

尿路感染症に対する Piromidic acid の使用経験

大堀 勉・吉田郁彦・伊藤幸夫・高橋崎三

岩手医科大学医学部泌尿器科学講座

(主任：大堀 勉教授)

I 緒 言

Piromidic acid (PA) は大日本製薬株式会社総合研究所で合成され、開発された新しい抗菌性化学療法剤で、従来の抗生物質や合成化学療法剤とは異なる基本骨格 pyridopyrimidine 環を有している。

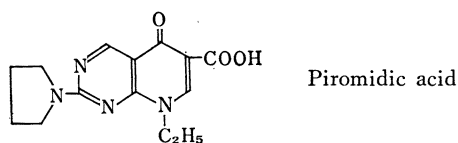
本剤は Nalidixic acid 以外の化学療法剤および抗生物質と交叉耐性を示さず、主としてグラム陰性菌に有効であるが、ブドウ球菌にも有効であり、Nalidixic acid より抗菌スペクトルが広い¹⁾。

また本剤は、経口投与により消化管からよく吸収され、おもに肝臓、腎臓、消化管などに分布し、尿中および胆汁中へ高濃度に活性物質が排泄される。このような分布特性から本剤は全身感染症よりは、腎、膀胱、尿道、消化管、胆管の感染症の治療に適していると考えられている。

今回、われわれは大日本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 化学構造および性状

Piromidic acid は化学的には、5, 8-Dihydro-8-ethyl-5-oxo-2-pyrrolidinopyrido [2, 3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid で、その構造式は次のとおりである。



色は微黄色で、粉末、水溶液ともに安定で、pH 2.4～8.0 の水溶液を、100°C、20時間加熱しても分解は見られない。また、水、エチルアルコールに難溶、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルムに可溶、アルカリ溶液に易溶である。

本剤は経口投与すると消化管からよく吸収され、尿中および胆汁中へ高濃度に活性物質が排泄される。大日本製薬株式会社総合研究所のラットを使用した組織内濃度測定実験では、消化管および消化管内容物、尿および糞からはとくに高濃度に活性物質が検出されたが、消化管

および消化管内容物を除けば投薬2時間後では血清、肝、腎および尿から、6時間後では血清、腎および尿から、24時間後では尿のみから活性物質が検出されたと報告している²⁾。この結果から、胆道腸管感染症および尿路感染症、とくに腎組織内感染に対しても適していると思われる。

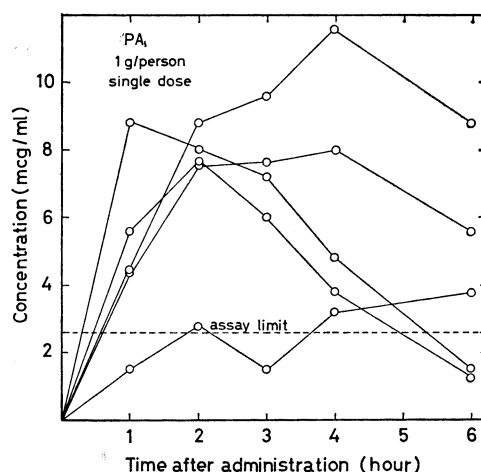
また同研究所の資料によれば、図1～4に示すとおり、5人の成人に1g/person、1回経口投与し血中および尿中濃度(bioassay)をNalidixic acid と cross over 実験で比較すると、本剤の血中濃度はNalidixic acid より低く、尿中濃度はほぼ同程度であつたが、血中、尿中とも本剤はNalidixic acid に比しより持続的な傾向が認められたと報告している。

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胆道、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 *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* などのグラム陰性菌およびブドウ球菌にすぐれた抗菌力をもつといわれている。

本剤の抗菌スペクトルは表1～2に示すとおりであるが、*Staphylococcus* に対してはNalidixic acid よりかなり抗菌力が強い。

図1 Plasma levels in human volunteers



(大日本製薬総合研究所)

