

尿路・性器感染症に対する Pipemidic acid (PPA) の 基礎的、臨床的検討

鈴木恵三

平塚市民病院泌尿器科

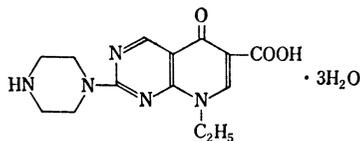
名出頼男・阿曾五月

名古屋保健衛生大学泌尿器科

緒 言

Pipemidic acid (PPA) は、近年、大日本製薬株式会社において開発された新しい経口化学療法剤である。本剤の化学構造式は、Fig. 1 に示したように、Nalidixic acid (NA), Piromidic acid (PA) と類似している。したがって PPA も、抗菌スペクトラムにおいては、一般的に NA, PA と同様の傾向、すなわちグラム陰性菌に対しては優れた抗菌力を示すが、グラム陽性菌には比較的弱い。しかし、本剤の特長は、NA, PA に比して、グラム陰性菌に対し試験管内抗菌力が優れていること、とくに *Pseudomonas* に対しても、ある程度の抗菌力を持つこと、尿中排泄が NA, PA に比してかなり高いことである¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of pipemidic acid



$C_{14}H_{17}N_5O_3 \cdot 3H_2O$ M. W. : 357.37

- 1) Generic name: Pipemidic acid trihydrate.
- 2) Chemical name: 8-Ethyl-5,8-dihydro-5-oxo-2-(1-piperazinyl)-pyrido [2,3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid trihydrate.

今回我々は、PPA の提供を受け、基礎的検討と尿路・性器感染症を対象とした臨床的検討を行なった。以下この結果を報告する。

基礎的検討

1. 抗菌力

(A) 測定方法

古い菌株と、最近の菌株に対する抗菌力を比較する目的で、2種の保存株に対して検討を行なった。これらの菌株は、いずれも尿路感染症から分離したものである。古い菌株とは、1967年から1973年の間に分離した菌株、最近の菌株とは、PPA の臨床検討開始時の1974年8月から1975年5月の終了時まで分離したものである。以

上の菌株について、PPA と同時に、NA, PA について MIC を測定した。測定方法は、日本化学療法学会標準法に従い、Heart infusion agar (pH 7.4±2) を培地とする平板希釈法によった。

(B) 成績

a) 長期保存株に対する抗菌力 (Table 1)

被検株は、すべてグラム陰性桿菌である。*E. coli* に対する抗菌力は、4株がすべて 3.13 µg/ml 以下の濃度で発育が阻止された。これは、NA より 1~2段階、PA より約4段階優れた成績である。*Enterobacter* 2株、*Proteus mirabilis* 2株についても、その抗菌力は *E.*

Table 1 Antibacterial spectrum of gram negative strains⁽¹⁾

Organism		MIC (µg/ml)		
		PPA	NA	PA
<i>E. coli</i>	H-1	3.13	12.5	25
<i>E. coli</i>	H-2	1.56	3.13	25
<i>E. coli</i>	H-3	3.13	6.25	25
<i>E. coli</i>	H-4	3.13	6.25	25
<i>Klebsiella</i>	H-1	100	>400	>400
<i>Klebsiella</i>	H-2	12.5	>400	>400
<i>Klebsiella</i>	H-3	50	200	>400
<i>Enterobacter</i>	H-1	1.56	3.13	12.5
<i>Enterobacter</i>	H-2	1.56	3.13	12.5
<i>Proteus mir.</i>	H-1	3.13	6.25	50
<i>Proteus mir.</i>	H-2	3.13	6.25	50
<i>Morganella</i>	H-1	6.25	6.25	12.5
<i>Rettgerella</i>	H-1	100	400	>400
<i>Providencia</i>	H-1	12.5	12.5	50
<i>Pseudomonas</i>	H-1	50	200	>400
<i>Pseudomonas</i>	H-2	50	400	>400
<i>Pseudomonas</i>	H-3	50	400	>400
<i>Pseudomonas</i>	H-4	25	200	>400
<i>Pseudomonas</i>	H-5	12.5	200	>400

(1) Strains tested were stocked after isolated from infected urines during 1967~1973.

coli に対するものと同様であった。*Klebsiella* 3株に対しては 12.5~100 µg/ml の感受性を示したが、NA, PA がいずれも 200 µg/ml 以上の耐性を示したのに比較すると、かなり優れた成績である。*Morganella*, *Retzgerella* それぞれ 1株に対しては 6.25, 100 µg/ml で、前者には感受性、後者には耐性であった。*Providencia* 1株には 12.5 µg/ml で発育阻止をみた。NA, PA でも同じような結果であった。*Pseudomonas* 5株に対しては、NA, PA に比しかなり優れた感受性を示した。5株ともすべてが PPA で 50 µg/ml 以下の濃度で発育阻止をみたのに対し、NA では 200~400 µg/ml, PA ではすべて 400 µg/ml 以上の耐性を示した。

b) 最近の分離株に対する抗菌力

Table 2 は *E. coli* 44株に対する抗菌力を示したものである。6.25 µg/ml 以下の感受性を示したものは、44株中 28株 (63.6%) であった。

Fig. 2 は、同菌種に対する MIC と分布度を表したものである。NA では、6.25 µg/ml 以下の感受性株が 44株中 25株 (56.8%) と PPA とほぼ同様の成績であるが、PPA の感受性のピークが 1.56 µg/ml にあるのに対し、NA では 6.25 µg/ml にある。PA では 2剤に比し高く、25 µg/ml にピークがあり、12.5 µg/ml 以下の感受性を示したものはみられなかった。

Fig. 3, 4 は PPA と NA, PA との感受性の相関を表したものである。耐性株 5株については交叉性を示し

Fig. 2 Sensitivity of clinical isolates
Isolated strain : *E. coli* (44 strains)

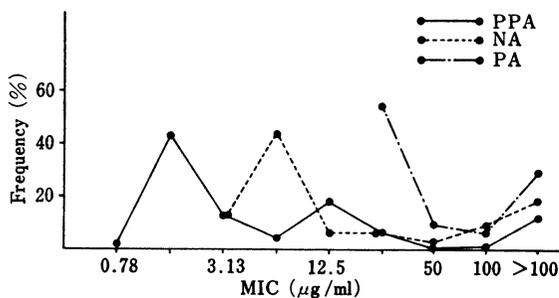


Table 2 Sensitivity of clinical isolates
Isolated strain : *E. coli* (44 strains)

Drug		MIC (µg/ml)	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
No. of strain	PPA		1	19	6	2	8	3			5	44
	NA				6	19	3	3	1	4	8	44
	PA							24	4	3	13	44

Fig. 3 Correlogram of sensitivity
PPA / NA

Strain : *E. coli* (44 strains)

