

## 反復性尿路感染症に対する Hexamine Mandelate の基礎的臨床的検討

佐藤重明\*・小林章男\*\*\*・坂巻 皓\*\*

布施吉弘\*\*・伊藤達雄\*\*

川崎製鉄千葉病院内科\*, 整形外科\*\*, 千葉大学医学部検査部\*\*\*

(昭和 48 年 2 月 15 日受付)

尿路系に器質的変化があり尿の流通障害のある場合、または麻痺性膀胱があり排尿が不完全な場合では、しばしば、腸内細菌が上行性に感染し慢性尿路感染症へと発展する。また留置カテーテルが用いられると、細心の注意にもかかわらずほとんど必発的に尿路感染症が発生する。このような病態においては、慢性化は再燃より再感染によることが多く、ことなつた菌種により反復して感染される。すなわち、ある抗生剤を投与してある菌を駆逐しえても、ほどなく他の菌によつて再感染をうけ、抗生剤を繰り返し使用するとついに多剤耐性菌による感染が増加する。また病院内では薬剤耐性菌が普及しており初めからこれによつて感染されることも多い。事実、このらは、ような再感染と治療が繰り返された症例か *Pseudomonas*, *Proteus* など多くの抗生剤に耐性である菌種が高頻度に分離されている。

このように再感染を繰り返す症例には、抗生剤を反復投与することは意味が少なく、非特異的に働く消毒剤の予防投与は厳重な泌尿器科的管理とならんで重要と考えられる。

Hexamine(Methenamine) Mandelate\* は 30 年前から尿路感染症に用いられてきた<sup>1,2)</sup>。治療的意義ではより強力な抗菌力を有する抗生剤に譲るとしても、非特異的に働き、耐性を生じない<sup>2)</sup>という点で感染予防に期待がかけられている。

本報においては、この薬剤の試験管内抗菌性と、脊椎損傷により排尿障害をきたし、尿路感染を繰り返す患者における臨床効果とを検討し、他の原因による慢性尿路感染の再発予防としての効果をもさぐろうと試みた。

## 研究 方 法

試験管内実験：尿の pH は日立 M-5 電極 pH メーターで測定し、尿中ホルマリン濃度は TANENBAUM & BRICKER の法<sup>3)</sup>によつて総ホルマリン量を測つた。

Hexamine mandelate (以下、H. M. と略す) および Ascorbin 酸服用中の尿の抗菌力は、健康成人 4 人に前述薬剤を夕食後および就寝時に服用させ、翌朝 1 回目尿を採取し各々当量を混じ、Seitz 濾過滅菌し、これに患者由来の *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* をそれぞれ  $2 \times 10^6$ ,  $2 \times 10^4$ ,  $2 \times 10^2$

ml になるようふくませ、37°C におき、接種後 8 時間目および 24 時間目に菌数を測定することによつて求めた。なおこの際、薬剤服用直前尿をとり同様に処置し対照尿とした。なお、ホルマリンの殺菌力は 1 級ホルマリン食塩水稀釈液に種々菌を加え測定した。

臨床研究：対象は川崎製鉄千葉病院入院中の脊椎損傷患者 (以下、脊損患者とする) 男 14 名、女 5 名、計 19 名、年齢は 18 歳から 76 歳まで平均 47 歳。神経学的背景としては頸髄損傷 10 例、胸髄損傷 2 例、腰仙髄損傷 7 例であり、そのうち完全麻痺は 8 例、不完全麻痺が 11 例である。誘因としては脊椎カリエス 2 例、脊髄腫瘍 1 例、その他はすべて外傷性脊椎損傷である。

これら患者に、H. M.\* 4.0 g/日分 4 および Ascorbin 酸\*\* 1.6~3.2 g/日分 4 (毎食後 30 分および就寝時) を投与した (以下、これを H. M. 治療とよぶ)。

観察期間中、患者には毎日定時の検温、検脈、また少なくとも月 1 回以上の中間尿培養 (排尿不能の者はカテーテル尿)、尿検査 (pH, 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣)、血液検査 (血色素, 赤血球数, 白血球数, 血液像)、肝機能検査 (モイレングラハト, CCLF, TTT, GOT, アルカリフォスファターゼ, LAP, LDH) および血液理化学的検査 (総蛋白, 尿素窒素, クレアチニン, コレステロール,  $\beta$ -リポプロテイン, Na, Cl, Ca, K) を検査し、また PSP, 濃縮試験, 残尿量, 頸静脈腎盂造影, 尿管逆流現象なども適宜に検査し、患者の病態の把握と副作用の発現の有無に留意した。なお、観察期間は 6 カ月から 60 カ月、平均 22 カ月である。