図2 Plasma levels in human volunteers

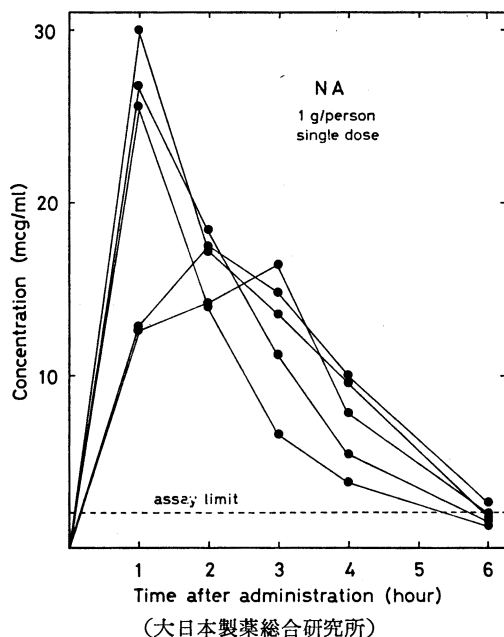


図3 Urine levels in human volunteers

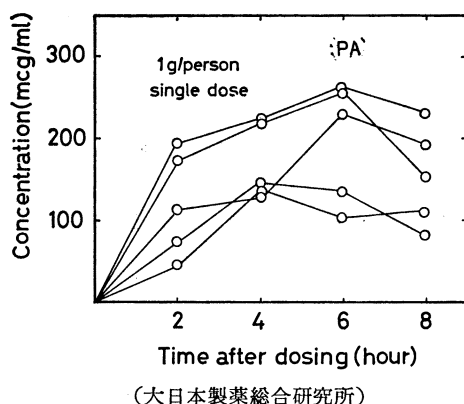
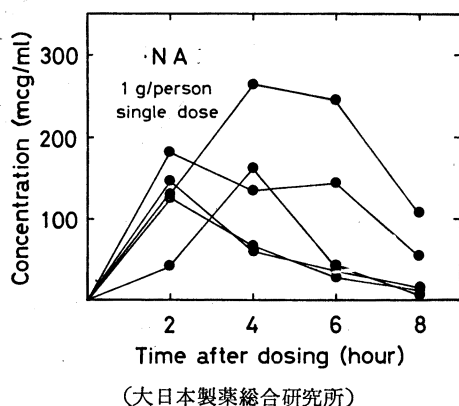


図4 Urine levels in human volunteers

表1 Antibacterial activity —Gram positive—
(MIC : mcg/ml)

Strain	PA	NA
<i>Staph. aureus</i> Terajima	10	100
<i>Staph. aureus</i> 209P, JC-1	10	100
<i>Staph. aureus</i> ATCC 6538	3	30
<i>Staph. aureus</i> Miyamoto	10	100
<i>Staph. aureus</i> No. 5	10	30
<i>Staph. aureus</i> No. 6	30	300
<i>Staph. aureus</i> No. 7	300	>300
<i>Staph. albus</i> AKM	30	300
<i>Staph. epidermidis</i> No. 8	10	100
<i>Staph. citreus</i> 63-A3	100	300
<i>Diplo. pneumoniae</i> I	100	>300
<i>Diplo. pneumoniae</i> II	100	300
<i>Diplo. pneumoniae</i> III	100	100
<i>Strept. hemolyticus</i>	300	>300
<i>Bacillus subtilis</i>	1	3
<i>Listeria monocytogenes</i>	300	>300
geometric mean	27.4	165.5

表2 Antibacterial activity —Gram negative—
(MIC : mcg/ml)

Strain	PA	NA
<i>E. coli</i> K-12	1	1
<i>E. coli</i> NIHJ, JC-2	10	3
<i>E. coli</i> No. 3	10	3
<i>Kleb. pneumoniae</i>	3	1
<i>Pseud. aeruginosa</i>	100	100
<i>Proteus vulgaris</i> OX ₁₉	1	1
<i>Salmonella paratyphi</i> A	3	1
<i>Salmonella paratyphi</i> B	3	1
<i>Salmonella typhi</i> H 901 W	3	1
<i>Salmonella enteritidis</i>	3	1
<i>Salmonella typhi</i> murium	3	1
<i>Salmonella pullorum</i>	3	1
<i>Shigella flexneri</i> 2a	10	3
<i>Shigella sonnei</i>	3	1
<i>Brucella abortus</i>	300	>300
geometric mean	5.8	2.7

