

外科領域における Pipemidic acid (PPA) の臨床使用成績

藤本幹夫・上田隆美・平尾 智・酒井克治・白羽弥右衛門

大阪市立大学医学部外科学第二教室

政田明徳

城東中央病院外科

新しい抗菌剤である Pipemidic acid (PPA) は、Piromidic acid (PA) の誘導体の1つで、大日本製薬総合研究所で開発されたものである。

本剤はグラム陰性桿菌に有効で、PA や Nalidixic acid (NA) との間に交叉耐性はみられず、Cephalexin (CEX), Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC) よりもその抗菌力がすぐれているといわれている。さらに消化管からよく吸収され、本剤の臓器内濃度はその血中濃度よりも高く、体内でほとんど代謝されずに、尿中へは活性型として高濃度に排泄されるという。

われわれも 1974 年 6 月から 1975 年 4 月にわたり本剤を臨床使用する機会をえたので、その成績を報告する。

Pipemidic acid の臨床成績 (Table 2)

本剤が投与された症例は、術後感染創 3 例、縫合不全による腹膜炎 4 例、腸瘻 1 例、肛門膿瘍 2 例、痔瘻 1 例、感染火傷 1 例、骨髄炎 1 例、膀胱炎 6 例の計 19 例である。全例ともグラム陰性桿菌の証明された疾患例で、緑膿菌単独感染が 4 例、大腸菌単独感染が 5 例で、他は混合感染によるものであった。

本剤 1 日投与量を 2 g (250 mg 錠, 500 mg 錠使用) とし、これを 4 分割して内服させたが、重症例あるいは効果の明らかでない症例には 3 g を 3 分割して内服させた。投与期間は 4 日から最長 21 日に及んでおり、したがって、投与総量は 12 g から 54 g となる。

本剤の臨床効果の判定は、投与後 3 日、5 日、7 日を基準に炎症症状あるいは起因菌の消失をもって、著効、有効、やや有効とし、それ以外は無効とした。その結果、著効 1 例、有効 5 例、やや有効 6 例、無効 7 例となり、有効率は 63.2% であった。

疾患別に本剤の有効率をみると、術後感染創 3 例中 2 例、縫合不全による腹膜炎 4 例中 2 例、肛門膿瘍 2 例中 2 例、膀胱炎 6 例中 6 例に有効であったが、腸瘻、痔瘻、感染火傷、骨髄炎の各 1 例にはすべて無効であった。

つぎに、起因菌(とくにグラム陰性桿菌)別に有効率をみると、緑膿菌感染症 9 例中 4 例有効(有効率 44.4%)、大腸菌感染症 8 例中 6 例有効(75.0%)、クレブシエラ感染症 4 例中 3 例有効(75.0%)で、大腸菌感染症に対する本剤の有効率の高いことが注目された(Table 1)。

副作用

本剤の副作用として、1 例に尿道口周辺の発赤を認めた。この症状は本剤投与後 10 日目ごろから出現し、やがて痒痒感が増強してきたので、15 日目に本剤の投与を中止したところ、これらの症状は速やかに消退した。また、1 例は食欲不振を訴えたが、休薬するにはいたらなかった。他の 2 例に GOT, GPT 値の上昇がみられたが、このうち 1 例は術中に 1,000 ml の輸血を、他の 1 例は術中 1,200 ml, 術後 800 ml の輸血をうけており、本剤の副作用というよりは輸血後肝炎によるものではないかと思われる。その他の症例では血液像、肝機能、腎機能の異常を示したものはみられなかった(Fig. 1)。

症例

症例 5 (Fig. 2) : 58 才の男。腭頭部癌の診断のもとに、腭頭部十二指腸切除術を受けたところ、術後 5 日目ごろから 38°C 前後の発熱があらわれ、やがて腹部に留置されたドレーンから排膿をみるようになった。膿汁中からは *E. coli*, *Citrobacter*, *Enterococcus* が認められ、ABPC 感性であったので、ABPC 4 g 静脈内投与を続けたが、排膿は減少せず、1 週後の膿汁から *Pseudo-*

Table 1 Clinical effects of pipemidic acid on clinical isolates

Clinical isolates	No. of cases	Effectiveness				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Rate (%)
<i>Pseudomonas</i>	9		1	3	5	4/9 (44.4)
<i>E. coli</i>	8	1	3	2	2	6/8 (75.0)
<i>Klebsiella</i>	4		1	2	1	3/4 (75.0)

Fig. 1 Change in peripheral blood, liver function and renal function during PPA administration

