

淋菌性尿道炎に対する pipemidic acid の臨床効果について

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）

安本 亮二・森川 洋二・堀井 明範

川喜多順二・小早川 等・和田 誠次

坂本 亘・尾崎 祐吉・西島 高明

CLINICAL EFFECTIVENESS OF PIPEMIDIC ACID
ON GONORRHOEAL URETHRITISRyoji YASUMOTO, Yoji MORIKAWA,
Akinori HORII, Junji KAWAKITA,
Hitoshi KOBAYAKAWA, Seiji WADA,
Wataru SAKAMOTO, Yukichi OZAKI
and Takaaki NISHIJIMA*From the Department of Urology, Osaka City University Medical School**(Chairman: Prof. M. Maekawa, M. D.)*

Twenty cases of gonorrhoeal urethritis were orally treated with pipemidic acid (PPA). The results are as follows.

The clinical effect of PPA was excellent in 9 cases and good in 6 cases, the efficacy rate being 75%. The usefulness of PPA was satisfactory in 12 cases (60%). No side effects were observed.

The minimal inhibitory concentrations against 14 isolated *Neisseria gonorrhoeal* strains ranged from 0.78 to 3.13 $\mu\text{g/ml}$ with a median value of 1.56 $\mu\text{g/ml}$. A β -lactamase-producing strain was observed among the 14 strains and the case infected by this strain was successfully treated with PPA.

These results indicate that PPA is a useful drug for the treatment of gonorrhoeal urethritis.

Key words: Pipemidic acid, Gonorrhoeal urethritis

緒 言

性病のひとつである淋疾は、今も広く潜在的にひろがっている病気のひとつである。とくに最近では非淋菌性尿道炎やペニシリン耐性の淋菌の出現などが治療上の問題点として、クローズアップされておりそれらに対する治療が考慮されている。

さて、今回われわれは鏡検ならびに細菌培養にて淋菌性尿道炎と診断した症例に対し、pipemidic acid (PPA と略す) を投与し、その臨床効果について若干の成績を得たので報告する。

対象および方法

1) 対 象

大阪市立大学医学部附属病院、大阪市立北市民病院ならびに大阪市立住吉市民病院泌尿器科を受診した男子20例を対象とした。

2) PPA の投与方法および投与期間・観察項目

PPA の投与方法としては、1日 1,500~2,000 mg を分3または分4にて経口服用とした。なお原則としてほかの抗菌剤、消炎鎮痛剤の併用投薬はおこなわず、また、PPA 投与期間中アルコール類の飲用や性交は

Table 1. 淋菌性尿道炎の一覧表

No.	症例	年齢	潜伏期間 (日)	直前の 化学療法	PPAの投与用法・用量		効果	有用性	副作用
					mg/日(用法)	投与期間(日)			
1	Y.Y.	49	10	(-)	2000(分4)	7	著効	非常に満足	(-)
2	Y.T.	28	4	(-)	2000(分4)	7	著効	非常に満足	(-)
3	M.Y.	34	4	Bakter	1500(分3)	21	著効	非常に満足	(-)
4	M.I.	29	7	(-)	1500(分3)	7	無効	不満	(-)
5	Y.H.	32	6	(-)	2000(分4)	7	有効	まずまず	(-)
6	M.K.	33	5	(-)	1500(分3)	7	有効	まずまず	(-)
7	H.Y.	43	5	(-)	1500(分3)	7	無効	不満	(-)
8	K.S.	25	10	Bacacil	1500(分3)	14	有効	まずまず	(-)
9	M.M.	28	7	Bakter	1500(分3)	14	著効	非常に満足	(-)
10	S.K.	25	7	(-)	1500(分3)	7	有効	満足	(-)
11	N.K.	33	7	(-)	2000(分3)	7	著効	非常に満足	(-)
12	S.T.	33	7	(-)	1500(分3)	7	著効	非常に満足	(-)
13	M.S.	25	4	(-)	2000(分4)	7	有効	満足	(-)
14	S.Y.	21	5	(-)	2000(分4)	6	無効	不満	(-)
15	K.U.	29	9	(-)	1500(分3)	14	著効	非常に満足	(-)
16	T.M.	30	7	(-)	1500(分3)	14	著効	非常に満足	(-)
17	S.Y.	25	7	(-)	1500(分3)	7	無効	不満	(-)
18	H.S.	33	7	(-)	2000(分4)	7	著効	満足	(-)
19	K.Y.	20	11	(-)	1500(分4)	7	有効	満足	(-)
20	T.M.	43	21	(-)	1500(分4)	7	無効	不満	(-)

禁止した。

投与期間は原則として14日間とし、症状に応じて21日間までおこなった。その間、観察項目として、排膿、早朝排膿、排尿痛、頻尿などの自覚症状や、尿道分泌物の性状などの他覚症状を、PPA投与開始後3日目、7日目、14日目の診察の際、問診・検査した。

