尿路感染症における化学療法剤の 薬効評価法について

第2報 複雑性尿路感染症における薬効評価基準

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 河 田 幸 道
(主任: 西浦常雄教授) 西 浦 常 雄

METHOD FOR CLINICAL EVALUATION OF ANTIMICROBIAL AGENTS ON URINARY TRACT INFECTIONS

II. Criteria for Complicated Urinary Tract Infections

Yukimichi Kawada and Tsuneo Nishiura

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

(Director: Prof. T. Nishiura)

A method for clinical evaluation of antimicrobial agents on complicated urinary tract infections was reported.

The outlines were summarized as follows.

- 1) Complicated UTI with underlying diseases of the urinary tract in patients over 16 years old of both sexes is adopted as an object.
- 2) Pyuria over 5 cells/hpf and bacteriuria over 10^4 CFU/ml are considered to be necessary as a condition of patient.
- 3) The clinical efficacy of the drug has to be estimated after a 5 days' treatment.
- 4) The overall clinical efficacy has to be evaluated based on the response of pyuria and bacteriuria. Symptoms were not available as a parameter of overall clinical efficacy because of the low frequency.
- 5) Method for classifying the type of infection which affects the efficacy of drugs was reported.

緒 言

われわれはすでに単純性尿路感染症における化学療法剤の薬効評価基準について、基準設定の理論的根拠となつた基礎資料を報告したが¹⁾、病像が比較的均質と考えられる急性単純性膀胱炎においても、薬効に影響する因子は多数存在することが認められた。

複雑性尿路感染症においてはさらに、患者の全身状態はもとより、基礎疾患の種類や程度、尿路手術の影響、カテーテル留置の有無、混合感染の存在など、薬効に影響する多数の因子の存在が考えられ、事実ひとくちに複雑性尿路感染症と言つても、その中には比較的化学療法剤に反応しやすいものからきわめて難治なものまで、多種多様の病態のあることが経験されている。

このような複雑性尿路感染症に対する化学療法剤の薬

効を、背景因子を無視して一律に論じることは危険であり、とくに薬剤間あるいは研究機関毎の成績を比較することは無意味とさえ言えよう。

しかも複雑性尿路感染症においては、薬効に影響する背景因子の分類に関してはいまだ報告がみられず、これを完成させるには、統一された検討方法のもとに集積された多数の症例を、注意深く解析することによつてはじめて可能と考えられる。

そこで今回は、比較検討試験により集積された複雑性尿路感染症症例の統計的解析を行い、複雑性尿路感染症における薬効評価基準設定の基礎となる諸項目について検討した。なおこれらの資料は単純性尿路感染症の場合と同様に、UTI 研究会の薬効評価基準作製の際の基礎資料としても用いられたものである。

対象および方法

対象疾患としては尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、性別は問わず、また年齢は16歳以上の成人とし、上限はとくに定めなかつた。

尿路に確実に感染が存在することの条件としては、単純性尿路感染症の場合と同様に膿尿が10個/hpf 以上でかつ尿中生菌数が10⁴個/ml 以上とした。

これらの条件を満たした症例を、最近複雑性尿路感染症を対象として multiclinical に行つた3種類、6薬剤についての比較検討試験²⁾³⁾⁴⁾の中から564例を選び、これを今回の主検討対象としたが、その内訳は表1に示した。

表1 検討対象

薬 剤	1日投与量	投与経路	投与期間	症例数	参加機関
Pipemidic acid	2g	内服	7日	75	9
Ampicillin	2g	内服	7日	81	
Piperacillin	2g	静注	5日	127	36
Carbenicillin	4g	静注	5日	117	
Amikacin	400mg	筋注	5日	84	43
Gentamicin	80mg	筋注	5日	80	

なおこのほかに、膿尿と細菌尿の経時的推移を観察するために ticarcillin (以下 TIPC と略す) 1日2～3g 投与例39例と、患者条件の検討に際しては、pipemidic acid (以下 PPA と略す) と carindacillin (以下 CIPC と略す) の比較検討試験⁵⁾で得られた493例の中から、膿尿(±)および菌数10³個/ml の症例42例も検討対象に加えた。

臨床効果の判定は、単純性尿路感染症の場合と同様に治癒判定ではなく、薬効判定の立場から行うこととし、また投薬期間は薬効判定に必要な範囲内で極力短期間となるように努めた。

評価の指標としては単純性尿路感染症の場合と同様に、症状、膿尿、細菌尿の3項目をとりあげ検討したが、後に述べるように複雑性尿路感染症においては症状発現率が低いため、総合臨床効果の判定には膿尿と細菌尿のみを指標とした。

また判定基準は実施上の便宜を考え、単純性尿路感染症に対する基準と極力同一になるように努めたが、病態の相違から同一にすることが困難な部分もあり、この部分については複雑性尿路感染症に対する独自の基準を設定した。

資料の統計的解析には χ^2 検定, Fisher の直接確率計算, Wilcoxon の順位和検定, Kendall の順位相関など

を用いて行つたが、この場合危険率は両側危険率を採用し、危険率5%を有意水準とした。なお表中には危険率5%以下を*印、1%以下を**印で示した。

成 績

1. 投薬期間

複雑性尿路感染症における薬効を評価するに適当な投薬期間を決定する目的で、TIPC 1日2g または3g 投与例について、膿尿と細菌尿との経過を経目的に観察した結果、図1のように、まず膿尿の不変率は3日目では72

図1 複雑性尿路感染症における膿尿、細菌尿の経時的推移 (Ticarcillin 2～3g/day 投与例)

