

Pipemidic acid の臨床効果と検出菌の MIC との相関

— 脊髄損傷患者尿路感染症における観察 —

辻 本 兵 博

星ヶ丘厚生年金病院内科

山 田 薫

星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科

山 博

星ヶ丘厚生年金病院検査科

(昭和 54 年 5 月 31 日受付)

脊髄損傷患者に合併した慢性複雑性尿路感染症 18 例に Pipemidic acid (PPA) を投与し、経時的に検出菌種と菌量を測定した。PPA 1 日量 1.5g 3 回分服投与群では、MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下の 6 菌株は、治療 3 日後までにいったん消失するが、MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株を含め 3 株は 7 日後に再増殖を見た。慢性複雑性感染症には PPA 1 日量 1.5g の投与量では不十分と考えられる。

PPA 1 日量 2.0g 4 回分服患者 12 例においては、MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の 17 菌株で、治療 1 日後に 8 株、2 日後に 5 株、3 日後に 3 株、4 日後に 1 株が消失し、再増殖を認めなかった (殺菌的作用域 Bactericidal Zone)。MIC 50~100 $\mu\text{g/ml}$ の 6 菌株では、投与 1~3 日後に 5 株が消失したが、そのうち 2 株に再増殖を認めた (最小阻止作用域 Minimum Inhibitory Zone)。以上 PPA の投与量の僅かな差による大幅な効果の相違から、PPA には dose response が認められると考える。

このような PPA 1 日量 2.0g の内服による効果は、検出された菌量 (生菌数 $10^4\sim 10^9/\text{ml}$ 尿) および菌種とは無関係に観察された。これらの菌種は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. maltophilia*, *P. rettgeri*, *P. morgani*, *P. mirabilis* などである。

以上の成績を基に PPA 1 日投与量および投与期間について考察を加えた。

はじめに

抗菌物質の臨床効果を検討する場合、従来数多くの症例による観察、さらに double blind test など複雑な手法が用いられている。この方法に代る、数少ない患者数で、しかも臨床効果を定量的に測定できる、客観的な評価方法がないかとの観点から、前報¹⁾のような研究を実施した。すなわち、脊髄損傷患者の尿路感染症に、Cefmetazole (CMZ) を投与しながら、経時的に尿中細菌の推移を観察することにより、その効果を定量的に評価することができた。換言すると、上記目的を十分に満足させる成績をえた。

最近開発された Pipemidic acid (PPA) は、内服剤ながら比較的高い血中濃度と尿中濃度が得られ^{2,3)}、抗菌スペクトラムも広範囲で、近年問題視されている緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌に対して、すぐれた抗菌力を示すこと^{4,5)}、が確認されている。

そこで、脊髄損傷患者の尿中細菌の動態を測定し、PPA の

臨床効果を客観的に評価するとともに、既報の抗菌剤効果検定法がいずれの薬剤にも適用できるかをあわせ研究した。その結果、所期の目的を達成することができたので、その成績の概要を報告する。

研究方法

1. 対象患者

前報¹⁾に述べたように、抗菌物質の効果を適確に評価するためには、対象患者が難治性で自然治癒のないこと、臨床材料から細菌を定量的に培養しうること、が必須条件である。これに適した患者として、留置バルーンカテーテルを装着した脊髄損傷患者の慢性複雑性尿路感染症 18 例をえらんだ。

2. 治療方法

薬効を検定する場合には、その抗菌スペクトラムと一致する菌種の感染症を対象とすることが望ましい。CMZ の場合、その時期に検出された菌種は抗菌スペクトラムと大幅に異ったためにポリミキシン B 液による膀胱洗滌

などの前治療を実施した患者があった。今回の研究では昭和 53 年 9 月から 11 月の研究期間中に、患者から検出された菌種は PPA の抗菌スペクトラムに合致した菌株が過半数に認められたので、前治療の必要はなかった。ただ菌叢の安定のためにスルファメチゾール 1 日量 3.0g を毎日 1 週間以上投与した後に、研究を実施した。

