

尿路感染症に対するウロサイダルの治験

岐阜県立医科大学泌尿器科教室 (主任 近藤 厚教授)

近 藤 厚	石 山 勝 蔵
渡 辺 克	篠 田 孝
尾 関 信 彦	友 松 滋 夫

Treatment of Urinary Tract Infection with Urocydal

Atsushi KONDO, Katsuzo ISHIYAMA, Masaru WATANABE,
Takashi SHINODA, Nobuhiko OZEKI and Shigeo TOMOMATSU

From the Department of Urology, Gifu Prefect. Medical School
(Director : Prof. A. Kondo)

The experimental and clinical experiences on a new sulfonamide, Urocydal, have been presented.

Urocydal is absorbed rapidly and nearly completely and excreted rapidly, being highly soluble in the urine. It has a more favorable antibacterial spectrum and extremely lower degree of acetylation than other sulfonamides.

Urocydal was administered to 17 patients of urinary tract infections. A remarkable effect was obtained in cases of Escherichia coli and staphylococcal infection. No untoward reaction was observed in all the cases.

It is an effective chemotherapeutic agent in urinary tract infections.

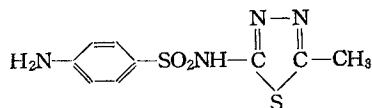
I 緒 言

ウロサイダル (Sulfamethylthiadiazole) は Von Kennel and Kimming (1940)¹⁾ 及び Jensen and Possing (1941)²⁾ により発表されて以来、既に欧州に於ては広く尿路感染症の治療に採用され、米国に於ても最近一般に使用されるようになった新サルファ剤(以下S剤と称す)である。

我々はエーザイ株式会社より本剤の提供を受けて、試験管内実験及び臨床応用成績を検討したので報告する。

II 化学的性状

本剤は 2-Sulfanilamido-5-methyl-1, 3, 4-thiadiazole であつて、その構造式は次の通りである。



本剤は白色無臭の粉末で、空気中では安定であるが、光によつて徐々に暗褐色を呈する。融点は204°~207°Cである。

溶解度. 25部のアルコール, 3,000部のエーテル, 2,500部のクロロホルム, 15部のアセトンに溶け、鉍酸、苛性液に易溶である。常水には難溶性であるが、次の如き処方により10%迄溶解する。

Rp. Urocydal 10 g

N- NaOH 36.3 cc

Aq. ad 100 cc (pH. 7.4とする)

又はRp. Urocydal 10 g

NaHCO₃ 3.08 g

Aq. ad 100 cc (pH. 7.4とする)

この際特に pH には注意し、7.4に保つ。重炭酸ソーダを使用する時は溶解後加熱 (100°C) 又は減圧加熱 (60°C) で炭酸ガスを駆逐する必要がある。

III 試験管内抗菌性試験

1. 実験材料及び方法

1) 普通寒天培地に継代培養した葡萄球菌209P, 大腸菌及び緑膿菌の3種の菌株を使用した。

2) Müller-Hinton の液体培地にウロサイダルを100 mg/cc の割合に混じ、之を逐次倍数希釈して第1表に示す如く、10種類の培地を作り、pH7.4に調整

した。

3) 前記の菌株を普通ブイヨンに24時間培養したもの、菌液としてその1白金耳を薬剤含有培地に植え、37°C の孵卵器に入れる。24時間後に各培地の菌の発育の有無を検した。

第1表 各種S剤の発育阻止濃度

薬 剤	菌 株	稀釈倍数	×1	×2	×4	×8	×16	×32	×64	×128	×256	×512	対照
		薬剤濃度 mg/cc	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.19	
ウロサイダル	葡 球 菌	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
	大 腸 菌	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
	緑 膿 菌	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
スルファ イソキサゾール	葡 球 菌	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	大 腸 菌	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	緑 膿 菌	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
スルファ イソミジン	葡 球 菌	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	大 腸 菌	—	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	緑 膿 菌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
イルガフェン	葡 球 菌	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	大 腸 菌	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	緑 膿 菌	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

2. 成 績

第1表に示す如く、本剤の各菌株に対する最低発育阻止濃度は、葡萄球菌に対して 6.25 mg/cc, 大腸菌に対して 1.56 mg/cc, 緑膿菌に対して 12.5 mg/cc であった。

