

Piromidic acid の二重盲検法による急性膀胱炎に対する臨床評価

石神襄次・原 信二・阿岸鉄三・斉藤 博
長浜通正・守殿貞夫・三田俊彦・田中邦彦
寺杣一徳・片岡頌雄・末光 浩・大野三太郎
神戸大学医学部泌尿器科

玉置 明・柴 務・清岡政徳
神戸中央市民病院泌尿器科

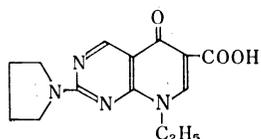
黒田清輝
兵庫県立尼崎病院泌尿器科
黒田 守・広岡九兵衛
関西労災病院泌尿器科

結 言

Piromidic acid (以下PAと略)は大日本製薬総合研究所において開発された新合成抗菌剤であり、図1のような構造を有している。構造上 Nalidixic acid (以下NAと略)に類似しているが、試験管内においてはグラム陰性菌の他、ブドウ球菌にも有効であり、経口投与により尿中および胆汁中に高濃度の活性物質が排泄されることが知られている。われわれはさきに pilot study により本剤の尿路感染症に対する効果および2, 3の基礎的実験を行ない、本剤が、1) グラム陰性菌による尿路感染症に有効であること、2) さらにブドウ球菌による感染症にも有効であり、3) 1日投与量は1,500~3,000 mg で臨床効果を発揮し、4) 経口投与による副作用はほとんど認められない、などを確認した。今回は急性膀胱炎を対象とし、本剤と類似の構造を示し、かつ、現在、尿路感染症に対する標準治療薬の1つとして一般に応用されているNAとの有効性を比較する目的で、double blind controlled trial method により臨床的検索を行ない、興味ある結果を得たので報告する。

図1 化学構造

化学名：5,8-Dihydro-8-ethyl-5-oxo-pyrrolidinopyr-
ridine [2,3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid
一般名：Piromidic acid
略 名：PA
構造式：



Piromidic acid

実 験 方 法

実験期間は昭和45年6月より12月までであった。

1. 対象患者

神戸大学付属病院、神戸中央市民病院、関西労災病院、兵庫県立尼崎病院および済生会中津病院の各泌尿器科に来院した急性単純性膀胱炎患者のうちより、頻尿および排尿痛を主訴とし、尿中細菌数が 10^5 /ml以上でしかも尿沈渣に白血球が認められ、明らかに急性膀胱炎と診断され、しかも本症を併発しやすい種々の合併症の存在するもの、また治癒を遅延させる因子のあるものは対象から除外した。また尿沈渣において起因菌を検出し得なかつたものも対象外とした。

2. 投与薬剤

PA 250 mg 含有のカプセル剤を被検薬とし、これと外観上全く同一のカプセルに NA 250 mg を含有するものを対照薬として用い、両者の判別が医者および患者にできないようにした。NA カプセル*としては市販のウイントマイロン錠を粉砕した粉末のうち20メッシュ以下のものをカプセルに充填したものをを用いた。

3. 薬剤の割付けおよび投与方法

上記2種(PAおよびNAカプセル)の薬剤を controller があらかじめ乱数表により無作為に割付け140症例分を作製した。そしてこの key code は実験終了時

* 1. NAカプセル：1個中の Nalidixic acid 含量 96.3% (UV法で測定)
ウイントマイロン錠：1錠中の Nalidixic acid 含量 95.9% (UV法で測定)
2. カプセルの人工胃液および水中での崩壊度は崩壊試験法に適合した。
3. 健常人5例での尿中 Nalidixic acid 回収率はカプセルと錠剤間に大差はなかつた

まで controller が封印して保管した。

また実験中の偶発事故に対する配慮として担当医に key card を封印して渡しておき、緊急の場合は開封し、適宜処置を行なえるように用意したが、実験終了時にはこれを開封することもなく、封印のまま回収した。

薬剤は各施設とも、あらかじめ無作為に割付けられた順番に従って、来院順に投薬され、毎食後 3 カプセルずつ計 9 カプセル/日を 3 日間服用するよう患者に指示した。そして、その他の抗菌剤、化学療法剤および消炎剤の併用はすべて禁止した。

4. 観察および評価方法

起因菌の同定および MIC の測定は投薬直前に行ない、自他覚所見の観察は投薬直前と投薬日から 4 日目に行ない、生亀案により効果判定を行ない、同時に 1 週後の再発の有無、副作用の観察もあわせ行なった。

すなわち、表 1 のとおり頻尿と排尿痛については原点（投薬直前の状態）を 2 点とし、消失した場合 0 点、軽減した場合 1 点とし、尿中細菌については $10^5/ml$ 以上を 4 点（原点）、 $10^5/ml$ 以下になった場合 0 点とした。さらに尿中白血球に関しては原点を 8 点とし、消失した場合 0 点、1/2 以下に減少した場合を 4 点として以上の合計点により表 2 のとおり効果判定を行なった。

表 1 評点方法

観察項目	原 点	改 善	消 失
頻 尿	2	1	0
排 尿 痛	2	1	0
細 菌	4	4 (菌数 $>10^5$)	0 (菌数 $<10^5$)
白 血 球	8	4	0

