

抗微生物剤の生体内動態に関する研究

Nalidixic acid について

北 本 治・深谷一太・輪島豊子

東大伝研内科 (主任 北本 治教授)

(昭和 40 年 8 月 24 日受付)

Nalidixic acid (NA) は Naphtilidine の誘導体で、1962 年米国において合成発表された物質である。Wintomylon, Negram, Win-18320 などと呼ばれ、わが国においても市販され、主にグラム陰性桿菌に対する抗菌力がすぐれている。しかし緑膿菌・サルモネラをはじめ諸菌のうちには、中に比較的感受性の劣るものもあることが認められている。本物質については既に基礎的検討が報ぜられ¹⁾、細菌性赤痢²⁾、尿路感染症³⁾に対する治療成績がすぐれていることも知られているが、著者らも、主として感受性検査、体液中濃度測定など、2, 3 の基礎的検討を行なつたので、その成績を報告する。

I. 成 績

1. 赤痢菌その他に対する薬剤感受性

薬剤は 4% NaOH の少量に溶解したのち、水で希釈し、寒天平板希釈法により測定した。赤痢菌 69 株の NA に対する感受性値は第 1 表の如くであり、これを *Shigella flexneri* と *Sh. sonnei* にわけて図示すると第 1 図の如くであつた。即ちその値は 1.6~12.5 mcg/ml にあり、*Sh. sonnei* では *Sh. flexneri* に比して 1 段階希釈程度感受性が劣ることがみとめられた。

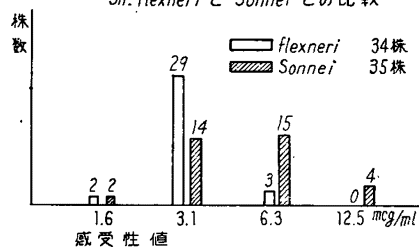
第 1 表 Nalidixic acid に対する赤痢菌の感受性値
(寒天平板希釈法)

mcg/ml	株 数	%
1.6	4	6
3.1	43	62
6.3	18	26
12.5	4	6
計	69	100

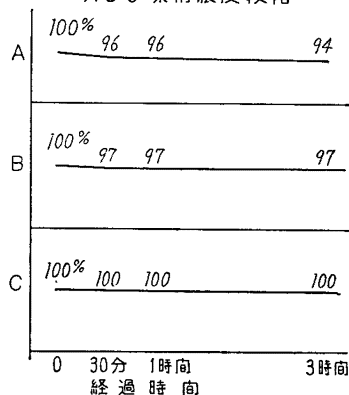
第 2 表 Nalidixic acid の感受性値 2, 3 の腸内細菌について

M. I. C. mcg/ml	3.1	6.3	12.5	25	50	100	100<	計
菌 種								
<i>Klebsiella</i>	2	11	3	4		3		23
<i>Enterobacter</i>	1		1	1				3
<i>Citrobacter</i>			1	2				3
<i>Escherichia</i>				1				1
<i>Serratia</i>	1	1	2					4

第 1 図 Nalidixic acid に対する感受性
Sh. flexneri と *Sonnei* との比較



第 2 図 Nalidixic acid
肝臓による不活化
A・B・C 薬剤濃度段階



他の数種の腸内細菌についての感受性値は第 2 表の如くであり、*Klebsiella* の中には 100 mcg/ml 以上の耐性菌もみられ、一般に *Shigella* に比して感受性の劣る傾向がみとめられた。これらは入院結核患者の喀痰より分離された菌であつた。

2. 標準曲線の作製

ペプトン寒天を用い、大腸菌 055 を試験菌とする重層法によつて施行した⁴⁾。大体 1~100 mcg/ml の間で使用可能であつた。

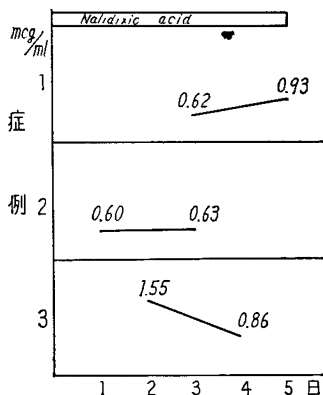
3. 肝臓による不活化

マウス肝臓をとり出し、1/15 M 磷酸緩衝液で 10 倍相当に希釈、ホモジナイズし、薬剤の A, B, C, 3 段階の濃度溶液と合わせて 37°C におき、30 分、1 時間、3 時間後にとり出し、沸騰水浴にて 1 時間煮沸除蛋白し、

カ3図 *Nalidixic acid* の
マウス臓器内濃度
溜水浮遊懸濁液 100mg/kg 経口

	30分後	1時間後	3時間後
肝	0 mcg/g	0	0
脾	0	0	0
腎	22	40	0
肺	0	0	0
腸内容	0	0	21
血清	104 mcg/ml	10.8	0

カ4図 *Nalidixic acid* 投与時の
血中濃度
毎日 2.0g 分4 経口投与
一定時採血



遠沈した上清について濃度を測定し、作用前を100%として力価の変動を表現した。その成績は第2図の如くで、3時間後にも殆んど力価の変動を認めえなかつた。殆んど不活化をうけないものと思われた。

