

## 尿路感染症に対する Piromidic acid (PA) の使用経験について

加藤篤二・岡田謙一郎

京都大学医学部泌尿器科学教室

(主任：加藤篤二教授)

### はじめに

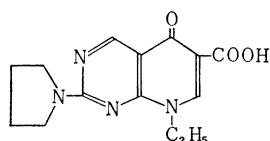
尿路感染症治療における当面の課題は、耐性菌感染への対策であろう。宿主、細菌、薬剤をめぐる諸問題の解明と同時に、新たな化学療法剤の出現もまた期待される現状である。

このたび大日本製薬総合研究所で開発された Piromidic acid (PA) は、別項に述べるように尿路感染症治療薬として好適ないくつかの特徴を有している。われわれは、22 例の上・下部尿路感染症に本剤を使用し、若干の知見を得たのでその結果を報告する。

### 薬剤について

#### 1. PAの化学構造および性状

PA は既存の抗生物質、合成化学療法剤と異なる pyridopyrimidine 環を基本骨格とする微黄色粉末で、その化学構造式は下記のとおりである。



Piromidic acid  
(PA)

提供された薬剤は、1 カプセル中 PA 250 mg を含有している。

#### 2. 特徴

PA は下記の特徴を有している。

1) グラム陰性桿菌およびブドウ球菌に抗菌スペクトルをもち、抗生物質および Nalidixic acid 以外の化学療法剤に交叉耐性を示さない。

2) 経口投与により消化管からよく吸収され、尿・胆汁中に高濃度に排泄される。

3) 急性および亜急性毒性試験で毒性は低い。また経口投与による胃腸障害、催吐作用などはほとんど認められない。

4) 排泄された PA の代謝産物のグラム陰性桿菌に対する抗菌力 (MIC) は PA に比して 2~3 段階高い。

### 対象および方法

#### 1. 対象

京大病院泌尿器科外来・入院患者のうち、22 例の尿路感染症を対象とした。このうち、12 例は腎盂腎炎、

10 例が膀胱炎である。

前者 12 例中 5 例は、腎結石、水腎症などの基礎疾患を有する複雑性感染であり、また膀胱炎 10 例中 5 例が前立腺疾患、膀胱憩室などを有する複雑性感染である (表 1)。

表 1 対象患者の内訳

|      | 単純性 | 複雑性 | 計  |
|------|-----|-----|----|
| 膀胱炎  | 5   | 5   | 10 |
| 腎盂腎炎 | 7   | 5   | 12 |
| 計    | 12  | 10  | 22 |

#### 2. 投与方法

1 日 6 カプセル (1.5 g)、3 回分服を原則としたが、腎盂腎炎の 2 症例にそれぞれ 1 日 3 g 投与した。投与期間は、2 例に 2 週間投与した以外、すべて 1 週間である。

#### 3. 効果の判定規準

投与前および 1 週間投与後の尿所見と、培養による尿中細菌の消長を主たる効果判定規準とし、その他熱発、末梢血白血球数、血沈値などの検査所見や自覚症状の推移を参考とし、下記の規準に従って決定した。

1) 著効(+)：尿中細菌の陰性化、かつ臨床症状の消失した例

2) 有効(+)：細菌は陰性化しないが、尿所見が著明に改善し、かつ臨床症状の寛解した例

3) やや有効(±)：尿所見および症状、検査所見がある程度改善した例

4) 無効(-)：これらが全く好転しなかつた例

またできるだけ多数例で投与前後に採血し、routine の生化学的検査を施行して本剤投与による副作用の有無を検討した。

#### 4. 感受性試験および血中・尿中濃度

PA を投与した 22 例のうち 20 例につき、尿中細菌の PA および他薬剤に対する感受性をディスク法により、また 9 例で PA、 $\beta$ -Hydroxypiromidic acid ( $\beta$ -OHPA)、Nalidixic acid (NA) の細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を平板希釈法によつて測定した。