表 2 効果判定基準

治療前	頻尿 2 排尿痛 2	細菌 4	白血球 8	合計 16	判定
治	0	0	0	0	著効
	1~3	0	0	1~3	
	0	4	0	4	有効
	1~3	4	0	5~7	
療後	1~3	0	4	5~7	無効
	0	4	4	8	
	1~3	4	4	9~11	
	0	4	8	12	
	1~3	4	8	13~15	効
	4	4	8	16	

以上の方法で得られた成績について、 χ^2 検定法 (YATES の修正式) または FISHER の直接確率計算法 (例数の少ないもの) により解析を行なった。

5. 成績

対象とした患者総数は 140 例であるが (表 3, 4), そのうち対象外疾患 11 例, 尿中より起因菌を検出し得なかつた 9 例, 来院しなかつた 4 例, 服薬違反 1 例および未投薬例 1 例の計 26 例を判定より除外し, 114 例について上述の方法により観察, 評価を行なった。評価の対象となつた患者数は PA 53 例, NA 61 例であつた (表 5)。開封後明らかになつたところでは, 両剤を投与された患者の性別, 年齢, 分布は表 6 に示すとおりであつた。

1) 総合効果

まず総合的臨床効果の結果は PA 投与群で 53 例中著効 34 例, 有効 9 例で有効率 81.1%, NA 投与群では 61 例中著効 35 例, 有効 10 例で有効率 73.8% となり, 総合有効率, 著効率ともに危険率 5% で両者間に有意の差を認めなかつた (表 7, 8, 9)。

表 5 対 象

対 象	薬 剤	PA	NA	計
適 応 対 象 疾 患		53	61	114
対 象 外	対 象 外 疾 患	7	4	11
	起 因 菌 検 出 し 得 ず	6	3	9
脱 落	来 院 せ ず	3	1	4
	服 薬 違 反	1		1
未 投 薬			1	1
計		70	70	140

表 6 対象患者の性別および年齢分布

年 齢(才)	性 別	PA	NA
10~19	♂	1	
	♀	1	1
20~29	♂		1
	♀	18	19
30~39	♂	1	
	♀	15	12
40~49	♂	1	
	♀	6	14
50~59	♂	1	1
	♀	5	6
60~69	♂		
	♀	3	5
70~	♂		
	♀	1	2
計	♂	4	2
	♀	49	59

表3 PA使用成績一覽表

薬 種 No.	氏 名	性 別	年 齡 (才)	疾 患 名	起 因 菌	MIC (mcg/ml)			治 療 経 過				再 発	判 定	副 作 用	備 考
						PA	β -OH-PA	NA	頻尿	排尿痛	細菌	白血球				
4	I. K.	♀	61	膀胱炎, 尿道 ポリープ	<i>E. coli</i>	3.13	3.13	3.13	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		合併症あり (対象外) 菌検出し得ず
6	K. H.	♀	32	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	100	50	100	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		
7	Y. M.	♀	23	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>				2→0	2→0	4→4	8→4	16→8	(-)		
9	T. Y.	♀	27	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>				2→0	2→0	4→4	8→4	16→8	(-)		
10	K. K.	♀	39	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>	12.5	6.25	25	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		
12	K. K.	♀	41	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>				2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		
13	N. S.	♀	23	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>				2→0	2→0	4→4	8→4	16→8	(-)		来院せず
16	K. I.	♀	61	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	12.5	6.25	3.13	2→0	2→0	4→4	8→4	16→8	(-)		菌検出し得ず
19	M. S.	♀	44	急性膀胱炎	(-)				2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		
20	K. O.	♀	46	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	3.13	3.13	1.56	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		
25	T. I.	♀	30	急性膀胱炎	<i>S. aureus</i>	25	50	100	2→0	2→0	4→0	8→4	16→4	(-)		
27	M. T.	♀	20	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	12.5	6.25	3.13	2→0	2→0	4→4	8→4	16→8	(-)		
28	T. N.	♀	25	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	3.13	3.13	1.56	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		
28	T. N.	♀	25	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>	6.25	3.13	6.25	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		
29	K. T.	♀	28	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	>100	12.5	6.25	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		悪心・食 欲不振
30	T. Y.	♀	54	急性膀胱炎	<i>P. mirabilis</i>				2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		
33	T. H.	♀	28	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	1.56	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		
37	Y. N.	♀	38	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	0.78	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		
37	Y. N.	♀	38	急性膀胱炎	<i>Micrococcus</i>				2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		
38	T. N.	♀	77	重急性膀胱炎	<i>Enterococcus</i>				2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		対象外疾患
39	T. M.	♀	34	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	25	12.5	6.25	2→0	2→0	4→4	8→4	16→8	(-)		
40	T. O.	♀	37	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	12.5	6.25	3.13	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		
42	B. K.	♀	70	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	12.5	6.25	3.13	2→0	2→0	4→0	8→4	16→4	(-)		
46	A. I.	♀	31	慢性膀胱炎	<i>E. coli</i>				2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		対象外疾患
48	M. A.	♀	58	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	3.13	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	(-)		

