

尿路感染症に対する Wintomylon の臨床効果

京都大学医学部泌尿器科教室（主任：稲田 務教授）

教 授 稲 田 務
講 師 蛭 多 量 令
講 師 北 山 太 一
副 手 宮 川 美 栄 子

A CLINICAL EVALUATION OF WINTOMYLON IN THE TREATMENT OF URINARY INFECTIONS

Tsutomu INADA, Kazuyoshi EBISUTA, Taichi KITAYAMA and Mieko MIYAKAWA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director : Prof. T. Inada, M. D.)

The results of the treatment with Wintomylon, generic name nalidixic acid, in 8 cases of simple urinary infections and 7 cases of chronic and complicated patients were reported.

In the former, all patients showed excellent subjective and objective improvements at the end of therapy. In the latter, however, the majority of patients showed no objective improvement. In 4 of the patients, the initial offending organism was eradicated, but new organism emerged.

Side effects were minimal.

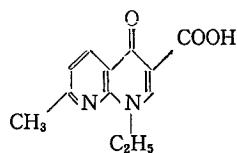
緒 言

Wintomylon は、Sterling-Winthrop 研究所において Lesher 等（1962）によって合成された naphthridine の誘導体である新しい化学療法剤で、とくにグラム陰性菌による泌尿器科系および消化器系の感染症に対して優れた臨床的効果を有することが内外共に多く報告されている。

われわれも第一製薬株式会社から Wintomylon の提供をうけ、京大泌尿器科において諸種の尿路感染症患者に対して使用したので、ここにその臨床成績を報告する。

Wintomylon の性状、組成

Wintomylon（一般名は Nalidixic Acid）は、苦味を有するほとんど無臭の白色乃至類黄色の結晶性粉末で、水に不溶、弱アルカリに易溶であり、次の構造式を有する。



化学名：1-ethyl-7-methyl-1, 8-naphthyridine-4-one-3-carboxylic acid.

McChesey等によると、ヒトにおいてWintomylonは消化管からよく吸収され、経口投与された本剤の80%以上が比較的急速に尿中に一部は遊離型で大部分は monoglucuronide として排泄されるという。犬および猿において本剤を比較的多量に長期間投与した実験を行なったが、Wintomylon の組織中に蓄積する傾向はほとんど認められなかった。最も高い組織濃度を示したのは腎で、最も低い組織濃度を示したのは脳と脂肪組織であった。ヒトの Wintomylon に対する耐薬性は大きく、最高1日8g宛180日間連続投与も可能であった。猿で1日25mg/kg, 75mg/kg, 225mg/kg 宛375日間に316回投与したがいずれも優れた耐薬性を示した。また猿において1日の投与量は最高900mg/kg まで毒性を示さなかった。

表1 単純な尿路感染症

症例	年令	性別	診断	投与				前受				投与量	投与後		副作用	
				臨床症状	尿所見	細菌 (菌数 per ml)	細菌	細菌感受性検査	臨床症状	尿所見	細菌					
1	62	♀	急性膀胱炎	約1週間前から頻尿, 残尿感	蛋(一) 赤(卅)	E. coli (140×10 ⁴)	卅	—	+	—	卅	1日 3.0g 7日間	蛋(一) 赤(一) 白(÷)	認めず	卅	なし
2	61	♀	同上	約1週間前から頻尿, 排尿終末時痛	蛋(÷) 赤(卅)	E. coli (38×10 ⁴)	卅	—	卅	卅	卅	同上	蛋(一) 赤(一) 白(÷)	認めず	卅	食思不振
3	53	♀	同上	7日前から頻尿, 排尿終末時痛, 排尿終末時血尿	蛋(卅) 赤(卅) 白(卅)	E. coli (140×10 ⁴)	卅	—	卅	卅	卅	同上	蛋(一) 赤(一) 白(一)	認めず	卅	なし
4	24	♀	同上	8日前から頻尿, 排尿終末時不快感	蛋(一) 赤(卅) 白(卅)	E. coli (17.6×10 ⁴)	卅	—	+	—	卅	同上	蛋(一) 赤(一) 白(÷)	認めず	卅	軟便, 下痢
5	51	♀	同上	4日前から頻尿, 排尿終末時痛	蛋(卅) 赤(卅) 白(卅)	認めず					同上	蛋(一) 赤(一) 白(一)	認めず	卅	なし	
6	33	♀	急性膀胱炎兼 急性腎盂腎炎	約1週間前から頻尿, 排尿終末時痛, 3日前から発熱, 右側腰痛	蛋(卅) 赤(卅) 白(卅)	認めず					同上	蛋(一) 赤(一) 白(一)	認めず	卅	なし	
7	32	♀	急性腎盂腎炎	2日前から発熱, 両側腰痛	蛋(一) 赤(卅) 白(卅)	E. coli (254×10 ⁴)	卅	—	卅	—	卅	1日 3.0g 14日間	蛋(一) 赤(一) 白(一)	認めず	卅	なし
8	30	♀	慢性膀胱炎	約2カ月前から頻尿終末時不快感, 残尿感あり消褪せず	蛋(一) 赤(卅) 白(卅)	Proteus (9.4×10 ⁴)	卅	—	卅	卅	—	同上	蛋(一) 赤(一) 白(÷)	認めず	卅	なし

