

尿路感染症に対する Sigmamycin 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）

教 授 重 松 俊
講 師 鮫 島 博

The Clinical Application of Sigmamycin to Urogenital Infection Diseases

Shun SHIGEMATSU and Hiroshi SAMESHIMA

From the Department of Urology, Kurume University School of Medicine

(Director : Prof. S. Shigematsu)

The appearance of the resistance in bacteria has been a very important problem in the chemotherapy which is performed by many successively discovered new antibiotics. In the experiments in order to solve this problem it is clarified (to be published in detail) that Oleandomycin offered as a new antibiotics by Taito Pfizer Co. has a remarkable good effect and the less side-effects on the tolerant staphylococci while this drug, in vitro, shows no significant inhibitory effect upon the entero-cocci as E. coli etc. Recently a new antibiotics, Sigmamycin, is manufactured by combining Oleandomycin with Tetracycline in Pfizer Co. in order to promote the profitable effects of both Oleandomycin and Tetracycline usually applying to various infection diseases because of its broad antibiotic spectrum.

This Sigmamycin was first brought to us by one of the authors (S. S.) when he was present at an International Meeting of Urology held, a few months ago, at Stockholm, and was afterwards offered by Taito Pfizer Co. The summary of the results of the experiments in which this Sigmamycin was applied to various urogenital infection diseases is described below.

- 1) Sigmamycin with a broad antibiotic spectrum reaches the effective concentration in blood rapidly after the peroral administration.
- 2) This shows very intensive antagonistic activity on the resistant staphylococci or gonococci, and also the effect upon E. coli can be expected if the care of the using technique and dosages is taken.
- 3) The continuous use causes no considerable side effects.
- 4) The appearance of resistant bacteria is less in frequency and very delayed.
- 5) The application to 16 cases of various urogenital infection resulted in the efficacy of 81.2%, no effects of 1 and the unknown of 2.

緒 言

最近の抗生物質に関する研究の進歩は誠に目覚ましいものがあり、新しい抗生物質が続々と

名乗りをあげているが、その反面耐性菌の出現も活発で此の問題は化学療法の一つの焦点となっている。吾々はさきに此の問題を解決する一つの新しい抗生物質として台糖ファイザーより

Oleandomycin の提供を受け、耐性菌に極めて有効であり又副作用も少いが一面大腸菌その他の腸内細菌に対しては *in vitro* で大した抑制効果を示さない事を知つたが（その詳細は近く原著として発表の予定である）、最近この Oleandomycin と従来 broad antibiotic spectrum を有することから屢々諸感染症に応用されている Tetracycline とを結合させてお互いの短所を補足し、長所を助長する目的の新しい抗生物質が Pfizer から生れ Sigmamycin と命名されたのである。著者の一人重松は先般ストックホルムで開催された国際泌尿器科学会に出席する機会を得たが、その際此の Sigmamycin を入手し帰国後直ちに尿路感染症に応用し、その後台糖ファイザーからもその提供を受けたので症例を追加して使用成績の概要を報告する次第である。

Sigmamycin に就いて

前述の如く Sigmamycin は Oleandomycin と Tetracycline を結合させたもので、前者が33%、後者が67%を占める。これは Oleandomycin には Tetracycline の効力を増強する独自の特性を持っている事が発見された事実に由来するもので、従つて Sigmamycin は両者の antibiotic spectrum を併有し、しかも夫々が相乗的協力作用を発揮するものである。

Tetracycline の antibiotic spectrum 或はその特性は既に多くの報告によつて述べ尽されているので省略し、Oleandomycin の特性を紹介すると、1) 耐性菌に強い抗菌力を有すること、2) 有効血中濃度が速かに得られ、体内で不活性化されないこと、3) 胃液、その他酸性液中でも安定であること、4) 尿中濃度が比較的高いこと、5) 耐性菌の発現は極めて遅く、他の抗生物質との間に交叉耐性を殆んど示さないこと、6) 副作用が極めて少いこと、等が挙げられ、Tetracycline に之等の特性が加味されるならば Sigmamycin なるものの臨床上の効果は大いに期すべきものがある事は容易に想像されるのである。

