

## 尿路感染症に対する Pipemidic acid の使用経験

熊沢浄一・伊藤秀明・稗田 定・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

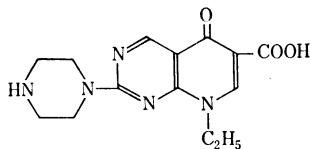
(主任：百瀬俊郎教授)

Pipemidic acid (以下, PPA と略す) は大日本製薬総合研究所で開発された pyridopyrimidine 誘導体の新化学療法剤である。われわれは尿路感染症に対する本剤の臨床効果と副作用について検討したので, その成績を報告する。

### 組成と性状

PPA は Fig. 1 のような構造式を有しており, Nalidixic acid (以下, NA と略す), Piromidic acid (以下, PA と略す) に類似しているが, 試験管内においては主としてグラム陰性菌に有効であり, NA, PA 耐性菌にも感受性を認めている。経口投与で消化管からよく吸収され, 高い血中濃度と尿中排泄が認められている。また, 動物実験によりその安全性の高いことも報告されている<sup>1)</sup>。

Fig. 1 Chemical structure and properties of pipemidic acid



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

Molecular weight:  $C_{14}H_{17}N_5O_8 \cdot 3H_2O = 357.37$

Melting point:  $250^{\circ}C$

Characteristics:

Pale yellow crystals.

Fairly soluble in chloroform.

Soluble in dimethylsulfoxide, dimethylformamide and alkaline water.

Slightly soluble in hot water and ethanol.

### 投与対象および投与方法

投与対象は昭和49年10月から50年1月にわたり九州大学医学部付属病院泌尿器科において尿路感染症と診断された外来, 入院患者20例であり, 男性11例, 女性9例であった。年齢は19才から85才までであり, 投与期間は3~7日間であった。

急性単純性膀胱炎には1日0.5g(1回125mg錠1錠, 1日4回服用)を3例, 1日0.75g(1回250mg錠1錠, 1日3回服用)を2例, 1日1.5g(1回250mg錠2錠, 1日3回服用)を3例に投与した。なお, 投与日数はすべて3日間とした。

複雑性尿路感染症には1日1.5g(1回250mg錠2錠, 1日3回服用)を4日間1例, 5日間4例, 7日間7例に投与した(Table 2)。

### 臨床効果判定基準

臨床効果判定は, われわれが従来から用いている方法, すなわち自他覚臨床症状, 尿所見, 尿中細菌の3項目すべてが正常化したものを著効, いずれか1つ以上の項目が改善あるいは消失したものを有効, すべて無変化あるいは悪化したものを無効とする判定方法を用いた。なお, 尿中白血球数は20個以上を $\equiv$ , 10~19個を $\equiv$ , 1~9個を $+$ , 0個を $-$ として記載している。

### 成 績

投与20症例の詳細はTable 2に示すとおりであるが, 総括すると単純性尿路感染症8例中著効6例, 有効2例であり, 有効率100%, 複雑性尿路感染症12例中著効2例, 有効2例, 無効8例であり, 有効率33%であった(Table 1)。細菌学的有効率を検討すると, 大腸菌10株のうち9株が消失, 1株が未同定グラム陰性桿菌へ菌交代しており, *Staphylococcus epidermidis* 1株も消失していた。*Proteus morgani* 1株, *Enterobacter* 1株, *Serratia* 3株, *Enterococcus* 2株はすべて存続しており, *Pseudomonas aeruginosa* 2株のうち1株は存続し, 1株は*Serratia*へ菌交代していた。細菌学的有効率は $10/20$  (50%)となるが, 大腸菌に関しては $9/10$  (90%)であった(Table 3)。

Table 1 Clinical effect

	Excellent	Good	Poor	Total
Simple urinary tract infection	6	2	0	8
Complicated urinary tract infection	2	2	8	12
Total	8	4	8	20

