

新化学療法剤 Nalidixic Acid の治験

都立駒込病院泌尿器科 (医長 西浦常雄博士)

西 浦 常 雄
横 山 繁
石 神 行 雄

NALIDIXIC ACID

—A NEW ANTIBACTERIAL AGENT—

Tsuneo NISHIURA, Shigeru YOKOYAMA and Yukio ISHIGAMI

*From the Department of Urology, Komagome Hospital, Tokyo
(Chief : T. Nishiura, M. D.)*

A clinical trial of Nalidixic Acid in twenty patients with urinary infections was made.

Nalidixic Acid was found to be effective in the treatment of urinary infections.

Side effects were of minor nature.

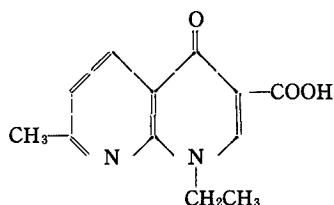
はじめに

Nalidixic Acid は Sterling-Winthrop Research Institute で Leshner (1962)¹⁾ により合成された新しい形の新化学療法剤で、第1図のような構造をもち、第1表のように主とし

Nalidixic Acid

{ Win. 18,320 (code name)
Wintomylon (米)
Negram (英)

1-Ethyl-7-methyl-1,8-naphthyridin-4-one-3-carboxylic acid



第 1 図

て Gram negative の細菌群による感染症に有効と推定され、既存の各種抗生物質との間に交叉耐性はない。経口的に投与され、胃腸管よ

り良く吸収されて、主として尿より排泄される。しかも動物実験によると毒性は極めて低い。故に Gram negative organisms 感染の多い尿路感染症の治療に貢献することが主として期待され、また耐性赤痢や種々の気道感染等の治療にも期待されている。

Nalidixic Acid の尿路感染症における臨床実験として、Kulm (1963)²⁾の集計によれば、慢性腎盂腎炎8例にすべて有効、淋菌性尿道炎を含む下部尿路感染症に14例中13例に有効で、しかもこれらの殆んどは他の抗生物質に無効であつたものであつたという。他の尿路感染症の治療群では7例中1例有効1例やや有効、他は無効という成績であつたという。大越等(1963)³⁾は膀胱炎、淋疾、副睾丸炎等に用いて15例中13例に有効な成績を認めている。Lishman & Swinney (1963)⁴⁾は60例の尿路感染症について検討して有効性を認め、特に E. coli, Proteus 感染に優秀な成績を得るとし、また尿路感染菌に対する Disk 感性を他の抗生物質と比較し、Nalidixic Acid に最も優秀な結果をえてい

第1表 IN VITRO BACTERIOSTATIC ACTIVITY (Bailey, J. H.²⁾)

Gram-Negative Pathogens	mcg/ml	Gram-Positive Pathogens	mcg/ml
<i>E. coli</i>	5 - 12.5	<i>Staphylococcus aureus</i>	50 -100
<i>Proteus vulgaris</i>	6.4- 30	<i>Diplococcus pneumoniae</i> I	250
<i>rettgeri</i>	6.4- 30	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	500
<i>morgani</i>	3.2- 30	<i>Bacillus anthracis</i> V	75
3172	1.25	<i>Clostridium welchii</i>	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	250 -500	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	500
3907	6.25		
<i>Aerobacter aerogenes</i>	1.6->50		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.8- 25		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.8- 3.2		
<i>meningitidis</i>	0.75		
<i>Pasteurella pestis</i>	0.5		
<i>multocida</i>	2.5		
<i>Hemophilus pertussis</i>	50 - 75		
<i>influenzae</i> H	1.0		
<i>influenzae</i> type B	10		
<i>Brucella abortus</i>	7.5- 10		
<i>Shigella dysenteriae</i>	3.2		
<i>flexneri</i>	0.8		
<i>Salmonella typhosa</i>	3.2- 50		

る。Jameson & Swinney (1963)⁶⁾は *E. coli*, *Proteus* による尿路感染症 17 例についての成績を, Furadantin 投与例を対照として検討し, 症状の改善が早く, 膿尿消失, 培養上菌陰性化がすぐれていることを認めている。Slade (1963)⁷⁾ は開業医の臨床実験 33 例 (*E. coli*, *Proteus* 尿路感染症)を集計してその有用性を認めている。なお実験⁸⁾ ではアルカリ性になると活性体が多くなるとされているが, 尿の酸度と臨床効果を比較してみるとそれ程著明な効果がみられなかつたと述べている。

