

泌尿器科領域に於ける Cosa-Sigmamycin の使用経験

教授 重 松 俊
 鮫 島 博・力 武 貞 之

久留米大学医学部泌尿器科学教室

(昭和 35 年 2 月 13 日 受 付)

緒 言

抗生物質療法の新しい方向として最近耐性菌対策が特に重要視される様になつて来たが、これには3つの大きな流れが考えられる。第1に耐性菌によく作用する新しい抗生物質を発見すること、第2に抗生物質の併用の問題、第3には血中濃度上昇の問題である。

吾々も嘗て耐性菌に対する新しい抗生物質としての Oleandomycin を検討したが、耐性菌には極めて有効であつても大腸菌を主とする腸内細菌に対しては効果が少く使用範囲が限定されるきらいがあつた。此の欠点を是正しより広範な使用を可能とする為には先に述べた抗生物質の併用の問題が浮上つて来る。従来からその広い抗菌スペクトルの故を以て使用されつつあつた Tetracycline に此の Oleandomycin を配合すればより効果的なものを得る事は当然考えられ、ここに Sigmamycin が誕生した訳である。此の臨床的価値は既に吾々が泌尿器科紀要5巻3号誌上に発表した如く、広範な抗菌スペクトルを有すること、耐性菌に有効に作用し且つ耐性の発現を遅延せしめること等から極めて大なるものがあつたのである。かくの如く新しい抗生物質の発見及びその併用使用による耐性菌対策が歩を進める一方、第3の方法として既知の抗生物質に就いてその血中濃度を高めそれを長時間持続せしめようとする試みも行なわれ、新しい添加剤としてメタリン酸ソーダが発見され既に多くの製品が世に出て使用されつつある現状である。勿論メタリン酸ソーダが腸管からの吸収を容易にするという目的に叶い血中濃度の上昇に有効である事は吾々を始め諸家の実験成績で明かであるが、一方では Na の存在の為に一部の患者では長期投与による Na の蓄積に由来する諸障害を惹起する為に十分な使用が出来ず、更に優秀な添加剤の出現が期待された訳である。

そこで新に台頭したのが Glucose に近似し、体内に生理的に存在する Glucosamine である。即ち Tetracycline に Glucosamine を配合した Cosa-tetracycline が Pfizer から発売され吾々は直ちにこれを検討し、泌尿器科紀要5巻8号誌上に発表した如く Glucosamine は血中濃度の上昇、特にその持続という点で極めて優秀であり且つ副作用も殆ど認められないことを知つたのである。

以上の事実から此の Glucosamine と、Tetracycline より更に広い抗菌スペクトルを有し、耐性菌にも有効な Sigmamycin を配合すれば更に優秀なものが得られるであろう事は論を俟たない。

今回吾々は日本抗生物質学術協議会から Glucosamine 加 Sigmamycin の検討を依頼されたので若干の基礎的、臨床的実験を行ない、その理論的優秀性を実証し得たのでここに報告する次第である。

I. 試験管内抗菌力試験

Glucosamine は血中濃度の上昇及び持続を対株として配合されているもので、抗菌力そのものには影響を及ぼさず、Sigmamycin については既に泌尿器科紀要誌上に述べたので省略する。

II. 血 中 濃 度

成人男子5例について 500 mg 1回投与後の血中濃度を Cross-over 法によつて型の如く測定した。その結果は図1に示す如くで、Sigmamycin 及び Cosa-Tetracycline と比較すると1時間後では Cosa-Sigmamycin は 1.9 mcg/cc を示し他の2者と特に著しい差は認められないが、2時間後には 4.9 mcg/cc と著しい上昇を示し Sigmamycin の 3.4 mcg/cc とは可成りの差を認める。

Fig. 1 Blood levels of Cosa-Sigmamycin after oral administration in healthy adults (Dosage 500 mg)

