

Pipemidic acid (PPA) の臨床経験

勝 正孝・藤森一平・島田佐仲・小泉 宏

川崎市立川崎病院内科

Pipemidic acid (PPA) は、pyridopyrimidine 系の誘導体として新たに開発された化学療法剤で、グラム陰性菌群に対する優れた抗菌力が認められている。我々は、この薬剤を各種感染症に使用する機会を得たので、その成績を報告する。

1. 対象および投与方法 (Table 1)

対象は昭和49年4月から50年3月にわたり当内科を受診した外来および入院患者、計41例であって、その内訳は尿路感染症24例、呼吸器感染症12例、急性腸炎3例、胆のう炎2例である。性別は男14例、女27例で、年齢は16才から75才にわたっている。なお、入院患者ではすべて、なんらかの基礎疾患に合併した感染症であった。

投与方法は、1日1.0gから6.0g (250mg, 500mg含有錠使用)を3回ないし4回に分けて経口投与、副作用のため途中で中止したものを除くと3日から53日間にわたる。総投与量は7.0gから159.0gであった。なお、1日6.0gを投与したのは緑膿菌による尿路感染症

例および呼吸器感染症例であり、53日間、159.0gを投与した症例は、いわゆる公害認定患者の慢性気管支炎の症例であった。

2. 疾患別効果 (Table 2)

原則として、原因菌が消失し、臨床症状および検査所見の改善をみたものを有効とした。41例中38例について効果判定を行ない、有効29例、無効9例であり、有効率は76%であった。尿路感染症では副作用で投与中止した2例を除くと22例中18例(82%)で有効であり、単純性尿路感染症では19例中17例(89%)で有効であったが、尿流障害を伴う複雑性尿路感染症では3例中、有効は1例だけであった。呼吸器感染症は12例中8例有効(67%)であった。咽頭炎は6例全例有効、気管支炎は5例中1例有効、4例無効であった。気管支肺炎の1例は他剤使用で肺陰影の改善不良なので本剤を使用、喀痰中の菌は消失し、自覚症状、他覚症状および陰影の改善を認めた。急性腸炎の3例はすべて有効、胆のう炎2例中1例は副作用で中止、他の1例は1日4g、7日

Table 1-1 Summary of clinical investigation on PPA

No.	Case	Age, Sex	Diagnosis	Causative organisms	Daily dose (g)	Day	Clinical effect	Side effect	Remarks
1	Y. O.	41F	Urinary tract infection (UTI)	<i>E. coli</i>	3.0	3	Effective	—	
2	A. Y.	70F			3.0	7		—	(Fig. 1) T. B. i. t. adhesion
3	C. N.	41F			1.5	5		—	floating kidney
4	K. K.	29F			2.0	7		—	
5	C. M.	74F			4.0	7		—	hypertension discopathy
6	K. M.	23M			1.5	7		—	
7	A. F.	42F			1.5	8		—	
8	C. O.	48F			2.0	8		—	hypertension
9	M. O.	56F			2.0	10		thrombocytopenia	cholelithiasis diabetes mellitus
10	S. I.	60M		<i>Pseudomonas</i>	6.0	5	—	(Fig. 3) hypertension diabetes mellitus postoperation (cholelithiasis)	

