

尿中排泄良好の Chloramphenicol 同族体 Thiophenicol と尿路感染症

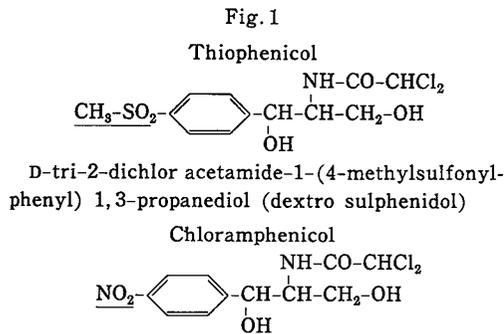
大越正秋・川村 猛・鈴木恵三

慶応義塾大学泌尿器科

(昭和 42 年 10 月 5 日受付)

Thiophenicol (TP) は Chloramphenicol (CP) の Nitro 基が Sulfonyl 基に置換した Chloramphenicol の同族体で Dextrosulphenidol と言われ、1952 年 CUTLER¹⁾ 等によつて合成され、抗生剤ではなく、狭義の化学療法剤に属すべきものである(第 1 図)。

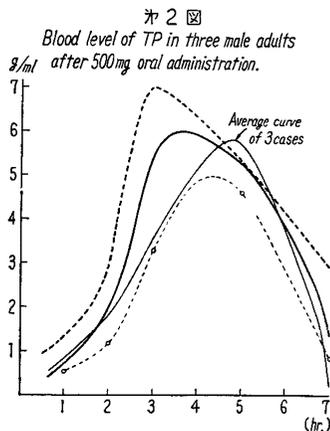
本剤は生物学的活性が高く、CP に比して尿中排泄が極めて良好ということ²⁾、泌尿器科領域で有用な薬剤の 1 つと考えられている³⁾。



今回、本剤について基礎的並びに臨床的検討を加える機会を得たので報告する。

基礎的検討

1. 血中濃度：正常男子 3 名に TP を 500 mg 経口投与した場合の血中濃度の推移は第 2 図の如くである。投与後 3.5 時間で平均最高血中濃度は 6 mcg/ml に達し、7 時間後には 1.5 mcg/ml となる。本剤の血中濃度



測定は生物学的方法が困難のため、MCCHESNEY⁴⁾ 等の化学的方法に拠つた。

2. 尿中濃度および排泄：尿中濃度および排泄はエーザイ研究室の協力を得て、*Shigella flexneri* 2a 株を用いた薄層カップ法により測定し、上記正常男子について CP と Cross over でしらべ、比較検討した。TP 500 mg 投与後の各時間に於ける尿中濃度および排泄は第 1 表の如くで、3 時間後に平均 1,400 mcg/ml に達し、その 7 時間までの排泄量は 176.8 mg、回収率は 35.4% にも達する。尿中濃度の推移を CP 500 mg 内服の場合と比較すると第 3 図の如くなり、尿中への排泄が CP に比して極めて良好であり、且つ 7 時間後にもかなりの高濃度を持続することが判る。尿中回収は第 4 図に示すとおりで、7 時間後の CP 回収率 12.4% に比して 3 倍弱の高回収率となつた。

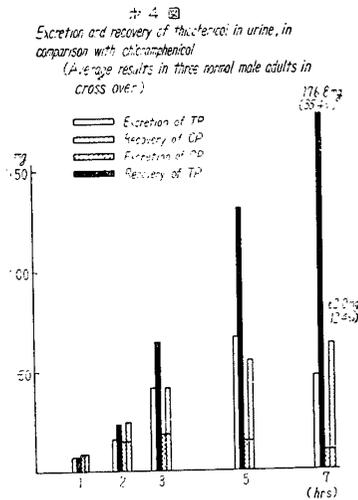
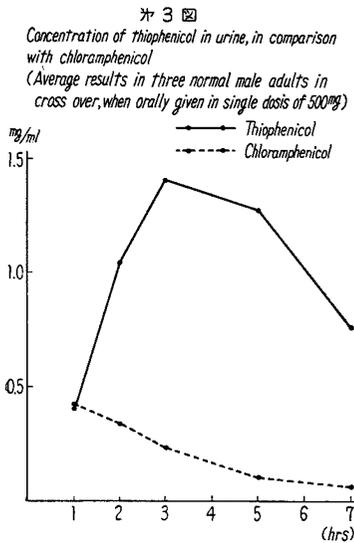
3. 保存耐性株に対する最小発育阻止濃度・当教室尿路感染症患者より分離した多剤耐性のグラム陰性桿菌 68 株に対する最小発育阻止濃度をハートインフュージョン寒天培地による平板稀釈法により測定した結果は第 2 表の如くである。接種菌量は菌株の over night cul-

