

複雑性尿路感染症に対する Pipemidic acid の使用経験

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒田恭一教授）

島田 宏一郎・岡所 明

宮崎 公臣・黒田 恭一

CLINICAL APPLICATION OF PIPEMIDIC ACID FOR
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONKoichiro SHIMADA, Akira OKASHO, Kimiomi MIYAZAKI
and Kyoichi KURODAFrom the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director : Prof. K. Kuroda)

Thirty patients suffering from complicated urinary tract infections with underlying disease were treated with pipemidic acid (PPA) at oral doses of 1.5 g/day for 14 days, and following results were obtained.

1. Urinary organisms isolated from the patient were *Pseudomonas* 10 strains, *E. coli* 6 strains, *Klebsiella* 3 strains, *Enterococcus* 2 strains, *Proteus vulgaris* 1 strain and *Staphylococcus epidermidis* 1 strain. Two patients had mixed infections.
2. The overall efficacy rate was 50%.
3. As for side effect, anorexia was observed in 2 patients and epigastralgia, sense of abdominal dilatation in 1 patient, respectively.

緒 言

Pipemidic acid(以下 PPA と略す)は1973年大日本製薬総合研究所において開発された新しい合成化学療法剤で、Fig. 1 に示すように piromidic acid や nalidixic acid と類似の化学構造を有しており^{1,2)}、これらの耐性菌や緑膿菌にも抗菌作用を示す特色をもつといわれている³⁾。今回われわれは同社より PPA の提供を受け、複雑性尿路感染症に使用する機会を得たので、その臨床成績を報告する。泌尿器科領域における近年のグラム陰性桿菌による尿路感染症、ことに複雑性尿路感染症における増加傾向は周知の事実で、本学泌尿器科における1968年～1972年の尿路感染症の統計でも 67.1 %から 89.3 %と著明に増加している⁴⁾。また複雑性尿路感染症の尿中分離菌として代表的な *Pseudomonas*, *Serratia*, *Proteus* などには、GM, CL, PL-B, KM などの主として注射薬が高い感受性を示すのもまた事実で⁵⁾、こういった現況の中で外来的に比較的手軽に使用することのできる経口的に投与可能

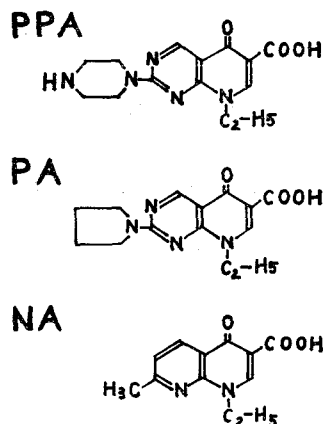
Chemical structures of
pipemidic acid, piromidic
acid and nalidixic acid

Fig. 1.

Table 1.

