

Nalidixic acid (Wintomylon) に関する

基礎的ならびに臨床的研究

—特に細菌性赤痢について—

金沢大学結核研究所細菌免疫部 (主任：柿下正道教授)

松 田 知 夫
福 山 裕 三
浅 地 元

金 沢 市 立 病 院 (院長：由利健三博士)

横 井 健
新 谷 謙 次

(受付：昭和40年4月2日)

はじめに

戦後腸管系伝染病のうち腸チフス、パラチフスは著しく減少してきたが、赤痢だけは明治33年の罹患率とほとんど変りがなく、人口10万対88~90人となっている。しかも最近の赤痢の特徴としては、1) 四季を通じて流行がみられ、特に小児における集団発生が目立つこと、2) 菌型はB型からD型に移行し、金沢市立病院についてみても、昭和32年にはB群とD群とはほぼ同数であったものが、昭和37年にはB群は全分離菌株の1/3以下となり、昭和39年には分離500株中B群はわずか21株で他はすべてD群であった。3) しかも分離菌のほとんどがいわゆる多剤耐性菌であり、4) 症状は一般に軽症で胃腸型の感冒様で、主要症状である発熱、下痢は1~2日で消退していること等のことが注目されているが、ことに薬剤耐性化に関しては、その原因、または機序について、抗生物質

の乱用¹⁾、腸内細菌相互における耐性の移行²⁾等があげられているが、臨床的には赤痢の治療特に細菌学的治癒の面においても、防疫の面においても重要な問題で、現在赤痢の治療は症状よりも耐性菌排出の停止に重点がおかれている⁴⁻¹²⁾。従って抗菌力強く、多剤耐性菌に対して交差耐性を有しない新薬の開発が目下の急務というべきである。この意味において、われわれは昭和35年以来、本学薬学部三浦教授¹³⁾に協力して Nitrofurane 系の各種誘導体について抗生物質を対照とした治療実験を行い、その成績についてはすでに報告^{4) 15)}したが、今回は日本抗生物質学術協議会の依頼により Nalidixic acid (Wintomylon) について検討を行ったので、Nitrofurane 系誘導体である T-ran¹⁶⁾と比較しながらその成績について述べる。

基礎的実験

Nalidixic acid は1962年アメリカ Sterling-Winthrop 研究所において Leshner らによって合成された Naphthyridin 誘導体でその化学構

造は次に示すようである。(表1)

本剤の薬理作用については Leshner¹⁷⁾の記載によれば、Gram 陰性菌に対し強い抗菌作用を

有し, しかも毒性が低く, 内服により容易に消化管より吸収され尿中に排出されることが特徴であり, これらのことは中沢¹⁸⁾ 19) によっても追試承認されているところであるが, われわれの行った実験について T-ran あるいは各種の抗生物質の成績と比較して述べれば以下の通りである。

1) 抗菌力について

ペプトン水培地を用い Wintomylon (WM) (N/10 NaOH にて 1mg/ml に溶解したものを原液とした), T-ran (プロピレングリコールにて 1 mg/ml に溶解したものを原液とした), Streptomycin (SM), Gabbromicina (GM) の抗菌力を教室保存の17株の腸内病原菌について比較したところ, (表2) WM の抗菌力は SM, GM とおおむね匹敵するが T-ran の約 1/10 であった。しかも, 多剤 (SM, CM, TC, Su) 耐性菌である土谷 (B₃), 神岡 (D) 両株に対しても T-ran, GM と同様に WM もまた感性菌に対すると同様な抗菌力を示し, 交差耐性は認められなかった。更に昭和39年12月から40年1月末日までに分離された135株のD型赤痢菌の SM, T-ran および WM に対する感受性を検討したところ, (表3) SM に対しては9株が感性で内2株は 0.02 r/ml でも発育阻止がみられたが, 残りの126株は耐性であった。T-ran に対しては, 全株が 0.5~1 r/ml で発育が阻止されたが, WM では133株は 1 r/ml で阻止されたが1株は強い低抗性を示し最少発育阻止濃度は 50 r/ml であった。これらの低抗株については中沢ら²⁰⁾ の報告にもある通り, WM に対する自然耐性菌であるのか, あるいは他の原因によって抵抗性を獲得したものかは不明であるが, 本菌株は T-ran, KM, GM に対しては感性であった。

