

Tetracycline-*l*-methylenlysine に関する臨床的検討

講 師 青 河 寛 次

助 手 松 下 光 延

副 手 元 林 篤・湯浅充雄・東 義隆

京都府立医科大学産婦人科学教室

(主任：徳田源市教授)

(昭和 39 年 3 月 18 日受付)

I. はじめに

従来の Tetracycline (TC) は、水に対する溶解度が低く、たとえ酸性において溶解しても弱アルカリ性である腸粘膜や組織と接触すると沈澱を生じ、その局所に著しい刺激作用を与えるといわれる。TC-*l*-methylenlysine (Tetralysal) は、水に対する溶解度が非常に大きく、生理的 pH の範囲内で沈澱を析出することがない新しい TC の誘導体であるという。それゆえ、血液や組織中で安定であるばかりでなく、組織や液体中への拡散が極めて速やかにかつ有効に行なわれやすいことが推定される。われわれは、Tetralysal の体内移行および臨床成績を若干検討したので、以下報告する。

II. 体内移行

Tetralysal を健康婦人に経口投与し、血中濃度および尿中排泄を追求した。すなわち、*Escherichia coli* NIHJ

を被検菌とする重層法により、cross over test を用い比較検討した。

A) 血中濃度

Tetralysal 150 mg 内服時、投与 30 分値は 0~0.72 mcg/ml であるが、1 時間値は 7 例平均 0.35 mcg/ml である。そして、2 時間値は 1.53 mcg/ml で peak level を示し、4, 6 時間値：1.15, 1.04 mcg/ml とかなり高

図 1

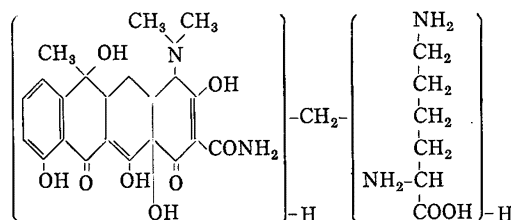


表 1 Tetralysal 経口投与血中濃度

測定時間 症例		血 中 濃 度 (mcg/ml)							
		0.5°	1°	2°	4°	6°	8°	12°	24°
TL-capsel 150 mg	No. 1	0.72	1.45	2.43	1.74	1.56	0.82	0.62	0.30
	No. 2	0	0	0.43	0.52	0.46	0.38	0	0
	No. 3	0.21	0.40	2.06	1.62	1.45	0.76	0.47	0.20
	No. 4	0	0	0.63	0.91	0.84	0.42	0.20	0
	No. 5	0	0.30	1.85	1.54	1.44	0.75	0.32	0.20
	No. 6	0	0	1.52	1.15	1.05	0.55	0.27	0
	No. 7	0	0.20	1.79	1.35	1.23	0.66	0.29	0
	Mean	trace	0.35	1.53	1.26	1.14	0.62	0.31	0.10
TC-meta- sulf.- capsel 250 mg	No. 1	0.35	1.64	2.90	1.96	1.73	0.78	0.60	0.17
	No. 2	0	0	0.46	0.45	0.41	0	0	0
	No. 3	0.30	0.44	1.83	1.55	1.25	0.70	0.48	0.11
	No. 4	0	0	1.10	0.75	0.68	0.37	0.15	0
	No. 5	0.30	0.40	1.70	1.42	1.24	0.55	0.34	0.11
	No. 6	0	0.21	1.19	0.81	0.83	0.35	0.24	0
	No. 7	1.15	0.25	1.39	1.11	0.96	0.40	0.24	0.11
	Mean	trace	0.37	1.51	1.15	1.04	0.45	0.30	0.10

い値を示した。そして、8時間後も 0.62 mcg/ml であり、24 時間後ですら表 1 のようにある程度血中に認めることが出来た。

この Tetralysal 150 mg 投与時の血中濃度は、図 2

に示すとおり、同時に cross over した TC-metasulf. 250 mg 内服時にほぼ等しい成績であつた。それゆえ、上述の血中濃度測定成績からみれば、Tetralysal 150 mg 内服毎 6 時間隔投与で、これを臨床応用しうることを認めた。

次に、同一例に対し、Tetralysal 250 mg 含有 Capsel を試製して cross over test を行なつたが、この際には 2 時間値が 1.62 mcg/ml で peak を示し、12 時間値も 0.35 mcg/ml であるから、Tetralysal 150 mg 内服時にほぼ等しい血中濃度しか示さなかつた。

この点に関し、Capsel の剤質の相違による崩解性の違いを考慮し、今、これを粉末の形で仮に投与して、Tetralysal 250 mg 内服時血中濃度を吟味したところ、表 2、図 3 の結果をえた。この場合、Tetralysal pulv. は Capsel 250 mg よりも明らかに高い体内移行を示し、その peak は 3 時間値 : 2.75 mcg/ml であつた。

