

急性尿路感染症に対する化学療法剤の少量投与について

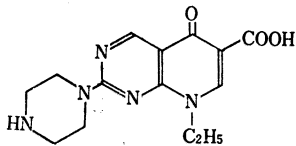
Pipemidic acid (第1報)

齊藤 功

東京共済病院泌尿器科

Pipemidic acid¹⁾ (以下, PPA と略す) は抗菌製剤 Piromidic acid (以下, PA と略す) の新しい誘導体の 1 つであり, その作用は主としてグラム陰性菌に有効であるが, 緑膿菌や PA および Nalidixic acid (以下, NA と略す) 耐性菌にも有効であることが証明されている。今回本剤についての若干の基礎的検討のうえ尿路感染症に使用したので, その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical formula of pipemidic acid



基礎的検討

1. 血中および尿中濃度

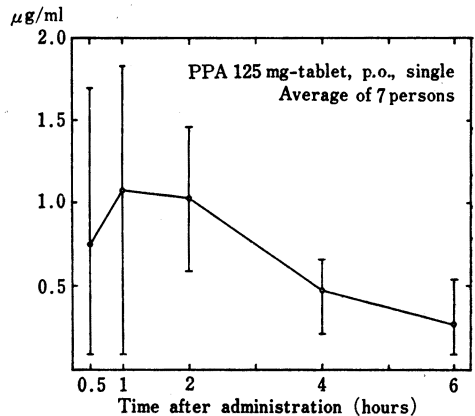
健康成人 7 名 (男子 4 名, 女子 3 名) に PPA 125 mg (1錠) を早朝空腹時約 150 ml の水とともに内服させ, その血中濃度, 尿中排泄を測定した。測定方法は PPA 濃度測定小委員会の方法に従い, 標準液は Monitrol, 培地は MÜLLER-HINTON Medium を使用した。血中

Table 1 Plasma levels of PPA in healthy human adults after 125 mg single oral administration (concentration: $\mu\text{g}/\text{ml}$)

Volunteer (sex)	Time after administration (hours)				
	0.5	1	2	4	6
A (male)	0.49	1.46	1.12	0.57	0.54
B (male)	0.53	13.02*	0.91	0.66	0.27
C (male)	0.93	0.75	0.60	0.22	0.11
D (male)	1.38	1.05	1.46	0.41	0.26
E (female)	0.41	1.39	1.20	0.43	<0.1
F (female)	<0.1	<0.1	0.83	0.53	0.23
G (female)	1.70	1.83	1.09	0.57	0.45
Average	0.78	1.08	1.03	0.48	0.27

* Omitted for the calculation of the mean because the level is unusually high possibly due to contamination

Fig. 2 Plasma levels of PPA after 125 mg single oral administration



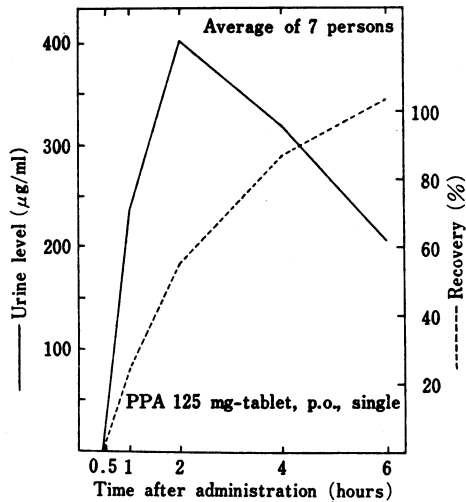
濃度は Table 1, Fig. 2 に示すように, 125 mg 空腹時内服の成績で, 投与後 30 分に平均 $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$, 1 時間には $1.08 \mu\text{g}/\text{ml}$ でピークとなり, 2 時間 $1.03 \mu\text{g}/\text{ml}$, 4 時間 $0.48 \mu\text{g}/\text{ml}$, 6 時間後にも $0.27 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。

Table 2 Urinary excretion of PPA after 125 mg single oral administration

Volunteer (sex)	Item	Time after administration (hours)				
		0.5	1	2	4	6
A (male)	c		137	200	117	178
B (male)	c		234	949	365	225
C (male)	c		267	562	267	150
D (male)	c		111	213	240	250
E (female)	c	37.9	1,111	1,203	856	334
F (female)	c	nd	102	296	641	190
G (female)	c		776	1,029	508	199
Average	c	7.56	240.42	399.84	317.21	206.15
	r	0.22	23.14	31.07	32.26	16.26
	cr	0.22	23.36	54.43	86.69	102.95

c: concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
r: recovery from urine (%)
cr: cumulative recovery (%)