3. 本剤と他のS剤との効力比較

前項実験と同時に尿路感染に対して常用せられるスルファイソキサゾール、スルファイソミジン、イルガフェンに就て前記各種細菌に対する発育阻止濃度を検査した。その成績は第1表に示す如くで、ウロサイダルの試験管内に於ける抗菌価は他のS剤に比して遙かに勝れているのを認めた。

Ⅳ 吸収及び排泄

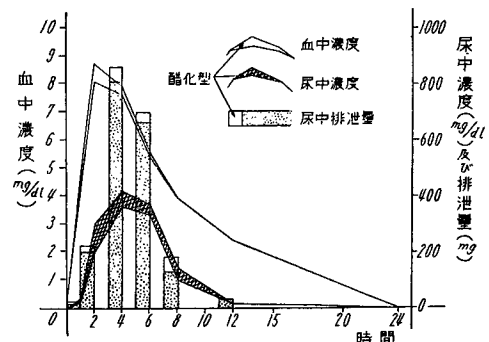
1. 実験材料及び方法

健康人2例に就て、本剤2gを1回経口投与した場合の血中濃度、尿中濃度及び尿中排泄量を時間の経過に伴って検査した。又健康人4例に対し、それぞれ1g1回、1g5時間毎2回、1g5時間毎3回、0.5g6時間毎2回を経口投与して、血中濃度、尿中濃度を測定した。更に偏側腎切除患者の1例に、1g1回投与してその血中及び尿中濃度を検査した。本患者は残腎の機能が低下し、P.S.P. 値は3時間で55%であつ

た。定量方法は Rappaport の方法³⁾ に準じて呈色し、Coleman 氏電気比色計を用いて比色定量した。

2. 実験成績

健康人に本剤2g1回投与した場合の血中濃度は第2表及び第1図の如く、2例共投与後2時間で最高値に達し、遊離値 7.55~8.05 mg/dl, 総量 7.82~8.64 mg/dl, を示し、投与後24時間で既に血中に本剤を認めなかつた。尿中濃度及び排泄量は、投与後4時間で最高値を示し、12時間迄に排泄された本剤の量は、遊離値 1840.5~1848.0 mg (92.0~92.4%), 総量 1990.0~1999.5 mg (99.5~100%) であった(第2表, 第1図)



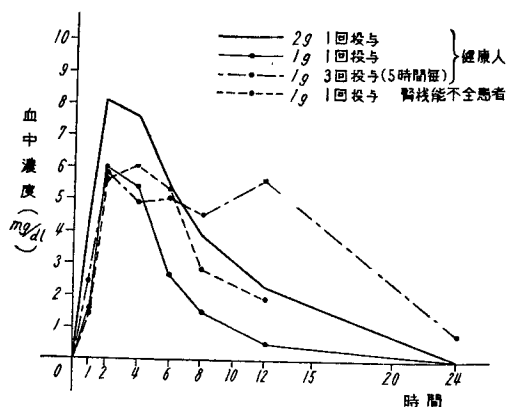
第1図 ウロサイダル2g1回投与に於ける血中濃度、尿中濃度及び尿中排泄量

第2表 2g 1回投与時に於ける血中濃度, 尿中濃度及び排泄量

例	1						2					
	血 中		尿 中				血 中		尿 中			
	濃 度 (mg/dl)		濃 度 (mg/dl)		排 泄 量 (mg)		濃 度 (mg/dl)		濃 度 (mg/dl)		排 泄 量 (mg)	
	総 量	遊 離 値	総 量	遊 離 値	総 量	遊 離 値	総 量	遊 離 値	総 量	遊 離 値	総 量	遊 離 値
1 時 間	4.40	4.40	30	20	16.0	12.0	3.43	3.25	40	30	45.0	38.0
2 時 間	8.64	8.05	300	200	223.0	205.0	7.82	7.55	300	280	250.5	228.0
4 時 間	7.85	7.55	420	360	853.5	806.0	4.21	3.76	360	310	780.0	721.5
6 時 間	5.50	5.40	370	330	696.0	657.0	2.48	2.25	290	280	664.5	644.0
8 時 間	3.93	3.93	140	100	181.0	130.5	2.04	1.86	160	130	202.0	176.5
12 時 間	2.36	2.35	10	10	30.0	30.0	1.00	1.00	14	10	48.0	40.0
24 時 間	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計					1999.5	1840.5					1990.0	1848.0
%					99.8	92.0					99.5	92.4

