

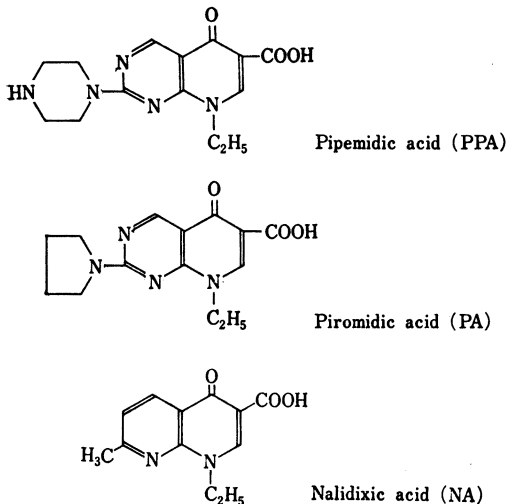
泌尿器科領域における Pipemidic acid (PPA) の臨床的検討

木村 哲・萩原正道
国立栃木病院泌尿器科

Pipemidic acid (PPA)^{D)} は我が国で開発、合成された pyridopyrimidine 環を有する新化学療法剤で、抗菌 spectrum は主としてグラム陰性菌に有効であるが、緑膿菌や Piromidic acid (PA) および Nalidixic acid (NA) 耐性菌にも有効である。本剤は経口投与により消化管からよく吸収され、脳、脊髄以外の全身各部に広く分布し、その臓器および組織中濃度は血中濃度より高い場合が多い。また、体内では安定で、大部分が未変化体のまま尿中へ排泄される。

今回、大日本製薬から Pipemidic acid の提供を受け、尿路感染症に使用し、臨床効果の検討を行なったので報告する。

Fig. 1 Chemical formula of pipemidic acid, piromidic acid and nalidixic acid



1. 対象

Pipemidic acid の投与対象とした症例は昭和49年9月から50年3月にわたり国立栃木病院泌尿器科に受診した入院、外来患者29例であり、性別は男子17名、女子12名で、年齢は9才から84才におよぶ。

2. 疾患別分類

症例を疾患別にみると、急性単純性膀胱炎5例、慢性複雑性膀胱炎19例、急性単純性腎盂腎炎1例、慢性複雑性腎盂腎炎4例である。

3. 使用量および使用方法

9才女兒例の1日375mgを除き、500~2,000mgを1日投与量として2~3回に分服させた。投与日数は7日(総投与量:3,500mg)から30日(総投与量:45,000mg)で平均14.9日(19,500mg)であった。なお、製剤は125mg, 250mg および500mg含有錠を使用した。

4. 効果判定

尿中起炎菌、尿沈渣、自覚症状の改善の状態を中心に、日本化学療法学会の薬剤効果の判定基準に従い、かつPiromidic acid, Nalidixic acid など類似の薬剤の効果を参考として判定し、著効(++), 有効(+), 無効(-), 判定不能に分けた。

5. 成績

Table 1 に示すように、29症例に使用した結果は著効15例(51.7%), 有効7例(24.1%), 無効7例(24.1%)であり、判定不能はなかった。著効と有効をあわせた有効率は75.9%となる。

Table 2 は疾患別に効果を示したものであり、急性単純性膀胱炎は5例中著効4例(80.0%), 有効1例(20.0%), 慢性複雑性膀胱炎は19例中著効9例(47.4%), 有効4例(21.1%), 無効6例(31.6%)で有効率68.4%, 急性単純性腎盂腎炎の1例は著効、慢性複雑性腎盂腎炎の4例は著効1例(25.0%), 有効2例(50.0%), 無効1例(25.0%)であった。

Table 3 は起炎菌別にみた効果であるが、*Escherichia coli* 11株中著効8株(72.7%), 有効1株(9.1%), 無効2株(18.2%)で有効率81.8%, *Klebsiella* を起炎菌とするもの7株で著効2株(28.6%), 有効1株(14.3%), 無効4株(57.1%), *Pseudomonas* 10株では著効3株(30.0%), 有効5株(50.0%), 無効2株(20.0%), *Proteus* 2株では著効1株, 有効1株, *Staphylococcus epidermidis* の1株は著効であった。

6. 分離菌の感受性

29症例の尿から分離した菌は *E. coli* 11株, *Klebsiella* 7株, *Pseudomonas* 10株, *Proteus* 2株, *Staph. epid.* 1株の計31株で、そのうち21株について Pipemidic acid および Nalidixic acid に対する MIC を測定して、Table 4-1, 2 に示した。Nalidixic

