

尿路感染症に対する Nalidixic Acid (Wintomylon) の使用経験

岩手医科大学皮膚科泌尿器科教室（主任 伊崎正勝教授）

大 堀 勉

小 柴 健

後 藤 康 文

岩手労災病院整形外科（院長：工藤祐三教授）

氏 家 和 国

笠 原 信 男

USE OF NALIDIXIC ACID (WINTOMYLON) FOR THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS

Tsutomu OHORI, Ken KOSHIBA and Yasubumi GOTO

From the Department of Dermatology and Urology, Iwate Medical College

(Director : Prof. M. Izaki)

Kazukuni UJIE and Noboru KASAHARA

From the Department of Orthopedics, Iwate Rohsai Hospital

Twenty-one patients with various urinary tract infections, including ten patients with cord bladder, were treated with Nalidixic Acid (Wintomylon). The drug was supplied in a form of 0.25 gram tablet and was given orally at a dose of two tablets four times daily for five to fourteen days.

In four cases of acute cystitis, Nalidixic Acid was highly effective and bacteriological cure was obtained in all the cases.

In seven cases of chronic urinary tract infections, Nalidixic Acid was effective in five cases (bacteriological cure in a case and improvement in four cases), but was not effective in the remaining two cases.

In all of ten cases of cord bladder, which were all associated with chronic urinary tract infections due to *E. Coli*, apparent improvement was observed with the administration of Nalidixic Acid for ten days.

Bacteriological study revealed that Nalidixic Acid was effective in the treatment of urinary tract infections caused by Gram negative organisms, especially in those caused by *Proteus*, *E. Coli* or *Pseudomonas*.

I 緒 言

Nalidixic Acid (Wintomylon) は Leshner 等 (1962) により 1-8, naphthyridine 誘導体から作り出された新しい化学療法剤であり、とくにグラム陰性菌による泌尿器系、消化器系の

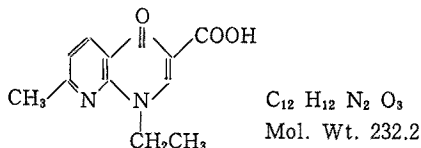
感染症に対して著しい効果のあることから、現在、米国においては NegGram の商品名で Sterling-Winthrop 社より発売され注目をあつめている。

今回、われわれは第一製薬株式会社より本剤

の提供を受け、諸種の尿路感染症患者に使用する機会を得たので、その結果を報告する。

II 性状および薬理作用

Nalidixic Acid は化学的には 1-ethyl-7-methyl-1, 8-naphthyridin-4-one-3-carboxylic acid で、その構造式は下記のごとくである。



本剤は経口投与すると消化管から速かに吸収され、その大部分は投与後 8 時間以内に腎から排泄されるので高い尿中濃度が得られる。また、本剤は腎組織内、とくに皮質に高濃度に摂取されるといわれており、Shlegel (1962) のラットを使用した実験では、その濃度は血漿中濃度の約 8 倍であるといい、腎盂腎炎のような腎組織内感染に対しても適していると思われる。

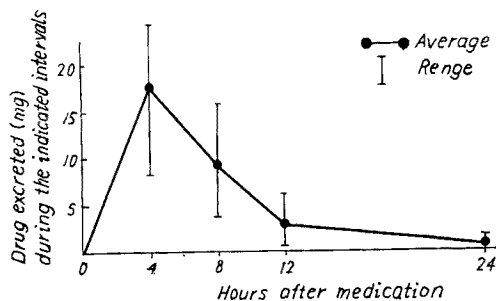


図1 ウイントマイロン 1 回 500mg 経口投与後の尿中における有効排泄濃度 (Sterling-Winthrop Research Institute による)

