

## Pipemidic acid の使用経験

斉藤豊一

虎の門病院泌尿器科

## は し が き

Pipemidic acid (PPA)<sup>1)</sup> は pyridopyrimidine 誘導体の新しい抗菌剤で、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とされている。*In vitro* の実験では、グラム陰性菌に対して Cephalexin, Ampicillin, Carbenicillin などの抗生剤よりも良い成績が得られている。また、経口投与後の吸収はひじょうに良く、脳、脊髄以外の全身各部に分布し、尿中濃度は血中濃度より高い。尿中にはほとんど未変化体で排泄され、その量、率ともに高い。我々は本剤を尿路感染症に対し検討を行なったので以下に報告する。

## 症 例

昭和48年10月から50年3月にわたり、当科外来を訪ずれた急性単純性尿路感染症と考えられる患者に PPA を無差別に投与した。投与前に女子患者についてはカテーテル尿を用い、男子患者については中間尿を用いて尿検査を行なった。尿中の蛋白質、赤血球数、白血球数を検査し、細菌については定量培養を行ない、一部の菌について MIC も測定して参考とした。

投与中は膀胱洗浄、膀胱鏡検査など尿所見に影響をもたらす処置は行なわず、他の抗生物質、消炎剤などの補助薬剤もいっさい投与していない。

投与終了後1日目もしくは2日目に尿中の菌の培養と赤血球、白血球を検査し、陰性であったものについてはさらに1週後に同じ検査を行なった。

判定は投与後の2回の検査において尿中菌の陰性であったものを有効とし、終了後第1回の検査で菌陽性のものを無効、第1回の検査は陰性でも第2回の検査で陽性であったものを再発と判定した。

投与群は2群に分けて、それぞれ Table 1, 2 に示してある。第1群は1日の投与量が 1,500 mg のもので、500 mg ずつ毎食後3回に分けて服用した群で、投与日数は3日から5日であった。第2群は1日の投与量が 500 mg の群で、250 mg ずつ、朝、夕食後の2回に投与し、投与日数は3日とした。なお、使用した製剤は 125 mg 錠と 250 mg 錠であった。

第1群は Table 1 に示すとおり、20例あり、有効16例、無効3例、再発1例であった。再発例 (No. 17) は

500 mg (2錠) を初回服用後30分ぐらいいしてから、顔面、こくに両眼瞼周囲に浮腫とじんましんが発生し、灼熱感と痒感が著明となったので、以後の服薬を中止した症例である。厳密に言えば除外例とすべき症例といつてもよいかもしれない。

菌種別にみれば *E. coli* の単独感染が17例で、そのうち15例に有効であり、*E. coli* と *Proteus mirabilis* の混合感染が1例あり、有効であった。*Proteus morgani* と *Staphylococcus epidermidis* が各1例ずつあり、無効例であった。

第2群は Table 2 に示してある。全例14例で有効12例、無効1例、再発1例であった。菌種別では *E. coli* が12例で、うち10例は有効、*Micrococcus* が2例あり、2例ともに有効であった。

副作用は1日 500 mg 投与群にはなく、1,500 mg 投与群に3例みられた。2例が胃腸障害で、1例は服用に差支えるほどでなく、牛乳で服用したら全く障害なく服用できたという (No. 5)。他の1例 (No. 20) は5日服用の予定であったが、胃痛のため、3日で服用を中止せねばならなかった。他の1例 (No. 17) については先に述べたとおりである。500 mg 投与群に発生せず、1,500 mg 投与群にだけ発生したことの因果関係については症例も少ないので論評することはできない。

なお、PPA が *Pseudomonas aeruginosa* に *in vitro* で抗菌力が大であるとのことなので、2例の本菌による慢性腎盂腎炎に 1,500 mg ずつ7日間投与したが、無効であった (Table 3)。

検査室の機構の関係で PPA について感受性を検査することができなかったが、Nalidixic acid について検査できたものはそれぞれの表に示してあるが、効果とは無関係のようである。

また、以上の症例の菌および他に当科において分離した菌について MIC をしらべたのが Table 4 であり、Nalidixic acid より高い感受性を示すことがうかがわれる。

