

よび 50 $\mu\text{g/ml}$ がそれぞれ 1 株で、他の 13 株はすべて 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上と耐性であった。さらに PA では 5 株だけであったが全株 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上と耐性を示した。

Staphylococcus epidermidis に対する PPA の MIC は 6.25~200 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、グラム陰性菌のそれよりも高値を示

した。また、NA では PPA より 1~2 管高く、PA では 6.25~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し PPA よりほぼ 1 管、NA より 2 管低い値であった。

Staphylococcus aureus では、PPA で 25~100 $\mu\text{g/ml}$ 、PA で 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ 、NA で 50~>400 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。

Fig. 4 Cross-resistance between PPA and NA

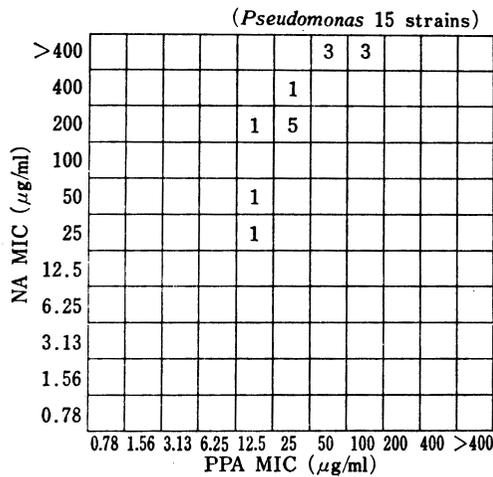


Fig. 5 Cross-resistance between PPA and PA

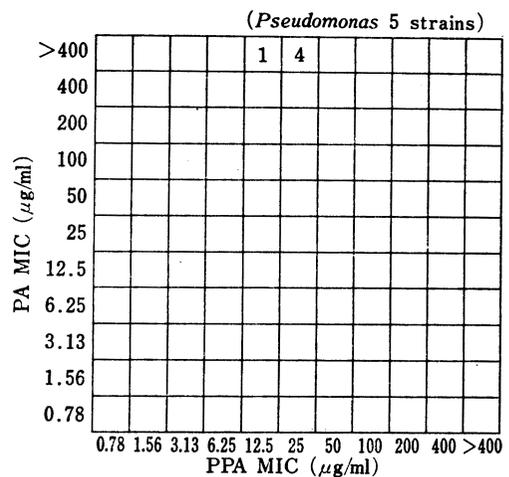


Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

(No. of strains)

Organisms	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
<i>E. coli</i>	PPA	3	117	46	1	3	9	2	1			
	PA				4	44	82	8			1	12
	NA		3	84	74	5	1		3	4	2	6
<i>Klebsiella</i>	PPA		1	4	4	1	2	2				
	PA						3	3		1		1
	NA				4	5		1	1			3
<i>Proteus</i>	PPA		1	8	4		2					
	PA						5	3				1
	NA			1	7	5		1		1		
<i>Pseudomonas</i>	PPA					3	6	3	3			
	PA											5
	NA						1	1		6	1	6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	PPA				1	15	20	7	8	1		
	PA				8	28	9	3				
	NA						4	32	4	2	4	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	PPA						2	3	2			
	PA					2	4					
	NA							3	3			1

Table 2 Sensitivity distribution of *Serratia marcescens*

(No. of strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PPA				1	8	9	7	7	9	16	25
GM		2	14	18	30	9	7	2			
AKM			1		3	8	24	9	7	9	21
ABPC								3	5	8	66
CER											82
CEZ				1							81
CBPC					1	1	5	9	10	1	55
SBPC			3	2	5	8	5	8		1	50
CL						1	4			1	76
TC							4	18	13	16	31
Mno.							6	58	7	8	3
EM								1	1	16	64
NA					10	12	13	10	6	4	27

Serratia に対する PPA の MIC は Table 2 に示すように 1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布し, GM より高値を示し, AKM, NA とほぼ同様の分布であった。

2. 血中濃度および尿中回収率

実験(1): 男子健康成人2名に空腹時 PPA 1g を1回経口投与し, 血中濃度(投与0.5, 1, 2, 3, 4, 6時間後)および尿中回収率(投与後0~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12時間尿)を測定した(Table 3, 4, Fig. 6)。

実験(2): 男子健康成人5名に空腹時 PPA 250mg および PA 750mg を1回経口投与し, 血中濃度(投与1, 2, 4, 6時間後)および尿中回収率(投与後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10時間尿)を cross-over で比較検討した。なお, 本実験は別報の急性膀胱炎に対する double blind controlled study の投与量決定の参考 data を得る目的もかねて実施した。

実験(3): 男子腎不全患者1名に空腹時 PPA 500mg

を1回経口投与し, 血中濃度(投与1, 2, 4, 8時間後)および尿中回収率(投与後0~1, 1~2, 2~4, 4~8時間尿)を測定した。

以上3実験の測定方法は, いずれも *E. coli* Kp 株を検定菌とし, 薄層カップ法(PPA 濃度測定小委員会の方法)により行なった。標準曲線は血中濃度測定の場合は人血清を用い, 尿中回収率測定の場合は pH 7.5 の 0.06 M 磷酸緩衝液を用いて作成した。また, 尿は前述の緩衝液で適宜希釈して実験に供した。

結果は Table 3~9, Fig. 6~10 に示す。

Fig. 6 Plasma level of pipemidic acid in healthy human male adults (1g/person, p.o., single administration)

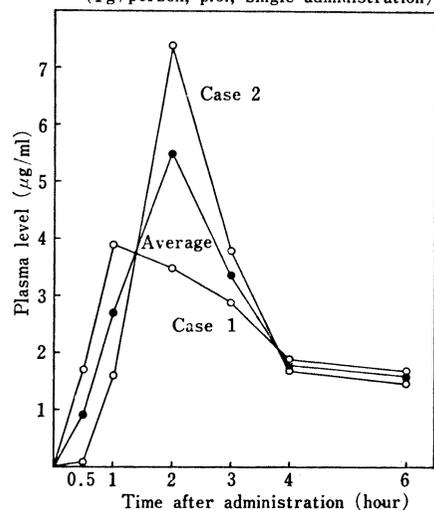


Table 3 Plasma level of pipemidic acid in healthy human male adults (1g/person, p.o., single administration)

Case	Time after administration (hour)					
	0.5	1	2	3	4	6
1	1.7*	3.8	3.5	2.9	1.9	1.7
2	nd	1.6	7.4	3.8	1.7	1.5
average	0.9	2.7	5.5	3.4	1.8	1.6

* concentration ($\mu\text{g/ml}$)

nd: not detectable (<1.5 $\mu\text{g/ml}$)

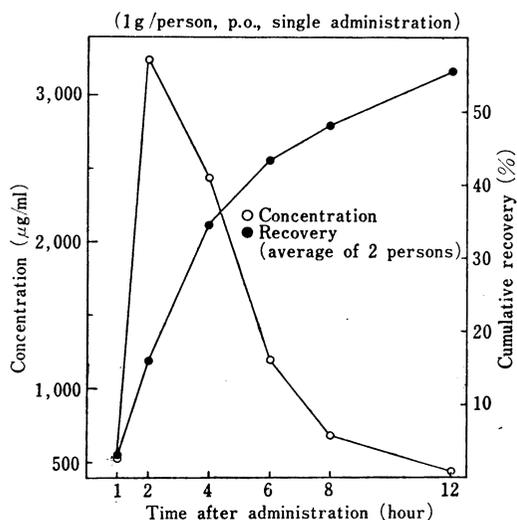
Pipemidic acid administered: 250 mg tablet

