

複雑性尿路感染症に対する Pipemidic acid (PPA) の使用経験

田中求平・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：仁平寛巳教授)

小田サキ子

広島大学医学部付属病院中央検査部細菌検査室

(主任：坪倉篤雄教授)

今回われわれは、pyridopyrimidine 環を基本骨格として有する Pipemidic acid (PPA) を尿路感染症に臨床応用、検討する機会を得たので、その結果を報告する。

PPA はグラム陰性菌にすぐれた抗菌力を有し、緑膿菌にも抗菌力を示す。また、動物試験では種々のグラム陰性菌感染症に経口投与で有効で、その作用は一般に Piromidic acid (PA), Nalidixic acid (NA), Cephalixin (CEX) および Ampicillin (ABPC) より強く、緑膿菌感染症では Carbenicillin (CBPC) よりすぐれているといわれる¹⁾。

経口投与により消化管からよく吸収され、大部分が未変化のまま主として尿中に排泄される^{2,3)}。さらに、急性毒性⁴⁾、慢性毒性^{5,6)}、催奇形性⁷⁾ならびに一般薬理作用⁸⁾に関する検討結果などから、本剤の毒性は低いと考えられる。

このような特性をもった PPA を臨床に用いたので、その結果を以下に報告する。

研究対象ならびに方法

対象は昭和 49 年 11 月から 50 年 4 月までの間に広島大学医学部付属病院泌尿器科において治療を行なった 54 才から 82 才にいたる 10 例で、このうち女子 3 名を含み、すべて尿路手術後に経尿道的膀胱留置カテーテルを設置し、このカテーテルを抜去後に尿路感染症を認めた症例である。Case 1, 3, 7, 10 は TUR, case 2 は lithotripsy, case 4, 5, 6, 8, 9 は supra pubic prostatectomy のおのおの術後の患者である。

これら症例から得られた細菌の PPA に対する感受性として MIC の測定を行ない、さらに NA, CBPC, Gentamicin (GM), CEX, Nitrofurantoin (NF) に対する感受性検査を 3 濃度 disk 法によって行なった。

Case 1~5 には 1 日 4 回、すなわち毎食後および就床前に各 250 mg、計 1 日 1.0 g、また case 6~10 には同様に各 500 mg、計 1 日 2.0 g の経口投与 (125 mg 錠使用) を画一的に 7 日間行なった。この間、他の抗菌性

薬剤、消炎剤、解熱鎮痛剤および胃腸薬の併用は行なわなかった。全症例とも留置カテーテル抜去後 2 日目、他の抗菌剤投与中止後 3 日以上のものに投与した。

効果の判定は自覚症状と他覚的所見を参考として、治療開始 4 日目および投与中止後 5 日目に行なった。すなわち、i) 尿沈渣所見ならびに自覚症状のいずれにも改善効果のみられたものを有効、異常の消失したものを著効とし、いずれに対しても改善のみられなかったものを無効とした。ii) 尿の細菌学的検査としては尿中細菌の同定と細菌定量培養を行ない、 10^3 /ml 以下に減少したものを有効、 10^2 /ml 以下に減少したものを著効とし、 10^3 /ml 以上のものを無効とした。iii) 臨床効果の判定は、上記 i) および ii) のいずれもが著効を示したものを著効(E)、いずれか一方が著効を示したもの、あるいはいずれもが有効であったものを有効(G)とし、i), ii) のいずれにも改善を認めなかった場合、あるいは不十分であったものを無効(P)とした。

副作用として PPA 内服による種々の症状の発現を検討するとともに、薬剤内服による影響を追究するために投与前後における腎機能検査 (PSP 検査、内因性クレアチンクリアランス、BUN、血清クレアチニン)、肝機能検査 (血清総蛋白、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、TTT、コリンエステラーゼ) および末梢血液検査などを行なった。なお、末梢血液像では $\pm 10\%$ 、肝機能および腎機能については $\pm 20\%$ 以上の変動をもって影響ありとの判定を下した。

1. 起炎菌の薬剤感受性 (Table 1)

起炎菌で感受性のある薬剤は、*Pseudomonas* の 3 株は GM にだけ、*Proteus* の 1 株は NA にだけ、また *Enterococcus* の 1 株は CBPC, CEX, GM, NF に、*Enterobacter* の 1 株は GM に、*Staphylococcus epidermidis* の 2 株中 1 株は全薬剤に、1 株は GM にだけおのおの感受性を示した。

2. 自覚症状改善に対する効果 (Table 2)