## む す び

急性単純性尿路感染症34例に PPA を投与し、有効28例、82.4%の有効率を得た。副作用は3例にみられたが、服用中止によって消退し、重篤な例はなかった。

Table 1 Cases treated with pipemidic acid (1)

| No. | Sex | Age | Diagnosis            | Causative organisms                   | Sensitivity to NA | Dosage          |                |                 | Effect     | Side effect            |
|-----|-----|-----|----------------------|---------------------------------------|-------------------|-----------------|----------------|-----------------|------------|------------------------|
|     |     |     |                      |                                       |                   | daily dose (mg) | duration (day) | total dose (mg) |            |                        |
| 1   | F   | 62  | acute cystitis       | <i>E. coli</i>                        |                   | 1,500           | 3              | 4,500           | good       | none                   |
| 2   | F   | 20  | acute cystitis       | <i>E. coli</i>                        |                   | 1,500           | 3              | 4,500           | good       | none                   |
| 3   | F   | 62  | acute cystitis       | <i>E. coli</i>                        |                   | 1,500           | 3              | 4,500           | good       | none                   |
| 4   | F   | 38  | acute cystitis       | <i>E. coli</i>                        |                   | 1,500           | 3              | 4,500           | good       | none                   |
| 5   | F   | 55  | acute cystitis       | <i>E. coli</i>                        | ++                | 1,500           | 3              | 4,500           | good       | nausea<br>stomach-ache |
| 6   | F   | 39  | acute cystitis       | <i>E. coli</i><br><i>Prot. mirab.</i> | ++<br>—           | 1,500           | 3              | 4,500           | good       | none                   |
| 7   | F   | 50  | acute cystitis       | <i>E. coli</i>                        | ++                | 1,500           | 5              | 7,500           | good       | none                   |
| 8   | F   | 22  | acute cystitis       | <i>E. coli</i>                        | ++                | 1,500           | 5              | 7,500           | good       | none                   |
| 9   | M   | 35  | acute cystitis       | <i>E. coli</i>                        | ++                | 1,500           | 5              | 7,500           | good       | none                   |
| 10  | M   | 61  | acute cystitis       | <i>E. coli</i>                        |                   | 1,500           | 5              | 7,500           | good       | none                   |
| 11  | F   | 36  | acute cystitis       | <i>E. coli</i>                        | —                 | 1,500           | 5              | 7,500           | good       | none                   |
| 12  | F   | 34  | acute cystitis       | <i>E. coli</i>                        | ++                | 1,500           | 5              | 7,500           | good       | none                   |
| 13  | F   | 21  | acute cystitis       | <i>E. coli</i>                        | ++                | 1,500           | 3              | 4,500           | good       | none                   |
| 14  | F   | 47  | acute cystitis       | <i>E. coli</i>                        | ++                | 1,500           | 3              | 4,500           | good       | none                   |
| 15  | F   | 33  | acute cystitis       | <i>E. coli</i>                        | ++                | 1,500           | 3              | 4,500           | good       | none                   |
| 16  | M   | 30  | acute pyelonephritis | <i>E. coli</i>                        |                   | 1,500           | 5              | 7,500           | good       | none                   |
| 17  | F   | 26  | acute cystitis       | <i>E. coli</i>                        |                   | 500*            | 1              | 500             | recurrence | nettle rash<br>itching |
| 18  | F   | 42  | acute cystitis       | <i>Prot. morgan.</i>                  | —                 | 1,500           | 3              | 4,500           | poor       | none                   |
| 19  | F   | 29  | acute cystitis       | <i>Staph. epid.</i>                   |                   | 1,500           | 3              | 4,500           | poor       | none                   |
| 20  | F   | 27  | acute pyelonephritis | <i>E. coli</i>                        |                   | 1,500           | 3              | 4,500           | poor       | stomach-ache           |

\* Discontinuation of medication due to side effect after the first dose.

Table 2 Cases treated with pipemidic acid (2)

