

尿路感染症に対する Thiophenicol 小量投与の効果

東京慈恵会医科大学泌尿器科教室

南 武・増田富士男・入倉 英雄・吉良 正士

CLINICAL EFFECT OF THIOPHENICOL WITH SMALL DOSE FOR THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS

Takeshi MINAMI, Hujio MASUDA, Hideo IRIKURA and Masashi KIRA

From the Department of Urology Jikei University School of Medicine, Tokyo

(Director: Prof. T. Minami, M. D.)

Twenty-seven patients with various urinary tract infections were treated with Thiophenicol. The dosages were 100 mg 3 times daily for 3 to 5 days.

In patients with acute cystitis, Thiophenicol was noted to be effective in 16 out of 17 cases.

In 4 cases of acute pyelonephritis, Thiophenicol was effective in all cases.

In chronic urinary tract infections, consisted of 3 cases of chronic cystitis and 3 cases of chronic pyelonephritis, Thiophenicol was noted effective in 4 out of 6 cases.

No side effect was observed in all cases.

As a conclusion, we believe that Thiophenicol with a dose of 300 mg was effective not only for acute cystitis and pyelonephritis, but also for chronic urinary tract infections.

I 緒 言

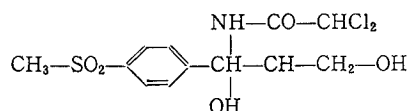
泌尿器科領域において、各種尿路感染症は日常最も多く遭遇する疾患の一つであり、重要な部門を占めているが、その治療面は Penicillin をはじめとする抗生物質の発見により、画期的な飛躍をとげてきた。しかしながら、近時一般感染症と同様に、耐性菌の出現が問題となってきた。従って、常に新しい型の抗菌剤の出現が要望されており、同時にまた抗生物質の投与量も論ぜられるようになった。

最近我々は Chloramphenicol の誘導体である Thiophenicol について、諸種の尿路感染症にその少量投与法を試みたので、それ等の成績について報告する。

II 組 成

Thiophenicol は Chloramphenicol の NO_2 を CH_3SO_2 に置換した誘導体で、その化学名は D-threo-2-dichloracetamido-1-(4-methylsulfonylphenyl)-

1,3-propanediol であり、その構造式は次のごとくである。



分子量は 356.2 で光、熱に安定な白色結晶性粉末である。水には 0.5~1.0 %にとけ、その水溶液は中性で pH が広く変化しても、その溶解度に変化はない。また 1mg/cc 以下の濃度では、酸性およびアルカリ性尿中に溶けている。

III 抗菌スペクトル

Thiophenicol の抗菌スペクトルは Chloramphenicol と同様である。また両者の抗菌力の強さについて、Laplassotte および Brunaud⁷⁾ は 127 菌株に対する in vitro の実験の結果、Thiophenicol の活性は Streptococcus, Pasteurella septica, Brucella, Shigella, Pseudomonas および Erysipelothrix に対しては Chloramphenicol と同一であるが、Staphylococcus, Klebsiella, Proteus, Salmonella,

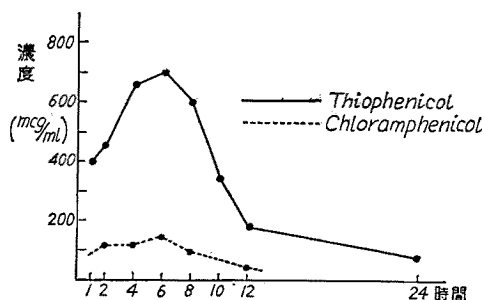
Listeria および Corynebacteries に対してはわずかに劣っており、また Pasteurella pseudotuberculosis, E. coli, Moraxella および Bact. anthracis に対しての効果は弱いと述べている。一般的にいて、Thiophenicol の抗菌力の強さは多くの菌において、Chloramphenicol と略同様であるが、ある種の菌 (E. coli 等) に対しては Chloramphenicol の方が強く、一部の菌 (Haemophilus 属等) に対しては Thiophenicol の方が強い。またこの2種の抗生物質の間には重複耐性が認められる¹⁰⁾。

