

テトラシンによる尿路感染症の治験

京都大学医学部泌尿器科教室

教 授	稲 田	務
助 手	新 谷	浩
助 手	日 野	豪

Treatment of Urological Diseases with Tetracycline

Tsutomu INADA, Hiroshi SHINTANI and Takeshi HINO

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director Prof. T. Inada)*

Tetracycline was used orally and intravenously on 11 cases of the acute gonorrhea, one case of the N.G.U., 10 cases of the acute pyelitis and one case of the peritonitis. Two patients of the acute gonorrhea and a patient of the N.G.U. recured, but the others were cured. The concentration of blood was measured when they were administered orally and intravenously.

【 緒 言

1950年 Finlay によつてテトラマイシンが発見され、其の後 Harvard 大学の Woodward教授等は、先ずテトラマイシンの化学構造式を明らかにし、更に Lederle 研究所の研究者達によつてオーレオマイシンの化学構造式も明らかにされた。此の両者は其の化学構造式、性状、抗菌スペクトルが良く似ている。即ちテトラマイシンは Oxytetracycline と呼ばれ、オーレオマイシンは Chlortetracycline と呼ばれて両者は共に Tetracycline なる核を持つている。

1952年、C. R. Stephens 其の他は Tetracycline が広範囲な抗菌スペクトルを有し、テトラマイシン及びオーレオマイシンより副作用が少く安定性のある抗生物質である事を知つた。Tetracycline は此の Tetracycline である。

我々は此のテトラシンの内服用錠剤と静脈注射用粉末とを、急性淋疾を主とする尿路疾患の患者に使用し、顕著なる治療成績を収めたので此処に紹介する次第である。

Ⅱ 使用 方 法

テトラシンの錠剤は1錠中にテトラサイクリン 250mg が含有されているのであるが、この服用方法は、(1)2錠宛12時間毎に服用する方法、(2)初回 2錠、以後 6時間毎に1錠宛服用する方法、(3)2錠宛 6時間毎に服用する方法の3方法を行つた。

静脈注射用粉末は 250mg と 500mg の2種類があり、此の使用法はテトラシン 250mg につき、5%又は20%葡萄糖液を 50cc の割合で混合溶解し、之を5分間乃至10分間で徐々に静脈内に注入した。

Ⅲ 症 例

(1) テトラシンを内服せしめた症例

第1例：20才。♂。急性淋疾。

約1週間前に感染機会があり、昨日より排尿の際尿道に痛みを感じる様になり、今朝よりは外尿道口に排膿を認めた。

外尿道口は発赤腫脹し排膿を認め、尿は第一杯が混濁し第二杯は清澄である。膿中には淋菌多数を認めた。

テトラシンを朝夕2錠宛、即ち1日 1g を2日間内服させた所、翌日は僅かに排膿を認めたが排尿痛は消失していた。膿中にはすでに淋菌陰性であり、2日後には排膿も消失していた。2週間後の培養試験は淋菌陰性であつたが尿中に僅かの膿球を認めたのでサルブ

ア剤を投与した。以後の経過は不明である。

第2例：43才。♂。急性淋疾。

感染機会は否定し、約20年前に罹患した淋疾の再発を強調している。2日前より排尿痛及び排尿痛を来たした。

外尿道口は僅かに発赤し膿が排出している。陰嚢内容その他に変化を認めない。尿は第一杯が強度に濁濁し第二杯は僅かに濁濁している。膿中には淋菌陽性。

テトラシリンを朝夕2錠宛3日間、総量3gを内服させた。排尿痛は1回の内服で殆んど停止し、排尿痛及び淋菌が翌朝は消失していた。3日後には尿中に僅かの尿糸を認め、1週間後の培養試験では淋菌陰性であったが軽度の尿道炎を認めたので局所療法を施行した。

第3例：22才。♂。急性淋疾。

6日前に感染機会有った。今朝より排尿痛を覚える。

外尿道口は少々発赤し排膿あり。其の他に異常を認めない。膿中には淋菌を無数に認めた。

テトラシリンを朝夕2回2錠宛、2日間投与した。翌日には淋菌陰性となり、2日後には排尿痛及び排膿が殆ど消失し、3日後には全く消失したので治療を中止した。治療中止後5日目に再び排膿と排尿痛を来たして来院した。此の間患者は感染機会無く、飲酒などの不節制も無かつたと言う。膿中には淋菌多数を認めたので再発と診断した。患者の希望によりペニシリン療法に変更して治癒した。

