卅	SM散3.0	—	なし
10	AI	22	急性膀胱炎	一	卅	-	+	-	卅	-	-	-	SM散3.0	—	著明
11	YN	23	急性膀胱炎	大腸菌	卅	±	-	+	卅	-	-	-	SM散3.0	—	あり
12	KM	42	膀 胱 炎	一	卅	-	-	-	卅	-	-	±	SM散3.0	—	あり
13	TN	36	急性膀胱炎	上皮球菌	卅	-	±	卅	卅	-	-	-	—	—	著明
14	MH	60	急性膀胱炎	大腸菌	卅	卅	+	+	卅	+	±	卅	—	—	なし
15	KT	74	急性膀胱炎	大腸菌	卅	+	+	卅	卅	-	-	-	—	—	あり
16	NN	51	急性膀胱炎	大腸菌	卅	-	-	±	卅	-	-	-	—	—	著明
17	TA	62	急性膀胱炎	大腸菌	卅	卅	-	±	卅	-	±	+	—	食思不振	なし
18	MM	46	急性膀胱炎	大腸菌	卅	-	+	+	卅	-	-	-	—	—	著明
19	MS	26	急性膀胱炎	一	卅	-	-	-	卅	-	-	-	—	—	著明
20	TT	36	急性膀胱炎	大腸菌	卅	-	-	±	卅	-	-	±	—	—	あり
21	KH	38	膀 胱 炎	一	-	-	±	-	卅	-	-	-	—	—	著明
22	TK	34	膀 胱 炎	球菌	卅	-	-	-	卅	-	-	-	—	—	著明
23	MD	33	急性膀胱炎	大腸菌	卅	-	+	卅	卅	-	-	-	—	—	著明
24	AK	31	膀 胱 炎	一	卅	-	-	±	卅	-	-	-	—	—	著明
25	RK	28	急性膀胱炎	球菌	卅	-	±	±	卅	-	-	-	—	—	著明
26	AS	49	膀 胱 炎	大腸菌	卅	-	+	-	卅	-	-	+	—	—	あり
27	MH	39	急性膀胱炎	大腸菌	卅	±	-	-	卅	-	-	-	—	—	あり

上記のごとき基準で判定したが、最終的には総合判断によった。

4) 治療成績

治療効果は Table 3 のごとくで、膀胱炎症例27例のうち、著効14例 (51.9%)、有効9例 (33.3%)、無効4例 (14.8%) で、有効率は85.2%であった。次に代表的な症例を2例詳述する。

Table 3. 効果

	著 効	有 効	無 効
膀 胱 炎 27 例	14	9	4
%	51.9	33.3	14.8
有 効 率	85.2		

症例 No. 8 S. I. 59才。

主訴：頻尿。

診断：急性膀胱炎。

経過：2～3日前より、頻尿、排尿痛、残尿感をきたして来院。膀胱鏡検査および尿沈渣所見より急性膀胱炎と診断し、治療を開始した。起炎菌は Table 4 に示すごとく感受性の高い大腸菌であった。ワイビタール投与後、自覚症状ともすみやかに消失し、治療5日目来院時には尿細菌の消失も含めて、自覚症状ともに正常化した。

症例 No. 14 M. H. 60才。

主訴：排尿痛。

診断：急性膀胱炎。

経過：1週間前より、排尿痛、頻尿、残尿感をきたし、他医にて内服治療をうけていたが自覚症状がとれず来院した。膀胱鏡検査にて急性膀胱炎と診断し、ワイビタールを投与した。投与5日目の来院時、自覚症状の軽度の改善はみだが、尿中白血球の減少はみられず、尿細菌培養結果判明前のためさらに5日間投与し

た。10日目には自覚症状は軽度となったが、なお尿中白血球は残存し他剤に切りかえ、その後サルファ剤の投与により全治した。起炎菌は Table 5 にしめすごとく、AC-PC に耐性を有する多剤耐性大腸菌であり、あらためて耐性検査の重要性を認識させられた症例である。

総括および考察

化学療法の進歩発展にもかかわらず膀胱炎をはじめ、とくに腎盂腎炎などの尿路感染症の発生頻度はむしろ増加しているようにも思われる。これには泌尿器科学の発展、および知識の普及もあいまって平均寿命の伸びによる成人病の増加や、神経因性膀胱の増加など種々の原因がある。また一方、抗生物質の普及および濫用の結果、細菌側にも耐性菌の出現、菌交代現象、弱毒菌の増加と複雑な様相をきたしている。従来より尿路感染症の起炎菌とされているものは、市川ら(1950)⁶⁾ (93例)によれば、ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌、クレブシエラの順といい、占部(1961)⁷⁾ (154例)では、ブドウ球菌、大腸菌、変形菌、パラ大腸菌、緑膿菌の順と報告しており、山本ら(1966)⁸⁾ (383例一次感染群)によれば、大腸菌、ブドウ球菌、グラム陰性桿菌、連鎖球菌、カンジダの順であったとのべている。

