

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

平塚市民病院泌尿器科

鈴 木 恵 三
玉 井 秀 亀

THE STUDY OF URINARY TRACT INFECTION WITH A POSSIBLE CAUSE OF FUNGI AND EVALUATION OF THE EFFICACY OF 5-FC

Keizo SUZUKI and Hideki TAMAI

From the Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

Prior to clinical investigations, *in vitro* activities of 5-fluorocytosine (5-FC), ofloxacin (OFLX), and the combination on a strain of *E. coli* and of *C. albicans* were tested. The two drugs showed highly active on each target strain without any interaction.

In clinical studies, 5 female adult patients with persistent uncomplicated UTI (3 of cystitis, 2 of pyelonephritis) caused by polymicrobial organisms (including bacteria and fungi) were treated in combination of 5-FC and oral chemotherapeutic agent. The results were both bacteriologically and symptomatically successful in all of 5 cases. Those had been poor by other antibiotic drugs in single use or 5-FC alone.

Consequently, 5-FC and oral antibacterial drug combination was useful in therapy on even uncomplicated UTI due to polymicrobial organisms including fungi.

Key words: 5-FC, Candida UTI

要 旨

臨床的検討にさきだち *E. coli* および *C. albicans* に対する 5-fluorocytosine (5-FC) と ofloxacin (OFLX) および両剤併用時の *in vitro* 活性について検討したところ、この2剤は相互作用をおこすことなく、それぞれの標的菌株に高い活性を示した。

臨床的検討においては、真菌と細菌の複数菌による単純性尿路感染症（3例の膀胱炎と2例の腎盂腎炎）の5例の成人女子について、5-FCと経口化学療法剤の併用について検討した。その結果、5例全例とも細菌学的にも症状的にも効果が認められた。一般の抗菌剤単独や5-FC単独では効果が弱かった。

結論として5-FCと経口抗菌剤の併用は、真菌を含む細菌との複数菌により起こる単純性尿路感染症にお

いて、有用な治療手段であるといえる。

は じ め に

今日までのところ基礎疾患をもたない尿路感染症(UTI)や predisposing factor のない単純性 UTI において、真菌が関与したと考えられる疾患はまれであると思われる。

しかし再発を繰り返す成人女子の単純性膀胱炎や腎盂腎炎の一部の症例においては、しばしば一般細菌とともに真菌が継続的に検出され、これが複数菌の中でなんらかの形で炎症にかかわりがあると考えざるをえないものがみられる。

われわれはこうした症例のうち、成人女子5例について、長期にわたる臨床経過の観察をおこなうとともに、治療では真菌に有効とされる 5-fluorocytosine

(5-FC) を用いその有用性について基礎的検討とともに評価したので報告する。

対 象 と 方 法

1. 基礎的検討

1) In vitro 抗菌作用

今回の臨床的検討では、真菌と一般細菌との複数菌感染症を対象とした。これらに対する治療には、5-FC と一般細菌に対する抗菌剤（以下単に抗菌剤という）を併用した期間がある。このさいの相互の interaction の有無を検討する目的で、*Candida albicans* と *Escherichia coli* を混合培養し、5-FC と抗菌剤〔実験では ofloxacin (OFLX)〕、のそれぞれの感受性を測定した。使用した培地は YMA で、接種菌量は 10^5 /CFU とした。

2) 吸収と排泄

健康成人（男子1名、女子2名）に 5-FC 1,000 mg と OFLX 100 mg を同時に内服したときの血中濃度と尿中濃度、回収率を測定した。

測定方法は、5-FC は高速液体クロマトグラフィ法(HPLC 法)で、OFLX は検定菌に *B. subtilis* ATCC 6051 を用い、disc 法による bioassay によった。

2. 臨床的検討

症例は5例でいずれも女性である。年齢は18~38歳までで、尿路系に特別な基礎疾患を認めない UTI である。膀胱炎3例、腎盂腎炎2例で、いずれも症状を呈する。膀胱炎の3例は初発からの経過が長く、慢性再発性のものである。腎盂腎炎の1例は経過が長く慢性であるが、他の1例は急性であった。

臨床的観察事項の主要な点は、膀胱炎では排尿痛、頻尿、残尿感、下腹部不快感といった膀胱症状である。腎盂腎炎では、発熱、背部痛、全身倦怠感といった症状について観察をおこなった。

臨床検査事項は、中間尿による一般検尿、尿培養（使用培地：ウリカルト® 栄研、ウロチューブ® 日本ロッシュ）を頻回におこない、検体を（株）バイオスに依頼し、細菌同定、菌数計算、感受性測定をおこなった。なおウリカルト、ウロチューブによる培養は、これを患者に持参させ、自宅で尿培養をおこなうよう指導した。これにより連日通院せず、尿中の生菌数の動向を知ることができた。

治療は真菌による炎症への関与や 5-FC の効果をしてできるだけ客観的に把握する目的で、抗菌剤および、5-FC をそれぞれ単独に与えて効果をみとうえて両剤の併用をおこない、その成績を単独の場合と比較して

評価した。

成 績

1. 基礎的検討

1) In vitro 抗菌作用 (Table 1)

C. albicans に対する MIC は、5-FC が $0.2 \mu\text{g/ml}$ と優れた感受性を示したが、OFLX は $>100 \mu\text{g/ml}$ と耐性であった。5-FC, OFLX をそれぞれ 1 : 1, 2 : 1 に配合したときの MIC は、いずれも $0.1 \mu\text{g/ml}$ で 5-FC 単独に比べて1管抗菌力が優った。いっぽう *E. coli* に対しては、5-FC は $>100 \mu\text{g/ml}$ と耐性を示したが、OFLX 単独では、 $0.05 \mu\text{g/ml}$ 、5-FC との併用で 1 : 1, 1 : 2 と配合したときにはいずれも $0.2 \mu\text{g/ml}$ で2管抗菌が劣ったが大差なく優れた感受性を示した。この成績から両剤の間に併用時の拮抗作用は認められず、それぞれの標的に対して優れた抗菌力を示したことがわかった。

2) 吸収と排泄

A) 血中濃度 (Table 2)

5-FC の血中濃度は平均で1時間後 $22.3 \mu\text{g/ml}$ 、6時間後で $8.5 \mu\text{g/ml}$ であった。OFLX は1時間で平均 $1.71 \mu\text{g/ml}$ 、6時間で $0.50 \mu\text{g/ml}$ に推移した。

B) 尿中濃度 (Table 3, Fig. 1)

Table 1. In vitro sensitivity of both 5-FC and OFLX combination on *C. albicans*/*E. coli*.

