

尿路感染症に対する Tetrex の応用

京都大学医学部泌尿器科教室（主任 稲田 務教授）

教 授 稲 田 務

助 手 日 野 豪

Treatment for Infection in the Urinary Tract with Tetrex

Tsutomu INADA and Takeshi HINO

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director - Prof. T. Inada)

Tetrex, tetracycline phosphate complex, was used for clinical studies. Tetrex revealed good activity against several strains of *M. pyog. var. aureus* and *E. coli* isolated from patient's urine or urethral smear.

Serum concentration of Tetrex from one hour to three hours after oral administration revealed almost double amount of serum levels after same administration of tetracycline hydrochloride.

Tetrex used for treatment of urinary tract infections containing 9 cases with acute gonococcal urethritis, 5 cases with NGU, 2 cases with periurethral abscess, one case with spermatoecystitis, 7 cases with acute cystitis, 2 cases with chronic cystitis and 6 cases with acute pyelitis. All of 9 cases with acute gonococcal urethritis were curable. Two cases with NGU were curable, one was almost curable, one negative and another one had a relapse. Both two cases with periurethral abscess were almost curable. One case with spermatoecystitis was negative. All of 7 cases with acute cystitis were curable but both 2 cases with chronic cystitis were negative. All of 6 cases with acute pyelitis were curable.

Tetrex (ブリサイTX) は Bristol 社に於て製造されたものでテトラサイクリンとメタリン酸ソーダとの複合体である。本剤は従来のテトラサイクリン塩酸塩に比べて腸管よりの吸収が確實で能率的であり、血中への出現が速くかつ高い血中濃度が得られ、副作用が少い事の特徴としている。我々は今回日本抗生物質学術協議会より臨床実験に関する依頼を受けたのでその概要を報告する。

1 抗菌スペクトラムに就て

本剤はテトラサイクリンと全く同様の抗菌スペクトラムを持つ事が Bristol 研究所で示されている。即ちそのスペクトラムは極めて広い。テトラサイクリン

に就ては English 等の研究があるが、グラム陽性菌では *Corynebacterium* のある種のを除けば *in vitro* で 0.312~1.56mcg/cc ですべて感受性があり、又グラム陰性菌では *Proteus* 及び *Pseudomonas* 以外は 0.39~3.12mcg/cc 以下の感受性であるとされている。本剤も同様なスペクトラムを示すと見てよい。又 Cronk は患者より分離した22株の黄色ブドウ球菌は本剤に対し 0.48 mcg/cc 以下の感受性を示し、1株のみ 62.5 mcg/cc で耐性を示したと言ひ、又 *P. vulgaris* の2株は 31.25 mcg/cc で耐性、*K. Pneumoniae* は 0.97 mcg/cc、*E. Freundii* は 0.48 mcg/cc の感受性を示したと述べている。

我々の外来及び入院患者の尿及び尿道分泌物中より分離した黄色ブドウ球菌7株、大腸菌5株、プロテウス1株について本剤に対する感受性を測定した結果を

次に示す

(1) 実験方法

分離した各菌株は普通ブイヨンに24時間培養してその1白金耳を本剤稀釈培地に植え、37°C、24時間培養した後濁度の有無を検した。本剤稀釈培地は倍数稀釈液とし、80 mcg/cc より 0.08 mcg/cc までの11種とした。尚培地の pH は7.4に調整した。

(2) 成績

Table 1 Activity of Tetrex

Strain No.	MIC mcg/cc
<i>M. pyog. var aur.</i>	
1	0.63
2	2.5
3	0.63
4	0.63
5	10.0
6	20.0
7	1.25
FDA 209	0.32
<i>E. coil communis</i>	
1	0.63
2	1.25
3	0.63
4	0.63
5	2.3
<i>P. vulgaris</i>	
1	>80.0

成績は表1に示す如くであり、黄色ブドウ球菌では7株中3株が、0.63 mcg/cc、2株は10 mcg/cc 又はそれ以上の値を示した。大腸菌では5株中3株が0.63 mcg/cc で強い抵抗株は認めなかつた。proteus は1株であるが80 mcg/cc 以上の値を示した。ブドウ球菌は抗生物質抵抗株が多い事に注意を要する。対照として FDA 209 の感受性を見たが之は 0.32 mcg/cc であった。

