

新抗菌性薬剤 Piromidic acid (PA) の急性単純性膀胱炎に対する臨床効果
— Nalidixic acid (NA) との二重盲検法による比較検討 —

鈴木恵三・木村茂三
平塚市民病院泌尿器科
橋本達也・土方允久
荻窪病院泌尿器科
名出頼男
慶応義塾大学泌尿器科

はじめに

Piromidic acid (以下PA) は、1970年に大日本製薬株式会社総合研究所で開発された新合成化学療法剤である。

本剤の構造式は、従来の合成化学療法剤や抗生物質とは異なる基本骨格 pyridopyrimidine 環を有している。しかしこれは1962年に米国 Sterling-Winthrop 研究所において開発された naphthyridine 誘導体である Nalidixic acid (以下NA) と構造式が類似している。したがってPAの化学療法的性質はNAと類似しており、主としてグラム陰性菌に有効であるが、ブドウ球菌に対してもある程度の抗菌力を示す点が異なっているという。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、腎、消化管などに分布し、尿中および胆汁中から活性物質が排泄される。血中濃度は、NAと比較して低いが、尿中濃度はほとんど差がみられない。本剤において興味あることは、尿中に排泄される活性物質の主体は β -Hydroxypiromidic acid (以下PA-OH または Substance A) という代謝産物であり、これは *in vitro* においては、PAより抗菌力がまさっているという点である。この他に Substance B, Substance N, PA glucuronide 体などの代謝物質が、排泄されることが解明されつつあるが、こうした物質については未だ不明な点が多く、今後の研究課題の対象となろう¹⁻⁴⁾。

このたびわれわれはPAの提供を受け、若干の基礎的研究と、本剤の臨床的検討を、標準治療薬NAと比較検討を行なった。臨床実験方法は、本論において述べる種類の規約に従った二重盲検法によった。臨床成績は、統計的処理を行なったうえで、種々の検討を加えた。

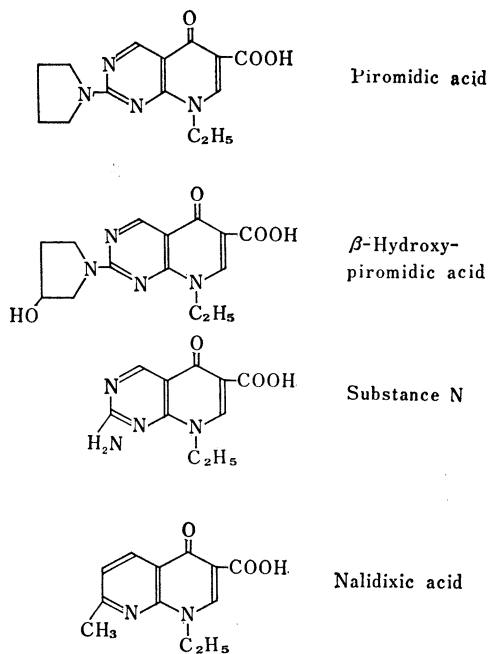
基礎的検討

1. 化学構造式と性状

化学名は5,8-Dihydro-8-ethyl-5-oxo-2-pyrrolidino-pyrido [2,3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid で、一般名 Piromidic acid である。分子式 $C_{14}H_{16}N_4O_3$ 、粉

末、水溶液安定、pH 2.4~8.0 の水溶液を 100°C、20 時間加熱しても分解されない。本剤は生体で代謝され主として β -Hydroxy type となることがわかっているが、現在まで解明されている構造式は、図1に示すとおりである。対照としてNAも示したが、類似していることがよくわかる。

図1 構造式



2. 抗菌力

慶大泌尿器科教室に保存した臨床分離株(グラム陰性桿菌) 43株および標準株 *E. coli* O-111, *E. coli* NIHJ の2株の計45株について、PA, PA-OH, NAの最小発育阻止濃度(MIC)を表1に示した。測定方法は平板希釈法による。接種菌量は Penassay broth (Difco)

表1 臨床分離株に対するMIC値 (mcg/ml)

No.	Strain	Drug	*-(1)	*-(2)	*-(3)
			PA	PA-OH	NA
1	<i>E. coli</i>	5	12.5	6.25	6.25
2	<i>E. coli</i>	7	50	12.5	6.25
3	<i>E. coli</i>	10	12.5	—	3.13
4	<i>E. coli</i>	14	12.5	12.5	6.25
5	<i>E. coli</i>	24	12.5	12.5	3.13
6	<i>E. coli</i>	37	12.5	3.13	3.13
7	<i>E. coli</i>	61	12.5	3.13	1.56
8	<i>E. coli</i>	79	6.25	3.13	3.13
9	<i>E. coli</i>	104	6.25	3.13	3.13
10	<i>E. coli</i>	105	12.5	12.5	3.13
11	<i>E. coli</i>	107	12.5	6.25	3.13
12	<i>E. coli</i>	109	400<	200	200
13	<i>E. coli</i>	117	6.25	1.56	1.56
14	<i>E. coli</i>	120	12.5	3.13	3.13
15	<i>Citrobacter</i>	205	25	6.25	6.25
16	<i>Citrobacter</i>	208	25	6.25	3.13
17	<i>Klebsiella</i>	309	100	100	50
18	<i>Klebsiella</i>	313	400<	400<	400<
19	<i>Klebsiella</i>	334	400<	400	400
20	<i>Klebsiella</i>	335	400	50	50
21	<i>Klebsiella</i>	343	400<	400<	400
22	<i>Klebsiella</i>	344	100	50	25
23	<i>Klebsiella</i>	346	100	25	12.5
24	<i>Cloaca</i>	402	25	12.5	3.13
25	<i>Cloaca</i>	403	12.5	6.25	3.13
26	<i>Prot. mir.</i>	519	400<	400<	100
27	<i>Prot. mir.</i>	529	12.5	6.25	3.13
28	<i>Prot. mir.</i>	531	25	6.25	6.25
29	<i>Prot. mir.</i>	533	100	12.5	25
30	<i>Morganella</i>	617	100	25	25
31	<i>Morganella</i>	618	25	12.5	3.13
32	<i>Morganella</i>	621	400<	400	400
33	<i>Morganella</i>	623	400	100	50
34	<i>Rettgerella</i>	728	100	25	25
35	<i>Rettgerella</i>	730	400<	400<	200
36	<i>Rettgerella</i>	743	25	6.25	3.13
37	<i>Rettgerella</i>	744	200	100	50
38	<i>Providencia</i>	803	100	50	25
39	<i>Pseudomonas</i>	1001	400<	400<	400<
40	<i>Pseudomonas</i>	1007	200	200	200
41	<i>Pseudomonas</i>	1015	400	200	200
42	<i>Pseudomonas</i>	1019	400	200	100
43	<i>Pseudomonas</i>	AOKI	200	50	50
44	<i>E. coli</i>	O-111	12.5	6.25	6.25
45	<i>E. coli</i>	NIHJ	12.5	6.25	3.13

