

〔泌尿紀要7巻3号〕
昭和36年3月

Nitrofuran 系化合物の使用経験

(特に Furadantin による尿路感染症治療を中心として)

京都大学医学部泌尿器科教室 (主任 稲田 務教授)

教 授	稲	田	務
講 師	酒	徳	治 三 郎
助 手	沢	西	謙 次
助 手	田	中	正 躬
助 手	中	川	隆

Trials with Nitrofuran Derivatives with a Special Reference to Treatment of Urinary Tract Infection

Tsutomu INADA, Jisaburo SAKATOKU, Kenji SAWANISHI,
Masami TANAKA and Takashi NAKAGAWA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan
(Director : Prof. T. Inada, M. D.)

1) Chemical properties, antibacterial effects, blood and urinary concentrations, toxicities, and applications of nitrofuran derivatives, such as nitrofurazone (Furacin), Guano-furacin, Altafur, Furaspol, nifuroxime (Micofur), Furmethonol, furazolidone, and nitrofurantoin (Furadantin), being clinically employed have been presented.

2) Administration of furazolidone or Furadantin to the patients with urinary tract infection has been attempted.

When furazolidone was administered to 7 patients with urinary tract infection, it was found that furazolidone was effective in 2 patients, fairly effective in 1 patient, futile in 3 patients, and unknown in 1 patient. Side effects along with administration of furazolidone, mainly gastric upset, were free in only 2 patients. However, it was found that slight side effect was found in 1 patient and moderate to severe side effect in 4 patients. Therefore, it is suggested that furazolidone produces poor therapeutic effect on urinary tract infection with high incidence of unpleasant side effects.

When Furadantin was administered to 19 patients with urinary tract infection, it was found that Furadantin was significantly effective in 3 patients, effective in 9 patients, fairly effective in 3 patients, futile in 1 patient, and unknown in 3 patients. It was observed that no side effect was found in 13 cases, slight side effect in 2 cases, and moderate to severe side effect in 4 cases. Furadantin possesses low toxicity and broad antimicrobial spectrum with low incidence of appearance of resistant bacteria. It is also capable of a long term administration of Furadantin and of easily reaching the effective urinary concentration. Therefore, Furadantin is considered to be one of the satisfactorily effective drugs for treatment of urinary tract infection.

3) According to the fact that nitrofuran derivatives, such as nitrofurazone etc., possesses antispermato-genetic action, the reports of administration of the drugs as a chemo-

therapeutic for testicular tumor were reviewed. The results of administration of nitrofurazone to 3 cases of testicular tumor were described. Unfortunately they were short term administrations. Therefore, it is necessary to obtain a large series with long term administration in order to get conclusion for effectiveness of nitrofurazone for testicular tumor. Furthermore, mechanism of action of nitrofurazone was discussed from a standpoint of histogenetic theory of testicular tumor.

I 緒 言

細菌性尿路感染症に対する治療に関してはサルファ剤や多数の抗生剤の出現によつて、近年に長足の進歩をみた。しかしながらこれらの薬剤の普及に伴つて、起炎菌の薬剤感受性の低下、耐性菌の出現等の多くの重要な問題が抬頭して来て、我々はこの困難な問題の解決に迫られている。

1944年 Dodd および Stillman は furan の 5-nitro 誘導体には強力な bacteriostatic action を有することを発見した。この nitrofuran 系化合物はその後急速に新物質の合成が試みられる様になり、Wildermuth によると 1955年においてその数は 375 種に達しているという。これらの nitrofuran 系化合物は抗菌作用を有しているために、特にサルファ剤、抗生剤の繁用されている尿路感染症に対して、これらの耐性菌に対する作用機序の異なる物質として注目される様になり、近年米国において泌尿器科医の間で広く使用されるにいたつた。

我が国における nitrofuran の初期の研究としては京都大学の高木・宇野 前川 田中および木村・大山・佐々木によるもの、九州大学の戸田 三淵 川田 太田によるもの等があつて、それぞれ比較的多数の nitrofuran 系物質の抗菌力、毒性等が研究報告されていて、特に抗結核剤の探究の目的もあつた様である。これらの中で最も広く利用されていたのは nitrofurazone 即ち Furacin で、食品の防腐剤として、また臨床的には外科・皮膚科等における外用薬として使用されていた。次いで全国的な赤痢の流行による抗生剤に対する耐性赤痢菌に furazolidone が近年使用される様になった。

米国においては nitrofuran 系化合物は Eaton Laboratories, Norwich, New York において系統的に研究、製作されていて、それら

の製品の中で nitrofurantoin 製剤である Furadantin は尿路感染症治療剤として卓越した薬剤の一つと云われている。

我々も尿路感染症に対して既に nitrofuran 製剤である furazolidone を使用して来たが、最近 nitrofurantoin, Furadantin を山之内製薬株式会社より提供をうけたので、その使用経験とあわせて報告し、二者の比較考察を行いたい。

また一方 nitrofuran の精細管上皮に対する造精機能障害作用は、1950年 Prior および Fergusonによつて報告され、1955年 Wildermuthは nitrofuran をはじめて臨床的に睪丸腫瘍患者に投与して好結果をえて以来、nitrofuran が睪丸腫瘍に対する抗腫瘍剤としても重要な地位を占める様になった。我々はこの点に注目して、最近 3 例の睪丸腫瘍患者に nitrofurazone を投与する機会をえたので、その成績についても併せて予報的に報告したい。

先づ nitrofuran 系化合物の概略について記載する。

II. Nitrofuran 系化合物

Nitrofuran は furan 核の 5-nitro 化合物であつて、2 の位置に化学反応がおこりやすく、この部位に側鎖を有する。

主な nitrofuran 系化合物の進展を図 1 に示す。

この内で重要な物質は nitrofurazone (Furacin), Guanofuracin, furazolidone (Furoxone), Altafur, Micofur, Furapol, nitrofurantoin (Furadantin), Furmethonol 等である。

次にこれらの個々の性状について述べる。

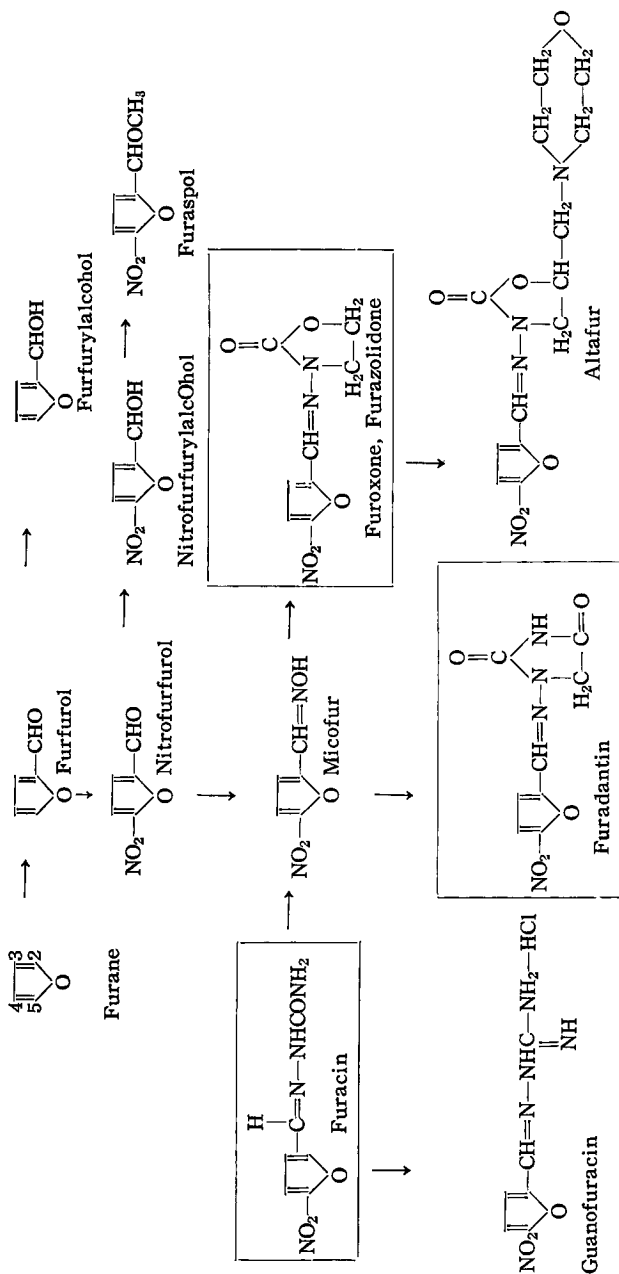
1. Nitrofurazone (Furacin)

化学名：5-nitro-2-furaldehydesemicarbazone

性状：黄色粉末で、水に対する溶解度は 210mg/L、尿に対する溶解度 266mg/L。

血中および尿中濃度：春日によると、経口投与によ

图1 Nitrofuran 系化合物



つて血中濃度を高くすることは困難であり、かつ血中貯留時間も比較的短かく、尿中排泄量は投与量の0.6~1.2%に過ぎないと云われる。

毒性および副作用：マウス経口投与による LD₅₀ は 747mg/kg, 最大耐容量は 600mg/kg である。

Dowing 等は連続3日間にわたって3gを経口的に投与しても副作用はなかったと述べているが、春日によると1g以上の経口投与では悪心、嘔吐、流汗、目まい等があつたが、投薬中止後12時間で平常状態に復したという。また最近羣丸腫瘍に対する抗腫瘍剤として内服を試みているものの中には末梢神経炎症状を呈するものが報告されている。この様に内服による副作用、尿中濃度の点で、尿路感染症の治療には局処的にのみ使用される。

抗菌性：Nitrofurazone の試験管内
抗菌スペクトルは表1の如くであつ
て、緑膿菌以外には高度の抗菌作用を
有している。

製品：我が国にてはモノフラキシン（大日本製薬），フラキシン純末（上野製薬），モノフラゾン末（第一工業製薬），フラシンS（日絆），バイジール（塩野義），ノボフラシン（八洲化学）等である。米国においては Eaton Laboratories で製造されているが，下記の如き種々の坐薬として使用されている。

使用法：医学的以外の使用法として
 は、水産関係にてはその製品の防腐剤
 として利用されている。また獣医学で
 は Mires, Kakavas は牛の乳腺炎に
 使用している。

臨牀的には感染性創傷に対する外用薬として Synder, Kiehn および Christpherson, 我が国においては柴田等の報告以来、外科、皮膚科領域において、溶液あるいは軟膏の形で使用されている。

婦人科領域では Eaton Laboratories より vaginal suppositories および cream が作製されている. 前者

表1 Nitrofurazone の試験管内抗菌作用

Bacterial Genera	Minimum Inhibiting Concentration mg%/24h.
Staphylococcus aureus	0.5 -1.0
Streptococcus pyogenes	1.3
Diplococcus pneumoniae	2.5
Mycobacterium tuberculosis	1.9
Corynebacterium diphtheriae	1.0
Escherichia coli	0.6 -1.0
Klebsiella pneumoniae	0.5 -1.0
Salmonellae	0.02-0.8
Shigella dysenteriae	0.4
Pseudomonas aeruginosa	>20
Proteus vulgaris	2.0 -6.0

は体温で溶ける水溶性基剤中に Furacin を0.3%含有する2gの坐薬であり、後者は0.2%の Furacin クリームである。子宮頸管および膣の種々の処置の前後、例えば放射線療法、切除、焼灼の時に使用すると感染を防ぎ、刺激性を低め、かつ創傷の治癒を促進すると云われている。

泌尿器科領域では婦人尿道炎に対する局所的治療剤として重要である。女子尿道は Wharton 等によると単純な管腔ではなく、多くの複雑に屈曲した傍尿道腺が存在し、そのため感染を来し易いという。閉経期以前においては細菌感染による尿道炎が多い。1953年に Youngblood は0.2%の nitrofurazone と、鎮痛剤として2%の dipiperdon hydrochloride を含む水溶性基剤で長さ2.5インチ、底部径0.2インチの円錐形の坐薬を400例の非特異的尿道炎に使用して好成績をおさめている。また Willcox も16例に使用し、12例、75%が直ちに治癒したと記載している。この坐薬は Eaton Laboratories より Furacin Inserts (旧名 Furacin Urethral Suppositories) として販売されている。

閉経期以後の女子尿道は estrogen の欠如のために粘膜は萎縮し、そのために感染に対する抵抗が弱まり所謂 postmenopausal urethritis を発症しやすい。この時には尿道分泌物の塗抹検本にては正常の角化上皮細胞はみとめられないが、これに stilbestrol を含有する Furacin 坐薬を使用すると尿道の刺激症状も治癒に向うとともに塗抹標本において正常の角化上皮細胞の出現とみとめるにいたると云う。上記の Fu-

racin Inserts に 0.1mg の diethylstilbestrol を含んだ坐薬は Furestrol Suppositories として Eaton Laboratories から発売されている。

また Wildermuth の報告以来 nitrofurazone は睾丸腫瘍の化学療法剤としても使用されているが、このことに関しては後述する。

2. Guanofuracin

化学名: 5-nitro-2-furfurylidene-hydrochloraminoguanidine

我が国において比較的詳細に研究された nitrofurran の一種で、nitrofurazone と同様に局所的に使用される。

グアノフラシン (富山化学) の製品がある。

3. Altafur

化学名: 5-morphinomethyl-3-(5-nitrofurfurylideneamino)-2-oxazolidone

性状: 水に対する溶解度は750mg/L、経口的投与後の血中濃度は表2の如くである。

LD₅₀ 525mg/kg、最大耐容量で 462mg/kgある。

表2 Altafur の血中濃度 (mg%)

1日投与量 mg/kg (4回分服)	15	20	25	30
時間				
2	2.3	1.8	2.5	2.6
4	2.2	1.7	2.2	1.6
8	2.6	2.0	3.0	3.0
12	1.7	1.4	2.4	1.6
24	1.6	1.9	2.4	2.0

表3 Altafur の試験管内抗菌作用

Bacterial Genera	Minimum Inhibiting Concentration mg%/24h.
Staphylococcus aureus	0.3- 0.9
Streptococcus pyogenes	1.0- 4.0
Diplococcus pneumoniae	0.3
Corynebacterium diphtheriae	0.2
Mycobacterium tuberculosis	1.2
Escherichia coli	0.2- 2.0
Klebsiella pneumoniae	3.0-24.0
Salmonellae	0.7- 3.0
Pseudomonas aeruginosa	19 -39
Proteus vulgaris	39

Altafur の試験管内最小発育阻止濃度は表 3 の如くである。

4. Furaspol

化学名：Nitrofurfuryl methylether

性状：水に対する溶解度は 11,000mg/L である。

5. Micofur, nifuroxime

化学名：5-nitro-2-furfurylideneoxime

性状：水に対する溶解度は 1,038 mg/L, ethylalcohol に対する溶解度は 39,600mg/L である。

使用法：本剤は優れた抗カンジダ作用を有する nitrofuran であつて、モニリア症等の局処療法に使用される。

難治性の陰炎は *Trichomonas vaginalis*, *Monilia*, *Hemophilus vaginalis* の 3 種の病原菌の単独または混合感染であることが多い。nifuroxime は抗カンジダ作用と *Hemophilus* に対する抗菌作用を有するので陰坐薬として使用されている。本剤 7.5mg と抗トリコモナス nitrofuran 剤である furazolidone 5.0mg を含む坐薬は Tricofuron の商品名で Eaton

Laboratories で製作され、本邦でも山之内製薬株式会社から発売されている。

6. Furmethonol

化学名：5-nitro-2-furfurylidene-3-amino-5-morpholiny-1-methyl-2-oxazolidone

使用法：Staphylococcus aureus に対する強力な抗菌作用を有する薬剤として 100 種以上の nitrofuran から screening された物質である。

その抗菌作用は Kefauver 等によつて 16 種 215 株の細菌について検査されており、その成績は表 4 の如くである。即ちグラム陽性の Staphylococcus, Diplococcus, Bacillus, Corynebacterium および Clostridium に著明な抗菌性を示している。