.2%, 5日目78.8%, 7日目74.4%と3～7日間の範囲内では大差を認めなかつた。しかし細菌尿において、存続および菌交代を含めての不変率は、3日目が61.1%, 5日目48.5%, 7日目48.7%となり、3日目より5日目で不変率が低いが、5日目と7日目の間では差を認めない。

したがつて複雑性尿路感染症においては、3日間の投薬ではまだ細菌尿の改善する余地を残しており、5日間以上ではそれ以上改善することはほとんどなく、かえつて菌交代の頻度が高くなることが予想されるので、5日間の投薬の後に臨床効果の判定を行うことが適当と考えた。

2. 患者条件

単純性尿路感染症においては、尿路に感染が存在することの条件として、膿尿が10個/hpf 以上でかつ細菌尿が10⁴個/ml 以上としたが、複雑性尿路感染症においては、これ以下の膿尿あるいは菌数でも尿路に感染があると考えられる症例もすくなくない。

そこで複雑性尿路感染症における薬効評価の対象に、膿尿5～9個/hpf の症例、および菌数10³個/ml の症例を加えることが妥当であるか否かを検討した。なお膿尿

の程度分類は単純性尿路感染症の場合と同一としたため膿尿 5～9 個/hpf は（±）と分類される。

しかし主検討対象である564例は、いずれもあらかじめ膿尿が10個/hpf 以上で、かつ菌数が10⁴個/ml 以上であることを条件として集積された症例であるため、この比較検討試験の症例を検討の対象とすることは不適当と考えられた。

そこで、あらかじめ膿尿が5個/hpf 以上、菌数が10³ 個/ml 以上であることを患者条件として行つた PPA と CIPC の比較検討試験より得られた493例を対象として検討を行つた。

この493例中投薬前の膿尿が（±）の症例は19例（3.9 %）認められたが、その菌数分布は表2のように、膿

表2 膿尿の程度と菌数との関係

菌数 膿尿	症例数	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	>10 ⁵	検定結果
±	19	1 (5.3)	3 (15.8)	4 (21.1)	11 (57.9)	t=0.8125 p=0.4165 NS
十～卅	474	23 (4.9)	37 (7.8)	103 (21.7)	311 (65.6)	

() %

尿（+）以上の症例における菌数分布と全く差を認めなかつた。さらに自覚症状の発現率、カテーテル留置率、混合感染率などについても検討したが、いずれも膿尿（+）以上の症例との間に有意差を認めないことから、複雑性尿路感染症においては、膿尿（±）の症例も薬効評価の対象に加えても支障がないと考えられた。

つぎに尿中生菌数が10³個/ml level の症例は493例中24例（4.9%）認められ、自覚症状の発現率、カテーテル留置率、混合感染率などに関しては菌数10⁴個/ml 以上の症例との間に有意差を認めなかつた。しかし菌種の分布をみると、表3のように菌数が10³個/ml の場合には、菌数10⁴個/ml の場合に比し、*E.coli*, *Proteus* spp. などの頻度が低く、かわつて *Staphylococcus*, *Streptococcus* などの頻度が高くなっている。このため菌数が10³個/ml level の場合にはグラム陰性桿菌（以下 GNB と略す）の頻度が低く、相対的にグラム陽性球菌（以下 GPC と略す）の頻度が高くなつており、GNB, GPC, およびその他の細菌の3群の分布を比較すると、菌数10⁴個/ml の場合とは明らかに異なる分布を示している。したがつて複雑性尿路感染症における薬効評価の対象として、菌数10³個/ml level の症例を加えることは不適当と考えられ、菌数に関する条件としては単純性尿路感染症の場合と同様、10⁴個/ml 以上とすることとした。

表3 菌数と菌種との関係

菌種	菌数		10 ³		≥10 ⁴		検定結果
	No.	%	No.	%	No.	%	
E.coli	3	10.7	112	18.8	x ² = 41.8777 (ϕ = 2) p < 0.0001**		
Klebsiella	1	3.6	47	7.9			
Proteus spp	1	3.6	123	20.6			
Pseudomonas	9	32.1	152	25.5			
Serratia	0	0	44	7.4			
other GNB	1	3.6	54	9.0			
GNB 小計	15	53.6	532	89.1			
Staphylococcus	7	25.0	25	4.2			
Streptococcus	4	14.3	27	4.5			
other GPC	0	0	11	1.8			
GPC 小計	11	39.3	63	10.6			
other bacteria	2	7.1	2	0.3			
合 計	28		597				

表4 複雑性尿路感染症における自覚症状の発現頻度（検討症例数：564例）

症 状 あ り				症 状 な し
1 種	2 種	3 種	4 種	
103	62	31	1	367 (65.1%)
197 (34.9%)				

3. 自覚症状に対する効果の判定

複雑性尿路感染症における自覚症状の発現率は、表4のように39.4%と低く、しかもこの中には基礎疾患に由来する症状も含まれているため、これを除外すれば、尿路の感染自体に由来する症状はさらに低率になると考えられる。

尿路感染症に対する薬効評価の指標として自覚症状をとりあげる場合、当然その症状が尿路の感染自体に由来するものでなければならぬが、感染に由来する症状と基礎疾患に由来する症状とを鑑別することは必ずしも容易ではなく、また症状を呈した症例と呈さない症例とを同一に取扱うことは不適当であるなどの理由から、複雑性尿路感染症においては、すくなくとも総合臨床効果判定の指標として自覚症状をとりあげることは適当でないと考えられた。