第 1 群：6 例，PPA 1 日量 1.5g，分 3，食後すぐ内服。

第 2 群：12 例，PPA 1 日量 2.0g，分 4，食後すぐと就眠前とに内服。

両群とも投与期間は 7 日である。

3. 細菌学的検索

治療前と治療第 1, 2, 3, 4, 7 日後の早朝中間尿について、定量培養，検出菌の同定，さらに治療前の検出菌と再増殖をみた菌株について MIC を測定した。

これらの方法は前報¹⁾のとおりである。分離・定量培養培地としては、PEA 血液寒天培地，マッコニー寒天培地，DHL 寒天培地，NAC 寒天培地などを併せ用いた。これら培地に，尿 1 ml に滅菌生理食塩水 9 ml を加えたものを階段希釈し，各希釈液（尿）の 0.1 ml を接種，コンラージ棒で培地表面に平等に拡げた。

分離菌の同定には腸内細菌 API 解析表，ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌は藪内の方法に従った。EF 寒天培地でえび茶色の集落を形成したものを腸球菌とした。MIC 測定は日本化学療法学会 MIC 測定法に従って行ない，接種菌量は 10^6 /ml の菌液 1 白金耳である。

なお，患者の尿量が菌量に微妙に影響を与えるので，研究期間中も全く平素と変わらない生活状態を維持させ，

尿量に変化を起させないようにした。尿採取法も平素の検査時と全く同じ条件下で行なわせ，尿中細菌量の変化を防いだ。

研究成績

1. 検出菌株の MIC

対象患者 18 例において，PPA 治療前に検出された 39 菌株につき，MIC を測定した結果を Table 1 に示した。この場合，菌量が 10^3 /ml 以下の治療効果判定の対象にならなかった菌株も含まれている。

P. pneumoniae 4 株中 MIC 値が 6.25 μ g/ml のところに 2 株，50 および 100 μ g/ml のところに各 1 株が見られた。*P. aeruginosa* 8 株は 12.5 μ g/ml に 3 株，50 μ g/ml に 4 株，100 μ g/ml に 1 株分布している。9 株の *P. rettgeri* と 5 株の *P. morganii* は 1.56~25 μ g/ml と比較的低い MIC 範囲に分布している。*S. faecalis* 3 株は 50~100 μ g/ml に，*S. marcescens*，*A. faecalis*，*Flavobacterium* は 100 μ g/ml 以上に分布し，治療に抵抗すると考えられる結果であった。

2. 尿中細菌の消長

治療症例 18 例中最も検出菌株の多い 2 例—いずれも第 2 群—について，PPA 治療に伴う尿中細菌の消長を Fig. 1, Fig. 2 に示した。図に示さなかった他の症例も，菌株数が少ないだけで，全く同様の傾向を示していた。

症例 No. 11 (Fig. 1) をみると，一見して解るように，MIC 50 μ g/ml の *P. aeruginosa*，25 μ g/ml の *P. morganii*，1.56 μ g/ml の *P. rettgeri* はいずれも PPA 2.0g 投与 1 日間で検出されなくなった。MIC 800 μ g/ml 以上の *A. faecalis* は治療前から 7 日目まで，ほぼ一定した菌量で検出された。ところが前 3 者に交代し

Table 1 MIC (μ g/ml) of pipemidic acid

Species	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800 \leq	Total
<i>E. coli</i>		1										1
<i>K. pneumoniae</i>				2			1	1				4
<i>P. aeruginosa</i>					3		4	1				8
<i>P. maltophilia</i>						1						1
<i>P. rettgeri</i>		1	2	1	4	1						9
<i>P. morganii</i>			1		1	3						5
<i>P. mirabilis</i>				1								1
<i>S. faecalis</i>							1	2				3
<i>S. marcescens</i>								1			1	2
<i>A. faecalis</i>								1			1	2
<i>Flavobacterium</i>								1	1			2
α -streptococcus						1						1
Total		2	3	4	8	6	6	7	1		2	39

Inoculum: 10^6 /ml, 1 loop. All strains were isolated from group 1 and 2 patients before treatment. An agar-dilution method was used for MIC determination.