またPAの体内分布を知るため、腎機能の正常な2例に1g 1回投与後、経時的に採血、採尿し、大腸菌Kp株を用いた薄層カップ法により血中および尿中濃度を測定した。

さらに腎機能の廃絶した慢性腎不全1症例で、1g 1回投与後の血中濃度を、血液透析時および非透析時において測定し両者を比較検討した。

### 結 果

PAを投与した尿路感染症22例の臨床経過および細菌学的検査の詳細は、表の示すとおりである(表2, 3, 4, 5)。

#### 1. 臨床効果

##### a) 単純性尿路感染症

膀胱炎5例、腎盂腎炎7例、計12例に対し、PAを1日1,500mg、1週間投与し、6例(50.0%)に著効、4例(33.3%)に有効、2例(16.7%)にやや有効と認めた。無効の症例は認められなかつた(表6)。

##### b) 複雑性尿路感染症

表4に示すように合併疾患を有する膀胱炎、腎盂腎炎各5例に、PAを1日1,500mg(ただし症例19, 20は1日3,000mg)を7日間(ただし症例14, 18は14日間)投与し、10例中2例(20%)に著効、4例(40%)

表2 単純性尿路感染症に対する効果

| No. | 症例    | 年<br>齢 | 性<br>別 | 診<br>断           | 基礎<br>疾患 | 投与量 |    | 効<br>果 | 副<br>作用 |
|-----|-------|--------|--------|------------------|----------|-----|----|--------|---------|
|     |       |        |        |                  |          | g/日 | 日数 |        |         |
| 1   | M. S. | 47     | ♀      | acute cystitis   | —        | 1.5 | 7  | +      | —       |
| 2   | K. H. | 23     | ♀      | acute cystitis   | —        | 1.5 | 7  | ++     | —       |
| 3   | T. K. | 68     | ♂      | acute cystitis   | —        | 1.5 | 7  | ±      | —       |
| 4   | S. F. | 72     | ♂      | acute cystitis   | —        | 1.5 | 7  | ++     | —       |
| 5   | S. U. | 69     | ♂      | chronic cystitis | —        | 1.5 | 7  | +      | —       |
| 6   | M. T. | 53     | ♀      | pyelonephritis   | —        | 1.5 | 7  | ++     | —       |
| 7   | T. I. | 41     | ♀      | pyelonephritis   | —        | 1.5 | 7  | +      | —       |
| 8   | K. S. | 28     | ♀      | pyelonephritis   | —        | 1.5 | 7  | ++     | —       |
| 9   | T. Y. | 42     | ♂      | pyelonephritis   | —        | 1.5 | 7  | +      | —       |
| 10  | C. S. | 44     | ♀      | pyelonephritis   | —        | 1.5 | 7  | ++     | —       |
| 11  | Y. M. | 24     | ♂      | pyelonephritis   | —        | 1.5 | 7  | ++     | —       |
| 12  | Y. T. | 57     | ♀      | pyelonephritis   | —        | 1.5 | 7  | ±      | —       |

に有効、1例(10%)にやや有効と認めたが、3例(30%)には無効であつた(表7)。

単純性、複雑性尿路感染症を併せて、"著効"、"有効"を示したものを有効例とすると、有効率は、前者で12例中10例、83.3%、後者で10例中6例、60%、結局22例中16例有効で72.7%となる。