Table 1 Effects of pipemidic acid in urinary tract infection

No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Organisms (counts/ml)	MIC of PPA ($\mu\text{g/ml}$)	Administration		Clinical effect	Side effect
							Dose (mg)	Days		
1	54	F	45	a. s. cystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁵	1.56	1,500	14	++	-
2	16	F	51	c. c. cystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁶		1,500	14	++	-
3	67	M	58	c. c. cystitis	<i>Pseud.</i> 10 ⁵	25	750	28	+	-
4	71	M	55	c. c. cystitis	<i>Kleb.</i> 10 ⁵	50	1,500	14	++	-
5	63	M		c. c. cystitis	<i>Kleb.</i> 10 ⁵	100	500	14	-	-
6	60	M	51	c. c. cystitis	<i>S. epid.</i> 10 ⁴	25	750	14	++	-
7	19	F	48	c. c. pyelonephritis	<i>E. coli</i> 10 ⁵	1.56	1,500	14	++	+
8	48	F	56	a. s. cystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁵	3.13	500	7	++	-
9	69	M	58	c. c. cystitis	<i>P. rett.</i> 10 ⁵ <i>Kleb.</i> 10 ⁵	50 6.25	1,000	14	+	-
10	72	M	60	c. c. cystitis	<i>Kleb.</i> 10 ⁵	50	1,500	14	-	-
11	27	F	50	a. s. cystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁵	1.56	1,000	14	++	-
12	80	M	48	c. c. cystitis	<i>Pseud.</i> 10 ⁵		1,500	10	++	-
13	36	F	49	a. s. cystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁶	3.13	750	14	++	-
14	80	M	58	c. c. cystitis	<i>Kleb.</i> 10 ⁶	100	1,125	21	-	-
15	73	M		c. c. cystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>Kleb.</i> 10 ⁵	1.56 1.56	1,500	17	-	-
16	84	M	38	a. s. cystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁵	3.13	750	14	+	-
17	58	F	48	c. c. cystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁵	25	1,500	30	++	-
18	51	F	50	c. c. cystitis	<i>P. rett.</i> 10 ⁵	100	1,500	14	++	-
19	69	M	52	c. c. cystitis	<i>Kleb.</i> 10 ⁵	3.13	1,000	17	++	-
20	9	F	23	c. c. pyelonephritis	<i>E. coli</i> 10 ⁵	0.78	375	14	-	-
21	55	M	52	a. s. pyelonephritis	<i>E. coli</i> 10 ⁵	1.56	750	7	++	-
22	43	F		c. c. pyelonephritis	<i>Pseud.</i>		2,000	14	+	-
23	76	M		c. c. cystitis	<i>Pseud.</i> 10 ⁵		1,500	14	+	-
24	80	M		c. c. cystitis	<i>Pseud.</i> 10 ⁵		2,000	14	-	-
25	72	M		c. c. cystitis	<i>Pseud.</i> 10 ⁵		1,500	14	-	-
26	47	F		c. c. cystitis	<i>Pseud.</i> 10 ⁵		2,000	14	++	-
27	72	M		c. c. cystitis	<i>Pseud.</i> 10 ⁵		2,000	14	++	-
28	48	F		c. c. cystitis	<i>Pseud.</i> 10 ⁵		2,000	14	+	-
29	77	M		c. c. pyelonephritis	<i>Pseud.</i> 10 ⁵		1,500	14	+	-

a. s. cystitis: acute simple cystitis

a. s. pyelonephritis: acute simple pyelonephritis

c. c. cystitis: chronic complicated cystitis

c. c. pyelonephritis: chronic complicated pyelonephritis

Table 2 Therapeutic effects classified by disease

Disease	No. of cases	Excel- lent	Good	Poor
Acute simple cystitis	5	4	1	0
Chronic complicated cystitis	19	9	4	6
Acute simple pyelonephritis	1	1	0	0
Chronic complicated pyelonephritis	4	1	2	1
Total	29	15	7	7

Table 3 Therapeutic effects classified by causative organism

Organisms	No. of cases	Excel- lent	Good	Poor
<i>E. coli</i>	11	8	1	2
<i>Pseud. aeruginosa</i>	10	3	5	2
<i>Kleb. pneumoniae</i>	7	2	1	4
<i>Prot. rettgeri</i>	2	1	1	0
<i>Staph. epider.</i>	1	1	0	0
Total	31	15	8	8

Table 4-1 Antibacterial activity of pipemidic acid and nalidixic acid (MIC: $\mu\text{g/ml}$)

Organisms	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Drugs	
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	>400		
<i>Escherichia coli</i>	10	1	5	3	0	0	1	0	0	0	0	0	PPA
		0	0	2	4	3	0	0	0	1	0	0	NA
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	0	1	1	1	0	0	2	2	0	0	0	PPA
		0	0	1	1	0	1	0	0	1	3	0	NA
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	PPA
		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	NA
<i>Proteus rettgeri</i>	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	PPA
		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	NA
<i>Staph. epidermidis</i>	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	PPA
		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	NA
Total	21												