第3表 血中濃度

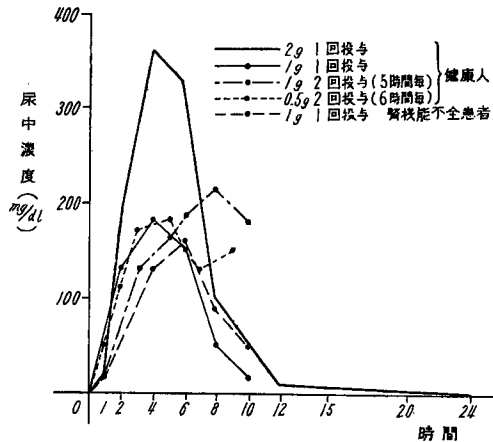
例 (投与法)	健康人Ⅰ (1g 1回内服)		健康人Ⅱ (1g 宛5時間 毎3回内服)		偏腎患者 (1g 1回内服)	
	総量 (mg/dl)	遊離値 (mg/dl)	総量 (mg/dl)	遊離値 (mg/dl)	総量 (mg/dl)	遊離値 (mg/dl)
時 間						
1	1.57	1.57	2.36	2.36	1.48	1.48
2	6.28	6.05	6.14	5.85	5.95	5.72
4	5.50	5.38	5.12	4.87	6.15	6.05
6	2.78	2.65	5.14	5.02	5.50	5.42
8	1.54	1.54	4.71	4.51	2.83	2.83
12	0.50	0.50	5.24	5.61	1.95	1.95
24	0	0	0.75	0.75		



第2図 各種投与方法による血中濃度

第4表 尿 中 濃 度

例 (投 与 法)	健 康 人 Ⅰ (0.5g 宛6時間毎2回 内服)		健 康 人 Ⅱ (1g 1回内服)		健 康 人 Ⅲ (1g 宛5時間毎2回内 服)		偏 腎 患 者 (1g 1回内服)	
	総 量 (mg/dl)	遊 離 値 (mg/dl)	総 量 (mg/dl)	遊 離 値 (mg/dl)	総 量 (mg/dl)	遊 離 値 (mg/dl)	総 量 (mg/dl)	遊 離 値 (mg/dl)
時 間								
1	65	50			35	20	30	19
2			150	135			120	110
3	190	170			170	130		
4			200	185			140	130
5	185	180			190	165		
6			175	150	190	185	170	160
7	160	130						
8			90	50	235	215	120	90
9	170	150						
10			15	15	185	180	50	50



第3図 各種投与方法による尿中濃度

投与方法を種々に変更した場合の血中及び尿中濃度は第3, 4表, 第2, 3図の如くである。又腎機能不全のある患者に於ては, 第3, 4表, 第2, 3図に示す如く, 健康人に比し尿中への排泄が多少遅れ, 血中に幾分長く残存する傾向が認められる。