血中濃度及び尿中排泄量に就いて

健康成人男、女各5例を使用して血中濃度を測定した。

即ち Sigmamycin 500 mg 1回経口投与すると図に示す如く2時間後には最高血中濃度平均 3.4 γ /cc

を示し、3時間後 2.4 γ /cc、4時間後 2.2 γ /cc と漸次下降はするが、6時間後も尚有効血中濃度を維持する。

Table I. Blood levels after oral administration (500mg)

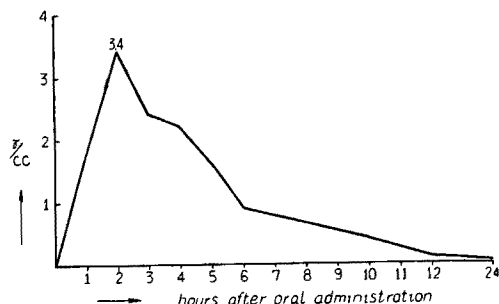
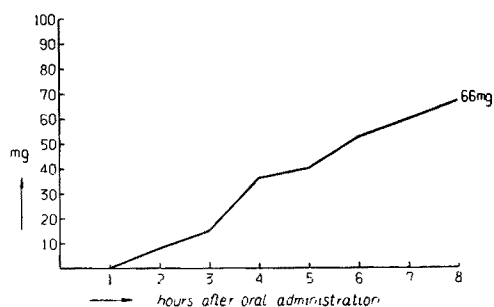


Table II. Excretion in urine after oral administration (500mg)



尿中排泄量は同じく 500 mg 1回内服後3～4時間で飛躍的に増加し、8時間後には 66 mg に達する。

此等の血中濃度及び尿中排泄量は Oleandomycin 単独の場合より高い値を示し、臨床上的両者の協力作用を暗示するものと考えられる。

試験管内抗菌作用に就いて

教室所有の菌株及び諸感染症より分離した菌株について、試験管内における最小発育阻止濃度の検討を行った。

その概要を述べると、Laboratory strain, isolated strain 共に大腸菌に対してはその効果が劣る様である。然し乍ら Oleandomycin 単独の場合と比べると Tetracycline の混合は、その使用法及び使用量を検討すれば大腸菌に対しても可成りの効果が期待出来る事は明かである。

English, McBride, Halsema, Carlozzi 等は antibiotic resistant strain について最小阻止濃度の検討を詳細に行っているが、既往の治療の如何に

Table III. In vitro activity of Sigmamycin against laboratory strain and clinical isolated strain.

A. laboratory strains		
organism		minimum inhibitory concent. mcg/ml
staph. aur. 209p		0.26
E. coli		10
B. isolated strains		
organism		minimum inhibitory concent. mcg/ml
staph. aur.	I	0.18
〃	II	0.82
〃	III	0.64
〃	IV	1.56
〃	V	1.18
E. coli	I	20
〃	II	10
〃	III	50

よつて可成り大幅な値を示してはいるものの矢張り Oleandomycin 単独の場合よりは Sigmamycin の方が全般的に良好な成績を得ている。

臨 床 成 績

吾々が Sigmamycin を治療に応用した尿路感染症は16例で、その詳細は表に示した通りである。即ち2例の淋菌性尿道炎、6例の非淋菌性尿道炎、1例の急性副睾丸炎、6例の各種膀胱炎、1例の腎盂炎をその対象とし、起炎菌は淋菌、ブドウ球菌、大腸菌、グラム陽性双球菌等が単独に又は混合して認められた。投与法は全例共に 250mg を6時間毎に1日4回投与、2～4～6日の投与を原則としたが、副睾丸炎の1例のみは12日間に亘つて投与を行つた。急性淋菌性尿道炎の2例は何れも排膿、排尿痛を主訴とし、尿道分泌物中に淋菌を認めたもので、1～2日の内服で自覚症状は殆ど消失し、他覚的所見も著しく改善されたのであるが、尚完全を期して更に投与を続けたもので2例共に著効を奏し、その後再発を認めない。

