

した。

2. 産婦人科領域の感染症に使用し、有効率は 80% であつた。

3. 経口投与では、特に副作用は認めなかつた。

(155) Tetracycline-L-methylenelysine に関する臨床的検討

(誌上発表)

水野重光・松田静治・斎藤健次郎
堀江 勤・森操七郎・黒川 徹 男
順天堂大産婦人科

TC 系抗生物質はその広領域抗菌作用のため臨床上演範囲の感染症治療に用いられており、而も剤型改良に関しては従来多数の研究が行なわれているが、今回 TC の新しい誘導体として Tetracycline-L-methylenelysine (Tetralysal) が登場した。吾々は本剤について、2, 3 の基礎的実験を行なうと共に産婦人科感染症に応用を試みた。

1) 本剤内服、筋注による血中濃度の消長を重層法により 8 時間迄測定した。健康成人 3 例に本剤 150 mg 1 回内服後の peak は孰れも 2 時間後であり、平均 1.74 mcg/ml で 6 時間後も 0.76 mcg/ml の濃度を示した。100 mg 1 回筋注で 1 時間後 3.24 mcg/ml (2 例平均) であるが 6 時間では 1/7 と低下がみられた。

2) 本剤は乳汁内へは 2 時間後より証明されるが、母体の血中濃度に比し、その値は低く、分娩時の投与による臍帯血への移行も 2 時間以内に母体血の 1/5 程度の濃度が証明された。

3) 臨床実験として産婦人科領域の各種感染症 32 例 (内訳尿路感染症 12 例、子宮付属器炎等骨盤内感染症 14 例、産褥乳腺炎 3 例、その他 3 例) に本剤を主として経口投与 (1日 600 mg 原則) し、別に少数例に筋注を試み結果は有効 25 例で有効率 78.1% の成績を得た。検出菌の本剤に対する感受性と臨床効果との間には略々平行関係がみられ、尿路感染症の無効例は初回の培養時孰れも 1 ml 当りの菌数が多く、且つ感受性検査で耐性を示した。なお乳腺炎の場合起因菌に TC 耐性の多いことを指摘したい。

4) 内服による副作用には特記すべきものを認めなかつたが、筋注時に注射局所の強い疼痛を訴えるものがみられた。

(156) Tetracycline-L-methylenelysine に関する臨床的検討 (その 2)

(誌上発表)

青河寛次・松下光延・元林 篤
湯浅充雄・東 義隆
京都府立医大産婦人科
山路 邦彦
国立舞鶴病院

Tetralysal 経口投与に関する前報にひきつづき、筋注時の血中濃度・試用成績などを報告する。

a) 血中濃度

E. coli NIHJ を被検菌とする重層法により、血中濃度を測定した。すなわち、Tetralysal 100 mg 1 回筋注すると、30 分値 (3 例平均) 2.1 mcg/ml、1 時・2 時・4 時間値 : 1.4, 1.0, 0.6 mcg/ml であり、6 時間値 : 0.1 mcg/ml である。Cross over test を行なつた Pyrrocyline 100 mg 筋注では、30 分値 : 1.9 mcg/ml である。

b) 投与効果

100 mg 宛毎 12 時間隔 7 日間投与により、術後感染予防 8 例を含む 15 例中 8 例に有効であつた。

200 mg 宛毎 12 時間隔筋注群では、下部尿路感染 : 5 例、乳腺炎 : 2 例を含む 26 例中 19 例に有効であつた。

c) 副作用

筋注時の副作用としては、44 例中大部分に疼痛がみられ、若干例に発赤・硬結などをみとめたが、重症例に対しては十分使用可能である。

(158) 尿路感染症とテトラサイクリン-L- メチレンリジン

(誌上発表)

近 藤 賢
関東労災病院泌尿器科

緒 言

テトラサイクリンの新しい誘導体である Tetracycline-L-methylenelysine は水に対する溶解度が大きく、血液組織中で安定であり且つその拡散も速やかである。臨床的には吸収がよく、少量投与で良好な効果をおさめ、胃腸障害等の副作用が軽微であると報告され、ヨーロッパ諸国では既に Tetralysal (Carbo-Erba 社) という商品名で市販されている。

