

(77) Tetrex 及び Achromycin V に よる赤痢の治療

内 山 圭 梧
日 医 大
中 西 良
駒 込 病 院

吾々は Tetracycline メタ磷酸複合塩の Tetrex 及び
メタ磷酸塩添加の Achromycin V を細菌性赤痢に使用
したので報告する。

Tetrex 使用例は駒込病院に入院し、定型的な赤痢症
状を呈した成人 22 例、小児 12 例で、菌陽性 30 例、
陰性 4 例である。

Achromycin V 使用例は東京都内某地区に発生した
Sh. flexneri 2b による集団赤痢の一部で成人 11 例、
小児 29 例、菌陽性 33 例である。

投与方法：初めの 2 日間は 1 日量 Tetrex 25~17
mg/kg 以下、Achromycin V 45~25 mg/kg 以下を、
次の 2 日間は各々の 1/2 量を使用した。

成績：Tetrex は解熱までの日数 1.28 日、便回数
減少まで 1.36 日、便性回復まで 4.94 日、菌陰性まで
1.95 日、症状再発 2 例で再排菌なく、長期排菌見られ
ず、副作用も認められなかつた。

Achromycin V は解熱までの日数 1.35 日、便回数減
少 2.03 日、便性状回復まで 3.34 日、菌陰性まで 1.54
日、症状再発 2 例で再排菌なく、長期排菌見られず、副
作用は小児に嘔吐が 3 例認められた。

両薬剤とも便性状回復までの日数で遅れているが、全
般的にみて、赤痢初期症状に対し良好な成績を示してい
る。

Tetrex 投与の血中濃度：Tetrex 250 mg を 1 回経
口投与し、P. C. I. 219 による重層法により血中濃度を測
定した。ピークが 3 時間値で 3 mcg/cc を示したもので、
1.5 mcg/cc のもの、1 mcg/cc 以下のものがあり、個人
差があると思われるが、一般に従来の Tetracycline より
上昇傾向が認められた。

以上を総括すると、Tetrex 及び Achromycin V は
細菌性赤痢に対して良好な成績を示した。

追 加 長岐佐武郎(東京都立荏原病院)
細菌性赤痢患者、保菌者に対するテトレックス使用経
験

中等症以上の細菌性赤痢 18 例、保菌者 16 例に対し
TX を 1 日 1 g 3 日間使用したが、患者に於ける臨床

効果は著効を示したものの 72.2%、全有効率は 88.9% で
非常に優秀な成績を得た。治療後の再排菌は患者、保菌
者合計 34 例中 3 例に認められたが、中 2 例は 1 カ月半以上
経てからのものであつた。

血中濃度は 0.25 g 1 回投与の場合 4 時間後に最高と
なり平均 1.43 mcg/cc、0.5 g 1 回ではやはり 4 時間後
に 3.5 mcg/cc で、TC 塩酸塩の約 2 倍になつた。0.25g
づつ毎 6 時間投与の場合は 24 時間以後 2.5 mcg/cc 程
度の一定した値を得た。

追 加 松本要三

(大阪市立大学医学部小田内科)

吾々は Tetrex 投与に依る臨床例 5 例を得たので、此
処に追加報告する。

第 1 例は肺膿瘍で最初 5 日間 1 日 2.0 g 宛続いて 12
日間 1 日 1.0 g 宛投与を行つた結果、体温は投与後 5 日
目より平熱となり、胸痛、咳嗽、喀痰等の自覚症状軽減
し、白血球数は 11,200 より 5,900 と減少し理学的所見
も改善され、又、血沈値は投与前 1 時間値 85、2 時間
値 117 であつたが投与後は 14/45 となり、又下肺野に認
められた均等性陰影が消失する等著効を呈した。

第 2 例は胆嚢炎で A 胆汁中 *Strept. C. α* 型の発育を認
めたので 3 日間 1 日 2.0 g 宛、第 4 日目には 1.5 g、引
続き 10 日間は 1.0 g 宛投与した結果、体温は 5 日目よ
り平熱となり白血球数は 9,200 より 8,200 となり、又
腹部膨満感、心窩部の圧迫感が軽減し以後経過順調で退
院した。

第 3 例は約 2 カ月微熱と右季肋部の疼痛を訴えて入院
した患者で胆嚢炎の疑のもとに 14 日間 1 日 1.0 g 宛投
与したが微熱は依然として継続し又季肋部疼痛も消失し
なかつた。後日胆石症で外科に転科させた。

第 4 例は原因不明の発熱に入院したので直ちに血沈培
養その他の諸検査を行うと共に Tetrex 1 日 1.5 g 7 日
間投与したが平熱とならず 3 月 22 日に到り(入院後 5
日目)血液培養の結果が判定し *Sal. paratyphi* B が検
出されたので伝染病院に転院させた。

第 5 例は約 20 日間 38°C から 39°C の発熱があつた
患者で肝膿瘍の疑のもとに Tetrex 1 日 1.0 g 宛 4 日
間投与したが何等の効果もみられず体温は下熱せず為
に以後クロマイ投与に変更したが 3 月 18 日死亡した。剖
検の結果、肝癌及び癌性腹膜炎と診断された。以上少数
例であるが、肝癌を除く 5 例中肺膿瘍の 1 例には著効、
胆嚢炎の 2 例中 1 例には有効、他の 1 例には無効、パラ
チフスには無効であつた。

(78) Tetracycline phosphate complex (Tetrex) に関する研究

藤井 吉助・張 南 薫・西平 守正

昭和医科大学産婦人科学教室

中沢 進・岡 秀・小川義市・岩田正昭

昭和医科大学小児科教室

1) 血中濃度。1回 500 mg 経口投与後の Tetrex 及び Tetracycline 塩酸塩の婦人血中濃度を比較すると 4 例平均 Cross over test では前者は後者よりも吸収が速く 1 時間目の平均値は 0.89 mcg/ml で、最高血中濃度は 3 時間目 1.48 mcg/ml であり、7 時間目まで 0.94 mcg/ml を保っている。Tetracycline 塩酸塩は吸収も遅く 1 時間値は 0 で、全般に血中濃度の消長は低い。