Case	Age	Sex	D.	Underlying disease	Organism count/ml		Urinary sediment				Side effect	Catheter	Effect
					Before	After	WBC		Bacterium				
							Before	After	Before	After			
1	12	F	P	右 腎 結 石	<i>Serratia marcescens</i> 1.2×10 ⁵	<i>Serratia marcescens</i> 1.2×10 ⁶	60~80	8~10	+	+	—	—	—
2	76	M	P	右 尿 管 結 石	<i>Serratia marcescens</i> 3.2×10 ⁵	<i>Serratia marcescens</i> 1.4×10 ⁶	無 数	無 数	—	—	—	—	—
3	61	M	C+P	兩 側 尿 管 結 石	<i>Pseudomonas</i> 8.1×10 ⁴	(—)	15~20	(—)	—	—	—	—	+
4	71	M	C+P	膀 胱 腫 瘍, VUR	<i>Klebsiella</i> 5.6×10 ⁵		100~150	15~20	—	+	—	—	—
5	49	M	P	慢 性 腎 不 全	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 14 colony, <i>Pseudomonas</i> 34 colony		無 数	無 数	+	?	—	+	—
6	34	M	C	神 經 因 性 膀 胱	<i>Enterococcus</i> 7×10 ⁵	(—)	8~10	(—)	+	—	—	+	+
7	65	M	P	右 腎 結 石	<i>E. coli</i> 2.7×10 ⁶	<i>E. coli</i> 3×10 ⁶	100~150	無 数	+	+	+	—	—
8	40	M	P	兩 側 腎 結 石	<i>Pseudomonas</i> 6.2×10 ⁵	<i>Pseudomonas</i> 6×10 ⁴	15~20	20~30	—	+	—	—	—
9	66	M	C	尿 道 狹 窄	<i>Klebsiella</i> 2.4×10 ⁶	<i>Klebsiella</i> 3.4×10 ⁶	15~20	10~15	+	+	—	—	—
10	63	F	P	子 宮 癌, 慢 性 腎 不 全	<i>Serratia marcescens</i> 8.1×10 ⁵	<i>Serratia marcescens</i> 1.5×10 ⁶	8~10	(—)	+	—	+	+	+
11	49	M	P	兩 側 腎 結 石	<i>Serratia marcescens</i> 3.6×10 ⁶	<i>Serratia marcescens</i> 2.4×10 ⁶	70~80	100~120	+	+	—	+	—
12	69	M	C	前 立 腺 癌, 右 尿 管 結 石	<i>E. coli</i> 1.3×10 ⁶	(—)	無 数	0~1	+	—	—	—	+
13	60	M	C	膀 胱 憩 室	<i>Pseudomonas</i> 1.8×10 ⁶	<i>Pseudomonas</i> 3.3×10 ⁵	30~40	15~20	—	+	—	—	—
14	72	M	C	前 立 腺 肥 大 症	<i>Enterococcus</i> 7×10 ⁵	(—)	無 数	(—)	+	—	—	—	+
15	70	M	C	前 立 腺 肥 大 症 術 後	<i>Pseudomonas</i> 2.1×10 ⁶	<i>Pseudomonas</i> 8.1×10 ⁴	無 数	4~5	+	—	—	—	+

Table 2.

16	75	M	C	右腎結石, 前立腺肥大症	<i>Serratia marcescens</i> 9.0×10^4	<i>Enterobacter</i> 1.0×10^6	10~15	無数	-	+	-	-	-
17	49	F	P	左腎結核	<i>Pseudomonas</i> 3.5×10^5	<i>Pseudomonas</i> 7.8×10^5	6~8	1~2	+	-	+	+	+
18	60	F	C	神経因性膀胱	(-)	<i>E. coli</i> 2.2×10^5	20~30	7~8	+	+	+	-	-
19	63	M	C	前立腺肥大症	<i>Pseudomonas</i> 2.7×10^4	<i>Pseudomonas</i> 2.2×10^6	30~40	(-)	+	-	-	-	+
20	67	F	C+P	のう胞腎	<i>Serratia marcescens</i> 7.1×10^5	(-)	20~25	0~1	+	-	-	-	+
21	61	F	P	両側尿管狭窄	<i>E. coli</i> 5.5×10^6	<i>E. coli</i> 1 colony	無数	無数	+	+	-	-	-
22	77	M	C	前立腺肥大症術後	<i>Pseudomonas</i> 3.2×10^5	(-)	20~30	(-)	-	-	-	-	+
23	73	M	P	両側腎盂拡張症	<i>E. coli</i> 2.4×10^6	(-)	15~20	(-)	+	-	-	-	+
24	33	F	P	VUR	<i>E. coli</i> 2.3×10^5	(-)	8~10	(-)	+	-	-	-	+
25	64	F	C	直腸癌	<i>Serratia marcescens</i> 7.2×10^6	<i>Serratia marcescens</i> 5.6×10^6	40~50	無数	+	+	-	-	-
26	76	M	C	前立腺肥大症術後	<i>Pseudomonas</i> 3.8×10^6	<i>Pseudomonas</i> 4.8×10^4	40~50	100~120	+	+	-	-	-
27	26	M	C+U	尿道狭窄	<i>Serratia marcescens</i> 6.4×10^5	<i>Serratia marcescens</i> 2.1×10^6	無数	5~6	+	-	-	+	+
28	80	F	C	膀胱腫瘍	<i>E. coli</i> 3.0×10^6	(-)	40~50	(-)	+	-	-	-	+
29	58	M	C	前立腺癌術後	<i>Proteus vulgaris</i> 1.0×10^5 <i>Pseudomonas</i> 7×10^5	(-)	40~50	5~6	+	-	-	+	+
30	66	M	C	右腎腫瘍	<i>Klebsiella</i> 1.9×10^6	<i>Klebsiella</i> 6.5×10^5	100~120	20~30	+	+	-	+	-