Staphylococcus の薬剤耐性菌に対する治療剤として今後使用される機会が増加するものと考えられる。

7. Furazolidone

化学名：(5-nitro-2-furfurylidene)-3-amino-2-oxazolidone

性状：無臭の黄色結晶性粉末であつて、殆んど無味である。分解点は 255°C。室温における水に対する溶解度は pH 6.0 で 40mg/L である。

毒性および副作用：急性毒性は LD₅₀: 4,150mg/kg (マウス経口投与)、慢性毒性試験では家兎経口投与を 30mg/kg 3 週間て悪影響はないといわれている。

内服によつて程度の食欲不振、悪心、嘔吐等の胃腸障害をおこすことがあるが、投薬を中止すると消失する。また Calensnick によると furazolidone は血圧下降作用を有すると述べられているが、臨床的には重大な影響はないものと考えられる。

抗菌性：Furazolidone の試験管内における抗菌作用は Rogers 等の報告によると表 5 の如くである。即ち多くの腸内細菌群に対して高度の抗菌性を有する。また重要なことは著明な抗トリコモナス作用を示すことである。

人体感染分離菌の furazolidone に対する試験管内感受性試験成績は Rogers 等によると表 6 の如くである。

製品：Eaton Laboratories よりは Furoxone の商品名で製作されている。本邦においてもメダロン（山之内製薬株式会社）およびブラジン（武田薬品工業株式会社）等の製剤があり、いずれも 100mg 錠となつている。

使用法：Furazolidone は上述の如く腸内細菌に対する抗菌力に優れていて、かつ腸粘膜よりの吸収が比較的少なく、従つて腸管内において薬剤濃度を高く保ちうる性質があるので、耐性赤痢菌感染症治療薬とし

表 4 Furmethonol の試験管内抗菌作用

Bacterial Genera	No. of Strains	Range of 24 hour Minimal Inhibiting Concentration $\mu\text{g/ml}$
Staphylococcus	140	3-9
Streptococcus A	6	10-40
B	3	20-200
D	3	4-20
Diplococcus	1	3
Bacillus	3	1-2
Erysipelothrix	4	10-50
Corynebacterium	1	2
Clostridium	6	1-4
Mycobacterium	1	> 120
Escherichia	6	2-20
Klebsiella	4	30-240
Salmonella	15	7-30
Pseudomonas	7	190->390
Proteus	6	390->390
Pastuella	4	5-20
Brucella	1	140
Vibrio	4	0.05-1

表5 Furazolidone の試験管内抗菌作用

Bacterial Genera	No. of Strain	Range of 24 hour Minimal Inhibiting Concentration γ /cc
Vibrio	6	0.18
Shigella sonnei	2	0.6
Shigella paradysenteriae	11	0.6
Escherichia coli	3	0.7
Bazillus anthracis	4	0.9
Salmonella paratyphi	4	<0.9
Salmonella typhi murium	4	1.2
Eberthella typhi	6	1.2
Salmonella cholerae suis	5	1.3
Klebsiella	3	1.3
Shigella alkaescens	3	2.0
Staphylococcus albus	5	2.0
Salmonella enteritides	5	2.8
Staphylococcus aureus	7	3.9
Aerogenes	5	5.8
Streptococcus pyogenes	3	9.7
Enterococcus	2	12.1
Proteus	5	24.5
Diplococcus pneumoniae	4	25.6
Trichomonas vaginalis		11.0
Entamoeba histolytica		9-24

表6 人体感染分離菌の Furazolidone に対する試験管内感受性

菌 種	菌 数	種々の濃度による阻止菌株数 γ /cc					
		4.7	18.7	75	150	300	>300*
Escherichia coli	26	8	6	10	2	—	—
Aerogenes	24	3	13	7	—	—	1
Pseudomonas	16	1	—	4	—	1	10
Proteus	31	—	3	15	4	1	8
Enterococcus	11	1	1	3	—	1	5
Staphylococcus albus	5	2	1	—	1	—	1
Staphylococcus aureus	7	3	1	2	—	—	1
Alcaligenes faecalis	5	3	—	1	—	—	1

>300* 試験した最大濃度における抗菌作用と一致しない。

て使用される様になつた。我が国においても赤痢の流行は昭和23年度には最低をしめしたが以後急増し昭和25年には約5万人、昭和26年には約10万人の発生をみている。この頃から streptomycin, chloromycetin, tetracycline 等の抗生剤が広く使用される様になり、昭和32年頃よりこれらの薬剤に対する耐性赤痢菌の出

現が問題になる様になつた。我が国における多くの伝染病病院において、小張、落合、山上、斉藤、藤井、山本等はこれらの症例に対して furazolidone 療法を行つて好成績をおさめている。

また本剤は著明な抗トリコモナス作用があるので局処的に膣坐薬に使用されている。Tricofuron (Eaton

表7 Furadantin の試験管内抗菌作用 (M. I. C. : Minimum Inhibiting Concentration)

Bacterial Species	Strain No.**	M.I.C. (mg%)	
		24 hrs.	96 hrs.
Aerobacter aerogenes	Ae-1	2.0	10.0
	Ae-4	4.0	10.0
	Ae-x	2.8->10.0	8.5->10.0
Alcaligenes faecalis		<0.6	10.0
Brucella abortus		<0.6	2.5
Coliform species		1.33	4.0
Corynebacterium diphther.	Co-3	>10.0	>10.7
	Co-x	<0.2	>10.0
Erwinia amylovora	Ew-1	<1.67*	<1.67
Erwinia carotovora	Ew-2	<1.67	<1.67
Erysipelothrix rhusiopath.	Er-1	2.12	>4.24
	Er-2	1.06	4.24
	Er-3	1.06	4.24
	Er-4	0.53	1.06
Escherichia coli	Es-2	<0.31-0.75	<0.31-3.0
	Es-x	1.4	2.0
Klebsiella pneumoniae	Kl-x	<0.6	2.5
Klebsiella species	Kl-4	3.0	6.0
	Kl-5	6.0	12.0
	Kl-6	6.0	6.0
	Kl-7	6.0	12.0
	Kl-8	12.0	>12.0
Micrococcus pyogenes var. alb.	Mi-26	<0.6	2.5
Micrococcus pyogenes var. aur.	Mi-6	0.62-0.94	1.25-1.88
	Mi-8	1.0	1.5
	Mi-12	1.0	2.0
	Mi-x	1.33	1.33
Proteus mirabilis		2.5	5.0
Proteus morgani		2.5	10.0
Proteus rettgeri		2.5	5.0
Proteus vulgaris	Pr-1	1.25-10.0	1.25->10.0
	Pr-x	5.6	10.0->10.0
Pseudomonas aeruginosa	Ps-2	>10.0	>10.0
	Ps-10	>10.0	>10.0
	Ps-51	13.4*	13.4
Pseudomonas syringae	SaC-1	0.5	1.44
Salmonella choleraesuis	SaD-34	1.29	3.9
Salmonella enteritidis	SaA-2	1.3	3.9
Salmonella paratyphi A	SaB-2	1.29	9.7
Salmonella schattmuelleri	SaB-28	1.44	3.88
Salmonella typhimurium	SaD-2	1.0	2.0
Salmonella typhosa	SaD-5	2.0	9.0
	SaD-x	1.5	5.7
Shigella dysenteriae	Sh-1	0.4	0.8
Shigella paradysenteriae	Sh-3	0.8	0.8
Streptococcus agalactiae	StB-3	2.7-3.0	7.6-14.6
Streptococcus dysgalactiae	StC-1	0.19	1.29
	StC-x	<0.20	1.33
	StC-y	1.29	3.88
	St-26	10.0	>10.0
Streptococcus fecalis		2.5	10.0
Streptococcus mitis	StA-1	0.47	1.25
Streptococcus pyogenes	Sta-x	0.8	1.3
Streptococcus uberis	StD-3	1.0-1.3	3.9-10.0

** Norwich Strain Identification Number

* Reading at 48 hours

Laboratories) には furazolidone を 5.0mg 含有している。また我が国においては青木が furazolidone をトリコモナス膣炎に使用して好結果をえている。

尿路感染症に対して系統的に投与した文献に乏しいが、我々は本剤を、次にのべる nitrofurantoin を入手するまでの期間、使用する経験をえたのでその成績については後述する。

8. Nitrofurantoin, Furadantin

化学名：5-nitro-2-furfurylidene-1-aminohydantoin

I. 性状：黄色の針状結晶で、分子量：238.16, 融点 258~262°C で分解する。水溶液は 37°C で24時間安定である。

本剤は Eaton Laboratories において数多くの nitrofuran 系化合物の中から長年月を経て screening された卓越した尿路感染症治療剤であつて、グラム陽性・陰性菌は勿論、原虫類にも強い発育阻止作用を有し、特に治療に困難を伴う変形菌、緑膿菌をはじめ尿路に発見される殆んどすべての菌種に抗菌作用を有するといわれている。

II 抗菌作用：本剤の各種細菌に対する試験管内抗

菌スペクトルは表7に示すごとくである。また本剤の抗菌作用は血液、膿、分泌物、代謝産物（パラアミノ安息香酸、システイン、ニコチン酸、葉酸等）の存在によつても何等影響をうけないと云われている。また nitrofurantion は真菌類、ビールスには発育抑制を示さないが、原虫類に対しては表8の如き結果がえられている。

表8 Furadantin の試験管内抗原虫作用

Organism	最少濃度 (mg%)	
	発育抑制	殺 虫
<i>Entamoeba histolytica</i>	4.5	9.0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	1.8	3.5-15.5
<i>Trichomonas foetus</i>	—	4.8-15.5

III. 各種抗生物質との感受性比較：サルファ剤や抗生物質が各種感染症の治療に繁用されるに従い、一部に感受性の低下が認められるが、尿路感染症の各種病原菌に対し、Furadantin と他種抗生剤との感受性を比較検討した Schnierson の成績によると表9の如く

表9 Furadantin と他の抗菌剤との感受性比較

Bacterial Genera	Furadantin	Penicillin	Erythromycin	Tetracycline	Chloramphenicol	Streptomycin	Sulfonamides	Novobiocin
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3	2	4	3	3	5	2
<i>Staphylococcus albus</i>	—	2	2	3	2	1	—	2
<i>Enterococcus</i>	1	5	2	5	2	5	5	5
<i>Pneumococcus</i>	—	1	1	1	1	—	—	—
<i>Hemolytic streptococcus</i>	—	1	1	2	1	—	—	—
<i>Streptococcus viridans</i>	—	2	1	2	1	2	—	—
<i>Escherichia coli</i>	1	—	—	3	2	3	5	—
<i>Aerobacter aerogenes</i>	1	—	—	4	3	5	5	5
<i>Proteus</i>	1	—	—	5	3	4	4	4
<i>B. pyocyaneus</i>	5	—	—	5	5	4	5	5
<i>Salmonella</i>	1	—	—	1	1	—	—	—
<i>B. friedlander</i>	1	—	—	4	3	—	—	—
<i>B. alcaligenes fecalis</i>	3	—	—	—	3	—	—	—

* Data on bacitracin, neomycin, polyxin and oleandomycin omitted.

** 1.....over 90% of strains sensitive

2.....76-90% sensitive

3.....51-75% sensitive

4.....25-50% sensitive

5.....less than 25% sensitive

Furadantin は殆どの病原菌に対して90%以上の感受性を示すと記載されている。

Ⅳ. 作用機転：本剤の作用機序は独特のもので、従来の抗生物質やサルファ剤とは異なり、細菌の dehydrogenase 系を抑制するか、Krebs cycle の初期の過程を阻害するものと考えられている。従つて抗生物質やサルファ剤に強い抵抗性を有する細菌にも強力な殺菌作用を有する。また交叉耐性を来すことがないと云われている。

Ⅴ. 吸収および排泄

a. 血中及び糞便中濃度：Furadantin は尿路感染症に効果的な尿中濃度が得られる臨床応用量では、血中濃度および糞便中への排泄は非常に僅少で、通常定量することは困難である。

ラットに1回経口投与した血中濃度は表10に示す通りである。

表10 Furadantin 経口投与後の血中濃度（ラット）

投与量 (mg/kg)	血中濃度 (mg%)				
	1時間	4時間	8時間	16時間	24時間
10	0.1	0	—	—	—
100	—	0.26	0.16	—	—
500	—	0.26	0.24	0.40	0.83

b. 尿中排泄：Furadantin は尿中への排泄率は非常に高く、服用後約30分から尿に現われ、約8時間で消失するので、治療に際しては4～6時間毎の服用が適当であると考えられている。尿中へは服用量の約45%が活性型として認められ、残余は尿を黄褐色に着色せしめる不活性型となつて排泄される。

Ⅵ. 尿中濃度の測定法：尿中に排泄される活性型薬剤の測定には他の nitrofuran 系薬剤と同様光電比色計による他、細菌学的検定法によつても定量することが出来る。

a. FDA cup plate test の変法：排泄量が比較的高濃度の場合に本法が適する。接種物は各寒天培地20ccに黄色ブドウ球菌209 P 24時間ブイヨン培養液2滴よりなる。測定に際しては試験薬剤を感受性範囲内で希釈し標準系列を作るが、この際被検尿の1希釈液が標準系列の濃度範囲内にもつて行けるように大きく5階級に分ける。被検尿は pH: 6.2 に補正して標準系列および各希釈液に使用する。カップは平板別に各1つ宛使用する。試験材料の 0.5cc を各カップに注入し、その平板を孵卵器に入れて18～24時間培養する。尿中薬剤濃度の判定は阻止帯の広さを標準系列と対比して

決定する。

b. 希釈法（試験管法）：本法は尿中薬剤濃度が低くてカップ法で測定困難な場合に用いられる。pH 6.8 に補正された尿で準備された標準系列を利用する。被検尿および標準系列尿は Seitz で濾過する。（Furacin での標準系列の濃度は10, 7.5, 5, 3.75, 2.5, 1.87, 0mg/L の7階級を用いる）被検尿の濃度は原尿、1/2, 1/4で行う。測定用試験管はこの実験を通じて一貫して使用し、被検尿或は標準系列尿の量は同じでなければならない。Escherichia coli の均一な増殖培養液（18時間培養液の1滴）を各試験管に加え、標準系列について絶えずその発育状態を観察し、0mg/L 試験管で増殖を示し、薬剤の濃度が高くなるにつれて漸次発育が減じ、10mg/L で完全に発育が阻止されていたなら、被検尿と標準系列とを比較して尿中濃度を判定する。被検尿を直ちに測定出来ない時は、太抵の nitrofuran 系薬剤は室温において尿中で変化するために採尿後ただちに氷室保存しなければならない。

上記2法は各種 nitrofuran 系薬剤の尿中濃度測定に応用出来るが、標準系列の濃度の範囲は使用する細菌と試験時の条件に合わせて適宜修正されなければならない。

Ⅶ. 尿中排泄量の消長：

a. 1回投与の場合：健康人4人に Furadantin 250mg（約 3.5mg/kg）を投与し時間を追つて光電比色計ならびに細菌学的測定法の2法を併行した所、図

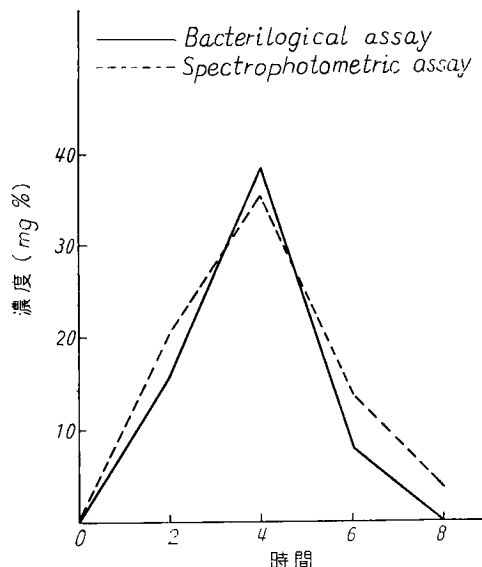


図2 Furadantin 250mg 経口投与後の人尿中濃度（健康人4例の平均）

2の如く何れも殆ど類似した成績を収め、尿中への排泄率は平均44%(bacteriological assayでの排泄率は44.5%, spectrophotometric assayでは43.4%)を示した。採尿は毎2時間、尿中にFuradantinが認められなくなるまで行つたが、投与したFuradantinの排泄量の大半は投与後4時間以内に現われ、8時間では殆ど消失する。

b. 連続投与の場合：ラッテにFuradantin 3.5mg/kg 体重宛毎4時間、計10.5mg/kgを投与した時の尿中排泄曲線(光電比色計)は図3の如くで、総排泄量は40.8%を示した。

