

膀胱炎症例に対する Nitrofuran 系化学療法剤 P-6224 (腸溶錠) と Bromelain の併用について

東北大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 宍戸仙太郎教授)

講 師	杉 田 篤 生
講 師	鈴 木 騏 一
研 究 生	加 藤 正 和
大学院学生	小 野 寺 豊
大学院学生	川 村 俊 三
大学院学生	小 津 堅 輔
大学院学生	菅 原 奎 二
大学院学生	石 崎 充

A COMBINATION TREATMENT WITH P-6224 —A CHEMOTHERAPEUTIC AGENT OF NITROFURAN DERIVATIVE— AND BROMELAIN FOR INFLAM- MATION OF THE URINARY BLADDER

Atsuo SUGITA, Kiichi SUZUKI, Masakazu KATO, Yutaka ONODERA,
Shyunzo KAWAMURA, Kensuke OZU, Keiji SUGAWARA
and Mitsuru ISHIZAKI

*From the Department of Urology, Tohoku University, Faculty of Medicine
(Director: Prof. S. Shishito, M. D.)*

A new bacteriostatic agent of Nitrofuran derivative, P-6224 (enteril tablet), was given to 56 cases of acute and chronic inflammations of the urinary bladder. In 40 cases among the total, an anti-inflammatory and anti-edematous drug, Bromelain, was combined to P-6224 in order to evaluate its clinical effectiveness. As the results, the cure rate in the group of P-6224 single therapy ranged between 62.5 and 75.0 %, which indicated that the drug is by no means inferior to the ordinal chemotherapeutic agents. The cure rate in the group of P-6224 and Bromelain combined treatment ranged between 82.5 and 87.5 %, showing that the effectiveness is larger than single treatment with P-6224.

It is concluded that P-6224 is effective in treating urinary tract infections, especially cystitis, and further excellent result is expected when it is combined with Bromelain.

I は し が き

最近尿路感染症で問題となるのは、グラム陰性菌による感染の増加である。これにともなうグラム陰性菌に有効な薬剤が次々と開発されているが、これら新化学療法剤も漸次耐性を得て、長期間使用にたえうる薬剤は少く、このた

め私共泌尿器科医は日常の一般診療ではなはだ困ることが多い。それで私共は尿路感染症の治療には、化学療法剤と共に各種抗炎症、抗浮腫剤の併用投与を行ない効果をあげている。

一方、尿路感染症に対する化学療法剤を経口投与する場合には、血中有効濃度が長時間持続するよりも速かに尿中に排泄されるもの、また

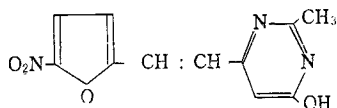
先に述べたごとくその起因菌としてグラム陰性菌が多いことから、これらにとくに高い感受性を有するもの、さらに比較的長期間連用しても耐性を生ぜず、しかも副作用の少ない薬剤が望まれる。

また一方、抗炎症、抗浮腫剤においても、これらの効果が強く、しかも化学療法剤と併用投与しても、何ら副作用を生じないような薬剤が望まれる。

今回、上記の諸条件に合致するごとき薬剤として、Nitrofuran 系誘導体である P-6224、(腸溶錠)と、抗炎症、抗浮腫剤である Bromelain (Pinase) を大日本製薬 K. K. より提供されたので、これらを急性および慢性膀胱炎症例に使用し、効果が認められたと思われるので報告する。

II 性状および組成

P-6224 は、化学名を 2-Methyl-4-[2-(5-nitro-2-furyl) vinyl] pyrimidin-6-ol と云い、図 1 の如き化学構造を示し、融点は 300°C 以上で、黄色粉末状の結晶であり、水および一般有機溶媒に難溶である。また日光には不安定であるが、その他の条件下では比較的安定である。本剤は Enteric coating を施した糖衣錠で、1 錠中 P-6224 を 125mg 含有する。



