

Nalidixic acid (Wintomylon) に関する薬理学的研究 第1報

荒谷 春恵・中川 晃・広実 利夫

橋本 孝夫・中村 至成

広島大学医学部薬理学教室

(主任：中塚正行教授)

(昭和 40 年 9 月 27 日受付)

I. ま え お き

Sterling-Winthrop 研究所の LESHNER¹⁾ らにより合成された Nalidixic acid は主として Gram 陰性菌に作用²⁻⁴⁾する Naphththyridine 化合物である。

臨床的^{5,6)}には耐性赤痢菌や腸炎ビブリオにとくに効果がみとめられている。

Nalidixic acid の薬理作用については、急性⁷⁾、慢性毒性、吸収、排泄^{2,8)}および自律神経系⁹⁾、中枢神経系¹⁰⁾に対する作用などが報告されている。

私どもも Nalidixic acid を入手の機会を得たので、1, 2 薬理作用を検討し、以下記述する成績を得た。

II. 実験材料および実験方法

1. 供試動物：体重 150 g 前後の健常ガマ(実験期間は2月～3月)を雌雄の別なく用いた。また、体重 2.5 kg 前後の健常雄性ウサギを使用した。

2. 供試薬物：Nalidixic acid (NA) (Winthrop), Atropine sulfate (At) (三共), Imidalin (Im) (山之内), Histamine dihydrochloride (Hist) (和光純薬), Adrenaline hydrochloride (Bosmin) (Ad) (第1製薬), Acetylcholine chloride : ovisot (Ach) (第1製薬) および Ethylcarbamate (Urethane) (和光純薬) を要に臨み、Ringer 液, Tyrode 液, Locke 液あるいは生理食塩水で溶解もしくは懸濁液として用いた。

3. 摘出心臓についての実験は、冬眠中のガマを 1～2 日室温中に放置した後、塩谷三法¹¹⁾に準拠し、その自動運動を煤紙上に描記させた。

4. 摘出腸管についての実験は、ウサギを失血致死させ、廻盲部付近の小腸を切除し、Tyrode 液中に入れ氷室に保存し、要に臨みその小腸片を取り出し、MAGNUS 法¹²⁾に準拠しその自動運動を煤紙上に描記させた。

5. 血管についての実験は、KRAWKOW-PISSEMSKI 法¹³⁾により1分間流出滴数を測定し、薬物はその 0.5 ml をカニューレに近いゴム管内に過剰な圧を加えないように注入した。

6. 呼吸および血圧についての実験は、Urethane 1.5 g/kg 麻酔ウサギについて、常法により頸動脈圧ならびに呼吸運動を煤紙上に描記させた。薬物は耳静脈より注

射し、全量 2 ml 以内とした。

7. 中枢作用についての実験は、ウサギ大槽内注入は久下¹⁴⁾の方法にしたがい、無麻酔下に 0.1 ml を約 30 秒の速度で行ない、呼吸、血圧および運動性を観察した。

III. 実験成績

A 摘出ガマ心臓に対する作用

NA 10^{-6} ～ 10^{-8} g/ml Ringer 液灌流時の摘出ガマ心臓の振幅ならびに心搏動数は図1に示すごとく、 10^{-4} g/ml およびそれ以下の濃度適用例では、自動運動にほとんど影響を及ぼさなかつた。 10^{-3} g/ml 適用例ではやや振幅を減少させるが、搏動数には変化をみとめなかつた。このような心運動抑制作用は Ringer で再灌流すると速やかに回復した。

以上のごとく、NA は摘出ガマ心臓に対し、中等濃度およびそれ以下ではみとむべき影響を与えないが、高濃度適用例では振幅を減少させるが、このような心運動抑制作用はきわめて軽度であり、しかも一過性であつた。

B 摘出ウサギ腸管に対する作用

NA 10^{-6} ～ 10^{-8} g/ml Tyrode 液適用時の摘出ウサギ

Fig. 1 Effect of Nalidixic Acid on the Excised Heart of the Toad.

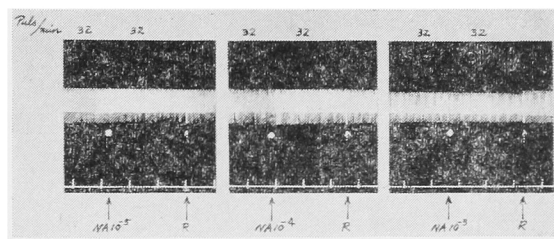


Fig. 2 Effect of Nalidixic Acid on the Excised Intestine of the Rabbit.