Table 4 Urinary excretion of pipemidic acid in healthy human male adults
(1 g/person, p.o., single administration)

Case	Item	Time after administration (hour)					
		1	2	4	6	8	12
1	c	780	2,600	2,380	1,122	705	560
	v	54	37	67	63	65	110
	a	42.12	96.20	159.46	70.69	45.83	61.60
	r	4.21	9.62	15.95	7.07	4.58	6.16
	cr	4.21	13.83	29.78	36.85	41.43	47.59
2	c	351	3,850	2,500	1,260	669	380
	v	70	40	85	85	81	220
	a	24.57	154.00	212.50	107.10	54.19	83.60
	r	2.46	15.40	21.25	10.71	5.42	8.36
	cr	2.46	17.86	39.11	49.82	55.24	63.60
average	c	537.9	3,249.4	2,447.1	1,201.4	685.1	440
	v	62	38.5	76	74	73	165
	a	33.35	125.10	185.98	88.90	50.01	72.6
	r	3.34	12.51	18.60	8.89	5.00	7.26
	cr	3.34	15.85	34.45	43.31	48.31	55.57

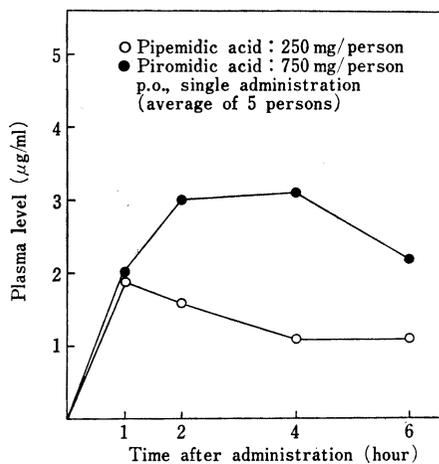
c : concentration ($\mu\text{g/ml}$) v : volume (ml) a : amount (mg)
r : recovery from urine (%) cr : cumulative recovery (%)

Fig. 7 Urinary excretion of pipemidic acid in healthy human male adults



PPA 1 g 投与後の平均血中濃度のピークは2時間後であり、平均 $5.5 \mu\text{g/ml}$ を認め、時間とともに漸減し、6時間後でも $1.6 \mu\text{g/ml}$ を認めた。また、平均尿中濃度のピークは1~2時間尿にあり、その値は約 $3,250 \mu\text{g/ml}$ で8~12時間尿でも $440 \mu\text{g/ml}$ を認め、12時間までの尿中回収率は平均 55.6% であった。

Fig. 8 Plasma level in healthy human male adults



PPA 250 mg 投与と PA 750 mg 投与の cross-over による比較では、平均血中濃度のピークは PPA 群では1時間後 ($1.9 \mu\text{g/ml}$) に、PA 群では2~4時間後 (約 $3.0 \mu\text{g/ml}$) にあり、PA 群のほうが約1.5倍の高値を示した。また、6時間後の濃度は PPA 群で $1.1 \mu\text{g/ml}$ 、PA 群で $2.2 \mu\text{g/ml}$ であった。次に平均尿中濃度のピークは PPA 群では0~2時間尿にあり、約 $620 \mu\text{g/ml}$ 、PA 群では著明なピークはみられず、4~8時

Table 5 Plasma level of pipemidic acid in healthy human male adults (250 mg/person, p.o., single administration)

Case	Time after administration (hour)			
	1	2	4	6
1	1.8*	1.7	nd	nd
2	1.7	nd	1.8	nd
3	2.0	2.1	1.9	1.9
4	1.9	1.9	nd	1.9
5	2.1	2.1	1.9	1.9
average	1.9	1.6	1.1	1.1

* concentration ($\mu\text{g/ml}$)
 nd : not detectable ($<1.5 \mu\text{g/ml}$)
 Pipemidic acid administered : 83.3 mg tablet

Fig. 9 Urinary excretion in healthy human male adults

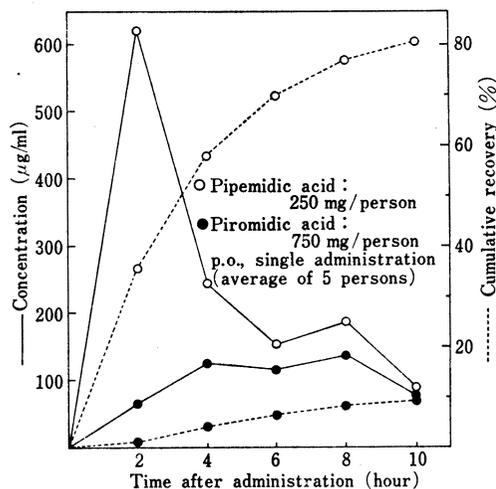


Table 6 Plasma level of piromidic acid in healthy human male adults (750 mg/person, p.o., single administration)

Case	Time after administration (hour)			
	1	2	4	6
1	0.46*	0.60	3.3	4.2
2	0.43	0.40	1.4	1.7
3	1.6	3.6	3.5	1.8
4	7.0	9.6	6.8	2.9
5	0.73	0.84	0.74	0.41
average	2.0	3.0	3.1	2.2

* concentration ($\mu\text{g/ml}$)
 Piromidic acid administered : 250 mg tablet

Fig. 10 Plasma level and urinary excretion of pipemidic acid in renal insufficiency patient (500 mg/person, p.o., single administration)

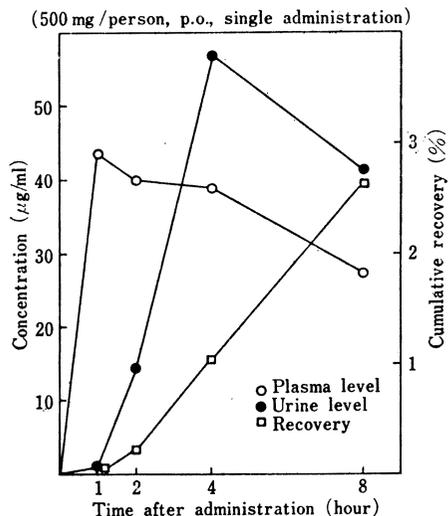


Table 7 Plasma level and urinary excretion of pipemidic acid in renal insufficiency patient
 Patient : H. K., male, 70 years old, body weight ; 59 kg
 Renal function : creatinine 11.1 mg/dl, BUN 86 mg/dl
 PSP 15 min. 1.8%, 30 min. 4.2%, 60 min. 10.0%, 120 min. 19.9%
 (500 mg/person, p.o., single administration)

Case	Sample	Item	Time after administration (hour)			
			1	2	4	8
H. K.	Plasma	concentration ($\mu\text{g/ml}$)	43.5	40.0	39.0	27.5
		concentration ($\mu\text{g/ml}$)	<8.0	14.3	57.0	41.5
	Urine	volume (ml)	90	72	71	193
		amount (mg)	<0.72	1.03	4.05	8.01
		recovery from urine (%)	<0.14	0.21	0.81	1.60
		cumulative recovery (%)	—	0.21	1.02	2.62

Table 8 Urinary excretion of pipemidic acid in healthy human male adults
(250 mg/person, p.o., single administration)

