

泌尿器科領域に於けるサイクロセリン (サイクロマイシン) の応用

慶応義塾大学泌尿器科学教室

教授 田 村 一
名 出 頼 男
牧 野 孝 三

EVALUATION OF CYCLOSERINE IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS CAUSED BY DRUG RESISTANT BACTERIA

Hajime TAMURA, Yorio NAIDE and Kozo MAKINO

*From the Department of Urology, School of Medicine, Keio University.
(Director : Professor H. Tamura)*

I. Basic Studies

Recently, urinary tract infections by drug resistant bacteria have remarkably increased. They were exclusively gram negative rods, species identified were mostly *Escherichia coli* (*E. coli*), *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Cloaca*, *Proteus* and its relatives (*Rettgerella* and *Morganella*), *Providencia* and *Pseudomonas* (Taxonomy is according to Kaufmann). These rods were mostly resistant to streptomycin (Sm), tetracyclines (Tc), chloramphenicol (Cm), and sulfa drugs (Su). Some of them were resistant even to kanamycin (Km), furadantin (Fd) and colistine (Cl). The average resistance of clinical isolates were determined on ordinary nutrient agar plates. The resistance to cycloserine was almost uniform in each species, and indifferent to the resistance to other drugs. In vitro test showed that cycloserine, in concentration of average resistance, lysed bacterial cells in logarithmic growth phase but not in stationary phase. In lower concentrations of cycloserine the growth of cells were inhibited.

E. coli and so-called coliform bacilli (*Citrobacter*, *Klebsiella* and *Cloaca*) were most sensitive to cycloserine, with the minimal inhibitory concentrations (MIC) being between 50 and 250 mcg/ml. *Proteus* and related species were most resistant with the MIC to be 500 mcg/ml or more. *Pseudomonas* strains were more resistant than coliforms but less than *Proteus* species.

Distribution of this drug in body fluid was estimated. The concentration in serum was relatively low (10 mcg/ml or more), while a considerably high level (200 mcg/ml or more) was obtained in urine.

II. Clinical Studies

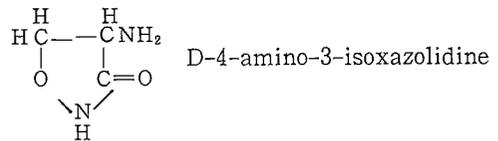
Clinical observations were performed in the patients who visited Keio University Hospital, Urological Clinic. The patients were divided in three groups. 1) Non-complicated

acute infections, most of the causative agents were E. coli which were sensitive to ordinary drugs. 2) Gonococci infections. 3) Stubborn infections by drug resistant bacteria. The results showed that cycloserine is very effective in acute infections such as acute cystitis, but had no effect on gonococci. Various effects were noticed in the treatment of infections caused by drug resistant bacteria. Cycloserine was most effective in the infections by E. coli and so-called coliform bacilli (Citrobacter, Klebsiella and Cloaca). In Pseudomonas infections, only 1 of 3 cases was curable. Infections caused by Proteus and related species of bacteria including Providencia were most resistant to this drug. Mild lightheadedness and twitching of muscle were noticed in a few cases, and medication was discontinued with no sequelae.

I 基礎的研究

1. ま え が き

我々は最近本邦に於て著明に増加しつつある、耐性菌感染症、特に尿路に於けるそれについて、一連の実験を行いこの現象の解明に努めて居るが、一方治療面に於ては、急性、慢性を問はず、頻繁に起る混合感染或は菌種交代、或は、抗生物質投与中に現われる多剤耐性菌等臨床家を困惑させる現象の多い為、適切な薬剤の撰択に関して一定の方針を定めるべく努力して居る。現在これら耐性菌に対して、使用可能な薬剤は、カナマイシン (Km), フラダンチン (Fd), コリスチン (Cl), ポリミキシン B, (PB), ネオマイシン (Nm) 等であるが、これ等に対してさえ、耐性を獲得した菌が屢々出現し、治療に困難を来す事が少くない。この現象は、尿中に各種薬剤が高濃度に排泄されて居る為、感性菌の場合容易に、菌を駆逐するが、一方高度耐性菌の選択的増殖を見る事となる。耐性菌の出現は、突然変異による場合とか、或は我々が先に発表した多剤耐性伝達因子の為とか、或は自然耐性とか種々であるが、何れにしろ、この耐性菌感染に対する最重要の武器は、従来の薬剤と交叉耐性のない新たな抗生物質或は化学療法剤であろう。そこで我々は、その一つとしてサイクロセリンを取上げ、先ず基礎的な面で検討を加え、更に、臨床治験例を重ね、その結果を述べる事とした。以下その中、基礎的研究のみを先ず述べる。尚このサイクロセリンは、1955年 Streptomyces orchidaceus, Streptomyces garyphalus 等より発見された抗生物質で、次に示す様な構造の物質である、



oxamycine, seromycine, orientomycine 等の別名を有し、本邦では cyclomycine の名で発売され、耐性結核菌に対して用いられているが、一方グラム陰性菌、陽性菌等にも、かなり広い感性スペクトルを有する為、欧米に於ては、耐性大腸菌による尿路感染症に対し用いられて居る。

