

フラダンチンCの尿路感染症に対する使用経験

—とくに副作用について—

浜の町共済病院泌尿器科★

江 本 侃 一*

東 間 紘**

FURADANTIN C FOR URINARY TRACT INFECTION

Yuichi EMOTO and Hiroshi HIGASHIMA

*From the Department of Urology, Hamanomachi Kyosai Hospital, Fukuoka, Japan**(Chief: Dr. Y. Emoto, M. D.)*

Furadantin C was administered to the patients with urinary tract infection and its effects, both therapeutic and side, were studied. It obviously lessened the stomach trouble that the previous nitrofurantoin used to cause frequently.

は じ め に

尿路感染症に対する抗生剤の治療はたえず改善に改善を積み重ねられているが、なお頑強に抵抗する耐性菌の出現に悩まされているのが現状であろう。またいっぽう抗生剤の使用法もこれら耐性菌の発生と関連性があると考えられ、感染症の後療法に持続的に投与することは一考を要する。

nitrofurantoin はすでに1944年に Dodd and Stillman によって nitrofurazone として合成されて以来 nitrofurantoin の抗菌効果を挙げながら、その毒性の点より放置されていたが、1953年に至り Mintzer et al. らによって nitrofurantoin による臨床的效果が認められてきた。本邦でも1946年に西海枝によってすでに開発されていたが、抗生剤の陰に隠されていたのが現状である。著者の1人江本⁵⁾は nitrofurantoin (フラダンチン) の治療効果について1965年に慢性尿路感染症の長期化学療法としてその治験を発表した。

本剤の尿路感染症の治療への期待は本邦より欧米において抗生剤との併用療法として多くみ

られていた。しかし本剤の投与に対して胃腸障害を訴える例がしばしばみられるので、長期投与を続けることが不可能になることを経験する。この点を考慮して種々の結晶サイズのニトロフラントインと消化器障害の関係より、結晶サイズの大型化により副作用を減らさせることが判明し、フラダンチンCとして新たに山之内製薬より発表された。

副作用について

上記したごとく、フラダンチンの副作用は消化器障害がおもなるものである。これに関して、1961年に Catlow¹⁾ らが本剤の点滴静注による急速な血中濃度の上昇が高くなるに従って嘔気が増加することが報告され、本剤の中樞作用による症状の発現と解された。このことは消化器より急速な吸収ということに原因を有するかも知れないといわれ、Paul²⁾ らは結晶サイズの大型化により副作用の減少効果を実験的に認めている。

われわれはフラダンチンC(FMC)の副作用の発生頻度を観察する目的で、従来のフラダンチン(FD)との比較検討をおこない、あわせて一部の症例についてその臨床効果を検討した。

臨床成績

フラダンチンの臨床効果はすでに多くの発表があり、その広範なグラム陽性および陰性菌に対して発育阻止作用があり、現在でもその耐性菌の発現の少ないことはよく知られているところである。

われわれのクリニックで分離された尿中菌の感受性菌試験は Table 1 に掲げるところで、*Proteus* の50%、*Pseudomonas* の25%を除けばきわめて高い感受性を有することが示されており、本剤の耐性菌の出現はきわめて少ないといえる。

Table 1 フラダンチン感受性試験 (1970年度)

<i>E. coli</i>	59/59	100 %
<i>Citrobacter</i>	2/ 2	"
<i>Klebsiella</i>	13/13	"
<i>Enterobacter</i>	3/ 3	"
<i>Proteus</i>	22/44	50.0
<i>Pseudomonas</i>	2/ 8	25.0
<i>Staph. epidermid.</i>	9/10	90.0
" <i>aureus</i>	—	—
α -hemolytic <i>Strept.</i>	1/ 1	100
<i>Enterococcus</i>	3/ 3	"

Table 2 FD・FMC 使用例

年 令	男	女	計
1 ~ 10	1	0	1
11 ~ 20	0	2	2
21 ~ 30	4	8	12
31 ~ 40	2	4	6
41 ~ 50	1	3	4
51 ~ 60	0	4	4
61 ~ 70	3	3	6
71 ~ 80	2	1	3
計	13	25	38

