

泌尿器科領域の各種膀胱炎に対する Pipemidic acid の使用経験

藤村宣夫・福川徳三・黒川一男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：黒川一男教授)

はじめに

Piromidic acid に続いて、大日本製薬総合研究所において開発された pyridopyrimidine の誘導体である Pipemidic acid (PPA) は緑膿菌をも含めたグラム陰性桿菌に強力な抗菌力を持ち、その作用は Cephalexin, Ampicillin, Carbenicillin などの抗生物質より優れているといわれる¹⁾。

今回、我々は本剤を泌尿器科領域の各種膀胱炎に使用する機会を得たので、その臨床成績を報告する。

対象および投与方法

対象患者は、昭和49年11月から50年3月までの間に徳島大学泌尿器科において治療を行なった入院および外来患者42例で、その内訳は急性単純性膀胱炎10例、慢性単純性膀胱炎17例、慢性複雑性膀胱炎15例で、年齢は22~78才である。

投与方法は錠剤(1錠中に PPA 125 mg または 250 mg 含有)として1日 375~1,000 mg を3~4分服させ、投与日数は全例7日間とした。

なお、効果判定は、下記の基準に従った。

著効：尿中細菌の消失、尿沈渣所見の正常化、自覚症状の消失したもの

有効：尿中細菌の消失(または 10^8 /ml 以下に減少)、尿沈渣所見の正常化(または改善)、自覚症状の改善し

たもの

無効：それ以外のもの

臨床成績

1) 急性単純性膀胱炎 (Table 1)

10例中、著効9例、有効1例で、有効率は100%であった。投与量は375 mg 3例、500 mg 7例で、両群の効果差はみられず、1日 375 mg で満足すべき結果が得られた。

細菌学的には起炎菌は *E. coli* 9例、*Proteus mirabilis* 1例で、全例8日目に菌の消失がみられた。

2) 慢性単純性膀胱炎 (Table 2)

17例中、著効10例、有効5例、無効2例で、有効率は88.2%であった。

投与量は500 mg 2例、750 mg 15例であるが、500 mg 投与の2例は著効を示した。

細菌学的には *E. coli* は9例中すべて消失し、*Enterococcus* 2例、*Proteus vulgaris* 1例も消失した。*Klebsiella* は4例中、消失3例、不変1例で、*Pseudomonas* の1例も不変であった。

3) 慢性複雑性膀胱炎 (Table 3)

15例中、著効6例、有効4例、無効5例で、有効率は66.7%であった。

患者は下部尿路に尿流障害をもたらす基礎疾患に対す

Table 1 Clinical response in acute simple cystitis

Case No.	Age & Sex	Dose (mg) × time/day	Organism		Urinary finding (WBC)		Bladder symptom		PPA MIC	Clinical response	Side effect
			Before	After	Before	After	Before	After			
1	31 F	125 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	>100	1~2	卅	—		Excellent	—
2	22 F	125 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	50~60	0~1	卅	—		Excellent	—
3	37 F	125 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	40~50	0~1	卅	—		Excellent	—
4	26 F	125 × 4	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	30~40	1~2	卅	—		Excellent	—
5	22 F	125 × 4	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	15~30	0~1	卅	—		Excellent	—
6	45 F	125 × 4	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	8~10	0	卅	—	1.56	Excellent	—
7	30 F	125 × 4	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	>100	1~2	卅	—		Excellent	Nausea
8	57 F	125 × 4	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	60~70	1~2	卅	—		Excellent	—
9	26 F	125 × 4	<i>Prot. mir.</i> 10 ⁵	—	20~30	1~2	卅	—	3.13	Excellent	—
10	28 F	125 × 4	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	>100	4~5	卅	+		Good	—

