

泌尿器科感染症に対する Cathocycline の応用

久留米大学医学部泌尿器科学教室（主任 重松 俊教授）

助教授 江 藤 耕 作

講 師 古 野 干 城

助 手 飯 田 収

CLINICAL USE OF CATHOCYCLINE FOR
UROLOGICAL INFECTIONS

Kousaku ETOU, Takeki FURUNO and Osamu IIDA

*From the Department of Urology, Kurume University Medical School**(Director : Prof. S. Shigematsu, M. D.)*

Cathocycline (Meiji-seika Co. Ltd.) was clinically used for urinary tract infection after it was bacteriologically evaluated. Out of 16 urinary tract infections to which Cathocycline was administered, 8 showed remarkable and prompt improvement, 4 fairly good effect, 3 somewhat good effect, and one no response. No serious side effect was encountered. Two patients complained slight anorexia, but medication was safely continued.

はじめに

Penicillin の出現に端を発した抗生物質療法は近年めざましい発展を遂げて居る。然るに年々新しい諸種抗生物質の出現に及び其の優れた効果と広い応用範囲とから頻繁に使用され、ともすれば乱用になり勝ちな現状である。其の結果、これら薬剤の効果とは逆に耐性菌の出現、菌交代現象、或は重篤なアレルギー現象など不快な問題が生じて来ていることも見逃せない事実である。

斯様な理由から抗生物質療法の焦点も耐性菌の治療と云う方向に向けられて来て居ると言つても過言ではなく、各方面に其の対策が講ぜられて居る様である。同時に新しい抗生物質、或は既知抗生物質の合剤の研究が行われて居り、又応用範囲の広い抗生物質の併用療法も己に行われて居るところである。

此の目的で作られた Cathocycline は Tetracycline (Neocycline) と Noboviocin (cathomycin) を 2 : 1 の割合に配合した合剤で、2 種類の抗生物質の協力作用に依る優れた効果を

を期待して作られた製剤である。

今回、本剤を明治製菓より提供をうけ、泌尿器科領域に於ける感染症に試用する機会を得たので、少数例ではあるがその臨床成績を報告する。

組成並びに特長

Cathocycline (以下、TC-NB と異ず) 1 カプセル中には塩酸テトラサイクリン 167mg (力価)、ノボビオンナトリウム 83mg (力価)、メタリン酸ナトリウム 253mg を含有して居る。又本剤の特長として、Tetracycline と Noboviocin の協力作用に依り優れた効果を發揮し、高血中濃度を維持し、耐性菌 (特に耐性ブドウ球菌) にも有効で且つ又耐性菌の発現を遅延或は阻止し、副作用も殆んど認められない等、優れた点が挙げられて居る。

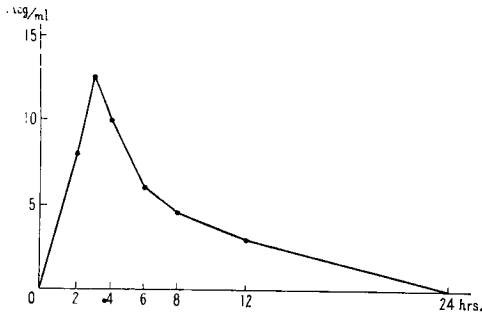
吸収および排泄

a. 血中濃度について

吾々は本剤の臨床的応用に先立ち血中濃度の持続性を検討するため、健康成人 5 人を選び早朝空腹時キャソサイクリンを経口投与し烏居氏重層法によつて追試測定した。即ち 1 回 500mg 投与時の 2, 3, 4, 6,

8, 12, 24時間に於ける血中濃度を溶連菌を用いて生物学的検定法により測定すると、図1に示す如く、投与後3時間値で最高の Peak を示すが、2時間値ですでに 8.0mcg/cc と高い血中濃度を示し、12時間値に於いても尚 2.5mcg/cc の血中濃度を保持して居た。これはキャソサイクリンの吸収が可成り迅速であると同時に、比較的長時間に及ぶ有効血中濃度を維持しているものと考えられる。

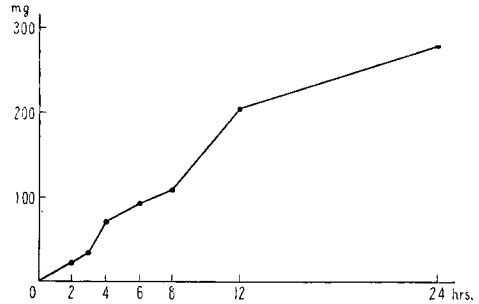
Fig. 1. Serum levels of Cathocycline after oral administration of 500 mg in healthy adults.



b. 尿中排泄について

吾々は前記同様健康成人 5 例について同時に尿中排泄量の測定も行つた。即ち図2に示す如く内服後6時間、12時間、24時間では夫々 92.1mg (18.4%), 206.9mg (40.1%), 281.9mg (56.3%) と可成り高い

Fig. 2. Urinary excretion after oral administration of 500 mg Cathocycline.



