

尿路感染に対する Pipemidic acid の臨床効果に関する検討

丸田 浩・丹田 均・水戸部勝幸・青山龍生
 西尾 彰・宮本慎一・熊本悦明
 札幌医科大学泌尿器科学教室
 (主任：熊本悦明教授)

I. はじめに

Pyridopyrimidine 誘導体である Piromidic acid (Panacid®) はグラム陰性菌やブドウ球菌に対して優れた抗菌力を有し、現在臨床的に繁用されている。今度同じく pyridopyrimidine 環を有する新しい誘導体として、Pipemidic acid (PPA) が誘導され、本剤は *Pseudomonas aeruginosa* や Piromidic acid (PA), Nalidixic acid (NA) 耐性菌にも有効な経口剤であるという点で注目されている。

われわれは、昭和49年9月から50年3月にわたり、PPA を単純および複雑な尿路感染症の患者に投与して、その臨床効果について検討し、ことに同様の経口可能な抗緑膿菌剤の緑膿菌に対する抗菌力について比較したので、若干の基礎的検討結果とともに報告する。

II. 抗菌力

尿路感染症の患者尿から分離保存してある *Pseudomonas aeruginosa* 30株, *E. coli* 94株について、PPA に対する MIC を測定すると Fig. 1 のような結果となり、*E. coli* では 3.13 µg/ml に、*Pseudomonas aeruginosa* では 25 µg/ml に peak がみられた。また、PPA と GM, CBPC の *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力を比較し、累積率で表わすと、Fig. 2 のような結果が得られ、GMには劣るが CBPC には優るといふ所見を得た。さらに PPA, CER, ABPC, NA との間の *E. coli* に対する抗菌力を比較すると Fig. 3 のようであった。次に、PPA と NA の相関をみると Fig. 4 のようであり、*E. coli* についても *Pseudomonas aeruginosa* についても、NA に優るといふ結果を得た。

III. 臨床的検討

単純な尿路感染症 6例, 複雑な尿路感染症 11例に PPA を投与した。投与対象としたものの疾患の内訳は Table 1, 2 のとおり、単純な感染症では急性膀胱炎 3例, 尿道膀胱

Fig. 1 Anti-microbial activity of PPA against clinical isolates of *E. coli* (94 strains) and *Pseud. aeruginosa* (30 strains)

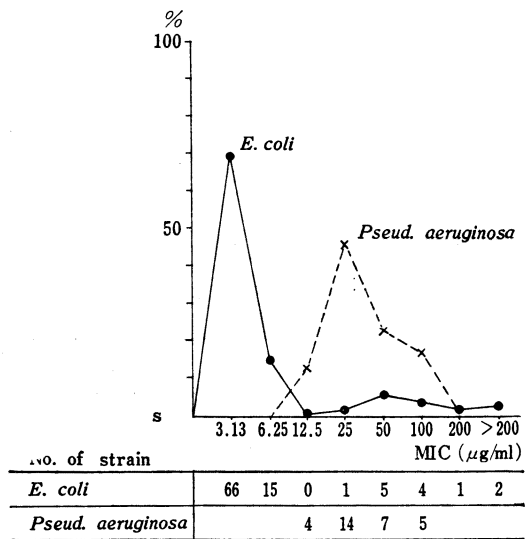


Fig. 2 Anti-microbial activity of PPA, GM and CBPC against clinical isolates of *Pseud. aeruginosa* (30 strains)

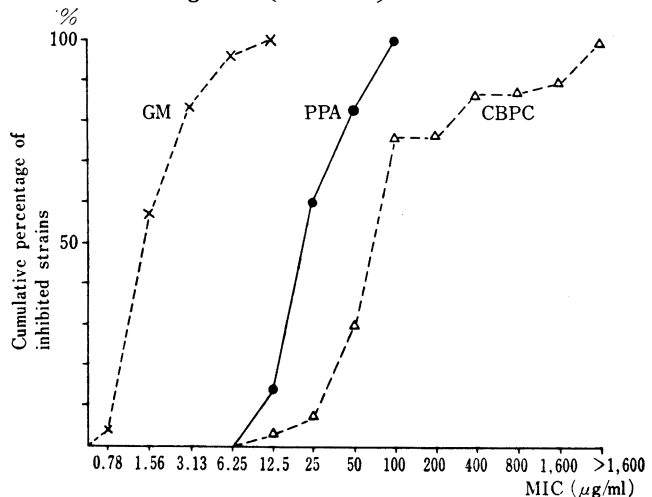


Fig. 3 Anti-microbial activity of PPA and other antibiotics against clinical isolates of *E. coli* (94 strains)

