

泌尿器科領域における Pipemidic acid trihydrate の検討

松岡 啓・江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

(主任：江藤耕作教授)

結 言

急速な化学療法の進歩と普及とに相まって、我々臨床医がますます困窮しているものに、緑膿菌感染と多剤耐性化菌による感染がある。それに加えて、尿路感染症においては2次的な複雑性尿路感染症も相伴い、その薬剤選択に多くの課題が残されている¹⁾。今回他の抗生剤と交叉耐性を示さず、緑膿菌を含むほとんどすべてのグラム陰性菌に抗菌スペクトラムを有する Pipemidic acid (以下、PPA と略す) の提供を、大日本製薬から受けたので、主に複雑性尿路感染症に使用し、その臨床効果につき検討したので報告する。

抗 菌 力

PPA の最小発育阻止濃度を観察する目的で、現在多用されている Piromidic acid (以下、PA と略す) と比較して測定した。なお、測定は、尿路感染症患者から分離した 28 株について、日本化学療法学会基準に従い、BHI 寒天培地を用いた平板希釈法により行ない、このうち 13 株は、PPA だけの測定で、残りの 15 株につき 2 剤の同時測定を行なった。分離株数が少ないので、2 剤の比較検討はさしひかえるが、複雑性尿路感染症症例

で、以前から多種化学療法剤大量投与の影響もあり、高度 MIC の増加が目立っている (Fig. 1, Table 1)。

Fig. 1 Cross sensitivity of PPA and PA

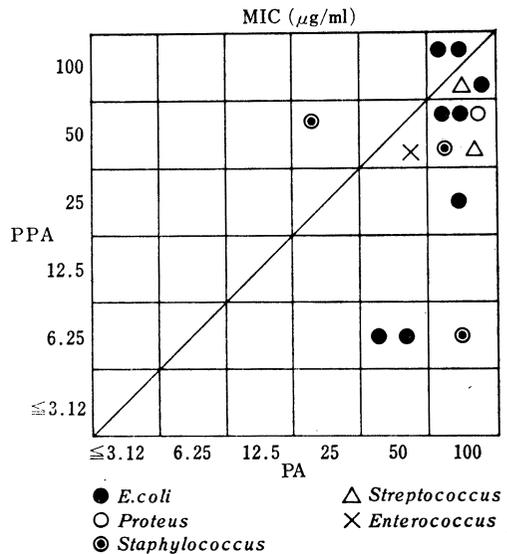


Table 1 MIC of PPA and PA (μg/ml)

Organisms	No. of strains	Drugs	≤1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
<i>E. coli</i>	17	PPA			2		2	3	10
		PA						2	6
<i>Proteus mirabilis</i>	3	PPA						1	2
		PA							1
<i>Staphylococcus albus</i>	3	PPA			1			2	
		PA					1		2
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	2	PPA						1	1
		PA							2
<i>Enterococcus</i>	1	PPA						1	
		PA						1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	PPA only							2

臨床的検討

1. 投与対象

昭和49年10月下旬から50年4月下旬にわたり当科を訪問した外来および入院患者のうち尿路感染症を有する21例を対象とした。その内訳は、男子8例、女子13例で、年齢は22~84才までである。

疾患別内訳は、複雑性尿路感染症17例（慢性膀胱炎15例、慢性全尿路炎1例、慢性腎盂腎炎1例）、単純性尿路感染症4例（急性膀胱炎3例、慢性膀胱炎1例）であった（Table 2）。

2. 投与量および投与方法

1日総投与量750mg（125mg錠2錠、3回）4例、1,000mg（125mg錠2錠、4回）10例、1,500mg（250mg錠2錠、3回）4例、2,000mg（500mg錠1錠、4回）3例で、6~8時間ごとに内服させた。

投与期間は、最短 $\frac{1}{2}$ 日から最長28日間とした。

最小総投与量は0.5gで、最大総投与量は42gであった。

3. 効果判定基準

自覚症状と尿所見（尿中白血球、細菌）について、両方消失したものを著効、どちらか一方の消失を有効、いずれの改善も認めなかったものを無効とした。

4. 臨床成績

21例についての臨床成績は、Table 2, 4に示すとおり、著効8例、有効4例、無効9例で、有効率57.1%であった。起炎菌別効果では、*E. coli* 14例中9例有効で有効率64.3%で、その他についてはTable 3に示すと

