

〔泌尿紀要 7 卷 8 号〕
昭和36年 8 月

泌尿器科領域に於ける Triacetyloleandomycin (Taocin) 錠の使用経験

久留米大学医学部泌尿器科学教室 (主任 重松 俊教授)

講 師 古 野 干 城

助 手 大 川 内 利 彦

Triacetyloleandomycin (Taocin) for Urinary Tract Infection

Tateki HURUNO and Toshihiko OUKAWAUCHI

From the Department of Urology, Kurume University School of Medicine

(Director : Prof. S. Shigematsu, M. D.)

1. Taocin tablets were successfully administered on fifteen patients with urinary tract infection which had been resistant to any other antibiotics or chemotherapeutics.
2. Side effects were rarely seen except for three cases that showed slight gastrointestinal trouble.
3. Sensitivity determination was carried out in all of above cases and demonstrated the zone of inhibition on the cultured plate regardless Gram positive or negative organism.
4. Taocin is a new antibiotic which is undoubtedly effective for urinary tract infection.

(本論文の要旨は昭和35年11月20日日本化学療法学会西日本支部第3回総会に於て講演した。)

緒 言

尿路感染症に対する抗生物質の発達普及は著しいものがある。反面これに伴う耐性菌の発現は、それら使用時における大きな問題となつてゐる。しかるに1954年 Sobin らによつて放線菌の1種 *Streptomyces antibioticus* から分離された Oleandomycin が広範な抗菌力を有し、且つ既存抗生物質に耐性となつた菌にもよく奏効することより広く臨床的に使用されているが、今回 Oleandomycin (以下 OM と略す) のトリアセチル誘導体で従来の OM に比し、経口投与後血中濃度が著しく高く且つ長時間有効濃度を持続し又尿中排泄量も極めて多いとされている Triacetyloleandomycin (以下 TAO と略す) の出現を見、既に多くの感染症に使用され臨床的効果もほぼ確認されつつあるが、吾々も最近三共 K.K. より本薬剤の提供を受け、主として明らかに細菌感染を認めた尿路

疾患に使用し又同時に感受性テストを行い、極めて優秀な成績を得たのでここに報告する。

組成及び性状

TAO の化学的組成については目下のところ部分的にしか明らかにされておらず、表1に示す如く、OM の化学構造のうち3ヶの OH 基がアセチル化された分子量 814, $C_{41}H_{67}NO_{15}$ の分子式を有する物質である。その性状については白色無味の針状結晶で弱酸性液に対して易溶である。

抗菌作用

OM に比べてその Spectrum は略々同じであるが、それ自体アセチル化されているため in vitro に於ける抗菌作用は OM に比し多少劣るが in vivo の状態では体内のエステラーゼの作用により3種のジアセチルオレANDOMマイシン、つづいて3種のモノアセチルオレANDOMマイシン、そしてついにはオレANDOMマイシン塩基にまで加水分解され強力な抗菌作用を発揮すると云われている。

血中濃度及び尿中排泄量

表1 TAO の部分構造式

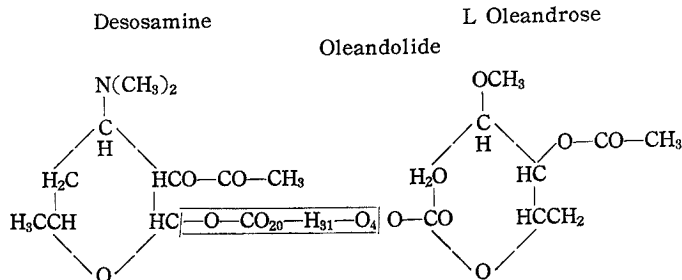
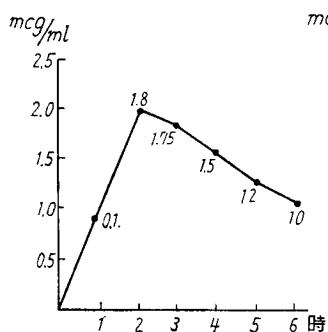