NA : Wintomylon

表2 複雑な尿路感染症

症例	年齢	性別	診断	投与			投与前			投与量	投与後				効果	副作用
				尿所見 (菌数 per ml)	細菌 NA	細菌感受性 Sulf. SM/CPTC	尿所見 (菌数 per ml)	細菌 NA	細菌感受性 Sulf. SM/CPTC		尿所見 (菌数 per ml)	細菌 NA	細菌感受性 Sulf. SM/CPTC	尿所見 (菌数 per ml)		
1	69	♂	前立腺摘除術後	赤(+)Providencia 白(卅) (28×10^4)	卅	-	赤(+)Morganella 白(卅) (118×10^4)	-	-	1日 3.0g 7日間	-	-	-	-	-	なし
2	65	♂	同上	赤(-)Klebsiella 白(卅) (164×10^4)	卅	-	赤(+)Pseudomonas 白(卅) (580×10^4)	卅	-	同上	卅	-	-	卅	-	なし
3	65	♂	TURP 後	赤(卅)Providencia 白(卅) (7.4×10^4)	卅	-	赤(卅)認めず	-	-	同上	-	-	-	-	+	なし
4	45	♂	TURB 後	赤(+)E. coli 白(卅) (4730×10^4)	卅	-	赤(+)Candida 白(卅)	卅	-	1日 3.0g 10日間	卅	-	-	-	-	胃部不快感
5	21	♂	左腎盂形成術後	赤(+)Pseudomonas 白(卅) (10×10^4)	+	-	赤(+)Pseudomonas 白(卅) (163×10^4)	+	-	同上	卅	-	-	卅	-	なし
6	6	♂	両側水腎症	赤(-)Alcaligenes 白(卅) (39×10^4)	-	-	赤(-)Klebsiella 白(卅) (2.8×10^4)	卅	-	1日 1.0g 14日間	卅	-	-	卅	-	なし
7	53	♀	嚢胞腎	赤(+)Pseudomonas 白(卅) (5.5×10^4)	-	-	赤(+)Pseudomonas 白(卅) (1.8×10^4)	+	-	同上	卅	-	-	卅	-	なし

NA : Wintomylon

対象並びに投与方法

対象は、当泌尿器科外来および入院患者で尿路感染症を有するもの計15例である。われわれを単純な尿路感染症8例と何らかの尿路障害に合併した複雑な尿路感染症7例の2群に分けた。

投与方法は、1日量3.0gを4回に分服せしめた。投与期間は7日間乃至14日間とした。なお6才の小児の1例は1日量1.0gを4回に分服せしめた。

臨床成績

Wintomylon を投与した臨床成績の概要は表1および表2に示す通りである。

1 単純な尿路感染症（表1）

主たる観察は、Wintomylon 投与前の臨床症状、尿所見および細菌学的検査（培養、同定、定量、感受性ディスクによる感受性検査）と Wintomylon 投与後の臨床症状の経過、尿所見および細菌検査ならびに副作用の有無について行なった。その結果は表1に示す通りである。治療効果の判定にあたっては、臨床症状、尿所見および細菌学的検査がいずれも消失もしくは陰性になったものを効果（ $\oplus$ ）—著効—とした。表1から明らかなように急性膀胱炎5例、急性膀胱炎兼急性腎盂腎炎1例、慢性膀胱炎1例の8例とも効果（ $\oplus$ ）—著効—であった。臨床症状の消失は Wintomylon 投与開始後2～5日目（平均3日目）に認められた。症例5および症例6は投与前の細菌培養検査により細菌認めずの結果をえたが、これは当科受診前に患者が薬局あるいは他医から比較的少量ながら抗生物質または化学療法剤の投与を受けて来っていたために、細菌の発育がすでにある程度抑制されていたものと推定される。