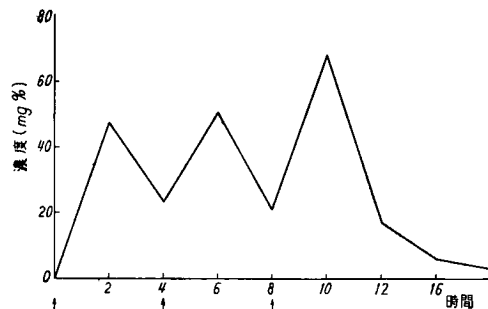


図3 Furadantin 連続投与後の尿中排泄曲線 (ラッテ)

またCarroll等によると、10例の患者にFuradantinを初回200mg、以後毎6時間に100mgの経口投与を行つた後の血中および尿中濃度は次の如くである。血中濃度は投与開始後1時間値1.6mg/L、2時間値1.1mg/L、3時間値0.8mg/Lで、3～8日の投与継続によると1.81mg/Lとなる。一方尿中排泄量は9例に200mgを投与した処、3時間値21.8mg、9時間値65.1mg、12時間値83.8mgであり、毎6時間毎100mgの投与法がよいと考えられる。

c. 尿中排泄量と服用時の食物摂取との関係：Fu-

表11 Furadantin の食物摂取と尿中排泄量との関係

症 例	Furadantin の排泄総量 (mg)	
	空腹時	満腹時
No. 1	47.8	57.6
No. 2	51.9	60.4
No. 3	50.6	55.3
No. 4	32.6	42.2
平 均	45.7	53.9

radantin 100mg錠を健康人4名に1日1回空腹時に1錠服用させた時の尿中排泄量と、同一人において他日おこなつた朝食後満腹時の場合を比較すると次の如くである。即ち2時間毎に採尿して各々の尿中排泄量を測定すると表11に示す様に、全例において食後の時の方が空腹時に比べて5～10mg、平均8.2mgの増加を示している。

VII. 人尿における溶解度：Furadantintinの体温(37°C)における溶解度はpH 5.0で225mg/Lであつて、pHの上昇に伴つてその溶解度を増し、pH 7.7では2,310mg/Lとなるので尿路結石症の懸念はないといわれている。

IX. 毒性：Furadantinの経口投与によるマウスの急性中毒試験ではLD₅₀は895mg/kgである。

慢性毒性試験としては、犬に体重kg当り1.5mg及び25mgを3カ月間投与したが、血液像および肝・腎機能、各臓器に何らの変化をみとめなかつた。

X Furadantin 製品

a. 錠剤：100mgの黄色錠剤、内服用であつて、Eaton Laboratoriesにて製作され、我が国においては山之内製薬株式会社から発売されている。

b. 注射薬：Furadantin Intravenous Solution, 10ccアンプルとして同じくEaton Laboratoriesにて製作され、経口投与の不能な症例に使用される。

III. 尿路感染症に対する nitrofurane 使用経験

我々は種々の抗生剤に抵抗する難治性の尿路感染症に対してnitrofurane療法を試みるべく、本剤の入手に努力して来たが、内服薬として適当と考えられるものは我が国においてはfurazolidoneのみであつたため、とりあえず本剤を1960年2月より使用して検討を加えていたが、furazolidoneは尿路感染症治療薬剤としては種々の点で難点がある模様であつたため、より良質のnitrofurane剤の入手を望んでいた。今回山之内製薬株式会社を通じて、米国において広く使用されているnitrofurantoin, Furadantinの提供を受けたので1960年9月よりfurazolidoneを中止してFuradantinの使用を行つた。

以下この2剤の自験成績についてのべる。

1. Furazolidone による尿路感染症の治療

Furazolidone製剤であるメダロン(山之内製薬)、一部にはブラジン(武田薬品工業)の経口投与方法は全例を通じて100mg錠を1日4回、ほぼ毎6時間内服である。

I. 自験例：表12に示す様に難治性の尿路感染症7

表12 Furazolidone の使用例

症 例	臨 床 診 断	投 与 前 検 査 成 績			投 与 日 数	投 与 後 所 見			副 作 用 効 果	備 考
		尿 所 見	尿培養成績	薬剤耐性検査		尿 所 見	尿培養成績	自覚症状		
1. 56才, 男 会社社員	両側感染性水腎症 (右腎切除, 左尿管切石術後)	蛋白(+) 血球(+) 血尿(+) 膿尿(+) 大桿	Pseudo-monas (++) Escherichia coli (++)		NPN: 42.5 Creatinin: 2.25	蛋白(+) 血球(+) 血尿(+) 膿尿(+) 大桿	Pseudo-monas (++)	腰痛軽減なし		Furadantin 使用症例1
2. 54才, 男 新聞販売店	両側感染性水腎症 (膀胱癌に由来する左尿管皮膚瘻吻合術後)	蛋白(+) 血球(+) 血尿(+) 膿尿(+) 大桿	Pseudo-monas (++) Enterococcus (++)			蛋白(+) 血球(+) 血尿(+) 膿尿(+) 大桿		食欲減退, 悪心あり, 投薬中止		Furadantin 使用症例2
3. 32才, 男 公務員	慢性膀胱炎	蛋白(+) 血球(+) 血尿(+) 膿尿(+) 大桿				蛋白(+) 血球(+) 血尿(+) 膿尿(+) 大桿		膀胱症状好転		
4. 56才, 男 無職	右慢性腎盂腎炎兼膀胱炎 (膀胱癌に由来する左尿管皮膚瘻吻合術後, 局処的再発)	蛋白(+) 血球(+) 血尿(+) 膿尿(+) 大桿	Klebsiella (+)	SM(-), CM(-), SF(-), TC(+), TM(+), Colistin (++)	NPN: 28.6	蛋白(+) 血球(+) 血尿(+) 膿尿(+) 大桿		悪心あり		Colistin, T.M. 使用, 右尿管瘻設置術施行
5. 44才, 男 会社社員	慢性膀胱炎	蛋白(+) 血球(+) 血尿(+) 膿尿(+) 大桿				蛋白(+) 血球(+) 血尿(+) 膿尿(+) 大桿		膀胱症状好転		
6. 20才, 女 看護婦	慢性膀胱炎	蛋白(+) 血球(+) 血尿(+) 膿尿(+) 大桿				蛋白(+) 血球(+) 血尿(+) 膿尿(+) 大桿		膀胱症状好転		Trichomycin に変更
7. 41才, 女 教員	慢性膀胱炎 (多発性膀胱憩室に対する憩室切除術後)	蛋白(+) 血球(+) 血尿(+) 膿尿(+) 大桿	PC(-), SM(+), CM(+), EM(-), SF(-), TC(-), AM(-), TM(-)		NPN: 26.2	蛋白(+) 血球(+) 血尿(+) 膿尿(+) 大桿		腰痛および膀胱症状は不変		Colistin に変更

例について検索を行った。

症例 1, 56才, 男子, 会社員。

臨床診断: 両側感染性水腎症 (右腎切石, 左尿管切石術後)

経過: 1958年5月7日に右珊瑚樹状結石左尿管結石兼巨大水腎症の診断にて入院, 同年5月27日に左尿管切石術兼左腎瘻設置術, 同年11月4日に右腎切石術を行い, 同年12月28日較快退院した。退院後通院させて経過を観察していたが, 水腎および腎機能は著明な改善をみとめることなく, 常に高度の尿潴溜を併せていた。術前より種々のサルファ剤, PC, SM, CM, TM, TC, ウロナミン等の投与をそれぞれ相当量続けたにもかかわらず, 尿所見の改善のみられなかった例である。1960年2月22日の尿所見は蛋白++, 赤血球+, 白血球++, 大腸菌+, 桿菌+, 当日の尿培養検査によると *Pseudomonas* ++, *Escherichia coli* ++ と云う成績であつた。尚 NPN 42.5mg/dl, creatinin: 2.25 mg/dl であつた。本例に対して3月3日より furazolidone 1日 400mg の投与を行った。9月4日迄の間182日にわたつて治療をつづけ総量は70gに達したが, 胃症状その他の副作用は全くみとめられなかった。9月5日に行つた尿培養試験では *Pseudomonas* ++, *Escherichia coli* - であり本例は先ず有効であつたと判定した。本例は後述する様に, その後 Furadantin 投与に切替えた。

症例 2, 54才, 男子, 新聞販売店。

臨床診断: 両側感染性水腎症 (膀胱癌による膀胱全剔除兼両側尿管皮膚瘻設置術後)

経過: 1957年2月28日膀胱腫瘍の診断で入院した。膀胱内の巨大乳頭癌であつて, 癌性浸潤のために両側水腎尿管管症を来し, 排泄性尿路像は全く描出不能の例であつた。同年3月8日に膀胱全剔除兼両側尿管皮膚瘻設置術を行い, 以後永久的尿管瘻の状態である。術後しばしば水腎に感染を惹起してその度にサルファ剤, 抗生剤を使用して来たが, 終に慢性化膿性腎盂腎炎の状態で現在にいたつている。本例に対して1960年5月16日に furazolidone の投与を試みた。投与前の尿所見は両側とも蛋白++, 赤血球+, 白血球++, 球菌++, 桿菌++, 培養成績は *Pseudomonas* ++, *Enterococcus* + であつた。

本例は内服直後より食欲減退, 悪心があつたために2日目にて投薬を中止せざるをえなかった。従つて本剤の効果は不明である。

本例はその後 Furadantin の投与を試みた。

症例 3, 32才, 女子, 公務員。

臨床診断: 慢性膀胱炎。

経過: 慢性膀胱刺激症状を訴えて1960年1月5日入院, 膀胱鏡検査で三角部炎を証明した。上部尿路は逆行性, 下降性の両検査にて異常をみとめなかった。サルファ剤, ウロナミン, 種々の抗生剤の投与もむなしく, 再度症状の増悪を繰返していた。6月9日の検尿所見は蛋白+, 赤血球+, 白血球+, 上皮細胞+, 大腸菌+であつて, 6月15日より furazolidone 1日 400mg を2週間にわたつて服用せしめた。内服開始後2日目から食欲不振, 胃部重感があつたがこれを押して内服を継続させた。7月13日には尿所見は蛋白+, 赤血球-, 白血球+, 大腸菌-となり, 自覚膀胱症状も好転した, 本例は有効であつたものと考えた。

症例 4, 56才, 女子, 無職。

臨床診断: 右慢性腎盂腎炎兼膀胱炎 (膀胱癌とこれに由来する左水腎症に対して行つた膀胱部分切除兼左尿管全剔除術後, 局处的癌再発)

経過: 1958年9月4日に左尿管口膀胱癌およびこれに由来する左水腎症に対して膀胱部分切除術兼左尿管全剔除術を行い, 以後X線深部治療を行つていたが1959年末より再び尿潴溜, 排尿痛をみとめる様になり種々の抗生剤を投与して経過を観察していた所, 局处的癌腫再発および右腎盂腎炎兼膀胱炎であることが確定した。1960年3月2日の検尿成績は蛋白++, 赤血球+, 白血球++, 桿菌+であつて, 同日施行した尿培養によると *Klebsiella* を証明し, 感受性検査によると SM (-), CM (-), サルファ剤 (-), TC (+), TM (+), Colistin (+) であつた。本症例に対して furazolidone 1日 400mg の経口投与を試みたが, 投与翌日には高度の悪心があらわれ, 内服を拒否したが, 1日 200mg に減量して服用を強いた所, ほぼ18日間にわたつて辛うじて治療を行いえたが, 以降は全く投与不能となつた。投薬終了時の尿所見は蛋白++, 赤血球++, 白血球++, 桿菌++ と改善は全くみられなかった。以降 TM, Colistin 療法を行つた。本例は副作用が著明でかつ無効であつたものと判定する。

症例 5, 44才, 女子, 会社員。

臨床診断: 慢性膀胱炎。

経過: 1960年1月19日初診, 慢性膀胱炎として我々の所に紹介された。膀胱鏡検査によると膀胱三角部異常症と膀胱頸部に慢性炎症像をみとめた。CM, SM の投与を行つたが尿所見の改善がみとめられず2月13日には蛋白+, 赤血球+, 白血球++, 大腸菌+であつたので furazolidone の投与を行つた。軽度の胃症状はあつたが11日わたつて加療した後の尿所見は蛋白+, 赤血球+, 白血球+, 大腸菌+で尚炎症性変化をみとめたが, 自覚膀胱症状は好転した。故に本例はやや有

種であつたものとする。尚、投薬5ヵ月後に黄疸を来して内科に入院し流行性肝炎と診断され治療をうけたが約2ヵ月にて全治退院した。

症例6. 20才, 女子, 看護婦。

臨床診断: トリコモナス性膀胱炎。

経過: 数ヵ月前よりの頻尿があるために尿路結核症をおそれて受診を希望した。4月6日に行つた検尿には顕微鏡的膿尿を証明したが病因菌が発見出来なかつた。膀胱鏡検査によると膀胱粘膜に瀰漫性の軽度の発赤を証明したが、他に特殊性病変はなく、青排泄試験を行うと両腎機能は良好で、かつ逆行性腎盂像にも異常はみとめられなかつた。5月7日の検尿によつてトリコモナス原虫を証明し、尚炎症性産物をみとめたので、2週間にわたつて furazolidone を400g 14日間経口投与した。本症例においては何等副作用をみとめなかつたが、投与終了時においても尿所見は蛋白+, 赤血球+, 白血球++, トリコモナス原虫+であつたため無効と判定して、以降 Tricomycin の投与に切替えた。

症例7. 41才, 女子, 教員。

臨床診断: 多発性膀胱憩室に対する憩室剔除術後の慢性膀胱炎。

経過: 1960年3月1日膀胱症状があり初診, 当時膿尿を証明し, 膀胱鏡的には後壁・側壁に多数の大小不同の憩室口をみとめた。青排泄試験および排泄性腎盂尿管像は正常であつたため, 多発性膀胱憩室の診断で4月1日に入院せしめた。4月12日に2ケの大憩室を剔除するとともに, 子宮体部に筋腫を認めたので単純性子宮全剔除術を施行した。手術創は治癒して5月23日一応較快退院したが, その後もサルファ剤, SM, PC, CM, TC 等の使用を継続していたのにもかかわらず, 膿尿は消失しなかつた。6月21日の検尿成績は蛋白+, 赤血球-, 白血球++, 上皮細胞++, 大腸菌+で, 同時に行つた培養試験にても E. coli が証明された。本菌の感受性検査成績はPC(-), SM(+), CM(+), EM(-), サルファ剤(-), TC(-), AM(-), TM(-)の如くであつた。ここにおいて furazolidone を1日100mg 錠4錠を使用した。8日間の投与によつて食欲不振, 悪心, 嘔吐があつたので投薬を中止した。この時の尿所見は表12の如くであつて効果は無いものと考えられる。

II. 自験結果:

a. 効果: 以上7例の難治性尿路感染症に furazolidone を経口的に通常1日 400mg を投与した。症例1は182日間にわたる長期間の投与にもかかわらず副作用もなく, かつ投与前に培養陽性であつた大腸菌が

投与後消失した。Pseudomonas には影響を与えなかつたが, 一応有効であつた症例と考えられる。第3例は尿所見および自覚症状の改善がみられて有効と考えられる例, 症例5は自覚症状が好転したのでやや有効であつたものとする。症例4, 6および7は副作用があつて投薬を中断したとはいえ, 一応8日以上投与を行つたにもかかわらず無効であつた例である。症例2は2日の投薬にて副作用があつたため治療を中止したので一応効果は不明と考える。

表13 Furazolidone による尿路感染症の治療

治 療 効 果 7 例 中	有 効	2例
	やや有効	1例
	無 効	3例
	不 明	1例
副作用 (胃症状) 7 例 中	な し	2例
	軽 度	1例
	中等度以上	4例