感受性検査：われわれが最近岩手医科大学泌尿器科の諸種尿路感染症患者から分離した63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。ただし Piromidic acid の場合は阻止円直径 10 mm 以上を感受性ありとした。その結果は表3のとおりで、本剤は *E. coli* に対しては 93.7%, *Proteus* に対しては 80%, *Morganella* に対しては 75%, *Staphylococcus* に対し

表3 諸種尿路感染症患者より分離した菌(63株)に対する感受性結果(Disc法)

		S: Sensitive R: Resistant																					
		PC		SM		KM		TC		CP		CER		CL		ND		PCA		ft		PA	
		S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
<i>E. coli</i>				14	2	16	0	10	6	8	8	13	3	16	0	16	0	11	5	16	0	15	1
<i>Klebsiella</i>				10	10	15	5	8	12	5	15	13	7	18	2	13	7	4	16	10	10	7	13
<i>Proteus</i>				3	2	4	1	3	2	3	2	4	1	1	4	3	2	4	1	4	1	4	1
<i>Pseudomonas</i>				2	5	6	1	2	5	1	6	0	7	7	0	0	7	0	7	0	7	0	7
<i>Morganella</i>				1	3	1	3	1	3	1	3	0	4	1	3	3	1	1	3	4	0	3	1
<i>Staphylococcus</i>	5	1	4	2	6	0	6	0	6	0	6	0										6	0
<i>Enterococcus</i>	4	1	2	3	3	2	3	2	5	0	5	0										1	4
計		9	2	36	27	51	12	33	30	29	34	41	22	43	9	35	17	20	32	34	18	36	27
感受性(%)		81.8		57.1		80.9		52.3		46.0		65.0		82.6		67.3		38.4		65.3		57.1	

表4 諸種尿路感染症に対する Piromidic acid の臨床効果(急性症)

症 例 No.	年 齡	性	病 名	投与量 (カプ ルセ) × 投与日数	検 出 菌			尿中膿球		症 状				効 果	副 作用
					投 与 前	P Aの感受性	投与後			頻尿		排尿痛			
								前	後	前	後	前	後		
1	26	♀	急性膀胱炎	8×2	桿菌	+	—	+	—	+	—	±	—	著効	—
2	34	♀	急性膀胱炎	8×4	<i>E. coli</i>	++	—	++	+	+	—	+	—	著効	—
3	24	♀	急性膀胱炎	8×10	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i>	++ +	— +	++	—	+	—	+	—	著効	—
4	39	♀	急性膀胱炎	6×7	<i>E. coli</i>	++	—	++	—	+	—	+	—	著効	—
5	37	♀	急性膀胱炎	6×14	桿菌 球菌	++ ++	— —	++	—	+	—	+	—	著効	—
6	40	♀	急性膀胱炎	8×2	桿菌	++	+	++	+	+	—	+	—	有効	薬疹
7	31	♀	急性膀胱炎	8×19	桿菌	+	少	++	+	+	—	+	—	有効	—
8	59	♀	急性膀胱炎	8×4	<i>E. coli</i>	++	少	++	少	—	—	—	—	有効	—

ては100%の感受性を示し、すぐれた値を示したが、*Enterococcus* に対しては20%、*Pseudomonas* に対しては7株中感受性なしという低い値を示した。なお全体では63株中36株57.1%の感受性で、これは kanamycin の80.9%、cephaloridine の65%よりは低値であつたが streptomycin と同率で tetracycline の52.3%、chloramphenicol の46%よりは高い値を示した。

IV 臨床成績

われわれは岩手医科大学泌尿器科における諸種尿路感染症患者28例に対して本剤の投与を試みた。

患者の年齢分布は24才から75才に及んでいるが、投与量は1日6カプセル(1.5g)を3回分服、1日8カプセル(2.0g)を4回分服、1日12カプセル(3.0g)を3回分服の方法で投与した。

投与期間は2日間ないし28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みたものを著効(++)、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みたものを有効(+)、なんら効果を認めなかつたものを無効(—)、の3群に分けた。

