

Furadantin C の尿路感染症に対する使用経験

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

古 武 敏 彦

CLINICAL EXPERIENCES WITH FURADANTIN C
FOR URINARY TRACT INFECTION

Toshihiko KOTAKE

*From the Department of Urology, Osaka University Medical School, Osaka, Japan
(Chairman: Prof. T. Sonoda, M.D.)*

Furadantin-macrocrystal was administered to thirty urinary tract infections. In the acute group (11 cases), 7 were cured, 2 improved, and 2 did not respond. The effectiveness rate was therefore 81%. In the chronic group (19 cases), 5 were cured, 7 improved, and 7 did not respond. The effectiveness rate in this group was then 63%. No gastrointestinal disorders were encountered. Two patients showed skin rash.

泌尿器科領域において尿路感染症の占める割合はきわめて多いが、近年のめざましい抗生物質の開発により、その治療も著しい発展をとげつつある。しかしながら、反面、広範な抗生物質の使用は薬物耐性菌の発生および菌交代現象を惹起し、これが大きな問題となっている。

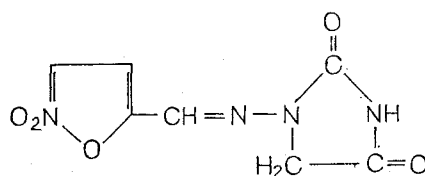
nitrofuran 誘導体である nitrofurantoin すなわち Furadantin はグラム陽性および陰性菌の広範に抗菌作用を有し、耐性を獲得しがたく、さらに尿中排泄濃度が高いという、尿路感染症治療剤としての適性をじゅうぶんに有している。臨床的にもすでに1953年の Norfleet et al. および Mintzer et al. に始まり多くの報告によりその有効性が証明されている。われわれの阪大泌尿器科においても1961年の楠・前川の治験以来尿路感染症の主要治療剤の1つとなっている。しかしながら Furadantin の服用に際しては少数の皮疹と悪心、嘔吐などの消化器系の副作用が問題とされており、その治療効果を低下さすことなくこれらの副作用の軽減が期待されていた。

こんど、山之内製薬K.K.より新しい Furadantin-C (nitrofurantoin macrocrystal, 以下

Fd-mc と略す) の提供を受けたので、各種泌尿器科領域感染症に使用し、とくにその副作用の発現に注目し、その効果とともに報告する。

性 状

Fd-mc は nitrofuran 系化学療法剤でその構造は N-(5-nitro-2-furfurylidene)-1-amino-hydantoin で、黄色針状結晶、分子量238.16、融点 258~262°C、水に対する溶解度 124 mg/l (pH 4.8) および 201 mg/l



(pH 7.0), 水溶液は 37°C で24時間安定である。結晶の大きさは、従来の Furadantin 錠 (Furadantin-microcrystal) が 1,500 mesh ぐらいと推定されるに比し、Fd-mc は 80~200 mesh (180 μ~75 μ) と著しく大きくなっている。この結晶の大きさが副作用と密接な関係があり、結晶の大きさが大きくなるほど、嘔吐、悪心などの消化器症状が少なくなるとされている。その抗菌力に関しては Fd-mc と従来の Furadantin の間には差異はないといわれている。その尿中排泄速度に関しても同じである。

Table 1 Fd-mc の 使 用 症 例

症番 例号	年 令	性	診 断	起 炎 菌	投与量 mg×日数	尿中細菌 の変動 投与前後	尿中白血 球の変動 投与前後	効 果 判 定	副 作 用
1	28	♀	急性膀胱炎	大 腸 菌	400×14	++ -	+++ +	治 癒	な し
2	49	♀	"	連鎖球菌	400×7	++ -	+++ -	"	"
3	63	♀	"	大 腸 菌 クレブシエラ	"	++ -	+++ -	"	"
4	43	♀	"	大 腸 菌	"	+++ -	+++ +	"	4日目に頸部・ 上腕に皮膚の発 疹
5	25	♀	"	"	"	+++ ++	+++ ++	無 効	な し
6	29	♀	"	"	"	++ -	+++ ++	有 効	"
7	36	♀	"	ブドウ菌	"	+++ -	+++ -	治 癒	"
8	29	♀	"	大 腸 菌	"	+++ +	+++ +	有 効	"
9	33	♀	"	"	"	++ -	+++ +	治 癒	"
10	39	♀	"	ブドウ菌	"	+ +	+++ ++	無 効	"
11	28	♀	慢性膀胱炎	大腸菌 連鎖菌	400×14	++ +	+++ ++	"	"
12	39	♀	"	大 腸 菌	"	++ -	+++ +	治 癒	"
13	43	♀	"	プロテウス	400×21	++ +	+++ ++	無 効	"
14	41	♀	"	クレブシエラ	400×14	++ -	+++ ++	有 効	"
15	39	♀	腎 盂 腎 炎	ブドウ菌	400×21	+ -	++ -	治 癒	"
16	38	♀	"	大 腸 菌	400×14	++ -	++ +	有 効	"
17	48	♂	"	大腸菌 クレブシエラ	"	+ +	+++ ++	無 効	"
18	16	♂	"	プロテウス	"	+ +	++ +	"	"
19	20	♂	急性尿道炎	淋 菌	"	+++ -	+++ +	治 癒	"
20	35	♂	慢性尿道炎	大 腸 菌	"	+ -	++ -	"	"
21	22	♂	"	プロテウス	"	+ -	++ +	有 効	"
22	25	♂	"	大 腸 菌	"	+ +	+++ ++	無 効	"
23	32	♂	"	ブドウ菌	"	+ -	++ +	有 効	"
24	46	♂	慢性前立腺炎	大 腸 菌	"	+ -	+ +	"	"
25	41	♂	"	クレブシエラ	"	+ -	+ -	治 癒	"
26	38	♂	"	"	"	+ +	+ +	無 効	"
27	33	♂	"	プロテウス	"	+ -	+ +	有 効	"
28	60	♂	前立腺肥大症 および膀胱炎	大 腸 菌	"	+++ +	+++ +	"	"
29	63	♂	"	ブドウ菌	"	+++ ++	+++ ++	無 効	"
30	78	♂	副 辜 丸 炎	"	"	+ -	++ -	治 癒	胸部・大腿部に 皮膚の発疹