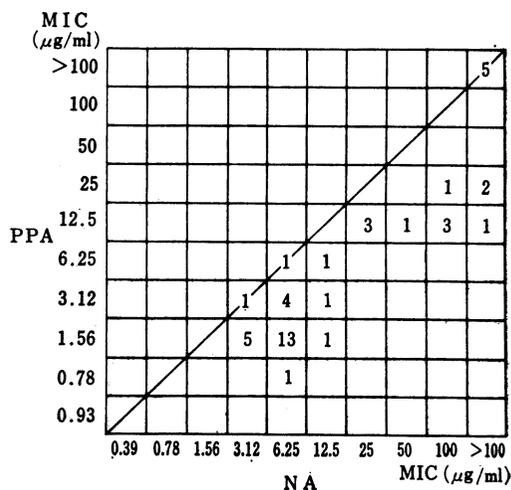
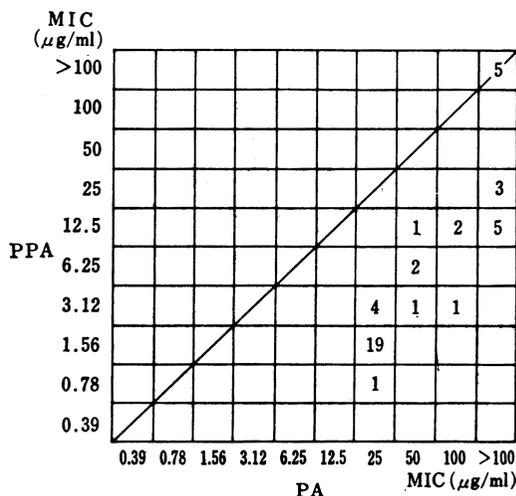


Fig. 4 Correlogram of sensitivity
PPA / PA

Strain : *E. coli* (44 strains)



たが、その他の株では PPA が NA より約 1~2 段階、PA より 4 段階程度抗菌力が優れていることを示している。

Table 3 は *Klebsiella* 4 株に対する結果で、3 株が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示し、NA に比し約 1 段階良い成績であった。*Proteus mirabilis* に対しては、ほぼ *E. coli* と同様に良い抗菌力を認めた (Table 4)。

Staphylococcus epidermidis に対しては、グラム陰性菌に比し比較的抗菌力は劣り、PPA の MIC は、15 株中 13 株 (86.7%) が 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ 、NA では 1 段階上の 25~50 $\mu\text{g/ml}$ に同率の 86.7% が感受性を示した。この 2 剤に比すと、PA は 1~2 段階程度良い感受性を示した (Table 5)。

2. 吸収, 排泄

(A) 測定方法

a) 血中濃度

腎機能正常の成人 2 名の volunteer に、PPA を 250 mg, 500mg 内服させ、6 時間までの血中濃度を測定した。方法は、検定菌として *E. coli* Kp 株を用い、薄層

カップ法によった。

b) 尿中濃度

前記 2 名において、250 mg 内服後および 500 mg 内服後の尿中濃度と回収率を cross over して測定した。また同じ被検者に、それぞれ 1 回、25 mg および 50 mg の少量投与を行ない、1 時間および 2 時間後の尿中濃度を測定した。なお、急性単純性膀胱炎の症例の一部において、1 回 12.5 mg および 25 mg 投与した際の尿中濃度を測定した。

c) 前立腺液内濃度

3 名の前立腺炎の患者に PPA を 500 mg 内服させ、1 時間後に前立腺マッサージを行ない、得られた前立腺液 (expressed prostatic secretion, EPS) 内の薬剤濃度を測定した。

(B) 成績

a) 血中濃度 (Fig. 5)

250 mg 投与は空腹時に行なった。図示したように、ピークは 30 分後で平均 2.45 $\mu\text{g/ml}$ で、その後、6 時間までほとんど plateau な推移をとり、6 時間後で 1.89

Table 3 Sensitivity of clinical isolates
Isolated strain: *Klebsiella* (4 strains)

Drug		MIC ($\mu\text{g/ml}$)	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
No. of strain	PPA				2	1				1		4
	NA				1		2				1	4
	PA							2		1	1	4

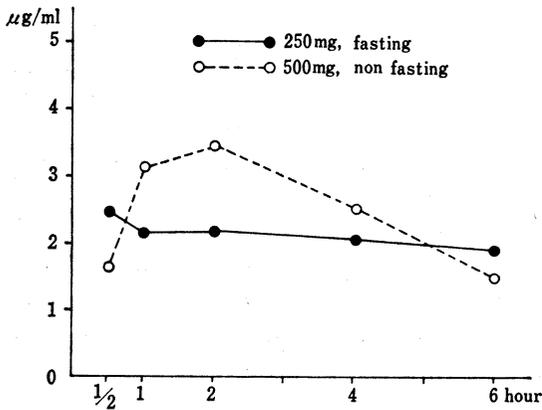
Table 4 Sensitivity of clinical isolates
Isolated strain: *Proteus mirabilis* (6 strains)

Drug		MIC ($\mu\text{g/ml}$)	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
No. of strain	PPA			2	2				1		1	6
	NA				1	3			1		1	6
	PA							5			1	6

Table 5 Sensitivity of clinical isolates
Isolated strain: *Staphylococcus epidermidis* (15 strains)

Drug		MIC ($\mu\text{g/ml}$)	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
No. of strain	PPA						4	9		1	1	15
	NA							7	6		2	15
	PA				1	6	6		1		1	15

Fig. 5 Serum levels of PPA (250 mg/500 mg)
Cross over study of two healthy adult
volunteers



Dose (mg)	Volunteer	Time after dosing (hour)				
		1/2	1	2	4	6
250	K. S.	2.59	1.85	1.81	1.93	2.00
	Y. S.	2.31	2.44	2.64	2.14	1.78
	Average	2.45	2.15	2.23	2.04	1.89
500	K. S.	1.36	1.47	2.60	2.54	1.69
	Y. S.	1.88	4.80	4.32	2.50	1.45
	Average	1.62	3.14	3.46	2.52	1.57

µg/ml の濃度を認めた。500 mg 投与は食後 30 分に行なった。2 時間後にピークを示し、3.46 µg/ml で、6 時間後には 1.57 µg/ml であった。

b) 尿中濃度

Table 6 は、250 mg および 500 mg をそれぞれ内服した場合の尿中濃度、回収率を示したものである。いずれの場合も、最高濃度に差が認められず、1~2 時間後で 1,500~2,000 µg/ml 前後であった。6 時間回収率でも差はなく、いずれも約 51% であった。なお、250 mg 投与した際の 24 時間回収率は約 66% であった。

Table 7 は、25 mg および 50 mg を 1 回投与した時の尿中濃度で、前者では 1 時間後平均 59.4 µg/ml、後者では 2 時間後平均 64.8 µg/ml であった。

Table 7 Urine levels of PPA in volunteers
Dose: 25, 50 mg

Dose (mg)	Volunteer	Time after dosing	
		1 hour	2 hours
25	Y. S.	56.3 ⁽¹⁾	N.D.
	K. S.	62.4	84.4
	Average	59.4	84.4
50	Y. S.	N.D.	21.6
	K. S.	33.9	108
	Average	33.9	64.8

(1) Concentration of PPA in urine (µg/ml)

Table 6 Urinary concentrations and recovery of PPA (250 mg/500 mg)
Cross over study of two healthy adult volunteers

