

尿路感染症に対するナタシリンの使用経験

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

沢 西 謙 次

北野病院泌尿器科

松 尾 光 雄

土 屋 正 孝

CLINICAL EVALUATION OF NATACILLIN FOR URINARY TRACT INFECTION

Kenji SAWANISHI

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Chairman: Prof. T. Katō, M. D.)

Mitsuo MATSUO and Masataka TSUCHIYA

From the Department of Urology, Kitano Hospital, Osaka

(Chief: Dr. M. Matsuo, M. D.)

Thirty cases of various urinary tract infections were treated with NATACILLIN (Hetacillin-K), a product of acetonation from aminobenzyl penicillin. The drug was administered intravenously 250 to 500 mg each time and 1 to 4 times a day. The therapeutic effect was evaluated as follows: good 17, fair 8, non-effective 8 and undetermined 1. The effectiveness rate was therefore calculated as 73.5 % which seemed a relatively satisfactory result.

The effect upon liver function, was investigated on GOT, GPT and alkaline phosphatase; and that upon renal function was studied on BUN, NPN and PSP test (15 min). Hemograms were also checked. The above examinations were carried out before, on termination of, and one week after administration. No untoward effects were observed on the liver, kidney, and hemopoietic organs. As side effects, slight vascular pain and nausea on injection were encountered in a small number of cases but only transient. One patient developed allergic shock despite negative skin test. This suggested us that care should be taken in the clinical use of this drug.

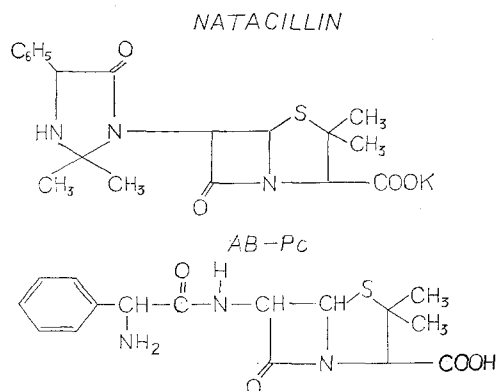
緒 言

泌尿器科疾患における尿路感染症の占める役割はきわめて大きく、尿路感染症をうまくコントロールすることが泌尿器科疾患の治療の成否に直接つながっているといつて過言でない。しかし抗生物質の広範な使用は必然的に薬物耐性菌の発生および病原菌の交代現象を惹起し問題となるところである。これに対しては、各種抗生物質の組合せや消炎酵素剤の併用療法が行な

われるが、その場合 AB-PC がその薬物作用と副作用のないという点で治療基盤となっているのが現状のようである。今回この AB-PC にきわめて類似している 6-amino penicillanic acid より誘導されたナタシリン (NATACILLIN ; hetacillin-K) を万有製薬より提供を受け、尿路感染症に対する静注療法を行なったのでその使用経験につき報告する。

構造および性状

ナタシリンは 6-amino penicillanic acid より誘導されたものでその構造は potassium 6-(2, 2-dimethyl-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl) penicillanate を形づくっている AB-PC ときわめて類似した、酸に安定で水、メタノールに溶けやすい白色の結晶性粉末である。



注射用ナタシリンは、このヘタシリンカリウムを1びん中 250 mg (力価) 含有する注射剤である。本剤は AB-PC と単に化学的構造が類似しているばかりでなく、生物学的性質も似ており、したがって *in vitro* および *in vivo* の薬物学的性質もよくにており、グラム陰性桿菌ならびに陽性球菌に対して優れた抗菌作用を示す広範囲合成ペニシリンといわれている。ただ同じ AB-PC 剤であるがその代謝状態に多少の相違があり、静脈内投与では AB-PC に比してナタシリンのほうがより安定性があり、長時間有効血中濃度を持続し尿中への排泄も良好であるといわれている。今回はこのナタシリン 250~500 mg (力価) を 20 ml の注射用蒸留水、生食水ないし 20% 糖液にて溶解し静注性投与を行なった。なお本剤も AB-PC 剤である以上、AB-PC にみられると同様の頻度で同様の副作用があることが予想されたため、最初の使用時には皮内注射し、アレルギー性変化の有無を調べたのち使用した。