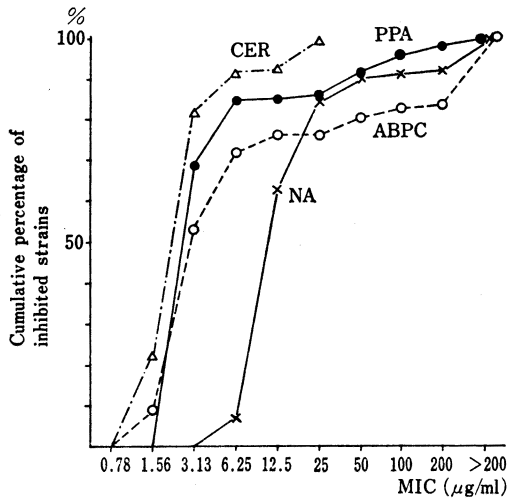
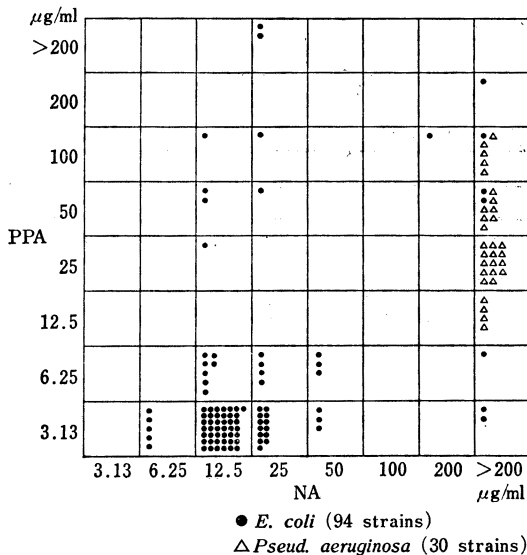


Fig. 4 Correlation of sensitivity (MIC) between NA and PPA against *E. coli* and *Pseud. aeruginosa*



炎 1 例, 三角部膀胱炎 2 例であり, 複雑な感染症では腎結石術後尿路感染症 (腎盂腎炎) 3 例, 前立腺肥大術後膀胱炎 3 例, TUR 術後 1 例, 神経因性膀胱 2 例, 膀胱憩室 1 例, 回腸導管術後 1 例であった。投与方法は, 1 日 1.0~2.0 g を単純な感染症では 3~10 日間, 複雑な感染症では 4~14 日間, 症例によってはおよそ 2 カ月間投与した。使用した製剤は 125 mg および 250 mg 含有錠であった。

効果の判定は, 尿所見, 臨床症状ともに消失したものを著効 (Excellent), 尿中白血球の消失は著明でない, 尿中細菌の消失をみたものを有効 (Good), 細菌は消失しないが, 菌数に減少のみられたものをやや有効 (Fair), 尿所見, 臨床症状に全く改善がないかむしろ悪化したものを無効 (Poor) とした。

結果

単純な尿路感染症では 6 例中著効 3 例, 有効 3 例で, 6 例全例に有効であった。

複雑な尿路感染症では, 著効 2 例, 有効 5 例, やや有効 1 例, 無効 3 例であった。とくに *Pseudomonas* と同定された 7 例についてみると, 著効 1 例, 有効 3 例, 無効 3 例であり, 4 例に有効であった。しかし, 今回の投与例中無効と判定されたものは, *Pseudomonas* 感染であり, 本剤が *Pseudomonas* 感染に有効とされているが, やはり一定の限界のあることを示しているのかもしれない。また, *Klebsiella* 感染の 1 例にも菌の陰性化が認められ, 有効と判定された。

副作用については, 投与中に症状を訴えたものはなく, ことに, およそ 2 カ月間投与した 1 例についても, 認むべき副作用はなかった。

IV. 考 案

Pseudomonas aeruginosa に起因する尿路感染症の化学療法剤としては, GM, DKB, Tobramycin などその多くが, aminoglycoside 系の抗生剤であり, これらはすべて投与方法が非経口的 (筋注) である。しかし, *Pseudomonas aeruginosa* 感染症の患者すべてに, 筋注の形で抗生剤を投与することは, 患者に与える苦痛も大であり, また, 外来患者での治療がかなり困難を伴っていた。経口的に投与のできる抗生剤の開発が待たれていたところである。