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>
5-FC	0.2	100
OFLX	100	0.05
Combination 1:1	0.1	0.2
(5-FC:OFLX) 2:1	0.1	0.2

Table 2. Serum concentrations of 5-FC (1,000 mg) and OFLX (100 mg)

Drugs	Cases	Time (hrs)		
		0	1	6
5-FC (1,000mg)	A	N.D.*	21.3	7.6
	B	N.D.*	23.2	9.3
	mean	----	22.3	8.5
OFLX (100mg)	A	0	1.53	0.43
	B	0	1.88	0.56
	mean	0	1.71	0.50

* : Not done ($\mu\text{g/ml}$)

Table 3. Urinary excretions of 5-FC (1,000 mg) and OFLX (100 mg)

DRUG	CASE	ITEMS	TIME (hrs)			
			0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 12
5-FC (1000mg)	A	Concentration (µg/ml)	1992	1190	1250	339
		Volume of urine (ml)	110	140	100	450
		Recovery (mg)	219.12	166.60	125.00	152.55
		Cumulative recovery rate (%)	21.91	38.57	51.07	66.33
	B	Concentration (µg/ml)	5697	2762	1052	297
		Volume of urine (ml)	50	70	105	590
		Recovery (mg)	284.85	193.34	110.46	175.23
		Cumulative recovery rate (%)	28.49	47.82	58.87	76.39
	C	Concentration (µg/ml)	3918	2942	590	355
		Volume of urine (ml)	40	30	40	400
		Recovery (mg)	156.72	88.26	23.60	142.00
		Cumulative recovery rate (%)	15.67	24.50	26.86	41.06
	mean	Concentration (µg/ml)	3869	2298	964	330
		Volume of urine (ml)	66.7	80.0	81.7	480
		Recovery (mg)	220.23	149.4	86.4	156.60
		Cumulative recovery rate (%)	22.02	36.97	45.60	61.26
OFLX (100mg)	A	Concentration (µg/ml)	214.67	105.51	104.68	32.36
		Volume of urine (ml)	110	140	100	450
		Recovery (mg)	23.61	14.77	10.47	14.56
		Cumulative recovery rate (%)	23.61	38.38	48.85	63.41
	B	Concentration (µg/ml)	419.27	227.13	92.02	
		Volume of urine (ml)	50	70	105	
		Recovery (mg)	20.96	15.90	9.66	
		Cumulative recovery rate (%)	20.96	36.86	46.52	
	C	Concentration (µg/ml)	271.37	316.89	54.52	40.12
		Volume of urine (ml)	40	30	40	400
		Recovery (mg)	10.85	9.51	2.18	16.05
		Cumulative recovery rate (%)	10.85	20.36	22.54	38.59
	mean	Concentration (µg/ml)	301.77	216.51	83.74	36.24
		Volume of urine (ml)	66.7	80	81.7	425
		Recovery (mg)	18.47	13.39	7.44	15.31
		Cumulative recovery rate (%)	18.47	31.86	39.3	54.61

尿中濃度は 5-FC で 2 時間までに 平均 3,869 µg/ml に達し、以後経時的に減少した。12 時間までの平均回収率は 61.3% であった。OFLX でもやはり 2 時間までの平均尿中濃度がもっとも高く、301.8 µg/ml であった。12 時間までの平均回収率は 54.6% であった。

2. 臨床的検討

5 症例について臨床経過、尿中細菌の推移、治療成績の概要を各症例ごとに示して以下に述べる。

1) 症例 1. 37 歳、(♀) 主婦、57 kg (Fig. 2)

臨床診断：慢性単純性膀胱炎

経過と治療：1982 年 4 月末頃から頻尿と残尿感を訴え近医を受診した。慢性膀胱炎の診断で約 1 カ月間化学療法（内容は不明）を受けたが、症状改善せず 6 月

9 日当科受診。尿培養で *E. faecalis*, *S. epidermidis* を 10^4 /ml と酵母様真菌 10^4 /ml の複数菌を検出した。Pipemidic acid (PPA) 1.0g、10 日間投与したが、症状と膿尿にはわずかに効果をみたが、細菌には無効であった。酵母様真菌は同定の結果 *Torulopsis glabrata* とわかり 5-FC に対する MIC は 0.1 µg/ml であった。*T. glabrata* の炎症への関与をさらに観察する目的で、PPA 投与後は 10 日間の休薬期間を置いた。この間、症状、細菌は不変であった。7 月 1 日から OFLX を 1 日 0.1 g 与えたところ細菌は消失したが、症状と *T. glabrata* は存続した。続いて Enoxacin (ENX) 0.1 g を約 1 カ月間投与した。この間の検査では、再び尿中細菌が 10^4 /ml と一定して検出され、分離菌種は *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *A. xylo-*