2) 耐性化について

教室保存の赤痢菌: 土谷株(D型, 感性), 神岡株(D型, 多剤耐性) および標準株大腸菌の3株について, ペプトン水培地を用い, 増量的継代法により, 37°C 48時間を1代として継代培養を行った結果, (表4) いずれの菌株も5代で原株の10倍, 7代で2株は50倍以上の耐性を

獲得した。しかし WM 耐性化菌株は T-ran, KM とは交差耐性を示さなかった。中沢ら²¹⁾, 中溝²²⁾ からも同様な実験成績を報告しており, 菌株により多少耐性化状態は異なるようではあるが, 赤痢菌, 大腸菌は本剤に対しても比較的容易に耐性化するものと考えられ, 赤痢のように比較的治療の短期間の場合にはあまり問題はないが, 尿路感染症のごとくその治療が長期にわたる場合には一応考慮すべき点であると思われる。

3) 他剤との併用効果

赤痢菌を用いて, ペプトン水培地による二重希釈法によって, SM, KM との併用効果に関する試験管内実験を行った結果(表5 a, b,) SM, KM のいずれとも顕著な併用効果が認められた。この点に関しては中沢ら²⁰⁾ も Erythromycin と著明な併用効果を認め, Penicillin-G, Tetracyclin もやや効果があると報告している。

4) 投与後の血中および尿中濃度について

5例の患者に早朝空腹時に WM の 0.5 gm を内服せしめ, 2, 4, 6, 10 時間目に血液と尿を採取し, 血清および尿中の WM の濃度を D 型赤痢菌を用いて測定した。(表6) その結果血清では, 4 時間目まで2~4倍希釈で赤痢菌の発育を阻止することが認められた。一方尿では4時間が最高で1,000倍, 10時間でもなお16~128倍希釈で赤痢菌の発育を阻止した。一方対照として行った実験では WM の 1.5 r/ml で赤痢菌の発育が阻止されることから, 2, 4 時間目の尿中濃度は少なくとも 1 mg/ml 程度であることは明らかである。次に糞便中の残量を知るため 1 gm 宛 4 日間服用せしめた患者の便 1 gm を N/10 NaOH で浸出した液について検した結果では, まったく赤痢菌の発育阻止は認められなかった。

以上の成績を T-ran と比較すれば, T-ran では血清中にはほとんど有効濃度を認めず, 尿でも発育阻止濃度は最高8倍であるが, 糞便中には 0.5 gm, 5 日間内服後 3~4 日間は有効濃度がプロピレングリコールで浸出証明できた。このような WM, と T-ran の吸収, 排出状況の相異は薬剤の溶解性に関係があると考えられ

る。いずれにしても WM が尿中にきわめて多量に排出されることは尿路感染症の治療剤とし

ても大いに期待されるところである。

臨床成績

1) 赤痢の治療成績について

WM による赤痢の治療に関する報告は多くみられるが²³⁻²⁹⁾、われわれは昭和39年秋より昭和40年3月末までに金沢市立病院で入院、各種の治療を行った123例の赤痢患者についてみると、その治療法別例数は表7の通りで、WM療法を行ったものは70名である。各薬剤による治療法はすべて内服とし、大人1日量は KM, CM は 2gm, Panfuran S, WM は 1gm で併用の場合は各薬剤の半量宛とし、主剤に健胃整腸剤を配して服用せしめた。小児には年齢に応じて減量した。治癒の判定基準は、入院と同時に検便、ただちに5日間治療を行い、投薬中止後5日目に予備検便、菌陽性の場合にはただちに再治療を行うが、陰性の場合にはそれから隔日に3回検便し毎回菌陰性の場合に治癒退院せしめている。しかし検便の際にまったく集落の発生をみない場合、すなわち検査不能の者については毎日検便を行い腸内細菌の集落を認めしかも赤痢菌陰性が3回続いた場合に退院させた。

