急性単純性膀胱炎治療およびその後の再発に関する研究

—Nalidixic acid による検討—

東海大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大越正秋教授)	大 越 正 秋
	河 村 信 夫
岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 西浦常雄教授)	西 浦 常 雄
	坂 義 人
神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 石神襄次教授)	石 神 襄 次
	彦 坂 幸 治
九州大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 百瀬俊郎教授)	百 瀬 俊 郎
佐賀医科大学外科学(泌尿器科)教室 (主任: 熊沢浄一教授)	熊 沢 浄 一

EVALUATION OF RECURRENCE AFTER TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS

Masaaki Ohkoshi and Nobuo Kawamura

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

(Director: Prof. M. Ohkoshi)

Tsuneo Nishiura and Yoshihito Ban

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

(Director: Prof. T. Nishiura)

Joji Ishigami and Koji Hikosaka

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

(Director: Prof. J. Ishigami)

Shunro Momose

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

(Director: Prof. S. Momose)

Joichi Kumazawa

Department of Surgery (Urology), Saga Medical School

(Director: Prof. J. Kumazawa)

Nalidixic acid (NA) was administered to female patients with acute simple cystitis at a dose of 2 g daily for 3 days to determine its efficacy. Recurrence rate and factors causing recurrence were also discussed based on the results of a follow-up survey.

Upon completion of a 3-day treatment with NA at a dose of 2 g daily, efficacy of the drug was assessed according to the Criteria for Drug Evaluation by UTI Study Group. 430 out of 808 patients collected from 103 institutions were subjected to the evaluation. The remaining cases were excluded because of various reasons. 258 (60%) out of the 430 cases showed "Excellent" response to NA and "Good" in 110 patients (25.6%). The overall efficacy rate was 85.6%.

Then the follow-up treatment for 7 days was done in 368 patients of "Excellent" or "Good" and re-examined. Inter-group comparison was made, where Group A received NA 1 g for 7 days and a low dose of

antiinflammatory agent was given to Group B for a week following the initial treatment. No treatment was done in Group C following the initial treatment. The recurrence was less frequent in Group A, while higher incidence of recurrence was observed in Groups B and C. It was found that the recurrence rate in those patients showing “Good” response to the initial 3-day treatment with NA was higher than that of the “Excellent” Group. It is to note that relatively high incidence of recurrence was observed in those patients with persisting bacteria in urine, even if its bacterial count was less than 10^4 /ml.

要旨：女子の急性単純性膀胱炎にナリジクス酸（NA）2g を3日分投与し、現時点におけるこの薬剤の効力を検討し、かつ追跡調査により、再発率と再発に至る条件について考察を加えた。NA 2g を3日分投与し終った時点で、大越らのUTI 薬効評価基準にもとづいて効果の判定を行った。103施設から集められた808例から、種々の理由による除外、脱落を経て残った430例の急性単純性膀胱炎で、そのうちNA が著効と判定された例は258例（60.0%）あり、有効は110例で総合有効率は85.6%であった。3日分のNA 投与後、経過観察期間を7日間おいて再検査したが、その7日間にNA 1g を継続投与した群、少量の抗炎症剤のみを投与した群、何も投与しなかつた群の比較では、NA 1g 投与継続群に再発が少なく、その他の群に再発が多かつた。また3日目の時点で著効と判定された群より、有効と判定された群の方が再発が多かつた。中でも尿中細菌が 10^4 コ/ml 以下の数であっても残存している症例に、再発の多い傾向がみとめられた。

緒 言

ナリジクス酸（以下 NA と略記）を女子の急性単純性膀胱炎の患者に投与し、現時点における有効率と、一

旦治癒した後の再発率、再発例の病態について検討を試みた。

本研究は、地域による片寄りをなくすため全国的に研

表 1 研究参加機関（順不同）

東海大学 平塚市民病院 虎の門病院 東京大学 三井記念病院 武蔵野赤十字病院 埼玉中央病院 慈恵医科大学 北里大学 新潟大学 新潟県立ガンセンター 県立新発田病院 県立吉田病院 三条総合病院 長岡中央総合病院 小千谷総合病院 県立加茂病院 新潟労災病院 新潟市民病院 水戸協同病院 市立酒田病院 平鹿総合病院 岐阜大学 トヨタ病院 大垣市民病院 岐阜市民病院 高山赤十字病院	三重大学 名古屋第一赤十字病院 名古屋保健衛生大学 神戸大学 社保神戸中央病院 神鋼病院 赤穂市民病院 新日鉄広畑病院 神戸掖済会病院 県立尼崎病院 県立加古川病院 市立西脇病院 明石市民病院 神戸労災病院 姫路赤十字病院 大阪医科大学 北摂病院 済生会中津病院 大津赤十字病院 奈良医科大学 県立奈良病院 大和高田市立病院 済生会中和病院 国立奈良病院 大阪回生病院 大阪市立城北病院 京都府立医科大学	健保松下病院 京都第一赤十字病院 健保鞍馬口病院 （京都大学） 大津市民病院 （金沢大学） 藤田病院 岡山大学 岡山市市民病院 岡山済生会病院 岡山赤十字病院 川崎医科大学 津山中央病院 川崎病院 玉野市民病院 （広島大学） 松山赤十字病院 国立呉病院 尾道総合病院 徳島大学 徳島県立中央病院 阿南医師会中央病院 赤沢医院 浜田皮膚泌尿器科 九州大学 福岡大学 宮崎医科大学	市立小倉病院 九州厚生年金病院 国立福岡中央病院 八幡製鉄所病院 国立別府病院 県立宮崎病院 三信会原病院 広島赤十字病院 王丸クリニック 日高クリニック 安藤クリニック 清原医院 久留米大学 国立小倉病院 大牟田市立病院 社保久留米第一病院 国立久留米病院 （鹿児島大学） 鹿児島市立病院 国立鹿児島病院 国立指宿温泉中央病院 片平皮膚泌尿器科 富山皮膚泌尿器科 とまり医院 川内皮膚泌尿器科 福岡医院
---	--	--	---

究参加機関をつのり、表1に示す103機関が協力して行つたものである。但し、成績の解析は東海大学が主となつて、表記の4大学がこれに協力しておこなわれた。

対象患者と方法

UTI 研究会の作成した薬効判定基準を基として、対象患者を選び、薬効の判定を行つた。すなわち急性単純性膀胱炎の患者の中で、16～70歳の女性で初診時尿中白血球数1視野10コ以上、尿中細菌数 10^4 コ/ml以上であり、自覚症状として排尿痛を有し、且つ発症よりの経過が14日以内の者を対象にした。

NAの投与量は、1日量2,000mgを4回に分服することとし、原則として他剤の併用を行わないことにした。

投与日数は3日間とし、服用終了後に諸検査を施行し、UTI薬効判定基準に従つて、著効、有効、無効の3段階に判定した。

ここで、3日間投与による有効率を算出し無効の症例は除外して、必要あれば他剤による治療に変更し、著効及び有効の例については、さらに7日後、即ち治療開始日から10日目に尿検査等を行い、再発の有無を検討することにした。NA投与の3日間以後、即ち4日目から再び検査を行う10日目迄の間は、

① 無投薬群

② メピリゾール1日100mg又は、これに準ずる他の抗炎症剤の少量を投与する群

③ NA 1,000mgを1日1回のみ投与する群の3群にわけ、参加各機関の自由意志で、どれかの方法を選ばせた。同一機関内で異なつた2群の、または3群の投与方法を行つたところもあるが、症状の軽重により、どの群の投与方法をとるかを決めることのないように配慮した。