この Tetralysal を藤沢薬品より提供されたのでそれを慢性期脊損患者に投与し、合併している慢性尿路感染

症に対する影響を尿の細菌学的検査成績にもとづいて検討してみた。

臨床成績

検査対象

慢性期脊損患者でその尿中菌数が 10^4 /ml 以上の症例 16 例をえらんだ。これらの症例は比較的良好な排尿機能を持ち、尿道カテーテルを留置する必要のない症例であり、検査期間中全症例に経尿道的操作は 1 回も行なっていない。

投与方法：

Tetralysal 1 カプセル 150 mg を毎 6 時間に経口投与した。すなわち 1 日 4 カプセル 600 mg であり、6 日間投与した。

尿検査：

投与前と 6 日間の投与終了後 2 日目に中間尿を採取し、その細菌学的検査を行なった。

細菌学的検査としてディスク法による耐性検査、定量培養による菌数検査及び同定検査を行なった。

尿検査成績を症例別に示すと、8 症例は尿路感染菌がテトラサイクリンに感受性をもっており、他の 8 症例はテトラサイクリン耐性菌の尿路感染であった。

尿路感染菌は 16 症例について 32 回行ない、腸内細菌として *Escherichia*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Cloaca*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Rettingerella* 及び *Providencia* の 8 種類 30 株を分離し、腸内細菌類似のグラム陰性桿菌として *Pseudomonas* 及び *Flavobacterium* の 2 種類 4 株を分離し、球菌として *Staphylococcus coagulase* 反応陽性及び陰性の 2 種類 32 株を分離した。

感性 Tetralysal 投与群：

Tetralysal をテトラサイクリン感性菌尿路感染症に投与した場合の効果は投与前の菌数と投与終了後 2 日目の菌数と比較し、その増減から判定してみた。症例は菌数の多い順に記してある。判定は増、減とし、菌数が 10^3 /ml になったものは治とし、菌数が同じものは空欄とした。そうすると 8 例中治は 2 例、減は 3 例、空欄 1 例、増は 2 例である。

Tetralysal 投与の前後において尿中桿菌の種類が同じな症例は症例 2, 4, 5 の 3 例であり、症例 5 は治、症例 2 は減、症例 4 は増減なしである。

耐性 Tetralysal 投与群：

Tetralysal をテトラサイクリン耐性菌尿路感染症に投与した場合の効果は感性 Tetralysal 投与群と同様に判定してみた。症例 9~16 の 8 例も菌数の多い順である。耐性 Tetralysal 6 日間投与により 8 例中治は 3 例、減は 1 例、空欄 2 例、増は 2 例である。

Tetralysal 投与の前後において尿中桿菌の種類が同

じな症例は症例 9 及び 15 の 2 例であり、症例 15 は治、症例 9 は増減なしである。

Tetralysal の治療効果：

感性及び耐性 Tetralysal 投与群の成績をまとめると、治療終了後 2 日目における有効率（治と減を加えたもの）は感性群では 62.5%，耐性群では 50% である。ところが治癒率（治）については感性群では 25%，耐性群では 37.5% である。

感性抗生物質投与後 2 日目の慢性尿路感染症の細菌学的治癒率は大体 30% である。感性群の 25% はやや低く、耐性群の 37.5% はやや高いと思われるが、症例数が少いためその差を厳密にとりあげることは無理かもしれない。感性及び耐性 Tetralysal 群を合すると 16 例中 5 例 31% が細菌学的治癒の状態となつている。これは感性抗生物質投与時の治癒と大略同一であり、Tetralysal はその意味で臨床的に有意義と考えることは可能であろう。

尿路感染菌交代：

Tetralysal 投与により尿路感染菌の交代が高率にみとめられる。かかる菌交代は無処置時においても認められるのであるが、抗生物質投与による尿路感染症の治療効果判定に菌交代がどのような意味をもつかということは問題である。

感性 Tetralysal 投与を行ない菌交代（一）で治癒した症例は 8 例中 1 例（症例 5）である。この症例の場合は Tetralysal の効果ということは明らかであるが、症例 10, 16 の如く菌交代があり、耐性菌感染の場合は Tetralysal の効果と認めてよいであろうか。この問題は Tetralysal に限らず抗生物質の尿路感染症に対する効果を論ずる上に無視出来ぬことと思われる。