Fig. 3 Urinary excretion of PPA after 125 mg single oral administration



尿中濃度および排泄率も血中濃度と同様の方法で測定した。125 mg 空腹時投与の成績で、尿中濃度の最高値は1~2時間にあり、平均 399.84 $\mu\text{g/ml}$ を示し、4~6時間でも206.15 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、回収率の平均値も投与6時間後 102.95% (90.74~115.9%) となっている (Table 2, Fig. 3)。

臨床的検討

1. 投与対象および投与方法

昭和49年11月から50年1月末までの3ヵ月間、東京共済病院泌尿器科外来を受診した急性単純性膀胱炎患者25例で、年齢は20才から66才までの全例女性である。

PPA 投与方法は1回 125 mg (1錠)、1日4回、計 500 mg を3日間内服させ、4~5日目に効果を判定した。

2. 効果判定

臨床効果の判定は従来から使用している次の基準に従った。

Table 3 Effect of PPA in acute simple cystitis (doses 500 mg \times 3 days)

No.	Age	Sex	Organisms (counts/ml)	After administration		Clinical effect	Side effect	Recurrence
				Bacteria	WBC			
1	39	F	<i>E. coli</i> 10^6	Sterile	1~2	Excellent	—	—
2	27	F	<i>E. coli</i> 10^5	Sterile	1~2	Excellent	—	—
3	20	F	<i>E. coli</i> 10^4	Sterile	3~5	Good	—	—
4	58	F	<i>Staph. epid.</i> 10^8	<i>Staph. epid.</i> 10^2	3~5	Good	—	—
5	35	F	<i>E. coli</i> 10^7	Sterile	1~2	Excellent	—	—
6	33	F	<i>E. coli</i> 10^5	Sterile	3~5	Good	Exanthema	+
7	32	F	<i>E. coli</i> 10^5	Sterile	1~2	Excellent	—	—
8	39	F	<i>E. coli</i> 10^5	Sterile	3~5	Good	—	—
9	20	F	<i>E. coli</i> 10^8	Sterile	11~20	Good	—	—
10	61	F	<i>E. coli</i> 10^6	Sterile	0~1	Excellent	—	—
11	30	F	<i>E. coli</i> 10^4	Sterile	0~1	Excellent	—	—
12	22	F	<i>E. coli</i> 10^8	Sterile	1~2	Excellent	—	—
13	23	F	<i>E. coli</i> A 10^6 B 10^8	Sterile	6~10	Good	—	—
14	49	F	<i>E. coli</i> 10^4	Sterile	1~2	Excellent	—	—
15	44	F	<i>E. coli</i> 10^5	Sterile	3~5	Good	—	—
16	25	F	<i>Staph. epid.</i> 10^8	Sterile	2~3	Excellent	—	+
17	66	F	<i>E. coli</i> 10^6	Sterile	+	Good	—	—
18	22	F	<i>E. coli</i> 10^5	Sterile	1~2	Excellent	—	—
19	29	F	<i>E. coli</i> 10^8	Sterile	1~2	Excellent	—	+
20	26	F	<i>E. coli</i> 10^5	Sterile	2~3	Excellent	—	—
21	38	F	<i>E. coli</i> 10^6	Sterile	1~2	Excellent	—	—
22	44	F	<i>E. coli</i> 10^4	Sterile	1~2	Excellent	—	—
23	20	F	<i>E. coli</i> 10^6	Sterile	3~5	Good	—	—
24	32	F	<i>E. coli</i> 10^8	Sterile	0	Excellent	—	—
25	22	F	<i>E. coli</i> 10^5	Sterile	3~5	Good	—	—

著効：自覚症状，尿中細菌，尿中白血球のいずれも正常化したもの。

有効：上記のうち2条件を満たすか，すべてに改善をみたもの。

無効：上記以外のもの。

3. 臨床成績

臨床成績は Table 3, 4 に示すように，25 例中著効 15 例，有効 10 例で，無効例はなかった。

Table 4 Clinical effect of PPA

Diagnosis	Case	Excellent	Good	Ineffective	Rate of effect
Acute simple cystitis	25	15	10	0	25/25

4. 細菌学的効果

治療前 23 例から分離された *E. coli* 24 株は全例有効，*Staphylococcus epidermidis* 2 株中 1 株有効，1 株は無効 ($10^8 \rightarrow 10^2$) であった。

5. 再発に関する検討

PPA 1 日 500 mg 投与 3 日間治療後の再発を休業 7 日目まで検討した。疾患の性質上治療後の follow を観察することは非常に困難で，治療中止後来院したものは 25 例中 18 例で，このうち，3 例に中止後（2 日目，3 日目，7 日目）に再発を認めたが，来院しなかった 7 例についての結果は不明である。なお，再発例における原因菌についてみると，3 例中 2 例はその前後の細菌が同一とみられ（ディスク感受性で同じパターン），他の 1 例は治療前 *E. coli*，再発時 gram negative rods（同定不能）であった。