123名の赤痢患者はいずれも確実に菌を証明したもので、そのほとんどが多剤耐性D型菌であった。その入院時の症状はいずれも軽症で、発熱、下痢の主要症状のもとに入院したものの15例、下痢のみ26例、発熱のみ7例、なんらかの違和を訴えて入院したものは半数以下の46例、その他はすべて入院までに症状は消退して

いた。そのうち主要症状をもって入院した15例についての療法と経過は表8の通りで、発熱は入院第2~3日に下降し、便の性状も3~4日までには正常化した。しかしその経過は治療薬別には特に差異は認められなかった。この15例中2例に再排菌を認めたが、他はすべて1回の治療で治癒退院している。全123例中の再排菌例は11例で、その治療法別内訳は GM単独18例中4例、WM単独23例中4例、WM-Paromomycin併用16例中3例で WM-KM, KM-Furan 系薬物の併用では1例もなかった。

以上の成績およびわれわれの昭和37年以来的耐性赤痢の治療とを総合してみると、抗生物質でも、化学合成剤でも単独では何%かの再排菌例をさけることはできないが、KM-Nitrofuran系誘導体あるいは KM-WMの併用療法によりきわめて満足すべき成績が得られた。今回の11例の再排菌例もすべて KM-Nitrofuran 系物質の1クールで全治せしめることができた。

2) 副作用について

WM はほとんど認むべき副作用を有しないことは試用者の一般に認めるところであるが、われわれの症例でも幼児の2例に嘔気を催したものがあつたが、他はなんらの訴えもなく、WM で治療したもののうち20例について血液検査、腎、肝機能検査を行った成績でも、なんらの障害を認めなかった。

むすび

新しい化学療法剤 Nalidixic acid (Wintomylon) について行った2,3の基礎的実験と耐性赤痢患者の治療成績を総括すれば以下の通りである。

1) Wintomylon の腸内細菌に対する抗菌力は SM, Gabbromicina に匹敵するが、Nitrofuran 系誘導体である T-ran には劣る。また SM および KM と試験管内においてかなりの

併用効果を示す。

2) 赤痢菌あるいは大腸菌は本剤に対して比較的容易に耐性化するが、WM と他の薬剤との間に交差耐性は認められない。

3) 本剤の内服により血清中にも4時間目まで有効濃度の出現をみるが、尿中にはきわめて大量に排出されることを知った。

4) 耐性赤痢患者(D型)に対する治療成績

では、症状の早期消失、排菌の停止に対して有効であり、とくに排菌の停止には単独投与よりも KM との併用投与が効果的であった。

5) 本剤にはほとんど副作用を認めなかった。

以上の成績から WM は赤痢ことに多剤耐性

赤痢の治療剤としてすぐれた薬剤であり、単独使用でも従来の赤痢治療剤に比して決して遜色はないが、KM との併用で一層の効果をあげ得た。今後更に症例を増して適切な使用量、使用期間等について検討を加えたい。

文

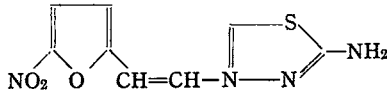
献

- 1) 福見秀雄：モダンメデイヤ, 5 (2), 35, 1959.
- 2) 秋葉朝一郎, 他：日伝染会誌, 32, 222, 1958.
- 3) 落合国太郎, 他：日伝染会誌, 32, 221,
- 4) 御藤納孝次郎：日伝染会誌, 36 (10), 495, 1963.
- 5) 北本 治：J. Antibiot., Ser. B, 16 (3), 180, 1963.
- 6) 相川邦彦, 他：J. Antibiot., Ser. B, 15(5), 298, 1962.
- 7) 大橋 亘, 他：日伝染会誌, 37 (5), 174, 1963.
- 8) 内山圭梧, 他：日伝染会誌, 34(9), 970, 1961.
- 9) 塩田憲三, 他：Hemotherapy, 10(5), 325, 1962.
- 10) 小張一峰, 他：日伝染会誌, 35 (10), 653, 1962.
- 11) 小張一峰：診療, 15 (8), 32, 1962.
- 12) 三宅康夫, 他：倉敷中央病院年報, 30 (2), 73, 1962.
- 13) 三浦孝次：金大結研年報, 20(中), 67, 1962.
- 14) 山本純夫, 他：金大結研年報, 18(中), 195, 1960.
- 15) 柿下正道, 他：金大結研年報, 21(中),