2. 実 験

〔材料及び方法〕

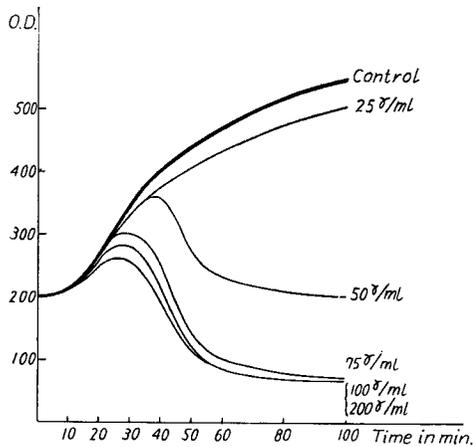
用いた菌株は、溶菌実験では、大腸菌 B, 又試験管内抗菌試験では、尿路感染症例よりの新鮮分離株及び大腸菌 B, 及び K12 の保存株である。最低阻止濃度判定は、普通寒天平板中に薬剤の適宜稀釈したものを加え、又平均耐性を調べる為、ブイヨン一夜培養菌を 100 倍に稀釈したものを白金耳で塗抹した。溶菌実験は、Monod 型振盪器を用い、L 型試験管内の菌の発育を日立 EPO-8 型光電比色計を用い、比濁により追跡する方法を採つた。この場合、培地は、Pennassay broth (Difco) を用い、対数増殖期にある菌の濁度が 0.200 前後になつた所で、薬剤を加えた。感受性判定用ディスクは、栄研のブレーション・ディスクを用い自作した。

3. 実験成績及び考察

〔試験管内溶菌及び発育阻止の観察〕

(1) 薬剤濃度による濁度変化

第 1 図の如く、25mcg/ml, 50mcg/ml では静菌作用が見られ、75mcg/ml では溶菌が始まり、100mcg/ml 以上では略一定の溶菌曲線を描く、(この菌の固

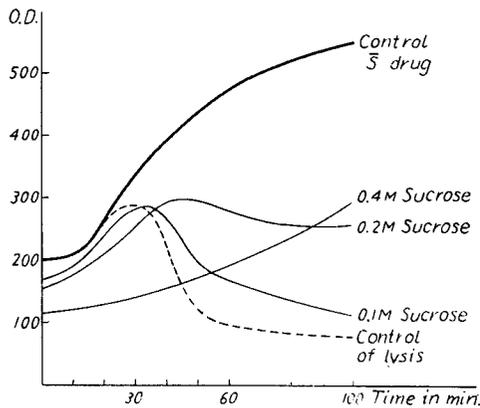


第1図 Effect of CS on Bacterial Growth at Various Concentrations on *E. coli* B Cells.

形培地上での最低阻止濃度は 100mcg/ml であった)

(2) 高張環境による溶菌阻止

一般に各種薬剤或は、養分欠乏による溶菌は高張液中に菌を浮遊させると阻止される。この場合も、高張蔗糖液による溶菌阻止効果を見た所、第2図の如くであった。つまり、0.4M に於て完全な溶菌阻止が見られた。最初の濁度が、蔗糖を加えない対照に比して低いのは、高張による脱水の為である。

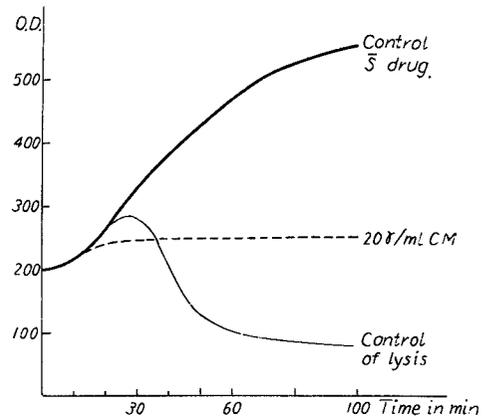


第2図 Osmotic Protection from Lysis of Organism Caused by CS on *E. coli* B Cells.

(3) クロラムフェニコールによる溶菌阻止

クロラムフェニコールを 25mcg/ml になる様に培地に加えると、溶菌が阻止され静菌状態となる。これは、サイクロセリンが D-アラニンとの競争による細胞壁合成阻害により、菌体細胞壁と細胞質との unbalanced growth を起し、溶菌に導くとする Stro-

minger 等の説に一致する結果である、つまり、細胞壁、細胞質共に等しく、合成系が抑えられ、その為、サイクロセリンの特異的作用が発現されなくなるわけである。



第3図 Inhibition of Bacteriolytic Effect of CS by Chloramphenicol on *E. coli* B Cells.