Dose (mg)	Hour Volunteer	Urinary concentration (µg/ml) Recovery (%)					Total recovery (mg) and rate (%)
		0~1/2	1/2~1	1~2	2~4	4~6	
250	K. S.	24.8 0.26	466 3.73	757 12.11	528 13.94	588 18.82	122.14 48.85
	Y. S.	102 0.24	1,147 3.67	2,089 20.89	1,637 17.02	479 12.64	136.19 54.48
	Average	39.3 0.25	661 3.70	1,269 16.50	841 15.48	539 15.73	129.14 51.67 ⁽³⁾
500	K. S.	<7.21 —	510 2.04	2,316 11.58	1,290 24.51	175 12.60	253.65 50.73
	Y. S.	87.2 0.31	1,021 5.11	1,439 10.36	518 21.76	747 14.20	258.68 51.74
	Average	43.6 0.16	794 3.57	1,798 10.97	758 23.13	295 13.40	256.18 51.24

- (1) Fasting
- (2) Non-fasting
- (3) Recovery of 24 hours was 65.81% on an average.

c) 前立腺液内濃度 (Table 8)

500 mg 内服後, 1時間の EPS 内濃度は, 3例平均で 6.55 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Table 8 Prostatic fluid level of PPA in patients with bacterial prostatitis

Patient	Dose (mg)	Concentration ⁽¹⁾ ($\mu\text{g/ml}$)
1 A. K.	500	5.73
2 J. M.	500	7.21
3 K. H.	500	6.72
Average	500	6.55

(1) One hour after administration of the drug

臨床的検討

1. 基礎的事項

(A) 対象

投与対象症例数は合計 68 例で, 患者数は 66 名である。これは, 慢性腎盂腎炎の 2 例において, 1 例は術前と術後, 1 例は本剤投与中止後 4 カ月に再発をみたため再投与した例を, それぞれ別個に症例数に加えたことによる。

症例の内容は, 尿路感染症 51 例, 性器感染症 17 例である。前者 51 例の内訳は, 腎盂腎炎 19 例 (単純性 8, 複雑性 11), 膀胱炎 32 例 (単純性 22, 複雑性 10) で, 後者では細菌性前立腺炎 12 例, 非淋菌性尿道炎 5 例である。性別では男性 25 例, 女性 43 例で, 年齢分布は 8 才~81 才である。

(B) 投与方法と期間

すべて経口投与である。急性単純性膀胱炎 22 例中, 12 例は 1 日 25~100 mg の少量投与を行ない, 臨床的検討を行なった。この場合, 内服は 1 日 2 回とし, 朝夕の空腹時に行なった。その他の症例では 1 日 375~2,000 mg で, これを分 3 または分 4 とし, 毎食後 30 分前後と就寝前 (分 4 の場合) に内服させた。なお, 製剤は 125 mg 錠および 250 mg 錠を使用した。PPA 以外の抗菌性薬剤は併用していない。投与期間は, 1 例を除いて 3~28 日間である。

(C) 効果判定

尿路感染症に対しては, Table 9 に示した基準により行なった。細菌性前立腺炎では, EPS 中の細菌の減少が, 少なくとも 1 オーダーの差以上あり, 白血球を主とした炎症性細胞が著明に減少したものを, その程度に応じて, 著効, 有効 (Excellent, Good) とした。尿道炎においては, 膿汁中の細菌, 白血球の消長を主に判定した。自覚的症状は, すべて参考程度にとどめた。判定日

Table 9 Criteria of effect determination⁽¹⁾

Excellent	Viable count: $10^8 > /\text{ml}$ WBC in urine: remarkably decreased or diminished
Good	Viable count: $10^8 /\text{ml} \sim 10^4 /\text{ml}$ WBC in urine: remarkably decreased or diminished
Failure	Viable count: $10^4 < /\text{ml}$ WBC in urine: stationary or increased

(1) This criteria are applied for urinary tract infections.

時は, 単純性で急性炎症の場合には 1 週間以内に, 複雑性で慢性の場合には, 原則として 1~2 週間の治療で判定した。前立腺炎では, 基礎的には複雑性な因子を認めないが, 慢性疾患であるので 7~28 日投与後に判定を行なった。

2. 臨床成績

(A) 急性単純性腎盂腎炎 (Table 10)

症例は 8 例である。起炎菌は, *E. coli* 6, *Klebsiella* 1, *Staphylococcus epidermidis* 1 であった。*Staphylococcus* を除いて, すべて PPA に対し良い感受性を示した。8 症例中 3 例は 375~500 mg/日と比較的少量投与で治療を行なった。1 例は不完全な治療態度を示したが, 2 例は 5~8 日の治療で完治した。他の 5 例は 750~2,000 mg/日, 5~10 日の投与で, 全例著効をみた。投与中止後の追跡を 1~2 週間行なったが, 全例で再発を認めなかった。

(B) 慢性腎盂腎炎

a) 総合成績 (Table 11)

症例は 11 例である。基礎疾患が, 軽度なもの 4 例, 中等度のもの 4 例, きわめて複雑性なもの 3 例である。起炎菌は, *E. coli* 6, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* がそれぞれ 1 例ずつ, *Pseudomonas* と *Enterobacter* の重複感染が 1 例であった。

臨床的効果は, 基礎疾患の軽度な 4 症例では, すべて著効をみた。このうちには, 1 例の *Pseudomonas* 感染症が含まれている。この症例は, 約 3 年来無症候性細菌尿 (菌数 $10^8 \sim 10^4 /\text{ml}$) が続き, FAIRLEY 氏法²⁾により上部尿路感染症と診断した。MIC は 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。基礎疾患の中等度の 4 症例では, 著効 1, 有効 1, 無効 2 であった。複雑性な基礎疾患を有する 3 例では, 1 例の術後 (感染巣を含む除去手術) 症例を除いて無効であった。投与量は 750~2,000 mg/日 で, 投与期間は 3~28 日に及んでいる。期間の短い症例は無効例で, 他剤 (注射剤も含む) に変更したものである。追跡結果

Table 10 Clinical results of PPA on acute uncomplicated pyelonephritis

No.	Pt.	Age & Sex	Daily dose (mg)	Duration (days)	Bacteriology		Urinalysis	Sensitivity	Result	Relapse ⁽¹⁾
					Organism	Viable count (/ml)	WBC/1HPF	MIC ($\mu\text{g/ml}$) or disc ⁽²⁾		
1	H. M.	35 F	100 375	2 3	<i>E. coli</i>	$10^7 \rightarrow 10^8$	$>100 \rightarrow 10 \sim 20$	6.25	Good	No
2	T. N.	29 F	2,000	10	<i>E. coli</i>	$10^7 \rightarrow 0$	$50 \sim 60 \rightarrow 1 \sim 4$	3.13	Excellent	No
3	T. S.	33 M	2,000	5	<i>E. coli</i>	$10^7 \rightarrow 0$	$>100 \rightarrow 3 \sim 5$	3.13	Excellent	No
4	F. I.	34 F	2,000 750	4 3	<i>Staph. epid.</i>	$10^7 \rightarrow 0$	$100 \rightarrow 0 \sim 1$	100	Excellent	No
5	M. Y.	32 F	2,000 1,000	7 7	<i>E. coli</i>	$10^7 \rightarrow 0$	$>100 \rightarrow 0 \sim 1$	sens.	Excellent	No
6	M. F.	57 F	500	5	<i>E. coli</i>	$10^7 \rightarrow 0$	$50 \sim 60 \rightarrow 0 \sim 1$	1.56	Excellent	No
7	H. S.	38 F	375	8	<i>E. coli</i>	$10^7 \rightarrow 0$	$50 \sim 70 \rightarrow 0 \sim 2$	sens.	Excellent	No
8	M. K.	24 F	750	8	<i>Klebsiella</i>	$10^7 \rightarrow 0$	$5 \sim 10 \rightarrow 0 \sim 1$	sens.	Excellent	No

(1) Follow up studies were carried out for 1~2 weeks after discontinuance of the drug.