- 193, 1963.
- 16) 柿下正道, 他：日伝染会誌, 37(12), 474, 1964.
- 17) Leshner, G. Y. et al. : J. Med. Pharm., 5, 1063, 1962.
- 18) 中沢昭三：薬局, 15(7), 21, 1964.
- 19) 中沢昭三：Chemotherapy, 13 (3), 1965. 掲載予定.
- 20) 中沢昭三, 他：ウイントマイロン文献集, 5, 1965.
- 21) 中沢 進, 他：ウイントマイロン文献集, 18, 1965.
- 22) 中溝保三, 他：日伝染会誌, 37 (7), 241, 1963.
- 23) 落合国太郎, 他：日伝染会誌, 37(13), 22, 1964.
- 24) 今井千尋, 他：日伝染会誌, 37 (12), 474, 1964.
- 25) 秋葉 亨, 他：日伝染会誌, 83 (13), 38, 1965.
- 26) 平石 浩, 他：同上.
- 27) 円地 汪, 他：同上.
- 28) 宮地 宏, 他：同上.
- 29) 第46回日本抗生物質学術協議会関西支部研究会, 1965.

表 1

T-ran



Wintomylon
(nalidixic acid)

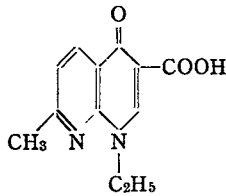


表 2 腸管病原菌の各種薬物に対する感受性

菌 株	薬物 r/ml	Wintomylon					S M			T-ran					G M		
		100	50	10	5	1	50	5	0.5	10	5	1	0.5	0.1	50	5	0.5
E. Coli		-	-	-	++	##	-	-	##	-	-	-	++	##	-	+	##
TY		-	-	-	++	##	-	+	##	-	-	-	++	##	-	-	+
PA		-	-	-	++	##	-	##	##	-	-	-	-	##	-	+	##
PB		-	-	-	+	++	-	##	##	-	-	-	++	##	-	+	##
赤痢	A1	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-
	A2	-	-	-	-	++	-	-	++	-	-	-	-	++	-	-	++
	B1b	-	-	-	-	++	-	-	+	-	-	-	±	++	-	-	++
	B2a	-	-	-	++	##	-	-	+	-	-	-	-	++	-	-	+
	B3	-	-	-	++	##	-	-	+	-	-	-	-	++	-	-	+
	B5	-	-	-	++	##	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-
	B6	-	-	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	++	-	-	+
	D	-	-	-	-	++	-	-	++	-	-	-	+	++	-	+	##
菌	村田 B1b	-	-	-	++	##	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+
	東元 B2a	-	-	-	++	##	-	-	+	-	-	-	-	++	-	-	+
	土谷 B3	-	-	-	+	++	##	##	##	-	-	-	-	++	-	-	+
	北村 D	-	-	+	++	##	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	##
	神岡 D	-	-	-	-	++	##	##	##	-	-	-	-	##	-	+	##

SM.....Streptomycin GM.....Gabbromicina
 TY.....チフス菌 PA.....パラチフスA菌 PB.....パラチフスB菌

表3 昭和39年12月~昭和40年1月
分離赤痢菌(D型)の薬剤感受性

薬物	発育を認め た最高濃度	株数
WM	50 r/ml	1
	10	9
	5	13
	1	133
	0.5	135
T-ran	5 r/ml	0
	1	54
	0.5	109
	0.1	135
SM	100 r/ml	125
	50	125
	10	125
	5	126
	1	131*