F : Female

Table 2 Clinical response in chronic simple cystitis

Case No.	Age & Sex	Dose (mg) × time/day	Organism		Urinary finding (WBC)		Bladder symptom		PPA MIC	Clinical response	Side effect
			Before	After	Before	After	Before	After			
1	47 F	125 × 4	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	15~20	0~1	++	—	3.13	Excellent	—
2	23 F	125 × 4	<i>Kleb.</i> 10 ⁷	—	10~15	0	+++	—		Excellent	—
3	50 F	250 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	30~40	1~2	++	—	1.56	Excellent	—
4	68 M	250 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	>100	4~5	++	—		Excellent	—
5	67 F	250 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	30	0~1	+	—		Excellent	—
6	57 F	250 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	20~30	0	++	—		Excellent	—
7	39 F	250 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	7~8	0~1	+++	—		Excellent	Exanthema
8	61 F	250 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	50~60	0	++	—		Excellent	Nausea
9	50 F	250 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	30~40	1~2	++	—		Excellent	—
10	71 M	250 × 3	<i>Kleb.</i> 10 ⁵	—	50~60	5~6	++	—		Excellent	—
11	32 F	250 × 3	<i>Enterococcus</i> 10 ⁵	—	20~30	5~6	++	+	400	Good	—
12	24 F	250 × 3	<i>Enterococcus</i> 10 ⁶	—	100	10	+++	+	200	Good	—
13	55 F	250 × 3	<i>Kleb.</i> 10 ⁵	—	40~50	1~2	++	+		Good	—
14	65 F	250 × 3	<i>Prot. vulg.</i> 10 ⁶	—	20~30	3~4	++	+		Good	—
15	40 F	250 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	20~30	5~6	++	—		Good	Nausea
16	29 F	250 × 3	<i>Kleb.</i> 10 ⁶	<i>Kleb.</i> 10 ⁶	10~15	5~6	+	+		Poor	Exanthema
17	46 F	250 × 3	<i>Pseud.</i> 10 ⁵	<i>Pseud.</i> 10 ⁵	10~15	10~15	++	++		Poor	—

M : Male F : Female

る手術後または手術前のものばかりで、投与量は 750 mg 14 例, 1,000 mg 1 例である。

細菌学的にも起炎菌は単純性膀胱炎に比べて多種にわたり、*Klebsiella*, *Enterobacter* の各 2 例は消失し、*Enterococcus* は 2 例中、消失 1 例、減少 1 例、*E. coli* は 2 例中、消失 1 例、不変 1 例、*Proteus vulgaris* は 2 例中、消失 1 例、菌交代 1 例、*Pseudomonas* は 2 例中、減少 1 例、不変 1 例で、各 1 例の *Streptococcus* は消失、*Cloaca*, *Acinetobacter* は不変であった。

臨床効果および副作用

臨床効果をまとめると、有効率は急性単純性膀胱炎 100%、慢性単純性膀胱炎 88.2%、慢性複雑性膀胱炎 66.7% で、全体では 42 例中、著効 25 例、有効 10 例、無効 7 例で、有効率は 83.3% であった (Table 4)。

副作用は嘔気が 4 例 (9.5%)、薬疹が 2 例 (4.8%) にみられたが、7 日間の投与を中止するには至らなかった。

また、肝、腎機能検査 (BUN, GOT, GPT, AI-P) では本剤が原因と思われる異常値は認められなかった (Table 5)。

細菌学的効果

全 42 株中、消失 33 株 (78.6%)、減少 2 株 (4.8%)、

不変 6 株 (14.3%)、菌交代 1 株 (2.4%) で、細菌別では *E. coli* は 20 株中、消失 19 株、不変 1 株、*Klebsiella* は 6 株中、消失 5 株、不変 1 株、*Enterococcus* は 4 株中、消失 3 株、減少 1 株、*Proteus vulgaris* は 3 株中、消失 2 株、菌交代 1 株、*Pseudomonas* は 3 株中、減少 1 株、不変 2 株で、*Enterobacter* は 2 株とも消失し、*Proteus mirabilis*, *Streptococcus* の各 1 株は消失、*Cloaca*, *Acinetobacter* の各 1 株は不変であった (Table 6)。

考 案

Piromidic acid に続いて大日本製薬株式会社で開発された Pipemidic acid は、抗菌力の点ではユニークな合成抗菌剤として注目されている。

このたび、我々は本剤を泌尿器科領域の単純性、複雑性膀胱炎 42 例に使用し、いささかの知見を得た。

急性単純性膀胱炎 10 例には 375~500 mg を投与した。

起炎菌は *Proteus mirabilis* の 1 例を除いて、すべて *E. coli* で、Disc 感受性テストで Nalidixic acid に比較的感受性 (++) 以上のものばかりで、500 mg 以下の少量投与でも著効 9 例、有効 1 例と全例に満足すべき結果が得られた。