まず諸種尿路感染症28例のうちわけは表4～5に示すとおりである。表4は急性症の8例で、これらに本剤を投与した結果は著効5例、有効3例で、100%の有効率を示した。表5の20例は慢性尿路感染症に属するもので、そのうち症例14から28までの15例は、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、オキシテトラサイクリン、アミノペンシジルペニシリン、セファロジンなどによる治療にも抵抗を示した症例であつた。これらを含む20例に本剤を投与した結果は、著効2例、有効11例、無効7例で、その有効率は65%

表5 諸種尿路感染症に対する Piromidic acid の臨床効果 (慢性症)

症 例 No.	年 齢	性	病 名	投与量 (カプセル) × 投与日数	検 出 菌			尿中膿球		症 状				効 果	副 作 用	
					投 与 前	PA の感 受性	投 与 後	前	後	頻尿		排尿痛				
9	45	♂	慢性膀胱炎	8×7	<i>Staph. epidermidis</i> +		<i>Staph. epidermidis</i> -	++	+	+	-	-	-	有効	-	
10	64	♀	慢性膀胱炎	6×7	桿菌 +		桿菌 少	+	+	-	-	-	-	有効	-	
11	46	♀	慢性膀胱炎	8×14	<i>E. coli</i> ++	+	<i>E. coli</i> -	++	少	+	-	-	-	著効	-	
12	75	♂	慢性膀胱炎 (前立腺癌)	8×7	<i>Enterococcus</i> ++ <i>Klebsiella</i> ++	+	<i>Enterococcus</i> ++ <i>Klebsiella</i> +	-	+	少	+	±	-	-	有効	-
13	60	♂	慢性膀胱炎 (前立腺肥大症)	12×2	<i>Enterococcus</i> ++ <i>Klebsiella</i> ++ <i>Proteus</i> ++ <i>Morganella</i> ++	-	<i>Enterococcus</i> ++ <i>Klebsiella</i> ++ <i>Proteus</i> ++ <i>Morganella</i> -	++	++	++	-	-	-	-	無効	眩暈
14	43	♂	慢性腎盂腎炎 (腎瘻設置)	12×14	<i>Pseudomonas</i> ++ <i>Morganella</i> ++ <i>Klebsiella</i> +	-	<i>Pseudomonas</i> + <i>Morganella</i> - <i>Klebsiella</i> - <i>Enterococcus</i> ++ <i>Staphylococcus</i> +	++	++	++	-	-	-	-	無効	-
15	46	♂	慢性腎盂腎炎 (腎結核混 合感染)	12×14	<i>Pseudomonas</i> ++	-	<i>Pseudomonas</i> ++	++	++	++	-	-	-	-	無効	-
16	42	♂	手術後尿路 感 染 症 (Cap-patch 法)	12×5	球菌 ++ 桿菌 ++		球菌 + 桿菌 ++	+	++	+	-	-	-	-	有効	-
17	57	♀	〃 (腎盂切石術)	8×14	<i>Klebsiella</i> ++	-	<i>Klebsiella</i> ++	++	++	++	-	-	-	-	無効	-
18	57	♀	〃 (腎盂切石術)	8×28	<i>Klebsiella</i> ++	-	<i>Klebsiella</i> ++	++	++	少	-	-	-	-	有効	-
19	62	♂	〃 (尿管切石術)	8×14	<i>Klebsiella</i> ++	-	<i>Klebsiella</i> - <i>Citrobacter</i> 少	-	+	+	-	-	-	-	有効	-
20	62	♂	〃 (尿管切石術)	8×7	<i>Klebsiella</i> ++	-	<i>Klebsiella</i> 少	++	++	少	-	-	-	-	有効	-
21	56	♂	〃 (膀胱腫瘍摘除)	8×14	球菌 +		球菌 -	-	+	少	-	-	-	-	有効	-
22	62	♂	〃 (膀胱腫瘍摘除)	12×7	<i>Klebsiella</i> ++	+	<i>Klebsiella</i> -	-	++	少	-	-	-	-	著効	-
23	72	♂	〃 (TUR Bt)	8×5	<i>Klebsiella</i> ++	-	<i>Klebsiella</i> ++	++	++	++	-	-	-	-	無効	眩暈食 欲不振
24	65	♂	〃 (前立腺肥 大症手術)	8×7	<i>Klebsiella</i> ++	-	<i>Klebsiella</i> +	++	++	++	+	-	-	-	有効	胃部不 快感
25	65	♂	〃 (前立腺肥 大症手術)	8×14	<i>Klebsiella</i> ++	-	<i>Klebsiella</i> -	-	++	+	+	-	-	-	有効	-
26	62	♂	〃 (前立腺肥 大症手術)	8×10	<i>Klebsiella</i> + <i>Morganella</i> ++	- +	<i>Klebsiella</i> ++ <i>E. coli</i> ++ <i>Morganella</i> -	++	++	-	-	-	-	-	有効	-
27	66	♂	〃 (前立腺肥 大症手術)	12×7	<i>Klebsiella</i> ++ <i>Morganella</i> ++ <i>Pseudomonas</i> +	- - +	<i>Klebsiella</i> ++ <i>Morganella</i> ++ <i>Pseudomonas</i> 少	++	++	++	+	-	-	-	無効	-
28	60	♂	〃 (TURP)	8×7	桿菌 +		桿菌 -	-	++	++	+	+	+	+	無効	-