値を示した。

この事実から本剤は尿中へも可成り移行するものと考えられる。

試験管内抗菌作用

教室保存の黄色ブドウ球菌209. P株と大腸菌に就いて、試験管内に於ける本剤の最小発育阻止濃度を測定した。即ち、本剤及び吾々がしばしば使用するテトラサイクリン、クロラムフェニコール及び本剤の成分であるノビオcinを用いて、各々 5000mcg/cc より 0.5mcg/cc に至るブイオン稀釈列を作り、あらかじめ普通寒天培地に 37°C 24時間培養した黄色ブドウ球菌及び大腸菌を1白金耳取り 5cc の生理食塩液で菌浮遊液を作り、各試験管にツベルクリン針で3滴宛滴下して、之を 37°C 24時間培養した後混濁の有無を検

Table 1. Activities of several antibiotics against strain of staphylococcus aureus 200P.

	mcg/cc													Control
	5000	2500	1000	500	250	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	
Tetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Chloramphenicol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Novobiocin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Cathocycline	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+

Table 2. Activities of several antibiotics against a strain of E. coli.

	mcg/cc													Control
	5000	2500	1000	500	250	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	
Tetracyclin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Chloramphenicol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Novobiocin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Cathocycline	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+

した。

其の成績は Table 1.2 に示す如く黄色ブドウ球菌に対してはで 2.5mcg/cc 完全に菌発育を抑制し、大腸菌でも 2.5mcg/cc で発育を抑制し、他の3種の抗生剤に比較して共に優れた効果が認められた。

臨床成績

症例1 ♂, 24才, 急性淋菌性尿道炎。

3日前, unrein coitus, 3日目に著明な排尿痛と同

時に外尿道口より排膿を認める。鏡検の結果多数の典型的グ陰性双球菌を認める。TC-NB 1.0g (4 Cap.) を6時間毎に分服, 2日後排膿の減少と共に排尿痛も軽減, 4日後には排膿は認められなくなり排尿痛も稍消失, 尿中及び分泌液中に膿球が僅かに認められるのみで, 菌は消失した。

症例2 K.O., ♂ 31才, 淋疾後尿道炎。

排尿痛を主訴に来院。尿中グ陽双球菌証明。TC-NB 1.0g (4 Cap.) 6時間毎に分服, 5日間投与した。3

Table 3.