Table 1-2 Summary of clinical investigation on PPA

No.	Case	Age, Sex	Diagnosis	Causative organisms	Daily dose (g)	Day	Clinical effect	Side effect	Remarks	
11	K. O.	34 F	UTI	<i>Pseudomonas</i>	4.0	10	Effective	GOT ↑	SLE	
12	Y. Y.	16 M		<i>Klebsiella</i>	2.0	5		—	nephrosis	
13	E. N.	17 F		<i>Enterobacter</i>	2.0	7		—		
14	S. I.	68 M		*1		2.0		12	—	hepatitis
15	S. T.	59 F		<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	2.0	7		—	hypertension chronic hepatitis	
16	O. T.	51 M		<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i>	2.0	5		—	liver cirrhosis	
17	M. N.	50 F		GNB	1.5	7		—	hypertension	
18	Y. H.	24 F			3.0	5		—		
19	Y. M.	17 F		Pharyngitis	Unknown	1.0		7	—	
20	F. N.	32 F				2.0		6	—	hepatitis diabetes mellitus
21	S. Y.	26 F	3.0			7	—			
22	H. H.	26 F	2.0			5	—			
23	T. T.	31 M	3.0			7	—			
24	S. I.	40 M	3.0			7	—			
25	S. A.	75 M	Bronchitis	<i>Klebsiella</i>	4.0	5		GOT ↑		
26	H. M.	63 M	Bronchial pneumonia	<i>Pseudomonas</i>	6.0	6		—	(Fig. 2) parkinsonism	
27	K. M.	24 F	Acute colitis	<i>Vibrio</i>	1.5	5		—		
28	S. S.	37 M			1.5	5		—		
29	H. I.	20 F			<i>Klebsiella</i>	1.5	5		exanthe- ma	SLE
30	S. I.	60 M	UTI	<i>Pseudomonas</i>	3.0	7	Ineffective	—	hypertension diabetes mellitus	
31	R. O.	75 F	*2		2.0	5		—		
32	E. H.	23 F	<i>Klebsiella</i>	2.0	7	—				
33	F. K.	72 F	*3		3.0	7		—		
34	H. W.	38 F	Bronchitis	Unknown	3.0	7		—		
35	N. I.	31 F			3.0	6		—		
36	Y. Y.	51 F			3.0	53		—		
37	I. I.	74 M			3.0	7	—	hypertension		
38	K. O.	71 F	Cholecystitis	<i>E. coli</i>	4.0	7		—		
39	T. A.	68 M	UTI	<i>E. coli</i>	3.0	1	Discontin- uation	exanthe- ma		
40	M. F.	29 F			2.0	1		exanthe- ma		
41	Y. I.	39 M	Cholecystitis	Unknown	2.0	1		exanthe- ma		

* 1, 2, 3: Urinary tract infection (complicated)

Table 2 Clinical results classified by diagnosis

Diagnosis		Effective	Ineffective	Unknown*
Urinary tract infection	Simple	17	2	2
	Complicated	1	2	0
Respiratory tract infection	Pharyngitis	6	0	0
	Bronchitis	1	4	0
	Bronchial pneumonia	1	0	0
Acute colitis		3	0	0
Cholecystitis		0	1	1
Total		29	9	3

* Unknown: discontinued due to side effect

間投与したが、胆石を合併しており、手術時の胆汁から菌が検出され無効であった。

3. 原因菌別効果

原因菌別の効果は Table 3 のようであった。なお、大腸菌の無効1例は、胆石合併の胆のう炎である。混合感染例は大腸菌とクレブシエラ、大腸菌・クレブシエラとエンテロバクターの感染による尿路感染症である。その他として2例のGNBがある。不明のうち、有効の6例は咽頭炎、無効の4例は気管支炎の症例である。次に2, 3の症例を示す。

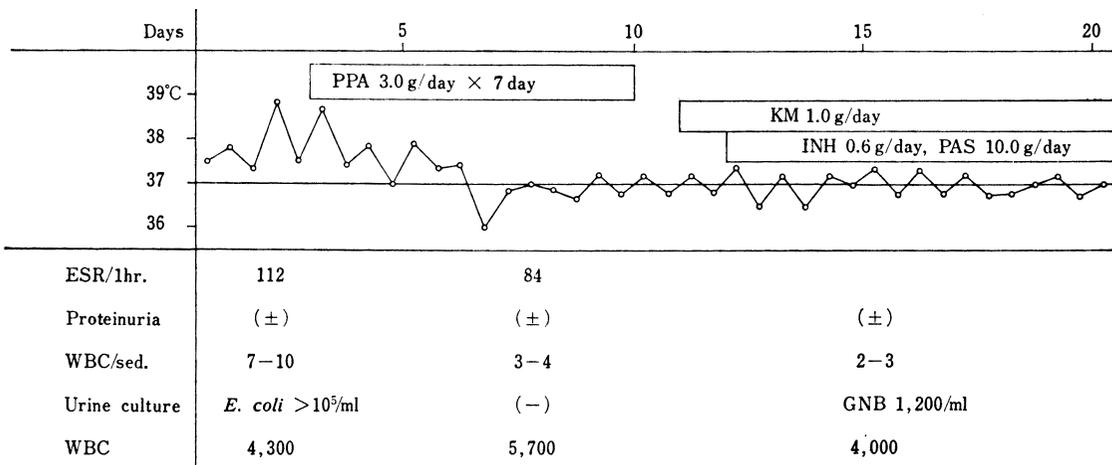
症例1 (Fig. 1) は、発熱と腸管癒着の診断で入院してきた症例であるが、入院後 38.8°C の発熱があり、尿から大腸菌 10 万以上/ml 検出、腎盂腎炎の診断のもとに PPA 1 日 3.0 g を 7 日間投与したところ自覚症状改善し、菌も消失した。なお、この症例はその後、微熱持続