再発の判定については、大越正秋、河村信夫、熊沢浄一、坂 義人、彦坂幸治の5名より成る小委員会で検討した。その結果、NAをはじめ、3日分投与した時点で著効と判定された例のみを対象にして再発の有無を判定することとし、再感染、再燃の区別なく、共に再発の語で便宜的に扱うこととした。再発という判定は、薬効が著効を示したが、10日後の検査時にUTI薬効評価基準¹⁾²⁾で対象とする膀胱炎の条件を満たす感染の起こつたものとする事とした(表2)。

このような基準の下で、各機関から集められた808例の症例を検討し、投与規定、検査規定、対象条件等の違反、その他表3の如き理由による除外、脱落の202例を除いた606例のうち、判定日のズレのある176例をさらに除いた。

表2 再発判定基準

分 類	基 準
再発あり	排尿痛：あり 膿尿： ≥ 10 コ/hpf 菌数： $\geq 10^4$ コ/ml の3条件を満たすもの
再発なし	排尿痛：なし 膿尿：0～4コ/hpf 菌数：0 の3条件を満たすもの
再 発 疑	再発「あり」又は「なし」 の条件の中間にあるもの

表3 除外・脱落例の内訳

内 訳	例 数
排尿痛なし	24
膿尿 < 10 コ/hpf	28
尿中細菌 $< 10^4$ /ml	82
年齢 70歳以上	7
腎盂腎炎(有熟)	1
男 性	1
薬剤服用規定違反	4
脱落 終了時の検査欠落、 初診時以後来院なし	55
合 計	202

残りの430例の中で、3日分のNA投与の効果が「著効」と判定されたものは、258例あり、これについて再発の有無を判定することにしたが、うち91例の除外、脱落例があり、実際の検討対象となつたのは167例である(表4)。

投与規定違反として処理される176例のうちわけは様々で、NA2g 4日以上投与のものが多く、それらの内3日分投与後の判定が可能のものは、別枠でNA 3日間投与後の効果の判定にくみ入れた。またこの群のなかにはNA 2gを7日間投与したものが101例あり、そこで著効という成績を得たもの74例、さらにその後7日間NA 1gを投与した例は26、無投与又は少量消炎剤投与例は28あるので、これらは別にまとめて、7日目判定14日目再発判定群として比較した。但しこれらの症例は投与3日目の判定が行われていないものもあるため、その時点での効果がわからず、再発の結果も、3日分投与群と単純に比較できるデータではない。またNA 2g 7日間投与の症例は、完全治癒後の再発の検討を企画した一部の地区の症例が含まれているが、その他の症例なかにはこの方法を選んだ理由に、疾患の重症度、再発度など

表 4 再発判定の為の解析対象

表 5 方法

が加味されている場合もあると思われるので、比較して論ずるには多少の危険性が考えられる。

これらの投与方法の相異と、その各症例数を表5にまとめた。

本研究の際の検出方法は次の通りである。原則として菌種、菌数の判定は各機関の検出の結果に従ったが、それらの検出が不能な機関のものは、尿にウリカルトをひたして、そのまま送付してもらい、東京総合臨床検査センターに依頼して、菌種、菌数を判定してもらった。従って各機関では臨床的に意義のある菌のみをひろって、その菌種、菌数を判定しており、検査センターでは出た菌すべてについて菌種菌数を判定しているという傾向が

ある。そのためか、39例の複数菌感染例の内、10例は検査センターで、13例は各機関で複数菌感染と判定されたものであり、残りの16例は各機関でも検査センターでも複数菌感染と判定された。即ち自分の病院で判定せず、検査センターに判定を依頼した症例については複数菌感染と判定されている率が高く、その為かなりのバイアスが結果にも入って来ているという事実がある。

結 果

1) 背景因子について

606例の解析を表6に示す。年齢分布はやや高齢者に傾いているが、UTI研究会の行った基礎的検討²⁾では、薬効評価の点で16～70歳の間は同一条件と考えてよいと

表 6—1 患者背景 (1) 年令分布

NA 2g 3日間治療群 (%)							
年令	16~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	計
NA 群	2 (2.2)	21 (23.3)	19 (21.1)	17 (18.9)	18 (20.0)	13 (14.5)	90
再発観察群	6 (4.3)	34 (24.5)	43 (30.9)	19 (13.7)	16 (11.5)	21 (15.1)	139
計	8 (3.5)	55 (24.0)	62 (27.1)	36 (15.8)	34 (14.8)	34 (14.8)	229 不明 4
(N. S.)							
NA 2g 7日間治療群							
NA 群	1 (3.8)	8 (30.8)	6 (23.1)	4 (15.4)	5 (19.2)	2 (7.7)	26
再発観察群	0 (0)	7 (25.9)	6 (22.3)	7 (25.9)	5 (18.5)	2 (7.4)	27
計	1 (1.9)	15 (28.3)	12 (22.6)	11 (20.8)	10 (18.9)	4 (7.5)	53 不明 1
(N. S.)							
NA 2g (3日間+7日間) 治療群							
NA 群	3 (2.6)	29 (25.0)	25 (21.6)	21 (18.1)	23 (19.8)	15 (12.9)	116
再発観察群	6 (3.6)	41 (24.7)	49 (29.5)	26 (15.7)	21 (12.7)	23 (13.9)	166
計	9 (3.2)	70 (24.8)	74 (26.2)	47 (16.7)	44 (15.6)	38 (13.5)	282 不明 5
(N. S.)							

表 6—2 患者背景 (2) 膀胱炎の既往 (過去 1 年間)

NA 2g 3日間治療群 (%)				
	膀胱炎の既往		既往回数	
	無	有	1 回	2 回以上
NA 群	58 (64.4)	32 (35.6)	20 (62.5)	12 (37.5)
再発観察群	97 (69.3)	43 (30.7)	31 (72.1)	12 (27.9)
(N. S.) 不明 3 (N. S.)				
NA 2g 7日間治療群				
NA 群	22 (84.6)	4 (15.4)	2 (50.0)	2 (50.0)
再発観察群	17 (63.0)	10 (37.0)	9 (90.0)	1 (10.0)
(N. S.) 不明 1 (N. S.)				
NA 2g (3日間+7日間) 治療群				
NA 群	80 (69.0)	36 (31.0)	22 (61.1)	14 (38.9)
再発観察群	114 (68.3)	53 (31.7)	40 (75.5)	13 (24.5)
計	194 (68.6)	89 (31.4)	62 (69.7)	27 (30.3)
(N. S.) 不明 4 (N. S.)				

χ^2 膀胱炎の既往 無 有
NA 群 58 32
NA 2g 3日間治療群 58 32
NA 2g 7日間治療群 22 4
P<0.10

表 6—3 患者背景 (3) 起炎菌分離状況

NA 2g 3日間治療群 (%)				
	分離例数	混合感染	起炎菌 1 種	起炎菌 1 種の内訳
NA 群	91	6 (6.6)	85 (93.4)	89.4% (E.coli)
再発観察群	142	14 (9.8)	128 (90.1)	82.8% (E.coli)
(N. S.)				
NA 2g 7日間治療群				
NA 群	26	3 (11.5)	23 (88.5)	91.3% (E.coli)
再発観察群	28	2 (7.1)	26 (92.9)	80.8% (E.coli)
(N. S.)				
NA 2g (3日間+7日間) 治療群				
NA 群	117	9 (7.7)	108 (92.3)	89.8% (E.coli)
再発観察群	170	16 (9.4)	154 (90.6)	82.5% (E.coli)
計	287	25 (8.7)	262 (91.3)	85.5% (E.coli)
(N. S.)				