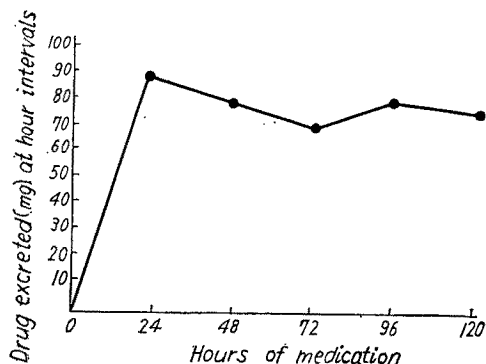


図2 ウイントマイロン 1 回 500mg, 1 日 4 回 5 日間経口投与した場合の尿中における有効排泄濃度 (Sterling-Winthrop Research Institute による)

Sterling-Winthrop 社で調査した資料によれば、人間では本剤 500mg 1 回の投与で有効な尿中濃度を示し、6 例の人体実験の結果は図 1 のごとくであり、さらに、1 回 500mg, 1 日 4 回、5 日間経口投与した場合には図 2 のごとく高い尿中排泄濃度を維持するといわれている。

III 適応症および抗菌スペクトル

本剤は急性、慢性の泌尿器系および消化器系の感染症に主として用いられるが、泌尿器科領域では *Proteus*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* などのグラム陰性菌に対し優れた抗菌力を持ち、とくに、従来他の薬剤をもってしては難治な場合の多かった *Proteus* 感染症に対して優れた効果を示すといわれている。

なお、本剤は尿路感染症以外のグラム陰性菌や、或種のグラム陽性菌による感染症に対しても有効であり、その抗菌スペクトルを表示すると表 1 (Deitz,

表 1 ウイントマイロンの抗菌スペクトル

発育阻止最少濃度 (mcg/ml 以下)	細菌名	
	グラム陰性菌	グラム陽性菌
below 1	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (9 recent isolates) <i>N. meningitidis</i> <i>Pasteurella pest's</i>	
	<i>Aerobacter aerogenes</i> <i>Brucella abortus</i> <i>B. melitensis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	

1 : 25	Hemophilus influenzae (Harvard ; type B) Proteus mirabilis P. vulgaris Pseudomonas aeruginosa Salmonella anatum. S. dublin S. enteritidis S. gallinarum S. pullorum S. typhimurium (Copenphagen, MA-918, GA-BAI) S. typhosa Shigella dysenteriae (Harvard) S. sonnei S. paradysenteriae	
26 : 100	Aerobacter aerogenes Hemophilus pertussis Pseudomonas aeruginosa (211) Salmonella paratyphi A S. schottmuelleri S. typhimurium (ME-85807)	Bacillus anthracis Staphylococcus aureus
100 : 500	Pseudomonas aeruginosa (New Orleans)	Clostridium perfringens (Cl. welchii, Michigan) Corynebacterium diphtheriae Diplococcus pneumoniae (Type 1) Mycobacterium tuberculosis Streptococcus faecalis Streptococcus spp.

(Sterling-Winthorp Research Institute による)

表2 尿路感染症患者より分離したグラム陰性菌に対する感受性検査 (Disc 法)

Species	Wintomylon		Nitrofurantoin		Chloramphenicol		Demethylchlor- tetracycline	
	S	R	S	R	S	R	S	R
Escherichia coli	114		113	1	111	3	56	58
E. intermedia	4		4		4		2	2
E. freundii	1		1		1		1	
Paracolonobacterium coliforme	42		39	3	37	4	27	15
P. intermedium	5		3	2	4	1		5
P. aerogenoides	2		1	1	2		1	1
Paracolonobacterium sp.	2		1	1	1	1	2	
Proteus vulgaris	22	1	20	3	19	4	17	6
P. mirabilis	15		15		15		11	4
P. morganii	3		3		1		1	2
P. rettgeri	1	1	1	1	1	1	1	1
Proteus sp.	19		16	3	8	11	6	13

Aerobacter aerogenes	36	36	19	17	19	17		
A. cloacae	1	1	1		1			
Klebsiella-aerobacter	9	8	1	1	8	3	8	
K. pneumoniae	4	4	1	4		3	1	
Klebsiella sp.	1	1	1	1		1		
Pseudomonas aeruginosa	16	1	15	13	3	6	10	
Pseudomonas sp.	5	2	3	4	1	2	3	
TOTAL (304 cultures)	302	2	270	34	248	56	160	144
Sensitivity	99%		89%		82%		53%	

