

Pipemidic acid の臨床的検討

北原克之・高橋正和

長岡中央総合病院内科

渡部 信

新潟県立津川病院内科

山作房之輔・木下康民

新潟大学医学部第2内科学教室

Pipemidic acid (PPA) は Piromidic acid (PA) と同様 pyridopyrimidine の誘導体で、主としてグラム陰性菌に作用し、その抗菌力は PA, Nalidixic acid (NA) より強く、また、これらの薬剤との間に交叉耐性を示さないとされている新しい化学療法剤である。本剤を使用する機会を得たので臨床的に検討した。

対象および方法 (Table 1)

1. 対象

使用例は昭和49年11月から50年3月までの5カ月間、長岡中央総合病院内科、県立津川病院内科および新潟大学第2内科の外来、入院の各種細菌感染症17例であるが、1例は本剤の適応外の疾患(腎結核)であった

め除外し、16例について検討した。性別は男2例、女14例で女性が多く、年齢は23才から80才、疾患別では呼吸器感染症4例(すべて気管支炎)、尿路感染症9例(膀胱炎1例、腎盂腎炎8例)で、他は胆のう炎、細菌性赤痢疑、褥創感染が各1例であった。基礎疾患を有するものは5例で、糖尿病、腎結石、心不全、Bacteroides 敗血症、くも膜下出血が各1例あり、その他にも高齢者では高血圧症を合併している例が多かった。起炎菌が明らかなものは尿路感染症の8例、褥創感染症の1例、計9例で、肺炎桿菌4例、変形菌3例、大腸菌2例であった。分離菌の1濃度 disc 法によるNA感受性を()内に示した。残り7例は起炎菌が不明で、呼吸器


Table 1 Clinical results

No.	Case	Age	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Organism	Dose g × day	total (g)	Effect	Side effect
1	F. K.	25	F	61	Bronchitis			1.5 × 8	12.0	Fair	(-)
2	U. H.	40	F	48	Bronchitis			1.5 × 7	10.5	Fair	(-)
3	T. M.	61	F	53	Bronchitis			1.5 × 7	10.5	Fair	(-)
4	K. S.	72	F	58	Bronchitis			1.0 × 10	10.0	Fair	(-)
5	M. O.	65	F	55	Cystitis	Diabetes mellitus	<i>Proteus</i> (-)*	1.5 × 10	15.0	Poor	(-)
6	Y. T.	54	M	56	Pyelonephritis			1.0 × 10	10.0	Good	(-)
7	R. S.	23	F	50	Pyelonephritis		<i>Klebsiella</i> (#)	1.0 × 15	15.0	Good	(-)
8	M. A.	25	F	54	Pyelonephritis	Nephrolithiasis	<i>Klebsiella</i> (#)	1.5 × 20	30.0	Good	(-)
9	R. I.	30	F	53	Pyelonephritis		<i>Klebsiella</i> (#)	1.0 × 69	69.0	Excellent	(-)
10	T. K.	63	F	43	Pyelonephritis		<i>E. coli</i> (#)	0.5 × 1 1.0 × 10	10.5	Excellent	(-)
11	M. O.	70	F	56	Pyelonephritis	Heart failure	<i>Proteus</i> (#)	1.0 × 13	13.0	Excellent	(-)
12	M. U.	74	F	38	Pyelonephritis		<i>Klebsiella</i> (#)	1.0 × 11	11.0	Good	(-)
13	T. T.	80	F	49	Pyelonephritis	Sepsis	<i>E. coli</i> (#)	1.0 × 7	7.0	Excellent	(-)
14	K. H.	45	F	58	Cholecystitis			2.0 × 23	46.0	Good	(-)
15	S. F.	26	M	48	Susp. bacillary dysentery			1.0 × 9	9.0	Good	(-)
16	T. K.	68	F	30	Decubitus	Subarachnoid hemorrhage	<i>Proteus</i> (+)	0.5 × 1 1.0 × 6	6.5	Poor	Ano- rexia Nausea