PPA は現在臨床的に使用されている PA と同様, pyridopyrimidine 環を有する誘導体であるが, PA と違って, *Pseudomonas aeruginosa* に対しても抗菌力を有する経口剤という点で注目されている。

最近, PPA 以外に, *Pseudomonas aeruginosa* に抗菌力を有する経口剤としては, Carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) と Carbenicillin phenyl sodium (P-CBPC) とが開発されつつある。そこで著者らは, この 2 者と PPA の *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力の比較を検討してみた。

I-CBPC の *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力については, われわれの data¹⁾ では, MIC の peak は 100 μg/ml となった。また, P-CBPC については, MIC の peak は 50 μg/ml であった²⁾。これらを Fig. 5 に示したが, I-CBPC および P-CBPC の *Pseudomo-*

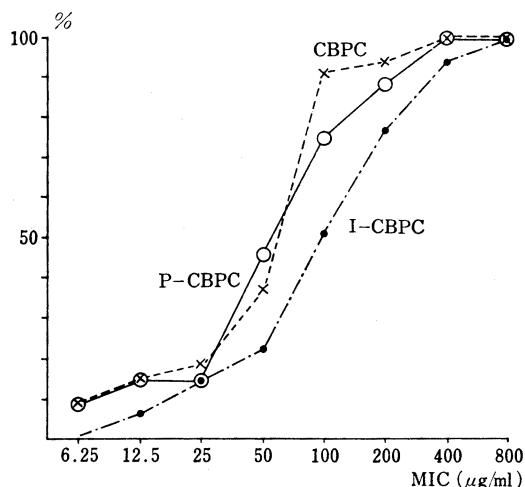
Table 1 Clinical results of acute urinary tract infection

Name, Age, Sex	Diagnosis	Before medication			Dosage (g × days)	After medication			Result				
		Bladder symptom	Fever	Protein		WBC	Bacteria	Bladder symptom		Fever	Protein	WBC	Bacteria
I. H. 50 F	acute cystitis	+	-	±	mass	<i>E. coli</i> >10 ⁵	2.0 × 4	-	-	-	1/f	negative	excellent
M. S. 24 F	acute cystitis	+	-	±	mass	<i>E. coli</i> >10 ⁵ (3.13)	2.0 × 3	-	-	-	1~2	/	excellent
Y. N. 52 F	acute cystitis	+	-	-	mass	GNR 10 ⁵ (>100)	1.0 × 3	-	-	-	1~3	/	excellent
Y. T. 31 F	urethro cystitis	+	-	+	mass	±	2.0 × 4	-	-	-	2~4	/	good
T. Y. 57 F	trigono urethritis	+	-	-	5~7	-	2.0 × 5	-	-	-	-	/	good
M. T. 57 F	trigono urethritis	+	-	-	5~6	-	1.0 × 10	±	-	-	-	/	good

Table 2 Clinical results of chronic urinary tract infection

Name, Age, Sex	Diagnosis	Before medication			Dosage (g × days)	After medication			Result				
		Bladder symptom	Fever	Protein		WBC	Bacteria	Bladder symptom		Fever	Protein	WBC	Bacteria
F. F. 32 F	pyelonephritis (op. renal stone)	-	-	-	mass	GNR (100)	2.0 × 7	-	-	-	5~6	+	good
K. H. 56 F	pyelonephritis (op. renal stone)	-	±	-	20~30	<i>E. coli</i> >10 ⁵ (25)	1.0 × 7	-	±	-	30~50	<i>E. coli</i> 10 ⁵	fair
S. W. 61 M	pyelonephritis (op. renal stone)	-	-	-	mass	<i>Pseud.</i> >10 ⁵ (100)	2.0 × 12	-	-	-	mass	<i>Pseud.</i> >10 ⁵	poor
F. E. 62 M	cystitis (op. BPH)	-	-	+	40~50	<i>Klebsiella</i> 10 ³⁻⁵	2.0 × 11	-	-	+	40~50	negative	good
D. O. 73 M	cystitis (op. BPH)	-	-	+	mass	<i>Pseud.</i>	2.0 × 4	-	-	+	mass	negative	good
O. S. 69 M	cystitis (op. BPH)	-	-	+	30~40	<i>Pseud.</i> >10 ⁵	2.0 × 8	-	-	+	2~4	<i>Pseud.</i> >10 ⁵	poor
F. T. 25 M	cystitis (op. TUR- bladder neck)	-	-	+	15~20	<i>Pseud.</i>	2.0 × 5	-	-	+	mass	negative	good
F. S. 14 F	cystitis (due to NGB)	-	-	+	mass	<i>Pseud.</i> >10 ⁵	1.0 × 14	-	-	-	0~1	/	excellent
S. S. 42 F	cystitis (due to NGB)	-	-	+	mass	<i>E. coli</i> (6.25)	{0.5 × 3 2.0 × 4	-	-	+	-	negative	excellent
Y. K. 73 M	cystitis (bladder diverticulum)	-	-	+	mass	<i>Pseud.</i> >10 ⁵ (25)	{2.0 × 70 1.5 × 8 1.0 × 5	-	-	+	2~3	/	good
F. I. 56 M	op. Bricker's op.	-	-	+	20~30	<i>Pseud.</i>	1.5 × 8	-	-	+	30~40	/	poor