Table 4-2 Antibacterial activity of pipemidic acid and nalidixic acid

Case No.	Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
		PPA	NA
1	<i>E. coli</i>	1.56	6.25
3	<i>Pseudomonas</i>	25	>100
4	<i>Klebsiella</i>	50	>400
5	<i>Klebsiella</i>	100	>400
6	<i>Staph. epid.</i>	25	100
7	<i>E. coli</i>	1.56	6.25
8	<i>E. coli</i>	3.13	12.5
9	<i>Prot. rettgeri</i>	50	>400
	<i>Klebsiella</i>	6.25	25
10	<i>Klebsiella</i>	50	>400
11	<i>E. coli</i>	1.56	6.25
13	<i>E. coli</i>	3.13	3.13
14	<i>Klebsiella</i>	100	>100
15	<i>E. coli</i>	1.56	6.25
	<i>Klebsiella</i>	1.56	3.13
16	<i>E. coli</i>	3.13	12.5
17	<i>E. coli</i>	25	>100
18	<i>Prot. rettgeri</i>	100	>100
19	<i>Klebsiella</i>	3.13	6.25
20	<i>E. coli</i>	0.78	3.13
21	<i>E. coli</i>	1.56	12.5

acid 耐性株が9株みられたが、Pipemidic acid に対しては交叉耐性を示さないことが認められた。

7. 副作用

29症例中15例について、Pipemidic acid の使用前後に Hb, RBC, WBC, S-GOT, S-GPT, BUN, creatinine を測定し、Table 5 に示したが、全例ともに異常がなかった。また、食欲不振、嘔吐、発疹などにつき調査したところ、1例に一過性軽度の食欲不振、胃部不快感が投与後2日目から3日間発現しただけで、他

Table 5 Movements of laboratory findings before and after pipemidic acid administration

Case No.	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$)	WBC ($\times 10^3$)	GOT	GPT	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
2	13.6	423	7.8	12	11	13	1.1
	12.8	400	6.5	18	12	15	1.1
3	12.4	404	7.8	40	76	10	1.1
	12.8	412	8.0	40	56	10	0.9
6	11.0	403	6.2	28	18	11	1.1
	12.2	400	6.8	30	19	10	0.9
8	12.5	404	7.8	18	14	10	0.9
	13.0	412	8.9	19	14	9.8	0.9
9	12.8	383	8.1	21	19	15	1.8
	13.5	401	9.0	20	18	12	1.6
10	10.8	328	6.5	18	20	15	0.9
	12.4	401	6.5	21	20	12	1.0
11	13.2	423	6.0	18	19	15	0.9
	14.8	440	6.8	27	23	15	1.2
12	13.6	440	7.2	21	24	11	0.8
	14.1	427	8.0	19	21	11	0.6
13	12.5	390	9.8	40	28	11	0.8
	13.1	404	11.0	42	26	10	0.8
14	13.8	404	9.0	34	20	9	1.0
	13.0	400	7.0	16	15	11	0.9
16	13.0	413	8.6	36	27	12	1.2
	14.2	401	8.3	23	18	10	0.8
17	14.0	411	6.9	66	41	15	0.8
	13.9	408	7.0	58	39	15	1.0
18	11.0	372	—	43	53	13	1.4
	12.2	389	—	38	44	13	1.1
19	—	388	9.8	17	11	12	0.9
	—	391	7.8	16	9	10	0.9
21	13.2	394	11.6	37	31	12	1.2
	13.2	400	7.8	36	31	12	1.1

Upper tier: before treatment

Under tier: after treatment

には認めなかった。

8. まとめ

1) 国立栃木病院泌尿器科入院、外来患者の尿路感染

症 29 例に Pipemidic acid を 1 日 500~2,000 mg 投与し、効果を検討した。

2) 成績は著効 15 例, 有効 7 例, 無効 7 例で, 有効率は約 76% であった。

3) 副作用は 1 例に一過性軽度の食欲不振, 胃部不快

感を認めた。

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 IN THE UROLOGICAL FIELD

TETSU KIMURA and MASAMICHI HAGIWARA

Department of Urology, Tochigi National Hospital

Pipemidic acid was administered to 29 in- and out-patients suffering from urinary tract infections at daily doses of 500~2,000 mg. Clinical results were excellent in 15 cases, good in 7 cases and poor in 7 cases, the efficacy rate being about 76%. Temporary mild nausea and stomach discomfort were observed in 1 case as side effects.