

尿路感染症に対する Piromidic acid の使用経験

新島端夫・荒木 徹・近藤捷嘉

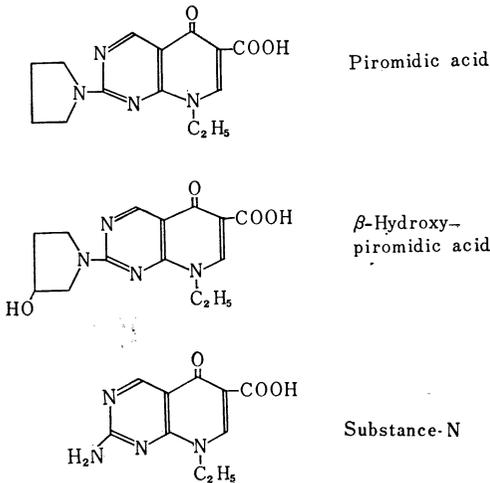
岡山大学医学部泌尿器科

はじめに

新しく開発された抗菌剤 Piromidic acid (以下PAと略)を尿路感染症に使用した結果を報告する。

PAは図1に示す構造式を有する薬剤で、基本骨格はpyridopyrimidine環である。その作用態度は現在尿路感染症に対して広く用いられているNalidixic acid(以下NAと略)に類似するといわれる。

図1 PAおよびその代謝物の構造式



PAに特徴的なことは、体内における主代謝産物β-Hydroxy PAのグラム陰性桿菌に対する抗菌力がPAよりもまさることである。すなわち、PAの体内における代謝物のほとんどはβ-Hydroxy PAであり、ごく微量、Substance Nも存在するといわれているが、体内で抗菌力を示すものはβ-Hydroxy PAと未変化のPAであり、尿中には抗菌力の強いβ-Hydroxy PAが多く排泄されるという。

PAの尿中排泄率は投与後6時間で約5%、12時間で約10%と回収率は低いが持続時間が長く、尿路感染への効果も期待できる。

1 PAの抗菌力およびNAとの感受性相関

岡山大学医学部泌尿器科の外来および入院の尿路感染症例の尿中分離菌に対する感受性(1濃度ディスクによる標準法)をPAとNAについて比較した(表1, 2)。

ただし、これらは尿中分離菌にすぎず、菌数計算をしていないものが相当数含まれていて、必ずしも真の起炎菌であるか否かは不明である。

まず、グラム陽性球菌68株では、*Staphylococcus epidermidis* 46株(約70%)、*Enterococcus* 17株(25%)、*Staphylococcus aureus* 3株、*Streptococcus viridans* 2株で、多くはcontaminationと思われるが、表1のようにNAに比しPAが明らかに有効である。しかし、68株中29株(42.6%)は両者とも(-)であり、更に*Enterococcus*は1株だけPA(++)を示したが、残りの16株はすべてPA, NAとも(-)であつた。

グラム陰性桿菌102株(*E. coli* 59, *Pseudomonas* 17, *Proteus* 16, *Klebsiella* 4, *Citrobacter* 4, *Cloaca* 2各株)の感受性は表1のように、NAのほうがすぐれているが、102株中39株(39%)が、両者とも(-)を示した。

表1 尿路感染症の臨床分離菌に対するPAとNAの感受性相関(その1)
(1濃度ディスク感受性一標準法による)

① グラム陽性球菌(68株)

	-	15	5	3	28	<i>Staph. epiderm.</i>	46株
	+	2	5	3		<i>Staph. aureus</i>	3株
NA	++	3	1	1	1	<i>Enterococcus</i>	17株
	+++				1	<i>Strept. viridans</i>	2株
	+++	++	+	-			

PA

② グラム陰性桿菌(102株)

	-		2		39	<i>E. coli</i>	59株
	+		1	1	2	<i>Pseudomonas</i>	17株
NA	++	2	24	13	13	<i>Proteus</i>	16株
	+++	1	4			<i>Klebsiella</i>	4株
	+++	++	+	-		<i>Citrobacter</i>	4株
						<i>Cloaca</i>	2株

PA

③ 淋菌1株 PA, NAとも(-)

表2 PAとNAの感受性相関(その2)

