

## 泌尿器科領域における Piromidic acid の研究

## II. 臨床的応用

西村洋司

三井記念病院泌尿器科

河田幸道

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

Piromidic acid (PAと略す)に関する基礎的研究については、すでに第I編に発表したので、本編では尿路感染症に対するPAの臨床成績について述べる。

## 投与対象

急性単純性膀胱炎が宿主側条件の画一性と抗菌性化学療法剤の一次反応性をもつという理由で、これをPAの投与対象とした。症例93例の男女比は1:92で、その年齢構成は20才より73才にわたり、そのうち20~40才がその大半を占める(66.7%)。

## 投与量および投与法

PA投与量は1日量を1.5gまたは3.0gとし、3日間経口投与し、4日目にその臨床効果を判定した。

また、有効例に限り、4日以後は休業、11日目に再発の有無をみた。

## 抗菌性化学療法剤の臨床効果判定基準

一般に膀胱炎の化学療法では患者の精神的要因が加わり、尿所見の改善と自覚症状のそれとにくい違いをみることが多い。また短期間の化学療法でその効果を判定する場合に、なお炎症は残存し自覚症状も改善していないことが多い<sup>3)</sup>。このようなことから著者らは、膀胱炎に対する化学療法剤の効果判定に自覚症状の推移を加味することは望ましくないと考えている。

表1 抗菌性化学療法剤の臨床効果判定基準

尿所見 臨床効果	膿尿	
	膿尿	細菌尿
有効	消失(白血球数 0~2コ/視野)	消失(尿培養陰性)
	改善(白血球数 3~10コ/視野)	消失
	消失	改善(細菌数 <10 <sup>2</sup> コ/ml)
無効	不変	不変
	改善	不変
	不変	改善
判定保留	改善	改善
	消失	不変
	不変	消失

したがって、PAの効果判定にも判定資料は膿尿と細菌尿に限り、両者の推移に基づいて表1のような判定基準を定めた。

また、尿検査は、新鮮でかつ真の膀胱尿について行なわれることは当然であるが、確立された一定の検査法にしたがって行なわれることが必要である。著者らは採尿に女子でカテーテル法、男子で中間尿法を用い、尿沈渣の作成には、1,500回転/分、10分間の遠沈、デカント法による沈渣を十分攪拌し、1ml容量駒込ピペットで半滴をとり標本とする方法を常用している<sup>2)</sup>。

## 分離菌の菌種別頻度およびその薬剤感受性

分離菌は *E. coli* が83株でもつとも多く、*Staphylococ.* 3株、*Proteus spp.* 3株、*Pseudomonas aerug.* 2株、*Klebsiella pneum.* および *Streptococ. virid.* 各1株である。これらの分離菌の薬剤感受性は日本化学療法学会標準法にしたがい、平板希釈法によつて測定し、その結果は表2, 3のとおりである。とくに *E. coli* では、MIC PAで25 mcg/ml, MIC  $\beta$ -OHPAで6.2 mcg/mlにpeakがあり、ちなみに抗菌性化学療法剤に近似するNalidixic acid (NAと略す)のそれ

表2 *E. coli* の薬剤感受性 (mcg/ml)

MIC	>100	100	50	25	12.5	6.2	3.1
PA	1	1	12	42	9	1	
$\beta$ -OHPA	1		2	2	24	36	1
NA	2		1	8	32	21	2

表3 分離菌の薬剤感受性 (mcg/ml)

分離菌	薬剤感受性	PA	$\beta$ -OHPA	NA
<i>Staphylococ.</i>	1	100	200	800
	2	50	200	800
<i>Proteus spp.</i>	1	50	12.5	25
	2	25	25	12.5
	3	100	12.5	12.5
<i>Klebsiella pneum.</i>		25	12.5	25
<i>Pseudomonas aerug.</i>		>1,600	800	800