おりである。炎症別では、複雑性炎症が主体で、17例中8例有効で有効率47%、単純性炎症は4例中4例ともに著効であった。各症例からの検出菌の薬剤感受性検査（栄研3濃度ディスク法）の結果は、Table 5に示すとおりである。

5. 副作用

本剤投与全症例につき、投与前・中・後のRBC、Hb., WBC, GOT, GPT, AI-P, BUN, creatinineを検索した。全例投与量の多少に関係なく測定値に著変を認め得なかった（Table 6）。また、自覚的なものとして、21例中発疹および全身癢疹感を訴えたもの1例で、投薬中止し、自然に消失している。また、消化器症状出現例が1例に認められたが、これは投薬を中止するに至らなかった。

考 案

化学療法剤であるPA, NAは、尿路感染症に多用されており、その耐性菌出現も増加しつつある²⁾。PPAは、PAの誘導体の1つであり、主としてグラム陰性菌に有効であり、抗生剤との間に交叉耐性を示さず、PA, NA耐性菌にも有効であるとされている。経口投与で消化管からよく吸収され、体内でほとんど代謝されず、活性型での尿中排泄も良い。また、その副作用はほとんどないといわれている³⁾。我々は主に複雑性尿路感染症に対してPPA投与を行ない、有効率は複雑性のものに限ると47%であった。我々の症例では、本剤投与以前から、各種抗生剤、化学療法剤を投与していたものがほとんどで、基礎疾患として尿道狭窄のためにブジー療法

Table 2 Clinical results

Diagnosis		No. of cases	Excellent	Good	Poor	Rate of efficacy (%)
Acute	Simple	3	3	0	0	100
	Complicated	0	0	0	0	0
Chronic	Simple	1	1	0	0	100
	Complicated	17	4	4	9	47
Total		21	8	4	9	57.1

Table 3 Results classified by organism

Organisms	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Rate of efficacy (%)
<i>E. coli</i>	14	6	3	5	64.3
<i>Proteus</i>	2	0	1	1	50
<i>Pseudomonas</i>	2	0	0	2	0
<i>Klebsiella</i>	3	2	0	1	66.7
Total	21	8	4	9	57.1

