

泌尿器科領域における Piromidic acid の応用

石神襄次・原 信二・三田俊彦・守殿貞夫
神戸大学医学部泌尿器科

大日本製薬株式会社で開発された Piromidic acid (以下PAと略す)は pyridopyrimidine 環を有する新しい抗菌性化学療法剤であり、次のような特徴を有している。

1. グラム陰性菌に有効であるが、グラム陽性菌に対しても抗菌力を示す。
2. 本剤の毒性はきわめて少なく、しがつて副作用が少ない。
3. 経口投与により消化管より吸収されると、体内でPAは代謝され、主代謝産物(β -Hydroxy PA)になり β -Hydroxy PAは本体のPAよりグラム陰性菌に対し強い抗菌作用を示し、*in vivo*においてすぐれた感染防禦作用を示す。

一方尿路感染症の起原因菌の大部分はグラム陰性菌であるが、グラム陽性菌またはこれらの混合感染症も少なくない。

従来 Nalidixic acid (以下NAと略す)はグラム陰性菌感染症に対しては強い抗菌作用を示し、その臨床効果もきわめて良好であるが、グラム陽性菌またはこれらの混合感染症に対しては全く無効である。それ故NAはまず外来で尿路感染症に接した場合 first choice の薬として不適當であり、薬剤感受性の結果をまつて使用するのが現状である。

PAはその点グラム陰性、陽性の両方に対し抗菌作用を有する点 first choice に適した抗菌剤と考える。またその上内服後PAの主代謝産物である β -Hydroxy PAはグラム陰性菌に対しPAより倍加された抗菌力を有する点、尿路感染症には最適な抗菌剤と考える。

私達はこの新しいPAを諸種の尿路感染症に使用し、その臨床効果を観察するとともに患者分離菌に対する感受性をも検討したので報告する。

I. 臨床使用成績

神戸大学医学部泌尿器科を訪れた外来および入院患者を対象とした。

薬剤の効果を明確にするため単純な尿路感染症と尿路においてなんらかの合併症を有する複雑な尿路感染症に分け使用した。その内訳は単純な尿路感染症群では急性腎盂腎炎1例、急性膀胱炎17例、亜急性膀胱炎2例、急性尿道炎2例、複雑な尿路感染症群では膀胱腫瘍に起因

する慢性膀胱炎2例、脊髄膀胱に起因する慢性膀胱炎1例、膀胱頸部硬化症に起因する慢性膀胱炎1例、後腹膜腫瘍に起因する急性膀胱炎1例、尿管皮膚吻合術に起因する腎盂炎2例である。

投与方法は投与量によつて種々の方法をとつた。すなわち、1.0g(4カプセル)投与したものは4回分服、1.5g(6カプセル)投与したものは3回分服、2.0g(8カプセル)投与したものは4回分服した。

総投与量は最高24g、最低5g、投与日数は最高19日、最低4日である。併用薬剤は効果判定を明確にするためいつさい使用しなかつた。

効果判定は次の基準に従つた。

著効：自覚症状および尿中菌ともに消失したもの。

有効：自覚症状あるいは尿中菌のいずれかに改善を認めたもの。

無効：自覚症状および他覚的所見ともに改善を認めなかつたもの。

臨床使用成績は表1, 2に示す。

単純な尿路感染症22例に使用し、著効21例、有効1例、無効なし、有効率100%と卓越した効果を得た。

複雑な尿路感染症7例に使用し、著効2例、有効3例、無効2例、有効率71.4%の結果を得た。

単純および複雑な尿路感染症あわせて29例に使用し、著効23例、有効4例、無効2例、有効率93.1%である。

II 患者分離菌に対するPAの抗菌力

症例29例中17例、19株に最小発育阻止濃度(MIC)を測定し得た。測定方法は寒天平板希釈法、使用培地はheart infusion 培地、pH 6.0で行なつた。

19株の分離菌は *E. coli* 13株、*Proteus* 2株、*Pseudomonas* 2株、*Staph. aureus* 1株、*Klebsiella* 1株である。

1. 大腸菌に対するPAの抗菌力

13株についてPAとNAに対する感受性を比較検討した。結果は表3に示す。

PAにおいては、3.13~1.56 mcg/ml に1個のピーク、>100 mcg/ml に1個のピークと2個のピークを認めた。NAにおいても3.13 mcg/ml、>100 mcg/ml にピークを認め、同様の pattern を示した。