Fig. 5 Cumulative distribution of susceptibility of clinically isolated *Pseud. aeruginosa* to CBPC, P-CBPC and I-CBPC



nas aeruginosa に対する抗菌力は、ほぼ CBPC と同じという data になっている。ところで Fig. 2 に示すように、PPA は CBPC より抗菌力が優れており、このことから考えると、PPA は経口 CBPC 剤群よりやや抗菌力が優れているといえよう。

この data にもとづき、われわれが臨床例に投与検討した data では、複雑性慢性尿路感染症 7 例中 4 例に有効例を認めた。病像、疾患の特性を考えると、臨床的な有効性をいちおう確かめ得たと考えている。

副作用については、文献的に悪心、嘔気、食欲不振などの消化器症状や、アレルギー症状などが、わずかに報告されているが、今回著者らが経験した症例では、認むべき副作用はみられなかった。

このような経口投与の可能な *Pseudomonas aeruginosa* 治療薬が日常臨床に利用可能となれば、外来患者の *Pseudomonas aeruginosa* 感染症など、その利用価値は大であるといえよう。ただ、中内ら³⁾も指摘するように、経口剤であるということから、安易に乱用し耐性菌が早期に出現することの可能性は、充分心しておかなければならないであろう。

V. 結 語

1. *Pseudomonas aeruginosa* 30 株に対する PPA の抗菌力は GM より弱い、CBPC より強く、MIC の peak は 25 µg/ml にみられた。
2. *E. coli* 94 株に対する PPA の抗菌力は、CER, ABPC とほぼ同じであり、MIC の peak は 3.13 µg/ml にみられた。
3. 経口可能な抗緑膿菌剤である I-CBPC, P-CBPC と PPA について、緑膿菌に対する抗菌力を比較すると、ほぼ同等ないし PPA がやや優れることを示唆する所見が得られた。
4. 認むべき副作用についてはみられなかった。

文 献

- 1) 宮本慎一, 水戸部勝幸, 西尾 彰, 青山龍生: 尿路感染症における Carbenicillin indanyl sodium の研究. *Chemotherapy* 23: 685~691, 1975
- 2) 青山龍生, 生垣舜二, 宮本慎一, 西尾 彰, 丸田浩, 水戸部勝幸: 尿路感染症に対する Carfecillin の臨床的検討. *Chemotherapy* 23(7): 2344~2350, 1975
- 3) 中内浩二, 島田 馨: 難治性尿路感染症に対する Carbenicillin indanyl sodium の治療, 再発防止, 管理治療上の有効性に関する研究. *Chemotherapy* 23: 697~703, 1975

CLINICAL STUDIES ON PIPEMIDIC ACID IN URINARY TRACT INFECTIONS

HIROSHI MARUTA, HITOSHI TANDA, KATSUYUKI MITOBE, TATSUO AOYAMA,
AKIRA NISHIO, SHIN-ICHI MIYAMOTO and YOSHIKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

(Director: Prof. YOSHIKI KUMAMOTO)

Clinical and bacteriological studies were made on pipemidic acid (PPA) in 17 patients suffering from urinary tract infections.

The results were as follows.

- 1) MICs of PPA against 30 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were distributed in the range of 12.5 $\mu\text{g/ml}$ to 100 $\mu\text{g/ml}$, and the peak of MIC was 25 $\mu\text{g/ml}$.
- 2) Against *E. coli*, MICs of PPA were distributed in the range of 3.13 $\mu\text{g/ml}$ to more than 200 $\mu\text{g/ml}$ and the peak was 3.13 $\mu\text{g/ml}$.
- 3) The antibacterial activity of PPA against *Pseudomonas aeruginosa* was found to be approximately comparable to or higher than that of P-CBPC and I-CBPC.
- 4) No remarkable side effects to be mentioned were observed.