

抗生物質複合剤アルビオシンTカプセルの 泌尿器科領域における治験

都立駒込病院泌尿器科

横 山 繁
河 辺 香 月
和 久 正 良

TETRACYCLINE AND NOVIOVICIN COMBINED THERAPY FOR URINARY TRACT INFECTIONS

Shigeru YOKOYAMA, Kazuki KAWABE and Masayoshi WAKU

From the Department of Urology, Komagome Hospital, Tokyo

As far as urinary tract infection is concerned, *Staphylococcus epidermidis* is thought to be the causative organism as same as *E. coli* in our clinic. From the urine of the cases of urinary tract infections, both the gram negative bacilli and *Staphylococcus epidermidis* used to be isolated on urine culture (29.5 %).

These findings are not always varified by stain of the specimen but are demonstrable only urine culture. Therefore, the combined antibiotics for both of gram negative bacilli and gram positive cocci are often preferred for the treatment of urinary tract infections. This situation is seen in pyelonephritis and/or cystitis with or without stone, cystitis following prostatectomy, urethritis due to the indwelling urethral catheter and so forth.

1. はじめに

あらゆる感染症の治療において耐性菌の問題が常に臨床医の重大関心事であることは、周知の事実である。この打開策として新しい抗生物質の探究開発は次々と行なわれている。又一方では抗生物質の併用療法を行い、その相乗協力作用によつて抗菌力を増大し病原菌の耐性獲得を遅延せしめ、耐性菌の増加を阻止しようとする試みが行なわれている。そのため以前からいろいろの複合剤が作られているが、ここにあけるアルビオシンT（以下 Alb-T と略）も複合剤として開発されたものである。アルビオシンTはノボビオシンとテトラサイクリンとの合剤で各125mgを含有するものである。ノボビオシンは*Streptomyces niveus* から分離されたもので、1955年以来米国において Albamycin と

して使用されている。本剤は *Streptococcus faecalis*, *Neisseria*, *Streptococcus pyogenes*, *Diplococcus pneumonia*, *Corynebacterium*, *Pasteurella*, *Erysipelothrix*, *Proteus vulgaris* 等の発育を阻止し特にグラム陽性球菌に有効とされている。Fuész (1958) はブドウ球菌65株について検討したが、クロラムフェニコール、テトラサイクリン合剤、テトラサイクリン、オレアンドマイシン合剤、ノボビオシン、ペニシリン合剤、ノボビオシン、クロラムフェニコール合剤などと比較して、ノボビオシンカルシウムと塩酸テトラサイクリンの併用が最も抗菌作用が優秀であることを認めている。そしてノボビオシンとテトラサイクリン単独使用とその合剤との比較を試みて、合剤においては各薬剤の用量を半減しても極めてすぐれた抗菌力をもつことを認めている。Alb-T の治験については、

本邦においても幾多の業績が既に発表されて居り、最近では近藤等の秀れた研究報告もなされている。われわれは今回日本アップジョン株式会社より Alb-T の供試をうけ、泌尿器科領域に使用したのでその治験について述べる。

2. 尿中よりの分離菌とアルビオンT

尿路感染症からの分離菌の種類や発現頻度に関する報告は数限りなく多い。しかし、単なる機械的統計のみでは混乱を招くだけである。日常多く扱われる最も単純な尿路感染症としては女子の急性（亜急性）膀胱炎があるが、黒川は36.6%，西村は52.3%，岩田は67%の割合で大腸菌が多いと述べている。当科の成績の一部を膀胱炎についてまとめてみると69%であった。次に多いのはブドウ球菌であるが、一般的には急性（亜急性）膀胱炎では大腸菌とブドウ球菌の両者を合せて約80%以上を占めていると言われている。急性腎盂（腎）炎についても同様で大腸菌の占める割合は多い。岩田は64%，西村は36株のうち12株と述べている。当科の最近の成績の一部を見ると混合感染も含めて、5例中4例は大腸菌が座を占めている、以上は細菌感染の誘因などが明確でなく、尿路に異常が全くないと考えられる場合である。一方、複雑な尿路感染症つまり泌尿器科的処置を必要とする症例では諸家の報告はなかなか一致せず、一定の傾向は見出し得ない。複雑な尿路感染症はカテーテル留置やその他多くの泌尿器科的処置によつて、院内感染やいろいろの諸因子が介在するためであろう。例えば、当科においてある時 *Pseudomonas* の分離株を得ようとして約3ヶ月以上尿培養をいろいろの疾患で試みたがその期間の患者からは1株も得られず困惑したことがあつた。同一病院でこのような流行に似た現象があるのであるから諸家の報告が一致しない場合が多いのも理解される、多種多様の疾患の尿中より分離された菌種の頻度を無選択的に比較しても余り特徴的な傾向をつかまえていくようである。