る。

Fig. 4 には PPA 2.0g 投与の第2群についての同様な治療成績を示した。12例 25株についての観察である。MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の17株は治療1~4日後に消失し、再増殖は7日後まで認められない(殺菌的作用域 Bactericidal zone)。MIC 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の8株のうち、MIC 50 $\mu\text{g/ml}$ の *P. aeruginosa* の2株と *K. pneumoniae* の1株は1~3日後に消失した。*S. faecalis* (MIC 50 $\mu\text{g/ml}$)、*S. marcescens* (800 $\mu\text{g/ml}$)、*A. faecalis* (800 $\mu\text{g/ml}$ 以上) の各1株は治療に抵抗して7日後まで増殖し続けた。また、*S. marcescens* (100 $\mu\text{g/ml}$) と *K. pneumoniae* (100 $\mu\text{g/ml}$) の2株は治療2日後に消失したが、前者は4日後に、後者は7日後に再増殖を認められた。MIC 50~100 $\mu\text{g/ml}$ 付近は最小阻止作用域 Minimum Inhibitory Zone と考えられる。

以上の成績を要約すると Table 2 のようである。

治療1日後に消失した菌株数は第1群では12.5% であるのに対して、第2群では40.0% の多くなる。すなわち、2.0g 投与群では1.5g 群より早く菌が検出されなくなる。さらに、いったん消失した菌株の再増殖は2.0g 投与群の9.1% に対して、1.5g 投与群では50% と逆の関係にある。菌株数が少ないので、数値は多少動揺するとしても、有意の相違である。換言すると PPA 治療には dose response が認められる。

4. 菌種の MIC による消長

第2群で検出された菌株の MIC を菌種別、除菌効果別に Fig. 5 に示した。

K. pneumoniae 3株のうち、MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ および 50 $\mu\text{g/ml}$ の2株は1日後に消失、100 $\mu\text{g/ml}$ の1株は2日後にいったん消失したが、後者は7日後には再び検出されるようになった。*P. aeruginosa* では MIC 50 $\mu\text{g/ml}$ の2株は治療1日および3日後に培養されなくなり、12.5 $\mu\text{g/ml}$ の2株は2日後と4日後にそれぞれ

Table 2 Dose response in pipemidic acid treatment

Days after treatment	Elimination or persistence of bacteria	Number of strains (%)	
		1.5g daily dose	2.0g daily dose
1	eliminated	1(12.5)	10(40.0)
2	"	4(50.0)	7(28.0)
3	"	1(12.5)	4(16.0)
4	"	0(0)	1(4.0)
7	regrown	3(50.0)*	2(9.1)*
7	persisted	2(25.0)	3(12.0)
Total strains tested		8(100)	25(100)

* Percentage of the number of strains eliminated for 1 to 4 days

Fig. 5 Elimination and persistence of bacteria detected from urine specimens following pipemidic acid (2.0g daily) administration with relation to bacterial species and the MICs of the drug for them.

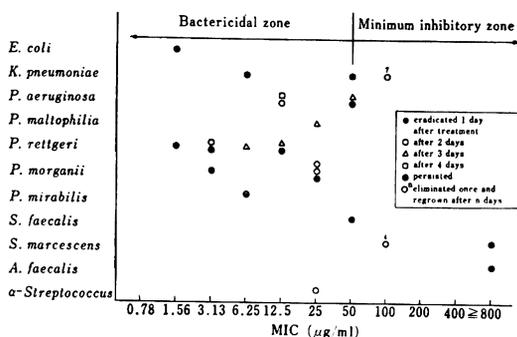
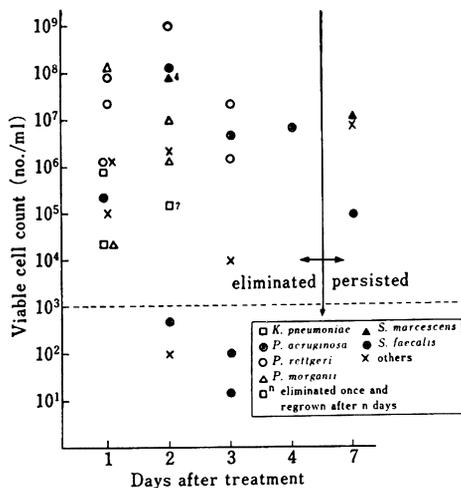


Fig. 6 Elimination and persistence of bacteria detected from urine specimens following pipemidic acid (2.0g daily) administration with relation to the number of viable bacteria isolated before treatment.



