

## Piromidic acid の基礎的臨床的検討

野村恭博・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

上野一恵・二宮敬宇・神谷春子

岐阜大学医学部微生物学教室

## I 緒 言

Piromidic acid は本邦で開発された化学療法剤で Nalidixic acid 以外の化学療法剤、抗生物質と交叉耐性を示さず、主としてグラム陰性菌に抗菌作用を有し、グラム陽性ブドウ球菌にも抗菌作用を示す点が Nalidixic acid との大きな相違であり特徴とされている<sup>1)</sup>。

今回われわれは Piromidic acid の尿路感染症に対する臨床効果を Double blind 法で検討し、さらに臨床分離好気性菌株および嫌気性菌株に対する Piromidic acid とその代謝物の抗菌力を検討してみた。

## II 臨床治療

## 1. 方法

Piromidic acid 投与群と saccharum lactis 投与の対照群に分けて Double blind 法によつて臨床効果を検討した(表1)。

表1

1. 対象	急性単純性膀胱炎 膀胱尿道炎
2. 投与方法	9 cap/日, 分3, 毎食直後 1 cap; PA 0.25 g SL 0.25 g
3. 検討方法	症状, 尿沈渣所見, 細菌培養所見 高安らの判定基準に準じ効果判定

## 1) 対象

急性単純性膀胱炎および膀胱尿道炎で、他になんら泌尿器科的合併症を有さず、治験開始前日以後に抗菌性薬剤を使用していない症例を対象とした。

## 2) 投与方法

投与量は Piromidic acid も saccharum lactis も1日 2.25 g で、両剤とも1カプセル 250 mg とし1回3カプセル、1日3回毎食後3日間服用とした。外観、形態、包装は両薬剤とも全く同一とし区別不可能にした。

## 3) 検討方法

症状、尿沈渣所見、細菌培養所見の3者について投与前と投与後の比較検討を行なった。

尿所見については導尿による膀胱尿によつて検討した。尿沈渣所見の表現および意味づけはわれわれの方

法<sup>8,9)</sup>に一定した。

投与期間中は膀胱鏡検査など泌尿器科的検査を一切行なわなかつたが、水分は多少多めに摂取するように指示した。なお他のいかなる種類の薬剤の服用をも禁じた。

薬剤の無作為割付けは大日本製薬株式会社で行ない、一連番号を付し、ほぼこの順に従つて患者に投与することにしたが、結果的には保存庫の中で順不同となつた。

実験終了後に、検討条件をチェックし、脱落症例を除外し、効果判定を行なつたうえで、関係者の立会いの前で Key code を開いた。

## 4) 効果判定基準

高安ら<sup>9)</sup>の薬剤効果判定基準に従つて、症状、尿沈渣所見、細菌培養所見の3者総合判定を行なつた(表2)。

表2 効果判定基準(高安ら)

検 討 所 見	不 変	改 善	消 失
1. 症 状	2	1	0
2. 尿沈渣所見	6	3	0
3. 細菌培養所見	4	2	0
判定: 投与後合計点数	0~6: 有効 7~12: 無効		

## 2. 成績

全投与例は48例であるが、このうち18例はあらかじめ設定した治験実施方法、条件などに違反があると判断したため除外し、30例について臨床効果判定を行なつた。

Piromidic acid (PA) 投与群は16例中14例有効(表3)、saccharum lactis (SL) 投与群は14例中7例有効(表4)と判定された。記載の順序は投与順である。

両群の各々の症例の効果判定点数は図1に示したが、Piromidic acid 投与群が低点数のほうに集まっている。さらに著効例(判定点数0点)は Piromidic acid 投与群には5例認めるが、対照群には1例もみられていない。Piromidic acid 投与後に細菌の消失したものは16例中14例であるが、saccharum lactis 投与群では14

