

〔泌尿紀要13巻7号〕  
〔昭和42年7月〕

# 尿路感染症に対する Nalidixic Acid の臨床評価

(脊損患者の尿路感染症 第1報)

関東労災病院泌尿器科 (医長: 近藤 賢博士)

内 藤 政 男

河 田 幸 道

近 藤 賢

関東労災病院整形外科 (医長: 鈴木勝巳博士)

磯 見 明

## A CLINICAL EVALUATION OF NALIDIXIC ACID ON THE URINARY TRACT INFECTIONS (URINARY TRACT INFECTIONS IN PARAPLEGICS: I)

Masao NAITO, Yukimichi KAWADA and Masaru KONDO

*From the Department of Urology, Kanto-Rohsai Hospital, Kawasaki, Kanagawa*  
(Chief: Masaru Kondo, M. D.)

Akira ISOMI

*From the Department of Orthopedics, Kanto-Rohsai Hospital Kawasaki, Kanagawa*  
(Chief: Katsumi Suzuki, M. D.)

A new drug nalidixic acid, bacteriostatic against Gram-negative organisms, has demonstrated its efficacy in the treatment of urinary tract infections at many clinical trials. So it was undertaken to evaluate the effectiveness of nalidixic acid in treating chronic urinary infections in paraplegics. Unexpected results were obtained which are summarized as follows.

The greater parts of urinary pathogens resistant to many antibiotics were not always sensitive, rather resistant to nalidixic acid.

The bacteriologic cure rate after nalidixic acid treatment was inferior to those of usual antibiotics.

In some cases the nalidixic acid administration exacerbated the urinary infections not only due to resistant pathogens, but also to sensitive. To understand such facts, it seems necessary to postulate its difficult absorption and/or its inactivation in vivo.

### I 緒 言

尿路感染症の治療は抗菌性薬剤により画期的な進歩をとげた。しかし数多くある抗菌性薬剤の尿路感染症に対する効果を各々の確に評価することはなかなか困難である。その困難な理由の1つとして尿路感染症の特徴をあげねばならない。すなわち急性尿路感染症で尿路の通過障害を合併していない時は自然治癒の傾向が強い。従ってかかる症例に抗菌性薬剤を投与して、薬効を論ずるには自然治癒症例を除外しなければ

ならない。この注意をおこたると薬剤の効果の判定を誤る可能性がある (Cluff 1961)<sup>1)</sup>。

尿路感染症に対する抗菌性薬剤の臨床効果は急性膀胱炎に対する成績にもとづいて論じられることが多く、しかも Cluff の指摘している自然治癒症例の除外という操作にはほとんど関心がはられていない。従って薬効は過大評価される可能性が極めて強い。

急性尿路感染症における自然治癒症例の除去という操作は困難で、われわれは未だそれをな

し得ない状態である。そこで尿路感染症に対する薬剤の効果判定を脊損患者に合併する慢性尿路感染症について試みてきている。この方法が最善の方法とは考えていないが、薬効の過大評価におちいる危険のすくない、1つの信頼しうる方法と考えている。

nalidixic acid は1962年に Lesher 等<sup>2)</sup>により開発されて以来、グラム陰性菌に強い抗菌力を持ち、内服によりその抗菌力は速かに血中尿中に移行し、また従来の抗菌性薬剤と交叉耐性をもたないので抗生物質耐性菌感染症に特に有効であるといわれてきている。そうしてグラム陰性桿菌の感染が主で、しかも多剤耐性の獲得が多く認められる尿路感染症の治療には上記のような特徴をもった nalidixic acid は特にすぐれているといわれ、その方面に広く使用されてきている。かかる nalidixic acid の尿路感染症に対する臨床効果をわれわれの方法で検討し、若干の考察を試みたので報告する。

## II Nalidixic acid 耐性

昭和ディスクでは nalidixic acid の最小発育阻止

濃度 (MIC) が 4mcg/ml 以下を卍 (極めて感受性)、4~20mcg/ml を卍 (かなり感受性)、20~100mcg/ml を+ (やや感受性)、100mcg/ml 以上は- (耐性)と判定している。また Seneca 1965<sup>3)</sup> は dilution method による nalidixic acid の MIC が 0.78mcg/ml 以下を very susceptible, 1.56~3.25mcg/ml を susceptible, 6.25~12.5mcg/ml を resistant, 25~100mcg/ml を very resistant と判定している。dilution method と disk method の成績は必ずしもきれいに対比しないという問題はあるが、一応その数値の示すままに対比してみると、昭和ディスクの卍は Seneca の very susceptible および susceptible に、卍は resistant に、+および-は very resistant に大体相応する。

