

## 尿路感染症に対する点滴用塩酸 doxycycline の使用経験

——とくに急性腎盂腎炎，急性膀胱炎および術後感染症に関して——

三重大学医学部泌尿器科学教室（主任：多田 茂教授）

浜野 耕一郎\*

多田 茂\*\*

三重県立総合塩浜病院泌尿器科

森 幸夫\*\*\*

### INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF DOXYCYCLINE HYDROCHLORIDE FOR URINARY TRACT INFECTION

Koichiro HAMANO and Shigeru TADA

*From the Department of Urology, Mie University School of Medicine*

*(Chairman : Prof. S. Tada, M. D.)*

Yukio MORI

*From the Department of Urology, Shiohama Hospital, Mie Prefecture*

*(Chief : Y. Mori, M. D.)*

Twenty-four patients with urinary tract infection were treated by administration of doxycycline hydrochloride (Vibramycin) and the following results were obtained.

Of 12 cases with chronic urinary infection or postoperative infection, 4 responded remarkably, 4 well and 4 showed no response. The effective rate was thus 66.7%.

Of 8 cases of acute pyelonephritis, 4 responded remarkably, 3 well and one no response. The effective rate was thus 87.5%.

Of 4 cases of acute cystitis, 3 responded remarkably and one well. The effective rate was 100%.

*E. coli*, *Staph. epidermidis* and *Staph. aureus* were sensitive to doxycycline hydrochloride. This fact was also proved by the clinical evidence.

For the treatment of the secondary urinary tract infection, elimination of the urinary stasis is important and the effect of the drug must be evaluated with this matter in mind.

Doxycycline hydrochloride was particularly effective for acute urinary tract infection such as acute pyelonephritis and acute cystitis. This was probably due to the long duration of the effective blood concentration and high urinary excretion rate.

No side effects were observed due to doxycycline hydrochloride.

Finally, it was concluded that doxycycline hydrochloride (Vibramycin) is an excellent drug useful for the treatment of urinary tract infection.

### 緒 言

泌尿器科領域における尿路感染症は最も多く遭遇する疾患のひとつである。

この尿路感染症には単純な急性症と複雑な2次感染症があり治療にあたっては起炎菌の細菌培養をおこなって、その薬剤感受性の成績より適合薬剤を選択すると同時に尿流障害の有無をたしかめることが必要である。尿流障害があれば化学療法の効果は一過性的こと

\* 助手 \*\* 教授 \*\*\* 院長兼医長

が多く、再発をくりかえししやすい。

また一方、化学療法の普及や抗生剤の濫用により耐性菌の出現、菌交代現象、弱毒菌の増加と種々の問題が発生している。

したがって、尿路感染症の治療にあたっては、尿流障害の有無をたしかめたるうえで、尿流障害のあるものに対しては手術、その他の方法で尿流停滞をとり除き、さらに尿細菌培養および薬剤感受性の成績を検討した後に化学療法を強力におこなうのが原則である。

そこで今回著者は広い抗菌スペクトルとすぐれた抗菌力を有し、長時間有効血中濃度が維持されるといわれる<sup>1)</sup> 塩酸 doxycycline (点滴用) を台糖ファイザー株式会社より提供をうけ、術後尿路感染症、急性腎盂腎炎および急性膀胱炎に使用し若干の知見を得たのでこれに対する検討を試みてここにその成績を報告する。

### 塩酸 doxycycline について

塩酸 doxycycline (Vibramycin) は1962年に米国ファイザー社にて oxytetracycline より誘導された新しい合成化学療法剤であり、化学名、構造式、分子式は Fig. 1 に示すごとくである。

塩酸 doxycycline の作用機序は、他の tetracycline 系抗生物質と同様に蛋白合成の阻害である。

塩酸 doxycycline の抗菌スペクトラムは他の tetracycline 系抗生物質とほぼ同様であるが、黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌に対してとくに強い抗菌作用を示すという<sup>2-6)</sup>。

適応症としては種々の重症感染症に用いられ、doxycycline (DOTC) に感受性のあるブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、淋菌、肺炎桿菌、大腸菌、赤痢菌に起因する気道、尿路、骨、皮膚、軟組織、中枢神経系、敗血症などの種々な感染症に有効である。また、投与後の血中濃度は長時間有効濃度が持続する<sup>1,7,8)</sup>。

用法および用量

#### (1) 用法

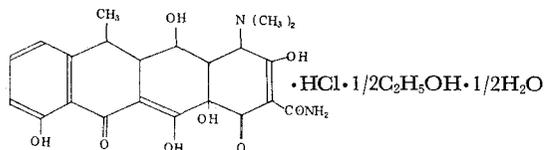


Fig. 1. 化学構造

$\alpha$ -6-deoxy-5-hydroxytetracycline hydrochloride hemimethanolate hemihydrate (doxycycline hydrochloride)

分子式:  $C_{22}H_{24}N_2 \cdot HCl \cdot 1/2 C_2H_5OH \cdot 1/2 H_2O$

分子量 512.94

通常、本剤1バイアル(100 mg 力価)に注射用蒸留水または次の注射用希釈液 10 ml を加えて溶解した後、500 ml の同様の注射用希釈液と混和し2時間以上かけて点滴静注する。

