

尿 路 感 染 症 と α -Tocopherol

関東労災病院 泌尿器科

近 藤 賢 内 藤 政 男 河 田 幸 道

CLINICAL EVALUATION OF α -TOCOPHEROL IN THE TREATMENT OF THE CHRONIC URINARY TRACT INFECTIONS

Masaru KONDO, Masao NAITO and Yukimichi KAWADA

From the Department of Urology, Kanto-Rohsai Hospital, Kawasaki, Kanagawa

Nonspecific infection of the urinary tract is a member of the group of endogenous infections. In endogenous infective diseases, the "causes" other than the activity of microbic agents are as indispensable as are the agents themselves. In consequence, it is reasonable to treat the nonspecific infection of the urinary tract by a combined administration of the sensitive antibiotics and the agents which have some effects on the "causes"

Bacteriologic cure rates of the combined administration of the sensitive antibiotics and the agents of anti-inflammatory and anti-edema actions to the chronic nonspecific infections of the urinary tract of the traumatic paraplegics are superior to those of the administration of the sensitive antibiotics alone.

Saito et al. 1963 suggested from their animal experiments that the correction of the induced abnormal tissue metabolism of the dog bladder by cord injury is possibly achieved by the administration of thiamin tetrahydrofurfuryl disulfide, bethanechol chloride and panthothenyl alcohol, and it was beneficial to control the nonspecific infection of the urinary tract in cord injury. Standing on their theory, the effect of α -tocopherol to the chronic infections of the urinary tract of traumatic paraplegics were examined. Administration of α -tocopherol alone had good effects on chronic urinary tract infections and the results of bacteriologic cure rate of the combined administration of sensitive antibiotics and α -tocopherol were excellent.

I 緒 言

慢性期脊損患者に合併する尿路感染症は細菌尿・膿尿を主要所見とする慢性型をとることが多く、それら尿中の細菌・白血球を消失させることは現在の抗菌剤を存分に投与しても極めてむづかしい。当院においては最近数年間これらの治療成績を高める目的で種々の検索を行ってきた。その基本的な考え方は尿路感染症は内因性感染症の範疇にはいる感染症であり、その感染発症の機序において宿主の条件は細菌の条件と同等の重要性をもち、従つて治療においては従来の抗菌剤のみでは不充分であり、宿主側の全身乃至尿路の条件を細菌の発育に不適ならし

める様な処置を必ず併用せねばならぬという考え方である。

このような考えにもとづいて感性抗生物質投与と同時に副腎皮質ホルモン、キモトリプシン、尿素、抗ヒスタミン剤、非特異性免疫原製剤の投与を試みた。これら併用薬剤は尿素を除いては全て直接に細菌の発育を阻止する作用をもたず、抗炎症・抗浮腫作用或は生体の非特異性感染防禦機能の賦活作用をもつといわれている。かかる薬剤をえらんで行つた併用療法の成績はその何れの組合せも感性抗生物質単独投与より優れており、又併用薬剤の種類によりその成績には相当の差異が認められた。

齊藤1963は実験的に脊損犬をつくり、その膀胱組織内の代謝系が異常をおこしていることを確かめ、この病的代謝を改善することは炎症に対して抑制的に作用すると考えられ、抗生物質の使用と相俟つて治療効果をより一層高めると考えられると述べている。そうして神経切断により生じた膀胱組織の病的代謝は Thiamim tetrahydrofurfuryl disulfide, Bethanechol chloride, Pantothenyl alcohol により賦活は正されると報告している。

この業績に非常に興味を覚え、膀胱の組織代謝を是正させるという見地から併用薬剤の撰択を行つてみることにした。その場合 Thiamin tetrahydrofurfuryl disulfide, Bethanechol chloride, Pantothenyl alcohol の効果は動物実験的に確かめられているのであるが、次のような考えから先づ α -Tocopherol の検討を行うことにした。

Evans 1921 が発見したビタミンEはその発見の当初から抗不妊作用以外に抗酸化作用があることが分つていた。最近になつて生化学的研究が進むにつれビタミンEは細胞内代謝殊にミトコンドリア呼吸においてその抗酸化作用という面で重大な役割りを果していることが明らかとなつてきた。そしてビタミンEの生物学的活性として知られている多岐にわたる作用はこの酸化還元酵素系における作用に由来すると考えられている。