表3 Piromidic acid 投与症例

症例 (薬剤) No.)	年 齡	性 別	診 断	検 討 時 期	主 訴	尿沈渣所見		細菌培養所見				判定	
						白血球	細菌	菌 種	菌 数	MIC (mcg/ml)		点 数	効 果
										PA	SA*		
1 (05)	40	♀	膀胱尿道炎	前後	{頻尿 排尿 改善	1~2 (-)	球菌 桿菌 (-)	<i>Acinet. anitratum</i> <i>Staph. epidermidis</i> (-)	15×10 <sup>5</sup> 6×10 <sup>5</sup> 0	25 50	25 50	1	有
2 (20)	28	♀	膀胱炎	前後	{頻尿 排尿 改善	(++) 4~5	桿菌 (-)	<i>E. coli</i> (-)	2×10 <sup>8</sup> 0	6.25	6.25	4	有
3 (12)	62	♀	膀胱尿道炎	前後	{頻尿 排尿 改善	3~4 1~2	桿菌 (-)	<i>E. coli</i> (-)	22×10 <sup>5</sup> 0	12.5	6.25	4	有
4 (23)	36	♀	膀胱尿道炎	前後	{頻尿 排尿 改善	5~8 3~4	桿菌 (-)	<i>E. coli</i> (-)	15×10 <sup>5</sup> 0	12.5	6.25	7	無
5 (10)	52	♀	膀胱尿道炎	前後	{頻尿 排尿 改善	5~6 (-)	球菌 (-)	<i>Staph. aureus</i> (-)	3×10 <sup>5</sup> 0	12.5	12.5	1	有
6 (24)	42	♀	膀胱炎	前後	{頻尿 排尿 消失	(++) 0~2	球菌 桿菌 (-)	<i>Staph. aureus</i> <i>E. coli</i> (-)	5×10 <sup>5</sup> 25×10 <sup>5</sup> 0	12.5 6.25	12.5 6.25	3	有
7 (27)	26	♀	膀胱尿道炎	前後	頻尿 增 惡	2~3 1~2	球菌 球菌 桿菌	<i>Staph. aureus</i> <i>Staphylococcus</i>	3×10 ? ?	12.5 ? ?	6.25 ? ?	12	無
8 (18)	27	♀	膀胱尿道炎	前後	頻尿 改 善	3~5 4~5	桿菌 (-)	<i>Prot. mirabilis</i> (-)	51×10 <sup>5</sup> 0	12.5	6.25	4	有
9 (16)	33	♀	膀胱尿道炎	前後	{頻尿 排尿 消失	3~4 (-)	桿菌 (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>8</sup> 以上 0	6.25	3.12	0	有
10 (59)	46	♀	膀胱炎	前後	排尿痛 消 失	10~12 (-)	桿菌 (-)	<i>E. coli</i> (-)	1×10 <sup>5</sup> 0	6.25	6.25	0	有
11 (60)	29	♀	膀胱炎	前後	{頻尿 排尿 消失	(+) (-)	桿菌 (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>8</sup> 以上 0	6.25	6.25	1	有
12 (17)	35	♀	膀胱炎	前後	排尿痛 改 善	15~20 (-)	桿菌 桿菌	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	3×10 <sup>8</sup> 125×10	6.25 6.25	3.12 6.25	3	有
13 (56)	57	♀	膀胱炎	前後	{頻尿 排尿 消失	(++) (-)	桿菌 (-)	<i>Prot. mirabilis</i> (-)	2×10 <sup>8</sup> 0	25	12.5	0	有
14 (53)	22	♀	膀胱炎	前後	{頻尿 排尿 消失	(+) (-)	桿菌 (-)	<i>E. coli</i> (-)	4×10 <sup>5</sup> 0	6.25	6.25	0	有
15 (29)	23	♀	膀胱炎	前後	{頻尿 排尿 消失	20~25 (-)	桿菌 (-)	<i>E. coli</i> (-)	123×10 <sup>5</sup> 0	6.25	3.12	0	有
16 (33)	24	♀	膀胱炎	前後	{頻尿 排尿 改善	(+++) (-)	桿菌 (-)	<i>E. coli</i> (-)	8×10 <sup>5</sup> 0	12.5	12.5	1	有