注射用希釈液: 生理食塩液, 5%ブドウ糖液, リンゲル液, 10%果糖液, その他配合性のよい補液類。

#### (2) 用量

成人: 通常、初日 doxycycline として 200 mg 力価 (2バイアル) を1回または2回に分けて投与し、2日目以後は症状により 100~200 mg (力価) を投与する。200 mg (力価) の場合は1回または2回に分けて投与する。

小児: 小児に対しては、通常、体重 1 kg あたり doxycycline として初日 4 mg (力価) を1回または2回に分けて投与し、2日目以後は症状により体重 1 kg あたり 1日 2~4 mg (力価) を1回または2回に分けて投与する。体重 50 kg 以上の小児に対しては成人なみに投与をおこなう。

本剤は以上の投与方法および用量ではほとんど毒性をもたず、副作用として報告されているものには、ときに、悪心、嘔吐、下痢その他の消化器症状まれに発疹、また注射による血管痛、静脈炎があるという。

### 臨床経験

#### (1) 症例

症例は Table 1 に示すごとく全24症例であり、1975年7月1日より9月30日までに入院し治療を受けた患者21人 (No. 1~21)、外来通院治療を受けた患者3人 (No. 22~24) であり、性別では男子14例、女子10例であり、年齢は17歳より81歳までの症例である。

症例は No. 1~12 は慢性尿路感染症および術後感染症である。症例 No. 13~20 は急性腎盂腎炎と診断したものであり、このうち No. 13~15 は手術後3カ月から4カ月目に突然発熱をきたし、尿所見その他の所見から急性腎盂腎炎としたものであり、No. 17~20 は腎結石および尿管結石による腎盂腎炎の急性化である。症例 No. 21~24 は急性膀胱炎の症例である。

#### (2) 使用方法および使用期間

症例は全例成人であるためすべて成人量を使用した。塩酸 doxycycline (Vibramycin) を第1日目は 200 mg (力価) を 5%糖液 500 ml に溶解し1回で点滴静注し、第2日目から第5日目までは 100 mg (力価) を1日1回同様に4日間点滴静注し、5日間で全量 600 mg (力価) とした。

症例 No. 1~12 は使用第1日目は手術日術直後であり、症例 No. 13~21 は入院日より5日間使用した。

Table. 1 臨 床 成 績

No.	症 例	年 齡	性	疾 患 名	原 疾 患	手 術 名	起 炎 菌		尿 中 白 血 球		投 与 量 Total (mg). 日	効 果
							前	後	前	後		
1	H.Y.	65	男	慢性膀胱炎	前立腺肥大症	前立腺摘除術	緑膿菌	緑膿菌	卅	卅	600 . 5	無効
2	S.H.	72	男	慢性膀胱炎	前立腺肥大症	T U R	セラシア	大腸菌	卅	+	600 . 5	無効
3	U.T.	81	男	慢性膀胱炎	前立腺肥大症	前立腺摘除術	大腸菌	クレブシエラ	卅	卅	600 . 5	無効
4	K.I.	34	男	慢性膀胱炎	膀胱腫瘍	膀胱部分切除術	変形菌	セラシア	卅	+	600 . 5	無効
5	A.Y.	49	男	慢性膀胱炎	膀胱腫瘍	膀胱部分切除術	黄色ブ球菌	クレブシエラ	+	+	600 . 5	無効
6	K.T.	54	女	慢性膀胱炎	膀胱結石	膀胱切石術	変形菌	変形菌	卅	±	600 . 5	無効
7	C.S.	45	男	慢性腎盂腎炎	左尿管結石	左尿管切石術	—	—	+	—	600 . 5	著効
8	K.H.	36	男	慢性腎盂腎炎	左尿管結石	左尿管切石術	—	—	—	—	600 . 5	著効
9	Y.M.	54	男	慢性腎盂腎炎	右尿管結石	右尿管切石術	上皮ブ球菌	—	卅	—	600 . 5	著効
10	S.K.	43	女	慢性腎盂腎炎	左腎結石	左腎切石術	—	緑膿菌	卅	卅	600 . 5	無効
11	K.K.	45	女	慢性腎盂腎炎	右腎結石	左腎摘除術	—	—	—	—	600 . 5	著効
12	K.N.	22	男	慢性腎盂腎炎	左腎結石	左腎部分切除術	セラシア	—	卅	±	600 . 5	有効