* : Nalidixic acid sensitivity, M : male, F : female

Table 2 Clinical courses

B : before treatment, A : after treatment

Case No.	Symptoms		WBC ESR (mm/1 hr.) CRP			Organism		Others	
	B	A	B	A	B	A	B	A	
1	Cough Sputum Dyspnea	(-)	WBC ESR	7,300 6	5,700 5			Chest X-ray 	
2	Cough Sputum	(-)	WBC ESR	6,600 41	5,000 35			Chest X-ray Normal	
3	Cough Sputum	(-)	WBC ESR	7,400 7	9,200 12			Chest X-ray Normal	
4	Cough Sputum	(-)	WBC ESR CRP	4,000 1+	3,500 8 -			Chest X-ray Normal	
5	Pollakiuria B. T. 36.2°C	(+) 38.5°C	WBC ESR	4,000	14,700 90	<i>Proteus</i> (+)		Urine protein (+) (+) sed. WBC many/F many/F	
6	Pollakiuria B. T. 39.0°C	(-) 36.7°C	WBC ESR CRP	5,700 75	8,000 64 2+			Urine protein (+) (-) sed. WBC 30~40/F 1~2/F	
7	Miction pain Sense of retention Lumbago	(-)	WBC	5,200		<i>Klebsiella</i> (-)		Urine protein (-) (-) sed. WBC 14~15/F 0~1/F	
8	None					<i>Klebsiella</i> (-)		Urine protein (±) (-) sed. WBC 6~7/F 2~3/F	
9	Abdominal pain B. T. 39.0°C	(-) 36.5°C	WBC ESR CRP	9,400 88 7+	6 -	<i>Klebsiella</i> (-)		Urine protein (+) (-) sed. WBC many/F 1~2/F	
10	Pollakiuria Miction pain B. T. 38.5°C	(-) 36.5°C	WBC ESR CRP	9,200 42 8+	3,900 40 -	<i>E. coli</i> (-)		Urine protein (±) (-) sed. WBC many/F 1~2/F	
11	Pollakiuria B. T. 37.3°C	(-) 36.2°C	WBC ESR CRP	13,300 120 7+	8,300 52 3+	<i>Proteus</i> (-)		Urine protein (±) (-) sed. WBC many/F 3~5/F	
12	Pollakiuria	(-)	WBC ESR CRP	5,200 112 3+	4,400 23 -	<i>Klebsiella</i> (-)		Urine protein (+) (-) sed. WBC many/F 1~2/F	
13	Pollakiuria B. T. 37.7°C	(-) 36.7°C	WBC ESR CRP	9,100 56 5+	2,600 55 ±	<i>E. coli</i> (-)		Urine protein (+) (-) sed. WBC many/F 1~2/F	
14	Right upper quadrant pain Nausea, Vomiting Anorexia B. T. 38.3°C	(-) 36.3°C	WBC ESR	22,000 76	5,900 13				
15	Diarrhea with blood and mucus Abdominal pain B. T. 37.9°C	(-) 36.6°C	WBC ESR CRP	11,900 31	5,200 9 -				
16	Exudates from decubitus	(+)	ESR CRP		58 6+	<i>Proteus</i> (+)			

(-) : Improvement, (±) : Slight improvement, (+) : No change

感染症は全例外来患者であったため採痰できず、腎盂腎炎の1例は菌の検索が薬剤使用後になり、胆のう炎の例は胆汁採取を2回試みたが失敗し、細菌性赤痢疑の例は粘血便を頻回にSS培養したが菌は陰性で、起炎菌を決定できなかった。

2. 使用法

1日量は1gが10例、1.5gが5例、2gが1例、使用期間は7日から69日、使用総量は6.5gから69gであった。なお、製剤は250mg含有錠を使用した。

3. 効果判定

自覚症状、検査所見(白血球数、血沈値、CRP、尿所見など)によって行ない、起炎菌の明らかな場合は細菌学的検討を加え、著効、有効、やや有効、無効であらわした。

4. 臨床検査

副作用の有無を検討するため、使用前後に肝機能、腎機能、血液学的検査を可能なかぎり実施した。

5. 血中濃度

入院使用の3例(全例1日1g分4使用例)について初回250mg空腹時服用後、症例によって異なるが、1, 2, 4, 6時間に採血し、測定は*E. coli* Kp株を検定菌とする薄層カップ法で行ない、standard curveはヒト血清希釈で求めた。

結 果

1. 薬剤効果 (Table 1, 2)

各症例の臨床経過はTable 2のとおりで、症例ごとの詳細は省略する。上述の基準による効果判定では著効4例、有効6例、やや有効4例、無効2例であった。著効の4例はいずれも腎盂腎炎で、重症の基礎疾患を有している例もあったが、自覚症状、検査所見とも著明に改善した。腎盂腎炎の残りの4例もすべて有効であった。症例15は発熱、腹痛と粘血性の頻回の下痢で入院し、便中の赤痢菌、赤痢アメーバは陰性であったが細菌性赤痢と考え、KM 2g 4日間使用したが無効で、本剤に変更し、4日目から自覚症状は改善し有効と判定した。気管支炎の4例は自覚症状はいずれも消失したが、他覚的な効果判定ができなかったため、やや有効とした。無効が2例あり、1例は副作用のため途中で使用を中止した例であるが、2例とも起炎菌(いずれも変形菌)のNAに対する感受性は耐性を示していた。

以上、薬剤効果は使用量、基礎疾患とは関係がなく、感染臓器、起炎菌のNA感受性と相関が認められた。

2. 副作用 (Table 1, 3)