(2) Disc sensitivity was determined by NA disc.

Table 11 Clinical results of PPA on chronic pyelonephritis

No.	Pt.	Age & Sex	Daily dose (mg)	Duration (days)	Complication	Bacteriology		Urinalysis	Sensitivity	Result	Relapse
						Organism	Viable count (/ml)	WBC/1HPF	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
1	T. S.	23 F	1,000	14	n. s. ⁽¹⁾	<i>Pseudomonas</i>	$5 \times 10^8 \rightarrow 0$	$5 \sim 7 \rightarrow 1 \sim 2$	25	Excellent	No
2	M. K.	31 F	1,500 1,000	20 7	n. s.	<i>E. coli</i>	$6 \times 10^5 \rightarrow 0$	$40 \sim 50 \rightarrow 0 \sim 1$	1.56	Excellent	No
3	Y. F.	22 F	2,000	10	n. s.	<i>E. coli</i>	$10^4 \rightarrow 0$	$5 \sim 10 \rightarrow 0$	3.13	Excellent	No
4	N. T.	26 F	1,000	28	Contracted kidney	<i>Proteus mir.</i>	$10^6 \rightarrow 0$	$50 \sim 60 \rightarrow 3 \sim 8$	3.13	Good	⁽²⁾
5	S. S.	43 F	2,000	11	Contracted kidneys	<i>E. coli</i>	$10^6 \rightarrow 0$	$40 \sim 50 \rightarrow 0 \sim 1$	25	Excellent	Yes
6	T. N.	42 F	1,000	16	Ureteral stone	<i>E. coli</i>	$10^7 \rightarrow 10^7$	$20 \sim 30 \rightarrow 30 \sim 40$	>100	Failure	
7	S. W.	64 F	1,500	14	Pyonephrosis	<i>Morganella</i>	$10^8 \rightarrow 10^8$	$>100 \rightarrow >100$	1.56	Failure	
8	C. K.	62 F	2,000	20	Pyonephrosis	<i>Pseudomonas</i> <i>Enterobacter</i>	$10^7 \rightarrow 10^7$	$>100 \rightarrow >100$	N. D.	Failure	
9	N. N.	29 F	750	14	n. s.	<i>E. coli</i>	$3 \times 10^5 \rightarrow 0$	$0 \sim 1 \rightarrow 0 \sim 1$	N. D.	Excellent	No
10 ⁽³⁾	C. K.	62 F	2,000	7	Pyonephrosis (Pyonephrectomy)	<i>Klebsiella</i>	$10^7 \rightarrow 0$	$>100 \rightarrow 2 \sim 3$	N. D.	Excellent	No
11 ⁽⁴⁾	S. S.	43 F	1,000 2,000	1 2	Contracted kidneys	<i>E. coli</i>	$10^7 \rightarrow 10^7$	$30 \sim 40 \rightarrow 30 \sim 40$	>100	Failure	

(1) Not significant

(2) Under treatment

(3) The same pt. of #8 (For post-operative use)

(4) The same pt. of #5 (Relapse, 4 months after discontinuance of the drug)

では、1例に4ヵ月後に再発を認めた。この症例に再びPPAを投与したが、無効であった。細菌のMICは $>100 \mu\text{g/ml}$ と耐性を示した。

b) Host-parasite-drug relationship に関する検討 (Table 12)。

慢性腎盂腎炎の11症例から3例を選び、疾患の複雑性、起炎菌の感受性、薬剤の尿中濃度の3点から、臨床的効果の解析を試みた。症例1は、基礎疾患としては軽度で、IVPで軽度の腎杯の鈍化、拡張を認める程度で、VURを伴わない。器質の変化も軽度であると思われる。症例2は、両側VURに対し尿管膀胱新吻合術を行なった症例で、術後VURは認めない。しかし、術後3年間に3回の急性喚発をみた。片腎は術前から強度の萎縮をみ、他側も腎盂、腎杯の鈍化、拡張と実質の中等度の萎縮を認めた症例である。症例3は、尿管結石による上部尿路に軽度の通過障害があり、数ヵ月来腎盂腎炎の急性喚発を生ずる。以上の3症例に対し、FAIRLEY試験を施行し、上部尿路感染と診断を確定した。

Table 12は、この3症例に対するdose responseをみた結果である。症例1では、起炎菌のMICが $50 \mu\text{g/ml}$ 。尿中濃度がこれを下回っている投与量(1回12.5mg, 1日25mg)では無効。投与量を 100mg/日 (1回50mg)とすると、尿中濃度がMICの約5倍に達する。このときには有効であった。症例2の再発例では、起炎菌のMICが $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。この場合、 50mg/日 から段階的に $2,000 \text{mg/日}$ まで投与量を増し

たが、細菌学的反応を示さなかった。本症例では、PPAを1回250~500mg内服させた1時間後の尿中濃度は、約 $600 \mu\text{g/ml}$ であった。症例3も前例と同様に、*E. coli*による感染で、MICが $400 \mu\text{g/ml}$ と高等耐性であった。Tableに示すように、段階的に 100mg/日 から $2,000 \text{mg/日}$ まで投与を増したが、無効であった。

(C) 急性単純性膀胱炎

a) $250\sim 1,500 \text{mg/日}$ による成績 (Table 13)

症例数は10例。起炎菌は、*E. coli* 8, *Klebsiella* 1, *E. coli*, *Staphylococcus epidermidis*の重複例が1例であった。NAディスクを用い、9例で感受性テストを施行したが、すべて良い感受性を示した。臨床成績は全例が著効を示した。

b) $25\sim 50 \text{mg/日}$ による成績 (Table 14)

症例数は12例。起炎菌は、*E. coli* 11, *Staphylococcus epidermidis* 1であった。*Staphylococcus*と*E. coli*各1株が耐性であったが、残る10株の*E. coli*は、PPAに感受性を示した。 25mg/日 投与6例中、24時間後の判定では、著効2, 無効4であった。無効例に $50\sim 100 \text{mg/日}$ と投与量を増すと、1例を除き、7日以内に有効または著効となった。初回から 50mg/日 投与した6例は、すべてが24時間後、尿中細菌陰転化した。その後、2~6日の治療で完治している。7症例で、本剤内服後1時間の尿中濃度を測定した。 12.5mg 内服では、 $15.7\sim 66.1 \mu\text{g/ml}$ (1例、 $4.57 \mu\text{g/ml}$ 以下)、 25mg では $9.7\sim 74.4 \mu\text{g/ml}$ であった。