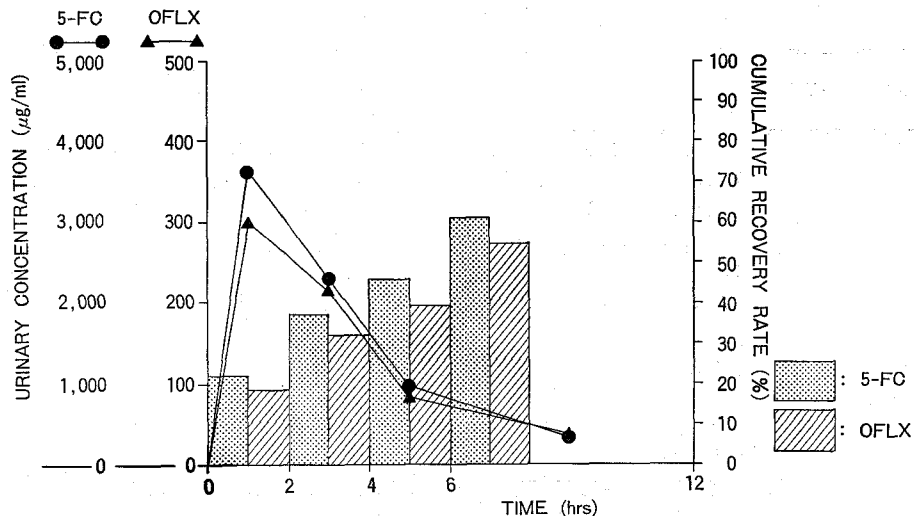


Fig. 1. Urinary excretion of 5-FC (1,000 mg) and OFLX (100 mg)

aceticus などの複数菌であった。 *T. glabrata* は、継続的に $10^3 \sim 10^4/\text{ml}$ が検出された。症状は少なくとも増悪は認めないものの、初診時の訴えの軽度のものが持続した。5日間の休薬後、抗菌剤を用いずに 5-FC 単独を1日4g、14日間投与した。その結果、休薬期間の認められた *A. calcoaceticus*, *Flavobacterium spp.*, *E. cloacae*, *E. coli* などは存続したが、*T. glabrata* は消失した。症状は軽度改善したが、消失に至らなかった。膿尿は一時(一)であったが、他の2回の検索では(+)であった。以上の臨床経過からみて本症例では、GNBの複数菌と *T. glabrata* による感染に基づく慢性単純性膀胱炎と診断して、抗菌剤と 5-FC の併用をおこなうこととした。9月22日から9月30日までの9日間休薬し、再発を確認したうえで ENX 0.1g と 5-FC 2.0g を投与した。両剤の併用開始後細菌尿、膿尿はいずれも消失した。この症例では4日後に軽度の熱感と、発疹をみたため両剤を2日間休薬した。その後 ENX を 0.1g と 5-FC を 0.5~1.0g 14日間与えた。この間細菌は減少または消失した。症状は完全に消失しないまでも、かなりの改善をみた。 *T. glabrata* は、一時消失したものの治療中期頃より再び検出された。その MIC は $>100 \mu\text{g}/\text{ml}$ と 5-FC に耐性を示した。14日目に再び、軽度の発疹をみたのですべての投薬を中止し、その後11月中旬まで経過をみた。このとき再び症状と膿尿がやや増悪したので、ENX 0.1g と 5-FC 3.0g を10日間投与した。治療前には *T. glabrata* のみが検出されたが、この併用によりいずれも消失し、著効をみた。この治療ではアレルギー症状はみなかったが軽度の胃部不快

感をみたので、以後の治療を打切った。その後の追跡では、翌年4月(5ヵ月後)7月(8ヵ月後)までに再発を認めなかった。

この症例では、婦人科、泌尿器科領域の UTI の基礎疾患は諸検査により認められなかった。

2) 症例2. 29歳, (♀) 主婦, 56 kg (Fig. 3)

臨床診断: 慢性単純性膀胱炎

経過と治療: 1982年1月頃から下腹部不快感、尿道炎、排尿時不快感などが持続し、他院にて慢性膀胱炎の診断で、抗菌剤の投与を受けていた。同年6月15日当院を受診しそのときから5回の尿培養をおこなった。その結果 *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* などの複数菌が $10^5/\text{ml}$ と *T. glabrata* が $10^3 \sim 10^4/\text{ml}$ 検出された。5-FC に対する MIC は $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。以後の治療と検索は症例1に示したと同様の内容でおこなった。ENX 0.1g で細菌は消失したが *T. glabrata* は存続、症状は軽度存続した。5-FC 単独 4g では *T. glabrata* は消失したが、細菌は再発時の菌種が存続した。この例では 5-FC の単独に続いて ENX のみ 0.1g を4日間投与したが、10月5日(3ヵ月後)まで再発を認めなかった。このとき、症状が軽度再発したので、尿中細菌検査を8回おこなったところ前回と同じ菌種と *T. glabrata* を検出した。ENX 0.1g と 5-FC 1.0g を12日間投与し、症状、細菌尿とも消失し、著効を得た。その後の追跡は、翌年2月28日までの4ヵ月間3回の検索をおこなったが再発をみなかった。しかし前記日時に再発をみたので、再び ENX 0.1g と 5-FC 2.0g を14日間使用して治療した。再発時の尿培養では、

