

Pipemidic acid に関する基礎的研究

清水喜八郎

筑波大学内科 東京大学医学部中央検査部

奥住捷子

東京大学医学部中央検査部

熊田徹男

東京女子医科大学内科学教室

I. はじめに

Pipemidic acid^D (PPA) は大日本製薬総合研究所で合成された抗菌性化学物質で、基本骨格として pyridopyrimidine 環を有するものである。

以下、本剤について昭和48年10月から50年3月にわたり基礎的検討をおこなったので、その成績を報告する。

II. 抗菌力

1) 測定方法

臨床分離 *E. coli* 36株, *Klebsiella* 51株, *Serratia* 38株 *Pseudomonas* 10株 および *Acinetobacter* 20株について、PPAの最小発育阻止濃度 (MIC) を、日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法により測定をお

こなった。同時に Piromidic acid (PA), Nalidixic acid (NA) の最小発育阻止濃度を併せ測定し、PPAの抗菌力と比較した。

2) 測定成績

PPAの *E. coli* に対する抗菌力は Table 1 および Fig. 1 に示すとおり、その多くは 1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止し、PAのMICが 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ に多く分布するのに比べてすぐれている。NAのMICの大部分は 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、correlogramで見ると、1段階 PPAのほうがよいMICを示すものが多かった。PPAにはMIC 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上を示す株は認められなかった。

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to pipemidic acid, piromidic acid and nalidixic acid

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	Strains
PPA		0	2	16	12	2	1	2	1	0	0	36
PA		0	0	0	0	1	11	17	2	1	4	36
NA		0	0	5	18	9	0	0	0	2	2	36

Fig. 1 Correlogram between pipemidic acid and piromidic acid or nalidixic acid

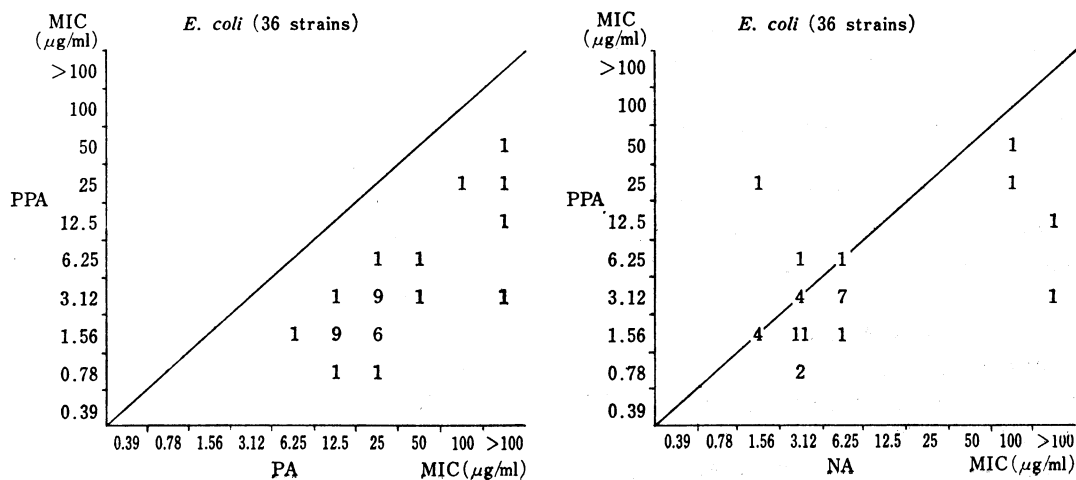
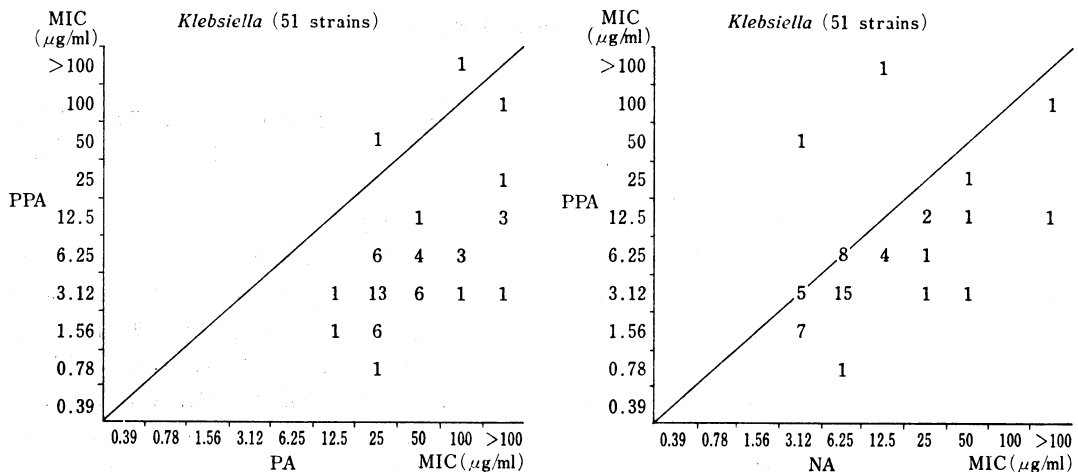