最近一般的には *Proteus* や *Pseudomonas* が割合頻度が高く検出される傾向にあると言われている。西村は *Proteus* 10.8%，*Pseudomonas* 17.8% と報告し、岩田はカテーテル留置群で両者ともに12.2%であつたという。しかしこれらの菌は臨床上難治の症例として臨床医の印象に強く残りまた治療の必要上、同一症例でも稍頻回に尿の培養を試みる傾向にあるので実際の頻度は稍下廻るのかも知れない。

最近約10カ月間に当科において分離された菌種は表1および表2に示すようであるが、混合感染の例も含

表1 菌種別株数

<i>E. coli</i>	68+(5)= 73… 40.7%
<i>Citrobacter</i>	10+(3)= 13… 7.2
<i>Klebsiella</i>	12+(0)= 12… 6.9
<i>Rettgerella</i>	2+(1)= 3… 1.6
<i>Providentia</i>	2+(0)= 2… 1.1
<i>Pseudomonas</i>	11+(4)= 15… 8.9
<i>Staph. epidermidis</i>	38+(15)= 53… 29.5
<i>Staph. aureus</i>	3+(2)= 5… 2.7
<i>Str. faecalis</i>	7+(1)= 8… 4.4
<i>Proteus</i>	0+(5)= 5… 2.7
143+(36)=179≐100.0%	

() 内は混合感染例より得られた株数を示す。

表2 混合感染18例の内訳
(分離株数 計36株)

<i>Staph. epidermidis</i>	+ <i>E. coli</i> ……………5例
“ “	+ <i>Citrobacter</i> ………1
“ “	+ <i>Rettgerella</i> ………1
“ “	+ <i>Staph. aureus</i> ……2
“ “	+ <i>Pseudomonas</i> ……3
“ “	+ <i>Proteus</i> ……………3
<i>Proteus</i>	+ <i>Pseudomonas</i> ……1
	+ <i>Citrobacter</i> ………1
<i>Citrobacter</i>	+ <i>Str. faecalis</i> ……1

18例

めて計179株分離された。*E. coli* が最も多く40.7%，次に *Staph. epidermidis* が多く29.5%である。興味あることは混合感染例で得られた株は計36株であるが、内15株は *Staph. epidermidis* であつた。つまり混合感染の症例は計18症例（すべて二種類の菌による感染例で三種類以上の菌による感染例は今回の調査ではなかつた。）であるが、そのうち15症例までが *Staph. epidermidis* との混合感染例であつた。また *Proteus* は全例（5例）とも混合感染例においてのみ認められている。

以上述べたように、尿路感染症においては *E. coli* と *Staph. epidermidis* とが案外多く分離される。（尿路感染症における *Staph. epidermidis* の病原性については充分の研究余地がある。しかし、病原性全く無しとする意見は首肯しかねる。）このことは特に

表3 ディスク法による感受性比較

	Alb-T			TC		
	感 性	耐 性	感 性 率	感 性	耐 性	感 性 率
Staph. aureus	14	0	100%	8	6	57%
Staph. epi.	60	7	89%	40	27	59%
小 計	74	7	91%	48	33	59%
E. coli	34	37	47%	31	40	43%
Proteus	1	5	16%	1	5	16%
Pseudomonas	0	7	0%	0	7	0%
小 計	35	49	41%	32	52	38%