そこで、自覚症状については基礎疾患に由来する症状を極力除外し、尿路の感染自体に由来すると考えられる症状のみを別途集計して、参考に供するにとどめること

とした。

なおこの際、自覚症状の程度の分類および自覚症状に対する効果の判定は、単純性尿路感染症の場合と同様に行うこととした。

4. 膿尿に対する効果の判定

膿尿の程度は、単純性尿路感染症の場合と同様に、(Ⅲ)から(－)にいたる5段階に分類して検討したが、複雑性尿路感染症では、患者条件が膿尿(±)以上となつているため、投薬前の膿尿の程度は(Ⅲ)から(±)にいたる4段階に分類されることになる。

膿尿に対する効果も単純性尿路感染症の場合と同様に、正常化、改善、不変の3段階に判定することとし、まず投薬前の膿尿が(Ⅲ)～(＋)の症例について検討した。この場合膿尿に対する効果は細菌尿に対する効果によつて影響されるので、細菌尿が陰性化した195例について膿尿の推移を観察したが、その成績は図2のように

図2 複雑性尿路感染における膿尿の推移 (1)
(検討対象：細菌尿陰性化例，195例)

検 定 結 果

		Ⅲ	
		Ⅱ	t=1.6133 p=0.1067 NS
＋	Ⅱ	t=2.2184 p=0.0265 *	t=3.2775 p=0.001 **
	Ⅲ		

投薬前の膿尿が(＋)の症例では、(Ⅲ)または(Ⅱ)に比し、投薬後膿尿がよりすくない(－)側に偏つて分布している。これは膿尿(＋)の症例が、投薬後(－)となる頻度が高いことにもよるが、同時に投薬後(Ⅱ)または(Ⅲ)となる症例がすくないためでもあると考えられる。

そこで単純性尿路感染症の場合と同じ判定法にしたがつて膿尿に対する効果を判定してみると、図3のように正常化、改善、不変の分布に関して、投薬前膿尿の程度

図3 複雑性尿路感染症における膿尿の推移 (2)
(検討対象：細菌尿陰性化例，195例)

検 定 結 果

		Ⅲ	
		Ⅱ	t=0.4191 p=0.6752 NS
＋	Ⅱ	t=0.6170 p=0.5372 NS	t=0.3370 p=0.7362 NS
	Ⅲ		

による差は認められない。

つぎに投薬前の膿尿が(±)の症例については、投薬後の膿尿(－)をさらに2～4個/hpfと0～1個/hpfに細分して検討した。その結果投薬前の膿尿が(±)の18例中、細菌尿が陰性化した6例では、5例までが投薬後0～1個/hpfとなつているため、これを正常化と判定し、段階的判定法の原則にしたがい、改善の判定は行わず、他はすべて不変と判定することとした。これらの結果をまとめて、複雑性尿路感染症における膿尿に対する効果の判定法を表5に示した。

表5 複雑性尿路感染症における膿尿に対する効果の判定

判定時	Ⅲ	Ⅱ	Ⅰ	±	2-4個/hpf	0-1個/hpf
投薬前	Ⅲ	Ⅱ	Ⅰ	±	2-4個/hpf	0-1個/hpf
Ⅲ				改善		正常化
Ⅱ						
Ⅰ						
±						

5. 細菌尿に対する効果の判定

複雑性尿路感染症においては表6のように、投薬後菌交代をおこす症例が84例(14.9%)と、急性単純性膀胱炎に比し明らかに多く、しかも菌交代例における菌数をみると、表7のように患者条件で有意の菌数と定めた

表 6 菌交代の頻度

疾患	症例数	陰性化	細菌尿存続	
			菌交代なし	菌交代あり
急性単純性膀胱炎	305	286 (93.8)	13 (4.3)	6 (2.0)
複雑性尿路感染症	564	195 (34.6)	285 (50.5)	84 (14.9)

検定結果 (菌交代の頻度に関して)
 $\chi^2 = 34.2479, p < 0.0001^{**}$

表 7 交代菌の菌数

疾 患	症例数	菌 数	
		$< 10^4$	$\geq 10^4$
急性単純性膀胱炎	6	4 (66.7)	2 (33.3)
複雑性尿路感染症	84	37 (44.0)	47 (56.0)

検定結果: $p = 0.4055$ NS

10^4 個/ml以上を示す症例が、84例中47例 (56.0%) と多い。

したがって複雑性尿路感染症においては菌交代が重要な意味を持つているものと考え、細菌尿に対する効果は陰性化、減少、菌交代、不変の4段階に判定することとした。

まず菌交代症例についてその菌数分布を検討すると、表8のように 10^3 個/ml を境界として2峰性の分布を示

表 8 交代菌の菌数

菌数	$< 10^2$	$10^2 \leq \sim < 10^3$	$10^3 \leq \sim < 10^4$	$10^4 \leq$	合計
症例数	2	23	12	47	84
頻度 (%)	2.4	27.4	14.3	56.0	

している。そこで単純性尿路感染症の場合と同様に、菌数 10^3 個/ml 未満と 10^3 個/ml 以上に分け、それぞれにおける膿尿効果を細菌陰性化例のそれと比較してみると、図4のように菌数 10^3 個/ml 未満での菌交代例における膿尿の正常化、改善、不変の分布は、細菌陰性化例のそれと全く差を示していないが、菌数 10^3 個/ml 以上での菌交代例では明らかに異なる分布を示している。このことから菌数 10^3 個/ml 未満での菌交代は陰性化と同じ意味を持つものと考えられ、これを陰性化と判定し、菌数 10^3 個/ml 以上での菌交代のみを菌交代と判定するのが適当と考えられた。

つぎに投薬前と同様の細菌が投薬後にも認められた存続例について、その菌数分布を検討すると表9のよう

図 4 交代菌の菌数と膿尿
(検討対象：菌交代例，84例)

