非特異性尿路感染症

IV 尿素の効果

近 藤 賢

関東労災病院 泌尿器科 内 藤 政 男

三 木 信 男

NONSPECIFIC INFECTION OF THE URINARY TRACT

IV EFFECT OF UREA

Masaru Kondo, Masao Naito and Nobuo Miki

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

I 緒 言

脊損患者に合併する尿路感染症は慢性の経過をとることが多く、現在の数多い抗菌性薬剤を十分に使用しても細菌学的治癒をうることは容易でない。

有効な管の抗菌性薬剤を投与しても感染症が治癒しないことがある。一般論としてその様な場合の原因については種々論じられているが、なかでも感染菌の耐性獲得、菌交代という相関連した問題が最も重要視されている。現在の定説によれば生体内における非特異性感染菌の耐性獲得とは主要感染菌が抗菌性薬剤使用という特殊な条件のもとで感菌株から耐性株に置換されたことを意味している。主要感染菌が交代しても臨床的に同一疾患が継続するという現象をよく理解するには従来の細菌偏重の感染論の立場をすて宿主寄生物関係 (Host parasite relationship) を重視する立場をとらなければならない。これらの点については別著綜説に詳述した。

この新しい立場からすれば非特異性尿路感染症の治療を従来の抗菌性薬剤のみで行うことは適切でなく、それと平行して全身の或は感染の局在している尿路の感染防禦機構の強化をはかることが重要である。しかしいかにすれば感染防禦機構を強化しようかという問題は久しく臨床医学の関心の外にあつたためその具体的方法を述べている文献は極めて少い。そこでわれわれは臨床的にその方法を見出す目的をもって脊損患者の尿路感染症について一連の検索を計畫した。そうしてすでに副腎皮質ホルモンの効果、抗生物質小量投与の意義、キモトリプシンの効果について報告してきた。今回は尿素の効果について検討を行いたい。

尿素は極めて特異な性質をもつた物質であり、医学の立場から現在までに判明している性質をあげれば第1は静菌乃至殺菌作用であり、第2は壊死組織の溶解作用であり、第3はサルファ剤の殺菌作用を不活化するパラアミノ安息香酸に対する拮抗作用であり、第4はサルファ剤の溶解性を増大させる作用であり、第5は浸透性利尿作用であり、第6は抗浮腫作用である。ここに列記した第1～第4の性質から創傷部の局所療法に単独或はサルファ剤と併用で利用され、第5の性質から利尿剤として使用され第6の性質から脳圧亢進時に脳圧を低下させる目的で使用されている。泌尿器科領域では尿素は余り使用されておらず、最近 Schlegel が第1の性質から腎盂腎炎の治療に使用すること、又第6の性質から尿管結石の治療に応用することを報告している程度である。

われわれは抗炎症作用或は抗浮腫作用のある薬剤として副腎皮質ホルモン及びキモトリプシンの効果を検討し、これらを抗生物質と併用すると尿路感染の治療に良好な成績をあげること確かめた。そこで今回は尿素の抗浮腫作用に注目し尿素の効果を前2者と比較検討することにした。

II 検査対象及方法

脊損患者で膀胱効率が良好且つ安定しており、カナマイシン感受性菌の尿路感染が認められた症例をえらんだ。検査期間中には経尿道的操作を全く行わなかった。

尿素は1日30g (注射用尿素, 杏林製薬) を500mlの5%ブドウ糖液にとかして毎日静注した。

尿素単独投与3日間を10症例について行つた、尿素30gとカナマイシン (Km と略す) 1gとの併用投与5～

7 日間を14症例について行つた。

単独投与の前後，併用投与の直前及び終了後1日と7日に尿検査を行つた。

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。

III 尿素の効果

(A) 単独投与：

尿素の毎日30 g 静注 3 日間で投与前にくらべて投与後の尿中白血球が減少した症例は10例中 6 例60%（白血球減少率と仮称す），尿中細菌が減少した症例は10例中 3 例30%（細菌減少率と仮称す）である（第1表）。この成績を methylprednisolone (MP と略す) 毎日12~16 mg内服 7 日間における白血球減少率53%，細菌減少率60%，又 alpha chymotrypsin (CT と略す) 毎日25単位筋注 3 ~ 7 日間における白血球減少率30%，細菌減少率60%と比較すると白血球及細菌の減少率がともに大きいのは MP である。尿素と CT とでは白血球減少率は尿素が，細菌減少率は CT が大きい。

