

フラダンチン 50mg 錠の使用経験

慶応義塾大学医学部泌尿器科教室

田	村	一
中	村	宏
川	村	猛

USE OF 50 mg ENTEROCOATED TABLETS OF FURADANTIN
IN URINARY TRACT INFECTIONS

Hajime TAMURA, Hiroshi NAKAMURA and Takeshi KAWAMURA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Keio University**(Director : Prof. H. Tamura, M. D.)*

Nitrofurantoin, composed by Dodd and Stillman in 1944 is most widely used for various urological infections. However, side effects of this drug, especially nausea, vomiting and other gastrointestinal disturbances can not be overlooked when given in large dose. Occurrence of these untoward effects in remarkable percentage of patients was reported by Mintzer, Hasen and Carroll.

In this paper, the effectiveness and the side effects were examined by giving 50 mg enterocoated tablets of Furadantin. Fifty two cases of urinary tract infections were treated with oral administration of 200 mg per day for adult.

Of 52 cases, 73.1 % was well controlled and clinically cured, while the side effects were observed in only 12.3 % (nausea 6, vomiting 1 and fever 1 : 8 cases).

These results indicate that this method of administration reduced the side effects by using 100 mg enterocoated tablets in a daily dose of 400 mg.

To confirm the effectiveness, the average urinary concentration of Furadantin after oral administration of 50 mg tablet was measured on three normal adults. It was found that the urine level has kept above 60 mcg/ml for 6 hours.

This level appeared to suppress most agents in urine of the urinary tract infection, because it was demonstrated that the minimal inhibitory concentration of this drug was less than 50 mcg/ml on 181 strains cultured from various urological infections in our division. Moreover this concentration effected in similar manner to almost all of 22 multiresistant gram-negative strains which had been cultured from patients.

尿路感染症の治療は、多くの種類のサルファ剤や抗生物質の出現によって、著しく容易になった。しかしそれらに対する耐性菌の発生によって新たな問題が生じて来た。

第2次大戦中莫大な費用が新しい抗生物質や化学療法剤の発見のために用いられた。後者の中に Dodd と Stillman¹⁾ の発見した Nitro-furan がある。これは安定性、広い抗菌力、耐

性菌の出現し難いことなど多くの優れた特徴を持つ優れた化学療法剤であることが判り、次第に臨床上使われるようになって来た。しかし嘔気・嘔吐の副作用が比較的高頻度に見られ、Minzer²⁾ 等は24%に、Hasen⁴⁾ 等は25%に、Carroll³⁾ 等は33%に嘔気を認めたと報告している。その後腸溶錠が出来、市川等⁵⁾ は19例中2例に軽度の胃腸障害を認めたと発表し、嘔気

は少なくなったとの報告もあるが、われわれの経験ではやはり16例中4例に嘔気を認め（表5）、やはり可成り高率に嘔気のあることが判った。

筆者の一人中村は、ニューヨークの Mount Sinai Hospital に留学中、フラダンチンはすべて 50mg 錠で1日4回 毎食直後 および就寝前に投与され、しかも臨床的に 100mg 錠とほとんど変わらない効果を示し、嘔気の出現率の低いことを経験し、慶応病院泌尿器科の外来および入院患者の尿路感染症を有する者に使用し、次のごとき結果を得た。

臨床成績

65名の尿路感染症を有する者およびその疑いのあるものに、50mg フラダンチン腸溶錠を1日4回、毎食直後および就寝前に1錠宛投与した、就寝前に内服する際には牛乳または菓子類と一緒に服用させるようにした、投与期間は症例により種々で、2日乃至114日であった。65人中6人に嘔気を、1人に嘔気および嘔吐を、1人に発熱を認めた（表5）。嘔気と共に嘔吐を有した1名は投薬を中止せざるを得なかつたが、他に投薬を中止しなければならない程重篤な副作用を有した者はいなかつた。表1に示す如く、65名中、フラダンチン投与前後において完全に臨床および検査成績の揃つた52例についてみると、急性の感染症では臨床および検査成績上治癒（5.6%）および臨床的治癒または軽快（83.3%）を合わせ88.9%に有効で、無効だったものは11.1%に過ぎない。ここに臨床および検査成績上治癒とは、すべての臨床症状が全くなり、尿培養が陰性となり、尿検査も沈渣で白血球が全く消失するか、強拡大で一視野当り2個以下となったもののみを指す。一つでも症状が残っていたり、検査成績でひっかかるものはこの項目から除外した。