Table 1 Urinary concentrations of thiophenicol when orally administered for 3 normal male adults in single dosis of 500 mg. (mcg/ml)

case \ hour	2/1	1	2	3	5	7
A	—	295	875	1,000	975	760
B	—	395	1,000	1,800	1,650	650
C	—	575	1,250	1,400	1,225	875
Average	—	423	1,042	1,400	1,283	761

Recovery of thiophenicol for 7 hours in urine of 3 normal male adults. (mg)

cases \ hour	1	2	3	5	7	total Recov.	recov. percent
A	5.9	20.1	50.7	73.1	41.8	190.9	38.2%
B	5.9	15.0	45.0	62.7	45.5	174.1	34.8
C	11.5	12.5	28.0	61.3	35.2	165.8	33.2
Average	7.8	15.7	41.0	65.7	46.6	176.8	35.4



ture を100倍に稀釈したもの1白金耳とした。表の如く、これら多剤耐性菌では68株中約半数の33株が500 mcg/ml以上の耐性を示し31.3 mcg/ml以下の感受性を示した株はなく、全て62.5 mcg/ml以上の最小阻止濃度であった。因みにこれらの株は全てPaper Disc法でCPに対する感受性が60 mcg/ml以上のものである。本剤の*in vitro*での最小発育濃度測定は使用する培地によつてかなりの差異を生ずるとしても、抗菌性の点で特に優れているとはいいい難い。

臨床的検討

1. 投与症例, 疾患および投与方法: 第3表に示すように尿路性感感染症例32例, 34疾患について本剤の臨床的検討を行なつた。疾患を急性, 慢性別に見ると急性症は15疾患(淋菌性尿道炎2, 膀胱炎8, 腎盂腎炎2, 前立腺炎3)であり, 慢性症は19疾患(尿道炎3, 膀胱炎

Table 2 Minimal inhibitory concentrations of TP on multiresistant gram-negative stock strains, determined by plate dilution method.

	5.0	12.5	31.3	62.5	125	250	500	>500	mcg/ml
<i>E. coli</i>	—	—	—	3	7	1	2	15	28
<i>Citrobacter</i>	—	—	—	—	—	—	—	1	1
<i>Klebsiella</i>	—	—	—	2	1	—	—	8	11
<i>Cloaca</i>	—	—	—	—	—	—	1	1	2
<i>Proteus</i>	—	—	—	1	1	3	2	1	8
<i>Morganella</i>	—	—	—	—	1	2	—	2	5
<i>Rettingerella</i>	—	—	—	—	—	1	1	2	4
<i>Pseudomonas</i>	—	—	—	—	3	1	—	3	7
<i>Bact. anit.</i>	—	—	—	—	—	—	1	1	2
Total	—	—	—	6	13	9	7	33	68

Table 3 Urinary tract infections treated with thiophenicol

Acute infections	Gonorrhea	2
	Cystitis	8
	Pyelonephritis	2
	Prostatitis	3
Chronic infections	Urethritis	3
	Cystitis	10
	Pyelonephritis	4
	Prostatitis	2

Table 4 Results of thiophenicol therapy in 32 urinary tract infections. Days of treatment; 3~7 days