D.: Diagnosis

C: Chronic complicated cystitis

P: Chronic complicated pyelonephritis

U: Chronic complicated urethritis

effect +: 有効 +: やや有効 -: 無効

な薬剤の開発は、きわめて重要な意義をもつものと考えられる。

投与対象および投与法

対象は金沢大学医学部附属病院泌尿器科へ1976年1月から4月にかけて入院、あるいは外来通院したそれぞれ5例、25例の計30例ですべて何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者である。その内訳は、Table 1, 2 に示すように慢性膀胱炎15例、慢性腎盂腎炎11例、慢性腎盂腎炎兼膀胱炎3例、および慢性膀胱炎兼尿道炎1例である。基礎疾患別では、尿路結石と前立腺肥大症およびその術後が多くそれぞれ7例、5例となっている。投与法は1日に250 mg錠6カプセル計1500 mgを毎食後、原則として併用薬剤は全く用いずに連日2週間投与した。

臨床効果判定基準

臨床効果については、対象が複雑性尿路感染症患者という関係上自覚症状はほとんど有していないものが多いことから、その改善の有無については判定基準項目から除外し、i) 尿中細菌培養結果で陰性化、ii) 尿中白血球の減少および尿中細菌の消失の2項目について検索し、i) と ii) の両者を満足するものを有効、ii) のみ満足するものをやや有効、その他の場合はすべて無効とし、河田ら⁶⁾、高安ら⁷⁾ が強調しているごとく尿沈渣の結果を重要視した変則的な判定基準を採用した。また効果判定はすべて薬剤投与終了時に1回おこなった。

臨床成績

対象となった30症例の内訳は Table 1, 2 に示すとおりで、有効10例、やや有効5例、無効15例で、有効率は50%であった。投薬以前に得られた尿中分離菌は7種31株でこれを菌種別に Table 3 のようにまとめみると、*Pseudomonas* 10株、*Serratia marcescens* 8株、

Table 3.

分 離 菌	株数	有効	やや有効	無効
<i>Pseudomonas</i>	10	3	3	4
<i>Serratia marcescens</i>	8	1	2	5
<i>E. coli</i>	6	4	0	2
<i>Klebsiella</i>	3	0	0	3
<i>Enterococcus</i>	2	2	0	0
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0	0	1

E. coli 6株の順に多く、満足すべき効果は *Pseudomonas* で10例中6例、*Serratia marcescens* は8例中3例、*E. coli* では6例中4例にそれぞれ認められた。また *Enterococcus* では2例ともに有効であったが *Klebsiella* 3例に対しては全く無効であった。

副作用として PPA 内服による種々の症状の発現を検討するとともに、投与前後における腎機能検査 (PSP 検査—15分値のみ、BUN、血清クレアチニン)、肝機能検査 (血清総蛋白、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、黄疸指数)、および CRP、赤沈値、末梢血液検査をおこなった。なお末梢血液検査では±10%、肝機能および腎機能については±20%の変動をもって影響ありとの判定を下した。その結果腎機能、肝機能、末梢血液検査に対していずれも明らかな影響は認められなかった (Fig. 2, 3)。また有効15例の投薬前後の CRP、赤沈値 (1時間) を検討してみたが (Table 4)、炎症の改善とこれらとの間にはっきりした相関関係は認められなかった。副作用と考えられる自覚症状は4例に認められ (Table 5)、症例10ではかなり強度で11日目から投薬を中止せざるを得なかった。しかし

Table 4.