6. 副作用

25 例中 1 例に全身発疹をみたが，投与継続 3 日後中止，以後自然消失した。他の 24 例には認むべき自覚症状，アレルギー症状はなかった。

考 案

最近，化学療法剤の使用量は漸次増量の傾向にある。尿路感染症のうち急性単純性尿路感染症，とくに膀胱炎の場合，自然治癒の問題，適合薬剤はもちろん不適合薬剤投与でもかなりの効果をみる現況から考え，適合薬剤であれば少量投与でも有効な結果を得ることが可能であろうことは推察できる。しかし，使用日数あるいは再発の面から考えると，まだ解決されない問題が多い。今回 PA の新しい誘導体として開発された PPA は，主としてグラム陰性桿菌にすぐれた抗菌力を有し，一部緑膿菌

や PA および NA 耐性菌にも抗菌力を示す薬剤で，そのう体内ではほとんど代謝を受けず，大部分が未変化体のまま尿中に排泄されることから，急性単純性膀胱炎には有力な薬剤である。PPA 125 mg 経口投与後の血中濃度は 1～2 時間後で 1.08～1.03 $\mu\text{g/ml}$ ，4～6 時間後には 0.48～0.27 $\mu\text{g/ml}$ と低下する。これから考えると，グラム陰性桿菌の尿路感染症にはその効果の期待が困難であるが，尿中濃度は 6 時間後もなお 206.15 $\mu\text{g/ml}$ を測定でき，MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ 程度の原因菌，とくにグラム陰性桿菌にも効果が期待できるものと考えられる。なお，回収率についてみると，125 mg で 0～6 時間ではほぼ 100% 回収，従来のデータによると 250 mg (77.01%)，500 mg (39.6%)，1,000 mg (29.08%)，2,000 mg (26.86%) と投与量が増加するに従い，その回収率は低下する傾向にある。以上のようなデータから我々は，PPA の少量投与でも，臨床的效果を得ることが可能であると推定し，1 回 125 mg，1 日 4 回，計 500 mg 1 日量でその臨床効果を検討した結果，急性単純性膀胱炎 25 例で全例に有効であったが，*Staphylococcus epidermidis* 起炎菌の 2 例については，1 例消菌せず，他の 1 例はいったん著効であったが休業後再発し，2 例とも問題を残した。また，休業 7 日以内に再発の検討をした 18 例中，再感染と考えられるものを含め 3 例に再発をみたことは，今後さらに投与量の問題および投与日数の問題を残しているものと考えられる。

結 語

新しい抗菌製剤 PPA について検討し，次の成績を得た。

1. PPA 125 mg を空腹時健康成人 7 例に経口投与後の血中濃度のピーク値は 1 時間後で，1.08 $\mu\text{g/ml}$ を示した。その際の尿中回収率は 6 時間までで 102.95% を示した。尿中濃度は 6 時間でなお 206.15 $\mu\text{g/ml}$ を維持した。

2. 25 例の急性単純性膀胱炎に 1 回 125 mg，1 日 4 回，計 500 mg を 3 日間使用した結果，著効 15 例，有効 10 例と全例有効であった。なお，追跡し得た 18 例中 3 例に 7 日以内の再発をみた。

3. 副作用については 25 例中 1 例に全身発疹をみたが，休業後自然改善した。他の 24 例には認むべき自覚症状，アレルギー症状はなかった。

文 献

- 1) SHIMIZU, M.; et al.: Pipemidic acid: Absorption, distribution, and excretion. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7 (4): 441～446, 1975

CLINICAL STUDIES OF LOW DOSAGE ADMINISTRATION OF
CHEMOTHERAPEUTICS ON ACUTE URINARY TRACT INFECTIONS
I. ON PIPEMIDIC ACID

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

Clinical and laboratory studies on pipemidic acid were conducted, and the results obtained are described below.

1. Pipemidic acid was administered orally at a dose of 125 mg in 7 healthy adults to determine the blood levels. Blood levels of the drug attained to a peak of 1.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ on an average after 1 hour. And the urinary recovery was 102.95% (90.74~115.9%) on an average for 6 hours.
2. A total of 25 patients with acute simple cystitis was treated with pipemidic acid. Excellent results were obtained in 15 cases, and good results in 10, the rate of effectiveness being 100%.
3. There were no abnormal signs due to the drug except for exanthema in one patient.