第4例：25才。♂。急性淋疾。

6日前感染機会有った。昨日より排尿痛を、今朝より排膿を来たしたので来院した。

患者は包茎で外尿道口は強く発赤腫張し、尿は第一杯が強度に濁濁し、第二杯は軽度に濁濁している。其の他に異常はなく、膿中には淋菌陽性である。

テトラシリンを初回2錠、以後毎6時1錠宛、総量2.5gを服用させた。2日後来院した時には既に排尿痛及び排膿が消失し、膿中には淋菌陰性で尿も清澄であった。23日後の培養試験にて淋菌を認めなかった。

第5例：26才。♂。急性淋疾。

7日前に感染機会有り、2日前より排膿を来たしたが排尿痛は殆ど無い。頻尿も無い。

患者の外尿道口及び亀頭全体が発赤腫張している。右側副睪丸頭部に少々圧痛が有るが肥大は認めず、精管に変化は無い。尿は第一杯が中等度に濁濁し、第二杯は殆ど清澄である。膿中には淋菌陽性であった。

テトラシリンを6時間毎に2錠宛2日間、総量4gを投与した。24時間後には既に淋菌及び排膿が消失し、

排尿痛は36時間で消失した。48時間後には尿は全く清澄となった。10日後の培養試験では淋菌陰性で治癒と認めた。

第6例：20才。♀。急性淋疾。

感染機会不明。4日前より黄色帯下が増加した。排尿痛及び頻尿は無く、性器出血も認めない。

患者の外尿道口には変化を認めない。膣内には多量の淡黄色膿様分泌物があつて子宮口が発赤している。尿は殆ど清澄である。子宮口より採取した分泌物中には淋菌陽性。

テトラシリンを6時間毎に2錠宛2日間、総量4g内服させた。24時間後には帯下は相当減少し、淋菌も少数となつたが48時間後には全く消失し、帯下も正常量となり色調も白色となつた。2週間後の培養試験では淋菌陰性で治癒と判定した。

第7例：28才。♂。非淋菌性尿道炎。

約半年前より早朝起床時に外尿道口より少量の排膿があり、排尿痛は時々軽度を感じる事がある。医師により来院時迄にペニシリン約600万単位、ストレプトマイシン4g、マイシリン3本、其の他サルファ剤の内服及び注射を行つた。症状は一時消失する事もあるが、4～5日すると再び現われる事が多い。感染機会は屢々ある。

昭和27年2月と昭和28年9月に淋疾に罹患したが、その都度ペニシリン療法を受けて治癒している。

患者は包茎で外尿道口は正常、尿道を強く圧迫すると膿性分泌物を少量排出する。睪丸、副睪丸、精管及び前立腺には異常を認め無い。尿は第一杯に尿糸を多数認め第二杯は清澄である。尿道分泌物中には白血球の他に葡萄状球菌を認めた。

テトラシリンを2錠宛6時間毎に4日間、総量8gを内服させた。テトラシリン投与開始後3日目には早朝時の排膿は消失し、尿中に尿糸が認められ無くなつた。

其の後何等の処置を加えず経過を観察した所、3週間後に再び同様症状を来たした。経過観察中に患者は性交機会が無かつたと述べて居り、尿道分泌物中には依然葡萄状球菌を発見したので再発と断定した。

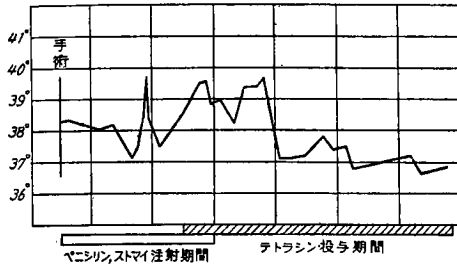
第8例：51才。♀。急性腎盂炎。

右側腎臓結石及び左側尿管結石の患者であつて、左尿管切石術後24日目に右側腎盂切石術を行つた。後者の術後毎4時5万単位のペニシリンと毎12時0.5gのストレプトマイシンの皮下注射を続けたが、39℃～40℃の熱が続き尿中に大腸菌及び葡萄状球菌を認めたので急性腎盂炎の診断を下した。

テトラシリンを6時間毎に2錠宛、総量8g内服させ

た所第1図の如く下熱し, 尿中の大腸菌及び葡萄状球菌は消失した。

第1図 (第8例)

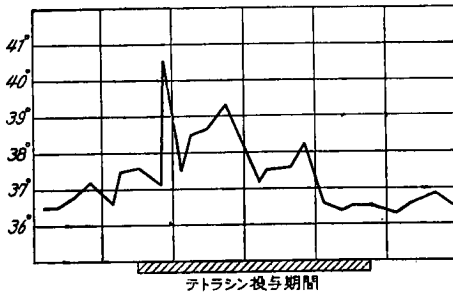


第9例: 78才. ♂. 急性腎盂炎.