No.	症 例	年 齡	性	疾 患 名	原 疾 患	急 性 症 状	起 炎 菌		尿 中 白 血 球		投 与 量 Total (mg). 日	効 果
							前	後	前	後		
13	T.I.	17	男	急性腎盂腎炎	右水腎症術後4M	発熱, 悪寒	黄色ブ球菌	—	卅	±	600 . 5	有効
14	T.T.	18	男	急性腎盂腎炎	左腎結石術後3M	発熱	クレブシエラ	クレブシエラ	卅	卅	600 . 5	無効
15	K.M.	56	男	急性腎盂腎炎	前立腺肥大症術後3M	発熱, 悪寒	黄色ブ球菌	—	卅	—	600 . 5	著効
16	M.W.	32	女	急性腎盂腎炎	なし	発熱, 悪寒	大腸菌	—	卅	—	600 . 5	著効
17	K.Y.	36	男	急性腎盂腎炎	右腎結石	発熱	上皮ブ球菌	—	卅	+	600 . 5	有効
18	R.K.	42	男	急性腎盂腎炎	右尿管結石	発熱(結石自然排泄)	大腸菌	—	卅	—	600 . 5	著効
19	O.D.	28	女	急性腎盂腎炎	左尿管結石	発熱(結石自然排泄)	大腸菌	—	卅	—	600 . 5	著効
20	F.E.	21	女	急性腎盂腎炎	左腎結石	発熱	大腸菌	—	卅	—	600 . 5	有効

No.	症例	年齢	性別	疾患名	原疾患	自覚症状		炎症起		尿中白血球		投与量 Total (mg)・日	果効
						前	後	前	後	前	後		
21	E.N.	41	女	急性膀胱炎	なし	前	後	大腸菌	—	—	600	5	著効
22	Y.M.	26	女	急性膀胱炎	なし	前	後	上皮菌	—	±	600	5	有効
23	F.O.	32	女	急性膀胱炎	なし	前	後	大腸菌	—	±	600	5	著効
24	I.S.	36	女	急性膀胱炎	なし	前	後	大腸菌	—	—	600	5	著効

症例 No. 22~24 は外来初診日より5日間使用した。  
塩酸 doxycycline の使用前後は他の化学療法剤、消炎酵素剤はまったく使用していない。

(3) 効果の判定

あらかじめ、投与前に尿所見、尿細菌培養を施行しておき、投与後ふたたび同様の検査をおこない比較した。

尿流停滞のある二次感染症の効果判定には多くの要因があり、諸家の意見もなかなか一致していない。また、今回のように術後感染症と急性腎盂腎炎、急性膀胱炎とを同時に効果判定をおこないそれぞれを比較することは困難であるが、著者は種々の条件を考慮に入れて次のごとき判定基準に従った。

著効：自、他覚症状が改善され、尿中白血球消失と尿細菌培養にて菌の陰性化がみられ、かつ手術症例では手術創の一次的治癒がみられたもの。

有効：自、他覚症状が改善され、尿中白血球および尿細菌培養で菌はみられたが本剤の投与前と比べいちじるしく尿中白血球数、細菌数が減少し、かつ手術症例では手術創の一次的治癒がみられたもの。

無効：自、他覚症状の改善がみられず、かつ手術症例では手術創の一次的治癒のみられなかったもの。

以上のような判定基準によったが最終的には総合判定によった。

(4) 治療成績

治療成績は Table 2 のごとくで慢性尿路感染症、術後感染症においては12例中著効4、有効4、無効4で有効率66.7%、急性腎盂腎炎では著効4、有効3、無効1で有効率87.5%、急性膀胱炎では著効3、有効1で有効率100%であった。

(5) 投与前後の一般検査成績

Table 3 は塩酸 doxycycline 投与前後の PSP, BUN, GOT, Alk-P, Na, K, Cl, 血中赤血球および白血球数、血色素量、副作用などであり、一部には検査値の上昇したものがあるがとくに有意な上昇は認められなかった。

なお、投与前後の血圧、白血球分画、尿比重においても塩酸 doxycycline によると思われる変化はなかった。また副作用については1例 (No. 18) に軽い悪心

