

# 産婦人科領域における尿路感染症に 関する研究 (第2報)

昭和43年5月15日 受付

信州大学医学部産科婦人科学教室

(主任: 岩井正二教授)

小 川 陽 男

## Studies on the Infections of Urinary tract in the Field of Obstetrics and Gynecology. (Part 2)

Haruo OGAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,

Shinshu University

(Director: Prof. S. Iwai)

### 緒 言

産婦人科領域における尿路感染症のうち、頸癌根治手術後に起るそれは、その環境因子の特殊性から、他の尿路感染症とは異なった様相と意義を有している。即ち、頸癌根治手術後には、残留尿や膀胱尿管逆流現象、留置カテーテルの設置、時間導尿等種々な因子が加わり、術後の尿路系障害の有無は治療効果にも影響するところが少くない。従って、この場合、これら諸種の因子をも含めて、起炎菌と宿主側との間のいわゆる Host-parasite Relationship が問題となり、近年再び注目されている尿路感染時の血中抗体の産生に関しても、宿主(患者)の防衛の表現の1つとして興味のもたれるところである。

とにかく、各種耐性菌の増加しつつある今日においては、感染症と治療の問題を細菌側及び薬剤の方面からだけでなく、宿主側からも検討を進めて、感染症の治療上、なお最大の武器である化学療法法の進むべき道を究明することが、尿路感染症対策上重要なことであると考える。今回著者はこの観点に立って、子宮頸癌術後の尿路感染症に関して実験を行ない、いささか知見を得たのでここに続報として報告する次第である。

### 成 績

#### I 頸癌術後の尿中への細菌出現状態

頸癌根治手術後には、尿路の機質的ないし機能的障害による排尿障害に加うるに、カテーテル使用のごとき機械的刺激が持続的或は頻繁に加えられるため尿路感染を起しやすく、またひとたび感染が起ると比較的長期にわたってこれが持続し、難治となりやすいことは、日常われわれがしばしば経験しているところであ

る。そして、頸癌術後の膀胱尿から細菌が検出されるもののなかには、既に感染して膀胱炎を起しているものの以外に、単に細菌が尿中に存在する状態に過ぎない場合、即ち潜在性または不顕性尿路感染症というべき状態のものが含まれるといわれる。

著者は、先ず頸癌術後の尿中への細菌特に大腸菌の出現状態を調べ、夫々の検出大腸菌について serotype (O抗原) を決定して発熱との関係につき観察した。

#### 1. 実験対象

実験対象は当科にて広汎性子宮全摘除術の行なわれた58例で、術後第1日から第21日までの尿を連日検索した。これらの患者は、術後概ね1週間通常の持続カテーテルが設置され、その後は残尿消失まで導尿が行なわれている。

#### 2. 実験方法

尿を滅菌沈澱管で遠心沈澱し、沈澱を寒天平板、B. T. B 培地及び S. S 培地に塗布、一方ブイヨンに培養後これらの培地にうえ、37°C、24~48時間後に集落の発生の有無を検し、なるべく多数のコロニーを釣菌し、菌を確認、同定した。

大腸菌の確認並びに同定は、B. T. B 乳糖培地及び E. M. B 培地に 37°C、24時間培養後の集落の性状等、大腸菌と思われる集落から更に Kligler 培地に培養し、糖の分解及びガス産生の有無、H<sub>2</sub>S 産生の有無を検し、Indol 反応、Voges-Proskauer 反応及び Methylred 反応、シモンのクエン酸ナトリウム培地での増殖、尿素分解能、リジン脱炭酸試験等の生化学的性状検査を行ない、また 0.3% 半流動寒天培地を用いて運動性を検し、染色標本によって形態及び染色性を検した。これらの生化学的諸検査の結果から、同定

第 1 表 頸癌術後の尿中への細菌出現状態 (E. coli O-抗原血清型)

術後(日)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1								+	+	+	+	④	④	④	④	④	④	④			
2			75	75	75	+	+	+	+	75	75	75	⑦⑤	⑦⑤	⑦⑤	75					
3	75	75		75	75				+	+	+	+					+	+			
4	75			75	75	⑦⑤	⑦⑤	75	75	75			+			+	+				
5			+		+	+	+	+	+		+	+	+	Ⓜ⑨	Ⓜ⑨	Ⓜ⑨	Ⓜ⑨	Ⓜ⑨	Ⓜ⑨	Ⓜ⑨	+
6		+	+			+	+	+			+		+	+	+	+	+	+	+	⑦⑤	⑦⑤
7				144																	
8	u	u	u				+	+	+							75	75	75	⑦⑤	⑦⑤	⑦⑤
9								+	+					75	⑦⑤	⑦⑤	⑦⑤	⑦⑤	⑦⑤	75	
10		+				+	+	+			+	+			75	75	+	+	+		
11											Ⓜ⑩	Ⓜ⑩	Ⓜ⑩		Ⓜ⑩	Ⓜ⑩	Ⓜ⑩				
12		75	75											75	75	75	75	75			
13							75	75	75	75	75	+	+	+							
14	4	4					4	4	④	④		4	④	④	④						
15		+			+	+						m9				m9	m9	Ⓜ⑨	Ⓜ⑨	Ⓜ⑨	Ⓜ⑨
16				75	75	75							⑦⑤	⑦⑤	⑦⑤	75	75	75			
17	+	+			+	+	75	⑦⑤	⑦⑤	⑦⑤	75			75	75	75	75	75	75	75	⑦⑤
18				4	4	4	④	④	④	④	45	45	45	45							
19				75	75	75	75	75	75	75	75	75			75	⑦⑤	⑦⑤	⑦⑤	⑦⑤	75	
20						4	4	4			4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
21						4	4				4	4	4	4	4				+	+	
22				+	+	+	75				+	+	+	+	+	+					
23			u	u	u	u	u			u		u	u								
24							u	Ⓤ	Ⓤ	Ⓤ	u	u	+	+	+						
25								23	23	23	23	23					23				
26					+	+	+	+	23	23	23	23	23								
27			+	+	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ					Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ							
28			75	+	75										+	+	+	+	+	+	+
29											23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
30			19	19	19					19	19	+	+	+							
31				79										R	R	R	R	R	R	R	R
32	+	+	+	R	R	R	Ⓡ	Ⓡ	Ⓡ												
33								+	+	+	m3	Ⓜ③	Ⓜ③	m3							
34				4	4	+	+	+	+				4	4	4	④	④	④	④	4	4
35								+	+	+			22	22	22	22	22				
36						4	4	4				④	④	4							
37								5	5	5	5	5									
38								+	+	+	+	+	R	R	R	R	R	R			
39																					117 117
40												u	u								
41									u	u	u										
42													25	25	25	25			25	25	25
43				4	4	4	4	4	④	④	④								+	+	
44	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75											
45								+	Ⓜ⑩	Ⓜ⑩	Ⓜ⑩	16	16	16							
46								+	+	+											75

+ : E. coli 以外の細菌 u : 不定血清型 ○ : 発熱

した。

O-抗原 sero-type の決定は、第1報<sup>1)</sup>に記したごとく Edward の方法に従った。

3. 実験成績

成績は第1表のごとくであり、大腸菌出現例のみ記載した。

この成績から、先ず術後3週間の経過中尿路感染により熱発した顕性尿路感染症の頻度は58例中23例、即ち39.6%となり、その発熱期間は第2表のごとく、大多数が2~4日間である。術後は3週間以内に全例に細菌の出現をみ、大腸菌は少くとも1日以上期間46例から検出されているが、O抗原 sero-type から、一旦検出されると数日間同一の細菌が持続して証明されることが多い。また術後細菌出現までの日数は第3表のとおりで、初めの数日が多く、大多数が術後10日以内に細菌が検出され始めている。そして術後最初に出現する細菌は、大腸菌がその他の細菌の79.3%を占めている(第4表)。