2) 乳汁中濃度。産褥婦 4 例に 1回 500 mg 経口投与後の Tetrex 及び Tetracycline 塩酸塩の乳汁中含有量を比較すると 4 例 Cross over test では Tetrex は移行が速く 1 時間目に 0.41 mcg/ml が乳汁中に認められ、peak は 5 時間目で 7 時間目まで有効濃度を維持していた。Tc 塩酸塩はこれに比較して移行が遅く、1 時間目は 0 で、その全般の消長も前者に比して低い。

3) Tetrex を 250 mg づつ 6 時間間隔で連続投与すると 2 例平均でその血中濃度は 6 時間 0.96 mcg/ml, 12 時間 1.475 mcg/ml, 16 時間 1.50 mcg/ml で、血中濃度に蓄積の傾向が認められた。

4) 体重 200 g 前後の Ratte に 1回 30 mg の両剤を経口投与し、30 分、4 時間目に全採血後、肺、肝、脾、腎のホモジナイザーによる組織乳剤について抗菌価の移行状況を比較すると、血中濃度のみならず、諸臓器中の Tetracycline 含有量は Tc 塩酸塩に比し Tetrex の方が高かった。

5) モルモットに 1回 100 mg の両剤を盲腸内に注射し、1, 4, 8 時間後に全採血後、肺、肝、腎、脾の組織乳剤について抗菌価を比較すると血中濃度ばかりでなく、各臓器内の Tetracycline 含有量は Tetrex の方が著しく高かった。

6) 体重 2 kg 前後の成熟家兎 2 頭に 1回 250 mg の両剤を大腸内に注腸しその後の血中濃度の消長を Cross over test で比較すると、Tetrex では 1 時間目、8.025 mcg/ml で以後漸次減少し、7 時間目 1.665 mcg/ml で、Tc 塩酸塩は 1 時間目 4.675 mcg/ml で、7 時間目 0.505 mcg/ml で明かに Tetrex の方が高かった。

7) 人工妊娠中絶手術前 Tetrex 及び Tc 塩酸塩を経口投与して 2~3 時間後手術して得た絨毛組織の組織乳剤について Tc の含有量を比較すると、明かに Tetrex

投与群の方が含有量が多かった。

8) Tetrex 500 mg 経口投与後 2 時間目に分娩せる例では臍帯血液中に Tc の移行を認めることができなかつたが、5 時間後分娩せる例では母体血中濃度 1.07 mcg/ml, 臍帯血液中 0.78 mcg/ml で、胎児循環血液にも移行することを認めた。

9) 産婦人科領域に於ける感染症 13 例に対し 1回 250 mg, 1 日 4~6 回, 総量 2.0~6.0 g 使用し、著効 8 例, 有効 4 例, 無効 1 例の結果を得た。

10) 小児急性感染症 28 例, 1 回量 125~250 mg, 1 日 3~4 回, 総日数 2~6 回で、概ね良好なる治療結果を得た。疑問例は 3 例である。

11) 副作用は婦人科に於て 1 例で悪心を訴え、小児科に於て 3 例で、悪心腹痛を訴えたが著明なものはない。

(79) 産婦人科領域に於けるブリサイ-TX(テトレックス)カプセルの使用経験

鈴木 孝

慶応義塾大学医学部産婦人科教室

(主任 中島精教授)

ブリサイ-TX (テトレックス) はサトラサイクリンとメタリン酸ソーダとの新しい複合体で極めて広い抗菌スペクトルを有し、従来のテトラサイクリン製剤に比し、ナトリウムの含量が非常に少なく安定性が高く且つ長時間に亘り有効血中濃度を持続し副作用も少いと言われる製剤である。我々は本剤を種々の産婦人科疾患に使用する機会を得たので、其の臨床成績に就て報告する。

用法及び用量： 1 日 1 g, 1 回 250 mg 宛 4 回, 重症時は 1 日 1.5 g, 1 回 250 mg 宛 6 回内服使用した。

臨床成績：

症例としては、1) 付属器炎、2) 付属器腫瘍(炎症性)、3) 子宮癌根治手術後子宮旁結合織炎、4) 断端癌、5) 子宮癌根治手術後、6) 子宮下垂・陰脱及子宮筋腫手術後、7) 不全流産、8) 腎盂炎・膀胱炎等の尿路感染症、9) (結核性)子宮内膜炎、10) 産褥熱、等である。

1) 腹痛・発熱を訴え水蛭療法、サルミックス内服、ザルプロクロマイストマイ等の注射を行つても効果のなかつた付属器炎にテトレックス 1 日 1.5 g 4 日間投与に依り下熱、赤沈および局所所見の好転を見た。

2) 40°C 以上に及ぶ悪寒を伴う弛張熱、下腹部痛、全身倦怠を訴え入院時超鶯卵大、疼痛性であつた付属器腫瘍にマイシリン、クロマイ等を投与したが下熱せず、

テトレックス1日1.5g 2日間投与に依り急速に下降して下腹部痛も軽減した。其の後1日1g 6日間連続投与に依り全身状態も回復し腫瘍も鶏卵大に縮小した。

3) 子宮癌根治手術後発生した子宮旁結合織炎にテトレックスを7g投与した所、下熱、分泌物の消失、局所所見の好転が見られた。

4) 断端癌手術後で発熱、膿性膈分泌物が認められた例にテトレックス1日1g、サイアジン4g 2日間の併用投与を行つた所、下熱、分泌物の消失が認められた。

5) クロマイ4gを投与するも効果のなかつた子宮癌根治手術後の発熱にテトレックス1日1.5g 4日間投与に依り下熱し、以後発熱は見られなかつた。

6) 子宮下垂・膈脱及び子宮筋腫の術後感染予防に1日1g 2日間使用したが発熱なく共に経過良好であった。

7) 不全流産を長く放置し発熱を来したが、子宮内容除去術後1日1gの投与で下熱を見た。

8) 腎盂炎・膀胱炎等の尿路感染症では何れも2g~3gの投与で自覚症状及び菌の消失、下熱を認めた。

9) 結核性子宮内膜炎では1日1g 4日間投与したが微熱継続し効果なく投与を中止した。

10) 39°Cの弛張熱が見られた産褥熱ではペニシリンを使用するも効果なく、1日1g 3日間投与に依り下熱を見た。

副作用：1例に於て軽度の胃部不快感、食欲不振、他の1例に於て悪心を認めた以外特に認められなかつた。

血中濃度：Cook株を用いた鳥居氏重層法に依り、投与後1時間、2時間、4時間、6時間に測定したが、250mg及び500mg 1回投与例では、投与後2時間目にPeakを示した。又連続投与では顕著な蓄積作用が認められた。