Case	Item	Time after administration (hour)				
		2	4	6	8	10
1	c	420.3	124.2	168.2	170.3	93.7
	v	236	355	182	116	102
	a	99.19	44.08	30.6	19.76	9.56
	r	39.68	17.63	12.24	7.90	3.82
	cr	39.68	57.31	69.55	77.45	81.27
2	c	1,049.0	440.1	137.7	179.1	98.5
	v	60	134	268	107	98
	a	62.94	58.98	36.89	19.16	9.66
	r	25.18	23.59	14.76	7.66	3.86
	cr	25.18	48.77	63.53	71.19	75.05
3	c	891.4	283.9	208.8	154.1	69.4
	v	116	180	139	108	115
	a	103.40	51.10	29.02	16.64	7.98
	r	41.36	20.44	11.61	6.66	3.19
	cr	41.36	61.80	73.41	80.07	83.26
4	c	729.4	486.5	218.8	335.1	111.7
	v	94	132	108	48	84
	a	68.57	64.22	23.63	16.08	9.38
	r	27.43	25.69	9.45	6.43	3.75
	cr	27.43	53.12	62.57	69.00	72.75
5	c	520.1	186.3	105.8	183.6	93.7
	v	200	357	272	104	93
	a	104.01	66.51	28.78	19.10	8.72
	r	41.60	26.60	11.51	7.64	3.49
	cr	41.60	68.20	79.71	87.35	90.84
average	c	620.5	246.0	154.9	187.9	92.1
	v	141.2	231.6	192.2	96.6	98.4
	a	87.62	56.98	29.78	18.15	9.06
	r	35.05	22.79	11.91	7.26	3.62
	cr	35.05	57.84	69.75	77.01	80.63

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

間尿に約 116~139 $\mu\text{g/ml}$ の濃度であった。10時間までの尿中回収率は PPA 群で約 80%, PA 群で約 10%であった。

次に腎不全患者の血中濃度は 1 時間後にピークがあり、43.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、8 時間後でもなお 27.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。また、尿中回収率は 8 時間までで 2.6% であった。

臨床的検討

1. 対象患者

昭和 48 年 9 月から 49 年 12 月までに神戸大学医学部付属病院および関連病院の泌尿器科を受診した外来および入院患者中、合併症をとまわらない単純な尿路感染症患者 92 例、および合併症をとまった複雑な尿路感染症患者 65 例の計 157 例について検討した。

年齢は 7~83 才で、男 59 例、女 98 例であった。

2. 投与方法

1 日 250~4,000 mg (125 mg 錠, 150 mg 錠, 250 mg 錠, 500 mg 錠使用) を 2~4 回 (2 例を除く) に分

Table 9 Urinary excretion of piromidic acid in healthy human male adults
(750 mg/person, p.o., single administration)

Case	Item	Time after administration (hour)				
		2	4	6	8	10
1	c	42.0	52.5	96.0	189.0	106.9
	v	164	448	205	90	88
	a	6.89	25.60	19.68	17.01	9.41
	r	0.92	3.41	2.62	2.27	1.25
	cr	0.92	4.33	6.95	9.22	10.47
2	c	76.9	173.1	114.6	125.1	46.1
	v	66	147	158	95	115
	a	5.08	25.44	18.10	11.88	5.31
	r	0.68	3.39	2.41	1.58	0.71
	cr	0.68	4.07	6.48	8.06	8.77
3	c	85.3	149.4	119.7	101.8	51.9
	v	98	115	97	70	128
	a	8.36	17.18	11.61	7.12	6.64
	r	1.11	2.29	1.55	0.95	0.89
	cr	1.11	3.40	4.95	5.90	6.79
4	c	84.0	180.9	170.5	89.1	65.7
	v	73	136	125	82	96
	a	6.13	24.60	21.32	7.31	6.31
	r	0.82	3.28	2.84	0.97	0.84
	cr	0.82	4.10	6.94	7.91	8.75
5	c	35.7	62.6	77.0	189.0	111.7
	v	260	470	320	108	107
	a	9.29	29.43	24.63	20.41	11.95
	r	1.24	3.92	3.28	2.72	1.59
	cr	1.24	5.16	8.44	11.16	12.75
average	c	64.78	123.7	115.6	138.8	76.5
	v	132.2	263.2	181.0	89.0	106.8
	a	7.15	24.45	19.07	12.75	7.92
	r	0.95	3.26	2.54	1.70	1.06
	cr	0.95	4.21	6.75	8.45	9.51

c : concentration ($\mu\text{g/ml}$) v : volume (ml) a : amount (mg)
r : recovery from urine (%), cr : cumulative recovery (%)

割し経口投与した。投与日数は3~40日で総投与量は1.35~90gであった(副作用のため1回服用で中止した例を除く)。

3. 臨床成績

効果判定基準は従来から当教室で使用している下記の基準に従った。

著効(++) : 自覚症状および他覚的所見がともに消失したもの

有効(+) : 自覚症状あるいは他覚的所見のいずれかに

改善を認めたもの

無効(-) : 自覚症状および他覚的所見がともに改善を認めなかったもの

臨床使用成績は Table 10~12 に示す。

157例中著効92例, 有効51例, 無効13例, 不明1例で有効率91.7%であった。そのうち単純な尿路感染症92例では著効62例, 有効26例, 無効4例で有効率95.7%, また複雑な尿路感染症65例では著効30例, 有効25例, 無効9例, 不明1例で有効率85.9%の結果を得た。

Table 10 Clinical results of PPA in simple urinary tract infections

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Causative organisms		Method of administration			Sensitivity				Side effect	Effect	
					Before	After	Single dose (mg)	Times per day	Days	Disc			MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
										CEX	ABPC	NA	PPA			NA
1	S. S.	F	27	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	<i>Staph. aur.</i>	125	2	7	++	-	++	1.56	6.25	-	+
2	M. N.	F	25	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	<i>Staph. aur.</i>	125	2	7	##	##	+	1.56	6.25	-	-
3	I. K.	F	64	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	125	2	7	+	-	##	1.56	6.25	-	++
4	A. S.	F	79	Acute cystitis	-	<i>Strept. py.</i>	125	2	7						-	+
5	I. Y.	F	60	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	<i>Staph. aur.</i>	125	2	7	##	##	##	1.56	3.13	-	+
6	F. T.	F	48	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	<i>Staph. aur.</i>	125	2	7	-	+	##	3.13	12.5	-	-
7	I. T.	F	36	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	125	2	7	##	##	##	1.56	6.25	-	++
8	O. K.	M	51	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	<i>Staph. epid.</i>	125	2	7	##	##	##	1.56	6.25	-	+
9	R. K.	F	22	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	150	2	7				1.56	6.25	-	##
10	F. M.	F	38	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	150	3	4	##	-	-	1.56	3.13	-	##
11	Y. C.	F	68	Acute cystitis	-	-	150	3	9						-	+
12	K. F.	F	45	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	150	3	4	##	##	##	1.56	3.13	-	##
13	K. U.	F	46	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	150	3	7	##	##	##	1.56	6.25	-	##
14	K. M.	F	41	Acute cystitis	<i>Strept. py.</i>	-	150	3	3	+	##	##	100	>400	-	##
15	S. T.	F	32	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	150	3	12	##	-	-	1.56	6.25	-	##
16	M. N.	F	26	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	150	3	7	##	##	##			-	##
17	T. Y.	F	48	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	150	3	7	##	##	##			-	##
18	N. M.	F	29	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	150	3	14	##	##	##			-	##
19	K. F.	F	45	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	150	3	4	##	##	##	1.56	3.13	-	##
20	T. M.	F	40	Acute cystitis	-	-	150	3	7						-	+
21	Y. T.	F	50	Acute cystitis	<i>Staph. epid.</i>	-	150	3	7				25	50	-	##
22	S. K.	F	53	Acute cystitis	<i>Citrobacter</i>	-	150	3	7	##	-	-			-	##
23	E. M.	M	18	Acute cystitis	<i>Staph. aur.</i>	-	250	2	7	##	##	##			-	##