前立腺肥大症の患者であつて, 前立腺摘出術及び除膿術を施行した。術後順調な経過を辿っていたが, 5日目に突然 40.5°C の発熱を来し, 尿中に球菌を証明した。

急性腎盂炎の診断のもとにテトラシンを6時間毎に2錠宛, 総量6gを内服させた所第2図の如き熱型にて下熱し, 尿中の球菌も消失した。

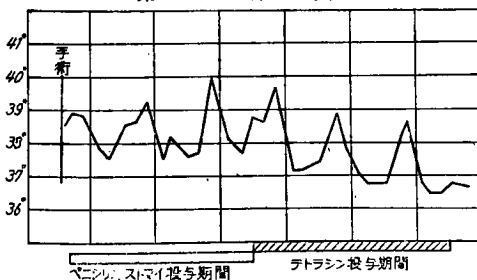
第2図 (第9例)



第10例: 30才. ♂. 急性腎盂炎.

右側腎臓結石の患者であつて右側腎盂切石術を施行した。術後毎4時5万単位のペニシリンと毎12時0.5gのストレプトマイシンの皮下注射を行つたが下熱しない。

第3図 (第10例)



術後3日目よりテトラシンを6時間毎に2錠宛, 総量6gを内服させた所第3図の如く下熱した。

以上の10例がテトラシン錠を内服させた症例である。

(2) テトラシンを静脈注射した症例

第11例: 23才. ♂. 急性淋疾.

7日前に感染機会があり, 3日前より排尿痛と排尿痛を来した。

患者は包茎で, 外尿道口は発赤腫張し排尿痛を認めるがその他に異常はない。尿は第一杯が中等度に濁濁し第二杯は清澄である。膿中には淋菌陽性。

テトラシン 250mg を静脈注射で1回だけ投与した。注射後約10時間で排尿痛及び排尿痛は消失し, 翌日には尿が清澄となり淋菌も消失した。2週間後の培養試験では淋菌陰性で治癒と認めた。

第12例: 20才. ♂. 急性淋疾.

7日前に感染機会があつたが, その後3日目に排尿痛と残尿感を来し, その翌日には排尿痛を認めたので自分でペニシリン30万単位の注射を行つた。症状は軽快したが排尿痛が依然少量続いているので来院した。

患者は軽度の包茎で外尿道口が発赤腫張し排尿痛を認めるがその他には異常が無い。尿は第一杯が軽度に濁濁し第二杯は清澄である。膿中には淋菌陽性。

テトラシン 250mg を静脈注射で1回だけ投与した。翌日には症状は全く消失し, 尿は清澄となり淋菌は認め無い。11日後の培養試験では淋菌陰性であつて治癒と認めた。

第13例: 50才. ♂. 急性淋疾.

20日程前に感染機会があり, それより1週間程後に排尿痛と排尿痛を来した。治療は加えていないと言う。

患者の外尿道口は発赤し, 排尿痛を認める。膿丸, 副膿丸その他には異常が無い。尿は第一杯が中等度に濁濁し, 第二杯は殆ど清澄である。膿中には淋菌陽性。

テトラシン 250mg を2日間静脈注射した所, 注射第1日目の夕刻には排尿痛が消失し, 翌日には排尿痛も消失し尿は清澄となつた。2週間後の培養試験では淋菌陰性であり, 治癒と認めた。

第14例: 22才. ♂. 急性淋疾.