\* Substance A

表4 Saccharum lactis 投与症例

症例 (薬剤 No.)	年 齢	性 別	診 断	検 討 時 期	主 訴	尿沈渣所見		細菌培養所見				判定	
						白血球	細菌	菌 種	菌 数	MIC (mcg/ml)		点 数	効 果
										PA	SA*		
1 (06)	61	♀	膀胱炎	前 後	頻 尿 { 排尿管 改 善	(+)	桿菌	<i>E. coli</i>	45×10 <sup>4</sup>	6.25	3.12	2	有
						(-)	(-)	<i>E. coli</i>	5×10	6.25	6.25		
2 (26)	30	♀	膀胱炎	前 後	頻 尿 { 排尿管 改 善	15~20	桿菌	<i>Citrobacter</i>	10 <sup>6</sup> 以上	12.5	6.25	8	無
						1~2	桿菌	<i>Citrobacter</i>	42×10 <sup>5</sup>	12.5	6.25		
3 (14)	37	♀	膀胱炎	前 後	頻 尿 { 排尿管 改 善	4~7	桿菌	<i>Prot. mirabilis</i>	1×10 <sup>8</sup>	12.5	6.25	11	無
						20~25	桿菌	<i>Prot. mirabilis</i>	17×10 <sup>5</sup>	12.5	6.25		
4 (22)	23	♀	膀胱炎	前 後	頻 尿 { 排尿管 改 善	10~15	球菌	<i>Staph. aureus</i>	5×10 <sup>5</sup>	12.5	6.25	4	有
						1~2	(-)	(-)	0				
5 (09)	47	♀	膀胱炎	前 後	頻 尿 { 排尿管 改 善	(+)	球菌	<i>Staph. aureus</i>	10×10 <sup>5</sup>	12.5	12.5	1	有
						(-)	(-)	(-)	0				
6 (07)	43	♀	膀胱尿道炎	前 後	頻 尿 { 排尿管 改 善	1~3	桿菌	<i>E. coli</i>	2×10 <sup>3</sup>	6.25	6.25	4	有
						(-)	桿菌	<i>E. coli</i>	5×10 <sup>4</sup>	6.25	6.25		
7 (51)	42	♀	膀胱炎	前 後	頻 尿 { 排尿管 改 善	(+)	桿菌	<i>E. coli</i>	121×10 <sup>5</sup>	3.12	3.12	1	有
						(-)	(-)	(-)	0				
8 (54)	60	♀	膀胱尿道炎	前 後	頻 尿 { 排尿管 改 善	2~3	球菌	<i>Staph. aureus</i>	10 <sup>6</sup> 以上	?	?	1	有
						(-)	(-)	(-)	0				
9 (35)	46	♀	膀胱尿道炎	前 後	頻 尿 { 排尿管 改 善	4~6	球菌	<i>Strept. faecalis</i>	67×10 <sup>3</sup>	50<	50<	8	無
						7~8	球菌	<i>Staph. epidermidis</i>	3×10 <sup>3</sup>	1.56	1.56		
10 (58)	37	♀	膀胱炎	前 後	頻 尿 { 排尿管 改 善	(+)	桿菌	<i>Prot. mirabilis</i>	4×10 <sup>5</sup>	12.5	12.5	11	無
						10~12	桿菌	<i>Prot. mirabilis</i>	38×10 <sup>3</sup>	12.5	12.5		
11 (55)	43	♀	膀胱炎	前 後	頻 尿 { 排尿管 改 善	(+)	桿菌	<i>E. coli</i>	54×10 <sup>5</sup>	6.25	6.25	11	無
						15~20	桿菌	<i>E. coli</i>	256×10 <sup>5</sup>	3.12	3.12		
12 (46)	33	♀	膀胱尿道炎	前 後	頻 尿 { 排尿管 改 善	4~5	桿菌	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup> 以上	6.25	3.12	2	有
						(-)	球菌	<i>Strept. faecalis</i>	23×10	50<	50<		
13 (28)	40	♀	膀胱炎	前 後	頻 尿 { 排尿管 改 善	(+)	桿菌	<i>E. coli</i>	26×10 <sup>3</sup>	6.25	6.25	7	無
						(+)	(-)	(-)	0				
14 (31)	31	♀	膀胱炎	前 後	頻 尿 { 排尿管 改 善	(卅)	桿菌	<i>E. coli</i>	10×10 <sup>3</sup>	6.25	3.12	7	無
						8~10	桿菌	<i>E. coli</i>	1×10 <sup>5</sup>	6.25	3.12		

