泌尿器科領域に於ける Pyrrolidinomethyl tetracycline (Hostacyclin) の使用経験について

富川梁次・坂本公孝・占部慎二
九州大学医学部泌尿器科教室

(昭和 34 年 6 月 13 日受付)

まえがき

Pyrrolidinomethyl tetracycline(Hostacyclin)は最近 Hoechst 社で作られた広スペクトル抗菌作用を有するテトラサイクリンの静注用製剤であり，1回の静注により，安全かつ急速に高い血中濃度をうることが出来，しかも今迄の静注用テトラサイクリン製剤より毒性少なく，且つ 24 時間有効血中濃度を持続することが出来，また尿中に高い濃度で排泄されると云われている。

吾々は日本抗生物質学術協議会を通じ，Hostacyclin (以下，HC と略) の提供をうけ，種々の尿路感染症に対して少数ではあるが，本剤を使用する機会を得たので，この結果を報告する。

使用法ならびに投与量

HC 1 筒 250 mg を1日1回静注することにし，使用期間は 5 日又は 10 日間としたが，症状により 1～2 日延長したものもある。

治療成績

対象とした患者は九州大学病院泌尿器科で取扱つた尿路感染症 11 例で，疾患別の内訳は急性淋菌性尿道炎 2，急性細菌性膀胱炎 3，慢性膀胱炎 3，上部尿路感染症 3 である。

これらの患者はいずれも使用前に尿中細菌の顕微鏡的検査ならびに培養試験によつて起炎菌を確め，かつ感応錠による感受性検査を行い，HC 投与後逐日的に尿の細菌学的検査と内視鏡的検査によつて治療効果を観察した。各症例は一括して表示したが，以下治療経過について略述する。

第1例　27 才　女　急性胱膀炎。

20 日前より頻尿，終末時排尿痛を生じ，過労により上記症状が増悪するという。初診時下腹部を圧すると尿意と圧痛を訴えた。尿は褐色混濁，アルカリ性，潜血反応強陽性，ドンネ反応強陽性，蛋白煮沸法陽性，沈渣に白血球，赤血球，上皮細胞，グラム陰性桿菌を1視野に 10 数コ認め，尿培養によつて大腸菌を分離しえた。膀胱鏡検査を行うに三角部強度に充血し，3カ所に白色被苔を認めた。HC 250 mg 5 日間静注のみを行なつた所，尿はほとんど透明となり，沈渣に白血球1視野に数コを認めるのみで鏡検上菌は消失していた。但し培養の結果は少数ながら大腸菌が残存した。膀胱鏡所見では三角部軽度充血のみで白色被苔は消失していた。

第2例　22 才　男　急性膀胱炎兼左腎出血。

4週間前よりの血尿と軽度の頻尿と全身倦怠感にて受診した。尿は赤色混濁し，アルカリ性，潜血反応強陽性，ドンネ反応陽性，蛋白煮沸法で陽性，沈渣で赤血球無数，白血球1視野に数コ，グラム陽性球菌1視野に数コ認めた。尿より培養せる菌は黄色ブドウ球菌であつた。膀胱鏡所見では膀胱粘膜は瀰漫性に充血し，殊に三角部において充血高度であり，毛細管の怒張を認めた。治療は腎出血に対して止血剤，腎盂洗滌を行ない，膀胱炎には HC 250 mg を7日間静注した。8日目の尿所見では肉眼的に清澄となり，沈渣に赤血球を1視野に数コ認めるのみで培養によつても菌陰性となり，膀胱鏡検査でも粘膜正常となつていた。

第3例　39 才　女　急性膀胱炎兼膀胱子宮瘻？

約 50 日前鉗子分娩後尿閉を来たし 10 日位導尿をうけた。以後尿失禁，乏尿，尿混濁を来たすようになつた。尿意は感ずるが，自然排尿はない。尿所見は褐色混濁，酸性，潜血反応陽性，ドンネ反応強陽性，沈渣で白血球1視野に 10 数個，Gram 陰性桿菌1視野に 10 数個証明し，培養の結果大腸菌と判明した。