Table 2 使用効果

	著効	有効	無効	有効率
慢性尿路感染症 術後感染症	4	4	4	66.7%
急性腎盂腎炎	4	3	1	87.5%
急性膀胱炎	3	1		100%

Table 3. 臨床検査値

No.	PSP (2h. Total %)		BUN (mg/dl)		GOT (u)		Alk-P (K-A U)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		Cl (mEq/l)		血中赤血球数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		血中白血球数 ( $\times 10^2/\text{mm}^3$ )		血色素数量 (g/dl)		副作用	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後		
1	86	75	16	19	32	33	3.3	3.9	144	139	4.0	4.5	104	98	428	440	57	84	15.2	14.9	なし	
2	64	68	23	28	41	44	6.6	9.8	137	134	4.2	4.9	101	99	379	382	97	102	13.5	13.5	なし	
3	63	72	18	18	24	33	5.4	5.9	141	141	4.5	5.0	102	97	331	422	54	92	11.0	14.4	なし	
4	88	82	17	19	29	35	6.8	8.2	138	136	3.6	3.9	98	98	447	419	53	82	15.5	15.2	なし	
5	84	78	21	26	26	34	6.2	6.9	137	140	3.7	3.8	99	101	423	396	63	94	14.1	13.8	なし	
6		81	20	21	14	16	5.5	4.9	144	142	4.0	4.6	105	103	320	360	46	62	11.9	12.3	なし	
7	88	82	21	14	15	24	7.7	6.2	143	141	4.8	4.8	101	102	426	433	84	116	14.4	14.7	なし	
8	70	84	11	8	43	41	10.2		144	138	3.8	3.9	100	101	454	448	64	111	15.2	14.5	なし	
9	48	71	22	12	16	17	6.3	6.0	141	139	3.9	4.1	104	96	377	378	81	88	13.0	13.4	なし	
10	78	70	20	16	32		7.1		142	135	3.7	4.0	101	98	376	336	63	104	13.1	11.1	なし	
11	80		24	23	17	22	5.6	5.5	139	136	4.2	4.2	102	99	443	427	67	119	13.9	13.2	なし	
12	94	79	18	21	12	25	8.9	6.8	144	140	4.2	4.2	101	101	434	448	53	101	14.5	14.9	なし	
13	38	56	30	20	14	25	11.8	12.1	141	139	4.6	4.8	102	97	465	360	125	82	12.4	11.7	なし	
14	84	91	17	28	18	16	4.2	4.5	141	142	4.2	4.4	103	101	460	452	117	106	13.1	13.3	なし	
15	91	94	16	18	11	19	3.8	4.1	142	138	3.9	3.8	105	99	396	392	138	78	13.6	13.4	なし	
16		88		23		21		6.6		144		4.0		100		386	208	91		13.1		なし
17	48	63	40	24	25	24	11.5	7.6	140	140	5.2	4.9	97	97	381	405	156	94	13.3	13.8	なし	
18			20	18	23	23	5.2	5.7	137	138	3.9	4.1	102	99	426	418	108	72	14.1	13.2	有(悪心)	
19				9		17		4.2		141		3.7		102	388	386	161	94	13.1	13.0	なし	
20	54	72	10	8	12	14	4.1	4.2	139	140	4.1	3.8	99	99	403	398	142	82	14.2	14.2	なし	
21	88	84	8	7	16	14	3.1	3.0	140	141	3.9	3.8	101	100	398	394	52	54	13.3	13.4	なし	
22															362	381	71	63	12.9	13.1	なし	
23															412	408	48	51	14.1	14.0	なし	
24															341	333	72	64	11.4	11.9	なし	

浜野・ほか: Doxycycline

がみられたが一時的なものであった。他の症例では特記すべき副作用はみられなかった。

#### (5) 代表的症例

##### (i) 症例 No. 16, M. W. 32歳 女.

来院前日に自宅で突然に 39.8°C の発熱をきたし某医院を受診したところ、尿中白血球(卅)であるが胸部単純写真は正常であり、腰部痛を強く訴えるので泌尿器科疾患ではないかとのことで当科に紹介されてきた。

当科における尿所見は白血球(卅)、桿菌(卅)であり、腎部および膀胱部の単純撮影では結石様陰影はなくとくに異常はなかった。また胸部単純撮影でも異常所見はなかった。排泄性腎盂造影をおこなったが腎機能は正常であり、尿流停滞の所見はなかった。また膀胱鏡所見では軽い三角部炎以外にとくに所見はなく、インジゴカルミン試験は正常であった。

しかし、腰部痛を強く訴え、腹膜刺激症状もなく、腎臓部以外に発熱の原因が考えられないことと尿所見から急性腎盂腎炎と診断し、使用方法で述べたように5日間で全量 600 mg (力価) の塩酸 doxycycline の投与をおこなった。入院第3日目より腰部痛が軽減しはじめ、同時に体温も 37.2~37.5°C となり、尿中白血球数も(+)と明らかに減少した。塩酸 doxycycline 全量投与後の入院第6日目には腰部痛もなくなり、体温も 36.4°C と平熱になり、尿中白血球も消失し、他の化学療法剤を使用することなく全治した。

なお、塩酸 doxycycline 使用前の尿細菌培養では大腸菌が 10<sup>6</sup> 以上に検出され、その感受性は Table 4 に示すごとくであり、投与後は尿中より細菌は検出されず、また尿細菌培養でも菌は(-)であった。

##### (ii) 症例 No. 18, R. K. 42歳 男.

来院2日前に突然右側腹部に疝痛をきたし、同時に 38.8°C の発熱があり某院を受診し腹部単純撮影をとったところ、右尿管下部と思われる部に米粒大の結石様陰影があるために当科に尿管結石ではないかと紹介されてきた。

当科における尿所見は白血球(卅)、赤血球(10~15) 蛋白(±)、桿菌(+)であった。また排泄性腎盂造影では右腎は左腎に比し腎機能低下をみとめ、さらに右腎は軽度の水腎性変化をともし尿管も拡張し、右尿管口より2~3 cm とと思われる部に米粒大の結石様陰影があり、それより下部の尿管は造影されなかった。

以上の所見より、右尿管結石および急性腎盂腎炎と診断した。また結石の大きさ、位置から結石が自然排泄する可能性があるものと思えた。

初診時に入院し、利尿剤を点滴するとともに、塩酸

doxycycline を前述のごとく5日間で計 600 mg (力価) の投与をおこなった。入院第2日目に米粒大の結石を自然排泄し、入院第3日目より解熱しはじめ腹痛もなくなり、尿中白血球も(+), 桿菌(±)となり、塩酸 doxycycline 全量投与後の入院第6日目には体温は 36.8°C と平熱となり、尿中白血球も(-)となり退院した。