Table 2. Clinical effect of PPA

Case	No. Name & Sex	Age	Diagnosis	Complication	Medication			After medication			Leucocyte in urine		Clinical effect	Side effect
					Days	Organism	Sensitivity to NA	Organism	Sensitivity to NA	Subjective symptom	before	after		
1	A. Y.	32 F	Acute cystitis	—	0.5	<i>Staph. epid.</i>	—	—	Disappeared	+	+	Excellent	—	
2	Y. S.	29 F	Acute cystitis	—	0.5	<i>E. coli</i>	+	—	Disappeared	+	+	Excellent	—	
3	S. N.	34 F	Acute cystitis	—	0.5	<i>E. coli</i>	+	—	Disappeared	+	+	Excellent	—	
4	W. K.	42 F	Acute cystitis	—	0.75	<i>Enterococcus</i>	—	<i>Enterococcus</i>	Disappeared	+	+	Good	—	
5	M. N.	34 F	Acute cystitis	—	0.75	<i>E. coli</i>	+	—	Improved	+	+	Good	—	
6	Y. S.	26 F	Acute cystitis	—	1.5	<i>E. coli</i>	+	—	Disappeared	+	+	Excellent	Nausea	
7	T. N.	32 F	Acute cystitis	—	1.5	<i>E. coli</i>	+	—	Disappeared	+	+	Excellent	—	
8	A. K.	24 F	Acute cystitis	—	1.5	<i>E. coli</i>	+	—	Disappeared	+	+	Excellent	—	
9	F. H.	85 M	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	1.5	<i>Serratia*</i>	—	<i>Serratia*</i>	unchanged	+	+	Poor	Nausea	
10	M. S.	80 M	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	1.5	<i>E. coli</i>	+	Gram(-) bacillus	unchanged	+	+	Poor	—	
11	N. H.	49 M	Chronic cystitis	Tumor of the bladder	1.5	<i>Enterococcus</i>	—	<i>Enterococcus</i>	unchanged	+	+	Poor	—	
12	N. M.	54 M	Chronic cystitis	Tumor of the bladder (after TUR-Bt)	1.5	<i>Ps. aeruginosa*</i>	—	<i>Serratia*</i>	unchanged	+	+	Poor	—	
13	M. I.	73 M	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy (after TUR-P)	1.5	<i>Serratia</i>	—	<i>Serratia</i>	unchanged	+	+	Poor	—	
14	T. S.	65 M	Chronic cystitis	Tumor of the bladder (after operation)	1.5	<i>Proteus morganii</i>	—	<i>Proteus morganii</i>	unchanged	+	+	Poor	—	
15	Y. M.	62 M	Acute pyelonephritis	Tumor of the bladder (after TUR-Bt)	1.5	<i>E. coli</i>	+	—	Disappeared	+	+	Excellent	Nausea	
16	T. M.	65 F	Acute pyelonephritis	Lithiasis of left ureter	1.5	<i>E. coli</i>	+	—	Disappeared	+	+	Excellent	—	
17	K. M.	64 M	Acute pyelonephritis	Lithiasis of right ureter + hydronephrosis of right kidney	1.5	<i>E. coli</i>	+	—	Improved	+	+	Good	—	
18	M. H.	25 M	Acute pyelonephritis	Hydronephrosis of left kidney	1.5	<i>Ps. aeruginosa</i>	—	<i>Ps. aeruginosa</i>	Improved	+	+	Good	—	
19	H. S.	71 M	Chronic pyelonephritis	Ureterocutaneous (Tumor of the bladder)	1.5	<i>Enterobacter*</i>	+	Gram(-) bacillus*	unchanged	+	+	Poor	—	
20	T. S.	19 M	Chronic pyelonephritis	Bilateral renal fistula (Neurogenic bladder)	1.5	<i>Serratia</i>	—	<i>Serratia</i>	unchanged	+	+	Poor	—	

M: Male F: Female

\* MIC measured of NA and PPA

Table 3 Elimination of causative organisms

Organism	Disappeared	Persisted	Changed	Total
<i>E. coli</i>	9		1	10
<i>Proteus morganii</i>		1		1
<i>Enterobacter</i>			1	1
<i>Serratia</i>		3		3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1	1	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1			1
<i>Enterococcus</i>		2		2
Total	10	7	3	20