*-(1) PA: Piromidic acid

*-(2) PA-OH: β -Hydroxypiromidic acid

*-(3) NA: Nalidixic acid

に pre-culture した菌を生食水にて 100 倍希釈した後、1 白金耳 (約 10^4 個) を用いた。培地は、ドリガルスキー平板培地 (栄研) で、判定は 37°C overnight growth した後に行なつた。

表 1 にみるように、グラム陰性桿菌群に対する MIC 値は、PA が揃つて最も高く、その代謝物である PA-OH は、NA と PA の中間値を示すことが多い。菌種別の抗菌力をみると、大腸菌群 (*E. coli*, *Citrobacter*) の大部分と、インドール陰性変形菌の半数には、総じて MIC 値は低いが、*Klebsiella*, *Rettgerella*, *Morganella*, *Pseudomonas* などの菌群に対しては、前菌群に比しおおむね高値を示し、抗菌力はほとんど認められない結果であつた。

3. 吸収と排泄

自験を行なつていないが、資料によれば、成人に PA を 1 g 内服投与した場合、ほぼ血中濃度のピークは 2 時間にみられ、NA の 1 時間に比しやや遅い傾向がある。ピーク時の濃度は NA の約 1/2~1/4 である。一方尿中排泄は、内服後 8 時間で、PA として 6~8% が回収され、尿中濃度はほぼ NA と同程度であるが、多少持続的傾向がみられたという¹⁻³⁾。

さて本剤は先述したように、体内において多くが代謝され (約 80~90% といわれる)、PA-OH として排泄される。この他に PA, Substance B, Substance N, PA glucuronide 体などが排泄される。今のところ PA, PA-OH (Substance A), Substance B は抗菌力を持つが Substance N, PA glucuronide 体は抗菌力が無いことが判明している。PA-OH は PA より *in vitro* において抗菌力がまさり、したがって尿中の活性物質のほとんどは PA-OH と考えてよい⁴⁾。

臨床的検討

1. 実験対象と実験規約

A. 対象疾患

1970 年 7 月より同年 12 月までに、平塚市民病院泌尿器科と荻窪病院泌尿器科を訪れた、細菌感染による急性単純性膀胱炎 (単純性とは合併症を伴わないという意) と診断した疾患で、合計 54 例である。

B. 薬剤と包装

投与薬剤は PA または NA のいずれかである。検者は包装上いずれの薬剤か知らされていない。患者においても同様である。1 カプセルは、両剤とも同色、同型、同大のもので、いずれかの薬剤が 250 mg 含まれている。外見上全く区別がつかない。このカプセルは、4 日分のカプセルシートとしてまとめられ中箱に封入され、外箱としてこの中箱を 2 つ、つまり 8 日分を含んだものを用いた。

C. 投与方法と投与量

患者には、無作為に先述したとおりの包装のPAまたはNAいずれかの薬剤を与え、検者は外箱上に貼られたシートに、記号と患者名を記録した。

投与量は、1日2.25gで1回3カプセル(750mg)を1日3回、毎食後30分に服用するよう指示した。初診時には中箱1個(4日分)を、4日後には残りの1個(4日分)を与えた。なお初診時には、あらかじめ消化器障害の無いことを問診によって確認してから薬剤を与えた。

D. 投与期間

原則として、8日間投与した。

E. 併用薬剤

いずれの症例においても、併用薬剤を与えていない。

F. 臨床的検査

臨床的自覚症状としては、主として頻尿と排尿痛について問診を行なった。尿所見では、沈渣後の尿中白血球数、鏡検による細菌検査、培養による尿中細菌数などを観察の対象としたが、このうち尿中細菌数の変動には、特に観察の主眼を置いた。一部の症例においては、患者から分離した菌株を保存し、PA、PA-OH、NAに対するMIC値を測定した。血液検査として、できる限りの症例について、初診時と投与終了時点において、BUN、クレアチニン、GOT、GPTを測定した。

G. 効果判定

表2に記した判定基準に従って、8日後に臨床効果を判定した。参考資料として、4日後の効果についても、検討を行なった。また、われわれの効果判定基準の他に、一例として生亀氏の評点法による効果判定基準⁵⁾に基づいた判定を、4日後と8日後にそれぞれ行ない、われわれの判定基準による結果と比較検討した。

H. 副作用と再発

自覚的副作用については、すべて問診によつた。再発については、8日後有効と認められた症例に、中止後2週間後にできるだけ来院せしめ、臨床的検査によりチェックを行なった。

I. データの処置

各症例ごとに、8日間の投与が終了し、調査表の記入を終了したものを、実験完了として取り扱つた。両機関の調査が終了するまでは厳重にそれらの調査表を保管した。本実験に関しては、controllerである京都薬科大学教授中沢昭三氏が薬剤の割り付けおよびkey codeの保管を行ない、実験の終了後key codeを開票した。

臨床成績

A. 概観

被検対象は合計54例で、PA投与例32例、NA投与例

22例であつた。その成績の全容は表3、4に示すとおりである。

PA投与症例中、8日後に受診しなかつた例は5例で、うち1例は消化器障害のために、4日後に投与を中止した例である。残る4例は臨床成績からみて、おそらく治癒したために受診しなかつたものと思われる。NAの症例では、1例であつたが、これも上述の理由によるものであろう。

患者の性別、年齢、発病より来院までの日数は、表5

表2 臨床効果判定基準(急性単純性尿路感染症)

- 有効: 1. 細菌学的反応; 3~4日以内に起炎菌が消失または減少(10^3 /ml以下)し、使用期間中に再増加をみない。使用中止後短期間に再度菌の発現をみたものは、別の範疇に入れる。
2. 尿中白血球; 3~4日以内に白血球の消失または著明な減少をみたもの(1時間排出数25~30万/ml、つまり遠沈沈渣所見で1視野5以下となつたもの)。やはり投与期間中再増加をみないもの。8日目には同様にし、各視野1~2以下のもの。
3. 臨床症状; 参考に過ぎないが、3~4日以内に軽減もしくは消失するもの。
1, 2と3の相反するときは、感染とは別の疾患ありと考え、対象から除外する。