第2表 発熱の期間

期 間	例 数
1 日	1
2 日	5
3 日	14
4 日	5
5 日	0
6 日	0
7 日	1

第3表 術後細菌出現までの期間

期 間	例 数
1 日	7
2 日	4
3 日	7
4 日	7
5 ~ 7 日	6
8 ~ 10 日	10

第4表 術後最初に出現する細菌

菌 種	例数
E. coli	30
その他の細菌	28

次に顕性感染時の尿中細菌(大腸菌O抗原)をみると第5表のごとく、熱発のない不顕性感染例にくらべて、O抗原 sero-type は O-4 が比較的多く、且つ untype が比較的少いようであり、E. coli 以外の細菌によるものの熱発は少い。

第5表 顕性感染時の尿中細菌 (O-抗原)

菌 種 (O-抗原)	熱 発 例	非熱発例
75	8	8
4	6	2
大 m9	2	0
R	2	2
腸 23	1	2
untype	1	3
m3	1	0
菌 m10	1	0
16	1	0
他	0	6
計	23	23
その他の細菌	2	10

II 頸癌患者から分離した大腸菌の諸種薬剤に対する感受性

当科外来・入院患者にて、腎盂腎炎または膀胱炎と診断された患者及び T. T. C. test 陽性患者から分離した菌株のうち、Gram 陽性菌及び Gram 陰性菌の諸種薬剤に対する感受性及びそのうち Staphylococcus, E. coli, Klebsiella, Pseudomonas, 及び Proteus の感受性並びに大腸菌O抗原各 sero-type の感受性については第1報<sup>1)</sup>に記載した。今回は、頸癌術後患者尿から分離した大腸菌菌株の薬剤感受性を、外来患者尿から分離した大腸菌菌株のそれと比較し、両者の耐性状態にどの程度の差異があるかを観察した。

1. 実験対象

最近当科にて手術した頸癌患者の術後尿から分離した大腸菌々株96株と、同一期間中外来患者尿から分離した大腸菌々株222株を実験の対象とした。

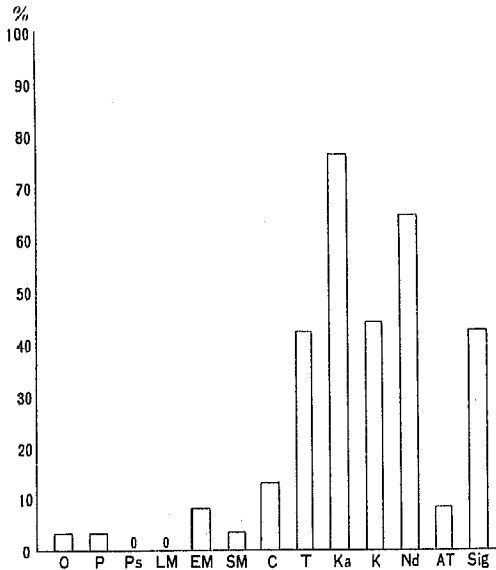
2. 実験方法

大腸菌々株を H. I. 培地から更にブイヨンに増殖させて感受性テスト用培地に接種し、Disk 法で測定した。Disk は栄研の3濃度感受性 Disk を使用し、スルファイソキサゾール (D), ペニシリン (P), メチルフェニールイソキサゾリルペニシリン (Ps), ロイコマイシン (LM), エリスロマイシン (EM), ストレプトマイシン (SM), クロラムフェニコール (C), テトラサイクリン (T), カナマイシン (Ka), コリマ

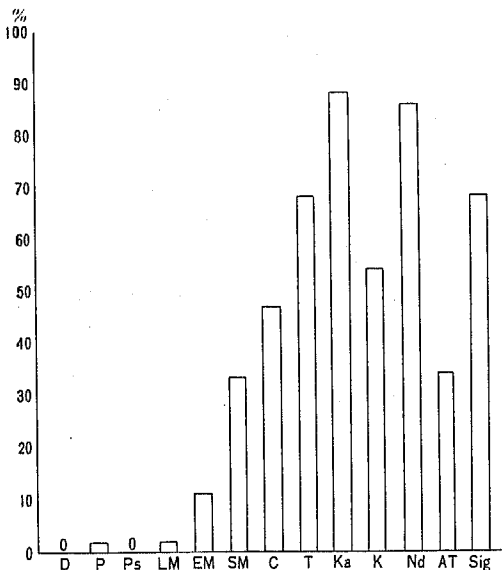
イン (K), ナリジキシックアシド (Nd), アルベオシン T (AT), シグマイシン (Sig) の13種薬剤に対する感受性試験を行なった。なを Sig のみは Cup 法を用いて実験した。

3. 実験成績

頸癌術後患者尿分離大腸菌株についての成績は第1図のごとく、また外来患者尿分離大腸菌株についての成績は第2図に示すごとくである。



第1図 頸癌術後患者尿分離大腸菌株の薬剤感受性



第2図 外来患者尿分離大腸菌株の薬剤感受性

即ち、前者は後者にくらべて全般に諸薬剤に対する感受性が低く、且つ50%以上の感受性百分率を示す薬剤は、外来患者からのものでは T, Ka, K, Nd, Sig であるのに対し、頸癌術後患者からの分離大腸菌では Ka と Nd だけで、特に SM, C に対する感受性百分率の低下が目立つ。

要するに、頸癌術後患者尿からの大腸菌には薬剤耐性株が甚だ多いことを示しており、これは頸癌術後尿路感染症の特殊性の1つといえる。

III 頸癌術後の膀胱内尿残留 (残尿)

期間について

以上著者は、子宮頸癌術後の尿路感染症の特殊性を細菌側並びに治療薬剤の側から検討したが、更に宿主側の特殊性について若干検討を試みることにした。

既に第1報に述べたごとく、婦人の尿路感染は主として経尿道的に起るものであるが、しかし多くの実験的研究の結果から、細菌が膀胱に到達するだけでは炎症が起らないことは明らかで、細菌の進入をうけた宿主側になんらかの機序で感作或は障害が起っていないければ発症はしない。如何なる機構が働いているかはここに明らかにし得ないが、ただ尿路通過障害があり、尿の停滞をみる場合には、少数の細菌の進入によっても容易に感染が惹起されることはよく知られている。しかるに、頸癌根治手術後には、術式の性質上排尿障害の発生は殆んど不可避であり、そのため排尿障害は治療対策の面でもあまり省みられず、やむを得ない合併症状とされてきた。加うるに、留置カテーテル挿置時の上行性細菌感染は或る程度致し方のないこととして受け入れられていた。一方においては、前記のごとく、耐性菌の増加により、抗生物質の投与にもかかわらず頸癌術後はほとんど全例に尿中に細菌の出現をみている現状である。かくて感染と残尿の悪循環によって、頸癌術後尿路感染の発生の可能性は特に頸癌手術後には大となり、重症腎盂腎炎を招来して、これがために患者の予後を悪くすることも少なくない。

著者は、これが予防対策として第1報に殺菌剤ヒビテン液の膀胱内注入を試み、その成績につき述べたが、結果は極めて満足すべきものであった。またその際、これの持続使用により残尿量は減少する傾向のあることをも認めしたが、今回は頸癌術後患者について更に詳細に、ヒビテン液の膀胱内注入が、尿路感染症発生の重要な因子の1つである術後膀胱内尿残留の期間をどの程度短縮せしめ得るかを観察し、細菌感染と膀胱内尿残留の関係を探究した。

1. 実験対象

従来頸癌術後の残尿消失 (3日間40cc以下となる

まで)の期間を統計的に調べるため最近の頸癌手術例58例を選んだ。ヒビテンはその後の症例12例に使用し、これの残尿消失期間を前の対照と比較した。

2. 実験方法

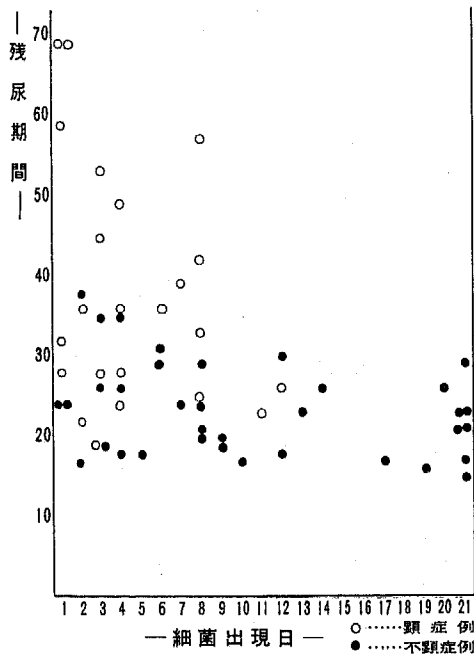
ヒビテン液は第1報記載の量を使用し、概むね1週間挿置した留置カテーテルを抜去した後、残尿が消失し自然排尿を行なわせる時期まで、時間導尿に際して毎回これを膀胱内に注入した。また術後は約3週間連日尿中の細菌とその出現状態を検査した。