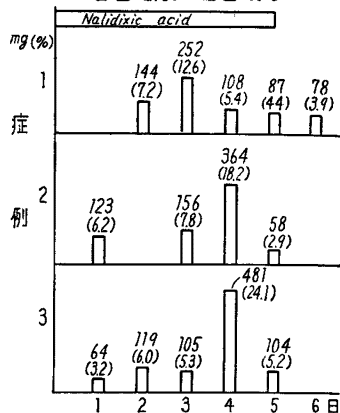
4. 臓器内濃度の消長

dd Dマウス約 20 g に 100 mg/kg の NA 蒸溜水浮遊液を経口投与し、30 分、1 時間、3 時間後に 1 群 3 匹のマウスの各臓器をとり出し、溜水で 10 倍相当に希釈ホモジナイズしたのち 1 分間煮沸除蛋白し、遠沈上清について濃度測定を行なつた。その成績は第3図の如くで、腎には血中濃度を上廻る高濃度を認めえたが、他臓器からは検出不能で、測定可能範囲以下の低い濃度に止まつたものと考えられた。

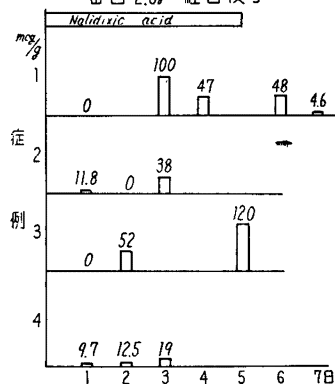
5. ヒトに経口投与した際の血中濃度・尿中排泄量・糞便内濃度の測定

赤痢患者に 1 日 2 g 分4 にて 5 日間経口投与した際、逐日一定時（投与後約 2 時間のところ）に採血した血中濃度は第4図の如くで、大体 1 mcg/ml 以下の低い値を

カ5図 *Nalidixic acid* 投与時の
尿中排泄量
毎日 2.0g 経口投与



カ6図 *Nalidixic acid* 投与時の
糞便内濃度
毎日 2.0g 経口投与



示した。

24 時間畜尿による尿中排泄量は第5図の如くで、投与量の 5~24% が尿中に現われるとの成績をえた。

このときの糞便内濃度は第6図の如く 0~120 mcg/g の範囲に分布し、かなりのばらつきがあるようであつた。しかし赤痢菌の感受性値の 2~10 倍程度の濃度に到ることが認められ、有効性の裏付けとなるものと思われる。

II. 考 察

NA はグラム陰性桿菌に主として抗菌力を有するが、著者の成績にもある如く、*Klebsiella* の中には 100 mcg/ml を超える耐性菌もみられることから、本剤の使用にあたっては、先ず感受性ディスクの使用などにより、その菌の薬剤感受性を測定し、その値を知ることが必要とならう。

本剤は臓器内濃度の成績からも知られる如く、腎・尿路への排泄が多いから、この方面の感染症に対する使用が先ず第1に考えられよう。しかし本剤の抗菌スペクトルからも知られる如く、緑膿菌・球菌など感受性の低い

菌が交代菌として出現することは十分ありえよう。また胆汁から高濃度を測定しえたとする報告もあり¹⁾、一般にグラム陰性桿菌に抗菌力を示す物質は胆汁内排泄が少ない傾向があつて、力不足をかこつていたこの方面の感染症治療の新武器となるかもしれない。

本剤の体液中濃度測定に関しては化学的方法も紹介されており²⁾、生物学的測定値の 4~5 倍を示すという。また生物学的方法としては *Pasteurella multocida* を用いた重層法³⁾、*E. coli* NIHJ を用いたカップ法⁴⁾ などが発表されている。

著者の人体使用例における濃度測定成績からみると、尿中排泄量の方はまずまずの成績であつたが、血中濃度はかなり低く、重症の敗血症などの治療に対してはもの足りない感を与える。また糞便内濃度は赤痢菌に対する感受性値を 1~10 倍程度上廻つていたが、検出不能の日も散見された。

III. 結 論

1) Nalidixic acid (NA) の赤痢菌に対する感受性値は 1.6~12.5 mcg/ml の範囲にあつた。他の数種の腸内細菌に対する感受性値はやや劣るようであつた。

2) 標準曲線をペプトン寒天を用い、大腸菌 055 を試験菌として作製した。

3) 本剤は肝臓による不活化を殆んどうけなかつた。

4) マウスに経口投与した際、腎には血中濃度を上廻る高濃度を認めえた。

5) ヒトに経口投与した際、血中濃度は 1 mg/ml 以下であり、24 時間に 5~24% が尿中に排泄され、糞便内濃度は 0~120 mcg/g の間に分布した。

(本論文の要旨は昭和 40 年 2 月日本抗生物質学術協議会第 167 回臨床部会において発表した。)

文 献

- 1) 清水喜八郎, 外: Chemotherapy 12 (5): 384~389, 1964.
- 2) 中溝保三, 外: 日本伝染病学会雑誌 37 (7): 241~247, 1963.
- 3) J. F. N. C. WARD-MC-QUAID, et al.: Brit. Med. J. 2: 1311~1314, 1963.
- 4) 北本 治・深谷一太: J. Antibiotics, Ser. B 15 (1): 7~10, 1962.
- 5) 金沢 裕, 外: Chemotherapy 12(3): 176~179, 1964.