副作用：

軽度の胃腸障害が 4 症例 25% に認められた。そのうち 3 例（症例 2, 3, 10）では軽度の鼓腸、1 例（症例 8）では嘔気を訴えていた。

結 語

(1) 慢性尿路感染症の脊損患者 16 症例に Tetralysal 1 日 600 mg を 6 時間毎に 6 日間投与し、その前後に尿の細菌学的検査を行ない、その所見にもとづいて Tetralysal の効果判定を行なった。

(2) 8 例の感性 Tetralysal 投与群の細菌学的治癒率は 25%，8 例の耐性 Tetralysal 投与群の治癒率は 37.5%，全症例 16 例の治癒率は 31% であり、この成績は一般の感性抗生物質投与時の治癒率大略 30% と同じである。

(3) 副作用も軽微であり、(2)でのべた効果があるので臨床的に使用しうる抗生物質であると思われる。

(159) 尿路感染症に対する Tetracycline-L-methylenelysine (Tetralysal) の効果

(誌上発表)

大越正秋・生亀芳雄
藤村伸・工藤三郎
関東通信病院泌尿器科

われわれは TC の新誘導体 Tetracycline-L-methylenelysine を尿路感染症に使用し、若干の知見を得たので報告する。

急性膀胱炎 25 例、慢性膀胱炎 3 例、および腎盂腎炎、急性副睾丸炎各 1 例に本剤 1 日 600 mg 経口投与、あるいは 1 日 200 mg 筋注を行ない、30 例中著効 10 例、有効 13 例で 76.7% の有効率を得た。また、起炎菌の TC 感受性 (ディスク法—昭和) と有効率との関係を見ると、(一) 群 4 例中 3 例が無効であつたが、(十) 群では 10 例中著効 3、有効 4、やや有効 1、無効 2 となり、(卅) 群および(卅) 群では無効例はなく有効率 90%~100% であつた。なお、筋注を行なつたものでは全例に著明なる注射部疼痛を訴えたが、硬結を残さず、他に副作用と思われる症状は見られなかつた。内服例では特記すべき副作用を認めていない。

(160) 泌尿器科領域における Tetralysal の応用

(誌上発表)

石神襄次・吉田泰・古玉宏
大阪医大泌尿器科

テトラサイクリンと必須アミノ酸の 1 つである L-リジンの誘導体である新しいテトラサイクリン Tetralysal は従来のクロルテトラサイクリン、オキソテトラサイクリン及びテトラサイクリンに比し溶解度が高く、生理的 pH の範囲内で沈澱を析出することが少ないとされている。

臨床的に応用した場合、従来のテトラサイクリン系のものに比し、

- 1) 速かに高い血中濃度を得られる。
 - 2) 比較的少量の投与量にて良好な治療成績が得られる。
 - 3) 胃腸障害が少ない。
- ことなどが認められている。

今回 Tetralysal の製剤を尿路感染症に使用しうる機会を得たので報告する。

対象は大阪医大泌尿器科外来に訪れるか、又は入院した尿路感染症に、内服投与群では急性膀胱炎 8 例、慢性膀胱炎 3 例、慢性腎盂炎 2 例、急性単純性尿道炎 2 例、慢性前立腺炎 2 例、慢性尿道炎 2 例、急性淋疾 5 例、出血性精嚢腺 1 例、計 25 例に使用した。又筋肉内投与群では急性腎盂炎 1 例、急性膀胱炎 1 例、計 2 例に使用した。

投与方法は内服投与群では 1 日 600 mg 6 時間毎に 4 回分経口投与した。筋肉内投与群では 1 回 100 mg 4 回投与を行なつた。

効果の判定は尿培養の 2 者が消失したものを著効とし、症状は消失したが培養成績で菌陰性化を見なかつたものを有効とし、2 者の消失を見なかつたものを無効とした。

臨床使用成績

1) 内服投与群：25 例の尿路感染症に使用し著効 12 例、有効 3 例、無効 10 例の治療効果を得た。

2) 筋肉内投与群：2 例に使用し、著効 1 例、無効 1 例の成績を得た。

3) 起因菌別に効果をみた場合、大腸菌による尿路感染症では 10 例中著効 7 例、有効 2 例、無効 1 例とかなりの効果を得たが、ブドウ球菌に対しては 7 例中著効 2 例、無効 5 例とその治療効果は低率を示した。淋菌に対しては 5 例中 3 例に著効を示した。