なお、塩酸 doxycycline の使用前の尿細菌培養では大腸菌が 10<sup>5</sup> 以上に検出され、その感受性は Table 4 に示すごとくであり、投与後は尿中より細菌は検出されず、尿培養でも菌は(-)であった。また退院後の逆行性腎盂造影においても結石像はなかった。

##### (iii) 症例 No. 21, E. N. 41歳 女.

3日前より排尿痛、頻尿、残尿感があるとのことで来院した。尿所見では白血球(卅)、赤血球(+), 蛋白(±)、桿菌(卅)であり、膀胱鏡所見では膀胱粘膜全体に充血および出血斑があり、明らかに急性膀胱炎であった。

このため水分を多量に摂取することを指導するとともに、5日間前述のごとく塩酸 doxycycline を投与した。投与第3日目には排尿痛はなくなり、頻尿、残尿感も軽減し、さらに尿中白血球(10~15)、赤血球(2~3)、桿菌(±)と尿所見は明らかに改善した。全量投与後2日目には頻尿、残尿感もなくなり、尿中白血球および細菌は消失し、全治した。

なお、投与前の尿細菌培養では大腸菌が 10<sup>5</sup> 以上検出され、その感受性は Table 4 に示すごとくである。

## 考 察

(1) 尿路感染症、とくに腎盂腎炎の発症、進展について。

尿路感染症の大部分は逆行性感染の経路をとり、逆行した細菌は膀胱、腎盂に侵入し、定着、そして増殖して膀胱炎または腎盂腎炎を発症する。

腎盂腎炎は「腎実質の細菌感染症」であり、腎盂腎炎の発症には腎実質に細菌が定着することが必要であり、また腎盂腎炎の発症には菌種による差異、宿主による差異があり、この差異をじゅうぶんに考慮に入れて化学療法をおこなうことが必要である。

#### (i) 菌種による発症の差異

上田<sup>9)</sup> は非尿流障害正常血圧ラットに 10<sup>6</sup>/ml の菌液を 0.5 ml 膀胱に穿刺注入し、外尿道をクランプしたのち膀胱マッサージをして腎盂腎炎を実験的に作り腎盂腎炎の発症、進展をみた結果、腎内に最も定着のよいのが変形菌であり、ついで緑膿菌、やや劣って肺炎桿菌で、大腸菌は定着が最も悪く、3週間後には腎組織内から大腸菌はほとんど消失した。また感染72時

Table 4. 感受性一覧表

No.	投与前の細菌 (菌数/ml)	投与前の感性																
		PC	EM	OM	LM	CM	TC	SM	KM	CL	ABPC	CBPC	CER	CEX	GM	NA	PB	DOTC
1	<i>Ps. aeruginosa</i> >10 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+
2	<i>Serratia</i> 57000	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	<i>Proteus</i> 6000	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
5	<i>S. aureus</i>	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
6	<i>Proteus</i> >10 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+
7	(-)																	
8	(-)																	
9	<i>S. epidermidis</i> 1000	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
10	(-)																	
11	(-)																	
12	<i>Serratia</i> >10 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13	<i>S. aureus</i> >10 <sup>5</sup>	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+
14	<i>Klebsiella</i> >10 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+
15	<i>S. aureus</i> 60000	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+
16	<i>E. coli</i> >10 <sup>6</sup>	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-	+
17	<i>S. epidermidis</i> 80000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
19	<i>E. coli</i>	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+
20	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+
21	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
22	<i>S. epidermidis</i> >10 <sup>5</sup>	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+
23	<i>E. coli</i>	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
24	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+

間後では、変形菌は腎盂穹隆部に強い炎症がみられ、一部は皮質被膜下にまで炎症が到達している所見もあるが、これに対し大腸菌では炎症の度合も弱く、皮質にまで波及するものは全くみられなかったと報告している。

このように腎盂腎炎の発症、進展には菌種による差異はあるため、まず尿細菌培養をおこない感染の原因になっている菌を同定し、さらにその菌の薬剤感受性をみる必要があることである。

#### (ii) 宿主因子による差異

##### (a) 尿流障害について

尿路感染症では尿流障害の有無が重視されている。尿路に生理的な尿流があれば逆行性に細菌が上部尿路へ達することは少ないであろうし、また尿路に感染があっても尿流により細菌が下部尿路に移送され体外に排出されやすいであろう。尿流障害の原因がわかればまずその尿流障害の原因をとりぞくことが尿路感染症の治療に対してもっとも必要なことはいまでもない。

上田<sup>9)</sup>は前述の実験で両側の尿管を軽く結紮したとき、尿流障害により腎盂の拡大、腎盂、乳頭部の強い炎症、さらに被膜下から皮質への病巣分布が認められたが、非尿流障害例ではこのような所見はなかったとしている。

さらに上田は非尿流障害例では感染の進展は、腎盂→髓質→皮質という経路をとるのに対し尿流障害例ではこの経路のほかには腎盂内圧の上昇により、腎盂→腎盂粘膜炎下から→被膜下を通して→皮質に達する経路も認められたと報告している。

一方また、尿路結石などにより尿流障害のあるときは、さらに結石の周囲に細菌が付着することにより、また同時に尿路の粘膜面を機械的に刺激すること等により尿路感染症が長期にわたって持続するであろう。