慢性単純性膀胱炎 17 例には 500~750 mg を投与した。

Table 3 Clinical response in chronic complicated cystitis

Case No.	Age & Sex	Remark	Dose (mg) × time/day	Organism		Urinary finding (WBC)		Bladder symptom		PPA MIC	Clinical response	Side effect
				Before	After	Before	After	Before	After			
1	67 M	Postoperative (prostatectomy)	250 × 3	<i>Kleb.</i> 10 ⁸	—	>100	2~3	+	—	6.25	Excellent	—
2	23 F	Neurogenic bladder	250 × 3	<i>Kleb.</i> 10 ⁸	—	10~15	0	+	—	50	Excellent	—
3	68 M	Vesical tumor	250 × 3	<i>Enterobacter</i> 10 ⁸	—	>100	1~2	+	—	6.25	Excellent	—
4	66 M	Postoperative (TUR)	250 × 3	<i>Enterobacter</i> 10 ⁸	—	50~60	4~5	+	—	—	Excellent	—
5	34 F	Radiation cystitis	250 × 3	<i>Prot. vulgaris</i> 10 ⁸	—	20~30	0	+	—	—	Excellent	—
6	60 F	Postoperative (cystolithotomy)	250 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁸	—	20~30	4~5	+	—	1.56	Excellent	Nausea
7	52 F	Radiation cystitis	250 × 3	<i>Streptococcus</i> 10 ⁸	—	20~30	4~5	+	—	—	Good	—
8	76 M	Postoperative (prostatectomy)	250 × 3	<i>Enterococcus</i> 10 ⁸	—	>100	5~10	+	—	400	Good	—
9	65 M	Postoperative (cystolithotomy)	250 × 3	<i>Enterococcus</i> 10 ⁸	<i>Enterococcus</i> 10 ²	15~20	1~2	+	—	200	Good	—
10	65 M	Median bar	250 × 3	<i>Pseud.</i> 10 ⁸	<i>Pseud.</i> 10 ⁸	30~40	5~6	+	—	—	Good	—
11	78 M	Postoperative (prostatectomy)	250 × 3	<i>Prot. vulgaris</i> 10 ⁸	<i>Enterococcus</i> 10 ⁸	50~60	20~30	+	—	—	Poor	—
12	68 M	Prostatic hypertrophy	250 × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁸	<i>E. coli</i> 10 ⁸	60~70	40~50	+	—	—	Poor	—
13	72 M	Urethral stenosis	250 × 3	<i>Cloaca</i> 10 ⁸	<i>Cloaca</i> 10 ⁸	50~60	30~40	+	+	—	Poor	—
14	51 F	Radiation cystitis	250 × 3	<i>Acinetobacter</i> 10 ⁸	<i>Acinetobacter</i> 10 ⁸	>100	>100	+	—	—	Poor	—
15	52 F	Vesical tumor	250 × 4	<i>Pseud.</i> 10 ⁸	<i>Pseud.</i> 10 ⁸	50~60	50~60	+	—	50	Poor	—

M : Male F : Female

Table 4 Clinical responses

Disease	Number of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Acute simple cystitis	10	9	1		100
Chronic simple cystitis	17	10	5	2	88.2
Chronic complicated cystitis	15	6	4	5	66.7
Total	42	25	10	7	83.3

Table 5 Laboratory findings

Disease	Case No.	BUN		GOT		GPT		Al-P	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Acute simple cystitis	1	10	11	26	24	18	17	3.2	3.0
	2	12	10	24	22	19	16	3.0	3.0
	3	14	13	22	19	16	18	2.8	3.2
	6	8	9	28	26	14	13	2.9	3.0
	8	10	7	23	25	20	18		
	10	9	8	26	22	18	14	2.9	3.0
Chronic simple cystitis	2	12	13	22	21	16	18	3.2	3.0
	3	12	11	23	24	16	18		
	4	13	14	32	28	20	19	3.6	3.5
	6	11	11	19	22	14	18	3.2	3.0
	7	12	10	21	22	13	15	3.0	2.9
	9	13	12	18	20	8	12	3.2	3.6
Chronic complicated cystitis	14	8	10	32	30	26	25	3.4	3.6
	1	16	15	25	28	20	18		
	2	12	11						
	3	11	9	32	31	24	25	4.6	3.9
	4	14	16	27	30	21	21		
	5	9	8	22	19	12	13		
	7	19	17	28	23	20	19		
	9	12	13	24	24	10	12	3.3	3.5
	10	16	14	46	50	29	28	3.8	3.6
	11	13	10	29	24	18	19		
12	16	18	42	39	28	12			
13	16	13	45	50	32	30			