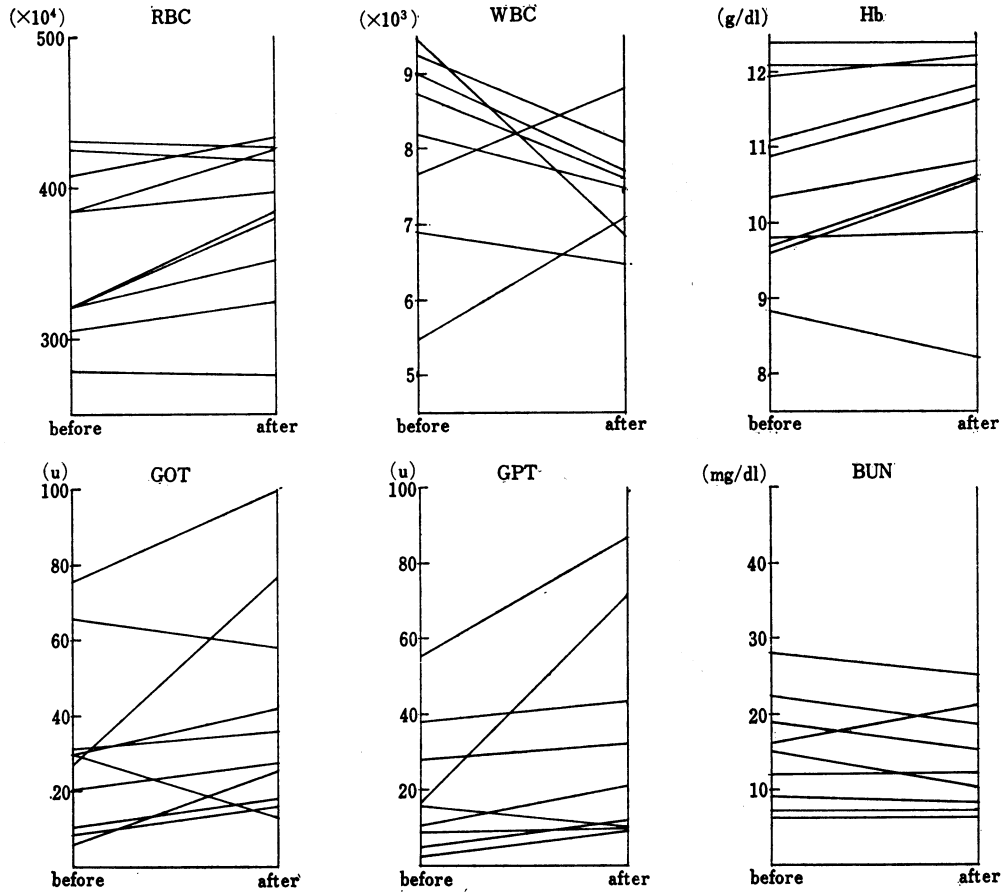


Fig. 2 Peritonitis after duodenopancreatectomy, 58 yr., male (Case 5)

Day	July 26	27	28	29	30	31	Aug. 1	2	3	4	5	6	7	8
Hospital day		10					15					20		
Body temperature	ABPC 4g/day i.v.						PPA 2g/day p.o.							
°C														
Organisms	<i>Pseudomonas</i> (MIC 25 μ g/ml)						+							
	<i>Klebsiella</i> (MIC 3.13 μ g/ml)						+							
Purulent discharge	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-		
RBC ($\times 10^4$)				430						415				425
WBC				7,200						6,800				6,500
Hb (g/dl)				14.0						13.2				13.2
GOT (u)				30						39				42
GPT (u)				28						34				30
BUN (mg/ml)				15						12				10

Table 2-1 Clinical effects of pipemidic acid (PPA)

Case No.	Age & Sex	Disease	Clinical isolates (MIC: $\mu\text{g/ml}$)	Sensitivity (Disc)			
				PA	NA	GM	CBPC
1	61 M	Contaminated chest wall wound after esophagectomy	<i>Pseudomonas</i> (25)		##	##	-
2	62 M	Sinus in the suture line after gastrectomy	<i>Pseudomonas</i>	+	##	##	-
3	54 M	Sinus in the suture line after total gastrectomy	<i>Klebsiella</i> (3.13) <i>Lactobacillus</i>		+ ##	## ##	- ##
4	42 M	Sinus in the suture line after gastrectomy	<i>Pseudomonas</i> <i>Klebsiella</i>	+ -	+ +	## ##	- +
5	58 M	Peritonitis after duodeno-pancreatectomy	<i>Pseudomonas</i> (25) <i>Klebsiella</i> (3.13)	- +	+ +	## ##	- -
6	75 F	Intestinal fistula after colectomy for ileus	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>		## -	## ##	## ##
7	65 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	##	##	##	+
8	35 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	+	+	##	+
9	65 M	Contaminated perineal wound after rectal amputation	<i>E. coli</i> (1.56) <i>Enterococcus</i> (200)	## -	## -	## ##	## -
10	53 M	Contaminated perineal wound after rectal amputation	<i>Pseudomonas</i> (6.25) <i>Enterococcus</i>			## ##	- ##
11	66 M	Multiple anal fistula	<i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i>		- ##	## ##	- ##
12	50 M	Contaminated wound after burn on right leg	<i>Pseudomonas</i> <i>Enterococcus</i>	## -	+ -	## ##	- ##
13	64 M	Osteomyelitis of right tibia	<i>Pseudomonas</i>	+	+	##	-
14	40 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	##	##	##	##
15	46 F	Acute cystitis	<i>Klebsiella</i> (1.56) <i>Staph. epidermidis</i>	## -	## +	## ##	
16	26 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	##	##	##	##
17	29 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	+	##	##	##
18	45 F	Acute cystitis after mastectomy	<i>Alcaligenes</i>	-	##	-	
19	50 F	Chronic cystitis	<i>Pseudomonas</i>	##	##	##	-