投与対象および投与方法

北野病院泌尿器科を受診した各種尿路感染症の外来、入院患者中無選択的に男子 21 名、女子 9 名、合計 30 名の患者にナタシリン静注性投与による治療を行なった。患者の年齢は 21 才から 76 才におよび疾患は急性ないし慢性膀胱炎 18 名、腎盂腎炎 8 名、尿道炎 5 名、副睾丸炎 2 名となっており、合併症として尿路結石、前立腺肥大症、尿道狭窄等があった。

投与量は 1 回 250~500 mg (1 例のみ 750 mg) 1 日 1~4 回とした。外来患者の場合、投与間隔が長い

と待ち時間ないし 1 日 2~3 回来院せねばならないという不便を与えることを考えると投与間隔は 3 時間程度にせざるをえなかった。入院患者の場合は 1 日 3 ないし 4 回の投与も容易であった。投与日数は患者の下記自覚ないし他覚所見の改善にあわせてので 3 日から 10 日におよび、投与総量は 12500 mg から 15000 mg となっている。

治療効果の判定は各種泌尿器科疾患にもとづいて起こってきた発熱、発赤、腫張、疼痛、頻尿、排尿痛、尿混濁等の自覚ないし他覚所見と尿中細菌数、尿蛋白、尿中白血球数、および尿中細菌の同定および薬剤感受性を AB-PC, CP, TC, CER, EM, OLM, NA についてナタシリン投与直前、投与終了時、治療終了後 1 週間目にそれぞれ調べた。投与終了時および 1 週間目も臨床症状改善し尿所見正常、培養で菌陰性のものを“有効”とし、培養で菌陰性とならないが検鏡では尿中菌の消失ないし著減し、尿の一般検査や臨床症状の改善をみたものを“やや有効”以上の臨床症状、尿の一般検査所見および尿培養検査で二つ以上継続しているものは無効とかかなり厳密な基準をもうけ判定を行なった。

治験成績ならびに考按

治験対象となった患者の年齢、性別、診断、主訴とナタシリン投与量、既往療法、副作用ならびに効果判定を示した (Table 1)。

これらの患者のナタシリン投与直前、投与終了時、および投与 1 週間目の尿一般検査すなわち検鏡による細菌数、尿蛋白定量、尿中白血球数、尿中糖検査を行なった (Table 2)。これと同時に男子なれば中間尿、女子の場合はカテーテル導尿を行ない尿中細菌の同定、薬物感受性を調べた。ただ残念なことにヘタシリン固有の感受性ディスクがなかったので、今回の検討は AB-PC のディスクで感受性テストは代行した。これら 30 症例の尿路感染症の起炎菌を培養同定した (Table 3)。起炎菌として多くみられたのは *E. coli* 12 例、*Klebsiella* 7 例、*St. aureus* 5 例等となっており、これらが AB-PC に対する感受性についてみると、*E. coli* 9/12、*Klebsiella* 5/7、*St. aureus* 5/5 と高い感受性を有していた (Table 4)。これを著者が京都大学泌尿器科教室外来患者における難治性尿路感染症において、その起炎菌および感受性について調べた成績 (Table 5, 6) によれば検査対象 72 症例でグラム陰性桿菌では *E. coli* 15 例、*Klebsiella* 12 例、*Pseudomonas* 11 例が多く、グラム陽性球菌では *St. aureus* 10 例となっていたが AB-PC に対する感受性