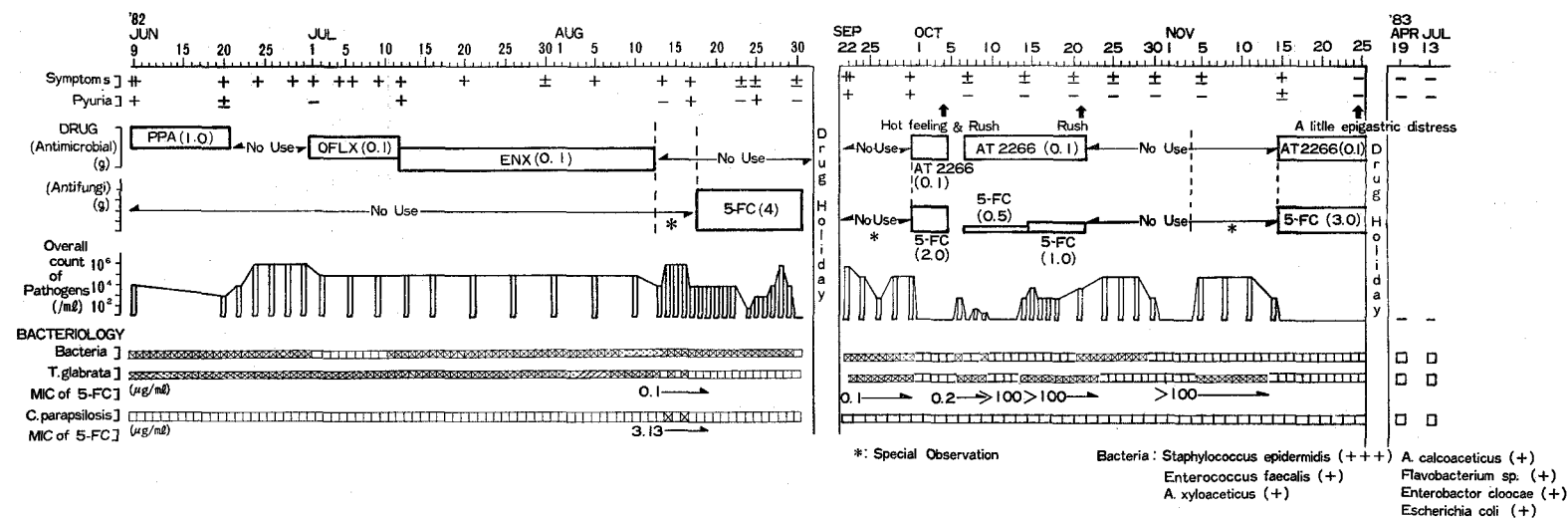


Fig. 2. Case 1: Chronic uncomplicated cystitis 37 yo (F) house wife 57 kg

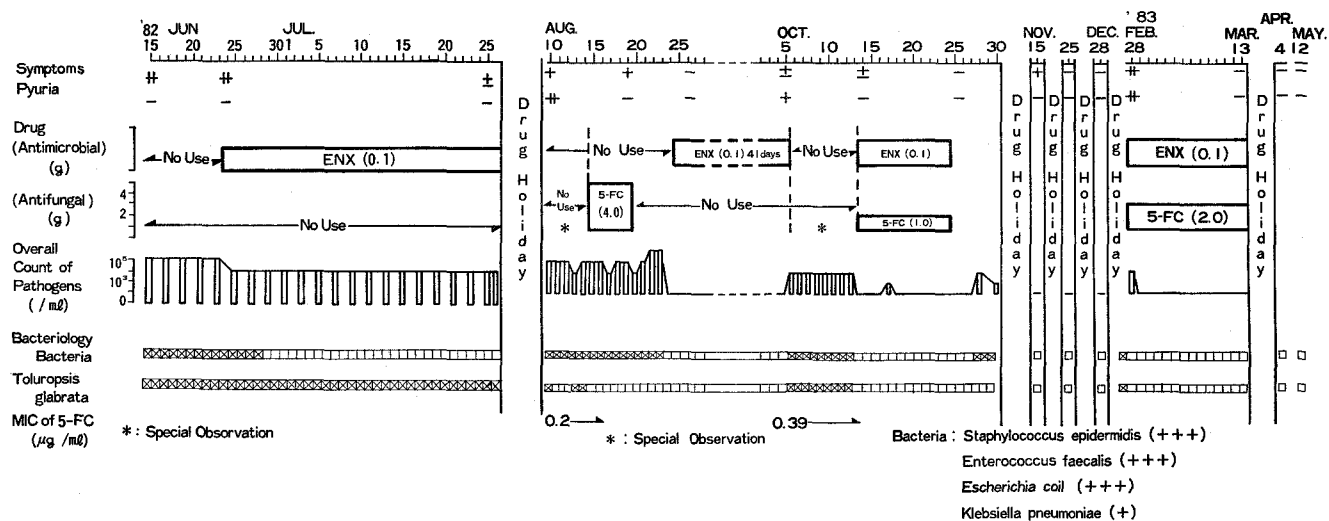


Fig. 3. Case 2: Chronic uncomplicated cystitis 29 yo (F) house wife 56 kg

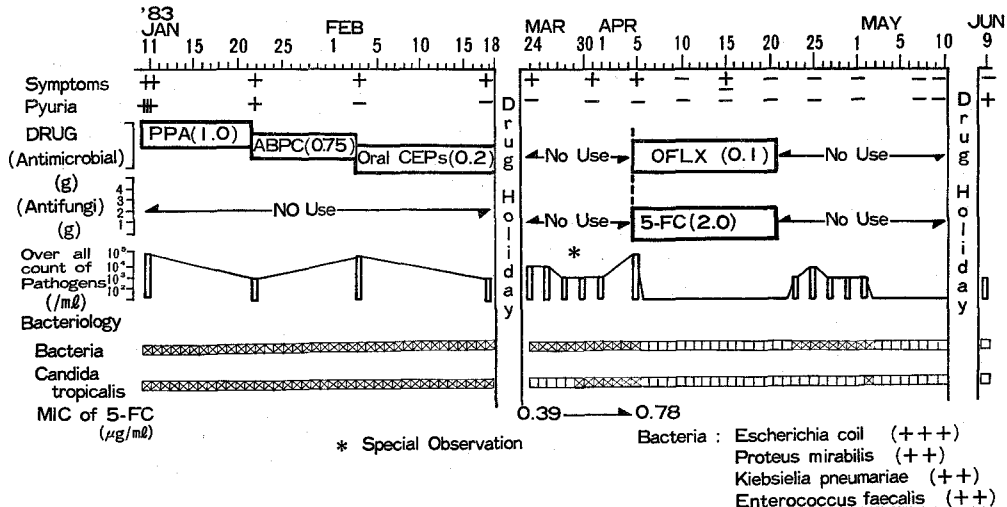


Fig. 4. Case 3: Chronic uncomplicated cystitis 27 yo (F) house wife 50 kg

T. glabrata と *E. coli*, *S. epidermidis* の複数菌を $10^4/\text{ml}$ 検出した。治療後の2ヵ月間に2回の追跡では再発をみなかった。本症例でも特筆すべき、基礎疾患または合併症を泌尿器科、婦人科領域で認めなかった。

3) 症例3: 27歳, (♀) 主婦, 50 kg (Fig. 4)

臨床診断: 慢性単純性膀胱炎

経過と治療: 1981年3月頃から、排尿後不快感、頻尿などの膀胱症状を繰り返し、膀胱炎としてそのつど抗菌剤の投与を受けていた。IVP, 膀胱鏡では特記すべき異常を認めていない。1983年1月11日から2月28日の間に PPA 1.0g, ABPC 0.75g, FK-027 0.2g などを与えたが症状不変、膿尿のみが消失した。尿培養では、*E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* などの複数菌の他に *Candida tropicalis* を継続的に検出した。*C. tropicalis* の 5-FC に対する MIC は $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ の感受性を示した。OFLX 0.1g と 5-FC 2.0g の併用を16日間おこない、細菌、真菌、症状ともすべて消失し、治療した。中止後10日間、細菌をわずか ($<10^3/\text{ml}$) 検出したが、あきらかな再発を認めず、その後6月までの1ヵ月間にも、再発をみなかった。

4) 症例4: 18歳, (♀) 学生, 53kg (Fig. 5)

臨床診断: 慢性単純性腎盂腎炎