慢性尿路感染症を合併している脊損患者の尿について、昭和40年7月から12月までの5カ月間に昭和ディスクを用いて nalidixic acid に対する感受性を165回検査した。その判定卍は1.2%, 卍は21.2%, +は24.2%, -は53.3%であった。従って Seneca の very resistant に相応する+および-は77.5%となる (第1表)。

グラム陰性桿菌を主とする尿路感染菌の nalidixic acid に対する耐性がかくも高率であるのは脊損患者の慢性尿路感染症という特殊な対象について検査を行

第1表 Nalidixic acid 耐性発生率

| Seneca 1965      |       |       |       | 著 者 等 1966 |                |
|------------------|-------|-------|-------|------------|----------------|
| 稀 釈 法            | 1962  | 1963  | 1964  | デ ィ ス ク 法  | 1965           |
| very susceptible | 11.4% | 2.6%  | 18.7% | 卍          | 1.2%           |
| susceptible      | 10%   | 4.9%  | 3.1%  |            |                |
| resistant        | 11.4% | 7.1%  | 3.1%  | 卍          | 21.2%          |
| very resistant   | 67.1% | 85.2% | 75%   | +          | 24.2%<br>53.3% |
|                  |       |       |       | -          |                |
| 症 例 数            | 70    | 224   | 32    |            | 165            |

なったためかもしれない。しかし New York の一般病院における Seneca の1962~1964年の3年間にわたる326例の成績によると nalidixic acid に対する耐性発生率 (very resistant の発生頻度) は70~85%であった (第1表)。すなわち今回の165例の成績は Seneca の成績と興味ある一致をしめしている。従って nalidixic acid はグラム陰性桿菌に極めて有効であるという一般的見解は再検討の余地があると思われる。

## III 治療効果

脊損患者で良好かつ安定した膀胱機能を回復しているが、尿路感染症の合併している慢性期の15症例に nalidixic acid 2.25g/日 および重曹 3 g/日の各分3内服の併用投与を7日間続けた。そうして投与直前と投与終了第2日目の早期の中間尿について尿検査を行った。

尿検査としては薬剤感受性検査、同定検査および菌数検査の細菌学的検査と尿沈渣の検鏡を行なった。

### 1. 薬剤感受性

投与直前の尿検査における nalidixic acid 感受性は計4例、+5例、-6例であった。そこで MIC 100mcg/ml を境として、100mcg/ml 以下を感性群9例、100mcg/ml 以上を耐性群6例と分類して成績をまとめてみた。

ペニシリン Pe, ストレプトマイシン Sm, クロラムフェニコール Cm, テトラサイクリン Tc, エリスロマイシン Em, カナマイシン Km, コリマイシン COM およびナリジキシック・アシド Nd の8剤に対する耐性発生率を感性群と耐性群とに分けて比較すると、感

性群の耐性発生率は全般的に低い(第2表)。

耐性群における Sm, Cm, Tc, Km の耐性発生率は感性群の2倍乃至それ以上となっており、耐性群の耐性発生率が感性群より低いのは COM のみである。従って各種抗生物質に耐性な菌は nalidixic acid に対しても耐性であり、逆に nalidixic acid にある程度感受性をもつ菌は各種抗生物質に対しても感受性をもつ可能性が高い。この成績は nalidixic acid が従来の抗生物質と交叉耐性をもたぬ故、多抗生物質耐性菌の感染には適応であるという一般的見解とは全く相容れぬものである。

第2表 各種抗菌性薬剤耐性発生率

|       | 症例数 | 耐 性 発 生 率 |     |      |     |     |     |     |      |
|-------|-----|-----------|-----|------|-----|-----|-----|-----|------|
|       |     | Pe        | Sm  | Cm   | Tc  | Em  | Km  | COM | Nd   |
| 感 性 群 | 9   | 83%       | 44% | 55%  | 22% | 55% | 11% | 55% | 27%  |
| 耐 性 群 | 6   | 100%      | 91% | 100% | 83% | 75% | 33% | 16% | 100% |

