

泌尿器科領域に於けるウイントマイロンの使用経験について

東北大学医学部泌尿器科学教室（主任：宍戸仙太郎教授）

講 師 入 沢 俊 氏
大学院学生 白 井 将 文
研 究 生 松 下 鉦 三 郎
大学院学生 加 賀 山 学

A CLINICAL TRIAL OF WINTOMYLON TO THE TREATMENT OF THE URINARY TRACT INFECTIONS

Shunshi IRISAWA, Masafumi SHIRAI, Shozaburo MATSUSHITA
and Manabu KAGAYAMA

*From the Department of Urology, Tohoku University School of Medicine, Sendai
(Director : S. Shishito)*

Thirty seven patients with urinary tract infections were treated with Wintomylon.

The daily dose of Wintomylon was 2gms. dividing 4 times and it was given for 14 days. Clinical cure was obtained in 28 out of the 37 and a bacteriological cure in 28.

One patient complained of anorexia and another felt thirst. It appears to be a safe and effective drug in urinary tract infections, especially those associated with *E. coli*, *B. Proteus* and *Pseudomonas*.

I 緒 言

戦後数々の抗生物質が発見され感染症に対して大きな効果が認められているが、最近これら抗生物質に対する菌の抵抗性がしばしば問題となり新しい型の抗菌剤の出現が望まれている。

ウイントマイロンは Leshner 等 (1962)¹⁾ によつて合成された抗菌製剤であり、化学的には 1, 8-naphthyridine 誘導体の一つである 1-ethyl-7-methyl-1, 8-naphthyridine-4-one-3-carboxylic acid (Nalidixic acid) であり Mc Chesney 等 (1963)²⁾ により病原性グラム陰性菌に対して有効であることが実証されている。

私達は尿路感染症患者37例に対して本剤を投与しその治療成績について検討を加えたので茲に報告する。

II 臨 床 試 験

a) 使用方法

無作為的に37例の尿路感染症患者を選び一定期間薬剤を投与した。これら患者は男子18名、女子19名で年齢は16才から78才までであり、これらすべての患者は臨床的並びに細菌学的にはつきりした尿路感染者であり、即ち尿中白血球増多と尿培養により菌陽性が認められている。又37例の内10例が急性感染症であり他の27例は再発又は慢性感染症であり多くは急性増悪を示していた。

これら患者に対し尿採取後、直ちに培養及び感受性テストを行い同時に本薬剤の投与を開始し、投与量は1回 500mg のウイントマイロンを1日4回14日間投与した。更に2回目尿は治療開始後7日目に採取し、3回目尿は14日目に採取し、菌及び尿中白血球の消長についても検索し薬剤の効果は症状消失の速さ、尿頭微鏡所見及び尿培養の結果で判定した。又排尿痛の特に強い2症例に対してウロピリジンを併用し、神経因性膀胱の患者にはアリナミンの併用療法を行つたが、その他使用上特殊な方法は行わなかつた。

尿の頭微鏡的検査では膿球の数を低倍率で数え、尿培養は遠沈した沈渣を白金線でもリガルスキー改良培

地 (B.T.B. 培地) 及び血液寒天培地に植え、必要に応じて P.E.A. 培地に培養しえたコロニーについて標準抗生物質 (8 種) のディスク及びウイントマイロン 5, 30, 60mcg のディスク感受性試験に移して検索した。

b) 使用症例

本薬剤を投与した37例の尿路感染症患者の感染部位は表1に示す如くである。即ち上部尿路感染中腎結石を伴うもの2例、腎盂腎炎を伴うもの9例であり、下部尿路感染中単なる膀胱炎の者4例、又合併疾患を有する慢性膀胱炎、即ち膀胱癌を合併するもの4例、游走腎4例、腎結核4例、神経因性膀胱3例、前立腺肥大症2例、前立腺炎1例、尿道狭窄1例計19例であつた。又手術後尿路感染を起したものの3例について本剤を使用した。

表1. 感染部位

1. 上部尿路感染	
腎結石を伴つたもの	2 例
腎盂腎炎を伴つたもの	9 例
2. 下部尿路感染	
a) 単純性膀胱炎	4 例
b) 次の疾患を伴つた慢性膀胱炎	
膀胱腫瘍	4 例
游走腎	4 例
結核	4 例
神経因性膀胱	3 例
前立腺肥大症	2 例
前立腺炎	1 例
尿道狭窄	1 例
3. 次の手術による術後感染症	
膀胱部分切除術 (膀胱腫瘍による)	1 例
陰莖切断術 (陰莖癌による)	1 例
尿道カルンケル手術	1 例
計	37 例