PPA 投与前の尿分離菌について、ディスク法による NA 感受性検査を行なったが、*E. coli* にはよい感受性を認めていたが、その他の桿菌や球菌には耐性を示すものが多く認められた (Table 2)。PPA 投与前、後に分離された 6 菌株について NA と PPA の日本化学療法学会標準法による MIC の測定を行なったが、PPA のほうが NA よりも低い MIC 値を示していた。しかし、その多くは低くても 100 µg/ml であった (Table 4)。

#### 副作用

3 例に悪心を認めた。すべて 1.5 g 投与例であり、投薬を中止するほどではなく、投与終了後は直ちに消失している。症例 9, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20 の 8 例には PPA 投与前後の末梢血赤血球数, Hb, 白血球数, BUN, Creatinine, GOT, GPT の検査を行なったが、著明な変動を認めなかった (Table 5)。

Table 4 MIC of organisms isolated from urine

Organism	NA	PPA
<i>Serratia</i>	400	100
<i>Serratia</i>	400	100
<i>Serratia</i>	400	100
<i>Enterobacter</i>	25	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100	100
Gram-negative bacillus	100	100

#### 考案

NA および PPA が尿路感染症治療薬として有用であることは、すでにわれわれも報告している<sup>2)</sup>。PPA はこの両剤に近似した構造を有しているが、交叉耐性がないことが特徴とされている<sup>3)</sup>。少数例ではあるが、われわれも 100 µg/ml 未満の薬剤濃度では NA, PPA とともに細菌の発育を阻止できないが 100 µg/ml 以上を検討すると PPA のほうが低い濃度で細菌の発育を阻止しうるものがあることを認めている (Table 4)。血中濃度を 100 µg/ml 以上にすることは臨床的には不可能であるが、尿中濃度は 0.5 g 投与でも 1,000 µg/ml 程度となりうることも考慮すると、PPA は尿路感染症に有用な薬剤と考えられる。今回 MIC を測定した症例はすべて複雑性のものであったので、臨床効果は無効と判定されていた。単純性尿路感染症から薬剤耐性菌が分離される率は低い<sup>4)</sup>が、皆無ではない。すなわち、PPA はこのような症例にきわめて有用な薬剤といえる。

単純性尿路感染症 8 例は著効 6 例、有効 2 例で有効率 100% であったが、症例 4 だけは初診時尿分離菌の *Enterococcus* を消失しえていない。臨床症状は消失し、

Table 5 Clinical laboratory tests

Case No.	Medication	Erythrocyte (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Leukocyte (/mm <sup>3</sup> )	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	GOT	GPT
9	before	421	13.2	4,500	18	0.9	25	20
	after	375	11.5	7,800	8	0.8	20	15
12	before	356	11.9	4,400	12	0.9	60	45
	after	346	11.8	5,500	9	0.8	65	45
15	before	405	13.6	6,200	14	1.1	25	20
	after	390	13.2	5,800	16	1.2	30	25
16	before	383	11.5	3,200	22	0.6	20	10
	after	392	12.1	4,600	18	0.7	25	15
17	before	426	13.9	5,400	18	1.2	13	20
	after	422	14.0	8,200	18	1.1	25	22
18	before	521	12.7	7,700	18	1.1	25	25
	after	510	12.2	9,000	20	1.0	27	30
19	before	435	14.0	8,600	10	1.0	25	25
	after	341	12.2	8,400	18	1.1	25	30
20	before	347	10.3	8,300	24	1.2	25	20
	after	370	11.2	7,000	22	1.1	30	35

尿所見は改善されているので、有効と判定されている。NAを含む10種の化学療法剤に対するディスク感受性をPPA投与前後に行なったが、その感受性パターンは全く同一であり、初診時の *Enterococcus* が存続しているものと考えざるをえない。