① <i>E. coli</i> 59株					② <i>Proteus</i> 16株					③ <i>Pseudomonas</i> 17株							
NA	-			16	NA	-		2		4	NA	-			16		
	+		1	1		1	+						+				
	++	2	17	8		9	++		3	3		3	++		1		
	+++		4				+++	1					+++				
	+++	++	+	-		+++	++	+	-		+++	++	+	-			
PA					PA					PA							

このうち、株数の多い *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas* について、おのおのの感受性を比較すると(表2), *E. coli*, *Proteus* では感受性株がかなりあるが, *Pseudomonas* は17株中16株がPA, NAとも(-)であつた。

2 臨床投与

岡山大学医学部泌尿器科を訪れた尿路感染症29例を対象としてPAの投与を行なつた。

年齢は11~76才。男子7例, 女子22例である。

投与量および期間は, 250 mg カプセル 3~9 カプセル/日を3分服で4~25日間(平均8.1日間)投与した。

各症例の全投与量は7.25~56.25 g, 平均18.2 g(約73カプセル)である。1日3カプセルというのは, 後述の11才男子例に副作用のため1日6カプセルから減量したもので, ほとんどの症例には1日9カプセルを3分服させた。

投与症例は表4のように, 慢性腎盂腎炎6例(単純感染3, 複雑感染3), 急性膀胱炎10例(全例単純感染), 慢性膀胱炎13例(単純感染9, 複雑感染4)で, 各症例については表4に一括表示した。

効果判定は表3の基準に従つた。ただし, 慢性感染の場合, 長い経過の間の高々1~3週間の投与であるから, たとえ著効であつても治癒ではないことはいふまでもない。

こうして投与例を眺めると, 効果は表5のとおりである。

表3 効果判定基準

- 1 尿中細菌の消失(尿培養)
 - 2 尿沈渣所見, とくに白血球の消失
 - 3 自覚症状の消失
- 著効(++): 1~3のすべてを満たした場合
 有効(+): 1~3のうち2つを満たした場合
 無効(-): その他の場合
 (これに膀胱鏡所見を考慮に入れるものもある。)

る。

単純な慢性腎盂腎炎3例と急性膀胱炎10例では, 著効8, 有効5ですべて効果が認められたが, 複雑な慢性腎盂腎炎3例はすべて無効, 慢性膀胱炎13例では, 著効5, 有効2, 無効3の成績であつた。したがつて, 全体としては29例中, 著効13, 有効7, 無効9となる。

次に, この29例を表6のように, 急性症と慢性症に分けると, 急性10例中, 著効7, 有効3で, 10例ともなんらかの効果がみられるが, 慢性19例では著効6, 有効4, 無効9で, 効果は約半数にしかみられない。

また, 単純感染となんらかの基礎疾患を有する複雑感染に分けると, 単純23例では, 著効12, 有効7, 無効4と80%強に効果がみられるが, 複雑6例では著効1, 無効5とほとんど効果がみられなくなる。この場合, 慢性腎盂腎炎でVURだけを有するものについては単純感染とした。理由はVURが感染長期化の原因とも結果とも決めかねるためである。

次に, 臨床投与症例の尿中分離菌のPA感受性と効果

表5 使用効果(その1)

病名	症例数	著効	有効	無効
慢性腎盂腎炎(単純感染) 6例(複雑感染)	3	1	2	3
急性膀胱炎 10例(単純感染)	10	7	3	
慢性膀胱炎(単純感染) 13例(複雑感染)	9	4	2	3
	4	1		3
計	29	13	7	9

表6 使用効果(その2)