表2 川上氏の処方

寒 天 培 地	100cc
1 % 硝酸ナトリウム	2cc
0.1 % メチレン青	4cc
黄色ブドウ球菌 100倍稀釈	0.02cc
(F.D.A. 209P) 24時間培養	

表3 H. Shubin et al : Antibiotics
Amcual 1957 58P. 67P, New
York

TAO 500mg 自験例1 経口投与後の平均血中濃度 (3例平均)

対象として健康成人3例を選び TAO 500mg を早朝空腹時1回経口投与し、1, 2, 3……6時間後の血中濃度及び尿中排泄量を鳥居、川上氏の一次元拡散法により測定した(表2) その成績については表4に示す如く2時間にて最高20mcg/mlのPeakを示し、3時間或は4時間と時間を追うごとに漸次減少はしているが、比較的高濃度を維持している。これを H. Shubin の実験成績と比較すれば表3に示す通りである。一方尿中排泄量についても同様に時間的経過を追うに従って増加し、6時間後の TAO 排泄総量は50.3mgr となり全量の6%にあたる。これを他に比較すれば表5, 6

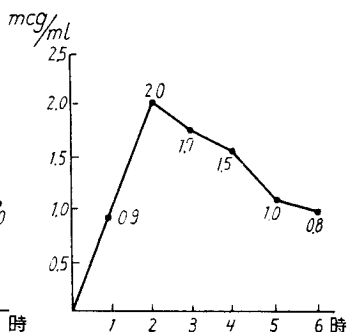
に示す通りである。

以上の成績から TAO 錠は血中濃度が高く而も持続及び排泄の良好な点から臨床面への応用が十分に期待出来るものと思われる。

感受性テスト

尿路疾患々々10例の起炎菌について24時間分離培養を行い、その1白金耳を血液平板培地上に塗抹固定し、各種ディスクを以て 37°C 18時間培養を行い、生じた阻止帯の巾を以てその感受性をしらべた。各菌

表4

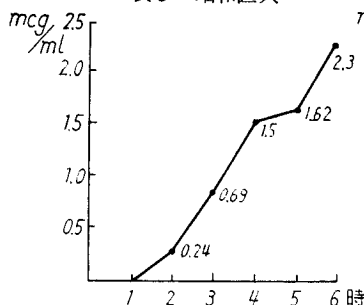


種のディスクに対する感受性テストの結果は表9に示す通りである。即ち全例に阻止帯の形成を認めたが、そのうちブドウ球菌の2例に対しては特に強度の感受性を示した。その他中等度のもの6例、軽度のもの2例となり、グラム陰性或は陽性の如何を問わず感受性の存在する事が分かった。

臨床成績

入院患者及び外来患者15についての臨床成績は表7, 8に示す通りである。即ち此等は他の抗生物質に対して期待すべき親和性を認め得なかつた例であり、淋菌性尿道炎の4例を除いては、いずれも亜急性ないし慢性の経過をとつたものである。その投与方法については他の抗生物質と同じく

表5 昭和医大



TAO 500mg 1回経口投与後の尿中排泄量 (3例平均)