消失している。MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ の *P. maltophilia* の1株は3日後に消失した。*P. rettgeri* 6株では、1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示し、*P. morganii* でも 3.13~25 $\mu\text{g/ml}$ と比較的低い MIC 値を示して、治療1日後に5株、2日後に3株、3日後に2株が消失している。その他、*E. coli* (MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$)、*P. mirabilis* (6.25 $\mu\text{g/ml}$)、 α -streptococcus (25 $\mu\text{g/ml}$) はそれぞれ1~2日後に消失している。比較的 MIC 値の高い *S. faecalis*、*S. marcescens*、*A. faecalis* は前項でのべたように、治療に抵抗して残存し続けている。

5. 尿中細菌量と治療効果

第2群の症例について、治療前の各菌種、菌株別の菌量と治療に伴う菌消失日との関係を Fig. 6 に示した。この図には 10^4 /ml 以上の菌株以外に 10^2 /ml 以下の検出菌株をも示した。

一見して解るように、菌種、菌量に関係なく、ほとんどの菌株は1~4日後に消失している。MIC 50~100 μ g/ml の *S. marcescens* と *K. pneumoniae* の2株でも、治療前の菌量は 10^8 /ml および 10^5 /ml とかなり大差があるにもかかわらず、同様に2日後に消失した後、再増殖している。PPA の効果は治療前の菌量とは相関関係なく出現すると考えてよい。

6. 副作用

自覚的、他覚的に副作用は全く認められなかった。また血液、肝、腎に関する生化学的検査には、全く異常所見を観察しえなかった。

考 按

脊損患者の慢性複雑性尿路感染症の早朝中間尿を、経時的に細菌学的検索をすることにより、以下のような PPA の治療効果を観察しえた。(1) PPA 1日2g 内服により、MIC 25 μ g/ml 以下の細菌は1~3日後には検出されなくなる (Bactericidal zone), (2) MIC 50~100 μ g/ml ではいったん検出されなくなっても、投与4~7日後に再増殖を認める菌株がある (Minimum Inhibitory Zone)。(3) PPA の作用は尿中菌種、菌量に左右されずに出現する。(4) 1日の投与量 1.5g と 2.0g との間に薬効に dose response が認められる。すなわち内服剤に拘らず、かなり高い MIC の菌株にも効果が認められ、その作用は殺菌的と考えられ、期待どおり切れ味のよい効果を確認しえた。

海野ら⁶⁾の報告は慢性尿路感染症に対して、PPA 1.5g 7日間投与後判定、起炎菌の MIC が測定されている点で、著者らの研究成績と比較しうるものである。UTI 薬効評価基準により、18例中著効3、有効6と有効率はかなり低い。無効9例中1例を除き、8例は MIC 12.5 μ g/ml 以下である。本研究の 1.5g 投与でも、いったん消失した菌株の再増殖が認められた症例が50%にあったという成績と完全に一致している。急性感染症では1日量 1.5g 1週間投与 25例中著効20例、全例に有効であった成績⁵⁾と対比して、極めて興味深い。すなわち、PPA の投与量に関して、急性尿路感染症では1日量 1.5g で菌陰性化が期待できるが、慢性感染症では 2.0g 投与の必要なることが明らかである。

1日量 2.0g 投与群では、MIC 25 μ g/ml 以下であれば、1~3日間治療で菌陰性化をみる。血中濃度が 25 μ g/ml 以下^{2,3)}しか得られないことを考慮すると、尿中

に相当量含まれる PPA が、薬効の一部の役割を演じていると考えざるを得ない。菌消失直後の治療中止は菌の再増殖も考えられるので、短時日での治療中止は早計であろう。換言すると、必要にして且つ充分な投与量が満足されていると、慢性尿路感染症に対しては、投与期間は7日程度でよいのではないかと考える。以上の投与量、投与日数に関する考察は、前報¹⁾でも同様に考えられたが、紙面の都合で割愛した。