4) 副作用としては 25 例中 4 例に軽度の悪心、食欲不振を認めた。

次に Tetralysal 300 mg, 150 mg 各々 1 回経口投与及び 150 mg 6 時間毎連続投与を行なつた際の血中濃度の推移を健康成人にて検索した。

1) 150 mg 1 回経口投与後の血中濃度は、ピークは 2 時間後で、平均 1.25 mcg/ml を示し、以下徐々に下降し、6 時間後には平均 0.88 mcg/ml を示した。

2) 300 mg 1 回経口投与後の血中濃度のピークは 2 時間後で、平均 2.22 mcg/ml を示し、以下徐々に下降し、6 時間後には平均 1.51 mcg/ml を示した。

3) 150 mg 6 時間毎経口投与後の血中濃度は、Tetralysal の再投与によつて、血中濃度は第 1 回投与後の血中濃度のカーブに比し、軽度の上昇カーブを示した。

又、我々は、尿路感染症より分離した大腸菌、ブドウ球菌に対する Tetralysal の感受性分布を検索した所、ほぼ Tetracycline 同様、高濃度の部分に分布している事を認めた。

(161) Tetracycline-L-methylenelysine の眼科的応用

(誌上発表)

三国政吉・田中幹人・林日出人
新潟大学眼科

新しく合成された Tetracycline の誘導体である Tetracycline-L-methylenelysine (以下、ML-TC) (商品名 Tetralysal) に就て行なつた基礎的並びに臨床実験成績について報告する。

1. 最小発育阻止濃度

教室保存の 8 菌種 34 株について最小発育阻止濃度をしらべ TC のそれと比較した。

ML-TC では KOCH-WEEKS 菌 1.0 mcg/cc, MORAX-AXENFELD 菌 0.5 mcg/cc, 肺炎球菌 0.25~1.0 mcg/cc, ゼフテリア菌 0.5 mcg/cc, 淋菌 1.0 mcg/cc, レンサ球菌 0.25 mcg/cc, ブドウ球菌 0.1~0.25 mcg/cc, 緑膿菌 100 mcg/cc であつた。

Tetracycline (以下、TC) では K-W 菌 1~2 mcg/cc, M-A 菌 0.5~1.0 mcg/cc, 肺炎球菌 0.6~1.6 mcg/cc, ゼフテリア菌 0.3~0.6 mcg/cc, 淋菌 0.8 mcg/cc, レンサ球菌 0.4~0.6 mcg/cc, ブドウ球菌 0.3~0.6 mcg/cc, 緑膿菌 1,000 mcg/cc であつた。

以上の成績より各菌種に対する ML-TC と TC の抗菌力はほぼ等しい。

2. ブドウ球菌に対する感受性

睫毛性眼瞼炎患者から分離したブドウ球菌 92 株に就て最小発育阻止濃度を調べた。

感受性分布は 0.1~1.25 mcg/cc の範囲のものが 78 株と大部分を占めていて、25 mcg/cc 以上の耐性株は 14 株であつた。同時に行なつた TC の感受性検査では感受性分布域はやや広く 0.1~0.25 mcg/cc の範囲に 78 株、25 mcg/cc 以上の耐性株は 14 株であつた。従つて TC に耐性の株は ML-TC にも同様耐性で、感受性も TC にほぼ等しい分布を示した。

3. 血中濃度

早朝空腹時 150 mg 1 回経口投与後の血中濃度を健康成人 5 名につき測定した。測定法として PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法によつた。

平均血中濃度は 1 時間 0.45 mcg/cc, 3 時間 0.74 mcg/cc, 5 時間 0.53 mcg/cc, 8 時間 0.4 mcg/cc, 12 時間 <0.2 mcg/cc であつた。Peak は 3 時間後にみられ、その後時間の推移とともに漸減を示した。