\* Substance A

例中5例であつた。

この両群の有効率の差は推計学的に有意の差と認められた (FISHER の直接確率計算法<sup>3)</sup> ; P=0.032) (表5)。

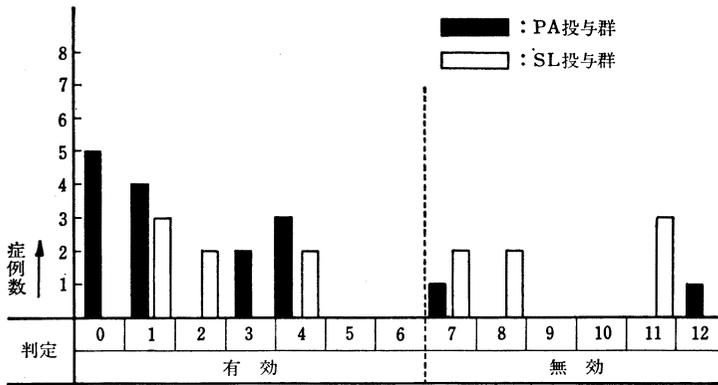
なお、われわれは効果判定をより他覚的に行なう目的で高安らの点数によつて個々の症例の臨床効果を判定したが、試みにこの点数を利用して Mann-Whitney のU

表5 臨床効果

	有 効	無 効	計
PA	14	2	16
SL	7	7	14

検定<sup>4)</sup>を行なつてみると、P=0.01 となり、やはり有意差がみだされた。

図1 効果判定と症例数



3. 副作用

Piromidic acid 投与 23 例中 1 例に下痢が認められたが、服用中止には至らず、特に処置を必要とせず治験終了後に緩解した。他には特に認められるべき副作用の発現はなかつた。

III 細菌学的検討

1. 臨床分離株に対する Piromidic acid の抗菌作用

臨床治験を行なった 48 例から 52 株の尿路感染菌を分離したが、*E. coli* 33 株をはじめとして大部分がグラム陰性桿菌であつた。

これら 52 株について化療法で Piromidic acid 感受性を検討した (表 6)。52 株のうちの 46 株 (88%) は 12.5 mcg/ml 以下の最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略) を示したが、*E. coli* の大半は 6.25 mcg/ml 以下であつた。50 mcg/ml 以上の MIC のみられた株は、*S. faecalis* 2 株と *S. epidermidis* 1 株の 3 株のみであつた。

Nalidixic acid との大きな相違であり Piromidic acid の特徴である、グラム陽性ブドウ球菌に対する抗菌作用は、*S. aureus* 5 株、*S. epidermidis* 3 株と少数につ

いての検討であるが、だいたい 12.5 mcg/ml 位の MIC を示した。

2. 臨床分離株に対する Substance A の抗菌作用

Piromidic acid は、生体内で代謝され種々の物質を産生するが、その主代謝産物は Substance A とよばれる  $\beta$ -Hydroxypiromidic acid であり、この Substance A は Piromidic acid に比べ抗菌作用が強いとされている<sup>2)</sup>。

われわれの検討では表 7 のような成績で、ほぼ Piromidic acid の抗菌力と同様なパターンを示すが、Piromidic acid に比して 1 希釈段階 MIC が

低くなる傾向が認められた。

なお薬剤投与前の尿路感染菌株に対する Substance A の抗菌力と臨床効果との関連を図 2 に示したが、MIC 6.25 mcg/ml で Piromidic acid 投与の臨床効果が無効であつたものが 2 例あつたが、そのうち 1 例は

