

尿路感染症に対する Triacetyl Oleandomycin 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 Triacetyl Oleandomycin

Tsutomu INADA and Takeshi HINO

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

(Director Prof. T. Inada)

Triacetyl Oleandomycin, a new crystallin ester of Oleandomycin, was used for clinical studies. Serum concentration of Triacetyl Oleandomycin from one hour to three hours after oral administration revealed almost double amount of serum levels after same administration of Oleandomycin base, and six hours after administration it revealed half as much again as serum levels after same administration of Oleandomycin base. A good effect was obtained in urinary infections containing two cases of acute gonococcal urethritis, three cases of NGU and one case of acute pyelitis.

尿路感染症に対する Oleandomycin の応用に就ては、先に泌尿器科紀要4巻1号に発表した、今回は Triacetyl Oleandomycin (TAO) の使用経験に就て述べる。

Triacetyl Oleandomycin は triacetyl ester とする事に依り、その抗菌力を減少する事なく血中濃度を高め、且つ長時間持続する事が特徴とされている。硫酸塩や磷酸塩とする事に依っても高い血中濃度が得られるが之は硫酸塩や磷酸塩より更に高い血中濃度が得られるとされている。

本剤の抗菌スペクトラムは Oleandomycin と変らず、主としてグラム陽性菌、結核菌、リケッチア、大型ビールス及び或種の原虫に有効で、ナイセリヤ、ヘモフィルス及びブルセラ属以外のグラム陰性桿菌には無効である。又他の抗生物質に対して耐性を持つブドウ球菌に有効であるという Oleandomycin の特徴も失われ

ていない。又 tetracycline, penicillin, chloramphenicol, novobiocin と交叉耐性が存在しない事も示されている。Triacetyl Oleandomycin は Oleandomycin base に比べて、抗菌力が1/2～1/6とされているが、この triacetyl ester も腸内で加水分解されて結局は Oleandomycin そのものとして働くわけであるから、高い病巣濃度が得られるだけ治療効果が増すわけである。

臨 床 成 績

外来及び入院患者6例につき臨床実験を行つた。症例の内容は急性尿道淋2例、非淋菌性尿道炎3例、急性腎盂炎1例で、淋疾以外のものはその起炎菌が主としてブドウ球菌と思われるものに就て観察した。

症例1 S.H. 21才 ♂ 急性尿道淋

排尿痛及び外尿道口排膿の主訴を以て来院した。膿中白血球と共に多数の淋菌を認めた。Triacetyl Oleandomycin 250mg カプセルを1日4錠毎6時2日

間投与した。排膿は約12時間後に自覚しなくなり、翌朝即ち約20時間後には排尿痛を全く感じなくなった。48時間後尿中に淋菌を鏡検及び培養検査にて認めなかった。

症例2 S.S. 48才 ♂ 急性尿道炎

同じく排尿痛及び外尿道口よりの排膿の主訴にて来院、分泌物中淋菌が多数認められた。本剤毎6時250 mg 宛2日間投与した。排尿痛は約24時間後にはほとんど自覚しなくなったが、48時間後尚分泌物中淋菌が認められたので、更に2日間投与し、96時間後にはすべての自覚症状は消失し、尿中に淋菌を認めなくなった。

上記2例共副作用は認められなかった。

症例3 H.A. 30才 ♂ 非淋菌性尿道炎

排尿痛及び外尿道口よりの排膿を主訴として来院、尿は第1杯尿は僅かに混濁し且つ糸状物が浮遊するのを認めた。之を鏡検するに多数の白血球とブドウ球菌を認めた。培養により之は黄色ブドウ球菌で、感受性ディスクにより penicillin 及び streptomycin に強い抵抗性を有する事を確認した。本剤 250 mg 宛毎6時投与し、約24時間後に排尿痛が去り、48時間後には膿分泌を自覚しなくなった。しかし48時間後に尿中に尚糸状物を認め、白血球及びブドウ球菌の存在が確認され、さらに4日間投与するも尿所見は変らなかつた。投与総量は6 gであつた。

症例4 I.N. 24才 ♂ 非淋菌性尿道炎

早朝排膿及び尿道癢痒感、時に軽度の排尿痛がある。来院時外尿道口は少しく発赤し、分泌物貯溜は認めず、尿は1, 2杯共清澄で第1杯尿中糸状物の混在が認められた。これを鏡検するに白血球及びブドウ球菌を証明したので、本剤を1日1 g 4回分服2日間投与した。尿道癢痒感及び排尿痛は約48時間後には自覚しなくなったが、尚早朝時黄色の排膿を少量認めるといふ。1日2 gに増量し、さらに3日間投与した所、早朝時の分泌物は減量し、透明になつた。しかし尿中には尚糸状物の混在を認め、この中に白血球及びブドウ球菌が認められた。投与総量は8 gであつた。

