

尿路感染症に対する Nalidixic Acid (Wintomylon) の臨床経験

重松 俊・江藤耕作・飯田 収・石崎知正

久留米大学医学部泌尿器科学教室

(主任：重松 俊教授)

(昭和 40 年 4 月 12 日受付)

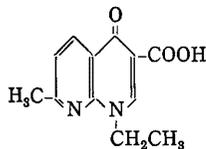
1. はじめに

Penicillin の出現に端を発した抗生物質療法は、近年めざましい発展を遂げ、尿路感染症の治療も極めて容易になった。然るに年々新しい諸種抗感染剤の出現と、その優れた効果と広い応用範囲とから頻繁に使用され、ともすれば乱用になり勝ちな現状である。この結果、これら薬剤の優れた効果の裏には、耐性菌の出現、菌交代現象、或いは重篤なアレルギー現象など不快な問題が生じて来て居る事も見逃せない事実である。斯様な理由から抗感染剤療法も耐性菌の問題にその焦点がおかれていると云つても過言ではなく、既知抗生物質の併用又は合剤の研究、更には新しい抗感染剤の研究等、各方面に其の対策が講ぜられ研究されている。

この目的で新しく合成された Nalidixic acid (NEG-TAM) (符号名 Win 18320 一般名 Wintomylon は LESHER 等(1962) によつて Sterling-Winthrop 研究所で合成された、主としてグラム陰性菌に対して抗菌性のある 1 連の 1.8-Naphthyridin 誘導体の内の 1 つである。今日、本剤を日本抗生物質学術協会より提供を受け、泌尿器科領域に於ける感染症に試用する機会を得たので、少数例ではあるがその臨床成績を報告する。

2. 組成並に特長

本剤はその化学名 1-Ethyl-7-Methyl-1.8-Naphthyridin-4-one-3-Carboxylic Acid でその構造式は下記の如くである。



分子式 = $C_{12}H_{12}N_2O_3$

分子量 = 232.2

その性状は白色あるいは類黄色無臭の結晶性粉末で、水、エタノールで僅かに溶け、希アルカリ、クロロホルムで溶け易く、融点 226.8~230.2°C である。又本剤は MC CHESNEY (1963) 等により次の如き長所を有する事が明らかにされている。

- (1) 高度の抗感染効果がある。
- (2) 胃腸管から速やかに吸収される。
- (3) 尿中へ高濃度に排泄される。

(4) すぐれた耐容性を有する。

(5) 他の抗感染剤と両立出来る。

(6) 交叉耐性がない。

(7) 腎機能の低下した人に使用しても効果がある。

等、優れた点が挙げられている。

3. 吸収及び排泄

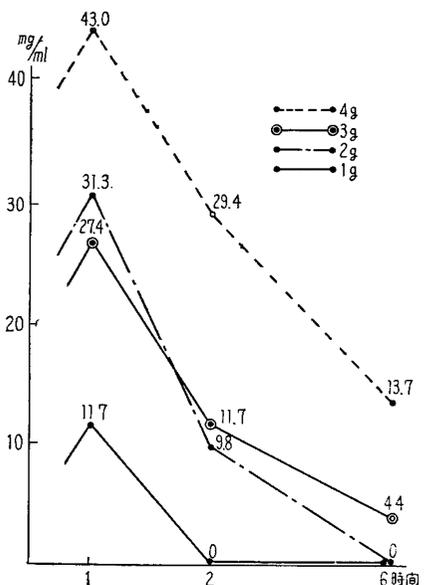
a) 血中濃度

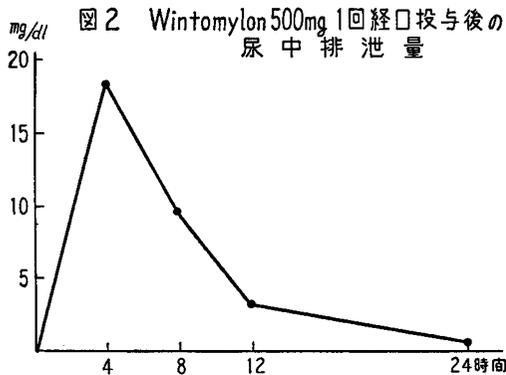
我々は本剤の臨床的応用に先立ち血中濃度を検討せんとして、生物学的定量法(重層法)により追試測定したが、明確な数値は得られなかつた。然しながら本剤を経口投与すると血中相当高濃度に認められるものの様で、FROELICH が 8 人の正常男子について行なつた実験によると、血中濃度は図 1 に示す如く、極めて短時間、即ち経口投与後 1 時間で最高濃度を示し、吸収の速やかである事を示している(尚、これは 1g, 2g, 3g, 4g 投与各 2 名宛の数値の平均値を以つて示している)。

b) 尿中排泄量

Sterling-Winthrop 研究所で行なつた実験によると、

図 1. Wintomylon 1 回経口投与後の血中濃度





500 mg 1回、経口投与による尿中排泄量は図2に示す通りである。この各々の正確な数値は不明であるが、投与後4時間で最高値を示し、24時間後でも尚、痕跡程度に認められている。これは本剤が尿中に比較的早期に、しかも可成りの量が移行し、尚比較的に長時間にわたって排泄されているものと考えられる。