さて Table 6 は、最近6年間の当教室での急性膀胱炎患者の起炎菌の統計であり、329株を集めえた。第1位は大腸菌で180株 (54.7%)、ついで上皮ブドウ球菌49株 (14.6%)、黄色ブドウ球菌44株 (13.3%) であり、弱毒菌は12.3%であった。上皮ブドウ球菌は起炎菌性に問題があり、また黄色ブドウ球菌より感受性がよいので、急性膀胱炎の起炎菌としては大腸菌と黄色ブドウ球菌がおもなものである。そこで大腸菌180株と黄色ブドウ球菌44株の感受性を比べてみると Fig. 2 のごとく、大腸菌では、GM 97.4%、FS 96.4%、CL 90.2%、CER 90.2%、と90%以上の感受性を、

Table 4. *E. coli*

	PC	EM	OL	LM	CP	TC	SM	KM	CL	SX	FS	CER	PL	GM	AB-PC	AC-PC
高	R	R	R	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
中	R	R	R	R	S	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
低	R	R	R	R	S	R	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S

Table 5. *E. coli*

	PC	EM	OL	LM	CP	TC	SM	KM	CL	SX	FS	CER	PL	GM	AB-PC	AC-PC
高	R	S	R	R	R	S	S	R	S	R	S	S	S	S	R	R
中	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	S	R	R
低	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	R	S	S	R	R

Table 6. 急性膀胱炎

年 度	1966~1971	1966	1967	1968	1969	1970	1971
総 数	329	41	57	42	72	52	68
大 腸 菌	180	19	27	16	38	39	41
上皮ブ球菌	49	7	8	9	13	4	8
黄色ブ球菌	44	12	12	9	10	0	1
クレブシーラ	19	0	5	5	0	3	6
変 形 菌	20	3	2	2	4	4	5
緑 膿 菌	2	0	1	0	0	0	1
連鎖球菌	2	0	0	0	2	0	0
そ の 他	13	0	2	1	5	2	3

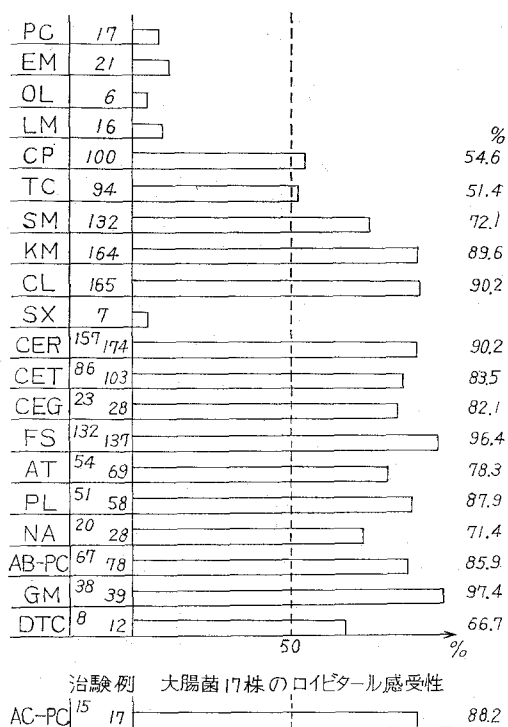


Fig. 2. 急性膀胱炎 大腸菌 180 株の感受性

KM 89.6%, PL 87.9%, PC-AC 85.9%, CET 83.5%, その他, CEG, AT, SM 等にも高感受性を示したが, PC, マクロライド系, サルファ剤では強い耐性を示していた。いっぽう黄色ブドウ球菌では Fig. 3 のごとく, 一般に大腸菌よりも良い感受性を示し, CL のみ大腸菌 90.2%, 黄色ブドウ球菌 40.9% と逆の結果がでた。

Wyvital 治験症例で菌同定のできたものは 18 例で, その内訳は Table 7 のごとく, 大腸菌が 17 例を占めていた。また AB-PC に対する感受性は良好であって, その効果は前述のごとく 85.2% であり, 原ら⁹⁾ の 81.8%, 百瀬ら¹⁰⁾ の 82%, 真下ら¹¹⁾ の 72.7% とだいた