3. 実験成績

(1) 術後尿中細菌出現時期と残尿期間との関係

いま実験対象について、術後尿中細菌出現日と残尿期間との関係を見ると第3図のごとくである。

即ち、子宮頸癌術後、残尿が持続している期間内に尿路感染症は顕症化する事が多く、又細菌の出現日の早いもの程顕症化し、顕症化することにより残尿期間は延長するといわれるが、著者の実験に於ては、顕



第3図 術後尿中細菌出現時期と残尿期間との関係

症化群、不顕症化群の細菌出現日と残尿期間との間に直線関係があるかどうかを検定してみた所、顕症化群  $r=0.317$ , 不顕化群  $r=0.31$  となり危険率5%で直線関係があるとはいえないという結果になった。しかしながら、細菌出現日を術後1~5日, 6~10日, 11~15日, 及び16日以上に分けて残尿期間を比較すると、術後1~5日(残尿期間平均  $33.73 \pm 2.9$ 日)と6~10日(残尿期間平均  $29.12 \pm 2.6$ 日)との間には大差はないが、11~15日迄(残尿期間平均  $24.33 \pm 1.6$ 日)及び16~21日迄(残尿期間平均  $20.80 \pm 1.4$ 日)の症例では明らかに期間が短縮し、術後1~5日, 6~10日と術後11~15日, 16~21日, との間には有意の差を認め、これより或る程度膀胱機能が回復してからの感染は影響は少いが、それ以前の早期感染は膀胱機能の回復を少なからず障害することを知ることができる。

(2) 膀胱内尿残留(残尿)期間並びにヒビテンによる膀胱内無菌化の影響

頸癌術後膀胱内尿残留(残尿)期間(58例)を術後10~15日, 16~20日, 21~25日, 26~30日, 31~35日, 36~40日, 41~45日, 46~50日, 51~55日, 56~60日, 61~65日, 66~70日の12段階において、ヒビテン使用例(12例)のそれと比較すると第6表及び第4図の通りである。

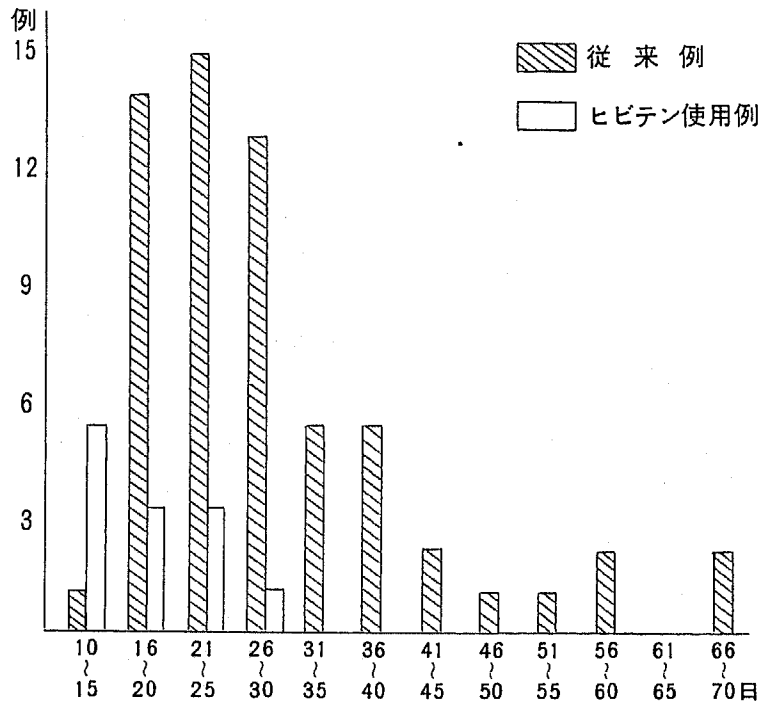
従来例では、残尿期間は術後21~25日が最も多く、平均値は32.3日となるが、ヒビテン使用例では10~15日以内が最も多く以後は漸減し、全例が26~30日までに残尿の消失をみており、両者の間に有意の差を認める。また、従来例を顕症化群、不顕症化群にわけ、ヒビテン使用例と残尿期間を比較すると第5図の如くであり、この分散分析表は第7表に示す如く顕症化群、不顕症化群、ヒビテン使用群の間に危険率1%で有意の差を認める。

即ち、顕症化群、不顕症化群及びヒビテン使用群の各平均残尿期間は第6図の如く、顕症化群平均残尿期間  $38.2 \pm 4.0$ 日、不顕症化群平均残尿期間  $23.4 \pm 3.3$ 日、ヒビテン使用群平均残尿期間  $20.3 \pm 5.6$ 日となり、ヒビテン使用群は顕症化群に比し、明らかに残尿期間は短縮しており、両者の間に有意の差を認める。

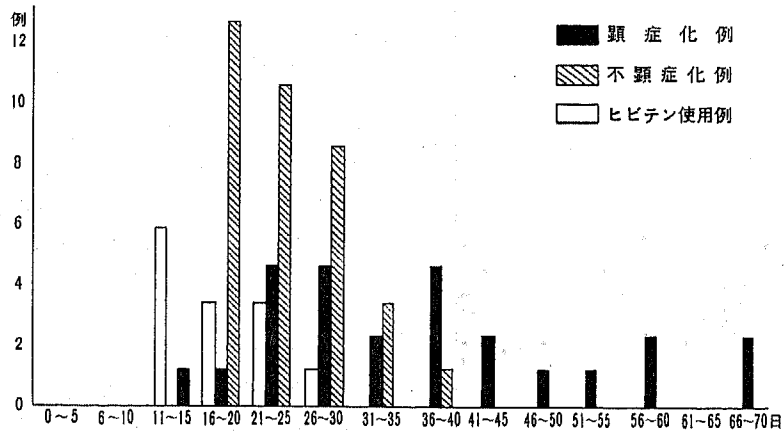
またこれらの成績から、膀胱内無菌化によって残尿

第6表 膀胱内尿残留(残尿)期間

術後日数	膀胱内尿残留(残尿)期間												計	平均日数
	10-15	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70		
従来例数	1	13	14	12	5	5	2	1	1	2	0	2	58	31.6
ヒビテン使用例数	5	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	12	20.3



第4図 膀胱内尿残留(残尿)期間

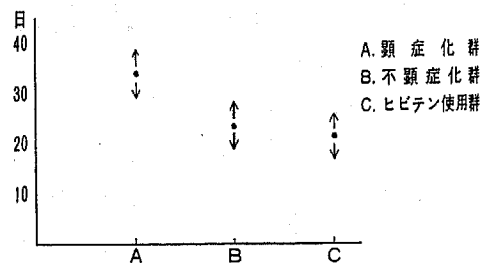


第5図 膀胱内尿残留(残尿)期間

第7表 分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方
群間	3836.34	2	1918.17
誤差	6229.95	67	92.98
計	10066.29	69	