第1表 尿中白血球・細菌の減少

尿 所 見			白血球減少		細菌減少	
			症例	率	症例	率
無処置	7 日	12例	4	33%	1	8%
尿 素	3 日	10例	6	60%	3	30%
M P	7 日	15例	8	53%	9	60%
C T	3—7 日	10例	3	30%	6	60%

尿路感染症の急性型で尿路通過障害を合併していない場合は自然治癒の可能性が高い。脊損患者の尿路感染症は尿路通過障害を合併した慢性型であるので自然治癒の可能性は殆んどない。しかし無処置で放置して検査を繰返すと尿中の白血球及び細菌が減少する場合があるのを認めうる。無処置 7 日間における白血球減少率は33%，細菌減少率は 8 %であつた。この成績を考慮にいれて 3 剤の単独投与の効果を見ると，白血球減少率により示される消炎作用は MP と尿素とに同程度に認められるが，CT には認められない。又細菌減少率により示される効果は MP と CT とが同程度であり，尿素は前 2 者に劣るが，3 者とも無処置とくらべて有効である。

尿中細菌の減少の頻度のみでなく増減の程度を比較す

ると無処置 7 日では $10^{-1} \sim 10^{+2}$ ，尿素30 g 3 日では $10^{-2} \sim 10^{+1}$ ，MP 12—16mg 7 日では $10^{-7} \sim +8$ ，CT 25単位 3 ~ 7 日では $10^{-4} \sim 10^{+3}$ である（第2表）。すなわち尿素では無処置とくらべて全般的に菌数減少の傾向が認められ，MP, CT にくらべると減少の程度は小であるが MP, CT にみられる如き菌数の強い増加は認められぬ。

第2表 尿中細菌の増減の程度

	無処置	尿素	MP	C T	尿素・ 感 性 Km	MP・ 感 性 Km	C T・ 感 性 Km
	7 日 12例	3 日 10例	7 日 15例	3 ~ 7 日 10例	5 ~ 7 日 14例	6 日 13例	6 ~ 10 日 10例
$\times 10^{-9}$						1	
$\times 10^{-8}$						1	2
$\times 10^{-7}$			1		3		1
$\times 10^{-6}$					3	1	
$\times 10^{-5}$					1	1	1
$\times 10^{-4}$				1	4	2	1
$\times 10^{-3}$			3		1	3	1
$\times 10^{-2}$		1	2	3	1	2	
$\times 10^{-1}$	1	2	3	2	1		2
$\times 1$	6	1	2	2		1	
$\times 10^1$	4	6	2	1			1
$\times 10^2$	1						1
$\times 10^3$			1	1			
$\times 10^4$							
$\times 10^5$							
$\times 10^6$						1	
$\times 10^7$							
$\times 10^8$			1				

Schlegel は 4 %尿素培地が種々の桿菌に対し静菌殺菌的作用を發揮するという細菌学的検索の成績を報告し，尿路感染症の治療法として尿素 4 %液を 3 ~ 4 l，すなわち尿素として 120 ~ 160 g/日 を静注する方法を推賞している。われわれが尿素30 g 静注後の尿中尿素濃度を測定したところ注射後 2 ~ 4 時間が最高濃度で 1.5% 程度であつた。今回の成績で尿素投与による尿中細菌数減少の頻度及び程度が低いこと（第1及第2表）は尿素 1 日30 g 投与では尿中尿素濃度が十分に高まらず，従つてその静菌，殺菌作用も余り發揮されなかつたためではないかと思われる。しかし無処置時以上の菌数増加が尿素投与の場合にだけ認められなかつたことは尿素投与により無処置時よりも尿中尿素濃度が増し，静菌作用も若干強化されたためではなからうかと思われる。

