

## 泌尿器科領域における Doxycycline の使用経験

重松 俊・江藤耕作 山下和彦 樋口正士

久留米大学医学部泌尿器科教室

(主任：重松 俊教授)

## 1. はじめに

このたびメタサイクリンより合成された新しい抗生物質であるドキシサイクリン(ビブラマイシン: DOTC)を使用する機会を得、これの血中濃度、尿中濃度、尿中排泄率を測定し、更にラットを使用して肝細胞におけるDOTCの不活性化を観察した。

また尿路感染症の場合に多くみられるグラム陰性桿菌に対してもすぐれた抗菌力を示すといわれるこのDOTCを、諸種の尿路感染症に応用し、その臨床効果につき検討し、若干の臨床的治験を得たので報告する。

## 2. 血中濃度

DOTC 100 mgを正常成人 3人に経口投与しその測定法はカップ法で行ない、検定菌は *Staphylococcus aureus* 209 P株を用いた。その平均値は図1に示す。1時間値0.45 mcg/ml, 4時間値は最高で0.83 mcg/ml, 6時間値0.80 mcg/ml, 12時間値0.38 mcg/ml, 24時間値は0.22 mcg/mlであつた。

## 3. 尿中濃度、尿中排泄率

測定法は血中濃度測定法と同様にカップ法で行なつた。結果は図2に示す。0~2時間値67 mcg/ml, 2~4時間値46 mcg/ml, 4~6時間値63 mcg/ml, 6~8時間値75 mcg/mlで最高値を示し、8~10時間値31 mcg/ml, 10~12時間値14 mcg/ml, 12~24時間値は6.0 mcg/mlであつた。また24時間における尿中排泄率は23.3%であつた。この回収率はDOTCとしてはかなり高値を示した。

## 4. 肝細胞による不活性化

Wistar系ラットの肝を無菌的に剔出し、乳鉢にてホモゲナイズし生塩水にて乳濁する。これにDOTC 1, 10, 100 mcg/mlを30', 60', 180'間、37°Cにて作用させ、1分間煮沸除蛋白し、遠沈し上清をカップにより測定した。結果は図3に示す。つまり高濃度ほど不活性化された。

図1 血中濃度

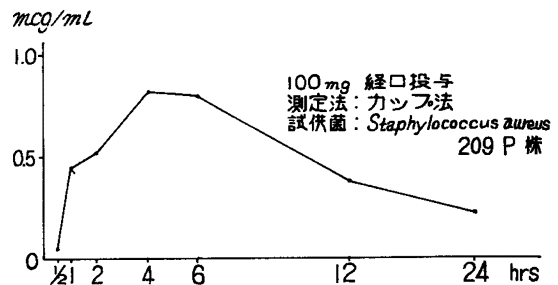


図2 尿中濃度

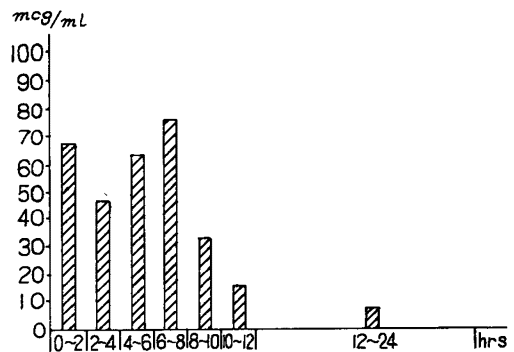
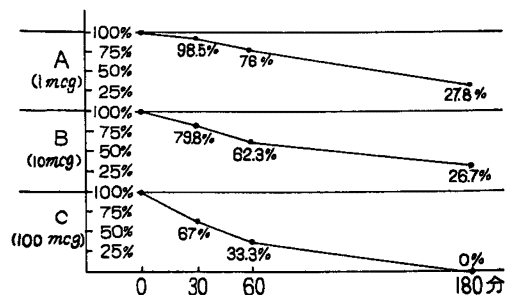