	No. of patients 32	Type of diseases	
		Acute infections 15	Chronic infections 17
Clinical & Lab. cure	8 (25%)	6	2
Symptomatic cure & Improvement	17 (53.1%)	8	9
Failure	7 (21.9%)	1	6

10, 腎盂腎炎4, 前立腺炎2)である。投与症例は全て成人例で, 投与方法はTPを500mg 1日6時間毎4回(2g/日)内服せしめた。投与期間は最低3日, 最高7日である。

2. 臨床効果: 治療群を, (1) 症状消失, 尿所見, 菌培養ともに陰性となつたもの(治癒), (2) 症状は消失したものの, 尿に所見が残り, 菌培養なお陽性のもの, または尿所見と菌培養いずれか残るもの(改善), (3) 症候的にも, 尿所見, 菌培養ともに変化のないもの(無効)の

Table 5 Strains isolated from these cases and disappearance by the treatment.

Strains	Total	Controlled	Not controlled
<i>E. coli</i>	9	1	8
<i>Klebsiella</i>	4	2	2
<i>Pseudomonas</i>	4	2	2
<i>Enterococcus</i>	4	4	—
<i>Staphylococcus</i>	6	4	2
<i>Gonococcus</i>	2	2	—
<i>Corynebacterium</i>	1	1	—
<i>α-hemolytic streptococcus</i>	1	1	—
<i>Micrococcus</i>	1	—	1
Not identified	1	1	—
Total	33	18 (54.5%)	15 (45.5%)

Table 6 Side effects of thiophenicol when orally given 2.0 g daily.

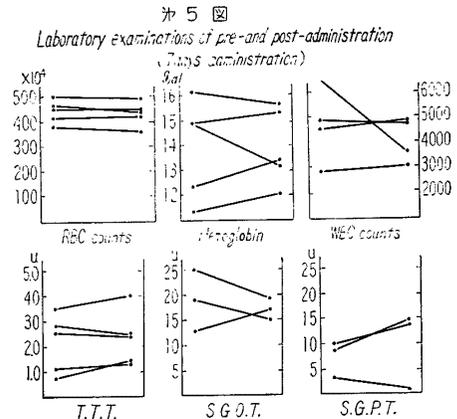
Gastrointestinal disturbances	2
Diarrhea : 1, Belching : 1	
Glossitis	1
3/32 : 9.4%	

3群に別け、さらに急、慢性別の疾患について治療効果を検討した(第4表)。

32例中治癒8例(25%),改善17例(53.1%)で有効率は78.1%,無効は7例(21.9%)であった。これを急性および慢性別に見ると、急性症では15例中14例(93.1%)が有効、慢性症では17例中11例(64.7%)が有効であった。しかし慢性症では治癒は2例にすぎず、また無効例7例中6例が慢性症であった。

3. 症例分離株の本剤使用による消長: これら症例より分離した33株について投与後の菌の消長を見ると第5表のようになる。33株中消失したもの、または菌数の減少したものは18株で54.5%,消失や減少を見なかつたものは15株で45.5%であった。グラム陰性桿菌では球菌群に比しその消失、減少率は低く、とくに大腸菌9株中8株に菌の消失または減少を見なかつた。球菌感染症例の中、ことに急性淋菌性尿道炎2例について見ると、排尿痛、尿道よりの膿排出を主訴とする1例では本剤投与後3日で、これらの症状は全く消失し、尿所見も正常に復した。また同様症状を訴えた他の1例では4時間毎に尿道分泌物の塗抹標本を検べたが、治療開始後12時間で淋菌を鏡検し得なくなり、2日間の投与で自覚的、他覚的症狀共に全く消失して著効を示した。

4. 副作用 自覚的副作用として1例に投与後2日目より軽度の下痢、1例に軽度の胃炎症状と思われる「おくび」を投与後4日目に認めた。また他の1例に軽度の舌炎の発生を見た(第6表)。これらの症状は軽微で投与



