

図1 Tissue concentration of Wistar strain rats PA 10 mg/100 g oral

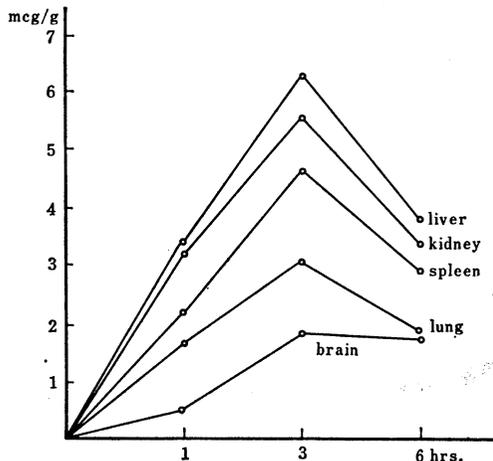


表3 Tissue concentration of Wistar strain rats PA 10 mg/100 g oral

Time	Tissue (mcg/g)					
	Rat No.	Brain	Lung	Liver	Kidney	Spleen
1	1	0.3	1.2	4.1	3.7	2.3
	2	0.8	3.2	3.8	2.9	2.4
	3	0.4	0.9	2.4	3.0	1.9
3	1	1.8	2.8	5.3	4.9	3.1
	2	1.8	3.1	6.7	5.8	4.2
	3	2.0	3.3	7.1	6.0	6.6
6	1	1.8	3.0	4.2	3.7	3.0
	2	1.8	1.8	5.1	4.4	3.4
	3	1.8	0.9	2.0	2.0	2.0

E. coli B

表4 Tissue concentration of Wistar strain rats PA 10 mg/100 g oral

Time	Tissue (mcg/g)					
	Rat No.	Brain	Lung	Liver	Kidney	Spleen
1	1	0 (0)	0.9(0.8)	1.9(2.1)	2.1(1.9)	1.8(1.9)
	2	0 (0)	0.8(0.8)	2.2(2.2)	3.0(3.2)	2.0(1.9)
	3	0 (0)	0.8(0.8)	4.0(3.8)	2.9(3.0)	0.9(1.1)
3	1	0 (0.9)	1.2(1.4)	4.3(4.3)	4.2(4.1)	2.0(2.3)
	2	0 (0.8)	1.8(1.7)	4.8(5.0)	3.9(3.9)	2.8(2.8)
	3	0 (0.3)	2.0(1.9)	5.0(5.1)	4.8(4.8)	2.7(3.0)
6	1	0 (0.1)	1.8(2.0)	3.9(3.8)	3.4(3.5)	1.8(2.0)
	2	0 (0)	0.9(1.0)	6.1(6.4)	5.2(5.0)	4.2(4.9)
	3	0 (0)	1.4(1.6)	4.2(4.3)	4.2(4.8)	3.1(3.1)

E. coli K 12 (*E. coli* B)

結果は、図1、表3に示すとおり、肝>腎>脾>肺>脳順であった。

また、大日本製薬株式会社総合研究所で行われたマウスに ^{14}C でラベルしたPAの autoradiography において、脳・脊髄には分布を認めないとの知見を得、再実験を行なつてみた。すなわち、試供菌は *E. coli* K 12, *E. coli* B, 培地は pH 6.0 の Müller Hinton Medium, 測定方法は前述と同様に行なつた。結果は、表4に示すとおり、両検定菌ともに肝・腎に集中性を有することは同様であるが、*E. coli* B における場合は、投与後3, 6時間目にそれぞれ生物学的には測定可能であった。

肝細胞による不活化の変動: Wistar 系ラット肝を無菌的に摘出し、1/15 M, pH 7.0 磷酸緩衝液にて homogenize 後、PAを 100, 10, 1 mcg/ml の割合に添加後、1, 3, 6 時間好氣的に 37°C に作用させ、肝細胞における活性化の変動を作用前を 100% とし、bioassay にて測定し、同様に行なつたNAと比較検討した。