図2 Substance A の MIC と臨床効果

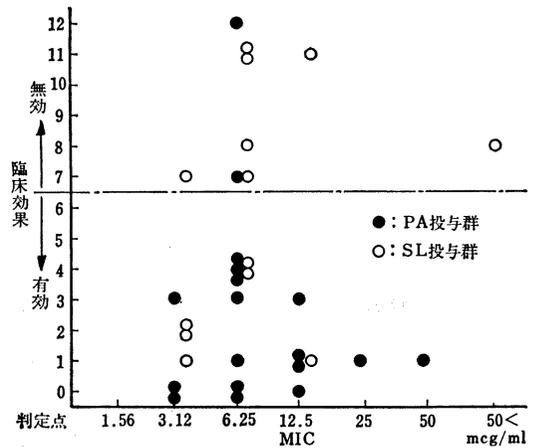


表 6 Piromidic acid の臨床分離株に対する抗菌作用

MIC (mcg/ml)	株 数	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	50<
<i>E. coli</i>	33		4	23	5	1		
<i>Prot. mirabilis</i>	6				5	1		
<i>Citrobacter</i>	2				2			
<i>Staph. aureus</i>	5				5			
<i>Staph. epidermidis</i>	3	1			1			1
<i>Strept. faecalis</i>	2							2
<i>Acinet. anitratum</i>	1					1		
計	52	1	4	23	18	3	0	3

Piromidic acid 投与後に細菌は消失している。Piromidic acid の3日間の投与で耐性の上昇と認められた症例はない。Placebo 投与後に population change によると思われる感受性の変化の認められたものはないが、菌交代のみられたものが3例あつた(表3, 4)。

### 3. 嫌気性菌に対する抗菌作用

嫌気性菌に対する抗菌作用を平板希釈法<sup>9,10)</sup>により臨床分離株および岐阜大学医学部微生物学教室保存株について検討した(表8)。

*Eubacterium*, *Clostridium* を除いて全株に対して100 mcg/ml 以上の MIC を示した。

Nalidixic acid についても同様に検討したが、*Clostridium* を除いて全株が100 mcg/ml 以上の MIC を示した(表9)。両者の抗菌力のパターンはほぼ同様であるが、*Eubacterium* と *Clostridium* に関しては Piromidic acid の抗菌力がややすぐれているようである。

### IV 考 案

Piromidic acid は尿中、胆汁中および消化管内に高濃度集まる分布特性を有し、グラム陰性菌、グラム陽性ブドウ球菌に対して抗菌作用を示すため、各種感染症に対してその効果が期待される<sup>1)</sup>。

Piromidic acid そのものより生体内で代謝されて生

表7 Substance A の臨床分離株に対する抗菌作用

MIC (mcg/ml)	株数	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	50<
<i>E. coli</i>	33		12	17	4			
<i>Prot. mirabilis</i>	6			3	3			
<i>Citrobacter</i>	2			2				
<i>Staph. aureus</i>	5			3	2			
<i>Staph. epidermidis</i>	3	2					1	
<i>Strept. faecalis</i>	2							2
<i>Acinet. anitratum</i>	1					1		
計	52	2	12	25	9	1	1	2

表8 嫌気性菌に対する Piromidic acid の抗菌作用

MIC (mcg/ml)	株数	≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≤
<i>Peptococcus</i>	65										65
<i>Peptostreptococcus</i>	35										35
<i>Bacteroides</i>	14										14
<i>Sphaerophorus</i>	16										16
<i>Corynebacterium</i>	8										8
<i>Eubacterium</i>	2							1			1
<i>Clostridium</i>	6							1	1	2	2
計	146	0	0	0	0	0	0	2	1	2	141

表9 嫌気性菌に対する Nalidixic acid の抗菌作用

MIC (mcg/ml)	株数	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Peptococcus</i>	65								65
<i>Peptostreptococcus</i>	35								35
<i>Bacteroides</i>	14								14
<i>Sphaerophorus</i>	16								16
<i>Corynebacterium</i>	8								8
<i>Eubacterium</i>	2								2
<i>Clostridium</i>	6						1	1	4
計	146	0	0	0	0	0	1	1	144