以上の Tetralysal 血中濃度測定成績は、未だ例数も少ないので、なお今後症例の追加を要すると思われるが、しかし、ともかく血中濃度の面に本剤の特徴を見出しうることが推定されるわけである。

B) 尿中排泄

Tetralysal 内服時の尿中排泄をみると、8 時間値は表 3 の通りである。すなわち、Tetralysal 150 mg, 250 mg 投与群でそれぞれ 17.0

表 2 Tetralysal 経口投与血中濃度

剤型	症例	血 中 濃 度 (mcg/ml)						
		1	2	3	4	6	8	12
TL-cap. 250 mg	No. 1	0.55	1.72	1.89	1.83	1.04	0.40	0.35
	No. 2	0	1.66	1.76	1.76	0.72	0.32	0
	No. 3	0.65	1.94	2.00	1.90	1.32	0.45	0.70
	No. 4	0	0	0.82	0.60	0.62	0.24	0
	No. 5	0.80	2.15	2.03	1.91	1.55	1.02	0.75
	Mean	0.56	1.51	1.70	1.35	1.05	0.81	0.36
TL-pulv. 250 mg	No. 1	1.12	2.35	3.10	2.75	2.25	1.72	0.41
	No. 2	0.83	1.95	2.40	1.90	1.57	1.62	0.30
	No. 3	1.22	2.58	3.15	2.84	2.26	1.82	0.62
	No. 4	0	1.61	1.80	1.62	1.25	0.50	0
	No. 5	1.52	2.66	3.25	2.90	2.31	1.84	0.99
	Mean	0.94	2.23	2.74	2.41	1.95	1.50	0.50

図 2 Tetralysal 経口投与血中濃度

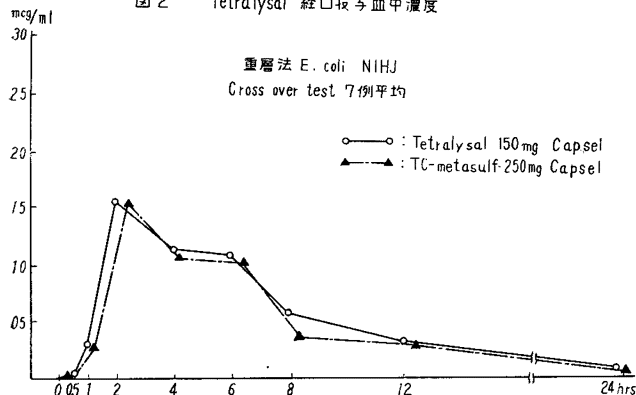


図 3 Tetralysal 経口投与血中濃度

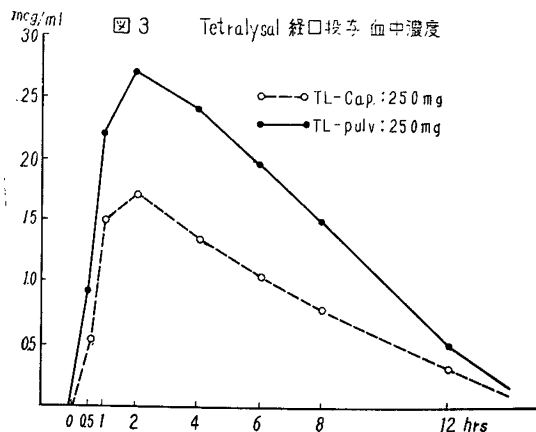
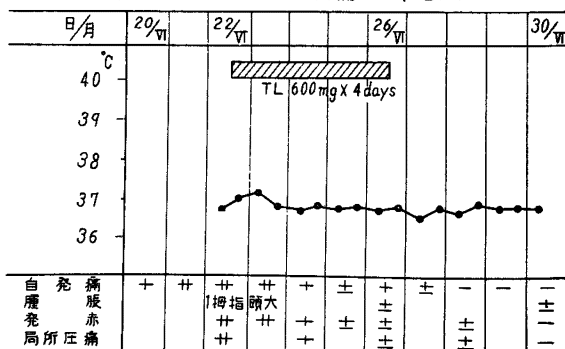


表 3 尿 中 排 泄

剤	型	尿中排泄量 (mg)	尿中排泄率 (%)
Tetralysal	150 mg	25.5	17.0
Tetralysal	250 mg	35.8	14.3
TC-metasulf.	250 mg	32.0	12.8