## 成 績

## A. 試験管内実験

## 1. Ascorbin 酸服用による尿の酸性化

H. M. は酸性尿においてホルマリンが生じ抗菌力が期待できる。そこで Ascorbin 酸を内科疾患のない骨折などの入院患者 19 名に夕食後および就寝時に毎回 0.8 g ずつ内服させ、翌朝 1 回目尿を採取し pH を測定したところ、pH  $5.4 \pm 0.3$  を示した。対照として Ascorbin 酸を服用していない外来患者 40 名、一般入院患者 17 名、脊損患者 10 名の朝 1 回目尿の pH を測定したところ、

\* 商品名：ウロナミン, \*\* シナール

それぞれ pH 6.5±0.8, 5.8±0.4, 5.9±0.3 であつた。このことから Ascorbin 酸内服によつて尿は酸性に傾くことがわかつた。

2. H.M. と Ascorbin 酸服用者の尿中ホルマリン濃度と尿 pH

正常人 8 名および脊損患者 10 名に H.M. 毎回 1.0 g, Ascorbin 酸毎回 0.8 g を毎食後および就寝時の 4 回服用させ、翌朝 1 回目尿の総ホルマリン濃度および尿 pH を測定した。Table 1 に示したように、正常人では尿ホルマリン濃度は 65~515 mcg/ml (平均 308.3 mcg/ml), pH は 5.5~6.1 (平均 5.8) であつた。尿ホルマリン濃度と尿 pH には相関関係はみられず、とくにホルマリン濃度は個体によつてかなりの差があつた。脊損患者でもほとんど同様の結果であつたが、一般にややホルマリン濃度が低い傾向がみられた。

3. H.M. と Ascorbin 酸服用者尿の抗細菌力

健康人 4 人に H.M. 1.0 g と Ascorbin 酸 0.8 g を夕食後および就寝時にそれぞれ服用させ、翌朝 1 回目尿に種々細菌を混入し、その菌数を比較した。また服用前の尿を対照とし、ここでの種々細菌の増殖を定量した。

Fig. 1 に示したように、服用後尿に *E. coli* または *Proteus mirabilis* を混入した場合、多量の菌 ( $10^6$ /ml) が混入されていても 8 時間の作用で菌数は 20/ml 以下の培養不能に減じていた。この場合、対照尿では両菌とも 8 時間でほとんど最大期に入つていた。*Klebsiella* では  $3 \times 10^6$ /ml の菌が混入された場合だけ 8 時間で  $1 \times 10^6$ /ml の菌が生存していたが、24 時間では 20/ml 以下となつていた。*Pseudomonas aeruginosa* の場合は前 3 者とやや異なつていた。服用後尿に  $5 \times 10^6$ /ml の菌が混入されると 8 時間後では  $2 \times 10^6$ /ml にいつたん減少するが、

24 時間では対照尿と同じく最大期 ( $10^8$ /ml) に入つていた。 $5 \times 10^4$ /ml,  $5 \times 10^2$ /ml 混入の場合でも 8 時間後にはいつたん菌数の減少がみられたが、24 時間では再増殖していた。しかし、対照尿よりは少なくそれぞれ  $10^{-2}$ ,  $10^{-5}$  に相当していた。

Fig. 1 Antibacterial activities of the urine following administration of hexamine mandelate and ascorbic acid

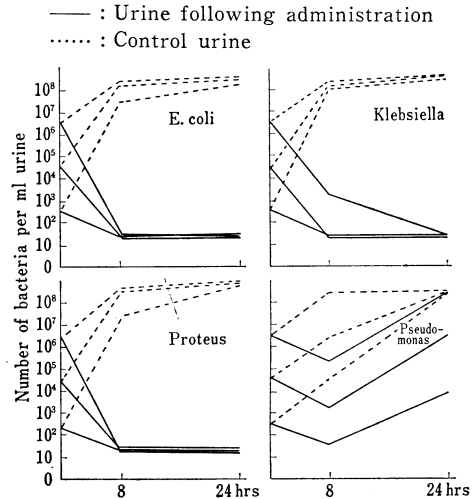


Fig. 2 Clinical course and laboratory findings of a patient treated with hexamine mandelate