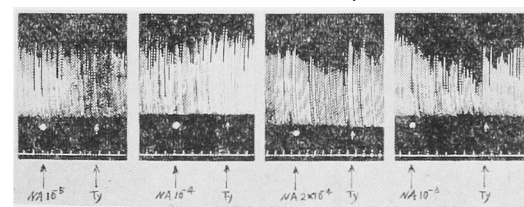
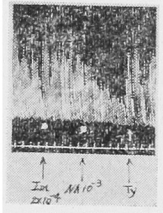


Fig. 3 Effect of Nalidixic Acid on the Excised Intestine of the Rabbit. (Pretreatment with Imidalin)



腸管の振幅ならびに筋緊張は図2に示すごとく、 10^{-4} g/ml およびそれ以下の濃度適用例ではほとんど変化はないが、 $2 \times 10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/ml 適用例ではほぼ適用量に比例して振幅は減少した。このような腸管に対する抑制作用は、Tyrode 液で洗滌すると比較的速やかに回復した。

Im 2×10^{-4} g/ml 前処置後、NA 10^{-3} g/ml 適用例での振幅の減少は図3に示すごとく、NA 単独の場合にくらべ、ほとんど同一程度であった。

NA 2×10^{-4} g/ml 前処置後、Ach 10^{-7} g/ml および Hist 10^{-7} g/ml 適用時の腸管筋緊張上昇作用ならびに Ad 10^{-7} g/ml の腸管筋緊張下降作用を、それぞれの単独作用と比較すると、図4に示すごとく、Ach および Ad では概してみとむべき差はみられなかった。これに対し、Hist による腸管筋緊張上昇作用は減弱し、NA は Hist と拮抗的作用があることがみとめられた。

以上のごとく、摘出ウサギ腸管に対し、NA は中等濃度およびそれ以下ではみとむべき影響を与えないが、高濃度では一過性の腸管運動抑制作用がみとめられた。

また、Ach, Ad および Hist の作用に対し、著明な影響を与えないが、主として Hist の腸管筋緊張作用を減弱し、拮抗作用がみとめられた。

C ウサギ耳殻血管に対する作用

NA $10^{-6} \sim 10^{-3}$ g/ml Locke 液適用時のウサギ耳殻血管灌流滴数 (1分間値) は図5に示すごとく、薬物適用前の60滴/分に対し、 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/ml 適用例では60滴/分で全く変化はみられなかった。 10^{-3} g/ml 適用例では63滴/分であり、血管の拡張作用がみとめられるが、このような滴数の増加は8分後には回復した。

以上のごとく、NA はウサギ耳殻血管に対し、中濃度およびそれ以下の適用例ではみとむべき作用をしめさないが、高濃度では一過性の血管拡張作用をしめした。

Fig. 4 Effect of Nalidixic Acid on the Excised Intestine of the Rabbit. (Combination with some Drugs)

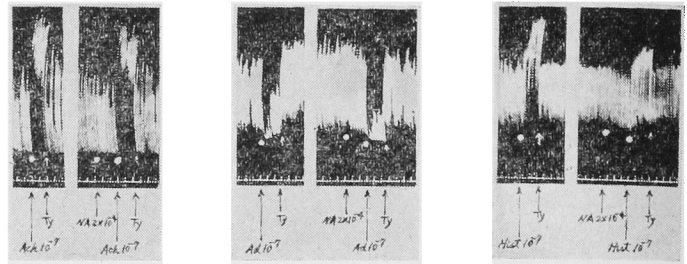
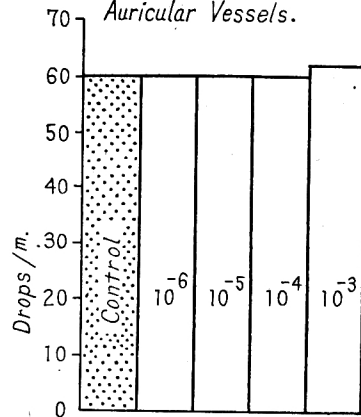


Fig. 5 Effect of Nalidixic Acid on Perfusion of the Rabbit Auricular Vessels.



D ウサギ呼吸、血圧に対する作用

Urethane 麻酔ウサギに NA 0.1~50.0 mg/kg を耳静脈より適用した際の呼吸および血圧の消長は図6に示すごとく、呼吸では 10.0 mg/kg およびそれ以下の適用例では呼吸の変化はみられなかった。20 mg/kg およびそれ以上の適用例では、呼吸は漸次促進をしめし、その度は適用量にほぼ比例して大となり、持続時間は 20.0 mg/kg 適用例では、約 9 分および 50 mg/kg 適用例では約 20 分であり、適用量を増加すると、持続時間も延長した。

このような呼吸の促進は、両側迷走神経切断後、呼吸および血圧が一定した際、NA 20 mg/kg 適用例では、

Fig. 6 Effect of Nalidixic Acid on Blood Pressure and Respiration of the Rabbit.