非淋菌性尿道炎は淋疾後尿道炎を含み、来診時既に他の抗生物質を可成り使用した例が殆どである。起炎菌はブドウ球菌、大腸菌、グラム陽性双球菌の単独又は混合感染で、6例中4例に著効を得たが、他の1例は2日間の投与後来診せず、為に効果の判定は不可能であり、又他の1例は大腸菌とグラム陽性双球菌との

混合感染でこれは Brystacycline, Achromycin, Urocydal, Supronal その他の治療を既往に行つてゐるにも拘らず、早朝第一尿の混濁、尿道の不快感等を訴え尿沈渣中に細菌を認めた例で Sigmamycin 投与6日間で大した所見の改善を認めなかつたので治療を中止したものである。

副睾丸炎の1例は本実験中最も長期間投与した例で、1%硼酸水による局所の電法を同時に施行したが、12日間の投与で自覚症状は完全に消失し、他覚所見も著しく改善された。

膀胱炎の6例中には単純な急、慢性膀胱炎の他に、膀胱腫瘍及び前立腺肥大症の術後膀胱炎も含まれているが留置カテーテル装着の不利な条件が加つてゐるにも拘らず4～6日の投与で治癒せしめ得た。又1例は急性膀胱炎でブドウ球菌を起炎菌とし、尿意頻数、排尿痛を主訴とした婦人であつたが2日間の投与でその後来診せず、効果の判定が不可能であつたが他の症例は全て著効を得、投薬中止後も再発は認めない。

腎盂炎の1例は膀胱腫瘍の患者で、急に発熱、悪感を来し尿中にブドウ球菌を多数認めたので Sigmamycin を投与す 2日間の投与で下熱したので一旦治療を中止したが3日目に再び発熱、悪感を来したので更に4日間投与して下熱、尿所見も著しく改善されたので、その後膀胱腫瘍の経尿道的電気凝固術を施行した。

Table IV. Clinical effect in our clinic

case No	clinical diagnosis	culture	treatment		effect	side effect	
			dose	duration			
1	gonococcal urethritis	gonococcus	250mg	4	4	(#)	(-)
2	gonococcal urethritis	gonococcus	250mg	4	3	(#)	(-)
3	nongonococcal urethritis	staphylococcus	250mg	4	4	(#)	(-)
4	nongonococcal urethritis	E. coli staphylococcus	250mg	4	2	undeter- mined	
5	nongonococcal urethritis	staphylococcus	250mg	4	4	(#)	(-)
6	nongonococcal urethritis	diplococcus staphylococcus	250mg	4	6	(#)	(-)
7	nongonococcal urethritis	diplococcus E. coli	250mg	4	6	(±)	(-)
8	nongonococcal urethritis	staphylococcus	250mg	4	4	(#)	(-)
9	epididy mitis		250mg	4	12	(+)	(-)
10	cystitis	staphylococcus	250mg	4	4	(#)	(-)
11	cystitis	E. coli	250mg	4	2	(+)	(-)
12	cystitis	staphylococcus	250mg	4	2	undeter- mined	
13	cystitis	staphylococcus E. coli	250mg	4	4	(+)	(-)
14	cystitis	staphylococcus diplococcus	250mg	4	4	(#)	(-)
15	cystitis	diplococcus E. coli	250mg	4	6	(#)	(-)
16	pyelitis	staphylococcus	250mg	4	6	(#)	(-)

以上の全症例を通じ副作用と思われるものは全く認めなかった。

総括及び考按

本邦に於ける Sigmamycin に関する業績は未だ甚だしく、山本等の尿道炎患者よりの分離菌に対する感受性試験が認められるのみなので、吾々の得た試験管内実験成績及び臨床成績を主に米国における成績と比較しつつ総括的に検討を加えたい。