3) 副作用

副作用のチェックとして、自覚症状の間診や検査および血液生化学的検査・尿検査を定期的におこなった。

4) 尿道分泌物の検査

分泌物をクリニカルトGに塗抹し、恒温器にて24~48時間培養し、コロニー形成を確認のうえ、大日本製薬総合研究所へ送付した。そこで淋菌の同定ならびに最小発育阻止濃度(MIC)の測定をおこなった。

結 果

臨床効果の判定基準は従来より当教室で使用している下記の基準に従い、PPA投与後7日目におこなった。

著効(++)：自覚症状がともに消失したもの。

有効(+): 自覚症状または他覚症状のいずれかに改善をみとめたもの。

無効(-): 自覚症状がともに改善を認めなかったもの。

他方、PPAの淋菌性尿道炎に対する有用性を、臨

床効果や副作用などを考慮し、非常に満足、満足、まずまず、不満、非常に不満の5段階にて評価した。

1) PPAの臨床効果ならびに有用性について(Table 1)

Table 1に示すごとく、臨床効果上、著効、有効はおおの9例、6例を数え、有効以上の成績すなわち有効率は20例中15例(75%)であった。

有用性についてみても、満足以上と答えたものは20例中12例(60%)で、まずまずを含めると20例中15例(75%)であった。

2) 淋菌のMICについて(Table 2)

分離培養できた14株について生物学的特徴を調べた結果はTable 2に示すごとくで、このうちβ-lactamase testで陽性を示したものは1株あった。14株全体の平均MICは、PPAに対しては0.78~3.13 μg/ml(モード値 1.56 μg/ml) ABPCに対しては0.025~100 < μg/ml (0.78 μg/ml), SPCMに対しては0.2~12.5 μg/ml (6.25 μg/ml), CEXに対しては1.56~25 μg/ml (6.25 μg/ml)であった。

3) 副作用

投与全例にPPAによる副作用を認めなかった。

考 察

PPAはピリドンカルボン酸誘導体のひとつで、*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* や *Pseudomonas* などのグラム陰性菌に対して有効な薬剤として知られている

Table 2. 臨床材料より分離した淋菌の生化学的性状およびピペミド酸, アンピシリン, スペクチノマイシン, セファレキシンに対する感受性

No.	症例	菌増殖		a グラム 染色	形態	b オキシ ダーゼ	c 血清学的 試験	d β-ラクタ マーゼ	e MIC(μg/ml)			
		TM	NA						PPA	ABPC	SPCM	CEX
1	Y.Y.	+	-	-	球	+	+	-	1.56	0.78	6.25	6.25
2	Y.T.	+	-	-	◇	+	+	-	3.13	0.025	0.2	1.56
3	M.Y.	+	-	-	◇	+	+	-	3.13	0.78	6.25	12.5
4	M.I.	+	-	-	◇	+	+	-	3.13	0.78	6.25	12.5
5	Y.H.	+	-	-	◇	+	+	-	3.13	6.25	6.25	25
6	M.K.	+	-	-	◇	+	+	-	3.13	0.78	12.5	12.5
7	H.Y.	+	-	-	◇	+	+	-	0.78	25	6.25	6.25
8	K.S.	+	-	-	◇	+	+	-	1.56	50	6.25	6.25
9	M.M.	+	-	-	◇	+	+	-	1.56	0.78	6.25	6.25
10	S.K.	+	-	-	◇	+	+	+	1.56	>100	3.13	6.25
11	N.K.	+	-	-	◇	+	+	-	1.56	0.78	12.5	3.13
12	S.T.	+	-	-	◇	+	+	-	1.56	1.56	12.5	6.25
13	M.S.	+	-	-	◇	+	+	-	3.13	6.25	6.25	12.5
14	S.Y.	+	-	-	◇	+	+	-	1.56	0.39	6.25	3.13

略号：TM；Thayer-Martin agar, NA；Nutrient agar

PPA；pipemidic acid, ABPC；ampicillin,

SPCM；spectinomycin, CEX；cephalexin

a：フェイスバー・GセットF（ニッスイ）

b：オキシダーゼ試験〔チトクローム・オキシダーゼ試験用紙（ニッスイ）〕

c：血清学的試験〔ファデバクトゴノコッカステスト（塩野義）〕

d：β-ラクタマーゼ試験〔セフィナーゼ（BBL）〕

e：寒天希釈法〔GC寒天基礎培地（Difco）+5%羊脱線組血液（日本バイオテスト）、ローソク培養〕

Table 3. 諸施設における PPA の淋菌に対する臨床成績と MIC

施設	症例数	臨床 効果	MIC (μg/ml)		(n)	文 献
			中央値	範囲		
大阪市大 ('84)	20	15/20	1.56	0.78-3.13	(14)	
神戸大 ('76)	4	4/4			50	診療と新薬 13：2121
長崎大 ('75)	1	1/1			?	Chemotherapy 23：2777
東海大 ('75)	2	2/2			?	Chemotherapy 23：3025