薬利No.	氏名	性別	年齢(才)	疾患名	起因菌	MIC (mcg/ml)			治療経過				再発	判定	副作用	備考
						PA	β -OH-PA	NA	頻尿	排尿痛	細菌	白血球				
49	T. K.	♂	49	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	25	3.13	3.13	2→2	2→2	4→4	8→8	16→16		(-)	
50	T. M.	♀	49	急性膀胱炎	<i>P. mirabilis</i>	>100	12.5	12.5	2→0	2→1	4→0	8→0	16→1	無	無効	食欲不振
55	K. O.	♀	45	急性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>										不能	来院せず
56	H. Y.	♀	21	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	3.13	3.13	1.56	2→0	2→0	4→0	8→4	16→4	無	有効	(-)
57	H. N.	♀	58	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6.25	6.25	3.13	2→0	2→0	4→0	8→4	16→4	無	有効	(-)
59	K. Y.	♀	18	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>	3.13	12.5	12.5	2→0	2→0	4→4	8→0	16→4	無	有効	(-)
60	T. N.	♀	51	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	1.56	1.56	0.78	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	有効	食欲不振
62	K. O.	♀	24	トリコモナス混 合感染性膀胱炎	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	1.56	6.25	6.25	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	不能	対象外疾患
65	Y. M.	♀	28	急性膀胱炎	<i>Klebsiella</i> <i>S. epidermidis</i>	12.5	3.13	6.25	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	不能	(-)
66	K. N.	♀	28	膀胱神経症, ト リコモナス症	(-)										不能	対象外疾患
67	W. H.	♀	57	急性膀胱炎	(-)										不能	菌検出し得ず
70	M. O.	♀	30	急性膀胱炎	<i>P. mirabilis</i>										不能	来院せず
73	K. M.	♀	25	急性膀胱炎	(-)										不能	菌検出し得ず
74	T. K.	♀	50	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>				2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	有効	食欲不振
75	K. H.	♀	26	急性膀胱炎	<i>P. vulgaris</i> <i>P. mirabilis</i>	25 25	12.5 12.5	6.25 6.25	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	有効	(-)
78	H. N.	♀	67	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	1.56	2→0	2→0	4→0	8→0	19→0	無	有効	(-)
79	S. S.	♀	29	急性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i>	25	6.25	3.13	2→1	2→0	4→0	8→0	16→1	無	有効	(-)
83	M. N.	♀	26	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	3.13	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	有効	(-)
84	Y. H.	♀	32	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>				2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	有効	(-)
85	S. H.	♀	39	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6.25	6.25	3.13	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	有効	悪心
89	M. K.	♀	33	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	3.13	3.13	1.56	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	有効	(-)
90	H. H.	♀	23	急性膀胱炎	<i>Klebsiella</i>	12.5	6.25	6.25	2→2	2→2	4→4	8→8	16→16	無	無効	(-)
91	H. N.	♀	48	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	1.56	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	有効	(-)
92	S. T.	♀	25	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	3.13	3.13	1.56	2→2	2→2	4→4	8→8	16→16	無	無効	(-)

表4 NA使用成績一覽表

薬剤No.	氏名	性別	年齢(才)	疾患名	起因菌	MIC (mcg/ml)			治療経過				再発	判定	副作用	備考	
						PA	β -OH-PA	NA	頻尿	排尿痛	細菌	白血球					合計
1	H. H.	♀	63	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>	12.5	12.5	50	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0		著効	(-)	
2	I. Y.	♀	63	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>				2→0	2→0	4→0	8→0	16→0		著効	(-)	
3	S. I.	♀	41	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>	12.5	1.56	25	2→2	2→2	4→4	8→4	16→12		無効	(-)	
5	H. M.	♀	37	急性膀胱炎	(-)										不能		菌検出し得ず
8	E. T.	♀	30	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	12.5	6.25	3.13	2→1	2→2	4→0	8→0	16→3	有	著効	(-)	
11	K. A.	♀	42	急性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>St. viridans</i>	12.5	6.25	3.13	2→2	2→0	4→4	8→8	16→14		無効	(-)	
14	K. N.	♀	39	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	25	3.13	3.13	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0		著効	(-)	
15	T. T.	♀	55	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>	25	50	50	2→0	2→0	4→0	8→4	16→4		有効	(-)	
17	H. H.	♀	44	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>	25	25	>100	2→2	2→2	4→4	8→8	16→16		無効	(-)	
18	H. O.	♀	19	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>	25	25	>100	2→0	2→0	4→4	8→8	16→12		無効	(-)	
21	M. K.	♀	27	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>				2→0	2→0	4→4	8→0	16→4	無	有効	(-)	
22	M. I.	♀	66	急性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Protéus</i>				2→2	2→1	4→4	8→4	16→11		無効	(-)	
23	T. K.	♀	26	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	12.5	6.25	3.13	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0		著効	(-)	
24	S. K.	♀	29	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>	12.5	25	100	2→2	2→2	4→4	8→8	16→16		無効	(-)	
26	S. Y.	♀	29	急性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	25	25	25	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0		著効	(-)	
31	M. M.	♀	27	急性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	1.56 25	1.56 6.25	0.78 6.25	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0		著効	(-)	
32	Y. K.	♀	51	急性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	6.25 >100	3.13 100	3.13 >100	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0		著効	(-)	
34	T. N.	♀	27	急性膀胱炎	<i>S. aureus</i>	12.5	12.5	25	2→0	2→0	4→4	8→8	16→12		無効	(-)	
35	S. Y.	♀	21	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	1.56	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0		著効	(-)	
36	A. H.	♀	33	急性膀胱炎	(-)										不能		菌検出し得ず
41	M. T.	♀	36	急性腎盂膀胱炎	(-)										不能		対象外疾患
43	T. H.	♀	46	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>	6.25	6.25	25	2→1	2→1	4→4	8→4	16→10		無効	(-)	
44	T. A.	♀	22	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>	3.13	6.25	12.5	2→0	2→1	4→4	8→4	16→9		無効	(-)	