期間を最小限に止め得ること、及び膀胱内尿残留には感染がかなり影響することを知らることができ、膀胱内薬液注入による悪循環の断絶は、顕症手術後尿路感染



第6図 顕症化群, 不顕症化群, ヒビラン使用群の平均膀胱内尿残留(残尿)期間

症の特殊性の1つである残尿に対してもよい影響を与えることを示している。

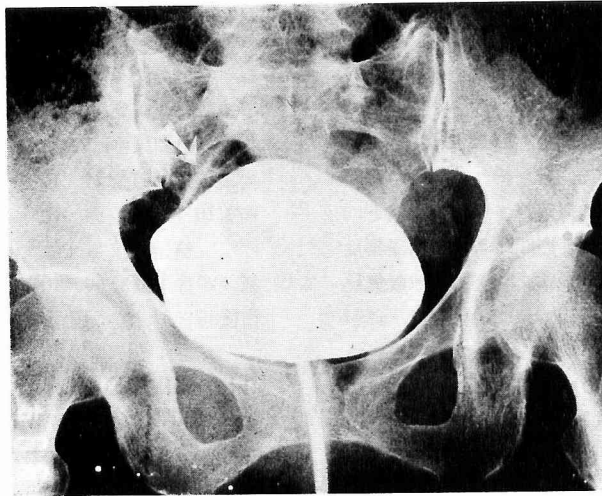
**IV 頸癌術後の膀胱尿管逆流現象について**

Hutchら(1962<sup>2)</sup>, 1963<sup>3)</sup>)は、膀胱尿管接合部の不全により尿管逆流が起ると、あたかも尿路通過障害のごとく尿を停滞させ、これが感染の発生と存続に大きな意義をもつことを指摘しているが、これは大いに注目されるべきことである。

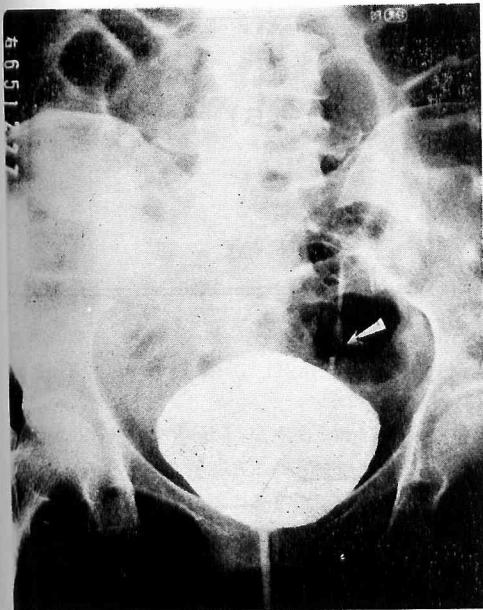
逆流の発生誘因は極めて多彩であり、ほとんどす

べての尿路疾患が直接、間接に原因となり得る(辻(1964)<sup>4)</sup>)が、感染症の場合は膀胱粘膜の浮腫による尿管走行の直線化(Hutch 1962<sup>2)</sup>)が大きな因子となっているとされ、逆流の誘因として炎症が重視される。膀胱機能不全を伴う子宮頸癌手術療法後には逆流現象を起しやすいと想像されるが、Schmid(1967)<sup>5)</sup>によれば一般に稀で Mallik は37例中3回これを認めたが、Muth(1958)<sup>6)</sup>は31例中逆流を認めたものはなかったという。

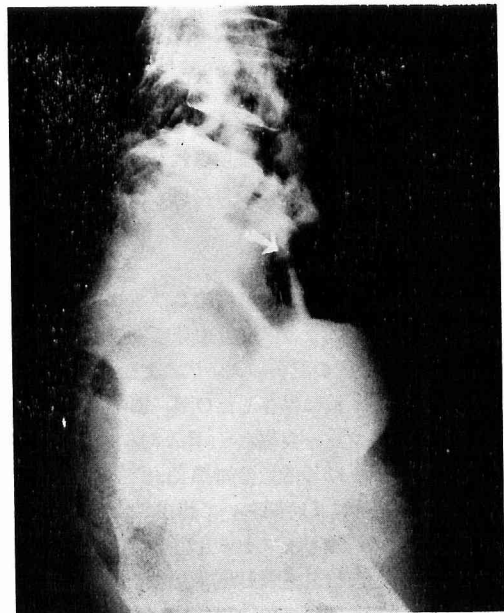
膀胱尿管逆流現象には、従来レ線検査(膀胱造影・



第 7 図



第 8 図



第 9 図

レ線映画)のほか排尿々道膀胱撮影が行われ、最近では Renogram<sup>7)-10)</sup>も用いられている。著者は10例の頸癌術後患者に30回膀胱撮影を試み、そのうち4例4回に尿管下部に逆流を認めることができた(第7図、第8図、第9図)。

この場合の発現頻度からみて、頸癌術後には一時的な逆流現象は決して稀でないと考えられ、これもまた頸癌術後尿路感染の宿主側における特殊性の1因子として、今後とりあげるべき問題点であると思う。そして、感染・逆流・通過障害の三者が、互いに悪循環を形成して一層難治性感染症を発生せしめやすいと想像される。

### V 頸癌治療後尿路感染症と患者血清抗体(血清赤血球凝集素価)について

尿路感染症患者の血清と起炎菌との間の免疫関係については古くから研究が行なわれており、1898 Pfandler は、膀胱炎または腎盂腎炎患者の血清と、その患者から分離した大腸菌との間に特異的に凝集反応を呈することを認めた。最近、間接赤血球凝集反応によって抗体の証明が行われている<sup>11)-15)</sup>が、1964年 Vosti<sup>16)</sup>らはO抗原をもってする赤血球凝集素価につき報告している。O抗体の出現が、そのまま生体の防衛力を示すとは思われないが、感染に対する宿主の反応であることには相違なく、これを追求することは尿路感染症の研究上興味がある。そこで著者は、頸癌患者の尿路感染症に、加熱菌体濾液をO抗原とし、これをもって患者血清抗体(血清赤血球凝集素価)を追求するため実験を行なった。

#### 1. 実験対象

当科に入院中の頸癌治療後の患者のうち、尿路感染にて尿中から大腸菌の多数証明されたもの16例について、経過を追って一定の間隔毎に患者血清の赤血球凝集素価を測定した。

#### 2. 実験方法

尿中からの大腸菌の分離、同定及び sero-type の決定は既述した方法により、また血球凝集反応は、概むね Vosti (1964)<sup>16)</sup>の記載に従い次のように実施した。

即ち、Alsever 液に保存したO型、Rh(+)ヒト赤血球を磷酸バッファー食塩水(pH 7.3)にて3回洗浄し、これを2.5%に10倍量の加熱菌体濾液に浮遊させ、37°C水浴中に1時間おいて感作させた後、血球を3回洗浄し、磷酸バッファー食塩水に2.5%に浮遊させる。これを、倍数稀釈した患者血清0.5mlずつを入れた小試験管に0.05mlずつ加え、振盪し、室温に4時間おいてから赤血球凝集の有無をみ、凝集を示す

最大稀釈倍数をもって凝集素価とした。

### 3. 実験成績

各症例についての発熱の有無、残尿期間、最高白血球数、尿1ml中菌量 $10^6$ 以上連続検出した日数及び最高菌量、検出大腸菌のO抗原の種類及び最高凝集素価を一括すると第8表のごとくである。またこれらのうち、凝集反応陽性症例(No.1, 2, 3, 4, 5, 12, 14, 16)の経過を第10~17図に示した。

次に代表的な症例の菌量と赤血球凝集素価の推移を挙げると以下の様である。

#### 症例4(第11図)

宮○ま○江 53才 3回経産婦

臨床診断: Carcinoma colli II

組織学的診断: Platten epithelkrebs

手術時所見: 術中特に異常なく、出血量、中等度。

術後2日: 尿中に細菌出現。

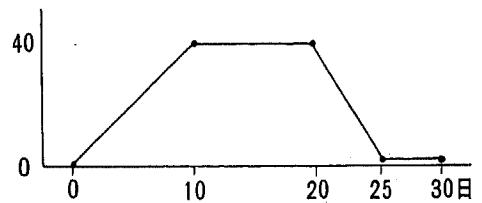
術後4日: 菌量 $11 \times 10^4$ と増加。

術後10日: 菌量 $84 \times 10^4$ (本症例最高菌量)同時に熱発す。

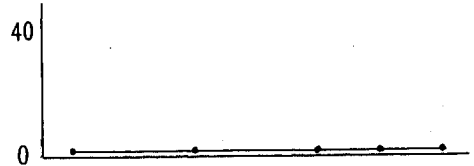
術後20日: 菌量 $50 \times 10^4$ 、この後菌量は減少。

術後35日: 完全に菌を培養し得ず。

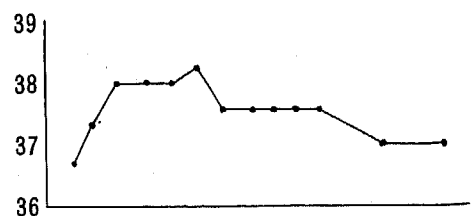
#### H. A. T. (O-75)