以上、PPA 1.5g と 2.0g 投与という僅かの差で、尿中細菌の消長から見る薬効は全く見違えるほど異なっている。すなわち前者は静菌的(最小阻止作用)であり、後者は殺菌的な場合が多い。このような観察は初めての経験である。生体の機微によるものか、薬品の作用機作的特性によるものか、尿路感染症だけの現象なのか、不明といわなければならない。おそらく、宿主-細菌-薬剤3者の相互関係が関与しているのであろう。

以上のように抗菌剤治療による尿中細菌の消長を経時的に観察することにより、(1)菌株の MIC と薬剤の生体内での抗菌力との相関関係、(2)菌種による薬効の相違、(3)投薬前の菌数と薬効との経時的変化、(4)薬剤の dose response、(5)薬剤の至適投与量や投与日数などが、急性と慢性別、単純性と複雑性別に、明確に推定しうる結果が得られた。この方法により、少なくとも尿路感染症に関する限り、抗菌物質の臨床的効果を定量的かつ客観的に観察し得ることが再度明らかにされたと言える。

稿を終るにあたり、MIC 測定を実施して頂いた大日本製薬総合研究所に深謝します。

文 献

- 1) 辻本兵博, 山田 薫, 山 博: 抗菌物質の臨床効果の客観的判定法. *Chemotherapy* 26(S-5): 313~320, 1978
- 2) 橋本昌久, 森野直直, 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: 2693~2705, 1975
- 3) 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: 2724~2729, 1975
- 4) 中沢昭三, 西野武志, 浜州泰久, 石山正光: 合成化学療法剤 Pipemidic acid に関する細菌学的研究. *Chemotherapy* 23: 2647~2657, 1975
- 5) 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: 2659~2667, 1975
- 6) 海野良二, 山本泰秀: 尿路感染症に対する Pipemidic acid の使用経験. *Chemotherapy* 23: 3010~3019, 1975

MIC OF PIPEMIDIC ACID AND ITS CLINICO-BACTERIOLOGICAL EFFECT

Observation on the Treatment of Chronic Complicated Urinary Tract Infection in Patients with Spinal Cord Injury

TAKEHIRO TSUJIMOTO

Department of Internal Medicine, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

KAORU YAMADA

Department of Urology, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

HIROSHI YAMA

Department of Clinical Laboratory, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

A quantitative observation of clinico-bacteriological effect of pipemidic acid (PPA) on chronic complicated urinary tract infections was carried out in patients with spinal cord injury.

Counting and identification of bacteria in mid-stream urine specimens taken first in the morning were made daily for 1 week, and their susceptibility to PPA was determined by an agar-dilution method.

In 6 cases orally given PPA at a daily dose of 1.5 g, 8 strains were detected from urine before treatment. Six strains of them showing MICs lower than 100 $\mu\text{g/ml}$ were once eliminated from urine in 1 to 3 days of treatment, but regrowth was observed in 3 strains after 7 days. The result indicates that the dose may not be enough for successful treatment against chronic complicated urinary tract infections.

In 12 cases orally given PPA at a daily dose of 2.0 g, 25 strains were detected. Seventeen strains of them with MICs of 25 $\mu\text{g/ml}$ or lower were completely eradicated from urine within 4 days; 8 strains disappeared in 1 day, 5 strains in 2 days, 3 strains in 3 days and 1 strain in 4 days. We call this MIC range of PPA a bactericidal zone. The eradicated bacteria were mainly gram-negative bacilli such as *P. aeruginosa*, *P. rettgeri*, *R. morgani*, *K. pneumoniae* etc. A dose-response of PPA was observed between daily doses of 1.5 g and 2.0 g. The antibacterial effect of PPA did not depend on bacterial species and the number of bacteria in urine before treatment, but on MICs for the bacteria.

By the above procedure, we can quantitatively estimate drug efficacy from the elimination of bacteria in urine following administration of adequate antimicrobial agents. This procedure may be useful for the objective evaluation of drug efficacy with relationship between the number of bacteria in urine, bacterial species and the MICs of drugs for them.