以上三つの実験の結果は、一部、Ciak 等の発表したものに一致する。

又顕微鏡下の観察では、菌は、先ず filamentation と呼ばれる、長軸方向に延びた形を示し、ついで、溶菌を起す。しかし高張環境下では、溶菌せず大型の円型細胞を作る。これは spheroplast と呼ばれるものである。

〔試験管内抗菌試験及びディスク法による阻止濃度判定基準について〕

新鮮分離及び保存株併せて、100 株に対する調査結果は第1表の如くで、菌種或は菌属により、凡そ共通したパターンを示した。即ち、Tribe Escherchiae の中、大腸菌及び *Citrobacter* が最も感受性強く、これと近縁の *Klebsiella*, *Cloaca* はこれより、やや感受性が低い。又同じ *Enterobacteraceae* の中では、Tribe Proteaeae は遙かに耐性強く、臨床的耐性の範疇に入る。しかし *Pseudomonadaceae* は、この両者の中間的存在と思われる。

臨床的感受性判定は、血中及び尿中濃度と、阻止濃度との関係で決る事故、基準決定については、血中尿中濃度測定の際に述べる。

臨床材料の分離菌について調べるには、やはり、ディスク法の方が便利なので、段階稀釈法と比較検討した。その結果 100mcg, 250mcg, 500mcg の三濃度とし（尿路感染症のみを対象とする為、この濃度を選んだ、これについては、尿中濃度測定の際を参照された

第1表 Minimal Inhibitory Concentration of Cycloserine

Genus (Kaufmann)	No. strains inhibited at (expressed as γ /ml)					Total
	50	100	250	500	1000	
<i>E. coli</i>	3	35	0	0	0	38
<i>Citrobacter</i>	0	3	0	0	0	3
<i>Klebsiella</i>	0	8	3	0	0	11
<i>Cloaca</i>	0	2	1	0	0	3
<i>Proteus</i>	0	0	7	4	0	11
<i>Morganella</i>	0	0	0	5	0	5
<i>Rettgerella</i>	0	0	1	1	0	2
<i>Providencia</i>	0	0	3	0	0	3
<i>Pseudomonas</i>	0	1	10	11	0	22 (98)

い) ディスク周辺から、阻止円周の距離が、4mm 以上のものを、そのディスクが含む薬剤の量を 1ml 当りに含む固形培地上で発育が阻止されると考える事とした。(つまり 100mcg のディスクで 4mm 以上の阻止円があれば 100 γ /ml で発育阻止が起るとする) 臨床的研究の部に於ける、最低阻止濃度判定はすべてこの方法によつた。

4. 結 語

以上基礎的研究をまとめると、

(1) サイクロセリンは、大腸菌に対しては、液体培地中では、最低阻止濃度(固形培地上で判定したもの)の約半分の濃度では静菌的作用を示し、最低阻止濃度付近では溶菌的に働く、尚この溶菌は、高張環境及びクロラムフェニコール添加により阻止される。

(2) 試験管内抗菌試験では大腸菌及び *Citrobacter* が最も感受性強く、*Klebsiella*, *Cloaca* 等はこれよりやや感受性低く、変形菌が完全耐性を示すもの多く、緑膿菌は両者の中間である。

(3) ディスク法に関しては、3濃度法を用い、4mm 以上の阻止円を示したものを、その表示量/ml で、阻止が起ると言う基準を決めた。

II 臨床的研究

1. ま え が き

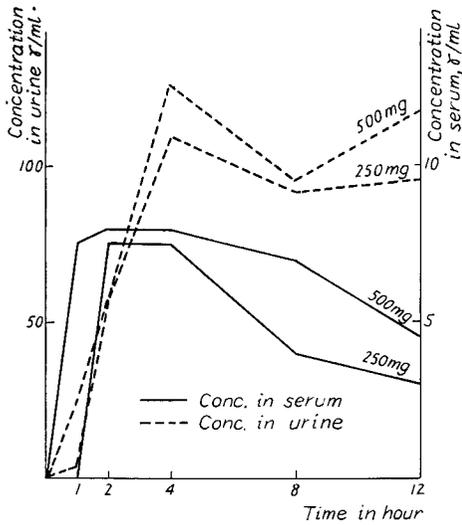
我々は前報に於て、耐性菌感染症に対するサイクロセリンの応用に就て、その基礎的特にその細菌学的事項を中心として述べた。更に続いて臨床的研究結果を血中及尿中濃度及び治験例を中心として述べる事とする。

2. 投 与 法

我々は、治験例つまり尿路感染症患者に対し、サイクロセリンを投与するに当つて、1日量 750mg, 3回分服法を採つた。欧米では 1000mg, 4回分服を常用して居るが、平均体重の差を考へ減量した。無論腎機能良好で且つ肥満型でない体重 60kg 以上の成年男子に対しては 1000mg でも良いと思われる。又この量は以下述べる血中濃度、及び尿中排泄量の調査によつても満足するに足る濃度を得ている。