4. 試験管内抗菌作用

教室保存の黄色ブドウ球菌 209 P 株と、大腸菌 B に就いて、試験管内に於ける本剤の最小発育阻止濃度を測定した。即ち本剤及び我々が临床上しばしば使用する所の Tetracyclin, Chloramphenicol, Oleandomycin, Cathocyclin, Chlotaon 等を用いて各々 1,000 mcg/ml より 0.5 mcg/ml に至るブイヨン稀釈列を作り、あらかじめ普通寒天培地に 37°C, 24 時間培養した黄色ブドウ球菌及び大腸菌を、1白金耳とり 5 cc の生塩水で菌浮

表 1 試験管内抗菌作用 (*E. coli* B)

mcg/ml	1,000	500	250	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	Cont.
TC	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
CP	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
NB	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
OM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
TC+NB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
CP+OM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Wintomylon	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+

表 2 試験管内抗菌作用 (*Staphyl. aureus* 209 P)

mcg/ml	1,000	500	250	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	Cont.
TC	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
CP	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
NB	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
OM	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
TC+NB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
CP+OM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Wintomylon	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

遊液を作り、各試験管にツベルクリン針で3滴宛滴下し、之を 37°C 24 時間培養した後、混濁の有無を観察した。

その成績は表 1, 2 に示す如く、黄色ブドウ球菌に対しては 50 mcg/ml で菌発育を抑制し、大腸菌では 25 mcg/ml で菌発育を抑制して居り、この事からも本剤が陰性桿菌に対して遙かに低濃度で発育を阻止出来る事が伺われる。

5. 臨床成績

当科外来並びに入院患者中、主として尿路感染症のものの中で、特に検鏡に依りグラム陰性桿菌の証明されたものを撰んで本剤を投与した。僅か 14 例であるが、その病名、主訴、起炎菌、投与方法、経過、自覚症の推移、効果及び副作用については表 3 に示した通りである。急性膀胱炎に対する治療成績は 6 例中著効 5 例、無効 1 例であった。症例 1 以外は、本剤の治療前に他の治療を行なつて居ない症例である。症例 1 は、当科で既にサルファ剤, Chloramphenicol, Streptomycin の治療を行なつたにも拘らず菌は消失しなかつたが Wintomylon 使用に依つて著効をおさめた症例である。症例 2 の 9 日間と云う長期服用例は、既往に数回に亘る膀胱炎を認めたので、発再を考慮して服用せしめたが、その後約 3 カ月を経過しても再発を認めて居ない。症例 3 は本剤 5 日間の投与で菌は消失せず、無効のため他剤投与に変更した例である。慢性膀胱炎は 3 例共に前立線切除術後の頑固な尿濁症例で、他に膀胱洗滌を併用して居るし有効 1 例、無効 1 例、稍有効 1 例であるが、殆んど無効かと思われる。症例 8 は既往にサルファ剤, 抗生剤の治療に頑固に抵抗して居たが、本剤の投与で消失し著効を治めた例である。女子再発性尿道膀胱炎は複雑な原因による疾患である関係からして、3 例共に菌は割合に早く陰性化して居るが、自覚症状の緩解或いは消失までには至つて居ない。非淋菌性尿道炎、急性腎盂炎は各 1 例で、その成績を云々することは危険であるが、後者の場合は或いはその時期に到来して居たかも知れないが、数種の抗生物質の投与にも拘らず解熱し得なかつた 38°~39°C の高熱が、本剤服用 3 日目より一応は解熱傾向を示し、5 日目には平熱となり同時に菌も陰性化し、著効を治めた症例としてよろしいかと思われる。以上 14 例と云う少数例ではあるが有効 7 例、稍有効 2 例、無効 5 例