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Causative organisms		Method of administration			Sensitivity				Side effect	Effect	
					Before	After	Single dose (mg)	Times per day	Days	Disc		MIC (μ g/ml)				
24	K. T.	F	63	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	250	2	7	++	+	++	0.78	6.25	-	+
25	T. S.	F	31	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	<i>Strept. py.</i>	250	2	7	++	-	++	1.56	6.25	-	+
26	C. M.	F	36	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	250	2	7	+ -	+	++	0.78	6.25	-	++
27	K. I.	F	64	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	250	2	7	+	-	##	1.56	6.25	-	++
28	T. K.	F	43	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> <i>Staph. epid.</i>	250	2	7	++	-	##	1.56	6.25	-	+
29	F. M.	F	56	Acute cystitis	<i>Strept. faec.</i>	-	250	2	7	##	++	##	200	>400	-	++
30	S. O.	M	57	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	250	2	7	##	##	##			-	++
31	S. F.	F	40	Acute cystitis	<i>Staph. epid.</i>	<i>Staph. epid.</i>	250	2	4	##	##	##			-	-
32	O. S.	M	57	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	250	2	7	##	##	##			-	++
33	F. S.	F	40	Acute cystitis	<i>Staph. epid.</i>	-	250	2	4	##	##	##			-	++
34	S. T.	F	52	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	250	2	7	##	##	##			-	++
35	M. C.	F	52	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	250	2	7	##	##	##			-	++
36	H. O.	F	25	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	250	2	7	##	##	##	1.56	3.13	-	++
37	M. O.	F	48	Acute cystitis	<i>Strept. faec.</i>	-	250	2	4	++	##	##			-	++
38	T. S.	F	52	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	250	2	7	##	##	##			-	++
39	T. M.	F	52	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	250	2	11	##	##	##			-	++
40	S. T.	F	41	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	250	2	18						-	+
41	M. N.	F	65	Acute cystitis	<i>Strept. faec.</i>	-	250	2	3				>400	>400	-	+
42	A. S.	F	60	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	150	4	3	##	##	##			-	++
43	M. M.	F	46	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	250	3	4	##	##	##			-	++
44	A. K.	F	26	Acute cystitis	-	-	250	3	11						-	+
45	H. T.	F	42	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	250	3	4	##	-	##	1.56	6.25	-	++
46	M. N.	F	37	Acute cystitis	<i>Staph. epid.</i>	-	250	3	8	##	##	##	100	>400	-	++

No. Name	Sex	Age	Diagnosis	Causative organisms		Method of administration			Sensitivity					Side effect	Effect
				Before	After	Single dose (mg)	Times per day	Days	CEX	ABPC	NA	PPA	NA		
47	M. O.	F	46	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	—	3	7	##	##	##				+
48	A. N.	F	37	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	—	3	3	##	##	##				+
49	C. U.	F	24	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	—	3	3	+	+	##				+
50	M. M.	F	40	Acute cystitis	—	—	3	4							+
51	M. N.	F	37	Acute cystitis	<i>Staph. epid.</i>	—	3	8	##						+
52	K. I.	F	39	Acute cystitis	—	—	3	8							+
53	T. N.	F	45	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	—	3	4	##	##	##	1.56	6.25		+
54	T. T.	F	55	Acute cystitis	—	—	3	7							+
55	T. S.	F	48	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	—	3	5	##	##	##				+
56	M. O.	F	46	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	—	3	7	##	##	##				+
57	K. I.	F	48	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	—	3	7	##	—	##				+
58	T. H.	F	23	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	—	4	4							+
59	K. T.	F	32	Acute cystitis	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella</i>	4	4							+
60	H. M.	F	45	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	—	4	4							+
61	H. T.	F	20	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	—	4	4							+
62	H. T.	F	43	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	—	4	4							+
63	Y. S.	F	34	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	—	4	9							+
64	S. F.	F	40	Recurrent cystitis	<i>Staph. epid.</i>	—	2	14	##	##					+
65	S. K.	M	40	Recurrent cystitis	<i>E. coli</i>	—	6	10							+
66	S. K.	F	55	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	—	4	5	##	##					+
67	L. T.	F	39	Chronic cystitis	<i>Prot. mir.</i>	—	4	6							+
68	T. Y.	F	44	Chronic cystitis	<i>Klebsiella</i>	—	4	14				6.25	12.5		+
69	K. S.	F	30	Chronic cystitis	<i>Prot. mir.</i>	—	4	14				25	50		+

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Causative organisms		Method of administration			Sensitivity				Side effect	Effect	
					Before	After	Single dose (mg)	Times per day	Days	Disc	MIC (μ g/ml)	CEX	ABPC			NA
70	T. K.	M	42	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	—	500	4	14				12.5	25	—	+
71	Y. U.	F	59	Chronic cystitis	<i>Prot. mir.</i>	—	500	4	14				12.5	12.5	—	+
72	I. H.	M	58	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	—	500	4	14						—	+
73	Y. T.	M	60	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	—	500	4	21						—	+
74	K. H.	F	60	Pyelitis	<i>E. coli</i> <i>Strept. faec.</i>	<i>E. coli</i>	125	2	7	##	##	—	25	>400	—	+
75	L. F.	F	24	Acute pyelonephritis	<i>Prot. mir.</i>	—	150	3	14	##	##	##	200	400	—	+
76	C. A.	F	30	Acute pyelonephritis	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella</i>	150	3	14	##	—	##			—	+
77	T. O.	F	12	Acute pyelonephritis	<i>Alcal. faec.</i>	—	150	3	3	—	—	##			—	+
78	N. H.	F	56	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	—	250	2	7	##	+	##			—	+
79	K. M.	F	26	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	—	250	3	7	##	##	##			—	+
80	S. I.	F	29	Acute pyelonephritis	<i>Strept. py.</i>	—	250	3	7	+	##	—			—	+
81	E. K.	F	21	Acute pyelonephritis	<i>Prot. mir.</i>	—	250	4	7	##	##	##			—	+
82	N. S.	F	36	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	—	500	4	20				1.56	6.25	—	+
83	E. K.	M	29	Gonorrheal urethritis	<i>Neis. gon.</i>	—	250	4	7						—	+
84	K. H.	M	34	Acute prostatitis	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	125	2	7	##	—	+	1.56	3.13	—	+
85	H. K.	M	37	Acute prostatitis	<i>E. coli</i>	—	250	4	12						—	+
86	T. I.	M	58	Acute prostatitis	<i>Klebsiella</i>	—	250	4	8						—	+
87	M. I.	M	43	Acute prostatitis	—	—	250	4	15						—	+
88	K. M.	M	40	Chronic prostatitis	—	—	250	3	7						—	+
89	M. N.	M	29	Chronic prostatitis	—	—	250	3	5						—	+
90	T. Y.	M	34	Chronic prostatitis	<i>Kleb.</i> →(—)→	<i>Staph. aur.</i>	250	3	35						—	+
91	Y. K.	M	50	Chronic prostatitis Hemorrhagic	<i>Pseud.</i>	<i>Pseud.</i>	250	4	40						—	+
92	Y. T.	M	63	Chronic prostatitis Hemorrhagic spermato cystitis	<i>Klebsiella</i>	—	500	4	34						—	+