ビタミンEが抗酸化剤であり、抗不妊作用をもつことから、抗酸化剤の1つである methylen blue の抗不妊効果の検索が行われ、methylen blue にはビタミンE同様にその効果のあることが判明した。この methylen blue は従前より膀胱炎の治療に用いられ、抗菌性薬剤の出現以前においてはそれだけで相当の効果をあげていた。膀胱炎に対する作用機序として神経の鎮静作用或は尿中細菌に対する殺菌作用等が云われているがその本態は不明である。抗不妊作用のある抗酸化剤であるビタミンEが細胞内代謝の異常を是正する作用をもつことから類推すると、ビタミンEと同じ様に抗酸化剤で抗不妊効果をもつ methylen blue が炎症をおこしてい

る膀胱の組織代謝の異常を正常化させ、それにより膀胱炎が治るという機序を考えることも可能である。又逆に抗酸化剤である methylen blue が膀胱炎に有効であるならば抗酸化剤であるビタミンEも膀胱炎に何らかの効果を示すであろうと考えることも出来る。

このような予想にもとづいて現在知られているビタミンEの7つの同族体のうち生物学的活性が最も強い α -Tocopherol の尿路感染症に対する効果を他の薬剤について既に行つたのと同じ方法により検討することにした。

Ⅱ 検査対象及び方法

脊損患者77症例に既に報告した副腎皮質ホルモン、キモトリプシン、尿素、抗ヒスタミン、非特異性免疫原製剤と感性抗生物質との併用療法を繰返し行つた。そうして無処置時に1週間乃至それ以上の間隔をおいて尿検査を行つた。尿中菌数が常に 10^3 /ml 乃至それ以下となつた治癒症例は44例である。尿中菌数が $10^3 \sim 10^4$ /ml の間を動揺している半治症例は7例、常に 10^4 /ml 以上の未治症例は26例である。今回の検査対象は未治26症例中からカテーテル留置等で細菌尿の存続が不可避と思われる16症例を除いた10症例と半治7症例である。

併用投与はカナマイシン (Km と略す) 感性菌の尿路感染があり、その菌数が 10^5 /ml 以上の症例に限り行つた。

α -Tocopherol acetate (Tp と略す) を毎日 300mg (ユベラ ユーザイ 50mg 錠, 1日6錠) を3分服させた。

Tp 単独投与は11症例に1～3週間行い、Tp と Km との併用投与は7症例に6日間行つた。

尿検査は単独投与では投与前、投与開始後1週及び3週に行い、併用投与では投与の直前、投与終了後1日及び7日に行つた。

尿検査として沈渣のグラム染色標本の検鏡、尿定量培養による菌数検査及びディスク法による薬剤感受性検査を行つた。

尿所見は同様の計画のもとに行つた Methylprednisolone (Mp と略す)、キモトリプシン (CT と略す)、尿素 (Ur と略す)、抗ヒスタミン剤の 2-Isopropyl-amino-6-Methyl-heptane Hydrochloride (IMH と略す) 及び非特異性免疫原製剤の Omnadin (Om と略す) の成績と比較検討した。

III α -Tocopherol の効果

(A) 単独投与：

脊損11症例に Tp 300mg/日投与を1週間行い、その前後の尿所見を比較した。投与後尿中白血球の減少が認められた症例は11例中4例36% (白血球減少率と仮称す) であり、尿中菌数の減少は11例中6例54% (菌数減少率と仮称す) である (第1表)

第1表 単独投与時の尿中白血球及細菌の減少

	1 日 投与量	期間	症例	白血球減少		菌数減少	
				症例	百分率	症例	百分率
無処置		7 日	12	4	33%	1	8%
Mp	12~16mg	7 日	15	8	53%	9	60%
CT	25単位	3~7日	10	3	30%	6	60%
Ur	30g	3 日	10	6	60%	3	30%
Om	50mg	7 日	11	7	63%	1	9%
Tp	300mg	7 日	11	4	36%	6	54%

Tp の白血球減少率は CT と同程度で無処置時と殆んど変りない。従つて白血球減少率から判断すれば Tp は抗炎症作用が殆んどないことになる。Tp の菌数減少率は無処置より遙かに高く、Ur より高く、Mp や CT と同程度である。

併用療法を繰返し行つても尿中菌数が $10^3 \sim 10^4/\text{ml}$ を動揺している半治7症例に Tp 単独投与を3週間行い、投与前、投与7日及び21日に尿検査を行つた (第2表) 症例1~4の4

第2表 Tp 単独投与時の尿中菌数の変動

症 例	尿中菌数/ml		
	投 与 前	投 与 7 日	投与21日
1	10^4	10^3	10^2
2	10^4	10^3	10^3
3	10^4	10^3 以下	0
4	10^4	10^3	10^3
5	10^4	10^4	10^4
6	10^3	10^6	—
7	10^4	10^7	—

例では $10^3/\text{ml}$ 乃至それ以下と細菌学的治癒の状態となつた。症例5では菌数の増減なく、症例6及び7の2例では菌数が増加したので第2週には抗生物質との併用投与に変更した。