P-6224 の化学構造

つぎに Bromelain は、植物性蛋白分解酵素であり、主としてパイナップルの幹から抽出精製されたもので、1 錠中に精製蛋白分解酵素 Bromelain を 50,000 P. U. D. 単位 (≒ 50,000 Rorer 単位) を含有する。そして糖を含む蛋白質で水に溶けやすく、分子量は 34,000、等電位 8.1 以上である。その水溶液は広範囲の pH に安定 (3.5~10.0) であるが、至適 pH は 6.0~8.0 である。水溶液は自己消化を起こすが、粉末は安定である。

III 使用方法

1. 投与対象

昭和 41 年 10 月より同 42 年 2 月までに当科を訪れた外

来および入院患者のうち、無作為的に 56 例の急性および慢性膀胱炎症例を選び、一定期間薬剤を投与した。これら患者は男子 21 例、女子 37 例で、年齢は 18 才から 72 才におよんでいる。これら全ての症例は、臨床的ならびに細菌学的にはっきりした膀胱炎症例であり、尿中に膿球の増加と尿培養により細菌数が $10^3/\text{ml}$ 以上に認められている。

また 56 例中単純性急性膀胱炎症例は 30 例であるが、他の 26 例は再発または慢性膀胱炎症例で、多くは急性増悪を示していたものであり、各種の尿路疾患に合併して発生したものである。その内訳をみると、神経因性膀胱に合併をみたものが 6 例、尿道狭窄に合併したもの 3 例、膀胱結石症に合併したもの 2 例であり、その他、膀胱部分切除術後に慢性膀胱炎を合併していたものが 8 例、恥骨後前立腺摘除術施行後のものが 7 例であった。

2. 投与方法

急性および慢性膀胱炎症例を 2 群に分け、1 群 (急性および慢性膀胱炎症例とも各 8 例、計 16 例) には P-6224 のみの単独投与を行ない、他の群 (急性症例 22 例、慢性症例 18 例、計 40 例) には P-6224 と共に Bromelain を投与した。P-6224 の投与量は、各群とも 4 錠ずつ 1 日 3 回計 12 錠 (1,500mg) を食後服用とし、14 日間の投与を行なった。また Bromelain を使用したものでは、1 回に 2 錠ずつで 1 日 3 回計 6 錠 (3×10^5 P. U. D.) を食後服用し、その服用期間は P-6224 と同様に 14 日間である。

IV. 使用成績

1. 細菌学的検索

薬剤を投与する前に 56 例全例に、尿一般培養、細菌同定および細菌数の定量を行なうと共に、ディスク法により薬剤感受性をテストした。

まずこれら 56 例の尿中より分離された菌株は、グラム陰性菌 51 株、グラム陽性菌 11 株、計 62 株 (混合感染を 6 例にみている) であり、これらの細菌に対して常用 8 種の抗菌剤ならびに P-6224 100mcg のディスク感受性試験を行なった (表 1)。

その成績をまずグラム陰性菌についてみると、P-6224 は E. Coli に対しては 83.3%、Proteus に対しては 80.0%、Klebsiella では 60.0% の感受性を示し、グラム陰性菌全体ではその感受性を 80.4% に示した。この成績を他の薬剤の感受性と比較してみると、E. Coli では Cephaloridine と等しく、Proteus では Nalidixic acid と同じであり、Klebsiella に対しては Colistin Sulfate, Nalidixic acid および Cephalori-