表1 PAの臨床使用成績

No.	症例	年齢・性	疾患名	起 因 菌	投 与 量		尿 所 見		自覚症状の消失せる日数	菌消失せる日数	感 受 性		MIC		副 作 用	効 果
					1日量 (cap)	投与 日数	前	後			T C	K M	C E R	A B - P C		
1	Y. T.	51 ♂	急性腎盂腎炎	<i>Strept. faecalis</i>	6	10	-	0-1/F	<6	<4	+	+			-	+
2	Y. S.	24 ♀	出血性膀胱炎	<i>Corynebact. diphther.</i>	6	8	+	10/F	<4		+	+			-	+
3	K. N.	26 ♀	急性膀胱炎	<i>Staph. epid.</i>	6	7	-	0-1/F	<4	<4	+	+			-	+
4	K. T.	36 ♀	急性膀胱炎	<i>Proteus mirabilis</i>	8	5	+	1-2/F	8	<3	+	+			-	+
5	I. N.	25 ♂	出血性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6	7	-	0-1/F	<4	<4	+	+			-	+
6	M. O.	25 ♀	出血性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6	13	+	0-1/F	<4	<4	+	+			-	+
7	K. N.	26 ♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	8	5	+	3-4/F	<4	<4	+	+			-	+
8	K. K.	11 ♀	出血性膀胱炎	<i>E. coli</i>	4	5	8-10/F	1-2/F	3	<5	+	+		3.13	-	+
9	K. I.	38 ♀	膀胱三角部炎	<i>E. coli</i>	6	4	+	2-3/F	3	<4	+	+		3.13	-	+
10	F. S.	24 ♀	尿道膀胱炎	<i>Staph. epid.</i>	6	4	+	0-1/F	3	<4	+	+			-	+
11	M. K.	23 ♀	出血性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6	8	+	0-1/F	2	<5	+	+		3.13	1.56	+
12	Y. O.	23 ♂	出血性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6	10	+	1-2/F	5	<4	+	+		6.25	1.56	+
13	T. T.	36 ♀	膀胱頸部炎	<i>E. coli</i>	8	7	+	1-2/F	4	<5	+	+		3.13	3.13	+
14	K. A.	61 ♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6	9	+	0-1/F	3	<5	+	+		1.56	1.56	+
15	S. K.	28 ♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	8	4	+	1-2/F	2	<5	+	+			-	+
16	M. S.	35 ♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6	6	+	0-1/F	3	<4				1.56	3.13	+

表2 PAの臨床使用成績

No.	症例	年齢・性	疾患名	起 因 菌	投 与 量		尿 所 見		自覚症状の消失する日数	菌消失する日数	感 受 性		MIC		副 作 用	効 果
					1日量 (cap)	投与日数	前	後			TC	DKM CER	AB-PC	NA		
17	K. I.	34 ♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i>	8	8	-	1-2/F	4	<5	-	+	1.56 12.5	0.78 3.13	-	+
18	A. M.	25 ♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	4	6	10-12/F	1-2/F	2	<4	-	-	1.56	3.13	-	+
19	S. T.	53 ♀	亜急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	8	4	-	0-1/F	3	<4	+	-	+	+	-	+
20	S. K.	37 ♀	亜急性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Prot. mirabilis</i>	6	10	+	0-1/F	3	<5	+	+	1.56 12.5	3.13 3.13	-	+
21	K. U.	26 ♀	急性尿道炎	<i>E. coli</i>	6	4	+	0-1/F	3	<4	-	+	+	+	-	+
22	S. T.	35 ♂	右副睾丸炎	<i>E. coli</i>	8	10	+	1-2/F	14	<3	-	+	3.13	3.13	-	+
23	F. T.	35 ♀	慢性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6	10	+	+	7		+	+	+	+	-	+
24	M. O.	53 ♀	慢性膀胱炎	<i>Klebsiella</i>	6	8	+	1-2/F	4	5	+	+	12.5	6.25	-	+
25	S. S.	56 ♂	膀胱腫瘍	<i>Pseudomonas</i>	8	10	+	+			-	-	>100	>100	-	-
26	S. H.	64 ♂	膀胱腫瘍	<i>Staphylococcus</i>	8	5	+	0-1/F	2	4	+	+	1.56	6.25	-	+
27	K. H.	59 ♀	膀胱頸部硬化症	<i>Pseudomonas</i>	8	10	+	+			-	-	>100	>100	-	-
28	M. M.	71 ♂	慢性膀胱炎	<i>E. coli</i>	8	12	+	5-6/F			-	-	>100	>100	-	+
29	H. K.	4 ♂	膀胱尿管皮膚吻合	<i>E. coli</i>	4	19	+	6-8/F			-	-	>100	>100	-	+

表3 E. coli に対する PA, NA の抗菌力

	mcg/ml									
	症例数	≥100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	
PA	13	2				1	5	5		
NA	13	2					7	3	1	

2. Proteus, Klebsiella, Pseudomonas, Staph. aureus に対する PA の抗菌力

各種菌に対する感受性は表4に示す。

Proteus, Klebsiella においては株数が少ないため感受性 pattern の特徴を述べることはできないが、PA はNAに比し抗菌力は1~2管程度悪かった。