No.	患者性令	診断名	主訴	尿所見・主要症状	投与法		経過	効果	副作用	備考
					1日量	日総量				
1	T.N ♂ 24	急性淋菌性尿道炎	排尿痛・排膿	混濁(+), ドンネ(+), 膿球(+), 上皮細胞(+), グ陰性双球菌(+)	1.0	5.0	2日後排尿痛減少, 4日後稍消失。排尿痛, (±)菌失膿球(±)	+	-	
2	K.O ♂ 31	淋疾後尿道炎	排尿痛	混濁(+), 膿球(+), 上皮細胞(±), グ陽双球菌(+)	1.0	5.0	自覚症状軽減, 膿球(±), 上皮細胞(±) 3日後菌陰性	+	-	
3	M.U ♂ 31	"	"	混濁(+), 膿球(+), 上皮細胞(±), グ陰性桿菌(±), グ陽双球菌(+)	1.0	5.0	3日後自覚症状消失, 膿球(±), 上皮細胞(±), グ陽双球菌(±), グ陰性桿菌(-)	+	-	
4	H.N ♂ 38	"	排尿痛・膿球分泌物	混濁(+), 膿球(+), 上皮細胞(±), グ陽双球菌(+)	1.0	5.0	自覚症状軽減, 膿球(±), 上皮細胞(+), グ陽双球菌(+)	±	-	
5	Y.M ♂ 21	"	排尿痛	"	1.0	4.0	自覚症状軽減, 膿球(±), グ陽双球菌(±)	±	-	
6	Z.I ♀ 24	急性膀胱炎	頻尿・排尿痛・終末血尿	膿球(+) 上皮細胞(+), グ陰性桿菌(+)	1.0	3.0	翌日より自覚症状著減, 3日後消失, 膿球(±)菌消失	+	-	
7	N.K ♂ 11	出血性膀胱炎	頻尿・血尿・排尿痛	赤血球(+) 膿球(+), 上皮細胞(±), グ陽双球菌(+)	0.75	4.0	4日後自覚症状消失, 赤血球(±), 膿球(±)菌消失	+	-	強ミC併用
8	B.S ♂ 85	前立腺肥大症膀胱炎	尿混濁・頻尿	混濁(+), ドンネ(+), 膿球(+) 上皮細胞(±), グ陰性桿菌(+)	1.0	5.0	排尿回数減少, 膿球(+), グ陰性桿菌(±)	+	-	
9	Z.K ♂ 66	"	"	混濁(+), ドンネ(+), 膿球(+) 上皮細胞(+), グ陽双球菌(+), グ陰性桿菌(+)	1.0	4.0	自覚症状軽減, 膿球(+) 上皮細胞(+), グ陽双球菌(±), グ陰性桿菌(±)	±	-	
10	T.S ♂ 63	尿道損傷・尿道炎・膀胱炎	会陰部の発赤・有痛性腫脹・尿混濁	混濁(+), 膿球(+) 上皮細胞(+), グ陰性球菌(+), 会陰部発赤・腫脹	1.0	7.0	3日後会陰部の腫脹・発赤・疼痛軽減, 7日後消失尿所見著明な改善を認む	+	-	食思不振
11	Y.T ♀ 25	腎盂炎	発熱・尿混濁	混濁(+), ドンネ(+), 膿球(+) 上皮細胞(+), グ陰性桿菌(+), 悪寒・発熱	1.0	5.0	2日後下熱傾向を示し4日後37°C台となる。膿球(+), 菌(-)	+	-	
12	H.I ♀ 52	"	尿混濁	混濁(+), ドンネ(+), 膿球(+) 赤血球(+), 上皮細胞(±), グ陰性桿菌(+), グ陽双球菌(+)	1.0	6.0	3日後尿混濁(±) 5日後膿球(±) 赤血球(-) 菌(-)	+	-	食思不振
13	K.S ♀ 24	慢性腎盂炎	"	混濁(±), ドンネ(±), 膿球(+), グ陰性桿菌(+)	1.0	4.0	尿所見の改善を認めず	-	-	
14	M.T ♂ 24	急性副睾丸炎	発熱・陰囊発赤・腫脹	発熱(38°C~39°C) 副睾丸有痛性腫脹・陰囊発赤	1.0	5.0	2日後下熱傾向, 3日後下熱自発痛消失, 発赤(-) 5日後腫脹著減	+	-	
15	K.E ♂ 36	"	陰囊内容の疼痛	副睾丸腫脹・圧痛著明	1.0	3.0	3日後疼痛消失, 圧痛軽度	+	-	
10	T.T ♂ 23	尿管切石術後感染症	手術創の化膿・疼痛	手術創の一部化膿, 創周囲膿球形成・グ陽球菌証明	1.0	5.0	3日後疼痛消失, 膿球減少 5日後稍消失	+	-	

日後、自覚症状軽減し尿中に菌を認めなかった。排尿痛は僅かながら訴えていた。

症例3 M.U., ♂ 31才, 淋疾後尿道炎。

排尿痛を主訴として来院。尿中グ陽双球菌, グ陰性桿菌を証明。TC-NB 1.0g (4 Cap.) を分服投与, 3日後自覚症状は消失したがグ陽双球菌は僅かに認められた。

症例4 H.N., ♂, 38才, 淋疾後尿道炎。

排尿痛及び早朝に膿性分泌物を認めると言つて来院。尿中及び分泌物中にグ陽双球菌を証明。TC-NB 1.0g (4 Cap.) 5日間投与し自覚症状の軽減をみたが菌消失には至らなかった。尚本症例は当科受診前にクロマイ? を2日間内服して居た。

症例5 ♂, Y.M., 21才, 淋疾後尿道炎。

排尿痛を主訴として来院。尿中グ陽双球菌を証明。TC-NB 1.0g (4 Cap.) 4日間投与。自覚症状の軽減をみたが、菌の完全消失には至らなかった。本症例も当科受診前に3日間程抗生物質を内服していた。

症例6 Z.I., ♀, 24才, 急性膀胱炎。

頻尿, 排尿痛, 終末血尿の主訴で、尿中にグ陰性桿菌を多数証明した。TC-NB 1.0g (4 Cap.) 6時間毎に分服, 翌日より頻尿, 排尿痛は著明に軽減し血尿は認められなくなった。引続き3日間投与し, 4日目には排尿回数も正常となり, 排尿痛も消失し, 尿中に菌も認められなくなった。