Table 4 Clinical results of PPA

Case No.	Age & Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dosage (mg/day) × days	Organisms	After administration		Effect	Side effect
						Subjective symptoms	Objective symptoms		
1	74 M	Chronic cystitis	Urethral stenosis	1,000 × 28	<i>E. coli</i>	no changed	no changed	poor	—
2	38 F	Chronic U. T. I.	Post-op. urethral stenosis	1,000 × 14	<i>Proteus</i>	no changed	no changed	poor	Anorexia
3	59 F	Chronic cystitis	Bladder carcinoma	1,500 × ½	<i>E. coli</i>	no changed	no changed	poor	Exanthema
4	65 F	Chronic cystitis	rt. Renal calculus	1,000 × 14	<i>E. coli</i>	no changed	no changed	poor	—
5	60 F	Chronic cystitis	lt. Ureteral calculi	750 × 10	<i>E. coli</i>	improved	no changed	poor	—
6	65 M	Chronic cystitis	Chronic renal insufficiency	1,000 × 14	<i>E. coli</i>	disappeared	slightly improved	good	—
7	72 M	Chronic cystitis	Bilateral renal calculi	1,000 × 21	<i>E. coli</i>	improved	no changed	poor	—
8	73 M	Chronic cystitis	rt. Renal calculi	1,000 × 21	<i>E. coli</i>	improved	no changed	poor	—
9	34 F	Acute cystitis	Post-op. T. U. R.-P	2,000 × 21	<i>Pseudomonas</i>	improved	no changed	poor	—
10	84 M	Chronic cystitis	Prostatic cancer	750 × 17	<i>E. coli</i>	disappeared	disappeared	excellent	—
11	72 M	Chronic cystitis	Post-op. prostatectomy	1,000 × 14	<i>E. coli</i>	disappeared	disappeared	excellent	—
12	71 M	Chronic cystitis	Post-op. T. U. R.-P	1,000 × 7	<i>Klebsiella</i>	unknown	no changed	poor	—
13	32 F	Chronic cystitis	rt. Nephroposis	750 × 7	<i>Klebsiella</i>	disappeared	disappeared	excellent	—
14	37 F	Chronic cystitis	rt. Nephroposis	1,000 × 17	<i>Proteus</i>	slightly improved	disappeared	good	—
15	22 F	Chronic pyelonephritis	rt. Nephroposis	1,000 × 11	<i>E. coli</i>	improved	disappeared	good	—
16	43 F	Acute cystitis	Bladder ptosis	750 × 6	<i>E. coli</i>	disappeared	disappeared	excellent	—
17	79 F	Chronic cystitis	Bladder ptosis	1,000 × 7	<i>E. coli</i>	improved	disappeared	excellent	—
18	67 F	Acute cystitis	Irradiation cystitis	1,500 × 21	<i>E. coli</i>	disappeared	disappeared	excellent	—
19	40 F	Chronic cystitis	Post-op. lt. Ureteral stenosis	1,500 × 14	<i>E. coli</i>	disappeared	disappeared	excellent	—
20	35 F	Chronic cystitis	Post-op. prostatectomy	1,500 × 14	<i>E. coli</i>	slightly improved	disappeared	good	—
21	79 M	Chronic cystitis	Post-op. prostatectomy	2,000 × 14	<i>Klebsiella</i>	improved	disappeared	excellent	—
				2,000 × 14	<i>Pseudomonas</i>	no changed	no changed	poor	—

Table 5 Disc sensibility test

Case No.	Organisms	ABPC	CER	CEX	SM	KM	GM	CL	EM	TC	NA
1	<i>E. coli</i> *	-	##	##	-	##	##	##	-	-	-
1	<i>E. coli</i> **	-	##	##	+	##	##	##	-	-	-
1	<i>E. coli</i> ***	-	-	-	##	-	##	##	-	-	-
4	<i>E. coli</i> *	++	++	##	##	##	##	##	-	-	-
4	<i>E. coli</i> **	+	##	##	+	##	##	##	-	##	++
4	<i>E. coli</i> **	-	-	##	+	##	##	++	##	-	-
5	<i>E. coli</i> *	-	-	++	+	##	##	##	-	-	-
5	<i>E. coli</i> **	+	-	-	+	+	+	##	-	-	-
5	<i>E. coli</i> ***	-	-	-	-	-	-	##	-	-	-
6	<i>E. coli</i> *	+	##	-	+	##	##	+	-	##	+
7	<i>E. coli</i> *	-	##	##	##	##	##	##	-	##	-
7	<i>E. coli</i> **	-	++	##	##	##	##	##	-	##	-
7	<i>E. coli</i> **	##	##	##	-	##	##	-	-	##	-
9	<i>E. coli</i> *	##	##	##	++	##	##	##	-	-	##
8	<i>Pseudomonas</i> *	-	-	-	-	##	++	++	-	+	-
8	<i>Pseudomonas</i> **	-	-	-	-	-	##	##	-	-	-
8	<i>Pseudomonas</i> ***	-	-	-	-	##	##	##	-	-	-
2	<i>Proteus</i> *	-	-	-	++	+	++	##	-	-	-
11	<i>Klebsiella</i> *	-	-	-	+	-	##	##	-	-	-
11	<i>Klebsiella</i> **	-	-	-	+	-	++	##	-	-	-
11	<i>Klebsiella</i> ***	-	-	-	-	-	-	##	-	-	-
12	<i>Klebsiella</i> *	-	-	-	-	-	++	##	-	-	+