薬剤 No.	氏名	性別	年齢 (才)	疾患名	起因菌	MIC (mcg/ml)			治療経過				再発	判定	副作用	備考
						PA	β -OH-PA	NA	頻尿	排尿痛	細菌	白血球				
45	H. T.	♀	50	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	>100	>100	>100	2→2	2→2	4→4	8→8	16→16	無効	(-)	
47	S. M.	♀	28	急性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	100 >100	6.25 12.5	6.25 6.25	2→0	2→0	4→0	8→4	16→4	有	(-)	
51	H. Y.	♀	72	急性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Citrobacter</i>	12.5 >100	1.56 6.25	3.13 6.25	2→1	2→1	4→4	8→8	16→14	無効	(-)	
52	N. U.	♂	20	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	3.13	1.56	1.56	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	(-)	
53	Y. U.	♀	27	急性膀胱炎	<i>P. mirabilis</i>	>100	6.25	6.25	2→1	2→1	4→0	8→4	16→6	有	(-)	
54	N. S.	♀	25	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	100	6.25	6.25	2→0	2→1	4→4	8→4	16→9	無効	(-)	
58	K. K.	♀	61	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	>100	>100	>100	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	有	(-)	
61	A. O.	♀	32	急性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	12.5	6.25	3.13	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	(-)	
63	S. U.	♀	23	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	12.5	6.25	3.13	2→1	2→0	4→0	8→0	16→1	無	(-)	
64	S. K.	♀	44	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>				2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	(-)	来院せず
68	H. H.	♀	28	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>		12.5	6.25	2→0	2→0	4→0	8→4	16→4	無	(-)	対象外疾患
69	M. T.	♀	38	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	25	12.5	6.25	2→0	2→0	4→0	8→0	16→1	無	(-)	対象外疾患
71	T. S.	♀	43	尿路結核、膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>				2→0	2→1	4→0	8→0	16→1	無	(-)	対象外疾患
72	K. S.	♀	33	急性膀胱炎	<i>Klebsiella</i>										(-)	
76	M. M.	♀	36	膀胱神経症	(-)										(-)	
77	T. T.	♀	34	急性膀胱炎	<i>Klebsiella</i>	12.5	12.5	3.13	2→0	2→0	4→0	8→4	16→4	無	(-)	
80	H. M.	♀	29	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	3.13	3.13	0.78	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	(-)	
81	Y. M.	♀	71	急性膀胱炎	<i>Klebsiella</i>	50	50	12.5	2→1	2→1	4→4	8→4	16→10	無効	(-)	
82	S. W.	♀	31	急性膀胱炎	(-)										(-)	菌検出し得ず
86	M. A.	♀	31	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>	25	50	100	2→0	2→0	4→0	8→4	16→4	有効	(-)	
87	Y. S.	♀	21	急性膀胱炎 右腎、膀胱結核	(-)										(-)	対象外疾患
88	E. H.	♀	22	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	3.13	3.13	1.56	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無効	(-)	
94	Y. H.	♀	39	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>				2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	有効	(-)	
95	T. O.	♀	45	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	3.13	1.56	0.78	2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	有効	(-)	