表1 尿中より分離せる各種菌株の感受性試験

() 内 有効率

抗 菌 剤 デ ィ ス ク			P-6224	Streptomycin Sulfate	Tetracycline	Chloramphenicol	Kanamycin Sulfate	Colistin Sulfate	Nalidixic acid	Aminobenzyl-Penicillin	Cephaloridine	Erythromycin	Leucomycin
菌 株	菌 株 数												
グラム陰性菌	E. Coli	36	30 (83.3)	21 (58.3)	12 (33.3)	12 (33.3)	27 (75.0)	29 (80.6)	14 (38.9)	29 (80.6)	30 (83.3)		
	Proteus	10	8 (80.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	4 (40.0)	0	8 (80.0)	4 (40.0)	7 (70.0)		
	Klebsiella	5	3 (60.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	3 (60.0)		
	計	51	41 (80.4)	26 (51.0)	19 (37.3)	19 (37.3)	33 (64.7)	32 (62.7)	25 (49.0)	35 (68.2)	40 (78.4)		
グラム陽性菌	Staphylococcus	7	6 (85.7)	4 (57.1)	6 (85.7)	4 (57.1)	5 (71.5)			5 (71.5)	6 (85.7)	7 (100.0)	5 (71.4)
	Streptococcus	4	3 (75.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	2 (50.0)			4 (100.0)	4 (100.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
	計	11	9 (81.8)	5 (45.5)	9 (81.8)	6 (54.5)	7 (63.6)			9 (81.8)	10 (90.9)	9 (81.8)	7 (63.6)
総 計		62	50 (80.6)	31 (50.0)	28 (45.2)	25 (40.3)	40 (64.5)			44 (71.0)	50 (80.6)		

(line) と同様な感受性を示していることになる。またグラム陰性菌全体に対しては、Cephaloridine, Aminobenzyl-Penicillin, Kanamycin Sulfate および Colistin Sulfate よりも高い感受性を示していた。

つぎにグラム陽性菌に対する感受性をみると、Staphylococcus に対しての P-6224 の感受性は 85.7%、Streptococcus に対しては 75.0%、グラム陽性菌全体に対しては 81.8% に有効な成績を示した。この成績を他の薬剤の成績と比較してみると、Staphylococcus に対しては Erythromycin が P-6224 よりも優れており、Tetracycline, Cephaloridine は P-6224 と同程度の感受性を示した。また Streptococcus に対しては Aminobenzyl-Penicillin, Cephaloridine が P-6224 よりも優れており、Tetracycline は P-6224 と同じ程度の成績を示している。さらにグラム陽性菌全体についてみると、Cephaloridine は P-6224 よりも優れ、Tetracycline, Aminobenzyl-Penicillin および Erythromycin は P-6224 と同程度の感受性を示していた。

以上より P-6224 は、グラム陰性菌 (E. Coli., Proteus, Klebsiella) およびグラム陽性菌 (Staphylococcus, Streptococcus) に感受性を示しているが、とくにグラム陰性菌に対して優れた感受性を示し、他の常用抗菌剤に比較して、その効力は優るとも劣らないことが判明した。

2. 症状に対する効果

まず 56 例の主訴をみると、排尿痛 46 例、頻尿 38 例、残尿感 21 例、下腹部鈍痛乃至不快感 18 例、尿混濁 10 例、血尿 5 例 (主訴が重複している) であったが、これら症状の推移を薬剤投与後 7 日目および 14 日目に検討した (表 2)。

表2 症状消滅におよぼす影響

期 間		7 日 目		14 日 目	
症 状	症 例 数	投与 薬剤 単独投与	P-6224 と Bromelain 併用投与	投与 薬剤 単独投与	P-6224 と Bromelain 併用投与
		P-6224	P-6224 と Bromelain	P-6224	P-6224 と Bromelain
消失	症例数 %	10 62.5	28 70.0	12 75.0	34 85.0
改善	症例数 %	2 12.5	4 10.0	2 12.5	3 7.5
不変	症例数 %	3 18.8	6 15.0	1 6.3	2 5.0
悪化	症例数 %	1 6.3	2 5.0	1 6.3	1 2.5

まず P-6224 のみを投与した 16 例についてみると、投与 7 日目までに症状が完全に消失したもの 10 例 (62.5%)、改善をみたもの 2 例 (12.5%)、不変 3 例 (18.8%)、悪化 1 例 (6.3%) であるが、14 日目では症状消失 12 例 (75.0%)、改善 2 例 (12.5%)、不変 1 例 (6.3%)、悪化 1 例 (6.3%) であった。