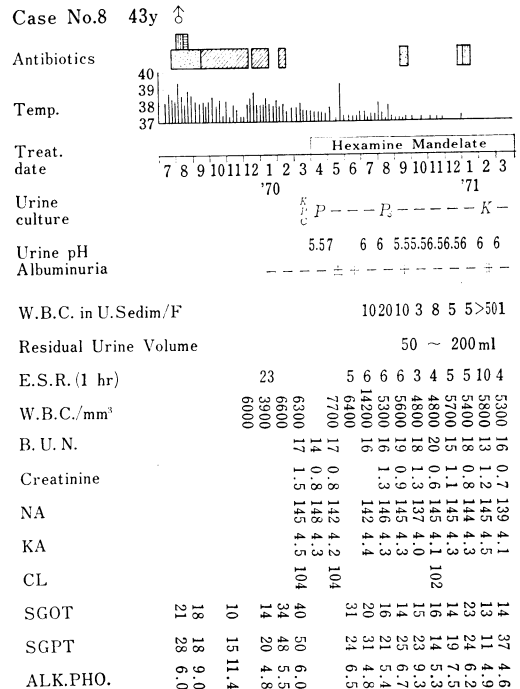


Table 1. Concentrations of formaldehyde and pH of the urine following administration of hexamine mandelate and ascorbic acid

Case No.	Concentration of formaldehyde (mcg/ml)	pH	Case No.	Concentration of formaldehyde (mcg/ml)	pH
1	300	5.5	1	265	5.4
2	65	5.7	2	90	5.6
3	455	5.7	3	150	5.7
4	510	5.7	4	95	5.8
5	137	5.8	5	340	5.9
6	120	5.9	6	410	6.0
7	365	6.1	7	135	6.0
8	515	6.1	8	325	6.2
			9	110	6.2
			10	200	6.5
Average	308.3	5.8	Average	212.0	5.9

Table 2. Minimum bactericidal concentration of formaldehyde against various organisms in saline

No. of bacteria	Incubation period (hrs)	M. B. C. (mcg/ml)			
		<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Proteus</i>	<i>Pseudomonas</i>
10 <sup>8</sup> /ml	24	93	93	93	93
10 <sup>7</sup> /ml	24	23	23	23	46
10 <sup>6</sup> /ml	8	185	740	740	370

4. ホルマリンの種々細菌に対する殺菌力

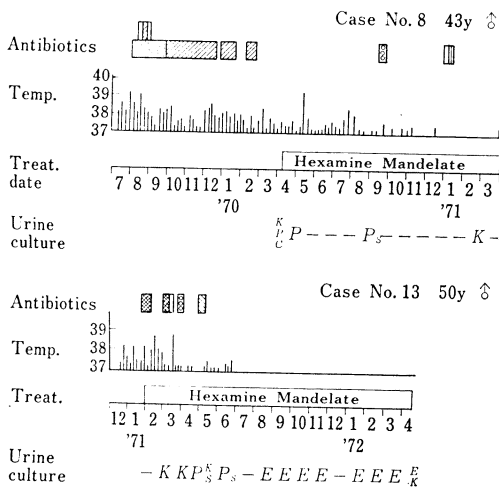
H. M. の抗菌力は尿中で生じたホルマリンによるところが大きいため、ホルマリンの *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する最低殺菌濃度を調べてみた。市販 1 級ホルマリンを生理食塩水で倍数稀釈し、これに各細菌が 10<sup>8</sup>/ml または 10<sup>7</sup>/ml になるように混入し、室温におき 24 時間または 8 時間後に 1 白金耳をとり、H. I. 寒天培地に塗抹培養し、菌を全く発育させぬ最低ホルマリン濃度を求めた。

Table 2 に示したように、各々の菌 10<sup>6</sup>/ml に 24 時間作用させるとホルマリンの最低殺菌濃度はいずれの場合でも 93 mcg/ml であった。10<sup>7</sup>/ml と菌数を少なくすると最低殺菌濃度も 23~46 mcg/ml と減少した。10<sup>8</sup>/ml の各菌に 8 時間作用させた場合は最低殺菌濃度は 185~740 mcg/ml と前にくらべ多量を要していた。

B. 臨床研究

症例はすべて Fig. 2 のように追跡した。脊損患者の反

Fig. 3 Effect of early and late hexamine mandelate treatment of the two patients having the almost same spinal cord lesions (C<sub>6</sub> incomplete paralysis)