表3 単純性尿路感染症例の細菌検索

| No. | 症例    | 尿 中 細 菌                                                  |                    | MIC (mcg/ml)        |                |              | 感受性ディスク  |          |          |        |        |         |        |        |        |  |  |  |
|-----|-------|----------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|----------------|--------------|----------|----------|----------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|--|--|--|
|     |       | 治 療 前                                                    | 治 療 後              | PA                  | $\beta$ -OH-PA | NA           | PA       | NA       | FT       | NF     | SM     | TC      | CP     | CER    | ABPC   |  |  |  |
| 1   | M. S. | <i>E. coli</i>                                           | P                  |                     |                |              | +        | ++       | ++       | ++     | ++     | ++      | ++     | ++     | +      |  |  |  |
| 2   | K. H. | <i>E. coli</i>                                           | E                  |                     |                |              | +        | +        | ++       | ++     | +      | -       | ++     | ++     | -      |  |  |  |
| 3   | T. K. | 1) <i>Acinetobacter antratum</i><br>2) <i>Klebsiella</i> | <i>E. cloaca</i>   | {1} 100<br>{2} >100 | 50<br>25       | 6.25<br>6.25 | {+<br>+} | {+<br>+} | {+<br>+} | -<br>+ | +<br>+ | -<br>++ | -<br>- | -<br>- | -<br>- |  |  |  |
| 4   | S. F. | <i>E. coli</i>                                           | E                  |                     |                |              | ++       | ++       | ++       | ++     | -      | -       | -      | -      | -      |  |  |  |
| 5   | S. U. | <i>E. coli</i>                                           | <i>Pseudomonas</i> | 100                 | 12.5           | 6.5          | -        | -        | -        | -      | -      | +       | -      | -      | -      |  |  |  |
| 6   | M. T. | <i>Proteus vulgaris</i>                                  | E                  |                     |                |              | ++       | ++       | +        | ++     | -      | -       | +      | -      | -      |  |  |  |
| 7   | T. I. | ( <i>E. coli</i> )*                                      | (P)                |                     |                |              |          |          |          |        |        |         |        |        |        |  |  |  |
| 8   | K. S. | <i>Staph.epidermidis</i>                                 | E                  | 12.5                | 12.5           | 50           | +        | -        | ++       | +      | ++     | ++      | ++     | +      | ++     |  |  |  |
| 9   | T. Y. | <i>Staph. aureus</i>                                     | E                  |                     |                |              | -        | -        | +        | ++     | ++     | ++      | ++     | ++     | ++     |  |  |  |
| 10  | C. S. | (—)*                                                     | (E)                |                     |                |              |          |          |          |        |        |         |        |        |        |  |  |  |
| 11  | Y. M. | <i>Staph.epidermidis</i>                                 | E                  |                     |                |              | ++       | +        | ++       | ++     | +      | ++      | ++     | ++     | ++     |  |  |  |
| 12  | Y. T. | <i>Klebsiella</i>                                        | P                  |                     |                |              | -        | -        | ++       | -      | -      | -       | -      | +      | -      |  |  |  |

(\*) failed to culture

P: Persist

E: Eliminated

PAのディスク判定規準:

阻止帯円  
 8 mm 以下 (—)  
 8~9.9 mm (±)  
 10~15.9 mm (+)  
 16~21.9 mm (++)  
 22 mm 以上 (++)

FT: dihydroxymethyl furatrizine

NF: nitrofurantoin

SM: streptomycin

TC: tetracycline

CP: chloramphenicol

CER: cephaloridine

ABPC:  $\alpha$ -aminobenzyl penicillin

表4 複雑性尿路感染症に対する効果

| No. | 症例    | 年齢 | 性 | 診 断              | 基 礎 疾 患             | 投 与 量 |    | 効 果 | 副作用  |
|-----|-------|----|---|------------------|---------------------|-------|----|-----|------|
|     |       |    |   |                  |                     | g/日   | 日数 |     |      |
| 13  | T. Y. | 73 | ♂ | chronic cystitis | BPH                 | 1.5   | 7  | —   | —    |
| 14  | Y. C. | 72 | ♂ | chronic cystitis | vesical diveticulum | 1.5   | 14 | +   | —    |
| 15  | T. U. | 62 | ♂ | chronic cystitis | BPH                 | 1.5   | 7  | ++  | —    |
| 16  | Y. T. | 73 | ♂ | chronic cystitis | BPH                 | 1.5   | 7  | +   | —    |
| 17  | S. A. | 75 | ♂ | chronic cystitis | BPH                 | 1.5   | 7  | +   | —    |
| 18  | Y. K. | 56 | ♂ | pyelonephritis   | hydronephrosis      | 1.5   | 14 | —   | —    |
| 19  | K. M. | 64 | ♀ | pyelonephritis   | hydronephrosis      | 3.0   | 7  | ±   | 食思不振 |
| 20  | T. N. | 38 | ♀ | pyelonephritis   | hydronephrosis      | 3.0   | 7  | +   | —    |
| 21  | M. M. | 14 | ♀ | pyelonephritis   | renal calculi       | 1.5   | 7  | ++  | —    |
| 22  | S. T. | 64 | ♂ | pyelonephritis   | hydronephrosis      | 1.5   | 7  | —   | —    |