総括

症例数は少いが産婦人科領域に於ける感染症の代表的なものが含まれている。使用期間は最短2日、最長8日間で無効1例を除く外は概して顕著な成績を得た。附属器炎、産褥熱、子宮癌術後例でペニシリン、マイシリン、クロマイに反応せざるもので急速な効果を認めたものもあつた。特別の副作用はなく、本剤は産婦人科領域の感染症に対し治療的には大きいと思われる。

(80) Tetracycline phosphate complex の臨床応用

水野 重光・松田 静治・於保 英彦
順天堂大学医学部産婦人科学教室

吾々は Tetracycline (TC) とメタ燐酸ナトリウムとの複塩である Tetracycline phosphate complex (以下 Tetrex) について吸収、排泄を検討すると共に産婦人科領域で臨床的に応用した。

吸収および排泄

1) 血中濃度

3例の健康成人に250mg投与後の血中濃度は2時間後にPeakに達し、平均1.34mcg/ccであり、6時間後も0.81mcg/cc認められている。Tetrexと従来のTC製剤の血中濃度をCross over studyで比較すると、TetrexはTC塩酸塩の2倍に近い血中濃度を有し、Bristreyclyne-P, Achromycin-Vと平行した曲線を示している。

2) Tetrexの蓄積作用

健康成人2例に毎6時間250mgを投与し30時間まで濃度を測定したが、いずれも蓄積作用の著しいことを認めた。

3) 尿中排泄

250mg投与で6時間後には投与量の17.2%が回収されている。Cross overでTC塩酸塩と共に6時間までの排泄量を比較すると、塩酸塩の26.7mgに対してTetrexでは43.0mgも多くなっている。

4) 臍帯血中濃度

正常分娩6例につき観察したが、臍帯血中には1例を除き0.21~0.63mcg/ccが出現し、いずれも母体血の1/2~1/5の濃度であり、時間の経過と共に減少している。羊水を採取測定した例では4時間後に初めて0.15mcg/cc認めているが、一般に羊水への移行は遅れる傾向にある。

5) 乳汁内排泄

正常褥婦6例に500mgを投与したが、時間の経過と共に乳汁内濃度は増加しており、10時間後にも高度に排泄されている。また乳汁内濃度のPeakは母体血中より遅れて現れている。

臨床成績

尿路感染症、その他の感染症等22例に使用し、投与方法は毎6時間250mgで1日1.0gを原則とした。12例の膀胱炎の全例に有効で菌消失までの服用量は1.0~2.0gで、症状の消失も多くは2~3日以内である。その他の感染症では子宮内膜炎、附属器炎、骨盤腹膜炎、乳腺炎、バルトリン氏腺炎、広汎性子宮全剝術後の感染予防等10例に使用し、いずれも効果を認めた。ことにバルトリン氏腺炎、乳腺炎では穿刺、切開に至ることなく治癒した。更にTetrexを手術後1日1.0gづつ投与して膈、直腸等の細菌叢の変動を検索した例において口腔、直腸内にCandidaの出現を認めているが、

この例で Tetrex 投与前後における分離菌の感受性を比較すると *E. coli*, *Staphylococcus albus* 等では Tetrex の投与により 50 mcg/cc 以上にも及ぶ TC 耐性株が出現した。

Tetrex の副作用としては 22 例中 1 例に下痢の発生をみただけである。

追加 青河寛次(京都府立医大産婦人科)

Tetrex を 5 例に分娩時投与して、臍帯血等に対する移行状況を観察した。これは、投与した折の分娩時期、陣痛性状、子宮口開大速度等々に関連するが、臍帯血には、2~5~7 時間後証明でき、母体血中濃度の 1/2~1/3~1/5 であり、一方胎盤には 1/4~1/7 の濃度を示し、水には時間的に遅延傾向を示した。

(81) ブリサイ-TX による尿路感染症の治験

市川 篤二・清島 茂寿・西村 洋司

東京大学医学部泌尿器科教室

ブリサイ-TX は Tetracycline hexametaphosphate complex で、その物理化学的性質は、黄色結晶性粉末、有機溶媒に難溶なるも水には室温で 3~5 mg/cc の溶解性を有する。飽和水溶液の pH は 2.5~2.6。結晶では 56°C 3 日間の保存で活性低下を見ないが、水溶液でも pH を 1.5~2.5 に保てば 3 日間はその生物学的活性を保持する。結晶粉末の生物学的活性は TC-HCl 塩換算で 750~800 mcg/mg であると言われる。

動物に対する毒性は極めて低く、白鼠による経口的 LD₅₀ は 2,500 mg/kg (体重) 以上と言われる。動物体内での吸収性は極めて良好で、TC-HCl 塩に比してより確実であり、これを 250 mg カプセルの 1 回経口投与でその血中移行について見ると、TC-HCl 塩に比して 6 時間までは 50~90% の高値を示し、最高 2 mcg/cc の濃度にまで達する事が見られている。但し血中濃度の持続は 24 時間に亘る観察では TC-HCl 塩に比して大差がなく、又濃度の程度及び持続に関し TC-Base と Metaphosphate の混合物に比して有意の差をみとめないと言う。胆汁、前立腺液中への移行は TC-HCl 塩の場合に比して明らかに高値がえられているが、髄液中への移行は確実なものがない様である。尚細菌に対する生物学的活性は本質的には TC-HCl 塩と全く同一であると言う。