つぎに P-6224 と Bromelain を併用投与した 40 例

についてみると、7日目までに症状の消失をみたものは28例(70.0%)、改善をみたものは4例(10.0%)、不変6例(15.0%)、悪化2例(5.0%)であるが、14日目には症状消失34例(85.0%)、改善3例(7.5%)、不変2例(5.0%)、悪化1例(2.5%)であった。すなわち症状の消褪におよぼす影響は、P-6224単独投与の場合に比してP-6224とBromelain併用投与では幾分優れた成績であった。

一方、これら症例のうち急性膀胱炎症例は、P-6224単独投与群では8例、P-6224とBromelain投与群では22例であるが、これらは全て7日目までに症状の消失をみている。しかし慢性膀胱炎症例では、薬剤投与後14日目までに症状の消失をみたものはP-6224単独投与群で4例、P-6224とBromelain併用群では12例であるが、症状の不変あるいは増悪をみた症例は、神経因性膀胱、尿道狭窄症、膀胱結石症などに合併したものの、あるいは混合感染を生じていたものなどであった。

3. 尿中細菌数におよぼす影響

薬剤投与前および投与後7日目、14日目に尿培養を行ない、尿中細菌数におよぼす影響について検討を行なった(表3)。なお薬剤投与前の尿中細菌数は、い

表3 尿中細菌数におよぼす影響

期 間		7 日 目		14 日 目	
尿中細菌数	投与薬剤	P-6224	P-6224とBromelain	P-6224	P-6224とBromelain
	症例数	単独投与	併用投与	単独投与	併用投与
陰性	症例数	10	28	12	35
	%	62.5	70.0	75.0	87.5
減少	症例数	3	8	2	2
	%	18.8	20.0	12.5	5.0
不変	症例数	3	4	1	1
	%	18.8	10.0	6.3	2.5
培養せず	症例数	0	0	1	2
	%			6.3	5.0

ずれも $1 \times 10^3/\text{ml}$ より $5 \times 10^9/\text{ml}$ の範囲で認められている。

まずP-6224単独投与群の16症例についてみると、投与7日目に尿中細菌を全く証明しなかったものが10例(62.5%)、細菌は認められるが薬剤投与前に比して減少を示したものの3例(18.8%)、薬剤投与前に比して差の認められなかったものの3例(18.8%)である。しかし投与14日目では尿中細菌が陰性化したもの12例(75.0%)、菌数の減少をみたもの2例(12.5%)、また投与前後で菌数が不変であったものの1例(6.3%)、この他に尿に所見を認めず培養を行なわなかったものの1例(6.3%)であった。

つぎにP-6224とBromelain併用群の40症例についてみると、投与7日目で尿中細菌が陰性化していたもの28例(70.0%)、菌数が明らかに減少していたもの8例(20.0%)、薬剤の投与前後で著明な差の認められなかったもの4例(10.0%)であるが、14日目では細菌の陰性化をみたもの35例(87.5%)、菌数の減少を示したものの2例(5.0%)、菌数に差の認められなかったもの1例(2.5%)、また尿に異常所見が認められなかったため、尿培養を施行しなかったものの2例(5.0%)であった。

すなわちP-6224単独投与群とP-6224とBromelain併用投与群とを比較すると、Bromelain併用群で尿中細菌の陰性化がやや高率に認められた。

一方、薬剤投与7日目までに尿中細菌が陰性化した症例についてみると、P-6224単独投与群では10例中8例、P-6224とBromelain併用群では28例中22例が急性膀胱炎症例であった。すなわち急性症例では、薬剤投与7日目までに全例が細菌陰性となっていることがわかる。しかし14日目の成績をみると、P-6224単独投与群およびBromelain併用群でも各々3例において細菌がいまだ陽性を示していた。これらは慢性膀胱炎症例で、いずれも神経因性膀胱に合併して膀胱炎の発生をみた症例であった。

