

黄疸出血性レプトスピラ病のグルコサミン加塩酸テトラサイクリン療法の1治験例

榎本新市・野村清通

慶応義塾大学医学部内科学教室

(指導 三方一沢教授)

(昭和 34 年 5 月 15 日受付)

I 緒 言

テトラサイクリン (TC) 系薬剤が広域抗生剤として甚だ秀れたものであり、臨床医家の間で好んで使用されていることに関しては今更喋々する迄もないが、最近では治療学上の進歩と実地に際しての要求から TC 系薬剤の改良型が続々と出現した。これらは何れも抗菌性に関して従来の TC 塩酸塩と同じであるが、何れも高血中濃度を持続することと副作用を軽減せしめることを目指して作られたものである。この改良型は大体 3 種類あり、現今我が国で最も普及しているのは TC のメタ燐酸塩若しくはヘキサメタ燐酸ソーダとの混合物であるが、クエン酸との混合物もこれと同じカテゴリーに属するものである。これらは腸管からの吸収に際し Mg, Al, Ca, Fe 等の金属イオンによる TC の吸収の障害を受けないので高い血中濃度が得られると云われている。

次にピロリヂノメチル TC は 1 日 1 回の静注で、経口投与の際の 10 倍にも及ぶ高い血中濃度を得、8 時間後も尚経口投与より高い値を示すと云う。

これらに対し、グルコサミン加塩酸テトラサイクリン^{1,2)}は経口剤であり、グルコサミンの作用機序は未だ明瞭ではないが、従来の TC 剤の約 2 倍の血中濃度を示し、メタ燐酸化合物やクエン酸との混合物に比較して勝つてゐることが知られている。又グルコサミンは毒性が少く胃に対する刺激作用もないと云われ、更にメタ燐酸ソーダと異り生体の電解質平衡を乱さないことも利点と云えよう。

我々は今回台糖ファイザーより供与を受けたグルコサミン加塩酸テトラサイクリンをワイル氏病に用いて効果を認めた興味ある 1 例を得たのでここに報告する。但し本例では本剤型の特徴である血中濃度に関しては測定を行わなかつた。

II 症 例

21 才, 男, 料理人

現住所:

本籍地:

主 訴 黄疸及び発熱

現病歴: 昭和 33 年 5 月 15 日悪寒を伴い発熱が認められ同時に烈しい頭痛及び悪心を訴えた。その後発熱は

38°C~38.5°C が持続し、又頭痛の他に血痰、鼻出血を訴えるに至つた。5 月 18 日には更に 39.0°C と熱は上昇し頭痛、悪心、嘔吐、血痰、鼻出血が引続いて認められ又全身の筋肉痛、関節痛を訴え、殊に腰痛、腓腸筋痛が強く次第に痛みは下肢全体にわたり、そのため殆んど歩行困難となり、同時に黄疸がみられる様になり 5 月 19 日に入院した。

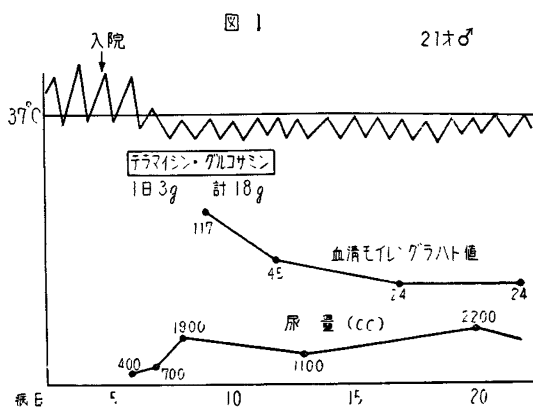
既往歴及家族歴: 特記すべきものはない。

入院時所見(第 5 病日): 体格栄養共に中等度、顔貌は苦悶状、呼吸困難軽度、意識は比較的明瞭、脈膊数 115 整、皮膚には全身に黄疸を認めるが皮下出血は認めない。眼球結膜は充血著明で黄疸を認める。頸部にはリンパ腺腫脹なく、胸部は肝濁音界の上昇が認められる外は著変を認めない。腹部は軽度に膨満し右季肋部に圧痛を認めるも肝脾は触知されず、腓腸筋は強度に握痛があるも浮腫も認めない。膝蓋腱反射は欠除している。

検査成績: 血液像は赤血球数 390 万、色素量 81%, 色素指数 1.0, 白血球数 16,000 (桿状核 3.0, 2 核球 67.0, 3 核球 19.0, 4 核球 1.0, リンパ球 8.0, 単核球 2.0, 好酸球 0%) である。血沈 1 時間値 50, 2 時間値 76, 血液ワ氏反応陰性、血液塗抹標本よりスピロヘータを認める。尿所見は比重 1016, 酸性、蛋白(卅)、糖(-)、ウロビリノーゲン(±)、ウロビリ(一)、ビリルビン(+)で沈査に赤血球を認める。肝機能は血清ビリルビン値 117, B.S.P. 45 分 45%, コバルト反応 R₄, グロス反応(卅)、高田反応陰性。尿所見では潜血反応グアヤツク(卅)、虫卵は認められない。