最近屢々不純性交がある為感染日不明。数日前より排尿痛があり, 今朝より排尿痛を来して来院した。

患者の外尿道口は発赤し排尿痛を認める。膿丸, 副膿丸その他には異常を認めない。尿は第一杯が濁濁し, 第二杯は清澄である。膿中には淋菌陽性。

テトラシン 250mg の静脈注射を1日1回, 2日間

行つた。24時間後には排尿痛と排膿は消失し、淋菌は陰性となつた。然るに患者は治療第1日目より3日間飲酒した為か、治療終了後5日目に再発を来した。

第15例：22才。♂。急性淋疾。

6日前感染機会があり、昨日より排膿及び軽度の排尿痛がある。

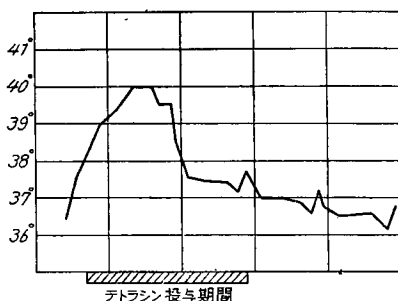
患者の外尿道口は発赤腫張し排膿を認める。尿は第一杯が濁濁し第二杯は清澄である。膿中には淋菌陽性。

テトラシン 250mg を1日1回、4日間静脈注射した。24時間後には排尿痛及び排膿が消失し、淋菌も認められなかつた。48時間後には尿は全く清澄となり、9日後の培養試験でも淋菌を認めぬので治癒と判定した。

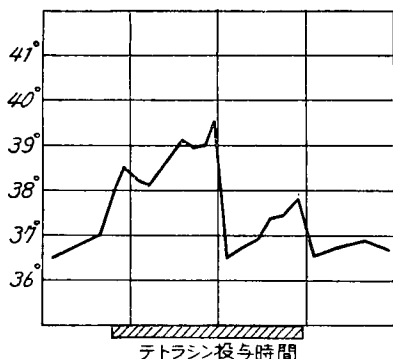
第16例：25才。♂。急性腎盂炎。

両側腎臓結石の患者で、第1回目の手術により右側腎臓切石術を行い82個の結石を摘出し、第2回目の手術にて左側腎臓切石術を施行し27個の結石を取出した。第2回目の手術後52日目に突然発熱した。急性腎盂炎の診断のもとにテトラシン 250mg を12時間毎に4回静脈注射を行つた所、第4図の如き熱型を辿り平熱となつた。

第4図 (第16例)



第5図 (第17例)



第17例：59才。♂。急性腎盂炎。

前立腺肥大症の患者であつて、前立腺摘出術を施行して後9日目に大腸菌性急性腎盂炎を来した。

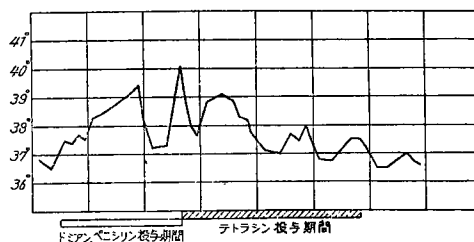
テトラシン 250mg を12時間毎に4回静脈注射した所、第5図に示す如き熱型で下熱し、大腸菌も尿中から消失した。

第18例：20才。♂。急性腎盂炎。

左側尿管結石の患者であつて、尿中に大腸菌及び球菌を証明し、発熱を来した。

20%ドミアン 5cc を6時間毎に筋注すると共に、ペニシリンを1日30万単位宛3日間注射したが下熱しなかつた。そこでテトラシン 500mg を12時間毎に6回注射した所第6図の如く下熱した。

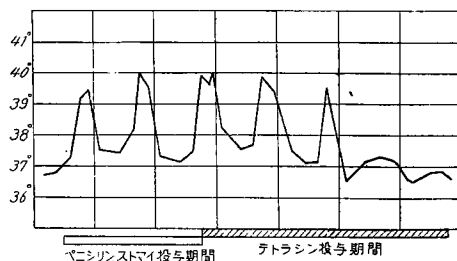
第6図 (第18例)



第19例：27才。♂。急性腎盂炎。

右側尿管結石及び右側腎臓水腫の患者であつて、右側尿管切石術後8日目に急性腎盂炎を来した。ペニシリン30万単位とストレプトマイシン 1g の投与を2日間行つたが下熱せぬので、テトラシン 250mg を1日1回、4日間静脈注射した所第7図の如き熱型にて下熱した。

第7図 (第19例)

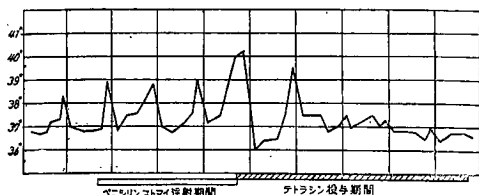


第20例：65才。♂。急性腎盂炎。

膀胱腫瘍の患者で、膀胱全摘出術及び両側尿管皮膚移植術を施行した。術後右側尿管よりの尿排出状態が一時的に悪くなつた際腎盂炎を来した。ペニシリン30万単位とストレプトマイシン 1g の注射を3日間行つたが、尿中の大腸菌及び球菌は消失せず熱も下らない。そこでテトラシン 250mg を1日1回宛、