| No. | Sex | Age | Diagnosis      | Causative organisms | Sensitivity to NA | Dosage          |                |                 | Effect     | Side effect |
|-----|-----|-----|----------------|---------------------|-------------------|-----------------|----------------|-----------------|------------|-------------|
|     |     |     |                |                     |                   | daily dose (mg) | duration (day) | total dose (mg) |            |             |
| 1   | F   | 43  | acute cystitis | <i>E. coli</i>      | ++                | 500             | 3              | 1,500           | good       | none        |
| 2   | F   | 50  | acute cystitis | <i>E. coli</i>      | ++                | 500             | 3              | 1,500           | good       | none        |
| 3   | F   | 40  | acute cystitis | <i>E. coli</i>      | ++                | 500             | 3              | 1,500           | good       | none        |
| 4   | F   | 42  | acute cystitis | <i>E. coli</i>      | ++                | 500             | 3              | 1,500           | good       | none        |
| 5   | F   | 54  | acute cystitis | <i>E. coli</i>      | ++                | 500             | 3              | 1,500           | good       | none        |
| 6   | F   | 20  | acute cystitis | <i>E. coli</i>      |                   | 500             | 3              | 1,500           | good       | none        |
| 7   | F   | 53  | acute cystitis | <i>E. coli</i>      |                   | 500             | 3              | 1,500           | good       | none        |
| 8   | F   | 41  | acute cystitis | <i>E. coli</i>      |                   | 500             | 3              | 1,500           | good       | none        |
| 9   | F   | 49  | acute cystitis | <i>E. coli</i>      |                   | 500             | 3              | 1,500           | good       | none        |
| 10  | F   | 46  | acute cystitis | <i>E. coli</i>      |                   | 500             | 3              | 1,500           | good       | none        |
| 11  | F   | 49  | acute cystitis | <i>Micrococcus</i>  |                   | 500             | 3              | 1,500           | good       | none        |
| 12  | F   | 29  | acute cystitis | <i>Micrococcus</i>  |                   | 500             | 3              | 1,500           | good       | none        |
| 13  | F   | 31  | acute cystitis | <i>E. coli</i>      | ++                | 500             | 3              | 1,500           | poor       | none        |
| 14  | F   | 20  | acute cystitis | <i>E. coli</i>      | ++                | 500             | 3              | 1,500           | recurrence | none        |

Table 3 Cases due to *Pseudomonas aeruginosa* treated with pipemidic acid

| No. | Sex | Age | Diagnosis              | Causative organisms      | Sensitivity to NA | Dosage          |                |                 | Effect | Side effect |
|-----|-----|-----|------------------------|--------------------------|-------------------|-----------------|----------------|-----------------|--------|-------------|
|     |     |     |                        |                          |                   | daily dose (mg) | duration (day) | total dose (mg) |        |             |
| 1   | M   | 73  | chronic pyelonephritis | <i>Pseud. aeruginosa</i> | —                 | 1,500           | 7              | 10,500          | poor   | none        |
| 2   | M   | 13  | chronic pyelonephritis | <i>Pseud. aeruginosa</i> | —                 | 1,500           | 7              | 10,500          | poor   | none        |

Table 4 MIC of isolated organisms

| Organisms                 | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      | Organisms                 | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |
|---------------------------|--------------------------|------|---------------------------|--------------------------|------|
|                           | PPA                      | NA   |                           | PPA                      | NA   |
| <i>Staph. epidermidis</i> | 25                       | 100  | <i>Klebsiella</i>         | 3.13                     | 12.5 |
| <i>E. coli</i>            | 3.13                     | 12.5 | <i>Proteus morganii</i>   | 1.56                     | 3.13 |
| <i>E. coli</i>            | 1.56                     | 6.25 | <i>Enterococcus</i>       | 200                      | >400 |
| <i>E. coli</i>            | 3.13                     | 12.5 | <i>E. coli</i>            | 1.56                     | 3.13 |
| <i>Staph. aureus</i>      | 50                       | 100  | <i>E. coli</i>            | 1.56                     | 3.13 |
| <i>Staph. epidermidis</i> | 25                       | 100  | <i>E. coli</i>            | 1.56                     | 3.13 |
| <i>Staph. epidermidis</i> | 50                       | 400  | <i>E. coli</i>            | 1.56                     | 6.25 |
| <i>Staph. epidermidis</i> | 25                       | 50   | <i>Staph. epidermidis</i> | 100                      | 400  |
| <i>E. coli</i>            | 3.13                     | 6.25 |                           |                          |      |

従来の抗生物質と比較して匹敵する薬剤といってよい。

文 献

1) SHIMIZU, M.; *et al.*: Pipemidic acid: Absor-

ption, distribution, and excretion. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7(4): 441~446, 1975

## CLINICAL EXPERIENCE ON PIPEMIDIC ACID

TOYOICHI SAITO

Department of Urology, Toranomon Hospital

Pipemidic acid was administered to 34 cases of acute simple urinary tract infections and was effective in 28 cases. The efficacy rate was 82.4%.

Mild side effects (stomach-ache, nausea, rash) were observed in 3 cases, which disappeared after discontinuation of medication.

Pipemidic acid seems to be comparable to available antibiotics.