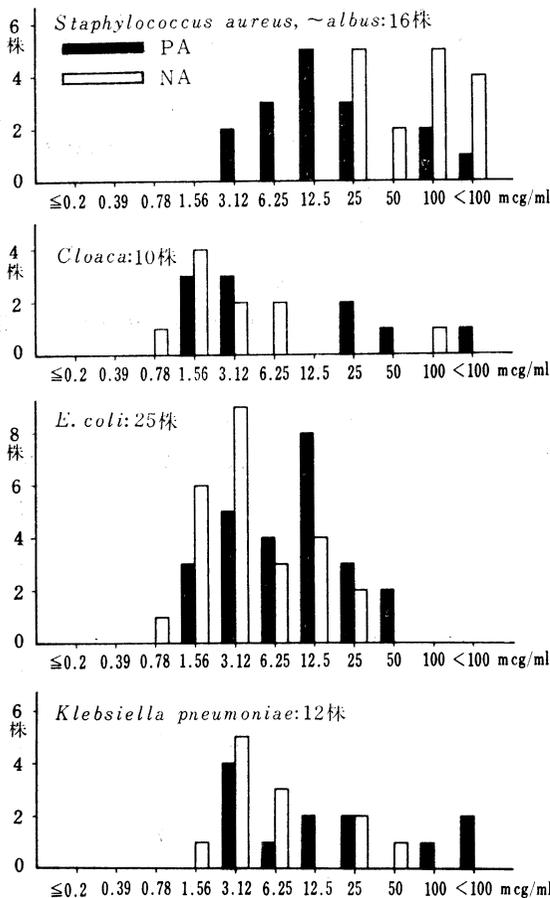




表2 最近臨床分離株の Nalidixic acid に対する感受性分布

臨床分離株	被検株数	M I C (mcg/ml)										
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Strept. viridance</i>	1											1
<i>Strept. hemolyticus</i>	2											2
<i>Strept. faecalis</i>	1											1
<i>Staph. albus</i>	2								1		1	
<i>Staph. aureus</i>	14								4	2	4	4
<i>Dipl. pneumoniae</i>	2											2
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1										1	
<i>Cloaca</i>	10			1	4	2	2				1	
<i>Prot. mirabilis</i>	1							1				
<i>Prot. vulgaris</i>	2								2			
<i>E. coli</i>	25			1	6	9	3	4	2			
<i>Kleb. pneumoniae</i>	12				1	5	3		2	1		
<i>Pseud. aeruginosa</i>	5										1	4

図1 臨床分離株の Piromidic acid・Nalidixic acid に対する感受性比較



cup 法により検討した。すなわち、*E. coli* Kp 株を被検菌とし、pH 6.0 の Mueller-Hinton 培地を用い、腎機能正常婦人 2 例および分娩時婦人 3 例に本剤 1.0 g (4 カプセル) の空腹時内服を行ない体内濃度を測定した。

#### 1) 血中濃度

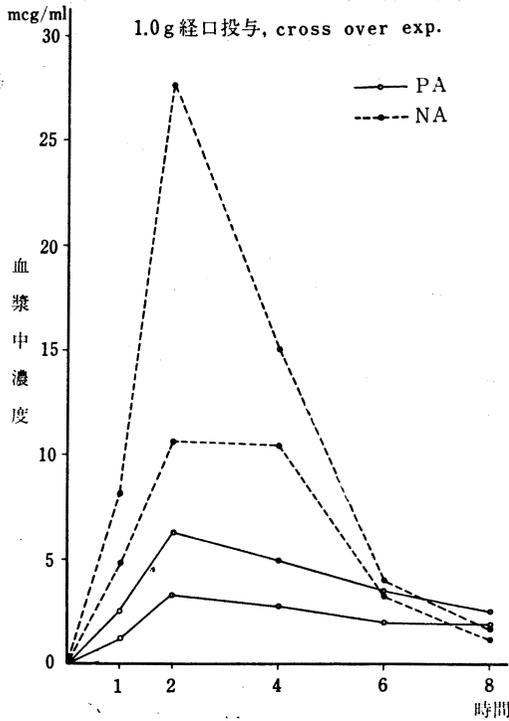
本剤 1.0 g (4 カプセル) 経口投与により、PA の血中濃度は 1 時間値: 1.2, 2.5 mcg/ml であり、2 時間値: 3.3, 7.5 mcg/ml で peak level を示し、4 時間値: 2.8, 6.2 mcg/ml と peak に近い値を維持した。そして、6 および 8 時間値は、2.0, 3.5 mcg/ml および <2.0, 2.5 mcg/ml の血中濃度である。