Table 1 各種尿路感染症に対するナタシリンの効果

症例	性別	年齢	診 断	自覚症状	投 与 量				既 往 療 法	副 作 用	効果判定
					1回量 (mg)	回数/ 間隔	日数	合計 (mg)			
1	男	42	腎 孟 腎 炎	発熱, 尿混濁	250	3/2hr.	5	3750	CP, AB-PC, KM	—	無 効
2	男	23	尿 道 炎	頻尿, 排尿痛	250	3/1 hr.	5	3750	—	注射時血管痛	有 効
3	男	68	腎 孟 腎 炎 前立腺肥大症	頻尿, 発熱 膀胱部圧痛	500	2/3hr.	7	7000	CP, TM	注 射 時 軽 度 悪 心	無 効
4	女	41	膀 胱 炎	頻尿, 排尿痛	500	2/3hr.	4	4000	—	—	有 効
5	男	37	副 辜 丸 炎	陰囊部発赤 腫張, 疼痛	500	2/3hr.	3	3000	SF	—	有 効
6	女	43	膀 胱 炎 尿管結石	頻尿, 排尿痛	500	/	5	2500	—	—	やや有効
7	男	21	膀 胱 炎	〃	250	/	5	1250	SF	—	有 効
8	男	35	〃	〃	250	2/2hr.	5	2500	—	—	有 効
9	男	48	〃	〃	250	2/2hr.	5	2500	—	—	有 効
10	男	23	尿 道 炎 亀頭包皮	排 尿 痛	250	/	—	—	—	シ ョ ッ ク	判定不能
11	女	76	膀 胱 炎	頻尿, 排尿痛	250	2/2hr.	5	2500	—	注射時血管痛	有 効
12	男	22	膀 胱 炎 尿道	頻尿, 排尿痛 膿 尿	250	2/3hr.	5	2500	—	—	無 効
13	男	22	尿 道 炎	頻尿, 排尿痛	500	/	5	2500	—	—	有 効
14	男	36	腎 孟 腎 炎 膀胱炎, 尿管 結石	頻尿, 排尿痛 膿 尿	250	2/4hr.	5	2500	—	—	無 効
15	女	53	膀 胱 炎, 舌癌	頻尿, 排尿痛	250	2/12 hr.	7	3500	CP, SF, AB-PC, TM	—	無 効
16	男	64	膀 胱 炎 前立腺肥大症	〃	250	4/6hr.	8	8000	—	—	有 効
17	男	39	腎 孟 腎 炎 膀胱炎	頻尿, 排尿痛 発熱	250~ 500	4/6hr.	10	15000	—	—	やや有効
18	女	24	腎 孟 腎 炎 腎 下	発熱, 尿混濁	500	2/3hr.	7	7000	—	—	有 効
19	男	24	尿 道 炎	頻尿, 排尿痛	250	2/2hr.	5	2500	—	—	有 効
20	男	24	膀 胱 炎	〃	500	/	5	2500	—	—	やや有効
21	女	23	〃	〃	500	/	5	2500	—	—	やや有効
22	男	29	〃	〃	250	3/1 hr.	4	3000	—	—	有 効
23	男	41	尿 道 炎 尿道狭窄	尿道痛, 発赤	750	/	6	4500	CM, AB-PC	—	有 効
24	女	53	膀 胱 炎	頻尿, 排尿痛	500	/	8	4000	—	—	有 効
25	男	62	腎 孟 腎 炎 尿道狭窄	発熱, 尿混濁	250	3/2hr.	6	4500	CM, SF	—	やや有効
26	男	41	膀 胱 炎	頻尿, 排尿痛	250	2/4hr.	4	2000	—	注 射 時 軽 度 悪 心	有 効
27	女	53	右腎孟腎炎 左腎(摘後)	発熱, 尿混濁	250	2/3hr.	5	2500	PAS, SM, INH, CM, TM PC, AB-PC, CM, TM, CER	—	やや有効
28	女	63	膀 胱 炎	頻尿, 排尿痛	250	2/3hr.	5	2500	—	—	やや有効
29	男	38	右副 辜 丸 炎 膀胱炎	陰囊部発赤 疼痛, 排尿痛	250	3/2hr.	5	3750	CM	注射時血管痛	有 効
30	男	42	腎 孟 腎 炎	発熱, 尿混濁	250	3/2hr.	5	3750	CM, AB-PC, TM	—	無 効

を有していたのは, E. coli 6/12, Klebsiella 1/11, Pseudomonas 3/9, St. aureus 9/10 となっており, AB-PC に対する感受性のあったものは 59例中25例と きわめて悪い成績で, 北野病院における患者のほうが AB-PC に対してはるかに 高い感受性率を示していた

が, これは都市の前線病院と, 特に難治性尿路感染症 を選んで行なったということからも大学病院という最 終治療病院という性格の差があらわれているように思 われる.

