

〔泌尿紀要12巻11号〕
昭和41年11月

尿路感染症に対する Thiophenicol (E-124) の臨床効果

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：稲田 務教授）

教 授 稲 田 務
講 師 北 山 太 一
助 手 清 水 幸 夫

CLINICAL EVALUATION OF THIOPHENICOL IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS

Tsutomu INADA, Taichi KITAYAMA and Yukio SHIMIZU

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

Eighteen patients with acute cystitis were treated with Thiophenicol at the dosage of 125 mg 4 times daily for 1 week. The majority of patients treated showed excellent subjective improvements at the end of the course of therapy.

No side effects were observed.

緒 言

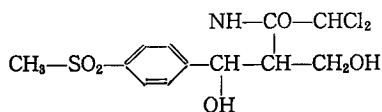
Chloramphenicol は、抗菌スペクトルが広く毒性が低い点などから化学療法剤の中でも高く評価され、尿路感染症の治療にも広汎に使用され優れた臨床効果を有することが知られている。

Thiophenicol は、米国 Winthrop 社にて合成された多数の Chloramphenicol 関連化合物の中で、最も抗菌力の強い化合物として1952年に報告された化学療法剤である。

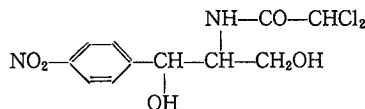
今回、エーザイ株式会社の依頼により Thiophenicol (E-124) の尿路感染症に対する効果を検討したので報告する。

薬 剤

構造式：Thiophenicol の化学名は d(-)-threo-2-dichloroacetamide-1-(4-methylsulphonylphenyl)-1,3 propanediol でその構造式は次の通りである。



因みに Chloramphenicol の構造式は



であり両者は非常に類似している。

性状：Thiophenicol は白色結晶性粉末でわずかに苦味を有する。光、熱に安定、吸湿性がある。分子量 356.2, m.p. 166~167.5°C. 室温で水には0.5~1.0%, メタノールに5.0%, dimethylformaldehyde および propylene glycol にはより高濃度に溶ける。水溶液は中性で pH が広く変化してもその溶解度には変化がない。

抗菌作用：Thiophenicol の in vitro での抗菌作用は次の通りである。

1. 抗菌スペクトルは Chloramphenicol とほとんど同じである。

2. 抗菌力の強さは、ある種の菌（例えば Haemophilus 属）に対しては Chloramphenicol より強く、ある種の菌（例えば E. coli）に対しては Chloramphenicol より弱く、その他は Chloramphenicol とほぼ同様である。

3. 尿、喀痰、創傷および血液から分離した100株菌について、各種抗生物質ないし化学療法剤に対する

表1 各種抗生物質ないし化学療法剤に対する各種分離菌の感受性

薬 剤	尿から分離した菌	その他の組織液から分離した菌
Thiophenicol	92%	80%
Chloramphenicol	31%	35%
Aureomycin	42%	22%
Bacitacin	11%	7%
Streptomycin	2%	4%
Terramycin	15%	7%
Penicillin	16%	7%
Erythromycin	14%	7%
Polymyxin	3%	2%
Nitrofurantoin	19%	30%

感受性をディスク法で調べた結果は表1に示す通りである。Thiophenicol に対する感受性は最も高く Chloramphenicol の約2倍を示している。

4. 感受性菌を阻止量以下の Thiophenicol に反復してさらすと、次第に感受性が消失する。

5. Thiophenicol 耐性菌は Chloramphenicol にも耐性であるが、尿路感染症および胆のう感染症では Chloramphenicol 耐性菌にも有効である。

吸収・排泄：Thiophenicol はヒトにおいて消化管から吸収され、経口投与1回で Chloramphenicol と同様な血中濃度を与える。相違点は、Thiophenicol の吸収および排泄が Chloramphenicol よりいく分遅いことである。すなわち Chloramphenicol では1時間後にピーク値（5～6 γ /cc）に達し24時間後には検出されないが、Thiophenicol では1½ないし2時間後にピーク値（5～6 γ /cc、時には7～9 γ /cc以上）に達し投与後24時間後にもなお存在する。