注目すべきことである。勿論、他の一群の腸内細菌を始めとして *Pseudomonas* や *Proteus* が、尿路感染症に重要な位置を占めていることは言うまでもない。一般に尿路感染症はグラム陰性の桿菌が主役を演ずると言われている。勿論このことは事実であろうが、我々はともすればグラム陰性桿菌にのみ気を奪われてグラム陽性球菌の存在を、軽視しがちな傾向にあるようである。殊に、日常の診療に際しては、菌の同定や薬剤感受性試験の結果を、いちいち待つてだけの時間的余裕の無いことが非常に多い。このような場合、単にグラム陰性桿菌のみならず、グラム陽性菌（殊にブドウ球菌）に対して有効な薬剤が望まれる。我々はこのような意味で *Albiocin T* に注目した。

別表3に示すように、*E. coli* と、*Staph. epidermidis* が大部分であるが、尿路よりの分離株について、*Alb-T* と *Tetracyclin* のディスク法による感受性を調べて比較してみた。この結果を要約すると次のようである。1) *Alb-T* の所謂ディスク耐性株は若干存在するが、比較的感性株が多い。2) 殊に *E. coli* と *Staph. epidermidis* に対して集中的に検索したがこの両者に対する *Alb-T* の感性率は高い。3) 一般にグラム陰性菌に対するよりもグラム陽性菌に対しては殊に感受性が高く、TC 単独よりも遙かに効果が期待出来る。（*Alb-T* のグラム陽性菌に対する感性率91%、TC のグラム陽性菌に対する感性率59%、*Alb-T* のグラム陰性菌に対する感性率41%、TC のグラム陰性菌に対する感性率38%、）4) 例数は少ないが、*Pseudomonas* に対しては全例耐性を示し、*Proteus* に対しては、今回の調査では殆んどのが耐性と判

定された。

3. アルビオシンTの臨床効果判定について

ある薬剤が尿路感染症に対して臨床上効果があるかどうかの判定を下すことは、なかなか困難である。何故なら尿路感染症の基盤となる尿路の疾患は様々であり、そこから発生したさまざまな尿路感染症を画一的に取り扱って、効果を判定することは出来ないからである。つまり、尿路感染症には尿路の生理に関連して異物や尿流通過障碍等の因子が関係して、甚だ複雑な様相を呈するので、尿路感染症に対する薬剤の効果を検討するには慎重でなければならないのである。すべてを一率に考えて何例中何例有効で有効率何%であると結論することは出来ない。そのためには尿路感染症をいくつかの範疇に分けて論ずる必要がある。

その一方法として、尿路感染症を第1群、急性膀胱炎を中心とする機械的、機能的因子の関与することの少ない単純な尿路感染症と、第2群、尿路障碍に合併した複雑な尿路感染症との二つに大別することが出来る。

今回、われわれは、*Albiocin T* を主に1)の群、つまり割合単純な尿路感染症に対して、使用してみた。その成績を次項に一括して述べる。対象症例を主に第1群に求めた理由は、第1群症例に対して *Albiocin T* があまり効果的でない場合は、当然第2群症例に対しても効果は期待出来ない筈であり、第1群に対する効果判定が先決であると思されるからである。

4. 臨床成績

1) まづ最も簡単な尿路感染症である急性膀胱炎に

表4 急性膀胱炎

症 例	菌 種	投 与 法	投 与 後 効 果			綜 合
			症 状	尿 所 見	培 養	
1	E. coli	2g×3, 1g×3	消 失	正 常	—	有 効
2	"	"	"	"	"	"
3	"	"	"	"	"	"
4	"	"	"	"	"	"
5	"	"	"	"	"	"
6	"	"	"	"	"	"
7	"	"	"	"	"	"
8	"	"	"	"	"	"
9	"	"	"	"	"	"
10	"	"	"	"	"	"
11	"	"	"	"	"	"
12	"	"	"	"	"	"
13	"	"	"	"	"	"
14	"	"	"	"	"	"
15	"	"	"	"	"	"
16	"	"	"	"	"	"
17	"	"	"	"	"	"
18	"	"	"	"	"	"
19	"	"	"	"	"	"
20	"	"	"	"	"	"
21	"	"	"	"	"	"
22	"	"	"	"	"	"
23	"	"	"	"	"	"
24	Staph. epi.	"	"	"	"	"
25	"	"	"	"	"	"
26	"	"	"	"	"	"
27	"	"	"	"	"	"
28	"	"	"	"	"	"
29	"	"	"	"	"	"
30	"	"	"	"	"	"
31	"	"	"	"	"	"
32	"	"	"	"	"	"
33	"	"	"	"	"	"
34	"	"	"	"	"	"