表5 複雑性尿路感染症例の細菌検索

| No. | 症例    | 尿 中 細 菌                      |                    | MIC (mcg/ml) |                |       | 感受性ディスク |    |    |    |    |    |    |     |          |  |  |  |
|-----|-------|------------------------------|--------------------|--------------|----------------|-------|---------|----|----|----|----|----|----|-----|----------|--|--|--|
|     |       | 治 療 前                        | 治 療 後              | PA           | $\beta$ -OH-PA | NA    | PA      | NA | FT | NF | SM | TC | CP | CER | AB<br>PC |  |  |  |
| 13  | T. Y. | <i>Enterococcus</i>          | P                  | >100         | >100           | >100  | —       | —  | ≡  | ≡  | —  | ++ | ≡  | ≡   | ≡        |  |  |  |
| 14  | Y. C. | <i>Rettgerella</i>           | P                  | >100         | 25             | 6. 25 | ±       | ≡  | —  | —  | +  | —  | —  | ++  | +        |  |  |  |
| 15  | T. U. | <i>Staphylococcus aureus</i> | E                  |              |                |       | ++      | —  | ≡  | ++ | —  | +  | —  | ≡   | ≡        |  |  |  |
| 16  | Y. T. | <i>Enterococcus</i>          | P                  | >100         | 25             | 6. 25 | —       | —  | ≡  | ≡  | —  | ++ | ++ | ≡   | ≡        |  |  |  |
| 17  | S. A. | <i>Citrobacter</i>           | <i>Pseudomonas</i> | >100         | 25             | 25    | +       | +  | ≡  | ≡  | —  | —  | —  | —   | —        |  |  |  |
| 18  | Y. K. | <i>Citrobacter</i>           | P                  | >100         | >100           | >100  | —       | —  | —  | +  | +  | +  | —  | —   | ≡        |  |  |  |
| 19  | K. M. | <i>E. coli</i>               | <i>Morganella</i>  | 100          | 12. 5          | 6. 25 | +       | ≡  | ++ | ≡  | +  | —  | —  | —   | —        |  |  |  |
| 20  | T. N. | <i>Morganella</i>            | P                  |              |                |       | +       | ≡  | ++ | ≡  | —  | —  | —  | —   | —        |  |  |  |
| 21  | M. M. | <i>Proteus vulgaris</i>      | E                  |              |                |       | ++      | ≡  | ++ | ++ | —  | —  | +  | —   | —        |  |  |  |
| 22  | S. T. | <i>Klebsiella</i>            | P                  |              |                |       | —       | —  | ++ | ++ | —  | ≡  | —  | —   | —        |  |  |  |

表6 単純性尿路感染症に対する効果

|      | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 計  |
|------|----|----|------|----|----|
| 膀胱炎  | 2  | 2  | 1    | 0  | 5  |
| 腎盂腎炎 | 4  | 2  | 1    | 0  | 7  |
| 計    | 6  | 4  | 2    | 0  | 12 |

表7 複雑性尿路感染症に対する効果

|      | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 計  |
|------|----|----|------|----|----|
| 膀胱炎  | 1  | 3  | 0    | 1  | 5  |
| 腎盂腎炎 | 1  | 1  | 1    | 2  | 5  |
| 計    | 2  | 4  | 1    | 3  | 10 |