排尿痛のあるものは 5 例で、全例、投与中止後 5 日目

には消失した。また、頻尿、残尿感は排尿痛に比較してその改善がおくれたが、投与中止後5日目には全例に効果を見た。

Table 1 Sensitivity of bacteria isolated from urine to different antibiotics

Antibiotics	NA		CBPC		GM		CEX		NF	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Organism										
<i>Ps. aeruginosa</i>	0	3	0	3	3	0	0	3	0	3
<i>Pr. vulgaris</i>	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1
<i>Enterococcus</i>	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0
<i>Enterobacter</i>	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1
<i>Staph. epider.</i>	1	1	1	1	2	0	1	1	1	1

+ : sensitive - : resistant

3. 尿所見に対する効果 (Table 2)

尿沈渣中の白血球の消失はなかったが、治療開始前に比較して大半に改善が認められた。

4. 細菌学的検査における効果 (Table 1, 2, 3)

Proteus の2株は充分な効果が得られた。*Pseudomonas* の3株中1株に効果があり、1株は不明で、1株は無効であった。*Enterococcus* の1株は有効であった。治療前後における尿培養で得られた菌株についてそのNA, CBPC, GM, CEX, NFに対する感受性を3濃度disk法、さらにPPAに対するMICをみると、*Pseudomonas* はGMにだけ感受性を示しているが、PPAは9株中6株に感受性を認める。*Proteus* の2株中1株はNAに感受性をみるが、PPAには2株とも感受性を示した。

Table 2 Clinical results of PPA on patients with complicated urinary tract infections

Case No.	Age	Sex	Grade of pyuria (WBC/HPF)		Subjective symptoms										
			B	A	Painful urination			Urinary frequency			Residual sensation				
					B	D	A	B	D	A	B	D	A		
1	67	M	numerous	###	+	-	-	++	++	+	+	+	+	+	+
2	54	M	numerous	++	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-
3	60	F	+	±	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+
4	68	M	numerous	###	-	-	-	++	+	-	-	-	-	-	-
5	57	M	++	++	-	-	-	+	-	-	+	±	-	-	
6	58	M	numerous	###	-	-	-	++	++	-	-	-	-	-	
7	82	F	###	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
8	69	M	###	+	+	±	-	+	+	±	+	+	-	-	
9	66	M	###	±	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	
10	72	F	###	++	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	

Case No.	Bacteriological studies						Clinical effect	Side effect
	B			A				
	Organism	Colony count/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Organism	Colony count/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
1	<i>Pseudomonas</i>	2×10^8	100 >400 >400	<i>Pseudomonas</i>	6×10^8	100 >400 >400	Good	-
2	<i>Pseudomonas</i>	10	25 >400 >400	<i>Pseudomonas</i>	10^5	25 >400 >400	Good	-
3	<i>Proteus</i>	10^5	1.56 25 6.25	<i>Enterococcus</i>	4	1.56 25 6.25	Good	-
4	<i>Pseudomonas</i> <i>Citrobacter</i>	10^5	25 >400 >400 25 400 25	<i>E. coli</i> <i>Citrobacter</i>	8×10^8	25 >400 >400 25 400 25	Good	-
5	<i>Proteus</i>	5×10^8	3.13 50 6.25		0	3.13 50 6.25	Good	-
6	<i>Enterococcus</i>	10^4	200 >400 >400	<i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus</i>	10^3	200 >400 >400	Good	-
7		0			0		Good	-
8	<i>Staphylococcus</i>	10^8	25 25 100		0	25 25 100	Good	-
9		0			0		Good	-
10	<i>Enterococcus</i>	10^4	200 >400 >400		0	200 >400 >400	Good	-

B : before treatment D : 4th day of treatment A : 5th day after treatment

5. 臨床的総合所見に対する効果 (Table 2)
治療開始4日目には50%, 投与中止後5日目では100%に有効な成績を得た。

6. 副作用について (Table 2)
アレルギー様症状, 胃腸障害を訴えるものはなかった。

7. 臨床検査成績に対する影響 (Table 4, Fig. 1~7)

検討したいずれにおいても腎機能, 肝機能, 末梢血液像に対して明らかな影響はなかった。また, 症例の平均年齢は65才で, 治療前のBUNの平均値は13.6 mg/dlを示しており, PSP検査, 内因性クレアチニンクリアランスにおいても全例に腎機能の軽度低下が考えられるが, 投与後にその腎機能を障害したと思われるものは認めなかった。

Table 3 MIC of PPA for bacteria isolated from urine culture

Organism	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200
<i>Pseudomonas</i>	9					1	5	3	
<i>Proteus</i>	2		1	1					
<i>Enterobacter</i>	6	1		1			4		
<i>Citrobacter</i>	1						1		
<i>E. coli</i>	2	1	1						
<i>Enterococcus</i>	4							1	3
<i>Staphylococcus</i>	2						2		