Case	Effect	CRP		ESR (1 hr)	
		Before	After	Before	After
3	+	(—)	(—)	23	13
6	+	1+	5+	40	21
10	+	1+	2+		
12	+	1+	2+		
14	+	2+	(—)	105	51
15	+	(—)	(—)	58	15
17	+			25	30
19	+			18	92
20	+				
22	+	(—)	(—)	18	13
23	+	(—)	(—)	26	9
24	+	(—)	(—)	7	5
27	+	5+	1+	46	5
28	+	2+	(—)	68	16
29	+	3+	2+	22	17

Table 5. 副作用

Case	Symptom	発現日
7	食欲不振	3日目
10	心窩部痛	10日目
17	食欲不振、胸やけ	6日目
18	腹部膨満感	7日目

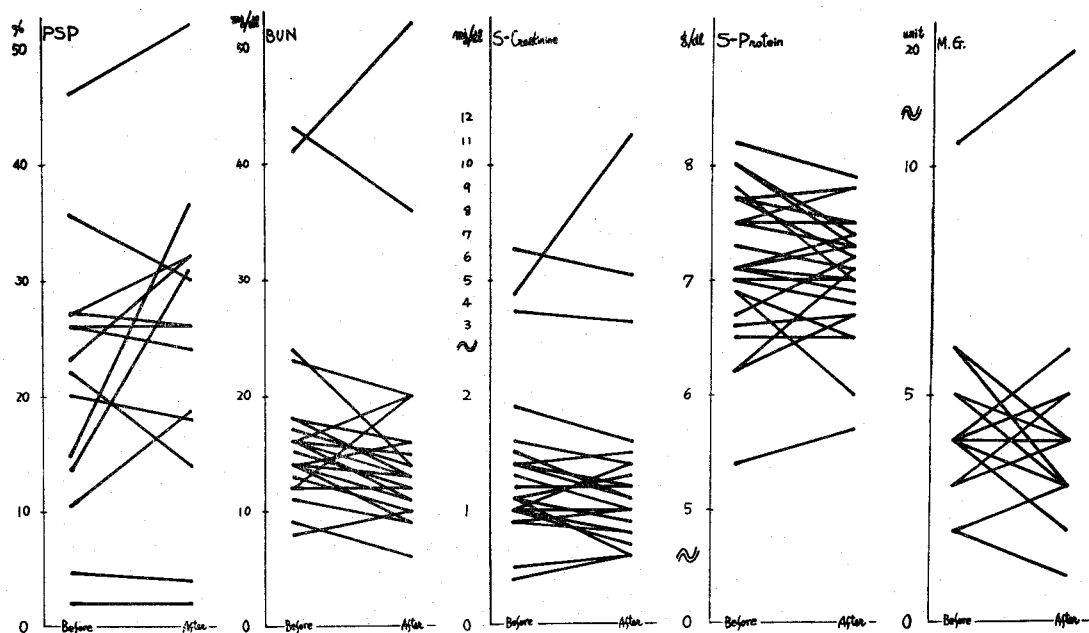


Fig. 2.