Pseudomonas は両者とも 100 mcg/ml 以上で感受性を認めなかつた。

Staph. aureus に対しては PA 1.56 mcg/ml, NA 6.25 mcg/ml と PA のほうが NA に比し抗菌力は良好であつた。

表4 Proteus, Klebsiella, Pseudomonas, Staph. aureus に対する PA, NA の抗菌力

菌 株	PA	NA
Proteus	12.5	3.13
	12.5	3.13
	12.5	6.25
Klebsiella	12.5	6.25
Pseudomonas	>100	>100
	>100	>100
Staph. aureus	1.56	6.25

III 副作用

29 例中特記すべきものを認めなかつた。

IV 考 案

1962年 Sterling-Winthrop 研究所で開発された NA はグラム陰性菌に対しすぐれた抗菌力を有し、尿路感染症で70~80%を占めるグラム陰性感染症に対し多くの人に賞用されてきた。

しかし尿路感染症のなかで20~30%を占めるグラム陽性菌、グラム陰性・陽性菌の混合感染症に対してはほとんど無効であるため、first choice の抗菌剤としてはいささか抵抗を感じる。

今回新しく大日本製薬で開発されたPAは、グラム陰性・陽性菌の両方に対し抗菌作用を有する点、また国内で開発された抗菌剤である点おおいに興味を持たれる。

すでに国内において研究会、第17回日本化学療法学会東日本支部総会で発表され、また第18回日本化学療法学会西日本支部総会のシンポジウムでこの新しい抗菌

剤が検討された。私達も多くの尿路感染症に対しPAを使用する機会を得た。

PAの疾患別治療効果は表5に示す。

単純な尿路感染症群では、急性膀胱炎17例に使用し、自覚症状および尿中菌ともに消失した例が16例認められた。また亜急性膀胱炎、腎盂腎炎に対してすべて著効例を示した点、従来の抗生物質に比し決して劣らない優秀な抗菌剤と考える。

尿路感染症の効果を云々する場合、有効率というのは著効例、有効例を含めてのパーセンテージであるため、たとえば自覚症状および尿中菌の消失した著効例が少なくても自覚症状あるいは尿中菌のいずれかに改善を認めた有効例が多い場合有効率は上昇する。それ故私達は真の意味での有効率は菌の消失を認めた症例数で表わさなくてはならないと思つている。

この点PAは単純な尿路感染症に対しては著効22例、有効1例と全く申し分のない理想的な抗菌剤と考える。

一方複雑な尿路感染症に対しては症例数が少ないため効果を云々することはできないが、基礎疾患のある複雑な尿路感染症に対しては71.4%の有効率を認めた点、この種の尿路感染症に対しても十分使用できると考える。

大井は第18回日本化学療法学会西日本支部総会のシンポジウムの席上で西日本の各施設より集めた141例の尿路感染症についてPAの疾患別臨床効果を検討していた。

腎盂腎炎、膀胱炎を含む急性尿路感染症には80例に

表5 PAの疾患別治療効果

	疾患名	症例数	著効	有効	無効	有効率 %
単純な尿路感染症	腎 盂 腎 炎	1	1			100
	急 性 膀 胱 炎	17	16	1		100
	亜 急 性 膀 胱 炎	2	2			100
	急 性 尿 道 炎	2	2			100
	計	22	21	1	0	100
複雑な尿路感染症	膀胱腫瘍、慢性膀胱炎	2	1		1	50
	脊髄膀胱、慢性膀胱炎	1		1		100
	膀胱頸部硬化症、慢性膀胱炎	1			1	0
	後腹膜腫瘍、急性膀胱炎	1	1			100
	膀胱腫瘍：腎盂炎(尿管皮膚吻合術)	2		2		100
計	7	2	3	2	71.4	

使用し、著効63例、有効10例、無効7例、有効率91.3%と私達の成績よりやや下回っているが、治療成績はきわめてよい。

更に慢性腎盂腎炎、膀胱炎を含む慢性尿路感染症には61例に使用し、著効13例、有効20例、無効26例、不明2例、有効率54.1%と普通一般の抗生物質と同程度の治療成績と報告している。

起因菌別治療効果は表6に示す。

表6 PAの起因菌別治療効果

	起 因 菌	例数	著効	有効	無効	菌消 失率 %
単純な 尿路感 染症	<i>Strept.</i>	1	1			100
	<i>Staph.</i>	2	2			100
	<i>E. coli</i>	15	15			100
	<i>Proteus</i>	1	1			100
	<i>Corynebact. diphther.</i>	1		1		0
	<i>E. coli Proteus</i>	2	2			100
	計	22	21	1		
複雑な 尿路感 染症	<i>Staph. aureus</i>	1	1			100
	<i>E. coli</i>	3		3		0
	<i>Klebsiella</i>	1	1			100
	<i>Pseudomonas</i>	2			2	0
	計	7	2	3	2	