であつた。

以上の成績を総括すると、表6に示すとおり、著効7例、有効14例、合計21例（75%）に治療効果を認めたのであるから、尿路感染症の治療に際して本剤は有用な薬剤であろうと判定しうるものと考ええる。

表6 諸種尿路感染症に対するPAの治療効果

疾患の種類	著効	有効	無効	計
急性膀胱炎	5	3	0	8
慢性膀胱炎	1	3	1	5
慢性腎盂腎炎（複雑）	0	0	2	2
泌尿器手術後尿路感染	1	8	4	13
計	7	14	7	28
%	25	50	25	
	75			

菌種別による治療効果：表7に示すとおり *E. coli* に対する効果はすぐれており、*Proteus* は1例に著効、1例は無効であつた。*Klebsiella* は13例中著効1例、有効7例であつた。*Staphylococcus* はわずか1例であるが有効であつた。*Pseudomonas* は3例とも無効であつた。

大井³⁾の成績では、その有効率は *E. coli* が78.7%、*Staphylococcus* が77.8%、*Klebsiella* が75%、*Proteus* が52.6%、*Pseudomonas* が22.2% となつており、われわれの成績と同様 *E. coli*、*Staphylococcus*、*Klebsiella* などに有効な薬剤と考えられる。

表7 菌種別によるPAの治療効果

検 出 菌	著効	有効	無効	計
<i>E. coli</i>	4	1	0	5
<i>Pseudomonas</i>	0	0	3	3
<i>Proteus</i>	1	0	1	2
<i>Klebsiella</i>	1	7	5	13
<i>Staphylococcus</i>	0	1	0	1
<i>Enterococcus</i>	0	1	1	2
<i>Morganella</i>	0	1	3	4
桿 菌	2	4	1	7
球 菌	1	2	0	3
計	9	17	14	40
%	22.5	42.5	35.0	
	65.0			

PA感受性とPAの治療効果（表8）：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といわれているが、本剤の感受性検査結果

と治療効果との関係をしらべてみた。すなわち、感受性あるものでは著効、有効例が多かつたが、無効例が4例認められ、感受性ないものではやはり無効例が多かつたが、有効例が9例も認められた。このように感受性あるものに無効例があつたことおよび感受性ないものに有効例があつたことは、Disc法の信頼度の問題も含めて今後種々検討を要する問題であると思われる。大井の報告では、感受性あるものにおいて無効例はなかつたが、感受性ないもの13例中著効7例、有効2例、計9例に有効であつたと報告している。

表8 PA感受性とPAの治療効果

感受性	著効	有効	無効	計
+	6	2	4	12
-	0	9	8	17

V 副作用

われわれが諸種尿路感染症の28例（年齢分布、24～75才、男子16例、女子12例）に対して本剤の1.5～3.0g、2～28日間の投与を行なつた経験では、薬疹1例、眩暈1例、眩暈および食欲不振1例、胃部不快感1例の計4例に副作用が認められた。薬疹の1例と眩暈の1例は2日間だけの内服で中止したが、副作用は間もなく消退した。他の2例は軽度で5日間および7日間の投与を継続した。

大井の報告では本剤を投与した141例中副作用のあつたもの14例で、そのおもなものは腹部膨満感、食欲不振、悪心、胃のもたれ、口内苦味感などで、そのほか胃痛、胸やけ、心悸亢進、耳鳴、めまい、脱力感などが少数に認めている。