なお1カプセル中、Fd-mc 100 mg を含有する。

症例ならびに使用成績

1) 症 例

阪大泌尿器科を受診した、尿路感染症を有する外来患者中、男子14名、女子16名合計30名を対象とした。

患者の年齢は16才から78才で、その疾患は、急性膀胱炎10例、慢性膀胱炎4例、腎盂腎炎4例、急性尿道炎1例、慢性尿道炎4例、慢性前立腺炎4例、前立腺肥大症2例および副辜丸炎1例であった (Table 1)。

2) 投与方法

1回 100 mg (Fd-mc 1カプセル) を毎食後および就寝前の1日4回とし、急性疾患に対しては7日間、慢性疾患と考えられるものには14~21日間経口的に投与した。投与期間中は他の薬剤はいっさい使用しなかった。

3) 効果判定

効果判定の基準は、自覚症状、尿一般検査および細菌培養による尿中細菌の変動を指標として、自覚症状の消失ならびに他覚所見の著明な改善を治癒とし、いずれも不変のものを無効とし、自覚症状の軽快と他覚的にも改善を認めたものを有効とした。しかしこの判定基準には当然疑問点を多く含んでいることを付言し

Table 2 Fd-mc の使用成績

(a)

疾患名	症例数	治癒	有効	無効	副作用
急性膀胱炎	10	6	2	2	1
慢性膀胱炎	4	1	1	2	
腎盂腎炎	4	1	1	2	
急性尿道炎	1	1			
慢性尿道炎	4	1	2	1	
慢性前立腺炎	4	1	2	1	
前立腺肥大症 および膀胱炎	2		1	1	
副睾丸炎	1	1			1
計	30	12	9	9	2

(b)

急性疾患	11	7	2	2	1
慢性疾患	19	5	7	7	1
計	30	12	9	9	2

Table 3 Fd-mc 投与による起因菌別効果

菌の種類	服用前	服用による消失	服用後の残存
大腸菌	15	9	6
連鎖球菌	2	1	1
クレブシエラ	5	3	2
ブドウ菌	6	4	2
プロテウス	4	2	2
リン菌	1	1	
計	32	20	13

ておく。

4) 成績

Fd-mc の使用成績は Table 1, Table 2 (a, b) および Table 3 に示すごとくであり、尿路感染症 30 例中、治癒と見なしたものの 12 例、有効 9 例そして無効は 9 例であった。そのうち、急性疾患の 11 例では治癒 7 例、有効 2 例、無効 2 例で有効率 81% であり、慢性のもの 19 例においても治癒 5 例、有効 7 例、無効 7 例で有効率 63% の結果を得た。細菌学的観点からもすべての菌 (6 種) に対して過半数に対し有効であった。

5) 副作用

Furadantin の副作用としては悪心、嘔吐を主とする胃腸障害が問題とされたが、Fd-mc 使用の 30 例においては、これらの胃腸症状を訴えたものは 1 例もなかった。ただ症例 No. 4 および No. 30 の 2 例において皮疹の発現を見た。この皮疹は、頸部、胸部、上肢および大腿部にじんま疹様に発現し軽度の掻痒感を伴っていた。No. 4 では 3 日間で自然消退したが No. 30 は投与終了まで続いた。しかし、服用を中止するほどの苦痛は伴わなかった。この 2 例について肝機能および腎機能検査をしたがとくに異常所見は認めなかった。また全例において異常な塩類尿などは見なかった。