(B) 併用投与：

Km 感性菌の尿路感染が認められ、その菌数が $10^5/\text{ml}$ 以上の7症例に Tp 300mg/日投与を14日間行い、その最初の6日間だけ Km 1g/日を併用し、投与直前、併用投与中止後1日及び7日に尿検査を行つた。

併用投与中止後1日の尿所見を投与直前の所見と比較すると Tp-Km 群の白血球減少率は71%，菌数減少率は57% である (第3表) Tp-Km 群の例数は7例で他の治療群の10~14例とくらべて少くないから、減少率をそのまま比較するのは相当に危険がある。この点を考慮においた上で比較を行うと Tp の白血球減少は他の4群にくらべて高く、菌数減少率は低いという傾向が認められる。

第3表 併用投与時の尿中白血球及細菌の減少

治療法	期 間	症例	白血球減少		菌 数 減 少	
			症例	百分率	症例	百分率
Mp-Km	6 日	13	6	46%	11	84%
CT-Km	6~10日	10	5	50%	8	80%
Ur-Km	5~7 日	14	8	57%	14	100%
Om-Km	6 日	11	5	45%	11	100%
Tp-Km	6 日	7	5	71%	4	57%

Tp-Km 併用投与中止後 Tp 単独投与を8日間続けた。併用投与中止後1日と7日との尿中菌数を比較すると、中止後1日に細菌学的治癒となつた4例中の2例 (第4表症例3及び4) は中止後7日には菌数が $10^4/\text{ml}$ 乃至それ以上となつている。又併用投与で菌数減少の認められなかつた3例 (第4表症例5~7) では中止後7日には Tp 単独投与のみで菌数が減少し、そのうちの1例は $10^3/\text{ml}$ に、残る2例は $10^6/\text{ml}$ 乃至それ以下となつている。

中止後1日と7日との尿所見を比較してみると7例中4例 (第4表症例2, 5, 6及び7) で菌数が減少しており、これは Tp 単独投与

でえられたものである。

(C) 細菌学的治癒率：

尿中菌数が 10^3 /ml 乃至それ以下の場合を細菌学的治癒とすると慢性尿路感染症の細菌学的治癒率は現在の抗菌性薬剤投与によつても20%以下であるという (Kass, 1960). 併用療法中止後1日及び7日の尿所見から各々の時期の細菌学的治癒率を算出した (第5表) 治癒率の高い順に列記すれば中止後1日では Ur·Km群の78%, Om·Km群の63%, IMH·Km群の61%, Tp·Km群の57%, CT·Km群の50%, Mp·Km群の38%であり, 中止後7日では Ur·Km群の61%, Om·Km群の45%, Tp·Km群の42%, CT·Km群の20%である。

第4表 Tp·Km 併用投与時の尿中菌数の変動

症 例	尿中菌数 /ml		
	投与直前	中止後1日	中止後7日
1	10^6	0	0
2	10^7	10^2	10^1
3	10^5	10^2	10^4
4	10^6	10^3	10^6
5	10^5	10^5	10^3
6	10^7	10^7	10^5
7	10^6	10^6	10^5 以下

Tp·Km 群の治癒率57%及び42%は症例数が他の治療群より少ないことを考慮にいれても, この併用投与がすぐれた組合せの一つであることを示しているといえよう。

第5表 細菌学的治癒率

	症例	治 癒 例	治 癒 率
中 止 後 1 日	Ur·Km	14	78%
	Om·Km	11	63%
	IMH·Km	13	61%
	Tp·Km	7	57%
	CT·Km	10	50%
	Mp·Km	13	38%

中 止 後 7 日	Ur·Km	13	8	61%
	Om·Km	11	5	45%
	Tp·Km	7	3	42%
	CT·Km	10	2	20%

Ⅳ 考 按

脊損患者の慢性尿路感染症に α -Tocopherol の単独投与を行い第2及び第4表の如く14例中8例に尿中菌数の減少を認めた。今迄検討した薬剤のうち抗菌性なく且つその単独投与で尿中菌数を減少させる作用の認められたのはMpとCTの2剤である (第1表) α -Tocopherol もそれらと同じく殺菌・静菌作用をもたない非抗菌性の薬剤である。これら3例の尿中菌数を減少させる機序はおそらく各々異っているであろう。しかしその何れもが細菌に直接作用するのでなく, 間接的に細菌の増殖を抑制するという点では共通していると推測される。

脊損患者の慢性尿路感染症においては抗生物質投与で尿中菌数が減少しても投与中止後には全般的に菌数が増加する傾向がある (第5表)。かかる治療中止後の菌数増加を如何にして阻止するかは慢性尿路感染症の治療上重要な問題である。