2 血中濃度に就て

上述の如く本剤はテトラサイクリンとメタリン酸ソーダを複合せしめたものであり、このメタリン酸ソーダの添加により高い血中濃度が得られるという。この理由として、メタリン酸ソーダの添加により金属イオンによる不活性化が防止される事、或は金属イオンと不溶性結合物を作る事が防止される等と言われているが、ともあれ、本剤の内服によりテトラサイクリン塩酸塩のほぼ2倍の血中濃度が得られるとされている。例えば Bunn, Cronk 等の30例について、250mg 投与後1、

3、4、8、24 時間目の平均血中濃度は 0.90、2.09、1.61、1.11、0.20 mcg/cc であるのに対し、対照のテトラサイクリン塩酸塩では夫々 0.59、1.20、不検、0.97、0.21 mcg/cc で最初の3時間に本剤の方が約2倍に近い高い血中濃度を示し、又藤井等の実験でも1～4.5時間後に最高血中濃度を示し、之はテトラサイクリン塩酸塩同量投与時の最高血中濃度に対しほぼ2倍の値を示している。又 Bunn は131例の検査で250 mg のテトラサイクリンに相当する Tetrex 内服後最初の1時間以内に 0.06 mcg/cc 以上の血中濃度を示す百分率は70%であつたが、対照では 58.0 mg に過ぎず、Tetrex の吸収がより早く起ると述べている。又 Cronk は12名に対し、Tetrex とテトラサイクリン塩酸塩の 250 mg 等価量を投与して後24時間中の尿中への排泄量を検し、Tetrex の平均 102.5mg に対し対照では 58.0 mg に過ぎず、Tetrex がより完全に吸収される事を示している。

次に我々の行った成績を示す

(1) 実験材料及び方法

テトラサイクリンのメタリン酸ソーダ複合物としては Tetrex 250 mg カプセルを、テトラサイクリン塩酸塩としてはブリサイ 250 mg 錠を用いた。健康成人4例につき cross over 実験により血中濃度を測定した。即ち空腹時 Tetrex 250 mg 投与後1時間、2時間、3時間、6時間及び24時間後に採血し、FDA 209P を用いて重層法により血中濃度を測定し、更に7～10日後同一条件のもとにブリサイ（テトラサイクリン塩酸塩）250 mg 投与、同様にして血中濃度を測定した。

(2) 成績

成績は第2表に示す如くである。即ち Tetrex 250 mg 経口投与後2～3時間目に 0.8～2.0 mcg/cc の最高濃度を示し、1～3時間の間はテトラサイクリン塩酸塩同量投与時の約2倍の血中濃度を示した。6時間及び24時間後の血中濃度には両者に差はなかつた。

3 臨床成績

急性尿道炎9例、非淋菌性尿道炎5例、尿道周囲膿瘍2例、精囊炎1例、急性及び慢性膀胱炎9例、急性腎盂炎6例に本剤を使用した。

(1) 急性尿道炎

急性尿道炎患者9例に本剤 250 mg カプセルを使用した。使用量は総量1～3 g で1日1 g を毎6時4回分服せしめた。患者はすべて外尿道口よりの排膿及び

Table 2 Serum levels of Tetrex and Tetracycline-HCl after oral administration in healthy adults

	Tetrex 250mg	Tetracycline-HCl 250 mg
case 1		
1 h	0.8mcg/cc	0.3mcg/cc
2 h	1.8	1.2
3 h	1.6	1.0
6 h	0.8	0.8
24 h	0.2	0.2
case 2		
1 h	0.6	0.4
2 h	1.6	0.2
3 h	2.0	1.4
6 h	1.2	1.0
24 h	0.2	0.2
case 3		
1 h	1.0	0.6
2 h	2.0	1.2
3 h	1.7	1.4
6 h	1.2	0.8
24 h	0.2	0.3
case 4		
1 h	0.8	0.5
2 h	1.8	—
3 h	1.6	1.2
6 h	1.2	1.0
24 h	—	—