#### H. A. T. (O-16)



#### 体温



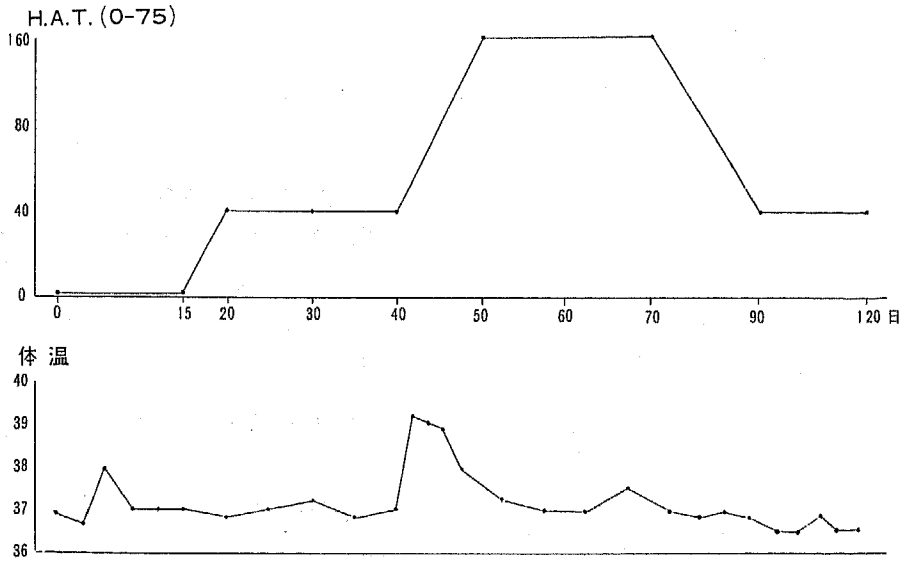
第10図 [症例1]



第8表 患者血清赤血球凝集素価

番号	患者	発熱	残尿期間	最高白血球数	最高菌数 ( $10^5$ 以上) 持続日数	大腸菌O抗原	最高凝集素価
1	後野	+	18日	6,500	D 14日	O-75, O-16	O-75 40×, O-16-
2	春	+	22日	6,800	A 32日	O-75	160×
3	宮	+	27日	8,500	B 14日	O-untype, O-6	O-untype 80×, O-6 40×
4	平	+	22日	5,200	A 7日	O-untype	320×
5	矢	-	29日	6,600	D 7日	O-untype	-
6	中	-	9日	5,500	D 4日	O-75	-
7	成	-	11日	6,000	D 4日	O-untype	-
8	小	-	12日	4,500	D 7日	O-23	-
9	浜	+	21日	5,000	C 14日	O-86	-
10	江	-	7日	7,500	D 4日	O-28, O-untype	O-28 -, O-untype -
11	片	-	16日	8,000	C 21日	O-23	40×
12	寺	+	20日	6,500	D 14日	O-6	-
13	伊	+	21日	7,300	D 17日	O-75	80×
14	寺	+	14日	6,000	B 7日	O-6	-
15	稲	+	13日	6,400	C 12日	O-75	80×

菌数 A: 75万~100万以上 B: 51万~75万 C: 26万~50万 D: 10万~25万

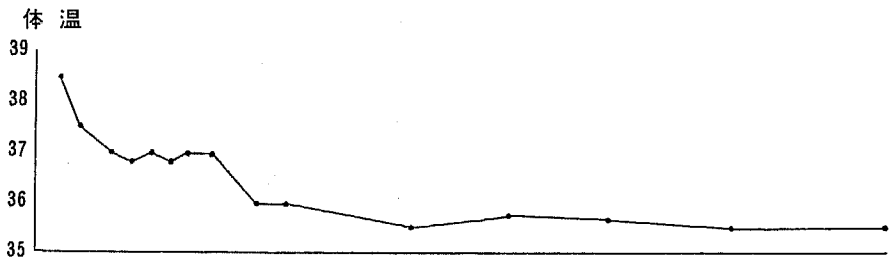
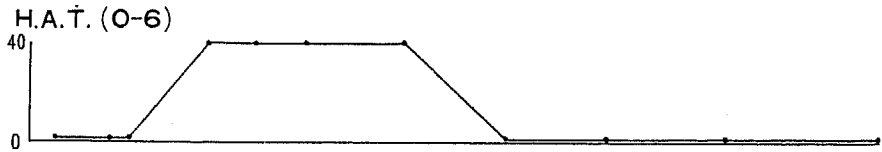
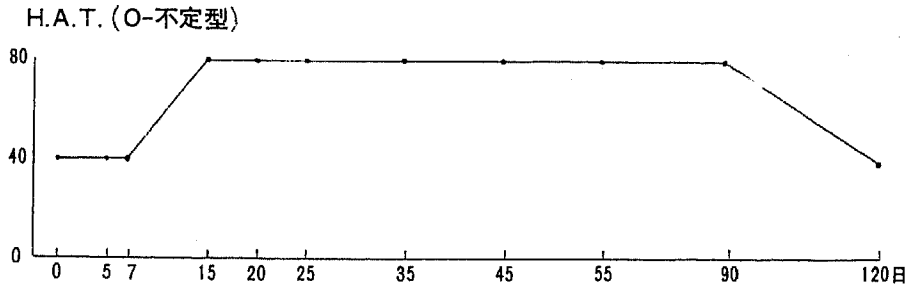


第11図 [症例2]

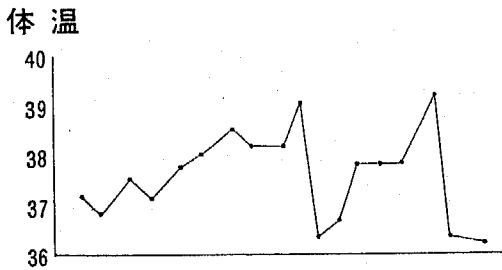
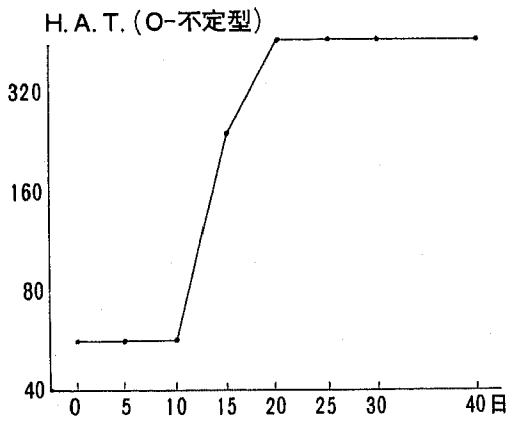
この間、当初40倍を示した赤血球凝集素価は、術後15日には160倍、術後20日には320倍と最高価を示し、術後44日、なお320倍の凝集素価を示している。本例の残尿期間は27日であった。

なお、尿1ml中の最高細菌数をA(76~100万以上)、B(51~75万)、C(26~50万)、D(10~25万)に分けて、最高菌数と残尿期間との関係を見ると、A群で