Froelich and Armstrong

S=Sensitive

R=Resistant

(Sterling-Winthrop Research Institute による)

表3 尿路感染症患者より分離された菌(52株)に対する感受性検査結果(Disc法)

	ND		PC		SM		KM		TC		CM		EM		Sulf		LM		CL	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
E. coli	31	0	0	31	13	18	24	7	8	23	9	22	0	31	0	7	2	29	22	9
Klebsiella	3	0	0	3	1	2	3	0	1	2	0	3	0	3	0	3	0	3	2	1
Proteus	6	0	1	5	3	3	5	1	2	4	5	1	0	6	0	6	0	6	4	2
Enterococcus	0	2	2	0	0	2	2	0	0	2	1	1	0	2	0	2	0	2	0	2
Pseudomonas aeruginosa	4	3	1	6	3	4	4	3	1	6	3	4	0	7	1	6	0	7	3	4
Staph. epidermidis	2	0	1	1	1	1	2	0	2	0	2	0	1	1	0	2	1	1	0	2
Staph. aureus	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1
計	47	5	5	47	22	30	41	11	15	37	21	31	2	50	1	27	4	48	31	21
感受性%	90%		10%		42%		79%		29%		40%		4%		3%		8%		51%	

Froelich & Bailey, 1963 による)のごとくである。

また, Froelich and Armstrong が諸種の尿路感染症患者から分離した 304 株の菌について Disc 法による感受性検査を行なった結果では, 表 2 のごとく, グラム陰性菌の 304 株中 302 株 (99%) に感受性ありという結果で, 他の薬剤すなわち Nitrofrantoin の 89% Chloramphenicol の 82%, Demethylchlortetracycline の 53% と比較しても抜群の優秀性を示している。われわれが最近岩手医大泌尿器科および岩手労災病院の諸種尿路感染症患者から分離した 52 菌株について Disc 法 (3 濃度法) による感受性検査を行なった結果は表 3 のごとくで, 本剤は E. Coli, Klebsiella,

Proteus に対しては 100% の感受性を示し, Pseudomonas に対しても 7 株中 4 株に感受性ありという結果を得た。なお, 全体では 52 株中 47 株, 90% に感受性を示し, これは他の薬剤, すなわち, Kanamycin の 79%, Colimycin の 59%, Streptomycin の 42%, Chloramphenicol の 40% と比較しても明らかに優れた値を示している。

なお, 一般に in vitro の感受性検査の結果と臨床成績とは必ず一致するとは限らないが, 米国における 1000 例以上の臨床成績では, ほぼ感受性検査の結果に一致して, グラム陰性菌感染症に対して確実な効果を示している。

IV 臨床成績

われわれは岩手医大泌尿器科における諸種尿路感染症の11例、および岩手労災病院脊髄損傷患者の尿路感染症中、大腸菌が菌検出された10例の合計21例に対して本剤の投与を試みた。

患者の年齢分布は18才から71才におよんでいるが、いずれも成人とみなされるため、投与量は1日2g (250mg錠を8錠、1日4回に分服)の径口投与を5～14日間にわたって行なった。治療効果の判定は、本剤投与により臨床症状が消失し、尿培養により菌陰性となり、尿検鏡所見にも著しい改善を見たものを著効、尿培養により菌陰性とはならないが、菌や膿球の減

少および臨床症状の緩解を見たものを有効、何ら効果を認めなかつたものを無効、の3群に分けた。

まず、一般尿路感染症の11例については表4に示すごとくで、急性膀胱炎の4例においては本剤の5～10日間の投与でいずれも著効を示したが、それらは主として *Pseudomonas* または *Proteus* が検出されたもので、そのうち3例は本剤の使用に先立つてスルファメチゾールおよびオキシテトラサイクリンを使用したにもかかわらず治癒を見なかつたものであり、この点を見てグラム陰性菌感染症に対する本剤の優秀性がうかがわれる。