我々は先に TC の尿路感染症に対する効果を観察して良好なる成績を取めたが、ブリサイ-TX の極めて良好な吸収性に鑑みて、その使用量を TC の場合の 1/2 量として臨床的に使用し、所期の成績を取めたので、その結果を報告する。

症例： 東大病院泌尿器科に於いて経験した 15 症例で疾患の種類は尿道炎 2、膀胱炎 5 (原発性 3、続発性 2)、腎盂炎及び創傷感染 1 を含む。薬物は 250 mg 毎 6 時間投与を原則としたが、各 1 例宛に 500 mg 毎 6 時間投与及び 250 mg 毎 12 時間投与を併用した。

結果：

1) 尿道炎： 2 例の定型的な急性淋疾に用いた。何れも始の 24 時間まで尿道分泌物の鏡検ないし培養検査を行つて分泌物の性状を追求したが、淋菌培養は投与開始後 1 時間まで陽性、鏡検では 3 時間までみとめられたが 6 時間目には極めて不明瞭となり、12 時間以後は 1 週間後の治療中止まで両検査ともに陰性を保つた。尿道分泌物中の膿球は 7 日目までに消失し、自覚症状も 48~72 時間で消失して再発を見ない。尚投与総量は 2 例とも 1 日 1 g 3 日間で合計 3 g である。

2) 膀胱炎： 原発性のも 3 例、続発性のも 2 例に用いた。原発性の 3 例は何れも急性症で治療前には 3 例とも尿中に桿菌をみとめたが、培養検査では 1 例が陰性結果を示した。薬物投与によつて 4 日目にはすべて尿培養は陰性となつたが、尿中膿球の消失には 10~13 日間を要し、他方自覚症状の消失には 2~11 日間を要した。投与量は 3 例とも 1 日 1 g 9 日間の計 9 g である。続発性の 2 例は上部尿路の結石症及び留置カテーテル法に起因するもので自覚症状を殆ど欠いたが尿検査で膀胱の感染を確めたもので、術前処置ないし上行性感染防止の意味で用いたものである。尿中細菌の種類は前者に *Krebsiella*, 後者に *Pseudomonas* がみとめられ、定量的検査による菌数は何れも 1 cc 中 10⁴ 個の程度であつた。投与量は 1 日 1 g 2 日及び 3 日間で所期の目的を達する事が出来た。

3) 腎盂炎 すべて泌尿器科的処置に伴つて発生した上行性感染によると思われるもので、夫々の原疾患は水腎症、尿路結石症、尿管瘤、膀胱癌、結核性萎縮膀胱、前立腺肥大症及び尿道直腸瘻で、留置カテーテル法や術後の尿通過障碍などに起因するものである。投与法は 250 mg 毎 6 時間投与で期間は 3~9 日間、下熱までに 2~4 日を要した。異つた投与 Schedule を併用したのは尿管切石術後の症例が投与中腎盂炎の再発を見たものと、尿道直腸瘻に起因するものが症状寛解後に再発防止のため少量を長期間投与したものとである。尿の培養検査でえられた細菌の種類は *Paracolonbacter* 4, *Pseudomonas* 3, *Krebsiella*, *Escherichia* 各 1 で治療による臨床症状の寛解後に尿の陰性培養をえたのは *Paracolonbacter* を見出した 2 症例にすぎなかつた。但し 4 例に尿の定量的培養検査を行つたが、何れも菌数は当初尿 1 cc につき 10⁵ 個以上であつたものが、症状寛解後にはみ

自 験 症 例 一 束 (15 例)

年齢	性	診 断	合併症	原 因	発病時尿分泌所見	発 熱
39	♂	急性淋疾	ナ シ	—	白血球(卅) 淋菌(卅); 培(+)	—
26	♂	急性淋疾	ナ シ	—	白血球(卅) 淋菌(卅); 培(+)	—
27	♂	急性膀胱炎	ナ シ	—	赤(卅) 白(卅) 球(卅) 桿(卅)	—
33	♂	膀胱炎	ナ シ	—	白(卅) 上皮(+)	—
50	♀	急性膀胱炎	ナ シ	—	赤(卅) 白(卅) 桿(+); 培(-)	ナシ
23	♂	腎結石・尿管結石	膀胱炎	—	定培: <i>Krebsiella</i> , $\geq 10^4$	38.2°
57	♂	膀胱癌	膀胱炎	留置カテーテル	定培: <i>Pseudomonas</i> , 6.2×10^4	38.8°
57	♂	膀胱癌	腎盂炎	留置カテーテル抜去	定培: <i>Pseudomonas</i> , 5.4×10^5	40.5°
9	♂	尿管瘤・水腎症	腎盂炎	手術後抗生物質投与中止	培: <i>Paracolonbacter</i>	39.8°
66	♂	前立腺肥大症	腎盂炎	器械挿入他	定培: <i>Krebsiella</i> , $\geq 10^7$	39.5°
56	♂	尿道直腸瘻	腎盂炎	排尿障碍	培: <i>Paracolonbacter</i>	39.5°
42	♂	尿管結石	腎盂炎	手術後尿管狭窄より水腎症	培: <i>E. coli</i> , <i>Paracolonbacter</i>	40.0°
20	♀	結核性萎縮膀胱	腎盂炎	Scheele 氏手術後排尿障碍	定培: <i>Pseudom. Paracolon.</i> 7.4×10^5	39.8°
10	♂	両側水腎症	腎盂炎	術後留置カテーテル抜去	定培: <i>Pseudomonas</i> , 1.4×10^6	39.0°
20	♂	尿道上裂	創傷感染	縫合不全	培: <i>Krebsiella</i> (純)	—