## 2. 尿中細菌について

PA投与前に、22例中20例の患者尿より分離、同定し得た菌は21菌株で、他の2例は塗抹鏡検にて陽性で

あつたが、培養に成功しなかつた。これら起炎菌と考えられる21菌株の種類、頻度および治療による消長は表8に示すとおりである。

表8 尿中細菌に対する効果

| 菌 種                   | 治療後の状態 |     |    | 菌株数 |
|-----------------------|--------|-----|----|-----|
|                       | 消失     | 菌交代 | 不変 |     |
| <i>E. coli</i>        | 2      | 2   | 1  | 5   |
| <i>Staphylococcus</i> | 4      | 0   | 0  | 4   |
| <i>Klebsiella</i>     | 1      | 1   | 1  | 3   |
| <i>Citrobacter</i>    | 0      | 1   | 1  | 2   |
| <i>Proteus</i>        | 2      | 0   | 2  | 4   |
| <i>Enterococcus</i>   | 0      | 0   | 2  | 2   |
| <i>Acinetobacter</i>  | 0      | 1   | 0  | 1   |
| 計                     | 9      | 5   | 7  | 21  |

分離された菌種は、*E. coli* 5株が最も多く、*Staphylococci*, *Klebsiella* がこれに次ぐ。

PA投与によつて、21菌株のうち14株(66.7%)が消失したが、このうち5株(23.8%)において、他種菌の出現、すなわち菌交代現象がみられた。詳細は表9に示すとおりであるが、当然ながら、起炎菌がPAまたは $\beta$ -OHPAに対しMIC、感受性ディスクで非耐性を示しているのに反し、交代菌はすべてディスクにて陰性あるいはMICが100 mcg/ml以上を示している。

細菌の消失と、疾患および菌種との関係は、表10に示すとおりで、*Staphylococci*, *E. coli* などでは高率に消失するようであるが、*Morganella*, *Rettgerella*, *Enterococcus*などは少数例の検討にすぎないが、MICも高く、消失しにくいようである。

また、有効率が示すように、単純性感染のほうが、複雑性感染よりも細菌の消失は高率にみられる。

表9 菌交代現象

| 投与前                  | 投与後                | MIC (mcg/ml) |                | デ<br>イ<br>ス<br>ク<br>性 |
|----------------------|--------------------|--------------|----------------|-----------------------|
|                      |                    | PA           | $\beta$ -OH-PA |                       |
| <i>E. coli</i>       | <i>Morganella</i>  | >100         | >100           | —                     |
|                      | <i>Pseudomonas</i> | >100         | >100           | —                     |
| <i>Acinetobacter</i> | <i>E. cloaca</i>   | >100         | >100           | —                     |
| <i>Klebsiella</i>    |                    |              |                |                       |
| <i>Citrobacter</i>   |                    |              |                |                       |

表10 菌種、疾患と菌消失率

|                         | 単純性感染 |             | 複雑性感染 |           | 計     |              |
|-------------------------|-------|-------------|-------|-----------|-------|--------------|
|                         | 分離菌株数 | 消失菌株数       | 分離菌株数 | 消失菌株数     | 分離菌株数 | 消失菌株数        |
| <i>E. coli</i>          | 4     | 3           | 1     | 1         | 5     | 4            |
| <i>Staphylococci</i>    | 3     | 3           | 1     | 1         | 4     | 4            |
| <i>Klebsiella</i>       | 2     | 1           | 1     | 1         | 3     | 2            |
| <i>Citrobacter</i>      |       |             | 2     | 1         | 2     | 1            |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 1     | 1           | 1     | 1         | 2     | 2            |
| <i>Enterococci</i>      |       |             | 2     | 0         | 2     | 0            |
| <i>Rettgerella</i>      |       |             | 1     | 0         | 1     | 0            |
| <i>Morganella</i>       |       |             | 1     | 0         | 1     | 0            |
| <i>Acinetobacter</i>    | 1     | 1           |       |           | 1     | 1            |
| 計 (%)                   | 11    | 9<br>(81.8) | 10    | 5<br>(50) | 21    | 14<br>(66.7) |