Thiophenicol の尿中排泄は Chloramphenicol と異なり大部分生物学的に活性型であり、24時間中のその活性型の排泄は経口投与量の30～60%である。一方、Chloramphenicol での活性型の尿中排泄は経口投与量の約10%である。

また、Thiophenicol 100mg 経口投与1回で化学療法上十分な尿中濃度（3時間後に80 γ /cc、6時間後に100～150 γ /cc）がえられ、6～8時間毎に100mgを投与することによりその濃度を維持することができる。

毒性：Thiophenicol 1日2gを21日以上続けると、可逆的な赤血球造血抑制（血漿鉄の増大とヘモグロビン中の鉄飽和の増大）があるとの報告がある。一方、Thiophenicol の正常治療量（1日2～3g）を15～20日続けた患者で何ら血液像に異常はなかったとの報

告も多い。文献上、肝、腎などの組織障害はみられない。ごく少数例に胃腸障害、粘膜変化（口内炎、舌炎）などがみられたが投与を中止するほどではなかった。

以上、E-124. Eisai Co., Ltd. TOKYO からの抜萃である。

対象ならびに投与方法

対象は、当泌尿器科外来に受診した急性膀胱炎18例（うち女子13例）である。

投与方法は、1日500mg（4カプセル）を4回に分け、毎食後および就寝前にそれぞれ1カプセル（125mg）宛内服せしめた。投与期間は計7日間とし、内服終了後すなわち投与開始後8日目に再び来診せしめた。なお、患者には Thiophenicol の内服と同時に比較的安静を守ること、水分を充分摂取すること、刺激物の摂取を避けることおよび下腹部の保温に留意すること等の一般的な注意事項を教示した。

臨床成績

Thiophenicol を投与した臨床成績の概要は表2に示す通りである。主たる観察は Thiophenicol 投与前後の臨床症状の推移、投与前および投与開始後8日目の尿所見、ならびに副作用の有無について行なった。治療効果の判定にあたっては、臨床症状および尿所見が共に消失したものを効果（++）—著効—とし、臨床症状および尿所見が共に軽快したものを効果（+）—有効—とし、臨床症状および尿所見が共にほとんど不変のものを効果（—）—無効—とした。

ここで Thiophenicol の治療効果を総括すると表3に示す通りである。18例中13例が著効を示し、この著効例では発病の日から数えて平均7.8日目に、また Thiophenicol 内服開始の日から数えて平均4.4日目に自覚症状の完全な消失がみられた。

副作用と思われる反応は全例に認めなかった。

表3 Thiophenicol 治療効果の総括

例 数	効 果		
	(++) 著効	(+) 有効	(-) 無効
18	13	4	1

総括ならびに考按

広汎な抗菌スペクトルを有する化学療法剤である Chloramphenicol と殆んど同一の構造式

を有し、その抗菌力はむしろ Chloramphenicol より優れ、また尿中に活性型として排泄される率の多い Thiophenicol は尿路感染症に対して優れた臨床効果を発揮することが期待される。実際、われわれの使用した Thiophenicol の

臨床成績をみると、表3に示したように使用対象18例中13例が著効を示し、4例が有効であり、無効例は1例にすぎなかった。われわれが Thiophenicol を投与した対象症例は何れも泌尿器科的合併症を有しない単純な急性膀胱炎