これらのことから尿流障害のあるときは尿路感染症の経過、予後などにも影響する。したがって尿流障害の原因をみきわめ、尿流障害をとり除き、そのうえで強力な化学療法をおこなうことが必要である。

##### (B) 留置カテーテルについて

膀胱にバルーンカテーテルを留置する場合、また膀胱瘻術、尿管皮膚移植術、および腎瘻術後に留置カテーテルを設置する場合など、留置カテーテルは異物となり、また留置カテーテルにより細菌を外部からもちこみ慢性的な尿路感染が必然的に起こる。

この点に関し占部<sup>10)</sup>、袴田<sup>11-13)</sup>らも留置カテーテルによる感染を重視しており、留置カテーテルがあると感染が持続し、さらに菌交代現象が出現しやすく、通

常の化学療法では効果が少ないとしている。このように留置カテーテルが感染の原因となっている場合には尿細菌培養と感受性検査を定期的におこない、薬剤耐性の少ない薬剤を長期にわたり使用するとともに、水分を多くとらせ常に利尿をつけるように指導することが必要である。

##### (2) 血中濃度および尿中排泄量について

塩酸 doxycycline の血中濃度および尿中排泄量についての著者の経験<sup>7)</sup>では、木村と深谷<sup>1)</sup>らが報告しているように、腎機能の正常な成人男子に塩酸 doxycycline を 100 mg (力価) を点滴静注したときの血中濃度の平均値は30分で 3.63  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、1時間 30.7  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、3時間 1.99  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、6時間 1.70  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、12時間 1.15  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、24時間 0.74  $\mu\text{g}/\text{dl}$  であり、いっぽう尿中排泄量については24時間までの尿中排泄率は25~50%であるという結果とはほぼ一致しており、塩酸 doxycycline は点滴静注後24時間でもじゅうぶん有効血中および尿中濃度を持続し<sup>3,4)</sup>、また尿中排泄率が高いことは尿路感染症に対してとくに有効であると思える。

当教室の加藤ら<sup>8)</sup>が腎機能を以下のように3種類に分類し、それぞれに塩酸 doxycycline を初日 200 mg (力価)、2日目以後は1日に 100 mg (力価) を6日間毎日静注して、血中濃度および尿中排泄量の推移をみたのが Fig. 2 および Fig. 3 である。

正常群…24時間クレアチニンクリアランス、BUN 血清クレアチニン値がすべて正常のもの (4例)

中等度腎機能障害群…BUN 25 mg/dl 未満、24時間クレアチニンクリアランス 300 dl/day のもの (7例)

高度腎機能障害群…BUN 25 mg/dl 以上、24時間クレアチニンクリアランス 300 dl/day 以下のもの(11例)、この中には腹膜灌流2例、血液透析3例を含む。

この Fig. 2, 3 は塩酸 doxycycline の血中濃度は腎機能には左右されないが、尿中排泄量は3群間の血中濃度差に反して正、中、高群間で明らかな差を認め、高度腎機能障害の場合には正常例の1/2以下になることを示している。したがって高度腎機能障害例に本剤を使用するときにはなんらかの方法で腎機能を回復しながら本剤を使用するのが望ましいと思われる。

また、加藤ら<sup>8)</sup>は腎機能障害の進行とともに尿中排泄量は低下するが本剤の体内蓄積傾向はみられず、腎以外の経路を経て排泄される量が増加するという。

以上のことにより通常投与では長時間有効血中、尿中濃度が維持され、高度腎機能障害者でも体内蓄積傾向はみられず、尿路感染症に対する治療剤としてたいへんすぐれたものであることがわかる。

(3) 臨床成績について

Table 4 および Table 5 は塩酸 doxycycline の使用前後の尿細菌培養の結果と感受性である。塩酸 doxycycline (DOTC) 使用前の感受性はすべて(+)で(-)はなく、GM につき感受性がよく KM, CBPC, ABPC, CER, CEX がこれにつく。塩酸 doxycycline を使用後の感受性で 5 症例に(-)がでており、使用前に感受性があっても、使用後に感受性が(-)となり菌が塩酸 doxycycline に耐性になっている。これはこれらの症例は No. 14 を除き術後にカテーテルを挿入していると同時に尿流停滞が併存していたことによると考えられる。

さらに、塩酸 doxycycline に感受性があった全症例の有効、無効をまとめたものが Table 6 である。DOTC は大腸菌に最も感受性がよく、次に黄色ブドウ球菌、上皮ブドウ球菌に感受性がよい。DOTC 使用後に耐性になったものでは緑膿菌、クレブシエラが検出され

ている。

塩酸 doxycycline が無効となった 5 例についてみると、No. 1 の緑膿菌、No. 14 のクレブシエラについては DOTC の感受性がそれぞれ(+)および(+)であったにもかかわらず、使用後も菌が消失せず感受性が(-)と耐性が獲得されている。また No. 1 については手術後膀胱内に留置カテーテルとして Nelaton 14号を 2 週間おいていることも DOTC が効果を示さなかったことと関係があると思われる。しかしながら西浦<sup>14)</sup>の指摘するように感受性が(-)でも臨床効果があるときが多く、disk と臨床効果の間に違いがあることから、塩酸 doxycycline をさらに長期間投与すれば臨床効果が得られたかも知れない。