これら尿路感染症に対し1回 250mg ないし 500mg

Table 2 各症例のナタシリン投与前後の尿検査の状態

症 例	細 菌 数			白 血 数			蛋 白 質			糖		
	治 療 開 始 時	治 療 終 了 時	治 療 終 了 後 1 週 間 目	治 療 開 始 時	治 療 終 了 時	治 療 終 了 後 1 週 間 目	治 療 開 始 時	治 療 終 了 時	治 療 終 了 後 1 週 間 目	治 療 開 始 時	治 療 終 了 時	治 療 終 了 後 1 週 間 目
1	卅	+	—	卅	卅	+	+	+	+	+	+	+
2	+	—	—	卅	—	—	+	—	—	—	—	—
3	+	+	+	卅	卅	卅	+	+	+	—	—	—
4	+	—	—	卅	—	—	+	—	—	—	—	—
5	—	—	—	±	—	—	—	—	—	—	—	—
6	+	—	—	卅	+	±	+	—	—	—	—	—
7	卅	+	—	卅	+	—	+	—	—	—	—	—
8	+	—	—	卅	+	—	+	—	—	—	—	—
9	+	—	—	卅	+	—	+	—	—	—	—	—
10	+	—	—	卅	—	—	±	—	—	—	—	—
11	+	—	—	卅	—	—	+	—	—	—	—	—
12	+	—	+	卅	+	卅	+	+	+	—	—	—
13	+	—	—	卅	—	—	+	—	—	—	—	—
14	+	+	+	卅	卅	+	+	+	+	—	—	—
15	+	—	—	卅	+	卅	+	+	+	—	—	—
16	+	—	—	卅	—	—	+	+	—	—	—	—
17	卅	+	—	卅	+	—	+	—	—	—	—	—
18	+	—	—	卅	+	—	+	—	—	—	—	—
19	+	—	—	卅	—	—	±	—	—	—	—	—
20	+	—	—	卅	—	+	+	—	—	—	—	—
21	卅	—	—	卅	—	—	+	—	—	—	—	—
22	+	—	—	卅	—	—	+	—	—	—	—	—
23	—	—	—	卅	—	—	+	—	—	—	—	—
24	+	—	—	卅	+	—	+	—	—	—	—	—
25	+	—	—	卅	+	+	+	—	—	—	—	—
26	+	—	—	卅	—	—	+	—	—	—	—	—
27	卅	±	—	卅	+	+	+	—	—	—	—	—
28	卅	—	—	卅	+	—	+	—	—	—	—	—
29	—	—	—	卅	—	—	+	—	—	—	—	—
30	+	+	+	卅	卅	卅	+	+	+	—	+	—

Table 3 各症例のナタシリン投与前後の尿中細菌およびその薬剤感受性の変化

症例		起 炎 菌	菌数	感 受 性						
				AB-PC	C P	T C	C E R	E M	O L M	N A
1	治 療 開 始 時 治 療 終 了 時 治 療 終 了 後 1 週 間 目	Proteus Proteus Klebsiella, pseudomonas	卅	—	—	—	卅	+	—	+
			卅	—	—	—	卅	+	—	+
			卅	—	—	—	+	+	—	+
2	治 療 開 始 時 治 療 終 了 時 治 療 終 了 後 1 週 間 目	Staph. aureus Staph. alb. —	卅	卅	+	卅	+	+	+	卅
			+	—	—	—	—	—	—	—
3	治 療 開 始 時 治 療 終 了 時 治 療 終 了 後 1 週 間 目	Providencia Providencia Klebsiella Klebsiella	卅	+	—	—	+	+	+	+
			卅	+	—	—	+	+	+	+
			卅	—	—	—	+	+	—	+
4	治 療 開 始 時 治 療 終 了 時 治 療 終 了 後 1 週 間 目	E. coli —	卅	+	+	+	+	+	+	+
			—	—	—	—	—	—	—	—

5	治療開始時 治療終了後1週間目	E. coli —	+	+	+	+	++	+	+	++
6	治療開始時 治療終了後1週間目	E. coli E. coli E. coli	+++ ++ +	++ ++ ++	++ ++ ++	++ ++ ++	++ ++ ++	— — —	++ ++ ++	++ ++ ++
7	治療開始時 治療終了後1週間目	Staph. aureus Staph. alb. —	+++ ++ —	++ ++ —	— — —	— — —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —
8	治療開始時 治療終了後1週間目	Klebsiella Staph. alb. —	+++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —
9	治療開始時 治療終了後1週間目	E. coli Staph. alb. —	+++ ++ —	++ ++ —	+++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —
10	治療開始時 治療終了後1週間目	Klebsiella	++	++	+	++	+	+	+	+
11	治療開始時 治療終了後1週間目	Klebsiella Klebsiella —	+++ ++ —	++ ++ —	— — —	— — —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —
12	治療開始時 治療終了後1週間目	Klebsiella Klebsiella Micrococcus Klebsiella	+++ +++ +++ +++	— — — —	— — — —	++ ++ ++ ++	— — — —	++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++
13	治療開始時 治療終了後1週間目	Staph. aureus —	++ —	++ —	++ —	++ —	++ —	++ —	++ —	++ —
14	治療開始時 治療終了後1週間目	E. coli Klebsiella Klebsiella	+++ +++ +++	++ ++ ++	— — —	++ ++ ++	++ ++ ++	++ ++ ++	++ ++ ++	++ ++ ++
15	治療開始時 治療終了後1週間目	E. coli Proteus Proteus	+++ ++ +	++ ++ +	++ ++ +	++ ++ +	++ ++ +	++ ++ +	++ ++ +	++ ++ +
16	治療開始時 治療終了後1週間目	E. coli —	+++ —	++ —	++ —	++ —	++ —	++ —	++ —	++ —
17	治療開始時 治療終了後1週間目	Citrobacter Citrobacter —	+++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —
18	治療開始時 治療終了後1週間目	Staph aureus Staph. alb. —	+++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —
19	治療開始時 治療終了後1週間目	E. coli —	+++ —	++ —	— —	++ —	++ —	++ —	++ —	++ —
20	治療開始時 治療終了後1週間目	E. coli Klebsiella E. coli Staph. alb.	+++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++	— — — —	++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++	++ ++ ++ ++
21	治療開始時 治療終了後1週間目	E. coli E. coli Klebsiella	+++ ++ +	++ ++ +	++ ++ +	— — —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —	++ ++ —
22	治療開始時 治療終了後1週間目	E. coli —	+++ —	++ —	— —	— —	++ —	++ —	++ —	++ —