われわれも今回 Winthrop 社より臨床試験を依頼されたので尿路感染症に応用したところ, 甚々有用な成績をえたので, なお小数例ではあるが発表することにした。

感 性 検 査

臨床例より得られた *E. coli*, *Klebsiella* 等の 5 種の尿路感染菌 29 株について, Nalidixic Acid に対する感性を検討した (第 2 表) 最小発育阻止濃度を平板法で検討し, 一方 Disk 感性検査を Winthrop 社より提供された 3 濃度 Disk で, 指定された操作で行った。種々の事情で細菌の種類や株数が少くなり, 特に *Proteus* についての検討が行いえなかつたのは残念であるが, 一般に第 1 表に比較して多少感性が低くでている。*E. coli* に耐性株が認められているのは興味深い。*Pseudomonas* で感性の認められるものは一つもないが, Lishman & Swinney⁹⁾ は Disk 法で大部分が軽度感性例であるとはいえ 100% の感性という成績を得, Kuhn¹⁰⁾ の臨床例の報告では 2 例の *Pseudomonas* による慢性腎盂腎炎が共に治癒したという。

上記の検討菌株の各々について, 昭和の 1 濃度

第2表 尿路感染菌の感性

	最小発育阻止濃度 mcg/ml	Disk阻止帯直径mm		
		5mcg/Disk	30mcg/Disk	60mcg/Disk
E. coli	>100	—	—	—
	>100	—	—	—
	25	—	14	15
	12.5	9	15	16
	6.25	11	14	16
	6.25	10	17	19
	6.25	10	18	20
	6.25	11	19	20
	6.25	13	18	21
	6.25	12	19	22
	3.12	10	16	19
	3.12	15	20	22
Klebsiella	>100	—	—	—
	50	7	10	12
	25	—	12	14
	12.5	8	14	16

Disk 法によつて各種抗生物質に対する感性を同時に検討した。各々の抗生物質に対して感性と判定される菌株をその菌種の全菌株に対する百分率で表示すると第3表の如くなる。E. coli, Klebsiella, Citrobacter に対しては Nalidixic Acid が最も高率の感性を示している。なお Nalidixic Acid の Disk 法感性検査の判定基準は、5mcg Disk に著明な阻止帯を認めるものを高度感性、30, 60mcg Disk に認めるものを感性、60mcg Disk にのみ認められるものを軽度感性とし、すべての Disk に阻止帯の認められないものを耐

Citrobacter	>100	—	—	—
	25	—	10	12
	12.5	6	13	16
	12.5	10	18	19
Pseudomonas	>100	—	—	—
	>100	—	—	—
	>100	—	—	—
	>100	—	—	—
	>100	—	—	—
	>100	—	—	—
	>100	—	—	—
Staphylococcus	>100	—	—	—
	100	—	—	9
	100	—	—	10

性とされているが、第3表で、Staphylococcus に対して3例中2例(66%)に感性となつているのは、第2表にみる如く 60mg Disk にのみ阻止帯の認められるもので、最小発育阻止濃度も 100 mcg/ml という状態であつた。一方他の抗生物質も Disk 法で(+)より(++)と判定されるものをすべて一様に感性として計算したものであるが、EM に対する E. coli の 67%感性、Pseudomonas の17%感性等の内容は殆んど(+)程度の感性にすぎないものであつた。

臨床効果

投与方法は毎食直後及び就寝前に2錠宛(1錠 0.5 g), すなわち1日量 4 gを忘れないように4回に分服するように指示した。投与期間は試供品が少い関係上5~7日間を原則としたが、効果に応じて多少の短縮や延長を行つた。なお重曹などの併用投与は行わなかつた。

第3表 各種抗生物質の尿路感染菌に対する感性比較(感性を示す株数を百分率で表示)

		サ剤	PC	SM	KM	CP	TC	EM	COM	NA*
E. coli	12例	0	0	33	84	33	42	67	67	84
Klebsiella	4例	0	0	25	75	50	50	75	75	75
Citrobacter	4例	0	0	0	25	0	50	25	75	75
Pseudomonas	6例	0	0	0	0	0	0	17	50	0
Staphylococcus	3例	0	66	66	100	66	33	100	0	66

* NA Nalidixic Acid

効果の判定は、症状、尿所見（膿尿、蛋白尿等）、尿培養検査の3者がすべて完全に消失したものを著効（卅）とし、3者の中の2者以上の改善あるいは消失を有効（++）、3者の中の1つの完全消失あるいは2つの改善を認めたものを少々有効（+）とし、その他のものを無効（-）とした。