1 mcg 作用群においては、PA, NA はほぼ平行的に作用し、3時間目において活性化が落ちるが、再び回復の状態を示した。10 mcg 作用群においては、不活化の状態がPA, NA ともに強く、6時間にはその逆転が認められた。100 mcg 作用群にては、PAは3時間目より上昇をみるも、NAは不活化が増強した(図2)。

臨床的検討

血中濃度: 健康成人3名にPA 1gを投与後、各時間に採血し、その血清を検定菌 *E. coli* B を用いる平板カップ法にて測定した。NAとの比較を観察する目的にて、PA投与後1週間後に同一人を用いて検定した。

結果は図3のとおり、NAがPAより高値を示した。

尿中濃度: 血中濃度測定時可及的時間に排尿させ、原尿を10倍希釈後、血中濃度測定法と同様に測定した。

結果は、図4に示すとおり、PA尿中排泄は短時間にて上昇を示し、長時間の高濃度維持を有していた。またNAとの比較においては差を

図2 Effect of the PA and NA by liver cells
(cell count: 10^8 /ml)

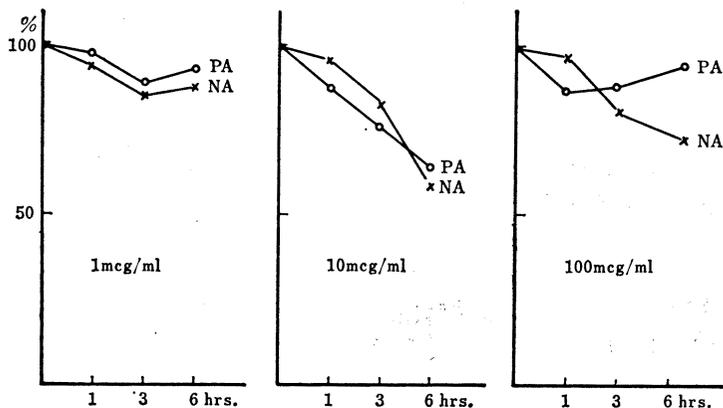


図3 Blood level of PA and NA in healthy human
(1g/person single dose)

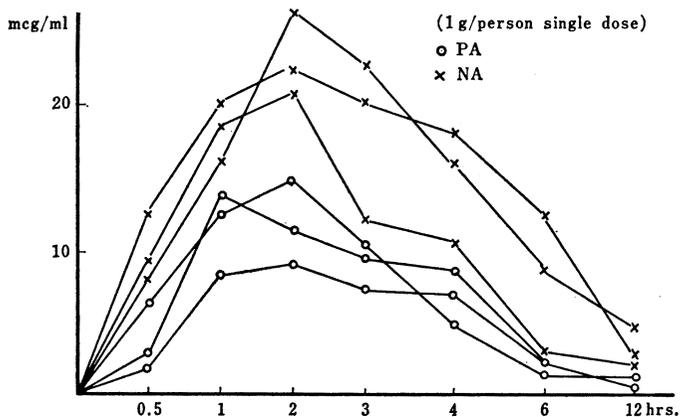
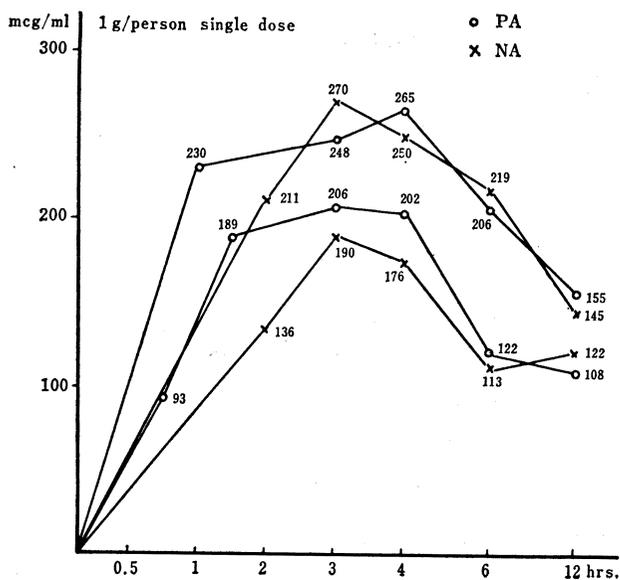