4.7 (S.epi)
4.7 (S.epi) 4.7 (Kleb)
4.3 (Pr.mir.)
4.6 (S.epi)
5.2 (S.epi)
5.0 (S.epi) 3.8 (Kleb)

の結果が出ているので、特に問題にはならぬと思われる。

これら606例の内592症例については、過去1年内の膀胱炎の既往についての統計が得られ、約7：3で1年以内の罹患既往ののないものが多かったが、4回以上の罹患歴のある者も、5例みとめられた。

起炎菌については1種のみが認められた549例について検査データが得られ、約80％は E. coli によるものであつた。

2) NA の薬効評価について

606例のうち、判定日のずれ、検査の欠落のある176例を除いた残りの430例について判定すると、表7の総計の欄に示された如く著効258例60.0％、有効110例25.6

表 7 UTI 基準による評価 (430例)

表 8 主治医判定

例数	著 効		有 効		やや有効		無 効		不 明	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
740	397	53.6	182	24.6	50	6.8	84	11.4	27	3.6
	629 (85.0%)									
	579 (78.2%)									

％、無効62例14.4％であつた。各菌種別に見ると、起炎菌一種の場合には、E. coli による症例が311例でその内著効率は約70％であり、著効と有効を加えた有効率は

93.2％である。K. pneumoniae P. mirabilis には著効率は50％を割るが、有効率は80％以上である。しかし S. epidermidis については有効率は半分以下であつた。

2 種以上の細菌の混合感染例に使用した症例は37あり、43.6％の著効、30.8％の有効、有効率74.4％であつ

表 9 副作用発現例数 (発現率)

副作用検討	あり	な し
792例	20 (2.5%)	772 (97.5%)

表10 副作用のための投与中止例

年 齢	症状 (程度)	発現日
37歳	心窩部痛	3 日目
45歳	* 悪心・嘔吐 (十)	8 日目
49歳	* 全身紅斑及痒痒感 (十)	1 日目
52歳	嘔気 (卅)	2 日目
年 齢	症状 (程度)	発現日
31歳	* 胃部疼痛	2 日目
16歳	* めまい (十)	3 日目
44歳	頭頭痛・心悸亢進、手足しびれ感 (十)	1 日目

* 薬剤との関係不明

表11 副作用の種類・発生件数

種 類	発 生 数	
	件 数	発 生 率 (%)
嘔 気・悪 心	3	0.4
食 欲 不 振	1	0.1
胃 部 不 快 感	6	0.7
腹 痛	3	0.4
ふらふら感、めまい感	3	0.4
頭 痛	2	0.3
皮 膚 発 赤・痒 痒	1	0.1
発 疹	1	0.1
心 悸 亢 進	1	0.1
手 足 し び れ	1	0.1
計	22	

た。

7日間連続してNAを投与した群53例では著効47, 有効5, 無効1で, 有効率98.1%となった(中部ブロック症例)。これは3日目判定の有効率81.1%や, 4日目判定の有効率85.0%より有意に高い。

表8に主治医による判定を記した。713例に判定が行われており, 著効, 有効を合わせた有効率は78.2%であった。この判定は主治医の主観によるもので, 評価基準は統一されていない。

4) 副作用

808例中, 自覚的副作用の発現の有無を記載したものは792例であり, 内20例(2.5%)に副作用が出現してい

る(表9)。

副作用の内容と発現日を表10に示した, その内4例は主治医のコメントによれば, 薬剤との関係は不明である。

表11に副作用の種類, 発生件数, 発生率を示した。胃腸障害が主である。

5) 再発

規定にしたがって3日分投与されUTI基準に著効と判定された258例について, 再発を検討するに足る資料が得られたのは167例であり, 他は何等かの理由で脱落となった。その大部分は検査日のずれ, 検査項目の欠落, 再受診せず, 等であった(表4—2)。

表12 NA 2g 3日間治療による著効例の再発と NA 1g による再発抑制

表13 NA 2g 3日間治療による著効例の再発と NA 1g による再発抑制
— 起炎菌一種のみの症例 —

この内、明らかな再発を起こした症例は6例、3.6%であつた。この他に完全な再発とはみとめられぬが、少数の細菌を検出したり、白血球のみを検出したり等の、完全な正常状態ではないとみとめられる症例が32例、19.2%あり、これらの症例をここでは便宜上再発疑群と呼ぶことにする。再発と再発疑を合計すると38例であり、22.8%に当たる(表12)。これらを既述の如く、NA 3日分投与後、抗炎症剤投与群、無投与群、NA 1g 投与群にわけて検討すると、抗炎症剤投与群のうち、メピリゾール投与群60例からは2例、他の抗炎症剤投与群11例からは0例、無投与群26例からは2例の再発であつたが、再発疑はメピリゾール投与群では12例、他の抗炎症剤投与群では5例、無投与群では7例であつた。

他の抗炎症剤の投与されている場合は、薬剤も投与量もまちまちであり、中には単独で膀胱炎に対して治療効果ありとされている薬剤を投与している例もあったが、メピリゾール100mg 投与群と比較して、効果に有意の差をみとめないで、以後同一に扱うことにした。

ここで、再発なし及び再発疑を規定の如く再発なしとし、再発の規定に合つた6症例をありとして、各群間の再発率の差をみると、NA 投与の70例と、非投与の97例間に有意の差はみとめられない。しかしながら、「再発疑+再発」群としてまとめると、3日間治療後NA1g 投与群の方が、NA 非投与群より「再発疑+再発」群の数が有意に少なかつた。

複数菌感染例を除き、起炎菌一種のみの症例について同様にまとめてみたのが表13である。157例について、6例の再発がみとめられた。つまりここで除いた10例の複数菌感染例はNA 2g による治療後の再発はなかつたということになる。

治療後NA 1g 投与群と、その他の方法による経過観察群の間にFisherの検定法により再発に関して差はみとめられない。しかし、表12の場合と同様に、「再発+再発疑」をまとめて考えると、NA 1g 投与群の方が、その他の方法による経過観察群よりも有意に少なかつた。即ちこの2群間の差は、再発の差よりもむしろ再発疑とされる症例群の数の差で現われてくるものといえよう。

表14に、完全な再発をみとめられた6例の治療前後及び再発時の検査結果を一覧表にして示した。すべて起因菌は、E. coli であり、再発時もすべてE. coli が含まれている。同一の血清型の菌であるか否かまでは検討していないが、ディスク感受性から類推すると、前後

表14 著効例からの再発症例

症例 No.	治 療 前					効果判定時			再 発 時					過去1年 の膀胱炎の 既往				
	排尿痛	膿尿	菌種	MIC		ディスク	排尿管	膿尿	尿中 細菌	菌種	数	MIC			ディスク			
				10 ⁸	10 ⁶							NA	CEX		AB-PC	10 ⁸	10 ⁶	NA
1078	+	10コ	E. coli	10 ⁵ 以上		+	+	0	0	+	10コ	E. coli	10 ⁵ 以上		+	+	+	
3041	+	80~ 100/F	E. coli	10 ⁶	6.25	3.13	+	+	0	+	100~ 150/F	E. coli S. faecalis	10 ⁵ 10 ³	1.56** 1.56** 0.75 200	+	+	+	+
3077	+	+	E. coli	10 ⁷	3.13	1.56	+	+	0	+	+	E. coli	10 ⁵	3.13	1.56	+	+	+
3170	+	40~50	E. coli	10 ⁵ 以上		2.6	+	+	0	+	70~80	E. coli	10 ⁵ 以上		12	+	(CET) +	あり1回
3312	+	+	E. coli	10 ⁷	1.56	1.56	+	+	0	+	+	E. coli	10 ⁶	1.56	1.56	+	(CET) +	なし
4067	+	多数	E. coli	10 ⁶ 以上	100** 3.13*	50 1.56	+	+	0	+	+	E. coli	10 ⁶	100** 1.56*	50 1.56	+	+	あり1回