35	Proteus	"	"	"	"	"
36	"	"	"	"	"	"
37	"	"	不 変	不 変	+	無 効
38	Citro-bacter	"	消 失	正 常	—	有 効
39	"	"	"	"	"	"
40	Kle-bsiella	"	"	"	"	"
41	"	"	"	"	"	"

ついて検討してみた、表4の如く41例中殆んどに有効で無効例は Proteus 1例のみであった。急性膀胱炎に対する治癒判定には当然自然治癒例の存在することを考えねばならないが、それにしても41例中40例の有効例を見たことは Alb-T の有用性を如実に示している。一般に有効例は頻尿、排尿痛が2～5日平均3日位で消失、尿所見の正常化、尿中細菌の培養上陰性化は2～5日で認められる、始めに述べたように、急性膀胱炎の大部分は E. coli と、Staph. epidermidis が多いようである、Alb-T はそのどちらにも有効であることは重要である。何故ならば、外来診療の際には、いちいち、尿中細菌の培養同定及び感受性テストの結果が判明するまで薬剤の投与を延期しておくことは出来ない実情である、必然的になるべく抗菌力の広い薬剤つまり最大公約数的な薬剤をえらばねばならない。グラム陰性菌にも有効であり又グラム陽性菌にも有効のものでなければならない。その点、Alb-T はその要求を満足させ得るものであると考えられる。

2) 急性腎盂炎(表5)についても同様で4例ともすべて著効を呈した、殊に E. coli と Staph. aureus の混合感染症は、Alb-T 投与前、某医により Chloramphenicol の投与をうけていたが改善せず、Alb-T 2g/日 の投与によつて速かに症状の寛解を見た。Furész の述べている如く、ブドウ球菌に対するノビオシンとテララサイクリンとの併用は最も抗菌作用が顕著なのであろう。

3) 複雑な尿路感染症 すでに述べたごとく、尿路の甚だ複雑な感染症においては、化学療法の効果をさまたげるような種々の不利な因子が存在する、例えば尿の停滞があれば、細菌増殖の好適の液体培地となる。つまり尿路の異常は感染の場に尿が介在していることによつて、感染症を複雑且つ難治のものとすることである。従つて表6に示すものは広義には慢性膀胱炎と称すべきものではあるが、その基礎疾患は前立腺肥大症(手術前)5例、膀胱結石(手術前)1例、神経因性膀胱機能障害2例である。膀胱結石例を除いて何れも留置カテを施行している、8例中2例有効、2

表5 急性腎盂炎

症 例	前 投 薬	Alb-T 投薬	菌 種	投 与 後 効 果			判 定
				培 養	症 状	尿 所 見	
1	—	2 g × 5	E. coli	—	消 失	正 常	有 効
2	—	2 g × 7	E. coli	—	消 失	正 常	有 効
3	—	2 g × 7	E. coli	—	消 失	正 常	有 効
4	Cp	2 g × 7	E. coli Staph. aureus	—	消 失	正 常	有 効

表6 慢性膀胱炎

症 例	基 礎 疾 患	留置カテ	分 離 菌	投与方法, 量	投 与 後			効果判定
					培 養	尿 所 見	症 状	
1	前立腺肥大症	+	E. coli Proteus	2 g × 10	— +	改 善	改 善	稍有効
2	同 上	+	Klebsiella	2 g × 10	—	改 善	改 善	稍有効
3	同 上	+	Staph. epi. Pseudomonas	2 g × 14	— +	不 変	不 変	無 効
4	同 上	+	Citrobacter Staph. epi	2 g × 14	—	膿 球 消 失	消 失	有 効
5	同 上	+	Proteus Citrobacter	2 g × 14	— +	不 変	不 変	無 効
6	膀胱結石	—	Staph. aureus Staph. epi.	2 g × 7	— —	膿 球 消 失	消 失	有 効
7	神経因性 膀胱機能障害	+	Str. faecalis Citrobacter	2 g × 10	— +	不 変	不 変	無 効
8	同 上	+	Proteus	2 g × 7	— +	不 変	不 変	無 効