排尿痛を訴えて来院し、その中の2例は亀頭包皮炎を併発していたので本剤投与と共に、その部にビオクタンニン及びビチンク油を塗布した。その他のものはすべて本剤内服のみによる治療を行った。

a 自覚症状消失までの時間

投与開始後12時間間以内に排尿痛を訴えなくなったものが4例、24時間以内に消失したものが3例であり、これ等はすべて尿道口排膿も24時間以内に自覚しなくなった。他の1例は24時間後も尚排尿痛を訴え、外尿道口に尚少量の膿貯溜があった。これは更に投与を続ける事により48時間以内にすべての自覚症状が消失した。他の1例は24時間後排尿痛は消失したが、尿道に搔痒感を訴え、更に投与をつづけて総量3gに及んだがこの搔痒感は消失せず、72時間後に尚透明粘稠な分泌物が外尿道口に認められた。

b. 菌消失までの時間

すべての症例に於て24及び48時間後に分泌物又は尿中の淋菌の鏡検及び培養検査を行った。24時間以内に自覚症状が消失した7例は、24時間後鏡検及び培養検査にて淋菌を認めなかった。48時間以内に自覚症状が消失した1例は24時間後に鏡検にて淋菌が認められたが、48時間後には淋菌は証明されなかった。尿道に搔痒感を訴えた他の1例は淋菌は48時間後に消失したが、培養検査に於て多数の黄色ブドウ球菌が証明され、尿道洗滌療法に切り換えて治療した。

c. 成績のまとめ

9例中1例には淋疾後尿道炎が残つたが他の8例は48時間以内に治癒した。

(2) 非淋菌性尿道炎

本症に於ては5例について臨床検査を行った。

a 著効例

2例に著効を示した。1例は外尿道口排膿及び尿道搔痒感を訴えて来院したもので、分泌物中より黄色ブドウ球菌が認められた。1日1g、6時間毎に分服せしめ2日間、総量2g服用せしめた。48時間後には自覚症状が消失し、尿中に菌を認めなくなった。他の1例は排尿痛を来して来院したもので、外尿道口が発赤し、漿液性分泌物を少量認めた。鏡検上白血球が多数存在するにも不拘、所々に球菌が点在している程度で、所謂無菌性尿道炎の形であつた。1日1g、毎6時分服2日間服用せしめ48時間後来院した際には自覚症状なく尿中に白血球を認めなかった。

b. 有効例

1例に有効であつた。即ち尿道搔痒感を訴えて来院した患者で、外尿道口に少量の膿性分泌物を認め、膿中に多数の白血球と黄色ブドウ球菌を認めたので、1日1g、毎6時分服2日間投与した。48時間後に来院した際には分泌物は漿液性になり、白血球を殆んど認めなくなった。しかし尚黄色ブドウ球菌を認め、尿道搔痒感を訴えていた。さらに2日間投与し自覚症状を訴えなくなった。しかし尿中に糸状物を残し、之を鏡検すると多数のブドウ球菌が証明された。

c. 無効例

2例は無効であつた。即ち1例は早朝起床時に外尿道口よりの排膿を訴えて来たものであるが、来院時外尿道口に膿性分泌物を少量認め鏡検するにグラム陰性

桿菌を多数認めた。1日1g毎6時、4日間総量4g服用せしめたが、何等好転しなかつた。他の1例は軽度の排尿痛及び外尿道口よりの排膿を訴えて来たものであるが、膿中に黄色ブドウ球菌を認めたので、1日1g毎6時4日間総量4g服用せしめ、自覚症状が消失した。其の後処置を加えずに放置した所、3日後再び同様の症状を訴えて来院し分泌物中に依然黄色ブドウ球菌を認めたので再発と断定した。

d. 成績のまとめ

非淋菌性尿道炎5例に使用し、著効2例、有効1例、無効及び再発各1例であつた。

(3) 尿道周囲膿瘍

2例について観察した。

a. 症 例

症例1 H.T. 48才 ♂ 診断：尿道狭窄兼尿道周囲膿瘍

排尿障害を訴えて来院、入院せしめてブジー療法を行ったもので、来院時陰部皮膚に発赤及腫脹があり、尿道写真にて球部のやや遠位に狭窄と尿道周囲膿瘍が認められた。ブジー療法とマイシリン注射により一時この部の発赤腫脹は消退したが、数日後再びこの部の腫脹と疼痛を訴える様になつた。Tetrex 1日1g毎6時2日間投与により疼痛、腫脹は去つた。