5日間静脈注射した所第8図の如く下熱し、尿中の大腸菌及び球菌も消失した。

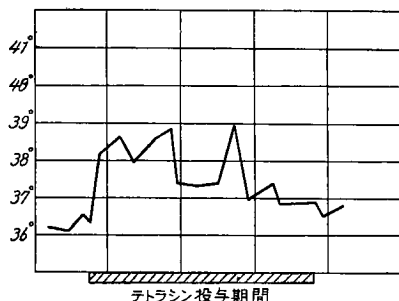
第8図 (第20例)



第21例: 51才. ♂. 急性腎盂炎.

右側尿管結石及び右側腎臓水腫の患者であつて、右側尿管切石術後3日目より発熱し尿中に大腸菌を証明したので急性腎盂炎と診断した。テトラシリン 500mgを12時間毎に6回静脈注射した所、第9図の如き熱型で下熱し尿中の大腸菌も消失した。

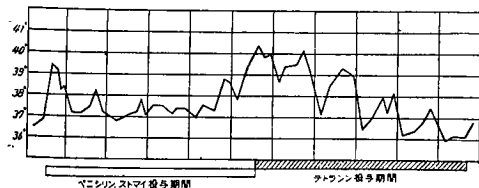
第9図 (第21例)



第22例: 27才. ♀. 急性腎盂炎.

高度の膀胱三角部異常症の患者であつて、両側尿管口が内尿道口に非常に接近している為尿失禁を来したので、膀胱頂部に両側尿管移植術を施行した。術後2週間目に高熱を発し、尿中に多数の葡萄球菌を証明したので急性腎盂炎の診断を下した。ペニシリン30万単位とストレプトマイシン 1gの注射を5日間行つたが治癒せぬので、テトラシリンを12時間毎に10回静脈注射した所、第10図の如き熱形で下熱し尿中の葡萄球菌も消失した。

第10図 (第22例)



第23例: 65才. ♀. 術後限局性腹膜炎.

左側腎臓結石の患者であつて、左側腎臓切石術を施行した際、腹腔内に少量の尿が流入した為に術後左側下腹部に限局性腹膜炎を併発した。発熱は殆んど無かつたが、左側下腹部は膨隆し筋性防衛が有り、ブルンベルグ氏現象も陽性で白血球数は 14,600 であつた。テトラシリンを 250mg 12時間毎に8回静脈注射を行つた所、徐々に左側下腹部の膨隆と筋性防衛及びブルンベルグ氏現象は消失し白血球数も 7,300 と正常に復して腹膜炎は治癒した。

以上13例がテトラシリンを経静脈的に投与した症例である。

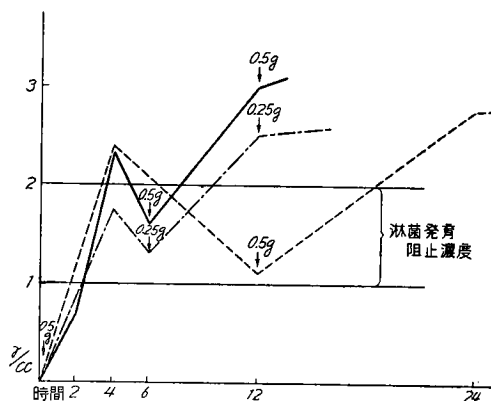
Ⅳ 血 中 濃 度

テトラシリンを経口的或は経静脈的に投与した場合の血中濃度に就いて、黄色葡萄球菌 209P及び *Bacillus cereus* を使用して、鳥居式重層法で測定した。

(1) 内服の場合

12時間毎に2錠宛服用させた場合と、6時間毎に2錠宛服用させた場合及び初回2錠、以後6時間毎に1錠宛服用させた場合の3方法に就いて測定した。夫々の平均値を図示すると第11図の如くである。