じる  $\beta$ -Hydroxypiromidic acid のほうがより強い抗菌作用を発揮する特性は、他の化学療法剤、抗生物質にはみられない特性である<sup>9)</sup>。

今回のわれわれの治験では、Double blind 法により、Piromidic acid の尿路感染症に対する臨床効果が確認された。またこの治験でえられた臨床分離株に対する Piromidic acid の抗菌力はその 87% の株が 3.12~12.5 mcg/ml の MIC を示し、 $\beta$ -Hydroxypiromidic acid の抗菌力は 1 希釈段階強い MIC を示す傾向にあることが確かめられた。

対照群の有効率が 50% となり、自然治癒傾向が西浦ら<sup>8)</sup>の急性膀胱炎の治癒率 33% と著しく異なっているが、これは対象として膀胱尿道炎が加わっていることによると思われるが、あるいはまたこの治験の対照群が偶然自然治癒傾向の強い偏りのある集団となっていたためかもしれない。

Piromidic acid の嫌気性菌に対する抗菌作用および Nalidixic acid のそれを検討したが、両薬剤ともにほとんど全株が 100 mcg/ml 以上の MIC を示した。Piromidic acid や Nalidixic acid の嫌気性菌感染症に対する抗菌作用の検討は現在までほとんど行なわれていないが、今回のわれわれの検討ではそれらの嫌気性菌に対する効果は期待できないものと思われ、臨床上注意すべきものと思われる。

なお今回の治験において 18 例の脱落症例があるが、このうち 13 例は 3 日後に来院せず、投与前後の比較が不可能であつた。2 例は細菌培養が投与前に陰性であり他の 3 例は後に合併症が証明されたために判定から除外

された。投与後に来院しない原因は確かではないが、今後の治験に際し一考を要するものと思われる。

#### おわりに

Piromidic acid の尿路感染症に対する有効性が確かめられたが、この薬剤の代謝特性および体内分布特性などその抗菌力を考え合わせると、各種好気性菌感染症に効果が期待できるものと思われた。

(本稿の要旨は昭和46年6月、第19回日本化学療法学会総会において発表した。)

終わりに、臨床治験に際してご協力いただいた岐阜市民病院泌尿器科(部長:木村泰治郎博士)に感謝する。

#### 引用文献

- 1) 中沢 進:フェルマシア 7:361, 1971
- 2) 高安久雄, ほか:日泌尿会誌 57:491, 1966
- 3) Table of the Hypergeometric Probability Distribution. Stanford Univ. Press, 1961
- 4) SIEGEL, S.: Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences. McGraw-Hill Book Co., Asian, ed., Tokyo, 1956
- 5) 第18回日本化学療法学会西日本支部総会(神戸)新薬シンポジウム; Piromidic acid 昭和45年11月7日
- 6) 二宮敬宇, ほか:Chemotherapy 19:106~110, 1971
- 7) 上野一恵, ほか:Chemotherapy 19:115~118, 1971
- 8) 西浦常雄, ほか:泌尿紀要 16:185, 1970
- 9) 河田幸道, ほか:日泌尿会誌 61:633, 1970

## CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF PIROMIDIC ACID

YASUHIRO NOMURA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, School of Medicine, Gifu University

KAZUE UENO, KEIU NINOMIYA and HARUKO KAMIYA

Department of Bacteriology, School of Medicine, Gifu University

A double-blind drug trial comparing piromidic acid and lactose in 30 patients with acute noncomplicated cystitis or urethrocystitis was done. Fourteen of sixteen patients benefited from piromidic acid treatment and 7/14 from placebo group. In only 1 case treated with piromidic acid slight diarrhea was observed.

Minimum inhibitory concentrations of piromidic acid against 52 organisms isolated from the clinical cases mostly ranged between 3.12 mcg/ml and 12.5 mcg/ml. Activity of  $\beta$ -hydroxypiromidic acid (metabolic substance of piromidic acid) against the organisms was slightly higher than that of former. Activity of piromidic acid against anaerobes was proved to be low.