IV 吸収と排泄

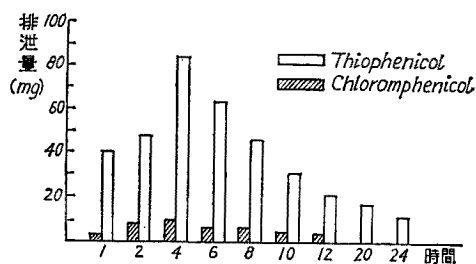
Laplassotte および Brunaud⁷⁾ は犬における実験で、Thiophenicol の吸収は Chloramphenicol よりおそいが、生体内で不活性化され難く、投与量(70mg/kg)の38%は8時間以内に尿中に見出される。これに対し Chloramphenicol では同一条件で、僅かに8.3%が活性状態で尿中に排泄されるにすぎず、Thiophenicol が特に泌尿器科領域において、臨床的にすぐれた結果をもたらすであろうと予想している。

また Kunin と Finland⁶⁾ は Thiophenicol および Chloramphenicol について、各 500mg 経口投与時の吸収および尿中排泄を健康男子6人についてみているが、それによると、両者の血中濃度の最高値はほとんど変わらないが、それに達する時間は Thiophenicol の方がおそい。また24時間後、Thiophenicol ではわずかではあるが血中に作用を認めることが出来たが、Chloramphenicol では検出できなかった。一方尿中排泄濃度は、Thiophenicol が Chloramphenicol より各時点においても、また48時間後の合計でも排泄量多く高い抗菌力を示しており、これは Thiophenicol が Chloramphenicol よりも不活性化され難いか、あるいは Chloramphenicol とは異った mechanism で不活性化されるためであろうといっている。

さらにまた、健康人3名に Thiophenicol および Chloramphenicol を 500mg 経口投与し、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間および24時間後の尿中の各濃度を測定し(第1図)、かつその時間における排泄薬剤総量が算出されている(第2図) まず第1図の結果より、Thiophenicol は明らかに Chloramphenicol より尿中濃度が高く、かつ24時間後にもなお活性物質が検出できている。なお、総排泄量でも第2図にみるごとく、Thiophenicol の方が Chloramphenicol より明らかに多い。すなわち各 500mg の経口投与において、Thiophenicol は計約 340mg、すなわち投与量の68%が回収されたのに



第1図. Thiophenicol 及び Chloramphenicol の各時間における尿中濃度



第2図. Thiophenicol 及び Chloramphenicol の各時間における尿中排泄量

対し、Chloramphenicol は約 50mg すなわち10%が活性物質として排泄されたに過ぎないという報告もある¹⁰⁾

以上の各報告よりみて、Thiophenicol は尿路感染症に対する治療薬剤として、期待がもてると思われる。

V 臨床成績

われわれは慈恵医大泌尿器科における、諸種尿路感染症の27例に対して本剤の投与を試みたが、その詳細は第1表のごとくである。

起炎菌の種類、およびその Disc 法による感受性試験の結果は第2表のごとくで、全体として27株中20株、74%は Chloramphenicol に対して感受性を認めた。

患者の年齢は19才より53才で、すべて成人であるが、投与量は通常の投与量にくらべて小量、すなわちいずれも1日 300mg (50mg を6錠、1日3回に分服)の経口投与を行なった。投与期間は3日間乃至5日間である。

治療効果の判定は、本剤投与により臨床症状が消失し、尿培養により菌陰性となり、尿検鏡所見でも膿球の消失をみたものを著効、尿培養により菌陰性とはならないが、菌や膿球の減少および臨床症状の緩解をみたもの、あるいは菌陰性となり臨床症状も緩解した