図4 Urine level of PA and NA in healthy human
(1g/person single dose)



認めなかつた。

尿路感染症に対する応用：当学泌尿器科外来・入院にて尿路感染症として起炎菌が証明された24症例26疾患(2疾患は合併症例)を対象とした。

投与方法は、1日量 2,250 mg を8時間ごとの3分服法を用いた。投与期間は7~15日間投与を主として行ない、適時変更を行なつた。

治癒判定は、発熱、尿中細菌数、尿沈渣、おもに白血球細胞、自覚症状によつた。

1) 上部尿路感染症に対する効果

単純性炎症8例(急性2例,慢性6例),複雑性炎症7例に応用した。

単純性上部尿路感染症は、7例が腎盂腎炎,1例が水腎症である。1例に投与1日目において心悸亢進を訴えたので中止した。臨床の効果は75%であつた(表5)。

複雑性上部尿路感染症においては、尿路結石を合併した水腎症3例,慢性腎盂腎炎1例,膀胱炎を合併した慢性腎盂腎炎3例である。1例に投与4日目にて食欲不振・悪心をきたしたので中止したほかは、7~14日間投与して判定した。臨床効果は、43%と有効率が低かつた(表5)。

2) 下部尿路感染症に対する効果

単純性炎症8例(急性6例,慢性2例),複雑性炎症3例に応用した。

単純性下部尿路感染症は、急性膀胱炎3例,慢性膀胱炎1例,非淋菌性尿道炎2例,尿道炎1例,尿道膀胱炎1例である。前立腺癌術後の慢性膀胱炎を単純性炎症に含めているが、これは教室において前立腺癌に対し、外科的内分泌療法を行なつているからである。すなわち、外科的内分泌療法というのは、両側辜丸除去術,右副腎摘出術,左副腎静脈一下腸間膜静脈吻合術を行ない、生体内男性ホルモン不活性化を期待する方法である。臨床効果は100%の有効率であつた(表5)。

複雑性下部尿路感染症においては、尿路結石を合併した膀胱炎,術後の慢

表5 尿路感染症に対するPAの効果

No.	年齢・性	診断名	合併症	投与日数(日)	総量(mg)	起炎菌	感受性(100mcg Disc)		副作用	備考
							PA	NA		
1	36 女	急性腎盂腎炎	尿管炎	1	2,250	<i>Staph. aureus</i>	±	+	心悸亢進	
2	37 女	急性腎盂腎炎		7	31,500	<i>E. coli</i>	+	+	—	
3	37 女	慢性腎盂腎炎	尿管憩室	2	4,500	<i>Proteus vulgaris</i>	+	++	—	
4	46 女	慢性腎盂腎炎	腎下垂症	14	31,500	<i>E. coli</i>	+	±	—	
5	37 女	腎盂腎炎(水腎症)		14	31,500	<i>E. coli · Staph. albus</i>	+(±)	+(+)	—	
9	21 女	慢性腎盂腎炎		7	15,750	<i>E. coli</i>	±	+	—	
7	27 女	慢性腎盂腎炎	腎下垂症	7	15,750	<i>E. coli</i>	+	+	—	
8	33 女	慢性腎盂腎炎		7	15,750	<i>E. coli</i>	+	+	—	
1	21 女	慢性腎盂腎炎(水腎症)	腎結石	7	15,750	<i>Staph. albus</i>	-	-	—	ロフチン併用
2*	41 女	慢性腎盂腎炎	腎・尿管結石、慢性膀胱炎	7	15,750	<i>E. coli</i>	+	-	—	
3	48 女	慢性腎盂腎炎(水腎症)	腎結石・尿管結石の疑い	7	15,750	<i>E. coli</i>	-	-	—	
4**	49 女	慢性腎盂腎炎(水腎症)	サンゴ状結石術後・膀胱炎	4	9,000	<i>Proteus vulgaris</i>	+	+	食欲不振・悪心	
5	36 女	慢性腎盂腎炎	女子再発性尿道膀胱炎	14	31,500	<i>E. coli</i>	±	±	—	
6	27 女	慢性腎盂腎炎	出血性膀胱炎	7	15,750	<i>E. coli · Strept.</i>	+(±)	+(±)	—	エビプロスト併用
7	30 女	慢性腎盂腎炎	女子再発性尿道膀胱炎	14	31,500	<i>Proteus vulgaris</i>	±	±	—	
1	54 女	急性膀胱炎	—	12	27,000	<i>E. coli</i>	+	++	—	
2	43 女	非淋菌性尿道炎	—	7	15,750	<i>E. coli</i>	-	-	—	
3	35 女	急性尿道炎	—	5	11,250	<i>E. coli</i>	-	-	—	
4	40 女	急性膀胱炎	—	13	29,250	<i>E. coli</i>	+	+	—	
5	57 女	急性膀胱炎	—	11	24,750	<i>E. coli</i>	+	+	—	
6	46 女	非淋菌性尿道炎	—	8	18,000	<i>Staph. albus</i>	+	+	—	外科的内分泌療法
7	77 女	慢性膀胱炎	前立腺癌術後	7	15,750	<i>Proteus vulgaris</i>	-	-	—	
8	65 女	女子再発性尿道膀胱炎	—	15	33,750	<i>E. coli</i>	-	+	—	
1*	41 女	慢性膀胱炎	腎・尿管結石・水腎症	7	15,750	<i>E. coli</i>	+	-	—	ロフチン併用
2	82 女	慢性膀胱炎	前立腺肥大症術後	7	15,750	<i>Staph. albus</i>	++	++	食欲不振・悪心	
3**	49 女	慢性膀胱炎	サンゴ状結石術後	4	9,000	<i>Proteus vulgaris</i>	+	+	—	