以上のとおりいづれも重篤な副作用は認めていないが、症状によつては中止するのが安全であることはもちろんである。

また湯浅⁴⁾の報告によると、投与前後における血液生化学検査において、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、尿素窒素、クレアチニンなどに異常を認めていないが、血液所見において、投与後ヘマトクリットに異常を認めたもの63例中1例、ヘモグロビン量に異常を認めたもの64例中1例、また尿検査においては蛋白、PSPなどに異常を認めていないが、ウロビリノーゲンに異常を認めたのが66例中1例あつたと報告している。以上のようなことから、他のすべての新薬についてもいわれるように、本剤も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、また肝や腎機能障害の患者に対して使用する場合にも注意を怠るべきではないことはいうまでもない。

Ⅵ 結 語

われわれは岩手医科大学泌尿器科における諸種尿路感染症 28 例に対して、Piromidic acid 1 日 1.5~3.0 g (250 mg/カプセルを 1 日 6~12 カプセル, 3~4 回分服) を 2~28 日間にわたって経口投与し, 次のような結果を得た。

1) 急性膀胱炎の 8 例においては本剤の 2~19 日間の投与で, 著効 5 例, 有効 3 例で, 有効率は 100% であった。慢性尿路感染症に属する 20 例では, 著効 2 例, 有効 11 例, 無効 7 例で, その有効率は 65% である。

以上を合計すると, 28 例中著効 7 例, 有効 14 例, 無効 7 例で, その有効率は 75% であった。

2) 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, *E. coli*, *Staphylococcus*, *Klebsiella* に高率に有効であった。また, 諸種尿路感染症患者より分離した 63 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 57.1% の感受性でやや低い値を示した。そのうち *E. coli* に対しては 93.7%, *Proteus* に対しては 80%, *Morganella* に対して 75%, *Staphylococcus* に対しては 100% の感受性を示し, *Enterococcus* に対しては 20%, *Pseudomonas* に対しては感受性なしという低い値を示した。

3) 検出菌における Piromidic acid の感受性検査結

果とその治療効果をみると, 感受性あるものでは大部分有効であったが無効例も認められ, 逆に, 感受性ないものでも多くの有効例が認められた。

4) 副作用は, 薬疹 1 例, 眩暈 1 例, 眩暈および食欲不振 1 例, 胃部不快感 1 例の計 4 例に認められたが, いずれも軽症であった。

以上の成績からみて, Piromidic acid は尿路感染症, とくにグラム陰性桿菌およびブドウ球菌による尿路感染症に対してすぐれた化学療法剤であると考えられる。

参 考 文 献

- 1) 清水当尚, 中村信一, 高瀬善行: 新抗菌剤 Piromidic acid の研究 I. 抗菌作用. *Chemotherapy* 19 (5): 379~386, 1971
- 2) 清水当尚, 中村信一, 高瀬善行, 関根 豊, 鈴木啓郷, 中村 清: 新抗菌剤 Piromidic acid の研究 II. 吸収, 分布, 排泄および代謝. *Chemotherapy* 19 (5): 387~393, 1971
- 3) 大井好忠: 第18回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム「Piromidic acid」。昭和45年11月7日
- 4) 湯浅充雄: 第18回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム「Piromidic acid」。昭和45年11月7日

USE OF PIROMIDIC ACID FOR THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS

TSUTOMU OHORI, IKUHIKO YOSHIDA,
YUKIO ITO and SAKIZO TAKAHASHI

Department of Urology, School of Medicine, Iwate Medical University
(Director: Prof. TSUTOMU OHORI)

Twenty-eight patients with various urinary tract infections were treated with piromidic acid at doses of 1.5 to 3 g/day for 2 to 28 days. In 8 cases of acute cystitis, the results were excellent in 5 cases and good in 3 cases (the rate of effectiveness: 100%). In 20 cases of chronic urinary tract infections, the results were excellent in 2 cases, good in 11 cases and ineffective in 7 cases (the rate of effectiveness: 65%). The therapeutic effect of piromidic acid was good especially against gram-negative bacilli such as *E. coli* and *Klebsiella*, and against *Staphylococci*.