23	治療開始時 治療終了後1週間目	Enterococcus Enterococcus —	卅 +	卅 +	+	卅 +	+	+	+	+	卅 +
24	治療開始時 治療終了後1週間目	Enterococcus, Proteus Enterococcus —	卅 +	卅 +	卅 +	+	+	—	+	+	卅 +
25	治療開始時 治療終了後1週間目	Klebsiella Staph. alb. —	卅 +	+	卅 +	+	+	+	+	卅 +	卅 +
26	治療開始時 治療終了後1週間目	Staph. aureus —	卅 +	+	卅 +	+	+	+	+	+	+
27	治療開始時 治療終了後1週間目	Klebsiella Klebsiella Klebsiella	卅 +	+	—	—	+	—	+	+	+
28	治療開始時 治療終了後1週間目	Enterococcus Proteus, Citrobacter Proteus Proteus	卅 +	+	+	—	—	+	+	卅 +	+
29	治療開始時 治療終了後1週間目	Staph. alb. —	卅 +	+	+	+	+	+	+	+	+
30	治療開始時 治療終了後1週間目	E. coli Proteus Proteus, Staph. alb.	卅 卅 卅	+	—	—	+	—	—	—	+

Table 4 起炎菌の頻度とナタシリンの有効率

	症例数	有効	無効	不明
E. coli	12	9	3	0
Klebsiella	7	5	1	1
St. aureus	5	5	0	0
Proteus	3	3	1	0
Enterococcus	3	3	0	0
Citrobacter	2	2	0	0
St. alb.	1	1	0	0
Providencid	1	0	1	0

(1例のみ 750 mg) 1日1～4回, 1日量 250 mg ないし 2000 mg を静注性投与を行なった。投与開始時尿中細菌を認めた28症例中 AB-PC で感受性を有していなかった4例を除く24例は検鏡で細菌は消失し, 尿中白血球数も29例中わずか3例のみが減少しなかった。尿中蛋白質も29症例中22例で減少ないし消失した。このほか尿糖について調べたところ, 投与前より陽性であった1例を除く28症例中, 投与により軽度に認めたのはわずか1例であり, これも投与終了後1週間目には消失していた。

以上の結果を総合し, 上記基準に従ってその効果判定を行なったところ, 「有効」16例, 「やや有効」7例, 「無効」6例, 「判定不能」1例であった。この判定不能の1例に関しては副作用のところで詳細に述べ

る。投与したのは30症例であったが, 重複疾患があるため, 各疾患別にみると30症例よりふえ34例になるがこれを有効率で調べた (Table 7)。有効率でみると, 膀胱炎では 15/18, 腎盂腎炎 4/8, 尿道炎 4/6, 副睾丸炎 2/2 と比較的良好な成績を得た。なお無効例8例について検討すると, 投与時すでに感受性を有していなかったか, ヘタシリン投与により早々に菌交代現象をきたし, 感受性を有していない菌による感染になっていたためであった。疾患別にみると長期感染の経過をたどった腎盂腎炎に多く, その他前立腺肥大症や尿道狭窄, 尿管結石等の合併症により尿路の通過障害のあるものが多かった。