は両者の中間に peak が認められ、12.5 mcg/ml である。

**臨床成績**

3.0 g/日投与群 48 例の臨床成績は有効 43 例、無効 2 例、判定保留 3 例であり、有効率は 89.6% である。また、1.5 g/日投与群 45 例のそれは有効 38 例、無効 2 例、判定保留 5 例であり、有効率は 84.4% である。両群間の臨床成績の比較では後者に判定保留例が多い傾向がうかがえるが、今回は両群間の有効率に有意の差は得られなかつた。

総合成績は有効 81 例、無効 4 例、判定保留 8 例であり、その有効率は 87.1% である。

1965 年、急性膀胱炎 139 例に対する NA の臨床成績でその有効率は 89.2% と報告されているが<sup>9)</sup>、PA はこの成績と比肩するに足る臨床効果を有するものといえる。

菌種別臨床成績では、膀胱炎でその分離頻度の高い *E. coli* に対して PA はすぐれた臨床効果を有することを示し、一方 *in vitro* の成績と同様に PA は *Pseudo-*

*monas*、あるいは球菌にはその効果が劣ると考えられる (表 4)。

表 4 菌種別臨床成績

菌種	臨床成績	有効	無効	判定保留	計
<i>E. coli</i>		74	2	7	83
<i>Proteus spp.</i>		3			3
<i>Klebsiella pneum.</i>		1			1
<i>Pseudomonas aerug.</i>		1	1		2
<i>Staphylococ.</i>		1	1		2
<i>Streptococ. virid.</i>				1	1

**PA の臨床効果と分離菌の PA または  $\beta$ -OHPA 感受性**

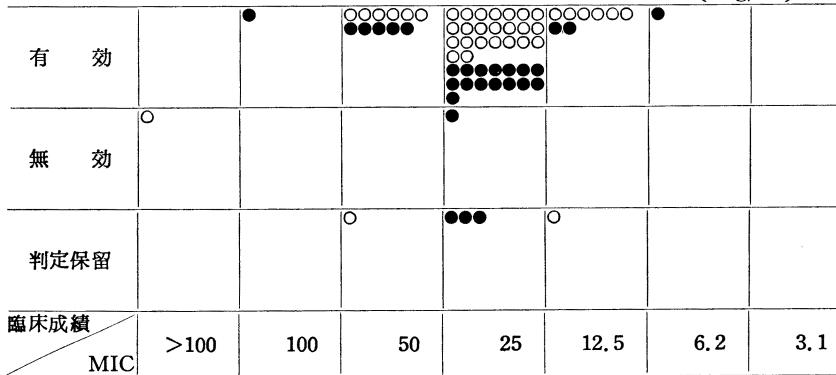
*E. coli* による症例群で細菌の PA および  $\beta$ -OHPA 感受性を測定した症例 66 例について、投与量別に (3.0 g/日投与群 38 例、1.5 g/日投与群 28 例)、その臨床成績と分離菌の薬剤感受性との相関をみると、両群ともに MIC PA では 25 mcg/ml 以下、MIC  $\beta$ -OHPA では 12.5 mcg/ml 以下に有効例の大部分をみることができ

る。3.0 g/日投与群において 82.9% (MIC PA) または 91.4% (MIC  $\beta$ -OHPA)、1.5 g/日投与群において 75% (MIC PA) または 95.8% (MIC  $\beta$ -OHPA)。

したがって *E. coli* の臨床的 PA または  $\beta$ -OHPA 感性の上限は 25 または 12.5 mcg/ml といえる (表 5, 6)。