### 3. 感受性試験

PA投与前に、20例の症例から分離し得た21菌株のうち、10株に対してPA、 $\beta$ -OHPA、さらにNAのMICを測定したが、PAでは、*Staphylococcus epi-*

*dermidis* 1株に対してのみ12.5 mcg/mlであつたが、他の9株に対してはすべて100 mcg/mlまたはそれ以上の濃度でないと阻止効果を示さなかつた。 $\beta$ -OHPAのMICはこれにくらべ、*Citrobacter* 1株のみに100 mcg/ml以上であつたが、他の8株には12.5~50 mcg/ml、平均23.8 mcg/mlで発育阻止を示した。

またPAディスク感受性試験で、(++)以上であつたものは21株中5株(23.8%)、(+) 8株(38.1%)、(±) または(−)のもの8株(38.1%)であつた。

なおこれらの結果と、PAの臨床効果とは、よく相関するようであつた。

### 4. 血中、尿中濃度および尿中排泄量について

PAを1g 1回投与した場合、正常腎機能を有する2例で、服用後およそ4時間後に最高の血中濃度が得られ、以後漸減して12時間内にほとんど認められなくなる(表11, 図1)。

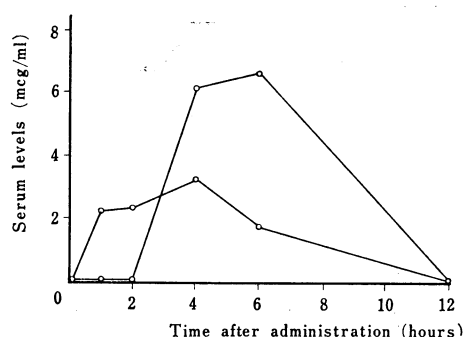
表11 血中濃度 (1g 1回投与)

| 症 例 | 経 過 時 間 (時間) |      |      |      |    |    |
|-----|--------------|------|------|------|----|----|
|     | 1            | 2    | 4    | 6    | 12 | 24 |
| A   | d            | d    | 7.2  | 7.6  | d  | —  |
| B   | 2.32         | 2.40 | 3.20 | 1.88 | d  | nd |

d : detectable but unmeasurable (mcg/ml)

nd : non detectable

図1 Serum levels in the cases with normal renal function



尿中に排泄されるPAの濃度は、服用後およそ6時間でピークとなり以降漸減するようであるが、はじめの6時間内で投与量のおよそ3%, 12時間内に8%内外が排泄されている(表12, 図2)。

無尿の症例に内服させると(1g 1回投与), 2時間後にピークに達した血中濃度は、下降が遅延し、24時間後にもなお最高濃度の50%の値を示す。同一症例で、血液透析時に同様の検索を行なうと、24時間後には、

PA の血中濃度はほとんど0となり、非透析時にくらべ、すみやかに減少する(図3)。

表12 尿中濃度および排泄量(1g 1回投与)

| 症 例   | 経 過 時 間 (時間) |      |      |       |       |       | 計     |
|-------|--------------|------|------|-------|-------|-------|-------|
|       | 1            | 2    | 4    | 6     | 8     | 12    |       |
| A 濃度* | 8.7          | 28.8 | 36.0 | 159   | 144   | 66.0  | 77.50 |
| 排泄量** | 0.44         | 3.17 | 7.56 | 27.03 | 20.16 | 19.14 |       |
| B 濃度* | 156          | 165  | 141  | 144   | 45    | 17.1  |       |

\* (mcg/ml)

\*\* (mg)

