

尿路感染症における Pipemidic acid trihydrate の臨床的検討

細川進一・川村寿一・小松洋輔・吉田 修

京都大学医学部泌尿器科学教室

(主任：吉田 修教授)

結 言

尿路感染症の治療は主として薬物療法が中心となっているが、新しい薬剤の開発とともに、いっぽうでは菌交代現象や耐性菌の出現など好ましくない現象が出てきている。尿路感染症の起炎菌の主役はグラム陰性桿菌、なかでも *E. coli* であるが、菌交代現象の結果、他のグラム陰性桿菌（たとえば *Proteus* 群、*Klebsiella*、*Pseudomonas* など）の台頭が年々目立ってきた。このたび大日本製薬総合研究所で開発された Pipemidic acid (PPA) は、尿路感染症の治療薬としてグラム陰性桿菌に対してすぐれた効果を示すといわれている。

今回我々は 22 例の尿路感染症の患者に本剤を投与し、若干の治療経験をえたのでここに報告する。

薬剤について¹⁾

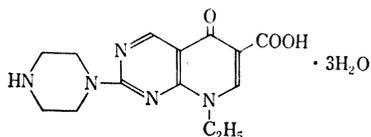
1. PPA の物理的および化学的性状

化学名：8-Ethyl-5, 8-dihydro-5-oxo-2-(1-piperazinyl)-pyrido [2, 3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid trihydrate

一般名：Pipemidic acid trihydrate

略語：PPA

化学構造式：



分子式：C₁₄H₁₇N₅O₃·3H₂O

分子量：357.37

融点：250°C (分解)

外観および安定性：白色ないし微黄色結晶であり、熱、光、湿気、酸およびアルカリに安定である。

2. PPA の特徴

1) 緑膿菌を含むほとんどすべてのグラム陰性菌に作用する。

2) グラム陰性菌に対する抗菌力は、PA, NA, CEX, ABPC よりも強い。

緑膿菌に対する作用は CBPC よりも強い。

3) 抗生物質との間に交叉耐性は示さない。

PA, NA 耐性菌にも有効である。

4) 消化管からよく吸収される。

5) 脳、脊髄以外の全身に広く分布し、臓器および組織中濃度は血中濃度よりも高い。

6) 尿中へ活性型で高濃度に排泄される。

7) ほとんど代謝されない。

対 象

昭和 50 年 4 月から 6 月までの 3 カ月間における京都大学医学部付属病院泌尿器科外来、入院患者のうち 22 例の尿路感染症を対象とした。

急性膀胱炎 12 例、慢性膀胱炎 4 例、急性前立腺炎 1 例、慢性尿道狭窄 1 例、慢性腎盂腎炎 4 例である。

投与薬剤、投与量、投与方法

PPA (1錠 250 mg) を 1 日量 1.0 g とし 6 時間ごとに 4 回に分服させた。投与日数として副作用が発現しないかぎり 7 日間投薬した。

効果の判定基準

化学療法剤の臨床効果の判定は困難な問題が多く、同一の化学療法剤の臨床効果も各検者によっていろいろと異なった成績が得られることがある。これは検者の主観による判定が入るためと考えられる。著者らは尿路感染症では炎症によるものが主と考え、細菌学的所見よりもむしろ尿中白血球の消長が重要であると考えている。今回、加藤³⁾、高橋⁴⁾らと同じく、①尿中白血球の消失、②尿中起炎菌の消失、③自覚症状の消失の 3 点に主眼をおいて判定した。

著効は①、②、③ともに認められるもの、有効は①、②、③のいずれか 2 つ以上が認められるもの、無効はいずれも認められないものとした。

臨床成績

本剤を投与された尿路感染症 22 例の年齢、性別、確定診断、起炎菌、MIC、臨床症状、検尿および臨床効果、副作用については Table 1 に詳細に示した。

1) 年齢は 22 才から 78 才までと広い範囲にわたっている。

2) 性別では男性 9 例、女性 13 例である。

3) 疾患としては急性膀胱炎 12 例、急性前立腺炎 1 例、慢性膀胱炎 4 例、慢性腎盂腎炎 4 例、尿道狭窄 1 例である。

4) 起炎菌として, *Staph. epidermidis* (9例), *Pseudomonas* (4例), *E. coli* (2例), *Klebsiella* (2例), *Strept. faecalis* (1例) がそれぞれ検出された。起炎菌を検出しなかったもの5例, 不明1例である。