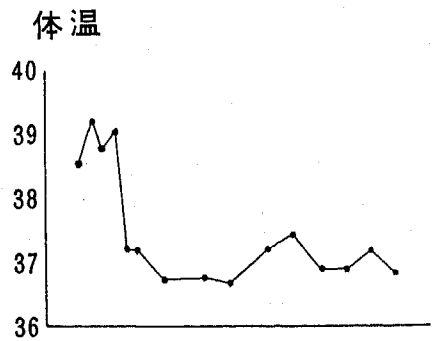
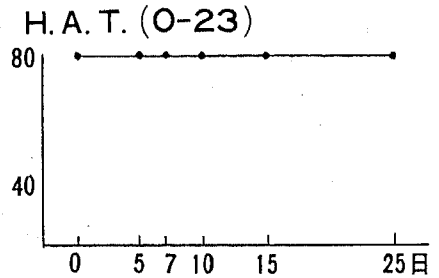
は平均残尿期間37日、B群18日、C群16.6日、D群15.8日となり、B群、C群、D群との間に大差を認めないが、A群とD群を比較すると明らかにA群では残尿期間の延長が認められる。又赤血球凝集素価の関係をみると、最高凝集素価160倍以上はどれもA群であり、B、C、D群はそれ以下であった。更に、大腸菌に対する抗体を調べた結果、実験症例の半数(8例)



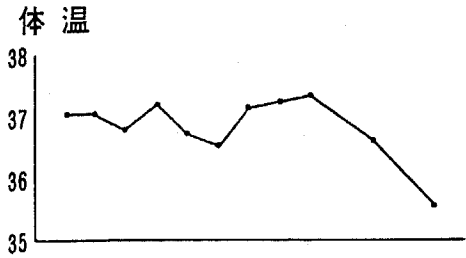
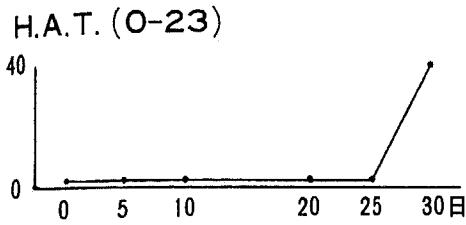
第 12 図 [症例 3]



第 13 図 [症例 4]



第 14 図 [症例 5]



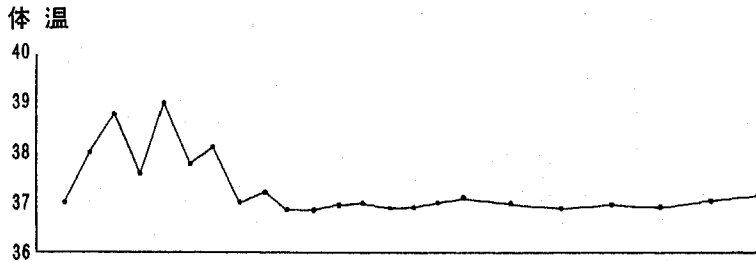
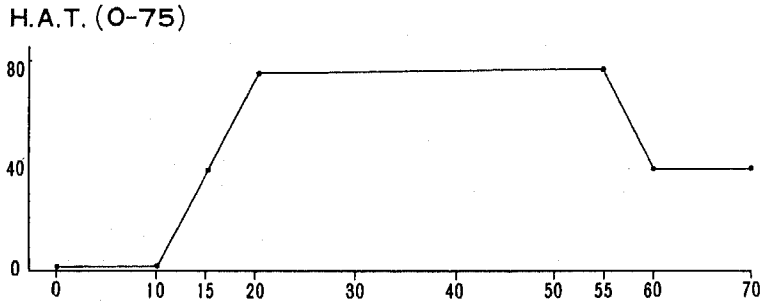
第 15 図 [症例 12]

に赤血球凝集素価40倍以上のものを認め(40倍は2例, 80倍以上は6例), 最高は320倍であった。また熱発例に赤血球凝集素価の上昇をみる場合が多く, 膀胱炎では赤血球凝集素価の上昇は少なかった。

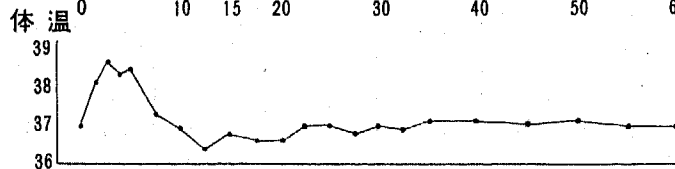
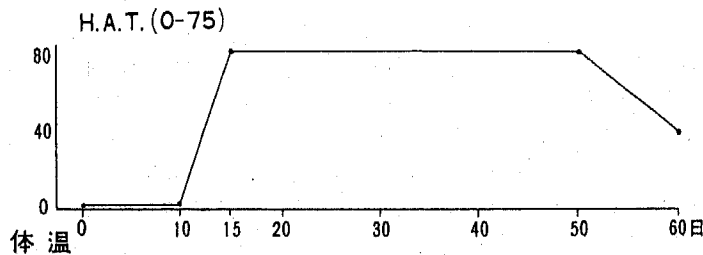
以上の成績から, 菌数の増加は残尿期間を延長し, かつ赤血球凝集素価の上昇を促すことが推測された。特に腎盂腎炎のごとき発熱を伴なう尿路感染症の或るものには, 生体反応の表現として, 患者血清中に起炎大腸菌の抗体が産生され, 或る期間存続することが明らかである。

考 按

以上著者は, 産婦人科領域における尿路感染症のうち臨床的に最も重要で, 且つ種々な問題点を含む子宮頸癌術後の尿路感染症につき, 細菌, 治療薬剤及び宿主の側から夫々その特殊性を検討した。また大腸菌に



第 16 図 [症例 14]



第 17 図 [症例 16]

よる血中O抗体の出現に関しても実験を行なった。以下これらに関して少しく考案を試みることにする。

尿路感染症が婦人に好発するのは、尿道が短かく、括約筋が比較的無力であり、且つ性器と腸管下部が接近していることなどによるが、一方、尿はそれ自体が培地として細菌の増殖に好適であり、尿路には塵におけるがごとき細菌の侵入を防ぐ常在細菌叢がなく防禦力が極めて薄弱であることも関係する。このように尿路は感染症の温床ともいえることができるが、しかし尿路に細菌が侵入しても毎常膀胱炎のごとき炎症を起すとは限らず、患者の全身的ないし局所の状態がこれを左右する。

この際尿路が正常であれば問題はなく、化学療法剤により容易に治癒するが、もし機質的或いは機能的の障害があると、かえって耐性菌の発生増殖を促して難治性となり、手術後の留置カテーテルの挿置等が加わると一層これを助長する結果となる。

ところが子宮頸癌手術（広汎性子宮全摘術）の際には、膀胱及び尿管は直接著しい侵襲を受け、膀胱神経叢の大部分と子宮膈神経叢のほとんど全部が破壊され、膀胱支持装置の広汎な剝離・摘除などのため、術後は膀胱麻痺によって頑固な排尿障害を必発し、従って一定期間の留置カテーテルの挿置と、これの除去後も自然尿だけになるまではカテーテルによる排尿が続けられる。このようなことから、頸癌術後には尿路感染症が頻発し、更に腎障害を招いて予後を悪くするものが少なく、一般の尿路感染症とは異なることが多い。

いま、従来報告されている頸癌術後の尿路感染症併発頻度をみると、狐塚(1949)<sup>17)</sup> 28.6%、秦(1949)<sup>18)</sup> 36.7%、山田(1950)<sup>19)</sup> 7.4%、塩島(1952)<sup>20)</sup> 36.66%、勝(1952)<sup>21)</sup> 18.8%、石浜(1956)<sup>22)</sup> 33.33%、石井(1956)<sup>23)</sup> 20.0%、山本(1956)<sup>24)</sup> 83.3%、中村(1958)<sup>25)</sup> 36.7%、藤生(1964)<sup>26)</sup> 17.85%、直江(1966)<sup>27)</sup> 34.8%とされ、尿路感染症の意義のとり方によって数値は異なるが、諸種細菌のうち大腸菌の検出頻度は山本49.4%、中村52.63%、直江58.7%であり、著者は39.7%であった。また頸癌術後剖検例についての報告をみると、小玉ら(1965)<sup>28)</sup>は剖検45例中腎盂腎炎の発現率は、確定的なもの26.7%、過去に本症の存在の極めて疑わしい腎膿瘍等のあるもの24.5%で、両者を合わせると半数以上に本症が認められるとし、教室<sup>29)</sup>の手術例26例の剖検では、膀胱の炎症12例、尿管の炎症5例、膿腎症4例、化膿性腎盂腎炎の認められたもの6例で、尿管炎は殆んど腎盂炎を合併していた。