一方、cross over test を行なつた NA 1.0 g (4 錠) 内服時には、1 時間値: 4.8, 8.1 mcg/ml で PA の 3 倍に相当し、peak level は同様 2 時間値であるが、10.6, 27.6 mcg/ml の高さである。そして、4 時間値は 10.4, 15.0 mcg/ml であり、6 時間値は PA に等しく 3.3, 4.0 mcg/ml となり、8 時間値: trace, <2.0 mcg/ml であつた。したがつて、Piromidic acid の血中濃度は peak level が 2 時間で、Nalidixic acid に比べ 1/3 ~ 1/4 相当の低さにとどまるが、およそ 8 時間前後まで証明しうる事がわかる (図 2)。

#### 2) 尿中排泄

Piromidic acid 1.0 g (4 カプセル) 経口投与時の尿中排泄を、上記血中濃度測定例につき、0 ~ 6 時間尿で測定した。その尿中排泄は、血中濃度の順に 35.1, 57.2 mg であるから、平均 4.6% の urinary recovery を示すこととなる。この尿中排泄を、cross over test を行なつた NA 同量投与例でみると、21.0, 43.4 mg であ

図2 Piromidic acid および Nalidixic acid の血中濃度



り、平均3.2%の recovery となる。

したがって、Piromidic acid は血中濃度は低いけれども、その尿中排泄は Nalidixic acid に近似した程度にこれを認めるものと考えられる。

3) 胎児側移行

経膈分娩時の妊婦に Piromidic acid 1.0g (4 カプセル) を経口投与し、1°50'~3°40' 後に児を娩出したさいの臍帯血中濃度を、3例につき追求した。このさい、同時に採血した母体血には、予想よりも若干高い血中濃度をえたが、しかし、臍帯血には、2例が明らかな検出濃度に達せず、他の1例は 2.7mcg/ml であつた。

表3 Piromidic acid の胎児側移行

症例	分娩経路	投与量 (g)	投与後時間	血中濃度 (mcg/ml)	
				母体血	臍帯血
Case 1	経膈	1.0	1°50'	6.4	trace
2	経膈	1.0	2°15'	3.6	trace
3	経膈	1.0	3°40'	7.3	2.7

III 臨床成績

Piromidic acid の吸収・排泄態度からみて、尿路感染に対する臨床応用の可能性がまず考えられるので、婦

人尿路感染に投与し、その治療効果および副作用を検討した。

1) 治療効果

婦人尿路感染 32 例に対し、本剤 0.5g (2 カプセル) ずつ 1 日 4 回経口投与して、その治療効果を追求した。成績は表 4, 5 のとおりである。すなわち、急・亜急性単純性膀胱炎にはよく奏効し、24 例中、著効: 1 例、有効: 11 例、やや有効: 4 例、無効: 5 例、不詳: 3 例である。

表4 婦人尿路感染に対する Piromidic acid 治療

臨床診断	投与量 (g×日)	投与例数	治療効果				
			++	+	±	-	?
急・亜急性単純性膀胱炎	2.0×4~8	24	1	11	4	5	3
慢性膀胱炎	2.0×7~21	7		2	1	3	1
慢性腎盂腎炎	2.0×25	1			1		
計		32	1	13	6	8	4

表5 婦人尿路感染に対する Piromidic acid 治療

臨床分離株	投与例数	治療効果				
		++	+	±	-	?
<i>Staph. aureus</i>	2		1	1		
<i>E. coli</i>	21	1	9	4	3	4
<i>Proteus-group</i>	3		1		2	
Others	2				2	
Mixed Infection	4		2	1	1	
計	32	1	13	6	8	4

症例5 急性単純性膀胱炎, 61才, 家婦

昨夜来の不正性器出血および血尿を主訴として来院。内診所見上、子宮・膈に異常なく、PAP: Class I。尿は、蛋白: 弱陽性で、沈渣には無数の赤血球、多数の白血球および桿菌を認める。尿培養より、PA感受性: 12.5mcg/ml の大腸菌なることが後日判明した。