食欲不振、悪心の胃腸障害が1例(症例16)に認められただけであった。本例は使用5日目から上記症状が出現し、薬剤の中止により軽快した。本例を含めて、全例には施行できなかったが、検査した範囲内では本剤によると思われる臨床検査上の異常は認められなかった。症例5で使用後にBUNの上昇が認められたが、基礎疾患(糖尿病)によるものと思われる。

Table 3 Laboratory data

Case No.	GOT		GPT		Al-P (K.A.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Urine protein		Urine sugar		RBC ($\times 10^4$)		Hb(g/dl)		Platelet ($\times 10^4$)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	14	12	13	12	6.3	6.5	12.5	12.5	1.5	1.6	-	-	-	-	482	453	14.4	13.8		
2															419	426	13.8	14.4		
3		10		11		7.3	12.5	12.5		1.0	-	-	-	-	438	416	14.2	13.1		
4	16	16	13	12	8.8	7.3	20.0	17.5	1.0	1.3	±	-	-	-	390	386	11.0	12.0		
5	16	19	16	17	6.8	9.0	12.5	42.5		2.3	+	+	卄	卄	407	373	12.1	11.8	18	23
6	19	15	24	9	5.5	6.8	12.5	12.5	1.5	1.2	+	-	-	-	379	370	12.5	12.5		
7									1.1		-	-	-							
8											±	-	-							
9	11	5	11	5	5.8	6.9	8.0		1.1	1.1	+	-		331		9.6				
10	24	16	21	13	8.5	10.0	15.0	12.5	0.4	1.0	±	-	-	358	367	11.5	11.8	14	29	
11	26	18	16	4	6.5	7.0	12.5	12.5	0.7	0.7	卄	-	-	393	416	12.8	13.4		24	
12	9	10	6	7	9.8	8.8	12.5	15.0	0.9	1.1	+	-	卄	-	419	347	13.4	11.2	26	27
13	33	26	16	9	8.8	8.5	12.5	12.5	0.8	0.7	+	-	-	274	237	8.6	8.0		19	
14	11	12	15	18	6.0	5.2	9.0	12.0	0.8					420		12.6				
15	24	26	12	16	10.0	6.5	12.5	12.5	1.3	1.5	-	-	-	482	401	16.5	13.9	31	26	
16		14		14		11.0		13.3												

B : before treatment, A : after treatment

3. 血中濃度 (Table 4)

3例の平均値は、1時間後 2.3 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後 1.8 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後 1.4 $\mu\text{g/ml}$ で、6時間後は全例 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

Table 4 Serum concentration of pipemidic acid

250 mg p. o. (fasting)
E. coli Kp
Thin layer cup method

Case No.	(mg/kg)	1	2	4	6 hrs.
10	(5.8)	2.2	1.8		<1.0
12	(6.6)	2.5	1.8	1.4	<1.0
15	(5.2)	2.2	1.8		<1.0
Average	(5.9)	2.3	1.8	1.4	<1.0

($\mu\text{g/ml}$)

結 語

Pipemidic acid を各種細菌感染症 16例に使用し、臨床的に検討した。

1. 臨床効果は著効 4例、有効 6例、やや有効 4例、無効 2例で、尿路感染症に有効例が多かった。

2. 起炎菌のNA感受性 (1濃度 disc 法) が (++)、(++) のものは全例有効、(-), (+) のものは全例無効であった。

3. 副作用は胃腸障害が 1例に認められただけであった。

4. 血中濃度は初回 250 mg 空腹時服用後 1時間 2.3 $\mu\text{g/ml}$, 2時間 1.8 $\mu\text{g/ml}$, 4時間 1.4 $\mu\text{g/ml}$ で、6時間後は 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

参 考 文 献

- 1) SHIMIZU, M., *et al.*: Pipemidic acid: Absorption, distribution, and excretion. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7 (4): 441~446, 1975

CLINICAL STUDIES ON PIPEMIDIC ACID

KATSUYUKI KITAHARA and MASAKAZU TAKAHASHI

Department of Internal Medicine, Nagaoka Chuo Hospital

MAKOTO WATANABE

Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Hospital of Tsugawa

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTAMI KINOSHITA

The Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine

Pipemidic acid was orally given at daily doses of 1.0~2.0 g for 7~69 days to 16 patients with various infectious diseases (bronchitis 4, cystitis 1, pyelonephritis 8, cholecystitis 1, susp. bacillary dysentery 1, infected decubitus 1).

1. The clinical results were excellent in 4, good in 6, fair in 4 and poor in 2 patients.

2. Pipemidic acid was effective in all cases infected with nalidixic acid sensitive organisms but ineffective in 2 cases infected with organisms less sensitive to nalidixic acid.

3. Side effects were observed in only one patient (anorexia and nausea).

4. Serum concentrations of pipemidic acid were examined in 3 patients at 1, 2, 4 and 6 hours following oral administration of 250 mg before meal. Mean levels were 2.3, 1.8, 1.4 and below 1.0 $\mu\text{g/ml}$, respectively.