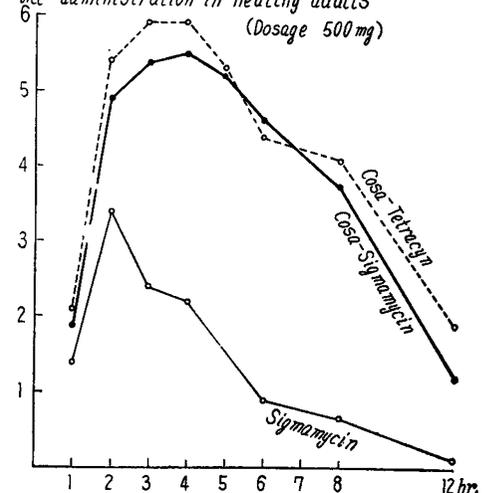


Fig. 2 Excretory quantity in urine after oral administration of Cosa-Sigmamycin (Dosage 500mg)

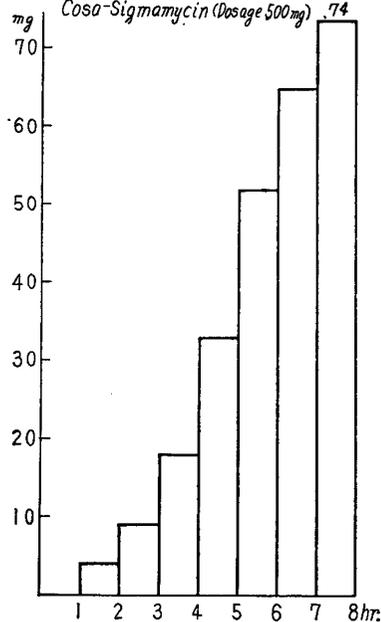


Table 1 Excretory quantity in stool after oral administration of Cosa-Sigmamycin (Dosage 500 mg) (mcg/g)

Case	Age	Sex	Diagnosis	Courses after oral administration (hours)				
				6	12	24	48	72
1	22	♂	Epididymitis	0	2.2	0.8	0	0
2	33	♂	Normal	0	2.1	0.6	0.5	0
3	55	♂	Renal tuberculosis	0	0.9	1.4	1.2	0
4	58	♂	Prostatic hypertrophy			2.2		0
5	62	♂	Postoperative cystitis			4.2	1.5	

Table 2 Clinical effect of Cosa-Sigmamycin

No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Culture	Treatment		Effect	Side effect
					Dose	Duration		
1	25	♂	Nongonococcal urethritis	<i>E. coli</i>	250 mg × 4	4	(+)	(-)
2	26	♂	Nongonococcal urethritis	<i>Staphylococcus</i>	250 mg × 4	3	(+)	(-)
3	29	♂	Cystitis	<i>E. coli</i>	250 mg × 4	4	(#)	(-)
4	30	♀	Cystitis	<i>E. coli</i>	250 mg × 4	3	(#)	(-)
5	28	♀	Cystitis	<i>E. coli</i>	250 mg × 4	4	(#)	(-)
6	76	♂	Cystitis	<i>Diplococcus, E. coli</i>	250 mg × 4	3	(-)	(-)
7	73	♂	Cystitis after prostatectomy	<i>E. coli, Staphylo-c</i>	250 mg × 4	3	(#)	(-)
8	70	♂	Cystitis after prostatectomy	<i>E. coli, Diplococcus</i>	250 mg × 4	4	(#)	(-)
9	73	♂	Cystitis after prostatectomy	<i>E. coli, Staphylo-c</i>	250 mg × 4	3	(+)	(-)
10	38	♂	Epididymitis		250 mg × 4	7	(+)	(-)
11	61	♂	Epididymitis	<i>Diplococcus,</i>	250 mg × 4	4	(+)	(-)
12	82	♂	Prostatic abscess	<i>Staphylo-c</i>	250 mg × 4	4	(+)	(-)