Table 1にも示すように, 本剤の投与によって *Strept. faecalis*, *E. coli* は全例において, *Staph. epidermidis* は9例中5例が, *Klebsiella* は2例中1例がそれぞれ消失している。*Pseudomonas* は4例中1例が消失している。

Table 2 は本症例を複雑性感染と単純性感染に分類し, それぞれの起炎菌別に本剤の治療成績を示したものである。

ここで複雑性尿路感染とは基礎疾患を有する症例(たとえば結石とか前立腺肥大などを有する症例)をさす。これによると単純性尿路感染症例8例中3例に著効, 4

例に有効, 1例に無効であり, 複雑性尿路感染症例8例中7例に有効であり, 1例では不明である。起炎菌では単純性尿路感染症では *Staph. epidermidis* が多く, また, 複雑性尿路感染症では *Pseudomonas* が多いようである。

また, MIC に関しては Table 1 にも示したように, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* に関してはPAやNAよりもはるかに小さく, 本剤をもっと多量に投与することによって効果を上げることが期待できるものと考ええる。また, 尿中の白血球は, 本剤投与により15例中全例が消失ないしは減少している。

Table 3 は尿路感染症を複雑性感染と単純性感染に分けて, それぞれの疾患について本剤を投与した成績を示したものである。単純性尿路感染症例12例中著効5例, 有効6例, 無効1例であり, 複雑性尿路感染症例10例

Table 2 Clinical results of PPA classified by organisms

	Organisms	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Unknown	Efficacy (%)
Simple urinary tract infection	<i>Klebsiella</i>	2	0	2	0	0	100
	<i>Staph. epidermidis</i>	5	2	2	1	0	80
	<i>E. coli</i> + <i>Staph. epid.</i>	1	1	0	0	0	100
	A total	8	3	4	1	0	87.5
Complicated urinary tract infection	<i>Pseudomonas</i>	4	0	3	0	1	75
	<i>Staph. epidermidis</i>	2	0	2	0	0	100
	<i>Strept. faecalis</i>	1	0	1	0	0	100
	<i>E. coli</i> + <i>Staph. epid.</i>	1	0	1	0	0	100
	A total	8	0	7	0	1	87.5
Total		16	3	11	1	1	87.5

Table 3 Clinical results of PPA classified by diagnosis

	Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Unknown	Efficacy (%)
Simple urinary tract infection	Acute cystitis	10	5	5	0	0	100
	Chronic cystitis	2	0	1	1	0	50
	A total	12	5	6	1	0	92
Complicated urinary tract infection	Acute cystitis	2	0	2	0	0	100
	Acute prostatitis	1	0	1	0	0	100
	Chronic cystitis	2	0	1	0	1	50
	Chronic pyelonephritis	4	0	4	0	0	100
	Chronic external urethral orifice stricture	1	0	1	0	0	100
	A total	10	0	9	0	1	90
Total		22	5	15	1	1	91

中有効9例, 不明1例である。疾患のうちわけは, 単純性尿路感染症としては急性膀胱炎10例, 慢性膀胱炎2例の12例であり, 複雑性尿路感染症としては急性膀胱炎2例, 急性前立腺炎1例, 慢性膀胱炎2例, 慢性腎盂腎炎4例, 尿道狭窄1例の10例である。

5) PPA 投与前後の末梢血および生化学的検査所見
本剤投与前後における末梢血, 肝機能, BUN, クレア

チニンの変化を症例別に Table 4 にまとめ, Fig. 1, 2 に図示した。末梢血, 腎機能, 肝機能は本剤投与前後でとくに著明な変化は認められなかった。1例 GOT・GPT が異常高値を示す症例があるが, これは投与前から肝障害があり, 当科で検査の結果, はじめてこれが判明し, 直ちに当院内科肝臓外来を受診させ, 慢性肝炎の診断を受けた症例である。