単純な尿路感染症群においては *E. coli* による尿路感染症には15例に使用し、著効15例、100%の菌消失を認めた。

少数例であるが *Streptococcus*, *Staphylococcus* によるグラム陽性菌による尿路感染症に対しても全例に菌消失を認めた。

Proteus, またこれらに関係している混合感染群においても菌消失を認めた。

一方複雑な尿路感染症においては *E. coli* による尿路感染症例では全例有効例であつたが、菌消失はみられなかつた。また、*Pseudomonas* に対しては全例に菌消失を認めなかつた。

大井が集計したデータでは *E. coli* による尿路感染症に対しては78.7%, *Staphylococcus* による尿路感染症に対しては77.8%, *Enterococcus* による尿路感染症に対しては70.0%と効果は良好であるが、*Proteus* による尿路感染症に対しては52.6%と効果は低下するようである。*Pseudomonas* による尿路感染症には22.2%と効果はきわめて不良であると報告している。

1日投与量と治療効果との関係は表7に示す。

宿主側の条件のほうが大であるためか投与量と治療効

表7 1日投与量と治療効果

g/日	症例数	著効	有効	無効	有効率 (%)
1.0	3	2	1		100
1.5	15	13	2		100
2.0	11	8	1	2	81.8

果との間には関連性をみだすことはできなかつた。

血中濃度、尿中排泄率、抗菌力から考えて1日2.0~4.0g, 3~4回分割投与が適当ではないかと考える。しかし私達の急性膀胱炎症例においても1日1g投与で良好な臨床効果を認めていることから、症例によつては少量投与でも十分効果が期待できると考える。

抗菌力は株数が少ないためNAと比較検討は正確にはできないが、*E. coli* においてはほぼ同等の抗菌力、*Proteus* においては1~2管程度の抗菌力の低下を認めた。

第18回日本化学療法学会西日本支部総会で中沢は臨床分離株に対するPAの感受性について、*Staph. aureus* においてはPAはNAに比し抗菌力は良好であるが、グラム陰性菌である *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* に対しては抗菌力は劣ると報告している。

しかし、その代謝産物である β -Hydroxy PA はNAに比し全く同等の抗菌力を有すと述べている。私達のグラム陰性菌尿路感染症に対する治療成績が従来のNAとほぼ同等のものを得ることができたことはこの点と解釈する。すなわち、グラム陽性菌に対してはPAそのものが、グラム陰性菌に対してはPAの主代謝産物である β -Hydroxy PA が抗菌作用を発揮すると考える。

副作用については本剤の毒性がきわめて少ないことが動物実験において証明されている。私達は29例の症例について従来のNAに認められた胃腸障害を詳細に検討したが、1例も経験されなかつた。

V 結 語

1) 臨床使用成績

単純な尿路感染症22例に使用し、著効21例、有効1例、無効なし、有効率100%, 複雑な尿路感染症7例に使用し、著効2例、有効3例、無効2例、有効率71.4%の成績を得た。

全体として29例の尿路感染症に使用し、著効23例、有効4例、無効2例、有効率93.1%の成績を得た。

2) 抗菌力

E. coli に対する抗菌力は従来のNAとほぼ同等であり、*Proteus*, *Klebsiella* に対してはやや劣つていた。

3) 副作用

特記すべきものを1例も経験しなかつた。

参 考 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 仙田博美, ほか: Piromidic acid の毒性学的検討。Chemotherapy 19 (5): 404~421, 1971
- 4) 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。泌尿器科紀要 16, 185, 1970
- 5) 石神襄次, ほか: 泌尿器科領域における Cephalixin の応用。泌尿器科紀要 15, 587, 1969

CLINICAL APPLICATION OF PIROMIDIC ACID
IN UROLOGICAL FIELDJOJI ISHIGAMI, SHINJI HARA, TOSHIHIKO MITA and
SADAO KAMIDONO

Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

Piromidic acid, a new synthetic antibacterial agent, was applied orally to simple and complex urinary tract infections. The results were excellent in 21 and good in 1 among 22 cases of simple urinary tract infections (the rate of effectiveness: 100%), and excellent in 2, good in 3 and ineffective in 2 among 7 cases of complex ones (the rate of effectiveness: 71.4%). The *in vitro* antibacterial activity against the pathogens isolated in these cases was measured by an agar dilution method. The activity of piromidic acid was superior against *Staphylococcus aureus*, almost equal against *Escherichia coli* and inferior against the strains of the genera *Proteus* and *Klebsiella* to that of nalidixic acid. Side effects were not observed in all cases at all.