血中濃度に就いては Pfizer institute の Bacteriology laboratory の English その他

が詳細に検討している。即ち彼等は家兎、犬、猿及び人について、Tetracycline, Oleandomycin 及び Sigmamycin の血中濃度を測定し、家兎では 10 mg/kg を筋肉内に注射し 1 時間目が最高で、Oleandomycin 1.25mcg/ml, Tetracycline 1.66mcg/ml, Sigmamycin 2.87mcg/ml で Sigmamycin が最も優れ、犬では 10mg/kg を 1 回経口投与し 1 時間目に 3 者を比較して矢張り Sigmamycin が最も優れ 2.87mcg/ml である事を明かにした。成人では 600mg を 1 回経口投与して 2～4 時間が最高濃度を示し、Sigmamycin では実に 3.64

mcg/ml に達している。以上の結果から Sigmamycin が投与後速かに血中濃度が得られること及び Tetracycline, Oleandomycin のそれよりも高い値を示すことを明かにされ、又吾々の得た 500mg 投与後 2 時間にして 3.47/cc という成績も妥当なものである事が確認された。尿中濃度に関する詳細な報告は未だ認められないが Oleandomycin 単独のもでは真下等の報告があり、又吾々も緒言に於て述べた如く近くその成績を発表の予定であるが、Sigmamycin の尿中排泄量は 8 時間後 66 mg に達し Oleandomycin 単独の場合より優れている。此の事実は Tetracycline の配合により一層臨床的効果を期待し得ると同時に特に尿路感染症に有効である事を暗示しているものと考え。試験管内の発育阻止作用に関する報告は甚だ多く、前述の English 等をはじめ Spink, Sobin 等が詳細に述べ、本邦でも山本等が尿道炎患者より分離した淋菌、グラム陽性球菌、グラム陽性桿菌、大腸菌等について検討している。吾々も教室所有の菌株及び尿路感染症より分離した菌株について試験管内実験を行ったのであるが、表にも示した如く大腸菌に対する効果は劣るがブドウ球菌には極めて有効である事を知った。その最小発育阻止濃度は先人が既に発表しているものと大差を認めない antibiotic resistant strain に対する発育阻止作用については既述の如く English, McBride, Halsema 等により報告され、Laboratory strain よりもその動揺が大である事が知られているが、一方 Pfizer laboratory の報告によると 420 例の患者から分離された菌の内 Sigmamycin を含んだ諸抗生物質に耐性を有するものは、Staphylococci では 169 株中 Penicillin 65, Streptomycin 48, Erythromycin 18, Chloramphenicol 19, Tetracycline 45 株等であるのに対し Sigmamycin に耐性を有するものは僅かに 1 株で耐性菌に対する効果が甚だ大なる事を報じ、又 N.gonococcus に対しては 18 株中 Penicillin 5, Streptomycin 3, Erythromycin 3, Tetracycline 4 に対し Sigmamycin 0 で、総計 420 株中

Sigmamycin に耐性を有するものは僅かに 4 例、0.8% という低率であつて現在化学療法の当面の問題たる耐性菌の続出に新たな進路を指示するものと考えて良いであろう。

次に臨床効果であるが、吾々の得た成績を概括すると淋菌性尿道炎の 2 例は共に極めて有効であつたが、非淋菌性尿道炎 6 例中の 1 例には殆ど効果を認めなかつた。膀胱炎の 6 例では 2 日投薬後来診しない為に効果の判定不能の 1 例を除いて全てに有効又は著効をおさめ、腎盂炎の 1 例も有効であつた。即ち 16 例中殆ど無効 1 例、不明 2 例で有効率 81.2% という優れたものであつた。