4. 前房水及び髄液内濃度

経口投与により前房水及び髄液内移行について検査し

た。

前房内移行は 150 mg, 300 mg 投与 各 1 例について、投与後 2 時間に穿刺を行ない、いずれも測定不能の成績であつた。

髄液内移行は 150 mg 投与 3 例, 300 mg 投与 3 例の計 6 例で、300 mg 投与の 1 例に 0.12 mcg/cc の移行をみたのみであつた。

従つて本剤の単独経口投与による前房水及び髄液内への移行は困難と考える。

5. 眼組織内移行

健康白色家兎を用い、Tetralysal 10 mg/kg の筋注を行ない、血中濃度及び房水内濃度の時間的推移を測定した。

平均血中濃度は 1/2 時間 1.7 mcg/cc, 1 時間 2.33 mcg/cc, 2 時間 1.26 mcg/cc, 3 時間 0.64 mcg/cc, 4 時間 0.59 mcg/cc で 1 時間後に peak がみられた。

房水内移行は 1 時間後 6 眼中 2 眼にそれぞれ 0.12 mcg/cc, 0.2 mcg/cc の移行をみたのみで他はすべて測定不能であつた。

次に筋注後 1 時間に眼球摘出を行ない、その眼各部組織濃度を調べた。その結果移行は外眼筋、虹彩毛様体、球結膜、網脈絡膜、鞏膜、角膜の順で前房水、水晶体、硝子体には移行は証明されない。

6. 臨床実験成績

実験症例は麦粒腫 5 例, 角膜潰瘍 3 例, 眼瞼膿瘍 1 例及び急性涙腺炎 1 例の計 10 例である。

これらに対し 1 回 150 mg 1 日 4 回 600 mg を経口投与し経過を観察した。

麦粒腫は総量 1.8~3.0 g, 3~7 日で全例治癒した。

角膜潰瘍の 3 例はいずれも前房蓄膿をみながつたもので、局所にアトロピン, TM 軟膏点眼を併用した。2 例は 3 日で総量各 1.8 g で治癒し、他の 1 例は 1 週間後総量 4.2 g で全治した。

眼瞼膿瘍は眼瞼外側部の発赤、腫脹が高度で自開も不能であつたが投与 2 日目より次第に炎症も消退し、5 日目限局性に波動をふれたので切開排膿を行ない、1 週後軽い硬結を残して治癒した。

急性涙腺炎の 1 例は本剤内服後 5 日目、症状の改善がみられぬうち、食思不振、腹痛を訴え 7 日目 37°C の発熱をみた。全身的にはなんら発熱の原因となるものなく薬剤の投与中止ですみやかに症状は消失した。

以上、急性涙腺炎の 1 例を除く他の 9 例には有効に作用し、なんらの副作用もみられなかつた。

(162) Tetracycline-L-methylenelysine
(Tetralysal) の眼科的应用に関する
検討

(誌 上 発 表)

高久 功・小室 敏・佐々木一之
葉田野博・池田米繁・萱場忠一郎
東北大学眼科
飯 島 亨
東京同愛病院

Tetracycline 誘導体である新抗生物質 Tetracycline-L-methylenelysine (ML-TC) に関する基礎的実験及び臨床的経験より得た 2, 3 の知見を報告する。

[I] 基礎的実験

実験対象は平均体重約 3 kg の家兎及び臨床炎症の認められない患者である。ML-TC 量の測定は平板稀釈法 (薄層法) により、検定菌として黄色ブ菌 209 P 株を用いた。

(1) ML-TC 家兎筋注時の血中及び眼内濃度

家兎 3 群につき注射用 ML-TC を各 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg 筋注し、血中、前房水、一部においては眼組織内への ML-TC 移行を経時的に追求した。各群とも注射後 30 分には血中濃度は最高に達する。50 mg 群では 24 mcg/ml, 100 mg 群では 54 mcg/ml を示し、以後わずかに減少しながらもほぼ同一の濃度を示し、240 分で再び 17 mcg/ml, 46 mcg/ml と上昇し、その後は漸減する。50 mg 群における 12 時間後及び 24 時間後の血中濃度は 6.6 mcg/ml, 2.0 mcg/ml であつた。前房水中濃度は血中濃度よりやや遅れ 60 分~120 分でピークに達し (50 mg 群 3.3 mcg/ml, 100 mg 群 10 mcg/ml) 以後ゆるやかに長時間に亘り減少する。30 分~6 時間での房水血清比は、50 mg 群で 5.4~31.8%, 100 mg 群で 6.5~22.2% で、概ね 20~30% である。