復する尿路感染症に対し、H. M. 治療が有効であるか否かは①H. M. 治療により発熱発作回数を減らすことができるか、②反復する尿路感染症を治療するため用いられた抗生剤使用量が H. M. 治療によつて減らすことができたか、③H. M. 治療によつて細菌尿を阻止できるか、の 3 点から検討した。

1. 発熱について

尿路感染以外の誘因で発熱したと思われる場合を除外して、H. M. 治療前と治療後で 1 カ月当り 37.5°C 以上に発熱した日数を比較した。

Table 3 に示したように、H. M. 治療前後で発熱を比較しえた 9 症例では発熱のみられなかつた症例 No. 4 をのぞき H. M. 治療によりすべて発熱日数の減少がみられ、うち 6 例に有意の差 (NO 2 : P=0.1, その他 P=0.05) が認められた。また全症例をみると H. M. 治療前発熱日数は 1 カ月当り 3.4±8.0 日であるのに対し、治療後は 1.6±3.0 日と有意 (P=0.05) に減少していた。

なお、各症例の受傷後の経過、期間による多様な因子を考え、ころみに受傷の部位、その神経学的背景のほぼ同様な症例を比較してみると、Fig. 3 に示した代表的 2 症例のように、H. M. 治療が入院後まもなく行なわれた例 (Fig. 3 下) では明らかに抗生剤の使用、有熱期間の短縮がみられた。

2. 抗生剤の投与日数について

尿培養結果から明らかに尿路感染があり、このために使用された抗生剤を、その量、種類をとわず投与日数で比較した (Table 3)。H. M. 治療前後の比較ができた 9 症例をみると、治療後の 1 カ月当りの抗生剤平均投与日数はすべて減少しており 9 例中 8 例に有意の差 (P=0.05) がみられた。また、入院後まもなく H. M. 治療を開始した 10 症例も含めて H. M. 治療前後の 1 カ月当りの抗生剤平均投与日数をみると 15.1±5.9 日から 1.8±1.1 日へと約 1/10 に激減しており、統計的にも有意の減少 (P=0.05) であった。

3. 細菌尿について

H. M. 治療前の 11 症例の尿培養所見は Table 4 のようである。1 種類だけの細菌尿は 2 例、5 例が 2 種類、3 例が 3 種類と混合感染が多い。このような患者で H. M. 治療を行なつた後の尿培養の経過は Table 5 のようである。治療により一般に混合感染は明らかに減少しているが、自律膀胱、反射膀胱では菌陽性率が高い。しかし、これら尿培養陽性が悪感戦慄、発熱などの腎盂炎症状と結びつくことはきわめて少なく、抗生剤を投与せず経過をみていると培養陰性になることもあつた。しかし、そのような場合の再感染の頻度は高く、尿培養陰性を持続す

Table 3 Effect of hexamine mandelate treatment.

Case No.	Sex	Age	Location of lesion & type of paralysis	Observation period (month)		Days of fever per month		Days of antibiotics usage per month	
				Treatment Before	Treatment After	Treatment Before	Treatment After	Treatment Before	Treatment After
1	♂	38	L <sub>3</sub> - Comp	32	30	2.1	1.3	24.2	0.7*
2	♂	58	C <sub>4</sub> - Incomp	23	30	1.5	0.4**	18.2	1.9*
3	♂	31	L <sub>2</sub> - Comp	18	17	7.1	0.3*	18.3	0.5*
4	♀	56	D <sub>8</sub> - Incomp	17	19	0.4	0.4	8.5	4.5*
5	♀	67	D <sub>12</sub> - Incomp	15	6	1.5	1.3	12.0	5.2
6	♂	40	C <sub>5</sub> - Incomp	15	15	6.1	2.0*	19.4	0.7*
7	♀	31	L <sub>2</sub> - Comp	13	26	0.7	0.1*	4.8	0.8*
8	♂	43	C <sub>6</sub> - Incomp	8	12	9.0	1.6*	17.0	1.3*
9	♂	48	C <sub>4</sub> - Incomp	6	15	2.3	0.1*	13.5	1.8*
10	♂	54	C <sub>4</sub> - Incomp		10		1.6		1.6
11	♂	44	C <sub>6</sub> - Incomp		22		1.4		1.1
12	♂	50	C <sub>6</sub> - Comp		20		1.0		2.3
13	♂	56	C <sub>6</sub> - Incomp		18		0.2		1.4
14	♂	44	C <sub>4</sub> - Incomp		6		0.0		0.0
15	♂	76	C <sub>5</sub> - Incomp		14		0.8		1.2
16	♂	18	L <sub>2</sub> - Comp		8		1.4		0.6
17	♀	47	L <sub>1</sub> - Comp		7		1.0		0.9
18	♂	43	L <sub>1</sub> - Comp		7		3.1		2.0
19	♀	46	L <sub>3</sub> - Incomp		6		0.0		0.0
				ave ± SD		3.4 ± 8.0	1.6 ± 3.0*	15.1 ± 5.9	1.8 ± 1.1*