図3 肝による不活性化作用



## 5. 臨床成績

対象は我々泌尿器科を訪れた外来患者および入院患者とした。総数は34例で男子16例、女子18例であつた。年齢は7才より79才まで分布している。

表1(a) 臨床成績

症例	性別	年齢	疾患名	起炎菌	感受性テスト	使用量	併用剤	副作用	効果判定
1	♀	33	急性膀胱炎	大腸菌	CER (+) SM (+) FS=パンフランS	200mg×1 100mg×5	-	-	+
2	♀	54	右腎下垂症 慢性膀胱炎	大腸菌	SM (+) FS (+) TC (-)	200mg×1 100mg×13	セルシン6mg×3 ソルベン4錠 2×(4)	-	+
3	♂	61	膀胱腫瘍術後 膀胱炎	大腸菌	CER (-) SM (-) FS (+)	200mg×1 100mg×17	マイトマイシンC 10mg×3	軽度 吐気 2回	-
4	♀	53	乳糜尿症 腎盂腎炎	大腸菌 緑膿菌 ブドウ球菌	すべての薬剤に 感受性示さず	200mg×1 100mg×7	スパトニン9錠×7 硝酸銀注入	- -	-
5	♂	61	慢性膀胱炎 前立腺肥大症	大腸菌	SM (+) FS (+) CER (-)	200mg×1 100mg×13	ビフテノン 9錠×7	-	+
6	♂	64	尿管結石術後 膀胱炎	大腸菌	SM (+) FS (+)	200mg×1 100mg×17	ビフテノン 9錠×15	-	+
7	♂	55	前立腺肥大症 術後膀胱炎	大腸菌	TC (-) CER (+)	200mg×1 100mg×19	-	-	-
8	♀	36	慢性膀胱炎	ブドウ球菌	SM (+) EM (+) FS (+)	200mg×1 100mg×6	-	-	+
9	♂	72	膀胱腫瘍術後 膀胱炎	大腸菌	SM (+) FS (+)	200mg×1 100mg×4	-	-	+
10	♂	11	亀頭包皮灸	ブドウ球菌	TC (+) PC (+) SM (+)	100mg×5	-	-	+
11	♀	42	右膿腎症 右腎結石	大腸菌 ブドウ球菌	SM (-) CER (-)	200mg×1 100mg×10	ビフテノン9錠 ロワチン9錠×7	-	-
12	♀	40	急性膀胱炎	大腸菌 ブドウ球菌	TC (+) PC (+) SM (+)	200mg×1 100mg×12	-	-	+
13	♀	52	急性膀胱炎	大腸菌	TC (+) SM (+) CM (+)	200mg×1 100mg×5	-	-	+
14	♂	61	慢性膀胱炎 (前立腺癌)	大腸菌	TC (-) SM (-) KM (+)	200mg×8	ホンバン	-	-
15	♀	43	急性膀胱炎	大腸菌 ブドウ球菌	TC (+) SM (+) CER (+)	200mg×1 100mg×5	-	-	+
16	♂	23	尿道炎	ブドウ球菌	TC (+) CER (+) SM (+)	200mg×1 100mg×4	-	-	+
17	♀	64	急性膀胱炎	ブドウ球菌	CER (+) TC (-) PC (+)	200mg×1 100mg×7	-	-	-