急性感染症は外来患者に多く、観察期間が短くなり勝ちな為、これらのうち一つ位ひっかかるものが多い、臨床および検査成績上治癒が見かけ上少なかったものと思われる。何れにしても無効例は11.1%で急性感染症に対しては極めて有効ことが判る。薬剤投与期間は最低2日で効果が認められ、長いものでも16日、平均7.1日の投与を行なった。

慢性感染症または器質的乃至閉塞性疾患を有するものでは、臨床および検査成績上治癒20.6%、臨床的治癒または軽快44.1%で無効は35.3%となっており、やはり急性感染症に比べると効果が落ちていることが判るが、耐性菌の出現が殖えて来ている今日、他の化学療法剤または抗生物質を使用しても、慢性感染症に対してはこの程度の効果しか得られないものと思われる。慢性感染症では最高114日間、約4カ月間連続投与したが、副作用の認められなかった症例もある。

これらの症例のうち、代表的なものをひろってまとめてみると表2の如くなる。これを見ると大腸菌による膀胱炎には殆んど全例において有効ことが判るが、同じ大腸菌でも腎盂腎炎となると約半数において有効となることが知られる。変形菌による膀胱炎で1例において無効であるが、その他では Citrobacter, Klebsiella, Achromobacter の3種の菌の混合感染による膀胱炎にも臨床軽快となった例がある。腎盂腎炎では大腸菌の他、緑膿菌、黄色ブドウ球菌、Klebsiella と変形菌との混合感染、Rettgerella, 腸球菌、小球菌の3種混合感染にも無効だった例が認められるが、Klebsiella, 緑膿菌、腸球菌の3種混合感染による難治例にも軽快となった症例もある。菌種による臨床の有効度を見るために表3を作製した。大腸菌、Klebsiella, 緑膿菌に対しては臨床極めて有効で、変形菌、Rettgerella, 腸球菌に対しても有効となることが知られた。Morganella, 黄色ブドウ球菌、緑色連鎖球菌、小球菌に対しては症例数も少ないのではっきりしたことはいえないが、何れも無効だ

表1. 尿路感染症52例における 50mg フラダンチン腸溶錠の効果

疾患の種類	患者数	結 果							
		臨床および検査成績上治癒		臨床的治癒または軽快		無効		治療期間	
		数	%	数	%	数	%	平均	範囲
急性感染症	18	1	5.6	15	83.3	2	11.1	7.1日	2-16日
慢性感染症および器質的または閉塞性疾患	34	7	20.6	15	44.1	12	35.3	19.5	3-114
計	52	8	15.4	30	57.7	14	26.9	16.2	2-114

表2. 50mg フラダンチン腸溶錠による尿路感染症の治療（1日量 200mg）

診断	症 番 号	病 原 菌	結 果
膀胱炎	1—9	<i>E. coli</i>	臨床上および検査成績上治癒5例；臨床上治癒4例
	10—11	<i>Proteus vulg. & mirabilis</i>	臨床上および検査成績上治癒1例；無効1例
	12	<i>Rettgerella</i>	臨床上治癒
	13	<i>Pseudomonas</i>	臨床上治癒
	14	<i>Citrobacter</i>	臨床上治癒
		<i>Klebsiella</i> <i>Achromobacter</i>	
腎盂腎炎	15—23	<i>E. coli</i>	臨床上および検査成績上治癒2例；軽快3例；無効4例
	24—27	<i>Klebsiella</i>	臨床上および検査成績上治癒2例；軽快2例
	28—29	<i>Pseudomonas</i>	臨床上および検査成績上治癒1例；無効1例
	30	<i>Morganella</i>	無 効
	31	<i>Proteus vulg. & mirabilis</i>	軽 快
	32	<i>Enterococcus</i>	軽 快
	33	<i>Staphylococcus aureus</i>	無 効
	34	<i>Klebsiella</i>	無 効
		<i>Proteus vulg.</i>	
	35	<i>Pseudomonas</i> <i>Rettgerella</i>	軽 快
	36	<i>Rettgerella</i>	無 効
		<i>Enterococcus</i> <i>Micrococcus</i>	
	37	<i>Klebsiella</i>	軽 快
		<i>Pseudomonas</i> <i>Enterococcus</i>	

った。薬剤投与前後の尿培養の比較により菌の消失を認めた率を菌種別にしてみると表4の如くになり、臨床例と全く同様に、大腸菌、*Klebsiella*、緑膿菌、変形菌で高率に菌の消失を認めている、腸球菌、*Morganella*、黄色ブドウ状球菌、*Citrobacter*、緑色連鎖状球菌、*Achromobacter* では症例数が少ないが菌の消失を見ている。フラダンチン投与後の尿培養で認められた菌では、大腸菌、変形菌、緑膿菌、*Klebsiella*、*Rettgerella*、白色ブドウ状球菌等があり、何れも、慢