表6 自験例

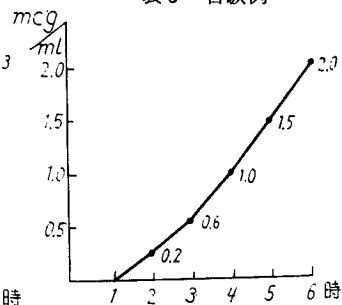


表7 臨床成績

No.	氏名	年令	性別	起炎菌	診 断	投与法	全 量	尿 所 見			主治 退 時 状 間	効 果	副 作 用	
								投 与	前	投 与 後				
1	H I	76	♂	大腸菌	大腸菌性膀胱炎	8Tab4×/day	9.6gm	大腸菌(+)膿球(++)	上皮(+)	大腸菌(±)膿球(±)	24時	著効	なし	
2	GA	30	♂	淋 菌	急性淋菌性尿道炎	〃	11.2gm	淋 菌(+)膿球(+)		淋 菌(-)膿球(±)	〃	〃	悪心	
3	SH	28	♂	不	淋疾後尿道炎	〃	9.6gm	淋 菌(-)膿球(++)	雑菌(+)	膿 球(-) 上皮(-) 雑菌(-)	48時	効	なし	
4	SE	60	♂	淋 菌	急性淋菌性尿道炎	〃	22.4gm	淋 菌(+)膿球(++)	上皮(+)	膿 球(-) 上皮(-)	〃	著効	〃	
5	SY	31	♂	不	非淋菌性尿道炎	〃	9gm	膿 球(+) 上皮(±)	雑菌(+)	膿 球(±) 雑菌(-) 上皮(-)	24時	効	〃	
6	MY	34	♂	トリコモナス	トリコモナス性尿道炎	〃	35.2gm	膿 球(++) トリコモナス(+)		膿 球(-) トリコモナス(-)	48時	中等度	〃	
7	R I	59	♀	大腸菌	大腸菌性膀胱炎	〃	4.8gm	大腸菌(+)膿球(+)	上皮(++)	大腸菌(+)膿球(+)	上皮(±)	〃	軽	〃
8	MH	25	♂	不	クーバー氏腺炎	〃	〃	上 膿 皮(+) 球(+)		膿 球(-) 上 皮(-)	24時	効	〃	
9	H F	26	♀	不	急性膀胱炎	〃	6.4gm	膿 球(++) 雑 菌(+)	上皮(+)	膿 球(±) 雑 菌(-)	上皮(-)	48時	〃	〃
10	H S	40	♂	淋 菌	急性淋菌性尿道炎	〃	9.6gm	淋 菌(+)膿球(++)	上皮(+)	淋 菌(-)膿球(±)	上皮(+)	24時	著効	〃
11	G O	51	♂	大腸菌	大腸菌性膀胱炎	〃	8.0gm	大腸菌(+)膿球(+)	上皮(+)	膿 球(±) 大腸菌(±)	上皮(-)	48時	〃	〃
12	T T	67	♂	〃	〃	20Cmg/Tab	6.4gm	大腸菌(+)膿球(++)		大腸菌(±)膿 球(±)	72時	効	〃	

表8 臨床成績

No.	氏名	年 令	性 別	起炎菌	診 断	投与法	全 量	尿 所 見		主 症 時 日	消 退 日	効 果	副 作 用
								投 与 前	投 与 後				
13	H I	58	♀	大腸菌	大腸菌性膀胱炎	8Tal4× day	4.8g	膿 球(++) 大腸菌(++) 上 皮(+)	膿 球(±) 大腸菌(±) 上 皮(-)	48時		効	なし
14	R U	41	♂	ブドウ 球菌	腎盂腎炎	〃	4.8g	膿 球(++) ブドウ球菌(++) 上 皮(+)	膿 球(+) ブドウ球菌(-) 上 皮(-)	48時		著効	悪心
15	S N	60	♂	大腸菌	腎盂腎炎	〃	6.4g	大腸菌(++) 膿 球(++) 上 皮(++)	大腸菌(+) 膿 球(+) 上 皮(+)	96時		中等 度	腹痛

1日4回 1.6gr を単独経口分与した。各症例に対する投与総量は最高 35.2gr 最低 4.8gr であり種々まちまちであるが、1例平均投与量は 10.2gr である。その臨床経過は殆んど全例に有効又は著効を示し、2例に悪心を、1例に腹痛を認めた以外になら特記すべき副作用は見られなかった。TAO 各症例に於ける錠投与時の主要症状消退日時は平均 24~48 時間であった。