Pe: ペニシリン, Sm: ストレプトマイシン, Cm: クロラムフェニコール,  
Tc: テトラサイクリン, Em: エリスロマイシン, Km: カナマイシン,  
COM: コリマイシン, Nd: ナリジキシック アシド

### 2. 主要尿路感染症

同定検査30回で桿菌29株、球菌27株、計56株を分離同定した。桿菌では Cloaca が最も多く9株、次いで Proteus mirabilis, Escherichia coli, Klebsiella が各4株, Citrobacter, Providencia が各2株, Proteus vulgaris および Hafnia は各1株である。球菌では病原性といわれる coagulase 反応陽性の Staphylococcus が22例で圧倒的に多く、coagulase 反応陰性は5例にすぎなかった。

投与前後の分離菌株を比較すると尿中の主要感染菌は頻回に交代している。桿菌についてみると、感性群9例中8例、耐性群6例中4例、全15例中12例80%に交代が認められている。

### 3. 細菌学的治癒率

nalidixic acid 投与後の尿中菌数を投与前と比較してみた。感性群9例中尿中菌数が1万分の1になったのが1例、10分の1が3例、10倍および1万倍が各1例であり、残る3例には増減が認められなかった。耐性群6例では100分の1、10分の1および10倍が各1例で、残る3例には増減が認められなかった。

感性群における菌数増加2症例は注目すべき症例であるので、項をあらためて後述する。抗菌性薬剤の効果判定の基準には種々あるが、われわれはその重要な基準として細菌学的治癒率による比較判定を行なっ

ている。すなわち尿中菌数が  $10^3$ /ml 乃至それ以下を細菌学的治癒とし、治療終了第2日目の尿所見から細菌学的治癒率を算出し、各種治療法の効果を比較検討している。

nalidixic acid の細菌学的治癒率は感性群9例中2例で22%、耐性群6例で0%、従って無選択投与の場合には15例中2例で13%である(第3表)。

投与薬剤に対する感染菌の感受性の有無を考慮せず、無選択に投与を行なった4種抗生物質の細菌学的治癒率と nalidixic acid のそれを比較してみる。4種抗生物質とはクロラムフェニコール (Cm)、テトラサイクリン (Tc)、テトラサイクリン誘導体 (Tc-D)、アルビオシン T (Al-T) であり、昭和ディスクによる判定で耐性の場合を耐性薬剤投与とした。これら4群の耐性薬剤投与症例は43~76%を占め、細菌学的治癒率は21~35%であった。

nalidixic acid 群の耐性症例は40%を占め、前記4群とくらべ最低であるが、細菌学的治癒率は13%で前記4群のいずれよりも低い。従って細菌学的治癒率のみから判断すれば、nalidixic acid 投与は Cm あるいは Tc 1日 100mg という少量投与よりも効果は劣り、無処置時の治癒率0%に比較して若干の効果を認めうという程度である。

### 4. 尿中白血球

第3表 抗菌性薬剤無選択投与時の細菌学的治癒率

|                | 1 日 投 与 量              | 期 間 | 症 例 数 | 耐 性 症 例 数 | 細菌学的治癒率 |
|----------------|------------------------|-----|-------|-----------|---------|
| 無 処 置          |                        | 7日  | 12    |           | 0       |
| Cm 或 Tc        | Cm 2g, Tc 1.5g         | 14日 | 14    | 43%       | 21%     |
| 少量 Cm 或 Tc     | Cm, Tc 共 100mg         | 14日 | 18    | 67%       | 27%     |
| Tc-D           | 600mg                  | 6日  | 16    | 50%       | 31%     |
| Al-T           | ノボビオン, Tc 共<br>各 500mg | 6日  | 17    | 76%       | 35%     |
| Nalidixic acid | 2.25 g                 | 7日  | 15    | 40%       | 13%     |

nalidixic acid 投与後の尿中白血球数を投与前とくらべ、尿路の炎症性反応の消長を推測してみた。

白血球数は普通の尿沈渣の検鏡所見にもとづき、10分の1以下の減少を「減」、10倍以上の増加を「増」とし、 $10^{\pm 1}$  以内の変動は「同」と判定した(第4表)。

判定「増」は耐性群6例中2例に認められ、感性群9例中1例に比較するとはるかに高率である。従って耐性 nalidixic acid 投与は尿路の炎症性反応を増悪する可能性が強いと考えられる。