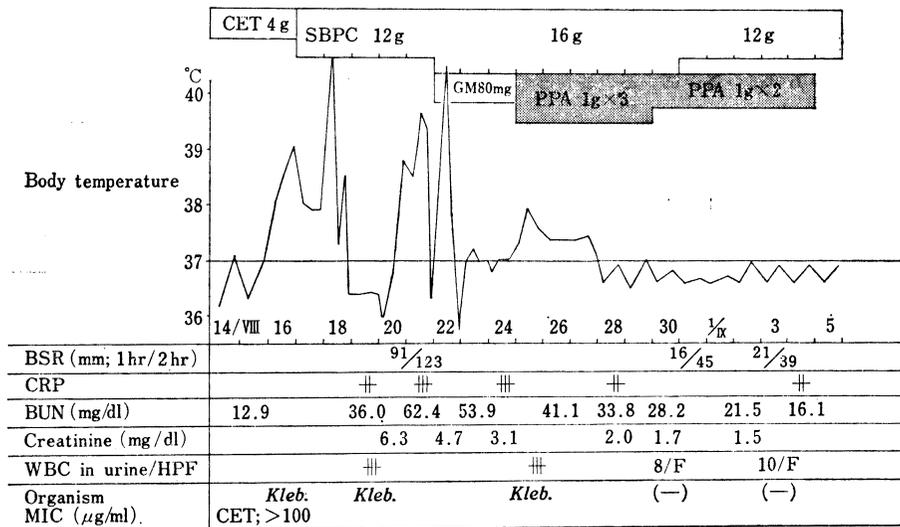
No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Causative organisms		Method of administration			Sensitivity				Side effect	Effect	
					Before	After	Single dose (mg)	Times par day	Days	CEX	ABPC	NA	Disc			MIC ($\mu\text{g/ml}$)
22	E. S.	F	54	Chronic cystitis	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella</i>	250	4	1/4	+	-	-	6.25	12.5	Nausea	Un-known
23	I. M.	M	70	Chronic cystitis	<i>Pseud. Prot. mir.</i>	<i>Serratia</i>	250	4	5	-	##	-	100 3.13	>400 12.5	-	+
24	S. K.	F	52	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	-	250	4	4	##	-	##			-	##
25	E. S.	M	70	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i> → (-)	<i>Pseud.</i>	250	4	20				25	200	-	+
26	Y. O.	M	72	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	<i>Pseud.</i>	250	4	25						-	+
27	T. H.	M	68	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	<i>Pseud.</i>	250	4	14						-	+
28	T. H.	M	75	Chronic cystitis	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella</i>	250	4	5	-	-	+			-	-
29	N. F.	M	60	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	-	250	4	12						-	##
30	J. N.	M	72	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	<i>Pseud.</i>	250	4	25						-	+
31	T. G.	M	72	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	-	250	4	40						-	+
32	S. T.	M	67	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	<i>Pseud.</i>	250	4	14						-	-
33	M. A.	F	56	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	-	500	3	7	-	-	-			-	##
34	I. S.	F	70	Chronic cystitis	<i>Strept. faec.</i>	-	500	4	14	##	##		25	50	-	##
35	K. H.	M	81	Chronic cystitis	<i>Klebsiella</i>	-	500	4	5	##	-	##			-	##
36	A. H.	M	68	Chronic cystitis	<i>Prot. mir.</i>	-	500	4	14						-	##
37	Y. K.	M	75	Chronic cystitis	<i>Prot. mir.</i>	<i>Prot. mir.</i>	500	4	14						-	+
38	T. S.	M	78	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	-	500	4	14						-	##
39	K. U.	M	61	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	-	500	4	14						-	##
40	Y. F.	M	60	Chronic cystitis	<i>Klebsiella</i>	-	500	4	30						-	##
41	S. S.	M	71	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	-	500	4	30						-	##
42	F. T.	M	69	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	<i>Pseud.</i>	500	4	20				50	>400	-	+
43	I. H.	F	45	Chronic cystitis	<i>Prot. mir.</i>	-	500	4	14				1.56	6.25	Nausea	##

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Causative organisms		Method of administration			Sensitivity				Side effect	Effect	
					Before	After	Single dose (mg)	Times per day	Days	Disc			MIC (μ g/ml)			
										CEX	ABPC	NA				PPA
44	S. K.	M	61	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	<i>Pseud.</i>	500	4	21						-	+
45	T. E.	M	62	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	—	500	4	14				50	>400	-	+
46	K. I.	M	64	Chronic cystitis	<i>Prot. mir.</i>	—	500	4	18						-	+
47	M. O.	M	72	Chronic cystitis	<i>Klebsiella</i>	—	500	4	14				6.25	100	-	+
48	T. S.	M	73	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	—	500	6	3		-	-	25	400	-	+
49	N. M.	M	74	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	—	1,000	3	4		-	-			-	+
50	Y. G.	M	70	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	<i>Pseud.</i>	1,000	3	21						-	+
51	H. Y.	M	71	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	<i>Pseud.</i>	1,000	3	24						-	+
52	S. O.	M	67	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	<i>Pseud.</i>	1,000	3	30						-	+
53	A. S.	M	73	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	<i>Pseud.</i>	1,000	3	30						-	+
54	H. I.	M	63	Chronic cystitis	<i>Pseud.</i>	—	1,000	3	18						-	+
55	K. Y.	F	62	Chronic cystitis	<i>Prot. mir.</i>	<i>Prot. mir.</i>	1,000	3	24						Nausea	+
56	G. I.	F	66	Chronic pyelitis	<i>Prot. mir.</i>	—	500	4	24				3.12	6.25	-	+
57	Y. M.	F	7	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i> → <i>Strept. py.</i> →	—	150	2	33		-	+	1.56	6.25	-	+
58	K. K.	F	22	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	—	150	3	7		+		12.5	100	-	+
59	T. C.	F	53	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	250	2	7		+				-	-
60	S. T.	M	81	Chronic pyelonephritis	<i>Strept. faec.</i>	<i>Strept. faec.</i>	250	3	16		-	-			-	+
61	N. Y.	M	25	Chronic pyelonephritis	<i>Klebsiella Pseud.</i>	—	250	4	5		-	-	25	100	-	+
62	Y. H.	M	71	Chronic pyelonephritis	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella</i>	250	4	20		-	-	100	>400	-	+
63	K. S.	F	16	Chronic pyelonephritis	<i>Pseud.</i>	—	1,000	3	3		-	-	100	>400	-	+
64	T. H.	F	42	Chronic pyelonephritis	<i>Klebsiella Strept. faec.</i>	Yeast like fungi	1,000	4	4		-	-			-	+
65	O. K.	M	44	Pyonephrosis	<i>Klebsiella</i>	—	1,000	3	2		+	-			-	+

Table 12 Clinical effects of PPA

Diagnosis		No. of cases	Excellent	Good	Poor	Unknown	Effectiveness (%)
Simple urinary tract infections	Cystitis	73	52	18	3		95.9
	Pyelitis	1		1			100
	Pyelonephritis	8	5	3			100
	Gonorrhea	1	1				100
	Prostatitis	8	3	4	1		87.5
	Spermatocystitis	1	1				100
	Subtotal	92	62	26	4		95.7
Complicated urinary tract infections	Cystitis	55	27	19	8	1	85.2
	Pyelitis	1	1				100
	Pyelonephritis	8	2	5	1		87.5
	Pyonephrosis	1		1			100
	Subtotal	65	30	25	9	1	85.9
Total		157	92	51	13	1	91.7

Fig. 11 Case No. 65 Pyonephrosis O. K., male, 44 y



次に腎盂腎炎から膿腎症に移行し、SBPC と本剤の併用で急性症状寛解後、腎摘除術を施行し得た症例についてその経過を概述する。

症例 No. 65 (Table 11) O. K., 44才, 男。

右尿管結石排石後および左水腎症に合併した腎盂腎炎症例で、左腎部に疼痛あり、CET 4g/day でも寛解せず、SBPC 6g \times 2/day 投与2日目から下熱と同時に血圧低下をきたし、endotoxin shock の診断のもとにプレドニンを併用して2日後から血圧の上昇とともに再度発熱をきたしたため、SBPC 4g \times 4/day と GM 40 mg \times 2/day を併用して一時 37°C 台に下熱したが再度