以上の成績を一括すれば表13に示すごとく7例中有効2例, やや有効1例, 無効3例, 不明1例となる。

b. 副作用: 副作用としては食欲不振, 悪心, 嘔吐, 胃部重感等の胃障害が主なものであつて, 症例2, 4, 5, 7の4例は強弱の差はあれ, この副作用のために投薬を中止した症例である。症例5は投薬中止後5ヵ月に黄疸を発症したが, 流行性肝炎と診断され, 本剤とは一応無関係と考えられる。

c. 結果: Furazolidone は各種腸内起炎菌に対して著明な抗菌性を有するために, 腸内感染症, なかなく抗生剤耐性赤痢菌感染症の治療剤として使用されて来た。本剤を尿路感染症に試用してみたが, 胃障害を主とする副作用の発現が高率である点, および尿中排泄濃度の低い点からして, その成績は悲観すべき状態であつた。故に furazolidone は経口的投与方法による尿路感染症治療剤としては不適當なものと考えられ, nitrofurantoin の入手を待つて実験を再開した次第である。

Furazolidone は著明な抗トリコモナス作用を有することが, 試験管内試験で認められているので, 我々も症例6のトリコモナス膀胱炎の1例に経口投与を行つたが無効であつた。その理由としてはやはり尿中排泄濃度が低いのが原因と考えられる。故に本剤の抗トリコモナス作用を充分に応用するには局処的療法が適当で

あると考えられる。

2. Nitrofurantoin, Furadantin による尿路感染症の治療

各種尿路感染症に対して nitrofurantoin 製剤である Furadantin (Eaton Laboratories)(山之内製薬)の経口投与を行つた。投与方法は原則として1日 100 mg 錠を1回1錠、毎食後と就寝前の4回投与方法である。

Ⅰ. 自験例: 表14に示す様に、我々の外来および入院患者中で尿路感染を有する19例に対して試みた。以下各々の症例について簡単に記載する。

症例1. 56才, 男子, 会社員。

臨床診断: 両側感染性水腎症(右腎切石左尿管切石術後)

経過: 本症例は前記の furnazolidone 使用症例1と同一例である。即ち上記診断の下に1960年3月3日よりfurazolidoneを182日間使用したにもかかわらず、副作用をみとめず、かつ使用前に培養によつて証明された尿中大腸菌が治療によつて消失した例である。この様な furazolidone の効果にもかかわらず尚高度の膿尿と尿中に Pseudomonas を証明したので9月5日から Furadantin の投与を行つた。本例においては最初の14日間は1日 400mg を経口投与し、ひきつづいて1日 200mg に減量して56日間の投与を行つた。Furadantin 70日の投与後において尿中には尚 Pseudomonas を証明するが、膿尿は著明に改善された。故に本例に対して Furadantin は有効であつたと考えられる。かかる長期間の投与にもかかわらず全く見るべき副作用はなかつた。

症例2. 54才, 男子, 新聞販売店。

臨床診断: 両側感染性水腎症(膀胱癌による膀胱全別兼両側尿管皮膚瘻設置術後)

経過: 本症例は前記 furazolidone 治験症例2と同一例である。即ち培養によつて Pseudomonas および Enterococcus を証明する高度の膿尿のために5月16日に furazolidone の投与を試みたが内服直後より食欲不振、悪心が強く、2日にて投薬中止のやむなきにいたつた例であつた。本例に対して9月17日より Furadantin 1日 400mg の経口の投与を試みた。しかしながら本剤においても furazolidone とほぼ同程度の副作用があつて、僅か3日にて投薬を中止せざるをえなくなつた。故に本例では効果は不明であつた。

症例3. 20才, 男子, 学生。

臨床診断: 膀胱炎。

経過: 1960年9月21日に膀胱刺激症状があり、尿中に相当数の赤・白血球を証明した。膀胱鏡検査による

と瀰漫性膀胱炎の所見であつた。青排試験は正常。膀胱炎と診断してサルファ剤およびブスコパンの投与を行つた所、尿所見は改善されたが刺激症状は去らなかつた。そこで9月29日より Furadantin を1日 400 mg 8日間投与した所、自覚症も改善されるにいたつたので、有効例と考える。本例では全く副作用の発現をみなかつた。

症例4. 72才, 男子, 薪炭商。

臨床診断: 前立腺肥大症, 膀胱炎, 膀胱結石症。

経過: 1958年尿閉のために受診し、前立腺肥大症と診断されたが、動脈硬化症の合併と経済的理由から手術することなく経尿道的持続導尿法をつづけている。尿潴溺が強く、1960年9月20日には蛋白++, 赤血球++, 白血球++, 桿菌++であつた。尚尿中に多数の尿砂をみとめたので膀胱鏡検査を行つた処、膀胱内に小指頭大の結石1ヶをみとめたので異物用膀胱鏡で剔除した。その後再び Foley カテーテルを留置していたが、尚膿尿がサルファ剤にて去らないので、12月2日に Furadantin を1日 400mg 投与した。投与後5日にして胃部重感と悪心のために患者は服薬を拒否したので、本症例については効果は不明に終つた。

症例5. 33才, 女子, 保母。

臨床診断: 右腎結核による右腎剔除術後慢性膀胱炎。

経過: 1959年5月28日初診、同年7月16日右腎剔除術を行うと共に1年間にわたつて3者併用の結核化学療法を行つた。一時軽快した膀胱症状が1960年9月より増悪し、高度の排尿痛を訴える様になり、9月20日の検査によると蛋白-, 赤血球+, 白血球+, 上皮細胞+, 桿菌+で、培養により Enterococcus と Klebsiella が証明された。種々の抗生剤の治療に抵抗したので11月7日より8日にわたつて Furadantin を連日 400mg 投与した所、自覚症状の改善を見、11月25日に行つた尿培養試験は陰性であつた。本例は副作用も全くなく、有効であつた例と考えられる。

症例6. 85才, 男子, 無職。

臨床診断: 前立腺肥大症, 膀胱炎。

経過: 完全尿閉のために1960年10月4日初診、前立腺肥大症であるが高令のため一応経尿道的にカテーテルを留置して観察した。諸検査成績としては血液には異常所見なく、PSP: 30分, 45%, NPN: 23.8mg/dl, クレアチニン 0.73mg/dl, アシドフォスファターゼ0.65単位, PSAP 0単位、前立腺生検で悪性像をみとめなかつた。肝機能検査成績正常であつた。11月12日カテーテルを抜去して自発排尿を行わしめたが持続導尿を行つている間に尿路感染をひきおこし、11月30日の検

尿成績は蛋白+, 赤血球+, 白血球++, 桿菌++であつて, 同日に行つた尿培養検査では *Pseudomonas aeruginosa* ++, *Staphylococcus epidemicus* ++で沈渣1白金耳中の菌数は85であつた。本例に対して *Furadantin* 1日 400mg を経口的に投与を試みた。投与開始後16日して尿は肉眼的にも濁濁の程度が減じ, 蛋白+, 沈渣中赤血球+, 白血球++, 桿菌-となつた。同日行つた培養成績では尚 *Pseudomonas aeruginosa* +, *Klebsiella* + であつたが, 尿沈渣中の菌数は1白金耳中 *Klebsiella* 1ヶ, *Pseudomonas* 4ヶと激減をしめた。以上により本症例は一応有効例と考えられ, またみるべき副作用は証明されないのて *Furadantin* 投与をさらに長期間にわたつて実施し経過を観察する予定である。

症例7 57才, 男子, 無職。

臨床診断: 海綿腎, 腎盂腎炎。

経過: 膿血尿のため1954年3月入院し, 海綿腎と診断した症例であるが, 毎年2~3回急性発熱発作をみるのを常とし, その度に種々の抗生剤およびサルファ剤の投試を行つていた。1960年12月8日に同様の悪感を伴う39°Cの発熱および左腰痛があつたので翌9日受診を求めて来た。尿は濁濁し蛋白+, 白血球++, 大腸菌+, 球菌+であつた。本例に *Furadantin* 400mg を7日間投与した。投与翌日より体温は平熱となり投与終了後の尿所見は蛋白+, 白血球++, 大腸菌-, 球菌+であり, 或程度改善ををみとめたので, 本例はやや有効であつた模様である。服薬中には軽度の食欲不振があつたが投薬を中止せねばならない程ではなかつた。

症例8 61才, 男子, 農業。

臨床診断: 淋後尿道狭窄, 尿道周囲膿瘍, 前立腺膿瘍。

経過: 1960年7月25日に発熱, 排尿困難を訴えて来院した。前立腺は触診で腫大し, 尿道X線撮影にて高度の尿道狭窄, 尿道周囲膿瘍および前立腺膿瘍を証明した。マイシリン, CM等の化学療法を行うと共に尿道拡張術をつづけた所, 発熱, 排尿障害等は消失したが, 膿尿は依然として持続した。9月3日の検尿により尿は濁濁を呈し, 蛋白++, 白血球++, 大腸菌++であつたので *Furadantin* の投与を開始した。1日 100mg錠を4回, 計 400mg を連日28日間にわたつて経口的に与えた。投与によつて尿は肉眼的にも清透化し, 投与後28日目には蛋白+, 赤血球-, 白血球+, 大腸菌+と著明な改善を来した。本例は1ヵ月近くの投与にもかかわらず全く副作用は認められなかつた。

症例9 25才, 男子, 会社員。

臨床診断: 左腎盂腎炎(尿路結核による右腎剔除術後並左尿管皮膚瘻設置術後)

経過: 1954年1月22日無尿を主訴として入院し, 直ちに左尿管皮膚瘻設置術を行つた。全身状態の好転を俟つて同年5月19日に右腎剔除術を行い, 以降カテーテル生活のまま2年間の化学療法を行い, 現在に到つている。常に尿濁濁をみとめるが, 年に1~2回急性症状を来す, 1960年9月19日に悪寒の後にの発熱を来したので *Furadantin* の投与を行つた。投与前の尿所見は蛋白++, 赤血球++, 白血球++, 桿菌++で, 培養検査にて *Proteus vulgaris* 多数と他に腸内細菌近縁菌1種が証明された。投薬後2日目より下熱し全身状態も改善された。投与終了後2日目の検尿によると蛋白++, 赤血球+, 白血球+, 桿菌+であつたが, 短期間の投与にもかかわらずやや有効であつた症例と考えられる。

症例10 49才, 男子, 公務員。

臨床診断: 両側腎盂腎炎, (両側尿管切石術後)

経過: 1956年9月18日左尿管結石症にて尿管切石術を, また1959年4月9日には右側尿管結石症にて尿管切石術を施行した患者である。術後両側の水腎所見は改善されたが蛋白尿および膿尿が去らず, ウロナミン, サルファ剤および2, 3の抗生剤の投与を試みたが一進一退の状態であつた。尿所見は蛋白+, 赤血球-, 白血球++, 大腸菌+で尿培養検査によつて *Escherichia freundii* が証明された。本症例に対して *Furadantin* を 100mg錠1日4錠の経口的投与を実施した。33日間の投与により尿所見は蛋白+, 赤血球-, 白血球+, 大腸菌-と著明な改善をみとめた。長期間にわたる投与にもかかわらず副作用は全くみとめられず, 有効であつたものと考えられる。

症例11 73才, 男子, 無職。

臨床診断: 慢性膀胱炎(左尿管腫瘍による右腎尿管全剔除術後)

経過: 血尿のために1960年7月15日入院し, 泌尿器科的検査にて右尿管中部に指頭大の腫瘍を証明したので7月19日右腎尿管全剔除術を行つた。術後14日間経尿道的に留置カテーテルを行つた。8月9日に退院したが, 10月1日膀胱炎にて再診, 検尿によつて蛋白+, 赤血球-, 白血球+, 大腸菌+であつたので, *Furadantin* の経口的投与を行つた。1日量400mg, 7日間の投与で自覚症状も消失し, 尿所見は蛋白+, 赤血球-, 白血球+, 大腸菌+と改善され, 本剤が有効であつたものと考えられる。

症例12 56才, 女子, 無職。

臨床診断: 膀胱炎。

経過：慢性肝炎のため本院内科Ⅰ講座において入院加療中であるが3日前より頻尿、排尿痛を来す様になり、泌尿器科の受診を求めて来た。検尿により蛋白＋、赤血球＋、白血球＋、大腸菌＋で、膀胱鏡検査によると膀胱粘膜は一般に瀰漫性の充血をみとめる他には特殊所見は見られない。本例に対して Furodan-
tin を 400mg 7日間投与した所、自覚症状は次日より消失し、投与終了時の尿所見は蛋白－、赤血球－、白血球土、大腸菌－にて著明な効果をみとめた。尚本例においては全く副作用はなかつた。

症例13. 45才、女子、無職。

臨床診断：右腎盂腎炎、慢性膀胱炎、右腎下垂。子宮全切除術後。

経過：膀胱刺激症状のため1960年6月10日に初診、膀胱鏡検査および逆行性腎盂造影によつて右腎下垂、右腎盂腎炎、慢性膀胱炎と診断し、サルファ剤、CM、TC等の投与を行つたが症状および尿所見は一進一退していた。尚同年3月24日に子宮頸癌のために子宮全切除術をうけているので婦人科の受診をこうたが異常はなかつた。9月26日にいたつても尿所見は蛋白＋、赤血球＋、白血球＋、大腸菌＋であつたので Furodan-
tin 400mg を14日間にわたつて投与した。本剤の投与による副作用はなく、投与開始後数日で頻尿は消失し、投与後の検尿成績によると蛋白－、赤血球－、白血球－、上皮細胞＋、大腸菌－、でかつ同日に施行した尿培養検査において陰性の成績を得た。故に本例においては著明な効果があつたものと考えられる。

症例14. 46才、女子、無職。

臨床診断：慢性膀胱炎。

経過：慢性難治性膀胱炎のために1960年6月11日我々の所に紹介をうけた。尿中に多数の大腸菌をみとめ、膀胱鏡検査では瀰漫性炎症性変化と、比較的多数の小浮胞形成をみとめた。上部尿路には異常所見はなかつたので大腸菌性膀胱炎としてサルファ剤、ミカマイシン等の投与を行つて来たが、尿所見は好転せず9月17日においても蛋白＋、赤血球＋、白血球＋、大腸菌＋であつたので Furodan-
tin の投与を開始した。同日に尿の培養試験を行つた所、Escherichia coli Ⅲで、その感受性検査成績はPC(－)、SM(＋)、CM(－)、EM(－)、TC(－)、サルファ剤(－)であつた。Furodan-
tin 1日400mgを32日間投与した所、自覚症状は全く消失し、尿所見も蛋白－、赤血球－、白血球－、大腸菌－と著明な効果をみとめ、かつ培養検査においても陰性となつたので、本例は卓効例と考えられる。尚本例においては全く副作用はみられず、長期間の服用が可能であつた。

症例15. 37才、女子、農業。

臨床診断：膀胱炎。

経過：1960年11月15日初診、2日前に排尿をこらえた後から頻尿、経末時排尿痛があつた。検尿によると尿は軽度に混濁し、蛋白＋、赤血球＋、白血球＋、大腸菌＋であつたので Furodan-
tin を1日400mgを経口的に11日間投与した。投与開始後4日にて膀胱症状はほぼ消失し尿も清透となつたが尚本剤の投与を継続した。投与開始後14日目の尿所見は蛋白－、赤血球－、白血球土、大腸菌－で、自覚症は全く消失していた。本症は副作用もなく有効であつた症例と考えられる。

症例16. 56才、女子、無職。

臨床診断：両側腎盂腎炎、慢性膀胱炎。

経過：頻尿および残尿感があつて1960年9月9日初診、膀胱鏡検査及び逆行性腎盂造影法にて両側腎盂腎炎および慢性膀胱炎と診断してウロサイダル、バラキシン、シノミン等の投与を行つたが尿所見は改善されず、蛋白＋、赤血球＋、球菌＋、大腸菌＋であつた。尚尿培養成績は Staphylococcus albus +, Escherichia coli Ⅲであつたので Furodan-
tin 療法を開始した。経口的に100mg錠を1日4錠、7日分投与したが、軽度の胃障害があつて患者は5日間の内服にて中止した模様であつた。しかし投与開始後7日目の検尿成績は蛋白＋、赤血球＋、白血球＋、球菌－、大腸菌＋で、多少改善された傾向にあつたのでやや有効であつたものと考えられる。