4. 膿尿におよぼす影響

全症例に対し、薬剤投与後7日および14日目に検尿を行ない、膿尿の程度を薬剤投与前と比較してみた(表4)。

表4 膿尿におよぼす影響

期 間		7 日 目		14 日 目	
膿尿の程度	投与薬剤	P-6224	P-6224とBromelain	P-6224	P-6224とBromelain
	症例数	単独投与	併用投与	単独投与	併用投与
膿尿なし	症例数	9	25	10	33
	%	56.3	62.5	62.5	82.5
改善	症例数	5	12	5	6
	%	31.3	30.0	31.3	15.0
不変	症例数	1	2	1	1
	%	6.3	5.0	6.3	2.5
悪化	症例数	1	1	0	0
	%	6.3	2.5		

まずP-6224単独投与群16例について7日目の尿所見をみると、膿尿の消失せるものは9例(56.3%)、改善を示したものの5例(31.3%)、不変および悪化各1例(6.3%)であったが、14日目の尿所見では膿尿の消失せるもの10例(62.5%)、改善したものの5例(31.3%)、不変1例(6.3%)で、悪化を示したものは認められなくなっている。

つぎに P-6224 と Bromelain 併用投与群 40 例についてみると、投与 7 日目では膿尿の消失をみたものが 25 例 (62.5%)、改善を示したものの 12 例 (30.0%)、不変 2 例 (5.0%)、悪化 1 例 (2.5%) であったが、14 日目では膿尿を認めないもの 33 例 (82.5%)、改善を示したものの 6 例 (15.0%)、不変 1 例 (2.5%) であり、悪化を示したものは認められなかった。

すなわち膿尿に対しては、P-6224 単独投与を行なった症例よりも、P-6224 と Bromelain を併用投与した症例において、明らかに膿尿の消失および改善の認められることがわかる。

一方、急性および慢性膀胱炎症例に分けて膿尿に対する影響をみると、急性膀胱炎症例は P-6224 単独投与群で 8 例、P-6224 と Bromelain 併用投与群では 22 例が含まれているが、これら症例は全て投与 7 日目までに膿尿を認めなくなっている。これに対して慢性膀胱炎症例では、投与 7 日目に膿尿が認められなくなったのは、P-6224 単独投与群では 1 例、P-6224 と Bromelain 併用投与群では 3 例、また 14 日目では前者で 2 例、後者で 11 例がみられる。したがって慢性膀胱炎に対する効果は、P-6224 と Bromelain 併用例で大きいことがわかる。

5. 膀胱鏡所見より見た効果

膀胱炎症例の膀胱鏡所見としては、急性症例では膀胱粘膜の正常毛細血管網は消失して発赤、充血、浮腫、出血斑、膿苔などの所見が瀰漫性に認められ、慢性症例では粘膜の混濁、発赤、浮腫、糜爛、潰瘍形成、さらには粘膜表面の不平顆粒状などの変化が、むしろ限局性に認められた。

これらの膀胱粘膜の変化に対する影響を、薬剤投与 7 日目および 14 日目に膀胱鏡検査を行なって検討した (表 5)。

まず P-6224 単独投与群の 16 症例についてみると、薬剤投与後 7 日目に著明な膀胱鏡所見の改善を示したものは 9 例 (56.3%)、やや改善をみたものの 5 例 (31.3%)、

不変 2 例 (12.5%) であったが、14 日目には著明な改善をみたものの 11 例 (68.8%)、やや改善を示したものの 4 例 (25.0%)、不変 1 例 (6.3%) であった。

つぎに P-6224 と Bromelain 併用投与群の 40 例についてみると、薬剤投与 7 日目に著明な改善を示したものは 26 例 (65.0%)、やや改善をみたものは 8 例 (20.0%)、不変 6 例 (15.0%)、その他に膀胱鏡検査を施行しなかったもの 4 例 (10.0%) であるが、14 日目には著明な改善が認められたものが 34 例 (85.0%)、やや改善を示したものの 3 例 (7.5%)、不変 1 例 (2.5%)、また症状および尿所見が全く改善されていたので膀胱鏡検査を行わなかったもの 2 例 (5.0%) であった。すなわち膀胱鏡所見では、P-6224 単独投与よりも、Bromelain を併用した場合の改善率が高いことがわかる。