Table 4 Laboratory findings before and after treatment of PPA

Case No.	PSP test (%)		Ccr (ml/min)	Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4/\text{ml}$)		WBC/ml		CRP		TP (g/dl)	
	15'	$\Sigma 120'$		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	16	57	57.2	10.2	11.2	301	330	3,700	4,200	-	-	5.9	6.0
2	29	63.5	37	10.2	10.3	428	320	6,900	4,600	2+	-	5.8	5.6
3	24	46	25.3	13.4	13.6	333	340	4,900	5,200	-	-	6.4	7.0
4	37	62	33.1	13.0	13.2	486	480	5,800	5,960	3+	4+	6.8	7.0
5	14	72	64.4	12.2	13.5	411	452	7,400	6,200	+	-	7.2	7.0
6	30	78		10.9	11.0	328	340	6,500	7,000	3+	+	6.8	8.1
7	25	57		10.3	10.5	333	350	5,100	6,000	-	-	6.6	8.0
8	30	70		14.1	15.0	429	430	18,800	6,000	3+	+	6.8	7.0
9	23	43		12.0	12.0	399	400	7,100	6,500	+	-	6.8	7.0
10	13	66		11.6	12.0	366	380	4,700	4,700	-	-	7.0	7.0

Case No.	GOT (unit)		GPT (unit)		Al-P (unit)		TTT (unit)		Ch-E (Δph)		BUN (mg/dl)		Scr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	27	26	20	15	6	6	1	1	0.53	0.65	14	23	1.3	1.0
2	45	35	30	27	8	7	1	2	0.24	0.43	14	15	1.2	0.9
3	30	19	20	14	3	4	1	1			12	18	1.3	1.5
4	38	21	45	21	7	6	1		0.79	0.98	18	14	1.6	1.2
5	29	54	32	64	6	5	1	1	0.83	0.86	11	9	1.0	1.0
6	22	36	15	38	8	8	3	3	0.81	1.06	10	12		
7	27	31	18	16	6	6	1	2	0.96	1.02	16	22		
8	33	28	27	16	15	9	0	0	0.69	0.73	10	10		
9	33	37	20	25	7	6	1	1	1.02	1.16	16	17		
10	26	27	16	17	7	7	2	1	0.93	0.95	15	16		

B : before treatment A : 5th day after treatment

Fig. 1 T P (n=10)

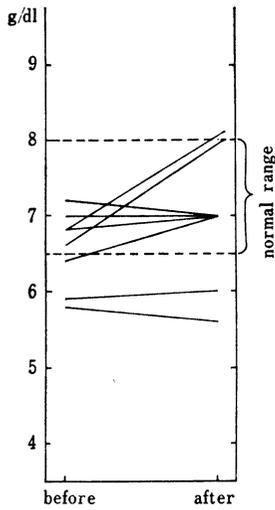


Fig. 2 GOT (n=10)

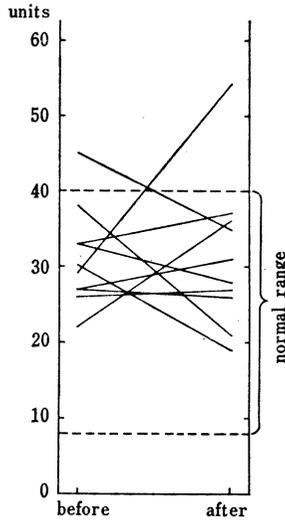


Fig. 3 GPT (n=10)

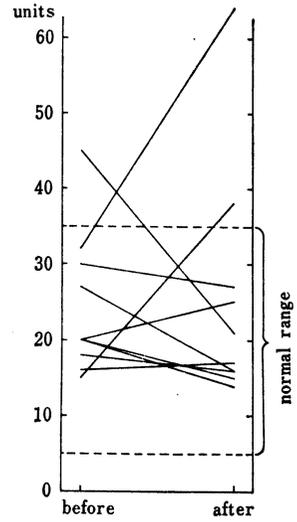


Fig. 4 Al-P (n=10)

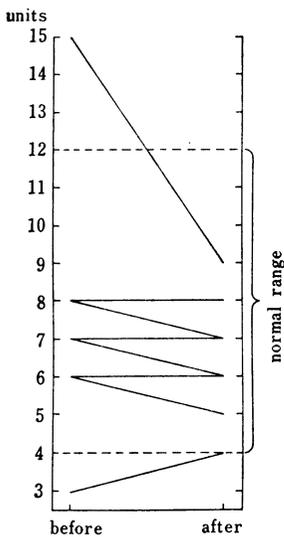


Fig. 5 BUN (n=10)

