

尿路感染症に対する Nalidixic acid の使用経験

内科 中川圭一・庄司文久

泌尿器科 金子興一・田原達雄

東京共済病院

(昭和 40 年 3 月 23 日受付)

Nalidixic acid (Wintomylon, WM と略す) は 1962 年米国 Sterling-Winthrop 研究所において LESHER 等によつて合成された Naphthyridin 誘導体 (1-Ethyl-7-methyl-1,8-naphthyridin-4-one 3 Carboxylic acid) で、グラム陰性桿菌に対しかなり強い抗菌性を有する内服用新化学療法剤である。

われわれは本剤を当院内科および泌尿器科の尿路感染症の患者に応用したので、その成績について報告する。

1. 臨床成績

1) 内科領域における成績 (第 1 表)

第 1 表の如く、胃腸腎炎 4 例、膀胱炎 1 例に対し計 7 回の治療を行なつた。腎盂腎炎の 4 例はすべて 1 日 2.0～3.0 g を 7 日～15 日間投与して全治した。起炎菌は 1 例の *Proteus mirabilis* を除き *E. coli* であり、WM にはすべて感受性であつた。

第 5 例の膀胱炎は脊髄炎で入院中 1964 年 11 月から 1965 年 2 月下旬にいたるまでの間に 3 回の膀胱炎をくり返し併発し、その都度 WM により一応治癒せしめた。第 1 回目は発熱、白血球増多があり、第 2 回目、第 3 回目は白血球増多のみで発熱はなかつたが、毎回尿混濁し

WM 投与により間もなく尿は消濁となり *E. coli* も陰性化した。しかし *E. coli* が陰性化すると同時に *Prot. mirabilis*, *Cloaca* が菌交代現象として出現したが、尿は混濁せず、自覚症状もなかつたが、再発時には毎回 *E. coli* が出現し、菌交代現象で出現した菌は消失した。

なお本例における *E. coli* はディスクによる検査では WM に対する耐性獲得はなかつた。

本例は基礎疾患として非特異性横断性脊髄炎があり、Cord bladder ともいふべき状態で常に残尿があつたため膀胱炎をくり返したものである。

2) 泌尿器科領域における成績 (第 2 表)

第 2 表に示す如く、慢性尿路感染症あるいは術後に併発した尿路感染症 12 例に WM を投与した。これら 12 例の患者はすでに 3 月から 1 年 7 月にわたり各種抗生物質の治療をうけており、WM 投与前の尿培養で検出した菌は表にみる如く多剤耐性の菌が多かつたが、WM に対しては、No. 11 の *E. coli*, No. 5 の *Pseudomonas* を除いては感受性を示した。投与法は原則として 1 日 2 g (分 4) を投与し、患者の多くが自覚症状をかいだため投与前後の尿沈渣所見、尿培養成績を効果判定の基準とした。

第 1 表

症 例	病 名	起 炎 菌	感 受 性					1 日投与量 × 投与日数	効 果	備 考		
			CM	CP	TC	KM	WM					
							5 30 60					
No. 1. 34才 ♀	急性腎盂腎炎	<i>Proteus mirab.</i>	++	++	+	++	—	+	++	$\frac{g}{2.0 \times 8}$	++	菌陰性化
No. 2. 28才 ♀	〃	<i>E. coli</i>	—	—	—	++	+	+++	+++	$\frac{3.0 \times 10}{2.0 \times 5}$	++	〃
No. 3. 46才 ♀	〃	〃	—	—	+	++	+	++	+++	$\frac{2.0 \times 5}{3.0 \times 7}$	++	〃
No. 4. 40才 ♀	〃	〃	—	+	++	++	+	++	+++	3.0×7	++	〃
No. 5. 40才 ♂	膀 胱 炎 脊 髓 炎	1. <i>E. coli</i>	+	—	—	++	+	+++	+++	2.0×14	+	菌 交 代 <i>Prot. mirab.</i>
		2. 〃	+	—	—	++	+	+++	+++	2.0×9	+	菌 交 代 <i>Cloaca</i>
		3. 〃	+	—	—	++	+	+++	+++	2.0×24	+	〃