急性膀胱炎	11
急性腎盂腎炎	6
前立腺肥大症	2
術後膀胱炎	6
慢性膀胱炎 (神経因性膀胱・憩室)	5
尿道 炎	2
慢性腎盂腎炎	4
計	36

Table 3 副作用 (胃症状) 出現比較

		性 別	年 令	胃 症 状			病 状	
				placebo	(FD)	FMC		
1	岡田	男	61	—	(+)	+	回腸導管 (腫瘍)	
2	武和	男	21	—	(+)	±	膀胱形成 (結核性)	
3	角田	男	28	—	(+)	±	脊損膀胱	
4	伊賀	女	63	—	(+)	+	同 上	
5	小森	男	62	—	(—)	(—)	膀胱粘膜 剝術後炎 症	
6	島津	男	10	—	—	—	外 傷 性 骨 盤骨折	
7	田中	女	20	—	—	—	腎結腸瘻	
8	有本	男	55	—	—	—	尿道狹窄	
9	片田江	女	62	—	+	(±)	尿 管 瘻	
10	森内	男	80	—	+	(±)	膀 胱 憩 室	
11	石上	男	34	—	+	+	脊 損 膀 胱	
12	鈴木	男	64	—	+	—	尿道狹窄	
13	出島	男	42	—	+	±	前立腺炎	
14	荒木	女	33	—	—	—	上腹疝痛	
15	後藤	女	39	—	—	—	尿 管 石	
計					++ + — — — — — — — — — — — — —	3 6 6	++ + — — — — — — — — — — — — —	1 2 5 7

投与法：FD 300mg/日，FMC 400mg/日として1日3回ないし1日4回，食直後および就眠時に内服する。内服のさいには水，茶でなく牛乳などの濃厚液体を同時に摂るように指導した。入院患者15人には placebo も用い，placebo (2日間)，つぎに FMC (2日間)，最後に FD (2日間) という順序に，また他方では FMC 2日間を最初に，つぎに placebo (2日)，FD (2日間) の順にしたものもある。

副作用は胃症状の発現に主眼を置いたが，長期投与 (2週間以上) 例では肝機能，血液像にも注意した。

成績：外来，入院をあわせて観察しえた症例は36例であった。年令的には Table 1 のごとくで，各年令層にわたっている。疾患群は急性膀胱炎および腎盂腎炎を主として，他は二次性の尿路感染症に投与し，後者の例に長期投与例が見られる。

副作用 (胃症状) の出現頻度は Table 3 に示した。入院患者に副作用の観察のみを目的に投与した15例についての結果である。

副作用の程度は以下のごとく区別してみた。

食事がうまくなないと訴えるもの	±
悪心を明らかに訴えるもの	+
食欲を欠き，悪心は著明，投薬中止に至るもの	++

Table 4 FD (300mg/日) と FMC (400mg/日) の副作用比較

	症 例			胃 症 状		効 果	菌
				FD	FMC		
1	膀 胱 炎	女	26才	— (1日)	— (2日)	(+)	<i>E. coli</i>
2	"	女	19	++ (2日)	++ (4日)	(+)	"
3	"	女	40	+	± (13日)	(+)	"
4	"	女	34	± (3日)	— (5日)	(+)	"
5	"	女	25	— (3日)	± (7日)	—	<i>Alkalesen</i>
6	"	女	46	— (3日)	— (3日)	(+)	<i>E. coli</i>
7	"	女	27	— (4日)	— (6日)	(+)	"
8	"	女	41	— (2日)	— (2日)	(+)	<i>P. mirab.</i>
9	"	女	52	+	— (2日)	(+)	<i>E. coli</i>
10	"	男	45	— (3日)	— (5日)	(+)	<i>E. coli</i>
11	"	男	34	+	++ (7日)	(—)	"
12	急性腎盂腎炎	女	27	++ (2日)	± (7日)	(+)	"
13	"	女	30	± (4日)	— (14日)	(—)	"
14	"	女	56	— (2日)	— (14日)	(+)	—
15	"	女	78	+	— (7日)	(+)	<i>E. coli</i>
16	"	女	22	+	— (16日)	(+)	"
17	"	女	54	+	600mg — (5日)	(+)	<i>Enterococcus</i>
18	"	女	51	+	++ (7日)	(—)	<i>E. coli</i>
19	"	女	23	— (7日)	— (14日)	(+)	"
20	術後膀胱炎	男	63	— (10日)	— (45日)	(+)	<i>Klebs.</i>
21	"	男	67	+	— (17日)	(+)	<i>P. mirab.</i>
22	"	女	26	— (3日)	— (7日)	—	—
23	"	男	62	— (10日)	— (30日)	(+)	<i>Klebs.</i>
24	"	男	60	+	+	—	—
25	脊損膀胱	男	28	+	± (80日)	(+)	<i>P. mirab.</i>
26	"	男	34	+	± (18日)	(+)	<i>E. coli</i>
27	"	男	10	+	+	—	—