表3. 50mg フラダンチン腸溶錠の臨床的効果

病 原 菌	有 効	無 効
<i>E. coli</i>	13	6
<i>Klebsiella</i>	6	1
<i>Pseudomonas</i>	4	1
<i>Proteus vulg. & mirabilis</i>	3	2
<i>Rettgerella</i>	2	1
β -hemo. <i>Streptococcus</i>	2	0
<i>Enterococcus</i>	1	1
<i>Citrobacter</i>	1	0
<i>Achromobacter</i>	1	0
<i>Morganella</i>	0	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1
<i>Streptococcus viridans</i>	0	1
<i>Micrococcus</i>	0	1
合 計	33	16

性のしかもある疾患に続発した尿路感染症に認められている。

副 作 用（表5）

50mg 腸溶錠では65人中6人に嘔気のみを、1人に嘔気と嘔吐とを認めた。100mg 腸溶錠では16人中3人に嘔気のみを、1人に嘔気と嘔吐とを認めている。50mg 錠で1例に発熱を認めたが、頭痛、蕁麻疹、四肢しびれ感、眩暈等は1例も認められなかった。

嘔気の発生率について Carroll 等は量を減らすことにより発生率が低くなるとは思われないと述べているが、われわれの経験では確かに嘔気、嘔吐の発生は50mg 錠で少なくなっている。また嘔気の起こる機序は、空腹時服用にその発生の高くなることから、フラダンチンの胃粘膜刺激によるものと考えられるが、その他にフラダンチンを点滴静注を行っても、その濃度が高くなるにつれ、急激に嘔気発生率の高くなること、Compazine を同時に投与すると嘔気が約半分に減少する等の事実より（C. E. Catlow⁶⁾）、中樞神経系の作用も多分に干渉しているものと考えられる。

基 礎 事 項

フラダンチン 50mg 腸溶錠の臨床効果および副作用は以上の如くであるが、基礎事項として 100mg 錠と比較した尿中濃度および排泄を検討すると共に尿路

表4. 尿路感染症患者の尿中に出現した細菌の頻度と 50mg フラダンチン腸溶錠による治療効果

病 原 菌	治療前の 症 例 数	治療により菌の 消失を見たもの		治療により菌の消失しなかったもの					
		症例数	%	合 計	一 次 的		二 次 的		
					急 性	慢 性	急 性	慢 性	
E. coli	18	13	72.3	7	1	2	0	4	
Klebsiella	7	6	85.7	3	0	0	0	3	
Pseudomonas	5	4	80.0	4	0	1	0	3	
Proteus vulg. & mirabilis	5	3	60.0	6	3	0	0	3	
Rettgerella	3	1	33.3	3	0	1	0	2	
β -hemo. Streptococcus	2	1	50.0	0	0	0	0	0	
Morganella	1	1	100.0	0	0	0	0	0	
Enterococcus	1	1	100.0	1	0	1	0	0	
Staphylococcus aureus	1	1	100.0	1	0	0	0	1	
Citrobacter	1	1	100.0	1	0	0	0	0	
Streptococcus viridans	1	1	100.0	0	0	0	0	0	
Achromobacter	1	1	100.0	0	0	0	0	0	
Staphylococcus albus	0	0	0	3	0	0	0	3	
Providencia	0	0	0	2	0	0	0	2	
Micrococcus	0	0	0	1	0	0	0	1	
Bacterium anitratum	0	0	0	1	0	0	0	1	

表5. フラダンチンの副作用

錠剤*の mg 数	症 例 数	嘔 気 の み	嘔気および 嘔 吐	発 熱	頭 痛	尋 麻 疹
50	65	6	1	1	0	0
100	16	3	1	0	0	0
合 計	81	9	2	1	0	0

* 何れも腸溶錠

表6. フラダンチンの尿中濃度
(正常人2例平均) 単位 mg/cc

時間 投与量	1/2	1	2	4	6
100mg 投与	0.11	0.45	0.37	0.22	0.06
50mg 投与	0.09	0.15	0.11	0.06	0.09

表7 フラダンの尿中回収
(正常人2例平均) 単位 mg

時間 投与量	1/2	1	2	4	6	6 時間内 尿中回収率
100mg 投与	9.0	13.9	17.9	19.5	6.3	58.5% (58.5 mg)
50mg 投与	3.6	5.9	4.9	10.4	5.7	61.0% (30.5 mg)