Table 12 Bacteriological response of PPA on chronic pyelonephritis

No.	Pt.	Age & Sex	Daily dose (mg)	Duration (days)	Complication	Bacteriology		Urine conc. of PPA ($\mu\text{g/ml}$)	Result
						Organism MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Viable count (/ml)		
1	N. T.	26 F	25 (b. i. d.)	2	No	<i>Prot. mir.</i> 50	$10^7\rightarrow 10^7$ $10^7\rightarrow 10^8$	28.1	Failure
			100 (b. i. d.)	2				232	Good
2	S. S.	44 F	2,000 (q. i. d.)	2	Contracted kidneys	<i>E. coli</i> 25	$10^7\rightarrow 10^8$	605	Excellent
①			50 (b. i. d.)	1		<i>E. coli</i> >100	$10^7\rightarrow 10^7$ $10^7\rightarrow 10^7$ $10^7\rightarrow 10^7$ $10^7\rightarrow 10^7$	9.53	Failure
			500 (q. i. d.)	5				57.5	Failure
			1,000 (q. i. d.)	1				621	Failure
			2,000 (q. i. d.)	2				605	Failure
3	T. N.	42 F	100 (b. i. d.)	2	Ureteral stone	<i>E. coli</i> 400	$10^7\rightarrow 10^7$ $10^7\rightarrow 10^7$ $10^7\rightarrow 10^8$ $10^8\rightarrow 10^8$	N. D.	Failure
			500 (q. i. d.)	2				N. D.	Failure
			1,000 (q. i. d.)	5				N. D.	Failure
			2,000 (q. i. d.)	5				N. D.	Failure

(1) A case who relapsed 4 months after discontinuance of the drug

Table 13 Clinical results of PPA on acute uncomplicated cystitis (1)
Daily dose: 250~1,500 mg

No.	Pt.	Age & Sex	Daily dose (mg)	Duration (days)	Bacteriology		Urinalysis	Disc ⁽¹⁾ sensitivity	Result
					Organism	Viable count (/ml)	WBC/1HPF		
1	F. T.	8 F	250	3	<i>E. coli</i>	10 ⁷ →0	>100→0~1	sens.	Excellent
2	S. K.	51 F	375	3	<i>E. coli</i>	10 ⁷ →0	>100→1~2	sens.	Excellent
3	M. Y.	54 F	375	3	<i>E. coli</i>	10 ⁷ →0	>100→0~1	sens.	Excellent
4	S. T.	45 F	375	3	<i>Klebsiella</i>	10 ⁷ →0	50~60→2~3	m. sens.	Excellent
		61 F	250	7					
5	S. O.	61 F	750	3	<i>E. coli</i>	10 ⁷ →0	>100→0	sens.	Excellent
6	M. K.	38 F	750	3	<i>E. coli</i>	10 ⁸ →0	>100→0	sens.	Excellent
7	K. S.	54 F	750	3	<i>E. coli</i>	10 ⁷ →0	>100→0	sens.	Excellent
8	F. N.	20 F	1,000	4	<i>E. coli</i>	10 ⁸ →0	>100→1~2	sens.	Excellent
9	O. N.	27 F	1,000	7	<i>E. coli</i>	>10 ⁸ →0	>100→0~1	sens.	Excellent
10	H. N.	12 M	1,500	3	<i>E. coli</i> <i>Staph. epid.</i>	>10 ⁸ →0	20~30→1~3	N. D.	Excellent

(1) Disc sensitivity was determined by NA disc.

Table 14 Clinical results of PPA on acute uncomplicated cystitis (2)
Daily dose: 25~100 mg

No.	Pt.	Age & Sex	Daily dose (mg)	Duration (days)	Bacteriology		Urinalysis	Sensitivity	Urinary ⁽¹⁾ conc. (μg/ml)	Result
					Organism	Viable count (/ml)	WBC/1HPF	MIC (μg/ml) or disc ⁽²⁾		
1	Y. T.	31 F	25	7	<i>E. coli</i>	10 ⁸ →0	70~80→0~1	1.56	66.1	Excellent
2	H. I.	19 F	25	7	<i>Staph. epid.</i>	10 ⁷ →0	>100→10~20	100	35.7	Good
3	K. K.	27 F	25	1	<i>E. coli</i>	10 ⁶ →10 ⁸	60~70→8~12	12.5	N. D.	Good
		50	2							
4	H. A.	37 F	25	5	<i>E. coli</i>	10 ⁵ →0	5~10→0~1	1.56	15.7	Excellent
5	F. Y.	62 F	25	1	<i>E. coli</i>	10 ⁷ →0	60~80→1~3	1.56	N. D.	Excellent
		100	3							
6	M. O.	63 F	25	1	<i>E. coli</i>	10 ⁷ →10 ⁷	>100→>100	200	<4.57	Failure
7	T. T.	71 F	50	4	<i>E. coli</i>	10 ⁷ →0	30~50→0	1.56	21.0	Excellent
8	K. T.	21 F	50	7	<i>E. coli</i>	10 ⁷ →0	60~80→0~1	3.13	74.4	Excellent
9	F. U.	32 F	50	6	<i>E. coli</i>	10 ⁷ →0	20~30→0~1	1.56	9.7	Excellent
10	A. M.	43 F	50	6	<i>E. coli</i>	10 ⁷ →0	20~30→0~1	3.13	N. D.	Excellent
11	M. F.	53 F	50	3	<i>E. coli</i>	10 ⁷ →0	>100→0~1	sens.	N. D.	Excellent
12	S. I.	25 F	50	3	<i>E. coli</i>	10 ⁷ →0	>100→3~4	sens.	N. D.	Excellent

(1) #1, #2, #4, #6: 1~2 hours after administration of 12.5 mg
#7, #8, #9 : 1~2 hours after administration of 25 mg

(2) Disc sensitivity was determined by NA disc

(D) 慢性膀胱炎 (Table 15)

症例は10例で、男性6、女性4である。Tableに示すように、起炎菌は様々で、全例なんらかの基礎疾患を有する。4例の患者が、留置カテーテルを使用している。成績は、著効4、有効2、無効2で、菌交代現象を示したものの2例であった。投与量は375~2,000 mg/日で、期間は5~24日であった。なお、この症例中には、男子の前立腺切除術後の感染があり、これらは、慢性膀胱・前立腺炎としたほうが適切であるが、すべて慢性膀胱炎の範疇に入れ、判定した。

(E) 慢性細菌性前立腺炎 (Table 16)

症例は12例。診断は、STAMEYによる方法³⁾で行なった。全例に2,000mg/日投与し、期間は7~28日である。起炎菌は、*E. coli* 4, *Staphylococcus epidermidis* 7, *Proteus mirabilis* 1であった。成績は、著効3、有効2、無効7であった。

(F) 非淋菌性尿道炎 (Table 17)

症例は5例。GNBによる感染3、*Staphylococcus* 1, *Mycoplasma* によると思われるもの1であった。成績は、*Mycoplasma* による症例を除く4例に、効果を認めた。

(G) 臨床成績総括 (Table 18)

著効、有効を含めた疾患別の有効率をみると、急性腎

盂腎炎100%、慢性腎盂腎炎63.6%、急性膀胱炎92.5%、慢性膀胱炎60%、慢性前立腺炎41.7%、非淋菌性尿道炎80%であった。

再発に関する追跡調査では、腎盂腎炎15例中2、膀胱炎27例中3、前立腺炎5例中2、尿道炎4例中1にそれぞれ再発を認めた。総計では、追跡数51例中8例、15.7%の率であった。

