

尿路感染症にたいするフラダンチンCの治療成績

松山赤十字病院 泌尿器科

相 戸 賢 二

岩 坪 暎 二

CLINICAL USE OF FURADANTIN C FOR URINARY TRACT INFECTIONS

Kenji AITO and Eiji IWATSUBO

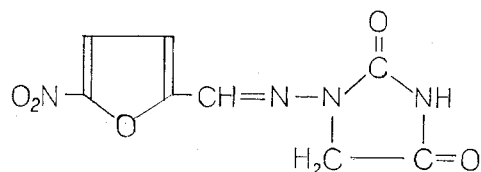
From the Department of Urology, Matsuyama Sekijuku Hospital, Matsuyama

Twenty cases of urinary tract infections including acute and chronic cystitis and pyelonephritis were treated with Furadantin C, a macrocrystallized form of nitrofurantoin.

Satisfactory results were obtained in eighteen of nineteen cases (one of twenty could not be traced), or in 94.2 %.

Seven patients complained of nausea and anorexia, in the four of whom, however, the side effect was not so severe as the drug must be discontinued.

泌尿器科領域における尿路感染症は、松山赤十字病院でも泌尿器科患者の約3分の1を占めるほど重要な疾患であり、その治療の上からは種々の化学療法剤への耐性菌の出現が大きな問題となっている。こんど、山之内製薬KKより新尿路感染症治療剤フラダンチンC (Fig. 1) の提供を受けたので、20例の尿路感染症例に投与したところ認むべき成績を得たので報告する次第である。



N-(5-nitro-2-furfurylidene)-1-aminohydantoin

Fig. 1 フラダンチンCの構造式

治療対象と投与方法

松山赤十字病院泌尿器科外来患者のうち、急性膀胱炎9例、慢性膀胱炎8例、腎盂腎炎2例、術後膀胱炎1例、計20例にたいして、フラダンチンC 100 mg カプセルを1日3カプセル、毎食後1カプセルずつ分服を4～14日投与した (Table 1)。

治療前におこなった尿細菌培養でえた分離菌は、E. coli 16株、Klebsiella 2株、Gaffkiya tetragena, Cloaca が各1株、また1例に Candida が分離された。各菌種のフラダンチンCにたいする感受性は、症例10の E. coli, Cloaca の感染例、および症例14と17を除いた全例にて＋～卅であった。

治療効果の判定は主として患者の自覚症状と尿所見

の改善度をもって、その両者がまったく正常化したものを著効、ほとんど異常所見の消失したものを有効、自覚症状と尿所見のいずれかに改善がみられたものをやや有効、治療の前後で変化のみられなかったものを不変とした。なお1例 (症例9) は投与後4日目に電話をうけたのみにて治療後診察する機会がなかったので判定不能とした。

治療成績

フラダンチンC内服による尿路感染症の治療成績はTable 1に示すとおりである。すなわち、急性膀胱炎にたいしては9例中著効5例、有効2例、やや有効1例、判定不能1例、慢性膀胱炎および慢性尿道膀胱炎にたいしては、著効1例、有効5例、やや有効1例、

Table 1 尿路感染症にたいするフラダンテンCの治療成績

症 No.	例			病 名	合併症	分 離 菌		フラダン テンC投 与法(100 mgカプ セル)	併用 療法	治療 効果	副作用	備考
	姓 名	年 齢	性			菌 種	フラダン テンCに たいす る感受性					
1	Ko. Y.	24	F	慢性膀胱炎		E. coli	++	Cap. 日 3 × 6		有効	悪心	軽度
2	A. M.	67	F	急性膀胱炎		E. coli	++	3 × 7		著効	—	
3	A. A.	78	F	慢性尿道膀胱炎	尿道カルン クラ	Gaffkiya tetragera	+++	3 × 7		有効	—	
4	F. Y.	44	F	急性膀胱炎	慢性尿道 膀胱炎	E. coli	++	3 × 7		有効	—	
5	O. H.	41	F	右慢性腎盂腎炎	慢性膀胱炎	Klebsiella	+	3 × 5		有効	悪心, 食思不振	軽度
6	F. M.	42	F	慢性尿道膀胱炎		E. coli	+	3 × 7		有効	—	
7	O. I.	28	F	慢性膀胱炎	膀胱腫瘍 電気焼灼後	E. coli	+	3 × 7		有効	—	
8	I. S.	47	F	急性膀胱炎		E. coli	+++	3 × 7		著効	—	
9	M. Y.	26	F	急性膀胱炎		E. coli	++	3 × 4		判定不能	悪心, 食思不振	中止
10	H. Y.	82	M	慢性膀胱炎	前立腺肥大	① E. coli ② Cloaca	①について —	3 × 14	膀胱洗浄 Parapro- st内服	不変	—	
11	O. Y.	25	F	急性膀胱炎		E. coli	++	3 × 14		著効	—	
12	N. M.	35	F	急性膀胱炎		E. coli	++	3 × 4		やや有効	悪心, 食思不振	中止
13	Oo. T.	30	F	急性膀胱炎	右尿管切 石術後	E. coli	+++	3 × 7		有効	上腹部 痛	軽度
14	K. C.	48	F	慢性尿道膀胱炎		??		3 × 4	Contol 内服	有効	腹痛, 下痢	中止
15	Y. A.	46	F	慢性膀胱炎		E. coli	+++	3 × 7	Opyrin 内服	著効	—	
16	M. S.	38	F	慢性腎盂腎炎	慢性膀胱炎	① Klebs- iella ② E. coli	②について +	3 × 7		有効	—	
17	Ki. Y.	47	F	膀胱腫瘍術後膀胱炎		Candida**		3 × 7	膀胱洗浄 Opyrin 内服	有効	—	
18	Ok. T.	42	F	急性膀胱炎		E. coli	++	3 × 7		著効	—	
19	O. M.	41	F	急性膀胱炎		E. coli	++	3 × 7		著効	食思 不振	軽度
20	T. E.	28	F	慢性尿道膀胱炎		E. coli	+++	3 × 7		やや有効	—	

