

尿路感染症に対する Piromidic acid の使用経験

白井千博・亀田健一

金沢大学医学部泌尿器科学教室

(主任：黒田恭一教授)

I 結 言

Piromidic acid は、新しい基本骨格 pyridopyrimidine 環を有する抗菌性化学療法剤として、大日本製薬総合研究所で合成、開発された。本剤は Nalidixic acid とその化学療法的性質が類似し、主としてグラム陰性菌に有効であるが、グラム陽性菌にもある程度有効である点が異なっている。

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、消化管に分布し、尿中および胆汁中には高濃度に活性物質が排泄されるといわれている。したがって、本剤は腎臓、膀胱、尿道などのグラム陰性菌およびブドウ球菌感染症に適していると思われる。また、本剤の毒性は少なく、急性、慢性毒性、催吐作用、一般薬理作用などは Nalidixic acid より弱く、催奇作用は認められない。当教室でも尿路感染症に対して本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

II 症 例

対象とした症例は金沢大学医学部泌尿器科の外来、入院患者総数 25 例で、投与前後の臨床症状、尿所見、尿培養成績などについて検討した。

III 投与方法および対象

投与方法は原則として、1 日 9 カプセル (2, 250 mg) 3 回分服、投与期間は、最短 3 日、最長 23 日で、7 日～14 日を主とした。男子 7 症例、女子 18 症例、年齢分布は、7 才～72 才であつた。

対象疾患は、急性膀胱炎 6 例、慢性膀胱炎 5 例、急性腎盂腎炎 5 例、慢性腎盂腎炎 8 例であり、これらの起炎菌は、急性疾患では、*E. coli*, *Staph. epid.*, *Enterococcus* で、慢性疾患では、*E. coli*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Rettgerella*, *P. mirabilis* であつた。また、菌数は、1 例の 10^4 /ml を除いて、他はすべて 10^5 /ml 以上認められた (表 1)。

IV 臨床成績

効果判定は次の基準によつた。

- 1) 症状消失、尿所見、菌培養ともに陰性化したもの……著効
- 2) 症状消失、尿所見および菌数の減少したもの……有効

- 3) 症状、尿所見ともにほとんど変化のないもの……無効

成績は、表 2 に示すとおりで、著効 10 例、有効 7 例、無効 8 例、有効率 68% であつた。

疾患別治療成績は、急性疾患 11 例全例に有効であつたが、慢性疾患 14 例では有効 6 例、無効 8 例であつた。

次に起炎菌別の治療成績は、表 3 に示すとおりで、*E. coli* 16 例中有効 13 例、無効 3 例、*Staph. epid.* 2 例中有効 2 例、*Pseudomonas* に対しては 2 例中 1 例が有効であつた。*Enterococcus* 6 例中 5 例、*Klebsiella* 3 例中 2 例、*P. mirabilis*, *Rettgerella* 各 1 例は無効であつた。

V 副 作 用

自覚症状として、食思不振、苦味感などを 4 例に認めた。そのうち 2 例では、苦味感、食思不振が強度で、投与を中止した。他の 2 例は、ともに食思不振を認めたが中止することなく予定どおり投与を継続しえた。4 例ともに投与中止後は副作用は改善している。

他覚的には、肝機能、腎機能、血液一般検査を行なつた例では、特に異常所見を認めなかつた。

次に若干の著効および有効例について簡単に記載する (症例番号は表 1 による)。

症例 1 54 才 女子

診断 急性膀胱炎

2 日前より、尿混濁、頻尿および排尿痛を訴え、C P を服用したが軽快せず来科。

来院時尿所見：赤血球 (+)，白血球 (++)，尿培養にて *E. coli* 5.0×10^6 /ml，感受性試験にて Piromidic acid, CL, ABPC に感受性を示した。そこで Piromidic acid を 1 日 9 カプセル、3 回投与、4 日後、自覚症状が消失し、同時に尿清澄となり、尿培養でも菌の陰性化を認めた。その後も再発は認めず、副作用もなかつた。