入院後経過: 入院翌日に至り肝を約 2 横指触知し黄疸は増強して来た。5% ブドウ糖 500 cc の点滴静注を開始し同時にグルコサミン加塩酸テトラサイクリン 500 mg (TC 力価 250 mg) を 4 時間間隔で 1 日 3.0 g の投与を始め第 12 病日まで連続投与し総計 19.0 g を使用した。

第 7 病日には 4 g 投与で次第に下熱し第 8 病日には殆んど平熱となり、その後 37.0°C 以上の発熱は認められない。尚 7 g を使用した第 9 病日には尚血中にスピロヘータを塗抹標本で認めているが、最も尿中にスピロヘータが多いといわれる第 2 週病日以後は屢々の鏡檢にても 1 度もスピロヘータは認められなかつた。血液所見



は第 14 病日には白血球増多もなくなりその他のものも正常値となつた。尿は発病第 6 病日には 400 cc の尿量で少く翌日も 700 cc と極めて少量であつたが次第に増加し、ことに第 8 病日より急速に 1,900 cc~2,000 cc と増加し 1,000 cc 以下は一度も認められず、理学的所見も好転した。更に肝機能も第 21 病日には血清ビリルビン値 24, B. S. P. 45 分 10.5% と極めて良好の経過をたどり、その後悪化の傾向は全く見られなかつた。又一般症状も経過順調で第 9 病日には腰痛及び下半身痛は次第に減じ歩行に困難を感じない様になり、第 13 病日でグルコサミン加塩酸テトラサイクリンの投与を中止したが第 18 病日頃より肝も触知出来なくなり、黄疸も殆んど認められなくなり、その後自覚症状は殆んど消失し、第 44 病日に全治退院した。尙本薬剤による副作用は全く認められなかつた。

III 考按及び総括

黄疸出血性レプトスピラ病は 1914 年稲田教授によりその病原体 (*Spirochaeta ictero-haemorrhagiae*) が発見され、以来多くの研究がなされているが本症の予後は比較的悪く BERTUCCI⁹⁾ によれば死亡率 4~60%、稲田¹⁰⁾によれば平均 30% と相当高率である。その治療に関しては他の急性伝染病と同様に一般療法が必要であり、初期には特殊療法として患者恢復期血清或は免疫血清のみが効果ありとされていたが、諸種の抗生剤が発見された今日ではその治療法も次第に変化しつつあり、現在までに各種の抗生剤治療について検討されている。

即ちペニシリン (PC), ストレプトマイシン (SM), クロランフェニコル (CM), エリスロマイシン (EM), クロルテトラサイクリン (CTC), テトラサイクリン (TC) 等各抗生剤に対する効果が報告されている。

先づ Pc について述べると、操等⁵⁾、一見等¹²⁾は著効を得た症例を報告しており、又操等⁵⁾、KISER 等¹⁴⁾により実験的に有効なる事も確認されている。然しながら BATCHELER 等⁷⁾、LIEBOWITZ 等の報告の如く Pc に

より効果なく他の抗生剤の使用により始めて効果を得た症例もみられる。

次に SM に関しては、操等^{5,6,13)}、一見等¹²⁾は実験的にも又臨床例に於てもその効果を認めており、特に操等は SM 1 日 2g 5 日間の投与で尿中の菌は消失し、血清療法の必要なしと云い、SM が先づ第 1 に本症に対して選択されるべきであると強調している。

CTC については、前述の如く BATCHELER 等⁷⁾は Pc の無効の症例に之を投与して治癒せしめ得た事を報告し、実験的にも操等⁵⁾、KISER 等¹⁴⁾は本剤の有効性を述べている。

更に EM, CM についても、他抗生剤と同様に実験的並びに症例についてその有効性が論じられている。

TC 系薬剤については LIEBOWITZ 等⁹⁾は意識障害を伴う症例に最初の 5 日間 Pc 1 日 60 万単位を筋注したが効無く、次にオキシテトラサイクリン (OTC) 0.5g 4 時間間隔 1 日 2g を投与し 3 日目には意識は明瞭となり 5 日目には肝機能も正常に近ずき、25 日目には全く良好となつたと報告しており、更に RICCI 等¹¹⁾は重篤なる 2 症例に対して第 6 病日より TC を使用している。1 例では 1 日 1g 服用で体温は投与後 3 日目に平常となり同時に黄疸は減退し又出血症状も消失、TC は 15 日間連続投与され治療後 20 日で患者の一般状態は良好となつた。