検定結果

$\geq 10^3$	$< 10^3$	0 $t=0.2961$ $p=0.7672$ NS
	0	$t=2.8712$ $p=0.0041^{**}$
$\geq 10^3$	$< 10^3$	$t=4.7074$ $p=0.0001^{**}$
	0	$t=2.8712$ $p=0.0041^{**}$

表 9 存続菌の菌数

菌数	$< 10^2$	$10^2 \leq \sim < 10^3$	$10^3 \leq \sim < 10^4$	$10^4 \leq$	合計
症例数	9	17	33	226	285
頻度 (%)	3.2	6.0	11.6	79.3	

図 5 細菌存続例における菌数と膿尿

検定結果

$\geq 10^3$	$< 10^3$	0 $t=1.5527$ $p=0.1205$ NS
	0	$t=3.1123$ $p=0.0019^{**}$
$\geq 10^3$	$< 10^3$	$t=9.4865$ $p<0.0001^{**}$
	0	$t=3.1123$ $p=0.0019^{**}$

に、菌数 10^4 個/ml 以上の症例が大部分を占め、菌数のすくないものほどその頻度が低くなっている。これを菌交代例と同様に菌数 10^3 個/ml に境界をおき、菌数 10^3 個/ml 未満と 10^3 個/ml 以上に分け、それぞれにおける膿尿効果を細菌陰性化例のそれと比較すると、図5のよ

うに正常化、改善、不変の分布に関して菌数 10^3 個/ml未満の症例では、細菌陰性化例との間に有意差は認めないが、膿尿の正常化および改善が若干悪い傾向を示しており、また菌数 10^3 個/ml未満の症例と 10^3 個/ml以上の症例とを比較すると、後者の膿尿正常化および改善傾向は明らかに悪く、同じ細菌存続例でも菌数 10^3 個/mlを境界として、その上下における病的意義が異なることを示している。

そこで投薬後に同種菌が存続した場合、その菌数が 10^3 個/ml未満ならば減少と判定し、菌数 10^3 個/ml以上の場合のみを不変と判定することが適当と考えた。これらの複雑性尿路感染症における細菌尿の判定方法を、一括して表10に示した。なお混合感染例においては、その菌数を個別に測定する施設がすくない実状を考慮して、総菌数により判定を行うこととしたが、判定法の詳細は表11に示した。

表10 複雑性尿路感染症における細菌尿の判定

交代菌の菌数 残存原因菌の菌数	0	$<10^3$ /ml	$\geq 10^3$ /ml
0	陰性化		菌交代
$<10^3$ /ml	減少		菌交代
$\geq 10^3$ /ml		不変	

表11 混合感染例における細菌尿の判定

投薬前→投薬後	分類	判定
A/B >→ (−)	陰性化型	陰性化
A/B >→ C	菌交代型	$<10^3$: 陰性化 $\geq 10^3$: 菌交代
A/B >→ A	存続型	$<10^3$: 減少 $\geq 10^3$: 不変
A/B >→ <A/C	重感染型	$<10^3$: 減少 $\geq 10^3$: 不変

6. 総合臨床効果の判定

自覚症状の項で述べたように、複雑性尿路感染症においては自覚症状の発現頻度が低く、しかも基礎疾患に由来する症状を完全に除外することが困難なことから、総合臨床効果の判定に自覚症状は指標としてとりあわず、膿尿に対する効果と細菌尿に対する効果の組み合わせから総合臨床効果を判定することとした。

この場合膿尿効果と細菌尿効果との関係は、表12のように膿尿正常化率、改善率ともに細菌陰性化例において最も高く、減少、菌交代と次第に低くなり、細菌不変例

表12 膿尿と細菌尿の相関

細菌尿 \ 膿尿	正常化	改善	不変	合計
陰性化	85 (38.6)	52 (23.6)	83 (37.7)	220
減少	7 (26.9)	5 (19.2)	14 (53.8)	26
菌交代	7 (11.9)	10 (16.9)	42 (71.2)	59
不変	18 (6.9)	37 (14.2)	204 (78.8)	259

検定結果： $r_K = 0.3614$, $z = 12.8355^{**}$

において最も低くなっており、膿尿不変率は全くこの逆の関係となつている。したがって全体としてみた場合、膿尿効果と細菌尿効果の間には有意の相関関係が認められている。

しかし細菌陰性化例でも膿尿不変例が37.7%認められる一方、細菌不変例でも膿尿正常化・改善例が21.2%認められるなど、この両者が完全に一致するものではないこともまた事実であり、この両指標の推移から総合臨床効果を判定することには意味があると考えられた。

この場合、化学療法剤の効果は尿中細菌に直接作用するものであることを考慮して、細菌尿に重点を置いて判定を行うこととし、表13に示すような判定法とした。す

表13 複雑性尿路感染症における総合臨床効果の判定

細菌尿 \ 膿尿	正常化	改善	不変
陰性化	著効		
減少		有効	
菌交代			
不変			無効

なわち、細菌尿が陰性化し、かつ膿尿が正常化したものを著効と判定し、その他の細菌陰性化例と減少例はすべて有効と判定することとした。また細菌尿不変例は膿尿のいかんにかかわらずすべて無効とし、菌交代例については、膿尿が正常化または改善した症例は有効、不変例は菌交代症として感染が存続していると考え無効と判定することにした。