を中止しなければならないまでには至らなかつた。これらの症状の原因を本剤に帰することは一概にはできないが、そうとしても軽微で32例中3例、9.4%にすぎない。投与日数7日前後に於ける末梢血液像、肝機能等を調査した結果は第5図に示す如くである。赤血球では著明に減少したものはないが、ヘモグロビン、白血球で減少したものがそれぞれ1例に見られた。肝機能では血中ビリルビン値に著明な変化は見られず、またTTT, SGOT, SGPT共に異常は認められなかつた。このように自覚的副作用は軽度と見られるが、その他の副作用、とくに骨髄の抑制作用に関しては症例を重ねる一方、長期の観察が必要となるものと思われる。

考 按

Winthrop社で合成されたThiophenicolまたはThiocymetinはCPに比較してその抗菌力はやや劣るが、尿中排泄が良好で且つ長時間持続する点、尿路感染症に対する態度には興味あるものがある。我々の尿中排泄測定でも尿中濃度は最高値でCPの3.5倍に達し、且つ長時間高濃度を保ち、その排泄量もCPの約3倍であることを確認し、KUNIN等²⁾の結果と一致した。患者より分離した多剤耐性のグラム陰性桿菌に対する*in vitro*での抗菌力は全て62.5 mcg/ml以上の最小発育阻止濃度を示し、抗菌力の点からは諸家の報告^{5,6,7,8)}のようにCPに比較して劣り、卓越した薬剤といい難いと思われるが、一方臨床的效果ではほぼ満足すべき結果を得た。

*In vitro*での抗菌力の成績と臨床効果との矛盾は本剤が尿中に高度に排泄され、且つ長時間持続する点によるものと思われる。この原因についてMC CHESNEY等⁹⁾は本剤の肝での不活性化が極めて徐々に起こるためであると指摘している。薬剤の高濃度尿中排泄という事実が尿路感染症一般にどのような意味を持っているかは現在のところ不明であり、実験的裏づけも未だ得られていない。しかし、上記の矛盾は尿路感染症の治療に於いて、

「薬剤の尿中濃度」も看過し得ない1つの因子であることを示唆すると思われる一方、尿路感染症の化学療法上での特殊性、複雑性を示すものであろう。我々の少数例での臨床的検討では経験され得なかつたが、新島等¹⁰⁾によれば本剤の治療効果は、とくに腎盂腎炎に於いて有効であつたと報告されている。PRÁT 等¹¹⁾のテトラサイクリン誘導体を用いた実験的腎盂腎炎の治療に関する報告によれば尿中排泄が最も良好なオキシテトラサイクリンが腎よりの細菌を駆逐する点で最も良好であるということ considering すれば興味ある問題の1つと思われる。このことは後述する本剤の最も重大な副作用の可能性、すなわち、骨髓機能抑制が解決されれば、従来問題となつていゝ器質的障害を伴なわない慢性腎盂腎炎の、いわゆる long term management に推奨できるもの1つになり得ると考えられる。

我々の無効例7例の中、6例は尿路の器質的障害を伴なう2次感染症で多剤耐性菌によるものが多い。この点を考慮すれば、このような症例に対して本剤はその効果に大きな期待は持てぬように思われる。しかし球菌による感染症では良く奏効し、とくに急性淋菌性尿道炎に著効を示したことは注目に値する。

本剤内服による自覚的副作用は軽微で CP 内服投与に頻発する胃腸症状が少ないことは注目すべきことである。

末梢血液像、肝機能等については我々の例数が少く、一度の傾向を掴み得なかつたが、ヘモグロビン、白血球数で下降した例がそれぞれ1例見られた。CP の骨髓機能抑制作用、とくに不可逆的な再生不良性貧血の原因となり得ることが、LEWIS¹²⁾、WELCH¹³⁾等によつて明らかにされて以来、CP のこの点での副作用は臨床医の注目の的となつており、現にオーストラリア、ニュージーランド等では法的にその使用を規制しようとする動きがある現在、CP の NO₂ 基が Methylsulfonyl 基に變つたことによつて造血器がいかなる影響をうけるかは重大な問題である。現在までのところ、RUBIN 等¹⁴⁾の報告のように一時的な可逆的な骨髓抑制の報告が多いが、今後なお十分な検討を要することは論を待たない。