薬剤 No.	氏名	性	年齢 (才)	疾患名	起因菌	MIC (mcg/ml)				治療経過					再 発	判 定	副作用	備 考
						PA	β -OH-PA	NA		頻尿	排尿痛	細菌	白血球	合計				
96	T. O.	♀	55	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	3.13	3.13	1.56		2→0	2→0	4→0	8→4	16→4		有効	(-)	
97	K. K.	♀	66	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	1.56		2→0	2→0	4→0	8→0	16→0		著効	(-)	
100	Y. A.	♀	38	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	3.13	3.13	0.78		2→0	2→0	4→0	8→0	16→0		著効	悪心	
102	S. A.	♀	48	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	3.13	1.56	3.13		2→0	2→0	4→0	8→0	16→0		著効	(-)	
103	K. N.	♂	55	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	1.56		2→0	2→0	4→0	8→0	16→0		著効	(-)	
104	T. O.	♀	47	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	1.56		2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	著効	(-)	
107	T. O.	♀	33	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	3.13	1.56	1.56		2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	著効	(-)	
109	I. U.	♀	34	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	1.56		2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	著効	(-)	
111	K. O.	♀	35	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	1.56		2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	著効	(-)	
114	H. I.	♀	48	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	1.56		2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	著効	(-)	
115	M. N.	♀	40	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	1.56		2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	著効	(-)	
117	M. H.	♀	25	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	1.56		2→1	2→1	4→0	8→8	16→10		無効	(-)	投薬せず
120																		
121	Y. N.	♀	51	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6.25	6.25	1.56		2→1	2→0	4→0	8→0	16→1	有	不能	(-)	
124	K. S.	♀	24	急性膀胱炎	<i>S. epidermidis</i>	25	50	50		2→0	2→0	4→0	8→4	16→4	有	有効	(-)	
125	S. M.	♀	22	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6.25	6.25	1.56		2→0	2→0	4→0	8→0	16→0	無	著効	(-)	
129	H. S.	♀	47	急性膀胱炎	<i>Klebsiella</i>	6.25	6.25	3.13		2→2	2→0	4→0	8→4	16→6	有	有効	(-)	
130	T. H.	♀	41	急性膀胱炎	<i>P. mirabilis</i>	>100	100	>100		2→2	2→0	4→4	8→8	16→14		無効	(-)	
131	M. U.	♀	26	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6.25	1.56	1.56		2→0	2→0	4→0	8→0	16→0		著効	(-)	
133	H. K.	♀	44	急性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	25	6.25	3.13		2→0	2→0	4→4	8→8	16→12		無効	(-)	
135	T. O.	♀	59	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	1.56		2→0	2→0	4→0	8→0	16→0		著効	(-)	
136	K. N.	♀	25	急性膀胱炎	<i>P. mirabilis</i>	>100	6.25	6.25		2→0	2→0	4→0	8→0	16→0		著効	(-)	
140	K. M.	♀	42	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	1.56		2→0	2→0	4→0	8→0	16→0		著効	(-)	

表7 総合効果

薬剤	効果	著効	有効	無効	計
PA		34 (64.1%)	9 (17.0%)	10 (18.9%)	53
NA		35 (57.4%)	10 (16.4%)	16 (26.2%)	61
計		69	19	26	114

表8 総合有効率の比較

薬剤	効果	著効+有効	無効	計
PA		43	10	53
NA		45	16	61
計		88	26	114

$\chi^2 = 0.505 < \chi^2_{(0.05)} = 3.841$
危険率5%で有意差なし

表9 著効率の比較

薬剤	効果	著効	有効+無効	計
PA		34	19	53
NA		35	26	61
計		69	45	114

$\chi^2 = 0.298 < \chi^2_{(0.05)} = 3.841$
危険率5%で有意差なし

2) 起因菌別による効果

表10, 11, 12に示すとおり, *E. coli* 67例, *Proteus* 6例, *Klebsiella* 5例, *E. coli*+*Proteus*, *E. coli*+

表11 PAの起因菌別効果

菌	効果	例数	著効	有効	無効	有効率(%)
グラム陽性菌		7	3	3	1	85.7
グラム陰性菌		42	28	5	9	78.6
グラム陽性菌 +		4	3	1		100
グラム陰性菌						
計		53	34	9	10	81.1

表12 NAの起因菌別効果

菌	効果	例数	著効	有効	無効	有効率(%)
グラム陽性菌		12	2	4	6	50.0
グラム陰性菌		45	31	6	8	82.2
グラム陽性菌 +		4	2		2	50.0
グラム陰性菌						
計		61	35	10	16	73.8

Klebsiella および *E. coli*+*Citrobacter* の混合感染9例, 計87例と大半はグラム陰性菌感染で, グラム陽性菌感染は *Staphylococcus* 18例, *Micrococcus* 1例の計19例であり, 混合感染は *E. coli*+*Staphylococcus*, *Klebsiella*+*Staphylococcus* および *E. coli*+*Streptococcus* の計8例であつた。有効率はグラム陰性群ではPA 78.6%, NA 82.2%で, グラム陽性群ではPA 85.7%, NA 50.0%で, グラム陰性陽性の混合感染群ではPA 100%, NA 50.0%で, グラム陰性菌感染群では危険率5%で両群間に有意差を認めなかつた(表13

表10 PAおよびNAの起因菌別効果

起 因 菌	PA					NA				
	例数	著効	有効	無効	有効率	例数	著効	有効	無効	有効率
<i>E. coli</i>	35	23	5	7	80.0	32	27	2	3	90.6
<i>Proteus</i>	3	3			100	3	1	1	1	66.7
<i>Klebsiella</i>	1			1	0	4	1	2	1	75.0
<i>Micrococcus</i>	1	1			100					
<i>Staphylococcus</i>	6	2	3	1	83.3	12	2	4	6	50.0
<i>E. coli</i> + <i>Staph.</i>	3	2	1		100	3	2		1	66.7
<i>Klebsiella</i> + <i>Staph.</i>	1	1			100					
<i>E. coli</i> + <i>Proteus</i>	3	2		1	66.7	4	2	1	1	75.0
<i>E. coli</i> + <i>Klebsiella</i>						1			1	0
<i>E. coli</i> + <i>Citrobacter</i>						1			1	0
<i>St. viridans</i> + <i>E. coli</i>						1			1	0
計	53	34	9	10	81.1	61	35	10	16	73.8