起炎菌は *Klebsiella*, *Pseudomonas* の各1例は不変であったが、その他の15例 (*E. coli* 9例, *Klebsiella* 3例, *Enterococcus* 2例, *Proteus vulgaris* 1例) は消失した。有効率は88.2%であった。

急性、慢性単純性膀胱炎では27例中著効19例、有効6例で、有効率は92.6%と優れた成績を示し、750mgまでの投与量で充分と考えられる。

慢性複雑性膀胱炎15例には750~1,000mgを投与したが、1,000mg投与は *Pseudomonas* による無効例

で、諸家の報告²⁾にみられるように *Pseudomonas* には1,500~2,000mgの投与が必要と思われる。

有効率も66.7%と単純性膀胱炎に比べて低いが、投与量を1,000~1,500mgに増量すれば効果が期待できるとされる症例が含まれていた。

以上のように、投与量をできるだけ最少量にとどめて臨床効果を検討した結果、予想以上の成績が得られたと考える。

副作用は42例中、嘔気が4例(9.5%)、薬疹が2例

Table 6 Bacteriological results

Organism	Number of strains	Eradicated	Decreased	Unchanged	Substituted
<i>E. coli</i>	20	19		1	
<i>Klebsiella</i>	6	5		1	
<i>Enterococcus</i>	4	3	1		
<i>Proteus vulgaris</i>	3	2			1
<i>Pseudomonas</i>	3		1	2	
<i>Enterobacter</i>	2	2			
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1			
<i>Streptococcus</i>	1	1			
<i>Cloaca</i>	1			1	
<i>Acinetobacter</i>	1			1	
Total	42	33 (78.6%)	2 (4.8%)	6 (14.3%)	1 (2.4%)

(4.8%)にみられたが、投与を中止するには至らず、他の内服剤に比べて遜色はなく、BUN, GOT, GPT, AI-P については24例に測定し得たが、本剤の影響と考えられる異常値は1例もみられなかった。

細菌学的には対象疾患が膀胱炎であるため、*E. coli* が20株(47.6%)と多く、このうち消失は19株で95.0%に効果がみられた。

Klebsiella は6株中、5株(83.3%)消失し、不変の1株は再発をくり返す慢性単純性膀胱炎患者から分離されたものである。

Enterococcus はPPAのMICが200~400 µg/mlであったが、4株中3株が消失した。

Proteus vulgaris は3株中、2株消失、1株菌交代し、*Pseudomonas* は3株中、減少1株、不変2株で、投与量が750~1,000 mgと少なかったのが原因と考えられた。

その他では、*Enterobacter* 2株、*Proteus mirabilis* 1株、*Streptococcus* 1株は消失したが、慢性複雑性膀

胱炎から分離された *Cloaca*, *Acinetobacter* はいずれも不変であった。

結 語

泌尿器科領域の各種膀胱炎42例に Pipemidic acid (PPA) を投与した。

投与方法は1日 375~1,000 mg を3~4分服させ、83.3%の有効率を得た。

疾患別では急性単純性膀胱炎100%、慢性単純性膀胱炎88.2%、慢性複雑性膀胱炎66.7%であった。

副作用は嘔気4例(9.5%)、薬疹2例(4.8%)がみられたが、投与を中止するには至らなかった。

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) 河田幸道: 新薬研究会報告 Pipemidic acid, 第23回日本化学療法学会総会. May, 1975

CLINICAL EXPERIENCES OF PIPEMIDIC ACID ON URINARY TRACT INFECTIONS

NOBUO FUJIMURA, TOKUZOO FUKUKAWA and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, Tokushima University School of Medicine

(Director: Prof. KAZUO KUROKAWA)

Forty-two patients suffering from acute and chronic cystitis were treated with pipemidic acid (PPA).

PPA was administered orally at the dosage of 375~1,000 mg for 7 days. Of 10 patients with acute simple cystitis, clinical responses were satisfactory in all patients. Of 17 patients with chronic simple cystitis, good responses were seen in 15 patients, poor in 2, and of 15 patients with chronic complicated cystitis, good in 10 patients and poor in 5.

The overall efficacy rate was 83.3%. Out of 42 strains, 33 strains (78.6%) were disappeared, 2 strains (4.8%) were decreased, 6 strains (14.3%) were unchanged and only one was substituted.

As for side effects, nausea was observed in 4 patients and exanthema in 2 patients.