第4表 尿中白血球の消長

|       |     | 「減」<br>~ $10^{-1}$ | 「同」<br>$10^{-1}$ ~ $10^{\pm 1}$ | 「増」<br>$10^{\pm 1}$ ~ |
|-------|-----|--------------------|---------------------------------|-----------------------|
| 感 性 群 | 9 例 | 5                  | 3                               | 1                     |
| 耐 性 群 | 6 例 | 1                  | 3                               | 2                     |

### 5. 感性菌数増加

育損患者の慢性尿路感染症に関する従来の成績によると、投与前の尿路感染菌に感受性のあることが確かめられた抗菌性薬剤を投与した場合でも、投与後に尿中菌数が増加した症例は決して珍しくない。しかしそのような菌数増加がみられた場合には尿路感染菌は必ず投与した抗菌性薬剤に耐性な菌株に交代していた。ところが前述した感性群9例中菌数増加の認められた2例は特異な所見を示した。

第1例：投与前の菌数は  $10^4$ /ml で *Proteus mirabilis* と *Staphylococcus coagulase* (－) が分離され、nalidixic acid の MIC は 20~100mcg/ml であった。それが nalidixic acid 7日間投与後には菌数は  $10^8$ /ml と1万倍にふえ、*Proteus mirabilis* のみが分離され、しかも nalidixic acid の MIC は 20~100mcg/ml であった。

第2例：投与前の菌数は  $10^4$ /ml であり、*Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Staphylococcus coagulase* (－) が分離され、nalidixic acid の MIC は 4~20 mcg/ml であった。それが投与後には菌数は  $10^5$ /ml

と10倍にふえ、*Escherichia coli* のみが分離され、nalidixic acid の MIC は 4mcg/ml 以下となった。

この2例に認められたような感性抗菌剤7日間投与後に、その薬剤に感受性をもった菌が投与前よりも増加しているという事態は如何に説明すればよいであろうか。一応次のような4つの可能性が考えられる。

第1は水に難溶性といわれる nalidixic acid が腸管から吸収されぬ場合があるという可能性である。nalidixic acid は水には難溶性であるが、アルカリ性ではよく溶ける故、内服後迅速に吸収されると一般にいわれている。しかし吸収障害の可能性の有無は先ず検討されるべきであろう。

第2は腸管から吸収されはしたが、体内で不活性化されるという可能性である。かかる可能性も当然検討されるべきである。

第3は昭和ディスクの判定+および++は Seneca のいうごとく耐性と判断すべきで、それらを感受性ありと判断するのが間違っているという可能性である。今回の nalidixic acid 750mg/回、重曹 1 g/回、1日3回内服という併用投与で尿中 nalidixic acid 濃度が 20mcg/ml 以下にしかならなかったとすれば、昭和ディスク判定+の尿路感染菌が増加したこともある程度説明可能である。

しかし大越等 1964<sup>4)</sup>によれば健康者に nalidixic acid 500mg 宛、1日4回内服をつづけさせると、尿中活性濃度は 70mcg/ml であり、重曹 2 g を併用すると 125.0~164.0mcg/ml と単独投与時の数倍量の濃度を示すという。もしこの成績がわれわれの患者にも適用しうるならば、昭和ディスク判定+、nalidixic acid MIC が 20~100mcg/ml の細菌は nalidixic acid 750mg 宛1日3回内服により、その発育を完全に阻止される筈である。

従って患者によっては nalidixic acid を内服しても、その尿中活性濃度が上昇せぬような何らかの要因(前述した第1、第2の可能性)の存在を想定する方が、nalidixic acid の MIC のどこから耐性と判定

するかの基準を変更するよりも妥当であろう。

第4は投与後の尿検査が最終投与後36時間以上を経過しているのに、その間に尿中の nalidixic acid 感性菌が急速に増殖するという可能性である。

脊損患者の慢性尿路感染症の薬物療法を終了した後、爆発的に投与前よりもひどい尿混濁をおこした例が多かった。副腎皮質ホルモン、感性 Km (カナマイシン) 併用療法<sup>5)</sup> の場合でも、それは治療終了後第3～4日目におきた。従ってこの可能性の否定は出来ないが、大体無視しうるであろう。