現在までの症例は24例で、無選択に外来患者の中から抽出したものであるが、この中に投与後不参のものが4例あり、これらを除いて、20例となる。

尿路感染症には尿路の生理に関連して異物や尿流通過障害等の因子が関係し甚々複雑であるので⁹⁾、尿路

感染症に対する薬剤の効果を検討するには慎重でなければならぬ。一率に考えて何例中何例有効で有効率何パーセントというわけにはゆかない。われわれは対象症例を急性膀胱炎を中心とする、機械的機能的因子の関与することの少い、単純な尿路感染症と、その他のものとの2群にわけて観察した。

（1）単純な尿路感染症

第4表の如く11例中7例に著効を認めている。投与期間は3～10日間で、第2群からみると一般に短かい。症状は3～4日で完全に消失し、4～5日目に行われた尿検査は全く無所見となり、尿の培養検査も陰

第4表 単純な尿路感染症（急性膀胱炎）

No.	姓	年令	性	尿路感染菌	Disk 感性								投与量 g × 日	投与後			効果判定
					サ剤	PC	SM	KM	TC	CP	EM	OLM	COM	培養	尿所見	症状	
1	K. S.	56	♀	E. coli	-	-	++	++	++	++	+	++	4×10	-	-	-	卅
2	M. K.	23	♀	E. coli	-	-	-	++	-	-	-	++	4×8	-	-	-	卅
3	S. I.	43	♀	E. coli	-	-	-	++	-	-	+	+	4×5	-	-	-	卅
4	K. H.	25	♀	E. coli	-	-	-	++	++	-	++	++	4×6	-	-	-	卅
5	T. I.	32	♀	E. coli	-	-	++	++	++	++	+	+	4×3	-	-	-	卅
6	H. H.	24	♀	Staphylo.	-	++	++	++	++	++	++	-	4×10	-	-	-	卅
7	K. N.	23	♂	-									4×6	-	-	±	++
8	S. K.	13	♂	-									4×3*	-	±	±	+
9	M. S.	31	♀	-									4×4	-	±	-	++
10	Y. G.	23	♀	-									4×3*	-	+	++	+
11	H. H.	27	♀	E. coli	-	-	++	++	++	-	+	-	4×7	-	-	-	卅

* 胃障害で投与中止

性となつている。残りの4例中2例は4日及び6日間の投与であるが症状の消失あるいは著しい軽快を認めている。その後来診しないのでその後の追求は不能であつたが恐らく完治したものと思われる。残りの2例は副作用のため3日投与で中止した例であるが、やはり症状、尿所見の軽快が認められている。すなわち11例のすべてに多少とも効果が認められたことになる。初診時投与後不参の4例はすべてこの群に入るものであるが、以上の結果からみると、3日間の投与で軽快したために来院しなかつたものではないかと考えられる。

この群で認められた投与前の尿路感染菌は E. coli 6例、Staphylococcus 1例で、残りの4例は培養陰性であつた。E. coli、Staphylococcus の全例は著効の認められたもので、投与後の培養はすべて陰性とな

っている。Staphylococcus に有効であつたのは in vitro の成績と比較して興味があるが、この例の Nalidixic Acid に対する感性検査は行っていないので、その理由は不明である。E. coli の中の2例は Disk 感性検査では KM (Kanamycin)、COM (Colimycin) 以外すべての抗生物質に不効と判定された例で、その中の1例は KM 投与で再発をみたものであつた。なお Nalidixic Acid 投与前に Sulfa 剤を投与されて不効であつたものが3例含まれている。

（2）複雑な尿路感染症

第5表にみる如く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9例で、尿道狭窄、膀胱頸部硬化症、憩室、結石、神経因性膀胱機能障害等に合併した慢性膀胱炎、腎盂腎炎、副睾丸炎等である。1日4gを6～14日間にわたって投与している。