と、**と**は同一症例

性膀胱炎の3例である。臨床効果は、33.3%であつた(表5)。

すなわち、上部尿路感染症に対する有効率は60%、下部尿路感染症に対する有効率は82%であり、臨床的效果を期待できる薬剤と思われる結果を得た(表6)。

表6

上部尿路感染症		下部尿路感染症	
単純性	75%	単純性	100%
急性	50%	急性	100%
慢性	83%	慢性	100%
複雑性	43%	複雑性	33%
計	60%	計	82%

3) 副作用

他覚的副作用を観察する目的にて、投与前と投与(14日間投与症例)後において、腎機能検査(BUN, Creatinine)、肝機能検査(GOT, GPT)を検討した。結果は、表7に示すとおり著変は認めなかつた。また、自覚的副作用には、食欲不振・悪心を1例、心悸亢進を1例に認めた。

4) 検出菌別効果

症例より検出された起炎菌を同定後、100 mcg 含有PAディスクにより感受性テストを行ない臨床効果と比較した。判定方法は、発育阻止帯径の8 mm 以下を

(-), 8~9.9 mm (±), 10~15.9 mm (+), 16~21.9 mm (++) , 22 mm 以上を(+++)とした。

E. coli 17株について、臨床効果は76.4%を示しているが、*in vitro*における効果と臨床効果には有意の差がみいだせる。すなわち、*in vitro*で(-)と判定したが、臨床的に著効を示した3例、(+)と判定したが無効であつた3例と35%の効果差がみられた。*Proteus* 5株においては、臨床効果は60%であつた。*Staphylococcus albus* 4株は75%の有効率が認められた(図5)。

結 語

新抗菌性薬剤である Piromidic acid の基礎的、臨床的検討を行ない。以下のような結果を得た。

1. 抗菌スペクトルは、PAはグラム陰性桿菌群に有することを認めた。
2. 臓器内濃度は、肝>腎>脾>肺>脳の順であつた。
3. 肝細胞による不活化現象は、低濃度作用群は3時間目にて活性化低下を認め、再び上昇を示した。中濃度作用群は他群に比し、強い不活化を認めた。高濃度作用群にては、NAが不活化が強かつた。
4. 生体内血中濃度は、NAがPAより高値を示した。
5. 生体内尿中濃度は、PAが短時間にて上昇を示