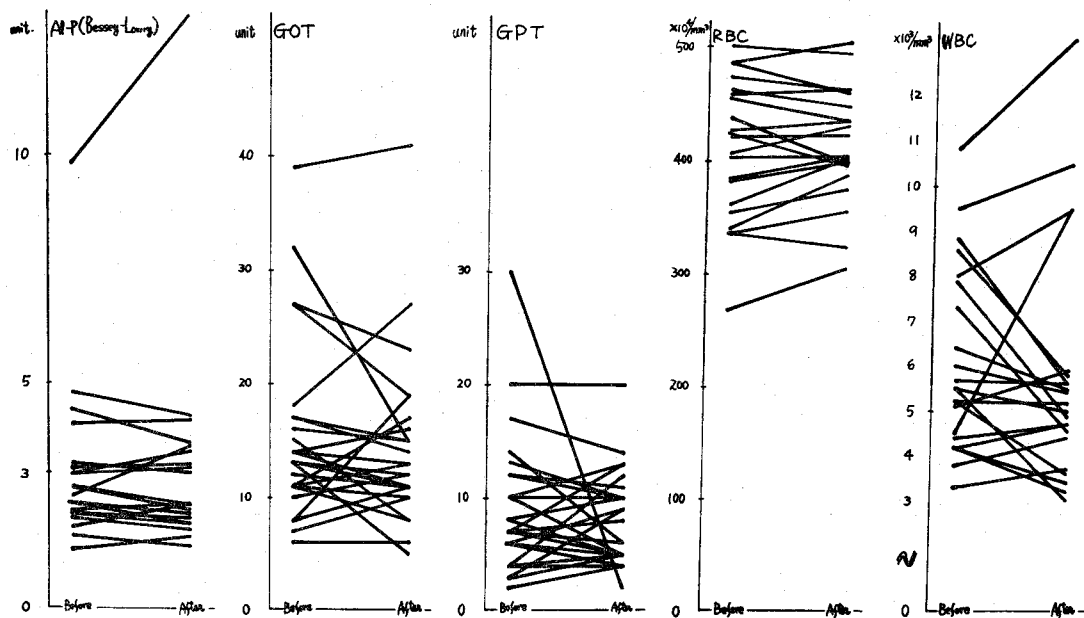


Fig. 3.

あとの3例は軽度であったので継続したところ投薬を終了した後にはそのいずれも消失をみた。

結 語

基礎疾患を有する複雑性尿路感染症に対して、PPA

を経口的に1日1500mg投与し次の結果を得た。

1) 得られた菌株は7種31株で、*Pseudomonas* 10株、*Serratia marcescens* 8株、*E. coli* 6株、*Klebsiella* 3株、*Enterococcus* 2株、*Proteus vulgaris* 1株、*Staphylococcus epidermidis* 1株であった。混合感染は2症例に認めら

れた。

2) 有効率は50%であった。

3) 副作用は4例に認められ、食欲不振が2例、腹部膨満感および心窩部痛がそれぞれ1例に認められた。

本論文の要旨は第282回日本泌尿器科学会北陸地方会にて発表した。

文 献

1) Shimizu, M. et al. : Antimicrob. Agents &

Chemoth., 1970 : 117, 1971.

2) Leshner, G. Y. et al. : J. Med. Pharm. Chem., 5: 1063, 1962.

3) 清水当尚・ほか：Chemotherapy, 23(9) : 2659, 1975.

4) 大川光央・ほか：泌尿紀要, 20 : 425, 1974.

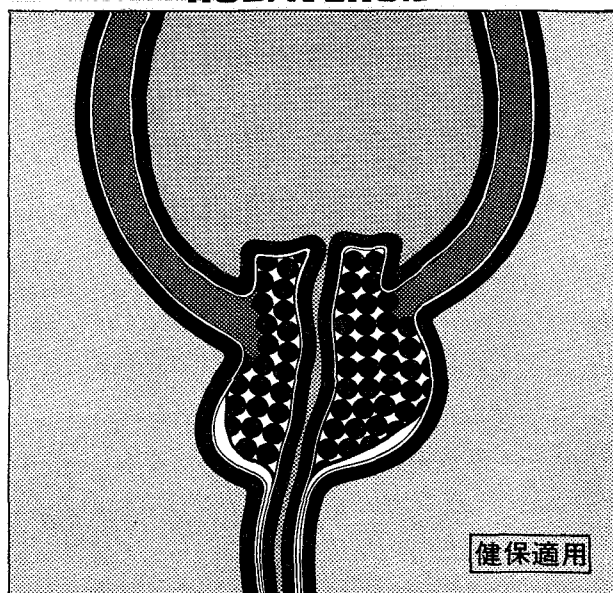
5) 大川光央・ほか：泌尿紀要, 20 : 435, 1974.

6) 河田幸道・ほか：日泌尿会誌, 61 : 633, 1970.

7) 高安久雄・ほか：日泌尿会誌, 57 : 491, 1966.

(1976年7月21日迅速掲載受付)

ROBAVERON®



前立腺肥大症に伴う排尿障害の
治療に！

ロバベロン

前立腺肥大症治療剤

ロバベロンは性ホルモンおよび蛋白質を含まない成熟豚前立腺抽出物の水溶性注射剤です。

適 応 症 前立腺肥大症による排尿困難、頻尿、尿線細少、排尿痛、残尿および残尿感。

包 装 1ml×10アンプル

使用上の注意 説明書を参照下さい。



輸入発売元

日本商事株式会社
大阪市東区石町2丁目30番地

製 造 元

ロバファルム社
(スイス・バーゼル)