(註): 自然治癒傾向の強い急性単純性炎症では、薬剤が無効でも、一見有効のようにみえる症例が、ある程度含まれるのはやむを得ない。使用中、菌数、白血球数の変動よりみて、有効性の疑われる症例を、効果不明例とすることは、このような例を、少しでも除外しようとする努力の1つである。

やや有効: 尿中細菌数はすみやかに消失するも、白血球減少が遅れるもの。両者ともに、投与期間中に再増加をみないことを条件とする。

無効: 尿中細菌の消失をみないもの。この際白血球数は参考所見にとどまる。投与中、いつたん菌数が減少した後、同一菌種の菌数再増加したのものも含まれる。

不明: 細菌数減少が遅く、自然治癒が疑われるもの。投与開始時、菌数 10^6 /ml以下のものも、abortive infectionまたは自然治癒途上のものと考え、不明群に入れるべきと考える。

再発: 使用中止後、同一菌種の再現をみたもの。観察期間は、2週間を標準とする。

表3 PA投与症例臨床成績(1)

症例番号	性	年齢	発病より来院日数	初診時						4日目				
				臨床症状		尿所見・培養・沈渣			MIC (mcg/ml)			臨床症状		
				頻尿	排尿痛	尿中細菌および数		白血球	細菌	PA	PA-OH	NA	頻尿	排尿痛
1	女	26	7	++	++	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁸ /ml 以上	++	+	N. D.	N. D.	N. D.	-	-
2	女	33	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	+++	+++	N. D.	N. D.	N. D.	-	-
3	女	41	2	+++	+	Gram negative rods	10 ⁸ /ml 以上	++	+	N. D.	N. D.	N. D.	±	+
4	女	28	4	++	++	Gram negative rods	10 ⁸ /ml 以上	+++	+++	N. D.	N. D.	N. D.	+	+
5	女	20	14	+++	+	Gram negative rods	10 ⁸ /ml 以上	+++	+++	N. D.	N. D.	N. D.	±	±
6	女	38	14	+	++	<i>Enterococcus</i>	10 ⁸ /ml 以上	+	++	>100	>100	>100	-	-
7	女	46	10	-	++	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁸ /ml 以上	±	-	N. D.	N. D.	N. D.	-	-
8	女	27	不詳	-	++	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁸ /ml 以上	+++	++	25	25	50	-	-
9	女	24	6	++	±	Gram negative rods	10 ⁸ /ml 以上	++	+	N. D.	N. D.	N. D.	±	±
10	女	40	3	++	++	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁸ /ml 以上	+++	+++	N. D.	N. D.	N. D.	-	-
11	女	26	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	+++	++	25	6.25	3.13	++	+
12	女	49	2	+++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	+	-	>100	6.25	6.25	-	-
13	女	27	2	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	+	+	N. D.	N. D.	N. D.	-	-
14	女	25	7	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	+++	+++	N. D.	N. D.	N. D.	+	-
15	女	39	1	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	+++	++	6.25	3.13	3.13	-	-
16	女	41	3	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	+	++	N. D.	N. D.	N. D.	-	-
17	女	46	5	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	+	++	N. D.	N. D.	N. D.	-	+
18	女	56	1	+	+	<i>E. coli</i>	2×10 ⁸ /ml	+	+	N. D.	N. D.	N. D.	-	-
19	女	59	1	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	+++	+++	12.5	3.13	3.13	-	-
20	女	32	2	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	+	+	N. D.	N. D.	N. D.	-	-
21	女	69	5	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	+++	+	6.25	3.13	1.56	+	-
22	女	72	4	±	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	+++	+	6.25	3.13	3.13	±	±
23	女	25	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	++	+	6.25	3.13	1.56	-	-
24	女	28	4	±	+	<i>E. coli</i>	6×10 ⁸ /ml	±	+	6.25	3.13	1.56	-	-
25	女	28	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	++	+	N. D.	N. D.	N. D.	+	+
26	女	29	2	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	++	+	6.25	6.25	1.56	-	±
27	女	34	4	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	+++	+	6.25	3.13	1.56	-	±
28	女	27	5	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	+++	+++	N. D.	N. D.	N. D.	-	-
29	女	50	2	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	++	++	6.25	1.56	0.78	-	-
30	女	55	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	++	++	N. D.	N. D.	N. D.	-	-
31	女	75	2	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	++	+++	N. D.	N. D.	N. D.	-	±
32	女	73	7	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	++	+	N. D.	N. D.	N. D.	-	-

表3 PA投与症例臨床成績(2)