	著効	有効	無効
急性症 10例	7	3	0
慢性症 19例	6	4	9
単純感染 23例	12	7	4
複雑感染 6例	1	0	5

表4 臨床投与例

No.	年齢・性	診断	尿中分離菌・菌数・PA感性	投与量		効果		果		判定	副作用
				カプセル ×日数	総量(g)	自覚症	尿所見	尿	培養		
1	26 女	慢性腎盂腎炎	<i>E. coli</i> 10 ⁷ (+)	9 × 6	(13.5)	-	-	-	-	+	なし
2	25 女	“(Gregoir 手術後10日)	<i>E. coli</i> (-)	9 × 8	(18.0)	-	ほぼ消失	-	-	+	なし
3	11 男	“(右単腎, VUR)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <	6 × 3	(7.25)	-	-	<i>St. aureus</i> } <i>Enterococcus</i> } <i>Proteus</i> }	10 ⁴	+	食欲不振
4	42 男	“(萎縮膀胱, 尿毒症)	<i>Pseudomonas</i> } <i>E. coli</i> } TTC (+)	9 × 9	(20.25)	不変	不変	<i>Proteus</i> }		-	なし
5	39 男	“(左残腎結石)	TTC (+)	9 × 10	(22.5)	不変	増悪	<i>Pseudomonas</i> }		-	なし
6	28 女	“(左腎切石術後)	TTC (-)	9 × 6	(13.5)	ほぼ消失	増悪	<i>E. coli</i> }		-	なし
7	34 女	急性膀胱炎	-	9 × 6	(13.5)	-	-	-	-	+	軽い頭痛
8	25 女	”	<i>E. coli</i> <10 ¹⁰	9 × 7	(15.75)	-	-	-	-	+	なし
9	18 女	”	<i>E. coli</i> <10	9 × 4	(9.0)	-	-	-	-	+	頭痛, 胸やけ
10	55 男	”	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (+)	9 × 6	(13.5)	-	-	-	-	+	なし
11	46 女	”	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < (+)	9 × 5	(11.25)	-	-	-	-	+	なし
12	20 女	”	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ⁸ (+)	9 × 6	(13.5)	-	-	-	-	+	なし
13	30 女	”	<i>Proteus</i> (+)	9 × 6	(13.5)	-	-	-	-	+	なし
14	21 女	”	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ⁵ (-)	9 × 6	(13.5)	-	WBC	<i>Enterococcus</i> }		+	なし
15	26 女	”	<i>Staph. epidermidis</i>	9 × 7	(26.0)	-	ほぼ消失	-	-	+	なし
16	50 男	”	<i>E. coli</i> (+)	9 × 7	(15.75)	-	-	<i>E. coli</i> }		+	なし
17	36 女	慢性膀胱炎	<i>Enterococcus</i> (-)	9 × 14	(31.5)	-	-	-	-	+	なし
18	50 女	”	<i>Enterococcus</i> TTC (-)	8 × 20	(40.0)	-	-	-	-	+	胃がもたれる
19	41 女	”	<i>E. coli</i> TTC (+)	9 × 6	(13.5)	-	-	-	-	+	なし
20	35 女	”	<i>E. coli</i> 10 ⁵	9 × 13	(29.25)	-	-	-	-	+	胃部痛
21	60 男	”	-	9 × 10	(22.5)	-	ほとんど消失	-	-	+	なし
22	30 女	”	-	9 × 6	(13.5)	ほぼ消失	-	-	-	+	なし
23	49 女	”	<i>Enterococcus</i> 10 ²	6 × 6	(9.0)	軽減	不変	<i>Staph. epiderm.</i> >10 ² } <i>Enterococcus</i> }		-	なし
24	22 女	”	<i>E. coli</i> (-)	9 × 6	(13.5)	軽快	不変	<i>Enterococcus</i> }		-	なし
25	29 女	”(BPH, 尿道狭窄)	<i>E. coli</i> 10 ³ (+)	9 × 8	(18.0)	不変	改善	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <		-	なし
26	76 男	”(軽い尿道狭窄)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)	9 × 7	(15.75)	-	-	-	-	+	なし
27	67 女	”	<i>Staph. epidermidis</i> } <i>β-Streptococcus</i> } TTC (+)	9 × 6	(13.5)	ほぼ消失	ほぼ消失	<i>Pseudomonas</i> } <i>Klebsiella</i> }	TTC (+)	-	胸やけ, 嘔気, 左手のしびれ感
28*	63 女	”(神経因性膀胱)	<i>E. coli</i> 10 ⁴ (-)	6 × 7	(10.5)	軽快	不変	<i>Klebsiella</i> 10 ² }		-	胃部不快感, 胸やけ
29*	41 女	”	<i>Proteus</i> 10 ⁵ <	9 × 25	(56.25)	不変	不変	<i>E. coli</i> 10 ⁶ }		-	なし