表2 Thiophenicol (E-124) の臨床使用成績

症 例	年 令	性	診 断	投 与 前		投与 日数	投 与 後		効 果	副 作用
				臨 床 症 状	尿 所 見		臨 床 症 状	尿 所 見		
1	42	♀	急性膀胱炎	5日前より頻尿、 排尿終末時痛	蛋(－) 白(卅) 赤(－) 桿(+)	7日間	服用開始3日目に 自覚症状消失	蛋(－) 白(±) 赤(－) 桿(－)	卅	－
2	27	♂	〃	2日前より頻尿、 排尿終末時痛、残 尿感	蛋(卅) 白(卅) 赤(卅) 桿(+)	〃	服用開始3～4日 目に自覚症状消失	蛋(－) 白(－) 赤(－) 桿(－)	卅	－
3	15	♂	〃	4日前より頻尿、 排尿終末時痛およ び血尿	蛋(卅) 白(卅) 赤(卅) 桿(卅)	〃	服用開始3～4日 目に自覚症状消失	蛋(±) 白(－) 赤(±) 桿(－)	卅	－
4	56	♀	〃	昨日より頻尿、排 尿終末時痛	蛋(+) 白(卅) 赤(+) 桿(卅)	〃	服用開始3～4日 目に自覚症状消失	蛋(－) 白(－) 赤(－) 桿(－)	卅	－
5	59	♀	〃	3～4日前より頻 尿、排尿終末時痛	蛋(+) 白(卅) 赤(+) 桿(卅)	〃	服用開始4日目に 自覚症状消失	蛋(－) 白(－) 赤(－) 桿(－)	卅	－
6	59	♀	〃	昨日より頻尿、排 尿終末時不快感	蛋(+) 白(卅) 赤(卅) 桿(卅)	〃	服用開始4～5日 目に自覚症状ほと んど消失	蛋(－) 白(±) 赤(±) 桿(－)	卅	－
7	57	♀	〃	6日前より頻尿、 排尿終末時痛	蛋(卅) 白(卅) 赤(－) 桿(卅)	〃	服用開始5日目に 自覚症状消失	蛋(－) 白(－) 赤(－) 桿(－)	卅	－
8	38	♀	〃	4日前より頻尿、 排尿終末時不快感 残尿感	蛋(－) 白(卅) 赤(－) 桿(+)	〃	服用開始4日目に 自覚症状消失	蛋(－) 白(－) 赤(－) 桿(－)	卅	－
9	25	♀	〃	5日前より頻尿、 排尿終末時痛	蛋(+) 白(卅) 赤(－) 球(+)	〃	服用開始4日目に 自覚症状消失	蛋(－) 白(±) 赤(±) 球(－)	卅	－
10	32	♀	〃	5～6日前より頻 尿、排尿終末時痛	蛋(－) 白(卅) 赤(－) 桿(卅)	〃	服用開始4～5日 目に自覚症状消失	蛋(－) 白(±) 赤(－) 桿(－)	卅	－
11	49	♀	〃	4日前から頻尿、 排尿終末時不快感	蛋(±) 白(卅) 赤(卅) 桿(+)	〃	服用開始5日目に 自覚症状消失	蛋(－) 白(－) 赤(－) 桿(－)	卅	－
12	8	♀	〃	2日前から頻尿、 排尿終末時痛およ び血尿	蛋(卅) 白(卅) 赤(卅) 桿(+)	〃	服用開始6日目に 自覚症状消失	蛋(－) 白(－) 赤(－) 桿(－)	卅	－
13	6	♂	〃	3日前から頻尿、 排尿終末時痛	蛋(卅) 白(卅) 赤(卅) 桿(卅)	〃	服用開始5日目に 自覚症状消失	蛋(－) 白(－) 赤(±) 桿(－)	卅	－
14	34	♀	〃	昨日から頻尿、排 尿終末時痛	蛋(+) 白(卅) 赤(卅) 桿(卅)	〃	服用開始3～4日目 から自覚症状軽快し たがすっきりしない	蛋(－) 白(+) 赤(+) 桿(+)	+	－
15	46	♀	〃	4～5日前から頻 尿、残尿感	蛋(－) 白(卅) 赤(－) 桿(卅)	〃	服用開始3～4日目 に頻尿消失したがな お残尿感	蛋(－) 白(+) 赤(－) 桿(+)	+	－
16	34	♂	〃	5～6日前から頻 尿、排尿終末時痛	蛋(－) 白(卅) 赤(±) 桿(+)	〃	服用開始2～3日目 から自覚症状軽快し たがすっきりしない	蛋(－) 白(+) 赤(－) 桿(+)	+	－
17	9	♂	〃	2日前から頻尿、 排尿終末時痛およ び血尿	蛋(卅) 白(卅) 赤(卅) 桿(+)	〃	服用開始3～4日目 から自覚症状軽快し たがすっきりしない	蛋(－) 白(+) 赤(+) 桿(±)	+	－
18	59	♀	〃	2～3日前から頻 尿、排尿終末時痛	蛋(+) 白(卅) 赤(+) 桿(卅)	〃	自覚症状やや軽快	蛋(+) 白(卅) 赤(－) 桿(卅)	－	－