症例 18 40 才 男子

診断 右水腎症兼感染、外傷性尿道狭窄

10 年前、両側腎結石に対して、右腎切石術、左腎摘除術が施行されている。

尿所見：赤血球 (+)，白血球 (+++)，尿培養にて、*E. coli* 10^7 /ml であつた。本例に対し Piromidic acid

表 1

	氏名	年齢	性	診 断	基礎疾患	起 炎 菌	投与前		投与後		効果判定	副作用の有無
							尿中白血球	尿中細菌	尿中白血球	尿中細菌		
1	T. T.	54	♀	急性膀胱炎	(-)	<i>E. coli</i>	(++)	5×10^6	(-)	(-)	著効	無
2	K. S.	23	♀	急性膀胱炎	(-)	<i>E. coli</i>	(++)	1.0×10^7	(-)	(-)	著効	無
3	M. N.	20	♀	急性膀胱炎	(-)	<i>E. coli</i> <i>Staph. epid.</i>	(++)	10^6	(-)	(-)	著効	無
4	O. U.	32	♀	急性膀胱炎	(-)	<i>E. coli</i>	(++)	10^7	(+)	(-)	有効	無
5	M. K.	26	♀	急性膀胱炎	(-)	<i>Staph. epid.</i>	(++)	10^7	(+)	(-)	有効	無
6	T. M.	41	♂	急性膀胱炎	右腎盂癌術後	<i>E. coli</i>	(++)	10^6	(-)	(-)	著効	無
7	S. T.	21	♀	急性腎盂腎炎	(-)	<i>E. coli</i>	(++)	10^7	(-)	(-)	著効	無
8	M. M.	34	♀	急性腎盂腎炎	(-)	<i>E. coli</i>	(++)	10^7	(-)	(-)	著効	無
9	M. S.	55	♂	急性腎盂腎炎	右腎結石術後	<i>Enterococcus</i>	(++)	1.5×10^6	(±)	10^2	有効	無
10	Y. K.	72	♀	急性腎盂腎炎	(-)	<i>E. coli</i>	(++)	1.0×10^6	(-)	(-)	著効	無
11	S. O.	32	♀	急性腎盂腎炎	(-)	<i>E. coli</i>	(++)	10^8	(-)	(-)	著効	食欲不振
12	T. T.	41	♀	慢性膀胱炎	(-)	<i>E. coli</i>	(++)	10^6	(-)	(-)	著効	無
13	U. S.	7	♂	慢性膀胱炎	尿道形成術後	<i>E. coli</i>	(++)	4.7×10^5	(±)	(-)	有効	無
14	K. S.	66	♂	慢性膀胱炎	前立腺摘除術後	<i>Enterococcus</i>	(++)	3×10^4	(+)	10^6	無効	無
15	T. F.	54	♂	慢性膀胱炎	前立腺摘除術後	<i>Klebsiella</i>	(++)	4.8×10^5	(-)	(-)	著効	無
16	Y. N.	63	♀	慢性膀胱炎	(-)	<i>E. coli</i>	(++)	8.5×10^6	(+)	(-)	有効	無
17	I. R.	70	♂	慢性膀胱炎	前立腺摘除術後	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	(++)	10^7	(++)	10^6	無効	無
18	S. N.	40	♂	慢性腎盂腎炎	尿道狭窄, 腎結石	<i>E. coli</i>	(++)	10^7	(+)	10	有効	無
19	Y. N.	44	♂	慢性腎盂腎炎	腎瘻設置	<i>Enterococcus</i> <i>Rettgerella</i> <i>Pseudomonas</i>	(++)	10^6	(++)	10^5	無効	無
20	T. K.	51	♀	慢性腎盂腎炎	両側 VUR	<i>Pseudomonas</i>	(++)	10^6	(+)	40	有効	無
21	T. S.	40	♀	慢性腎盂腎炎	腎結石	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	(++)	8.0×10^5	(++)	10^6	無効	苦味感
22	O. N.	39	♀	慢性腎盂腎炎	VUR	<i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i>	(++)	10^6	(++)	10^7	無効	食欲不振
23	A. N.	68	♀	慢性腎盂腎炎	膀胱腫瘍, 腎瘻設置	<i>E. coli</i>	(++)	10^7	(++)	10^6	無効	食欲不振
24	I. K.	28	♀	慢性腎盂腎炎	腎瘻設置	<i>Enterococcus</i>	(++)	10^6	(++)	10^7	無効	無
25	I. K.	43	♀	慢性腎盂腎炎	続発性膀胱腫瘍	<i>Enterococcus</i>	(+)	10^7	(+)	10^6	無効	無

表 2

疾患名	症例数	効 果		
		著効	有効	無効
急性膀胱炎	6	4	2	0
急性腎盂腎炎	5	4	1	0
慢性膀胱炎	6	2	2	2
慢性腎盂腎炎	8	0	2	6

1日9カプセル, 3回投与, 7日目の尿所見は赤血球(±), 白血球(+), 尿培養では, *E. coli* 10/mlと減少した。特に副作用は認めなかった。

症例 20 51才 女子

診断 慢性腎盂腎炎(両側 VUR), 慢性膀胱炎

表 3

	症例数	著効	有効	無効
<i>E. coli</i>	16	9	4	3
<i>Enterococcus</i>	6	0	1	5
<i>Staph. epid.</i>	2	1	1	0
<i>Klebsiella</i>	3	1	0	2
<i>Pseudomonas</i>	2	0	1	1
<i>P. mirabilis</i>	1	0	0	1
<i>Rettgerella</i>	1	0	0	1
計	31	11	7	13