症 例 番 号	4 日 目				8 日 目					
	尿所見・培養・沈渣			副 作 用	臨床症状		尿所見・培養・沈渣			
	尿中細菌および数	白血球	細菌		頻尿	排尿痛	尿中細菌および数	白血球	細菌	
1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5×10 ² /ml	-	-	なし	-	-	陰 性	-	-
2	陰 性		-	-	なし	-	-	陰 性	-	-
3	Gram negative rods	10 ⁵ /ml 以上	+	卅	なし	±	+	Gram negative rods 2×10 ⁴ /ml	++	卅
4	Gram negative rods	10 ³ /ml	+	+	軽い胃部不快感	-	±	Gram negative rods 2×10 ³ /ml	+	+
5	N. D.		-	-	なし	-	-	Gram negative rods 10 ⁵ /ml 以上	++	++
6	N. D.		-	-	なし	-	-	<i>Enterococcus</i> 150/ml	++	++
7	陰 性		±	-	口中に苦味を覚え味覚が不明, 胃部不快	/	/	投与中止	/	/
8	N. D.		N. D.	N. D.	口中に苦味を覚え味覚が不明	-	-	陰 性	-	-
9	Gram negative rods	10 ⁵ /ml 以上	-	+	なし	-	-	Gram negative rods 10 ⁵ /ml 以上	+	+
10	陰 性		-	+	なし	/	/	来院せず, 未検	/	/
11	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /ml 以上	++	++	なし	-	-	<i>E. coli</i> 4×10 ³ /ml	+	++
12	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /ml 以上	++	+	なし	-	-	陰 性	±	-
13	<i>E. coli</i>	2×10 ² /ml	+	++	なし	-	-	陰 性	-	-
14	<i>E. coli</i>	3×10 ³ /ml	++	+	なし	-	-	陰 性	-	-
15	<i>E. coli</i>	2×10 ³ /ml	+	++	なし	-	-	<i>E. coli</i> 4×10 ³ /ml	-	-
16	陰 性		-	-	食思不振 口が苦くなる	-	-	陰 性	-	-
17	<i>E. coli</i>	2×10 ² /ml	-	-	なし	-	-	陰 性	-	-
18	陰 性		±	-	なし	-	-	陰 性	-	-
19	陰 性		-	-	なし	-	-	陰 性	-	-
20	陰 性		-	-	なし	-	-	陰 性	-	-
21	陰 性		±	-	なし	+	-	陰 性	-	-
22	陰 性		-	-	なし	±	-	陰 性	-	-
23	陰 性		-	-	なし	-	-	陰 性	-	-
24	陰 性		-	-	なし	/	/	来院せず, 未検	/	/
25	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁴ /ml	±	++	なし	/	/	来院せず, 未検	/	/
26	陰 性		-	-	なし	-	-	陰 性	-	-
27	陰 性		-	-	なし	-	-	陰 性	-	-
28	陰 性		-	-	なし	-	-	陰 性	-	-
29	陰 性		-	-	なし	-	-	陰 性	-	-
30	陰 性		-	-	嘔気・嘔吐あり	-	-	陰 性	-	-
31	陰 性		-	-	なし	/	/	来院せず, 未検	/	/
32	陰 性		-	-	なし	-	-	陰 性	-	-

表3 PA投与症例臨床成績(3)

症例番号	8日目 副作用	臨床検査								効果判定 (著者らの判定基準)		効果判定 (生亀氏の判定基準による)				再発の有無	備考
		投与前				投与後				4日目	8日目	評点		判定			
		BUN,クレアチニン(mg/ml)	GOT,GPT(Unit)	BUN,クレアチニン(mg/ml)	GOT,GPT(Unit)	4日目	8日目	4日目	8日目								
1	なし	15	1.17	4	11	10	0.86	8	9	有効	有効	0	0	著効	著効	3週間後再発なし	再発について は疑問とす
2	なし	17	0.80	4	2	15	1.04	15	20	有効	有効	0	0	著効	著効	1週間後再発なし	
3	なし	12	0.80	28	20	15	1.1	26	22	無効	無効	10	14	無効	無効	不明	
4	軽い胃部不快感持続	12	0.70	10	11	N. D.	N. D.			不明	不明	4	4	有効	有効	1週間後再発あり	
5	なし	17	0.83	6	2	20	1.38	5	5	不明	無効	4	12	有効	無効	不明	
6	なし	22	0.77	16	11	N. D.	N. D.			不明	不明	4	8	有効	無効	1週間後自然治癒	
7	—	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.			有効	不明	0	不明	著効	不明	不明	
8	口中の苦味続く 胃部不快感あり	22	1.31	6	2	15	0.98	13	3	不明	不明	不明	0	不明	著効	不明	
9	口が苦い,舌が白くなる, 生理が遅れる	17	1.14	11	6	17	0.86	10	6	無効	無効	4	8	有効	無効	不明	
10	—	20	1.03	6	2	N. D.	N. D.			有効	不明	0	不明	著効	不明	不明	
11	なし	12	1.00	12	9	15	1.07	18	12	無効	不明	15	4	無効	有効	1週間後再発なし	
12	なし	15	1.00	9	9	12	1.14	22	7	無効	不明	12	0	無効	著効	2週間後再発なし	
13	なし	15	0.93	22	22	17	1.32	8	2	有効	有効	4	0	有効	著効	1週間後再発なし	
14	なし	10	0.89	2	5	N. D.	N. D.	5	5	不明	不明	4	0	有効	著効	2週間後再発なし	
15	なし	20	1.13	2	8	20	1.23	9	9	不明	不明	4	0	有効	著効	1週間後再発あり	
16	口が苦い 食思不振,便秘	15	0.97	8	8	17	1.21	9	8	有効	有効	0	0	著効	著効	5日後再発なし	
17	なし	17	0.97	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.			有効	有効	0	0	著効	著効	1週間後軽い排尿痛のみ	
18	なし	17	1.03	22	17	N. D.	N. D.			有効	不明	0	0	著効	著効	1週間後再発なし	
19	なし	22	0.97	18	15	N. D.	N. D.			有効	有効	0	0	著効	著効	不明	
20	なし	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.			有効	有効	0	0	著効	著効	不明	
21	なし	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.			有効	有効	1	1	著効	著効	8日後再発なし	
22	なし	25	N. D.	16	8	27	N. D.	17	10	有効	有効	0	0	著効	著効	8日後再発なし	
23	なし	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.			有効	有効	0	0	著効	著効	不明	
24	—	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.			有効	不明	0	不明	著効	不明	不明	
25	—	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.			不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	
26	なし	10	N. D.	19	27	N. D.	N. D.			有効	有効	0	0	著効	著効	3週間後再発なし	
27	なし	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.			有効	有効	0	0	著効	著効	不明	
28	なし	17	N. D.	15	9	17	N. D.	15	6	有効	有効	0	0	著効	著効	8日後再発なし	
29	なし	10	N. D.	17	11	N. D.	N. D.			有効	有効	0	0	著効	著効	8日後再発なし	
30	胃部不快感	15	N. D.	17	10	N. D.	N. D.			有効	有効	0	0	著効	著効	8日後再発なし	
31	—	15	N. D.	13	21	N. D.	N. D.			有効	有効	0	不明	著効	不明	8日後再発あり	
32	なし	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.			有効	有効	0	0	著効	著効	8日後再発なし	

表4 NA投与症例臨床成績(1)