年齢	性	治療	治癒経過	下熱日数	治癒寛解後尿分泌所見	備 考	効果判定
39	♂	1.0×3	自覚症状消失3日 他覚症状消失7日	—	白血球(-) 淋菌(-); 培(-)	培養3時間以後 (-)	+
26	♂	1.0×3	自覚症状消失2日 他覚症状消失7日	—	白血球(-) 淋菌(-); 培(-)	鏡検6時間以後 (-)	+
27	♂	1.0×9	自覚症状消失2日 他覚症状消失10日	—	4日目以後培養 (-)	併用療法 (-)	+
33	♂	1.0×9	自覚症状消失4日 他覚症状消失13日	—	4日目以後培養 (-)	併用療法 (-)	+
50	♂	1.0×9	自覚症状消失11日	—	4日目以後培養 (-)	併用療法 (-)	+
23	♂	1.0×2	—	—	培 (-), 3日目	術前処置	+
57	♂	1.0×3	—	3日	—	術前処置, KM 無効	+
57	♂	1.0×4	—	4日	定培: <i>Pseudomonas</i> , 6×10^2	前例に同じ時期早期KM投与中発症	+
9	♂	1.0×9	定培; 1.6×10^4 , 5日目	4日	鏡 (-), 10日目	KM 予防効果あり	+
66	♂	1.0×4	—	4日	定培: <i>Krebsiella</i> , 2×10^4	膀胱洗滌併用	+
56	♂	1.0×7	定培; 10^3 , 3日目	3日	培 (-), 6日目	寛解後1日0.5g 長期間投与有効	+
42	♂	1.0×4 2.0×3	3日目下熱4日目 再発増量	—	鏡, 桿菌, 6日目	CM 併用無効, TX 中止後 SM 単独で有効	—
20	♀	1.0×3	—	3日	定培: <i>Pseudom.</i> , 3.6×10^3	KM, SM 無効	+
10	♂	1.0×3	—	2日	培; <i>Pseudomonas</i>	—	+
20	♂	1.0×3	—	—	培 (-), 3日目	SM 投与中発生	+

(註) 治療の項は1日投与量(g単位)と日数を示す。定培は定量的培養検査の意、数字は尿1cc中の細菌数。効果判定の項は(+): 有効, (-): 無効を示す。

な 10^4 個以下に減少しているのが観察されている。

4) 創傷感染の1例は尿道上裂で尿の形成術施行後に一部縫合不全を来し尿瘻をつくって治癒の遷延を見たものであるが、局所の材料から *Krebsiella* の純培養がえられた。1日1g 3日間の投与後感染細菌の消失を見た。

以上自験15症例に於ける治療成績は一束表示する如

くであるが、無効例は腎盂炎再発の1例のみで、このものは尿道切石術後、該尿管部位に狭窄を遺し、後に水腎症を惹起した当該側腎の剔除術を施行するまでしばしば腎盂炎の再発を見、各種の抗生物質が一応有効であったと共に亦無効と化した症例であった。

考按: 我々はプリサイ-TX を臨床的に使用するに当り、常の如く先づ2~3の健康成人を藉りてその血中

移行の程度を検討したが、250 mg 1 回の経口投与では常用する定量法（重層法：川上氏法）で正確な数値を示すに足りぬ程のものであつた。僅かに 250 mg 毎 6 時間投与の後 18 時間を経て 1.2~1.5 mcg/cc の血中濃度をみとめたにすぎない。文献から窺うと TC-Metaphosphate complex が TC-Metaphosphate 混合物にはほぼ等しい血中濃度を与える由であるが、我々の 500 mg 投与の経験では混合物で 6 時間までの血中濃度が 0.1~1.4 mcg/cc で同量の TC を用いた場合に比して特に濃度が高いとは言ひ難く、吸収が良好と言うよりはむしろ均等であるという差以外に出なかつた事から推して、TC-Metaphosphate complex の投与と雖もその 1/2 量では測定可能の程度に血中移行が起らなかつたものと考えている。我々が然もなお敢て 250 mg 毎 6 時間投与の形式をとつたのは CRONK, PUTNUM 等が比較的粗雑とも思われる方法によつても、なお且つ良好な治療成績を収めている事に支えられているからである。

我々の症例一般について看取される事は、排尿又は排泄にさして異常のない尿道炎や原発性の膀胱炎に対しては細菌学的も治癒が見られたが、泌尿器科的な各種の要因によつて起つた腎盂炎や膀胱炎の多くの症例が、殆ど臨床症状の寛解にも拘らず、感染菌の消失がみられなかつたと言う事であろう。然し後の場合にも尿の定量的細菌検査で著明な数的減少が臨床症状の改善と伴つて起つているのでその有効性が推測しえた。この定量的な尿中細菌の培養検査は GUZE 等、KASS 等が夫々の上行性尿路感染の実験に用いてその実験の臨床的意味付けを行っているが、もと SANFORD 等が定量培養とその他の尿検査事項諸元との関連に於いて尿 1 cc 中 10^3 個以上の細菌数を以て意味あるものと示唆した事に拠つていゝ。我々は SANFORD 等が意味づけをした 10^3 個/cc という数字を抽出した方法論に全幅の賛意を示すものではないが、その定量的な方法に関しては、やはり効果判定の基準となすに足るものと考えたい。

次に抗生物質による尿路感染症の治療上、その尿路殺菌剤としての意味を殆ど重視しない意見があるが、我々の経験する上部尿路の感染症が殆どすべて上行性であると考えられ、泌尿器科的検査ないしは手術的操作に基づく尿路異常が起因している点、尿感染が直に尿路感染につながる訳ではないが、そこに数的因子が付加された場合には尿感染菌が単に Saprophyte である以上に意味をもつであろうとも考えられ、且つ多くの症例で 2 度目の上行感染を抗生物質の使用で未然に防ぎえている場合の多い事は、抗生物質の尿路の表面的な殺菌剤としての意味も重視しなくてはならぬものがある。尠くとも我々の経験では投与量に関し、みとむべき血中濃度がえられぬ