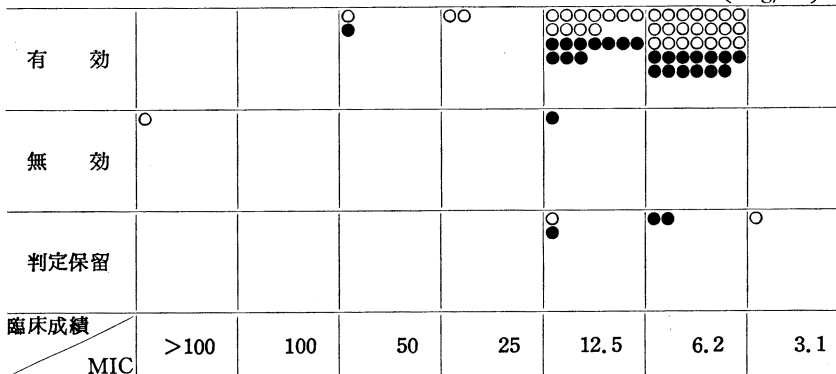
急性膀胱炎の化学療法における化学療法剤のきき方については、著者らは膀胱内に排泄された尿中活性型薬剤による臨床効果を強調してきたが<sup>10)</sup>、PA 投与の場合でも尿中活性型薬剤の大部分を占める  $\beta$ -OHPA による臨床効果を無視することはできない。ここで臨床上、分離菌の薬剤感受性を測定するに当たつて、臨床上 PA または  $\beta$ -OHPA のいずれの感受性を測定したほうがより有

表 5 臨床成績と *E. coli* の MIC PA (mcg/ml)



○ 3.0 g/日投与群 ● 1.5 g/日投与群

表 6 臨床成績と *E. coli* の MIC  $\beta$ -OHPA (mcg/ml)



○ 3.0 g/日投与群 ● 1.5 g/日投与群

表7 臨床成績と尿中抗菌力 (MAC), *E. coli* の MIC  $\beta$ -OHPA

3.1		△					
6.2	○○○○	○	○○○	○○	○○	○○○○○	○○
12.5	○○○○○	○	○	○	△		
25	○	○					
50		○					
100							
>100			●				
MIC (mcg/ml)							
尿中抗菌力	0	1	2	4	8	16	32

○有効例 ●無効例 △判定保留例

利であるかを定めるに、仮に有効例を MIC PA 25 mcg/ml または MIC  $\beta$ -OHPA 12.5 mcg/ml で分割し、おのおのこの MIC 以上の感受性を有する分離菌の症例数と全症例数との比を求めると、MIC PA では 12例/59例、MIC  $\beta$ -OHPA では 4例/59例である (表5, 6)。したがって、MIC  $\beta$ -OHPA のほうが PA の臨床成績とよく相関すると考えられ、尿中活性型薬剤の臨床効果の問題と考え合わせて、*E. coli* 分離症例では MIC  $\beta$ -OHPA を測定するほうが临床上より有利であるといえる。

#### 臨床効果と尿中抗菌力

著者らは尿中抗菌力と分離菌の薬剤感受性を資料として、両者と臨床成績との相関関係について若干の解析を試み、急性膀胱炎では有効と判定された症例でも分離菌の MIC が高く、尿中抗菌力が低い症例では自然治癒によるものと考えられると報告<sup>3)</sup>したが、今回は PA についてこの追試を行なった。

*E. coli* 分離症例 33 例の PA 内服後 2~3 時間尿の尿中抗菌力は表 7 のとおりであり、尿中抗菌力の高い症例が臨床上有効と判定されていることは当然としても、一方、有効例でも尿中抗菌力が得られなかった症例が 10 例もあり、しかもそのうち 9 例は分離菌の MIC  $\beta$ -OHPA が 12.5 mcg/ml 以下である。したがってこれらの症例は基礎編で述べたように PA 内服による尿中濃度の peak が 3~6 時間尿にあり、今回の資料では時間の経過とともに尿中抗菌力の出現ないし上昇が期待されるので、必ずしも自然治癒群とはいえない。

#### 急性膀胱炎の再発

11 日目まで追跡し得た有効例 27 例について再発例は 2 例であった。これらの症例の分離菌は *E. coli* であり、その MIC  $\beta$ -OHPA はともに 12.5 mcg/ml であり、尿中抗菌力は 0 または 2 であった。