症 例 番 号	性	年 齢	発 病 よ り 来 院 日 数	初 診 時						4 日 目				
				臨床症状		尿所見・培養・沈渣				MIC (mcg/ml)			臨床症状	
				頻 尿	排 尿 痛	尿中細菌および数		白 血 球	細 菌	PA	PA- OH	NA	頻 尿	排 尿 痛
1	女	41	6	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /ml 以上	##	##	N. D.	N. D.	N. D.	±	-
2	女	28	4	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /ml 以上	+	++	N. D.	N. D.	N. D.	+	+
3	女	60	7	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /ml 以上	##	++	N. D.	N. D.	N. D.	-	-
4	女	46	4	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /ml 以上	+	##	N. D.	N. D.	N. D.	-	±
5	女	31	2	##	+	<i>Klebsiella</i>	10 ⁵ /ml 以上	+	++	25	N. D.	6.25	-	-
6	女	27	1	-	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /ml 以上	##	++	N. D.	N. D.	N. D.	+	++
7	女	43	不詳	##	+	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁴ /ml	-	N. D.	0.78	6.25	25	++	+
8	男	32	14	-	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /ml 以上	##	++	N. D.	N. D.	N. D.	-	±
9	女	26	10	++	++	Gram negative rods	10 ⁵ /ml 以上	##	##	N. D.	N. D.	N. D.	-	-
10	女	29	2	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /ml 以上	##	++	N. D.	N. D.	N. D.	-	-
11	女	46	1	+	++	<i>E. coli</i>	2×10 ⁴ /ml	++	-	N. D.	N. D.	N. D.	±	+
12	女	31	2	++	++	Gram negative rods	10 ⁵ /ml 以上	##	##	N. D.	N. D.	N. D.	+	-
13	女	37	5	++	++	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁵ /ml 以上	++	+	N. D.	N. D.	N. D.	+	-
14	女	24	1	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /ml 以上	##	##	12.5	3.13	3.13	+	-
15	女	31	1	++	++	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁵ /ml 以上	+	+	N. D.	N. D.	N. D.	-	±
16	女	29	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /ml 以上	++	+	N. D.	N. D.	N. D.	-	-
17	男	26	4	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /ml 以上	##	+	6.25	1.56	1.56	-	+
18	女	43	6	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /ml 以上	##	+	6.25	3.13	3.13	-	-
19	女	28	不詳	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /ml 以上	##	+	N. D.	N. D.	N. D.	-	-
20	男	80	8	+	+	<i>E. coli</i>	3×10 ⁸ /ml	##	+	6.25	3.13	3.13	-	-
21	女	54	4	+	+	<i>E. coli</i>	6×10 ⁴ /ml	##	+	6.25	3.13	1.56	-	-
22	女	33	5	+	+	<i>E. coli</i>	1.4×10 ⁸ /ml	++	+	N. D.	N. D.	N. D.	-	-

表5 対象疾患の性, 年齢, 発病より来院までの日数

薬剤	症例数	性 別		年 齢 構 成			発病より来院までの日数			
		女	男	20~40才	41~60才	61才以上	1~5日	6~10日	11~14日	不 詳
PA	32 (2)*	32	0	19	9	4	23	6	2	1
NA	22 (2)*	19	3	14	6	2	14	5	1	2

* () 内は再発性膀胱炎

表4 NA投与症例臨床成績(2)

症例番号	4 日 目				8 日 目						
	尿所見・培養・沈渣			副作用	臨床症状		尿所見・培養・沈渣				
	尿中細菌および数	白血球	細菌		頻尿	排尿痛	尿中細菌および数	白血球	細菌		
1	<i>E. coli</i>	2×10 ⁸ /ml	-	-	なし	-	-	N. D.	N. D.	N. D.	
2	陰性		±	+	なし	-	+	陰性	±	-	
3	<i>E. coli</i>	2×10 ² /ml	-	-	なし	-	-	陰性	-	-	
4	<i>E. coli</i>	50/ml	-	-	なし	-	-	陰性	-	-	
5	陰性		-	-	なし	-	-	陰性	-	-	
6	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	卅	卅	なし	-	-	陰性	-	-	
7	Gram negative rods	10 ⁸ /ml 以上	-	-	なし	++	+	Gram negative rods	5×10 ⁸ /ml	+	++
8	<i>E. coli</i>	2×10 ⁸ /ml	+	+	なし	-	-	陰性	-	-	
9	Gram negative rods	3×10 ⁸ /ml	++	-	なし	-	-	陰性	±	-	
10	陰性		±	-	なし	-	-	陰性	-	-	
11	<i>E. coli</i>	3×10 ⁸ /ml	+	+	なし	-	-	陰性	-	-	
12	Gram negative rods	10 ⁸ /ml	+	+	なし	-	-	Gram negative rods	10 ⁴ /ml	++	卅
13	陰性		-	-	胃部不快感	-	-	陰性	-	-	
14	<i>E. coli</i>	10 ⁸ /ml 以上	卅	+	なし	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /ml 以上	++	++
15	陰性		+	-	なし	-	-	陰性	-	-	
16	陰性		-	-	なし	-	-	陰性	-	-	
17	陰性		+	-	なし	-	-	陰性	-	-	
18	陰性		-	-	なし	-	-	陰性	-	-	
19	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁸ /ml 以下	+	-	なし	-	-	陰性	-	-	
20	陰性		-	-	なし	/	/	来院せず, 未検	/	/	
21	陰性		-	-	なし	-	-	陰性	-	-	
22	陰性		-	-	なし	-	-	陰性	-	-	

表6-1 起炎菌と薬剤投与後の消長

薬剤	投与前		4 日 後				8 日 後			
	起炎菌	例数	陰性 ~10 ⁸ /ml	10 ⁸ /ml ~10 ⁵ /ml	10 ⁵ /ml 以上	未施行	陰性 ~10 ⁸ /ml	10 ⁸ /ml ~10 ⁵ /ml	10 ⁵ /ml 以上	未施行
PA	<i>E. coli</i>	23	18	2(1)*	2		18	2		3
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	3			1	2			2
	Gram negative rod	4	1		2	1		2	2	
	<i>Enterococcus</i>	1				1	1			
	計	32	22	2(1)*	4	3	21	4	2	5

* *Staph. epidermidis* に菌交代を示したものの

表4 NA投与症例臨床成績(3)