症例2 G.H. 31才 ♂ 診断：尿道裂傷兼尿道周囲膿瘍

鉄道の枕木にて会陰部を強打し、半時間後に血尿を来し、排尿不能となつた。某鉄道病院にて1日2回膀胱穿刺によつて導尿処理を受けている。受傷後5日目に来院した。尿道写真にて尿道球部よりやや遠位の部分に裂傷があり、この部は不規則になつている。試みにブジーを挿入して見たが膀胱まで挿入可能であつたのでカテーテルを尿道に留置して入院せしめた。数日後カテーテルを抜去、自然排尿が可能となつたが、3日後に悪寒戦慄と共に38.5°Cの発熱があり、会陰部の疼痛を訴えた。会陰部を圧すると外尿道口より排膿があつた。Tetrex 250 mgを毎6時服用せしめ、翌日は平熱となつた。

2日後尿道形成術を行った。

b. 成績のまとめ

尿道周囲膿瘍2例につき本剤を使用したがいずれも有効であつた。

(4) 精囊炎

a. 症例 K.K. 36才 ♂ 血精液及び射精時

疼痛の主訴にて来院せるもので、初診時直腸診にて前立腺はやや硬く触れ、且つ索状の精囊を触れる。止血剤と共に本剤1日1g毎6時分服せしめ4日間に及んだが症状は些も好転しなかつた。

b. 成績のまとめ

急性精囊炎1例につき使用したが無効であつた。

(5) 膀胱炎

急性膀胱炎7例、慢性膀胱炎2例に本剤を使用した。

a. 症 例

症例1 T.A. 36才 ♀ 診断：急性慢性膀胱炎

排尿終末痛及び終末血尿の主訴にて来院したもので、初診時尿中に大腸菌を認め、膀胱鏡検査では、膀胱は全体に発赤していた。Tetrex 1日1g毎6時2日間投与し、2日後に来院せる際は排尿時わずかに不快感があるのみであつた。尿中には尚大腸菌及び白血球が認められた。さらに2日間投与し、症状は去り、来院後1週間目には尿中に白血球、大腸菌を認めなくなつた。

症例2 N.H. 24才 ♀ 診断：急性慢性膀胱炎

排尿終末痛及び頻尿の主訴にて来院、尿中に多数の白血球と共に大腸菌を認めた。膀胱粘膜は全体に強く発赤していた。Tetrex 1日1g毎6時3日間投与し、3日目に来院した時にはすべての症状は去つて居た。尿中に尚少数の白血球と大腸菌を認めさたのでらに2日間投与し、尿中白血球及び大腸菌は消失した。

症例3 M.K. 37才 ♂ 診断：急性慢性膀胱炎

排尿終末痛及び終末血尿の主訴にて来院、初診時尿中に白血球、赤血球及び大腸菌を多数認む。膀胱粘膜は全体に発赤し、特に三角部は発赤強く浮腫状に腫脹している。Tetrex 1日1g2日間投与した。2日後に来院せる際には血尿は去つて居たが尚排尿痛を残していた。尿中には尚、赤血球、白血球、大腸菌が認められた。さらに2日間投与する事により赤血球は消失し、白血球、大腸菌もわずかになり、排尿痛も軽快した。その後サルファ剤に代え、約10日で治癒した。

症例4 Y.K. 31才 ♂ 診断：膀胱三角部炎

排尿終末痛の主訴にて来院、尿中に少数の白血球とブドウ球菌を認む。膀胱粘膜は全体として正常で、三角部に充血がある。Tetrex 1日1g2日間投与した所、排尿痛はやや軽快し、尿中に尚白血球を認めるが

ブドウ球菌は認めなくなつた。以後ワウウルシ煎剤に代え約1週間で治癒した。

症例5 N.T. 18才 ♀ 診断：急性膀胱炎

排尿終末痛及び頻尿の主訴にて来院，尿中に白血球と大腸菌を認む。Tetrex 1日1g 3日間投与により排尿痛は殆んどなく，排尿後不快感を訴えるのみとなつた。尚尿中に白血球，大腸菌を認めたので，さらに2日間投与し，大腸菌を認めなくなつた。以後ワウウルシ煎剤に代え約10日間で全治した。