* 2株は 0.5 r/ml 2株は 0.1 r/ml

表4 WM含有培地継代による
耐性化実験

菌株	代数	r/ml							
		0.5	1	2	5	10	20	50	100
土谷株 (赤痢菌D)	1	++	++	-	-	-	-	-	-
	2	++	++	-	-	-	-	-	-
	3	++	++	-	-	-	-	-	-
	4	++	++	++	++	-	-	-	-
	5	++	++	++	++	++	-	-	-
	6	++	++	++	++	++	++	++	-
	7	++	++	++	++	++	++	++	++
神岡株 (赤痢菌D)	1	++	++	-	-	-	-	-	-
	2	++	++	++	-	-	-	-	-
	3	++	++	++	++	++	-	-	-
	4	++	++	++	++	++	++	-	-
	5	++	++	++	++	++	++	-	-
	6	++	++	++	++	++	++	-	-
	7	++	++	++	++	++	++	-	-
学生株 (大腸菌)	1	++	++	-	-	-	-	-	-
	2	++	++	++	++	-	-	-	-
	3	++	++	++	++	++	-	-	-
	4	++	++	++	++	++	++	-	-
	5	++	++	++	++	++	++	++	-
	6	++	++	++	++	++	++	++	+
	7	++	++	++	++	++	++	++	++

表5 赤痢菌(D型)に対するWMと他
の抗生物質との試験管内併用効果

a) KMとの併用効果

MK濃度 (r/ml)	WM濃度 (r/ml)								
	10	5	2	1	0.5	0.2	0.1	0.05	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	+	+	+	+
1	-	-	-	-	+	+	+	++	+
0.5	-	-	-	-	+	++	++	++	++
0.2	-	-	-	-	++	++	++	++	++
0.1	-	-	-	-	++	++	++	++	++
0.05	-	-	-	-	++	++	++	++	++
0	-	-	-	-	++	++	++	++	++

b) SMとの併用効果

KM濃度 (r/ml)	SM濃度 (r/ml)								
	10	5	2	1	0.5	0.2	0.1	0.05	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	++	++	++	++
2	-	-	-	-	+	++	++	++	++
1	-	-	-	-	+	++	++	++	++
0.5	-	-	-	-	++	++	++	++	++
0.2	-	-	-	-	++	++	++	++	++
0.1	-	-	-	-	++	++	++	++	++
0.05	-	-	-	-	++	++	++	++	++
0	-	-	-	-	++	++	++	++	++

表 6 Wintomylon 0.5gm 内服後排泄実験

患者採尿時		尿希釈	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1,024
		1:	1:	1:	1:	1:	1:	1:	1:	1:	1:	1:
健北 康市	2	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	10	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
動脈硬化症 星	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
	10	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
心房細動 山戸	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	10	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
心房細動 東	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	10	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
肝硬変疑 清水	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	10	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
対照	r/ml	50	25	12	6	3	1.5	0.7	0.3	0.1		
	W M	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	

注. Sonne 株を使用して生物学的に測定した。(+)印は菌の発育を認めたもの。

表7 赤痢治療成績 (D型)

治療剤	治療例	再菌排者
KM	6	0
GM	18	4
WM	23	4
KM+F	29	0
KM+WM	31	0
PM+WM	16	3
計	123	11

入院時症状 : { 発熱, 下痢 : 15例(内5例粘血便)
 下痢のみ : 29例
 発熱のみ : 7例
 症状消退せるもの : 62例

注 : PM……Paromomycin

F……Nitroturan 系誘導体

表8 下痢, 発熱の主要症状を有した赤痢(耐性D型)患者の治療成績 (昭和40年1月迄)

氏名	性	年齢	解熱までの日数	止痢までの日数	治療法
下濃	♀	51	1	1	KM+WM
○高島	♂	40	2	3	KM+F
森崎	♀	31	1	3	KM+WM
○浅野	♀	21	2	2	GM
○塩谷	♀	14	2	2	KM+F
桜松	♀	11	1	2	GM
加茂	♀	10	1	2	KM+F
○小間	♀	6	2	2	KM+F
○小石	♂	6	2	1	KM+F
○大村	♂	4	1	4	KMs+F
○高田	♀	3	2	4	KMs+F
西村	♀	2	2	3	GM→KMs+F
大村	♂	2	1	4	KMs+F
中村	♂	1	1	1	PM+WM
○小間	♂	1	3	3	KMs+TC→KMs+F

注. ○印は粘血便患者

S. シロップ