このように頸癌術後には尿路感染症が頻発し、且つ

難治性となりやすいが、今回著者が58例につき頸癌術後3週間、連日尿中細菌の検出を試みたところでは、全例に、少くとも1日以上、大多数が術後10日以内に細菌の出現をみ、大腸菌O抗原血清型から探求すると同一細菌が比較的定着しやすく、また術後最初に出現する細菌は大腸菌がその他の細菌の79.3%を占め、術後予防的に諸種抗生物質が使用されているにもかかわらず、大腸菌が高頻度に証明されることが注目された。

著者が、頸癌術後の尿から分離した大腸菌96株と、外来患者尿から分離した大腸菌222株とについて13種の薬剤に対する感受性を調べたところでも、一般に前者は後者にくらべて諸薬剤に対する感受性が低く、50%以上の感受性百分率を示す薬剤は、外来患者からのものではテトラサイクリン、カナマイシン、コリマイシン、ナリジキシックアシド、シグママイシンの5種であったのに対して、頸癌術後患者からの分離大腸菌では、カナマイシンとナリジキシックアシドの2種だけで、特にストマイ、クロラムフェニコールに対する感受性の低下が目立ち、薬剤耐性株が甚だ多いことを認めた。

このような耐性株の増加は、術後抗生物質の予防的投与のほか、術後の膀胱内尿残留（残尿）に関係があると思われる。術後排尿障害の存続期間に関しては、秦(1949)<sup>18)</sup> 22.54±4.88日、棚橋(1949)<sup>30)</sup> 23日、高原(1952)<sup>31)</sup> 25.78±1.15日等の報告があり、教室<sup>29)</sup>で昭和30年までの60例について調べた成績では、術後残尿量50cc以下となるまでの期間は22.4±9.1日であった。また今回著者が調べた最近58例の術後残尿量3日間引続き40cc以下となるまでの期間は平均32.3日であった。

この排尿障害の対策は、手術々式の性質上不可避のものとして従来とかくなおざりにされ勝ちであったが、一部では、薬剤投与、早期尿道持続拡張術、骨盤神経温存、経尿道的膀胱頸部切除術等が試みられており、或る程度の成績が挙げられている。一方、尿路感染の合併例では排尿回復が遅く、本手術後における尿路感染症と排尿障害とは互いに原因となり、また結果ともなって悪循環をきたすことが指摘されている。従って、術後の尿路感染の併発を予防することによってこの悪循環を断ち切り、これによって或る程度膀胱機能の回復、ひいては残尿期間の短縮をはかることができると考えられる。

頸癌術後尿路感染併発の予防法としては、抗生物質投与と薬剤の膀胱内注入とが行なわれている。抗生物質投与の際には、耐性菌や交代菌の出現の可能性が問

題となるが、水野(1965)<sup>32)</sup>は持続的に予防投与をすることなく、尿中から菌が検出された場合に適宜薬剤を投与しつつ菌の消長の観察を怠らないようにするのがよいと思うと述べ、三谷(1959)<sup>33)</sup>は術後膀胱炎にサルファ剤が無効な場合が多いから、初めから broad spectrum antibiotics を衝撃的に与えて菌の消滅をはかり、その後サルファ剤を与えた方が有利で、悪循環を絶つ方法であるとしている。しかし、化学療法剤を過信すべきでないことは細菌の耐性の増加からもいえることであり、有効な予防的局所療法も有力な武器である。高安(1955)<sup>34)</sup>も、頸癌術後の留置カテーテルによる尿路感染は、化学療法を行なって予防しようとしても無意味であり、カテーテルの頻回交換と、膀胱洗浄などの局所療法を推奨している。留置カテーテル挿置期間中の薬剤の膀胱内注入に関しては、先きに教室の石井(1959)<sup>35)</sup>が複道カテーテルによる膀胱内グアノフラン持続点滴注入法を発表した。直江(1966)<sup>27)</sup>は時間導尿法及び時間導尿法と共にカナマイシン(10 mg/ml) 溶液を毎回10mlずつ膀胱内に注入する方法を、また久保田(1964)<sup>36)</sup>・宿輪(1966)<sup>37)</sup>は、強い耐性菌にも優れた抗菌力を示すヒピテン(5000倍溶液)の術後早期からの膀胱洗浄を推奨している。なをヒピテンに関しては Paterson (1960)<sup>38)</sup>、Gillespie (1962)<sup>39)</sup>らがこれの5000倍溶液約50mlをカテーテル抜去前に注入して尿路感染予防の目的に効果があることを報じている。導尿時ヒピテン膀胱内注入の治療的及び予防的効果については第1報に述べたが、今回はこれによる膀胱内無菌化が術後残尿期間に如何に影響するかをみるため実験した。

先ず術後尿中細菌の出現時期と残尿期間との関係を見ると、或る程度膀胱機能が回復してから感染した場合の残尿期間と、早期感染例の残尿期間との間には有意の差が認められ、ヒピテン使用例の残尿期間は8～10日以内のものが最も多く、ヒピテンを使用しなかった従来例の平均32.3日に比べて使用例では20.3日と格段の相違を認めた。即ち、膀胱内無菌化が残尿期間を最小限に食い止めることから、残尿には感染の影響もまた少くないことを知る事ができる。

著者はまた、膀胱造影のレ線所見から、頸癌術後には膀胱尿管逆流現象の発生が少くないことを推測し得た。従ってこの逆流は、前の膀胱内尿残留と共に頸癌術後尿路感染症、特に腎盂腎炎の発生に関与することが推定される。坂本(1964)<sup>40)</sup>は尿路感染症における逆流の意義として、1つは細菌感染尿が逆流のため直接尿管内を上行し、腎感染を惹起する可能性を挙げ、第2の意義として、上部尿路に与える尿力学的影響を挙

げており、小児の難治性尿路感染症の原因として感染、通過障害と同時に逆流が重要な因子となるとしている。Hutch (1963)<sup>39)</sup>は、本現象が上行感染の最も重要な因子であり、従来尿路に異常が発見できず、上行感染と考えられていた腎盂腎炎の大部分はこの逆行性上行感染であるとし、また一見尿路に異常を認めない尿路感染症でも、詳細に観察すると高率に本現象があらわれており、レ線映画撮影にては慢性尿路感染症の全例に出現しているという。また Marshall(1962)<sup>41)</sup>は、逆流のある48例の上部尿路をレ線的に観察し、内46例に上部尿路の拡張及び尿停滞像を証明し、腎盂腎炎性変化もかなりの頻度に認めている。子宮頸癌術後においても、膀胱尿管逆流現象による上部尿路の変化が尿の停滞と拡張を招来することが考えられ、感染の存続に或る程度役割を演ずることが推測されるので、柿崎(1966)<sup>42)</sup>も述べているごとく、腎盂腎炎の病因研究の面からもこの逆流現象は今後検討を要する問題であると考えられる。

次に、尿路感染症において、生体の防衛機構としての免疫現象が宿主にみられるかどうかということは興味ある問題である。例えば尿管腸吻合術後の腎盂腎炎の発生頻度が日を経過するにつれて低くなる(黒川<sup>43)</sup>)ことは、生体側になんらかの防衛機構が働いていることを思わせる。しかし少くとも患者血清中に生じる起炎菌に対する抗体は、免疫とは関係があるとはいえないようで、Kalmanson ら(1964)<sup>44)</sup>は、赤血球凝集素価と血清殺菌力との間には関連が認められず、尿路感染症患者の場は正常人にくらべて血清殺菌力は低下しているという。一方、病原性が高いと考えられる大腸菌について Austen (1963)<sup>45)</sup>は、そのO抗体は血清の喰菌能及び殺菌能に関係があるとし、Sanford (1962)<sup>46)</sup>もO抗体は実験的に尿路感染症に対する生体の防衛力に関係のあることを示しているが、血中接種による動物実験の成績をそのまま上行感染によるヒトの感染症にあてはめることには矛盾が感ぜられ、甚だ疑問とせざるを得ない。また Vosti (1964)<sup>16)</sup>は血清に高い抗体価が持続していても再発をみる場合があると述べている。何れにしても抗体の産生は感染に対する宿主の反応であることには相違なく、著者は間接赤血球凝集反応によって、頸癌術後の患者につき大腸菌O抗体の推移を追求してみた。