症例6 A.S. 11才 ♂ 診断：出血性膀胱炎

終末血尿及び排尿痛の主訴にて来院，尿中に多数の赤血球，白血球及び少数の大腸菌を認む。Tetrex 1日1g 1日投与し，翌日入院した際は症状軽度となり，尿所見も改善されていた。以後サルファ剤，止血剤を投与し，約1週間で治癒した。

症例7 K.K. 15才 ♂ 診断：出血性膀胱炎

終末血尿及び排尿痛の主訴にて来院，尿中に多数の赤血球と少数の白血球，大腸菌を認む。止血剤，ミノファージェンCと共に本剤を1日1g 2日間投与した。2日後に来院したときには血尿はなく，排尿痛も減少し，白血球，大腸菌を認めなかつた。以後止血剤，ミノファージェンC，ワウウルシ煎剤を投与，約1週間で全治した。

症例8 N.H. 39才 ♀ 診断：慢性膀胱炎

約3ヶ月前より終末血尿及び排尿痛があり，膀胱炎の診断のもとに種々の治療をうけているが一進一退今日に至っている。初診時尿中に多数の白血球，赤血球と共にブドウ球菌及びグラム陰性桿菌を認む。膀胱粘膜は全体に溷濁し，浮腫性で所々に充血と囊腫様変化が認められる。この囊腫様変化は特に三角部より尿道口にかけて強い。本剤を1日1g，毎6時4日間投与して見たが何等好転せず，膀胱鏡所見も変らなかつた。培養により *Proteus vulgaris* が証明され，以後入院せしめ膀胱洗滌を行う事により約1ヶ月で治癒した。

症例9 M.M. 26才 ♀ 診断：慢性膀胱炎

血尿及び下腹部不快感の主訴にて来院，尿は強く溷濁し，多数の赤血球，白血球及びグラム陽性球菌を認める。膀胱粘膜は全体に溷濁し充血が強い。所々に溢血点が存在し，底部は浮腫状に腫脹している。Tetrex 1日1g 4日間投与したが何等好転しなかつた。以後膀胱内薬液注入療法を続けている。

b. 成績のまとめ

急性膀胱炎7例に Tetrex を用い全例に著効を示し

た。主として大腸菌感染であつたが，比較的速かに菌の消失が見られた。慢性膀胱炎2例に於ては，1例はプロテウスの感染によるものであつたが2例共無効であつた。

(6) 腎盂炎

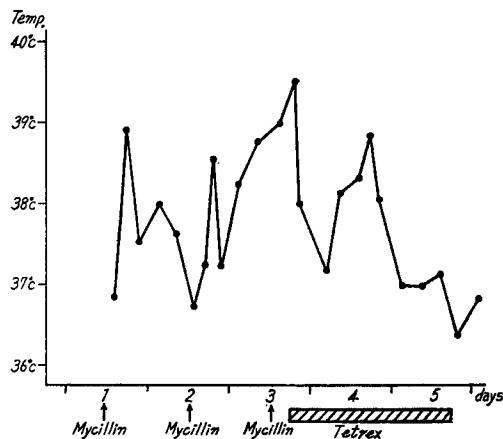
急性腎盂炎6例につき観察した。

a. 症 例

症例1 N.M. 20才 ♀ 診断：夜尿症，急性腎盂炎

夜尿症の治療のために入院中の患者であるが，夕刻突然悪寒戦慄と共に 39°C の発熱あり，尿中に白血球及び大腸菌を認めたのでマイシリンを2日間注射したが3日目の夕刻には 39.8°C の高熱を發したので Tetrex 1日1g 4回分服せしめ3日目に下熱し，大腸菌を認めなくなつた。熱型を第1図に示す

F a g . 1



症例2 H.T. 45才 ♂ 診断：右腎結石右腎剝出術後急性腎盂炎

右腎多発性結石の患者で，右腎剝出術を行つた。術後約2週間目に急性腎盂炎を起して発熱した。尿中に白血球及び大腸菌が認められた。Tetrex 1日1g 毎6時投与，2日間で下熱し，尿所見も改善された。熱型を第2図に示す。