感染菌のフラダンチンに対する感受性を調査したので追加する。

血中濃度は諸家の報告する通り 異常に低く尿中濃度のみを Staphylococcus pyogenes var. aureus

209 p を試験菌とするカップ法により測定した。フラダンチン 100mg 錠, 50mg 錠をそれぞれ正常人2例に投与し, 投与後30分, 1時間, 2時間, 4時間および6時間の尿中濃度と尿中排泄量を測定した(表6お

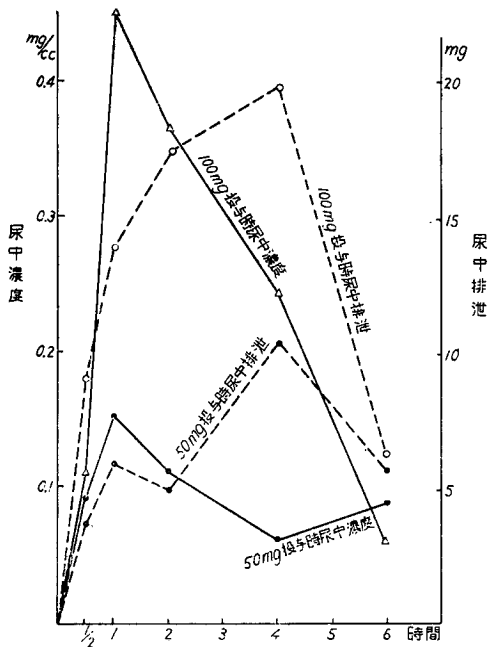


図1. フラダンチンの尿中濃度と尿中排泄

よび7)

尿中濃度は両者共1時間後に最高となり、その濃度比は約3:1であった。その尿中排泄は6時間で100mg投与の場合58.5%、50mg投与の場合61%と大差は認められなかった。

これをグラフにすると図1のようになり、100mg投与の場合に比し、50mg投与では尿中濃度が低値を示めずのは当然であるが、濃度のpeakが低く、やや持続する傾向が認められる。何れにせよ、50mg錠1回投与により尿中濃度は投与後6時間以内では少なくとも60mcg/mlを保持することが判明した。

次に昭和39年2月より9月に至る期間に当慶大泌尿器科において尿中より分離された分離菌の中、フラダンチン感受性試験を行なっている181株につき、その感受性を検討した結果は表8の如くである。感受性は全てPaper Disc法3濃度、5 γ 、20 γ 、100 γ について行なっている。調査菌はColi group, Proteus group, Pseudomonas等のグラム陰性桿菌が大半を占めるが、Coli group中特にE. coliは20 γ /cc以下の感受性株が58株中46株を占め、100 γ /cc以上の耐性菌は認められなかった。Klebsiellaはややこれに劣るが100 γ /cc以下のものが大部分である。Pseudomonas

表8. 尿路感染菌のフラダンチンに対する感受性

(181株)

分離菌	株数	フラダンチン感受性			
		$\leq 5\text{mcg}$	$\leq 20\text{mcg}$	$\leq 100\text{mcg}$	$> 100\text{mcg}$
E. coli	58	22	24	12	—
Citrobacter	1	1	—	—	—
Klebsiella	20	2	6	10	2
Cloaca	6	—	2	—	4
Pseudomonas	38	1	—	1	36
Bacterium anitratum	3	1	—	—	2
Proteus vulgaris & mirabilis	22	1	7	10	4
Rettgerella	17	—	4	5	8
Morganella	1	—	1	—	—
Providencia	1	—	—	1	—
Staphylococcus albus	2	1	1	—	—
Staphylococcus aureus	3	1	2	—	—
Enterococcus	8	3	5	—	—
β -hemo. Strept.	1	1	—	—	—
	181	34	52	39	59

は殆んどが 100 γ /cc 以上の耐性でこれは Carroll 等が指摘している通りである。Proteus group では E. coli に比較すると感受性は劣り、20~100 γ /cc で阻止されるものが多いが、その中 Rettgerella では特に耐性株が多いようである。一方、少数ではあるが、グラム陽性球菌ではその全てが 20 γ /cc 以下の感受性を示し、Stillman 等が指摘するように広範なスペクトルを低濃度で示している。

次に E. coli を主体とするサルファ剤、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、テトラサイクリンに耐性の所謂多剤耐性菌22株についてのフラダンチンの最小発育阻止濃度を平板希釈法により調査した