7. 細菌学的効果の判定

複雑性尿路感染症においても、細菌尿に対する効果とは別に細菌学的効果を判定することとしたが、その判定は単純性尿路感染症の場合と全く同様に行うこととした。

すなわち、混合感染例を含めて菌株毎に細菌学的効果を判定することとしたが、この場合、投薬前に認められた菌種が投薬後認められなくなった場合、菌交代があつても消失と判定し、投薬前に認められた菌種が投薬後にも認められる場合、その菌数に関係なく存続と判定することとした。

またこれとは別に投薬前には認められなかつた菌種が、投薬後あらたに出現した場合、菌数に関係なくこれを投薬後出現細菌として集計することにした。

8. 疾患病態の分類

複雑性尿路感染症において、薬効に影響を与える可能性のある病態因子として、感染形態、カテーテル留置の有無、感染部位、基礎疾患の種類をとりあげ検討した。

まず感染形態については、単独感染と混合感染とに分けそれぞれの総合臨床効果を比較すると、表14のように混合感染例における効果が著明に低くなつてゐる。またカテーテル留置と総合臨床効果との関係は、表15のよう

表14 混合感染と総合臨床効果

感染形態	症例数	著効(%)	有効	無効	著効＋有効(%)
単独感染	436	79 (18.1)	148	209	227 (52.1)
混合感染	128	6 (4.7)	30	92	36 (28.1)

検定結果：t = 5.0769, p < 0.0001**

表15 カテーテル留置と総合臨床効果

カテーテル留置	症例数	著効(%)	有効	無効	著効＋有効(%)
なし	350	68 (19.4)	132	150	200 (57.1)
あり	214	17 (7.9)	46	151	63 (29.4)

検定結果：t = 6.3878, p < 0.0001**

にカテーテル留置症例における効果が有意に低くなつてゐる。さらに感染部位を腎、膀胱および、前立腺疾患の手術後の尿路感染症では感染部位が前立腺床にあると考えて3群に分類し、それぞれの総合臨床効果を比較してみると、図6のように感染部位の腎と膀胱の間には有意差を認めないが、感染部位が前立腺床の症例では腎および膀胱に比し有意に低くなつてゐる。

このように複雑性尿路感染症においては、各種の病態因子により薬効が大きく影響されるが、これらの因子のすべてを組合わせて分類するとあまりにも細分されることから、各種因子の相互関係をも検討して整理し、必要最小限の分類にとどめるよう心がけた。

図6 感染部位別総合臨床効果

検定結果

	腎	
	t=0.0785	p=0.9374 NS
膀胱	t=3.2988	t=3.0348
	p=0.0010 **	p=0.0024 **

表16 単独感染例におけるカテーテル留置と総合臨床効果

カテーテル	症例数	著効(%)	有効	無効	著効＋有効(%)
なし	286	65 (22.7)	111	110	176 (61.5)
あり	150	14 (9.3)	37	99	51 (34.0)

検定結果：t = 5.5122, p < 0.0001**

まず感染形態の影響が著明であることから、単独感染例と混合感染例とに大別することとし、最初に単独感染例の分類法について検討した。単独感染例におけるカテーテル留置の影響をみると、表16のようにやはりカテーテル留置症例の効果が著明に低いことから、単独感染例の中でもカテーテル留置症例を別個に取扱う必要があると考えられた。しかし単独感染例におけるカテーテル留置症例の臨床効果が低いため、さらに感染部位または基礎疾患の種類によつて層別検討を行つても有意差が認められない。したがつて単独感染のカテーテル留置症例をこれ以上細分する必要はないと考えられた。

つぎに単独感染例のカテーテル非留置症例286例について、感染部位別の総合臨床効果を検討すると図7のように、腎と膀胱の間には有意差を認めないが、前立腺床感染例における効果が腎および膀胱に比し有意に低くなつてゐる。また同様に基礎疾患の種類との関係では、図8のようにやはり全体として著効、有効、無効の分布に関して有意差が認められ、上部尿路通過障害群の効果が高く、前立腺手術後群の効果が低くなつてゐる。しかし感

図7 単独感染例における感染部位と総合臨床効果
(カテーテル非留置症例：286例)

図8 単独感染例における基礎疾患と総合臨床効果
(検討対象：カテーテル非留置例，286例)

検定結果：X²=40.2818 (φ=8) p<0.0001 **

感染部位と基礎疾患の種類との関係をみると、基礎疾患が上部尿路通過障害の症例では大部分が感染部位が腎となっており、同様に下部尿路通過障害の大部分は感染部位が膀胱であり、また前立腺手術後の症例はすべて感染部位が前立腺床であつた。したがって感染部位と基礎疾患とを別々に分類する必要はないと考え、感染部位による分類で代表させることにした。その結果、単独感染例はまずカテーテル留置症例と非留置症例とに分け、後者をさらに感染部位により腎、膀胱、前立腺床に分類することとしたので、全部で4群に分類されることになった。

つぎに混合感染例についてもまずカテーテル留置の影響を検討したが、表17のようにカテーテル留置症例の効

表17 混合感染例におけるカテーテル留置と総合臨床効果

カテーテル	症例数	著効 (%)	有効	無効	著効十有効 (%)
なし	64	3 (4.7)	21	40	24 (37.5)
あり	64	3 (4.7)	9	52	12 (18.8)

検定結果：t = 2.2228, p = 0.0262*

果が著明に低かつた。しかし、カテーテル留置症例、非留置症例ともに感染部位および基礎疾患による臨床効果の相違が著明でないことから、これ以上細分する必要はないと考えられた。

この結果複雑性尿路感染症において、薬効に影響を与える病態因子は、表18のように全体で6群に分類することとした。この場合各疾患病態群別の総合臨床効果は、図9のように各群毎にかなり著明な差を示している。