(H) 副作用

投与症例数68例のうち9例に、投与前後の腎機能、肝機能、末梢血を検査したが、すべて異常を認めなかった (Table 19)。

Table 20は、自覚的副作用として訴えのあったものを示した。66例中5例に、Tableに示したような、消化器系統に異常の訴えがあった。このうち1例は、投与を中止したが、残る4例のうち2例は、そのまま継続、2例は投与量を減じた。これらは、投与中止により2~3日で消失した。発現頻度は、7.4%であった。

考 案

1. 抗菌力

PPAは、同系薬剤のNA、PAと同様に一般的に、グラム陰性菌に対しては優れた抗菌力を発揮するが、グラム陽性菌には比較的弱い。しかし、この種の同系剤のなかでは、グラム陰性菌に対し最も優れた抗菌力を持

Table 15 Clinical results of PPA on chronic cystitis or prostatic cystitis

No.	Pt.	Age & Sex	Daily dose (mg)	Duration (days)	Complication or surgery	Catheter indwelled	Bacteriology		Urinalysis WBC/HPF	Sensitivity MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Result
							Organism	Viable count (/ml)			
1	C. Y.	30 F	500	6	Myoma uteri	No	<i>E. coli</i>	$10^8 \rightarrow 0$	20~30→0~1	6.25	Excellent
2	K. Y.	43 F	375 750	4 8	Myoma uteri	No	<i>E. coli</i>	$10^6 \rightarrow 10^6$	50~60→50~60	12.5	Failure
3	F. T.	61 F	1,000	14	Neurogenic bladder ⁽¹⁾	No	<i>E. coli</i>	$10^8 \rightarrow 10^8$	30~50→5~10	12.5	Good
4	M. Y.	75 M	2,000	7	Prostatism	Yes	<i>Staph. aur.</i>	$10^5 \rightarrow 10^5$ <i>Enterococ.</i>	10~20→3~5	N. D.	Sub. ⁽²⁾
5	N. A.	81 M	2,000	14	P TUR-P	Yes	<i>Klebsiella</i>	$10^8 \rightarrow 0$	5~10→2~5	N. D.	Excellent
6	S. M.	61 M	2,000	7	P SPP ⁽³⁾	Yes	<i>E. coli</i>	$10^6 \rightarrow 10^5$ <i>Enterococ.</i>	3~5→2~3	N. D.	Sub. ⁽²⁾
7	J. H.	76 M	2,000	14	BPH ⁽⁴⁾	No	<i>E. coli</i>	$10^7 \rightarrow 0$	20~30→0~1	N. D.	Excellent
8	N. O.	39 M	1,500	5	Urethral stricture	No	<i>Streptococ.</i>	$10^4 \rightarrow 0$	20~30→0~1	N. D.	Excellent
9	M. W.	76 M	2,000	7	P TUR-P	No	<i>Enterobacter</i>	$10^7 \rightarrow 0$	5~10→5~10	N. D.	Good
10	K. S.	62 F	2,000	24	P partial cystectomy	Yes	<i>Pseudomonas</i>	$10^6 \rightarrow 10^4$	10~20→10~20	N. D.	Failure

(1) Residual urine. 20~40 ml

(2) Substitution

(3) Suprapubic prostatectomy

(4) Benign prostatic hyperplasia

つ。*E. coli* では、約64%の分離株が、6.25 µg/ml以下で、発育阻止が認められた。これはNAの1~2倍で、*Klebsiella*, *Proteus mirabilis* に対しても、ほぼ同様の差が認められた。*Pseudomonas* に対しても抗菌力が認められ、被検菌5株は、すべて50 µg/ml以下で

発育阻止された。これはNAの約4倍の抗菌力である。これに対しPAは、グラム陰性菌に対しては、PPA、NAに比して一般的に、4~8倍抗菌力が劣る。しかし、*Staphylococcus epidermidis* に対しては最も優れており、約87%が3.12~12.5 µg/mlの感受性を示した。

Table 16 Clinical results of PPA on chronic bacterial prostatitis

No.	Pt. Age	Daily dose (mg)	Dura- tion (days)	Bacteriology			Sensitivity MIC (µg/ml)	EPS		Result
				Organism	EPS ⁽¹⁾ culture	VB ₃ ⁽²⁾ culture		WBC/1HPF		
1	H. N. 47	2,000	28	<i>E. coli</i>	6×10 ⁴ →0	>100→0~2	6.25	2×10 ² →0	Excellent	
2	K. H. 45	2,000	28	<i>Prot. mir.</i>	4×10 ⁴ →2×10 ⁴	60~70→50~60	1.56	5×10 ² →3×10 ²	Failure	
3	K. K. 44	2,000	8	<i>E. coli</i>	1×10 ⁵ →3×10 ⁴	60~70→50~60	N. D.	2×10 ⁸ →2×10 ⁸	Failure	
4	N. M. 36	2,000	7	<i>E. coli</i>	5×10 ⁵ →2×10 ⁸	20~30→1~2	1.56	2×10 ⁸ →0	Excellent	
5	H. K. 59	2,000	7	<i>St. epid.</i>	2×10 ⁴ →3×10 ⁴	50~60→40~60	100	5×10 ² →2×10 ²	Failure	
6	T. S. 46	2,000	14	<i>St. epid.</i>	5×10 ⁴ →2×10 ³	20~30→2~3	12.5	2×10 ² →0	Excellent	
7	H. T. 33	2,000	21	<i>St. epid.</i>	4×10 ⁵ →2×10 ⁴	20~30→10~20	12.5	3×10 ⁸ →5×10 ²	Good	
8	M. T. 34	2,000	14	<i>St. epid.</i>	3×10 ⁸ →4×10 ⁸	5~6→6~7	>100	3×10 ² →0	Failure	
9	K. S. 24	2,000	17	<i>St. epid.</i>	4×10 ⁸ →5×10 ⁸	5~6→10~12	25	2×10 ² →10 ²	Failure	
10	K. Y. 50	2,000	10	<i>E. coli</i>	8×10 ⁸ →5×10 ⁸	6~10→6~8	25	5×10→0	Failure	
11	Y. T. 48	2,000	7	<i>St. epid.</i>	3×10 ⁸ →4×10 ⁸	10~15→5~10	25	2×10→10	Failure	
12	T. S. 33	2,000	7	<i>St. epid.</i>	3×10 ⁸ →0	13~15→3~4	12.5	2×10→0	Good	

(1) Viable count per ml EPS: Expressed prostatic secretion

(2) VB₃: First voided ca. 10 ml of urine after prostatic massage

Table 17 Clinical results of PPA on non-gonococcal urethritis

No.	Pt.	Age & Sex	Daily dose (mg)	Duration (days)	Bacteriology	Urinalysis ⁽¹⁾ /Smear of pus	Result
					Organism in pus smear	WBC/1HPF	
1	H. Y.	24 M	2,000	5	GNB ⁽³⁾ ##→negative	>100/##→1~2/±	Excellent
2	T. S.	21 M	1,000	7	GNB ##→negative	80~100/##→4~7/±	Excellent ⁽²⁾
3	M. H.	19 M	2,000	3	<i>Staphylo.</i> ##→+	70~80/##→6~7/±	Good
4	Y. S.	21 M	2,000	4	GNB ##→negative	>100/##→0~1/0	Excellent
5	N. N.	28 M	2,000	8	<i>Mycoplasma</i> (?)##→##	>100/##→>100/##	Failure

(1) Urinalysis of first voided urine

(2) Relapse occurred one week after discontinuance of the drug. Prostatitis was complicated.