(n)：MICを測定された数

が²⁾、淋菌に対する臨床効果の報告はほとんどない。そこで私達は淋菌性尿道炎に対する PPA の臨床効果ならびに MIC を測定し、若干の成績を得たので報告した。その結果、総合的にみると PPA の淋菌性尿道炎に対する有効率は75%で、ほかの抗生剤や数例の淋菌に対する PPA の治療報告例に比べて、低い値であった (Table 3)^{2),3)}。しかしながら、MIC の面よりの検討では (Table 2), PPA の MIC は SPCM や CEX に比べても充分治療効果が期待できる濃度であったし、実際 PPA 投与前にほかの抗生剤 (Bakter, Bacacil) を投与されていた3症例に PPA を投与したところ、全例に有効以上の成績が認められたことを考えると、PPA は淋菌性尿道炎に対する有用な薬剤のひとつと考えられよう。

最近、尿道炎における問題点のひとつとして、ペニ

シリン耐生菌の出現とほかの細菌との混合感染さらに非淋菌性尿道炎などが注目されている。とくに前者すなわちペニシリン耐性菌の出現は治療上難治性かつ遷延性などの症状を示し問題となることが多い。この出現頻度についてみると、占部ら^{2),4)}は206株中30株 (14%) に認めたと報告しており、今後増加していく傾向にあると思われる。現在、これらペニシリン耐生淋菌に対する治療薬としては Spectinomycin や Cefotaxime, Cefuroxime, Cefoxitin などのセファロsporinまたはセファマイシン系抗生剤が使用され、その有用性が報告されている⁵⁻⁷⁾。私達の経験したペニシリン耐生淋菌症例 No. 10 についてみると、PPA の MIC は 1.56 μg/ml とほかの抗生剤 (ABPC, SPCM, CEX) に比べて低く、実際臨床的にも有効との成績を得ている。このことより、もしペニシリン系製剤で

満足いく成績がない場合、一度試みても良い薬剤のひとつとして PPA を考慮しても良いと考えている。

他方、近年淋菌以外の細菌による尿道炎の出現も注目されており、その起炎菌の多くは *E.coli*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌とされている^{3,8)}。これら細菌に対し PPA は有効な薬剤であることより、淋菌以外の細菌との混合感染が疑われるときや治療によっても症状が遷延するときには投薬を試みても良いのではないかと考えている。

ま と め

淋菌性尿道炎症例 20 例について Pipemidic acid (PPA) を投与し、その臨床効果について検討した。

1) PPA の臨床効果ならびに有用性についてみると、著効 9 例、有効 6 例で、有効率は 20 例中 15 例 (75%) であった。

2) 分離培養しえた 14 株について MIC を測定した結果、1.56 $\mu\text{g/ml}$ (0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$) であった。なお、14 株中 1 株に β -lactamase 産生株を認めたが、これに対する PPA の臨床効果は有効であった。

3) 以上より、PPA は淋菌性尿道炎に対する有用な薬剤のひとつと考えられる。

稿を終えるに臨み、御校閣頂だいた恩師前川正信教授ならびにこの研究をおこなうに際し御助力いただいた大日本製薬株式会社諸氏に心より深謝致します。

文 献

- 1) 田中 寛・岸本武利・松村俊宏・前田 勉：尿路感染症に対する Pipemidic acid の使用経験。新薬と臨床 27：317~324, 1978

- 2) 占部慎二・吉田真一：淋疾に関する研究，第 3 報：ペニシリナーゼが産生淋菌による淋疾 30 例の疫学ならびに治療成績について。西日泌尿 45：493~498, 1983
- 3) 林 法信・三田俊彦・石神襄次：尿道炎に対する Pipemidic acid の臨床効果に関する検討。診療と新薬 13：2121~2127, 1976
- 4) 占部慎二・吉田真一：淋疾に関する研究，第 4 報：淋菌の薬剤感受性について。西日泌尿 45：499~504, 1983
- 5) Slack RCB, Bittner JB and Finch R: Treatment of gonorrhoea caused by β -lactamase-producing strains of *Neisseria gonorrhoeae* with cefotaxime. Lancet i: 431~432, 1980
- 6) Nayyar KC, Michel MF and Stolz E: Antibiotic sensitivities of gonococci isolated in Rotterdam and results of treatment with cefuroxime. Br J Vener Dis 56: 249~251, 1980
- 7) Berg SW, Kilpatrick ME, Harrison WO and McCutchan JA: Cefoxitin as a single dose treatment for urethritis caused by penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. N Engl J Med 301: 509~511, 1979
- 8) Yasumato R, Kakinoki K, Yoshimoto M, Umeda M, Maekawa M and Kuroki T: Urinary tract infection and blood P₁ antigen: preliminary report. Acta Urol Jap 30: 10~13, 1984

(1984年 7月27日迅速掲載受付)