経過と治療: 1982年12月から $36.7 \sim 37.3^\circ\text{C}$ の微熱、背部痛、全身倦怠感を訴え当科受診。1983年1月の尿培養では酵母様真菌、*S. epidermidis* を検出した。外来で cefminox, ABPC など投与し、解熱傾向をみたが、その他の症状は継続した。この間尿中からは

E. coli, *S. marcescens*, *K. pneumoniae* の他に *T. glabrata* を $10^4 \sim 10^6/\text{ml}$ 検出した。4月に入り再び微熱が持続するとともに、他の症状も増悪をみたので入院治療をおこなった。CEZ 4g ついで AMK 0.4g をそれぞれ3日ずつ与えたが、無効であった。そこで ENX 0.2g と 5-FC 4g に変更した。その後の経過は Fig. 5 に示すように、約2週間で平熱に復し、その他の症状も消失した。5-FC は 4g を35日間投与した後 2.0g に減量し15日間さらに ENX と併用した。この間に分離した *T. glabrata* の MIC は $0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ の感受性を示した。その後1985年1月に至る約2年間に尿中細菌 (*S. epidermidis*) が一時的に増加して、再発を疑わせたことが一度あったが、ABPC の内服のみで治療できた。これを除いて再発を認めていない。IVP などの泌尿器科検索で、基礎疾患と思われるものは認めなかった。

5) 症例5. 38歳, (♀) 主婦, 45 kg (Fig. 6)

臨床診断: 急性単純性腎盂腎炎

経過と治療: 1982年11月外出先で尿意頻数、血尿、発熱、背部痛を認めた。尿中から *E. coli* $10^7/\text{ml}$ を検出したので、cefatrizine (CFT) 0.75g, 6日間与えたが軽快せず、入院治療をおこなった。入院時尿中から *Candida* spp. $10^3 \sim 10^6/\text{ml}$ と *E. coli* $10^3/\text{ml}$ 検出したため、*E. coli* と *Candida* spp. の複数菌による急性腎盂腎炎と診断した。治療は 5-FC 4g と cefmenoxime (CMX) 1g を併用した。ついで 5-FC 4g と ST 合剤 (SMX-TMP) の半量錠8錠を7日間併用し、臨床症状はすべて消失し、完治し退院