表7 腎機能・肝機能に及ぼす影響

46 ♂	12 mg/dl	12 mg/dl	1.3 mg/dl	1.2 mg/dl	23 ū	24 ū	18 ū	17 ū
37 ♂	13 "	14 "	1.0 "	1.1 "	28 "	32 "	20 "	21 "
36 ♀	20 "	18 "	0.9 "	0.9 "	19 "	19 "	8 "	9 "
30 ♀	17 "	18 "	1.2 "	1.2 "	21 "	20 "	13 "	13 "
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
	BUN		Creatinine		GOT		GPT	
	腎機能				肝機能			

図5 検出菌別PAの効果

検出菌 Disc 判定 効果	<i>E. coli</i> (17)				<i>Proteus</i> (5)				<i>Staph. albus</i> (4)				<i>Staph. aureus</i> (1)				<i>Strept.</i> (1)			
	++	+	±	-	++	+	±	-	++	+	±	-	++	+	±	-	++	+	±	-
著効	●	●	●	●	●				●											
有効	●	●	●	●		●	●		●	●									●	
無効	●	●	●	●	●	●					●		●							
有効率	76.4%				60%				75%				0%				100%			

し、高濃度を維持し得た。

6 臨床的に応用し、上部尿路感染症 15 疾患、下部尿路感染症 11 疾患にて、その臨床の有効率は、前者で 60%、後者で 82% であつた。

7. 副作用において、他覚的には肝・腎機能には著変を認めず、自覚的に食欲不振・悪心、心悸亢進をおおの 1 例に認めた。

8. *In vitro* における感受性と臨床的効果において、*E. coli* では 35% に効果差を有した。

主要文献

- 1) 重松 俊, 樋口正士: 尿路感染症の化学療法。臨床と研究 47(7), 23, 1970
- 2) 江藤耕作: 副腎外科の 2, 3 の問題。日泌会誌 60(9), 834, 1969

FUNDAMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATIONS ON PIROMIDIC ACID FOR URINARY TRACT INFECTIONS

MASAHITO HIGUCHI, KOSAKU ETOH and SHUN SHIGEMATSU

Department of Urology, School of Medicine, Kurume University

The experimental and clinical studies on a new antimicrobial agent, piromidic acid (PA), brought about the following results.

1) Sensitivity

PA was sensitive to gram-negative rod group.

2) Distribution in the body

Concentration of PA in organs of rat was measured at 1st, 3rd and 6th hour after the oral administration of 10 mg/100g. The highest concentration was obtained in liver and kidneys, and then in spleen, lungs and brain.

3) Effect of liver cells on PA and NA

In the lower concentration group, the microbial activity of PA fell after 3 hours since the addition but gained again afterwards. In the middle concentration group, its activity dropped remarkably comparing with other groups. In the higher concentration group, the activity of NA fell faster than that of PA.

4) Blood level and urinary level

Blood level and urinary excretion by a single oral administration of PA and NA by 1,000 mg respectively were studied in three healthy adults by cross-over method. The blood level of NA was higher than of PA, while the urinary level of PA rose fast and remained at high concentration.

5) Clinical result

PA was administered in 15 cases of upper urinary tract infection and 11 cases of lower urinary tract infection by daily dose of 2,250 mg for 7 to 15 days. Marked or good clinical efficacy was seen in 60% of the former and in 82% of the latter.

6) Side effect

No particular side effect was observed except for a case of loss of appetite and nausea and another of palpitation. Liver and kidney functions were no changed treatment of before and after.

7) Agreement of sensitivity and clinical efficacy

Investigation was made with 17 strains of pathogenic *E. coli* isolated from the subjects. The clinical efficacy of PA was confirmed in 76.4% of the 17 strains. However, there was a discrepancy of about 35% between the experimental result *in vitro* and the clinical efficacy. Namely, PA turned out quite effective clinically to 3 strains to which it was not sensitive *in vitro* and, in reverse, it did not show clinical efficacy to another 3 strains to which it was sensitive.