そこで、性器出血は血尿を誤認したものと推定し、PA 2.0g×4日間投与したところ、血尿および排尿痛・頻尿も消失した。

癌を心配して来院した急性膀胱炎に対する PA 有効の適例である。

症例21 亜急性単純性膀胱炎, 25才, 会社事務員

3週前に排尿痛・頻尿を主訴として来院。Colistin methasulfon säure 400万 u. 内服 8日間によりいつたん好転していたが、その後も不定の尿症状があり、そのまま経過観察していた。しかし、排尿時不快感・混濁尿を訴えて再受診してきたので尿を検索したところ、多数

の膿球と、大腸菌（PA感受性：25 mcg/ml）および黄色ブドウ球菌（PA感受性：12.5 mcg/ml）を認め、菌数はそれぞれ  $25 \times 10^4$ ,  $16 \times 10^4$  であった。そこでPA 1日 2.0g ずつ 7日間内服させたところ、自・他覚所見の消失および菌陰転を認めたが、更に7日間継続投与した。

Piromidic acid の抗菌スペクトルからみてこうした混合感染に対し有用なことが了承される例といえる。

慢性膀胱炎には、7例に対し1日 2.0g ずつ 7~21日間投与したところ、有効：2例、やや有効：1例、無効：3例、不詳：1例である。慢性症に対しては急性症と異なり、本剤でもその有効率は低下傾向を認めるが、しかし症例の選択によっては十分効果を期待できる場合がある。

症例12 慢性膀胱炎, 34才, 主婦

14カ月前より排尿痛を反復し、TC・CP・ABPCなど諸種の抗生物質投与を受けてきた。今回も、4日来排尿時不快感・混濁尿を呈し、膿尿・大腸菌性細菌尿（PA感受性：25 mcg/ml）を認めた。PA 2.0g ずつ5日間内服により全所見は好転したが、患者が不安がるためみつきづき薬剤投与をつづけた。PA開始14日後より食思不振・悪心を呈したので、投与を中止した。

慢性腎盂腎炎の1例に対しては、1日 2.0g ずつ25日間投与した。尿中大腸菌（PA感受性：25 mcg/ml）の消失と、膿球の減少をきたしたが、投与中止10日後に菌再現を認めた。

上述の婦人尿路感染に対する Piromidic acid 治療効果を、臨床分離菌別にみると、*Staphylococcus aureus*：2例には、有効・やや有効各1例であり、*E. coli*：21例には、著効：1例、有効：9例、やや有効：4例、無効：3例、不詳：4例であるから、これら両菌による尿路感染にはほぼ期待どおりの治療効果をえたと解せられる。また、混合感染：4例のうち、有効：2例、やや有効：1例、無効：1例であり、PAの抗菌スペクトルからみて投与対象たりうるものである。*Proteus-group* を検出した症例では3例中1例が有効、2例が無効である。

これを要するに、*E. coli* などを主とする比較的軽症ないし中等症の尿路感染32例に対し、Piromidic acid 1日 2.0g ずつを経口投与し、著効：1例、有効：13例、やや有効：6例、無効：8例、不詳：4例の成績をえた。やや有効以上を、投与が有意義だつたと仮定すると、その有効率：71.4%となる。

2) 副作用

Piromidic acid を投与した32例中、投与時随伴現象の有無を明らかに追求しえたのは25例である。この

ち、~5日~（すなわちPA計~10g~）では25例中2例に胃部不快感を認めたにすぎず、~10日~（~20g~）7例中では食思不振および悪心を訴えた2例が加わつた。そして、~15日~（~30g~）では更に食思不振の1例が加わり、投与日数の増加につれ胃腸症状の出現しやすい傾向を認めたが、しかし、全例を通じ頭痛・眩暈・耳鳴・発疹など、これ以外の自覚症状は経験しな

表6 Piromidic acid 投与時の随伴現象

投与期間		~5日~		~10日~		~15日~	
		観察例	出現例	観察例	出現例	観察例	出現例
自覚症状	胃部不快感		2		2		2
	食思不振		0		1		2
	悪心	25	0	7	1	4	1
	嘔吐		0		0		0
	腹痛		0		0		0
	下痢		0		0		0
	(症例数)	25	2	7	2	4	2
頭痛	耳鳴		0				
	眩暈	25	0	7	0	4	0
発疹		25	0	7	0	4	0