次に副作用について述べる。ナタシリン静注性投与によって生体臓器に与える影響を調べるため, 肝機能としては血清の GOT, GPT, アルカリホスファター

Table 7 ナタシリン投与による各種尿路感染症別有効率

	有効	やや有効	無効	不明	計
膀胱炎	10	5	3	0	18
腎盂腎炎	1	3	4	0	8
尿道炎	4	0	1	1	6
副睾丸炎	2	0	0	0	2
計	17	8	8	1	34
%	50	23.5	23.5	3	

Table 5 京都大学泌尿器科外来における難治性尿路感染症における起炎菌とその薬物感受性

グラム陰性桿菌 (1968年)

薬 剤 感 受 性		Sulf	Pc-G	SM	CP	TC	KM	AB- Pc	NitF	CER CET	CoL PL-B		
菌 種	株数	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
E. coli	15	3	0	1	0	3	6	7	8	7	4	0	6
Pseudomonas	11	0	0	0	0	6	0	10	2	11	1	4	1
Providensia	2	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
Klebsiella	12	2	0	1	0	3	2	10	2	11	1	1	7
Proteus	2	1	0	0	0	0	0	1	1	2	0	1	1
Cloaca	3	0	0	0	0	1	0	0	3	1	1	0	2
Morganella	2	0	0	0	0	1	1	2	0	2	0	0	2
Citrobacter	3	0	0	0	0	1	1	3	0	3	0	0	2
Unknown	12	6	2	4	1	5	2	9	2	10	2	1	10
合 計	62	12	2	6	1	21	13	43	19	49	10	8	32

Table 6 京都大学泌尿器科外来における難治性尿路感染症における起炎菌とその薬物感受性

グラム陽性球菌 (1968年)

薬 剤		Sulf	Pc-G	SM	CM	TC	KM	AB-Pc	NitF	CER CET	CoL PL-B		
		感 受 性											
菌 種	株数	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Staph. aureus	10	2	0	0	0	2	2	0	10	4	5	1	2
Diplo. pneumon.	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Enterococcus	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1
合 計	12	2	0	0	1	2	4	0	12	4	6	1	4

ぜを、腎機能としては BUN, NPN, PSP 試験 (15分値) で、さらに血液の白血球数、血色素について、ナタシリン治療開始直前、投与終了時および投与終了後1週間目についてそれぞれ測定しナタシリン静注の肝機能、腎機能、造血機能に与える影響について検討を加えた。

肝機能は、血清 GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ値は投与前、投与終了時、および投与後1週間目、いずれもその測定値に著変を認めず、今回の治験のような比較的短期の投与では、さしたる悪影響は与えないであろうということが推測された (Table 8)。

腎機能についても BUN, NPN は投与開始直前値と投与終了時および投与終了後1週間目の測定値と著

変はなく、PSP 試験15分値でも投与直前値より投与終了時および投与終了後1週間目のほうが測定値が上昇しているくらいであり、腎機能障害を与えているとは考えにくい (Table 9)。

血液の血色素でも投与直前値と投与終了時および投与終了後1週間目の測定値では著変なく、白血球数では投与直前値が上昇していたものの多くは投与により低下してきているものが多かった。しかし投与直前値が正常値にあるものが、投与により正常値以下に低下していないことと考え合わせると、炎症により起こってきた白血球増多症が、ナタシリン投与により炎症自体の治癒による白血球数の正常化がみられたものと考えられ、ナタシリンにとくに白血球減少や造血機能障