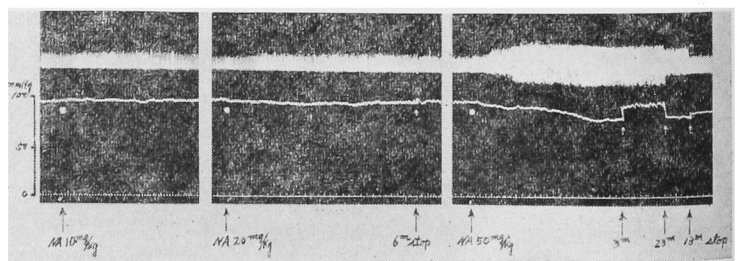


Fig. 7 Effect of Nalidixic Acid on Blood Pressure and Respiration of the Rabbit. (Vagotomy)

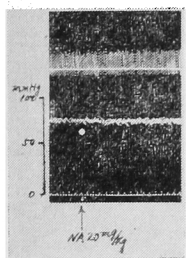


図7にしめすごとく、呼吸および血圧の変化は全くみられなかった。したがって、NAによる呼吸の促進は迷走神経切断によつて消失した。

つぎに血圧は20 mg/kgおよびそれ以下の適用例ではほとんど変化はないが、50 mg/kg適用例では約14 mmHg下降した。

以上のごとく、NAはウサギの呼吸に対し、中等量では影響はないがそれ以上の適用量では適用量にほぼ比例した呼吸の促進ならびにその持続がみられた。このような作用は迷走神経の切断によつて消失した。また、血圧は呼吸促進が起るよりも大量で軽度の下降をしめた。

E 中枢作用

無麻酔ウサギの大槽内にNA 0.1~1 mg/kg適用した際の呼吸、血圧および運動性は図8にしめすごとく、いずれにも適用後2時間までは全く変化はなかった。

したがって、NAは中枢神経系に対し、ほとんど作用のないものと考えられる。

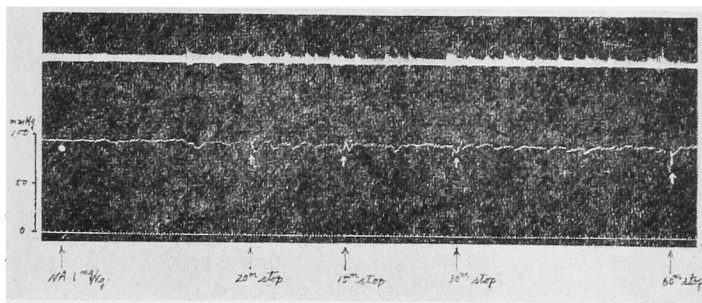
IV. 小括ならびに結言

主としてGram陰性菌に作用する新合成抗菌性物質：Nalidixic acidの薬理学的検索を、摘出臓器（心臓、腸管、血管）、呼吸、血圧および中枢作用を中心に検討し上述の成績を得た。

NAは摘出ガマ心臓に対し 10^{-4} g/ml、摘出ウサギ腸管に対し 10^{-4} g/ml、ウサギ耳殻血管に対し 10^{-4} g/ml、ウサギ呼吸に対しては10 mg/kgならびにウサギ血圧に対しては20 mg/kgではほとんど影響を与えなかった。また、ウサギ大槽内適用時1 mg/kgでは呼吸、血圧および運動性には変化はみとめられなかった。

つぎに、摘出ガマ心臓に対し 10^{-3} g/mlではその自動運動を軽度一過性に抑制し、摘出ウサギ腸管に対し 2×10^{-4} g/mlで自動運動を抑制した。このような腸管運動抑制作用は、Imによつて拮抗され難く、NAの前処置はAchおよびAdの作用に著明な影響を与えないが、Histの作用をやや減弱した。耳殻血管に対し 10^{-3} g/mlでは灌流量は増加し、一過性の血管拡張作用がみとめら

Fig. 8 Effect of Nalidixic Acid on Blood Pressure and Respiration of the Rabbit. (Cisternal Injection, Anesthesia)



れた。ウサギ呼吸に対し20 mg/mlで促進があり、このような作用は迷走神経の切断により消失した。ウサギ血圧に対し50 mg/kgで下降した。

以上の諸成績より、摘出臓器および呼吸、血圧に対するNAの諸作用は、中等濃度および治療量ではみとむべき影響はないが、高濃度での作用は自律神経系とは関係なく、筋に対する直接的な抑制作用-麻痺作用と思惟される。このような作用は、BROWNがNAの作用は猿や犬の心、血管系に直接関係ないと言い、また、LUDUENA⁹⁾はNAが自律神経系機能に影響しないと述べているのと同じ傾向の結果である。