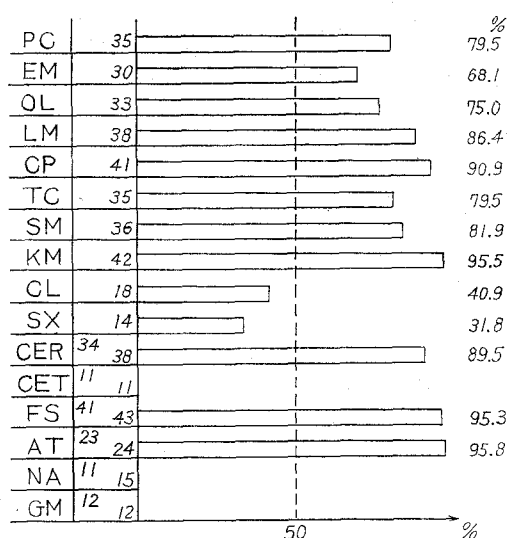


Fig. 3. 急性膀胱炎 黄色ブ球菌 44 株の感受性

い一致している。

ただ急性膀胱炎といっても, 当教室に来院するような症例はどちらかといえば来院前, 他医にて抗生物質やサルファ剤の投与をうけているものもあり, 厳格な意味での急性単純性膀胱炎のみではない。しかし発症の急な女性無薬剤投与症例を検討すると, 急性型になればなるほど大腸菌が多くなる¹²⁾。このように急性膀胱炎ではまず大腸菌が起炎菌として考えられ, 大腸菌に対する治療が最も重要である。また大腸菌に感受性のある薬剤は, CL を除いてほとんどすべて黄色ブドウ球菌, 上皮ブドウ球菌にも感受性を示しており, 急性単純性膀胱炎では大腸菌感受性薬剤の意義が高い。加えて薬剤の血中濃度, 組織内濃度, 尿中排泄量も重要で, とくに尿路感染症では薬剤が尿中より粘膜, 組織内に移行するいわゆる局所効果¹³⁾や, 活性型の薬剤が直接細菌に作用する効果もあり, 尿中排出薬剤の意義は大きい。また感受性検査にもとづいて薬剤を選ぶ

Table 7. The kind of bacteria 18 cases.

<i>E. coli</i>	17	15	2
<i>Staph. epidermidis</i>	1	1	
	AC-PC(+)		(-)

Table 8

Drug	Cases	Effectiveness	%
Panfran S	21	18	85.7
Neomysone	22	18	81.7
Cilleral	35	31	88.9
Hyasorb	16	14	87.5
Hetacillin	9	8	88.9
Cephaloglycin	53	45	84.9
Vibramycin	27	23	85.2
Furadantin	15	13	80.7
Wintomylon	20	17	85.0
Wyvital	27	23	85.2

のは合理的であるが、ときには雑菌の混入が、また結果判明までに日時を要すること、厳密に考えれば常に一時的な、一定時間前の細菌の状態を知りうるだけであり、生体外検査と生体内変化のちがいを考えれば、感受性結果を参考にすることはきわめて重要であるが、結果のみにとらわれてはならず、そのほか前述した薬剤の作用、副作用、投与方法などをじゅうぶんに考慮にいれて化学療法をおこなわなければならない。しかしながら本治験中にも症例 No. 14 のごとく感受性検査の重要性を認識させられた症例もあり、とくに急性単純性膀胱炎ではその自然治癒性¹⁴⁾や Table 8 のごとき薬剤効果などから、薬剤投与 5 日間程度で改善が認められなければ感受性が不明であっても、いちおう耐性と考えて他剤に切りかえるべきかもしれない。

結局、急性膀胱炎に対する薬剤は大腸菌を主として広範囲感受性を持ち、尿中排出量の多い薬剤であればよいと考えられる。

この点 Wyvital は first choice の薬剤として最適であると思われる。

最後に副作用であるが Table 9 のごとく 3 例にみられたが、軽度で投与を中止した症例はなかった。また単独投与群と胃腸薬剤併用群とに分けて使用したが、

Table 9. Side effect

Nausea	1
Poor appetite	1
Abdominal pain	1
	3 (11.1%)

両群間に差は認められなかった。

結 語

1) われわれは、Wyvital を 27 例の膀胱炎患者に使用し、著効 14 例、有効 9 例で 85.2% の有効率をえた。これらから、Wyvital は尿路感染症に、first choice の薬剤の 1 つであると考えられる。

2) 当教室最近 6 年間の急性膀胱炎患者の起炎菌種 329 株の内訳は、大腸菌 180 株、上皮ブドウ球菌 49 株、黄色ブドウ球菌 44 株であり、大腸菌が 54.7% を占めていた。

3) 大腸菌は、黄色ブドウ球菌に比べて耐性が強く、その感受性は PC, EM, OL, LM, SX などでは 50% に至らなかった。

4) Wyvital の副作用は非常に少なかった。

文 献

- 1) 黒田恭一・ほか：日泌尿会誌，57：491，1966.
- 2) 上田 泰・ほか：Jap. J. Antibiot., 23：48，1970.
- 3) 大久保 晃・ほか：Jap. J. Antibiot., 23：60，1970.
- 4) 三木文雄・ほか：Jap. J. Antibiot., 23：53，1970.
- 5) 中沢昭三・ほか：Chemotherapy, 18：311，1970.
- 6) 市川篤二・ほか：日泌尿会誌，41：84，1950.
- 7) 占部慎二：皮と泌，23：357，1961.
- 8) 山本忠治郎・ほか：日泌尿会誌，58：279，1967.
- 9) 原 信二・ほか：泌尿紀要，18：639，1972.
- 10) 百瀬俊郎・ほか：西日泌尿，32：108，1970.
- 11) 真下啓明・ほか：Jap. J. Antibiot., 23：42，1970.
- 12) 袴田隆義：泌尿紀要，18：283，1972.
- 13) 西村洋司：日泌尿会誌，53：265，1962.
- 14) 西村洋司：Chemotherapy, 18：446，1970.

(1973年6月28日受付)