* Pre-medication, ** Mid-medication, *** Post-medication

Table 6 Laboratory findings

Case No.	Hematology						Liver function						Renal function			
	RBC		Hb.		WBC		GOT		GPT		Al-P		BUN		Creatinine	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
1	355	383	11.9	13.5	5,800	7,600	42	31	25	20	9.2	10.7	14.2	15.0	1.6	1.4
2	478	445	11.0	10.0	7,000	9,000	20	13	5	5	8.3	7.5	9.5		1.1	
3																
4	373	360	12.8	12.9	7,200	6,700	12	14	8	12	11.2		18.5	13.0	0.9	1.2
5			7.4	9.6			22	26	11	19	5.4	5.8	43.5	52.7	4.0	7.4
6	387	381	13.7	12.8	5,500	6,500	26	23	27	21		5.6	11.0	8.0	1.1	1.5
7	439	396	15.2	14.3	7,600	7,100	22	22	14	11	10.8	10.0	12.5	15.0	0.9	1.2
8	400	448	12.6	14.6	4,600				13	16	5.4		10.5	12.5	1.6	1.2
9	446	414	14.8	14.3	8,500	4,000	11	10	7	8			9.0	6.0	1.0	1.1
10	375	337	12.5	12.0	4,300		7	13	4	7	5.8	8.0	19.0	15.0	1.6	1.6
11			13.1				13		17		6.9		17.0	14.0	1.0	0.9
12							17	14	14	13	15.6	14.0	14.5	10.0	1.0	0.9
13	474	466	16.1	16.1	8,300	7,800	18	18	19	20	7.7	6.4	10.5	10.0	1.4	1.2
14	350	337	12.9	12.8	8,000	4,800	12	10	9	6	4.8	5.2	9.0	9.0	1.3	0.8
15	416	380	13.3	13.1	8,800	7,600	10	18	7	13	6.0	7.2	11.0	9.6	0.9	0.9
16			14.0	12.5			18	12	21	18	6.9	7.3	10.5	9.0	1.0	1.0
17	422	416	14.2	13.7	9,300	4,300	37	36	30	23	11.0	11.6	10.2	14.5	1.5	1.2
18	400	412	12.3	12.6	4,800	5,700	66	56	43	30	9.8	8.6	16.0	15.7	1.6	1.6
19	410	421	13.9	14.5	6,600	6,300	66	56	72	33	14.5	13.1	11.5	9.0	0.8	0.8
20	430	433			4,500	5,800	13	20	14	20	7.0	7.5	12.0	5.0	1.4	1.0
21	350	372	12.0	10.4	6,800	6,300	24	19	14	11	5.9	5.5	22.5	13.5	1.7	1.2

施行中のものや、両腎結石を有するものなどがあり、それらを考慮に入れると有効率47%はかなりの成績を得たものと思う。また、経口投与であるので、外来で簡単に投与でき、抗菌スペクトラムも広く、尿路感染症治療に first choice として試みていいものとする。

結 語

Pipemidic acid を外来および入院中の主に複雑性尿路感染症例に対し投与し、以下の成績を得た。

1) 複雑性尿路感染症17例中、著効4例、有効4例、無効9例で有効率47%であった。また、全体有効率は57.1%であった。

2) 副作用について、自覚症状として発疹、全身痒痒感を訴えたもの1例、消化器症状1例を認めたが、他覚的には、肝、腎機能および血液一般検査で著変を認めていない。

文 献

- 1) 吉岡 一：感染症の変遷。総合臨床 23(10)：1689～1693, 1974
- 2) 樋口正士，時任高洋，江藤耕作：尿路感染症に関する臨床的研究（第1編 尿路分離菌とその薬剤感受性）。西日泌尿 36(6)：679～690, 1974
- 3) Pipemidic acid 研究会記録

CLINICAL STUDIES ON PIPEMIDIC ACID TRIHYDRATE IN UROLOGICAL FIELD

KEI MATSUOKA and KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University School of Medicine

(Director: Prof. KOSAKU ETO)

Pipemidic acid was administered to 21 cases of complicated and simple urinary tract infections. Clinical results were excellent in 8 cases, good in 4 cases and poor in 9 cases with the rate of efficacy of 57.1%.

Subjective symptoms observed as side effects were exanthema in 1 case and gastrointestinal disturbance in 1 case. No significant adverse reaction was observed in clinical laboratory findings of hemogram, and the tests on renal and hepatic functions.