複雑性尿路感染症で著効を呈した2例は症例15, 16である。症例15は膀胱腫瘍に対しTUR-Btを施行した症例であり、術後7日目に38°C台の発熱をきたし、尿中に *E. coli* を認めたのでPPAを投与した。なお、尿道留置カテーテルは術後3日目に抜去している。投与開始2日目には下熱を認め、尿所見も4日目には正常化した。症例16は左尿管に小指頭大の結石を認め、軽度の左水腎症をきたしている症例である。39°C台の発熱と尿中に *E. coli* を認めたのでPPAを投与した。PPA投与開始2日目には下熱し、4日目には尿所見も正常化した。本例はその後左尿管切石術を施行したが、術中採取した左腎盂尿は無菌であった。尿分離菌が両例ともに *E. coli* であり、NAに対しても高感受性を示していたのが臨床効果に関与しているものと思われる。

初診時尿分離菌の推移を検討すると、*E. coli* は1株だけが未同定グラム陰性桿菌に菌交代していたが、他はすべて消失しており、*E. coli* による尿路感染症にはすぐれた効果を示していた。*Pseudomonas aeruginosa* 2株のうち1株は存続し、1株は *Serratia* に交代していた。しかし、*E. coli* 以外のその他の菌種と同様に菌株数が少ないので細菌学的効果についての推論は差し控えたい (Table 3)。

副作用は悪心を3例に認めただけであった。血液学的

検査は8例に行なったが、著変をきたしたものは認められなかった (Table 5)。ただし、今回のPPA投与期間は3~7日 (平均4.9日) であったので、短期間投与時の副作用の検討であることを付記しておく。

#### ま と め

1. 九州大学医学部付属病院泌尿器科外来、入院患者で尿路感染症と診断された20例にPipemidic acid (PPA) を投与した。

2. 投与期間は3~7日間であり、投与量は急性単純性膀胱炎には1日0.5g, 0.75g, 1.5gのいずれかを、複雑性尿路感染症には1日1.5g投与を行なった。

3. 著効8例、有効4例、無効8例、有効率60%であった。

4. 急性単純性膀胱炎8例は著効6例、有効2例、有効率100%であり、複雑性尿路感染症12例は著効2例、有効2例、無効8例、有効率33%であった。

5. 細菌学的には20株中10株が消失しており、有効率50%であったが、消失した10株中9株が *E. coli* であった。

6. 副作用は3例に悪心を認めただけであった。

#### 文 献

- 1) 第23回日本化学療法学会総会、新薬研究会報告：Pipemidic acid. 神戸, 1975
- 2) 熊沢浄一, ほか：急性単純性膀胱炎に対するPipemidic acidの効果——二重盲検比較試験——。Chemotherapy 19: 657~664, 1971
- 3) 百瀬俊郎, 熊沢浄一：尿路感染症の臨床 (Ⅲ版)。金原出版, 1974

## CLINICAL EFFECTIVENESS OF PIPEMIDIC ACID ON URINARY TRACT INFECTIONS

JYOICHI KUMAZAWA, HIDEAKI ITO, SADAMU HIEDA and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

(Director : Prof. SHUNRO MOMOSE)

Pipemidic acid was administered to 20 in- and out-patients suffering from urinary tract infections. Its daily doses were 0.5, 0.75 and 1.5 g for acute simple cystitis, and 1.5 g for complicated urinary tract infections. Medication was made for 3 to 7 days. The results obtained were excellent in 8, good in 4, and ineffective in 8 of total 20 cases tested, the rate of effectiveness being 60%. When the cases were divided into acute simple cystitis and complicated urinary tract infections, all were treated successfully (6 excellent and 2 good cases) in the former disease with the efficacy rate of 100%, while the latter consisted of 2 excellent, 2 good and 8 ineffective cases with the efficacy rate of 33%. Infecting organisms disappeared after the treatment of this drug in 10 cases (50% efficacy rate from the bacteriological point of view), 9 of which were caused by *Escherichia coli*. Nausea was observed in 3 cases as side effect of the drug.