膀胱鏡所見では粘膜瀰漫性に発赤腫脹著しく，三角部は膨隆し，その上に灰白色の苔が高度に附着し，両側尿管口は不明である。膀胱炎症状甚しきため一応膀胱炎の治療を行ない，経過を観察することにした。治療として HC 250 mg 静注と膀洗後 0.25% プロタルゴール注入を行なつた。6日目の尿はやや混濁しているが，培養を行なつても菌は証明出来なくなつた。膀胱鏡所見は三角部膨隆並びに灰白色被苔は変らないが，粘膜の炎症症状は軽快し軽度の充血を残すのみとなつた。ただし尿失禁は不変であつた。

第4例　63 才　男　前立腺剔除術後の膀胱炎。

前立腺肥大症にて入院，前立腺剔除術を行なつた。術後留置カテーテル設置中感染を来した。尿培養により大腸菌を証明した。感受性試験を行なつた結果，ペニシリ

ン(卄)，ストレプトマイシン(一)，クロランフエニコル(卄)，テトラサイクリン(＋)であつた。HC 250 mg 10 日間使用し膀胱洗滌を併用した所，尿は清澄となつた。しかし培養により依然大腸菌を認め，感受性検査を再度試みた結果，テトラサイクリンに対して耐性を有していた。

第5例　62 才　男　慢性膀胱炎兼前立腺肥大症。

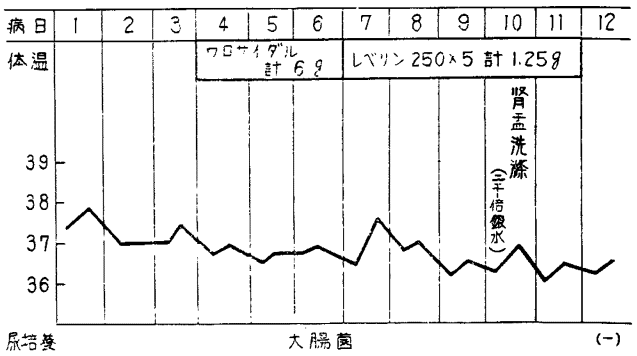
4 カ月前より頻尿あり，その後乏尿を来し，漸次高度となる。又排尿痛，血尿を来し 2 週間前より奇異性尿失禁を来し，開業医により留置カテーテル設置を受け当科入院，尿は黄色強く混濁し，酸性，ドンネ反応強陽性，潜血反応強陽性，蛋白煮沸法にて陽性，沈渣で白血球，Gram 陽性球菌を 1 視野に 10 数個認め，膀胱鏡所見として前立腺肥大のほか，三角部に高度の充血，白色被苔あり，他部粘膜にも充血，6～7 カ所の出血斑，濾胞を認めた。色素排泄試験は左側やや遅れ気味であるがほぼ正常であつた。前立腺肥大症兼慢性膀胱炎と診断し，まず膀胱炎の治療を行なうことにした。尿培養により黄色ブドウ球菌を分離し，テトラサイクリンの感受性を調べた所，感受性を示したので，HC を 250 mg 5 日間使用し且つ膀洗を朝夕行なつた。使用後尿は黄色混濁，酸性，ドンネ反応陽性，潜血反応陽性，沈渣に白血球 1 視野に数個認めた。Gram 陽性球菌は消失したが，Gram 陰性桿菌を少数認め，培養により大腸菌に交代していることがわかつた。膀胱鏡所見では粘膜の充血軽度となり，白色被苔消失，後壁に粘膜下出血を 5, 6 カ所残すのみとなつた。

第6例　54 才　男　慢性膀胱炎。

両側の樹枝状結石で 1 年前右側腎切石術，左側腎剔除術を行なつたが，術後依然尿混濁が続いている。慢性濾胞性膀胱炎，腎盂腎炎に対し各種治療を加えているが一進一退である。HC 使用前尿所見は黄色混濁，酸性，ドンネ反応陽性，沈渣に白血球多数，Gram 陰性桿菌 1 視野に数個認め，培養により緑膿菌を分離した。膀胱鏡所見では，膀胱後壁に小憩室が 6 コあり，三角部は充血，濾胞を多数認む。HC 250 mg と膀洗後 4,000 倍銀水注入を連日行なつた。第 2 日より尿は全く清澄となつた（5 日目の尿培養では菌（一））が，6 日目より再び混濁し初めた。12 日目で静注を打切り，13 日目の尿を培養すると再び緑膿菌を証明した。臨床的治癒後再発せるものと考えられる。