\* : P = 0.05, \*\* : P = 0.1

Comp : Complete, Incomp : Incomplete paralysis

Table 4 Kind of bacteria isolated from the significant bacteriuria before hexamine mandelate treatment

Case No.	Kind of bacteria	Case No.	Kind of bacteria
1	Pr + Kl	7	E + Eb
2	E + Kl + Eb	8	Kl + Pr + Ci
3	Kl + E	9	Kl
4	E + Eb + Ps	20	Ps + Eb
5	E + Ps	21	Kl
6	Kl + Pr		

E : *E. coli*, Kl : *Klebsiella*, Eb : *Enterobacter*  
Pr : *Proteus*, Ps : *Pseudomonas*, Ci : *Citrobacter*

るものは適当な抗生剤を併用した後の場合が多かった。

## 4. 副作用

胃腸障害が1例、発疹が1例にみられた。胃腸障害の症例は Ascorbin 酸の刺激によるものと思われ、尿酸性化剤を塩化アンモニウム 6g/日分4に変更したところ内服が可能となつた。発疹例は開始後まもなく、全身に掻痒と粟粒大の発疹が出現したが、内服中止により消失した。

内服中の合併症としては、膀胱結石1例、胃潰瘍1

例、回盲部癌が1例みられた。膀胱結石は留置カテーテル挿入中の患者に併発したが、胃潰瘍例と共に該疾患の治療後ふたたび内服を続けている。回盲部癌は症例 No. 4, 67 歳の女性である。内服後6カ月目頃から貧血がみられ、8カ月目頃から腹部症状が出現、11カ月目手術を行なつた。術後は一般状態もよく8カ月目に退院し、現在外来通院中である。

血液所見、腎機能、肝機能などは1例を Fig. 2 に示したが、全症例で著変は認められなかつた。

## 考 按

H. M. は米国においては古くから尿路消毒剤として用いられ臨床的検討も多い<sup>1,2,5-9</sup>。わが国では薬局法にも記載されているにも拘らず系統的な研究も少なく、使用頻度も少ないようである。薬剤耐性菌が病院内で著しく普及している現在、長期に連用しても耐性が生ぜず、広範囲に有効でしかも毒性の低い<sup>10</sup> H. M. は、ぜひ充分検討される必要があると考えられる。

H. M. は Hexamine と Mandel 酸の結合体であり、Hexamine は酸性の環境下でホルマリンに変化し抗菌力をあらわす。いつぼう、Mandel 酸はそれ自体にも中等度の抗菌力があるが、尿の pH を低め、Hexamine の

Table 5 Urine bladder function of the patients and course of significant bacteriuria after treatment of hexamine mandelate

Case No.	Bladder function	Months after hexamine mandelate treatment																																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30				
1	Automatic	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
2	Reflex	E	-	-	-	P <sub>s</sub>	P <sub>s</sub>	P <sub>s</sub>	P <sub>s</sub>	-	K	E	E	-	K	E	-	E	-	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	-	Ec	Ec	E	P <sub>r</sub>	E	-	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>				
3	Automatic	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
4	Self-micturition	E	-	E	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
5	"	E	P <sub>s</sub>	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
6	"	P <sub>r</sub>	-	-	-	-	-	-	-	K	P <sub>r</sub>	-	K	E	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
7	Automatic	E	-	-	-	E	E	E	E	-	-	E	E	E	-	-	E	-	-	K	K	-	-	E	-	E	-	-	-	-	-	-			
8	Self-micturition	P <sub>r</sub>	-	-	-	-	P <sub>s</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
9	"	K	-	-	-	E	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
10	"	K	E	K	E	E	E	E	E	E	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
11	Reflex	-	K	-	K	K	E	E	E	E	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	P <sub>s</sub>	-	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	-	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
12	Reflex	-	K	K	K	P <sub>r</sub>	-	E	E	E	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	-	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
13	Self-micturition	E	E	E	-	E	K	E	K	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
14	Reflex	-	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
15	Self-micturition	E	E	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	-	E	P <sub>s</sub>	P <sub>s</sub>	-	P <sub>r</sub>	P <sub>s</sub>	E	E	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
16	Automatic	P	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
17	"	E	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	P <sub>r</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	"	P <sub>s</sub>	C	E	P <sub>s</sub>	E	K	Eb	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	Self-micturition	E	E	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

E : *E. coli*, K : *Klebsiella*, Eb : *Enterobacter*, Pr : *Proteus*, Ps : *Pseudomonas* - : Less than 10<sup>5</sup> bacteria per ml.