一方、上記症例のうち 7 日目までに著明な膀胱鏡所見の改善をみた症例、すなわち、P-6224 単独投与群では 9 例中 8 例、また P-6224 と Bromelain 併用投与群では 26 例中 22 例は急性膀胱炎症例であった。また慢性膀胱炎症例は、P-6224 単独投与群よりも Bromelain 併用群において、著明な膀胱鏡所見の改善をみているが、これは症状、尿中細菌および膿尿におよぶ影響などと同様である。

6. 副作用

P-6224 投与症例 56 例について副作用の有無を検討してみると、3 例において食思不振、嘔気あるいは胃部不快感の愁訴がみられた。これらの愁訴発現時期は薬剤投与後 7～10 日目であり、また健胃剤の併用により症状は軽快し、薬剤投与を中止するほどのものではなかった。なお、その他の合併症は、全く認められなかった。

つぎにこれら胃障害例 3 例を、P-6224 単独使用時と Bromelain 併用時に分けてみると、前者で 1 例、後者で 2 例であった。すなわちこのことより P-6224 服用時の副作用は軽度なものであり、しかも Bromelain と併用して使用しても大きな副作用は認められず、長期間連用しうる薬剤であることがわかる。

V. 総括ならびに考按

Furan 系誘導体が抗菌性を有することは古くより知られ、1923 年には Mc Guigan の報告がみられる¹⁾。しかしこの際には毒性が強いため、臨床的には応用されるに到らなかった。その後 1944 年に Godd & Stillman²⁾ が in vitro における Nitrofurantoin 系誘導体の強力な抗菌作用を報告して以来、Nitrofurantoin 系誘導体の臨

表 5 膀胱鏡所見におよぼす影響

膀胱鏡所見	期 間	7 日 目		14 日 目	
		投与 薬剤		P-6224 と Bromelain	
		単独投与	併用投与	単独投与	併用投与
著明に改善	症例数	9	26	11	34
	%	56.3	65.0	68.8	85.0
改善	症例数	5	8	4	3
	%	31.3	20.0	25.0	7.5
不変	症例数	2	1	1	1
	%	12.5	15.0	6.3	2.5
施行せず	症例数	0	4	0	2
	%		10.0		5.0

床的应用は急速に進められてきた。とくに Nitrofurantoin 系誘導体は、その特徴として尿中への排泄率が非常に高いことが注目され、この点より尿路感染症に対してはとくに有効ではないかと考えられて、種々の研究が行なわれた。そしてその結果開発されたものに Nitrofurantoin がある。この Nitrofurantoin の尿路感染症に対する使用経験は、本邦においても多数報告されているが³⁻⁹⁾、その抗菌性と副作用の点については今一步の感がないでもない。こうした時期に大日本製薬 K. K. が独自で Nitrofurantoin 系抗菌物質 P-6224 を開発した。

一方、Bromelain についてみると、これは前述したごとくに植物性蛋白分解酵素である。蛋白分解酵素が臨床面で広く応用されるようになったのは、1933年 Streptokinase が発見され、これが Plasmin 賦活作用、線溶系促進作用があることより、結核性肋膜炎や肺膿瘍などに应用されて病巣の清浄化に効果があると認められてからである¹⁰⁾。その後 Crystalline Trypsin、 α -Chymotrypsin が精製され、単なる Plasmin 賦活作用、線溶系促進作用よりは、むしろこれらのもつ抗炎症、抗浮腫作用が期待されるようになり、現在では Crystalline Trypsin、 α -Chymotrypsin よりも抗炎症、抗浮腫作用の強い Oxyphenbutazone, Benzydamine, Bucolome などが開発され、教室においても Bucolome を各種の泌尿器科領域の疾患に使用し、なかでも膀胱炎に対して有効であることを経験して、その成績はすでに報告している¹¹⁾。また Bromelain が強い抗炎症、抗浮腫作用を有することは種々報告されている¹²⁻¹⁴⁾。ゆえに今回は Bromelain の抗炎症、抗浮腫作用が、P-6224 の抗菌作用と相加あるいは相乗作用を示すか否かを臨床的に検討するとともに、すでに広く尿路感染症に対して使用されている Nitrofurantoin と P-6224 の臨床効果を比較してみた。