表1(b) 臨床成績

症例	性別	年齢	疾患名	起炎菌	感受性テスト	使用量	併用剤	副作用	効果判定
18	♂	65	慢性膀胱炎	大腸菌	TC (-) CER (+) FS (-)	200mg×7	消化剤	-	+
19	♂	65	術後膀胱炎 (膀胱腫瘍)	大腸菌	TC (-) CER (-) KM (-)	200mg×14	マイトマイシンC 動注	-	-
20	♂	62	慢性膀胱炎 (前立腺肥大症)	大腸菌 ブドウ球菌	TC (-) PC (+) FS (+)	200mg×7	消化剤	-	+
21	♀	24	急性膀胱炎	大腸菌	TC (+) PC (+) SM (-)	200mg×1 100mg×6	-	軽度悪心	⊕
22	♀	30	急性膀胱炎	大腸菌	KM (+) TC (+) PC (+)	200mg×1 100mg×5	-	-	⊕
23	♂	64	前立腺肥大症 術後膀胱炎	大腸菌	KM (+) TC (-) CER (+)	200mg×10	-	-	+
24	♂	25	淋疾後 尿道炎症	ブドウ球菌 変形菌	CER (+) TC (-)	200mg×1 100mg×13	-	-	-
25	♀	44	急性膀胱炎	大腸菌	CER (+) SM (+)	200mg×1 100mg×5	-	-	+
26	♂	68	前立腺炎	ブドウ球菌 大腸菌	ABPC (+) TC (-) CER (+)	200mg×1 100mg×13	-	-	+
27	♀	42	慢性膀胱炎	大腸菌	TC (+) SM (+) CM (+)	200mg×1 100mg×15	-	-	+
28	♀	63	腎結石 膿腎症	大腸菌 ブドウ球菌	TC (-) CM (-) FS (+)	200mg×1 100mg×10	ビフテノン	-	-
29	♀	39	急性膀胱炎	大腸菌	CER (+) EM (+) CM (+)	200mg×1 100mg×5	-	-	+
30	♂	62	前立腺膿瘍	大腸菌 ブドウ球菌	TC (+) SM (+)	200mg×1 100mg×10	-	-	+
31	♂	79	前立腺癌 慢性膀胱炎	大腸菌	KM (+) TC (-) CER (+)	200mg×1 100mg×15	マイトマイシンC	-	-
32	♀	29	急性膀胱炎	大腸菌	TC (+) SM (+) CER (+)	200mg×1 100mg×6	-	-	⊕
33	♀	7	出血性膀胱炎	大腸菌	TC (+) FS (+) SM (+)	100mg×5	-	-	+
34	♀	31	尿管結石 術後膀胱炎	大腸菌	FS (+) CER (+) TC (-)	200mg×1 100mg×10	ビフテノン	-	+

これらの症例に対しては症状の選択はまったく行なわず、DOTCをfirst choiceとして、また単独に投与したものが殆んどである。投与法は第1日目200mg、2日目より100mgの投与を原則として行なった。臨床成績の効果判定は次のような基準にて行なった。

著効(++)：自覚症状および菌の消失など他覚的所見ともに効果をみたもの。

有効(+)：自覚症状または菌の消失のいずれかをみたもの。

無効(-)：自覚症状および他覚的所見ともに改善を認めなかつたもの。

表1(a), (b)に示すごとく疾患は急性および慢性膀胱炎、術後炎症が殆んどであった。また起因菌は重複せるものを加えると大腸菌29例、ブ球菌13例、変形菌1例、緑膿菌1例であった。これらの有効率は69.1%であった。これらの効果は表示の如くであるが、2, 3例について詳述する。

症例1 患者は33歳、女子、急性膀胱炎。主訴は排尿痛、頻尿であった。尿所見：混濁(++), 白血球(++), 赤血球(+), ディスクによる感受性テスト成績はKM(+), CER(++), TC(+), SM(+), PC(-), EM(-)であった。ただちにDOTC 初日200mg、第2病日より100mgの投与を行なったところ、43日目には膀胱症状は殆んど消失し、7日目には大腸菌は尿中に認めなかつたが、白血球がわずかに存在していた。これは著効の1例である。

症例6 64歳、男子、尿管結石術後膀胱炎。尿管切石術後約10日間スプリントカテーテルを留置す。そのために尿路感染症を併発し、スプリント抜去後頻尿(15回、夜間4回)を来したもので、尿所見は大腸菌が第1尿中約76万個/mlを認め、白血球(++)であった。DOTC投与後7日目には頻尿はなくなり、菌数4万個/mlとなり、膿球も著しく減少した有効例である。