Table 8 各症例におけるナタシリン投与前後の肝機能検査

症 例	S-GOT			S-GPT			Al-phosphatase		
	治療開始時	治療終了時	治療終了後 1 週 間 目	治療開始時	治療終了時	治療終了後 1 週 間 目	治療開始時	治療終了時	治療終了後 1 週 間 目
1	18	11	20	16	1	18	4.1	4.2	3.9
2	24	22	—	39	34	—	5.8	5.4	—
3	19	20	18	6	12	12	6.2	5.9	6.4
4	8	10	—	10	12	—	2.8	3.1	—
5	9	—	12	8	—	10	7.3	—	6.8
6	19	15	17	34	16	13	4.6	4.6	4.8
7	18	15	10	10	16	16	3.5	5.1	4.8
8	37	34	36	51	42	38	4.8	3.8	4.0
9	18	22	22	9	8	20	5.1	5.8	5.0
10	40	—	—	10	—	—	2.5	—	—
11	5	17	—	2	4	—	3.8	2.1	—
12	16	16	16	4	10	13	3.5	3.6	4.1
13	17	6	—	5	7	—	4.1	3.7	—
14	27	17	21	12	27	30	6.6	5.9	6.1
15	33	45	42	44	37	36	4.0	4.4	4.8
16	36	34	34	42	40	42	6.1	6.4	5.9
17	22	18	18	21	10	14	4.1	4.0	4.5
18	28.3	25	27	13	14	16	3.7	4.0	5.0
19	9	8	10	4	4	6	3.4	3.0	3.6
20	11	22	8	3	16	6	3.6	2.5	2.9
21	19	14	18	26	10	12	6.1	7.0	6.4
22	19	14	—	7	11	—	3.6	5.6	—
23	22	20	—	18	15	—	5.7	5.2	—
24	20	22	—	18	17	—	5.7	5.5	—
25	43	42	—	38	36	—	6.1	5.8	—
26	28	—	—	26	—	—	4.3	—	—
27	38	—	42	32	—	36	6.2	—	5.1
28	28	26	26	30	28	24	5.9	5.2	4.8
29	15	16	—	5	8	—	3.5	3.6	—
30	19	—	20	23	—	22	4.3	—	5.1

害の作用があるとは考えられなかった (Table 10)。

以上のごとく肝機能、腎機能、造血機能にナタシリンの短期間の静注性投与ではさしたる悪影響を与えるような変化がみられないことが推測された。

つぎにナタシリン静注時の副作用として軽度の血管痛を3例に、軽度の悪心を2例に認めた。しかしこれらの血管痛や悪心が連日の投与で増加ないし継続するものは少なく、むしろ軽減していきっており、それも単に注射時だけで翌日同一血管に投与を行ないにくいとか、静脈炎症状を呈したものは1例もなかった。なおヘタシリン結晶を溶解するために、注射用蒸留水、生食水、20%糖液 20 ml を用いたが、血管痛、悪心を訴えた5人の患者のうち4人が生食水で溶解した場合であったのが注目された。しかしいずれの場合にせよ

投与を中止しなければならないほど強いものではなかった。

ただ1例ではあるが症例10の23才の尿道炎の男性であるが、皮内反応を行なったさい何ら異常所見を認めなかったにもかかわらず、250 mg を20%糖液で溶解して静注したところ、静注開始後約40秒くらいで、患者は不快感を訴え顔面蒼白となり机にもたれかかってきた。触診で不整脈はないが血圧低下は明らかであった。直ちに患者を仰臥位としデカドロン 8 mg 2 筒、テラプエチック 1 筒、エホチール 1 筒を筋注し、5%糖液 500 ml にエホチール 1 筒を混じり静注した。患者は約10分位で意識も完全に回復し、血圧、脈拍、呼吸も正常化し、1時間後帰宅せしめたことはまことに幸いであった。なおその後も患者に何ら異常は認め

Table 9 各症例におけるナタシリン投与前後の腎機能検査

症 例	BUN			NPN			PSP (15分値) %		
	治療開始時	治療終了時	治療終了後 1 週 間 目	治療開始時	治療終了時	治療終了後 1 週 間 目	治療開始時	治療終了時	治療終了後 1 週 間 目
1	15	16	21	24.5	27.5	32	25	30	32
2	14	16	—	27.5	28.6	—	50	64	—
3	18	27	27	27.0	39.1	36	45	30	40
4	20	18	—	29.2	24	—	56	60	—
5	13	—	15	25.6	—	26.5	55	60	—
6	15	15	16	22.7	23.8	22.6	54	60	52
7	13	18	15	20.8	24	22	64	62	60
8	15	14	13	22.9	25.0	26.2	62	54	58
9	15	20	17	28.3	28.0	26.5	60	62	50
10	20	—	—	37.2	—	—	—	—	—
11	15	17	—	29.8	23.8	—	46	50	—
12	15	13	8	22.9	27.4	18.0	60	54	52
13	15	15	—	28.1	25.0	—	60	58	—
14	20	18	16	32.0	29.0	30	62	52	50
15	13	15	16	25.3	29.5	26.8	58	54	62
16	21	18	20	36	34	32	42	45	48
17	15	13	13	28.3	19.3	22	45	52	62
18	15	16	13	26.8	25	23	58	56	60
19	13	13	13	23.0	22.5	22	48	50	52
20	18	15	22	26	27	28	54	50	50
21	13	15	16	25.9	22.3	24	56	60	62
22	15	20	—	22	26	—	52	50	—
23	13	15	—	27.1	24	—	56	54	—
24	15	16	—	26.5	26.0	—	58	55	—
25	24	22	—	36	28	—	46	48	—
26	16	—	—	22	—	—	56	—	—
27	24	—	26	34.6	—	38	25	—	30
28	15	15	18	22.3	24	26	46	51	50
29	10	14	—	19.6	22	—	60	54	—
30	19	—	20	28.9	—	26.5	46	—	52