抗菌性薬剤投与後に尿中菌数を減少させる作用のある非抗菌性薬剤の投与を行うことも方法としては考えられる。ところが副腎皮質ホルモンはその投与中或は投与後に尿中細菌の爆発的增加をきたす可能性が強く, 蛋白分解酵素剤は長期に使用すると副作用の発現する可能性が強く, 2剤とも上記のような目的に使用するには適さない。今回の α -Tocopherol は長期投与が容易であり且つ副作用も殆んどない。従つて α -Tocopherol により抗菌剤投与中止後の菌数増加を阻止する薬物療法が可能になつたといえる。

感性 Km と α -Tocopherol の併用投与の細菌学的治癒率は中止後1日には57%, 中止後7日には42%であり, 感性 Km 単独投与中止後1日の約30%にくらべ非常にすぐれている。

尿素やオムナジンと感性 Km との併用の成績にくらべると α -Tocopherol の成績はやや劣る(第5表) しかし前項で指摘した長期投与が容易で副作用がないという利点のうゑに脊損患者に屢々合併する膀胱尿管逆流や排尿障碍に対しても有効であることを考慮にいとると α -Tocopherol は脊損患者の尿路管理上極めて有用な薬剤であるということが出来る。

並木・高橋1962は女子慢性尿路感染症の治療に α -Tocopherol が有効であると報告している。抗菌作用をもたぬ α -Tocopherol が尿路感染症の治療に有効な理由として並木・高橋は膀胱の機能的・器質的異常, 内分泌障碍, 神経障碍, 循環障碍, 解剖学的障碍を女子慢性尿路感染症成立の前提と考え, α -Tocopherol はそれらの障碍を改善するから尿路感染症の治療に用いて有効なのであると述べている。

このように尿路感染症の成立において細菌感染に先行する宿主側の種々の病的状態を考慮し, 治療において抗菌剤投与のみでなく宿主の病的状態の改善をはかるといふ基本的な考え方は妥当なものと思われる。そうしてこの考え方は女子の慢性尿路感染症だけでなく男子脊損患者の慢性尿路感染症にも適用され, これらの治療に α -Tocopherol を用いて女子のみでなく男子にも良い成績がえられることは今日の成績で明らかになつた。しかし α -Tocopherol の単独投与時に第2表の症例6及び7の如く尿中菌数の増加する場合があります, 又感性 Km との併用投与時に第4表の症例5, 6, 7の如く尿中菌数が減少しない場合もある。従つて α -Tocopherol が有効な場合の作用機序を研究すると同時に無効な場合の機序も検索することは尿路感染症の成立存続の機序を解明するのに重要な意義をもつものと考えられ, 今後の研究が期待される。

V 結 語

脊髄損傷にもとづく膀胱組織の病的代謝を是正することがその炎症に抑制的に作用するという見解にもとづいて, 抗不妊作用をもつ抗酸化剤という点で methylen blue と共通点をもつ α -Tocopherol を脊損患者の慢性尿路感染症の治療に試用した。そうして α -Tocopherol が単独投与でも又感性抗生物質との併用投与でも優れた効果をもつことを認めた。従つて α -Tocopherol を脊損患者の慢性尿路感染症に試用する前提となつた吾々の仮定が見当はづれでなかつたと云いうる。しかし実際の作用機序が如何なるものかは不明であり, その解明は今後の検索をまつ以外にないことを論じた。

(本稿の要旨は第11回日本災害医学会総会において発表した。)

参 考 文 献

- 1) Kass & Zangwill : Biology of Pyelonephritis, p. 663, 1960, Little, Brown & Company, Boston, Massachusetts.
- 2) 木谷, 田村, 酒井: 綜合臨牀, 7: 147, 1958.
- 3) 近藤: 臨牀皮泌, 16: 379, 1962, (非特異性尿路感染症, 綜説)
- 4) 近藤, 梶田, 三木: 日泌尿会誌, 53: 220, 1962, (同上, 第1報)
- 5) 近藤, 三木: 日泌尿会誌, 53: 543, 1962, (同上, 第2報)
- 6) 近藤, 内藤, 三木: 日泌尿会誌, 54: 164, 1963, (同上, 第3報)
- 7) 近藤, 内藤, 三木: 日泌尿会誌, 54: 422, 1963, (同上, 第4報)
- 8) 近藤, 内藤, 三木: 日泌尿会誌, 54: 852, 1963, (同上, 第5報)
- 9) 近藤: 災害医学, 6: 292, 1963.
- 10) 並木, 高橋: 泌尿紀要, 8: 512, 1962.
- 11) 齊藤: 災害医学, 6: 269, 1963.