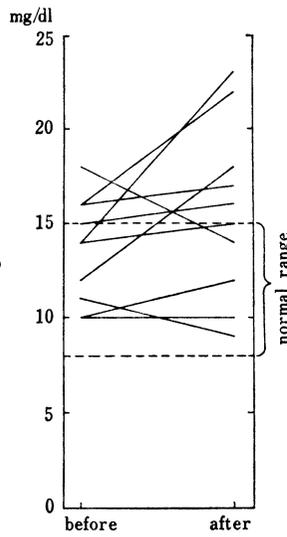


Fig. 6 RBC (n=10)

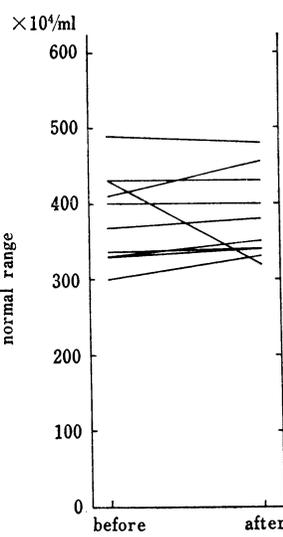
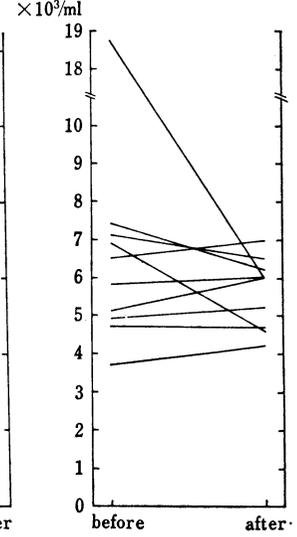


Fig. 7 WBC (n=10)



結 語

複雑性尿路感染症10例に対し、Pipemidic acid (PPA) による治療を試み、次の成績を得た。

1. 臨床分離菌の大半は、PPA に対して感受性を示した。
2. 全例に有効であったが、1日1.0g 投与した症例に比較して1日2.0g 投与した症例に、臨床から満足すべき効果を得た。
3. 副作用は全例に認めなかった。

文 献

- 1) 清水当尚, 高瀬善行, 中村信一, 片江宏巳, 南明, 中田勝久, 井上 了, 石山正光, 久保雄嗣: Pipemidic acid の抗菌作用. *Chemotherapy* 23(9): 2659~2667, 1975
- 2) 清水当尚, 中村信一, 黒部暢之, 高瀬善行: Pipemidic acid の吸収, 分布および排泄. *Chemotherapy* 23(9): 2724~2729, 1975
- 3) 橋本昌久, 森野直宣, 宮崎 亀, 景本 昭: ¹⁴C 標識 Pipemidic acid のラット, マウスにおける

- 吸収, 分布, 排泄および代謝。Chemotherapy 23(9) : 2693~2706, 1975
- 4) 仙田博美, 藤本勝造, 大西久美雄, 辰巳 熙 : Pipemidic acid の毒性学的研究。第1報, マウス, ラットおよびサルにおける急性毒性試験。Chemotherapy 23(9) : 2734~2739, 1975
- 5) 仙田博美, 藤本勝造, 大西久美雄, 辰巳 熙 : Pipemidic acid の毒性学的研究。第2報, ラットにおける亜急性ならびに慢性毒性試験。Chemotherapy 23(9) : 2740~2747, 1975
- 6) 仙田博美, 松岡信男, 藤本勝造, 矢寺成次, 大西久美雄, 辰巳 熙 : Pipemidic acid の毒性学的研究。第3報, イヌにおける亜急性ならびに慢性毒性試験。Chemotherapy 23(9) : 2748~2764, 1975
- 7) 大日本製薬(株)資料
- 8) 松野幸男, 荘司行伸, 清水当尚 : Pipemidic acid の一般薬理作用。Chemotherapy 23(9) : 2671~2684, 1975

CLINICAL EXPERIENCES OF PIPEMIDIC ACID IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

KYUHEI TANAKA and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

(Director : Prof. HIROMI NIHIRA)

SAKIKO ODA

Laboratory of Clinical Investigation, Bacteriological Division,

Hiroshima University Hospital

(Director : Prof. TOKUO TSUBOKURA)

Ten patients suffering from complicated urinary tract infections following operation and catheterization were treated with pipemidic acid (PPA) at a dose of 1 or 2 g/day for 7 days, and following results were obtained.

1. Most clinical isolates were sensitive to PPA.
2. Clinical effects were good in all cases. The effects were usually more favorable in the patients given 2 g of PPA than in those given 1 g.
3. No side effects were observed subjectively in all cases. Hepatic and renal functions, and blood pictures did not change significantly in all cases.