症例4 53歳、女子、乳糜尿症兼慢性腎盂腎炎。主訴は尿混濁、血尿であった。尿所見：混濁(+++), 尿中乳糜(+), 尿中細菌は大腸菌、緑膿菌、ブ球菌の混合感染であった。ディスクによる感受性テスト成績ではすべての抗生物質に感受性を示さなかつた。投与後7日目頃にはブ球菌のみの消失を認めたが、グラム陰性桿菌は投与前と変化せず、尿所見にも何んら改善を認めなかつた。18日間DOTCを投与し、他剤に変えたが、同様に効果は認めなかつた無効の1例である。

次に34の症例を慢性疾患、急性疾患および術後炎症に区別してみると表2の如くである。当然ながら急性炎症には91.6%と卓越した有効率であった。慢性炎症15

表2 急性および慢性炎症別の治療効果

	疾患名	起 因 菌	有効率 (%)
急性炎症 12例	急性膀胱炎 10	大腸菌 10	91.6%
	出血性膀胱炎 1	ブ球菌 1	
	龟头包皮炎 1	混合(大腸菌 ブ球菌) 1	
慢性炎症 15例	腎盂腎炎 1	大腸菌 6	60.0%
	膿腎症 2	ブ球菌 2	
	慢性膀胱炎 8	混合(大腸菌 ブ球菌) 5	
	尿道炎 2	ブ球菌 1	
	前立腺炎 1	変形菌 1	
	前立腺膿瘍 1	ブ球菌 緑膿菌 大腸菌 1	
術後炎症 7例	術後膀胱炎 7	大腸菌 7	55.6%
		平均	69.1%

表3 疾患別治療効果

疾患名	例数	著 効	有 効	無 効
慢性腎盂腎炎	1			1
膿腎症	2			2
急性膀胱炎	11	5	5	1
慢性膀胱炎	8	1	5	2
慢性尿道炎	2		1	1
龟头包皮炎	1	1		
前立腺炎	1		1	
前立腺膿瘍	1		1	
術後炎症	7		4	3
	34	7	17	10

表4 起炎菌別治療効果

菌 種	例 数	有 効	無 効	有効率 %
大腸菌	29	21	8	72.4
ブ球菌	13	12	1	92.3
変形菌	1		1	0
緑膿菌	1		1	0

例のうちには混合感染7例を認め、有効率は60.0%と急性炎症にくらべるとかなり低下している。次に術後炎症、特に慢性化の傾向をとるものは泌尿器科医のもつともなやまされる難治性の感染症であり、それで我々もこの術後炎症に対するDOTCの効果を目にしたのであるが、有効率は55.6%であった。これはかなりの高率であるが、有効例は殆んど自覚症状の改善のみで、他覚的所見つまり尿中細菌の減少はみとめたが完全消失を認め

得たものは1例もなかつたのである。

疾患別治療効果は表3に示す如くで、前述したように膀胱炎と術後炎症がその大半を占めている。著効7例、有効17例、無効10例で有効率は69.1%であつた。急性症状を示す感染症に著効を示したことはもちろんであるが、慢性化したものにもかなりの効果が期待されるものと思われる。

起炎菌別治療効果は表4に示す如くであり、大腸菌に対して72.4%、ブ球菌に対しては92.3%の有効率であつた。変形菌および緑膿菌に対しては無効であつた。

## 6. 副作用

重篤な副作用は認めなかつた。ただ2例に軽度の悪心の訴えがあつたのみである。

DOTCを2週間以上投与した例について投与前後の肝機能、腎機能検査および一般血液検査を行なつたが、有意の差は認めなかつた。

## 総括と考察

基礎的実験として、DOTCの血中濃度、尿中濃度、尿中排泄率、肝細胞に於ける不活性化の測定を行なつた。

血中濃度は100 mg投与時の測定値であり、他の研究者の200 mg投与時に於けるそれと比較すれば、我々の最高のピークが4時間値0.83 mcg/mlであることより、かなり低いと思われる。しかし、これも投与量および測定法の違いを考慮すると一概には判定しかねる所である。