表18 疾患病態群別

1. 単独感染群
- Ⅰ. カテーテル留置症例
- Ⅱ. 前立腺術後症例
- Ⅲ. 上部尿路感染症
- Ⅳ. 下部尿路感染症
2. 混合感染群
- Ⅴ. カテーテル留置症例
- Ⅵ. カテーテル非留置症例

図9 疾患病態群別総合臨床効果

検定結果：X²=95.9902 (φ=10) p<0.0001 **

9. 副作用の検討

副作用についても単純性尿路感染症の場合と同様に、検討可能なすべての症例について発現症状および臨床検査成績を検討することとした。

この場合、発現症状の分類および集計方法、臨床検査値の集計方法ともに単純性尿路感染症の場合と同様であるので省略する。

考 按

複雑性尿路感染症の病像はきわめて多彩であり、薬効に影響する因子が多数存在するため、その薬効を薬剤間または施設間で相互に比較する場合などには、単なる薬効評価基準を設定しただけでは十分とは言えない。

そこで今回、われわれは多数の症例の検討から、複雑性尿路感染症の薬効に影響する病態因子を分析し、その

分類法をも含めて、複雑性尿路感染症における薬効評価基準を設定した。しかしなお完全なものとは言えず、今後改善すべき問題点も多多あると思われるので、これらの諸点を中心に考按をすすめることにしたい。

1. 投薬期間について

複雑性尿路感染症においても単純性尿路感染症と同様に、臨床効果の判定は治癒判定ではなく、薬効判定に主眼を置いて判定した。これはとくに複雑性尿路感染症においては、基礎疾患に対する治療を行わないかぎり感染を根絶することは困難であり、化学療法のみにより治癒を期待することに無理があると考えたためである。

したがって投薬期間も、薬効を評価するに適当な期間として、膿尿および細菌尿の経日的推移から5日間と定めた。

この投薬期間は一見短いようにも思われるが、これ以上の期間投薬を継続しても臨床効果の改善はそれ程期待出来ず、逆に菌交代の頻度が高くなり、この場合交代菌は投与中の薬剤に耐性を示すことが多く、同一薬剤を長期間継続投与することは意味がない。また複雑性尿路感染症に対する化学療法剤の効果は一般に低く、したがって無効例が多いが、この無効例に対して長期間同一薬剤を投与することにも問題があり、これらの諸点を考慮するとき、5日間の投薬期間は適切な投薬期間と考えることが出来よう。

しかしこの期間はあくまでも薬効評価のための投薬期間であるため、無効例において薬剤を変更してさらに治療を継続する必要のあることは勿論であるが、有効例においてもひきつづき再発予防のための化学療法が必要であり、また基礎疾患に対する治療もまた重要であることを忘れてはならない。

2. 患者条件について

患者条件については単純性尿路感染症の場合とは異なり、性別は問わないこととし、また年齢にもとくに上限を定めなかつた。これは複雑性尿路感染症における性別、年齢の分布が、大部分基礎疾患の性別、年齢分布に左右され、基礎疾患の種類が複雑性尿路感染症の薬効に影響を与える第1次因子であり、年齢または性別は、基礎疾患を介して薬効に影響を与える2次的因子であると考えたためである。

しかし高齢者などでは基礎疾患とは別に、全身状態や薬物の吸収、排泄などを介して薬効が影響されることも十分予想され、また悪性腫瘍患者や免疫抑制状態の患者、さらには腎機能障害患者などでも何らかの形で薬効

が影響されると思われるので、これらの症例については今後除外または層別の必要性について検討の必要があるものと思われる。

3. 自覚症状について

自覚症状については、複雑性尿路感染症における発現頻度が低いこと、基礎疾患に由来する症状との鑑別が困難なことなどの理由から、総合臨床効果判定の指標としては、とりあげないことにした。たしかに自覚症状を有する症例について、基礎疾患に由来すると思われる症状を出来る限り除外し、感染に由来する症状の消長と膿尿または細菌尿との関係を検討すると、いずれとも良好な相関が認められることから、この両者を指標として総合臨床効果を判定すれば、自覚症状を指標とする必要はないものと考えられる。

しかし急性複雑性尿路感染症や、慢性複雑性尿路感染症の急性増悪例などでは自覚症状の発現頻度も高く、また感染存在の指標として自覚症状の持つ意味も大きいと考えられることから、これらの疾患を同列に扱い、今回の薬効評価基準により一律に効果を判定しても支障がないかについては若干の疑問があり、今後別個の評価基準を必要とするか否かについて検討の必要があると思われる。

4. 膿尿の判定について

膿尿については、投薬前の膿尿の程度が(±)の症例を対象として含めることとし、これに対する判定法をあらたに設定した以外は、単純性尿路感染症の場合と同じ方法により判定を行うこととした。

この場合膿尿(±)の症例における膿尿の改善率は、膿尿(+)以上の症例におけるそれとの間に有意差を認めず、また総合臨床効果においても同様に差を認めないことから、膿尿(±)の症例を対象に加えたことに問題はなかつたと考えられる。

一方膿尿(+)～(Ⅲ)の間では、正常化、改善、不変の3段階の分布に関しては各群間に有意差を認めなかつたが、これを正常化率または正常化+改善率に関して比較すると、膿尿(Ⅲ)の症例における正常化率および正常化+改善率が、膿尿(+)の症例に比し有意に低くなっていることから、これが総合臨床効果の著効率に反映する可能性がある。したがって薬剤間の比較などで膿尿の改善率や総合臨床効果の著効率に有意差が認められた場合、これが薬効自体の差であることを証明するには、投薬前の膿尿の程度の分布に関して有意差がないことを確認する必要がある。