Table 3 Clinical results classified by organisms

Organisms	Effective	Ineffective
<i>E. coli</i>	9	1
<i>Pseudomonas</i>	3	2
<i>Klebsiella</i>	3	2
<i>Enterobacter</i>	2	0
Mixed infection	2	0
<i>Vibrio</i>	2	0
GNB	2	0
Unknown	6	4
Total	29	9

し、肺結核が発見されたが、尿路感染症には有効と判定した。副作用はとくに認めなかった。

Fig. 1 (Case No. 2) A. Y., Female, 70 yr., Pyelonephritis (Pulmonary tuberculosis, Intestinal tract adhesion)



症例2 (Fig. 2) は、63才の男で、基礎疾患としてパーキンソン症候群がある。緑膿菌による気管支肺炎に罹患し、入院後ゲンタマイシン、トブラマイシン、リンコマイシンなど使用したが右中肺野の陰影は縮小はしたが消失しなかった。そこで PPA 1日 6.0g を6日間投与したところ、軽度であった発熱は改善、喀痰中の緑膿菌は消失し、胸部レ線上の陰影は著明に減少したので有効とした。なお、副作用は認めなかった。

症例3 (Fig. 3) は、60才の男で、胆石の手術後に膀胱炎を合併、緑膿菌が検出された。PPAを初め1日3.0g投与したが無効で、その後1日6.0gを5日間投与して菌消失をみた症例であるが、術後Tチューブを挿入していたので、本剤の血中、尿中および胆汁中濃度を測定したので展示した。なお、測定は PPA 濃度測定小委員

会の方法に準じて行なった。

4. 副作用

発疹を4例に認めた。4例とも服薬開始後、24時間以内に顔面などに痒感を伴う紅斑が出現、投与中止後2日目から1週間で軽快した。なお、発疹出現者のうち1例は SLE の症例で、他の1例は薬剤アレルギーの既往のある者であった。本剤使用中にトランスアミナーゼ値の上昇を認め、中止後改善を認めた例が2例あった。このうち1例は SLE 患者であり、他の1例は他の抗生剤でも肝障害を認めたことのある者であった。また1例で使用前23万であった血小板数が使用中12万、中止直前11万と減少し、中止後漸次改善した症例を認めた。すなわち、副作用は41例中、発疹4例、肝機能異常2例、血小板減少1例の計7例に認めた。

Fig. 2 (Case No. 26) H.M., Male, 63 yr., Bronchial pneumonia (Parkinsonism)