DOTCを100 mg投与後12時間後に更に100 mg投与して、2回目より3時間後に血中濃度を測定してみると、我々の方法(カップ法)で1.6 mcg/mlの結果を得た。これは多くの菌の最小発育阻止濃度(MIC)よりも大であるが、我々の自験例よりみると、難治性の術後炎症など、泌尿器科領域に於ける慢性疾患には1日200 mgあるいはそれ以上の投与量も考慮されるべきと思われる。また、臨床例については、このDOTCは急性症状を呈する新鮮な尿路感染症に卓越した効果を示し、慢性疾患にもかなりの有効例を認めた。しかし術後ネラトンカテーテル、スプリントカテーテルなど留置し、そのために尿路感染を併発したもの、つまり2義的感染症に対しては、DOTCはみるべき抗菌作用を認め得なかつ

た。つまり我々の効果判定基準では7例中4例に有効例を認めたが、尿中細菌の減少はあつても完全な菌消失を認めたものは4例中、1例もなかつた。

これは前述したように投与量の増加および、他剤(特に鎮痛消炎剤)との作用により、ある程度のよりよい結果を得られるものと考ええる。またDOTCのディスクが作成され、感受性テストが手軽に施行できるようになり、その結果、症例の選択を行なつて投与すれば、DOTCの慢性疾患および2義的尿路感染症に対する評価も当然かわってくるものと思われる。副作用については我々は2例の小児(7才男子、出血性膀胱炎、11才男子、亀頭包皮炎、各々DOTC 100 mg 5日間投与)を含めて34例に使用し、重篤なものを認めなかつた。この点については安心して使用できる抗生物質とみなされる。

## 結 語

- 1) DOTC 100 mg投与後の血中濃度は4時間後にあり、その値は0.83 mcg/mlであつた。
- 2) DOTC 100 mg投与後の尿中排泄率は24時間で23.3%であつた。
- 3) DOTCのラット肝に於ける不活性化は、高濃度ほど不活性化された。
- 4) DOTCを34例の各種尿路感染症に使用し、著効7例、有効17例、無効10例、有効率69.1%であつた。
- 5) 疾患別の治療効果をみると、急性期のものに著しい効果を示すことはもとより、慢性化したものにも有効率60.0%とかなりの効果をみた。また、2義的感染症である術後炎症に対する有効率は55.5%であつた。
- 6) 起炎菌別にみるとDOTCの有効率はブ球菌に対して92.3%と最も効果があり、大腸菌に対しては72.4%であり、変形菌の1例、緑膿菌の1例には無効であつた。
- 7) 副作用としては認むべきものはなかつた。

## 参 考 文 献

- 1) J. FABRE: Chemotherapia, Sept. 1966
- 2) 白瀬, 他: 皮膚と泌尿 28(2): 1966
- 3) 重松, 他: 泌尿器科紀要 12(4): 1966
- 4) 台糖ファイザー: Vibramycin 参考資料

## CLINICAL USE OF DOXYCYCLINE FOR UROLOGICAL INFECTIONS

SHUN SHIGEMATSU, KOSAKU ETO, KAZUHIKO YAMASHITA &amp; MASAHITO HIGUCHI

Department of Urology, Kurume University School of Medicine

Doxycycline(Vibramycin) : (each capsule contains 100 mg potency) was orally administered in order to determine its blood and urine concentrations. Then the drug was given to 34 patients with various urological infections to evaluate the clinical effectiveness.

The results are summarized as follows.

1. After oral administration of doxycycline 100 mg, the blood concentration reached to the peak (0.83 mcg/ml) in 4 hours, and the blood concentration after 24 hours was 0.22 mcg/ml.
2. After oral administration of doxycycline 100 mg, the urinary concentration was the highest during 6 to 8 hours.
3. In 34 patients with various urological infections who were treated with doxycycline, excellent, marked and no effects were obtained in 7, 17 and 10 cases respectively, with the effectiveness being 69.1%.
4. The most remarkable effect was observed in acute cases, although some effects were expectable even in chronic cases.
5. The drug was most effective against Staphylococcal infections. The effectiyeness against *E. coli* infection was recorded as 72.4% which was also remarkable.