第11図 内服時の血中濃度



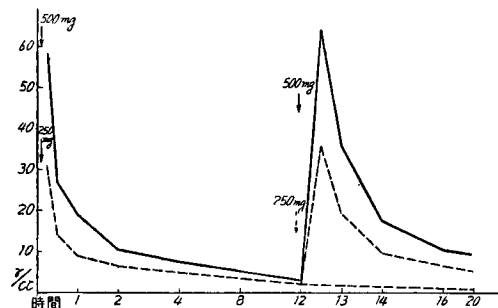
Finland 等の報告によるとテトラシリンの淋菌に対する発育阻止濃度は 0.2γ~3.0γ で、大多数の株は 1.0γ~2.0γ であると報告されている。我々の行つた3つの投与方法は何れも第11図の如く、1γ~2γ の発育阻止濃度を得られる事が充分推察出来る。しかし、12時間毎に2錠宛服用の場合のみは、淋疾治癒の面から其の血中濃度に多少不安を感じる。

(2) 静脈注射の場合

250mg を1回だけ静脈注射した場合と、250mg及

び 500mg を12時間毎に静脈注射した場合の3方法に於いて血中濃度を測定した。其の平均値を図示すると第12図の如くである。

第12図 静脈注射時の血中濃度



250mg 1回の注射に於いても最高 31.2γ を示し、12時間後に 2.0γ 20時間後に 0.96γ を示している。即ち淋菌に対しては初め数時間は高濃度で殺菌作用をなし、少くとも12時間後迄は発育阻止の作用を有する事となる。

V 副作用

第1例より第10例迄の10症例には総量 2g 乃至 8g を経口投与した。殊に第8例、第9例、第10例は手術後の衰弱している時期に投与したのであるが、胃腸障碍も認められず、全症例に何等の副作用も認め得なかつた。

第11例より第23例迄の13症例には、静脈注射により1回 250mg 又は 500mg を1日1回又は2回、総量 250mg~3g を投与した。全量を注射するのに5分乃至10分と言う比較的速い速度で静脈注射したのであるが、第11例のみ注射中に腹痛及び口渇を訴えたのみで、他の症例は何等の異常も認めなかつた。

VI 考 按

経口投与によりテトラシンを急性淋疾6例に使用した所、1日 1g, 2日間の少量投与の第3例のみが再発を来たした。然し同様投与をした第1例は治癒し、その他の4例も治癒した。此の事実はテトラシンによる急性淋疾の治療にあたり、少量投与の最低限界線が1日1gで2日間と云う所にある様に思われる。故に淋疾治療にあつては、これ以上の薬量を出来得る限り多く使用すべきである。1例の非淋菌性尿道炎に対して1日 2g, 3日間の投与で再発を来たしたが、更に長期間投与すれば完全治癒を

見られるか否かに就いては今後検討を加えたい。

静脈注射によりテトラシンを急性淋疾5例に使用したが4例は治癒した。中でも第11例、第12例は 250mg 1回の注射で治癒した事は注目すべきである。250mg を2回注射した第14例が再発したが、之は注射した日から3日間飲酒し安静を保たなかつた為であろう。

急性腎盂炎に対しては経口投与で3例、経静脈投与で7例治療したが、全例有効であつた。

VII 結 論

(1) テトラシンを経口的或は経静脈的に急性淋疾11例、非淋菌性尿道炎1例、急性腎盂炎10例及び手術後限局性腹膜炎1例に使用した。

(2) テトラシンの経口投与に於いては、少量投与を行つた急性淋疾の1例と、非淋菌性尿道炎1例に再発を来たし、経静脈投与にては急性淋疾の1例に再発を来たしたが、他の21例は総て治癒した。

(3) 経口投与では毎12時2錠宛、毎6時2錠宛及び初回2錠、以後毎6時1錠宛の3方法と取り、経静脈投与では 250mg 又は 500mg を1日に1回乃至2回注射した。

(4) 経口投与の3方法と経静脈投与の3方法に於けるテトラシンの血中濃度を測定した。

(5) 急性淋疾治療の場合、経口投与による最小限度は1日 1g, 2日間投与であつて、1日 2g, 2日間以上の投与が望ましい。

(6) 経静脈投与では、250mg 1回の注射にても急性淋疾を治癒せしめ得る。

主 要 文 献

- 1) Francisco Ruiz Sánchez et al.: Antibiotic & Chemotherapy. 4 : 402. 1954.
- 2) Boothe, J. H. et al. Antibiotic Symposium, Washington, D. C., Oct. 28~30, 1953.
- 3) Samuel S. Wright and Maxwell Finland Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 85 1, 1954
- 4) 山上・西: 最新医学, 9 : 9
- 5) 酒井: J. of Antibiotics, 5 : 300, 1952.
- 6) 鳥井・川上・小島・多田: J. of Antibiotics, 3 12, 1950.