症例7 N.K., ♂, 11才, 出血性膀胱炎。

頻尿, 血尿, 排尿痛の主訴で来院。尿中に赤血球を多数証明又、グ陽球菌をも証明した。TC-NB 0.75g (3 Cap.) を8時間毎の3回に分服せしめた。同時に強力ミノファンゲンCを併用した。2日後には自覚症状は軽減し, 4日後には血尿も痕跡的となり菌も消失した。

症例8 B.S., ♂ 85才, 前立腺肥大症, 膀胱炎。

尿混濁, 頻尿の主訴で来院。排尿回数は30分~1時間毎位の割合であつた。尿中, 膿球多数, グ陰性桿菌証明。TC-NB 1.0g (4 Cap.) を6時間毎に分服せしめた。5日後排尿回数も1.5時間~2時間毎となり自覚症状は改善されたが, 原疾患のためか菌消失までには至らなかった。

症例9 Z.K., ♂, 66才, 前立腺肥大症, 膀胱炎。

頻尿, 尿線の減弱を主訴として来院。尿中にグ陽双球菌, グ陰性桿菌を証明。TC-NB 1.0g (4 Cap.) 4日間投与したが著明な改善をみず中止して, 原疾患の治療に移つた。

症例10 T.S., ♂, 63才, 尿道損傷, 尿道周囲炎, 膀胱炎。

尿道損傷後に尿道周囲炎を併発。会陰部は発赤腫脹し圧痛, 自発痛は著明であつた。又尿中にグ陰性桿菌, 球菌を多数証明した。TC-NB 1.0g (4 Cap.) を投与。3日後には会陰部の発赤腫脹, 疼痛共に軽減。7日後には局所症状も殆んど改善され, 自覚症状も稍消失した。併し尿所見は著明な改善をみなかった。

症例11 Y.T., ♀, 25才, 腎盂炎。

悪寒を伴い39.8°Cの発熱を認めた。尿は混濁し, 尿中に膿球, グ陰性桿菌を証明。TC-NB 1.0g (4 Cap.) を6時間毎に分服。翌日より下熱傾向を示し夫々38.8°C, 38.0°C, 37.5°C 37°Cと4日後台となり, 尿中に膿球を僅かに認める程度で菌は消失した。

症例12 H.I., ♀, 52才, 腎出血, 腎盂炎。

腎出血で治療を行つていたが経過中, 腎盂炎併発。熱は37.6°C~37.9°Cで高熱でなかつたが, 尿混濁し, 尿中に膿球, グ陰性桿菌, グ陽双球菌を多数証明した。TC-NB 1.0g (4 Cap.) を6時間毎に分服投与。3日後尿混濁は殆んど消失し, 5日後, 尿中に少数の膿球を認めるのみとなり, 菌は消失した。

症例13 K.S., ♀, 24才, 慢性腎盂炎。

尿中に膿球, グ陰性桿菌を証明。これ迄クロラムフェニニール, テトラサイクリンなどの治療を行つて来たが尿所見の改善を認めず, TC-NB 1.0g (4 Cap.) を6時間毎に分服投与。4日後, 尿所見の改善を認めず中止。

症例14 M.T., ♂, 24才, 急性副睾丸炎。

左側副睾丸は拇指頭大に腫脹, 自発痛, 圧痛著明。38.0°C~39.0°Cの発熱をみる。局所の冷湿布を施すと共に, TC-NB 1.0g (4 Cap.) を6時間毎に分服投与。翌日より下熱傾向を示し, 3日目より腫脹, 疼痛軽減し平熱となつた。尚2日間投与し中止した。

症例15 K.E., ♂, 36才, 急性副睾丸炎。

2~3日前から左側陰囊内客に疼痛を訴える様になつた。副睾丸は腫脹軽度なるも圧痛著明。局所の冷湿布と共にTC-NB 1.0g (4 Cap.) 投与。3日後自発痛も殆んど消失, 圧痛も軽減した。

症例16 T.T., ♂, 23才, 尿管切石術後感染症。

抜糸後3日目頃から手術創の一部に発赤腫脹を認める様になつた。サルファ剤, マイシリンを3日間使用したが効果なく, 創の一部は哆開し, 周囲の膿疱を形成し始めた。TC-NB 1.0g (4 Cap.) を投与, 翌日より創痛は軽減し, 3日後には疼痛殆んど消失, 膿疱の形成も認められなくなり, 5日後には排膿も認められなくなり, 膿疱も殆んど消失したので投薬を中止した。