38°C 台に上昇し、当時の BUN も 62.4, 53.9 mg/dl、クレアチニン 6.3, 4.7, 3.1 mg/dl と腎障害著明のため GM を長期続けることが不可能になり、SBPC 4g \times 4/day と PPA 1g \times 3/day の併用で4日目から 37°C 以下に下熱以後、PPA 1g \times 2/day, SBPC 4g \times 3/day に減量し左腎摘除術を施行し、以後経過良好で退院、一命をとりとめた症例である。

検査所見などは Fig. 11 に示すとおりで、尿培養で *Klebsiella* を $>10^5/\text{ml}$ 認め、CET に対する MIC は $>100\mu\text{g/ml}$ 以上であったが、PPA 投与中に陰性化している。

Table 13 Laboratory findings

	E.I., M, 63yr.		S.A., M, 82yr.		I.M., M, 70yr.		T.H., M, 75yr.		N.Y., M, 25yr.	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
RBC ($\times 10^6$)	383	386	338		372	355	436	396	467	426
WBC	6,200	6,500	5,200		11,000	11,300	7,300	7,200	7,200	6,200
Hb (g/dl)	12.5	12.1	11.3		12.1	11.4	13.3	12.0	14.9	13.6
Ht (%)	38.3	36.9	33.2		36.4	34.2	38.4	35.0	40.0	35.9
T. Protein (g/dl)	7.5	6.6	6.3	6.0	7.3	6.6	6.1	5.8	6.5	6.7
T. Bilirubin (mg/dl)	0.55	0.69	0.56	0.46	0.25	0.26	0.64	0.47	1.28	0.38
GOT	9	27	17	25	34	30	14	21	17	16
GPT	12	20	8	13	30	25	10	15	18	28
Al-P	2.2	2.3	1.7	1.7	2.2	1.9	1.2	1.7	1.4	1.8
BUN (mg/dl)	12	16	33	26	17	15	16	12	20	9

	K.H., M, 81yr.		K.S., F, 16yr.		O.K., M, 44yr.		M.A., F, 56yr.		T.H., F, 42yr.	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
RBC ($\times 10^6$)	381	400	400	406	404	433	432		362	351
WBC	7,600	9,400	14,900	8,200	7,600	8,700	8,700		7,300	7,200
Hb (g/dl)	12.7	13.5	11.4	11.3	13.0	13.3	13.0		10.0	9.4
Ht (%)	38.2	39.2	32.9	33.9			39.9		31.1	30.2
T. Protein (g/dl)	6.1	6.3	6.9	7.1			7.3	7.0	6.5	6.6
T. Bilirubin (mg/dl)	0.51	0.54	0.78	0.31			0.75	0.44	0.43	0.49
GOT	36	28	34	15	20	17	13	17	13	13
GPT	24	21	18	20	34	13	7	13	25	17
Al-P	1.3	1.4	1.3	1.8			1.6	1.6	1.1	1.2
BUN (mg/dl)	8	9	21	11	53.9	16.1	17	10	6	8

B : before administration of PPA, A : after administration of PPA.

4. 副作用

157例に使用し、3例に嘔気が認められた。1例 (Table 11 の No. 22) は PPA 250 mg を1錠服用後嘔気を催し、患者が服薬を中止した。他の2例 (Table 11 の No. 43, No. 55) はいずれも軽度であり、服薬継続中に訴えはなくなっている。その他の症例には全く副作用を認めず、157例中3例、1.9%に発現をみただけであった。

次に測定し得た入院患者10例について本剤投与前後に血液、肝、腎などの臨床検査を実施した。その結果、Table 13に示すとおり、本剤投与によると思われる異常は全く認められなかった。

考 案

Pseudomonas に有効な薬剤としては従来から GM, CBPC などがあるが、いずれも注射剤であり、外来患者に対する治療薬としては問題があり、また、重症尿路感染症に対する CBPC や SBPC などの大量投与療法にて緩解後の治療薬として、*Pseudomonas* にも有効な

経口薬剤の開発は我々臨床家にとって長年の期待であった。近年、経口投与で *Pseudomonas* に有効な薬剤の開発は目ざましいものがあり、我々が検討を行ってきたものでも Carbenicillin indanyl sodium (以下、I-CBPC と略す)、Fosfomycin (以下、FOM と略す) などがある。

今回検討を行なった Pipemidic acid もその1つであり、*Pseudomonas* をはじめとして各種のグラム陰性桿菌および *Staphylococcus* にも有効であるといわれている。本剤は PA と一連の化合物であり、PA については我々も1971年に基礎および NA との比較試験でその有用性を確認している¹⁾。PPA は *Pseudomonas* に有効であるだけでなく、各種抗生物質と交叉耐性を示さず、NA や PA とともに完全に交叉しないという特徴を有しており、さらにグラム陰性桿菌に対する抗菌力は CEX, ABPC, CBPC などの抗生物質や NA, PA よりも強いといわれている。また、本剤は経口投与により消化管からの吸収も良好で、体内でほとんど不活性化さ

れずに活性体が尿中に排泄されることも知られている。これらのことは第23回日本化学療法学会総会新薬研究会報告²⁾での検討でもほぼ確認されている。

今回、我々も以上の点を考慮して基礎および臨床面から PPA の検討を行なった。

本剤の臨床分離株に対する抗菌力は、中澤の報告²⁾では *E. coli* に対する MIC のピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり、大多数の株が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり、*Klebsiella*, *Proteus* では $3.13 \mu\text{g/ml}$ に、また *Pseudomonas* では $12.5\sim 25 \mu\text{g/ml}$ に、*Serratia* では $3.13\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ と $>100 \mu\text{g/ml}$ にピークがある。我々の成績も中澤の報告とほぼ同様であり、*E. coli*, *Klebsiella* および *Proteus* に対しては PPA は NA より 1~2 管、PA より 3~4 管強い抗菌力を示した。また、PPA 耐性株は *E. coli* で 1 株、*Klebsiella* および *Proteus* では全くなかったが、NA では *E. coli* 15 株、*Klebsiella* 4 株、*Proteus* 1 株、PA では *E. coli* 13 株、*Klebsiella* 2 株、*Proteus* 1 株がおのおの耐性であった。これらの事実から PPA は NA や PA とほとんど交叉耐性がないものと思われる。また、本剤の抗菌力と I-CBPC, FOM の抗菌力を比較すると、I-CBPC では五島らの報告³⁾によれば *E. coli* に対する MIC のピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ にあり、*Klebsiella*, *Proteus* では $50\sim >100 \mu\text{g/ml}$ また *Pseudomonas* についても大部分 $>100 \mu\text{g/ml}$ でいずれの菌についても本剤のほうがすぐれているように思われる。いっぽう FOM では、第22回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムにおける五島の全国集計⁴⁾によると、*E. coli* に対する MIC のピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ にあり、*Klebsiella* では $50 \mu\text{g/ml}$ に、また *Proteus* では $0.2 \mu\text{g/ml}$ に、*Pseudomonas* では $6.25 \mu\text{g/ml}$ にそれぞれピークを認めており、*E. coli*, *Klebsiella* では明らかに PPA のほうがすぐれており、*Proteus* については FOM のほうがすぐれている。また *Pseudomonas* については FOM のほうが 1~2 管すぐれているようである。