表4 諸種尿路感染症に対する Nalidixic Acid の効果 (2g/日)

症 例	年 令 性	病 名	投 与 日 数	検 出 菌		尿中膿球		症 状				効 果	副 作 用	
				投 与 前	投 与 後	前	後	頻 尿		排尿痛				
								前	後	前	後			
1. 中 村	34♀	急性膀胱炎	10	Pseudomons 卅 Protus 卅	—	+	—	—	—	+	—	著	—	
2. 前 川	29♀	〃	5	E. Coli 卅 Proteus 卅	—	+	—	—	—	+	—	〃	—	
3. 相 馬	65♀	〃	14	Proteus 卅	—	+	—	+	—	—	—	〃	—	
4. 伊 七	27♀	〃	5	Pseudomonas 卅	—	卅	+	+	—	—	—	〃	—	
5. 佐々木	49♀	慢性膀胱炎	10	Pseudomonas 卅	Pseudomonas 卅	卅	—	—	—	+	—	有	—	
6. 藤 本	71♀	〃	7	E. Coli 卅	Enterococcus 卅	卅	卅	+	+	—	—	無	—	
7. 藤 原	18♀	〃	7	E. Coli 卅	E. Coli 卅	卅	卅	—	—	—	—	〃	—	
8. 木 村	39♀	腎 孟 腎 炎	7	Proteus 卅	—	卅	—	+	—	+	—	著	—	
9. 服 部	36♂	〃	14	Pseudomonas 卅	Pseudomonas 卅	+	卅	—	—	—	—	有	—	
10. 村 田	65♂	TUR 後尿路感染	7	Klebsiella 卅	—	卅	卅	+	+	+	—	〃	—	
11. 田 齊	32♂	〃	5	E. Coli 卅	E. Coli 卅	+	卅	+	—	—	+	—	〃	—

残りの7例は、いずれも慢性尿路感染症に属するもので、いずれも当初より難治なものと考えられており、スルファメチゾールやオキシテトラサイクリンによる治療にも抵抗を示したものが多かつた。これに本剤を投与した結果は7例中著効1例、有効4例、無効2例で、なかでも *Proteus* による腎盂腎炎の1例が7日間の投与で著効を示し、尿培養で、菌陰性となり、

尿検鏡所見が著しく改善されたのをはじめ、*Pseudomonas* による腎盂炎と慢性膀胱炎の症例に有効であつたことは注目に値すると思う。しかし一方、Disc 法による感受性検査で100%の感受性を示した *E. Coli* による慢性膀胱炎の2例に対していずれも無効であつたことは、Disc 法の信頼度の問題も含めて今後さらに検討を要することと思われる。

次に尿路感染症を伴った脊髄損傷患者のうち、大腸菌感染による10例に対して本剤の10日間の投与による治療を行なった結果は表5に示すごとくである。排尿障害を伴った脊髄損傷患者の尿路感染症は、最も難治な尿路感染症であることは衆目の一致するところであるが、その全例に有効であり、10日間の投与で、4例の尿培養結果が菌陰性であったことは注目に値する。しかし、尿中の膿球数が菌数の減少や消失に伴って必ずしも減少していないこと。ま

た、投与開始後5日目の尿培養で一旦菌陰性となりながら、投与継続10日後の尿培養で再び菌陽性となつたものが3例認められたことは、耐性獲得の問題と共に本剤の効果の限界を示唆するものではないかと思われた。しかし、その後の検査結果で判明したことであるが、本剤の投与終了後10日目に行なった尿培養検査の結果、10日間の投与直後の検査で菌陰性となつた4例中3例が依然として菌陰性であった。このことは、一般に難治といわれている脊髄損傷患者の

表5 脊損患者尿路の大腸菌感染症に対する Nalidixic Acid の効果
(1日2g, 10日間の投与による)