副作用

16例中副作用と考えられたものは2例で、投薬を中止したものはなかった。即ち症例10, 12に於て食思不振を認めたが特別な処置を講じなかった。

総括並びに考按

以上吾々が経験した16例に就いての治療成績を見ると著効8例、有効4例、稍有効3例、無効1例の成績であつた。全症例の疾患別成績は Table 4 に示す如くであるが、急性症に対し

Table 4. 疾患別にみた Cathocyclin の治療成績

疾患別	例数	著効	有効	稍有効	無効	副作用
尿道炎	5	1	2	2		
膀胱炎	5	2	2	1		1
腎盂炎	3	2			1	1
その他	3	3				
計	16	8	4	3	1	

ては優れた効果を認める様であるが、亜急性又は症例7・8, 9の如く他の疾患が合併して居る様な症例に対しても可成りの効果を期待し得るものと考えられる。

次に各疾患別に其の治療成績を一括してみると、尿道炎5例中1例は急性淋菌性尿道炎であり他の抗生剤に劣らぬ効果を示した。他の4例は何れも以前淋疾に罹患し既に治療を受けた症例で殊にその中2例は当科受診前数日まで他の抗生剤の治療をうけていたもので、斯る症例にも完治するには至らなかつたが、或る程度の効果を認めることが出来た。

膀胱炎では5例中1例を除き満足すべき効果を認めた。卓効を奏した急性膀胱炎の1例では本剤投与翌日より既に自覚症状の軽減を認め、3日目には尿中の菌も消失し完治して居る。又2例は前立腺肥大症を合併して居るにも拘らず或る程度の効果を認めた。

腎盂炎では3例中著効2例、無効1例と云う極端な成績であつたが、無効の1例では数カ月に亘るもので、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリンの投与でも効果を認めることが出来なかつた症例であつた。

其の他の3例は何れも著効を得ることが出来た。

尚、本剤投与日数は3～7日で平均投与日数は4.6日、平均投与量は4.6gで可成り短期間、少量で効果を得て居る。

さてTC-NBの各種感染症に対する報告は少く、本邦に於ては2, 3の報告を散見するに過ぎず、殊に尿路感染症に対しては水野等の数例の報告があるに過ぎない様である。

一方欧米に於ては James, Felix, (1957)等の報告があり、又 S. Furesz et al. (1958) は *in vitro* に於けるブドウ球菌に対する作用に就いて観察して居る。即ち膿瘍、フルンケル、膿胸、尿及び血中より採取した65株の白色ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌に就き Novoviocyn (NB), Tetracycline (TC) 及び NB+TC の3種の薬剤を用いて其の発育阻止作用を比較検討して居る。

これによると NB では 0.5ug/ml 以下で発育阻止されるものは65株中24株であり、又 TC では11株、然るに NB+TC では40株がこの低濃度で発育が阻止されて居る。更に 0.5～3ug/ml では65株の全菌株の発育が阻止されて居り、他の2者に比較して優れて居ることを示して居る。

吾々も教室保存の黄色ブドウ球菌 209 P 株、大腸菌を用いて各濃度に於ける試験管内抗菌作用を検討した。その結果黄色ブドウ球菌 209 P 株及び大腸菌に対し共に 2.5mcg/cc で完全に発育を阻止し得た。

この結果からみると、吾々が行つた試験管内抗菌作用では TC+NB は他の3抗生剤に比較して遙かに低濃度で発育を阻して居ることが伺われる。

吸収および排泄の点については、血中濃度は3時間値ですでに最高の peak を示し、12時間値に於いても尚 2.5mcg/cc の血中濃度を維持して居り、又尿中排泄量をみても可成りの量が認められることは、本剤の吸収が迅速で尿中へ移行する量も可成り多いものと考えられる。

毒性、副作用の少いことも本剤の特長の一つと言われて居るが、吾々の症例では16例中に2

例に軽度の食思不振を認めた。併し投薬を中止せねばならない様なことはなかつた。

む す び

吾々は明治製菓より提供をうけた Cathoclyne に就いて若干の基礎的実験を行うと共に泌尿器科感染症16例に就いて本剤を使用したの
で其の臨床成績を報告した。

(稿を終るに臨み御指導、御校閲を賜つた恩師、重松俊教授に深甚の謝意を捧げます。)

文 献

- 1) キャソサイクリン臨床文献, 第1集.
- 2) James, A. P. R. : AM & CT, 4 (12) 797, 1957.
- 3) Felix, A. J. : AM & CT, 4 (12) 821, 1957.