III 臨床成績

a) 細菌学的検索

尿培養は37例の患者については前述の如く治療直前、治療開始後7日目及び14日目に行つた。治療前の尿については感受性試験も行つた。然し第2回、第3回尿に対しては尿培養のみ行い感受性試験は省略し

た。又これら37例中3例は症状消失し来院を中止したため14日目の尿は採取出来なかつた。

先ずこれら37例の治療前の尿より分離された菌及び常用抗菌剤に対する感受性試験は表2に示す如くである。即ち37名の尿より分離された菌は43菌株であり、これら菌に対して常用8種の抗菌剤並びにウイントマイロン5, 30, 60mcgのディスク感受性試験を行つた。

表2. 43菌株 (37例の患者から分離) のディスク感受性

菌 株	計	抗菌剤	ウイ ン ト マ イ ロ ン	イ シ ン ス ト レ プ ト マ	テ ト ラ サ イ ク リ ン	ニ コ ル ク ロ ラ ム フ エ	カ ナ マ イ シ ン	コ リ マ イ シ ン	ペ ル ニ シ リ ン	T ア ル ビ オ シ ン	ノ ボ ビ オ シ ン
E. coli	19	19	16	9	11	16	18	0	9	6	
Proteus	9	7	2	4	2	3	3	2	7	7	
Klebsiella	9	5	4	2	2	7	9	0	6	4	
Pseudo- monas	4	4	0	3	4	3	4	0	2	0	
Staphylo- coccus	2	0	1	2	2	2	2	1	2	2	
計	43	35	23	20	21	31	36	3	26	19	

その結果 E. coli, Pseudomonas は100%の感受性を示しストレプトマイシン、コリマイシン、カナマイシンよりも高い感受性を示しているが、Klebsiellaは9菌株中5菌株に感受性を示しており、コリマイシン、カナマイシンより低い感受性を示していた。一方 Proteus 菌は9株中7株に感受性があり、アルビオンT、ノボビオンと同程度の感受性を示し、テトラサイクリン、コリマイシン、カナマイシン等よりかなり高い感受性を示した。然るに Staphylococcus に対しては全く感受性を示さなかつた。以上の結果より本薬剤はグラム陰性菌特に等に E. coli, Pseudomonas, Proteus 対しては強い感受性を示し、他の常用抗菌剤に比較してその効力は優るとも劣らないことが判明した。

b) 症状に対する本薬剤の効果

治療開始後7日目、及び14日目の症状は表3に示す如くである。即ち治療後7日目に完全に症状の消失したものは37例中20例、症状の改善をみたもの13例、不変3例、悪化1例であつた。更に治療後14日目になると愁訴及び症状の消失したもの28例、改善をみたもの6例、不変2例、悪化1例であり、尚症状の消失せる28例中3例は急性膀胱炎の患者で治療開始後7日目ですでに症状は完全に消失し、14日目には来院しなかつたのでこれら3例は全治せるものと考えられた。

本薬剤投与によつても症状の改善をみなかつた症例

表3. 本薬剤の症状消褪に及ぼす影響

症 状	7 日 目 (症例数)	14 日 目 (症例数)
消 失	20	28 (3)
改 善	13	6
不 変	3	2
悪 化	1	1

() 内は症状改善し14日目に来院しなかつた症例で治癒したものと思われる症例。

は神経因性膀胱、膀胱癌、前立腺炎などを合併せる慢性膀胱炎の患者であつた。又使用中悪化を示した1例は両側腎結核で一側腎は既に腎摘出術を受けており残腎結核に更に混合感染を起した症例である。この症例は尿培養により *Proteus* 菌が検出され感受性試験でアミノベンジルペニシリン、アルピオシンT及びウイントマイロンにのみ感受性があることが判明しウイントマイロンを投与したが腎機能が高度に悪化し一般状態の悪化に伴い経口投与が困難となつたので3日の投与で中止したためその効果は判然としなかつた。

c) 膿尿にする効果

本薬剤の膿尿に対する影響は表4の如くである。即ち7日目に膿尿の消失せる者11例、膿尿はあるが改善をみたもの22例、改善をみないもの3例、悪化を示したもの1例であつた。又14日目には23例が膿尿は消失し、10例は改善をみ、3例は不変で、1例は悪化を示した。これら症例中改善をみなかつたものは膀胱癌、結核、神経因性膀胱等を合併した症例であり、悪化を示した1例は前述の如き残腎結核に腎盂腎炎を合併し腎機能が極度に悪化した症例である。

