

Nalidixic acid (Wintomylon) に関する研究

青山進午・森田繁二・高野道子

金子 宏・垂水明夫

名古屋大学青山内科

後藤幸夫・川口 寛・伊藤勝介

小沼 賢・根木卓也

名古屋市立大学第一内科

(昭和 40 年 11 月 24 日受付)

近年ブドウ球菌感染症とともに、グラム陰性桿菌感染症がその耐性菌の増加と相まって臨床家の大きな課題となつてゐるが、Naphtilidine 誘導体の Nalidixic acid (Wintomylon) が LESHER によつて合成され、グラム陰性菌に抗菌力をもつ薬剤の 1 つとして注目されている。今回、私どもは本剤に関する基礎的ならびに臨床的研究を行ない、本剤の意義を検討したので報告する。

1. 各種細菌に対する試験管内抗菌力

グラム陰性菌、陽性菌および真菌計 44 株に対する

Wintomylon の試験管内抗菌力を希釈培養法により測定した。使用培地は、*Neisseria*, *Streptococcus* は Tripti case Soy 液体培地、真菌は Sabouraud 液体培地、他の菌はすべて Bouillon を使用した。

Staphylococcus aureus, *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus faecalis* などのグラム陽性球菌に対しては、いずれも 60 mcg/ml 以上の最小発育阻止濃度 (以下、MIC) を要し、*Bacillus subtilis* および *Bacillus anthracis* も 30 ないし 60 mcg/ml の MIC を示した。

第 1 表 Wintomylon の試験管内抗菌力

菌 種	M. I. C. (mcg/cc)	菌 種	M. I. C. (mcg/cc)
<i>Staph. aureus</i> 寺 島	60.0	<i>Shig. sonnei</i> 1 (1196)	1.0
" 209 P	60.0	<i>flexineri</i> 2 a(1675)	2.0
" 岩 見	60.0	" 2 a(山 田)	2.0
" 細 川	60.0	" 3 a(102349)	1.0
" 宮 本	60.0	" 3 a(4剤耐性)	2.0
" 南	125.0	" 2 b(PR)	2.0
<i>Strept. haem. foecalis</i> 0.89	125.0	<i>dysenterie</i> 1 (1197)	2.0
<i>B. subtilis</i> NRRLB-558	30.0	<i>Neisseria mening.</i> 山 島	0.5
<i>B. anthracis</i> 1 Byo	60.0	" <i>gono.</i> 藤 田	0.5
<i>E. coli</i> M-1	4.0	<i>Vibrio cholerae</i>	0.5
" O-1	4.0	" <i>parahaemo.</i>	0.5
" O-111	4.0	<i>Proteus vulg.</i> ox 19	4.0
" K 12	4.0	<i>Kleb. pneum.</i> SH 101	4.0
" B	4.0	<i>Aerob. aerogenes</i> 1033	4.0
" NIHJ	4.0	<i>Pseud. aerug.</i> KH	250.0
" UKT-B	4.0	<i>Cloaca</i>	8.0
" UKT-H	15.0	<i>Hafnia</i>	15.0
<i>Sal. cholerae suis-1348</i>	30.0	<i>Cand. alb.</i> K	250.0
<i>enteritidis</i> 1891	15.0	<i>Asp. fumig.</i> 久保山	500.0以上
<i>typhim</i> 1406	15.0	<i>Cryp. neof.</i> Duke	500.0以上
<i>schottmuelleri</i> 8006	30.0		
<i>paratyphi</i> 1015	30.0		
<i>typhi</i> H 901 W	30.0		

これに反し、グラム陰性菌 *Escherichia coli* は1株の15 mcg/ml を除き、すべての株が 4.0 mcg/ml の濃度で発育を阻止した。これらに比し、*Salmonella* 属はいずれも 15~30 mcg/ml の MIC を示し、やや抗菌力が劣る。*Shigella* 属はいずれも 1.0~2.0 mcg/ml で優れた抗菌力を示し、*Shigella flexineri* 3a の4剤耐性菌に対しても感受性を示した。*Neisseria* および *Vibrio* は共に 0.5 mcg/ml、*Proteus vulgaris*、*Klebsiella* および *Aerobacter* はいずれも 4.0 mcg/ml で強い抗菌力を示した。*Cloaca* は 8.0 mcg/ml、*Hafnia* は 15.0 mcg/ml の MIC を示した。*Pseudomonas aeruginosa* は 250 mcg/ml の MIC を要し、感受性を示さない。*Candida albicans*、*Aspergillus fumigatus* および *Cryptococcus neoformans* に対しては 250~500 mcg/ml 以上を要し、抗菌力を示さなかつた。

すなわち、Wintomylon はグラム陽性菌および真菌に対してはほとんど抗菌力を示さないが、グラム陰性菌群である *Escherichia coli*、*Shigella* 属、*Neisseria*、*Vibrio* などに対しては優れた抗菌力を示し、*Salmonella* にはやや劣る結果を示した。また、*Proteus*、*Klebsiella*、*Aerobacter*、*Cloaca* などに対してもかなりの抗菌力が得られたが、*Pseudomonas* には感受性を認めなかつた(第1表)。