* 顕微鏡的には桿菌少数を認めたが培養にて陰性。

** 顕微鏡的に Candida および桿菌を認めたが培養にては前者のみ同定。

不変1例、また腎盂腎炎にたいしては2例とも有効であった。これを分離菌別にみると、治療開始前 E. coli は16株分離されたが、フラダンテンCにたいする感受性は(++)4株、(++)8株、(+)2株、(—)および(不明)が各1株で、判定不能例および治療前感受性のなかった1例を除いて、フラダンテンC投与の全例にすぐれた治療効果が認められた。総合的には、20例中著効6例、有効10例、やや有効2例、不変1例、効果判定不能1例で、有効率は94.2%であった。

nitrofurantoin 製剤による副作用としては消化器症状がおもなものであるが、フラダンテンC (100 mg カプセル) 3カプセル/日の投与では、7例に副作用が見られ、その内容は、食思不振と悪心を訴えたもの3例、食思不振のみ1例、悪心のみ1例、腹痛1例、

下痢と腹痛を訴えたもの1例であり、このうち3例は本人の希望により投薬を中断したが、他の4例では訴えの程度も軽く薬剤を中止するに至らなかった。

ここで、本治療例中興味ある症例を2, 3紹介しよう。

症例2 A. M. 67才 女子

初診 1970. 2. 27.

主訴 1969年12月より排尿後痛、頻尿、残尿感を訴えるようになり、他院にて AB-PC, CL, 非ステロイド消炎剤などによって治療を受けていたが、1970年2月になってふたたび上記膀胱刺激症状を再発したため当科受診した。

既往歴 肋膜炎、肝障害

家族歴・生活歴に特記事項なし

現症 尿は黄色やや混濁，沈渣に膿球および桿菌を中等度認める。カテーテル尿培養によって *E. coli* を分離，感受性は PC (+)，SM (+)，TC (++)，CP (++)，EM (+)，KM (++)，CER (++)，CL (+)，GM (++)，NA (++)，フラダンチン (++) であった。

診断 急性膀胱炎

治療経過 はじめパンフランSを投与したところ尿は清澄となったが，腹痛，下痢をきたしたため，フラダンチンC 100 mg カプセルを毎食後1カプセルずつ投与した。投与後3日目にすでに自覚症状は消失し，投与前にあった下痢と腹痛も改善して尿検査によってまったく異常を認めなくなった。1週後サルファ剤に変更したところふたたび下痢をきたしたため4日でサルファ剤を中止，そのご来院しなかった。

3月下旬，膀胱刺激症状を再燃して来院，フラダンチンC 3カプセルを7日間投与したところ，自覚症状・尿所見ともに正常に復した。

本症例は比較的多くの薬剤に感受性を有する *E. coli* による膀胱炎であったが，パンフランS，サルファ剤で消化器症状をきたしたにもかかわらず，フラダンチンC 300 mg ではまったく副作用を認めず，しかもすぐれた治療効果をあげた症例である。

効果判定 著効

症例15 Y. A. 46才 女子

初診 1970. 3. 9.

主訴 排尿終末痛，下腹部不快感

家族歴・既往歴・生活歴 特記事項なし

現病歴 当科受診3日前より上記主訴をきたしたが，発熱，血尿には気づいていない。

現症 尿は黄色混濁し蛋白(+)，沈渣に膿球多数，桿菌多数を認め，培養によって，SM，CP，EM，KM，CL，CER，AB-PC，GM，フラダンチンに感受性を有する *E. coli* を同定した。

膀胱鏡的に三角部を中心とした慢性炎症所見を認めた。

診断 慢性膀胱炎

治療経過 フラダンチンC 100 mg カプセルを毎食後1カプセルずつ内服，これに非ステロイド消炎剤を併用したところ，すでに3日目に尿は正常に復し，自覚的にもわずかに排尿後不快感を残すのみとなり，7日目には自覚症状も認めなくなって治癒した。この期間中，副作用はまったく認められなかった。

効果判定 著効

症例18 O. T. 42才 女子

初診 1970. 3. 24.