第5表 複雑な尿路感染症

No.	姓	年令	性	診 断	尿路感染菌	Disk 感性								投与量 g × 日	投与後		効果判定	
						サ 剂	PC	SM	KM	TC	CP	EM	OLM		COM	培養		尿所見状
1	K. M.	75	♂	尿道狭窄, 慢性膀胱炎	E. coli	—	—	—	++	+	—	++	—	++	4 × 6	—	+	++
2	K. B.	73	♂	尿道狭窄, 慢性膀胱炎, 副睪丸炎	E. coli	—	—	—	++	—	—	+	—	++	4 × 7	++	++	—
3	U. I.	71	♀	膀胱頸室, 慢性膀胱炎	E. coli	—	—	++	++	+	—	—	++	4 × 7	++*	++	+	
4	N. U.	55	♀	尿道狭窄, 慢性膀胱炎, 腎盂炎	Klebsiella	—	—	++	++	—	++	—	+	++	4 × 9	—	—	++
5	M. K.	62	♂	膀胱頸部硬化症, 慢性膀胱炎	Klebsiella	—	—	—	++	+	—	—	—	++	4 × 10	—	+	++
6	Y. S.	37	♂	左腎結石, 左慢性腎盂腎炎, 右係灰腎	Klebsiella	—	—	—	—	—	—	—	—	++	4 × 14	++	+	+
7	Y. Z.	66	♂	左腎結石, 左慢性腎盂腎炎	Citrobacter	—	—	—	—	—	—	—	—	++	4 × 7	++	++	—
8	S. I.	60	♂	脊髓膀胱, 慢性腎盂膀胱炎	Proteus	—	—	+	++	—	—	—	—	—	4 × 10	++	++	+
9	W. N.	35	♂	腎盂腎炎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4 × 7	—	++	—

* Strept. faecalis

9例中著効1例, 有効3例, 少々有効3例, 無効2例という成績をえている。投与前認められた尿路感染菌は E. coli 3例, Klebsiella 3例 Citrobacter 1例, Proteus 1例, 培養陰性1例であるが, Disk 感性はすべて5剤以上の耐性株で, Klebsiella の1例及び Citrobacter の1例は COM(++)以外はすべて耐性となっていた。

著効の1例は尿路奇形, 尿道狭窄に伴った Klebsiella 感染の腎盂膀胱炎で, Sulfa 剤, 合成 PC 製剤, TC, TM, EM, CP, OLM, COM 投与に対して頻回にわたって再発を繰返していたものであるが, Nalidixic Acid 投与後は現在まで約2ヵ月間再発を認めていない。

この群の症例は色々な意味で難治な症例であつて, Nalidixic Acid 投与前にも種々な化学療法剤が投与されている。この群で認められた尿路感染菌はすべて in vitro で一般的には Nalidixic Acid に反応することになっているのに, 9例中無効2例, 少々有効にすぎないものが3例という成績はあまり良いとは言えないように思われるかもしれないが, これをすべて Nalidixic Acid の責にすることはできない。個々の症例の尿路の条件等を考え合わせると, 臨床的にはむしろ良い成績が得られたと感じている。

第3例は投与前の尿の培養では E. coli が認められ

たが, Nalidixic Acid 投与後3日後及び7日後の尿の培養では Streptococcus faecalis が認められ, E. coli は消失している, これは始めに E. coli と Strept. faec. が存在していたが, 前者が圧倒的に多いために見逃されたものと思われ, Nalidixic Acid の投与によつてこれに感性の E. coli だけが消失し, Strept. faec. が残存したものと思われる。

副 作 用

20例中2例に胃腸障害を訴えて投与中止を希望された。その中1例は眩暈, 目, 耳に膜が張つたような感を訴えている。初期の症例であつたので両例とも直ちに投与を中止したが, 少し神経質にすぎた感もある。

6例について投与開始後6~14日後に血中 Urea N, TTT, 尿 Urobilinogen を検討したが, 正常域を外れた結果は認められなかつた。

お わ り に

以上を総括するに, 現在のところ Nalidixic Acid は大した副作用もなく, 優秀な臨床効果をみたものと判定される。

化学療法剤の進歩に比例して耐性菌が益々増加しつつある今日, 感染症の治療には沢山の武器が必要である。この意味で Nalidixic Acid

は Gram 陰性菌感染の多い尿路感染症の治療に対する一つの新しい有力な武器となるものと思われる。

(本稿の要旨は昭和38年10月7日第10回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。)

文 献

- 1) Lesher, G. Y. et al. J. Med. Pharm. Chem., 5 : 1063, 1962.
- 2) Bailey, J. H. Data in the Files of the Sterling-Winthrop Research Institute.
- 3) Kuhn, J. : Data in the Files of the

Sterling-Winthrop Research Institute.

- 4) 大越・他・日泌尿会誌, 54 : 571, 1963.
- 5) Lishman, I. V. & Swinney, J. : Brit. J. Urol., 35. 116, 1963
- 6) Jameson, R. M. & Swinney. J. : Brit. J. Urol., 35 122, 1963
- 7) Slade, D. A. : Brit. J. Urol., 35. 125, 1963
- 8) Froelich, E. J. & Berberian. D. A., and McChesney, E. W. : Data in the Files of the Sterling-Winthrop Research Institute.
- 9) 西浦・横山 : 日泌尿会誌, 54 : 989, 1963.