(B) 薬剤感受性の変動：

抗菌性薬剤投与の前後の薬剤感受性を検査すると耐性獲得のみでなく耐性喪失も認められること、又投与薬剤により耐性獲得の傾向が強い、或は耐性喪失の傾向が強い相異が認められることは第1報において指摘した。尿素投与後は投与前とくらべると耐性喪失の傾向が強い様に思われたので MP, CT の場合及び無処置1週間前後と比較検討した(第3表)。

第3表 薬剤感受性の変動

			感受性 同 一	感受性変動		I / D
				耐性減少 (剤数 I)	耐性増加 (剤数 D)	
無処置	7 日	12例	1	18	7	2.5
尿 素	3 日	10例	0	24	9	2.6
M P	7 日	15例	2	23	21	1.1
C T	3 ~ 7 日	9 例	1	15	8	1.8

感受性変動のうち耐性喪失を示した薬剤数をI、耐性獲得を示した薬剤数をDとすると1症例当りのIは尿素では2.4、無処置1.5、MP1.5、CT1.7であり、Dは尿素では0.9、無処置0.6、MP1.4、CT0.9である。そこでI/Dという比を求めると、この比は大きいほど耐性喪失の傾向が強いことを意味し、1以下であれば耐性獲得の傾向が強いことを意味する。I/Dは尿素2.6、無処置2.5、MP1.1、CT1.8である。すなわち尿素投与はMP, CT投与時にくらべて耐性喪失をおこさせる傾向が強い。

尿素投与による尿路感染菌の耐性喪失の機序が同一菌株の耐性喪失、先祖がえりであるのか、感性菌株との置換交代を促進するためであるのか、或は全く未知の機序によるものか不明である。尿素添加培地で細菌を培養するとその菌が形態的に多様性をもつてくること、又第3表の如く尿素投与以外では感受性同一症例が何例かみられたが尿素投与では感受性同一が1例も認められなかつたこと等がこの耐性喪失の問題と何等かの関連をもつかもしれない。

無処置に放置した場合に耐性喪失の傾向が相当にあることは第3表無処置のI/Dが2.5であることから分る。この傾向が尿の常在主要成分である尿素の作用なのではないかと考えることも可能である。尿素が尿路感染菌の薬剤感受性に対してどのような作用と意味をもつものであるかは今後の検索にまつ以外ないのであるが、無処

置或は尿素投与時にみられる尿路感染菌の耐性喪失傾向は注目すべきものであると考える。

(C) 併用投与：

尿素・感性 Km 併用5~7日間の後1日において検査し尿中白血球の減少した症例は14例中8例57%、尿中細菌の減少した症例は14例中14例100%である(第4表)。この成績とMP・感性 Km 併用6日間の後1日における白血球減少率46%、細菌減少率84%、又CT・感性 Km 併用6~10日間の後1日における白血球減少率50%、細菌減少率80%を比較すると白血球及び細菌の両者の減少率からみて尿素・感性 Km 併用が一番すぐれた成績である。

第4表 尿中白血球・細菌の減少

尿 所 見			白血球減少		細菌減少	
			症例	率	症例	率
尿素・感性 Km	5~7日	14例	8	57%	14	100%
MP・感性 Km	6日	13例	6	46%	11	84%
CT・感性 Km	6~10日	10例	5	50%	8	80%

尿中細菌数の増減の程度は第2表の如く尿素・感性 Km 併用では 10^{-7} ~ 10^{-1} 、MP・感性 Km 併用では 10^{-9} ~ 10^{+6} 、CT・感性 Km 併用では 10^{-8} ~ 10^{+2} である。すなわち併用投与中止後1日において検査を行い投与前よりも尿中菌数の増加した症例がなかつたのは尿素・感性 Km 併用のみであり、MP・感性 Km 併用では13例中1例($\times 10^{+6}$)、CT・感性 Km 併用では10例中2例($\times 10^{+1}$, $\times 10^{+2}$)に増加が認められた。