No. 3, No. 5 は大腸菌および黄色ブドウ球菌からクレブシエラに菌交代現象がおこり薬剤耐性の強い菌が出現し、また両者とも手術後留置カテーテルを膀胱内に留置しているため薬剤効果を示さなかったものと思える。

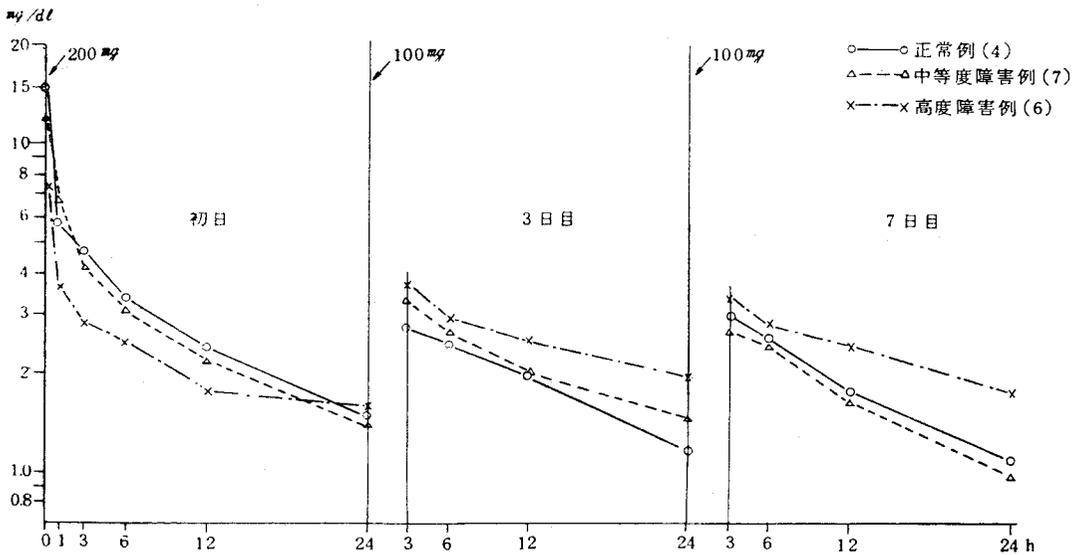


Fig. 2. 平均血中濃度 (Dose: 初日 200 mg, 2 日目以後 1 日 100 mg 静注)

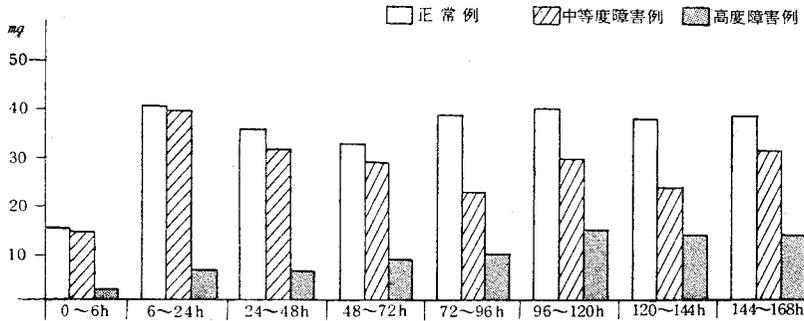


Fig. 3. 尿中排泄量 (Dose: 初日 200 mg, 2 日目以後 1 日 100 mg 静注)

Table 5. 感受性一覧表

No.	投与後の細菌 (菌数/ml)	投与後の感受性																
		PC	EM	OM	LM	CM	TC	SM	KM	CL	ABPC	CBPC	CER	CEX	GM	NA	PB	DOTC
1	<i>Ps. aeruginosa</i> >10 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-
2	<i>E. coli</i> 2000	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+
3	<i>Klebsiella</i> >10 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	<i>Serratia</i> 400	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	<i>Klebsiella</i> >10 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
6	<i>Proteus</i> 600	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+
7	(-)																	
8	(-)																	
9	(-)																	
10	<i>Ps. aeruginosa</i> 15000	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-
11	(-)																	
12	(-)																	
13	(-)																	
14	<i>Klebsiella</i> 40000	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
15	(-)																	
16	(-)																	
17	(-)																	
18	(-)																	
19	(-)																	
20	(-)																	
21	(-)																	
22	(-)																	
23	(-)																	
24	(-)																	

Table 6. DOTC の感受性テスト

	投 与 前					投 与 後				
	—	+	++	+++	計	—	+	++	+++	計
大腸菌		1	2	5	8		1			1
上皮ブ球菌		1	1	1	3					
黄色ブ球菌			1	2	3					
セラシア			1	1	2		1			1
変形菌			2		2		1			1
緑膿菌			1		1	2				2
クレブシエラ		1			1	3				3
計		3	8	9	20	5	3			8