註) 混合感染5例はそれぞれの菌について集計した。

約半年前, 高熱, 悪寒を認めたが約4日間の治療で改善, 1カ月後同様の症状あり, サルファ剤, アルビオン

ンT、ニトロフラントインなどの薬剤を用いたが一進一退。

尿所見：赤血球（－），白血球（＋），尿培養にて、*Pseudomonas* 10⁶/ml であった。Piromidic acid 1日9カプセル，3回投与，1週後，尿培養 *Pseudomonas* 40/ml。赤血球（－），白血球（＋）となった。2週後も同様の所見であった。なお本例には尿中濃度を測定したが，投与後4日目，服用後1時間30分 90 mcg/ml，11日目，服用後1時間 105 mcg/ml，18日目，服用後1時間30分 90 mcg/ml であった。本例は，尿中濃度が高くなっているが，中沢¹⁾の基礎実験によると，本剤の *Pseudomonas* に対する抗菌力（MIC）は >200 mcg/ml といわれている。本例における効果については疑問が残る。

Ⅵ 考 案

Piromidic acid については，すでに生亀ら²⁾，および清水ら³⁾の報告がみられるが，われわれの臨床成績からみても，ほぼ Nalidixic acid に類似した成績を示したが *Enterococcus* に対しては6例中1例にしか効果はみられなかった。われわれの成績を，第18回日本化学療法学会西日本支部総会における新薬シンポジウム⁴⁾の成績と対比して考えると，急性尿路感染症では単純性膀胱炎 93.2%，複雑性膀胱炎（4例）100%，原発性腎盂腎炎 87.1% となっており，われわれの成績とはほぼ一致している。次に慢性膀胱炎でもほぼ同様の成績であった。慢性腎盂腎炎は全例が続発性のものであったが，シンポジウムの成績が 38.5% であるのに対し，われわれの成績は 25% であった。慢性化した場合に無効例が多いのは病原菌自体の影響，たとえば耐性獲得や菌交代現象などによつて起こる場合よりも，それ以外の複雑な機械的あるいは器質的因子が影響している場合が多いので，その効果判定は急性期のものに比して困難である。

菌種別治療効果は，われわれの症例では，*E. coli*，

Staph. epid. に効果を認め，シンポジウムの成績では，その他，*Staph. aureus*，*Enterococcus* に 70% 以上の有効率を示している。シンポジウムの成績をも合せ考えると，急性尿路感染症にはおおいに応用価値があると思われる。

副作用については，25例中4例に認め，そのうち2例は投与を中止したが，シンポジウムの報告によると，総数 141 例中，副作用を認めたもの 14 例，そのうち中止したものは 5 例であった。

Ⅶ 結 語

1) 金沢大学医学部泌尿器科外来，入院患者中尿路感染を有する 25 例に Piromidic acid の投与を行なった。

2) 急性尿路感染症 11 例中著効 8 例，有効 3 例で，有効率は 100% であった。

3) 慢性尿路感染症では，慢性膀胱炎 6 例中著効 2 例，有効 2 例，66% の有効率，慢性腎盂腎炎 8 例中有効 2 例，25% の有効率であった。

4) 副作用は 4 例に認め，2 例は投与を中止，2 例は継続しえた。

5) Piromidic acid は急性尿路感染症に対して応用価値のある薬剤と考えられる。

（稿を終るにあたり，恩師黒田恭一教授のご校閲を深謝する。）

参 考 文 献

- 1) 中沢昭三ら：第 18 回日本化学療法学会西日本支部総会，於神戸市，昭和45年11月
- 2) 生亀芳雄ら：第 17 回日本化学療法学会東日本支部総会，於盛岡市，昭和45年10月
- 3) 清水当尚ら：Antimicrob. Agent & Chemother. -1970：117～128, 1971
- 4) 百瀬俊郎ら：「ピロミジックアシッド」第 18 回日本化学療法学会西日本支部総会シンポジウム，於神戸市，昭和45年11月

CLINICAL APPLICATION OF PIROMIDIC ACID TO URINARY TRACT INFECTIONS

KAZUHIRO SHIRAI and KENICHI KAMEDA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director: Prof. KYOICHI KURODA)

Piromidic acid was given to the 25 patients with urinary tract infections. In 11 cases with acute urinary tract infections, piromidic acid was highly effective in all cases. In chronic urinary tract infections, consisted of 6 cases with chronic cystitis and 8 cases with chronic pyelonephritis, piromidic acid was effective in 6 cases. Subjective side effects were observed in 4 cases.