総括並びに考按

適確な化学療法の効果を期待するためには高度の病巣濃度を得る事が必要である。このためには高い血中濃度が要求されるのであるが一般に抗生物質における投与量と血中濃度とは比例するものではなく、従つて現在迄種々の工夫がなされてきた。Celmer 等が OM Acetyl 化合

表9 感受性テスト

阻止帯の直径 10-19mm (+) 30-39mm (++)
20-29mm (++) 40→∞ (++)

No.	疾患名	起炎菌	TAO	SM	クロラムフ ユニコール	ペニシリン	サルファ剤	ラトラサイ クリン	ユリスロマ イシン
1	腎盂炎	ブドウ球菌	++	+	+	++	+	+	++
2	腎盂腎炎	大腸菌	++	-	-	-	-	-	++
3	腎盂炎	大腸菌	++	+	+	-	-	-	++
4	膀胱炎	グラム(+) 双球菌	++	-	++	-	-	+	++
5	"	"	+	-	-	-	-	-	++
6	"	大腸菌	++	+	++	-	-	-	++
7	"	"	+	-	+	-	-	-	++
8	腎盂炎	"	++	+	++	-	-	-	++
9	腎盂腎炎	ブドウ球菌	++	-	++	+	-	-	++
10	膀胱炎	グラム(+) 双球菌	++	-	+	+	-	-	++

物の作製途上発見した結晶形の Polyester 即ち TAO は、その経口投与により生体内で脱アセチル化され強力な抗菌作用を発揮すると云われている。実際吾々の測定した TAO 投与時に於ける血中濃度も OM に比べて著しく高く、2 時間で最高 20mcg/ml を示して居る。反面尿中排泄も比較的速に行われ 6 時間で投与総量の 6% 近くの排泄が認められた。

一般に尿路感染症における起炎菌はグラム陰性のものが多く、TAO の抗菌スペクトルからみて、その応用範囲が制限されるかの様に思われるが、これら諸感染症に対する内外の報告は何れもすぐれた成績を報告している。吾々の成績については表 7, 8 に示した如く、大腸菌性膀胱炎 5 例、淋菌性尿道炎 4 例、ブドウ球菌性腎盂腎炎 1 例、大腸菌性腎盂腎炎 1 例、トリコモナス性尿道炎 1 例、その他不明のもの 3 例である。このうち著効と認めたもの 6 例であり、投与量は必ずしも一致していない。その他 9 例のすべてに有効を認めた。主要症状の消退日時は 24 時間～48 時間のものが多く、2 例に悪心を、1 例に腹痛を認めた。又感受性テストからも察知される如く他の抗生物質に対して強い耐

性を有する此等菌種に対してそれらの臨床成績からより満足すべき効果が期待出来るものと思われる。

結 語

1. 尿路感染症 15 例に Taocin 錠を使用し全例に治療効果を認め得た。殊に此等症例は他の化学療法剤或は抗生物質に対して治療効果を認め得なかつたものである。

2. 副作用は極めて少く 15 例中僅か 3 例に軽度の胃腸障害があつたのみである。

3. 感受性テストを行い全例に阻と帯の形成を認め、且つグラム陰陽性の如何を問わず感受性の存在を認めた。

4. 本剤は尿路感染症に対し、その治療効果を充分期待し得る新抗生物質であると考える。

(稿を終るに当り御指導御校閲を賜つた恩師重松教授に深甚の謝意を表する。尚三共 K.K. より Taocin 錠の提供を受けた事を併せ記して謝意を表する。)

参 考 文 献

- 1) Oleandomycin 文献集 (Pfizer)
- 2) Taocin 文献集 No. 1. 1960. (Sankyo)
- 3) 稲田他：泌尿紀要，4：7，昭33.
- 4) 鳥居・他：J. Penicillin, 1：281, 1947.