表7 Piromidic acid 投与の生体におよぼす影響

薬剤の影響		投与前 → 投与後			
		正常→正常	正常→異常	異常→正常	異常→異常
臨床検査	Haematocrit 値	9	1	1	4
	ヘモグロビン量	10		1	4
	赤血球数	10	1		4
	網状赤血球	11		2	2
	白血球数	10		2*	3*
血液生化学	血清 Fe	11			4
	S-GOT	14			1
	S-GPT	14			1
	Al-P	13		1	1
	血清総 Chol.	11			4
尿	尿素窒素	13			2
	蛋白質尿	5		6*	4*
	糖尿	14			1
	尿ウロビリノーゲン	12	1		2
	尿沈渣			10*	5*
クームステスト	15				
菌交代現象	13	2*			

\* 感染症の影響を含む

つた(表6)。

また, Piromidic acid 投与の生体におよぼす影響を知るため, 投与前後における臨床検査を十数例につき実施した。この中には, 感染症の推移に伴う臨床検査所見の推移をも含まれるが, Haematocrit 値または赤血球数の軽度減少をきたした各1例, 尿ウロビリノーゲン出現の1例があつた以外は, 薬剤投与が直接影響したと思われる推移を認めなかつた(表7)。

#### IV おわりに

わが国で開発された, pyridopyrimidine 環を有する新しい化学療法剤: Piromidic acid の治療評価を行なうため, その抗菌作用・体内移行・臨床成績を追求した。

臨床分離した細菌: 78株の Piromidic acid 感受性分布をみると, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* などのほか, *Staphylococcus* にも感受性を示すが, しかし, G. N. B. に対する抗菌力は Nalidixic acid より若干弱い。

経口投与時の血中濃度は, peak level が2時間値であり, 8時間前後血中に認めうるが, その高さは Nalidixic acid の1/3~1/4相当の低さである。しかし, その尿中排泄は0~6時間値で4.6%で, NAに近い。

婦人尿路感染32例に Piromidic acid 1日2.0g 経口投与し, *E. coli* などを主とする比較的 mild な infection では71.4%の治療率をえた。また, 治験例で

は, 10日以上投与時に軽度の胃腸症状を少数例に認めた程度であり, 投与前後における臨床検査でも特に留意すべき異常所見に遭遇しなかつた。

したがつて, Piromidic acid は, mild な婦人尿路感染に臨床応用しうる新しい化学療法剤と考えられる。

本論文の要旨は, 昭和45年11月, 神戸市における第18回日本化学療法学会西日本支部総会で発表した。

#### 参考文献

- 1) M. SHIMIZU, *et al.*: Piromidic acid, a new antibacterial agent. I. Antibacterial properties, II. absorption, distribution, excretion and metabolism: *Antimicrob. Agent & Chemoth.*, -1970: 117~128, 1971
- 2) 百瀬俊郎, ほか: Piromidic acid; 第18回日本化学療法学会総会シンポジウム発表, 昭和45年
- 3) Sterling-Winthrop Research Institute: A summary of experimental data in animals and human volunteer subjects on Win 18, 320, Sterling-Winthrop Research Institute Rensselaer, New York, 1962
- 4) 青河寛次: 大腸菌の耐性分布と Nalidixic acid の臨床意義. *J. Antibiotics Ser. B.* XXI-1, Feb. 1968

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PIROMIDIC ACID

KANJI SEIGA

Kobe Health Insurance Central Hospital

KUNIHICO YAMAJI and YOKO SUGIYAMA

Kinki Mother's and Children's Infections Disease Center

The fundamental and clinical studies were performed on piromidic acid, a new synthetic chemotherapeutics, with the following results obtained.

- 1) Gram-negative bacteria and *Staphylococci* were sensitive to piromidic acid, but the sensitivity of gram-negative bacteria to piromidic acid was less than that to nalidixic acid.
- 2) After oral administration of piromidic acid, plasma levels usually attained to a peak at 2 hours and were detectable even at 8 hours. The peak levels were 1/3~1/4 those of nalidixic acid. Recovery of piromidic acid from urine was 4.6% for 6 hours, which was nearly equal to that of nalidixic acid.
- 3) Piromidic acid was orally administered to 32 female patients with mild urinary tract infections. At a dose of 2 g/day (divided into 4 doses), piromidic acid was effective in 20 patients (71.4%) without no special side effect except for a few cases of mild gastro-intestinal disturbance.