以上、TP の紹介、臨床的並びに基礎的検討を通じて考察して来たが、本剤は尿路感染症に対し急性症、慢性症でも器質的障害を伴なわないもの、とくに腎盂腎炎の治療には有用な薬剤の1つと考えられる。但し上述の重大な副作用のために長期連用には十分な注意が肝要である。

結 語

新化学療法剤 Thiophenicol について若干の基礎的検討を含めて臨床効果を述べると共に考察を行なつた。

(本論文の要旨は第12回日本化学療法学会東日本支部総会に於いて論述した。)

文 献

- 1) CUTLER, R. A., STENGER, R. J. & SUTER, C. M.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 74: 5475~5481, 1952
- 2) KUNIN, C. M. & FINLAND, M.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 103: 246~250, 1960
- 3) LAPLASSOTTE, P. J. & BRUNAUD, M.: *Thérapie*, 16: 101~108, 1961
- 4) MCCHESENEY, E. W., SHEKOSKY, J. M., ECKERT, H. W. & KOSS, R. F.: *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 49: 28~32, 1960
- 5) TRIVELLATO, E. & MALESANI, L.: *Urologia*, 25: 356~359, 1958
- 6) COURTIEU, A. L., LONGERAY, C., MIRAILLET, C., COLOMBET, M. F. & BADIOU, A.: *Ann. Inst. Pasteur*, 101: 47~55, 1961
- 7) 富岡: 診断と治療, 54: 2119~2121, 1966
- 8) 石神, 福田, 正司, 原: *Chemotherapy*, 15: 127~133, 1967
- 9) MCCHESENEY, E. W., KOSS, R. F., SHEKOSKY, J. M. & DEITZ, W. H.: *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 49: 762~766, 1960
- 10) 新島: 診断と治療, 54: 2124~2125, 昭和41
- 11) PRÁT, V., HATALA, M. & BENEŠOVA, D.: *Virchows Arch. Path. Anat.*, 339: 37~44, 1965
- 12) LEWIS, C. N., PATRAM, L. E., HENDRICKS, F. D., KERLAN, I. & WELCH, H.: *Antibiot. & Chemoth.*, 2: 12, 1952
- 13) WELCH, H., LEWIS, C. N. & KERLAN, I.: *Antibiot. & Chemoth.*, 4: 607~623, 1954
- 14) RUBIN, D., WEISBERGER, A. S. & CLARK, D. R.: *J. Lab. Clin. Med.*, 56: 453~462, 1960

THIOPHENICOL, A CHLORAMPHENICOL DERIVATIVE: ITS USE FOR SEVERAL URINARY TRACT INFECTIONS

MASAAKI OHKOSHI, TAKESHI KAWAMURA and KEIZO SUZUKI

From the Department of Urology, Keio University, School of Medicine

This study was undertaken to evaluate clinically thiophenicol (methylsulphenidol) in several urinary tract infections because of its high renal excretion. Absorption and urinary excretion of thiophenicol (TP) was examined on 3 male volunteers in comparison with chloramphenicol (CP), when 500 mg of TP or CP was orally administered as a single dosis. Urinary concentration of TP reached a peak at 3 hours after administration in three times of CP and recovery in urine was 35.4% in average. In addition, excretion of this drug more prolonged than that of CP. Determination of minimal inhibitory concentrations to multiresistant gram-negative isolates from our cases of urinary tract infections revealed all the strains being more resistant than 62.5 mcg/ml using plate dilution method, and showed this drug was not so effective as CP *in vitro*.

While clinical data given from 32 cases of several urinary tract infections showed its effectiveness in 78.1% during 3 to 7 days treatment in 2 g daily dosis. This discrepancy between the clinical and laboratory results may be explained by high urinary concentration of this drug, and suggest that drug level in urine is not insignificant in management of urinary tract infection.

Subjective untoward effects were rather mild but reversible bone marrow suppression was noticed in 2 cases after 7 days administration.