例稍有効, 4例無効例であつた。著効例の一つは膀胱結石の一例で Staph. aureus+Staph. epidermidis の混合感染も 1日2g投与 7日間投与で尿所見は殆んど正常となつた。無効例の4例についてはこれをすべて Alb-T の責に帰することは出来ない。個々の症例の尿路の条件などを考え合せると、臨床的にはむ

しろ良い成績が得られたと感じている。

4) その他:(表7)

淋菌性尿道炎は計4例であるがいずれも Alb-T の投与によつて著効を呈した。投与法は最初3日間は1日量2g, その後1g宛投与した。その結果は投与2—3日後来院時は淋菌は鏡検上陰性となり膿球も漸次

表7 尿 道 炎

	感 染 菌	3 日 後 鏡 検		自 覚 症 状	10 日 後 鏡 検	
		菌	膿 球		菌	膿 球
1	淋 菌	—	++	2 日 後 消 失	—	—
2	同 上	—	++	“ ”	—	±
3	同 上	—	++	3 日 後 消 失	—	±
4	同 上	—	++	4 日 後 消 失	—	±
5	ブドウ球菌	—	++	3 日 後 消 失	—	+
6	同 上	+	+	3 日 後 消 失	—	+
7	同 上	+	+	5 日 後 軽 快	—	+
8	グラム(+)球菌	+	++	不 変	—	++
9	同 上	+	++	不 変	—	++

減少し、10日後には殆んど認められなくなり全例完治したものと判定された。

非淋菌性尿道炎は5例である。投与法は淋菌性尿道炎と同様である。内3例は2—5日後自覚症状軽快、膿球は10日後に著明に減少した。しかし2例は5—7日後に自覚症状は軽快したが膿球は消失せず不変であった。

急性副睾炎計7例に Alb-T を投与した。投与方法は最初7日間は1日2g投与その後1日1g投与した。全例3～7日間で疼痛軽快し、腫脹も大分減少し甚だ効果的であった。

5. おわりに

以上当科における Alb-T の使用経験の一端について述べたが、一応満足すべき臨床効果を得ることが出来、又顕著な副作用も全然認められず、その有用性は充分認めることが出来た。

最近薬剤の感受性とその臨床効果との関連について種々論議されている。例えば第11回日本化学療法学会東日本支部総会におけるシンポジウム「薬剤の感受性とその臨床効果」において、西浦は泌尿器科領域の研究成果を発表して

いる。それによると、両者の不一致が44%みられたという。又対象を急性群と慢性群に分けて観察すると前者では不適合投与で有効（感受性試験では耐性であるが、その薬剤を投与すると有効）、後者では適合投与で無効（感受性試験では感性であるが、その薬剤を投与しても無効）という食い違いが著明であつたという。この原因についていろいろ考察を加えているが、結局、細菌の培地となり得る尿が、複雑な尿路全域に互つて介在していることをよく考慮した上で、感染症を惹起せしめ、悪化させる基礎疾患の実体を掴み、適切な抗生物質の投与が望まれるということである。しかし、その基礎疾患の診断や起炎菌の感受性試験など、いろいろの診断検査行為のためには多少の時日を要する。従つてその結果の判明するまで患者に与えるべき抗生物質はグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌にまで及ぶ広範囲のスペクトルを有する抗生物質の投与が必要であらう。そのような条件を満たす抗生物質の一つとして、Alb-Tは充分な存在価値を有するものであらう。

文 献

- 1) 近藤, 内藤, 島野: 泌尿紀要, 10: 543, 1964.
- 2) 黒川: 日泌尿会誌, 46: 415, 1955.
- 3) 西村: 日泌尿会誌, 53: 265, 1962.
- 4) 岩田: 臨牀皮泌, 18: 393, 昭39.
- 5) 新島: 日本腎臓学会誌, 5: 17, 昭38.
- 6) 西浦: 第11回日本化学療法学会 東日本支部 総会シンポジウム「薬剤の感受性とその臨床効果」, 昭39.

(1965年7月6日付)