第1表 症例および治療成績

症 例	年令	性	診 断 名	検 出 菌	投与 日数	尿培養		尿膿球		自 覚 症 状		効 果
						前	後	前	後	前	後	
1 I. I.	29	♀	急性膀胱炎	E. coli	4	卅	—	卅	—	頻尿・排尿痛・血尿	—	著効
2 H. K.	31	♀	急性膀胱炎	Staphylo- coccus	5	卅	—	卅	—	頻尿・排尿痛	—	著効
3 Y. Y.	19	♀	急性膀胱炎	Proteus	5	卅	+	卅	+	頻尿・排尿痛	—	有効
4 M. K.	31	♀	急性膀胱炎	E. coli	4	卅	—	+	—	頻尿・排尿痛	—	著効
5 Y. T.	30	♀	急性膀胱炎	Staphylo- coccus	5	卅	—	+	—	頻尿・排尿痛	—	著効
6 K. I.	30	♀	急性膀胱炎	E. coli	3	卅	—	卅	—	頻尿・排尿痛	—	著効
7 A. U.	40	♀	急性膀胱炎	E. coli	5	卅	—	卅	—	頻尿・排尿痛	—	著効
8 M. N.	35	♂	急性膀胱炎	E. coli	5	卅	—	卅	—	排尿痛・血尿	—	著効
9 Y. N.	23	♀	急性膀胱炎	E. coli	5	卅	—	卅	—	頻尿・排尿痛・血尿	—	著効
10 M. H.	53	♀	急性膀胱炎	E. coli	5	卅	—	卅	—	頻尿・排尿痛	—	著効
11 M. H.	52	♀	急性膀胱炎	Rettgerella	5	卅	—	卅	—	頻尿・排尿痛	—	著効
12 Y. S.	20	♀	急性膀胱炎	Streptoco- ccus hemo- lyticus	5	卅	—	卅	+	頻尿	—	有効
13 M. H.	42	♀	急性膀胱炎	E. coli	4	卅	卅	卅	卅	頻尿・排尿痛	頻尿	無効
14 Y. M.	26	♀	急性膀胱炎	E. coli	5	卅	—	卅	—	頻尿・排尿痛・血尿	—	著効
15 A. T.	23	♀	急性膀胱炎	E. coli	5	卅	—	卅	+	頻尿・排尿痛・血尿	排尿痛	有効
16 H. M.	20	♀	急性膀胱炎	E. coli	4	卅	—	卅	—	頻尿・排尿痛	—	著効
17 H. H.	28	♀	急性膀胱炎	E. coli	5	卅	—	卅	—	頻尿・排尿痛	—	著効
18 K. S.	31	♀	慢性膀胱炎	E. coli	5	卅	—	卅	+	頻尿・排尿痛・血尿	—	有効
19 N. M.	28	♀	慢性膀胱炎	E. coli	5	卅	—	卅	—	頻尿・排尿痛	—	著効
20 Y. M.	28	♀	慢性膀胱炎	E. coli	5	卅	—	卅	+	頻尿・排尿痛・血尿	不変	有効
21 K. G.	31	♀	急性腎盂腎炎	E. coli	4	卅	—	卅	+	発熱・腰痛・頻尿	頻尿	有効
22 N. I.	25	♀	急性腎盂腎炎	E. coli	4	卅	—	卅	—	腰痛・頻尿・排尿痛	—	著効
23 A. T.	26	♀	急性腎盂腎炎	Staphylo- coccus	5	卅	—	+	—	発熱・残尿感	—	著効
24 Y. K.	40	♀	急性腎盂腎炎	Staphylo- coccus	4	+	—	卅	+	発熱・排尿痛	排尿痛	有効
25 Y. S.	50	♀	慢性腎盂腎炎	E. coli	5	卅	卅	卅	卅	排尿痛	—	無効
26 K. M.	20	♂	慢性腎盂腎炎	B. pyocya- neus	5	卅	卅	卅	—	発熱・季肋部痛	—	有効
27 O. S.	26	♀	慢性腎盂腎炎	Klebsiella	5	卅	卅	卅	+	尿混濁	尿混濁	無効