Fig. 1 Effect of PPA on peripheral blood

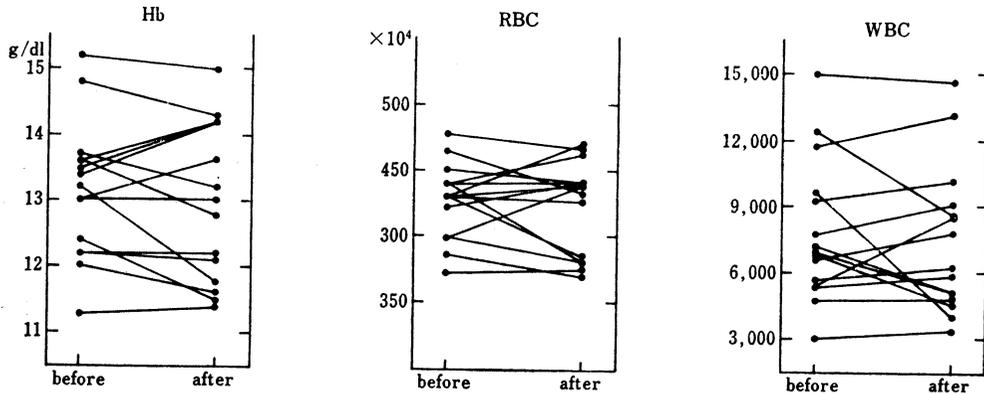


Fig. 2 Effect of PPA on liver and kidney function

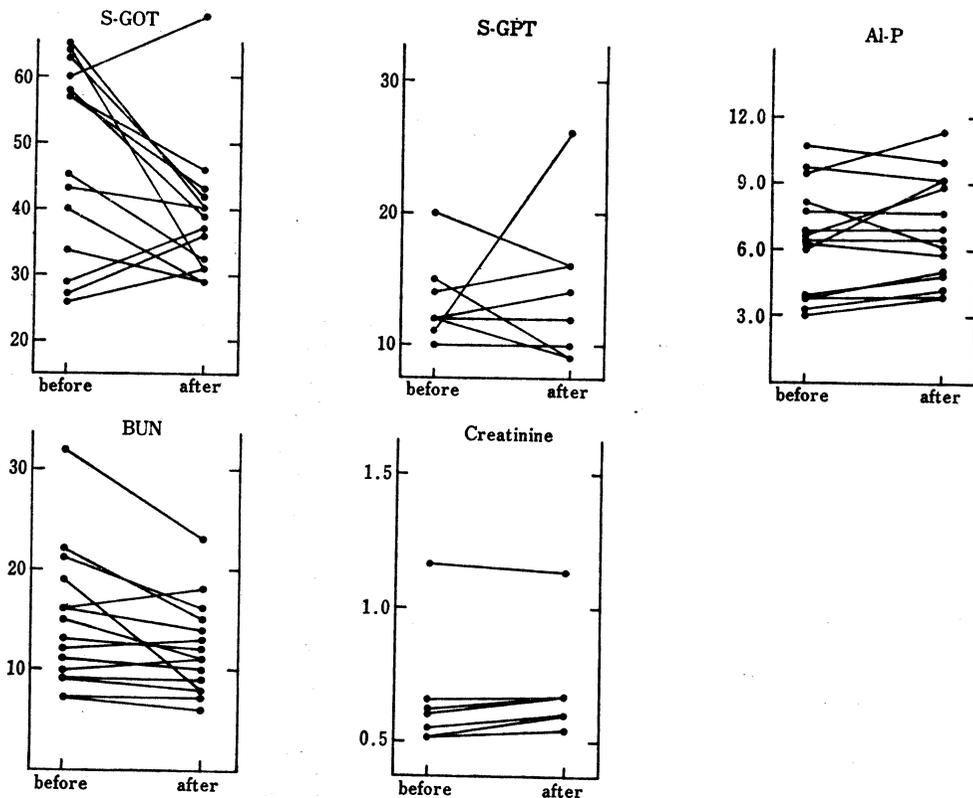


Table 4 Clinical laboratory findings before and after PPA administration

No.	Case	Age & Sex	Blood						Liver and kidney												
			Hb. (g/dl)		RBC ($\times 10^4$)		WBC		Thrombocyte ($\times 10^4$)		S-GOT		S-GPT		AI-P		BUN		Creatinine		
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	K. H.	30F	12.2	12.2	440	442	9,600	4,100	22.6	22.0	27	36	10	10	3.6	5.0	19	8	0.60	0.70	
2	M. M.	38F	13.0	13.6	430	470	11,800	13,300	31.0	34.4	58	39			3.2	4.2	22	15	0.74	0.84	
3	K. K.	29F	13.2	11.8	440	380	6,700	4,600	26.4	18.0	34	29	10	10	6.3	5.8	15	11	0.58		
4	K. Y.	51F	13.6	14.2	440	462	5,800	6,200	15.8	29.0	265	265	150	150	9.4	10.4	12	13	0.54		
5	O. K.	27F	12.2		393		3,800		24.6		40	29	12	9	3.9	4.0	7	6	0.91		
6	T. T.	32F	12.2	12.1	400	382	3,800	3,800	18.0	16.8	60	69	20	16	4.1	4.8	9	8	0.53	0.71	
7	S. S.	56M	15.2	15.0	478	465	12,400	8,800	24.8	22.8	43	40	12	14	7.0	7.2	11	10	0.72	0.84	
8	F. T.	55M	14.0		440		5,800		17.4		35		14		7.5		14				
9	N. O.	57M	14.8	14.3	464	434	5,200	5,900	29.2	31.6	45	32			9.6	9.1	10	11	0.82	0.84	
10	S. T.	22F	12.4	11.5	430	385	6,600	8,000	29.0	22.8	26	31			11.6	10.2	7	7	0.54	0.59	