表 3 臨 床 成 績

症例	年齢	性別	病名	主訴	起 因 菌	投与法 (g)(日)	経 過	自覚症	効果	副作用	備 考	
1	R. N.	23	♀	急性膀胱炎	頻尿・排尿痛	グ ラ ム 陰性桿菌	3.0×5	3日後菌陰性	消 失	+	-	受診前サル ファ剤クロ マイ、スト マイにて治療
2	N. T.	24	♀	"	排 尿 痛 終末血尿	"	3.0×9	3日後菌陰性 6日後尿清透	"	+	-	
3	T. O.	57	♂	"	排 尿 痛 残 尿 感	"	3.0×5	6日後菌少数 となる	消失せず	-	-	効なきため他 剤に転ず
4	S. Y.	69	♀	"	排尿痛・頻尿	"	3.0×6	4日後菌陰性	消 失	+	-	
5	T. M.	55	♀	"	頻 尿	"	3.0×4	2日後菌陰性	"	+	-	
6	Y. T.	37	♂	急性膀胱炎兼 右腎盂腎炎	終末排尿痛	"	3.0×3	3日後菌陰性	"	+	-	
7	M. T.	81	♂	慢性膀胱炎	排 尿 痛 尿 混 濁	グ ラ ム 陰 性 桿菌、グ ラ ム 陽性双球菌	3.0×10	10日後菌陰性 (±)陽性菌(+)	排 尿 痛 のみ消失	±	-	膀胱洗滌
8	Z. K.	68	♂	"	尿 混 濁	グ ラ ム 陰 性 桿菌	3.0×5	3日後菌陰性 膿 球 (+)	消 失	+	-	"
9	M. Y.	65	♂	"	"	"	3.0×12	13日後菌(+)	消失せず	-	-	膀胱洗滌併用 効果ないため 他剤
10	T. K.	29	♀	女子再発性 尿道膀胱炎	残 尿 感 終末排尿痛	"	3.0×3	4日後菌(±)	"	-	-	転 医
11	M. Y.	25	♀	"	"	"	3.0×10	7日後菌陰性	"	-	-	膀胱洗滌エレ ース注入
12	F. M.	35	♀	"	"	"	3.0×10	3日後菌(+) 5日後菌(-)	"	-	-	
13	M. S.	18	♂	非淋菌性 尿道 炎	排 尿 痛	"	3.0×5	5日後菌(+)	"	±	-	
14	K. I.	32	♀	急性腎盂炎	発熱・尿混濁	"	3.0×10	3日目より 解熱傾向、 5日後平熱、 菌陰性	消 失	+	-	

と云う成績を得た。尙全症例に副作用らしきものは認められなかつた。

6. 総括並に考按

グラム陰性桿菌感染症の治療剤として、従来サルファ剤及び抗生物質として Chloramphenicol, Tetracyclin, Streptomycin, Kanamycin, Colimycin 等が用いられて来たが、感受性成績から見て、漸次これらの各薬剤に耐性を示す症例が増加し、ことに慢性尿路感染症にはその治療に手を焼く事が多い。この点で本剤はグラム陰性桿菌に極めて有効である事から、臨床的にも亦有用な薬剤であると考えられる。

本剤の吸収は極めて良好で、投与後1時間でPeakに達し、24時間後にも痕跡程度であるが証明されて居る。尙 MC CHESNEY (1963) が各臓器濃度を調べた結果によると、腎だけが血中濃度より高値を示したとの事であり、他剤に比較して本剤が尿路感染症に極めて有用である事を示して居る。又尿中排泄も良好で比較的早期且つ多量である。松田等(1963)は同時に同量の重曹を投与する事により2倍以上の排泄率を示すと述べ、重曹との併用をすすめて居る。抗菌作用について我々の成績に依ると、大腸菌Bでは25mcg/mlで発育を阻止したのに対

し、黄色ブドウ球菌209Pでは50mcg/mlであり、本剤が陰性桿菌に対して遙かに低濃度で発育を阻止する事が分るが、この事については諸家の成績と一致した。次に臨床成績では、我々の成績で14例中、有効9例(有効率64.3%)であつた。

KUHM (1963) LISHMAN (1963) らは90%以上、大越等(1963)、西浦等(1963)、JAMESON(1963)らは86%程度、又石神等(1963)は63.1%と報告して居るが、既往の化学療法剤による治療の有無により異なつて来るものと考えられる。

副作用は我々の症例には全く認められなかつたが、大越等(1963)によると、1日4g投与の1例で内服を続けられない程度の胃腸症状があつた事を、LISHMAN (1963)はねむけ、軽い頭痛、一過性のかゆみを各々1例、WARD-MC QUID (1963)は1例に一過性の顔面紅張を、JAMESON (1963)は1例の嘔吐を報告して居るが、左程問題にすべきものではないと考えられる。

7. 結 語

新しい抗グラム陰性菌化学療法剤 Wintomylon を使用し、その吸収、排泄、抗菌作用及び臨床成績についてのべた。

参 考 文 献

1. 石神・他, 臨皮泌, 18: 11, 49, 1963
2. JAMESON, R. M. & SWINNEY, J. . Brit. J. Urol. 35: 122, 1963.
3. KUHN, J. : Data in the Files of the Sterling-Winthrop Research Institute
4. LISHMAN, I. V. & SWINNEY, J. : Brit. J. Urol. 35: 116, 1963.
5. MC CHESNEY, E. V., *et al.* . Antib. & Chemoth. in press.
6. 松田・他 ウイントマイロン文献, 30, 1963 (第一製薬 K. K.)
7. 西浦 他: 泌尿紀要, 10: 41, 1964.
8. 大越・他 日泌会誌, 54: 571, 1963.