症例17. 25才、女子、工員。

臨床診断：慢性膀胱頸部炎。

経過：1960年11月7日に頻尿および残尿感を主訴として来院、尿所見は蛋白－、赤血球－、白血球土、上皮細胞＋、球菌＋、大腸菌＋、膀胱鏡検査によつて膀胱頸部に汙胞性炎症像をみとめた。以上の所見によつて慢性膀胱頸部炎と診断して Furodan-
tin を1日100mg 4錠を投与した。投与後4日に来院した時には自覚症状が不変であつたので、更に3日分の投薬を行つたが以後来院せず経過は不明であつた。

症例18. 40才、女子、無職。

臨床診断：慢性腎盂膀胱炎。

経過：慢性膀胱症状があつて1960年7月19日入院、検尿および逆行性検査によつて慢性腎盂膀胱炎と診断してウロナミン、サルファ剤、CM、ミカマイシンの投与を行つたが尿所見の改善をみとめなかつた。尿所見は蛋白土、赤血球＋、白血球＋、大腸菌－で尿の培養試験によると Pseudomonas が証明された。本菌の試験管内感受性検査によるとPC(－)、SM(－)、CM(－)、EM(－)、サルファ剤(－)、TC(＋)と

表14 Furadantin の使用例

症 例	臨床診断	投 与 前 検 査 成 績			投 与 日 数	投 与 後 所 見			副作用効果	備 考
		尿 所 見	尿培養成績	薬剤耐性検査		尿 所 見	尿培養成績	自覚症状		
1. 56才, 社員会社	両側感染性水腎症 (右腎切除後, 左尿管切石術後)	蛋白(+) 血球(+) 膿(++)	Pseudomonas (++)		70日	蛋白(+) 血球(+) 膿(++)		膿尿の改善なし	有効	Furazolidone 使用症例1と同一例 15日以後は1日量 200mg に減量
2. 54才, 新聞販売店	両側感染性水腎症 (膀胱結石による膀胱全切除並に両側尿管切石術後)	蛋白(+) 血球(++) 膿(++)	Pseudomonas (++) Enterococcus (+)		3日	蛋白(++) 血球(++) 膿(++)			胃障害不明 胃強し	Furazolidone 使用症例2と同一例
3. 20才, 学生	膀胱炎	蛋白(+) 血球(+) 膿(++)			膀胱鏡所見 膀胱炎	蛋白(+) 血球(+) 膿(++)		自覚症状消失	有効	
4. 72才, 商店主	前立腺肥大症 膀胱炎 (膀胱結石による膀胱全切除術後)	蛋白(+) 血球(++) 膿(++)			5日	蛋白(++) 血球(++) 膿(++)		膿尿不変	胃障害あり	持続導尿法施行中 動脈硬化症合併
5. 33才, 母保	慢性膀胱炎 (右腎切除後)	蛋白(+) 血球(++) 膿(++)	Enterococcus (+) Klebsiella (+)		8日	蛋白(+) 血球(+) 膿(++)	(-)	排尿痛消失	有効	
6. 85才, 職無	前立腺肥大症 膀胱炎	蛋白(+) 血球(++) 膿(++)	Pseudomonas aeruginosa (++) Streptococcus epidemicus (++)		16日	蛋白(++) 血球(++) 膿(++)	Pseudomonas aeruginosa (+) Klebsiella (+)	膿尿改善なし	有効	持続導尿法施行後
7. 47才, 職無	腎盂腎炎 腎臓	蛋白(+) 血球(++) 膿(++)			7日	蛋白(+) 血球(++) 膿(++)		下熱度 軽度胃腸障害あり	有効	
8. 61才, 農業	尿道周囲膿瘍 前立腺膿瘍 尿道狭窄	蛋白(++) 血球(++) 膿(++)			28日	蛋白(++) 血球(++) 膿(++)		膿尿改善なし	有効	
9. 25才, 会社員	右腎盂腎炎 (尿管結石による尿管切除術並に左尿管皮膚造瘻術後)	蛋白(++) 血球(++) 膿(++)	Proteus vulgaris (++) 腸内細菌近縁菌(++)		4日	蛋白(++) 血球(++) 膿(++)		下熱なし	有効	
10. 49才, 公務員	両側腎盂腎炎 (両側尿管切石術後)	蛋白(+) 血球(++) 膿(++)	Escherichia freundii (+)		33日	蛋白(++) 血球(++) 膿(++)		尿濁改善なし	有効	

11. 3才, 職 73才, 無	慢性膀胱炎 (右尿管腫瘍による右尿管全切除術後)	蛋白(±) 血球(+) 腸菌(+) 大	蛋白(±) 血球(+) 腸菌(+) 大	7日	蛋白(±) 血球(+) 腸菌(+) 大	膀胱症状なし有効	慢性肝炎にて入院中
12. 56才, 職 無	膀胱炎	蛋白(+) 腸菌(+) 大	蛋白(+) 腸菌(+) 大	膀胱鏡所見: 慢性膀胱炎	蛋白(+) 腸菌(+) 大	膀胱症状なし有効	
13. 45才, 職 無	右腎盂腎炎 慢性膀胱炎 右腎下垂症	蛋白(+) 腸菌(+) 大	蛋白(+) 腸菌(+) 大	14日	蛋白(+) 腸菌(+) 大	膀胱症状なし有効	子宮頸癌に対する子宮全切除術後
14. 46才, 職 無	慢性膀胱炎	蛋白(+) 腸菌(+) 大	蛋白(+) 腸菌(+) 大	32日	蛋白(+) 腸菌(+) 大	膀胱症状なし有効	
15. 37才, 職 無	膀胱炎	蛋白(+) 腸菌(+) 大	蛋白(+) 腸菌(+) 大	11日	蛋白(+) 腸菌(+) 大	頻尿, 排尿痛消失	
16. 56才, 職 無	両側腎盂腎炎 慢性膀胱炎	蛋白(+) 腸菌(+) 大	蛋白(+) 腸菌(+) 大	7日	蛋白(+) 腸菌(+) 大	尿所見や改善あり	や有効
17. 25才, 職 無	慢性膀胱頸部炎	蛋白(+) 腸菌(+) 大	蛋白(+) 腸菌(+) 大	4日	蛋白(+) 腸菌(+) 大	不変	不明治療中絶
18. 40才, 職 無	慢性腎盂膀胱炎	蛋白(+) 腸菌(+) 大	蛋白(+) 腸菌(+) 大	16日	蛋白(+) 腸菌(+) 大	膿尿不変	胃障害あり
19. 31才, 職 無	左腎盂膀胱炎 (右腎膀胱結核症による右尿管切除術後, 左尿管下部に軽度の狭窄)	蛋白(+) 腸菌(+) 大	蛋白(+) 腸菌(+) 大	7日	蛋白(+) 腸菌(+) 大	下熱あり 膿尿改善あり	投与後1ヵ月に皮膚疹あり

なっていたので Furdantin の投与を開始した。投与方法は経口的 1 日 400 mg を 4 回分服法である。投与後 2 日目より食欲不振を訴えたが、さらに投与を継続し、辛じて 16 日間の投与を終了したが、終了時の尿所見は蛋白－、赤血球＋、白血球卅、大腸菌－で尚炎症所見を残していた。故に本例は無効例と考えられる。

症例 19. 31 才、女子、無職。

臨床診断：左腎盂膀胱炎（右腎膀胱結核による右腎剔除後、左尿管下部の軽度の狭窄）

経過：右腎膀胱結核にて 1958 年 5 月 9 日に右腎剔除術を行い術後 2 年間にわたって結核に対する化学療法を施行して来た。それにより膀胱結核は治癒したが、左尿管下部に軽度の狭窄を残すにいたつた。1960 年 10 月 14 日再来、前日より左腎部疼痛と発熱を来したと云う。検尿所見は蛋白＋、赤血球＋、白血球卅、上皮細胞卅で多数の大腸菌を証明した。ここに於て Furdantin を 1 日 400 mg、7 日間投与を行つた。投与第 2 日目に下熱し、10 月 22 日には尿所見も改善されて蛋白＋、赤血球土、白血球＋、上皮細胞＋、大腸菌－となつた。しかし投与開始後 3 日位から食欲不振があり、次第に悪心加わり、終には下痢を伴う様になつたので投薬を中止した。しかし臨床症状、尿所見からすれば十分な治療効果があつたものと考えられる。尚 11 月 29 日、投与後約 1 カ月に下肢を主とする皮疹の発生をみとめたので、当院皮膚科の受診を求めた所、円形紅斑であつて薬剤との関係は考えられないとの意見であつた。

Ⅱ. 自験結果

a. 効果、表 14 に示した 19 例に対して経口的に Furdantin を 400 mg 投与して、尿路感染症に対する臨床効果を観察した。投与期間は最短 3 日より最長 70 日にわたっているが、70 日間投与例において第 15 日以

降は 1 日量 200 mg に減量した。以上 19 例の効果を、尿所見、尿培養成績および臨床症状の改善の有無から判定すると、表 15 の如く、著効 3 例、有効 9 例、やや有効 3 例、無効 1 例、不明 3 例となつていて、やや有効例以上の好結果をもたらした例は計 15 例となる。著効 3 例は全例とも女子における膀胱炎であつて、その内特に症例 14 は他の各種抗生剤に対して感受性を有しない大腸菌感染によるものであつたが、Furdantin の 32 日間投与によつて自覚症状の消失、尿所見の改善とともに、尿培養にても陰性となつたものである。有効例 9 例およびやや有効例 3 例、計 12 例の内 10 例は何かの慢性泌尿器合併症や尿路通過障害を有していた症例であつて、他の抗生剤を相当量使用したのにもかかわらず、効果が少なかつたものでこの様な例には Furdantin の投与が適切であると考えられる。無効例は Pseudomonas 感染症であつて、16 日間の投与によつて効果を全くみとめなかつたものである。また不明 3 例は胃障害のために投薬を中止した症例で、他の 1 例は経過を充分観察しえなかつたものである。

b. 副作用：副作用としては主として食欲不振、胃部重感、悪心、嘔吐等の胃障害であるが、表 15 に示す様に全くないものが 13 例、軽度のものが 2 例、中等度以上のものが 4 例あつた。

副作用は服薬開始後 1～3 日で発現し、投薬を中止すると消失する。一般に投薬前より胃機能の良好でない症例、慢性胃疾患の既往のある症例、他のサルファ剤、抗生剤内服時に副作用を伴つた既往のある症例に副作用の発現頻度が高い模様である。服用時期は食後 30 分に内服さすよりも、食事直後服用時の方が胃障害は少ないものの様である。

その他投薬終了後症例 12 においては黄疸の発現を、また症例 19 においては発疹をみたが、いずれも上述の如く本剤には直接には関係のない模様である。

c. 結果：Furdantin は以上述べた如く、少数例において胃障害を副作用とするが、各種尿路感染症に対しては充分治療的效果があり、特に他の薬剤に対して感受性の低い、または感受性のない菌によるものに使用する価値があると考えられる。

3. 総括ならびに考按—尿路感染症治療剤としての Furdantin

I. Furdantin の検査室成績

Furdantin は前述の如く in vitro で優秀な抗菌作用を有しており、かつ経口投与後に尿中に活性型で約 45% が排泄されることから、本剤は尿路感染症に有効な化学療法剤であると考えられる。さらに本剤は耐性菌出現が極めて少ない事がその特徴とされている。

表 15 Furdantin による尿路感染症の治療

治 療 効 果 19 例 中	著 効	3
	有 効	9
	やや有効	3
	無 効	1
	不 明	3
副作用(胃症状他) 19 例 中	な し	13
	軽 度	2
	中等度以上	4

近年になってサルファ剤、各種抗生剤の使用が増加するに従つて、我々はこれらの薬剤に耐性を有する起炎菌の対策に悩む様になつた。Staphylococci による感染症が特に病院感染の問題として Caswell 等をはじめ内外多くの学者によつて検討されている。尿路感染症も決してその例外でなく、各種薬剤の使用により抵抗菌のみが残るその治療に困却する様になつた。1952年 Yow は抗生剤の使用によりこれらの薬剤に抵抗のある *Proteus*, *Pseudomonas* 感染症が増加した事実を記載している。1954年 Friedgood & Ripstein は *Proteus* 感染を主とする耐性菌による膿尿、膀胱炎、腎盂腎炎の108例に Furadantin の投与を行つた所、急性型の85%は1週間以内に反応し、慢性の55%は治療後尿は無菌的になつたと述べている。1955年 Carroll も抗生剤の乱用によつて抵抗菌が残る事実を記載している。即ち1949~1950年においては *Proteus* による尿路感染症は全体の12%に過ぎなかつたが、1952~1953年には16%に増加を示している。また *Pseudomonas* 感染症は1949~1950年には16%であつたものが、1952~1953年には42%と激増を示している。Carroll によると *Proteus* 感染症には Furadantin, Chloromycetin, Gantrisin がよいとされている。

その後も *Proteus* を中心とする尿路感染症に対する Furadantin 使用報告としては Waisbren, Middleton 等のものがあり、有効であると述べられている。一方実験的尿石症において *Proteus* 感染を伴う場合について Furadantin 投与を行つた実験として次の様なものがある。即ち Vermeulen & Goetz はラットの膀胱内に亜鉛片を挿入して、更に *Proteus* を接種した所、結石は感染の伴っているものでは成長が早く、かつ死亡率が高かつたが、Furadantin の投与により予後が好転したと云う。また Miller, Chapman, Seibutis & Vermeulen は同様の点検で *Proteus mirabilis* および *Escherichia intermedium* の感染群は65%の治癒をみとめ、*E. coli* にするものは84%の治癒をみとめたので、結石症合併尿路感染治療剤として Furadantin は価値のある薬剤であると述べている。

Furadantin の更に優秀である点は耐性菌の出現が殆どない事実であると云われ、米国において広く使用される様になつて8年になるが、Nesbit & Young, Seneca & Lattimer 等の論文はこの点を強調している。グラム陰性ならびに陽性菌についての Furadantin と他の薬剤の感受性の比較が Metzger によつて

表16 細菌の各種薬剤に対する感受性

Over-all response of Gram-negative bacteria to antimicrobial drugs				
	No. organisms tested	No. sensitive (%)	No. moderately resistant (%)	No. resistant (%)
Nitrofurantoin	1730	1074(62.1%)	—	656(37.9%)
Tetracycline	2879	1000(34.7%)	434(15.1%)	1445(50.2%)
Chloramphenicol	2879	1268(44.0%)	725(25.2%)	886(30.8%)
Streptomycin	2879	943(32.8%)	368(12.8%)	1568(54.4%)
Sulfisoxazole	1730	452(26.1%)	—	1278(73.9%)
Over-all response of Gram-positive bacteria to antimicrobial drugs				
	No. organisms tested	No. sensitive (%)	No. moderately resistant (%)	No. resistant (%)
Nitrofurantoin	320	289(90.3%)	—	31(9.7%)
Penicillin	2353	515(21.6%)	303(12.9%)	1535(65.2%)
Erythromycin	2353	1633(69.4%)	308(13.1%)	412(17.5%)
Tetracycline	2353	987(41.9%)	673(28.6%)	693(29.5%)
Chloramphenicol	1939	1593(82.2%)	242(12.5%)	104(5.3%)
Sulfisoxazole	303	25(8.3%)	—	278(91.7%)

行われているのを表示すると表16の如くである。即ち他の薬剤に比して高率の感受性を有しているわけであり、この点から臨床的に今後とも極めて利用価値のある薬剤であると考えられる。

Ⅱ Furadantin の臨床的応用

尿路感染症に対する Furadantin, nitrofurantoin の治験報告は1952年 Norfleet, Beamer & Carpenter によりはじめて発表され、翌1953年には彼等の他に Mintzer, Kadison, Shlaes & Felsenfeld, Sebatton & Persky 等により、1954年には Abrams & Prop-hete, Kaplan & Hobgood, Hasen & Moore, Schmidt 等により Furadantin の報告が踵を接して発表された。