(表9)。これ等の株は当科患者尿中より分離された保存株で、それぞれ4剤に対する耐性を再検討し直したものである。これ等についてフラダンチンの最小阻止濃度を 5 γ , 10 γ , 25 γ , 50 γ , 100 γ , 250 γ で検討すると E. coli では4剤耐性菌でも 10~50 γ で全て阻止されることが判る。E. coli 以外の株では Klebsiella 100 γ , Providencia 250 γ のものが散見されるが、4剤耐性菌でも上述したように 50mg 錠投与時の尿中濃度より推してその多くが尿中においてはその発育を阻止され得るものと思われる。勿論、尿路感染の治療を感染菌の耐性と尿中濃度のみによって規定することは出来ないが、上記の事実はわれわれの臨床成績を

表9. 4剤耐性株のフラダンチンに対する感受性

(22株)

保存番号	菌 株	4 剤 耐 性 度				フラダンチンの最小阻止濃度					
		Sm	Tc	Cm	Si	5	10	25	50	100	250
2	E. coli	25	250	100	1000		*				
7	"	"	"	"	"			*			
8	"	"	"	"	"			*			
14	"	"	"	"	"		*				
16	"	"	"	"	"				*		
18	"	"	"	"	"					*	
19	"	"	"	"	"			*			
21	"	25	"	"	"			*			
26	"	"	100	100	"			*			
28	"	"	"	"	"			*			
32	"	"	"	"	"			*			
35	"	"	250	"	"		*				
37	"	"	"	"	"		*				
39	"	10	"	"	"				*		
40	"	"	"	"	"				*		
42	"	"	"	"	"			*			
104	Citrobacter	25	100	50	"				*		
205	Klebsiella	"	250	250	"					*	
207	"	"	"	"	"					*	
306	Cloaca	"	"	100	"			*			
501	Providencia	10	50	"	"						*
504	"	250	250	250	"					*	
						4	9	4	4	1	

一応裏付けし得たものと思われる。

要 約

フラダンチン 50mg 腸溶錠は、副作用の点で確かに 100mg 腸溶錠に比してその発生日が低く、優れた抗菌力を有するにも拘らず、嘔気嘔吐の副作用のために使用し難いフラダンチンを臨床上手軽に使用出来るようにした。しかも臨床および検査成績上から見て、十分に臨床効果あるものと考えられる。しかしある泌尿器科的疾患に続発した尿路感染症、混合感染症においては無効な例も多く、かかる症例に対しては 100mg 腸溶錠を 1 日 4 回投与し、若し嘔気嘔吐の副作用を見た際には、50mg 腸溶錠を 1 日 4 回の投与法に変更すれば良いと思う。その他の急性感染症や原発性感染症に対しては、最初から 50mg 腸溶錠で十分に治癒し得る可能性が強く、若し無効なら 100mg 腸溶錠に変更することも考えられる。

以上の臨床的・基礎的研究により、フラダン

チン 50mg 腸溶錠は臨床に十分役に立ち得るものと考えられる。

本論文の要旨は第 286 回日本泌尿器科学会東京地方会に発表した。

主 要 文 献

- 1) Dodd, M. C. and Stillman, W. B. : J. Pharmacol. & Experi. Therap., 82 : II, 1944.
- 2) Mintzer, E. R., Kadison, E. R., Shlaes, W. H. and Felsenfeld, O. : Antibiot. & Chemotherap., 3 : 151, 1953.
- 3) Carroll, G. and Brennan, R. V. : J. Urol., 71 : 650, 1954.
- 4) Hasen, H. B. and Moore, T. D. : J. A. M. A., 155 : 1470, 1954.
- 5) 市川, 新島, 寺脇 : 診断と治療, 51 : 1249, 昭38.
- 6) Catlow, C. E. J. Urol., 86 : 351, 1961.

(1966年3月28日特別掲載受付)

FuSo

尿石症の内科的治療に

テルペン製剤による内服根本療法

- 胆のう・胆管の痙攣・緊張を緩解して疼痛を除き、管口を拡大して石の排出を促進します。
- 血行を促進して肝機能を賦活、利胆作用を示します。
- 抗菌作用、消炎作用で胆路を浄化し感染症を除きます。
- 胆汁中の保護膠質を増して安定化し結石生成を原因的に防止します。

《健保採用》

—文献謹呈—

液	1 ml	173円00
カプセル	1 球	27円50



西独ロワ・ワグナー社製

ロワチン

(包装) : (液) 5ml 10ml / (カプセル) 30球 100球 500球



扶桑薬品工業株式会社
大阪市東区道修町2の50