作用に協力的に作用する。H. M. が有効であるには尿が酸性でなければならない。

尿を酸性化する薬物として Ascorbin 酸<sup>16)</sup>, Methri-  
nine, Ammonium chloride, Ammonium nitrate calcium

chloride<sup>11)</sup> などが知られており、例えば FREEMAN ら<sup>5)</sup>  
は Methionine を HOLLAND ら<sup>6)</sup>は Methionine また  
は Ascorbin 酸を、H. M. と併用している。しかし、い  
ずれも服用量が多く Ascorbin 酸以外は味も悪く連用には

適さないように思われる。H. M. と Ascorbin 酸を服用した場合、尿中にはかなりの量のホルマリンが測定され、この量はホルマリンそのものの各種細菌に対する抗菌力から推察して充分抗菌的に働らく量と思われた。しかし、われわれも経験し GANDELMAN<sup>4)</sup> も指摘しているように、尿中発生ホルマリン量は個人によつてかなり相違しており、H. M. の生体内での効果を評価するとき注意すべき点と考えられた。

H. M. と Ascorbin 酸服用者の尿の抗菌力は、尿路感染症起因菌として最も多い *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* について検討した。作用時間を 8 時間と 24 時間とに決めたのは、人は平均的に 8 時間睡眠し、この間排尿せず、就寝時に H. M. を服用すればこの時間中薬剤が起因菌に作用すると考えたからである。この薬剤服用者の尿は *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* に対し 8 時間で著しい殺菌力を示した。しかし、*Pseudomonas aeruginosa* に対してはむしろ静菌的であり、菌数が多いときには無効であつた。GANDELMAN<sup>4)</sup> もこのような傾向を稀釈法を用いて示している。また *Candida* には抗菌力がないことも述べている。

脊損患者にとり尿路感染症は、急性期、慢性期、回復期いずれの病期においても避けられないものである<sup>12)</sup>。化学療法の発達は急性期における尿路感染症、敗血症などによる死亡を著しく減少させたが、逆に慢性期の脊損患者を増加させる 1 因ともなり、尿路感染症の問題は急性期より慢性期の尿路管理へと移行している。これら慢性期では細菌尿が持続的にみられ、時に急性増悪し、各種抗生剤の使用にも拘わらず再感染を繰り返し多剤耐性菌が増加するきわめて難治性のものである。

繰り返す尿路感染症に対しては、尿の pH を細菌の発育に不適な酸性側にかたむけようとする試み<sup>11,13)</sup> から始まり、Sulfa 剤, Nitrofrantoin, H. M.,<sup>5)</sup> Cycloserine, Ampicillin<sup>14)</sup> などを予防的に長期に投与する試みがなされている。これらのうち H. M. は、実験的<sup>15)</sup>にも臨床的<sup>5,6)</sup>にもすぐれた効果をもつことが報告されている。

H. M. 治療前の脊損患者の尿は混合感染が多く、かつきわめて高度の多剤耐性菌であつた。これらの耐性菌の混合感染には、1 種の抗生剤だけで有効なものはいくつかなく、どうしても非特異的に作用する H. M. のような薬剤にたよらざるをえない。H. M. 治療を短期間に細菌尿の推移だけで判断するとその効果は他の抗生剤に劣る。しかし、HOLLAND<sup>6)</sup> らは発熱を繰り返す小児の尿路感染症に H. M. を長期間使用し、明らかな発熱発作の減少をみており、われわれの H. M. 治療でも再感染をすべて防ぐことは不可能であつたが長期の治療により混合感染は明らかに減少し、細菌尿陽性例でも急性発症の阻止効果

のあつたことは、発熱発作回数およびそれに必要な抗生剤の使用量が激減したことから明らかであつた。したがつて繰り返す尿路感染症に対する H. M. 治療は、短期間で諦めずに長期にわたり使用しその効果をみる必要があると思われた。なお FREEMAN<sup>5)</sup> らは細菌尿の消失を効果判定の規準にした場合でも、H. M. 治療が Sulfa 剤, Nitrofrantoin よりすぐれていることを報告している。