一イ、ロ)。またグラム陽性菌感染群では混合感染を含めない場合は危険率5%で有意差を認めず、混合感染を含めた場合は有意差を認めた(表14一イ、ロ)。

表13 起因菌別効果の比較(グラム陰性菌)

イ) グラム陽性菌との混合感染を含めない場合

薬剤	効果	著効+有効	無効	計
PA		33	9	42
NA		37	8	45
計		70	17	87

$$\chi^2 = 0.025 < \chi^2_{(0.05)} = 3.841$$

危険率5%で有意差なし

ロ) グラム陽性菌との混合感染を含めた場合

薬剤	効果	著効+有効	無効	計
PA		37	9	46
NA		39	10	49
計		76	19	95

$$\chi^2 = 0.024 < \chi^2_{(0.05)} = 3.841$$

危険率5%で有意差なし

表14 起因菌別効果の比較(グラム陽性菌)

イ) グラム陰性菌との混合感染を含めない場合

薬剤	効果	著効+有効	無効	計
PA		6	1	7
NA		6	6	12
計		12	7	19

$$Pr = 0.144 > 0.05$$

危険率5%で有意差なし

ロ) グラム陰性菌との混合感染を含めた場合

薬剤	効果	著効+有効	無効	計
PA		10	1	11
NA		8	8	16
計		18	9	27

$$Pr = 0.033 < 0.05$$

危険率5%で両群間に有意差あり

3) 尿中細菌, 白血球および自覚症状に対する効果の比較

i) 尿中細菌

表15に示すとおりPA投与群53例中菌の消失を認めたもの41例, またNA投与群61例中では45例で, 危険率5%で両群間に有意差を認めなかつた。

ii) 尿中白血球

尿中白血球の改善は表16に示すとおりPA投与群53

表15 細菌の消長

薬剤	消長	消失	不変	計
PA		41	12	53
NA		45	16	61
計		86	28	114

$$\chi^2 = 0.051 < \chi^2_{(0.05)} = 3.841$$

危険率5%で有意差なし

表16 白血球の消長

薬剤	消長	消失+軽減	不変	計
PA		49	4	53
NA		51	10	61
計		100	14	114

$$Pr = 0.125 > 0.05$$

危険率5%で有意差なし

表17 頻尿の消長

薬剤	消長	消失+軽減	不変	計
PA		49	4	53
NA		53	8	61
計		102	12	114

$$Pr = 0.257 > 0.05$$

危険率5%で有意差なし

表18 排尿痛の消長

薬剤	消長	消失+軽減	不変	計
PA		48	5	53
NA		56	5	61
計		104	10	114

$$\chi^2 = 0.010 < \chi^2_{(0.05)} = 3.841$$

危険率5%で有意差なし

例中49例に改善を認め, 一方NA投与群61例中51例に改善を認めたが, 危険率5%で両群間に有意差を認めなかつた。

iii) 自覚症状

頻尿, 排尿痛に対する成績は表17, 18のとおりであり, ともに危険率5%で両群間に有意差を認めなかつた。

4) 副作用発生頻度の比較

副作用については表19, 20に示すとおりPA投与群5例, NA投与群の1例で, いずれも消化器症状を訴えたが, 投薬を中止する必要もなく軽度であつた。また推計学的には危険率5%で有意差を認めなかつた。

表19 PAおよびNAの副作用

薬剤No.	薬剤	性・年齢	副作用の内容	効果	備考
29	PA	♀28	悪心, 食欲不振	著効	休薬の必要なし
50	PA	♀49	食欲不振	著効	休薬の必要なし
60	PA	♀51	食欲不振	著効	休薬の必要なし
74	PA	♀50	食欲不振	著効	休薬の必要なし
85	PA	♀39	悪心	著効	休薬の必要なし
100	NA	♀38	悪心	著効	休薬の必要なし

表20 副作用発生頻度の比較

薬剤	副作用		
	あり	なし	計
PA	5	48	53
NA	1	60	61
計	6	108	114

Pr=0.074>0.05
危険率5%で有意差なし

5) 再発

再発の有無に関しては表21に示すとおりPA投与群で1例に再発を認め、18例には認めなかつた。またNA投与群では7例に再発を認め、15例には再発を認めなかつた。推計学的には危険率5%にて両群間に有意差を認め、PAのほうが再発に関して良好であつた。

6) 臨床分離菌株に対する感受性と臨床効果

患者の尿中より分離した菌株109株について治療法に準じpH6.0でPA, NAおよびβ-Hydroxy PA(PAの主代謝物, 以下β-OHPAと略)のMICを測定した。

その結果は表22, 図2, 3, 4に示すとおりであり, ブドウ球菌に対してはPAが最も抗菌力が強く, 次いでβ-OHPA, NAの順となつた。また大腸菌, 変形菌および肺炎桿菌に対する抗菌力はNA, β-OHPA, PAの順に強かつた。