が、膿球の減少が不十分なものを有効、何ら効果を認めなかったものを無効、の3群に分けた。

疾患別のうちわけは、急性膀胱炎が17例、残りは慢性膀胱炎3例、急性腎盂腎炎4例、慢性腎盂腎炎3例である。その治療効果を一括して表示すると第3表に示す通りである。

1) 急性膀胱炎.

17例中13例が著効、3例が有効であり、1例のみが無効であった。すなわち17例中16例94%に効果が認めら

れた。無効例の起炎菌は E. coli で、Chloramphenicol に対する感受性は(卅)であった。一方 Chloramphenicol に耐性を示した2例は何れも著効をみており、in vitro の Chloramphenicol による抗菌作用と、in vivo での Thiophenicol の効果の間には、必ずしも関連々係はみられなかった。自覚症についてみると、第10例のごとく、唯1回 100mg の服用で直ちに緩解した例もあるが、大多数は2～3日間で消失した。

第2表 起炎菌の感受性検査

	PC		SM		KM		EM		OM		LM		CP		TC		CL	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
E. coli	0	18	10	8	18	0	2	16	0	18	0	18	14	4	12	6	14	4
Staphylococcus	3	1	3	1	2	2	2	2	2	2	3	1	3	1	2	2	1	3
Streptococcus	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1
Proteus	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1
Klebsiella	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0
Rettgerella	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0
B. pyocyaneus	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0
計	4	23	14	13	23	4	6	21	3	24	4	23	20	7	16	11	18	9
感 受 性	15%		52%		85%		22%		11%		15%		74%		59%		67%	

S=Sensitive
R=Resistant

第3表 Thiophenicol の臨床効果

病 名	症例数	著 効	有 効	無 効
急性膀胱炎	17	13(76.5%)	3(17.6%)	1(5.9%)
慢性膀胱炎	3	1	2	0
急性腎盂腎炎	4	2	2	0
慢性腎盂腎炎	3	0	1	2
計	27	16(59.3%)	8(29.6%)	3(11.1%)
24(88.9%)				

2) 慢性膀胱炎.

3例中著効1例, 有効2例であるが, 自覚症状の改善は急性膀胱炎よりもやや長時間を要した.

3) 腎盂腎炎.

急性腎盂腎炎では著効2例, 有効2例と全例に効果を認めた. これに対し慢性腎盂腎炎3例では, 有効1例, 無効2例で, 前述の各疾患に比して成績はよくない. このうち2例は Chloramphenicol に耐性を示しており, 本症の治療にあたっては, 更に原因疾患の有無, 尿路の状態, 使用薬剤およびその投与期間等について検討されねばならない.

以下2~3の症例についてのべる.

症例 9). Y. N., 23才, 女子.

診断: 急性膀胱炎.

現病歴: 1週間前より頻尿, 排尿痛, 終末時血尿,

残尿感を訴う. 発熱はない. 尿は混濁し, 蛋白(+), 膿球(卅), 赤血球(+), 扁平上皮(+), 尿中細菌の定量培養では E. coli を $9.32 \times 10^7/\text{cc}$ 認め, 感受性検査は次のごとくであった.

PC	SM	KM	EM	OM	LM	CP	TC	CL
-	-	卅	-	-	-	卅	-	卅

経過: Thiophenicol 1日 300mg の経口投与を5日間行なったが, 頻尿, 排尿痛等の自覚症は服用1日で消失した. 5日後の尿所見は正常であり, 細菌培養検査も陰性であった.

症例 19). N. M., 28才, 女子

診断: 慢性膀胱炎.