3. 血中濃度及び尿中排泄量

前報の各種起炎菌に対する阻止濃度を考へて少くとも、100 γ /ml 以上の濃度を得る事が必要と思われた。そこで先ず、1回投与後の血中及び尿中濃度の推移を見た。測定法は Jones によつた。(1) 結果は第4図の如くで、250mg 投与後、最高血中濃度 7.5 γ /ml, 尿中排泄濃度 110 γ /ml を得た。(尿中排泄濃度は尿量と一定範囲で逆相関を示すので、この場合1日の尿量が約 1000ml となる様に飲料を調節させた上で行つた。) 24時間排泄量は投与量の27%であつた。(以上4例平均) 500mg 投与時には、夫々 8 γ /ml, 125 γ /

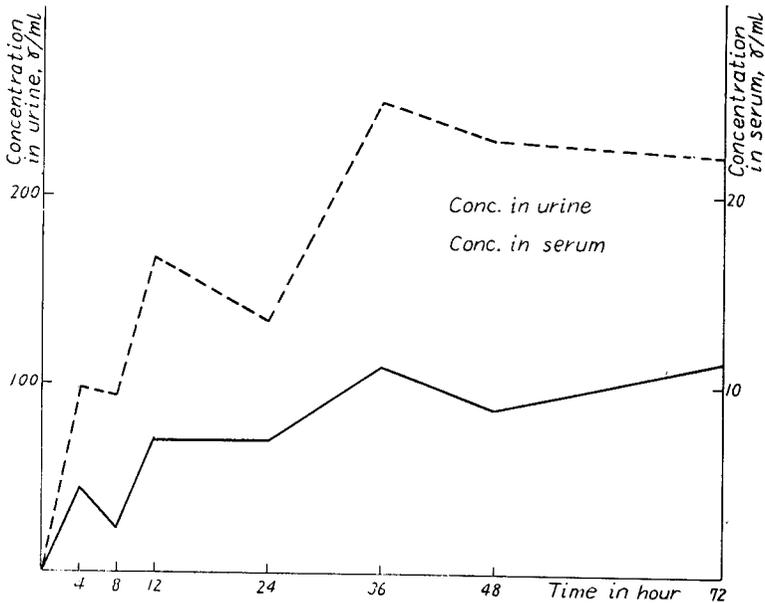


第4図 Concentration of Cycloserine in serum and urine in normal adults after taking 250 and 500mg of drug.

ml（2例平均）であつた。次に上記常用量を継続した場合の蓄積を見たが、結果は第5図の如くで、2日後には容易に、血中 10r/ml, 尿中 250r/ml（4例平均）に達した。尚治験例についても随時血中及び尿中濃度を測定したものがあつたが、正常腎機能を保つ成年男子では投与開始後数日で、300r/ml 前後の尿中濃度に達し、それを維持するものが多かつた。しかし腎機能不全のあるものでは1日量を 500mg に減量しても血中濃度 30r/ml 以上を示し、軽い眩暈、頭重感を訴えた例もある。この例では尿中濃度は遂に 100r/ml を上回らなかつた。

又この血中及尿中濃度を一つの基準として、菌の最低阻止濃度より、臨床的な感受性を表示するのに次の様な方法を採用した。（但、この判定は、純粹に尿路感染症を目標としたものだけに、他の部位の感染症には当嵌らない。）

感受性	最低阻止濃度	25r/ml
比較的感受性	"	100r/ml



第5図 Concentration of Cycloserine in serum and urine in normal adults, taking 750mg of drug/day.

比較的抵抗性	"	250r/ml
抵抗性	"	250r/ml

この尿中及血中濃度の追跡については、Welch 等の詳しい報告もあるが、臨床的に副作用を来さない程度の服用量として決めたものを中心にしてまとめて見た。

4. 治 験 例

我々は治験例を次の如く三群に分けて観察した。

(A) 外来に急性尿路感染症症状を訴えて来院した患者、多くは女性の急性膀胱炎であり、起炎菌は例外なく大腸菌。感受性テストでは少数の Sulfa 剤耐性株を除き、各種薬剤に高度の感受性を示した。

(B) 急性淋菌性尿道炎の患者。欧米の症例では有効例をみないもの。

(A) 群 第 2 表

No.	年齢	性	主訴	診断	蛋白	白血球	起炎菌	/ 感性薬剤	サイクロセリンの最少阻止濃度	使用量	主訴消失日数	最終尿所見			副作用	判定
												蛋白	白血球	培養		
1	24	♀	頻尿	急性膀胱炎	+	卅	E. coli	/Su.Sm.Tc.Cm	100μg/ml	750mg×7日	2日	—	—	陰性	無し	治癒
2	30	♀	〃	〃	卅	卅	〃	/ 〃	50	〃 ×3	〃	—	1~2/HPF	〃	〃	〃
3	28	♀	〃	〃	+	卅	〃	/ 〃	N.D	〃 ×3	〃	—	2~3/HPF	〃	〃	〃
4	20	♀	〃	〃	+	卅	〃	/ 〃	100	〃 ×6	〃	—	—	〃	〃	〃
5	36	♀	排尿痛	〃	+	+	〃	/ 〃	N.D	〃 ×3	〃	—	—	〃	〃	〃
6	30	♀	〃	〃	+	+	〃	/ 〃	100	〃 ×7	3日	—	—	〃	〃	〃
7	22	♀	〃	〃	+	卅	〃	/ 〃	N.D	〃 ×6	〃	—	—	〃	〃	〃
8	25	♀	高熱, 頻尿	急性腎盂腎炎 急性膀胱炎	卅	卅	〃	/ 〃	100	〃 ×6	2日	—*	—	—*	〃	改善
9	33	♀	頻尿	急性膀胱炎	+	卅	〃	/ 〃	100	〃 ×6	3日	—	—*	陰性	〃	治癒
10	21	♀	〃	〃	+	卅	〃	/ 〃	N.D	〃 ×6	〃	—	—	〃	〃	〃