症例3 H.M. 25才 ♀ 診断：右腎結石，急性腎盂炎

右腎結石の患者で術前逆行性ピエログラフィーを行つた所翌日午後高熱を發した。尿中にブドウ球菌，大腸菌が認められた。Tetrex 1日1g 2日間投与により第3図の如き熱型で下熱し，3日目に手術を行つた。

Fig. 2

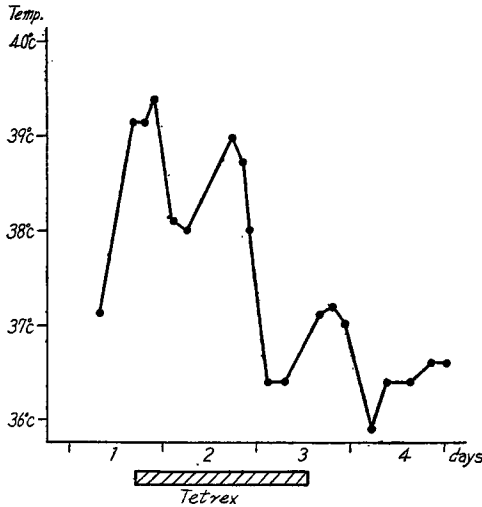


Fig. 4

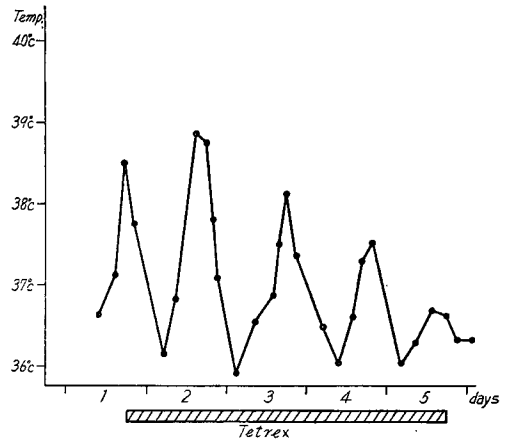


Fig. 3

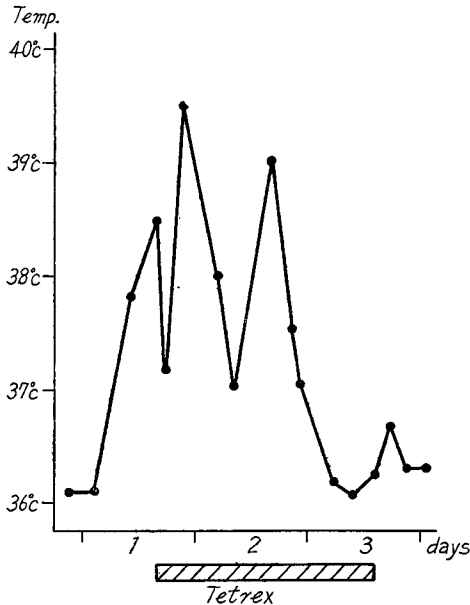
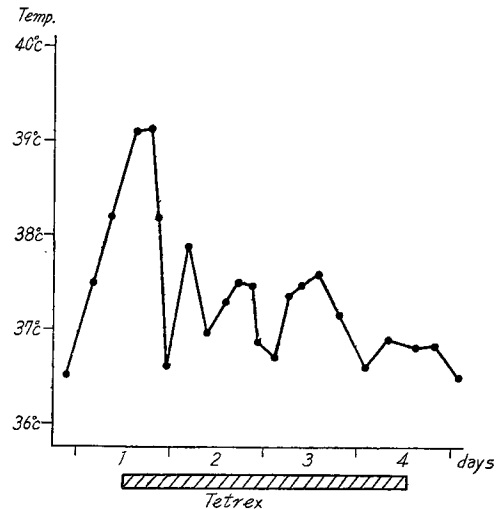