#### 副作用

PA 3 日間で内服により副作用が認められた症例は 93 例について 12 例である (12.9%)。そのおもなものは胃腸障害であり特に重篤なものはない。投与群別にみると、3.0 g/日投与群 48 例について 8 例 (胃腸障害 6 例、悪心 1 例、不眠 1 例)、1.5 g/日投与群 45 例について 4 例 (胃腸障害 3 例、口渇 1 例) に副作用が認められ、後者において少

ないように思われる。

#### 総括

1. 急性単純性膀胱炎 93 例に PA 1.5 g/日または 3.0 g/日を 3 日間経口投与し、有効 81 例、無効 4 例、判定保留 8 例、有効率 87.1% の臨床成績を得た。この成績は抗菌性化学療法剤で近似する NA のそれと比肩するものである。また、投与量を変えた 2 群間の臨床成績には著しい差は認められなかった。

2. 分離菌について MIC PA と MIC  $\beta$ -OHPA を測定し、両者の成績と PA による臨床成績から、*E. coli* では臨床的 PA 感性の上限は MIC PA の場合 25 mcg/ml、MIC  $\beta$ -OHPA の場合 12.5 mcg/ml と考えられる。また、分離菌の MIC に対する有効例の分布状態と尿中活性型薬剤による臨床効果から MIC  $\beta$ -OHPA を測定するほうがより臨床的に有利であることを述べた。

3. 各症例について PA 内服後 2~3 時間尿の尿中抗菌力を測定し、これと PA の臨床成績との関係について検討した。

4. 有効例 27 例について、休薬 1 週間後における再発例は 2 例であった。

5. 副作用は 93 例について 12 例に認められ、そのおもなものは胃腸障害であった。

#### 参考文献

- 1) 足立卓三: 膀胱内注入抗菌性物質の膀胱壁内移行。日泌尿会誌 62(3): 220, 1971
- 2) 河田幸道, ほか: 尿路感染症に対する化学療法剤の臨床効果判定と尿沈渣検査法について。日泌尿会誌 61(7): 633, 1970
- 3) 西村洋司, ほか: 急性膀胱炎の化学療法。Chemotherapy 18(4): 446, 1970
- 4) 西村洋司, 河村 毅: 尿路感染症の化学療法, 尿

- 中に排泄された抗菌性物質による臨床効果の意義について。日泌尿会誌 59(6), 520, 1968
- 5) 西村洋司, 河田幸道: 尿路感染症に対する化学療法剤の臨床効果とその尿中抗菌力。第18回日本化

- 学療法学会総会に発表, 昭和45年
- 6) 大越正秋: グラム陰性桿菌感染症。p.220, 1966, 第一製薬㈱

## STUDIES ON PIROMIDIC ACID IN UROLOGICAL FIELD

### II. CLINICAL STUDIES

YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Saitama Chuo Hospital of Social Insurance

Clinical studies on piromidic acid were carried out with the following results.

1. Piromidic acid was orally administered to 93 patients with simple acute cystitis at a dose of 1.5 or 3 g/day for 3 days. The results were effective in 81 cases and ineffective in 4 cases, except for 8 cases in which the effectiveness was unable to evaluate (the rate of effectiveness: 87.1%). This clinical effect was almost equal to that reported in nalidixic acid. There was no marked difference in clinical effects between 2 dosage groups of 1.5 and 3 g/day.
2. Minimal inhibitory concentrations (MIC) of piromidic acid and  $\beta$ -hydroxypiromidic acid, a main metabolite of piromidic acid, against clinical isolates were determined by an agar dilution method, and the correlation between MICs and clinical effects was investigated. The MIC of  $\beta$ -hydroxypiromidic acid seemed to correlate well with the clinical effects.
3. Antibacterial activity in urine was measured 2~3 hours postadministration and its relationship to clinical effects was investigated. Effectiveness was observed in all cases with high urinary antibacterial activity.
4. Recurrence was observed in 2 of 27 effective cases as checked at 1 week after discontinuation of drug administration.
5. Side effects were observed in 12 of total 93 cases which were mainly mild gastro-intestinal disturbances.