2. ディスクによる感受性

Wintomylon 5, 30 および 60 mcg の3濃度ディスクを用い、患者から分離したグラム陰性菌について本剤の感受性を観察し、他の薬剤の感受性と比較検討した。

E. coli 11株、*Proteus* 4株、*Klebsiella* 5株、*Cloaca* 3株、*Citrobacter* 2株、*Neisseria* 1株の中に、一部耐性菌の出現がみられるが、*E. coli*、*Proteus* など全般的良好な感受性を示すことがうかがわれる。株数が少ないので個々について結論的なことはいえないが、*Pseudomonas* には感受性が低いことがうかがわれる(第2表)。

さらに、このような Wintomylon の感受性を他の薬剤のそれと比較すると、*E. coli* は3株を除いて全部

第2表 Wintomylon の感受性 (ディスク法)

菌種	株数	卍	卅	+	-
<i>E. coli</i>	11	3	4	1	3
<i>Proteus</i>	4	2	1	1	
<i>Pseudomonas</i>	4		2		2
<i>Klebsiella</i>	5	1	1	2	1
<i>Cloaca</i>	3	1	1		1
<i>Citrobacter</i>	2		1	1	
<i>Neisseria</i>	1	1			
合計	30	8	10	5	7

第3表 各種薬剤感受性 (ディスク法)

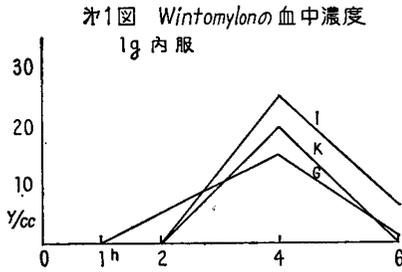
菌種	S	SM	TC	CP	KM	W
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	+	卍
	-	-	-	-	卍	卍
	-	-	-	-	卍	卍
	-	-	-	-	卍	-
	-	卍	-	卍	卍	卍
	-	卍	卍	卍	卍	卍
	-	卍	-	卍	卍	+
	-	-	-	-	卍	-
	-	-	-	-	卍	-
<i>Proteus</i>	-	卍	+	-	+	+
	-	卍	+	卍	卍	卍
	-	+	-	卍	卍	卍
	-	-	-	-	卍	卍
<i>Pseud. aerug.</i>	-	+	卍	-	-	卍
	-	+	+	+	-	-
	-	卍	卍	卍	-	卍
	-	-	-	-	-	-
<i>Klebsiella</i>	-	-	+	-	-	卍
	-	-	+	-	-	-
	-	-	-	-	卍	+
	-	-	-	-	卍	+
	-	-	-	-	卍	卍
<i>Cloaca</i>	-	卍	卍	卍	卍	卍
	-	-	卍	+	卍	卍
	-	-	-	-	-	-
<i>Citrobacter</i>	-	-	+	-	+	+
	-	-	-	-	-	卍
<i>Neisseria</i>	-	+	卍	卍	+	卍

Sulfa 剤, Streptomycin, Tetracycline, Chloramphenicol に完全耐性を示し、Kanamycin のみがかなりの感受性がみられたが、Wintomylon は3株を除いて Kanamycin と同様に良好な感受性を示した。*Proteus* についても各薬剤にかなりの耐性がみられたが、Kanamycin, Wintomylon は共に良好な感受性を示した。*Pseudomonas* は Kanamycin に完全耐性を示したが、Wintomylon にもその他の薬剤と同程度の耐性がみられた。*Klebsiella*、*Cloaca*、*Citrobacter*、*Neisseria* などにおいても Wintomylon は他の薬剤に耐性を示す菌に対し良好な感受性を示した。すなわち、*Pseudomonas* を除き、これらのグラム陰性菌で他の薬剤に耐性を示すものに対する Wintomylon の有効性がうかがわれる(第

3表)。

3. 血中濃度および尿中排泄

健康人3名に空腹時 Wintomylon 1g を内服せしめ 1, 2, 4, 6 時間に採血し, *E. coli* を用いた重層法により測定した。その結果は3例とも4時間でピークに達し最高値は 25 mcg/ml におよび, 平均 19.1 mcg/ml であつた。6時間後には著明な減少を認めた。同様に, 内服後 2, 4, 6 時間における尿中排泄量を測定した結果は, 3例とも2時間では測定不能で, 1例は4時間, 2例は6時間でピークを示した。6時間の尿中排泄率は 21.5%, 14.5%, 7.6% であり, 個体差は認められるが, かなり良好な尿中排泄を示した(第1図)。



Wintomylonの尿中排泄

	2h	4h	6h	排泄率
G.	0r/cc	1000	2000	21.5%
K.	0	500	300	14.5
I.	0	200	1200	7.6

4. 臨床成績

尿路感染症 11 例, 胆道感染症 2 例, 大腸炎 1 例, 計 14 例の内科的感染症でグラム陰性桿菌が起炎菌と考えられる症例に Wintomylon を投与し, その治療成績を観察した結果を第 4 表に示す。