(3) Gram-negative bacteria

なお、1973年以前に尿中から分離した菌株と、最近の10カ月に分離したそれとを、*E. coli* についてみると、抗菌力には差が認められなかった。また、*Klebsiella*, *Proteus mirabilis* についても、ほとんど差をみない。

2. 吸収と排泄

血中濃度は、250 mg 内服時のピークが、30分後で、2.45 µg/ml、500 mg 時には2時間後に 3.46 µg/ml であった。前者は、空腹時に内服したものであり、後者は

食後30分以内服したものである。その後の推移をみると、空腹時内服した場合、かなり平坦な濃度移行を示し、6時間後もなお 1.89 µg/ml で、5時間前とほとんど差を認めない。いっぽう、食後内服した場合には、ピークにずれがあり、吸収の差を示している。すなわち、空腹時内服した場合には、内服直後に小さなピークがあり、1~6時間まではそのピークとあまり差のないレベルで、平坦な濃度移行を示す。食後の場合には、2時間

Table 18 Summary of therapeutic efficacy of PPA in the treatment of genito-urinary tract infections

	No. of cases	Daily dose (mg)	Excellent	Good	Failure	Substitution	Relapse	Effective rate(%)	
								Excellent	Excellent + Good
Pyelonephritis	19	100~2,000	13	2	4	0	(2) 2/15 ⁽³⁾	68.4	78.9
Acute, uncomplicated	8	100~2,000	7	1	0	0	0/8	87.5	100
Chronic, complicated	11	750~2,000	6	1	4	0	2/7	54.5	63.6
Cystitis	32	25~2,000	23	4	3	2	3/27	71.9	84.4
Acute, uncomplicated	22	25~1,500	19	2	1	0	2/21	86.3	92.5
Chronic, complicated ⁽¹⁾	10	375~2,000	4	2	2	2	1/6	40.0	60.0
Bacterial prostatitis	12	2,000	3	2	7	0	2/5	25.0	41.7
Chronic, uncomplicated									
Non-gonococcal urethritis	5	1,000~2,000	3	1	1	0	1/4	60.0	80.0
Total	68	25~2,000	42	9	15	2	8/51 : 15.7%	61.8	75.0

(1) Including prostatico-cystitis (2) Number of relapse case (3) Number of follow up case

Table 19 Studies on blood chemistry and peripheral hematology

Item	Case	J. H.	F. T.	N. A.	N. T.	S. S.	T. N.	C. K.	H. T.	H. N.
		76 M	61 F	81 M	26 F	43 F	42 F	62 F	33 M	47 M
BUN (mg/dl)	Pre	12	14	N. D.	11	14	8	10	N. D.	17
	Post	10	13	11	12	13	8	8	8	12
Creat. (mg/dl)	Pre	1.1	1.2	N. D.	N. D.	0.9	1.0	1.0	N. D.	1.1
	Post	1.1	1.0	1.0	0.8	0.7	1.4	1.1	N. D.	1.1
GPT (unit)	Pre	29	N. D.	N. D.	N. D.	9	17	2	N. D.	10
	Post	25	6	6	N. D.	6	13	7	5	13
GOT (unit)	Pre	27	N. D.	N. D.	N. D.	14	20	11	N. D.	11
	Post	22	16	11	N. D.	13	14	15	5	14
RBC (10 ⁴ /mm ³)	Pre	483	570	N. D.	314	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	485
	Post	470	490	420	338	N. D.	N. D.	N. D.	462	514
Hb (g/dl)	Pre	16.1	13.8	N. D.	9.4	N. D.	17.2	13.6	N. D.	11.6
	Post	16.2	13.1	12.9	10.4	N. D.	16.3	14.4	14.7	12.1
WBC (/mm ³)	Pre	5,000	8,100	N. D.	7,800	N. D.	7,000	10,700	N. D.	7,700
	Post	5,400	10,500	8,200	4,300	N. D.	4,900	4,900	N. D.	6,600

Table 20 Side effects of PPA

	Daily dose (g)	Appeared on (days)	No. of cases	Drug administration
Stomatitis	2.0 1.0	5 7	1 } 2 1 }	2g→1g Continued
Stomach pain	2.0 1.0	4 4	1 } 2 1 }	2g→1g Continued
Stomach distress	1.0 2.0	4 4	1 } 2 1 }	Continued Discontinued
Nausea	2.0	4	1	Discontinued
Constipation	2.0	2	1	2g→1g
Total				8 (5 patients)

* Frequency against all 68 cases; 7.4%

後にはっきりしたピークがあり、6時間後にはほぼその半分の濃度に徐々に減少する。本剤の血中濃度は、健康成人では、NA, PA とほぼ同程度である⁴⁾。

尿中濃度は、250~500 mg 内服時ともに、最高約 2,000 µg/ml に達し、6時間までの回収率が約 51%、24時間では 66%であった。これは、NA, PA に比して約 10倍程度高い値である。少量投与した際の尿中濃度は、1~2時間後、12.5 mg で 15.7~66.1 µg/ml、25 mg で 9.7~74.4 µg/ml、50 mg で 21.6~108 µg/ml であった。12.5 mg 内服で、*E. coli* の平均 MIC を上回る尿中濃度に達している⁹⁾。

前立腺液内の移行は、volunteer において測定した平均血中濃度のピークのほぼ 2 倍の、6.55 µg/ml であった。

3. 臨床成績

(A) 尿路感染症

抗菌性剤が 1 次的に作用すると考えられる急性単純性感染症には、上部、下部ともに優れた臨床成績を示した。

一般的に下部尿路単純性感染症では、投与量が多いと、耐性菌による感染でも、治癒しうる傾向があり、各種抗菌性剤の抗菌力の差が捉えがたいことが多い。実際に、こうした対象に 250~1,500 mg/日 投与した 10 例すべてが、著効を示したことから明らかである。そこで吸収の限界と思われる、少量投与による治験を行なった。この結果、この種の感染症に対する PPA の ED₅₀ は、ほぼ 25mg/日 であると考えられた。これは、1 回 12.5 mg の内服が約半数において、治療上有意の値で、吸収、排泄される結果によると思われる。なお、詳細については、別紙において発表する予定である。