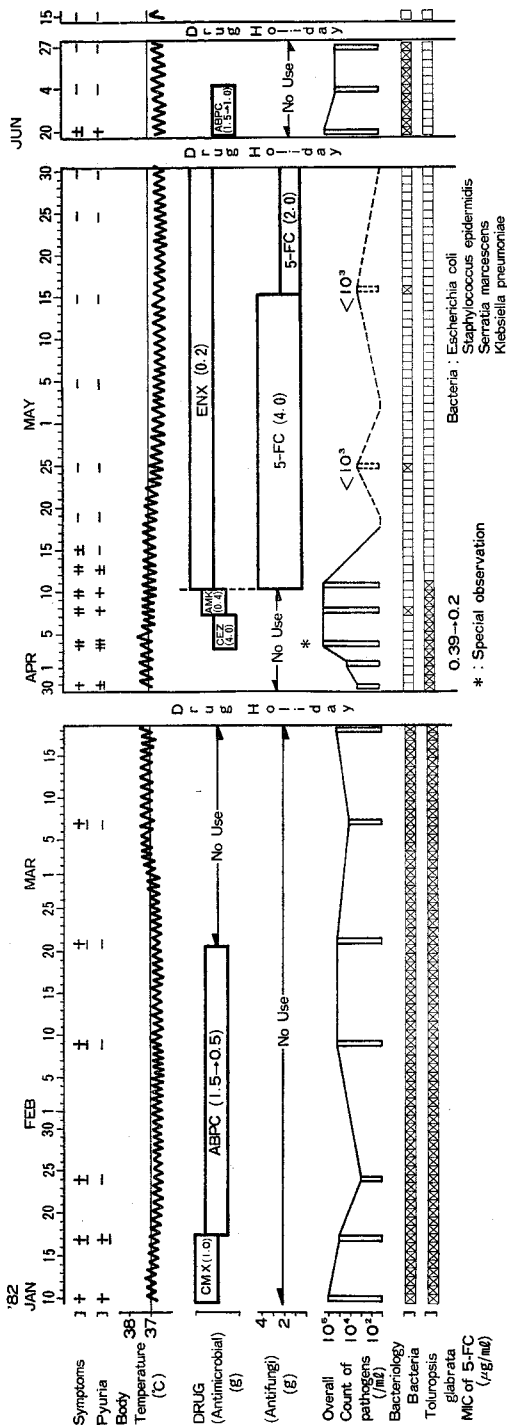


Fig. 5. Case 4: Chronic uncomplicated pyelonephritis 18 yo (F) student 53 kg

考 察

近年多くの臨床分野でみられる真菌症（他の細菌との複数菌感染を含む）は、医原的要因によって生ずるいわゆる opportunistic infection がほとんどであるといわれている²⁾。実際に真菌は opportunistic infection の代表的な菌種のひとつであることはよく知られている²⁾。尿路感染症（UTI）の領域でも例外ではなく、抗菌剤の進歩、発展にともなって真菌類の頻度は増加傾向をたどっている²⁾。こうした現象の多くは尿路系に基礎疾患をもついわゆる複雑性 UTI に対する治療の結果、菌交代症または投与後出現菌としてみられるもので、症状がなく通常は治療の対象とはならない。

しかしここでとりあげた症例は、いずれもこうした複雑性のものや predisposing factor のある例とは異なり、単純性である。症状を呈し GNB や GPC とともに継続的に真菌が尿中から検出され、GNB や GPC に対する治療では不十分で、真菌にも治療が必要であると考えられた例について基礎的、臨床的検討をおこなったものである。

吸収と排泄については、症例がいずれも細菌と真菌との複数菌による感染例であったので、5-FC と OFLX の併用による検討をおこなった。抗菌剤のうち OFLX を選択した理由は、対象が単純性でかつ慢性の経過をとるので経口剤が望ましいこと、本剤が GNB、GPC いずれも強い抗菌活性を示すこと、少量投与で有効かつ毒性が低いことなどによる⁴⁾。

5-FC 1,000 mg と OFLX 100 mg の吸収・排泄の成績をみると、5-FC は血中濃度の 100 倍以上の高濃度が 0～2 時間以内に尿中に排泄され、蓄積されずに 12 時間までに 61.26% が回収された。

この成績は Dawborn ら⁵⁾、Holt, Newmann ら⁶⁾、Schonebeck ら⁷⁾ の報告とよく一致しており、本剤が経口投与で吸収と排泄に優れていることを示している。ラットやマウスでの実験では小田切ら⁸⁾、長谷川ら⁹⁾ の報告がある。これによると、体内各臓器への移行に優れ、連続投与時の蓄積性、毒性にも問題がないことがわかっている。併用投与した OFLX の吸収・排泄に関しても、従来の本剤に関する多くの基礎的検

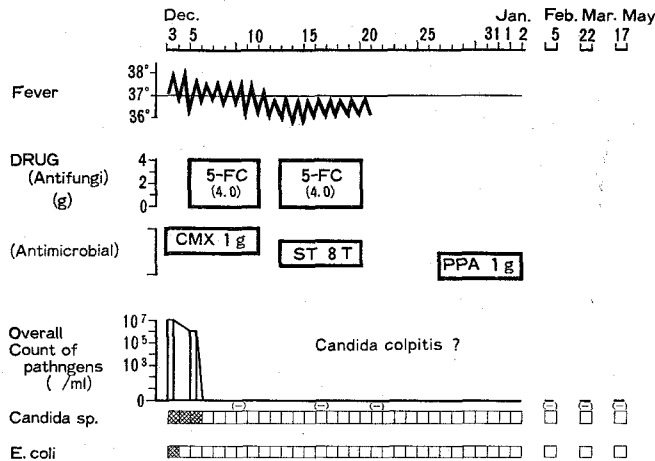


Fig. 6. Case 5: Acute uncomplicated pyelonephritis 38 yo (F) house wife 45 kg

討¹⁰⁾と差異がなかった。この結果から、併用時の吸収、排泄に関して両剤間に interaction がなく、それぞれの薬剤の特長に応じた動態を示すことがわかった。

つぎに in vitro で 5-FC と OFLX との併用実験で、抗菌力に両剤間で interaction の有無を検討してみたが、*Candida albicans*, *E. coli* に対する MIC は相互の抗菌剤が、互いに干渉することなく、それぞれのスペクトラムの範囲で、target に強い抗菌活性を示すことがわかった。5-FC は大多数の真菌に対して感受性を示し、その MIC は $2 \mu\text{g/ml}$ 以下といわれ(岩田ら)¹¹⁾、被検菌の *C. albicans* も $0.2 \mu\text{g/ml}$ の優れた感受性であった。

臨床的考察に移り、まず最近での真菌の分離頻度についてみると、小栗¹²⁾によると尿からのものは 6,223 検体中 6% であったという。河村らの報告¹³⁾では泌尿器科入院患者の 146 例のうち 29.5% に *Candida* spp. が $>10^4/\text{ml}$ 検出されており、小栗の報告よりかなり高頻度である。これは疾患の背景による差と思われる。Guze¹⁴⁾らは 1957 年に $10^3/\text{ml}$ 以上の真菌を検出した例は 1,500 例中 15 例、1% と述べている。その後 28 年を経過しているが、いろいろな条件の差を考慮してもなお、年次の推移とともに真菌感染症が増加してきていることがうかがわれる。