症例番号	8日目の副作用	臨床検査								効果判定 (著者らの判定基準)		効果判定 (生龜氏の判定基準による)				再発の有無	備考	
		投与前				投与後				4日目	8日目	評点		判定				
		BUN,クレアチニン (mg/dl)	GOT, GPT (Unit)	BUN,クレアチニン (mg/dl)	GOT, GPT (Unit)	4日目	8日目	4日目	8日目			4日目	8日目					
1	軽い嘔気あり	20	1.03	34	41	17	0.93	10	13	不明	不明	0	不明	著効	著効	1週間後再発なし	再発なし	生理のため8日目検尿せず
2	なし	15	1.03	4	20	12	N.D.	10	2	有効	有効	2	1	著効	著効	1週間後再発なし	再発なし	
3	なし	25	1.31	6	5	17	1.07	13	8	有効	有効	0	0	著効	著効	1週間後再発なし	再発なし	
4	なし	20	1.20	24	13	17	1.21	N.D.		有効	有効	0	0	著効	著効	1週間後再発なし	再発なし	
5	なし	17	1.38	10	10	15	0.75	7	8	有効	有効	0	0	著効	著効	2週間後再発なし	再発なし	
6	なし	25	0.86	2	3	17	1.03	8	5	無効	不明	15	0	無効	著効	1週間後再発なし	再発なし	
7	なし	17	1.17	21	15	22	1.07	7	8	不明	不明	8	12	不明	不明	不明	不明	
8	なし	15	1.29	13	16	17	1.31	10	12	不明	不明	4	0	有効	著効	1週間後再発なし	再発なし	
9	なし	20	1.04	4	2	17	1.32	8	2	不明	不明	8	0	無効	著効	3週間後再発あり	再発あり	
10	なし	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.		有効	有効	0	0	著効	著効	3週間後再発なし	再発なし	再発性膀胱炎
11	なし	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.		不明	不明	5	0	有効	著効	1カ月後再発なし	再発なし	再発性膀胱炎
12	なし	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.		不明	無効	5	8	有効	無効	不明	不明	
13	胃部不快感時々あり	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.		有効	有効	1	0	著効	著効	1週間後再発なし	再発なし	
14	なし	27	1.00	30	3	15	1.00	16	3	無効	無効	13	14	無効	無効	不明	不明	CEXで治癒
15	なし	12	1.00	5	16	N.D.		N.D.		有効	有効	4	0	有効	著効	不明	不明	
16	なし	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.		有効	有効	0	0	著効	著効	8日後再発なし	再発なし	
17	なし	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.		有効	有効	5	0	有効	著効	8日後再発なし	再発なし	
18	なし	10	N.D.	11	3	N.D.		N.D.		有効	有効	0	0	著効	著効	不明	不明	
19	なし	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.		有効	有効	0	0	著効	著効	不明	不明	
20	なし	25	N.D.	25	10	20	N.D.	N.D.		不明	不明	0	不明	著効	不明	不明	不明	
21	なし	15	N.D.	15	14	N.D.		N.D.		不明	不明	0	0	著効	著効	8日後再発なし	再発なし	
22	なし	17	N.D.	17	9	N.D.		N.D.		不明	不明	0	0	著効	著効	8日後再発なし	再発なし	

表6-2 起炎菌と薬剤投与後の消長

薬剤	投与前		4日後				8日後			
	起炎菌	例数	陰性 ~10 ⁸ /ml	10 ⁸ /ml ~10 ⁵ /ml	10 ⁵ /ml 以上	未施行	陰性 ~10 ⁸ /ml	10 ⁸ /ml ~10 ⁵ /ml	10 ⁵ /ml 以上	未施行
NA	<i>E. coli</i>	16	11	3	2		13		1	2
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	2		(1)**		2		(1)**	
	Gram negative rod	2	1	1			1	1		
	<i>Klebsiella</i>	1	1				1			
	計	22	15	4	2(1)**	0	17	1	1(1)**	2

** Gram negative rod に菌交代を示したもの

に示した。PA群では全例が女性で、うち再発性膀胱炎が2例含まれている。

NA群では、22例中19例が女性、3例が男性で、2例が再発性炎症であつた。この場合再発性炎症とは、数カ月前に膀胱炎に罹患し、他剤の投与によつて治癒したものと見なしたものである。

B. 起炎菌と薬剤投与後の消長 (表6-1, 2)

表にみるようにPA群、NA群ともに、起炎菌の多くは *E. coli* である。次いで *Staphylococcus epidermidis* がそれぞれ4例、3例で、未同定の gram negative rod が4例、2例であつた。また、*Enterococcus* と *Klebsiella* がそれぞれ1例ずつであつた。

投与後の経過をみると、*E. coli* では、4日後なお $10^5/\text{ml}$ 以上の菌数をみたものは、PA群18例中2例、NA群11例中2例で、PA群では8日後すべて陰性化、NA群では1例がなお4日目と同様の培養結果であつた。こうした例を含めて、PA群では、4日後 $10^5/\text{ml}$ 以上の菌数をみた症例が32例中4例、8日後に2例であつた。NA群では、4日後に22例中2例(菌交代現

象例1例を含む)、8日後には1例であつた。

C. 尿中白血球と薬剤投与後の消長 (表7)

PA群では、投与開始前の尿中白血球が(++)~(+)を示したものの32例中23例(71.9%)、NA群では22例中17例(77.3%)であつた。4日後には、前者で3例が(++)で、(-)~(±)が24例(77.4%)、後者では、やはり3例が(++)~(+)で、(-)~(±)が12例(57.1%)であつた。8日後には、PA群が21例(77.8%)、NA群が17例(89.5%)が、(-)~(±)となつた。

D. 自覚症状の消長

客観的 indicator でないので、効果判定の補助的資料として表3, 4にその消長を記したのみにとどめ、まとめを行なわなかつた。PA群、NA群ともに4日後に、ほとんどの症例で、症状の消失ないし軽快がみられ、両群に差がないように思われる。

E. 臨床効果総括

1) 著者らの効果判定基準(表2)によると表8に示したとおりの成績であつた。PA投与群32例について見ると、4日目では、有効と見えるものが21例(不明

表7 尿中白血球の薬剤投与後の消長

薬剤	白血球	投与前		4日後		8日後			
		例数	(%)*	例数	(%)	未施行	例数	(%)	未施行
PA	+++	13	71.9%	0	77.4%		0	77.8%	
	++	10		3		3			
	+	7		4		3			
	±	2	4	1					
	-	0	20	20					
	計	32	31	1		27	5		
NA	+++	13	77.3%	2	57.1%*		0	89.5%*	
	++	4		1		2			
	+	4		6		1			
	±	0	2	2					
	-	1	11	15					
	計	22	22	0		20	2		

* 百分率は投与前(-)の1例を除く
 +++: 1視野中 50コ以上
 ++: 1視野中 10~50コ
 +: 1視野中 5~10コ
 ±: 1視野中 2~3コ
 -: 1視野中 2コ以下