現病歴: 1年半前より屢々膀胱炎を繰返していたが, 10日前より再度頻尿, 排尿終末痛を生じた. 尿は微濁で蛋白(±), 赤血球(-), 膿球(卅), 扁平上皮(+). 尿中細菌の定量培養では E. coli を $1.104 \times 10^8/\text{cc}$ 個認めたが, その感受性検査は下のごとくで, Chloramphenicol には耐性を示した.

PC	SM	KM	EM	OM	LM	CP	TC	CL
-	+	卅	-	-	-	-	卅	卅

膀胱鏡検査では, 膀胱三角部より頸部にかけて, 白

板様の変化および囊胞等の慢性増殖性変化がみられた。

経過：Thiophenicol 1日 300mg の経口投与を5日間行なった。頻尿および排尿痛は服用3日目に消失し、5日後の検尿では尿所見正常、細菌培養も陰性であった。なお本例ではこのあと、硝酸銀溶液の膀胱注入を行なった。

症例 21). K. G., 31才, 女子

診断：急性腎盂腎炎。

現病歴：39°C の発熱と右側腹部痛を主訴として来院。尿は微濁、蛋白(+)、膿球(++)、尿の細菌定量培養では E. coli を 5.95×10^7 /cc 認め、その感受性検査は次のごとくであった。

PC	SM	KM	EM	OM	LM	CP	TC	CL
-	+	++	+	-	-	++	++	++

経過：Thiophenicol 1日 300mg, 5日間の経口投与で主訴は消失し、尿中細菌も陰性となったが、膿球はなお少数であるが認められ、更に5日間のウロサイダルの投与で完治した。

VI 副作用

Thiophenicol の毒性として、赤血球造血機能の障害がChloramphenicol より多いといわれているが⁹⁾。Truc および Michel¹⁰⁾ は14例に1日 1.5~2.0g を平均7日間投与し観察した結果、その血液学的所見には特別の変化を認めていない。なお、1例には、1日 2.0g を23日間投与したが、毒性または血液学的な変化はみられなかったといっている。

一方消化器に対する障害について、Truc 等¹⁰⁾は同様の投与方法で74人中8人に障害を認め、そのうち1例では投与を中止している。

しかしながら、我々の1日 300mg の投与では、27例全例に全く胃腸障害は勿論、その他にも特に副作用を認めなかった。

VII 小量投与法について

Thiophenicol は1日 1g ~ 3g 投与が普通量であるが、我々の例では1日 300mg という小量で、上記の如き満足すべき結果を得た。ここに抗生物質の投与量について2~3述べてみたい。

従来抗生物質の投与量は、その血中濃度が細菌濃度に達すること、およびそれを維持するこ

とを目標として決定されている。ところが桂²⁾³⁾は、恙虫病および細菌性赤痢に関する一連の研究より、抗生物質の投与量は従来より遙かに少なくてもよく、その臓器組織濃度と生体の感染防禦機構におよぼす作用との両面より決定すべきであるとし、従来の投与量の妥当性に疑問を提起している。

即ち先ず第1に抗菌作用について桂は、通常抗生物質が生体内で細菌に作用する場と考えられる組織中での濃度は、血中濃度を測定し得ぬ程の小量投与の場合でも比較的著明に上昇し、或る程度以上の抗生物質を与えても、組織濃度はそれに比例して高くはならない。いいかえれば、組織の抗生物質濃度は小量の抗生物質を与えた場合に比較的高価に達することをみている。

第2の問題即ち抗生物質の生体におよぼす影響については、臨床的に小量投与した者では普通量または大量投与した者より、血清蛋白中の γ -globulin、血清凝集価および白血球喰菌率がより高い値に達する。血清中の Vitamin B₁ は普通量の抗生物質を与えた場合著しく減少するが、小量ではこのようなことは認められず、時にはむしろ増量する傾向さえみられ、血清プロパージン系の殺菌作用を強め、細網内皮系の機能をみると貪食星細胞の数は小量の場合、大量よりもはるかに多いことを認めている。