図2 Urine levels in the cases with normal renal function

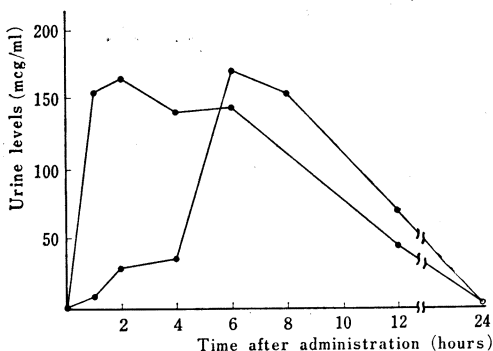
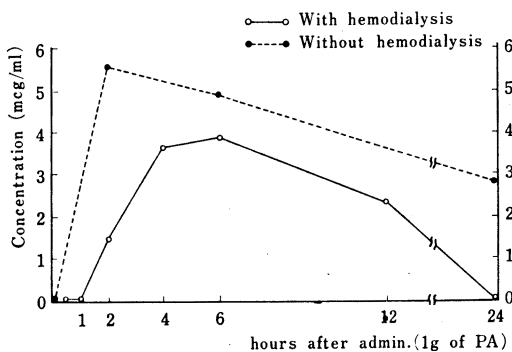


図3 Serum levels of PA in the man with anuria



##### 5. 副作用および臨床検査

PA投与による直接の副作用は、1日3g投与した1例で食思不振の訴えがあつた以外、全例に認めなかつた。

また22例のうち17例で、末梢血液像、血圧、s-GOT、GPT、BUN、クレアチニン、血清電解質、血清総蛋白質、アルカリフォスファターゼ活性の検索を投与前後で行なつたが、いずれもPA投与によると思われる有意の変動は認められなかつた。

##### 総括および考案

尿路感染症に対する合成化学療法剤として、すでに sulfa 剤をはじめ、furan 系、pyridine 系、naphtyridine 系の薬剤などが現在ひろく臨床的に使用されているが、抗菌スペクトルの狭いこと、副作用、ことに胃腸障害、催吐作用などをもたらすこと、尿に異常着色をみることなど、障害の少なからぬことも事実である。

PAの臨床試験では、これらの支障は全く認められなかつたが、さらに本剤は前述のように尿路感染症治療剤としての特性を具備している。すなわち、基礎実験によれば、本剤は *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などのグラム陰性桿菌のみでなく、*Staphylococcus* にも抗菌作用を及ぼすことが知られており<sup>1)</sup>、少数例ではあるが、われわれの臨床成績もこれを裏付けている。このことは、ブドウ球菌による尿路感染症の頻度が増加しつつある現状によく適合するものである。

またPAは経口投与によつて、尿中へかなり高濃度に排泄され、5例の volunteer に1回1g投与した際、尿中最高濃度は130~260 mcg/mlに及ぶ<sup>2-3)</sup>。いづつPAの抗菌力は、大部分のグラム陰性菌、およびブドウ球菌に対しMICは30 mcg/ml以下であることが知られており<sup>2-4)</sup>、尿路感染症に対して治療効果の大なることを期待させる。さらに特筆すべきは、PAの主要代謝産物である  $\beta$ -Hydroxypiromidic acid は、一般にPAより強い抗菌力をもつことが確かめられており<sup>1)</sup>、PA投与による治療効果は、*in vivo* では、*in vitro* で検定された以上である可能性がある。

われわれは、22例の尿路感染症にPAを投与して、単純性感染症例で83%、複雑性感染症例で60%、平均73%の有効率を得た。この成績は、フラダンチンC<sup>5)</sup>、ペンフランS<sup>6)</sup>、ウインドマイロン<sup>7)</sup>などの合成化学療法剤による尿路感染症の治療成績とほぼ同程度であつた。