Abrams 等は21例の尿路感染症に対して Furadantin を 5~7mg/kg を14日投与した処、20例は治療開始後2~3日で有効で、内12例は細菌学的に治癒し、7例は無効であつた。2例は培養陽性で、無効例7例中6例は *Pseudomonas aeruginosa* によるものであり、*E. coli*, *Proteus*, *Aerobacter aerogenes* には有効であつたと云う。Trafton, Bentner, Petronia, Lind 等によると、Furadantin を急性13例および慢性36例の尿路感染症に平均 300~800mg を1日量として7~10日間投与した所、早いものは24時間以内に効果があらわれ、急性型12例、慢性型30例の症状が軽快したと云う。彼等によれば *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Proteus*, *Streptococcus faecalis* 等には有効であるが、*Pseudomonas aeruginosa* には無効であると云う。Richards, Riss, Kass & Finland は39例の経験から *Escherichia coli* と少数の Gram 陽性球菌には最も有効で、*Pseudomonas* には無効、*Proteus* には一時的に有効であつたと述べている。Finn は20例の尿路感染症に Furadantin の投与を行つた処、13例は細菌学的に治癒したが、分離36株の内22%は治療に抵抗したと記載している。また Stewart & Rowe は *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Proteus rettgeri*, *P.morganii* に有効、*Micrococcus* (*Staphylococcus*) *pyogenes* var. *aureus*, *Proteus vulgaris*, *P. mirabilis* は無効であつたと述べている。

その他 Furadantin の尿路感染症治験報告としては Flippin & Eisenberg, Chinn & Bischoff, Wa-isbren & Crowley, Herrold, McCrea, Anderson, Voulelis & Troyansky, Jawetz, Hopper & Smith, Kolman, Gomberg & Merritt, Norfleet, Seneca, Troc & Abraham 等枚挙に遑がない。

Eaton Laboratories における Felsenfeld, Fried-

good & Norfleet 等による米国18ヶ所の臨床機関の成績を集計したものは次の如くである。即ち302例の尿路感染症に Furadantin を使用した所、急性症状の68.1%に完治を認めた。慢性症状や、留置カテーテルを処置された症例では治療効果は幾分低率であつた。全症例を通じて完全治癒は45.2%、無効例は14.1%で、残余の症例では症状の軽快または消失が認められた。これらの患者より最も頻繁に発見された菌は3種で *Coli form Sp.* で、*Escherichia coli*, *Proteus Sp.* がこれに次いでいた。これらの病原菌は Furadantin の投与によつて、夫々79.6%、75.5%および65.9%に消失をみとめた。その他の菌では *Paracolon Sp.* が85.7%、*Hemolytic micrococci Sp.* が69.2%、*Non-hemolytic micrococci Sp.* は81.3%と高率な消失効果を示した。

次に使用方法について各論的に述べる。

Ⅲ. 予防的使用法

泌尿器科領域における種々の逆行性検査によつて感染の危険が存在するので、検査後に適当な抗細菌剤の投与が好ましい。Furadantin は広い抗菌力を有しているので、かかる病院内感染に対する予防薬剤としては最も適当なものの一つと考えられる。

尿路通過障害に対する治療方法として、我々は留置カテーテル法を繁用するが、本法を行う事によつて、かえつて細菌感染の危険が増加するのを常とする。Carroll 等はこの様な症例に Furadantin の投与を3カ月にわたつて施行して良い成績を収めている。彼は予防的には1回50mgを1日4回投与している。

また Johnson 等は慢性尿路感染症の再燃予防の目的で長期間の投与を行っている。

Ⅳ. 長期間投与法

Johnson & Marshall は非通過障害性で、異物および神経因子を有しない慢性再発性尿路感染症83例に最長3カ年にわたつて Furadantin を投与し、その後1~5年の経過を追つて観察している。全例とも初期には Furadantin を6~10mg/kgを2週間から15カ月間投与し、次いで1~5mg/kgの維持量を3年まで投与している。以上により尿路感染症の再発予防にほぼ満足すべき結果をえている。これは本剤が毒性が少なく、広い抗菌スペクトルを有し、かつ細菌の耐性獲得の傾向が少ないため、貴重な薬剤であると述べている。同様の成績は Hughes, Coppridge & Roberts, Welling, Watkins & Raines, Lippman, Wrobel, Ress & Hoyt 等によつても報告されている。

Ⅴ. Furadantin と他の抗生剤との併用

Pseudomonas aeruginosa 以外の多くの尿路感染症起炎菌に対する *Furadantin* の効果は既に上に述べた如く多くの学者によつて報告されている。しかし耐性をえたものや structural abnormalities のために単独では無効の事があり, Clapper, Sun & Meade によるとこの様に個々の抗生剤で無効の場合でも併用すれば有効な事があつて、彼等は *in vitro* の研究でこれを証明している。被検菌は *Aerobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus faecalis*, *Proteus* sp. 等単独投与で根絶出来ないものである。その結果 *Furadantin* と *Chloramphenicol* の併用によると殆どすべての *A. aerogenes*, *Proteus* Sp. および *St. faecalis* に対しては容易に尿中に排泄出来る濃度において synergistic である事が証明された。

VI. 膀胱炎の治療法

急性および慢性膀胱炎1,001例中824例(82%)に有効であるとされていて、Stewart & Rowe によると尿所見は投与後24~36時間以内に著しい改善が認められると云う。また *Proteus*, *Pseudomonas* 等による頑固な症例には1日量を 10mg/kg に増量して使用している。また神経因性膀胱に併発した膀胱に対しても有効であると述べている。

VII. 腎盂腎炎の治療法

最近において尿路感染症の中でも特に腎盂腎炎が重要視される様になり、診断が正確になればますます本症例は増加するものと考えられている。また単純な膀胱炎をはじめ他の尿路感染症はすべて腎盂腎炎の原因となりうると考えられている。故にCampbell, Colby 等は特にこの点を強調していて、初期の尿路感染症についても軽視せずに完全に治療を施すべきだと述べている。

腎盂腎炎の治療薬剤としては、その薬剤が糸球体より汙過されて尿中に移行するのみならず尿細管よりも排泄されるものが望ましい。サルファ剤は遊離型でもアセチル化物でも主として糸球体汙過により、また tetracycline は単に糸球体より汙過されるのみで尿細管よりは排泄されない。この点 *Furadantin* は糸球体、尿細管の双方より排泄されるので、腎盂腎炎の治療剤としては適当であると考えられる。加之、副作用の少ない点、耐性菌の出現が少なくて長期間にわたる投与も安心して行いうるので、本症には先ず使用すべき薬剤として適当なものであると考えられる。

文献上急性および慢性腎盂腎炎の922例についてみると、有効例はその83%に達し、他剤に対して抵抗を示した症例においても臨床的改善をみとめている。ま

た Jawetz は慢性腎盂腎炎で重篤な腎機能障害のあつた例に *Furadantin* を連続投与した所、その数例において腎機能の改善がみとめられたことは重要な意義を有するものであると述べている。

VIII. 各種前立腺疾患時の投与法

大腸菌の寒天平板培地に *Furadantin* 投与を行つた患者の前立腺分泌液を滴下して 37°C に保つと、その周囲に明らかな阻止帯の発現をみとめる。即ち *Furadantin* は前立腺分泌液中にも移行しているわけであつて、この意味からも前立腺炎の治療剤として適当であると考えられる。

急性前立腺炎の29例に使用した所、17例が治癒し、11例に改善をみとめ、1例は不変であつたと Eaton Laboratories の報告にあり、Barnes は1日量 400 mg で充分であると述べている。

慢性前立腺炎の207例については *Furadantin* の投与により治癒49例、軽快117例、不変41例となつていますが、本症に対する他の抗生剤による治験成績に比べると良好であると言われる。

Jawetz は前立腺肥大症の際においても、合併する尿路感染症に対して *Furadantin* を使用する事は好ましく、本剤の投与によつて自覚症状の軽快を期待出来、また手術時期が決定すれば術前所置として投与する方法も述べられている。

前立腺切除術後感染予防のためにも *Furadantin* は使用されており、Baresによれば170例中142例(84%)は術後の経過に好影響をもたらしたと述べられている。

IX. 妊娠時の尿路感染症の治療法

一般に妊娠時には絶えず尿路感染の危険が存在しており、特に妊娠後半期においては、しばしば経験されることである。Diggs, Prevost & Valderas はその11例に *Furadantin* を投与して有意義であつたと述べている。また Nesbit & Young は104例の尿路感染を伴う妊娠期および産褥期の患者に平均7日の *Furadantin* 投与を行つた所、治癒70例、臨床的には治癒したが細菌学的には尚治癒にいたらなかつたもの35例、無効16例であつたと述べている。問題となる様な影響は母体および胎児ともに認められなかつたと云われていて、本症の治療薬剤としても適当なものと考えられる。

X. 小児尿路感染症の治療法

尿路感染症は小児においてもしばしばみられるが、その特徴としては上行性に進展して腎盂腎炎を併発する可能性が大きく、かつ先天的異常を伴う事があると云う点である。特に女児においては慢性化する傾向を有する。故に長期間にわたつて治療を続ける必要があ

る。

Johnson & Marschall は1955年に小児尿路感染症に対して Furadantin を投与したが十分な治療効果が得られなかつたと発表した。更に1959年彼等は同様の100例以上に Furadantin を投与してその62例の慢性例の経過を長期間投与によつて観察した所、その33例中の90%において感染の再発防止に効果があつたと追加を行っている。一日量 7~10mg/kg を投与している。彼等はさらに Furadantin の投与により小児の膀胱尿管逆流現象が減少したことも記載している。

Ⅱ. 副作用

最もしばしば遭遇するのは胃障害であり、他は極めて稀である。

a. 消化管：殆どすべての臨床報告において副作用として悪心、嘔吐がみられる点について記載がある。Eaton 研究所の21の臨床機関からの集計によると275例中悪心のあつたもの28例 (10.2%)、悪心および嘔吐のあつたもの15例 (5.5%) となつている、平均してこの副作用の発現率は5~20%と考えられる、Trafton, Bentner, Petronia, Lind 等によると女性に発生率が高いという。また Abrams & Prophete は下痢、腹痛はなく、かつ胃腸管内真菌症の発生をみながつたと云ら。

b. 腎：Ford & Maluf によると腎障害は全くみられなかつたと云う。結晶尿或は血尿は全く認められなく、水分摂取を制限して尿中の Furadantin 濃度が治療濃度の約4倍に達した症例においても変化がみられなかつたと云う。

c. 睪丸：Nelson & Bunge は19才より35才にいたる健康男子36例を学生と囚人から選んで精液検査を行つた後に Furadantin を 10mg/kg を2~4週間におわつて投与した所次の様な結果を得ている。36例中18例は投与前後において総精子数に変化はなく、その内12例は睪丸生検像においても異常はなかつた。5例に軽度の総精子数の減少が見られたが生検組織像は正常で、真の抑制とは考えられない。5例においては投与後5~8週目に尚総精子数の減少がみられた。しかし9~12週で正常に回復した。またこれらの例でも睪丸生検像には異常はなかつた。残りの8例には総精子数の減少とともに睪丸組織像にも薬剤の影響をみとめた。即ち造精機能停止および精子形成低下の所見であつて多核細胞の出現もみとめられた。さらに高度の破壊的所見はなく精液所見も4~13週間後に回復した。数例においては精液が黄色に着色し、これは Trautner も記載している。また Furadantin を1年間

投与した2例(1例は総量50.2g、他の1例は31.8g)においても精液に異常所見はみとめられていない。故に普通の投与量では先ず問題はないと考えられる。

d. 造血器：一般に Furadantin 治療の前後に行つた血液検査では異常はみとめられない。また1カ月間投与を行つた患者の骨髓像も正常であつたと云われている。しかし Draper は前立腺切除術後使用した17例の41%に好酸球増加をみとめている。また稀な合併症として West & Zimmerman が糖尿病を合併した龟头炎の1例に、また Kimbro, Sachs & Torbert が黒人の2例に本剤を投与したところ溶血性貧血を来したとの報告がみられる。

e. 肝：Carroll & Brennan は15例の患者に Furadantin を投与した後に BSP, Van den Bergh, cephalin flocculation test 等の肝機能検査を行つた所、500mg投与7日後の症例では全例において全く異常がみとめられず、ただ600mgを35日間投与した1例においてのみBSPは12%であつたが、これも正常最高値に相当すると述べている。Ford & Maluf も正常投与量では何等肝障害を来す危険はないと述べている。

f. 神経系：Johnson & Marschall の小児における1例に傾眠が報告されている以外には特別な副作用の記載をみない。

g. 皮膚：Johnson & Marschall は彼の症例の数例に麻疹様皮疹および円形脱毛症の発現をみ、投薬中止によつて治癒したと記載がある。

Ⅳ. 睪丸腫瘍に対するnitrofurazone 療法

1952年 Friedgood & Ripstein が睪丸腫瘍に対して nitrofuran の投与を行つて良い結果をえたとの報告以来、同様の治験症例の報告が散見せられる。我々も最近睪丸腫瘍の3例に nitrofurazone の投与を行つたので、その経験を述べると共に、文献的考察を行いたい。

1. 自験例

症例1. 33才、医師。

診断：Seminoma による除睪術後肺転移。

経過：約1年前に seminoma により除睪術をうけたが、現在肺野に広範な播種状転移をみとめ、全身衰弱を来している状態である。本症例に nitrofurazone 1日量400mg を7日間投与し、以後経過観察の予定であつたが、患者の希望で治療中止の止むなきにいたつた。

症例2. 29才、農業。

診断：右睪丸腫瘍(胎性腺癌)

経過：右陰囊内容の無痛性腫大を主訴として1960年

11月1日初診、初診時体格中等、栄養佳良、顔面、頸部、腹部には視触診上異常をみとめない。膀胱部、鼠径部も正常、陰茎にも変化をみとめない。右陰嚢を触診すると、睪丸下極は胡桃大となり硬く、表面は平滑である、精系には異常はない。左側陰嚢内容および会陰部、前立腺も正常である。尿所見に異常はみられない。

右睪丸腫瘍の診断で同年11月8日に入院せしめた。術前検査成績：血圧130/50、赤血球数、血色素量、白血球数には異常ない。尿中 17KS 12.4mg/day, 尿 17 OHCS, 遊離型 0.26mg/day, 全量 11.50mg/day にて正常、血清梅毒反応陰性、残余窒素 27.1mg/dl, 血清総蛋白 6.7g/dl, 血清 GOT 8単位, GPT 5単位, CRP (—), 肝機能検査成績では黄疸指数9, コバルト反応-2, カドミウム反応10, プロムサルファレン試験 30分値 5~10%。胸部単純撮影, 排泄性腎盂撮影, 後腹膜腔気体撮影, 経腰の大動脈撮影, 経股静脈性下大動脈撮影にて異常はみられなかつた。

11月11日、局麻にて右除睪術を施行した。重量は80gで組織学的には壊死巣を有する胎性腺癌の像であつた。故に nitrofurane 投与を11月12日より開始し、日量0.15gより漸増法を採用した。投与後10日、即ち11月22日に Stoessor 切開法により後腹膜腔にたつし右傍大動脈周囲腰部リンパ腺清掃術を施行した。しかしこの部位には転移巣を組織学的にも証明しえなかつた。以後 nitrofurazone を0.5g迄増量し投与中で、12月27日、軽快退院した。この間の nitrofurazone の投与総量は13.5gであつた。投与開始後2~3日にて食欲不振をうつたえ、口内炎を来したが、投薬を中止せねばならない程高度ではなかつた。

症例3. 20才、学生。

診断：左睪丸腫瘍（胎性腺癌）

経過：1960年10月11日左陰嚢内容の腫大で初診、局処が一時的痛性であつたため、一応炎症をも考えて経過を観察した処、疼痛は去つても腫瘤は不変であつたため、睪丸腫瘍と診断して同年11月18日入院せしめ

た。

入院時所見としては、体格中等で、左陰嚢内容が鶏卵大に腫大している他には異常をみとめない。尿所見正常、血圧122/74、赤血球数 454×10^4 、白血球数9600、血色素84%、ヘマトクリット48.0%、白血球分劃正常、赤沈値平均1.25mm、PSP 2時間値67%、胸部単純撮影、逆行性および排泄性尿路撮影、後腹膜腔気体撮影にて異常はみとめられない。残余窒素 20.8mg/dl, 血清総蛋白 7.0g/dl 蛋白分層には特別の変化はない。