11	K. K.	41F	13.1		408		6,600		23.4		23				5.2		10		0.64		
12	K. K.	32F	12.8		402		4,000		17.4		37				5.0		9		0.66		
13	O. M.	78M	13.4	14.2	400	440	7,600	9,000	29.6	21.8	57	46	12	12	6.8	8.9	21	16	0.86		
14	F. T.	30F	13.7	13.2	430	428	7,000	5,000	26.2	18.0	29	37	15	9	3.0	3.7	9	9	0.60		
15	O. T.	30F	14.6		495		6,000		22.6		63	42		14	6.3	6.5	13	12	0.52		
16	M. M.	51M		13.8		441		5,600		10.2		42			9.0		9		0.93		
17	T. M.	27F	14.2		480		3,000		17.6		37				5.5		11		0.62		
18	O. T.	65M	13.0	13.0	432	439	6,600	5,000	22.0	19.2	65	40	14	16	6.0	9.1	16	14			
19	N. K.	55M	13.5	14.2	422	440	9,300	10,000	49.6	54.9	33				7.2		15		1.28		
20	A. U.	74M	13.6	12.8	450	440	15,000	14,800	17.2	24.8	64	31			8.0	6.2	16	18	0.82		
21	O. G.	62M	12.0	11.6	387	370	5,700	8,400	20.6	26.6	57	43	12	12	7.7	7.6	32	23	1.33	1.26	
22	H. H.	53F	11.3	11.4	373	377	3,000	3,400	18.4	16.6			11	26		4.1					

B: Before treatment, A: After treatment

副 作 用

Table 1 に示したように、本剤を投与した 22 例中副作用を訴えた症例は 3 例である。

1 例は 27 才、女性、急性膀胱炎で、胃部不快感および食欲不振が投与後 3 日目に起こったため直ちに投薬を中止して健胃散の投与を行なった。これにより症状は改善した。

2 例目は 30 才、女性、慢性膀胱炎で、投与後 3 日目に嘔気が出現し、5 日目に食欲不振、胃部不快感が出現したため投薬を中止して経過を観察したが、投薬を中止して 2 日後これらの症状は改善した。

3 例目は 27 才、女性、慢性膀胱炎で、投与後 2 日目に胃部不快感があり、3 日目に胃部膨満感、食欲不振となったため投薬を中止すると、これらの症状は軽快した。