然し Cosa-Tetracycln の 5.4 mcg/cc にはやや劣る。以後 Sigmamycin が漸次下降するのに対し Cosa-Sigmamycin は 3 時間後 5.3 mcg/cc, 4 時間後には 5.5 mcg/cc と最高濃度を示しそれ以後漸減する。Cosa-Tetracycln と較べると各時間共にやや劣るが 6 時間後はやや高く, 12 時間後も 1.2 mcg/cc を示し Cosa-Tetracycln には劣るが Sigmamycin に較べると著しく高い。

III. 尿中排泄量

成人男子 5 例について 500 mg 1 回投与後の尿中排泄量を測定した。図 2 に示す如く、総排泄量は 4 時間後 34 mg, 6 時間後 65 mg, 8 時間後には 74 mg を示した。これは内服量の 14.8% で他の薬剤と比較すると可成りの量と言わねばならない。

IV. 尿中濃度

成人男子 5 例について 500 mg 1 回経口投与後 6 時間目は洗腸により, 12 時間, 24 時間, 48 時間及び 72 時間目は自然排便を得て尿中濃度を測定した。その詳細は表 1 に示す如くて, 6 時間後の洗腸による排便中には全く認められなかつた。12 時間後には 5 例中 3 例に排便を見たが, 0.9~2.2 mcg/g の濃度を示し, 24 時間後も

0.6~4.2 mcg/g という変化の多い値を得たが 72 時間後には排便を見た 4 例共に認められなかつた。個々の症例を見ると 12 時間後には尿中出现するもの多く例外を除いて以後漸減し 72 時間後には消失するものと考えられる。血中濃度及び尿中排泄量との関連については尿中量の如く全排出量を検討し得ず, 又長い腸管内に均等に存在するとも考えられず, 又どの位の量

の尿が腸管内に存在するかの推定も困難で、僅かに排泄されたものの中にどの程度存在するかを知り得たのみでありそれも年齢、食餌、体調等の諸条件によつて著しい差のある事は当然考えられ血中濃度或は尿中排泄量に於けるが如き一定の示標となり得べきものは見出し得なかつた。

V. 臨床成績

吾々が臨床的に Cosa-Sigmamycin を使用し得たのは 12 例の尿路感染症患者で、淋疾後尿道炎 2 例、急性膀胱炎 3 例、前立腺肥大症術後膀胱炎 3 例、慢性膀胱炎 1 例、単純性副睾炎 2 例、前立腺膿瘍 1 例である。起炎菌は主として大腸菌、ブ菌、グラム陽性双球菌等でそれらが単独に又は併存して認められた。投与方法は 1 日 250 mg 4 錠とし 6 時間毎に投与し、3 日～7 日間連用せしめた。淋疾後尿道炎の 2 例では大腸菌、ブ菌を起炎菌とし、1 例は尿道洗滌を同時に施行したが 2 例共に有効と認められた。急性膀胱炎の 3 例では共に 3～4 日の投与で著効を得た。慢性膀胱炎の 1 例は 76 才の男子で 3 日間投与し尿意頻数、排尿痛等の自覚症状は消失したが、尿所見は左程改善されず更に 3 日間投与したがその後来院しないので以後の経過は不明である。

前立腺肥大症剔除術後に惹起された膀胱炎は従来から比較的難治とされているが、吾々が経験した 3 例では 3～4 日の投与で 2 例に著効を得、1 例では有効と認められた。単純性副睾炎の 2 例では 1 例は 1% ボール水の湿布を行ないつつ 7 日間投与し、他の 1 例は 4 日間の投与を行ない何れも有効であつた。前立腺膿瘍の 1 例は尿道洗滌及び前立腺マッサージを行ないつつ 4 日間投与し経過を観察したが症状の改善は著明ではなく稍々有効かと感じられたに過ぎなかつた。