11月18日、局麻の下で左除睪術を施行した。腫瘍の大きさは $4.5 \times 3.0 \times 3.0$ cm で、重量は49gであつた。組織学的には胎性腺癌であつた。

本症例に対しても11月22日より nitrofurazone を初回1日量0.1gより漸増法にて投与をはじめ、最高1日量0.5g迄連日与えているが、みとめられるべき副作用はない。総量は18.5gに達している。

2. 総括ならびに考察

Nitrofurane 誘導体の若干のものは、優秀な抗菌力を有するために、抗菌性物質として多くの学者により報告されているのは前述の通りであり、特に Furadantin, furazolidone, Micofur, Altafur, nitrofurazone 等はこの点優れていて、臨床的にも広く使用されるにいたつている。

一方1948年 Green & Friedgood がマウス可移植性腫瘍である S-13 sarcoma に nitrofurazone を投与した所、腫瘍細胞のピクノーゼおよび有糸分裂の減少をみとめたとの報告によつて、nitrofurane の抗腫瘍剤としての第一歩がふみ出された。次いで1950年、Prior & Ferguson はラットに furadoxyl を投与した所、睪丸組織に退行性変化があらわれる事実を記載した。即ち間細胞、精祖細胞、Sertoli 細胞は影響されないが第1次精母細胞は極めて減少し、第2次精母細胞、精娘細胞、成熟精子は精細管内で消失する。さらに管内には変性による多核巨細胞が出現し、この変化は飢餓時、放射線被曝後、nitrogen mustard

表17 睪丸腫瘍に対する nitrofurazone 投与例

症 例	臨 床 診 断	組 織 診 断	手 術 的 療 法	Nitrofurazone 投 与 量	副 作 用	効 果
1. 33才 医 師	転移性肺腫瘍 (除睪術後)	seminoma (睪丸)	行 わ ず	0.4g×7日 総量2.8g	不 明	不 明
2. 29才 農 業	右睪丸腫瘍	胎 性 腺 癌	右 除 睪 術 後腹膜リンパ腺剝除	(0.15~0.5g) ×46日 総量13.5g	食欲不振 口内炎	不 明
3. 20才 学 生	左睪丸腫瘍	胎 性 腺 癌	左 除 睪 術	(0.1~0.5g) ×50日 総量18.5g	な し	不 明

投与後、停留睾丸時にみられる睾丸組織像と酷似している。しかしこれらの処見は投与中止後4～6週間で恢復するといわれている。Nelson & Steinberger も1952年に nitrofuran はラット睾丸において第1次精母細胞の段階において一過性の造精機能停止をおこすことを報告している。

人体睾丸におよぼす nitrofuran 投与の報告は Furadantin の場合に研究されている。Carroll & Brennan および Waisbren & Crowley は Furadantin 投与後の少数例の睾丸生検組織像には異常はないと述べており、また Schmidt は投与前後に精子数の変動は見られなかったと報告している。1957年 Nelson & Bunge は36例の健康男子について Furadantin 投与後睾丸生検および精液検査を行い、軽度の精子形成機能の低下例を記載している。

この様な nitrofuran の精子形成阻害作用機転は、Paul, Paul, Kopko, Bender & Everett の in vitro におけるラット睾丸組織に対する実験から、睾丸性細胞の carbohydrate metabolism と oxygen consumption を阻害するためであると説明されていて、この機転は停留睾丸における場合と同様に考えられている。

Nitrofuran の最初の臨床使用報告は1952年 Friedgood 等によるものであつて、彼等は4例の seminoma と6例の転移巣を有する前立腺癌に nitrofurazone 1日量4.0g を3週間にわたつて投与し、その結果 seminoma において癌細胞数の減少、有糸分裂の低下、線維化、部分的壊死の発現をみとめている。次いで Wildermuth は1955年に肺転移を伴った胎性腺癌に Furacin を投与した所、X線的に肺転移巣は治癒した。しかしこの症例は2年後脳転移のために死亡し、剖検によつて肺には瘢痕性変化のみをみるにすぎなかったと記載している。1958年 Politano, Leadbetter & Leadbetter は広汎な肺転移を有する seminoma の症例に nitrofurazone の多量投与を行つた所、睾丸萎縮と臨床的な腫瘍の軽快をみとめたと報告している。彼等は nitrofurazone は seminoma に cancerocidal に働くと考えている。しかしこの症例は投薬中止後32日に死亡している。同じ1958年に Szczukowski, Daywitt & Ebrick も肺転移を伴った奇形癌に2カ月間の放射線療法を行つた後に nitrofurazone の投与を行つて、転移巣の消失をみとめたが、末梢神経炎のために投薬を中止した処、9カ月後に肺転移が再発して死亡した例を報告している。1960年 Putnan は chemotherapy of genitourinary cancer と云う総説の中で、seminoma に対する nitro-

furane の役割について論じている。また Karol は2例の治験例を報告している。即ち彼の第1例は肺および後腹膜転移を伴った胎性腺癌の36才の男子で、furadoxyl を2.0g 投与した処、悪心嘔吐をみとめたので1.5g に減量して34日間に50g を投与し、さらに放射線療法を1,000r 行つた所、3年後の現在健康で就労しているという。また第2例は転移のない47才の胎性腺癌であつて furadoxyl 総量25g の投与により3カ月間健康であると云う。また Hayllar, O'Neal & Dotterer は放射線療法後に肺転移をみとめた胎性腺癌の例に初回1.5g を投与した所副作用があつたので0.5g に減量して使用した所、肺病巣は好転して退院後自動車のセールスマンをしていると云う。

しかしながら Pierce, Dixon & Verney はこの nitrofurane の抗睾丸腫瘍作用に疑問をいだいている。即ち彼等は正常睾丸に壊死を発生せしめる量の nitrofurazone を可移植性ラット睾丸腫瘍物に投与しても抗腫瘍作用はみられず、また2種の人体睾丸腫瘍を cortisone 処理をしたハムスターに異種移植してこれに nitrofurazone を投与しても反応しなかつたので、睾丸腫瘍に対して nitrofurazone の使用はあまり意味がないと論じている。

我々は前述の如き3例の睾丸腫瘍患者に nitrofurazone の投与を試みた。症例1は肺転移巣を有する seminoma 患者で、薬効の判定には最も適当と考えられる症例であつたが、事情あつて治療を中止せざるをえなかつたのは誠に残念であつた。症例2および症例3については現在の処転移巣も臨床的に発見されず、尚投薬を継続しているので稿をあらためて結果を報告出来る機会があるものとする。

睾丸腫瘍の組織発生論については1946年 Friedman & Moore の卓越した論文によつてその系統が明らかにされた。酒徳、卜部、三浦はこの学説を更に進めて報告を行つているのでこの観点から nitrofurane の抗睾丸腫瘍作用について考察を行いたい。Friedman 等は殆どすべての睾丸腫瘍は germ cell origin であり、その分化の方向の相違により seminoma および embryonal tumor, teratoma が形成されると述べている。酒徳等はさらに seminoma は spermatocytogenetic differentiation の方向に進展する腫瘍で、seminoma cell は primary spermatocyte に相当する段階にあり、従来 lymphoid cell と云われていた小円形細胞は secondary spermatocyte の段階に相当する腫瘍細胞と推定した。Nelson 等の論文の如く nitrofurane が spermatocyte の段階において細胞分裂阻止的に働くものとすれば、酒徳等の説による

と seminoma に対しても抗腫瘍性作用を有することが想像される。しかるに embryonal tumor は parthenogenetic (ontogenic) differentiation の方向に腫瘍化した somatic embryonal element に由来するものと考えられているので、germ cell 本来の性質は失われていて、この意味では本腫瘍に nitrofurane が有効であるか否かは尚疑問があると考ええる。さらに酒徳等は embryonal tumor は somatic embryonal element の腫瘍化したものであるため totipotency を有していて、そのために本腫瘍は所謂みかけ上の良性化現象を有すると考えているので、この点より考えると胎性腫瘍の薬効判定は細心の注意を要するものと考ええる。

いづれにしても尚長期間、多数例の観察が必要である。

Nitrofurazone の投与量としては普通多くの学者は 1 日量 1.5~2.0 g と記載しているが、実際には副作用の発現のために困難の事が多く、Hayllar は 1 日量を 0.5 g としている。我々も副作用を恐れて初回 0.1 g より次第に増量して 0.5 g を一応維持量として使用している。

副作用としては他の nitrofurane 剤と同様に食欲不振、悪心、嘔吐等があり、これには chlorpromazine の投与がよいと云われている。本剤の重要な副作用は神経障害であつて、Friedgood 等は傾眠、言語障害、四肢のしびれを副作用としてみとめ、Szcukowski 等は末梢神経炎を、また Karol, Hayllar 等も末梢神経障害の副作用の発現を記載している。我々の症例ではこのような副作用はなかつた。神経障害に対しては Vitamin B 剤が試用されている。

V 結 語

1. 臨床的に使用されている nitrofurane 系化合物である nitrofurazone (Furacin), Guanofuracin, Altafur, Furapol, nifuroxime (Micotur), Furmethonol, Furazolidone, nitrofurantoin (Furadantin) について、その化学的性状、抗菌性、血中および尿中濃度、毒性、利用法等の概略を記載した。

2. 尿路感染症に furazolidone および Furadantin の投与を試みた。

a. Furazolidone を 7 例の尿路感染症患者に投与した所、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 3 例、不明 1 例の成績をえた。胃障害を主とする副作用のなかつたものは 2 例、軽度で副作用を

みとめたもの 1 例、中等度以上の副作用は 4 例であつた。

以上の成績により furazolidone は尿路感染症に対しては治療効果が低く、かつ比較的副作用の発現率が高いので適当な治療剤とは云えないものと考えられる。

b. 19 例の尿路感染症患者に Furadantin を投与した結果、著効 3 例、有効 9 例、やや有効 3 例、無効 1 例、不明 3 例の成績をえた。副作用のないもの 13 例、軽度のもの 2 例、中等度以上のもの 4 例であつた。

Furadantin は抗菌性スペクトルが広く、耐性菌の出現率が低く、かつ毒性が少なく長期間の投与が可能である事、また容易に尿中有効濃度に達する点より尿路感染症治療剤として満足すべき薬剤の一つであると考えられる。

3. Nitrofurazone 等の nitrofurane 系化合物には抗精子形成作用がある事実より、睪丸腫瘍の抗腫瘍剤として投与を試みた文献について考察を加えた。著者も 3 例の睪丸腫瘍患者に nitrofurazone の投与を行つた。投与期間が未だ短かく、結論をうるまでにはさらに長期間にわたる多数例の経験を重ねる必要があると考えられる。さらに本剤の作用機序に関して、睪丸腫瘍の組織発生論から若干の考察検討を試みた。

本論文の要旨は 1960 年 11 月 26 日、大阪大学で行われた第 10 回日本泌尿器科学会関西地方会の席上で発表した。

なお一部の付表等については山之内製薬株式会社の好意により Eaton Laboratories の成績を引用させていただいた。

文 献

- 1) Abrams, M. and Prophete, B.: Furadantin : Use in treatment of urinary tract infections. Missouri Medicine, 51 : 280, 1954.
- 2) 青木智：トリコモナス膣炎に対するブラジンの外用治験，実験治療，343 : 12, 1960.
- 3) Bender, R. C. and Paul, H. E.: Metabolism of the nitrofurans ; incubation of furacin with mammalia tissue. J. Biol. Chem., 191 : 217, 1951.

- 4) Calensnick, B. : Vasomotor effects produced by the prolonged oral administration of antimicrobial agents in primary hypertension, with special reference to the nitrofurans. *Antibiotics Annual*, 75, 1958-1959.
- 5) Calensnick, B. and Dipalma, J. R. : The hypotensive effects of furoxone. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, 122 : 1, 1958.
- 6) Carroll, G. : The changing flora in urinary infection in this antibiotic age. *J. Urol.*, 73 : 609, 1955.
- 7) Carroll, G. and Brennan, R. V. Furadantin. *J. Urol.*, 71 : 650, 1954.
- 8) Carroll, G., Brennan, R. V. and Jacques R. : Furadantin: Human blood level and urinary concentration. *South. M. J.*, 48: 149, 1955.
- 9) Caswell, H. T., Schreck, K. M., Burnett, W. E., Carrington, E. R., Learner, N., Steel, H. H., Tyson, R. R. and Wright, W. C. : Bacteriologic and clinical experiences and the method of control of hospital infections due to antibiotic resistant staphylococci. *Surg., Gynecol. and Obst.*, 106 : 1, 1958.
- 10) Chinn, J. and Bischoff, A. J. : Treatment of urinary tract infections sensitive only to Furadantin: Report of 50 cases. *J. Urol.*, 74 : 411, 1955.
- 11) Clapper, W. E., Sun, C. and Meade, G. H. : Combined activity of nitrofurantoin and antibiotics on strains of resistant bacteria commonly found in urinary tract infection. *Antibiotics & Chemother.*, 7 : 193, 1957.
- 12) Colby, F. H. : *Pyelonephritis*, The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1959.
- 13) Cramer, D. L. and Dodd, M. C. The mode of action of nitrofuran compounds : Action versus staphylococcus aureus. *J. Bact.*, 51 : 293, 1946.
- 14) Daily, L. E. : The nitrofurans. *New York State J. Med.*, 48 : 1386, 1948.
- 15) Diggs, E. S., Prevost, E. C. and Valderas, J. G. : Treatment of urinary tract infections in obstetrics and gynecologic patient with nitrofurantoin. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 71 : 399, 1956.
- 16) Dodd, M. C. and Stillman, W. B. The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives. *J. Pharmac. & Exper. Therapeut.*, 82 : 11, 1944.
- 17) Dowing, I. G., Handson, M. C. and Lamb, M. Use of 5-nitro-2-furaldehydesemicarbazone in dermatology. *J. A. M. A.*, 133 : 299, 1947.
- 18) Droper, J. W., Zufall, R., Rosenberg, L. T. and Knight, V. : Effect of nitrofurantoin on bacteria of infection following prostatic operation. *J. Urol.*, 72 : 1211, 1954.
- 19) Felton, F. G. and Kemp, A. D. : In vitro Furadantin sensitivity of organisms isolated from human urinary tract infections. *J. Urol.*, 73 : 718, 1955.
- 20) Finn, J. J. : Treatment of urinary tract infection with Furadantin. *Bull. Tufts-New England Center*, 1 : 180, 1955.
- 21) Flippin, H. F. : The evolution of water casting. *J. Urol.*, 74 : 660, 1955.
- 22) Flippin, H. F. and Eisenberg, G. M. : *Antimicrobial therapy in medical practice*. Philadelphia, F. A. Davis Co., 1955.
- 23) Ford, R. V. and Maluf, N. S. : The effect of Furadantin therapy on renal and hepatic function. *J. Urol.*, 72 : 959, 1954.
- 24) Friedgood, C. E. and Ripstein, C. N. : Furadantin in treatment of infection due to *B. proteus*. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 30 : 322, 1954.
- 25) Friedgood, C. E. and Ripstein, C. B. : The effect of nitrofurazone on tumors of the human testis and prostate gland. *Surgical Forum*. Philadelphia : W. B. Saunders Co., 1952.
- 26) Friedgood, C. E., Danza, A. L. and Boccabella, A. : The effects of nitrofurans on normal testis and on testicular tumors (seminoma). *Cancer Res.*, 12 : 262, 1952.
- 27) 藤本英二夫・森重忠作・土井英夫・佐藤正信 :