PAは、既述のとおり胆汁、尿中より排泄されるが、無尿の腎不全者に投与したわれわれの実験では、24時間後にも血中濃度はなお最高濃度の50%を示した。したがつて、このような症例に使用する際は、毒性は低いものの、蓄積されることに留意する必要がある。本症例で人工透析における実験では、血中濃度の経時的变化は、正常人のそれとほぼ等しいパターンを示したが、PAが nonconjugated の形でセロファン膜をよく通過しうることを知つた。なおPAの抗菌作用は、培地がアルカリ性になると減弱することが知られているが<sup>8)</sup>、炎症性産物を含有する尿のpHは、一般にアルカリ性に傾くのであつて臨床上本剤使用にあたつて考慮すべき点であらう。今後の検討にまちたい。

## 結 語

1. 22例の尿路感染症に Piromidic acid を原則として1日 1,500 mg, 1週間投与し, 単純性感染症12例では83.3%, 複雑性感染症10例では60%の有効率を認めた。

2. 本剤投与によつて, 1例のみ食思不振の訴えがあつたほかは, 自・他覚的になんら副作用は認められなかつた。

3. PA投与前, 尿中より分離した細菌では大腸菌が最も多く, ブドウ球菌, 変形菌感染がこれに次ぐ。PA投与により21菌株中, 14株, 66.7%が消失した。このうち5株に菌交代現象がみられた。

4. PA 1g 1回投与により, 血中濃度は2~4時間で, 尿中濃度は4~6時間で最高に達し, 前者は12時間内に, 後者は24時間内に消失した。

一方腎機能不全の際には, 排泄が遅延し, 24時間後にも血中濃度は最高濃度の50%が停滞したが, 同一症例の血液透析中は, 正常パターンに類似していた。

5. PAは臨床的にも, 他の合成化学療法剤と比較してほぼ等しい効果が得られることが判明した。副作用の少ない点からも, 尿路感染症治療にきわめて有意義であ

ると考えられる。

(なお, PAの血中, 尿中濃度およびMIC測定は, 大日本製薬株式会社総合研究所に依頼したことを付記する。)

## 文 献

- 1) 清水当尚, ほか: 第18回日本化学療法学会西日本支部総会にて誌上発表 昭和45年11月, 神戸市
- 2) 清水当尚, ほか: 新抗菌剤 Piromidic acid の研究 I. 抗菌作用. *Chemotherapy* 19 (5): 379~386, 1971
- 3) 清水当尚, ほか: 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
- 4) 清水当尚, ほか: Piromidic acid (PA) 検討会. 1970, 9, 大阪市
- 5) 大北健逸, ほか: 泌尿紀要 16: 357, 1970
- 6) 木村泰治郎, ほか: 泌尿紀要 12: 606, 1966
- 7) 大越正秋, ほか: 治療 46: 95, 1964
- 8) 中沢昭三, ほか: 第18回日本化学療法学会西日本支部総会シンポジウムにて発表 昭和45年11月, 神戸市

## PIROMIDIC ACID FOR URINARY TRACT INFECTION

TOKUJI KATO and KENICHIRO OKADA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Chairman: Prof. TOKUJI KATO, M.D.)

Piromidic acid was administered to the twenty-two patients with urinary tract infection and the following results were obtained.

1. Twelve cases with uncomplicated urinary tract infections and ten cases with complicated ones were treated mostly with oral administration of 1.5 grams of PA for one week. Effectiveness was recognized in eightythree per cents in the former group and sixty per cents the latter.

2. Twenty one strains of microorganism were isolated from urine specimens of twenty cases. Two thirds of them showed disappearance from urine after treatment.

3. When 1 gram of PA was orally administered to the two persons with normal renal function, the blood level reached the peak in two to four hours and the urine level in four to six hours. No concentration of PA was recognized after twelve hours in blood and after twenty-four hours in urine.

In contrast, when the person of renal insufficiency was tested in the same manner, PA still remained at the concentration of a half of the maximum. The blood level, however, decreased in normal fashion when he was treated with hemodialysis.

4. As to side effect, only one case of slight gastrointestinal disorder was noted. And no ill effects on routine laboratory findings were noted.

5. PA was thought to be recommended as the therapeutics to urinary tract infection.