H. M. 治療にもかかわらず細菌尿が恒常的に証明される例は留置カテーテル抜去不能例に多くみられた。前述の基礎実験で試験管内ではかなりの殺菌力がみられたにもかかわらず、臨床的には H. M. 治療だけでは尿を無菌化することが困難な場合があつた。H. M. 治療の際、しばしば述べられているように<sup>5,9)</sup>、適合抗生剤を選択投与し、いつたん無菌尿にしてから H. M. 治療を行なうことが尿細菌陰性を持続させるもつとも有効な方法と思われた。しかし、このような併用治療でも再び尿路感染が出現することがある。この時の尿細菌をみると無菌化される前の細菌と異なることが多く、再感染の機会が多いことを示しており、H. M. 治療だけでなく、尿路への無菌的操作の配慮、残尿量減少のための膀胱訓練、さらに症例によつては膀胱頸部切離などの積極的指導や処置もまた重要である。

長期間の薬剤投与では、しばしばその副作用が問題となる。H. M. は毒性の低い薬剤であり、FREEMAN<sup>5)</sup> らは 24 例中 3 例に腹痛、浮腫、排尿困難などを経験し、HOLLAND<sup>6)</sup> らは 1~4 年間服用した 20 例中 2 例に軽度の副作用をみている。われわれの経験では明らかな副作用としては発疹 1 例だけであり、肝、腎機能、血液所見などには異常は認めなかつた。尿酸性化のため投与した Ascorbin 酸による腎、膀胱結石にも注意したが、尿沈渣中尿酸、尿酸塩を認めたことはなく、症例 No. 10 でみられた膀胱結石は留置カテーテル施行中であり、かつ長期にわたる *Proteus mirabilis* の感染例であり、結石は磷酸塩であつたことから H. M., Ascorbin 酸によるものとは考えにくかつた。

今回の治療中、回盲部癌を併発した 1 症例があつた。H. M. の薬理作用<sup>10)</sup>、また長期間の投与例<sup>5,6)</sup> などにも、H. M. の発癌性についての報告はない。この症例も症状発現時期からみて H. M. によると断定はできない。しかし本症例の併発は大きな警鐘であり、今後の厳重な監視が必要であろう。なお Mandel 酸は腎障害のあるものに与えてはならない<sup>10)</sup>といわれており、この点にも十分な注意が必要である。

H. M., Ascorbin 酸の投与錠数は 1 回量がひじょうに多かつたが意外に胃腸障害を訴えるものが少なかつた。しかし“のみやすさ”を考えると 1 錠の含有 mg を増や

し、錠型を小型化するなどの工夫が必要と思われる。

### 結 言

反復する尿路感染症の治療法を知るために、脊髓損傷患者の繰り返す尿路感染症を対象とし、広範囲に作用し、毒性が少なく、また耐性の出現しにくい Hexamine (Methenamine), Mandelate (H. M.) の効果を試験管内および臨床的に検討した。

尿を酸性化し、H. M. の作用をたかめるには、Ascorbin 酸の併用が適当と思われた。Ascorbin 酸と H. M. の内服で人の尿中には、65~515 mcg/ml (平均 308 mcg/ml) のホルマリンを認め、この濃度は大腸菌、変形菌、クレブシエラ、緑膿菌に充分に抗菌的に働らくと思われた。また人が H. M. と Ascorbin 酸を服用した後の尿は上述の各種菌を 8 時間以内に殺菌するか、または抑制的に働らいた。

19 例の脊髓損傷患者に H. M. と Ascorbin 酸を 6 カ月~30 カ月間服用させ、治療前後で発熱発作日数を比較すると、服用により 1 カ月当りの平均発熱日数は  $3.4 \pm 8.0$  日から  $1.6 \pm 3.0$  日に有意に減少し、1 カ月当り抗生剤投与日数も  $15.1 \pm 5.9$  日から  $1.8 \pm 1.1$  日に減少した。細菌尿の消失はそれほど顕著ではなかつたが急性増悪の阻止効果があり、H. M. は反復する尿路感染症に予防的に用いられる価値があると考えられた。なお副作用はほとんど認められなかつた。