(B) 群

No.	年齢	性	主訴	診断	白血球	細胞内	細胞外	培養	使用量	使用後膿塗抹標本所見				副作用	判定
										使用後主訴消失	白血球	細胞内	細胞外		
1	24	♂	排膿	急性淋菌性前尿道炎	卅	双球菌卅	双球菌卅	Neisseria flavus	750mg×3日	—	卅	双球菌卅	双球菌+	無し	無効
2	31	♂	〃	〃	卅	双球菌卅	双球菌卅	Neisseria gonorrhoea	〃	—	卅	双球菌卅	〃 +	〃	〃

(C) 群

No.	年齢	性	主訴	診断	治療前尿所見			サイクロセリンの最少阻止濃度	使用量	症状消失迄の日数	使用後の尿所見			副作用
					蛋白	白血球	起炎菌 / 感性薬剤				蛋白	白血球	培養	
1	56	♂	頻尿, 膿尿	前立腺肥大症, 急性膀胱炎	+	卅	Klebsiella /PmB	100μg/ml	750mg×4日 500mg×6日	2日	± 3~5/HPF	陰性	軽度の眩暈 咬筋痙攣	
2	82	♂	高熱, 創部痛	前立腺肥大症, TUR後創感染	+	卅	Pseudomonas /Cl,PmB	250	750mg×6日	2日	+ 5~10/HPF	〃	〃	
3	62	♂	膿尿	前立腺肥大症, TUR後創感染	+	卅	Pseudomonas /PmB	N.D	750mg×5日	変化せず	+ 〃	Pseudomonas	なし	
4	51	♀	会陰部疼痛	前立腺癌, 慢性膀胱炎	+	卅	Klebsiella /Km,Fd	100	750mg×3日	2日	+ 10~20/HPF	陰性→ Providencia	〃	
5	30	♂	高熱, 膿尿	慢性腎盂腎炎の疑	+	卅	Citrobacter /PmB	N.D	750mg×6日	膿尿は2日 高熱継続	—N.D—	陰性	〃	
6	51	♂	高熱	嚢胞腎, 急性腎盂腎炎の疑い	+	卅	Providencia なし	100	750mg×6日	2日	± 7~10/HPF	陰性	〃	
7	63	♂	高熱	前立腺癌, 急性腎盂腎炎の疑い	+	卅	E. coli /Fd	100	750mg×5日	2日	± —N.D—	Providencia	〃	
8	54	♂	膿尿, 排尿痛	陰茎癌, 亜急性膀胱炎	+	卅	Pseudomonas /PmB	100	750mg×6日	4日	+ 1/2~3HPF	Pseudomonas (少数)	〃	
9	24	♂	膿尿	膀胱後腔線維症, 慢性腎盂腎炎	+	卅	Pseudomonas /PmB	N.D	750mg×5日	変化せず	+ 〃	Pseudomonas	軽度の眩暈	
10	36	♂	高熱, 右腰痛	慢性腎盂腎炎急性増悪	+	卅	E. coli /Km,Fd, Cl	100	750mg×16日	2日	± 5~6/HPF	陰性	〃	

(C) 入院中又は長期通院中の患者で、結石、留置カテーテル、残尿等、所謂感染準備状態を有する例で、起炎菌は種々のグラム陰性桿菌群を主体とし、各種薬剤に耐性を示すものである。

その結果は次の様であつた（第2表）

A群 この群に於ける成績は全例有効と判定された。大腸菌に対し最も有効な事は、前報の *in vitro* の成績からも明らかであろう。

B群 淋病患者2例に対しては何れも無効であり欧米の治験例の例外ではなかつた。ペニシリンの有効なこの菌に対し、同じ細胞壁合成阻害作用を本態とするこの薬剤が、何故に無効であるかは興味ある問題でもある。

C群 この群の起炎菌は何れも、Cross infection 薬剤による選択現象等により、総て耐性菌のみになっている。つまり、従来頻繁に使用されて来た Sulfa 剤、Streptomycin, Chloramphenicol, Tetracycline 等は全然と言つてよい程無効な症例ばかりで、Kanamycin, Furadantin, Colistine, Polymixin B等に耐性を示す菌も可成り見られる。つまり、これ等は最近我々の主張して居る泌尿器科領域に於ける“Hospital Strain”なのである。これ等耐性菌による感染症についての治療効果は、第4表に一括して示したいが、更に各症例について少し詳しい記述を加える必要がある。