第 2 表

症 例	診 断 名	起 炎 菌	感 受 性		投 与 法		投 与 後 培 養 所 見	効 果
			SM CP KM Co M	WM	1 日 投与 投与量 日数			
						5		
No. 1. 61才 ♂	前立腺結石術後	1. <i>Providencia</i> 2. <i>Prot. rettgeri</i>	- -	+- -	+- -	2g × 7 2g × 14	<i>Providencia</i> (-) $\xrightarrow{\text{菌交代}}$ <i>Prot. rettgeri</i> (+) <i>Prot. rettgeri</i> (+)	+ -
No. 2. 21才 ♂	尿 路 結 核 尿道狹窄術後	1. <i>E. coli</i> 2. <i>Prot. mirabilis</i>	- -	+- -	+- +	2g × 7 2g × 7	<i>E. coli</i> (+) $\xrightarrow{\text{菌交代}}$ <i>Prot. mirabilis</i> (+) <i>Prot. mirabilis</i> $\xrightarrow{\text{菌交代}}$ <i>E. coli</i> (+)	- +
No. 3. 76才 ♂	前立腺肥大術後	1. <i>Cloaca</i> 2. <i>Pseudomonas</i>	- -	+- -	+- +	2g × 7 2g × 7 ↓ 1g × 14	<i>Cloaca</i> (-) <i>Pseudomonas</i> (-) ↓ <i>Pseudomonas</i> (+)	+ +
No. 4. 75才 ♂	前 立 腺 癌	1. <i>Prot. vulgaris</i> 2. <i>P. arizonae</i> 3. <i>P. rettgeri</i>	- - -	+- - -	+- - -	2g × 7 2g × 7 2g × 7	<i>Prot. vulgaris</i> (+) $\xrightarrow{\text{菌交代}}$ <i>Paracolon. arizonae</i> (+) <i>P. arizonae</i> (-) $\xrightarrow{\text{菌交代}}$ <i>Prot. rettgeri</i> (+) <i>P. rettgeri</i> (-) $\xrightarrow{\text{菌交代}}$ <i>E. freundii</i> (+)	+
No. 5. 14才 ♂	尿路結核術後	<i>Pseudomonas</i>	-	-	-	2g × 14	<i>Pseudomonas</i> (+)	-
No. 6. 71才 ♂	前立腺肥大症術後	<i>Prot. rettgeri</i>	-	-	+	2g × 12	<i>Prot. rettgeri</i> (-) $\xrightarrow{\text{菌交代}}$ <i>Pseudomonas</i> (+)	+
No. 7. 66才 ♂	前立腺結石術後	<i>E. freundii</i>	-	-	+	2g × 4	<i>E. freundii</i> (-) $\xrightarrow{\text{菌交代}}$ <i>Staph. epiderm.</i> (+)	+
No. 8. 55才 ♂	阿 側 水 腎 症 慢性腎盂腎炎	<i>Providencia</i>	+	-	+	1g × 5	<i>Providencia</i> (+)	-
No. 9. 65才 ♂	前立腺癌術後	1. <i>Prot. mirabilis</i> 2. <i>Citrobacter</i>	- -	+- -	+- -	2g × 7 2g × 7	<i>Prot. mirabilis</i> (-) $\xrightarrow{\text{菌交代}}$ <i>Citrobacter</i> (+) <i>Citrobacter</i> (+) $\xrightarrow{\text{菌交代}}$ <i>E. freundii</i>	+
No. 10. 68才 ♂	前立腺肥大症術後	菌 陰 性				2g × 7	<i>Pseudomonas</i> 出現	-
No. 11. 11才 ♀	膀胱癌 阿 側 尿管皮膚瘻設置	<i>E. coli</i>	-	-	+	2g × 12	<i>E. coli</i> (+)	-
No. 12. 39才 ♂	尿管結石術後	Gram (-) 桿菌				2g × 7	Gram (-) 桿菌	-