程度のものであつたにも不拘、好結果のえられた事はこの事を支持するものと考ええる。

結 語

1. ブリサイ-TX を用いて原発性及び続発性の尿路感染症の治療を行つた。

2. 文献的に見て我々の TC 500 mg 毎 6 時間投与に匹敵する血中濃度がブリサイ-TX 250 mg 毎 6 時間投与でえられている事から前者に於けるとほぼ同様の適応に対してその 1/2 量の薬物投与を試みた。

3. 原発性の尿路感染症には殺菌的な効果とみると共にすぐれた臨床効果がみられたが、続発性の尿路感染症に於いては臨床的寛解にも不拘、殆どの場合細菌学的治癒はえられなかつた。但し感染菌については定量的培養検査で著明な数的減少がみとめられた。

4. ブリサイ-TX 250 mg の経口投与によつて我々の常用する定量法では明確な濃度をうるに足りぬ程その血中移行は少いものであつたが臨床効果には満足すべきものがあつた。この事は吸収された抗生物質の主排泄路が尿である事から、抗生物質が尿路感染症に於ては表面的殺菌剤としても軽からざる効果を及ぼすものであると考えた。

文 献

- 1) CRONK, G. A., *et al.*: Antibiotic Med. & Clin. Therapy, 4, (3), 1957.
- 2) GUZE, L. B., *et al.*: New Engl. J. Med., 255, 474, 1956.
- 3) KAPLAN, M. A., *et al.*: Antibiotic Med. & Clin. Therapy, 4, (2), 1957.
- 4) KASS, E. H., *et al.*: New Engl. J. Med., 256, 556, 1957.
- 5) PULASKI, E. J., *et al.*: Antibiotic Med. & Clin. Therapy, 4, (7), 1957.
- 6) PUTNUM, L. E.: *Ibid.*, 4, (8), 1957.
- 7) SANFORD, J. P., *et al.*: Amer. J. Med., 20, 88, 1956.
- 8) 土屋・Achromycin 療法, 昭 33.
- 9) WELCH, H., *et al.*: Antibiotic Med. & Clin. Therapy, 4, (3), 1957.

追 加 占部治邦・矢野 豊(九大皮膚科)

テトレックスの軟下疳、淋疾に対する治療効果

軟下疳 10 例、淋疾 15 例に Tetrex を総量 1~5g 投与し、臨床的治癒量を求めた。軟下疳では 1g ではやや不足であり、とくに横痃を併発したものでは 3g を要するが、その場合 3 日以内に横痃の圧痛は消失する。淋疾に対しては 1g 投与で淋菌は消失し、膿球も認め難くなるが、全治には 2g を 2 日間にわたり投与する必要がある。

(82) テトレックスの軟下疳、淋疾に 対する治療効果

占部 治邦・矢野 豊

九大医学部皮膚科

従来のテトラサイクリン系薬物に比して腸管よりの吸収が確実で、かつ血中濃度も高く、組織内への移行が良好といわれるテトレックス・カプセル（テトラサイクリンメタ燐酸塩）を性病に使用した。

軟下疳 10 例、淋疾 15 例に本剤を 1 日 4 回に分割、総量を段階的に投与し、臨床的治癒量を求めた。軟下疳では 1g ではやや不足であり、とくに横痃を合併したものでは 3g を要するが、その場合 3 日で横痃の圧痛は消失する。急性淋疾に対しては 1g 投与で淋菌は消失し、膿球も認め難くなるが、全治には 2g を 2 日間にわたり投与する必要がある。

(83) 尿路感染症に於ける Tetrex の治 験

稲田 務・日野 豪

京都大学医学部泌尿器科教室

急性腎盂炎 6 例、急性膀胱炎 6 例、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 例にテトレックス（テトラサイクリン・メタ燐酸塩）を使用した。急性腎盂炎 6 例中 4 例に著効、2 例に有効、急性膀胱炎 6 例中 5 例に著効、急性尿道淋 9 例中全例に著効、非淋菌性尿道炎 5 例中 2 例に著効、1 例に有効な成績を得た。

併せて健康人 4 例につき本剤内服時の血清中濃度の推移を観察し、又 2, 3 細菌に対する最低発育阻止濃度を測定した結果を報告する。

(84) Tetrex の泌尿器科的応用

大越 正秋・斎藤 豊一・生亀 芳雄

岩村 貢・徐 慶一郎

関東通信病院泌尿器科

ヘキサメタ燐酸ソーダとテトラサイクリンの分子化合物であるブリサイ TX（万有）を泌尿器科疾患に応用して、些かの治験を得たので、ここに報告する。

血中濃度について

1) ブリサイ TX 250 mg を健康人に内服させて、1, 4, 7 時間に採血して血中濃度を測定した。使用菌は枯草菌で、方法は重層法である。対照としてブリサイ、及びブリサイ P を内服させた例と比較して見た。最高濃

度は 4 時間に見られ、P も TX もブリサイに比較して濃度が高く、2.4 mcg~3.2 mcg/cc で P と TX との間には著しい差は見られない。濃度の上昇のしかたが TX の方が早いようで、1 時間値は P より TX の方が著しく高い。

2) TX 500 mg の場合もほぼ同じような傾向が見られる。250 mg と 500 mg の間には著明な差はなく、250 mg で十分な血中濃度を得られることから見て、臨床には 1 回の内服量は 250mg でよいものと思われる。

3) TX 250 mg を筋注して、30 分、1, 2, 4, 8, 24 時間の血中濃度を測定した。最高濃度は 30 分~1 時間に見られ、3.5 mcg/cc から 5.5 mcg/cc で持続も比較的長く、8 時間でも 1 mcg/cc から 2.5 mcg/cc 証明される。

臨床例 (1)ブリサイ TX 内服による治験

当科の外来及び入院患者 16 例について TX を投与した。投与方法は 1 日 1g の場合は毎食前 1 時間位の空腹時と就床前の 4 回に分けて 1 カプセル (250 mg) づつあたえ、1 日 1.5g の場合は第 1 回と第 4 回を 2 カプセル (500 mg) とした。