慢性感染症においては、通常ならんかの基礎疾患があるため、一概には評価できない。しかし、本剤投与で、

上、下部ともに約 60% の有効率を示したことは、経口化学療法剤としては、かなり高く評価できる薬剤であるといえる。とくに基礎疾患の軽度な *Pseudomonas* による上部尿路感染症に対し著効をみたことは有意義である。一般的には、この種の感染症で、基礎疾患が軽度または中等度であり、起炎菌の MIC が 50 µg/ml 以下の場合、1,000~2,000 mg/日 の経口投与で、かなり良い臨床成績が期待できる。投与日数は、それぞれの疾患に特殊性があり、一概には論じえない。しかし、感受性菌に対する菌消失効果は早いようで、TURP 後の *Klebsiella* 感染（カテーテル留置症例）では、500 mg 1 回内服後から菌消失をみて、14 日間内服中、菌の再出現を認めなかった。

慢性感染症では、菌の感受性と臨床効果がよく相関することは周知のことで、上部尿路感染症 3 例において検討した結果も、こうした事実をよく示しているといえる。したがって、臨床投与に際しては、細菌の薬剤感受性テストを行なうことが重要であることは、いうまでもないことである。

(B) 性器感染症

細菌性前立腺炎は、STAMEY らにより診断法が確立され、最近ではかなり高率に、泌尿器科領域の感染症を占めてきた。この法により、12 症例を細菌性前立腺炎と診断した。起炎菌は、*Staphylococcus epidermidis* 7, *E. coli* 4, *Proteus mirabilis* 1 であった。成績は、著効または有効 5, 無効 7 であった。5 例の有効例についてみると、*E. coli* によるもの 2, *Staphylococcus epidermidis* 3 で、MIC はいずれも 25 µg/ml 以下であった。しかし、1.56 µg/ml の感受性を示した *Proteus mirabilis* による感染には無効で、MIC と臨床効果が必ずしも相関した成績ではなかった。

WINNINGHAM らの動物実験報告によると、抗菌性剤のうち、NA は、CET, ABPC などと同様に、血清から前立腺液内への移行は低い。PPA で、我々が患者3名で測定した値は $6.55 \mu\text{g/ml}$ で、彼らの実験よりも高い濃度を示した⁷⁾。この値は、*E. coli* に対する PPA の MIC の平均値と同程度の濃度であった。慢性の臓器感染に対し、細菌の感受性と薬剤濃度の一面から、治療薬剤の選択、投与量を決定することは困難である。しかし、臨床成績を検討すると、PPA に関しては、*E. coli* の感受性菌、MIC が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下の場合には、かなり良い臨床効果が期待できると考えられる。*Staphylococcus epidermidis* による感染では、第1選択として用いるべき薬剤には不適当であろう。

細菌性前立腺炎に関する化学療法には、なお多くの問題があり、向後検討すべき余地がある。

非淋菌性尿道炎では、グラム陰性桿菌による感染には、かなり有用な薬剤である。

(C) 副作用

口内炎、胃部不快、嘔気、便秘など5例の患者にこのような消化器系障害の訴えがあった。全例に対する頻度は7.4%で、NA による治療の際の発現率と差の無い結果であった⁸⁾。

投与前後の、肝機能、腎機能、末梢血などの臨床検査成績を9例について検討したが、異常を認めなかった。

結 語

1. PPA は、同系薬剤の NA, PA に比し、グラム陰性桿菌に対して試験管内抗菌力は優れている。*E. coli* についてみると、NA の1~2段階、PA の約4段階強い抗菌力を示した。

2. 尿中排泄は、NA, PA に比して約10倍程度高い。

3. 68症例の尿路・性器感染症に対し PPA を投与し、臨床成績を検討した。

1) 急性単純性尿路感染症には90%以上の有効率を認めた。

2) 慢性尿路感染症には約60%の有効率を示した。

3) 性器感染症のうち慢性細菌性前立腺炎では約40%、非淋菌性尿道炎では80%の有効率を認めた。

4. 副作用は、肝・腎機能と末梢血検査で異常を認めない。自覚的副作用は、主として消化器障害で、その発現頻度は7.4%であった。これらは投与中止後数日で治癒した。

5. PPA は、尿路・性器感染症に対し、優れた経口化学療法剤である。とくに *E. coli* による感染症には有用である。

稿を終わるに臨み、基礎的研究にご協力いただいた大日本製薬株式会社に紙上を借り感謝の意を表します。

文 献

- 1) 新薬研究会報告 Pipemidic acid: 第23回日本化学療法学会, 1975
- 2) FAIRLEY, K. F., *et al.*: Simple test to determine the site of urinary tract infection. *Lancet* 2: 427, 1967
- 3) THOMAS A. STAMEY: *Urinary infections* 24~26, 1972
- 4) GARROD; LAMBERT & O'GRADY: *Antibiotic and Chemotherapy* 38~41, 1973
- 5) 三国政治, ほか: Piromidic acid の眼科的応用のための基礎的検討. *Chemotherapy* 19 (5): 343~346, 1971
- 6) 河田幸道, ほか: 泌尿器科領域における Piromidic acid の研究. *Chemotherapy* 19 (5): 347~360, 1971
- 7) WINNINGHAM, D. G., *et al.*: Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. *Nature* Vol. 291, July 13, 139~143, 1968
- 8) 中沢 進, ほか: シンポジウム: Nalidixic acid について. *Chemotherapy* 12 (4): 292~299, 1964

THE LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF PIPEMIDIC ACID AGAINST GENITO-URINARY TRACT INFECTIONS

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka City Hospital, Kanagawa

YORIO NAIDE and SATSUKI ASO

Department of Urology, Fujitagakuen University, Nagoya

Pipemidic acid (PPA) is a new oral chemotherapeutic agent developed recently in Japan. It is active principally against gram-negative organisms. The *in vitro* activity of PPA against isolates of *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas* was more potent than those of nalidixic acid (NA) and piromidic acid (PA) used in this study for comparison.

When PPA was given to healthy adult volunteers at a single oral dose of 500 mg, a peak serum level of 3.46 $\mu\text{g/ml}$ was attained 2 hours after administration and gradually declined thereafter. The urinary level reached a peak of about 1,800 $\mu\text{g/ml}$ and the recovery within 6 hours was about 52%.

Prostatic fluid levels reached a concentration of 6.55 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour after dosing of 500 mg of the drug.

PPA was used in 68 cases of genito-urinary tract infections (19 of pyelonephritis, 32 of cystitis, 12 of bacterial prostatitis and 5 cases of non-gonococcal urethritis) at doses of 25 to 2,000 mg/day for 3 to 28 days. The rates of effectiveness were 92.5% in acute cystitis, 60.0% in chronic cystitis, 100% in acute pyelonephritis, 63.6% in chronic pyelonephritis, 41.7% in bacterial prostatitis and 80.0% of non-gonococcal urethritis evidently indicating that the rates were high in acute uncomplicated infections. The side effects of PPA were the disturbances of gastrointestinal tract such as stomatitis, stomach distress, nausea, *etc.*, which were seen in 7.4%. No abnormal effects on BUN, creatinine, S-GOT and peripheral hematology were observed.

Conclusion :

1. PPA was superior to other relative compounds, NA and PA, in antibacterial activity, principally against gram-negative bacteria. Against *E. coli* strains, the activity was 2 times as high as that of NA, and 4 times as high as that of PA.
2. The urinary excretion of PPA was much higher than that of NA and PA.
3. For the genito-urinary tract infections due to gram-negative bacteria, especially caused by *E. coli*, PPA was an excellent chemotherapeutic agent of oral use.