結局4つの可能性のうち、第1の吸収障害と第2の体内不活性化が最も重要ということになる。従って nalidixic acid が臨床に広範に使用されるためには、これらの可能性の有無および対策を解明することが是非とも必要であろう。

#### 6. 副作用

15症例に7日間投与をしたが、認められた副作用は食欲不振、嘔気、嘔吐であった。文献的にはこれら以外にも種々の副作用が報告され、それらを合せた副作用の発現頻度は6～7%といわれている。これらの副作用のために投与を中止せざるを得ない場合が時々あるようである。

### IV 考 察

nalidixic acid は尿路感染症のすぐれた治療薬といわれている。しかし脊損患者の慢性尿路感染症に本剤を用いた経験からは、本剤がすぐれた抗菌性薬剤であるという印象をもてなかった。少数例の成績から断定的結論を導くことは危険であるが、疑問点を指摘することはできよう。

nalidixic acid はグラム陰性桿菌に強い抗菌力をもつというが、強い耐性が高率に認められることもある(第1表)。本剤の抗菌力については慎重な検討が必要である。

nalidixic acid は従来の抗生物質と交叉耐性がないから、抗生物質耐性菌の尿路感染症に特に有効であるという。しかし抗生物質耐性菌は nalidixic acid にも耐性であり、抗生物質感性菌は本剤にも感性であることが多い(第2表)。従って本剤が抗生物質耐性菌の尿路感染症に特に有効であると単純に思いこむことは危険であろう。

抗菌性薬剤の尿路感染症に対する効果を細菌

学的治癒率で比較すると、nalidixic acid のそれは感性群 (MIC 100mcg/ml 以下) で22%、耐性群 (MIC 100mcg/ml 以上) で0%、無選択投与(耐性頻度40%)で13%である(第3表)。この成績は従来の抗生物質の成績<sup>6)</sup> と比較すると劣っている。また耐性群に nalidixic acid を投与すると尿路の炎症性反応が増悪される可能性が強い(第4表)。

このような成績と、Seneca が指摘している本剤が高価なことおよび副作用の発現が比較的高率なこととを考えあわせると、本剤の投与は十分な効果が期待できるような症例に限られるべきものと思われる。そうして症例選択の基準を昭和ディスクの判定廿乃至卅 (MIC 20mcg/ml 以下) とすれば、相当にすぐれた効果が期待できよう。しかしその場合投与対象が尿路感染症のごく一部に限られることは避け難い。

nalidixic acid は内服によりその抗菌力が速かに血中尿中に移行するといわれている。しかし感性菌数増加の項で述べたごとく、本剤には吸収障害あるいは体内不活性化の可能性があり、従ってこれらの点の検討を充分に行なう必要がある。

### V 結 語

(1) 脊損患者の慢性尿路感染症について nalidixic acid の臨床効果を検討した。

(2) nalidixic acid はグラム陰性桿菌に常に強い抗菌力を発揮するとは限らない。

(3) nalidixic acid は抗生物質耐性菌に常に有効とは限らない。

(4) nalidixic acid の細菌学的治癒率は従来の抗生物質より劣っている。

(5) nalidixic acid 耐性菌感染症 (MIC 100 mcg/ml 以上) に投与すると尿路の炎症性反応を増悪する可能性が強い。

(6) nalidixic acid は感性薬剤選択投与の原則を厳に守って使用されるべきである。昭和ディスク判定廿乃至卅 (MIC 20mcg/ml 以下) の症例に投与すれば従来の抗生物質程度の効果を期待しうるであろう。

(7) nalidixic acid の吸収障害、体内不活性

化の問題を解明することが是非とも必要である。

(本稿の要旨は第 297 回日本泌尿器科学会東京地方会において発表した)。

## VI 参考文献

- 1) Cluff: Year Book of Urology. 1960~1961, p. 10. The Year Book Publishers.
- 2) Leshner, Froelich, Gruett, Bailey & Brun-

dage: J. Med. & Pharmaceut. Chem., 5: 1063, 1962.

- 3) Seneca: J. Urol., 94: 82, 1965.
- 4) 大越等: 治療, 46: 953, 1964.
- 5) 近藤・三木: 日泌尿会誌, 53: 543, 1962.
- 6) 近藤・内藤・島野 泌尿紀要, 10 543, 1964.

(1967年4月7日受付)