血球凝集素価をしらべた報告をみると、先ず Winberg (1963)<sup>13)</sup>は8例の腎盂腎炎小児に抗体価の上昇を認めたが4例の膀胱炎小児には上昇を認めず、Williamson (1964)<sup>14)</sup>は急性腎盂腎炎婦人31例のうち18例に著明な上昇を認めたが、膀胱炎10例では上昇をみ

たものは2例だけであったという。一方 Ehrenkrantz (1962)<sup>12)</sup>は、膀胱炎でも18例中13例に異常上昇(初めの4倍以上の上昇または80倍以上の凝集価)を認めたとしている。また著者と同じく患者血清中のO特異凝集素価を測定した Vosti (1964)<sup>16)</sup>の報告では、急性腎盂腎炎に凝集価の高いものが多く(17中14)、膀胱炎に少く(33中2)、起炎菌は随伴菌より高い値を示し、またO-6及びO-25は抗体価が高いとしている。更に、抗体は発病1, 2週に上昇し、3, 4週に最高のレベルとなり、2, 3カ月でもとにもどるが、発病4日以後の化学療法剤投与はこの推移に影響を及ぼさないと述べている。著者の成績でも、熱発例に凝集価の上昇をみる場合が多く、混合感染では比較的起炎菌が高い値を示す様に思われるが、この点については今後更に検討を要する。以上から、大腸菌起因尿路感染症の際には、生体反応の表現としての血中O抗体の出現、存続をみる場合があることは明らかであるが、それが免疫的及び診断的にいかなる意義をもつかは、今後検討を要すると考える。

### 結 論

1. 頸癌術後3週間の経過中、発熱を伴う顕性尿路感染症の頻度は58例中23例、39.7%であった。また発熱期間は大多数が2~4日であった。
2. 頸癌術後3週間の連日検査にて、尿中に少なくとも1日以上期間、全例に細菌を認め、O抗原 sero-type から、細菌の定着性を認めた。
3. 頸癌術後細菌出現までの日数は初め数日が多く、大多数が術後10日以内であった。そして術後最初に出現する細菌は、大腸菌が他の細菌の約2倍を占めていた。
4. 顕性感染時の大腸菌のO抗原 sero-type はO-4が比較的多く、O-untype はやや少なかった。
5. 頸癌術後患者尿から分離した大腸菌々株は、外来患者尿から分離した大腸菌々株にくらべて、全般に諸薬剤に対する感受性が低いことを認めた。
6. 50%以上の感受性百分率を示した薬剤は、外来患者からの大腸菌ではT, Ka, K, Nd, Sigであったが、頸癌術後患者からの大腸菌ではKとNdだけで、特にSM, Cに対する耐性株の多いことが目立った。
7. 早期感染は残尿期間を長くするが、膀胱機能が或る程度回復してからの感染は影響が少いことを認めた。
8. 時間導尿時のヒビテン膀胱内注入実施は、細菌感染を防止し得ると同時に残尿期間を最小限にとどめ

ることができ、従来例の平均32.3日に対して20.3日に短縮できた。

9. 通常の膀胱造影検査から、頸癌術後には膀胱尿管逆流現象の発生は稀でないことが推測された。

10. 頸癌治療後大腸菌性尿路感染の認められた患者に、血清中の加熱菌体濾液をもって赤血球凝集反応を行なった結果、熱発例に赤血球凝集素価の上昇をみる場合が多く、膀胱炎では、赤血球凝集素価の上昇は少なかった。又菌数の増加は赤血球凝集素価の上昇を促すことが推測された。

稿を終るに臨み、始終懇篤なる御指導と御校閲をいただきました岩井教授並びに細菌学教室田崎教授に衷心より感謝と敬意を表します。

また本研究に絶えざる御指導御鞭撻をいただいた石井講師、細菌学教室松本助手、衛生学教室広沢講師並びに本教室の各位に感謝します。

なお、本論文の一部は第32, 34, 36回日産婦関東連合地方部会において発表した。

### 文 献

- 1) 小川陽男：信州医誌 15：936, 1966
- 2) Hutch, J. A. : J. Urol. 71：412, 1962
- 3) Hutch, J. A. et al. : J. Urol. 90, 1963
- 4) 辻 一郎・他：治療 46：511, 1964
- 5) Schmid, I. et al. : Geburtsh. u. Frauenheilk. 27：954, 1967
- 6) Muth, H. : Z. Geburtsh. Gynak. 151：267, 1958
- 7) Apperson, J. W. et al. : J. Urol. 89：409, 1963
- 8) Dodge, E. A. : Lancet 1, 303, 1963
- 9) Lattimer, J. K. et al. : J. Urol. 89：395, 1963
- 10) Olbing, H. et al. : Zschr Kinderheilk. 95：84, 1966
- 11) Needel, M. H. et al. : J. Urol. 74：674, 1955
- 12) Ehrenkrantz, N. J. et al. : Clin. Res. 10：214, 1962
- 13) Winberg, J. et al. : Brit. Med. J. 2：524, 1963
- 14) Williamson, J. et al. : Arch. Int. Med. 114：226, 1964
- 15) Kunin, C. M. : Arch. Int. Med. 110：676, 1962
- 16) Vosti, K. L. et al. : J. Immunol. 93：199, 1964
- 17) 狐塚重治：臨婦産 3：422, 1949
- 18) 秦 良麿・他：臨婦産 3：225, 1949
- 19) 山田文夫・他：産婦の進歩 2：161, 1950
- 20) 塩島令儀・他：産婦の世界 4：941, 1952
- 21) 勝 慶徳・他：産婦の世界 4：936, 1952
- 22) 石浜淳美・他：産婦の実際 5：619, 1956

- 23) 石井次男・他：産婦の実際 4 : 119, 1955
- 24) 山本嘉三郎：日産婦誌 8 : 889, 1956
- 25) 中村桂子：日産婦誌 10 : 1225, 1958
- 26) 藤生太郎・他：産婦人科治療 8 : 629, 1964
- 27) 直江光郎：日産婦誌 18 : 545, 1966
- 28) 小玉敬彦・他：日産婦誌 18 : 748, 1966
- 29) 野口 浩：信州医誌 15 : 597, 1966
- 30) 棚橋 馨：産婦紀要 22 : 10, 1949
- 31) 高原恭平：産と婦 19 : 424, 1952
- 32) 水野重光：医人 14 : 10, 1965
- 33) 三谷 靖・他：産と婦 26 : 402, 1959
- 34) 高安久雄：産と婦 22 : 803, 1955
- 35) 石井次男・他：産婦の世界 11 : 933, 1959
- 36) 久保田律二：日産婦誌 16 : 1148, 1964
- 37) 宿輪亮三：第18回日産婦特講要旨 1966
- 38) Paterson, M. L. et al. : J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 67 : 394, 1960
- 39) Gillespi, W. A. et al. : Brit. Med. J. 7 : 13, 1962
- 40) 坂本公孝：日医新誌 2116, 1964
- 41) Marshall, F. C. : J. Urol. 87 : 681, 1962
- 42) 柿崎 勉：信州医誌 15 : 426, 1966
- 43) 黒川一男：日医新誌 2162, 1965
- 44) Kalmanson, G. M. : Amer. J. Med. Sci. 248 : 285, Sep 1964
- 45) Austen, K. F. et al. : New. Eng. J. Med. 268 : 933, 1963
- 46) Sanford, J. P. et al. : J. Exp. Med. 115 : 383, 1962