* Lactose分解能(+)、** Lactose分解能(-)
MIC判定：東京総合臨床検査センター(3170を除く)

* Lactose分解能(+), ** Lactose分解能(-)

MIC測定：東京総合臨床検査センター(3170を除く)

共、同一の菌によつて起こっているものと推定される。

6) 有効例の再発

UTI 薬効評価基準では、著効と有効をまとめて有効率を算出することになっている。ここで有効例というのはそれから著効を除いたもの、つまり有効と判定された例のみを集めてみて、それがその後いかなる経過をとったかの検討である(表15)。

NA 2g 3日間投与後、有効と判定された症例は66例である。これらから再発と判定された症例は5例にみとめられた。治療後 NA 1g 投与群の21例からはみとめられず、その他の方法による経過観察群45例の中からのみ

みとめられた。統計的には Wilcoxon の検定により、その他の方法による経過観察群の方に NA 1g 投与群よりも、再発が有意に多かったと言える。

しかしこの場合 X^2 検定により再発疑と再発をまとめて統計処理すると、両群間に差はない。つまり3日間の治療後には有効と判定された症例でさらに7日後には「著効」と判定されるような状態になっている症例の率は NA 1g 投与でもその他の方法による経過観察群との間に差がないと言することができる。同様に「再発なし」と「再発疑」を加えて、「あり」と比較しても、両群間に差はみとめられない。

表15 NA 2g 3日間治療による有効例の再発と NA 1g による再発抑制

$$X^2$$

	再発なし	疑+あり
NA 1g群	12	9
再発観察群	15	30

P=0.1179 N.S.

$$\text{Fisher}$$

	再発なし+疑	あり
NA 1g群	21	0
再発観察群	40	5

P=0.2734 N.S.

表16 NA 2g 3日間治療による有効例の再発と NA 1g による再発抑制
一起炎症一種、2種以上別一

表17 NA 2g 3日間治療による著効例，有効例の再発—NA 1g の継続投与例を含む—

	例数	再発なし	再発疑	再発あり	検 定 Wilcoxon
著効例	167	129 (77.2)	32 (19.2)	6 (3.6)	$p = 0.0000$ ($p < 0.001$)
有効例	66	27 (40.9)	34 (51.5)	5 (7.6)	

Fisher 再発なし+疑 あり

161	6
61	5

$p = 0.3395$ N. S.

表16には，有効と判定された症例の起炎菌 1 種のものと 2 種のものを区別して記してある．3 種以上の症例はなかった．

起炎菌 1 種の 56 例は，再発 3 例 5.4% で，2 種の 10 例は，2 例 20% である．起炎菌 1 種群は 2 種群より再発が少ない傾向がうかがわれた ($p = 0.0792$)．

またその内容を NA 1g 投与群と，その他の方法による経過観察群にわけて処理してみると，その他の方法による群については，起炎菌 2 種群の方が 1 種群よりも，有意に再発が多いことが知られた．

また NA 2g 3 日間投与後に有効と判定され，さらに 7 日目の再発検討時に「著効」といえるような正常状態に戻っている例は，起炎菌 1 種群では 56 例中 25 例であったが，2 種群では 10 例中 2 例であり，統計的に 1 種群に多い傾向がみとめられた ($p = 0.0792$)．しかし NA 1g 投与群とその他の方法による経過観察群の間には差はみとめられなかった．

表17に，NA 2g 3 日間投与後に著効と判定された 167 例と，有効と判定された 66 例についてのその後 7 日目，つまり投薬開始日から 10 日目の結果をまとめてみた．再発は明らかに著効例よりも有効例に多い．また 10 日目に再発なしと判定された症例も有効例には少なく，著効例の方に多い．しかし「再発なし」と「再発疑」を加えて

表18 NA 2g 3日間治療による著効例，有効例の再発—その他の方法による再発観察群—

	例数	再発なし	再発疑	再発あり	検 定 Wilcoxon
著効例	97	69 (71.1)	24 (25.8)	4 (4.1)	$p = 0.0000$ ($p < 0.001$)
有効例	45	15 (33.3)	25 (55.6)	5 (11.1)	

χ^2 再発なし+疑 あり

93	4
40	5

$p = 0.2270$ N. S.

「あり」として χ^2 検定により比較すると著効例群，有効例群に差がなかった．

NA 2g 3 日間治療後，NA を投与しなかった症例，つまりこれまで「その他の方法による経過観察群」の名で呼んで来た症例を，表18にまとめた．著効 97 例と有効

表19 有効例の検討．効果判定時残存症状，所見の分析

I. 1要因分析

尿 中 細 菌	
0	51 例
$< 10^3$	22
$\geq 10^3$	37

膿 尿	
0 ~ 4	61 例
あ り	49

排 尿 痛	
な し	79 例
あ り	31

尿中細菌の残存が多く次いで膿尿，排尿痛の順である．

II. 2要因分析

尿 細 菌	膿 尿	
	0 ~ 4	あ り
0	12	39
$< 10^3$	17	5
$\geq 10^3$	32	5

尿 細 菌	排 尿 痛	
	な し	あ り
0	32	19
$< 10^3$	17	5
$\geq 10^3$	30	7

排 尿 痛	膿 尿	
	0 ~ 4	あ り
な し	40	39
あ り	21	10

--

 内は両者とも残存している症例

表20 有効例の再発要因——要因分析——

X^2	再発なし	疑+あり
尿中細菌 0	15	10
$\geq 10^3$	6	21
	$P=0.017$ ($P<0.05$)	

Fisher	再発なし+疑	あり
尿中細菌	24	1
	23	4
	$P=0.3998$ (N.S.)	

45例に分けて検討すると、やはり再発は有効例に多く、再発なしは有効例に少ないという、表17と同じ傾向がみとめられる。

NA 2g 3日間投与後の効果判定時に著効でなく有効と判定された症例が、何故有効とされて著効とされなかったか、その原因を一覧表にしたのが表19である。UTI薬効評価基準では、著効と判定されるためには、尿中細菌数0、排尿痛なし、膿尿0~4コ/hpfの条件をみたしていなければならない。110例の有効例について分析すると、尿中細菌数が不変であったもの37例、減少22例であり、膿尿が正常化しなかつたもの49例、排尿痛の残存したもの31例であった。さらにこれら2要因ずつの組み合わせた症例を検討してみると、細菌の減少と膿尿残存が5例、細菌不変と膿尿残存も5例、細菌減少と排尿痛が5例、細菌不変と排尿痛が7例、膿尿と排尿痛の組み合わせが10例となり、尿中の細菌残存と排尿痛のあるため、膿尿が改善しても著効にならなかつたという症例が計12例で最多であった。

この各々の要因別に、その後7日目の状態がどのようであったかを表20に示してある。これによると、NA 2g 3日間投与後に尿中細菌が不変であった症例からの再発は、0となつた症例よりも再発が有意に多くなっている。具体的に言えば、27例中4例の再発をみると、17例が再発疑、6例が再発なしであるのに対し、0の25例では1例の再発、9例の再発疑、15例が再発なしである。