5. 細菌尿の判定について

細菌尿は陰性化、減少、不変のほか、菌交代を加えて4段階に判定した点が単純性尿路感染症の場合と異った点である。これは複雑性尿路感染症においては菌交代の頻度が高く、しかも交代菌の菌数の多い症例が大部分を占めていることから、菌交代に特別な意味があると考えたためである。

この場合膿尿の改善率の点から菌数 10^3 個/ml未満での菌交代は陰性化と判定することとし、菌数 10^3 個/ml以上での菌交代のみを菌交代と判定することとした。しかし患者条件として有意と考えている菌数が 10^4 個/ml以上であることから、菌数 10^4 個/ml以上の菌交代を菌交代と判定する考え方もあり得よう。しかし 10^4 個/ml以上を菌交代と判定すると、 10^4 個/ml未満の菌交代例が陰性化と判定されることになり、この場合菌数 10^3 個/ml以上 10^4 個/ml未満の菌交代例6例の膿尿をみると正常化例は1例(16.7%)のみであり、陰性化例の39.0%、菌数 10^3 個/ml未満での菌交代例の36.0%に比し著明に低いことから、やはり菌数 10^3 個/ml levelでの菌交代例は、菌交代と判定する方がよいと思われる。

つぎに減少の判定については、投薬前に尿中に認められた細菌と同じ菌種の菌数が、投薬後 10^3 個/ml未満になった場合を減少と判定した。この場合患者条件の菌数の下限が 10^4 個/mlであることから、減少の判定をもつときびしく、たとえば 10^2 個/ml未満になった場合を減少と判定することも考えられた。

しかし 10^2 個/ml未満を減少と判定した場合、これに該当する症例はわずかに9例のみであり、これは同種菌存続285例中の3.2%、全症例564例中の1.6%にすぎず、該当症例があまりにもすくなくしては、減少の判定を設ける意味が低下すると考えられた。

また菌数 10^3 個/ml levelでの同種菌存続例17例における膿尿の正常化率は29.4%、正常化+改善率は41.2%であり、これは菌数 10^3 個/ml未満の症例の、それぞれ22.2%、55.6%と差がなく、さらに細菌尿不変例における膿尿改善率との差は、減少の判定を 10^3 個/ml未満とした方がより明確になることなどからも、今回の判定法でよいものと考えている。

混合感染例ではその菌数を個別に測定している施設がすくないため、細菌尿の判定は総菌数により行うこととした。したがって、投薬後の尿中に2種以上の細菌が認められる場合にも、総菌数によつて判定を行うことになる。この場合投薬前に認められた細菌が投薬後も残存

し、これに新たな細菌が加つた、いわゆる重感染型の場合には、残存原因菌の菌数と重感染菌の菌数とが個別に測定されていないため、存続型か菌交代型かのいずれかに判定した後、総菌数により最終判定を行うことが必要となる。今回の判定では、重感染型を菌交代型と判定すると、実際の菌交代症例より効果が高くなるとの矛盾した結果を生じるため存続型と判定することにし、ついでその菌数から減少または不変と判定することにした。しかしこの判定法では原因菌が残存し、かつ交代菌も認められることはあり得ないことになり、この点に矛盾が生じる。

この矛盾を解消するためUTI研究会の基準では、重感染菌を交代菌と判断し、残存原因菌、交代菌ともに総菌数を用いて判定することとしているが、この方法では総菌数が実際の2倍存在したことになり、また残存原因菌と交代菌とが常に同菌数となるなどの矛盾が生じ、この問題を解決するには、個別に菌数を算定する以外に方法はないように思える。

なお投薬後candidaまたはyeast like organismなどに菌交代した場合、通常の細菌による菌交代と全く同様に、その菌数によつて陰性化または菌交代のいずれかに判定することにしたが、これを菌数に関係なく陰性化と判定すべきであるとの見解もあり、この点についても検討の余地が残されている。

6. 総合臨床効果の判定について

総合臨床効果の判定に際して、自覚症状は指標としてとりあげないことにしたが、その理由についてはすでに述べたとうりである。したがって総合臨床効果は、膿尿と細菌尿の推移から判定されることになったが、実際にこの両指標の組合わせから判定されているのは菌交代の項目のみである。すなわち菌交代例では、膿尿に改善が認められない場合、菌交代症が成立し、尿路の感染は存続しているものと考え、これを無効としている。

しかし減少の項目では膿尿の改善程度に関係なくすべて有効、また細菌尿不変例では膿尿に関係なくすべて無効と判定しており、かなり細菌尿に重点を置いた判定法となつている。これは化学療法剤が直接尿中細菌に作用するものであることを考慮したためと、今回の判定が薬効判定であることによるが、再発を含めた治癒判定に際しては、膿尿に対する効果もより重視する必要がある。

7. 細菌学的効果の判定について

複雑性尿路感染症においても、細菌尿に対する効果と

は別に細菌学的効果の判定を行い、これを菌種別に集計することにした。

細菌尿効果は症例毎に判定するのに対し、細菌学的効果は菌株毎に判定するため、混合感染例においてもMICとの関係が容易に検討可能であり、混合感染例が多く、また原因菌の種類が多種にわたることの多い複雑性尿路感染症では、この細菌学的効果は細菌尿効果とは異った情報を提供すると考えられる。

とくに細菌学的効果では、同種菌が存続した場合には菌数がすくなくとも存続と判定し、また菌交代例では菌数が多くともすべて消失と判定していることから、尿中細菌に対する化学療法剤のより直接的な効果を判定していると考えられ、MICとの関係がより密接になるばかりでなく、特定の菌種にのみ抗菌力を有する狭域スペクトラムの化学療法剤の効果を判定する際にも有用な指標となり得よう。