これまでに泌尿器科において、真菌に基づく UTI を対象に治療をおこなってきた例をみると、もっとも症例が多いのは Wisc ら¹⁵⁾のものである。この報告では 225 例の複雑性 UTI に対して 5-FC を投与し、212 例 94% に真菌消失を認めている。この他に Schoenebeck ら¹⁶⁾は 1972 年に 6 例の尿路系の真菌感染症の

報告をおこなっており、5-FC の治療が有用であると述べている。

本邦では仁藤ら¹⁷⁾が尿管皮膚瘻術後、真菌性腎盂腎炎を生じ、いわゆる fungus ball を形成し、かなり難治性であった症例に 5-FC を投与し、きわめて有用であった例を報告している。その後、竹内ら¹⁸⁾が 20 例の真菌性 UTI を集計し、臨床的考察をおこなっている。治療に関して、真菌の定量はそれほど問題でなく、持続する真菌尿、膿尿、症状やその他の臨床所見が重要な指標と考えられたら、対象としてさしつかえないと述べている。最近では西尾ら¹⁹⁾が 10 例のカンジダ感染症に対し 5-FC による治療をおこない、このうち 1 例は 1.5 g を 106 日間、 159 g を投与し有効であったと報告している。全体では 9 例中 6 例、66.7% が有効以上の成績をみている。

以上の臨床成績は、ほとんどが尿路系に基礎疾患をもつか、糖尿病、腎移植といった predisposing factor を背景とした真菌感染症である。

いっぽうわれわれがここでとりあげた 5 例の UTI は、先述したようにいずれもこのような背景がない単純性のものであるが、個々の症例の項で示したように膀胱炎では症状がそう強くはないものの、頑固で長期にわたるものである。こうした例は、ともすると尿道症候群や膀胱神経症といった臨床家にとって比較的安易な診断で患者の「神経質的素因」のもとに帰されることが多い。しかし、症状や検尿、細菌学的検討を詳細におこなってみると、症例 1)~3)に示したように、真菌が細菌とともに存在することにより、発症に関与していると考えたほうが妥当であると思われる例がみられる。この場合、おのおの菌を個々に消失させて

Table 4. Laboratory values of patients treated

item	case	case 1		case 2		case 3		case 4		case 5	
		pre	after	pre	after	pre	after	pre	after	pre	after
RBC ($\times 10^4$)		432	447	456	442	415	454	414	455	458	433
Hb (g/dl)		12.5	12.7	13.5	13.3	12.2	13.5	12.1	13.6	12.9	12.2
Ht (%)		37.5	38.0	39.8	38.6	36.7	41.0	35.5	39.3	38.1	35.6
WBC (/ml)		8400	5800	5600	5500	4900	6900	7900	7800	7500	6100
Pt ($\times 10^4$)		18.7	18.3	11.9	13.1	10.6	9.7	---	---	17.3	16.9
S-GOT		15.1	15.0	15.4	18.5	15.3	11.1	17.0	14.0	18.3	20.8
S-GPT		8.2	8.0	8.9	10.2	6.2	31.7	14.0	13.0	16.8	18.0
Al-P		3.8	4.2	4.4	4.4	6.7	7.2	6.5	6.5	4.0	3.8
BUN (mg/dl)		16.1	10.2	12.0	8.4	8.9	10.1	13.0	14.0	10.2	12.1
SCr (mg/dl)		1.1	0.9	0.9	0.9	0.8	0.9	0.8	0.7	0.7	0.9

も、臨床的効果は完治に至らないので、そうほうを同時に治療対象とすべきである。こうした細菌の focus は、膀胱よりむしろ外尿道口に近い尿道粘膜下にあると思われるが、あきらかな根拠はない。腎盂腎炎の症例 4) では、月経時に定期的に用いている膣タンポンが focus となり上行性感染を誘発したものと思われる。症例 5) では膀胱炎の起炎菌が *E. coli* と *Candida* であったと思われ、上行性に移行し、腎盂腎炎を併発したと考えられた。

こうした症例の診断は、膀胱炎では症状の他に *E. coli* をはじめとする細菌と真菌を尿培養で検出することである。定量では、 $10^3 \sim 10^5$ /ml と菌数は少ない。尿中白血球は (±)~(+) 程度であることが多く、ときに正常を示す。腎盂腎炎では、菌量が多いときは高熱を生ずるが、 $10^3 \sim 10^5$ /ml の場合は微熱程度である。尿培養では細菌の他に真菌を証明し、細菌数は $10^3 \sim 10^4$ /ml 程度のことが多い。尿中白血球は急性期を除き (±)~(+) 程度である。

治療方法は、抗菌剤と抗真菌剤の併用をおこなう。抗菌剤としては最近開発された一連のピリドンカルボン酸系のものが適しているものと思う。その理由は吸収・排泄の考察のさいに述べた。抗真菌剤では 5-FC がこの種の治療にもっとも適している。その理由は経口剤で、吸収・排泄に優れ、低毒性であるとのことである。抗菌スペクトラムは深在性真菌症の起炎菌全般におよび、抗菌活性も強い。ただし、症例 1) の経過においてもみられたように、長期にわたる投与をおこなったときには、本剤に対して耐性化することがあるので、できるなら 1 カ月以内に完治に導くことが望ましい。したがって投与方法は少量を長期にわたることを避け、消化器に対する忍容性が良ければ成人で

1 日 4g (分 4)、悪ければ、1 日 2g (分 4) を 2 週間とする。ついで菌消失にともなう減量をおこない、つぎの 2 週間はこの半分、すなわち 2g、1g (各分 2) とする。