### 文 献

- 1) KIRWIN, T. J. & BRIDGES, J. P.; Studies in urinary antisepsis. *Am. J. Surg.* 52 : 477~480, 1941
- 2) SCUDI, J. V. & DUCA, C. J.; Some antibacterial properties of mandelamine (methenamine mandelate). *J. Urol.* 61 : 459~467, 1949
- 3) TANENBAUM, M. & BRICKER, C. E.; Microdetermination of free formaldehyde. *Analytical Chemistry* 23 : 354~357, 1951
- 4) GANDELMAN, A. L.; Methenamine mandelate : antimicrobial activities in urine and correlation with formaldehyde levels. *J. Urol.* 97 : 533~536, 1967
- 5) FREEMAN, R. B., BROMER, L., *et al.*; Preven-

tion of recurrent bacteriuria with continuous chemotherapy. *Ann. Int. Med.* 69 : 655~672, 1968

- 6) HOLLAND, N. H. & WEST, C. D.; Prevention of recurrent urinary tract infections in girls. *Am. J. Dis. Child.* 105 : 60~67, 1963
- 7) BOHENSKY, F. B.; Suppression of bacteriuria by methenamine mandelate in aged hospital patients with chronic diseases. *J. Am. Geriatr. Soci.* 17 : 394~396, 1969
- 8) BARE, W. W.; The office management of cystitis in adult female. *Medical Times* 90 : 262~266, 1962
- 9) HOLLOWAY, W. J.; Clinical studies with methenamine mandelate in urinary tract infections. *Progress in antimicrob. Anticancer chemotherapy. Proc. 6th International Cong. Chemoth. Univ. of Tokyo.* 882~887, 1970
- 10) ESPLIN, D. W.; Antiseptics and Disinfectants, ed. GOODMAN, L. S. & GILMAN, A.; *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 4th ed. p. 1042, MacMillan Co., 1970
- 11) YEAW, R. C.; The effect of pH on the growth of bacteria in urine. *J. Urol.* 44 : 699~713, 1940
- 12) BREITHAUP, D. J., JOUSSE A. T. *et al.*; Late causes of death and life expectancy in paraplegia. *Canad. Med. Ass. J.* 85 : 73, 1961
- 13) MOU, T. W.; Effect of urine pH on the antibacterial activities of antibiotics and chemotherapeutic agents. *J. Urol.* 87 : 978~987, 1962
- 14) MURDOCH, J. M., SPEIRS, C. F. *et al.*; Treatment of recurrent urinary tract infection. ed. O'GRADY F. & BRUMFITT W. *Urinary Tract Infection.* p. 227~234, Oxford Univ. Press, 1968
- 15) ROSENHEIM, M. L.; Mandelic acid in the treatment of urinary infections. *Lancet* 228 : 1032~1037, 1935
- 16) MCDONALD, D. F. & MURPHY, G. P.; Bacteriostatic and acidifying effect of methionine, hydrolyzed casein and ascorbic acid on the urine. *New Engl. J. Med.* 261 : 803~805, 1959

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON HEXAMINE MANDELATE IN RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS

SHIGEAKI SATO\*, AKIO KOBAYASHI\*\*\*, HIROSHI SAKAMAKI\*\*,  
YOSHIHIRO FUSE\*\* and TATSUO ITO\*\*

Departments of Medicine\*, Orthopedic Surgery\*\*, Kawatetsu Chiba Hospital.  
Clinical Laboratories, Chiba University Hospital. Chiba.

For the purpose of studies on prevention of recurrent urinary tract infections, effect of hexamine (Methenamine) mandelate was evaluated to the infections *in vitro* and *in vivo*.

Ascorbic acid was considered to be a suitable urine acidifying drug that enhances the activity of hexamine mandelate. The considerable amount of formaldehyde (average 308.3 mcg per ml) was detected in the urine following the administration of hexamine mandelate and ascorbic acid. The concentration was enough to inhibit growth of the various causative organisms in the infections; that is, bactericidal against *E. coli*, *Proteus*, and *Klebsiella*, whereas bacteriostatic against *Pseudomonas*.

Hexamine mandelate (4 g/day) and ascorbic acid (3.2 g/day) were administered daily to 19 patients with recurrent urinary tract infections followed by injury of the spinal cord in the periods ranging from 6 to 30 months. The number of fever attacks of the patients were decreased significantly by the administration, accompanying less necessity of the usage of antibiotics.

Hexamine mandelate and ascorbic acid appeared to be effective prophylaxis agent in recurrent urinary tract infection with low incidence of side effects.