まず尿中より分離せる各種菌株の感受性試験についてみると、中川⁹⁾は52菌株に Nitrofurantoin の 100mcg disc を使用して検索しているが、その成績によれば E. Coli では 82.0%、Klebsiella では 100.0%、Proteus では 50.0%、

Staphylococcus および Streptococcus では 100.0% の感受性を示したと報告している。私共も62菌株に P-622 の 100mcg disc を使用して検討したが、その成績では E. Coli で 83.3%、Klebsiella で 60.0%、Proteus で 80.0%、Staphylococcus で 85.7%、Streptococcus で 75.0%の感受性を示した。すなわち P-6224 は Nitrofurantoin と同様に、グラム陰性および陽性菌に対して感受性を有することがわかる。

つぎに尿路感染症に対する臨床効果についてみると、まず Nitrofurantoin の成績では、中川によれば各種膀胱炎60例に対し 300~800mg を 3~30 日間投与して、著効42例 (68.3%)、有効11例 (18.3%)、無効6例 (10.0%)、投与中止2例と報告され、渡辺⁷⁾は各種膀胱炎30例に 400mg を 2~10 日間投与して、著効19例 (63.3%)、有効7例 (23.3%)、無効4例 (13.3%) と記載し、三矢ら⁸⁾は膀胱炎症例17例に 300~600mg を 3~12 日間投与して、著効12例 (70.6%)、有効3例 (17.6%)、無効2例 (11.8%) と述べている。すなわち Nitrofurantoin の各種膀胱炎に対する著効率は、63.3%~70.6%の範囲内であることがわかる。一方、私共の P-6224 単独投与の場合の各種膀胱炎に対する成績では、1日 1,500mg で14日間の投与により、症状が消失したもの75.0%、尿中細菌が陰性化したもの75.0%、膿尿が全く改善されたもの62.5%、膀胱鏡所見が著明に改善されたもの68.8%である。したがってその治癒率は、62.5~75.0%であり、Nitrofurantoin の使用成績と比較して、やや優れた臨床成績を示していることがわかる。なお、P-6224 と Bromelain 併用投与の場合の成績は、P-6224 を1日 1,500mg、Bromelain を 3×10^5 P.U.D. を14日間の投与により、症状の消失したもの85.0%、尿中細菌が陰性化したもの87.5%、膿尿が全く認められなくなったもの82.5%、膀胱鏡所見が著明に改善されたもの85.0%であった。したがってその治癒率は82.5~87.5%であり、P-6224 単独投与の場合に比較して、その効果の大きいことがわかる。このことより各種膀胱炎に対して、Bromelain が抗炎症、抗浮

腫作用を有し、それが P-6224 の抗菌作用を強めていることがわかる。

最後に副作用の点についてみると、まず Nitrofurantoin では、中川によれば 300~800 mg を 3~10日間投与したところ、55例中11例に胃部不快感、食思不振、悪心、嘔吐をみたこと記載され、渡辺は 1日 400mg、2~10日間の投与で、17例中 8例に悪心、嘔吐がみられたことを述べ、また三矢らは 1日 300~600mg を 3~21日間投与したところ、21例中 3例が胃痛、嘔気、胃部不快感を訴えたと報告している。以上は Nitrofurantoin の Tablet についてみたものであるが、Nitrofurantoin の enteric coating したものについてみると、大井ら⁹⁾によれば各種尿路疾患35例に 1日 400mg を 4~16日間投与したところ、5例に食思不振あるいは胃部不快感を訴えたと報告されている。