第7例　60 才　男　両側感染性水腎症。

第1図　両側性感染性水腎症



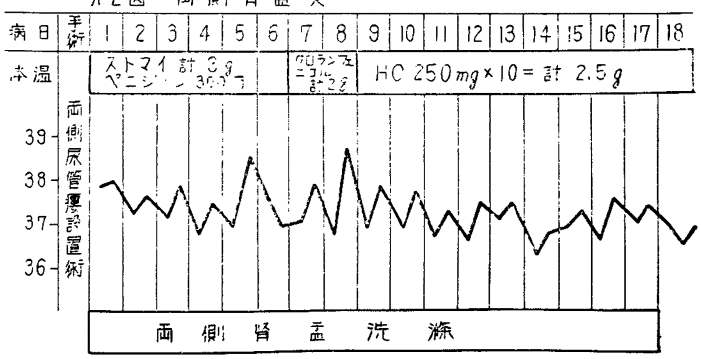
最近発熱，尿混濁，一時性肉眼的血尿を認め入院した。入院後の経過は第 1 図の如くで，HC 使用前の尿は褐色混濁，酸性，潜血反応強陽性，ドンネ試験陽性，沈渣に赤血球 1 視野に無数，上皮細胞少数，白血球 1 視野に 10 数個，Gram 陰性桿菌 1 視野に数個を証明，尿培養により大腸菌と確認した。膀胱鏡検査では粘膜軽度充血し色素排泄試験は両側共不良であつた。HC 1 日 250 mg とウワウルシ薬煎剤を 5 日間続けた所，尿は褐色透明となり，潜血反応も陰性化した。

第8例　50 才　男　感染を伴う右腎結石。

2 年前右側尿管切石術次いで左側尿管切石術を行なつたが，その際右側腎結石は摘出しなかつた。2 カ月前より両側交互に側腹部仙痛を来し，発作時には尿混濁を来すが，発作間歇時には清澄であるという。発熱その他自覚症状はない。尿は白色に混濁し，酸性，潜血反応陰性，ドンネ反応強陽性，沈渣に白血球多数，上皮細胞，Gram 陰性桿菌を認めた。培養で大腸菌を分離した。膀胱鏡所見では三角部充血，濾胞を認め色素排泄試験は両側共 10 分迄排泄がない。入院後サルフア剤 6 日間投与するも尿所見の改善をみない。HC 250 mg 6 日間静注後の尿所見はやや混濁，ドンネ反応は陽性，沈渣に上皮細胞少数，白血球少数で，菌を認めなくなつた。しかし培養では大腸菌を証明した。

第9例　48 才　女　両側腎盂炎。

第2図　両側腎盂炎



8カ月前膀胱腫瘍にて部分切除術兼粘膜下 P^{32} 注入をうけて一旦退院したが，半年後再発し，再入院。尿道にも癌浸潤あるため両側尿管瘻設置術を行なつた。術後5日目より弛張性高熱を来し，両側共尿混濁，ドンネ反応強陽性，グラム陰性桿菌を多数認め培養にて大腸菌を確認した。クロランフエニコル，テトラサイクリン共に感受性を示したので HC 250mg を腎盂洗滌と共に使用した，その間の経過は，第2図の如く，熱は下降したが，尿は混濁減少したのみでドンネ反応陽性，グラム陰性桿菌依然存在し，培養により大腸菌であつた。しかも該菌はテトラサイクリンの感受性低下を示していた。