再発疑と再発を加えたものと再発なしとを比較すると、その差はさらに明らかになり、尿中細菌不変のものに再発なしが尿中細菌0のものより少ないことがわかる。排尿痛のあり・なしと、膿尿のあり、正常化の別は、再発率に関しては差がないことが知られた。

表21-23には、2つの要因ごとの組み合わせで行つた有効と判定された症例の、その後の成り行きをまとめたものを記した。これらの表から考えて、完全な再発に関しては、どの要因も優位に関連していない。即ち、特定の2つの要因の重なつたものが再発に至りやすいという傾向は見られない。

表24には、効果判定時に有効と判定され、その後7日目に再発と判定された7症例の検査結果を一覧表にした。7例中5例は判定後に菌を検出している。しかしながら治療前後及び再発時の菌種が同じというのは1例しかなく、治療前後に共通菌を検出したと思われる例は5例で、表14の著効から再発した症例とはかなり異なつた傾向をみると、再燃を思わせる例と再感染を思わせる例とが約半分ずつとなつているようである。

7) 薬剤使用期間と再発

NA 2g を3日間投与した後、さらに7日間 NA 1g 1回のみの投与を続した70例と、その他の方法による経過観察例97例を比較してみた。さらに NA 2g を7日投与後さらに1g を7日与えた群と、NA 2g 7日投与後経過を観察した群が各々26例、28例あり、これらもまとめ

表21 有効例の再発要因—二要因分析—

再発 再発	0			<10 ³			≥10 ³		
	再発 なし	疑	あり	再発 なし	疑	あり	再発 なし	疑	あり
0-4	6	2	1	5	7	0	6	15	4
46例	Wilcoxon P=0.0592 (P<0.1)								
あり	9	7	0	1	1	0	0	2	0
20例	Wilcoxon N.S.								

表22 有効例の再発要因—二要因分析—

再発 再発	0			<10 ³			≥10 ³		
	再発 なし	疑	あり	再発 なし	疑	あり	再発 なし	疑	あり
なし	8	7	0	6	6	0	6	13	3
49例	Wilcoxon P=0.0647 (P<0.1)								
あり	7	2	1	0	2	0	0	4	1
17例	Wilcoxon P=0.0321 (P<0.05)								

表23 有効例の再発要因—二要因分析—

再発 再発	なし			あり		
	再発 なし	疑	あり	再発 なし	疑	あり
0-4	11	16	3	6	8	2
46例	Wilcoxon N.S. p=0.9693					
あり	9	10	0	1	0	0
20例	Wilcoxon N.S. p=0.3681					

て表25に示してある。ここにのせてあるのは3日間内服で著効と判定された、又は7日間服用した時点での検査結果がUTI薬効評価基準の中の用語を用いれば「著効」と判定できる状態であつた症例のみである。

NA 2g 3日間の投与例では、その後NA 1gを7日間

表24 有効例からの再発症例

過去1年の 膀胱炎の 発症	治 療				効果判定時（有効判定）				再 発 時							
	排尿痛	菌 種	数	MIC		排尿痛	菌 種	数	MIC		菌 種	数	MIC			
				10 ⁸	10 ⁵				10 ⁸	10 ⁵			10 ⁸	10 ⁵		
なし	+	E. coli Klebsiells	10 ⁵	0.78 25	12.5	+	—	S. epi. Micrococcus	10 ³	200	200	+	E. coli S. epi.	10 ⁵	0.78 200	10 ⁶
あり (2回)	++	E. coli S. faecalis	10 ⁷ 10 ³	6.25 400	3.13 400	—	1~2	P. cepacia	10 ³	12.5	6.25	++	P. mirabilis	10 ⁶	12.5	12.5
なし	+	E. coli	10 ⁴	12.5	6.25	—	1~3	S. epi.	10 ³			+	E. coli	10 ⁷	6.25	6.25
なし	++	S. epi	10 ⁷	400	200	—	1~2	S. epi.	10 ⁴	400	200	++	S. epi.	10 ⁶	200	200
なし	+	E. coli	10 ⁷	3.13	1.56	+	4~5	G. N. R.	<10 ³			+	S. faecalis P. mirabilis	10 ⁷	400 6.25	400 3.13
なし	++	E. coli	10 ⁶	1.56	0.78	+	8		0			++	E. coli	10 ⁵	3.13	1.56
あり (1回)	+	E. coli	10 ⁷	(デイスク) NA AB, PC ++		+	—		0			+	E. coli	10 ⁷	(デイスク) NA AB, PC ++	

投与した群から2例、その他の方法による経過観察群から4例の再発があり、再発に関しては統計的に有意差がないが「再発+再発疑」としてまとめると NA 1g が有意に少ない (p=0.0305).

NA 2g を7日間投与した症例についても、その後の再発率は NA 1g をさらに7日間投与した群 (即ち合計2週間に NA 21g を投与した群) と、その他の方法による経過観察群の間に、再発率の差はみとめられない.

しかしながら、その他の方法による経過観察群についてみると、NA 2g 3日間投与例よりも、NA 2g 7日間投与例の方が「再発+再発疑」で有意に少なかった (p=0.0235).

8) NA 1g 連続投与と再発

NA 2g 3日間投与後の尿中細菌数別による再発の有

無を、NA 1g 7日間追加投与群とその他の方法による経過観察群にわけて検討してみた (表26). 各々の群の症例数が少なくなっているので、参考としてのみの意義しかない.

NA 1g 7日間追加投与群とその他の方法による経過観察群の各々の群の中で、判定時の細菌数別による、その後の再発率の差があるか否かを検討したのが表26の下に附した表である. これによると、その他の方法による経過観察群の中で、判定時尿中細菌数0であつた、19症例の再発は、判定時尿中に細菌をみとめた26症例およびその中でも10³コ/ml 以上みとめた18症例の再発と比較すると、有意に少ない. つまり NA 2g 3日間投与後、NA 1g を追加投与しない場合は、尿中に細菌の残存があれば再発の危険率が高いという結果が得られた.

表25 薬剤使用期間別の再発の検討—著効例—

表26 有効例の再発—尿中細菌の残存と再発

	尿中細菌	例数	再発なし	再発疑	再発あり	検定
NA 1g群	0	6	4 (66.7)	2 (33.3)	0	P = 0.6838 (N.S.)
	< 10 ³	6	5 (83.3)	1 (16.7)	0	
	≥ 10 ³	9	3 (33.3)	6 (66.7)	0	P = 0.0132 (N.S.)
	計	21	12 (57.1)	9 (42.9)	0	
再発観察群	0	19	11 (57.9)	7 (36.9)	1 (5.2)	P = 0.1342 (N.S.)
	< 10 ³	8	1 (12.5)	7 (87.5)	0	
	≥ 10 ³	18	3 (16.7)	11 (61.1)	4 (22.2)	
	計	45	15 (33.3)	25 (55.6)	5 (11.1)	

	尿中細菌	検定	尿中細菌	検定	尿中細菌	検定	尿中細菌	検定
NA 1g群の再発	0	P = 0.5948 (N.S.)	0	P = 0.2474 (N.S.)	0	P = 0.6178 (N.S.)	< 10 ³	P = 0.0769 (P < 0.1)
	< 10 ³		≥ 10 ³		< 10 ³ + ≥ 10 ³		≥ 10 ³	
再発観察群の再発	0	P = 0.0656 (P < 0.1)	0	P = 0.0088 (P < 0.01)	0	P = 0.0047 (P < 0.01)	< 10 ³	P = 0.4734 (N.S.)
	< 10 ³		≥ 10 ³		< 10 ³ + ≥ 10 ³		≥ 10 ³	