WM 投与後尿沈査所見が消失したのは No. 3, No. 7 の 2 例のみで残りの 10 例は尿沈査所見はほとんど改善されなかつた。No. 3 は治療前 *Cloaca* が陽性であつたが、1 日 2 g 7 日間投与後尿清澄化と同時に菌陰性化したので一応投与を中止したところ約 1 月後再び尿混濁とともに *Pseudomonas* を証明したが、これも 1 日 1 g 7 日で消失し尿も清澄となつた。その後 1 日 1 g に減量して投与したところ 14 日目に再び *Pseudomonas* が出現した。

菌陰性化しなかつた No. 2, No. 5, No. 8, No. 11 においては WM 投与後検出された菌は投与前に比しいずれも WM に対する感受性が低下し耐性獲得が認められた。

また No. 10 は術後 1 年近く尿混濁がとれない症例であり、WM 投与前菌陰性であつたが WM 投与後耐性の *Pseudomonas* が出現した。

No. 1, No. 2, No. 4, No. 6, No. 7, No. 9 は尿沈査所見不変のまま起炎菌が交代し感染が持続したものである。菌交代して新たに出現した菌は例外なく WM に耐性で臨床的にも無効であつた。特に No. 4, No. 9 では投与継続中に次々と耐性菌による菌交代が起つている。

これらの成績を総括すると、尿沈査所見、尿培養所見が共に改善され、有効と断定したものは 12 例中 2 例であつた。多くの症例で菌交代が観察されたが、当初目標とした菌が消失したという点では一応所期の目的を達したといつてよく、表中効果判定欄には効果 + と記載した。

尿沈査、尿培養所見が投与前と変りなかつた無効症例中に比較的少量、短期間の投与で耐性が獲得された症例があつた。

たわれわれが選んだ症例は、難治の術後感染症で治療によつてひとたび尿培養菌陰性となつても、再感染、特に耐性菌による感染を起す可能性が非度に高い。かかる症例に対しては他の種々の抗生物質と同じく WM 単独投与では治癒せしめ得る場合は比較的少いので、その投与法を工夫するとか、他の抗生剤を併用するとかして、よりよい治療効果を期待すべきであろう。

なお内科泌尿器科の症例を通じて副作用として特記すべきものは全くなかつた。

第 3 表

500 mg 投与時の血中濃度 (mcg/ml)

投与後の時間	1	2	3	4	6
初回投与時	22.5	7.4	8.2	3.0	3.0
4 日後	10.5	5.8	3.0		2.9
5 日後	10.0	16.0	30.0	16.0	(500 mg 投与前)

尿中排泄量 (mg)

投与後の採尿時間	2	4	6	6 時間まで尿中排泄量
排泄量 mg	7.56	7.6	41.6	56.8 mg (11.4%)

1 g 投与時の血中濃度 (mcg/ml)

投与後の時間	1	2	3	4	6	8	10	12
No. 1		5.2	14.0	8.0	4.0	1.7	1.4	1.0
No. 2	5.3	21.0	22.0	13.5	8.0	3.7	1.9	1.7
No. 3	1.8	5.2	11.5	5.2	2.65	1.45		

1 g 投与時の尿中排泄量 (mg)

投与後の採尿時間	2	4	6	8	12	12 時間までの尿中排泄量
No. 1	13.5	12.0	15.8	4.9	2.3	48.5
No. 2	12.4	17.3	14.7	45.6	7.2	97.2
No. 2	33.2	24.5	14.5	4.1	4.7	80.9

2. 血中濃度および尿中排泄について

血中濃度および尿中濃度測定は *E. coli* NIHJ 株を用いる鳥居氏重層法によつた。

1) 500 mg 投与時の血中濃度および尿中排泄量 (第 3 表)

500 mg 宛 6 時間毎に投与している 1 例の患者について初回投与時の血中濃度および尿中排泄率を検し更に 4 日後、5 日後と血中濃度を測定した。表 3 にみる如く、初回投与時は 1 時間後の 22.5 mcg/ml が Peak であつたが、5 日後においては 3 時間後で 30 mcg/ml の高値を示した。このことは 500 mg 宛 6 時間毎の投与でも蓄積作用があることが認められた。