第1例 T. Y. 56才 ♂

前立腺肥大症にて残尿約 60cc。外来通院にて保存的治療を行っている折に、急性膀胱炎症状を呈し、Sulfa 剤 Chloramphenicol 等無効。培養にて *Klebsiella* を認め、四剤 (Sulfa 剤, Streptomycin, Tetracyclin, Chloramphenicol を一括して四剤と称する事とする。) 及び、Kanamycin, Colistine に耐性を示し、Polymixin B 感受性であつた。CS の最少阻止濃度 (以下 MIC と略す) は 100 μ g/ml であつた。前記常用量投与開始。内服30分後より症状軽快を見、4日目に軽い起立直後の眩暈を訴えたが、5日目より1日量 500mg に減量した所、間もなく消失した。尚投与中測定した血中及び尿中濃度は次の如くであつた。

血中濃度	24時間後	13 μ g/ml
	72時間後	24 μ g/ml
尿中濃度	0~24時間	平均 56 μ g/ml
	114~168時間	平均 140 μ g/ml
	216~240時間	平均 230 μ g/ml

有効例

第2例 R. M. 82才 ♂

前立腺肥大症・TURP 施行例。術前術直後の尿培

養にて *Pseudomonas* を認め、四剤及び、Kanamycin に耐性を示し、Colistine, Polymixin B へのみ感受性。CS の MIC は 250 μ g/ml であつた。術の翌日より投与開始。創部痛は当夜より軽減。体温は翌日最高、37.3°C、翌々日は 37°C となり、以後は平熱に復した。又3日後には、カテーテル留置中にも拘らず、尿中白血球の著明な減少と、培養による菌陰性化を見た。当日カテーテル抜去し、以後順調に経過したが、7日目に至つて、軽い咬筋痙攣を見たが、5% 葡萄糖の点滴により間もなく消失した。この場合患者の水分摂取量減少に従つて、尿量も 600cc, 500cc と言う減少が2日間続き、その為体内に薬剤の貯留が起つた為と考えられた。尚、点滴開始直前の血中濃度は、29 μ g/ml、96~120 時間の24時間平均尿中濃度は 120 μ g/ml であつた。有効例。

第3例 T. S. 62才 ♂

前立腺肥大症、TURP 術後、四剤、Kanamycin 耐性の *Pseudomonas* が時々尿中より消失せず、3ヵ月間膿尿継続、外来通院中 CS 使用開始、しかし5日後も尿所見改善を見ず中止。

無効例。

第4例 G. H. 51才 ♂

前立腺癌で根治手術不能。Estrogen 療法も無効で尿閉の為、TURP 施行し、カテーテル留置中、慢性膀胱炎及び創部感染の為の会陰部疼痛を訴えた。尿培養にて、*Klebsiella* 証明。四剤耐性、Kanamycin, Furadantin に感受性で、CS の MIC は 100 μ g/ml であつた。使用開始後2日目には疼痛略完全に消失。3日目には尿所見の著しい改善を見、菌も培養陰性となつたが、4日目に至つて症状再発、尿中白血球増加、染色で菌多数の状態となつたので投薬中止した。培養にて *Providencia* が証明され、四剤、Colistin, Polymixin B 耐性、CS の MIC 500 μ g/ml であつた。これは耐性菌 Cross infection の例と思われる。

有効及び無効例。

第5例 N. K. 32才 ♀

右腎出血及び腎盂腎炎の疑い。培養により四剤耐性、Furadantin, Kanamycin, Colistine 耐性、Polymixin B のみ感受性の *Citrobacter* を認め CS の MIC は菌株紛失のため行わなかつたが、CS 使用開始。4日間に尿所見の改善及び培養での菌陰性化を見た。有効例。

第6例 F. K. 51才 ♂

囊胞腎。術後急性腎盂腎炎合併。39.2°C の発熱を見た。Furadantin, Kanamycin, Colistine 等用い

るも解熱せず。培養にて *Providencia* を認めた。四劑及び Kanamycin, Colistine, Polymixin B, Furadantin 何れも耐性。CS の MIC は 100 μ /ml であつたので、投与開始。翌日より 38°C 台、翌々日には 37°C 台に解熱。4 日後菌培養にて陰性、尿所見も著しい改善を見た。尚、この際 CS 耐性菌の混合感染も考えられたので、Kanamycin, Colistine も引続き使用した。有効例。