副作用として症例2に食思不振、症例4に軟便乃至下痢の発生を見たが、いずれも軽度であり投薬を中止する必要はなかった。

2 複雑な尿路感染症（表2）

何らかの尿路障害に合併した複雑な尿路感染症の症例は7例で、それぞれ前立腺被膜下摘除術後2例、TURB 後1例、TURP 後1例、左腎盂形成術後1例、先天性と考えられた両側水腎症1例、嚢胞腎1例に合併した膀胱炎乃至尿道炎もしくは腎盂腎炎の症例である。本群における主な臨床症状は頑固な尿潴溜（膿尿）であり、時として伴う膀胱炎様症状または腎盂腎炎様症状はある意味で二次的なものと考えられる。したがって本群においては、主たる観察は、

Wintomylon 投与前後の尿所見および細菌学的検査（培養、同定、定量、感受性ディスクによる感受性検査）ならびに副作用の有無について行なった。その結果は表2に示す通りである。症例3は、Wintomylon 投与後膿尿の程度も軽減し細菌培養検査により細菌認めずの結果をえたので治療効果（ $\oplus$ ）—有効—と判定したが、症例1 2 4 6は、いずれも Wintomylon 投与後膿尿の程度も不変で細菌学的検査では菌交代現象を認め、また症例5 7は、Wintomylon 投与前後の膿尿の程度および細菌学的検査所見がともに略々不変であったので、いずれも治療効果（ $\ominus$ ）—無効—と判定した。すなわち複雑な尿路感染症7例では、1例だけ有効で他の6例は無効であった。

副作用は、症例4において胃部不快感が訴えられたが健胃剤の併用投与で消滅した。

附：尿路感染症患者から分離した各種細菌の Wintomylon およびその他の薬剤に対する感受性（表3）

Wintomylon を投与しその臨床効果を観察した前記計15例の尿路感染症患者と、Wintomylon を投与したがその予後を十分に追求しえなかった尿路感染症患者の尿から培養同定した計46株の細菌につき、Wintomylon を始めとする各種薬剤に対する感受性ディスクによる感受性検査を行なったので、その結果を表3に示した。

感受性は、「極めて感受性」（ $\oplus$ ）、「かなり感受性」（ $\oplus$ ）、「やや感受性」（ $\oplus$ ）、「耐性」（ $\ominus$ ）の4段階に分けられる。このうち前者の二つすなわち（ $\oplus$ ）および（ $\oplus$ ）を感受性有と判定し、後者の二つすなわち（ $\oplus$ ）および（ $\ominus$ ）を感受性無と判定する。

表から明らかなように、グラム陰性桿菌の Wintomylon に対する感受性は37株中感受性有22株、感受性無15株であり、同菌の Kanamycin に対する感受性すなわち32株中感受性有19株、感受性無13株と略々等しい。しかもこの感受性無の菌株は Pseudomonas が前者で15株中11株、後者で13株中10株とそれぞれ大半を占めている。

グラム陽性球菌の Wintomylon に対する感受性も9株中感受性有5株、感受性無4株であり可成り高いといえる。

総括並びに考按

Wintomylon の使用成績を総括すると、まづ単純な尿路感染症8例は何れも投与後2～5日

表3. 尿路感染症患者から分離した各種細菌の各薬剤に対する感受性

菌 種	薬 剤 感受性 菌株数	NA				Sulf.				SM				CP				TC				PC, CoM*				KM			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
		菌 種				菌 種				菌 種				菌 種				菌 種				菌 種				菌 種			
球菌 (グラム陽性)	Staph. epidermidis	6	1	1	3	1	1	1	2	1	4	2	1	3	2	4	2	1	1	2	2	1	2	2	1	2	3		
	Enterococcus	2	2			2				1				1	1	1	1		1		1		1			1	1		
	Staph. aureus	1			1	1				1				1										1					
	小 計	9	3	1	4	4	1	2	1	5	1	2	1	4	1	3	5	1	2	2	1	3	3	1		3	4		
桿菌 (グラム陰性)	E. coli	14		1	1	12	12	1		1	1	8	4	8		6	9		4	2		12					11		
	Pseudomonas	11	8	3		10				5	4	2	10	2		6	3					11	4	6					
	Providencia	3			3	3				3			3			3			3				3						
	Klebsiella	2	1			1	2			1	1		1	1		1			1			2					2		
	Rettgerella	2				2	2			2			2			2			2								2		
	Cloaca	2			1	1	1	1		1	1		2			2						2					2		
	Proteus	1				1	1					1				1	1		1										
	Morganella	1		1		1				1			1			1			1								1		
	Alcaligenes	1	1			1								1				1				1			1		1		
	小 計	37	10	5	5	17	33	2		1	14	14	2	5	27	2	2	7	24	1	3	5	9		28	7	6	1	18
計		46	13	6	9	18	37	3	2	2	19	15	2	7	28	6	3	10	29	1	4	7			8	6	4	22	