V 自家治験成績

尿路感染症17例にウロサイダルを投与して観察した(第5表) 1日量は2gとし, 之を4回に分服, 単味で与え, 又特に過量の水分を摂取せしめることもしなかつた。

1. 大腸菌の感染例

6例中5例に著効を認めた。他の1例は, クロラムフェニコール (CM), オキシテトラサイクリン (TM),

第5表 ウロサイダル使用症例

症例	年令	病名	病原菌	使用量	細菌数						効果	以前の治療
					前	2日	4日	6日	8日	10日		
1 ♀	29	慢性膀胱炎	大腸菌	2g × 2	+	+	+				有効 (自覚症状去らず)	CM, TM, AcM, スルファイソキサゾール
2 ♀	20	"	"	2g × 3	卅	—					著効	
3 ♂	16	急性膀胱炎	"	2g × 4	+	—	—				"	
4 ♂	28	"	"	2g × 4	卅	+	—				"	
5 ♀	24	亜急性腎盂膀胱炎	"	2g × 2	+	—					"	
6 ♀	60	慢性膀胱炎	"	2g × 4	卅	+	—				"	
7 ♂	61	尿管結石	白色葡萄球菌	2g × 6	+	+	—				"	
8 ♂	42	尿管瘻	"	2g × 6	卅	卅	卅				無効	(留置カテーテル)
9 ♂	48	腎結石	"	2g × 6	+	+	—				著効	
10 ♀	31	腎結核	"	2g × 4	卅	—	—				"	
11 ♂	33	膿腎症	緑膿菌	2g × 10	卅	卅	卅	卅			無効	SM, CM, ホモスルファミン
12 ♂	38	慢性腎盂膀胱炎	"	2g × 30	卅			卅			"	ホモスルファミン
13 ♂	65	膿腎症	"	2g × 10	卅	卅	卅	卅	卅		"	CM, ホモスルファミン
14 ♀	37	尿道狭窄	"	1g × 10	卅	卅	—	—			著効	AM, CM, SM.
15 ♂	61	前立腺肥大症	"	2g × 6	卅	卅	卅				無効	CM, マイシリン
16 ♂	33	腎結石	"	2g × 6	卅	卅	—				著効	CM, AcM, マイシリン
17 ♀	67	膿腎症	"	2g × 6	卅	卅	卅				無効	スルファイソキサゾール

テトラサイクリン, (AcM), スルファイソキサゾール等の投与を受けた慢性膀胱炎の症例で, 本剤の投与により一時菌の消失をみたが, 自覚症状去らず投与を中止した。

2. 葡萄球菌の感染例

4例中3例に著効を認めた。無効の1例は, カテーテルの留置のため効果が現れなかつたものとする。

3. 緑膿菌の感染例

之等は今迄に CM, AcM, TM, クロールテトラサイクリン (AM), ストレプトマイシン (SM) 等の抗

生物質、或は種々のS剤に頑固に抵抗したものであつたが、7例中2例に著効を認めた。しかし他の5例には無効であり、その中、第11, 12, 17の3例は患腎の機能不全を伴っていた。

菌の消失迄の日数は大腸菌及び葡萄球菌では2~4日であり、緑膿菌では4~8日、使用総量は4~16gである。尚副作用は1例も経験しなかつた。

Ⅶ 総括及び考按

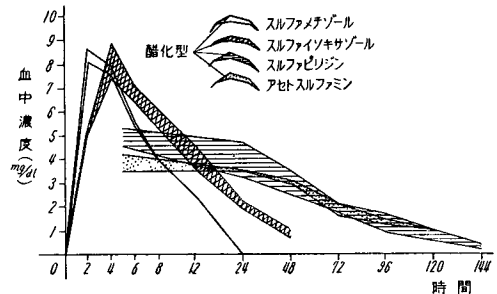
ウロサイダルの特徴として、抗菌価の高いこと、吸収排泄が速であること、アセチル化及び副作用が少いこと等が挙げられている(Meads et al,⁴⁾ Goodhope,⁵⁾ Barnes,⁶⁾ Bourque et al,⁷⁾ 後藤等⁸⁾、岩崎等⁹⁾) 先づ試験管内実験に於ける本剤の各種細菌に対する発育阻止濃度については、第1表の如く特に大腸菌及び葡萄球菌に優れた抗菌性を示した。尙本剤とスルファイソキサゾール、スルファイソミジン、及びイルガフエンとの抗菌力を比較した結果本剤が遙かに優れている事を認めた。

吸収排泄に関しては、本剤の2gを1回経口投与した場合の最高血中濃度は、遊離値7.55~8.05 mg/dl, 総量 7.82~8.64 mg/dl であつて、之はGoodhopeの5 mg/dl 以上、岩崎らの遊離値4.25~6.5 mg/dl, 総量 4.25~7.0 mg/dl に比べやや高値である。血中濃度が最高値に到達する時間については、Goodhopeは1~2時間、岩崎らは2~4時間と報告しているが、我々は2時間で最高値を得て略中間の成績を得た。尙諸家の成績と同様に、投与後24時間で血中より消失しているのを認めた。