考 按

Furadantin は欧米諸国をはじめ本邦においてもすでに臨床的に広く使用され、尿路感染症に対する普遍的な治療薬となっている。

われわれの Fd-mc の使用成績も従来の Furadantin の諸家による臨床成績とほぼ同様のものであり、結晶の大きさによる効果の減弱は全くない。さらに、Furadantin が登場して 20 年になるもその効果の低下が全く見られないことは興味あることである。

疾患別治療効果については Table 2 (a, b) に示すように、急性膀胱炎、急性尿道炎などの急性疾患に高い有効率を示しているが、この結果をすべて Fd-mc の効果と考えるには問題がある。西浦によれば急性膀胱炎の 25% はプラセボ投与のみで完全治癒するといっており、あまり重要な意義を有するものではないと考える。しかし急性淋疾に関しては 1 例ではあるが治癒を見たことは意義深いと考える。淋疾に関しては、Droper et al. は 3 例に使用し無効であったといい、Mintzer et al. は 7 例中 5 例治

癒, 1例有効, 1例のみ無効であったといっており, 今後も症例を追加して検討して見たいと考える. いっぽう慢性疾患に関しても近年一薬剤による治癒率が低下の傾向にあるなかで, 63%の有効率を得たことは Fd-mc が優秀なる尿路感染症治療薬であることを示している. このことは起因菌別の効果を示した Table 3 でもわかるようにクレブシエラおよびプロテウスなどの慢性尿路感染症に多い細菌にも有効であることに由来していると考えられる.

従来の Furadantin の副作用については, 悪心, 嘔吐を主とする胃腸障害と少数の皮膚の発疹が報告されている. この胃腸障害発現の頻度は, Mintzer et al. が84例中9例, Jewetz et al. が32例中6例, Trafton et al. が60例中15例, Kaplan & Hobgood が50例中10例, Waisbren & Crowley が64例中9例, Chin & Bischoff が50例中5例, 楠・前川が12例中1例, 永田らが21例中4例で, Norfleet et al. は50例中0と報告しており, 平均して約16%に胃腸障害を認めている. われわれの Fd-mc の症例30例では胃腸障害を訴えたものは全くなかった. Paul et al. は Furadantin による胃腸障害は結晶の大きさに関係し, 結晶が大きいほど, 嘔吐の発現が少ないことを実験的に証明しており, また, Hailey & Glascock は臨床的に同様結果を報告している. われわれの症例においても, 胃腸障害を訴えたものがなかったのは, Fd-mc が従来の Furadantin より結晶が大きいことによるものと考ええる.

つぎに皮膚の発疹がわれわれの30例中に2例あった. Jewetz et al. も32例中2例, Carroll & Brennan は128例中1例, Draper et al. は43例中3例を認めており, この皮疹は結晶の大きさと関係なく, 本剤の toxic effect のひとつと考えられる. しかしわれわれの症例ではこの皮膚の発疹は投与中止までにはいたらない程度のものであった. そのほかには特記すべき副作用は認められず, Fd-mc は長期連用も可能と考

えられ, 慢性尿路感染症の治療剤として最適の条件をまた1つ獲得したものと考ええる.

結 語

30例の各種尿路感染症に対し Furadantin-macrocrystal を投与し, 急性疾患11例中, 治癒7例, 有効2例, 無効2例で有効率81%であり, 慢性疾患19例では治癒5例, 有効7例, 無効7例で有効率63%であった.

副作用は胃腸障害を訴えたものは全くなく, 2例に皮膚の発疹を認めた.

参 考 文 献

- 1) Carroll, G. and Brennan, R. V.: J. Urol., 71: 650, 1954.
- 2) Chin, J. and Bischoff, A. J.: J. Urol., 74: 411, 1955.
- 3) Draper, J. W. et al.: J. Urol., 72: 1211, 1954.
- 4) Hailey, F. J. and Glascock, H. W.: Curr. Therap. Res., 9: 600, 1967.
- 5) Jewetz, E. et al.: Arch. Int. Med., 100: 549, 1957.
- 6) Kaplan, J. H. and Hobgood, R.: J. Urol., 72: 549, 1954.
- 7) 楠 隆光・前川正信: 臨床皮泌, 15: 237, 1961.
- 8) Mintzer, S. et al.: Antibiotics and Chemotherapy, 3: 151, 1953.
- 9) 永田正夫・ほか: 臨床皮泌, 15: 687, 1961.
- 10) 西浦常雄: 治療, 47: 1495, 1965.
- 11) Norfleet, C. M. Jr. et al.: J. Urol., 79: 113, 1953.
- 12) Paul, H. E. et al.: J. Pharm. Sci., 56: 882, 1967.
- 13) Trafton, H. M. et al.: New Engl. J. Med., 252: 383, 1955.
- 14) Waisbren, B. A. and Crowley, W.: Arch. Int. Med., 95: 653, 1955.
- 15) Furadantin C の概要, 山之内製薬K.K. (1970年9月10日特別掲載受付)