200 mg 投与群での ML-TC 眼組織移行は 1 時間後その移行量は虹彩 105.9 mcg/g, 網脈絡膜 8.7 mcg/g, 角膜 8.1 mcg/g, 硝子体 1 mcg/g の順であり、4 時間値は虹彩>角膜>鞏膜>網脈絡膜>硝子体となり、更に、6 時間後には虹彩>鞏膜>角膜>硝子体>網脈絡膜の順となり、水晶体には何れの時点においても認められなかつた。

(2) ML-TC 投与時の人血中濃度

17 名の患者を対象とし、経口的に 150 mg 1 回投与、2 mg/kg 1 回筋注の 2 群に分け、夫々につき経時的に血中濃度を測定した。経口群では 1 時間後には 10 例中 4 例が平均 1.0 mcg/ml と測定可能な濃度を示し、3 時間

後では 10 例中 10 例 1.1 mcg/ml, 5 時間後は 9 例中 8 例 1.2 mcg/ml, 8 時間後は 3 例中 3 例で 0.9 mcg/ml であつた。筋注群では注射後 30 分で 1.5 mcg/ml とピークに達し、以後 1 時間、2 時間共 0.9 mcg/ml, 5 時間で 0.7 mcg/ml, 8 時間で 0.5 mcg/ml と減少して行つた。

(3) ML-TC 結膜下注射時の血中及び房水濃度

ML-TC 末を生食に溶解し 2.5% 溶液を作り家兎結膜下 (一眼) に 6 mg 注射した。血中濃度のピークは 30 分で 3.1 mcg/ml であり、1 時間で 2.0 mcg/ml, 3 時間で 1.0 mcg/ml と減少してゆく。前房水中濃度のピークはやはり 30 分で 2.8 mcg/ml と最高を示し、1 時間値 1.6 mcg/ml, 3 時間値 1.1 mcg/ml であつた。実験眼における刺戟症状は 6 mg 結注では虹彩にわずかの充血が認められる程度であつたが、15 mg の増量すると結膜、虹彩の充血が非常に著明になる。

(4) ML-TC 家兎経口投与時の血中及び前房水濃度

内服用 ML-TC の均一な懸濁液を作り、ネラトンカテーテルを用い家兎胃内に注入した。50 mg 投与群では、血中に移行がみられたのは 18 匹中 2 匹のみで、その血中濃度も 30 分では 1 匹が 20 mcg/ml, 他の 1 匹が 2.4 mcg/ml と可成りの差が認められた。前房水中への移行は上記 2 匹中 1 匹のみにみられ、30 分では 2.3 mcg/ml を示している。更に 150 mg/kg に増量し投与すると血中濃度は 30 分で 2.0 mcg/ml となり漸次増加し、3 時間で 5.6 mcg/ml とピークに達する。

(5) 眼起炎菌に対する感受性

眼科外来患者より分離した病原性ブ菌 68 株について感受性をみると、大部分は 2.5~0.5 mcg/ml (80.8%) に集中しているが、MIC 50 mcg/ml 以上のものが 23.2% あつた。この耐性株 9 株においては、PC 5 株, TC 3 株, EM 4 株, CP 1 株がやはり耐性を示した。又 ML-TC 感受性菌 59 株について、数種抗生物質の感受性をみると、PC に対し 25 株, TC 7 株, CP 16 株に耐性を示した。

[II] 臨床成績

外来患者 21 例について、ML-TC を投与しその効果をみた。投与方法は全て内服であり、重症例を除いては、1 日 150 mg 4 回を原則とした。麦粒腫は 9 例中有効 6 例で何れも手術的処置を加えずに治癒した。眼腺部膿瘍は 4 例中 1 例に有効、急性涙囊炎 2 例には著効、角膜感染症は 3 例中 3 例共著効、マイボーム氏膜炎等その他 3 例には何れも有効の成績を得た。

全投与例中、副作用らしきものが認められたのは軽度下痢 1 例のみであつた。