次にMICと臨床効果の関係は表23, 24に示すとおりであり, NAのブドウ球菌感染症に対する効果とそのMICとの間には一定した相関関係がみられなかつたが, NAの大腸菌およびPAのブドウ球菌, 大腸菌に対するMICと臨床効果の関係はほぼ相関する成績が得られた。

考 案

以上急性単純性膀胱炎患者114例に対し, 二重盲検法によりPA, NAに対する総合的臨床効果, 起因菌別効果, 尿中細菌の消失状態, 尿中白血球の改善状態, 頻尿, 排尿痛の改善度, 副作用の発生頻度, 再発の有無について比較検討したが, 大部分の場合PA投与群, NA

表21 再発の有無の比較

薬剤	再発		計
	あり	なし	
PA	1	18	19
NA	7	15	22
計	8	33	41

Pr=0.0372<0.05
危険率5%で両群間に有意差あり

図2 PAおよびNAのブドウ球菌, 大腸菌に対するMIC

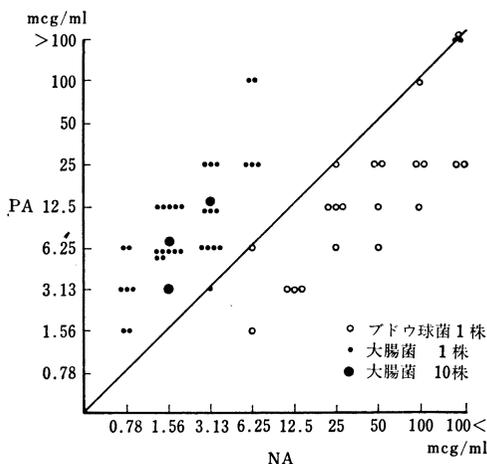
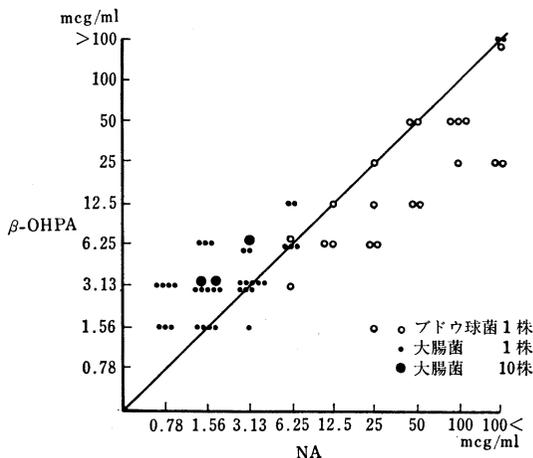


図3 β-Hydroxy PAおよびNAのブドウ球菌, 大腸菌に対するMIC



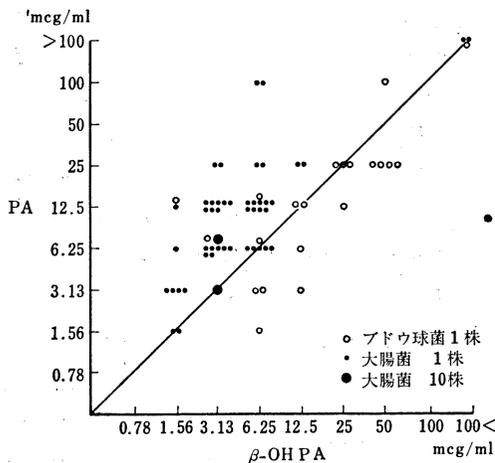
投与群の両者間に有意の差を認めなかつた。

ただしグラム陽性菌を起因菌とした場合, 混合感染を含めると危険率5%で有意差を認め, PA投与群がより有効であることが判明した。これは本剤の試験管内効果の結果を裏書きするものと考えられる。

表22 臨床分離菌に対する感受性

起 因 菌	MIC mcg/ml 薬剤	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	計
		<i>Staphylococcus</i>	PA		1	3	3	5	7		
	β -OHPA		1	1	5	4	4	5		1	21
	NA				2	3	5	4	4	3	21
<i>E. coli</i>	PA		2	14	23	18	6		2	2	67
	β -OHPA		8	37	18	2				2	67
	NA	7	32	21	5					2	67
<i>Proteus</i>	PA					1	5			7	13
	β -OHPA			1	5	5			2		13
	NA			3	7	1				2	13
<i>Klebsiella</i>	PA				1	3		1			5
	β -OHPA			1	2	1		1			5
	NA			2	2	1					5
<i>Enterococcus</i>	PA									1	1
	β -OHPA									1	1
	NA									1	1
<i>Citrobacter</i>	PA									1	1
	β -OHPA				1						1
	NA				1						1

図4 PAおよび β -Hydroxy PAのブドウ球菌、大腸菌に対する MIC



副作用についてはPA投与群5例、NA投与群1例で胃腸障害を認めたが、推計学的には有意の差はなく、そのいずれも訴えは軽度で、そのため投薬を中止したような症例は経験していない。