尿は投与前に顕微鏡検査及び出来るかぎり培養をおこない、概略の菌型を決定し、投与中及び投与終了後も随時両方の検査をおこなつて、効果判定の基準とした。

なるべく TX 単独の効果を見たいために併用療法はさけるのを原則としたが、患者の希望、其他の理由により強力ネオミノフアージン C の静注、3,000 倍硝酸銀液の尿道及び膀胱内注入をおこなつたものもある。ただし、他の化学療法剤を併用したものは全部除外してある。

効果判定の基準は 1 週間以上投与してもなお症状の改善が見られず、菌も証明されるものを無効とした。

症例は全部で 16 例あり、有効例は 11 例で 69% の治癒率である。急性膀胱炎の無効 2 例はそれぞれ 11 日、9 日の連続投与により、ようやくに症状の好転を見たが旬日ならずして再発したもので、起炎菌はそれぞれ連鎖球菌と小球菌との混合感染と、大腸菌属によるものであつた。淋疾を含めて、尿道炎には有効に作用したようである。症状の好転の方が菌の消失より早く表われるようである。有効例については勿論、無効例のうちでも、比較的早く症状は寛解してくる。

有効例 11 例について、症状の好転と菌の消失に対する TX の投与総量を見ると大部分が 3g 以下で、5g 以上を要したものは 1 例のみであつた。従つて 3g 位まで (3 日間) で効果の表われぬものには速やかに他の治療法にうつるべきであろう。

菌別に分類してみると単独の感染には 10 例中 8 例有効で効果が大きであるが、混合感染には 5 例中 2 例で効果

が劣るようである。

(2) Tetrex (筋注用) による治験

症例は全部で 10 例で、1 日 1 回 250 mg を筋注し、連日投与した。1 例にのみ 200 mg, 300 mg を 2 日にわたって連用した。有効例 8 例、無効例 2 例で特に注意されるものは手術創の感染膿瘍に対して 3 例とも著しく効果のあつたことで、高熱と多量の血性排膿を見たものが、2~4 日で下熱と水様性少量の排膿となり、培養により菌を証明しなくなつた。膀胱炎の無効 1 例は緑膿菌と葡萄球菌の混合感染で、250 mg 2 日投与後も菌が証明されたもので、単純性尿道炎の無効 1 例は 250 mg 4 日で疼痛の軽快を見たが、排膿のつづいていたものである。

欠点として注射局所の疼痛の著しい点であつて、注射を拒否する患者もある位であつて、無効例も含めて投与量を見ると 1 g 以下、即ち 4 回以下のものが 8 例であつて、これは治癒により中止したものもあるが、疼痛のために中止したものも含まれている。菌別に見ると TX の場合と同じく単独のものには効果が大きいであるが、混合感染の場合には効果があがりにくいということが出来そうである。

以上の 10 例の使用経験によつて、この疼痛ということが問題であることが判つたので、その後の 9 例については疼痛について調査し、投与法を工夫した。9 例のうち疼痛をそれほど感ぜず、30 以内に消失したものは 2 例で、その他の 7 例に激痛をうつたえ、そのうちの 2 例は今後の注射は耐えられぬとのべた。Tetrex を 1% プロカイン液に溶解して用いた 1 例においても同じように激痛をうつたえしたが、これはプロカインの作用の表われる前に Tetrex の痛みが先に表われるものであろう。そこで 1% プロカイン液 1 cc を臀筋内に注射し、針をそのままにしておいて 1 分後に Tetrex を注射した 2 例では、1 例は殆んど疼痛を感ぜず、1 例は直後には感じなかつたものが、40 分後には少々増強した。この方法によると比較的楽に注射し得ると思われる。

む す び

1) TX はグリサイ P と同様にテトラサイクリン (グリサイ) に比較して高い血中濃度を得ることが出来、グリサイ P よりもその上昇のしかたが速やかである。

2) Tetrex 250 mg も 1 回の筋注により 8 時間有効濃度を保持し得るが、局所の疼痛が大である。

3) 臨床上に用いて、両者ともテトラサイクリンと匹敵する効果がある。

4) Tetrex 注射のさいの疼痛とそれに対する対策としてプロカイン液の併用法についてのべた。

追 加 三浦祐晶 (北大皮膚科)

500 mg 1 回投与で最高血中濃度は 5.1 mcg/cc、この

時の正常皮膚濃度は 4.5 mcg/cc で、約 88.2% であつた。瘢痕部皮膚では濃度が低く、血中濃度の約 19% を示すに過ぎなかつた。臨床的に各種膿皮症 16 例に使用し全例に有効であつたが、中に使用中止後、再発を見た例もあつた。副作用は全例に認められなかつた。

追 加 徳田安章 (信州大皮泌尿科)

我々も急性淋疾 6 例にテトレツクスを使用し、平均 1,333 mg で菌は消失した。アクロマイシン V も同様平均 1,333 mg の投与で菌は消失している。

次に深在性膿皮症 8 例にテトレツクス、15 例にアクロマイシン V を使用し全例が有効であつた。臨床効果では差がないようである。副作用は皆無であつた。

追 加 佐藤二郎 (慈恵医大整形外科)

整形外科領域に於ける Tetrex の使用経験について：骨関節結核の混合感染 7 例と骨膜骨髓炎の瘻孔 8 例計 15 例に対して Tetrex 1 日 1,000 mg を経口投与し、2 週間に亘り詳細に検索し、2, 3 の知見を得た。骨関節結核の混合感染例では Tetrex 投与により臨床所見の好転したものは 7 例中 5 例あつた。また、混合感染菌の陰性化したものは 7 例中 2 例であつた。次いで、骨膜骨髓炎に対する Tetrex の効果は、臨床所見の好転したものは 8 例中 4 例である。また菌の陰性化したものは 8 例中 1 例であつた。このうち、瘻孔の閉鎖を見たものは 3 個ある。以上の如く殆んど全例が長期の化学療法を受けているにも拘らず改善を認めなかつたものであるが、Tetrex の 2 週間投与で起炎菌の陰性になつたものは 15 例中 3 例、臨床所見の好転したものは 9 例、特別に改善をみながつたものは 6 例である。可成りの効果を収めたと思う。