(註) いずれも2,000回転, 5分間後強拡大(400倍)の鏡検による

表8 臨床効果総括1 (著者らの判定基準による)

薬剤	効果判定	4日目				8日目			
		有効	無効	不明	計	有効	無効	不明	計
PA (%)		21 (84.0)*	4	7	32	17 (85.0)*	3	12	32
NA (%)		11 (84.6)*	2	9	22	11 (84.6)*	2	9	22

* () の%は不明例を除いた総数に対するもの

を除く有効率84.0%)であるが、8日目まで待つて総合判定をしてみると、不明例が増加するが、判定可能20例中17例(85.0%)とさして差がみられない。一方、NA投与群は、4日目判定でも、8日目判定でも差が出ず、ともに13例中11例有効(84.6%)となつた。

2) 生亀氏の効果判定基準(表9, 10)による効果判定は表11に示すとおりである。この場合PA投与群の4日目の有効率が、90.0%と著者らのそれに比して、やや高くなつてゐるが、これは表3の症例5, 9のように尿中白血球の消失と自覚症状の軽減により、評点が有効の範疇に入つたことなどによる。しかしこうした例は、8日目まで待つた結果では、逆に無効の範疇に入り、結局8日後の総合判定では、有効率85.2%となり、著者らの判定基準によつた有効率と差が見られない。一方NA投与群では、4日目有効率85.7%, 8日目85.0%と、この間に差がなく、またわれわれの有効率ともほ

とんど一致した結果をみた。

3) MICと臨床効果: PA投与群32例中より13株, NA投与22例中7株の臨床分離株を得た。これらに対するPA, PA-OH, NAのMICを測定した(表3, 4)。投与群別に、それぞれの薬剤のMICと臨床効果(判定は著者らの基準, 表2による8日目)の相関を図示した(図2)。この結果、おおむねMIC値と臨床効果がよく相関していると考えられる結果であつた。

F. 副作用

1) 自覚的副作用(表12): PA投与32例中、4日後に5例の消化器系の障害を訴えた。このうち2例は、薬剤内服後、口中に苦味を覚え、味覚が損われるという症状を訴え、1例において内服を中止した。しかしいずれも軽症で中止した症例も、4日後すでに治癒したと考えられたので、継続投与を行なわなかつたものである。残る4例は、引き続き4日間継続投与したが、中止に至る

表9 効果判定基準(生亀氏の法による①)

評点方法

観察項目	原 点	改 善	消 失
類 尿	2	1	0
排 尿 痛	2	1	0
尿 中 細 菌	4	4	0
尿 中 白 血 球	8	4	0

* 細 菌 4 ……TTC 反応陽性あるいは菌数が 10⁵ 以上
 0 ……TTC 反応陰性あるいは菌数が 10⁵ 以下
 白血球 8 ……初診時に視野中べつたり白血球がある場合
 4 ……判定時初診時より白血球数が少なくなつた場合
 0 ……判定時まつたく白血球が認められない場合

表10 効果判定基準(生亀氏の法による②)
効果判定基準

治療前	頻 尿 2 排尿痛 2	細菌 4	白血球 5	合 計	判 定
治 療 後	0	0	0	0	著 効
	1~3	0	0	1~3	
	0	4	0	4	有 効
	1~3	4	0	5~7	
後	0	4	4	8	無 効
	1~3	4	4	9~11	
	0	4	4	9~11	
	1~3	4	8	13~15	
	4	4	8	16	

表11 臨床効果総括 2 (生亀氏の判定基準による)

効果判定 薬剤	4 日 目					8 日 目				
	著 効	有 効	無 効	不 明*	計	著 効	有 効	無 効	不 明*	計
PA	20	7	3	2	32 例	21	2	4	5	32 例
(%)	(66.7)	(23.3)	(10.0)			(77.8)	(7.4)	(14.8)		
	(90.0)					(85.2)				
NA	13	5	3	1	22 例	17	0	3	2	22 例
(%)	(61.9)	(23.8)	(14.3)			(85.0)		(15.0)		
	(85.7)									

() の%は不明例を除いた総数に対するもの

* 不明例は検査不十分または未施行例、また臨床検査上疑問のあつた例を含む

図2 MIC と臨床効果

MIC (mcg/ml)	薬 効 果	PA			NA		
		有 効	無 効	不 明	有 効	無 効	不 明
>100				○ ○			
25				○ ○			○
6.25~12.5		○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○		○	○		
1.56~3.13					○ ○	○	○ ○

* 効果判定は著者らの基準による 8 日目判定
○ は 1 症例を表わす

表12 副作用

薬 剤	日数	4 日 後	8 日 後
		PA	5/32 (15.6%) (1例は以後投薬中止)
NA	1/22 (4.6%)	2/21 (9.5%) (1例は新たに発現, 1例は引き続いているもの)	

ような重篤な訴えはなく、胃部不快、食思不振といった軽症のものであった。一方NA投与22例中では、4日後に1例、8日後に1例の軽い消化器障害を訴えた。

2) 血清学的検査(表3, 4): 投与前後のBUN, クレアチニン, GOT, GPTの変動は表にみるように、PA, NA投与群ともに、いずれも被検症例において異常を認めなかつた。

G. 再発(表13)

両投与例中8日後に治癒(有効)を認めた症例について、投与中止後、3週間以内に再発に関する追跡を行なった。PA群ではfollow upできた症例19例、NA群では15例で、前者で3例(15.8%)、後者で1例(6.8%)の再発をみた。

表13 再発に関する調査結果

薬 剤	総 例 数	追 症 例 跡 数	再 発 例
PA	32	19*	3 (15.8) いずれも7~8日以内
NA	22	15	1 (6.7) 3週間後

* 再発疑問例1例を除く

() 内は追跡症例に対する百分率

考 案 と 結 論

抗菌性薬剤が体内で代謝されると、cephaloglycinの例にみるように、一般的にはその物質の抗菌力が失われたり、弱化したりするものと考えられがちである⁹⁾。こうした見地からすると、PAは生体内で代謝されβ-Hydroxy体(PA-OH)が主体産物となつて尿中に排泄され、この物質が、*in vitro*においてPAより強い抗菌作用を示すということ自体は興味深いことである。しかしこうした問題に関しては、なお多くの検討の余地があり、今後の研究結果をみなければ結論的なことはいえない。