Fig. 5



症例4 T.T. 35才 ♂ 診断：右尿管結石（切石術後）

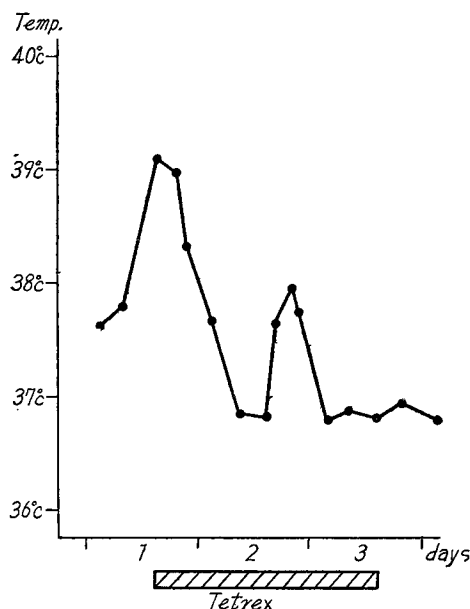
左尿管結石の患者であつて、左尿管切石術を施行後平熱に経過していたが、術後約2週間目に腎盂炎を起し発熱した。尿中に白血球及び大腸菌を認める。Tetrex 1日1g投与4日間にて5日目に下熱した。熱型を第4図に示す

症例5 K.I. 43才 ♀ 診断：膀胱腫瘍（膀胱全摘出術及び両側尿管皮膚吻合術後）、右腎盂炎

膀胱腫瘍の患者で膀胱全摘出術及び両側尿管皮膚吻合術を施行後2週間目に右尿管に挿入せるカテーテルよりの尿滴下悪く、腎盂炎を併発して発熱を来したもので、尿中にブドウ球菌を多数認めた。Tetrex 1日1g3日間投与により第5図の熱型を以て下熱した。

症例6 Y.T. 54才 ♂ 診断：膀胱腫瘍（膀胱全摘出術及び両側尿管皮膚吻合術後）、左腎盂炎
同じく膀胱全摘出術及び両側尿管皮膚吻合術を施行した患者であるが術後約4週間後、左尿管に挿入したカテーテルよりの尿滴下悪く、左腎盂炎を併発した。Tetrex 1日1g2日間投与により第6図の如き熱型を以て下熱した。

Fig. 6



b. 成績のまとめ

各種泌尿器疾患に併発した腎盂炎の6例に本剤を用いて全例に著効を得た。即ち本剤1日1g宛2～4日間の投与により全例に下熱及び尿所見の改善を見た。

4 考按及び総括

テトラサイクリンにヘキサ メタリン酸ソーダを混合したものがブリサイであり、メタリン酸ソーダとの化合物がブリサイ TX 即ち Tetrex である。抗生物質の治療効果はその病巣内濃度に比例するものであり、高い病巣濃度を得るためには高い血中濃度が要求される。テトラサイクリン経口投与に於ては投与量を増加しても比較的難溶性であるために吸収されない部分が多く、投与量と平行して血中濃度が上昇しない。

メタリン酸ソーダを添加又は化合させる事により高い血中濃度が得られる様になつた事は抗生物質の利用価値をさらに増加させるものである。我々の測定した本剤の経口投与時に於ける血中濃度も、同量のテトラサイクリン塩酸塩経口投与時に比較して投与後3時間まではほぼ2倍に近い血中濃度が得られた。

又、テトラサイクリンと同じ抗菌スペクトラムを有する事は、その広いスペクトラムから使用するに便利なものである。我々の教室の外來及び入院患者の尿及び尿道分泌物中より分離した黄色ブドウ球菌及び大腸菌に対して満足すべき抗菌力を示した。ただ、ブドウ球菌には抗生物質に対する耐性株が多く存する事に注意を要する。

臨床実験に於ては急性尿道淋9例、非淋菌性尿道炎5例、尿道周囲膿瘍2例、精囊炎1例、急性及び慢性膀胱炎9例、急性腎盂炎6例、計32例に使用し、急性尿道淋の6例中8例に著効、1例に有効であり、非淋菌性尿道炎5例中2例に著効、1例に有効、1例は無効、他の1例に再発を見た。尿道周囲膿瘍の2例に有効、精囊炎の1例には無効であつた。膀胱炎9例中、急性膀胱炎の7例にはすべて著効を示し、慢性膀胱炎2例には無効であつた。急性腎盂炎6例に於ては全例に著効を示した。

文 献

- 1) English, A. R. et al Antibiotics and Chemotherapy, 4. 411, 1954.
- 2) 藤井・市橋・石橋：医人6：1.
- 3) Cronk, G. A. : cit. 2).
- 4) Bunn, P. A. cit. 2).