- Furacin 系薬剤の赤痢菌発育阻止作用, 医学と生物学, **24** : 233, 1952.
- 28) Green, M. N. and Friedgood, C. E. : Action of furacin in delaying growth of a transplanted fibrosarcom in mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **69** : 603, 1948.
 - 29) Grimes, W. A., Cordonnir, J. J. and Humphreys, C. F. : Chronic urethritis : A clinical study. *J. Urol.*, **76** : 83, 1956.
 - 30) 浜地哲 : Nitrofurazone の毒性に関する実験的研究. 医学研究, **28** : 4414, 1958.
 - 31) Hasen, B. and Moore, T. D. : Nitrofurantoin : A study in vitro and in vivo in one hundred cases of urinary infection. *J. A. M. A.*, **155** : 1470, 1954.
 - 32) Hayllar, B. L., O'Neal, A. H. and Dotterer, J. A. : Metastatic testicular tumor treated with a maintenance dose of nitrofurazone. *J. Urol.*, **84** : 565, 1960.
 - 33) Herrold, R. D. : The study of antimicrobial agents for urinary infections and some new concepts. *J. Urol.*, **75** : 892, 1956.
 - 34) Herrold, R. D. : The management of recurrent infections of the urinary tract. *Med. Clin. N. Amer.*, **42** : 285, 1958.
 - 35) Huges, J., Coppridge, W. M. and Roberts, L. C. : Furadantin in urinary tract infection Long-term follow-up study. *South. M. J.*, **50** : 1115, 1957.
 - 36) Jewetz, E., Hopper, J. and Smith, D. R. : Nitrofurantoin in chronic urinary tract infection. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, **100** : 549, 1957.
 - 37) Johnson, S. H. and Marshall, M. : Nitrofurantoin therapy of urinary tract infection in children. *A. M. A. Am. J. Dis. Child.*, **89** : 199, 1955.
 - 38) Johnson, S. H. and Mashall, M. : Prophylactic treatment of chronic urinary tract infection with nitrofurantoin: One to five year follow up studies. *J. Urol.*, **82** : 162, 1959.
 - 39) Kakavas, J. C., Roberts, H. D. B., de Courcy, S. J. and Ewing, D. L. : Chemotherapy of bovine mastitis with furacin and penicillin mixture. *J. Am. Vet. M. A.*, **119** : 263, 1951.
 - 40) Kaplan, J. and Hobgood, R. : Clinical evaluation of Furadantin, a new urinary antiseptic. *J. Urol.*, **72** : 549, 1954.
 - 41) Karol, H. J. : Nitrofurans in treatment of malignant testicular tumor. *J. Urol.*, **84** : 120, 1960.
 - 42) 春日齊 : フラシン (ニトロフラゾーン) 療法の基礎的研究, 第2報 体液中のフラシンの定量について, 日本医科大学雑誌, **17** : 490, 1950.
 - 43) 川口正典 : 細菌の nitrofurazone 耐性に就ての研究 (1)各種 nitrofurazone 化合物に対する耐性株の性状の変化. 日本細菌学雑誌, **12** : 189, 1957.
 - 44) 川口正典 : 細菌の nitrofurazone 耐性に就ての研究 (2)Nitrofurazone 耐性株の栄養要求. 日本細菌学雑誌, **13** : 337, 1958.
 - 45) Kefauver, D. F., Paberzs, I. and McNamara, T. F. : Furmethanol—A new antibacterial nitrofuran. *Antibiotics Annual*, **81**, 1958-1959.
 - 46) Kimbro, E. L., Sach, M. V. and Torbert, J. V. : Mechanism of the hemolytic anemia induced by nitrofurantoin (Furadantin). *Bull. Johns Hopkins Hospital*, **101** : 245, 1957.
 - 47) 木村廉・大山昭夫・佐々木正 : Nitrofurantoin の化学療法的研究. 総合研究報告集録 医学及び薬学編, **29** : 314, 1955.
 - 48) 小張一峰・田尻稲穂・須知仁 : 赤痢患者の Furazolidone 試用経験. 実験治療, **329** : 197, 1959.
 - 49) Kolman, I. I., Gomberg, D. and Merritt, J. : Laboratory and clinical experiences with antibiotic and anti-inflammatory agents. *J. Urol.*, **82** : 391, 1959.
 - 50) Lippman, R. W., Wrobel, C. J., Ress, R. and Hoyt, R. : A theory concerning recurrence of urinary tract infection : Prolonged administration of nitrofurantoin for prevention. *J. Urol.*, **80** : 77, 1958.
 - 51) Marshall, M. and Johnson, S. H. : An

- initial report of the treatment of chronic urinary tract infection in children with nitrofurantoin. *J. Urol.*, 76 : 123, 1956.
- 52) McCrea, L. E., Anderson, T. G. Vouelalis, K. N. and Troyansky, A. : Treatment of infection of the urinary tract with Furadantin. *J. Internat. Coll. Surg.*, 27: 438, 1957.
- 53) Middleton, J. E. : Proteus infection of urinary tract, with special reference to treatment with nitrofurantoin. *Brit. Med. J.*, 2 : 497, 1957.
- 54) Miller, H. G., Chapman, W. H., Seibutis, L. and Vermeulen, C. W. : Experimental urolithiasis : XI. Furadantin treatment of experimental urinary tract infection and its influence on stone growth. *J. Urol.*, 76 : 42, 1956.
- 55) Mintzer, S., Kadison, E. R., Shlaes, W. H. and Felsenfeld, O. : Treatment of urinary tract infections with a new antibacterial, nitrofurantoin. *Antibiotics and Chemotherapy*, 3 : 151, 1953.
- 56) Mires, M. H. : Nitrofurazone—A practical antibacterial agent for bovine mastitis. *J. Am. Vet. M. A.*, 117 : 1950.
- 57) 宮井修 : Nitrofurantoin 誘導体の *E. coli communis* に対する作用機序 (1) Nitrofurantoin 誘導体の作用形式と耐性獲得の態度及び耐性菌の諸性状. *大阪市立医科大学雑誌*, 3 : 274, 1954.
- 58) 宮井修 : Nitrofurantoin 誘導体の *Escherichia coli communis* に対する作用機序 (2) 水素受容体としての nitrofurantoin 誘導体並に nitrofurantoin 誘導体による DPN 活性度及び indol 形成阻害作用. *大阪市立医科大学雑誌*, 4 : 33, 1955.
- 59) 森川貞司 : Nitrofuracin 剤の抗菌性に関する研究. 細菌の nitrofuracin 剤に対する薬剤耐性獲得. *福島医科大学雑誌*, 4 : 135, 1954.
- 60) 中村秋彦 : 抗結核剤の実験的研究. (2) Nitrofurantoin 誘導体及び Conteben 誘導体の試験管内結核菌発育阻止作用. *九州大学結核研究所紀要*, 1 : 118, 1954.
- 61) Nelson, W. O. : Some problems of testicular function. *J. Urol.*, 69 : 325, 1953.
- 62) Nelson, W. O. and Bunge, R. G. : The effect of therapeutic dosages of nitrofurantoin (Furadantin) upon spermatogenesis in man. *J. Urol.*, 77 : 275, 1957.
- 63) Nelson, W. O. and Steinberger, W. : The effect of furadroxyl upon the testis of the rat. *Anat. Rec.*, 112 : 367, 1952.
- 64) Nesbit, R. E. L. and Young, J. E. : Urinary tract infection during pregnancy and the puerperium. *Obstetrics & Gynecology*, 10 : 89, 1957.
- 65) 西村千昭 : 大腸菌の呼吸に及ぼす nitrofurantoin 類の作用 (2) 薬物の呼吸阻止作用と Furacin による前処置の関係. *薬学雑誌*, 76 : 1015, 1956.
- 66) 西村千昭 : 大腸菌の呼吸に及ぼす nitrofurantoin 類の作用 (3) TCA cycle 上の各基質酸化に及ぼす影響. *薬学雑誌*, 76 : 1018, 1956.
- 67) Nissim, J. A. : Increased pituitary gonadotropin activity after degeneration of seminiferous tubules produced by nitrofurazone. *Lancet*, 1 : 304, 1957.
- 68) Norfleet, C. M., Beamer, P. R. and Carpenter, H. M. : Furadantin in infection of the genito-urinary tract. *J. Urol.*, 70: 113, 1953.
- 69) Norfleet, C. M. : Experience with Furadantin. *J. Urol.*, 81 : 219, 1959.
- 70) Norfleet, C. M., Beamer, P. R. and Carpenter, H. M. : Furadantin in infection of genito-urinary tract. *Trans. Sotheastern Sect. Amer. Urol. Assoc.*, 1952.
- 71) 落合国太郎・上床博・山中敏樹 : 腸溶性ブラジジン錠による細菌性赤痢の治療, 特に抗生物質耐性菌に対する効果. *実験治療*, 343 : 8, 1960.
- 72) 大山昭夫 : Nitrofurantoin 誘導体の抗菌作用と組織培養法による毒性検査, *医学と生物学*, 39 : 107, 1956.
- 73) 潘以宏 : 耐性菌の研究 (1) Nitrofurantoin 誘導体耐性大腸菌の SH 基及び酸, 熱凝集性. *大阪市立大学医学雑誌*, 4 : 240, 1955.
- 74) 潘以宏 : 耐性菌の研究 (2) Nitrofurantoin 誘導体感性及び耐性大腸菌の SH 酵素. *大阪市立*

- 大学医学雑誌, 5:125, 1956.
- 75) Paul, H. E., Austin, F. L., Paul, M. F. and Ells, V. R. Metabolism of the nitrofurans I. Ultraviolet absorption studies of urinary end-products after oral administration. *J. Biol. Chem.*, 180: 345, 1949.
- 76) Paul, H. E., Paul, M. F., Kopko, F., Bender, R. C. and Everett, G.: Carbohydrate metabolism studies on the testis of rats fed certain nitrofurans. *Endocrinol.*, 53: 535, 1953.
- 77) Paul, M. F., Paul, H. E., Kopko, F., Bryson, M. J. and Harrington, C.: Inhibition by furacin of citrate formation in testis preparations, *J. Biol. Chem.*, 206: 491, 1954.
- 78) Pirce, G. B., Dixon, F. J. and Verney, E. L.: A critical evaluation of furacin as an antitesticular tumor agent. *J. Urol.*, 84: 569, 1960.
- 79) Politano, V. A., Leadbetter, G. W. and Leadbetter, W. F.: Use of furacin in treatment of testicular tumors A case report. *J. Urol.*, 79: 771, 1958.
- 80) Prior, J. T. and Ferguson, J. H.: Cytotoxic effect of a nitrofuran on the rat testis. *Cancer*, 3: 1062, 1950.
- 81) Putnan, R. C.: Chemotherapy of genitourinary cancer. *J. Urol.*, 83: 1, 1960.
- 82) Richards, W. A., Riss, E., Kass, E. H. and Finland, M.: Nitrofurantoin: Clinical and laboratory studies in urinary tract infection. *A. M. A. Arch. Int. Med.*, 96: 437, 1955.
- 83) Rogers, G. S., Belloff, G. B., Paul, M. F., Yurchenco, J. A. and Gever, G. Furazolidone, a new antimicrobial nitrofurantoin: A review of laboratory and clinical data. *Antib. & Chemother.*, 6: 231, 1956.
- 84) Roll, W. A. and Waller J. I. The prevention of postoperative urethral stricture. *J. Urol.*, 81: 289, 1959.
- 85) 酒徳治三郎 卜部敏人 三浦武芳: 睪丸腫瘍の組織発生論について. *泌尿器科紀要*, 3: 261, 1957.
- 86) Schmidt, K. H.: Furadantin bei Harnwegsinfektionen. *Münch. med. Wschr.*, 96: 1516, 1954.
- 87) Schneierson, S. S.: Bacterial sensitivity of nitrofurantoin. *Antibiotics & Chemother.*, 6: 212, 1956.
- 88) Szczukowski, M. J., Daywitt, A. L. and Ebrich, H.: Metastatic testicular tumor treated with nitrofurazone: Report of case. *J. A. M. A.*, 167: 1066, 1958.
- 89) Sebatten, W. E. and Persky, L. Furadantin in the therapy of genitourinary tract infections. *Am. J. Surg.*, 86: 720, 1953.
- 90) Seneca, H., Troc, O. K. and Abraham, A.: Management of Aerobacter and Escherichia in urinary tract. *J. Urol.*, 81: 324, 1959.
- 91) 柴田清人・宇野豊三: Furacinの研究(第3報) 抗菌物質研究, 2: 152, 1948.
- 92) Steinberger, E. and Nelson, W. O.: Effect of furadroxyl treatment and X-ray irradiation on hyaluronidase concentration of rat testes. *Endocrinology*, 60: 105, 1957.
- 93) Stewart, N. L. and Rowe, H. J.: Nitrofurantoin (Furadantin) in treatment of urinary tract infections. *J. A. M. A.*, 160: 1221, 1956.
- 94) 鈴木桂三: Nitrofuran 誘導体の化学療法的研究, 総合研究報告集録医学及薬学編, 29: 316, 1955.
- 95) 鈴木友二・西村千昭: 大腸菌の呼吸に及ぼす nitrofuran 類の作用 (I) 磷酸吸収に対する影響. *薬学雑誌*, 76: 1013, 1956.
- 96) Synder, M. L., Kiehn, C. L. and Christopherson, J. W.: Effectiveness of a nitrofurantoin in the treatment of infected wounds. *Mil. Surg.*, 97: 380, 1945.
- 97) 高木誠司・前川義裕・田中共生: Nitrofuran 誘導体の化学療法剤的研究. 総合研究報告集録医学及薬学編, 29: 316, 1955.
- 98) 高木誠司・宇野豊三: 5-ニトロフラン誘導体の分析. *薬学研究*, 20: 28, 1948.
- 99) Tessler, A. N. and Richardson, J. F.:

- Nonspecific prostatourethritis. U. S. Armed Forces Med. J., 8 : 820, 1957.
- 100) Thompson, I. M. and Amar, A. D.: Furadantin A reassessment in the light of excretion studies. J. Urol., 82 : 387, 1959.
- 101) 戸田忠雄・三淵一二・川田十三夫・太田義信 : Nitrofurane 誘導体の化学療法的研究, 総合研究報告集録医学及薬学編, 29 : 316, 1955.
- 102) 戸田忠雄・三淵一二・川田十三夫・徳永徹 : 化学療法剤の研究 (2) Nitrofurane 誘導体の試験管内抗菌作用. 日本化学療法学会雑誌, 6 : 96, 1958.
- 103) 徳永徹 : Nitrofurane, pyron, ω -環状脂肪酸及び benzothiazol 等の誘導体の抗菌作用に関する研究. 福岡医学雑誌, 49 : 2368, 1958.
- 104) Trafton, H. M., Bentner, E. H., Petronia, J. J., Lind, H. E. and Manuel Correia-Bremco : Furadantin in urinary tract infections : Clinical and laboratory studies. New Engl. J. Med., 252 : 383, 1955.
- 105) Vermeulen, C. W. and Goetz, R. : Furadantin in treatment of experimental Proteus infection with stone formation. J. Urol., 72 : 99, 1954.
- 106) Waisbren, B. A. : A Proteus produced inhibitor to nitrofurantoin. Antib. & Chemother., 7 : 586, 1957.
- 107) Waisbren, B. A. and Crowley, W. : Nitrofurantoin : Clinical and laboratory evaluation. A. M. A. Arch. Int. Med., 95 : 653, 1955.
- 108) Welling, A., Watkins, W. W. and Raines, S. L.: Results of therapy with Furadantin in small dosage. J. Urol., 77 : 773, 1957.
- 109) West, M. and Zimmerman, H. J. : Hemolytic anemia in patient receiving nitrofurantoin. J. A. M. A., 162 : 637, 1956.
- 110) Wharton, L. A. in Campbell, M. : Urology, Philadelphia and London, W. B. Saunders Co., Vol. 2, 1954.
- 111) Wildermuth, O. : Testicular cancer Management of metastasis with report of new chemotherapeutic agent. Radiology, 65 : 599, 1955.
- 112) Willcox, R. R. : Furacin urethral suppositories in treatment of chronic non-gonococcal urethritis. Brit. J. Ven. Dis., 32 : 188, 1956.
- 113) Youngblood, V. H. : Nitrofurazone in treatment of nonspecific urethritis in woman. J. Urol., 70 : 926, 1953.
- 114) Youngblood, V. H. : Tomlin, E. M. and Davis, J. B.: Senile urethritis in women. J. Urol., 78 : 150, 1957.
- 115) Yow, E. M. : Development of Proteus and Pseudomonas infection during antibiotic therapy. J. A. M. A., 149 : 1184, 1952.
- 116) Yurchenco, J. A., Yurchenco, M. C. and Piepoli, C. R.: Antimicrobial properties of furoxone (N-5-nitro-2-furfurylidene-3-amino-2-oxazolidone). Antibiotics & Chemotherapy, 3 : 1035, 1953.