また投薬後出現細菌は、交代菌だけでなく重感染菌も集計することになり、細菌尿効果の判定に際して重感染型を存続型と判定した矛盾を補うとともに、出現細菌の菌数に関係なくすべてを集計しているため、細菌尿効果では陰性化と判定された菌数 10^3 個/ml未満での菌交代例も集計されることになる。

これらの交代菌、重感染菌は投与中の薬剤の抗菌スペクトラムの欠けた部分に一致した菌種が多く出現することから、投薬後出現細菌の頻度とともに、その菌種の分布を検討することにより、化学療法剤の臨床的抗菌スペクトラムを明確にすることも可能と考えられる。

8. 疾患病態の分類について

複雑性尿路感染症において薬効に影響を与える多様な病態を整理した結果、6群の病態分類が必要かつ十分と考えられた。

この病態分類により層別検討を行うことにより、薬剤間または施設間の薬効比較も可能になったと考えられるが、小数例の検討では各群の症例数がさらにすくなくなり、層別検討が困難な場合も予想される。このような場合には群構成率を併記した上で全体の有効率を記載するだけでも、真の薬効を評価する上で参考になると考えられ、また群構成率の分布修正を行つた上で全体の有効率を比較する方法も有用な手段と考えられる。

病態の分類に際しては1症例1病態を原則としたため、同一症例で複数の病態を有している場合には、まず感染形態により単独感染群と混合感染群とに分類した上で、各群の中で上位より優先させることにしている。こ

れは薬効の低い病態を優先させるべく順位づけをしたものであるが、薬剤の種類によつてはこの順位どうりの薬効を示さない場合もあり、この点に若干の問題があるかも知れない。

また前立腺術後群については、前立腺疾患に対する手術を行い、下部尿路通過障害などの基礎疾患は除去されたものの、あらたに前立腺床に痂皮、膿苔の形成など、特殊な術後状態が発生したものと考え、これを基礎疾患と理解して1群を構成したものである。

したがつてこのような術後状態は一定期間後に消失すると考えられることから、この群に分類される前立腺術後症例は、術後一定期間以内の症例に限られるべきである。そこで術後期間と薬効との関係について検討したが、現実集積された症例の大多数が術後1カ月以内の症例であつたため、両者の関係を明らかにすることは出来なかつた。今後さらに症例を集積した上で、術後期間のみならず、手術術式との関係、原疾患の種類との関係についても検討する必要がある。

結 語

複雑性尿路感染症における化学療法剤の薬効評価法について述べるとともに、基準設定の根拠となつた基礎資料を提示した。

臨床症例における化学療法剤の評価の主体は、疾患の治療を目標とした治療判定ではなく、薬剤による生体反応の動的な観察、すなわち薬効判定によるべきである。

その成績はより普遍的であるべきで、そのためには統一した基準の設定が要求される。さらにこれら判定の基礎となる観察・検査方法の統一が重要であることはいうまでもない。

1. 対象疾患としては尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症をとりあげ、患者条件としては性別は問わず、年齢は16歳以上とし、上限はとくに定めなかつた。また投薬前の膿尿が5個/hpf以上でかつ菌数が 10^4 個/ml以上の症例に限つた。

2. 臨床効果の判定は5日間の投薬の後に行うこととした。

3. 自覚症状は発現頻度が低く、また基礎疾患に由来する症状を除外することが困難なことから、総合臨床効果判定の指標としてはとりあげないことにした。

4. 膿尿については、投薬前の膿尿が(+)以上の場合は単純性の場合と同じ判定法とし、(±)の症例では投薬後1個/hpf以下になつた場合を正常化、これ以外の場合を不変と判定した。

5. 細菌尿は陰性化, 減少, 不変のほかに菌交代の判定も行い, 4段階に判定した.

6. 総合臨床効果は膿尿と細菌尿の推移から, 著効, 有効, 無効の3段階に判定した.

7. 薬効に影響を与える病態因子を6群に分類した. この病態分類により層別検討を行うことにより, 薬剤間または施設間の薬効比較も可能になったと考えられる.

(本稿の要旨は第25回日本化学療法学会総会において報告した.)

稿を終るに際し, 各種比較試験に御協力を賜った各協力機関の先生方, 終始御指導を賜った UTI 研究会々長大越正秋教授, ならびに UTI 研究会会員の諸先生に感謝します.

文 献

- 1) 河田幸道, 西浦常雄: 尿路感染症における化学

療法剤の薬効評価法について, 第1報. 単純性尿路感染症における薬効評価基準. 日泌尿会誌, **70**, 317—326, 1979.

- 2) 河田幸道, ほか: 複雑性尿路感染症に対する Pipemidic acid と Ampicillin の二重盲検法による効果の比較. Chemotherapy, **23**, 3049—3065, 1975.
- 3) 河田幸道, ほか: 慢性複雑性尿路感染症に対する Piperacillin と Carbenicillin の二重盲検法による効果の比較. 泌尿紀要, **23**, 713—742, 1977.
- 4) 西浦常雄, ほか: 複雑性尿路感染症に対する Amikacin と Gentamicin の二重盲検法による効果の比較. 日泌尿会誌, **69**, 381—398, 1978.
- 5) 河田幸道, ほか: 複雑性尿路感染症に対する Pipemidic acid と Carindacillin の二重盲検法による効果の比較. Chemotherapy, **26**, 285—310, 1978.

(1978年9月29日受付)