Table 2-2 Clinical effects of pipemidic acid (PPA)

Case No.	Dosage			Clinical course	Evaluation	Side effects
	Daily dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)			
1	2	7	14	Purulent discharge and organisms disappeared after 7 days	Fair	None
2	3	18	54	Purulent discharge and organisms not reduced	Poor	Increased GOT 77u GPT 72u
3	2	9	18	Purulent discharge and organisms not reduced	Poor	Increased GOT 106u GPT 86u
4	3	10	30	<i>Pseudomonas</i> disappeared, but <i>Klebsiella</i> not reduced	Fair	None
5	2	6	12	Purulent discharge disappeared on the 5th day	Good	None
6	2	21	42	Purulent discharge not reduced	Poor	None
7	3	4	12	Incision done, purulent discharge disappeared on the 3rd day	Excellent	None
8	2	7	14	Incision done, purulent discharge disappeared on the 5th day	Good	None
9	2	7	14	Purulent discharge and organisms reduced on the 7th day	Fair	None
10	2	9	18	Fever and organisms not decreased	Poor	None
11	2	8	16	Purulent discharge not decreased	Poor	None
12	2 3	10 5	35	Purulent discharge and organisms not reduced	Poor	None
13	3	18	54	Purulent discharge not reduced	Poor	None
14	3	6	18	Organisms reduced on the 6th day	Good	None
15	2	15	30	<i>Klebsiella</i> disappeared, <i>E. coli</i> appeared and <i>Staph.</i> continued	Fair	Redness around the urethral orifice
16	3	5	15	Organisms disappeared on the 4th day	Good	None
17	2	10	20	Organisms disappeared on the 7th day	Fair	Anorexia
18	2	10	20	Organisms disappeared on the 5th day	Good	None
19	3	15	45	Organisms disappeared on the 7th day	Fair	None

monas, *Klebsiella* が見出された。そこで、本剤1日2gの投与を開始したところ、2日目から排膿は減少しはじめ、5日目には痕跡程度となったので、ドレーンを抜去した。その後、発熱をみることもなく良好な経過をとり、術後5週目に退院した。本剤内服中、なんらの副作用もみられなかった。

おわりに

Pipemidic acid (PPA) を外科領域の感染症19例に使用したところ、著効1例、有効5例、やや有効6例、無効7例で、有効率63.2%となった。

副作用として、尿道口周辺の発赤1例、食欲不振1例、肝機能障害(GOT, GPT 値の上昇)2例がみられた。しかし、その他の症例ではなんら重篤な副作用はみられなかった。

参考文献

- 1) MATSUMOTO JUN-ICHI & SHINSAKU MINAMI: Pyrido [2,3-d] pyrimidine antibacterial agents. 3-[8-Alkyl- and 8-vinyl-5,8-dihydro-5-oxo-2-(1-piperazinyl)-pyrido [2,3-d] pyrimidine-6-carboxylic acids and their derivatives. *J. Med. Chem.* 18(1): 74~79, 1975
- 2) SHIMIZU MASANAO; SHIN-ICHI NAKAMURA, YOSHIYUKI TAKASE & NOBUYUKI KUROBE: Pipemidic acid: Absorption, distribution, and excretion. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 7(4): 441~446, 1975
- 3) 新薬研究会報告 Pipemidic acid: 第23回日本化学療法学会総会, 1975

A CLINICAL STUDY ON PIPEMIDIC ACID (PPA) IN SURGICAL FIELD

MIKIO FUJIMOTO, TAKAMI UEDA, SATORU HIRAO,
KATSUJI SAKAI and YAEMON SHIRAHARA

The Second Division, Department of Surgery, Osaka City University Medical School

AKINORI MASADA

Department of Surgery, Jotochuo Hospital

Pipemidic acid (PPA), derived from piromidic acid (PA), has been reported to be more effective on gram-negative bacilli than ampicillin, cephalixin, and carbenicillin.

The authors investigated on its clinical effectiveness and untoward side effects.

Pipemidic acid was administered to 19 patients with infections in the field of surgery, and the results were excellent in 1 case, good in 5, fair in 6 and poor in 7, the effectiveness rate being 63.2%.

Among untoward side effects, there were redness around the orifice of the urethra in 1 case, anorexia in 1 case and liver disfunction in 2 cases receiving blood transfusion.