以上の成績を総括すると、著効 5 例、有効 5 例、稍々有効 1 例、無効と考えられるもの (3 日間の投与で) 1 例で、有効率は 91% を示した。

尚副作用は全例共に全く認められなかつた。

総括及び考察

Cosa-Sigmamycin は緒言に於ても触れた如く理論的には誠に効果的な配合を得ていて有効な薬剤であると断言し得る。即ち耐性ブ菌に対し威力を示す新しい抗生物質たる Oleandomycin に配するに、従来その広い抗菌スペクトルを以て使用されつつある Tetracycline を以てし、更に諸種の血中濃度上昇及び持続剤の中から最も新しく効果的な Glucosamine を配したもので広範な効果が期待されるのである。而も Glucosamine は従来のメタ燐酸ソーダと異り生理的に体内に存在し遊離型又は蛋白と結合した型で生物の重要な構成成分としての役割を示し、又内服に際し腸管から吸収されること甚だしくそれ

による急性慢性の毒性が極めて少いという利点さえ認められる。此の Cosa-Sigmamycin について吾々は若干の基礎的、臨床的検討を加え前述の如き結果を得たのであるが、その成績を総括的に述べると、血中濃度は Sigmamycin に較べ極めて優れた成績を得た。然し Cosa-Tetracycline よりは概して低い値を得た。

尿中排泄量については Oleandomycin をはじめその他の多くのものが内服量の 10% 内外の排泄量であるのに対し 8 時間で 74 mg と 14.8% の排泄量を示し他のものより稍々多量に認められた。

次で吾々が尿中濃度を測定したのは内服後の薬剤がどこからどの程度排泄されるか大凡の見当を加える為であつたが既述の如く尿中排泄量の問題は種々の難点を含んでいて簡単には解決されそうにもない。体外に排泄された尿そのものの中に存在する量は測定し得るが体内に残存する尿量を明かになし得ない為に当然その中に含まれる薬剤の量も知り得ず、大凡内服後 12 時間で排便中に出現し、72 時間後には消失している事を明かになし得たのみであつた。文献的にも此の検討は甚だしく僅かに山川が小児赤痢時に於ける Chlortetracycline の体液濃度に関する研究中、尿中濃度に関する見解を明かにしているが、此の場合は赤痢初期及び緩解期で腸管内分泌の他に下痢の為に通過時間が短縮されており 12 時間後最高濃度に達すると述べている。

臨床成績は既述の如く極めて優秀で何等副作用を考慮する事なく使用し得る利点は大きい。稍々不満足な成績を示した症例を見ると、慢性膀胱炎の 1 例では 3 日間の投与で菌の消失を見ず一応無効として取扱つたのであるが此の例は更に 3 日間投与して居りその後来院していないので恐らくは結果が良好であつたのではないかと推察される。器質的障碍のない感染症の場合では可成り長期間連用すれば此の例の如きものは避け得ると考える。他の 1 例は前立腺膿瘍で、明かな膿瘍を形成したものは内科的治療を以て根治せしめる事は困難で外科的治療に並行して使用して効力を発揮し治療を促進するものと考えられる。その他の症例では無効例はなく、理論的にも臨床的にも最も有効適切なものである事が明かにされた。

結語

抗生物質相互の協力作用を期待して生れた Sigmamycin に新しい血中濃度上昇剤たる Glucosamine を配合した Cosa-Sigmamycin に就いて若干の基礎的臨床的検討を加え次の事を知つた。

1. 血中濃度は Sigmamycin 単独に較べ著しく高く且つ持続する。
2. 尿中排泄量は 8 時間で 74 mg に達する。
3. 尿中濃度は年齢、食餌、体調等によつて一定しな

いが、内服後 12 時間で尿中に出現し 72 時間後には全く認められない。

4. 12 例の尿路感染症に対する有効率は 91% を示した。

本論文の要旨は、昭和 35 年 2 月 6 日、熊本市にて行なわれた抗生物質学術協議会第 3 回臨床部会に於て発表

した。

主要参考文献

- 1) 重松, 鮫島: 泌紀要 5, 1, 58, 1959.
- 2) 重松, 鮫島: 泌紀要 5, 3, 199, 1959.
- 3) 重松, 鮫島, 大森 泌紀要 5, 8, 799, 1959.
- 4) 山川: 久医誌 22, 11, 4032, 1959.