第10例 27才 男 淋菌性尿道炎。

第11例 27才 男 淋菌性尿道炎。

両側とも外尿道口発赤，排膿，初期排尿痛，自発痛を訴えた。特に第10例は開業医により，静注と内服による治療を約1カ月うけたが治癒せず来院したものである。尿道分泌物を鏡検するに，淋菌1視野に数十個，白血球多数を認めた。両例ともに1回静注により翌日より自覚症状軽快し分泌物鏡検するに淋菌消失し，白血球1視野に10数個認めるのみで，更に翌日より白血球も漸減し，自覚症状消失5日目に治癒した。

総括ならびに考按

HC の適応疾患は Tetracycline 感受性菌による感染症であることは当然である。尿路感染症に対する Tetracycline の治療については既に諸家によつて論及されており，贅言を要しないので，ここではわれわれの治療の対象となつた尿路感染症についてのみ少しく考察を加えてみる。自験症例の起炎菌は大腸菌6例，黄色ブドー球菌2例，白色ブドー球菌1例，淋菌2例であつた。菌感受性試験を行なつた9例のうち2菌株を除いてはいずれもサルフア剤に耐性を示し，EM, CM, TC には全菌株とも感受性を示していた。しかし乍ら慢性炎症では感受性の低下を示すものが多かつた。従来尿路感染の主要菌としては大腸菌，ブドー球菌および連鎖球菌がほとんど

第 1 表

症例	姓名	性	年令	病名	起炎菌	菌感受性 PC	ST	CM	TC	EM	OT	CT	K	SI	SD	HC 投与法投与全量	併用療法	効果
1		女	72	急性膀胱炎	大腸菌	+	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	+	⧺	+	+	1日 250mg 5日間	行なわず	著効
2		男	22	急性膀胱炎兼左腎出血	黄色ブドウ状球菌	+	⧺	⧻	⧻	⧻	⧺	⧺	−	−	−	1日 250mg 7日間	行なわず	著効
3		女	39	急性膀胱炎	白色ブドウ球菌 大腸菌	⧺ ⧺	⧺ ⧻	⧺ ⧻	+ ⧻	⧺ ⧻	+ ⧻	+ ⧻	+ ⧺	− ⧺	− ⧺	1日 250mg 7日間	膀胱洗 0.25%ブロタルゴール注入	著効
4		男	63	慢性膀胱炎	大腸菌	−	⧺	+	+	⧻	−	+	⧻	−	−	1日 250mg 10日間	膀胱洗 4,000× $AgNO_3$ 注入	有効
5		男	62	慢性膀胱炎	黄色ブドウ球菌	⧺	⧺	⧻	+	⧻	−	+	+	−	−	1日 250mg 5日間	膀胱洗	有効
6		男	54	慢性膀胱炎	緑膿菌	−	−	+	+	⧺	−	+	⧻	−	−	1日 250mg 12日間	膀胱洗 4,000× $AgNO_3$ 注入	効無 (1時著効)
7		男	60	両側感染性水腎症	大腸菌	−	−	+	+	+	+	+	⧻	−	−	1日 250mg 5日間	Hieren Wasser内服	著効
8		男	50	右腎結石	大腸菌	−	−	⧻	+	−	⧺	⧺	⧻	−	−	1日 250mg 6日間	なし	有効
9		女	48	両側腎盂炎	大腸菌 右 大腸菌 左	+ +	− −	⧻ ⧻	+ +	⧺ ⧻	− −	+ +	⧻ ⧻	− −	− −	1日 250mg 10日間	腎盂洗滌	有効
10		男	27	淋菌性尿道炎	淋菌											1日 250mg 5日間	なし	著効
11		男	24	淋菌性尿道炎	淋菌											1日 250mg 5日間	なし	著効

PC・ペニシリン
ST：ストレプトマイシン
CM：クロランフエニコール
TC：テトラサイクリン
EM：エリスロマイシン
OT・オキシテトラサイクリン
CT：クロールテトラサイクリン
K：コリスチン
SI：スルフイソキサゾール
SD：スルフイソミジン
⧻：very sensitive
⧺：moderately sensitive
＋ slightly sensitive
－：resistant