* 球菌では PC, 桿菌では CoM を示す

目に自覚症状は消失し尿所見も陰性となったので著効と判定した。細菌学的検査では、8例中6例の起原菌がグラム陰性桿菌で何れも Wintomylon に対してディスク感受性を有し、Wintomylon 投与後細菌は培養で認めなくなった。他の2例は投与前の細菌培養で細菌を認めず、これは Wintomylon 使用前につねに他の抗生物質または化学療法剤の投与をうけていたための影響によるものと考えられた。以上の結果から判断すると、Wintomylon は単純な尿路感染症に対して優れた治療効果を有するものと結論できる。

次に何らかの尿路障害に合併した複雑な尿路感染症7例においては、細菌学的検査によって何れもグラム陰性桿菌が起原菌であることが判明した。このうち4例において Wintomylon に対してディスク感受性を有しており、Wintomylon 投与後1例は細菌培養で細菌を認めずとなり膿尿の程度も軽減したのに対し他の3例は菌交代現象を生じ膿尿の程度も軽減しなかった。7例中残りの3例においては Wintomylon に対するディスク感受性も無で Wintomylon 投与後も膿尿改善せず、2例では細菌は略々不変

で1例では菌交代現象が認められた。以上の結果から判断すると、Wintomylon は複雑な尿路感染症に対してはある程度有効ではあるが根治的ではないと結論できる。これには、複雑な尿路感染症にあっては、尿路感染が発生し易かつ根治しがたい尿路の障害が基底に存在するため、抗生物質あるいは化学療法剤だけでは完治が期待できないと云う事情が大いに関係しているものと思われる。しかしながら、感染症の根治は期待できないにしてもこのような複雑な感染症において、感染の増悪を防止しあるいは感染の増悪時にそれを抑制するための目的に Wintomylon を使用することは略々単純な感染症に対する場合と同様の適応となり非常に有意義であると考ええる。

なお感受性ディスクによる感受性検査で、グラム陰性桿菌は Wintomylon に対し略々 Kanamycin に対すると同程度の高い感受性を示した。しかし例外的に Pseudomonas はこの両者に対して耐性を示した。Kanamycin が各種感染症に対して非常に有効であることは周知の事実であるが、本剤は経口の投与が出来ないと云う難点がある。この点 Wintomylon は経口的

投与が可能であるので甚だ使用上便利である。

Wintomylon 内服による副作用としては、臨床成績の項において記載した通り計 3 例に軽度の胃腸障害を認めたが何れも投与を中止しなければならぬ程のものではなかった。

結 語

京大泌尿器科において尿路感染症患者に対し、起炎菌の細菌学的検査を行なうと共に、Wintomylon を投与しその臨床効果をみた結果次のような成績をえた。

1. 急性膀胱炎 5 例，急性膀胱炎兼急性腎盂腎炎 1 例，急性腎盂腎炎 1 例，慢性膀胱炎 1 例の単純な尿路感染症計 8 例は何れも著効を示した。

2. 複雑な尿路感染症計 7 例中 1 例は有効であったが，他の 6 例は膿尿不変かつ細菌検査所見も不変かあるいは菌交代現象を生じ何れも無効であった。

3. 副作用は 3 例に軽度の胃腸障害を認めたのみであった。

4. 感受性ディスクによる感受性検査の結果，グラム陰性桿菌は Wintomylon に対し

Kanamycin に対すると同様高い感受性を示した。

(本稿の要旨は，昭和40年3月京都市で行なわれたウィントマイロン研究会の席上で発表した。)

文 献

- 1) Akbari, A. et al. : NeGram (Nalidixic Acid) in the treatment of urinary infections. J. Urol., **92** : 552~554, 1964.
- 2) Campbell, J. L. et al. : A clinical evaluation of nalidixic acid : NegGram. J. Urol., **92** : 549~551, 1964.
- 3) Leshner, G. Y. et al. : 1, 8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. J. Med. Pharm. Chem., **5** : 1063~1065, 1962. Cited by Akabari et al.¹⁾
- 4) MacChesney, E. W. and others : Biochemical studies of nalidixic acid, a systemic antibacterial compound. To be published. Cited by Akbari et al.¹⁾
- 5) 西浦・横山・石神：新化学療法剤 Nalidixic Acid の治験。泌尿紀要，**10**：41~46, 1964.
(1966年8月9日特別掲載受付)