次に男子健康成人 7 例、腎不全患者 1 例について血中濃度および尿中回収率を検討した。その結果健康成人では 1 g 投与時の血中濃度のピークは $5.5 \mu\text{g/ml}$ で、清水の報告⁵⁾ よりいくぶん高い値であった。いっぽう尿中濃度は 1 g 投与で最高 $3,250 \mu\text{g/ml}$ 、250 mg 投与でも $620 \mu\text{g/ml}$ ときわめて高濃度を示した。また PPA と PA との cross-over による比較で PPA 250 mg 投与群では 6~8 時間尿でもなお約 $188 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、これは PA 750 mg 投与群のピーク時より高値であり、PPA 群はいずれの時間帯においても PA 群より高い尿中濃度が得られ、10 時間までの尿中回収率でも PPA 群

で約 80%、PA 群で約 10% であった。これらの成績からも本剤は尿路感染症に対してみわけて有望な薬剤と思われる。また腎不全患者の 1 例で 500 mg 投与にもかかわらず血中濃度が $43.5 \mu\text{g/ml}$ ときわめて高値を示し、明らかな蓄積傾向が認められた。この点は腎不全患者へ投与する場合は注意を要すると考える。また、I-CBPC, FOM の血中濃度、尿中回収率と比較すると、I-CBPC では、1 g 経口投与時の血中濃度のピークは自験例⁶⁾ で $6.1 \mu\text{g/ml}$ 、また深谷の報告⁶⁾ でも $6.6 \mu\text{g/ml}$ ではば PPA と同程度であるが、尿中回収率では 6 時間までではあるが 43.6% で PPA 1 g 投与の 43.3% とほぼ同程度の回収率を示している。いっぽう FOM では清水の報告⁴⁾によると 1 g 経口投与時の血中濃度のピークは平均 $5.5 \mu\text{g/ml}$ ではば本剤と同程度であるが、FOM の尿中回収率は 6 時間までに平均 20% と報告しており PPA の回収率の約 1/2 である。

以上、抗菌力および血中濃度、尿中回収率を考え合せると、本剤は尿路感染症に対する治療剤としてきわめてすぐれており、とくに *Pseudomonas* に対してはすでに検討済みの I-CBPC よりも抗菌力がすぐれており、尿中回収率が同じであるという点、また FOM とでは MIC は 1~2 管劣るが尿中回収率が 2 倍も認められ、いずれの経口薬よりもすぐれているように思われる。

次に臨床成績については河田の全国集計⁷⁾では尿路性器感染症 653 例で著効 312 例、有効 193 例、無効 114 例、判定保留 34 例で有効率 81.6% であった。そのうち単純性尿路感染症 374 例では有効率 93.2%、いっぽう、複雑な尿路感染症 247 例では有効率 66.2% であった。我々の治験例 157 例では著効 92 例、有効 51 例、無効 13 例、不明 1 例で有効率 91.7%、そのうち単純性尿路感染症 92 例では有効率 95.7%、いっぽう複雑性尿路感染症 65 例では 85.9% と、河田の報告と比較して単純な尿路感染症ではほぼ一致するが、複雑な尿路感染症では当教室の成績のほうが高い有効率を示している。これはカテーテル留置中の症例が 65 例中 3 例と少なかった点や、I-CBPC と同様、再発防止ないし管理治療上有用な点を考慮し病状の緩解後使用した症例も含まれているためかと思われる。しかし、やはり尿流の通過障害をともなった症例ばかりのためか著効率は 46.9% で単純な尿路感染症の著効率 67.4% との間にはかなりの差を認める。また、我々の I-CBPC の総治験例 35 例⁸⁾の有効率 81.0%、および FOM の総治験例 40 例⁷⁾の有効率 87.5% と比べると、本剤の治験例 157 例の有効率 91.7% のほうがわずかながら上まわっている。

疾患別治療効果は Table 12 に示したように、単純な尿路感染症では急性膀胱炎 73 例中著効 52 例、有効 18

例, 無効3例で有効率95.9%であった。また腎盂炎, 腎盂腎炎の9例では著効5例, 有効4例で無効例はなかった。前立腺炎8例では著効3例, 有効4例, 無効1例で有効率87.5%であった。その他, 淋菌性尿道炎および精のう腺炎の各1例はいずれも著効であった。以上のように単純性尿路感染症92例では有効率95.7%ときわめて良好な成績であった。次に複雑な尿路感染症では膀胱炎55例中著効27例, 有効19例, 無効8例, 不明1例で有効率85.2%であった。また腎盂炎, 腎盂腎炎の9例では著効3例, 有効5例, 無効1例で有効率88.9%であった。なお膿腎症の1例もSBPCとの併用ではあったが, 一時的に寛解させ手術を施行し得たことはきわめて有用であった。以上のとおり複雑性尿路感染症65例では著効30例, 有効25例, 無効9例, 不明1例で有効率85.9%の成績を得た。

起炎菌別治療効果は Table 14, 15 に示す。

単純性尿路感染症では *E. coli* 51例中著効41例, 有効9例, 無効1例で有効率98.0%, 菌消失率94.1%であり, *Klebsiella* 6例では著効および有効がおのおの3例で, 有効率100%, 菌消失率66.7%であった。また *Proteus* 5例は全例著効で菌も消失しており, *Pseudomonas* 2例はいずれも有効で1例に菌の消失がみられている。いっぽうグラム陽性球菌のうち *Staphylococcus epidermidis* 6例では著効4例, 有効および無効がおのおの1例で有効率, 菌消失率ともに83.3%であった。その他, *Streptococcus faecalis* 3例では著効2例, 有効1例で, *Staphylococcus aureus* 1例, *Streptococcus pyogenes* の2例はいずれも著効であり, 全例に菌の消失がみられた。

次に複雑性尿路感染症では *E. coli* 15例中著効7例, 有効5例, 無効3例で有効率, 菌消失率ともに80.0%, *Klebsiella* 8例では著効4例, 有効2例, 無効2例で

Table 14 Clinical and bacteriological effects of PPA classified by causative organisms

(Simple urinary tract infections)

Causative organisms	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effectiveness (%)	Eradication (%)
<i>E. coli</i>	51	41	9	1	98	94.1
<i>Klebsiella</i>	6	3	3		100	66.7
<i>Proteus mirabilis</i>	5	5			100	100
<i>Pseudomonas</i>	2		2		100	50
<i>Staph. aureus</i>	1	1			100	100
<i>Staph. epidermidis</i>	6	4	1	1	83.3	83.3
<i>Strept. faecalis</i>	3	2	1		100	100
<i>Strept. pyogenes</i>	2	2			100	100
Mixed infections	3	1	1	1	66.7	66.7
Others	3	2	1		100	100
Total	82	61	18	3	96.3	90.2

Table 15 Clinical and bacteriological effects of PPA classified by causative organisms

(Complicated urinary tract infections)

Causative organisms	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effectiveness (%)	Eradication (%)
<i>E. coli</i>	15	7	5	3	80	80
<i>Klebsiella</i>	8	4	2	2	75	62.5
<i>Proteus mirabilis</i>	7	5	2		100	71.4
<i>Pseudomonas</i>	20	8	11	1	95	45
<i>Strept. faecalis</i>	3	1	2		100	66.7
Mixed infections	8	4	2	2	75	87.5
Others	1	1			100	100
Total	62	30	24	8	87.1	66.1

Table 17 Clinical effects and daily dose

	Daily dose (mg × times)	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effectiveness (%)
Simple urinary tract infections	125 × 2	10	2	6	2	80
	150 × 3	16	12	4		100
	250 × 2	21	13	7	1	95.2
	250 × 3	20	13	6	1	95
	250 × 4	14	12	2		100
	500 × 4	8	7	1		100
	Others	3	3			100
	Total	92	62	26	4	95.7
Complicated urinary tract infections	125 × 2	3	2	1		100
	150 × 3	6	2	2	2	66.7
	250 × 2	4	2	1	1	75
	250 × 3	10	4	2	4	60
	250 × 4	12	3	7	2	83.3
	500 × 4	15	12	3		100
	1,000 × 3	9	3	6		100
	Others	5	2	3		100
Total	64	30	25	9	85.9	