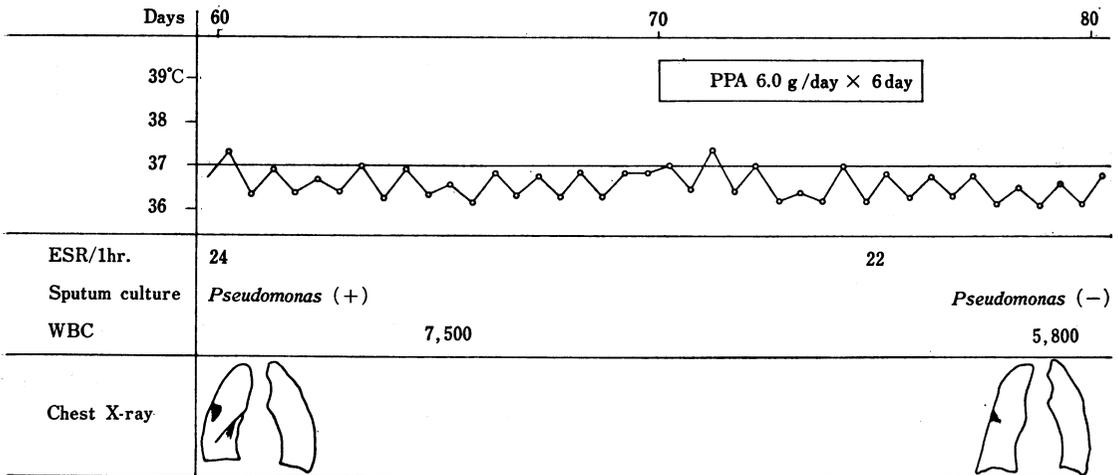


Fig. 3 (Case No. 10) S.I., Male, 60 yr., Cystitis
(Postoperation: Cholelithiasis, Diabetes mellitus, Hypertension)

Days	11.28.	12.2.	12.5.	12.11.	12.14.	12.19.	1.8.
	PPA 3.0 g/day x 7 day				PPA 6.0 g/day x 5 day		
		*					
Urine culture	<i>Pseudomonas</i> >10 ⁵ /ml	(-)		<i>Pseudomonas</i> >10 ⁵ /ml			(-)
Proteinuria	(+)	(-)		(-)			(-)
WBC	11,200	6,900					6,000
GOT	100	45		40			40
GPT	125	85					45

- * { (1) Plasma level 9.51 μg/ml
(2) Bile level 7.35 μg/ml
(3) Urinary excretion 3,288 μg/ml

5. ま と め

PPA を各種感染症に使用し、次の結果を得た。

- 1) 各種感染症 41 例に使用し、副作用で投与中止した 3 例を除く 38 例中、29 例 (76%) に有効であった。
- 2) 疾患別の効果をみると、尿路感染症では 82% で有効、呼吸器感染症では 67% で有効、とくに咽頭炎は 1 日 1.0~3.0 g 使用して 6 例全例に有効であった。急性腸炎では 3 例全例に有効、胆のう炎では 1 例無効、1 例は効果判定不能であった。
- 3) 原因菌別にみると、大腸菌では 10 例中 9 例に有効 (90%)、その他緑膿菌、クレブシエラ、エンテロバクターなどのグラム陰性菌にも半数以上で有効であった。
- 4) 41 例中、発疹 4 例、肝機能異常 2 例、血小板減少

1 例、計 7 例 (17%) の副作用を認めた。

- 5) グラム陰性菌による感染症、とくに尿路感染症に有効であった。

参 考 文 献

- 1) SHIMIZU MASANA0 ; SHIN-ICHI NAKAMURA, YOSHIYUKI TAKASE & NOBUYUKI KUROBE : Pipemidic acid: Absorption, distribution, and excretion. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 7 (4) : 441~446, 1975
- 2) 上田 泰, ほか: 新薬研究会報告, Pipemidic acid. 第 23 回 日本化学療法学会総会, 神戸, 昭和 50 年 5 月

CLINICAL EXPERIENCES ON PIPEMIDIC ACID

MASATAKA KATSU, IPPEI FUJIMORI,
SANAKA SHIMADA and HIROSHI KOIZUMI

Department of Internal Medicine, Kawasaki City Hospital

Pipemidic acid (PPA) was clinically applied to various infections with the following results.

- 1) PPA was effective in 29 (76%) of 38 cases (3 cases were omitted from 41 cases treated because of discontinuation of medication due to side effects). The rates of effectiveness were 82% in urinary tract infections, 67% in respiratory tract infections, 100% in pharyngitis, 100% in acute colitis and 0% in cholecystitis.

The organisms successfully responded to PPA were *Escherichia coli* (90%) and the other gram negative bacteria such as *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Vibrio*, etc.

- 2) As side effects, exanthema was observed in 4, GOT elevation in 2, and decrease in thrombocytes in 1 out of 41 cases treated. The frequency of side effects was 17%.

It is our impression that PPA is effective on the infections due to gram negative bacteria, especially on urinary tract infections.