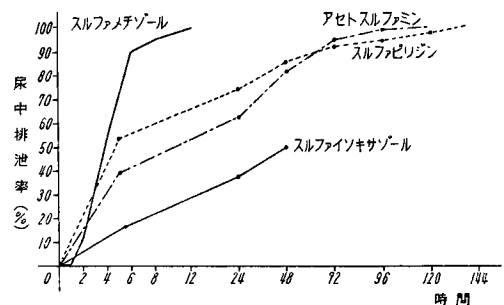
本剤の吸収と排泄を他のS剤(スルファイソキサゾール¹⁰⁾¹¹⁾、スルファピリジン¹²⁾、アセトスルファミン¹²⁾)と比較すると、血中濃度(第4図)ではその上昇、下降の仕方はスルファイソキサゾールより幾分速く、血中の酢化率もスルファイソキサゾール18.9%, スルファピリジン0~25%, アセトスルファミン13.0~28.6%に比し、本剤は0~5.8%の低値を示している。

尿中排泄率(第5図)は最も高く、他のS剤が100時間以上を要して排泄されるのに、本剤は12時間で殆んど100%が排泄される。尿中の酢化率もスルファイソキサゾール19.5%, スル

ファピリジン28%, アセトスルファミン24%に比し、本剤は7.6%で著しく少い。



第4図 各種サルファ剤投時の血中濃度



第5図 各種サルファ剤投与時の尿中排泄率

本剤投与後の尿中濃度(第3図)と菌の最低発育阻止濃度(第1表)とを併せ考慮するに、本剤の投与は0.5g宛6時間で充分であり、この投与法により大腸菌感染6例全員、葡萄球菌4例中3例に速に菌の消失を認め、短期間に治癒に導くことが出来た。副作用は全く認めなかつた。以上の諸点より、本剤は尿路感染症に対して優秀なる化学療法剤の1つであるということが出来る。

最近種々の化学療法剤の使用に伴い、菌交代現象として緑膿菌の感染症が増加する傾向がある。我々は之らの症例に対して、本剤に期待を持つたのであるが、未だ満足すべき結果を得るに到らなかつた。緑膿菌に対しては試験管内実験に徴しても、又臨床成績でも内服だけでは十分な効果が得られない。2%以上の溶液を局所使用する必要がある。

又腎機能不全のある患者では、尿中排泄率が低下しているから、健康者と同様の効果を期待する事は出来ない(第11, 12, 17例)。

VII 結 論

1) 新しいS剤ウロサイダルについて, 試験管内及び臨床応用成績について記述した.

2) 本剤は他のS剤に比して抗菌価が高く, 吸収排泄が速で, 尿中濃度が高く, アセチル化が少く, 副作用の少ないS剤で, 尿路感染症に対し, 優秀な化学療法剤の1つである.

(本稿の要旨は日本泌尿器科学会第8回中部連合地方会で発表した)

文 献

- 1) Von Kennel, J. & Kimming, J. : Ztsch. f. Klin. Med., **138** : 695, 1940.
- 2) Jensen, K. A. & Possing, B. Dansh. Tidsskr. f. Farm., **15** : 191, 1941.
- 3) 藤井暢三: 生化学実験法 (定量編), (南山堂)

1956.

- 4) Meads, M. & Finland, M. : J. Lab. clin. Med., **31** : 900, 1946.
- 5) Goodhope, C. D. : J. Urol., **72** : 552, 1954.
- 6) Barnes, R. W. : J. Urol., **71** : 655, 1954.
- 7) Bourque, J. P. & Joyal, J. : Canad. M. A. J., **68** : 337, 1953.
- 8) 後藤薫・新谷浩・日野豪・杉山喜一: 泌尿紀要., **3**, 473, 1957.
- 9) 岩崎太郎・荒井潔・河原崎金造・山田孝治: 日泌尿会誌, **48** : 766, 1957.
- 10) 久保郁哉・吉川政己・東郷靖: 最新医学, **6** : 306, 1951.
- 11) 岩崎太郎: 日泌尿会誌, **43** : 225, 1952.
- 12) 金上弘・田原与三郎: 日泌尿会誌, **33** : 41, 1942.