の他発疹などのアレルギー症状や肝、腎機能障害もきわめて少数ではあるが報告されており注意を要する。また、投与量別にその頻度をみると、1日1.5g投与までは約4%ほどで、1日2.0g以上になると10%を越えるような報告もなされている。我々の157例では3例(1.9%)に消化器症状を認めただけで、測定し得た血液、肝、腎機能検査では異常を示したものは認められなかった。

以上の結果、本剤は種々の抗生剤と交叉耐性を示さず、PA、NAとも完全な交叉耐性は示さず、他剤耐性菌にも有効で、しかも *Pseudomonas* に対しては既存のいかなる経口剤よりもすぐれており、また I-CBPC、FOM の抗菌力および尿中回収率から比較しても本剤はきわめてすぐれた薬剤で、しかも副作用が少なく、そのうえ本剤が国産品であることは本剤のメリットといえる。

結 語

1. 抗菌力

各種尿路感染症分離株に対する PPA の MIC を測定した。その結果、PPA の MIC のピークは *E. coli* で $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella* で $3.13\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ 、*Proteus* で $3.13 \mu\text{g/ml}$ 、*Pseudomonas* で $25 \mu\text{g/ml}$ 、*Staphylococcus epidermidis* で $12.5\sim 25 \mu\text{g/ml}$ にあり、*E. coli*、*Klebsiella* および *Proteus* に対しては NA より1~2管、PA より3~4管すぐれた値を示した。*Serratia* に対する MIC は GM より高く、NA、AKM とほぼ同じ分布を示した。

2. 血中濃度および尿中回収率

男子健康成人2例に PPA 1g 経口投与後の血中濃度のピークは2時間後にあり、平均 $5.5 \mu\text{g/ml}$ であった。また尿中濃度のピークは1~2時間尿にあり、その値は平均約 $3,250 \mu\text{g/ml}$ で、12時間までの尿中回収率は平均55.6%であった。

男子健康成人5例に PPA 250mg 経口投与後の血中濃度のピークは1時間後にあり、その値は平均 $1.9 \mu\text{g/ml}$ であった。また、尿中濃度のピークは0~2時間尿にあり、平均約 $620 \mu\text{g/ml}$ で、10時間までの尿中回収率は約80%であった。

次に、腎不全患者1例に PPA 500mg 経口投与後の血中濃度は1時間後にピークがあり、 $43.5 \mu\text{g/ml}$ を示し、8時間後でもなお $27.5 \mu\text{g/ml}$ を示し蓄積傾向が認められた。また8時間までの尿中回収率は2.6%であった。

3. 臨床使用成績

尿路感染症157例に PPA を使用し、著効92例、有効51例、無効13例、不明1例で有効率91.7%であった。そのうち単純な尿路感染症92例では著効62例、有効26例、無効4例で有効率95.7%、また複雑な尿路感染症65例では著効30例、有効25例、無効9例、不明1例で有効率85.9%の結果を得た。

また、起炎菌別治療効果では *E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus* および *Pseudomonas* 感染症に対して85.7~

100%の有効率であった。また本剤はNA, ABPC, CEX耐性菌感染症に対しても効果が認められ、*in vitro*の成績を裏付ける結果が得られた。

4. 副作用

PPA 投与157例中3例、1.9%に嘔気が認められ、そのうち1例は患者が服薬を中止したが、他の2例は服薬継続中に訴えは消失した。また10例について本剤投与前後に血液、肝、腎などの臨床検査を実施したが、本剤投与によると思われる異常所見は全く認められなかった。

文 献

- 1) 石神襄次, ほか: Piromidic acid の二重盲検法による急性膀胱炎に対する臨床評価。Chemotherapy 19(5): 631, 1971
- 2) 第23回日本化学療法学会総会新薬研究会報告

“Pipemidic acid”抄録集, 1975

- 3) 五島瑳智子, ほか: Carbenicillin indanyl sodium の抗菌作用。Chemotherapy 23(2): 557, 1975
- 4) 第22回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム“Fosfomycin”抄録集, 1974
- 5) 三田俊彦, ほか: 尿路感染症に対する Carbenicillin indanyl sodium の基礎と臨床。Chemotherapy 23(2): 743, 1975
- 6) 第22回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム“Carbenicillin indanyl sodium”抄録集, 1974
- 7) 石神襄次, ほか: 泌尿器科領域における経口用 Fosfomycin の基礎と臨床。Chemotherapy 23(5): 1960, 1975

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PIPEMIDIC ACID IN THE FIELD OF UROLOGY

TOSHIHIKO MITA, NOBUO KATAOKA and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

(Director : Prof. JOJI ISHIGAMI)

Fundamental and clinical studies were carried out on a new synthetic antibacterial drug, pipemidic acid (PPA). The results obtained were as follows.

1. In the sensitivity distribution of various organisms isolated from urinary tract infections, the peak MIC values were 1.56 $\mu\text{g/ml}$ in *E. coli*, 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ in *Klebsiella*, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ in *Proteus*, 25 $\mu\text{g/ml}$ in *Pseudomonas* and 25 $\mu\text{g/ml}$ in *Staphylococcus*. PPA was 2 to 4 times more potent than nalidixic acid (NA) and 8 to 16 times more potent than piromidic acid (PA) against *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus*. The MIC distribution of PPA was similar to that of NA and aminodeoxykanamycin in *Serratia* strains which were relatively sensitive to gentamicin.

2. When PPA was given to 2 healthy human male adults at a single oral dose of 1 g, the average peak plasma level was 5.5 $\mu\text{g/ml}$ 2 hours after dosing and the average peak urine level was 3,250 $\mu\text{g/ml}$ in 1~2 hour urine. The urinary recovery for 12 hours was 55.6% on the average.

When 250 mg of PPA was orally given to 5 healthy male adults, the peak concentration in plasma was 1.9 $\mu\text{g/ml}$ on the average 1 hour after dosing. The highest average concentration of 620 $\mu\text{g/ml}$ was observed in 0~2 hour urine and the average urinary recovery was 80%.

In a patient with renal insufficiency receiving PPA at a single oral dose of 500 mg, the plasma level attained a peak of 43.5 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour after dosing and was 27.5 $\mu\text{g/ml}$ even 8 hours later. The urinary recovery for 8 hours was 2.6%.

3. PPA was used for 157 cases of urinary tract infections with the results of 92 excellent, 51 good, 13 ineffective and 1 unknown cases. The rate of effectiveness was 91.7%.

In 92 cases of simple urinary tract infections, 62 cases were excellent, 26 cases good and 4 cases ineffective, the rate of effectiveness being 95.7%. In 65 cases of complicated urinary tract infections, 30 cases were excellent, 25 cases good and 9 cases ineffective, the rate of effectiveness being 85.9%. When classified according to causative organisms, the rate of effectiveness ranged between 85.7 and 100% in the infections due to *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* and *Pseudomonas*. PPA was clinically effective against organisms resistant to NA, ampicillin and cephalexin as expected from its *in vitro* result that there is no cross-resistance between PPA and NA or antibiotics.

4. Nausea was observed in 3 (1.9%) of 157 cases treated with PPA. Medication was discontinued in 1 case due to the side effect, but the other 2 cases ceased complaining in spite of continued medication of PPA. No abnormalities were observed with respect to blood analysis, liver and kidney function tests in 10 cases examined before and after medication.