感性抗生物質投与後1日において行つた検査で投与前よりも尿中菌数が増加しているという成績はどの様に解釈すべきか問題である。恐らくは抗生物質投与で菌交代がおこり、抗生物質投与中或は中止後1日の間に増殖するためであろう。従つてかかる菌交代、投与前より菌数が増加するという現象がおきるか否かは投与薬剤により生体の感染防禦機構がどのように影響をうけたかにより決定される部面が大きいのではなからうかと考えられる。この点について次項(D)で更に検討を加える。

併用投与中止後1日における尿中菌数が 10^3 /ml乃至それ以下の症例数は尿素・感性 Km 併用では14例中11例78%、MP・感性 Km 併用では13例中5例38%、CT・感性 Km 併用では10例中5例50%である(第5表)。

第 5 表 細菌学的治癒率

			0	10 ¹	10 ²	10 ³	治 癒 率	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷	10 ⁸
尿素・感性 Km 5～7 日	14例	中止後 1 日	3	2	2	4	11/14 78%	1	1	1	0	0
	13例	中止後 7 日	0	0	3	5	8/13 61%	0	3	1	0	1
MP・感性 Km 6日	13例	中止後 1 日	2	0	2	1	5/13 38%	1	5	1	1	0
CP・感性 Km 6～10日	10例	中止後 1 日	4	0	1	0	5/10 50%	1	1	2	1	0
		中止後 7 日	0	1	1	0	2/10 20%	2	1	2	1	2

尿中菌数が10³/ml 乃至それ 以下の場合は 細菌学的治癒といわれ、慢性尿路感染症における細菌学的治癒率は現在の抗菌性薬剤療法を行つても20%以下といわれている。もし治療中止後 1 日において行つた成績から細菌学的治癒率を算出することが許されるならば尿素、MP 或は CT と 感性 Km との併用投与における38～78%という治癒率は極めて高率であり、何れも優秀な投与方式といふことが出来よう。そのうちでも 尿素・感性 Km 併用における78%という治癒率は卓越している。

(D) 治療中止後の経過

併用投与中止後 7 日における検査によれば投与中止後の尿中菌数は全般的に増加の傾向を示している。この無処置の 1 週間における経過は治療により生体の感染防禦機構がどの程度弱体化されたかを或る程度示すものと考えられる。

尿素・感性 Km 併用中止後 1 日において細菌学的治癒を認められた10症例のうち 2 例では中止後 7 日にその菌数が10³/ml 以上となり、7 日後における 細菌学的治癒率は13例中 8 例61%となつている (第 5 表)。CT・感性 Km 併用の治療率は中止後 1 日では50%、7 日後では20%であり、尿素・感性 Km 併用時とくらべて治癒率の差は中止後 7 日において一層大きくなつている。MP・感性 Km 併用において中止後 7 日における検査を行なかつたので治癒率の比較は行えない。しかし中止後 1～3 日では投与前より強い尿混濁、排尿頻回を訴えた症例が数例あつた。この様な経過は他の 2 剤では認められなかつたから MP・感性 Km 併用中止後における菌数増加の頻度及び程度は CT・感性 Km 併用時より強いのではないと思われる。

この様な投与中止後 1 週間の経過の相異には感染菌自体の性質、腎病変の種類・程度が関係すると同時に投与薬剤による感染防禦機構のうける影響も無視することは出来ない。今回の症例は脊損患者で膀胱機能が良好且つ安定しており、排泄性腎盂撮影により大体特記すべき所見なく、すべて Km 感性菌の尿路感染があり、それに Km

を 5～10 g 投与している。もしこれだけのことで各症例の条件が殆んどそろつているとみなすことが許されるならば投与中止後の経過の相異は主として併用薬剤の感染防禦機構に対する作用の差によるものと考えることが出来る。すなわち併用薬剤としては尿素が最もすぐれ、次いで CT、MP の順とみなすことが出来る。

かかる考え方の当否は別としても非特異性尿路感染症に対する薬剤の効果を臨床的に確かめるためには治療終了後 1 日の成績のみでは不充分であり、少なくとも中止後 7 日までは経過をみる必要があるということだけは出来るであろう。