でその他のものは問題にならなかつたが，各種抗生物質の普及につれ，菌交代現象あるいはこれらに耐性を有するいわゆる病院感染が問題になつて来た。

われわれの検査症例でも第 4, 5, 6 例，第 8, 9 例は HC 治療後 TC に対する感受性低下，または菌交代現象と思われる所見が認められ，現在の尿路感染症の困難性を痛感せしめられた。とくに第 4, 5, 9 例の如く留置カテーテル設置例，第 6, 8 例の如き結石ないし異物存在例は HC 治療によつて一応の効果は認められたが，完全治癒には至らず，これらが細菌の培養基となり，あるいは細菌の棲息家となつて抗生物質は容易に効果が発揮出来ず，その根底をなす原疾患の根治療法の重要性を如実に物語つている。換言すれば，かかる抗生物質療法に抵抗する時はその原因が奈辺にあるかを探究し，その原因をまず除去することが大切で，徒らに無計画な薬物療法をつづけることは細菌の抵抗を来すのみで意味がないと云える。そのほかわれわれの経験では TC に対しては一応の効果はあるが，比較的感受性の低下しているものが多いので，一般の経口的投与では期待したほどの成績をあげえないことがしばしばである。この点 HC は静注により血中濃度のピークを急速に高めうるので，TC 感受性の低い場合でも臨床的にはかなりの効果を期待して良いと思う。

さて疾患別に HC の治療成績をみると，淋疾の 2 例ではいずれも 24 時間で自覚症状は消失し，5 日間で完全治癒をみた。すなわち，現在淋菌に対しては TC はなお充分の効果を発揮出来，とくに HC の如き静注により使用すれば，dramatic な成績をあげうる。急性細菌性膀胱炎に対しても同様で，頻尿，尿混濁などの症状はいずれも 3～5 日間で寛解し，菌も消失，内視鏡的にも投与中止後，ほとんど正常に復することが確認された。これに反し，慢性膀胱炎では膿尿は軽度となり，一応起因菌は消失するが，菌交代象現によつて他の細菌が出現するか，あるいは低感受性のものが再び出現しており，これらはいずれも治癒を妨げる何らかの障害が存在していた（3 例中 2 例は留置カテーテル，1 例は永続的な腎盂腎炎および膀胱憩室）。すなわち最初の起炎菌のみを目標にして 1 つの薬剤をつづけることは無意味かつ有害であることを示しており，頻回に培養および感受性テストを行なつて有効な薬剤を決定する必要がある。しかしながら TC に多少とも感受性を有すれば，HC の静注により相当な治療効果はあげうるので，原疾患に対する根治療法と併用すれば理想的な治療を行ないうる。その他第 8, 9 例の如き上部尿路感染でも全く同様のことが云えるが，とくにこれらの場合にはそれ自身高熱などの全身症状を起すのみでなく，慢性化すると腎機能障害を来して生命の危険性をはらんでいる。従つて上部尿路感染は可及的速やかに治癒せしめなければならないことはいうまでもない。このためには，抗生物質の大量衝撃療法が原疾患に対する治療と相俟つて甚だ重要な意義をもつて来るわけで，HC の応用はこの目的に適つたものと言いうる。

最後に副作用について述べる。われわれの経験例では静注開始後 30 秒より 1 分位の間に舌異常感，しびれ感を訴えたが，いずれも 10 分前後で消失し，他に忌むべな重篤な症状は全く経験しなかつた。要するに本剤は経口投与の不可能な術後患者や抗生物質による胃腸障害のあるものにも充分応用出来，この点でも甚だ好都合と思われる。

結　論

Tetracycline の静注製剤である Pyrrolidinomethyl tetracycline (Hostacyclin (Hoechst)) を各種尿路感染症 11 例に使用し，次の如き結果をえた。

1) 起炎菌が Tetracycline に多少とも感受性を有すれば Hostacyclin 静注により治療効果を期待しうる。

2) 急性炎症に対しては著効を奏するが，慢性炎症の場合は精密な泌尿器科的検査を行なつた上で，治癒を障害する因子を除去する必要がある。

3) Hostacyclin の応用による重篤な副作用はみられず，経口投与困難な症例にも応用しうる利点がある。