表4. 本薬剤の膿尿に及ぼす影響

期 間	7 日 目	14 日 目
尿所見		
膿尿あり { 悪化	1	1
{ 不変	3	3
{ 改善	22	10
膿 尿 な し	11	23 (3)

() 内の数字は膿尿が消失し14日目に来院せず検査出来なかつたが治癒したと思われる症例。

d) 菌消失に及ぼす本薬剤の効果

菌消失に及ぼす本薬剤の効果についてみるに表5に示す如く治療後7日目で菌の消失したもの20例、14日目では28例に達した。然し6例は14日目でなお陽性で

表5. 本薬剤の菌消失に及ぼす効果

尿 培 養	7 日 目	14 日 目
陽 性	17	6
陰 性	20	28
培 養 不 能	0	3

あり、これら患者は膀胱癌、神経因性膀胱、前立腺炎等を合併せる慢性膀胱炎並びに腎結石症に腎盂腎炎を合併せる症例で、これら症例はかなり慢性の経過をとつており、本薬剤投与前にすでに種々なる抗菌剤が投与された症例である。

e) 副作用

最後に本薬剤の副作用についてみるに、1例に食欲不振、他の1例に口渇を認めた。他は糖尿病、高血圧等の患者にも投与したが別段副作用はみられなかつた。

IV 考 按

ウイントマイロンは合成された抗菌作用を有する一連の 1, 8-naphthyridine 誘導体の一つであることは先にも述べたところである。

本薬剤は特にグラム陰性菌群に高度の感受性を示すことは McChesney 等をはじめ多くの人達により認められており、本薬剤の泌尿器科領域への応用に関しては Lishman 等 (1963)³⁾、Jameson 等 (1963)⁴⁾、Ward-McQuaid 等 (1963)⁵⁾ 等多くの報告がある。即ち本薬剤の菌に対する感受性について Lishman 等は *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas* 等には 100% の感受性を示しサルファフラゾール、テトラサイクリン、ストレプトマイシン等より効力があると述べており、Ward-McQuaid 等は *E. coli*, *Klebsiella* 等に対してはクロラムフェニコール、ニトロフラントイン、カナマイシン等より劣り、テトラサイクリンやストレプトマイシンよりやや優り、サルファフラゾールよりずつと効果があつたと述べている。又彼等は一般に感受性がないと云われている *Streptococcus* 26株中6株に感受性を示したと報告している。

私達の成績では *E. coli*, *Pseudomonas* は本薬剤に対し100%の感受性を示し Lishman 等の成績と一致する結果を得た。一方 *Proteus* も9

株中7株と高率に感受性を示し、他の一般抗菌剤と比較してかなり高い効力を示していた。然しながら *Klebsiella* に対してはストレプトマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコールより優るがコリマイシン、カナマイシン、アルビオシンTよりやや劣ることが判明したが、*Staphylococcus* に対しては私達の症例では感受性を示したものは見られなかった。

以上私達の成績は諸家の成績とほぼ一致しグラム陰性菌群、特に *E. coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* 等に高い感受性を有することが判った。

次に本薬剤投与による臨床症状については Jameson 等は7日後に17例中16例に症状の改善をみたと報告し、一方 Lishman 等は60例中35例は完全に症状が消失し18例は症状が軽減し、9例は改善をみなかったと述べており、これら症状の改善をみなかった9例の内膀胱癌が2例、再発膀胱乳頭腫1例及び結核性膀胱炎の1例が含まれていたと述べている。更に一般に膀胱癌、結核、神経因性膀胱などを合併せる慢性尿路感染症の症例は本薬剤の投与によつても難治であるとされているが Campbell 等⁹⁾は神経因性膀胱に続発した慢性再発腎盂腎炎に対して本薬剤を投与して著効があつたと述べている。

私達の症例では投与後7日目で症状の消失したもの20例、改善13例、不変3例、悪化1例であり、14日目では28例が症状消失し、6例に改善をみ、2例は不変で、1例は悪化を示したが、これら症状中不変であつた3例は神経因性膀胱、前立腺炎、膀胱癌を合併した慢性膀胱炎の患者であつた。

私達の症例中神経因性膀胱を合併したものは3例であり、ウイントマイロン投与により症状の改善をみたものは2例であり、又3例共膿尿は消失せず、菌も陰性にはならなかった。一方膀胱癌を合併した症例は5例であるがその内1例は膀胱部分切除後の症例である。これら症例中1例は以前膀胱部分切除を受けた事があり、その後膀胱乳頭腫が再発し、これは電気凝固術により、消失したが頑固な膀胱炎症状が続い