これらの結果から本邦において開発されたPA剤は

NA剤と比較して臨床効果、その他において有意の差を認めず、かつグラム陽性菌にも有効である点、今後、尿路感染症に対して広く応用しうる薬剤と考えられる。

む す び

今回、われわれは Piromidic acid の効果を確認する目的で急性単純性膀胱炎患者を対象として、二重盲検法により Nalidixic acid との比較検討を行ない、次の結果を得た。

1. PAは急性単純性尿路感染症に、NAと同様にきわめて有効な化学療法剤であることを確認できた。
2. 臨床効果、副作用ともにPAとNA群間に推計学的には有意差を認めなかつた。
3. 混合感染を含めたグラム陽性菌感染症に対する効果については危険率5%で推計学的な有意差を認め、PAのほうがNAに比しより有効であつた。
4. ブドウ球菌に対する抗菌力はPA、 β -OHPA、NAの順に強く、大腸菌に対するそれは逆にNA、 β -OHPA、PAの順に強い結果を得た。

稿を終るに当たり、本実験に際し controller として薬剤の割付、key code の保管および開票の立合いにご協力いただいた京都薬大・中沢昭三教授に深謝の意を表します。

表23 PAの効果とMICの関係

起 因 菌	MIC mcg/ml	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	計
	効果										
<i>Staphylococcus</i>	著 効		1		1	1			1		4
	有 効			2	1		1				4
	無 効									1	1
<i>E. coli</i>	著 効		1	4	9	5	1				20
	有 効			1	3	2					6
	無 効			1	1	2	2				6

表24 NAの効果とMICの関係

起 因 菌	MIC mcg/ml	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	計
	効果										
<i>Staphylococcus</i>	著 効						1	1			2
	有 効							2	1		3
	無 効					1	3		1	2	7
<i>E. coli</i>	著 効	4	17	5						1	27
	有 効		1		2						3
	無 効			3	1					1	5

参 考 文 献

- 1) 生亀芳雄：急性膀胱炎の臨床治療効果の判定について。臨床泌尿器科 24(5)：441~445, 1970
- 2) 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。泌尿紀要 16：185, 1970
- 3) 落合京一郎，ほか：経口セファロsporin C系薬剤の Double blind 法による尿路感染症に対する臨床評価。臨泌 23：691, 1969
- 4) 斉藤豊一，ほか：Cephalexin, Cephaloglycin および Aminobenzylpenicillin の泌尿器科領域における二重盲検法による臨床効果の比較について。Clinical Report Vol.3 No.7 July 577, 1969
- 5) 西浦常雄，ほか：Double blind 法による Rifampicin の検討。泌尿紀要 16：619, 1970
- 6) 前田義雄：Double blind 法による経口 Cephalosporin C 系薬剤の臨床評価。泌尿紀要 15：670, 1969
- 7) 西浦常雄，ほか：尿路感染症における薬剤の感受性とその臨床効果。治療 47：1495, 1965
- 8) 西村洋司：日本泌尿器科学会第34回東部連合地方会シンポジウム 1969
- 9) 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
- 10) 日高正昭：尿路感染症の化学療法に関する研究。日泌尿会誌 61：191, 1970
- 11) 江本侃一，ほか：尿路感染症における感受性検査成績と臨床効果。泌尿紀要 10：595, 1964
- 12) 石神襄次，ほか：泌尿器科領域における Cephalexin の応用。泌尿紀要 15：587, 1969
- 13) 石神襄次，ほか：尿路感染症に対する Cephalexin の応用。泌尿紀要 15：522, 1969
- 14) GERALD J. LIEBERMAN & DONALD B. OWEN: Tables of the hypergeometric probability distribution. Stanford University Press, 1961
- 15) 石神襄次，ほか：泌尿器科領域における Piromidic acid の応用。Chemotherapy 19 (5)：625~630, 1971

CLINICAL EVALUATION ON THE EFFECT OF
PIROMIDIC ACID AGAINST ACUTE
CYSTITIS BY A DOUBLE-BLIND METHOD

JOJI ISHIGAMI, SHINJI HARA, TETSUZO AGISHI, HIROSHI SAITO,
MICHIMASA NAGAHAMA, SADA O KAMIDONO, TOSHIHIKO MITA,
KUNIHICO TANAKA, KAZUNORI TERASOMA, NOBUO KATAOKA,
HIROSHI SUEMITSU and SANTARO ONO

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

AKIRA TAMAKI, TSUTOMU SHIBA and MASANORI KIYOOKA
Department of Urology, Kobe Municipal City Hospital

KIYOTERU KURODA

Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

MAMORU KURODA and KYUBE HIROOKA

Department of Urology, Kansai Labour Accident Hospital

The clinical effect of piromidic acid was compared to nalidixic acid by a double-blind controlled trial. Among the 114 cases of acute uncomplicated cystitis which fitted in predetermined conditions, 53 cases happened to be assigned to piromidic acid and 61 cases to nalidixic acid. The data were analysed by a chi-square test or FISHER exact probability test with the following results.

There were no significant differences ($P > 0.05$) between piromidic acid and nalidixic acid in whole clinical effect, the rate of excellent effect, the effect against gram-negative bacteria, disappearance of bacteria and leucocytes in urine, normalization of pollakiuria, disappearance of a miction pain and side effects.