表27 有効例の再発と NA 1g による再発抑制—「再発疑」症例のうち効果判定時より所見の悪化した症例のみを「再発疑（悪化）」とし、その他は「再発なし」に加えた時の解析—

X ²		再発なし	再発あり+疑(悪化)	P=0.1429 (N.S.)
NA 1g 群	19	2		
再発観察群	32	13		

表28 有効例からの再発疑および再発疑*

効果判定時			再発判定時			備 考	効果判定時			再発判定時			備 考
排尿痛	膿尿	尿細菌	排尿痛	膿尿	尿細菌	再発疑* 症例	排尿痛	膿尿	尿細菌	排尿痛	膿尿	尿細菌	再発疑* 症例
+	-	0	-	-	10 ²		-	±	0	-	±	<10 ³	*
-	±	10 ²	-	+	0		-	-	10 ³	-	-	10 ³	
+	-	10 ²	-	-	10 ²		-	±	0	-	+	<10 ³	*
-	-	10 ⁴	-	+	10 ⁴	*	+	-	10 ³	-	-	10 ⁵	
+	-	10 ⁵	-	+	10 ⁵		-	-	10 ³	-	±	10 ⁴	*
-	-	<10 ³	+	+	10 ³	*	-	±	10 ⁴	-	-	10 ⁴	
-	-	<10 ³	-	-	<10 ³		+	-	10 ¹	+	±	10 ⁷	*
-	-	10 ³	-	-	10 ³		-	±	10 ³	-	-	10 ³	
-	-	<10 ³	-	-	<10 ³		-	-	10 ⁴	+	+	欠測	*
-	+	0	-	±	欠測		-	+	0	-	±	0	
-	-	10 ³	-	±	10 ⁴	*	-	+	0	-	+	0	
+	-	10 ³	+	+	欠測		-	-	10 ³	-	-	10 ³	
-	-	10 ³	-	-	<10 ³		-	+	0	-	+	10 ³	*
-	-	10 ³	-	-	10 ²		+	-	0	+	-	0	
-	-	10 ²	-	-	10 ²		+	-	10 ⁴	-	-	10 ³	
-	±	0	-	±	0		-	-	<10 ³	-	-	10 ³	
-	-	10 ³	+	+	10 ³	*	-	-	10 ⁷	-	-	10 ⁷	

表27は、再発疑症例のうち、効果判定時より症状の悪化した症例のみを再発疑の濃いものという意味で「再発疑*」とし、その他の症例は再発なしに加えたときの解析である。この表から、NA 2g 3日間投与後さらに NA 1g を続けて投与した群と、その他の方法による経過観察群の間では再発に関しては NA 1g 投与群が少ない傾向を示したが、再発と「再発疑*」を加えたものにつき検定すると、 $p=0.1429$ であった。

表28には、有効例の中再発判定時に、再発疑と判定された症例を一覧表にして参考供した。備考欄に*を付したものは再発判定時の検査所見が悪化している「再発疑*」例である。

表29には投薬方法に関係なく、本検討の際に単独菌感染として検出された症例の数と菌種を一覧表にした。やはりグラム陰性桿菌が多く、その中では、E. coli が圧倒的に多いことがわかる。

表29 UTI 基準（委員会判定）単独菌検出例（991例）

Staphylococcus aureus	4	1.0%
Staphylococcus epidermidis	37	9.5
β -Streptococcus Group B	1	0.3
E. coli	311	79.5
Citrobacter freundii	2	0.5
Klebsiella pneumoniae	18	4.6
Enterobacter aerogenes	1	0.3
Proteus mirabilis	6	1.5
Pseudomonas aeruginosa	2	0.5
NF-GNR（未同定）	1	0.3
Others*	8	2.0
Total	391	100.0

* 未同定（dip-slide 送付中に非活性菌となつたものなど）

表30は、単独感染、複数菌感染の区別なしに検出した菌種と株数を一覧表にしたものでやはり E. coli が最多であり、次いで Klebsiella が多い。

表31—1, 31—2は検出された菌の内、4種を選び、その MIC 分布を 10^5 コ/ml 及び 10^6 コ/ml の細菌数で測定した表である。

考 按

今回の検討は808例の投与症例をあつめ得たにもかか

表 30

検 出 菌 種	株 数	総株数検出比 (%)	症例検出比 (%)
Staphylococcus aureus	0	/	/
Staphylococcus epidermidis	94	11.9	12.7
Staphylococcus saprophyticus	1	0.5	0.5
Micrococcus luteus	2		
β -Streptococcus Group B	1		
Streptococcus faecalis	23	2.9	3.1
E. coli	559	70.9	75.3
Citrobacter freundii	5	0.9	0.9
Citrobacter diversus	2		
Klebsiella pneumoniae	39	4.9	5.3
Enterobacter cloacae	2	0.6	0.7
Enterobacter aerogenes	2		
Serratia marcescens	1	3.6	3.8
Proteus mirabilis	28		
Proteus vulgaris	2	0.4	0.4
Proteus morganii	1		
Pseudomonas aeruginosa	10	1.3	1.3
Pseudomonas maltophilia	3	2.0	2.2
Pseudomonas putida	2		
Pseudomonas cepacia	7		
Acinetobacter calcoaceticus*	2	0.1	0.1
Flavobacterium sp	2		
Yeast-like organism	1	0.1	0.1
合 計	789	100.0	/

742 症例 * type-species anitratsu
GNR（菌の活性ナン） 9
総菌数 $\leq 10^5$ /ml 102
全検索数 { <注> 菌の活性ナン： 9/844 = 1.1 %
844 { $\leq 10^5$ /ml : 102/844 = 12.1 %
E. coli 2 種 7 例

わらず、再発についての検討対象となつたのは167例であり、真の再発とみとめられたのは、その内6例ということになつた。特殊かつ厳密な解析を行つたため、途中脱落が多いのもやむを得ぬと考える。

女子の急性単純性膀胱炎にどの位自然治癒があるか、またどの位自然再発があるかは、現時点では不詳である。しかしながら UTI 薬効判定基準を用いて判定すれば、その中に含まれる自然治癒の数も合算して、ある薬剤と他の薬剤の効果を比較することができるので、今回の trial にもこの判定基準を用いた。

尿路感染の再発に関する文献はいくつかみられるが、14) 15) 16) 17) 18) その場合の指標は主として尿中細菌数であり、今回行つたような急性単純性膀胱炎として3つの指標をそなえたものではない。

疾患として急性単純性膀胱炎をとらえるとき、UTI 薬効評価基準の患者条件に適合し、判定の対象にするもの以外の急性単純性膀胱炎もあると考えられるが、なるべく疾患の質をそろえた上で、それに対する薬効を判定しようと考ええると、ある枠をはめられた急性単純性膀胱炎のみを扱うことになる。今回の trial で完全な再発