* No. 28, 29 はウブレチッド 5 mg/日 を併用

の関係は表7のとおりである。感受性はPAの1濃度ディスク標準法によるものであるが、(卅)2例はともに無効であり、一方(-)9例では、著効3、有効2があり、ディスク感受性と臨床効果はあまり相関しない。その傾向は複雑感染において著明であり、また、グラム陽性球菌においてその相関が乱れている。ただし、これはあくまで分離菌であつて、起炎菌であるか否かは不明なものである。この点を考慮してその菌数、経過などから起炎菌と断定しうるもののみ(症例 No. 1, 4, 5, 10, 11, 14, 25, 26, 28 の9例)を取上げてみると、(卅)4例では著効3、無効1、一方(-)5例には著効1、有効1、無効3となり、かなりの相関が認められる。

表7 臨床投与例の尿中分離菌のPAディスク感受性と臨床効果

		症例数	著効	有効	無効
ディスク感受性	卅	2			2**
	++	6	4	1	1
	+	2	2		
	-	9	3*	2	4***
	?	6	2	2	2*
計		25	11	5	9

*複雑感染各1例を示す。

症例 No. 5 は *Pseudomonas*, No. 27 は *Streptococcus* で扱つた。

グラム陽性球菌とグラム陰性桿菌
陽性球菌 陰性桿菌

陽性球菌				陰性桿菌			
	著効	有効	無効		著効	有効	無効
卅 (1)			1	卅 (1)			1
++				++ (6)	4	1	1
+	1			+	1		
(1)	2	1		(1)	1	1	4
(3)				(6)	1	1	4
-				-	1	1	4
(3)				(6)	1	1	4
?		1	1	?	2		1
(2)				(3)	2		1

(混合感染 有効1例)

3 副作用

副作用は29例中7例にみられた(表8)。胃腸症状6例、頭重2例があり、その他、左手がしびれると訴えたものが1例あつた。これらの愁訴は投薬を中止すると1~2日で消失した。このうち、症例3は11才男子であるが、1日6カプセル投与で食欲不振をきたし、5カプセル、3カプセルと減量しても消失せず6日間で中止した。症例20も胃痛のため13日で中止した。また、症例28はチオフェニコールの内服でも胸やけのため3日で中止したものである。

表8 副作用(7例)

1 胃腸症状 (食欲不振、胸やけ、嘔気、胃部不快感、 胃痛など)	6例
2 頭重	2例
3 左手がしびれる	1例

まとめ

以上のように、PAは単純な尿路感染症、とくに急性膀胱炎にはきわめてよく効くが、慢性の、しかもなんらかの基礎疾患を有する複雑感染に対してはあまり多くを期待できないようである。ただ、慢性尿路感染に対して long term chemotherapy が推奨されており、PAがこの目的にサルファ剤、nitrofurantoin, NA などと同等に使用できるかどうかに興味あるところであるが、今回の短い投与期間の治験だけでは言及できない。

参考文献

- 1) 百瀬俊郎, 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「Piromidic acid」記録, 昭和45年11月7日
- 2) 清水当尚, ほか: 新抗菌剤 Piromidic acid の研究 I. 抗菌作用, II. 吸収, 分布, 排泄および代謝. *Chemotherapy* 19 (5): 379~393, 1971

CLINICAL STUDIES OF PIROMIDIC ACID IN URINARY TRACT INFECTIONS

TADAO NIIJIMA, TOHRU ARAKI and KATSUYOSHI KONDO

Department of Urology, Okayama University, School of Medicine,

Okayama, Japan

(Director : Prof. TADAO. NIIJIMA)

Piromidic acid (abbreviated as PA) was applied to treatment of urinary tract infections.

1) Disc-sensitivity of PA and nalidixic acid (abbreviated as NA) was tested on clinical isolates from urinary tract. Gram positive cocci (68 particles) were more sensitive to PA than NA, but gram-negative bacilli (102 particles) were more sensitive to NA. But, *Enterococci* (17 particles) and *Pseudomonas* (17 particles) were little sensitive to PA and NA.

2) Twenty-nine cases of urinary tract infections (6 pyelonephritis, 23 cystitis) were treated with PA (0.75~2.25 g/day). Of 29 cases, 13 showed excellent, 7 showed fair and 9 showed no response. Acute and simple infected cases showed excellent response, but chronic and complicated cases (combined infection with urinary stone, neurogenic bladder *et al.*) showed little response.

3) Little relation was found between sensitivity of clinical isolates to PA disc and clinical effects, but clinical effects were shown some relation with sensitivity of pathogenic organisms which were decided by bacterial count and clinical course.

4) Side effect : seven patients complained gastrointestinal disorders and headache.