私共の使用した P-6224 および Bromelain は、いずれも enteric coating が施されているが、その副作用は56例中 3例に食思不振、嘔気あるいは胃部不快感が認められたにすぎない。すなわち P-6224は、Nitrofurantoin に比して、副作用の少ない Nitrofurantoin 系抗菌物質であると云える。

以上より P-6224 はグラム陰性および陽性菌に感受性を有し、尿路感染症とくに膀胱炎には、Nitrofurantoin に優るとも劣らぬ臨床効果を示し、しかも副作用は Nitrofurantoin より少ないことがわかった。さらに Bromelain と併用すれば、その抗菌作用は Bromelain の抗炎症、抗浮腫作用と相助けあって臨床効果を増強し、その治癒率の向上をみるので、各種尿路感染症に対して極めて有効であると考えられた。

VI. む す び

私共は18才から72才の急性および慢性膀胱炎症例 56例に対し、Nitrofurantoin 系抗菌物質である P-6224 を 1日 1,500mg、14日間の投与を行った。またこれら症例のうち 40例に対しては、抗炎症、抗浮腫剤である Bromelain を 1日 3×10⁵ P.U.D., 14日間併用投与し、つぎのごとき成績をえた。

1. P-6224単独投与では、薬剤投与後 7日目

に症状の消失をみたもの62.5%, 14日目で75.0%, 尿中細菌の陰性化をみたものは 7日目で62.5%, 14日目で75.0%, 膿尿の消失をみたものは 7日目で56.3%, 14日目で62.5%, 膀胱鏡所見が著明な改善を示したものは 7日目で56.3%, 14日目で68.8%であった。すなわち P-6224 単独投与の成績では、14日間の投与で 62.5~75.0%の治癒率であることがわかる。

2. P-6224 と Bromelain の併用投与症例では、7日目に症状が消失したもの70.0%, 14日目では85.0%, 尿中細菌が陰性化したものは 7日目で70.0%, 14日目で87.5%, 膿尿の消失をみたものは 7日目で62.5%, 14日目で82.5%, 膀胱鏡所見が著明に改善されたのは 7日目で65.0%, 14日目で 85.0%であった。すなわち P-6224と Bromelain 併用投与例の治癒率は、14日目では 82.5%~87.5%であり、明らかに P-6224 単独投与例に比して治癒率の高いことがわかる。

3. 副作用は、56例中 3例に食思不振、嘔気、胃部不快感をみたのみであった。

以上より P-6224 は、尿路感染症とくに膀胱炎に対して有効であり、とくに Bromelain と併用すれば、その効果は一層強くなると云える。

文 献

- 1) Mc Guigan, H. : J. Pharm. & Exper. Therap., **21** : 65, 1923.
- 2) Godd, M. C. & Stillman, W. B. : J. Pharm. & Exper. Therap., **82** : 11, 1944.
- 3) 永田正夫他：臨床皮泌, **15** : 687, 1961.
- 4) 佐藤憲二郎・林紅海・川端讀：臨床皮泌, **15** : 242, 1961.
- 5) 楠隆光・前川正信：臨床皮泌, **15** : 237, 1961.
- 6) 中川完二：臨床皮泌, **16** : 589, 1962.
- 7) 渡辺福明：産と婦, **29**, 96, 1962.
- 8) 三矢英輔・鳥居肇・内山記世之：診療, **15** : 114, 1962.
- 9) 大井鉄太郎他：臨床皮泌, **15** : 693, 1961.
- 10) 稲田 務・桐山香夫：泌尿紀要, **11** : 532, 1965. より引用.
- 11) 鈴木騏一他：実験治療, **419** : 64, 1967.
- 12) Cirelli, M. G. : Delawere Med. J., **34** : 159, 1962.
- 13) Martin, G. J. : Exp. Med. Surg., **20** : 227, 1962.
- 14) Moss, G. N. : Arch. int. Pharmacodyn., **145** : 166, 1963.

(1967年5月10日受付)