表31—1 MIC 分布 10^8 cells/ml

organism	Drug	MIC (μ g/ml)											
		≤ 0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	> 800
<i>E. coli</i> 559str.	NA	13	190	289	40	11	2	1	7	1	4	0	1
	PPA	96	406	42	6	7	1	1					
	ABPC	2	22	363	37	4		1	1	2	5	9	113
	CBPC		2	17	58	318	31	5	2	4	8	14	100
	CEX		2	8	44	408	85	6	2	2	1	1	
	CET			4	25	269	245	6	1	1	4	2	2
	GM	8	534	10	5	2							
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 39str.	NA		1	6	21	7	2			2			
	PPA		5	28	4	2							
	ABPC						1			4	5	10	19
	CBPC							1		2	4	10	22
	CEX			2	18	12	5		1			1	
	CET			2	18	13	3	1			1		1
	GM	6	23	5	3	2							
<i>Proteus mirabilis</i> 28str.	NA		1	10	13	3					1		
	PPA	1	6	16	4		1						2
	ABPC		4	19	2				1		1		1
	CBPC	1	8	14	1	1		1			1		
	CEX			1	2	13	9	1	1			1	
	CET		1	8	10	4	4						
	GM	7	17	4									
<i>Citrobacter spp*</i> 7str.	NA			3	3	1							
	PPA		3	4									
	ABPC				1		1	2	1				2
	CBPC					2	2	1					2
	CEX				1	1				1	1		3
	CET					2						2	3
	GM	1	5	1									

* *Citrobacter freundii* 5, *Citrobacter diversus* 2

は3日分の投薬後著効と判定され、1週後に UTI 判定基準で言う、急性単純性膀胱炎の条件をみたすような症状を示しているものというかなりきびしい定義を定めたのも、これをゆるめると UTI 基準では膀胱炎として対象にしないような状態が起こつても、再発ということになりかねないということと、再発を起こす誘因として最重要な因子がまだ完全にはわかつていない以上、どれも同一の条件で、再発の誘因とならない処迄に治つたところで、再発を論じようとしたからである。1つには現在 UTI 基準により有効という判定名で扱われている状態は、本当はまだ疾患としては存続していて、再発につながりやすいものであるかもしれない。それは有効の判定

をされた症例の再発を検討することによりある程度判断されたと考えられたことから、有効例の再発についての検討も行われた。その結果は前述の如く、著効群に比して明らかに差があり、やはり著効と有効は別の概念で考えるべきものであることが示唆された。

背景因子の検討で、特に目立つのは過去1年内に膀胱炎に罹患した症例が約30%ということである。これら膀胱炎経験群と、非経験群の差は、以後の統計処理でも特に明らかになつて来てはいないが、各症例毎に別の観点から検討を要するかもしれない。

今回の膀胱炎の起炎菌として約80%が *E. coli* であるというのは、他の報告に比較しても妥当なところである

表31—2 MIC 分布 10⁶ cell/ml

organism	Drug	MIC (μg/ml)											
		≤ 0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	> 800
E. coli 559str.	NA	18	221	253	42	9	2	2	5	2	4	0	1
	PPA	98	406	43	6	5	1						
	ABPC	11	268	136	13		2	2	7	12	17	20	71
	CBPC		2	22	86	311	11	3	4	10	13	15	82
	CEX		2	10	97	364	80	2	3		1		
	CET			4	58	291	195	5	2	2		2	
	GM	23	527	7	2								
Klebsiella pneumoniae 39str.	NA		1	10	19	5	2		1	1			
	PPA	1	7	28	2	1							
	ABPC					1	1	3	6	9	4	7	8
	CBPC						1	1	3	8	8	8	10
	CEX			3	22	10	2	1		1			
	CET			3	23	9	2		1			1	
	GM	8	23	6	2								
Proteus mirabilis 28str.	NA		1	11	13	2				1			
	PPA	1	8	16	2		1						
	ABPC		7	17	1	1					1		1
	CBPC	3	10	11	1		1			1			1
	CEX			1	5	13	7	1		1			
	CET		1	9	11	4	2			1			
	GM	11	15	2									
Citrobacter spp* 7str.	NA		2	4		1							
	PPA		5	2									
	ABPC			1		1	3					1	1
	CBPC				1	3	1				1		1
	CEX				1	1		1		1		1	2
	CET					2				1	1		3
	GM	2	5										

* C. freundii 5, C. diversus 2

表32 NA 発売（1964年12月）時点の臨床成績 —主要な論文から—

雑誌発表 年度	対象疾患	例数	自覚症状 消 失	尿所見 正常化	尿中細菌陰性化		著 効	有 効	無 効	1日用量	投 与 日数
					検 鏡	培 養					
大 越他 1964	外来患者 膀胱炎	37例	32 (89%)	28 (78%)	30 (83%)	28 (78%)	左記4所見 が全部陰転 23 (64%)	記載なし	記載なし	2g中心 (4gもあり)	1～12日
石 神他 1964	急性膀胱炎	6例	6 (100%)	記載なし		*1 (100%)	6 (100%)	0	0	4g (分4)	3～7日 平均 4.2日
西 浦他 1964	単純な尿路 感染症（急性 膀胱炎）	7例*2	7 (100%)	7 (100%)		7 (100%)	7 (100%)	0	0	4g (分4)	3～10日 平均 7日
江 本他 (百瀬) 1966	急性単純性 尿路感染症	17例	14 (82%)	15 (88%)	(13/13)*3	(100%)	14 (82%)	やや 有効 2 (12%)	1 (6%)	0	1.5g 平均 5.3日
		67例	59/67 (88%)	50/61 (82%)	54/63 (86%)		50/67 (75%)				

*1：検鏡，培養の区分がなされていない，*2：菌陽性例のみ集計した。

*3：菌の推移を追いついたものについてのみ。

うと思われるが^{8)~13)}、複数菌感染例の比率はやや高いと感じられる。

NA 2g 3日間投与の効果は、有効率85.6%である。この薬剤がはじめて本邦に紹介された頃には、今日のよう尿路感染症の薬効判定を統一しようとする動きも明らかではなく、判定方法もまちまちであるが、表32の如く、もう少し効果が良かったという印象を与える^{4)~7)}。十数年間に類似の化学構造を有する薬剤の増加もあり、耐性菌の増加をきたした結果と考えている。菌種別には *E. coli* には90%以上に NA が有効、*S. epidermidis* には50%以下の有効率で、本剤の桿菌に強いという特性をあらわしている。

主治医による有用性判定では、一般の trial と異なり UTI 基準による判定よりもきびしく判定された傾向があり、78.2%の有効率であった。

薬剤の効果は、再発の有無をも加えて判定されるべきという考え方をすれば、今回の trial は、その面からでも有効群と著効群は別のものであることを示したといえる。

再発を判定する時に問題となる点が数点ある。

第1は UTI 判定基準は薬効を判定するもので、治癒を判定しているのではないという点である。即ち3日分投与後に有効と判定された症例が、その後治癒するか否かについての検討はなされていない。再発を論ずるなら、一旦疾患の治癒を確認してから論ずるべきだとする考え方もあろう¹⁴⁾¹⁵⁾。今回著効例のみを主体として論じたのは、著効と判定される例は治癒しているとみなしてよい症例であろうという含みもあるが、7日間治療群のほうが3日間治療群より、再発および再発疑が少ないという成績(表25)は、3日間治療群の著効例のなかにはまだ細菌が残在していた症例も含まれていたという可能性もありうると考えられる。

第2に再発の検討を1週間後としているが、これが期間的に妥当なものか否かは、経験的に follow up 可能な期間はこの位と考えただけで、何等の根拠もない。また途中の経過を経時的に検討した例もなく、はたして7日目と適当か否かは結論できぬ、特に7日目以後の経過については、たとえ再発しても集計しておらず、何も論ずることができない。