No. 10 は左腎結石摘出後左腎に腎瘻術をおこない留置カテーテルを設置したことにより薬剤効果が得られなかったものと思える。

有効率は Table 2 に示すごとく、手術症例では 66.7%，急性腎盂腎炎では 87.5%，急性膀胱炎では 100%であり、著者が前回おこなった塩酸 doxycycline (Vibramycin) についての臨床効果 71.4%とはほぼ一致した。

とくに急性腎盂腎炎、急性膀胱炎については 87.5%，100%と高い有効率を示したことは塩酸 doxycycline の有効血中、尿中濃度が 24 時間持続することにあると思う。また No. 13, No. 15 で塩酸 doxycycline を使用前に強い病原性をもつグラム陽性菌である黄色ブ球菌に対して臨床効果があったことは特記すべきことである。

尿路感染症は複雑であり、尿路感染症に化学療法をおこなう場合じゅうぶんな化学療法と早期治療が必要であり、また一方、宿主と寄生体の両面から化学療法の経過を観察することが最もたいせつである。

治療効果をみる場合には症例の選択方法、使用法などによって薬剤効果は違うがこれはむしろ当然のことである。これらから塩酸 doxycycline の有効率を他の薬剤と直接的に比較できないが、著者の印象では carbenicillin に匹敵する成績であり aminobenzylpenicillin よりは優れていると思われ、既存薬剤の中にあっては優れたもののひとつと考える。

副作用については 1 例のみ一過性に軽度の悪心があったのみであり、特記すべき副作用はとくになかった。投与後に血液生化学、PSP などの腎機能検査においてもとくに異常はなく、臨床症状においてもとくに記すべきものはなかった。

### 結 語

(1) 著者は塩酸 doxycycline (Vibramycin) を 24 例の泌尿器科疾患に使用し以下の有効率を得た。そのうちわけは慢性尿路感染症および術後感染症 12 例で著効 4 例、有効 4 例、無効 4 例で有効率 66.7%，急性腎盂腎炎では著効 4 例、有効 3 例、無効 1 例で有効率 87.5%，急性膀胱炎では著効 3 例、有効 1 例、無効 0 で有効率 100%であった。

(2) 塩酸 doxycycline は大腸菌やグラム陽性菌である上皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌に対して感受性がよく、同時に臨床効果も認められた。

(3) 二次的尿路感染症においては尿流停滞因子の除去がたいせつで、治療に当っては宿主の状態をよくみきわめることが重要である。

(4) 塩酸 doxycycline は急性腎盂腎炎、急性膀胱炎などの急性尿路感染症にとくに有効で臨床効果も認められた。これは長時間有効血中濃度が持続し、また尿中排泄率が高いことに関係していると思われる。

(5) 塩酸 doxycycline の副作用はほとんど特記すべきものは認められなかった。

(6) 塩酸 doxycycline (Vibramycin) は泌尿器科疾患、とくに尿路感染症に対して優秀な薬剤であると考えられる。

### 文 献

- 1) ビブラマイシン文献集，台糖ファイザー社資料
- 2) 橋本 一・ほか：Chemotherapy, 17: 101, 1969.
- 3) 小酒井望・ほか：Chemotherapy, 17: 109, 1969.
- 4) 山地幸雄・ほか：Chemotherapy, 17: 115, 1969.
- 5) 中沢昭三・ほか：Chemotherapy, 17: 123, 1969.
- 6) 柴田清人・ほか：綜合臨床, 21: 2825, 1972.
- 7) 浜野耕一郎・ほか：薬理と治療, 2: 1908, 1974.

- 8) 加藤広海・ほか：泌尿紀要, 21(9)：877, 1975.
- 9) 上田 泰：Chemotherapy, 22：1474, 1974.
- 10) 占部慎二：日泌尿会誌, 53：65, 1962.
- 11) 袴田隆義：泌尿紀要, 18：297, 1972.
- 12) 袴田隆義・ほか：泌尿紀要, 18：1123, 1972.
- 13) 袴田隆義：三重医学, 15：290, 1972.
- 14) 西浦常雄：綜合臨床, 18：467, 1969.

(1976年11月9日受付)

**血尿 排尿困難 排尿痛 尿意頻数** に **抗アレルギー作用 抗炎症作用 上皮賦活作用 CPP<sup>(毛細管透過性亢進)</sup> 抑制作用** のある

- ▷特発性腎出血，急性出血性膀胱炎（小児出血性頻尿症）の血尿，術後出血をすみやかに消失させる。
- ▷血精液症ないし出血性精囊炎の血精液を消失させる。
- ▷アレルギー性および非細菌性尿道炎の尿糸，炎症を消退させる。
- ▷急性膀胱炎，前立腺肥大症に伴う排尿困難，排尿痛，尿意頻数，残尿感を消退させる。

- ▶適応症  
特発性腎出血，急性出血性膀胱炎（小児出血性頻尿症），急性膀胱炎，急性膀胱尿道炎，非細菌性尿道炎，血精液症，術後出血



**強力ネオミノファーゲンC**

包装 2ml 10管・100管，5ml 5管・50管，20ml 5管・30管 健保薬価 2ml 32円，5ml 41円，20ml 167円

M5058 文献御申越先 ミノファーゲン製薬学術部 [〒107]東京都港区赤坂8の10の22(ニュー新坂ビル)