主訴 頻尿，排尿終末痛

家族歴・既往歴・生活歴に特記事項なし。

現病歴 当科受診前日，転倒して臀部を打撲し，その後数時間してから上記主訴をきたすようになった。

現症 尿は黄色混濁し，蛋白(++)，沈渣に膿球，赤血球，桿菌を認める。膀胱鏡的に，粘膜全体に急性炎症像を認め，尿細菌培養の結果，*E. coli* を分離し，感受性は PC (+)，SM (++)，TC (++)，CP (++)，EM (+)，KM (+)，CER (++)，AB-PC (++)，CL (++)，GM (++)，フラダンチン (++) であった。

診断 急性膀胱炎

治療経過 フラダンチンC カプセル 300 mg/日および非ステロイド消炎剤を投与したところ，2日目には自覚症状は軽快し，7日目には尿所見もまったく正常化して治癒した。また副作用としてはなんらの訴えもなかった。

効果判定 著効

か ん が え

尿路感染症にたいする化学療法剤は現在数多くにのぼり，その繁用によって菌交代現象による耐性菌の出現や真菌感染が大きな問題となっている。化学療法剤の1つとして，フラダンチン (nitrofurantoin) は，*E. coli*，*Proteus*，*Staphylococcus* などに強い抗菌作用をもつためにその普及が期待されていたが，従来の microcrystal では消化器症状がかなり認められたため，その改良が望まれていた。Paul らは nitrofurantoin の結晶の大きさと尿中排泄および副作用との関係を研究し，結晶粒が大きいものでは micronized crystals よりも吸収が遅れ，したがって尿中排泄もややピークが後にずれるが (Conklin and Hailey)，イヌにおいては嘔吐は大きい結晶のほうに少ないことを認めた。また Paul らは，臨床的には中間の大きさ，すなわち 80-200 mesh (180-75 μ) が適していると述べた。

Eaton 研究所において，Hailey and Glascock は，この medium size の結晶を多数の患者に投与し，従来の micronized crystal の nitrofurantoin にくらべて消化器症状が非常に少ないことを確認した。

松山赤十字病院泌尿器科における無作意抽出

の20例の尿路感染症患者にたいして、この macronized crystal form のフラダンチンC 100 mg カプセルを毎食後1カプセルずつ、1日3回内服せしめ、これを4～14日間投与したところ、20例中7例に悪心、食思不振などの消化器症状をきたした。しかし、このうち4例では訴えの程度も軽く投薬を中止するに至らなかった。また患者の希望により投薬を中止した3例中の2例は、他の多くの化学療法剤によって容易に消化器症状をきたしており、とくにフラダンチンCによって強くあらわれたわけではなかった。この副作用発現率とその程度は、われわれの印象では、数年前に用いていたフラダンチン錠にくらべて非常に改善されていると考える。

治療効果の点からこれをみると、尿中分離菌は *E. coli* 16株、*Klebsiella* 2株、*Gaffkiya* と *Cloaca* 各1株、*Candida* 1株であったが、このうち *E. coli* についてはフラダンチンに感受性をもつものは16株中15株であった。尿路感染症の主たる起炎菌である *E. coli* に、かくのごとき高率に抗菌作用を示すことは、実際的にも first choice の薬剤として適していることを意味するものと考ええる。

興味あることは *Candida* 感染の症例（症例17）において、フラダンチンCを膀胱洗浄と併用したところ尿所見および自覚症状の改善をみたことで、これはフラダンチンCが腸管内細菌発育を阻害しないために真菌感染症治療に好結果をもたらしたのかも知れない。また耐性の面からみると、症例2のごとくいちどフラダンチ

ンCで炎症所見が消失したあとの再燃にたいし、同じフラダンチンCを投与して著効をおさめたことは、長期化学療法剤としての価値を示唆するものと考ええる。

む す び

松山赤十字病院泌尿器科において、急性膀胱炎、慢性膀胱炎、腎盂腎炎を含む尿路感染症20例にフラダンチンC (nitrofurantoin の macro-crystalized form) 100 mg カプセルを3カプセル/日、4～14日間投与し、著効6例、有効10例、やや有効2例、不変1例、効果判定不能1例、すなわち有効率94.2%というすぐれた成績をえた。

治療前の尿細菌培養では *E. coli* 16株、*Klebsiella* 2株などを分離したが、*E. coli* については、1例を除く15株にフラダンチンCにたいする感受性が認められた。

副作用としては1日300 mgの投与量においても、20例中7例に消化器症状を認めたが、このうち4例では症状も軽く、フラダンチンC投与を中止するに至らなかった。

文 献

- 1) Paul, H. E., Hayes, K. J., Paul, Mary F. and Borgmann, A. R.: *J. Pharmac. Sci.* 56: 882-885, 1967.
- 2) Hailey, F. J. and Glascock, H. W. Jr.: *Curr. Therap. Res.* 9: 600-605, 1967.
- 3) Conklin, J. D. and Hailey, F. J.: *Clin. Pharmac. & Therap.* 10: 534-539, 1969.

(1970年7月17日受付)