図 4 症例 外陰膿瘍 ♀ 27才



%, 14.3% であり, TC-metasulf. 250 mg よりもやや高いことがわかる。

III. 臨床成績

産婦人科領域における諸種感染症および感染予防に本剤を投与した 36 例の試用成績を述べる。

A) 治療効果

外陰膿瘍の症例では, 図 4 の通り, 拇指頭大の有癰性腫脹が本剤 1 日 600 mg 4 日間内服により, 好転した。

急性尿道膀胱炎の少女には, 図 5 のごとく, 本剤 5 日間内服で, 大腸菌およびブ菌混合感染に有効であった。また, 子宮頸癌放射線療法中に合併した腎盂腎炎に対しては, 図 6 のごとく, 40.8°C にのぼる発熱も, 本剤 600 mg 5 日間内服で全く好転した。本例は, その後 4 日でふたたび膀胱炎を発生したが, この場合も, 同様 3 日間有効であった。

産褥乳腺炎は図 7 に示すように, 本剤 600 mg 4 日間内服で, 自発痛・腫脹・発赤などの諸症状が軽快した。

前置胎盤を適応とする帝王切開後に, Mycillin 投与が無効だった発熱例には, 図 8 のごとく, Tetralysal 600 mg 5 日間内服により良好な結果をえた。

これらの治療効果を総括すると, 表 4 のごとく 36 例中 27 例に有効であり, このうち 7 例には著効を示した。

B) 副作用

Tetralysal を 1 日 600 mg 5 日間前後投与した症例の副作用をみると, 表 5 の通りである。すなわち, 食思不振: 2 例, 胃部不快感: 1 例みとめられる程度で, ほかには何らの障害をもみとめなかった。

表 4 治療効果 (Tetralysal 経口投与)

臨床診断	投与例数	有効例数	(この内 著効例)
外陰・陰膿瘍	3	2	1
子宮付属器感染	2	2	1
子宮癌尿路感染	3	1	
単純性上部尿路感染	2	1	
単純性下部尿路感染	10	8	3
産褥感染	4	3	1
産褥乳腺炎	3	2	1
産科的感染予防	9	8	
計	36	27	(7)

図 5 症例 急性尿道膀胱炎 17才♀

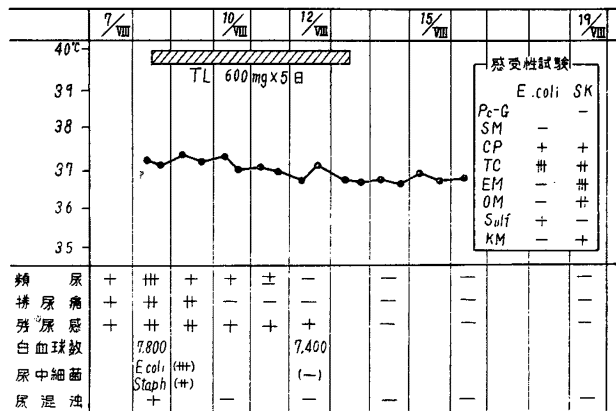
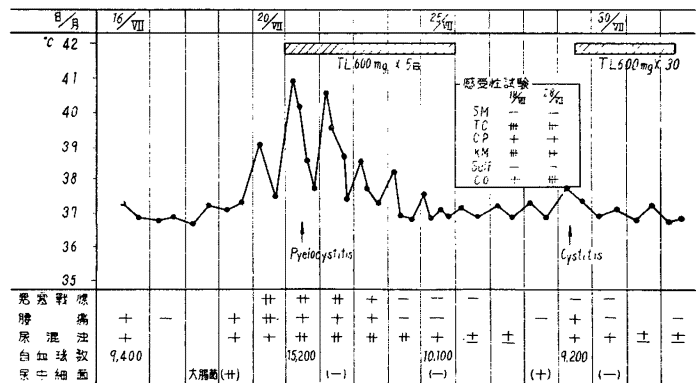


図 6 症例 腎盂膀胱炎 膀胱炎 子宮頸癌3期 57才♀



IV. おわりに

Tetracycline の新しい誘導体である TC-l-methylenlysine について, 次の知見をえた。

本剤の血中濃度と従来の製剤との比較検討には, さらに症例の追加が必要であるが, しかし, 血中濃度測定成績からみて, 1 回 150 mg 毎 6 時間隔経口投与で十分臨床に応用しようと思われる。

上述投与量を臨床症例に試用した治療成績も, 36 例中 27 例に有効であった。副作用について批判するには

表 5 副作用 (Tetralysal 経口投与 (600 mg/day))

症 状	観 察 例	出 現 例
食 思 不 振	42	2
悪 心	42	0
嘔 吐	42	0
胃 部 不 快 感	42	1
腹 痛	41	0
軟 便 下 痢	41	0
頭 痛	39	0
ア レ ル ギ ー 反 応	42	0