従って抗生物質の抗菌力の上からは、臓器組織濃度を高めるのに大量の抗生物質は必要でなく、生体に対する抗生物質の作用の面からは、小量は体細胞および体液の機能を高めて病原体を処理し易い素地を作り、これに反し大量はその機能を低下させて病原体の消失し難いような状態を導き出す。それ故、従来赤痢に対して用いられてきた抗生物質の量は、適量ではなくて過大量であったと桂は報告している。

藤森等¹¹⁾はこの細菌性赤痢に対する抗生剤小量投与療法を迫試し、良好な成績を報告しており、大橋等⁸⁾は赤痢菌保有者の浄化、大腸炎ならびに腺窩性扁桃腺炎の治療に応用し、何れの疾患にも有効だったことを認めている。

泌尿器科領域では、近藤等⁵⁾が脊損患者にお

ける非特異性尿路感染症に Chloramphenicol および Tetracyclin の小量投与（1日100mg, 2週間投与）を行ない，尿中白血球および細菌の増減症例数の比率から判断して，普通量投与にくらべて効果は劣るが，細菌学的治癒率を比較すると，小量投与群の治癒率は普通量投与群より高いと述べている。

Thiophenicol は尿中排泄濃度が高いという特徴はあるが，我々の臨床成績よりみても，その小量投与法は従来の抗生剤の普通量投与例にくらべて優るとも劣らない成績を示した。したがって，非特異性尿路感染症の治療の一つの方法として，小量投与法は行なってみる価値があると考ええる。

VIII 結 語

1) Chloramphenicol の誘導体である Thiophenicol はその尿中排泄量が高く，尿路感染症に有効である。

2) 27例の各種尿路感染症に対し Thiophenicol の小量投与（1日 300mg）を3～5日間行なった結果，著効16例，有効8例，無効3例で，27例中24例（89％）に治療効果を認めた。

3) 胃腸障害等の副作用は，全例に認められなかった。

以上の成績からみて，Thiophenicol は尿路感染症に対して非常にすぐれた抗生物質である。

なお抗生物質の小量投与法は，尿路感染症の治療の一つの方法として行なってみる価値がある。

文 献

1) 藤森一平他：細菌性赤痢の抗生物質療法，特

に少量投与療法を中心として．慶応医学，39：261～266，1962.

2) 桂 重鴻：細菌性赤痢流行時における小量抗生剤の集団内服について．日本伝染病学会誌，34：665～672，1960.

3) 桂重鴻：細菌性赤痢の抗生物質小量長期投与療法と集団内服法．防衛衛生，8：122～129，1961.

4) 桂 重鴻：小量抗生物質による細菌性赤痢の治療および防疫．日本医事新報，2158：31～36，1965.

5) 近藤賢他：非特異性尿路感染症，Ⅲ 抗生物質小量投与の効果．日泌尿会誌，54：164～167，1963.

6) Kunin, C. M. and Finland, M.: Absorption and urinary excretion of Chloramphenicol and 2 analogues, Thiocymetin and U-15, 442 in normal men. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 103：246～250, 1960.

7) Laplassotte, P. J. et Brunaud, M.: Recherches expérimentales le thiophénicol : activité antibactérienne, concentrations humorales, élimination. Comparaison avec le Chloramphénicol. Thérapie, 16：104～108, 1961.

8) 大橋常安他：抗生物質の小量投与について．防衛衛生，10：253～257，1963.

9) Rulin, D., Weisberger, S. and Clark, D. R.: Early detection of drug induced erythropoietic depression. J. Lab. & Clin. Med., 56：453～462, 1960.

10) Thiophenicol 文献集，エーザイ.

11) Truc, E. and Michel, H.: Etude du Thiophenicol en Urologie. La Presse Medicale, 70：19～20, 1962.

(1966年6月13日特別掲載受付)