症 例	年齢性	脊 髄 損 傷			残尿 cc	尿 培 養			尿 中 膿 球			効 果	副作用
		部 位	程 度	受傷後期間		前	5 日 目	10 日 目	前	5 日 目	10 日 目		
1. 田 畑	35♂	Th ₁₂	完 全	7年10月	60~90	卅	+	+	卅	卅	卅	有 効	ナ シ
2. 鈴 木	30♂	L ₂	不完全	1年 7月	200~270	卅	-	-	+	卅	+	"	"
3. 高 橋	29♂	L ₁	完 全	4年	30~150	卅	-	+	卅	卅	卅	"	"
4. 小 原	27♂	Th ₁₂	"	4年 7月	250	卅	+	+	卅	卅	+	"	"
5. 紺 野	32♂	L ₂	"	2年 4月	0~10	卅	-	-	+	+	卅	"	"
6. 筒 治	21♂	Th ₁₁₋₁₂	"	1年 2月	10~15	卅	-	-	+	卅	+	"	"
7. 山 崎	18♂	Th ₉₋₁₀	"	9月	20~25	卅	-	+	卅	卅	+	"	"
8. 広 野	32♂	Th ₁₂	"	2年11月	50~75	卅	-	-	卅	卅	卅	"	"
9. 宮 崎	33♂	Th ₁₂	"	1年 3月	60~100	卅	+	+	+	卅	卅	"	"
10. 二階堂	36♂	Th ₁₂	"	1年 1月	80~130	卅	-	+	卅	卅	卅	"	"

尿路感染症の治療に大きな希望を与えることになると思われる。

表6 諸種尿路感染症に対する Nalidixic Acid の治療効果

疾患の種類	著 効	有 効	無 効
急性膀胱炎	4	0	0
慢性膀胱炎	0	1	2
腎 盂 腎 炎	1	1	0
TUR 後感染症	0	2	0
脊髄損傷に伴った尿路感染症	0	10	0
計	5 (24%)	14 (67%)	2 (9%)
		19 (91%)	

ところで、以上述べた21例は、その大多数が、現在一般に使用されている化学療法剤や抗生物質をもつてしては無効であつたもの、もしくは難治であろうと思われたものであり、それにもかかわらず、表6に総括したごとく、著効5例、14例と合計して19例 (91%) に治療効果を認めたのであるから、頑固な尿路感染症の治療に際して、本剤は常に有用な薬剤であろうと判定しうるものと考ええる。

そのうちでもとくに Protus に対する効果は優れており、表7に示すごとく、Protus が検出された4例においてすべて著効を見たことは注目に値すると思われる。この事実は、外国文献においてもすでに強調されており、Akbari 等¹⁾ (1964) は Proteus による尿路感染症の44

表7 菌種別による Nalidixic Acid の治療効果

検 出 菌	著 効	有 効	無 効	計
E. Coli	1	11	2	14
Pseudomonas	2	2	0	4
Proteus	4	0	0	4
Klebsiella	0	1	0	1

例中35例 (79.5%) に対して本剤は著効を呈したと報告している。

V 副 作 用

われわれが諸種尿路感染症の21例 (年齢分布 18才～71才, 男子13例, 女子8例) に対して本剤の1日2g, 5～14日間の投与を行なった経験では, 何ら副作用と思われる臨床所見を認めることができなかった。

Sterling-Winthrop 社の本剤に関する文献によると, 正常成人に対する本剤の経口投与し場合には1日8g, 56日間の投与でも, 心血管系, 血液および尿所見, アルカリフォスファターゼ値に特記すべき影響は認められず, また妊婦に対する副作用もとくに認められないと述べている。すなわち, Finnerty が妊娠4～9カ月の妊婦の腎盂腎炎23例に本剤の1日2～4gを数週間にわたって投与した結果では, うち18例に症状の改善を認め, このデータをまとめる迄の間に23例中の18例の患者が健康なる子供を出産したと報告しており, また, 妊婦8人に対して数カ月間 (70日～6カ月) にわたって本剤の継続投与を行なった場合にもとくに有害な作用は母子ともに全く認められなかったとも報告している。