以上 3 例ではあるが、3 例とも女性であり、症状としては食欲不振、胃部不快感などの訴えが多い。薬疹とかショックなどの重篤な副作用は経験しなかった。

考 案

今日広域スペクトラムを有する化学療法剤の開発はめざましいものである。しかし、薬剤耐性が増したり、菌交代現象を起こしたり、また、ごく少数の特定薬剤にしか感受性を示さない菌も出現し始めている。最近数年間の尿路感染症の起炎菌の変遷について川村らの論文^{6,7}にもあるように、*E. coli* をはじめ、その他のグラム陰性桿菌が頻度として増加してきている。また、京大病院泌尿器科でも *Proteus* 群、*Pseudomonas* 群が起炎菌として増加している。これは多くの尿路感染症の報告と同様である^{8,9}。今回我々の治験した PPA は、グラム陰性桿菌のうち *E. coli* だけでなく、多くの治療剤に抵抗を示す *Pseudomonas* にも効果があると報告されている。我々は本剤を 22 例の尿路感染症に投与して、単純性尿路感染症では 12 例中 5 例が著効、6 例が有効であった。すなわち、12 例中 11 例 (92%) に効果があることを認めた。複雑性尿路感染症では 10 例中 9 例 (90%) が有効であった。尿路感染症全体としては 22 例中 20 例 (91%) に効果があることを認めた。起炎菌別の効果は、本剤投与により *E. coli*、*Strept. faecalis* は全例が消失し、*Staph. epidermidis* は 9 例中 5 例が、*Klebsiella* は 2 例中 1 例が、*Pseudomonas* は 4 例中 1 例が消失している。*Pseudomonas* に対しては、本剤は PA, NA

に比し、MIC が低いという結果から、本剤をもっと多量投与すれば、いっそう効果が期待されるものと考ええる。今後の課題としては、さらに *E. coli* 以外のグラム陰性桿菌の感染症例を増加させて本剤の効果を判定することが必要であると考ええる。

結 語

(1) 22 例の尿路感染症に PPA を投与した。その結果、単純性尿路感染症では 92% の有効率であり、複雑性尿路感染症では 90% の有効率を認めた。

(2) 本剤の投与により 3 例の副作用があった。

(3) PPA 投与前、尿中から分離した菌では *Staph. epidermidis* を有するものが最も多く、次が *Pseudomonas*、*Klebsiella*、*E. coli* の順である。PPA 投与により 18 菌株中 9 菌株、50% が消失した。

(4) *Pseudomonas* 4 菌株中 1 菌株の消失を認めた。

なお、尿中細菌の分離、PPA の MIC 等は大日本製薬総合研究所に依頼したことを付記する。

文 献

- 1) PPA 研究会記録、第 4 回、昭和 50 年 2 月、東京
- 2) MASANAO SHIMIZU, *et al.*: Pipemidic acid: Absorption, distribution, and excretion. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7(4): 441~446, 1975
- 3) 加藤篤二、岡田謙一郎: 尿路感染症に対する Piromidic acid (PA) の使用経験について。 *Chemotherapy* 19(5): 619~624, 1971
- 4) 高橋陽一、ほか: 尿路感染症に対する Tobramycin の臨床的検討——尿路留置カテーテルに伴う *Pseudomonas* 感染症を中心に——。 *Chemotherapy* 23: 1290~1296, 1975
- 5) 川村寿一、ほか: 導管を利用した尿路変向時の尿路感染にかんする考察。 *泌尿器科紀要* 18: 902~912, 1972
- 6) 川村寿一、ほか: 最近の入院患者における尿路感染の諸相——ことに hospital-acquired, catheter-associated bacteriuria について——。 *泌尿器科紀要* 21: 49~58, 1975
- 7) 岡部達四郎、吉田 修: 尿路感染症における ST 合剤の臨床的効果——nalidixic acid との二重盲検法による検定——。 *泌尿器科紀要* 19: 633~636, 1973

CLINICAL EVALUATION OF PIPEMIDIC ACID TRIHYDRATE

SHIN-ICHI HOSOKAWA, JUICHI KAWAMURA,

YOOSUKE KOMATU and OSAMU YOSHIDA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. OSAMU YOSHIDA)

Twenty two cases of urinary tract infections were treated with PPA. Excellent effects were observed during 3 to 7 days after administration of the drug.

Improvement of urinary findings, disappearance of subjective symptoms, and elimination of pathogens were obtained in 20 of 22 cases. No serious side effects were observed. Significant hematological and biochemical changes were not seen after administration of the drug. PPA was thought to be a recommendable therapeutics for urinary tract infection.