(E) 副作用：

尿素を使用する場合の副作用として高濃度尿素液を静注する場合の血管痛、静注による悪感発熱及び血中尿素濃度の上昇につき述べる。

尿素30 g を 5 %ブドウ糖液 100ml に溶解し、30%溶液をつくつて静注すると点滴速度を遅くしても相当に強い血管痛を訴える。そこでわれわれは尿素30 g を 5 %ブドウ糖液 500 ml に溶解し、6 %溶液として使用した。この場合は点滴速度をはやくしても血管痛を訴えない。

尿素液静注中に患者が悪感を訴えることがあり、更に又それから高熱を出すことがある。これらは恐らく尿素に混在する発熱物質のためであろうと推測されるが、真の原因は未だ確かめられていない。従つて尿素静注中はこの点を念頭にとめておく必要がある。

尿素を静注すると血中尿素量 (BUN と略す) は一時的に増加する。従つて腎不全で静注前から BUN の増加がみられる症例に尿素静注を行うと BUN は非常に増加すると共にその水準が相当の時間持続する。例えば静注前の BUN が33.3mg/dl の症例に30 g を静注し、BUN 182.4mg/dl が測定された。しかしこの程度の BUN の増加がおきても患者自身は何らの自覚症を訴えなかつた。従つて一応腎不全患者に尿素静注を行つても大きな危険はないと考えることが出来よう。

IV 総括及結語

(1) 膀胱効率が良好且つ安定している脊損患者で Km 感性菌尿路感染を合併している症例をえらび、6% 尿素液を毎日 500ml 静注してその尿路感染症に及ぼす効果を検討した。

(2) 尿素単独投与は尿中白血球の減少をおこし消炎効果がみとめられたが、今回の投与方法では静菌殺菌作用は著明でなかった。しかし無処置とくらべ尿中菌数の増加傾向が全く認められず、MP, CT 投与時における尿中細菌増加に対する注意は必要でない。

(3) 尿素単独投与により尿路感染菌に耐性喪失の傾向が強くみられる。無処置時における耐性喪失の傾向も尿中尿素の作用にもとづくものかもしれない、今後の検索を必要とする問題である。

(4) 感性 Km との併用投与による治癒率は投与中止後 1 日では 78%, 中止後 7 日では 60% である。CT 併用投与中止後 1 日の治癒率 50%, 中止後 7 日では 20%, MP 併用投与中止後 1 日の治癒率 38% とくらべると尿素併用時の治癒率は非常にすぐれた成績である。

(5) 非特異性尿路感染症に対する薬剤の効果を検討する場合には投与中止後 1 週間の経過を観察することが最低限度必要である。

(6) 副作用としては高濃度溶液静注時の血管痛、静注による悪感発熱及び腎不全者における血中尿素濃度の上昇及びその長期持続があげられるが、何れも尿素の使

用を制限する様なものではない。

(7) 尿路感染症の治療に尿素投与を行うことは極めてすぐれた方法であり、われわれが現在まで検討してきた薬剤のうち最良の成績がえられた。

(本論文の要旨は第 264 回日本泌尿器科学会東京地方会において発表した)

参考文献

- 1) Boyce & Edwards: J. Urol., 83, 749, 1960.
- 2) Cluff: Year Book of Urology 1960—1961, p. 10, The Year Book Publishers.
- 3) 堂野前・螺良: 日本医事新報, No. 1950, p. 17, 1961.
- 4) Kass & Zangwill: Biology of Pyelonephritis, p. 663, 1959, Little, Brown & Company, Boston, Massachusetts
- 5) 小酒井: 臨床病理, 8, 296, 1960.
- 6) 近藤: 臨床皮泌, 16, 379, 1962 (綜説)
- 7) 近藤, 梶田, 三木: 日泌尿会誌, 53, 220, 1962 (第 1 報)
- 8) 近藤・三木: 日泌尿会誌, 53, 543, 1962, (第 2 報)
- 9) 近藤, 内藤, 三木: 泌尿紀要, 8, 506, 1962.
- 10) Morales & Tsou: J. Urol., 87, 191, 1962.
- 11) Schlegel: J. Urol., 86, 12, 1961.
- 12) Schlegel, Cuellar & O'Dell: J. Urol., 86, 819, 1961.
- 13) Wilson: J. Path. Bact., Lond., 11, 394, 1906.