つぎに、NAの呼吸系に対する作用について、BROWN¹⁵⁾は中毒量では呼吸低下および停止が、無酸素症をしめす心、血管系の変化より先に起ると述べているが、ウサギでは前述のように中等量で呼吸の促進が起るが、このような呼吸の促進は反射系を介しての間接的な作用と解釈される。

また、WYLIE¹⁰⁾らはラットおよび猿では中枢神経系に鎮静、興奮作用はないが、犬は感受性が高く、大量では痙攣を起したと述べているが、著者らの成績ではウサギ大槽内適用によりみとむべき作用はなかった。

ところで、NAのLD₅₀⁷⁾はマウスでは4,000 mg/kg（経口）、500 mg/kg（皮下）および176 mg/kg（静脈）で、毒性の比較的少ない化学療法剤であるが、著者らの成績でも治療量ではみとむべき薬理作用がみとめられなかった。

なお、最少作用濃度は*in vitro*における抗菌作用の最少有効濃度の約60倍であり、治療量適用時の血中濃度の約3~12倍である。

以上の諸事実より、Nalidixic acidは薬理学的にはきわめて作用の少ない化学療法剤であり、大量適用の際にみられる作用も自律神経系、中枢神経系との直接的な関連性は見出されなかった。むしろ、筋麻痺作用と考えられる。

主としてGram陰性菌に作用し、経口投与される

Nalidixic acid は, Chloramphenicol や Tetracycline などともに赤痢や腸炎 (ビブリオ) 治療薬として優れた薬物である。

引用文献

- 1) LESHNER, G. Y.; E. J. FROELICH, M. D. GRUETT, J. H. BAILEY & R. BRUNDAGE : Pauline : 1, 8-Naphthyridine derivatives: a new class of chemotherapeutic agents. J. Med. & Pharmaceut. Chem., 5 : 1063, 1962.
- 2) MCCHESENEY, E. W.; E. J. FROELICH, G. Y. LESHNER, A. V. R. CRAIN & R. DAVID : Absorption, excretion and metabolism of a new antibacterial agent, nalidixic acid. Toxicology & Appl. Pharmacology to be published.
- 3) DEITZ, W. H.; E. J. FROELICH & J. H. BAILEY : The *in vitro* antibacterial properties of nalidixic acid, a new drug active against gram-negative organisms, presented at the 3rd Interscience Conference of antimicrobial agents and Chemotherapy. Oct. 28, 1963, Washington, D. C.
- 4) LEMING, B. H. & F. CLYDE Jr.. Comparative sensitivity of pathogenic bacteria to modern antibacterial agents. Ann. New York Acad. Sc., Sept. 1, 1959.
- 5) CARROL, G.: Neg Gram (nalidixic acid), a new antimicrobial chemotherapeutic agent, J. Urol. 90 : 476, Oct. 1963.
- 6) DRAPER, J. W. & A. AKBARI : Data in the files of the Department of Medical Research, Winthrop Laboratories.
- 7) DUPREY, L. P. & J. HOPPE : Data in the files of the Sterling-Winthrop Research Institute.
- 8) BUCHBINDER, M.; J. C. WEBB, La V. ANDERSON & W. R. MCCABE : Laboratory studies and clinical pharmacology of nalidixic acid (Win 18,320). Presented at the 2nd Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy. American Society for Microbiology. Oct. 31-Nov. 2, 1962, Chicago.
- 9) LUDUENA, F. P.: Data in the files of the Sterling-Winthrop Research Institute.
- 10) WYLIE, D. W.; A. MELI & L. E. HARRIES : Data in the files of the Sterling-Winthrop Research Institute.
- 11) 塩谷 : Acta med. Keijo. 12 ; 197, 1924.
- 12) MAGNUS, R.: Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugethieren. Pflügers Arch. ges. Physiol. 102(3/4) : 123~151, März 1904.
- 13) KRAWKOW, N. P.: Über die Wirkung von Giften auf die Gefäße isolierter Fischkiemen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 151(11/12) : 583~603, Juni 1913.
- 14) 久下需・小脳延髄槽内注射による麻酔についての実験的研究, 医学研究 14(4) : 993~1022, Apr. 1940.
- 15) BROWN, T. G.: Data in the files of the Sterling-Winthrop Research Institute, Department of Medical Research, Winthrop Laboratories.