起炎菌の消長, 自他覚症状および検査所見の改善などから治療効果を判定したが, 著効 3 例, 有効 8 例, やや有効 2 例, 不明 1 例の結果を得た。

起炎菌は大腸菌が 7 例, グラム陰性桿菌が 6 例に検出されたが, それらのうち感受性テストを実施したものについては Sulfa 剤を除き概ね感受性を示した。

投与量は本剤 1 日 2.0~3.0g を 3~4 回に分けて投与し, 投与日数は 5~19 日間であつた。

症例 1 から 5 までの急性および慢性膀胱炎は, いずれも本剤投与 2, 3 日で諸症状, 所見の改善がみられ, 5~10 日で起炎菌の消失を認めた。症例 3 は胃炎を併発していたが, 本剤投与により特に胃炎の悪化を認めなかつた。症例 5 は CP, TC, SM, ニトロフラン系薬剤などを使用するも治癒に至らず慢性化した症例であつたが, 本剤投与後 7 日で菌の消失をみた有効例である。

症例 6 から 11 までの腎盂炎および腎盂膀胱炎 6 例はすべて本剤投与により同様に著効ないし有効と判定される成績を得たが, 症例 9 は本剤と Urocydal の併用によるもので, 本剤のみの効果とは断定し難い。

症例 4, 7 は共に本剤投与前の菌検索では *E. coli* のみで球菌を認めなかつたが, 後日球菌を検出し, 他の薬

第 4 表 Wintomylon の 使用 成績

No.	氏名	年齢	性	病名	菌	S M	T C	C P	S	投与量	日数	総量	効果	副作用	備考
1	T. H.	37	♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	+	+	+	-	2.25	5	11.25	著効	(-)	
2	T. Y.	38	♀	"	グ(-)桿菌					3.0	7	12.5	有効	(-)	
3	M. T.	24	♀	"	"					3.0	16	40.0	"	(-)	胃炎あるも悪化せず
4	T. Y.	40	♀	慢性膀胱炎	<i>E. coli</i>	+	+	+	-	2.25	13	29.25	"	(-)	後, 球菌増殖
5	K. I.	26	♀	"	"	+	+	+	-	2.25	19	42.75	"	(-)	以前 CP, TC, SM など無効
6	T. Y.	36	♀	急性腎盂膀胱炎	"	+	+	+	-	2.25	11	11.25	"	(-)	
7	Y. R.	48	♀	急性腎盂炎	"					3.0	10	30.0	著効	(-)	後, 球菌増殖
8	K. H.	27	♀	"	グ(-)桿菌					3.0	19	38.0	有効	(-)	
9	K. F.	36	♀	"	"					2.0	9	18.0	不明	(-)	Urocydal 併用
10	T. K.	44	♀	"	"					3.0	9	23.0	有効	(-)	
11	T. Y.	29	♀	慢性腎盂炎	<i>E. coli</i>	+	+	+	-	2.25	14	31.5	著効	(-)	以前 CP, TC など無効
12	T. A.	49	♂	胆管炎 肝膿瘍	グ(-)桿菌					2.0	11	12.0	やや有効	(-)	
13	E. O.	35	♂	胆嚢炎	<i>E. coli</i>	+	+	+	-	2.0	7	14.0	"	(-)	後日 ope.
14	M. T.	21	♀	急性大腸炎	"					3.0	4	11.0	有効	(-)	赤痢菌 (-)

剤の投与により消失せしめた。症例 11 は過去 1 年間 CP, TC ニトロフラン系薬剤などを使用したのが治癒しなかつた症例で、本剤投与により有効であつた。

症例 12 の胆管炎兼肝膿瘍、および症例 13 の胆嚢炎は共に本剤投与 2 週目あるいは 4 日目にそれぞれ症状、所見の改善を認め一応有効と判定された。しかし、いずれも後日再発し、症例 12 は死亡、症例 13 は手術により治癒した。

症例 14 の急性大腸炎は赤痢菌陰性、本剤投与 2 日目に解熱、3 日目に下痢消失し、4 日間の投与で全治した。

副作用については、全例に特記すべきものを認めなかつた (第 4 表)。

5. 総 括

以上、Wintomylon に関する成績を総括すると、

1. 試験管内抗菌力の観察、ディスク法による感受性試験の結果から、本剤は *Pseudomonas* を除き、*E. coli* その他のグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示す。

2. 血中濃度、尿中排泄量も良好な成績が得られた。

3. 以上の基礎的事項および臨床成績から本剤は内服用の新抗菌物質としてグラム陰性菌感染症に有効である点に臨床的意義がある。従つて、尿路感染症、胆道感染症、腸管感染症などに対して十分利用し得る薬剤である。ことに近年、グラム陰性菌の Sulfa 剤、SM, TC, CP 耐性菌の増加が注目されている折から、耐性菌にも用い得る薬剤として意義深いものがある。