また, Sterling-Winthrop 社が集計した1,000人以上の臨床例の報告でも, 本剤の副作用はあつても僅かで, 嘔気, 嘔吐, 胃腸障害, 睡気, 頭痛などをわずかに訴えるものがあつたが, 投与中止あるいは減量を要した例は極めて稀であつたといつており, そのほか, 掻痒感, 蕁麻疹が極く少数例に見られ, 好酸球増多症が2, 3報告されている程度である。最近の Campbell等²⁾ (1964) の報告でも67例の経験で蕁麻疹を起したものの1例, 強度の悪心を起したものの1例の計

2例において, 本剤の投与中止を必要としたのみで, 他の症例には特記すべき副作用は認められなかったと述べている。

しかしながら, 本剤も, 他のすべての新薬についてもいわれるように, 投与が長期にわたる場合には定期的な血液や肝機能検査を行なうことが賢明であり, また妊娠初期の3カ月間は本剤の投与をさしひかえた方が無難であろう。また肝や腎機能障害の患者に対して使用する場合には注意をおこたるべきではないことはいうまでもない。

VI 結 語

われわれは岩手医大泌尿器科および岩手労災病院における一般尿路感染症11例, 脊髄損傷患者の尿路感染症10例の合計21例に対して, Nalidixic Acid (Wintomylon) 1日2g (250mg錠8錠を1日4回に分服) を5～14日間にわたって投与し, 次のごとき結果を得た。

1) 一般尿路感染症11例中, 急性膀胱炎の4例においては本剤の5～10日間の投与でいずれも著効を示した。慢性尿路感染症に属する7例では, 著効1例, 有効4例で, 2例には何ら効果を認めなかった。

2) 脊髄損傷患者の10例においては, いずれも大腸菌による尿路感染症であつたが, 本剤の10日間の投与により全例に有効であつた。

3) 諸種尿路感染症における検出菌別による本剤の治療効果は, Proteus に対してとくに優れており, そのほか, E. Coli. や Pseudomonas に対しても高率に有効であつた。また, 諸種尿路感染症患者より分離した52菌株について Disc 法による感受性検査を行なった結果では, 本剤はその90%に感受性を示し, とくに E. Coli, Proteus, Klebsiella に対しては100%の感受性を示した。

4) 副作用は何ら認められなかった。

以上の成績からみて, 本剤は尿路感染症, とくにグラム陰性桿菌による尿路感染症に対して非常に優れた化学療法剤であると考ええる。

参 考 文 献

- 1) Akbari, A., Ward, J. N., Half, M. M.,

Lavengood, R. W. and Draper, J. W. :
NegGram (Nalidixic Acid) in the treat-
ment of urinary infections. J. Urol., 92 :
552~554, 1964.

2) Campbell, J. L., Thomley, M. W. and

Parsons, R. L. : A Clinical evaluation
of Nalidixic Acid : NegGram. J. Urol.,
92 : 549~551, 1964.

(1965年5月6日特別掲載受付)

新発売

—特に耐性グラム陰性菌に強くはたらく—
新合成抗菌製剤

ウイントマイロン錠

WINTOMYLON* TABLETS

(一般名) ナリジキシック アシド 米国ウインスロップ・ラボラトリーズ提携品

ウイントマイロン錠は……………★他剤耐性菌はもちろん

★特に抗生物質耐性グラム陰性菌
(特に赤痢菌、大腸菌) に対し
強い抗菌力、抗感染力を有し

★速効性で

★副作用は、ほとんどみられない

★新しい合成抗菌製剤です



第一製薬
東京・日本橋

(抗生物質、サルファ剤との交叉耐性はみられません)

〔包装〕 (1錠中250mg) 50錠 100錠

—文献進呈—

* 米国ウインスロップ ラボラトリーズの登録商標