第 2 例では無尿を伴う重症のもので最初の 5 日間は TC を筋注 (1 日 400 mg) し、それ以後 1 日 1g を経口的に投与した。熱は治療後第 4 日目に正常となり、又尿量も数日にして 3,000~4,000 cc と見られる様になつた。黄疸、出血症状は数日は増加し漸次消失し、2 カ月後に良好なる状態で退院した。之等 2 例に於ては全く副作用がみられなかつたとの報告がみられる。本邦にても操等¹⁰⁾は本症 5 例に OTC を 1 日 2g 2~3 日間連続投与し、血液像の急速な改善、血清ビリルビン、尿所見、並に一般臨床症状の経過状況から奏効したと判断されると述べている。

以上の報告をみると、概して各種の抗生剤は有効であり、操等¹³⁾は抗生剤を使用した場合の死亡率は 12.5% で、血清療法の 17.6% に比し低い値を示していると述べている。

然しながら HALL 等⁸⁾の如き CM, CTC, PC, SM, OTC 等の抗生剤を使用した 67 例について検討し、尿中の菌の消失は認められるが効果は差程望めるものでないと述べる報告も少数みられる。

次にグルコサミン加塩酸テトラサイクリンに関しては諸種感染症に対して有効であると云われているが、本症に対しては現在までに殆んど論議されていない。

我々は今回黄疸出血性レプトスピラ病1例に対してグルコサミン加塩酸テトラサイクリンを使用してその効果の有無を観察した。即ち、1日3g(TC力価1.5g)を投与して第7病日には4gの投与で下熱し尿量も第8病日より急速に増加し且肝機能も第21病日には血清ビリルビン値と軽快し、尿中の菌は第2週病日以後は発見されず本薬剤を合計18gの投与により治癒せしめ得た。かくの如く本剤の効果は他種抗生剤に優るとも劣らないものと考えられるが、僅か1例であるので今後は更に症例を加え投与期間、投与量についても検討したいと考えている。

(三方教授、勝講師の御指導御校閲を深謝する。又、要町病院 樋渡正七博士、海渡裕博士の御援助を感謝する。尙、薬剤の供与を受けた台糖ファイザー株式会社に謝意を表する。)

文 献

- 1) WELCH, H., *et al.*: The effect of glucosamine on the absorption of tetracycline and oxytetracycline administered orally. *Antibiotic Medicine and Clinical Therapy*, 5: 52, 1958.
- 2) CARLOZZI, M.: Evaluation of antibiotic blood level enhancement factors. *Antibiotic Medicine and Clinical Therapy*, 5: 146, 1958.
- 3) BERTUCCI, E. A., Jr.: Leptospirosis. *Am. J. M. Sc.* 209: 86, 1945.
- 4) 稲田: 黄疸出血性レプトスピラ病. 日本医書出版株式会社, 昭 26.
- 5) 操, 等: 黄疸出血性レプトスピラ病の化学療法. 臨床と研究, 27 (12): 20, 昭 25.
- 6) 操, 等: 黄疸出血性レプトスピラ病の化学療法. 臨床と研究, 28 (6): 20, 昭 26.
- 7) BATCHELOR, T. M. & TODD, G. M.: Aureomycin and penicillin therapy in leptospirosis (Weil's disease). *J. A. M. A.* 143: 21, 1950.
- 8) HALL, H. E., *et al.*: Evaluation of antibiotic therapy in human leptospirosis. *Ann. Mt. Med.* 35: 981, 1951.
- 9) LIEBOWITZ, D. & SCHWARTZ, H. Leptospiral infection in man treated with terramycin. *J. A. M. A.* 147: 122, 1951.
- 10) 操, 等: 黄疸出血性レプトスピラ病のテラマイシン療法について. 日本医事新報, 1455号, 3, 昭 27.
- 11) RICCI, G. & SARDO, S. L.: Tetracycline in the treatment of leptospirosis. *Antibiotic Annual*, 355, 1956—1957.
- 12) 一見・丹野: ワイル氏病治療の変遷. 日本医事新報, 1741号, 12, 昭 32.
- 13) 操, 等: 最近16年間に取扱った九大第一内科における黄疸出血性レプトスピラ病並びに犬型レプトスピラ病についての統計的観察. 臨床と研究, 34 (8) 40, 昭 32.
- 14) KISER, T. S., CLEMENTE, J. & POPKEN, F.: A comparison of the effectiveness of several antibiotics against an experimental infection with *Leptospira icterohaemorrhagica* or *Leptospira pomona* in chick embryo. *Antibiotics Annual*, 259, 1957—1958.