なお、腎盂腎炎では、1.5~2.0 カ月程度までの治療期間を見込む必要がある。

5-FC の安全性についてみると、5 症例のうち症例 1) で一過性の軽度アレルギーと、その後の再開治療で軽度の胃部不快感を認めた。その他の例では自他覚的異常をみなかった。末梢血、肝・腎に関する臨床検査値 (Table 4) でも、本剤に起因すると思われる異常は全例に認めなかった。文献上、本剤のもっとも多い副作用は消化器症状 (食欲不振 6.7%、嘔吐 5.0% など)、ついで発疹などのアレルギー症状が 3.8% である。臨床検査値異常では肝機能値の異常 (GOT 上昇 2.9%、GPT 上昇 4.1%) がもっとも多く、ついで白血球減少が 2.3% である²⁰⁾。こうした報告からみると、安全性ではもっとも消化器症状に留意する必要がある。これは投与量が多いことを考慮すると、当然のことである。

最後に、今回とりあげた 5 症例がいずれも単純性疾患であることから、真菌の感染への関与の程度、5-FC の投与意義などについていまだ検討の余地があるものと思われる。とくに自然治癒傾向の強い単純性症に対しての、真菌治療の意義については多くの論議の余地があると思われる。しかしここに示した例は、いずれもあきらかに真菌が関与したと思われる感染症であり、5-FC の治療が効を奏したと考えられたものである。その根拠として、control 治療や無処置の間の臨床的観察を詳細におこない、実際の治療と対比させた。このうち一部の例は薬物治療をおこなわなくても自然治

癒した可能性は否定できないが、これは他の一般の急性単純性膀胱炎についても同様のことがいえる理由と同じである。早期に、的確に治療に導くことが、臨床医の務めとするなら、こうした治療手段は有用であると考えらる。

ま と め

5例の慢性単純性または急性単純性尿路感染症に対して、5-FCと抗菌剤の併用により優れた有用性を認めた。これらの症例の尿からは真菌が、一般の細菌とともに継続的に分離され、真菌が感染発症に大きなかわりをもっていたと考えられた。なおこうした治療に関する基礎的検討として、吸収と排泄、併用のさいの *in vitro* の感受性についても測定し、考察の資料とした。

本稿の主旨は第30回日本化学療法学会東日本支部総会において口演した。

文 献

- 1) 池本秀雄：日和見感染。日本臨牀 41 (春季臨時増刊号)：30～36, 1983
- 2) 福嶋孝吉・伊藤 章：真菌感染症。日本臨牀 (春季臨時増刊号)：84～97, 1983
- 3) 河田幸道：各科領域の抗生物質療法の将来 6. 泌尿器科，尿路感染症治療の現状と課題。日本臨牀 42：612～617, 1984
- 4) 鈴木恵三・置塩則彦・名出頼男・藤田民夫・浅野晴好・小川 忠・玉井秀亀・柳岡正範：尿路感染症に対する DL-8280 の有効性と安全性に関する臨床的検討および前立腺分泌液移行に関する資料。Chemotherapy 32 (S-1)：639～657, 1984
- 5) Dawborn JK, Page MD and Schiavone DJ: Use of 5-fluorocytosine in patients with impaired renal function. Br med J 4: 382～384, 1973
- 6) Holt RJ and Newman RL: Urinary candidiasis after renal transplantation. Br med J 2: 714～715, 1972
- 7) Shonebeck J, Polak A, Fernex M and Scholer HJ: Pharmacokinetic studies on the oral antimycotic agent 5-fluorocytosine in individuals with normal and impaired kidney function. Chemotherapy (Basle) 18: 321～336, 1973
- 8) 小田切脩・長谷川恒行・深沢英雄・市下浩子・溝上由美子・清水宏俊：ラットおよびマウスにおける 5-Fluorocytosine の吸収，分布，代謝，排泄に関する研究。薬理と治療 3：2045～2063, 1975
- 9) 長谷川恒行・溝上由美子・清水宏俊：ラットに3週間連続投与された 5-Fluorocytosine の組織内濃度。薬理と治療 3：2064～2068, 1975
- 10) 一原規方・立澤晴男・津村光義・采 孟・佐藤敬喜：DL-8280 の第一相臨床試験。Chemotherapy 32 (S-2)：118～149, 1984
- 11) 岩田和夫・山口英世・内田勝久・平谷民雄・山本容正：5-Fluorocytosine の抗真菌活性に関する研究 第1報 試験管内抗菌活性，特に抗菌スペクトルと抗菌活性に及ぼす諸因子の影響。真菌誌 17：156～163, 1976
- 12) 小栗豊子：日和見病原体—臨床材料からの検出状況と薬剤感受性。治療学 13：454～461, 1984
- 13) 河村信夫：老年者の感染症—尿路カンジダ感染—。臨床と細菌 10：387～391, 1983
- 14) Guze LB and Haley LD: Fungus infections of the urinary tract. Yale J Biol Med 30: 292～305, 1957
- 15) Wise GJ, Kozinn PJ and Goldberg P: Flucytosine in the management of genitourinary candidiasis, 5 years of experience. J Urol 124: 70～72, 1980
- 16) Shonebeck J, Steen L and Tarnvik A: 5-Fluorocytosine treatment of candida infections of the urinary tract and other sites. Scand J Urol Nephrol 6: 37～43, 1972
- 17) 仁藤 博・東海林文夫・小松秀樹：真菌性腎盂腎炎 (Candida albicans) の治験例。臨泌 32: 571～575, 1978
- 18) 竹内秀雄・新井 豊・神波照夫・池田達夫・友吉唯夫：真菌性尿路感染症の臨床的考察。泌尿紀要 29: 1273～1277, 1983
- 19) 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
- 20) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No. 55 (1985年5月16日迅速掲載受付)