第7例 S. H. 63才 ♂

前立腺癌、根治手術不能。Estrogen 療法当初有効であつたが、その後無効となり除辜術及び、Steroid Hormon 投与による Medical Adrenalectomy 中に高熱あり。(Chloramphenicol 併用にかかわらず。) 急性腎盂腎炎が疑われた。培養にて *E. Coli* を認め、四劑及び Colistine, Kanamycin, Polymixin B 等に耐性を示し、CS, Furadantin にのみ感受性であつた。投与開始翌日より 37°C 台となり、尿所見も改善を見たが、4 日後より再度発熱、尿に白血球多数及び桿菌を認め、培養にては Kanamycin, Colistine, Polymixin B, Furadantin, CS にも耐性の *Providencia* の Cross infection が証明された。

第8例 J. S. 54才 ♂

陰茎癌の患者、根治手術後膀胱炎を合併、留置カテーテル抜去後も膀胱炎症状1週後迄も変化なく、Sulfa 剤, Tetracycline にて改善をみず。培養にて *Pseudomonas* を証明。四劑, Kanamycin, Colistine, Furadantin 耐性, Polymixin B, CS に感受性であつた。投与開始後症状2日後には消失、尿所見は5日目の検査では改善を見たが(創部よりの出血の為の所見はあるが、) 培養にては Colistine, Polymixin B のみ感受性、CS 比較的耐性の *Pseudomonas* 少数を認めた。これは感染菌の Population の大部分が、CS 感受性で、一部に比較的耐性のものがあり、炎症消退後、尚命脈を保つていたとも考えられるが、自然治癒過程が占める役割も可成りあつたとも思える。やや有効例。

第9例 Y. M. 24才 ♂

膀胱後陰線維症及び両側尿管下部狭窄兼水腎症症例。両側尿管下部周囲の癒着剥離後再度狭窄を起し、両側に尿管カテーテル留置中 *Pseudomonas* 感染を起し、膿尿が継続した。四劑, Kanamycin, Furadantin 耐性, Colistine, Polymixin B のみ感受性, CS の MIC は株紛失のため行い得ず一応試みに投与したが、一週後も尿所見に変化を見なかつた。この例では副作用として眩暈を訴えたので、3日目より日量 500mg としたが投薬中止まで軽度に残存した。

これは腎機能低下のため (PSP 15 分値 10% 2 時間値 35%)、体内に薬剤貯留が起つたためのもので、眩暈を訴えた時の血中濃度 30 μ g/ml、48~72 時間の 24 時間の尿中平均濃度 100 μ g/ml (尿量は 1200ml) であつた。

第10例 Y. T. 36才 ♂

右慢性腎盂腎炎。初回の急性腎盂腎炎症状にて、初診時 Sulfa 剤無効, Chloramphenicol 有効。次回の再発により Chloramphenicol 無効となり、培養にて四劑耐性の *E. Coli* 証明。CS の MIC は 100 μ /ml。常用量 3 日にて菌陰性となり、尿所見改善を見、通算 2 週の投与後、更に 3 週後迄尿は無菌状態であつたが、その後急性腎盂腎炎症状再発を見るに至つた。本例は単純な化学療法では完治せしめ得ぬ。典型的な慢性腎盂腎炎である。抗生物質本来の効果としては有効であつた例である。

以上治験成績を菌種を対象としてまとめて見ると次の様になる。

E. Coli	上部尿路感染	3例	有効
	下部尿路感染	9例	有効
Citrobacter	上部尿路感染	1例	有効
	下部尿路感染	2例	有効
Klebsiella	上部尿路感染	1例	有効
	下部尿路感染	1例	無効
Providencia	上部尿路感染	1例	無効
	下部尿路感染	1例	無効
Pseudomonas	上部尿路感染	1例	無効
	下部尿路感染	1例	有効
		1例	やや有効
		1例	無効
Neisseria gonorrhoea	急性淋菌性	各1例	無効
" flavus	前部尿道炎		
菌種によらず無差別にまとめて見ると、			
	有効	17例	
	やや有効	1例	
	無効	6例	

であつた。

5. 考 按

サイクロセリンは、1954年 R. Harned や E. Kropp によつて発見されてから、抗結核剤として、或は他の非特異性感染症に対しての Broad spectrum の抗生物質として用いられた (3), (4), しかし、in vitro の test では、各種細菌に対する最低阻止濃度が比較的高い事 (稀に 25 μ /ml 以下、多くは、50~500 μ /ml) 又時に神経系に影響を及ぼして副作用を示す事

等から、等閑視される傾向にあつた。しかし最近世界的傾向としての耐性菌増加に伴い、サルファ剤、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン系薬剤等では無効の例が増加し、殊に尿路感染症では尿中に高濃度に排泄される薬剤が、治療面に於て高い効果をもたらす一面、高度耐性菌の選択的増殖をうながして、その蔓延を見る結果となり、この耐性菌感染症が、重要な課題として我々に直面して居る現状である。