臨床成績に関する米国での発表は極めて多く、Stern and Elek, Winton and Chessrow, Ross, Spinks, Harmell and Prigot, Carton and Maley, 等列挙の暇もない。その内特に尿路感染症を取上げたものを紹介すると Hagen and Scheffler は 11 例の患者中 78 才男子の膀胱・腎盂炎の患者で尿毒症を起して死亡した 1 例と、62 才の婦人で大腸菌を起炎菌とする膀胱・腎盂炎の患者で急性中耳炎を合併した 1 例を除いた他の全てに著効をおさめ、Winton and Chessrow は 10 例中 1 例無効と報じている。又 Pfizer の文献集によれば 207 例の尿路感染症中有効 198 例、無効 6 例、不明 3 例で、95.1% の有効率を報じ、更に Pfizer の medical department の他の集計では 171 例の尿路感染症に於て有効 165 例、無効 6 例で、96.5% の有効率を報じている。ここで再考を要するのは大腸菌の問題で、山本等は大腸菌に対しては全く無効と報告しているが、尿路感染症治療剤で大腸菌に全く無効なものがかくの如き 90% 以上の有効率を得ることが出来るであろうか。Winton and Chessrow の 50 例の報告中大腸菌を起炎菌とするものは 6 例であるが、無効は 1 例にすぎず、吾々も表に示す如く 5 例の大腸菌による患者を経験したが不明 1 例、無効 1 例で他の 3 例には効果を認めた点から考えると、投与方法、投与日数等を更に検討すれば可成りの効果は期待出来るのではあるまいか。

投与日数は 1 回 250mg, 1 日 4 回投与とし

て2～4～6日で最長12日であつたが、米国では1404例の使用日数の統計では4日が最も多く174例、次で3日の131例、8日の126例の順であるが、2～3週の投与を続けたものが71例、3～4週のものが28例、4週以上連用したものが41例であつた。従つて副作用も、吾々は1例も経験しなかつたが Pfizer の medical department の集計では1177例中 gastrointestinal side effects 43例 (3.6%), allergic side effects 12例 (1.1%), other side effects 6例 (0.5%) で計61例、5.1%に認められている。然し何れも軽度のものでその為に治療を中止しなければならなかつたものは僅かに4例、0.3%に過ぎなかつたと報告している。

結 語

吾々は Pfizer より新に発売された Sigmamycin の若干の基礎的実験を行うと同時に尿路感染症の治療にこれを応用し、以下述べる如き結論を得た。

- 1) Sigmamycin は広範な抗菌スペクトルを有し、内服後速かに有効血中濃度を得ることが出来る。
- 2) 耐性ブドウ球菌及び淋菌に強い抗菌力を有

するがその使用法、使用量を更に検討すれば大腸菌に対する効果も期待出来る。

- 3) 長期連用しても著明な副作用を認めない。
- 4) 耐性菌の発現が遅く、且つ少い。
- 5) 諸尿路感染症16例に応用し、無効1、不明2、有効率81.2%を得た。

主 要 文 献

- 1) 山本・大島・山科：臨皮泌，12：1195，1958.
- 2) Ross, S. Antibiotics annual 1955-1956, 602, 1956.
- 3) English, McBride, Halsema, and Carlozzi : Antibio. and Chemotherapy., 6 : 511, 1956.
- 4) Spink A.M.A. Arch. Int. Med., 94 : 167, 1954.
- 5) Marmell and Prigot Antibiotic annual 1956-1957, 48, 1957.
- 6) Carter and Maley : Antibiotic annual 1956-1957, 51, 1957.
- 7) Winton and Chesrow : Antibiotic annual 1956-1957, 55, 1957
- 8) Hagen and Scheffler Die Medizinische, No. 14, 477, 1957.
- 9) Stern and Elek Brit. Med. J., 26 : 1304, 1955.

正誤表 第5巻 第2号 岡・菅野・加藤論文

頁	欄	行	誤	正
68		3	Nach 4 und……	Nach 2 und……
72	右	下から 6	術後 3 カ月半……	術後 2 カ月半……
73	表	1 段右端	3 カ月半……	2 カ月半……
〃	左	1	4 月 21 日……	5 月 21 日……
〃	左	14	の約 3 カ月半後……	の約 2 カ月半後……
74	左	21	6 カ月半に至るも……	4 カ月半に至るも……