ず、問診にても、本人は今日まで何らのアレルギー性素因ないし疾患を経験したことはなかったとのことであった。ナタシリンが AB-PC 剤の一種である以上アレルギー性反応も起こりうるであろうとは予想していたが、この症例があったことはナタシリン使用時じゅうぶんの配慮が必要であることを示唆する。その他われわれが AB-PC でしばしば認める皮疹は 1 例も認めなかった。

最後に投与量、投与方法と有効率の問題があるが、これは本剤の血中濃度と MIC を測定していないので何とも残念ながら批判することはできない。ただ今回の 30 症例の経験からすれば、1 回 500 mg、1 日 2 回の静注性投与で臨床的にじゅうぶんな効果が期待できるのではないかと考えられる。

総 括

30 症例の泌尿器科の各種尿路感染症にナタシリン静注療法を試み有効 17 例、やや有効 8 例、無効 8 例、不明 1 例、有効率 73.5% と比較的満足すべき成績であった。投与量、投与方法については 1 回 250～500 mg、1 日 2～3 回でじゅうぶんな臨床効果が期待できる。副作用として、30 例中 1 例にみられた AB-PC 剤としてのアレルギー性反応があったが、あらかじめ皮内テストで無反応でありながら静注時起こってきたことは今後臨床的使用のうえでじゅうぶん注意の要するところであるが、他の症例では、肝、腎、造血機能のうえに悪影響をおよぼさな

Table 10 各症例におけるナタシンリン投与前後の血液像の変化

症 例	白 血 球 数			血 色 素 %		
	治療開始時	治療終了時	治療終了後 1 週 間 目	治療開始時	治療終了時	治療終了後 1 週 間 目
1	8,400	7,200	8,600	72	74	68
2	5,700	5,400	—	88	90	—
3	6,500	6,800	6,800	66	70	71
4	5,500	5,400	—	75	76	—
5	5,000	—	5,700	80	—	78
6	5,200	6,700	6,500	100	88	90
7	7,600	5,600	5,800	96	90	98
8	5,400	5,600	5,400	100	96	99
9	5,000	6,100	6,350	64	70	68
10	14,200	—	—	86	—	—
11	5,800	5,000	—	68	70	—
12	5,000	6,800	6,400	73	75	72
13	10,700	5,200	—	88	92	—
14	4,800	4,600	6,800	84	90	80
15	6,000	6,000	5,400	68	67	69
16	6,400	7,000	6,500	74	78	76
17	7,800	4,900	4,900	94	92	95
18	5,800	6,400	5,600	64	70	72
19	4,450	4,500	4,200	98	96	94
20	4,200	5,500	4,400	64	75	70
21	3,500	4,500	4,000	88	84	90
22	3,900	4,100	—	68	70	—
23	5,400	5,100	—	92	85	—
24	5,100	5,400	—	84	82	—
25	6,400	6,500	—	90	88	—
26	4,800	—	—	86	—	—
27	9,800	—	6,500	76	—	78
28	4,000	4,500	4,600	82	86	84
29	4,500	4,600	—	82	84	—
30	7,000	—	5,800	91	—	87

いであろうことが推測された。

参 考 文 献

- 1) Salud, B. et al. : New Engl. J. Med., 275 : 635-639, 1966.
- 2) 生長信子・ほか : CHEMOTHERAPY, 15 : 4 (No. 1), 1967.
- 3) 永井秀雄・ほか : J. Antibiotics Ser. B., 20

: 111, 1967.

- 4) 上田泰・ほか : J. Antibiotics Ser. B., 20 : 206, 1967.

- 5) Hogan, L. B. et al. : Current Therapeutic Research, 10 : 363 (No. 8), 1968.

- 6) 古沢太郎・ほか : 臨床と研究, 46 : 202, (No. 9) 1968.

(1970年4月8日特別掲載受付)