第3に急性単純性膀胱炎の原因菌については、複数菌感染でも単独感染でも、すべて総菌数のみを問題にしており、薬効判定時及び再発判定時にもほぼ同様である。初めの感染菌と同一菌が再発したのか、同一菌でも型の

違うものか等については条件をつけていない。再発の中に再燃と再感染を含めて扱ったのでこの点も将来問題となるかもしれない。

急性単純性膀胱炎の再発については、本邦では河田の報告¹⁰⁾がみられる。その方法は本論文の方法とはやや異なり、3日間の薬剤投与に続いて1週間目に再発検討を行つているが再発の定義は尿中生菌数 10^4 コ/ml 以上又は膿尿の増悪である。さらにそれらの症例の一部については2年にも及ぶ再発の監視を行つているが、再発率は1週間内のものが約15%であり、年齢の高い程再発も多く、そのうち2/3は再感染であると結論されている。本論文と再発の定義が異なるので同列には論ぜられないが、効果判定時、有効とされ、菌が尿になかったが再発した症例は表24にみとめられる如く2例であり、有効と判定され尿中細菌0であり、後に 10^4 コ/ml 以上となつたが、他の条件がそろわず再発と判定されなかつた例は、表28の中からよみとれる如く1例もなかつた。追跡期間を投薬中止後1週間と限定しているので、河田論文の如く再発に関する年齢差、膀胱炎の既往による差等は長期追求できていない。

以上を要約して次の如く結論できる。

1. 急性単純性膀胱炎を NA 1日2g 投与で治療する場合、3日間投与より7日間投与の方が再発が少ない。
2. NA 2g 3日間投与で、著効及び有効例の7日間追跡調査では、その間 NA 1g 就寝前投与を行つたほうが、少量の抗炎症剤を与えたもの、および何も与えなかつたものより再発率が低かつた。(但しこの1日1gという量は、再発防止量としてはやや多かつたのではないかと考えられる。)
3. 3日目薬効評価の時点で、尿中細菌が残存している症例のほうが再発率が高いという結果が出たが、これは当然のことといえるであろう。これに関連あることで、著効例群と有効例群の再発率をみると、前者の方が有意に低かつた。

終りに本研究の菌検索の部門において絶大な御協力を頂いた東京総合臨床検査センター出口浩一氏に深甚の謝意を表する次第である。

文 献

- 1) 大越正秋, 河村信夫: 尿路感染症における薬効評価基準. *Chemotherapy*, 28, 321—341, 1980; *臨泌*, 34, 85—91, 1980.
- 2) 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.
- 3) 河村信夫: UTI 薬効評価基準 (第2版)の紹介と解説. 腎と透析, 8, 25—32, 1980.
 - 4) 西浦常雄, 横山 繁, 石神行雄: 新化学療法剤 Nalidixic acid の治験. 泌尿紀要, 10, 41—46, 1964.
 - 5) 大越正秋, 生亀芳雄, 高村正衛, 藤村 伸: Nalidixic acid (ウイントマイロン) による尿路感染症の治療. 治療, 46, 953—958, 1964.
 - 6) 石神襄次, 原 信二, 吉田 泰: 新化学療法剤 WIN—18320 の尿路感染症における応用. 臨床泌, 18, 1099—1102, 1964.
 - 7) 江本侃一, 熊沢浄一, 榑橋勝利, 原孝 彦: Nalidixic acid (ウイントマイロン) による尿路感染症の治療成績. chemotherapy, 14, 226—228, 1966.
 - 8) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 坂本公孝, 大島一寛, 江藤耕作, 境 優一, 池上奎一, 野村芳雄, 近藤厚, 斉藤 泰, 石沢靖之, 妹尾康平, 岡元健一郎, 大井好忠, 大沢 炯: 複雑性尿路感染症に対する Cinoxacin の臨床効果—Nalidixic acid との二重盲検比較試験—. chemotherapy 28 (S-4) 377—398, 1980.
 - 9) 熊沢浄一, 百瀬俊郎, 平田耕造, 日高正昭, 太田康弘, 上田豊史, 原 三信, 原 孝彦, 後藤宏一郎, 南里和成, 石津芳和, 有吉朝美, 榑橋勝利, 横山譲二, 永芳弘之, 中山 宏, 岩坪映二, 玉丸鴻一, 清原宏彦, 相戸賢二, 藤沢保仁, 平田 弘, 長田幸夫, 小川暢也, 中野重行: 急性単純性膀胱炎に対する Piromidic acid の効果—二重盲検比較試験—. chemotherapy. 19, 657—664, 1971.
 - 10) 鈴木恵三, 木村茂三, 橋本達也, 土方允久, 名出頼男: 新抗菌性薬剤 Piromidic acid (PA) の急性単純性膀胱炎に対する臨床効果—Nalidixic acid (NA) との二重盲検法による比較検討—. chemotherapy. 19, 582—595, 1971.
 - 11) 石神襄次, 三田俊彦, 片岡頌雄, 宮崎 重, 金田州弘, 大西真尚, 古川文教, 黒田 守, 広岡九兵衛, 末光 浩, 富岡 収, 寺杣一徳, 大野三太郎, 林 法信, 原 信二, 斉藤 博, 伊藤登, 黒田清輝, 日根野卓, 田中邦彦, 上原口弘, 森脇 宏, 彦坂幸治, 安室朝三: 二重盲検法による Pipemidic acid と, Piromidic acid の急性下部尿路感染症に対する比較臨床試験. Jap. J. antibiot. 29, 167—177, 1976.
 - 12) 石神襄次, 原 信二, 阿岸鉄三, 斉藤 博, 長浜通正, 守殿貞夫, 三田俊彦, 田中邦彦, 寺杣一徳, 片岡頌雄, 末光 浩, 大野三太郎, 玉置明, 柴 務, 清岡政徳, 黒田清輝, 黒田 守, 広岡九兵衛: Piromidic acid の二重盲検法による急性膀胱炎に対する臨床評価. chemotherapy 19, 631—644, 1971.
 - 13) 大井好忠, 岡元健一郎, 川島尚志, 小島道夫, 永田進一, 永田耕一, 片平可也, 富山哲郎, 阿世知節夫, 坂本日朗, 新福隆, 陣内謙一, 前山泰典, 角田和之, 長沼弘三郎, 後藤俊弘, 石橋丸応, 小川暢也: 急性単純性膀胱炎に対する AB-206 と Nalidixic acid の二重盲検法による臨床有用性の比較. 西日泌尿, 41, 445—456, 1979.
 - 14) 村上信乃, 藤田道夫, 田村欣一, 大谷かおる, 長谷川範子, 三橋慎一: 女子反覆性膀胱炎について—第1報: 外用薬剤の効果—. 臨床, 31, 413—417, 1977.
 - 15) 村上信乃, 藤田道夫, 香村衡一: 女子反覆性膀胱炎について—第3報: 長期化学療法の効果—. 臨床, 34, 861—865, 1980.
 - 16) 河田幸道, 西浦常雄, 田原達雄: 尿路感染症の再発に関する臨床的研究. 日泌尿会誌, 71, 132—142, 1980.
 - 17) Turck, M.: Optimal duration of treatment of chronic urinary tract infections. Ann. Int. Med., 69, 837—839, 1968.
 - 18) Prat, V., Bohuslav, V. and Hatada, M.: Daily bacteriological examination of urine during antimicrobial treatment of urinary tract infections. Int. Urol. Nephrol., 11, 3—10, 1979.
(1981年5月29日受付, 特別掲載)