血中及び膿内濃度について：

骨関節結核の冷膿瘍を有する患者に Tetrex 250 mg を経口的に投与し、重層法により測定した。血中濃度で投与後 3 時間で 1~3.2 mcg の Peak を示した。次で膿内濃度では投与後 6 時間で 0.17~1.65 mcg の Peak を示している。以上の成績を AcM 及び AcM-V と比較してみると、血中濃度に於いては Tetrex とは大差を認めないが、膿内濃度では Tetrex の方が遙かに高い成績であつた。これは Tetrex の優秀性を物語るものである。

(85) 尿路感染症に対する Bristacyclin TX の治療

田村 一・荒井 秀雄・池田 直昭
慶大泌尿科

従来テトラサイクリン系薬剤は、消化管内で生ずる

不溶性アルカリ金属塩のため、吸収され難いことが認められている。之に対して新しく登場したテトラサイクリンメタリン酸塩は従来のものに比較して、血中濃度が高いことが示されている。我々は此のテトラサイクリンメタリン酸塩を用いて尿路感染症に対して治療を行ったので報告する。

治療効果

我々の治療を行った症例は急性膀胱炎 25 例、慢性膀胱炎 1 例、非淋菌性尿道炎 8 例、急性辜上体炎 1 例、結石性膿腫腎 1 例、神経性膀胱 1 例、の計 40 例である。使用法は 1 回 250 mg を 6 時間毎投与し 1 日 1 g で使用総量最低 1 g より、最高 10 g 迄である。治療効果は、急性膀胱炎は著効 17 例、有効 3 例、軽快 4 例、不明 1 例であり、非淋菌性尿道炎では著効 6 例、軽快 1 例、又淋菌性尿道炎では 3 例共に有効であった。急性辜上体炎の 1 例は急速に炎症症状の軽快及び腫脹の軽快をみとめ著効を来した。結石性膿腫腎の 1 例では治療により下熱及び一時的菌消退をみとめ有効であった。慢性膀胱炎の 1 例は全治しえないが自覚症の軽減をみている。以上総括するに有効例は 92.5% で非常に良好である。

血中濃度

250 mg 1 回投与方法にて、鳥居・川上重層法にて血中濃度を 2 例について測定した。血中濃度の平均は 1 時間値 4.77 mcg, 2 時間 5.0 mcg, 3 時間 6.7 mcg, 4 時間 4.0 mcg, 6 時間 2.77 mcg, 8 時間 0.9 mcg の値を示し、内服後 3 時間に、最高血中濃度が得られている。

尿中排泄量

250 mg 1 回投与方法にて尿中排泄量を 10 例について測定した。測定時間は投与後 2 時間、4 時間、6 時間、8 時間に採尿し測定した。10 例の平均値をみるに、2 時間値 46.3 mcg, 4 時間 56.925 mcg, 8 時間 38.45 mcg であった。

起原因の種類

テトラサイクリンメタリン酸塩を使用した患者について B. T. B. 培地 AM 血液平板を用いて分離培養を行った結果得られた主な菌の種類は大腸菌、白色葡萄球菌、黄色葡萄球菌、変形菌、肺炎桿菌及び *Krebsiella* 等が主なものである。

抗菌作用

患者より分離した 11 株の菌についてテトラサイクリンメタリン酸塩の抗菌作用を 1 試験管内にて検討した結果 AM, TM 等の薬剤と同程度の抗菌力のあることが示された。

副作用

治療を行った患者の中、頭痛 1 例、頭痛及び下痢 1 名の計 2 名に副作用をみとめた他は、すべて特別な副作用

をみしていない。これら患者は症状は 3 日後に現われ軽度であり投与中止によりすみやかに症状が軽快した。

以上総括するに、テトラサイクリンメタリン酸塩は、尿路感染症に対して、非常に有効であり、特別懸念すべき副作用もなく、有用な薬剤であると考えられる。

(86) テトラサイクリンメタリン酸塩の耳鼻科的応用

三辺武右衛門・奥田儀一郎・古屋 慶隆
松浦 禎

関東通信病院耳鼻咽喉科

徐慶一郎

臨床検査科

我々は今回耳鼻科疾患についてテトラサイクリンメタリン酸塩を試用し、経口投与後の血中濃度、感受性と臨床成績について検討する機会を得たので、その大要について述べる。

1) 血中濃度についての実験成績

本錠剤を成年男女について食後 1 時間後に内服させ、内服後 30 分、1, 2, 3, 4, 6, 8 時間後に正中静脈より採血し、その血清について血中濃度を測定した。測定方法は枯草菌を用いる重層法により、標準にはテトラサイクリン塩酸塩純末 (1 mg 中 958 mcg 力価) を使用した。

i) 250 mg (1 錠) 投与後の血中濃度

5 症例に朝食後 1 時間後に 250 mg を内服させ血中濃度を測定するにその血中濃度は、投与後 2 時間値が最高を示し、この 5 症例の平均血中濃度は 1 時間値 0.88 mcg/cc, 2 時間値 2.9 mcg/cc, 3 時間値 2.0 mcg/cc, 4 時間値 1.6 mcg/cc, 6 時間値 0.8 mcg/cc, 8 時間値 0.56 mcg/cc を示した。

ii) 500 mg (2 錠) 投与後の血中濃度

1 錠投与と同様な条件のもとに 2 症例に 500 mg を内服させて血中濃度を測定する場合にも、2 時間値が最高でその peak は 250 mg 投与後のものに比してやや高いが、其の他の血中濃度、持続時間には著変は認められなかった。各種抗生物質と同様にテトラサイクリンメタリン酸塩内服後の血中濃度はさうとう個人差が認められ、胃腸管系の酸度等により吸収機転に影響を受ける事が考えられる。

以上より、テトラサイクリンメタリン酸塩投与と血中濃度との関係を検討するに、本剤の内服による消化管からの吸収は速かで、投与後 2~4 時間で最大血中濃度を示し、且つ又持続時間も 6~8 時間の長時間に亘り有効血中濃度を維持することが判つた。