現在のところこうした結果から、この薬剤を尿路感染症に用いる時は、PA-OHの示すMIC値を十分参考に入れる必要がある。無論、組織内分布動態を考えると、全面的にPA-OHのMIC値によるべきとはいいがたい。またこのようなMIC値の差が、臨床効果にどのような形で反映するかは、臨床応用もしくは適切な動物実験などの結果をみる必要があると思われる。

次にPA, NA投与の被検対象疾患とした、急性単純性膀胱炎の効果判定基準については、未だ完全に諸家の意見の一致を見ない。われわれは従来より細菌学的反応に主体を置き、尿中白血球数および症状の変化は、細菌学的反応が、薬剤の抗菌作用によつたものか、他の自然治癒に関与する宿主側因子によるものかを推定する補助材料として用いることを主張している。更に、急性膀胱炎を薬剤の効果を検するための治療対象とすることは、宿主側要因が比較的揃っているという便利な面もあるが、一方その要因が、自然治癒傾向に強く傾いている場合が少なくないので、効果判定に際して過ちをおかさやすいという困った面もある⁷⁾。この矛盾を極力避けるために、われわれは表2のような判定基準を用いることを常としている。こうした効果判定論は、いずれ別の機会に譲るとして、この判定基準により、PA, NA両薬剤の治療効果を比較したところでは、両者に有意差を認めなかつた。またわれわれの判定基準ばかりでなく、一例として生亀氏による判定基準(表9, 10)を用い両剤の効果と比較したが、差が認められなかつた。われわれの基準による有効率との差も8日後判定では、ほとんど有意差が無かつた。

副作用、再発に関しても、両者にさした差は無いと考えてよい結果であつた。

終わりに本実験のcontrollerとして、薬剤の割り付け、key codeの保管および開票を行なっていただいた京都薬科大学中沢昭三教授に深謝致します。

付 表

1. 効果

◎著者らの判定基準による

4日目				8日目			
	+	-	計		+	-	計
PA	21	4	25	PA	17	3	20
NA	11	2	13	NA	11	2	13
計	32	6	38	計	28	5	33

(P>0.05) (P>0.05)

◎生亀氏の判定基準による

4日目				8日目			
	+	-	計		+	-	計
PA	27	3	30	PA	23	4	27
NA	18	3	21	NA	17	3	20
計	45	6	51	計	40	7	47

(P>0.05) (P>0.05)

2. 副作用 (いずれも投与前に訴えていなかったもの)

投与開始より4日目まで				4日目より8日目まで			
	有り	無し	計		有り	無し	計
PA	5	27	32	PA	5	22	27
NA	1	21	22	NA	2	19	21
計	6	48	54	計	7	41	48

(P>0.05) (P>0.05)

3. 再発 (追跡症例についての検討)

	有り	無し	計
PA	3	16	19
NA	1	14	15
計	4	30	34

(P>0.05)

参 考 文 献

- 1) 新薬シンポジウム: Piromidic acid; 第18回日本化学療法学会西日本支部総会, 昭和45年11月
- 2) 清水当尚, ほか: 新抗菌剤 Piromidic acid の研究 I. 抗菌作用, II. 吸収, 分布, 排泄および代謝. *Chemotherapy* 19(5): 379~393, 1971
- 3) M. SHIMIZU, *et al.*: *Antimicrob. Agent & Chemoth.* -1970: 117~128, 1971
- 4) 金沢 裕, 倉又利夫: Piromidic acid の基礎的臨床的検討 (第1報). *Chemotherapy* 19(5): 333~342, 1971
- 5) 生亀芳雄: 急性膀胱炎の臨床治療効果の判定について. *臨床泌尿器科* 24(5), 441, 1970
- 6) 清水喜八郎, ほか: Cephaloglycin の体液内濃度測定法に関する研究. *Chemotherapy* 18(1), 15, 1970
- 7) 西浦常雄, ほか: 急性膀胱炎の自然治癒率と薬剤効果の判定. *泌尿紀要* 16(4), 185, 1970

CLINICAL EVALUATIONS OF A NEW CHEMOTHERAPEUTIC
DRUG, PIROMIDIC ACID (PA), AGAINST SIMPLE
ACUTE CYSTITIS
—COMPARATIVE STUDIES WITH NALIDIXIC ACID (NA)
EMPLOYING DOUBLE BLIND METHOD—

KEIZO SUZUKI and SHIGEZO KIMURA

Department of Urology, Hiratsuka City Hospital

TATSUYA HASHIMOTO and MITSUHISA HIJIKATA

Department of Urology, Ogikubo Hospital

YORIO NAIDE

Department of Urology, Keio University Hospital

Piromidic acid (PA) is a new synthetic chemotherapeutic drug, chiefly composed of pyridopyrimidine ring, the structural formula of which is closely simlized to nalidixic acid (NA). *In vitro* and clinical studies were undertaken to determine its efficacy in simple acute cystitis. The method of clinical evaluations was employed by double blind technique.

1. *In vitro* studies: The tested strains were 43 gram negative rods, which had been isolated from infected urine specimens, in addition, 2 standard strains, *E. coli* O-111, *E. coli* NIHJ. The MIC of PA against those strains was generally higher than that of PA-OH (β -hydroxypiromidic acid, one of the metabolites of PA) or NA. Against *E. coli* group strains and about a half of indol negative *Proteus* and *Klebsiella* strains, the sensitivity to PA was mostly ranged to 6.25~25 mcg/ml. However many strains—*Rettgerella*, *Morganella* and *Pseudomonas*—were resistant to PA, PA-OH and NA. It was interesting that PA-OH showed more antimicrobial effect than that of PA *in vitro*. The MIC of PA-OH against the tested strains was generally ranged in between that of PA and of NA.

2. Clinical studies: Fifty four cases of simple acute cystitis were chosen for clinical investigations of PA or NA. Of 54 cases, 32 were treated with PA, and the rest 22, with NA. The clinical results of 32 cases treated with PA were 17 (85%) excellent, 3 failure, and 12 indeterminate after 8 days administration of the drug.

In the 22 NA treated cases, the results were 11 (84.6%) excellent, 2 failure, 9 indeterminate. No difference in the clinical efficacy between PA and NA was experienced. No remarkable side effects were noted except temporary mild gastric discomforts in 5 of 32 PA treated group, and 2 of 22 NA treated group. The relapse occurred in 3 of 19 PA treated cases (15.8%), and in one of 15 NA cases (6.8%) within 3 weeks after the discontinuance of the drug.