症例5 T.Y. 27才 ♂ 非淋菌性尿道炎

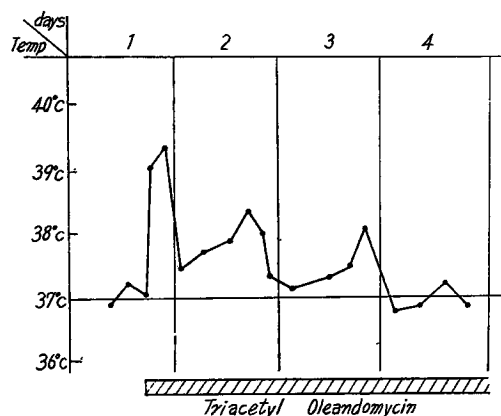
排尿痛及び外尿道口よりの排膿の主訴にて来院、外尿道口に充血及び漿液膿性の分泌物貯溜が認められ、之を鏡検するにブドウ球菌が多数存在するのを確認した。本剤 500 mg 宛毎6時2日間投与した。排尿痛は約12時間後に消失し、48時間後に来院せる際には外尿道口の充血は去り、分泌物貯溜も認められなかつた。又尿中に白血球及びブドウ球菌を認めなかつた。

症例3及び4には副作用を認めず、症例5では食欲

減退を訴えた。

症例6 H.M. 60才 ♂ 膀胱腫瘍、膀胱部分切除及び右尿管膀胱新吻合術後の右腎盂炎

右尿管口附近に腫瘍の存在する患者で上記の手術を行つたものであるが術後約20日後急に右腰痛と共に39.5°Cの発熱を来した。尿中に大腸菌と共にブドウ球菌が多数認められたので右腎盂炎と診断し、本剤 500 mg 宛毎6時4日間投与し、下記の熱型を以て下熱した。4日後尿中のブドウ球菌は消失したが、尚白血球及び大腸菌の存在を認めたので他の療法に変えた。副作用として4日目に軽度の悪心及び食欲減退の増強が認められた。



実験成績

Triacetyl Oleandomycin 及び Oleandomycin 250 mg カプセルを用い、健康成人2例につき cross

Serum levels of Oleandomycin and it's triacetyl ester after oral administration in healthy adults

	Oleandomycin 250 mg	Triacetyl Oleando- mycin 250 mg
case 1		
1hr.	0.8 mcg/cc	1.2 mcg/cc
2hr.	2.2	3.0
3hr.	0.8	1.6
6hr.	0.4	0.6
24hr.	0	0
case 2		
1hr.	0.6	1.0
2hr.	1.2	2.2
3hr.	1.2	1.8
6hr.	<0.4	0.6
24hr.	0	0

over 実験を行つて血中濃度を比較した。即ち空腹時 Oleandomycin 250 mg 経口投与後 1 時間, 2 時間, 3 時間, 6 時間及び 24 時間後に採血し, FDA 209 P を用いて重層法に依り血中濃度を測定し, 更に 1 週間後同一条件のもとに Triacetyl Oleandomycin 250 mg 経口投与, 同様にして血中濃度を比較した。

表に示す如く, Triacetyl Oleandomycin 250 mg 投与時の血中濃度は, 同量の Oleandomycin 投与時に比し, 1~3 時間の間は約 2 倍, 6 時間後には約 1.5 倍或いはそれ以上の高値を示した。24 時間後には両者共血中に認められなかった。

ま と め

化学療法の効果を望むためには高い病巣濃度を得る事が必要であり, このためには高い血中濃度が要求されるのであるが, 一般に抗生物質は経口投与量を増しても之に比例して血中濃度が上昇しない。このために現在まで種々の工夫が成されて来たのであるが, Oleandomycin も triacetyl ester にする事により高い血中濃度が得られる様になった事は当を得た事と思う。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 Oleandomycin 経口投与時に比較して投与後 1~3 時間はほぼ 2 倍, 6 時間目に於ても 1.5 倍或はそれ以上の高値が得られた。

前に我々は Oleandomycin の急性尿道淋患者 9 例に対する使用経験から, 速効を望むためには毎 6 時 500 mg 投与法が望ましい事を強

調して置いた。本年 4 月より性病患者数が激減しているので充分な例数を集め得なかつたが, 使用した 2 例共毎 6 時 250 mg 投与で満足すべき効果を得る事が出来た。之は本剤が高い血中濃度を示した結果であろうと思われる。又, 非淋菌性尿道炎 5 例に対しては, Oleandomycin を一律に 500 mg 毎 6 時投与法にて使用し, 3 例に著効, 1 例に有効の成績を得たのであるが, 今回は 3 例中 1 例には毎 6 時 250 mg 宛投与を行い, 3 例共ほぼ満足すべき結果を得た。急性腎盂炎の 1 例は, 大腸菌とブドウ球菌の混合感染であつたが, 毎 6 時 500 mg 宛投与により良好な結果を得た。尚副作用として 2 例に食欲不振或は悪心があつたがいずれも投薬を中止する事により消失した。

一般に尿路感染症はその起點菌がグラム陰性桿菌である事が多く, 本剤の抗菌スペクトラムから見て使用範囲が制限される様に思われるが, 他の抗生物質に耐性を持つブドウ球菌に効果がある事及び高い血中濃度が得られる事という 2 つの特徴を利用し, 症例を選んで使用する事により満足すべき効果が期待されると思う。

考 文 献 参

- 1) Oleandomycin 文献集 (Pfizer)
- 2) Triacetyl Oleandomycin 文献集 (Pfizer)
- 3) 稲田他: 泌尿紀要, 4: 52, 1948.