これに対する手段としては、抗生物質以外の薬剤、例えば尿素、マンデラミン等の併用を考えねばならぬが、やはり従来のもとの交叉耐性を示さない新種抗生物質の登場が待たれるわけである。カナマイシン、コリスチン等はこの際の切札となり得るものであるが、現在では、これ等に対してさえ耐性を持つ菌が出現して居る。サイクロセリンはこの様な事態の変化によりその価値が再認識された如くで、欧米でも、近年耐性大腸菌或は他の耐性腸内細菌に対し使用された報告がみられる、尚この薬剤は先にも述べた如く比較的阻止濃度が高い事から、尿路感染症の如きものが、最も適当な対象とされている。尤も *in vitro* で判定され予期されるより、強い効果を *in vivo* で判定されたという報告もある

我々は前報に述べた如く、先ず、尿路感染起炎菌の主たるものである各種グラム陰性桿菌に就てその阻止濃度を調べ、耐性菌の増加した現在でも、この薬剤に対する感受性は、発見当時、つまり1955年頃の報告と大差ない事を認めた。

又この第Ⅱ報の最初に述べた如く血中及尿中濃度を調べ、それと阻止濃度を考え、先に述べた様な感受性判定基準を作つた。この基準は、以後の治験例に対する効果に鑑み、概ね妥当であると考えられる。

治験例は比較的少数であつたが、内容はほぼ、満足すべきものと考えられる。すなわち、第1群の急性尿路感染症（多くは女子の急性膀胱炎）に於ては、起炎菌がほとんど大腸菌である為もあつて全例著効を示した。しかしこの群

に対しては従来薬剤でも充分間に合う点、この薬剤の価値判定には不十分である。

第2群では従来無効とされて居た *Neisseria* に対するものであつたが、やはり何等の効果を見なかつた。ペニシリンに似た作用機序を持つこの薬剤が無効である理由は未だ明らかではない。

第3群の慢性感染症及び感染準備状態の存在する症例に対しては、最低阻止濃度の菌種による差がそのままに反映した結果である。即ち大腸菌及びその近縁菌に対しては充分の効果が期待出来る。しかし、変形菌及び緑膿菌に対しては一部に有効な例が期待されるが、むしろ重感染及び混合感染に対する他種薬剤との併用療法（例えば、ストレプトマイシン等との相乗作用等を期待する）を主に考えた方がよいと思われる。

6. 結 語

(1) サイクロセリンの血中及尿中濃度を測定し次の様な臨床的感受性の判定基準を作つた。

感受性	25 γ /ml
比較的感受性	100 γ /ml
比較的抵抗性	250 γ /ml
抵抗性	500 γ /ml

これをディスク法に換えて行う場合には、4mm 以上の阻止帯が、夫々 25 γ , 100 γ , 500 γ の薬剤を含むディスクにより作られたものに相当する。

(2) 治験例を3群に分けて観察し、それぞれについて次の結論を得た。第1群の急性感染症群、特に大腸菌によるものについては耐性菌も見られず、全例に有効であつた。第2群の *Neisseria* の感染には無効であつた。第3群の慢性感染症群に対しては、大腸菌及びその近縁菌が起炎菌の場合は、大部分有効であつたが、変形菌及びその近縁菌、緑膿菌等に対しては無効例が多く、他薬剤との併用を考えねばならない結果であつた。

尚、本研究に於て用いられた薬剤は、サイクロマイシンの名で発売されているもの、及びその純末で、塩野義製薬より提供を受けたものである。ここに感謝の意を表す。

文 献

- 1) Ciak, J. & Hahn, F. E. : Antibiotics & Chemotherapy, **9** : 47, 1959.
- 2) Strominger, J. L., Threnn, R. H. & Scott, S. S. : J. Am. Chem. Soc., **81** : 3803, 1959.
- 3) Jonnes, L. R. : Colorimetric determination of cycloserine, a new antibiotic. Anal. Chem., **28** : 39, 1956.
- 4) Welch, H., Putnam, L. E. and Randall, W. A. : Antibacterial activity and blood and urine concentrations of cycloserine, a new antibiotic, following oral administrations. Antibiotic Medicine, **1** : 72, 1955.
- 5) Herrold, R. D., Boand, A. V. and Kamp, M. : The treatment of stubborn urinary infections with a new antibiotic : cycloserine. Antibiotic Medicine, **1** : 665, 1955.
- 6) Lillick, L., Strang, R., Boyd, J., Schwimmer, M. and Mulinos, M. G. : Cycloserine in the treatment of nontuberculous infections. Antibiotics Annual, 1955—1956, 158.
- 7) Syme, J., Sleight, J. D., Richardson, J. E. and Murdoch, J. McC. : Cycloserine in the treatment of infection of the urinary tract. Brit. J. Urol., **34** : 261, 1962.
- 8) Kubik, M. M. and Datta, K. : Cycloserine in the treatment of urinary tract infection. Brit. J. Urol., **34** : 267, 1962.
- 9) Cuckler, A. C., Frost, B. M., McClelland, L. and Solotorvsky, M. : The antimicrobial evaluation of oxamycin (D-4-amino-3-isoxazolidone), a new broad-spectrum antibiotic. Antibiot. Chemoth., **5** : 191, 1955.

(1964年3月24日受付)