蛋：蛋白，赤：赤血球，白：白血球，桿：桿菌，球：球菌

であった。このような単純な急性尿路感染症の場合、安静を守り、刺激性物の摂取を避け、水分を充分摂取することにより1ないし2週のうちに自然治癒がおけるといわれている。われわれは Thiophenicol の投与と同時に患者に以上のような古典的な全身抵抗の保持療法というべき注意事項を守るよう指示したが、その結果臨床成績の項で既述したように著効13例においては、自覚症状は発病の日から平均7.8日目に、Thiophenicol 投与開始後平均4.4日目に完全に消失し、また投与開始後8日目の尿所見は何れも殆んど陰性を示していることを確認した。以上の結果から判断して Thiophenicol は急性単純性膀胱炎に対して優れた効果を有するものと結論できる。

最近、尿路感染症に対する化学療法剤の効果判定規準を点数制で協定統一しようとの試みが行なわれている。高安らは尿中膿球（出血性膀胱炎の場合は尿中赤血球）の消長を最重要視し、次いで尿中細菌の消長を重視し、自覚症状は、精神的に影響され易く、さらに感受性の個人差がつよく、また膀胱炎治療後の神経症として症状が残存することもあるとの理由から余り重要視しない立場をとっている。そして結局、尿中膿球：尿中細菌：自覚症状＝3：2：1位の比重で考えてそれらの消長に対して配点し、その合計点数の多寡によって著効、有効および無効の判定を機械的に算出すべく提案している。われわれは、現在の所化学療法剤の尿路感染症に対する治療効果の判定に際しては、自覚症状および尿所見（尿中白血球および細菌に重点をおくがとくに白血球を重視）の消長をそれぞれ殆んど同等に重要視している。その理由は、自覚症状は患者自体が最も重要視する所でありそれが消失することを最大の望みとしており、感受性の個人差とか精神神経的の影響による自覚症状の浮動性は、患者の訴えを注意深く慎重に聴取観察することによって充分是正することが多くの場合可能であるからである。また、高安らの重要視する尿中膿球および細菌の所見は、完全に消失したとか非常に改善したとかの極端な場合を除き、現在の検査方法では限

界があるため常にその検査結果にある程度の変動性ないし浮動性のあることを否定しえず、従ってそのような検査結果の消長に無条件に重点をおくことはできないと考えるからである。われわれは、以上の理由から矢張り自覚症状、尿所見共に殆んど同等に評価するのが偏しない立場ではないかと考える。なお、高安らは化学療法剤の効果と比較検討するに際し、慢性尿路感染症は不适当で、尿路感染症の中で割合劃一的な病像を示す単純な急性膀胱炎をえらぶべきであるとしているが、この意見にはわれわれも賛成である。前述の尿路感染症に対する化学療法剤の効果判定規準に関する論説も何れも単純性急性膀胱炎を前提としている。われわれは、すでにこの観点から、サルファ剤 Sulphamethoxydiazin の尿路感染症に対する効果を検討するに際して急性単純性膀胱炎だけをその使用対象にえらび（日独医報第11巻第1号2頁、1966参照）、また Urobiotic の尿路感染症に対する効果を検討するに際しても主として急性単純性膀胱炎症例をその使用対象にえらんでいる（泌尿紀要第12巻1号88頁、1966参照）。

結 語

京大泌尿器科外来に受診した急性膀胱炎患者18例に対して Thiophenicol (E-124) を投与しその臨床効果をみた結果、18例中著効13例、有効4例、無効1例の成績をえた。副作用は全く認めなかった。

文 献

- 1) E-124. Eisai Co., Ltd. TOKYO.
- 2) 江本侃一・橋橋勝利・日高正昭・熊沢浄一：尿路感染症に対する Thiophenicol の使用経験。皮と泌，28：310～317，1966。
- 3) 高井修道：尿路感染症の化学療法と耐性問題。日本臨床，22：1701～1708，1964。
- 4) 高安久雄・西浦常雄・寺脇良郎・細井康男：化学療法の効果判定規準について。日泌尿会誌：57：491～495，1966。

（1966年9月1日特別掲載受付）