この調査によれば placebo では全く副作用は認められない。初回に placebo 投与群でも FMC 副作用の発現後、placebo に切り替えたときに副作用は消滅しており、錠剤服用による神経質な訴えは除外できる。FD と FMC との比較であるが、FD では ++ 3例、+ 6例、— 6例、FMC では ++ 1例、+ 2例、± 5例、— 7例となり、FMC のほうが高度なものは少なく、わずかに食事がなんとなくまかないと訴えるものが目立っている。全く副作用を感じないものは FD 6例、FMC 7例で、FD に対して副作用を示さないものは FMC に対してもなんらの反応を示さないようであり、この逆の場合、FMC に副作用が強く出て FD に対しては弱い副作用の発現という症例は経験しておらず、FD に比して FMC のほうが明らかに副作用の軽減に力があることがある。今回の調査はいずれも2日間という短時間の実験であるが、表()内にある例は60日以上投与した例で、後に軽度の副作用の

発現をみており、この場合1回内服を中止すれば、直ちに副作用は解除されている。

尿路感染症に対する使用例：外来、入院をあわせて27例、その内訳は急性膀胱炎11例、急性腎盂腎炎8例、難治性感染8例(術後膀胱炎、脊損膀胱)について検討した。

Table 4 は FD と FMC との比較およびその治療効果である。FD を最初に投与して2日～10日間(平均4日間)で投与を中止して FMC に切り替えている。FMC は治療効果と長期投与の影響をみるために治療期間は2日から最長80日であり、その間は区々バラバラである。これによっても FD による副作用の発現は、++ 2例、+ 12例、± 2例、計16/27例に認められ、一方 FMC の場合は観察期間は長いのであるが、副作用の発現は++ 3例、+ 2例、± 5例、計9/27とその頻度ははるかに少ないといえる。ただ症例中には No. 11, No. 18 例のごとく FD より FMC に強い胃症状

を示したものが男女2例に見られているが、まれにはかかることもあろうかと思われる。

治験効果は同じく Table 4 に示すごとくで *E. coli* による感染症では2/16例に効果を認めておらず、従来の治験報告のごとくきわめて優秀な成績を得ている。問題は No. 20～No. 27 の症例のごとき難治性の感染症に対する効果であるが、*Klebsiella* 菌、*P. mirabilis* 菌に対しても2週間以上の投与で効果を挙げているのは注目に値し、本剤の長期化学療法に適していることを示しているといえる。なお No. 20, No. 25 例は現在も投与中であるが、副作用はときにより出現しているようであるが、休薬1回で改善され、ふたたび治療を続行している状況である。

ま と め

FMC の副作用については本邦ではすでに東福寺³⁾、鈴木ら⁴⁾ が発表して副作用のきわめて低い発生率を報じているが、その点はわれわれの成績はやや高い値を示している。副作用の検討には胃症状を主眼として見てきたのであるが、主治医と患者との対話が親密になれば、より細かい訴えが得られるもので、投与後1日1回はていねいに問診をすると意外に多くの訴えを聞くもので、この点から各報告者に多少の差を生じるものと考え。われわれは placebo を用いて薬剤投与時の神経質な患者の訴えを除外しようと企てた。placebo で全く副作用は認められず、FD, FMC で以上の結果を得た。副作用の安全防止にはなお改良の余地が残されているが、この副作用が急速な吸収による中枢作用

であれば、休薬後直ちに改善されるもので、この点は今回の検討で胃症状の消失は急速であることが判明した。FMC 内服時に牛乳など濃厚液にて服用するが、食後直ちに服用をすすめることが、なおいっそうの副作用防止に役立つであろうと推測されるが、患者によっては必ずしも実行されていないようである。

nitrofurantoin 剤と抗生剤との併用はクロラムフェニコール、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、エリスロマイシンなどに相乗作用⁵⁾ が認められており、慢性腎盂腎炎などの長期療法に欧米では好んで用いられており、われわれも今後さらに本剤と他剤との併用療法を続けてゆくつもりである。

なお長期投与例に肝機能、血液像に異常を見いだしたものはなかった。

参 考 文 献

- 1) Catlow, C. E. et al.: J. Urol., 86: 351, 1961.
- 2) Paul, H. E.: J. pharm. Science, 56: 882, 1967 (東福寺: 3)より引用).
- 3) 東福寺英之: 臨泌: 24 (3): 273, 1970.
- 4) 鈴木三郎・ほか: 診断と治療, 7 (3): 607, 1970.
- 5) 江本侃一・坂本公孝: 診療, 18 (9): 1296, 1965.
- 6) Clapper, W. E.: Antibiotics and Chemotherapy, 7 (4): 193, 1957.

(1970年9月26日受付)