また本例の 6 時間までの尿中排泄量は 56.8 mg で 11.4% であつた。

2) 1 g 投与時の血中濃度および尿中排泄量

3 例の泌尿器科の患者について投与後 12 時間まで血中濃度および尿中排泄量を測定した。

表にみる如く、500 mg 投与時に比し特に高い血中濃度は得られなかつたが、500 mg 投与例が僅か 1 例であるので、これだけの成績で 500 mg 投与でも 1 g 投与で

も血中濃度は大差はないという結論は得られない。

尿中排泄量は12時間までで48.5~97.2 mgで、500 mg投与例の6時間までの排泄量と大差はなかつた。

血中濃度測定例が少数例なのが結論的なことはいえないが、1 g投与の場合1時間後の血中濃度が2 mcg/ml>であつたことから、6時間毎の投与の方が血中濃度維持の上からは安全であろう。

また、尿中にはかなりの高濃度(最高200 mcg/cc)排泄されるので尿路感染症の治療には適している薬剤といえよう。

3. WM感受性ディスクによる感受性試験の結果について

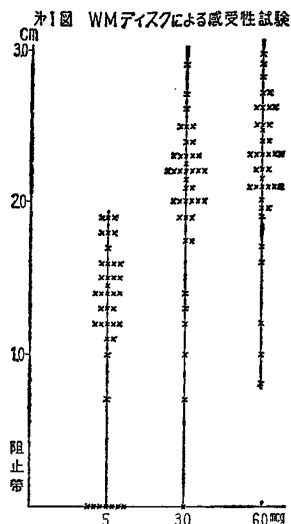
WM-DiskはDifco Laboratoriesより5, 30, 60 mcgの3種が出されている。われわれは当院検査室において分離された*E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Cloaca*, *Klebsiella*等計41株に対し3種のディスクの示した阻止帯の直径を測定した。

5 mcgでは0 cm 7例, 最高1.9 cmの間に分布。30 mcgでは0 cm 1例, 最高2.9 cm, 60 mcgでは0.8 cmから2.9 cmの間に分布している。5 mcgと30 mcgの間では明らかに差異が認められるが、30 mcgと60 mcgの間には明らかな差異がみられなかつた。なお5 mcg, 30 mcgで阻止帯の認められなかつた*E. coli*の1株は泌尿器科のNo. 11から分離された株で、60 mcgでは0.8 cmを示し、臨床的にも無効例であつた。

以上のことから、Difcoの3濃度ディスクを用う場合には60 mcgのものは省略して5 mcgと30 mcgの2濃度あるいは30 mcg 1濃度で感受性試験を行なつても十分その目的を達することができると思う。

むすび

内科領域の尿路感染症に対してはWM 1日2 gの投与ですぐれた臨床効果を得ることができたが、泌尿器科領域の術後感染症に対しては従来の薬剤に比しすぐれた薬剤であるとの印象をうける程の成績を得ることはでき



なかつた。しかし術後の感染症は宿主の種々の条件により再感染を起し易いので、感受性のある薬剤のみで完治できない状態にある症例が多いので、この結果のみでWMが尿路感染症に対し有用な薬剤ではないとはいえない。このような症例に対してはWMの投与法を工夫するとか、他の薬剤を併用するとかして、よりよい治療効果が期待できる場合もあるであろう。

しかし全く副作用のない内服薬でグラム(一)桿菌にのみ有効な1新化学療法剤が出現したことは、近來CP, TC, SM等に耐性の大腸菌属が増加しているの、グラム(一)桿菌感染症に対してWMは期待のもてる薬剤と思われる。

参考文献

- 1) 第10回東日本化学療法学会シンポジウム: Chemotherapy 12(4): 292, 1964.
- 2) 金沢裕, 倉又利夫: Chemotherapy 12: 176, 1964.
- 3) 清水喜八郎, ほか: Chemotherapy 12: 384, 1964.