た。尿培養により *Klebsiella* と *Pseudomonas* が証明され感受性テストでアルビオシンT、ノボビオシン及びウイントマイロンにのみ感受性を示し、ウイントマイロンを使用したところ症状は4日後に消失し著効を呈した症例である。更に前立腺炎を合併せる1例は尿培養の結果 *Staphylococcus epidermidis* が発見され感受性テストでウイントマイロンに感受性がないことが判明した。

次に本薬剤の膿尿に及ぼす効果については Jameson 等は本薬剤投与7日目の採取尿では17例中膿尿消失したもの7例、膿尿を認めるもの10例であり、投与後28日目では陰性16例、陽性1例であつたと述べている。

私達の症例では7日目で膿尿消失したもの11例、膿尿はあるが改善されたもの22例、不変3例、悪化1例であり、14日目では膿尿消失したもの23例、膿尿はあるが改善をみたもの10例、不変3例、悪化1例であつた。

Jameson 等は本薬剤の尿中菌消失に及ぼす影響について観察し、それによると本薬剤投与7日目の尿培養で17例中5例に陽性、12例に陰性で、更に28日目では17例中16例に陰性、1例が陽性を示したと報告している。又 Lishman 等は本薬剤を一定期間投与した後、尿培養を繰返した46例の患者のうち、15例は陰性、8例は新しい菌が出現し、23例は頑固な感染がみられたと述べている。

私達の成績では投与7日目では陽性17例、陰性20例、14日目では陽性6例、陰性28例であつた。

最後に本薬剤の副作用についてみるに、本薬剤は一般に極めて毒性の少ない薬剤であるとされており、Lishman 等は本薬剤を投与した60例中軽い頭痛、一過性のかゆみを訴えたものがそれぞれ各1例認められたと述べており、痛風、糖尿病、高血圧、心房細動、精神病、糖尿病性末梢神経症等の患者に対しても副作用は全くみられなかったと報告している。又 Ward-McQuaid 等も52例中1例に一過性の顔面紅潮をみ、Jameson 等は17例中1例に嘔吐がみられたと述べている。

更に Carroll (1963)⁷⁾ 等は重篤な腎機能障害患者にも投与しており, Ward-McQuaid 等も腎不全の中毒患者に投与しても安全であると述べている。私達の症例では1例に食欲不振, 他の1例に口渴が認められたがその他別段副作用は認められなかつた。

唯本薬剤使用中1例に症状の悪化が認められたが, 本症例は残腎結核に腎盂腎炎を併発した症例であり, 菌は *Proteus* でウイントマイロンに感受性を示した為ウイントマイロンを投与したにもかかわらず腎機能の低下により尿毒症症状を呈した為経口投与が困難となりやむなく投薬を中止したものである。従つて本症例はウイントマイロンの副作用によるものであるとは考え難い。

V 結 語

私達は16才から78才までの尿路感染症37例(急性疾患10例, 慢性疾患27例)に対しウイントマイロン1日4回, 1回500mgを14日間投与した。その結果7日後症状改善をみたもの33例, 菌消失は7日後20例, 14日後28例であり, 膿尿消失は7日後11例, 14日後23例であつた。

副作用として1例に食欲不振, 1例に口渴が認められた。

本薬剤は *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas* などによる尿路感染症には特に効果があるよう

に思われる。

(稿を終るに臨み御指導と御校閲を賜つた恩師戸部仙太郎教授に感謝致します 尚本研究に使用したウイントマイロンは第一製薬株式会社の提供によるものであることを併記して感謝の意を表します。)

文 献

- 1) Leshner, G. Y., Froelich, E. J., Gruett, M. D., Bailey, J. H. and Brundage, R. P. : J. Med. & Pharmaceut. Chem., 5 : 1063, 1962.
- 2) McChesney, E. W., Froelich, E. J., Leshner, G. Y., Crain, A. V. R. and Rosi, D. : Toxicol. & Appl. Pharmacol., to be published.
- 3) Lishman, I. V. and Swinney, J. : Brit. J. Urol., 35 : 116, 1963.
- 4) Jameson, R. M. and Swinney, J. : Brit. J. Urol., 35 : 122, 1963.
- 5) Ward-McQuaid, J. F. N. C., Jichlinski, D. and Macis, R. : Brit. Med. J., 23 : 1311, 1963.
- 6) Campbell, J. L., Thomley, M. W. and Parsons, R. L. : A clinical evaluation of nalidixic acid (NegGram), to be submitted.
- 7) Carroll, G. : J. Urol., 90 : 476, 1963. .

(1965年2月23日特別掲載受付)