Table 2 Susceptibility of *Klebsiella* to pipemidic acid, piromidic acid and nalidixic acid

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	Strains
PPA		0	1	7	22	13	4	1	1	1	1	51
PA		0	0	0	0	0	2	27	11	5	6	51
NA		0	0	0	13	24	5	4	3	0	2	51

Fig. 2 Correlogram between pipemidic acid and piromidic acid or nalidixic acid



Klebsiella に対する PPA の抗菌力は Table 2 および Fig. 2 に示すとおり、その大部分の株は 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、PA の抗菌力に比して 2~4 段階すぐれていた。NA の抗菌力との比較では、ほぼ 1 段階すぐれているものが多かった。

PPA の *Serratia* に対する抗菌力は Table 3 および Fig. 3 に示すとおり、大部分の株は 3.12~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。PA は PPA に比しやや抗菌力が劣った。NA は PPA とほぼ同程度の抗菌力を認めた。

Pseudomonas 10 株に対する PPA の抗菌力は、1 株を除いて 25~50 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。これに対して PA, NA の *Pseudomonas* に対する MIC は、全株 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した (Table 4, Fig. 4)。

Acinetobacter に対する抗菌力は Table 5 および Fig. 5 に示すとおり、PPA の MIC は全株 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、PA の MIC との比較ではほぼ同程度であり、NA の MIC は PPA のそれに比し 1~2 段階すぐれていた。

Ⅲ. 吸収および排泄

1) PPA 体液濃度測定法

試験菌 *E. coli* Kp 株 (大日本製薬総合研究所保存株) を用いた薄層カップ法による。

PPA は水に難溶であるので、0.2N-NaOH で溶解

し、水で適宜希釈した。

標準液は、血中濃度測定のためには Consera で希釈作製し、尿中濃度測定のためには $1/15$ M PBS を用い作製した。

試験菌は、Heart Infusion Broth で 18 時間培養したものを用い、Heart Infusion Agar に 1% の割合に接種し、10 ml を直径 9 cm のペトリ皿に分注し、水平に固まらせた。検体を接種後 4°C で 2 時間拡散後、37°C で 18 時間培養判定した。血清はそのまま、尿は 20~50 倍希釈の検体を用いた。

NA の測定も同一方法による。

2) 被検対象および実験方法

健康成人 3 例 (年齢: 28 才, 28 才, 34 才, 体重: 70 kg, 65 kg, 54 kg) に PPA 2g, NA 2g の 1 回空腹時経口投与値を、1 週間間隔で cross over で測定した。さらに前 2 者の被検者については、PPA 2g, 1 回食後 30 分服用時の吸収・排泄について測定した。薬剤の投与は永 200 ml とともに投与し、食事は 2 例とも同一食事 (駅弁) を摂取後、同様に水 200 ml とともに服用させた。

血中濃度は投与後 1 時間, 2 時間, 4 時間, 6 時間について、尿中濃度は 0~1 時間, 1~2 時間, 2~4 時間, 4~6 時間の検体について測定した。

尿中回収率は、測定時間ごとに尿量も併せて測定し、

Table 3 Susceptibility of *Serratia* to pipemidic acid, piromidic acid and nalidixic acid

MIC ($\mu\text{g/ml}$) Drug	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	Strains
PPA	0	0	1	8	10	15	3	1	0	0	38
PA	0	0	0	0	1	3	8	1	22	3	38
NA	0	0	0	3	11	10	6	6	1	1	38

Fig. 3 Correlogram between pipemidic acid and piromidic acid or nalidixic acid

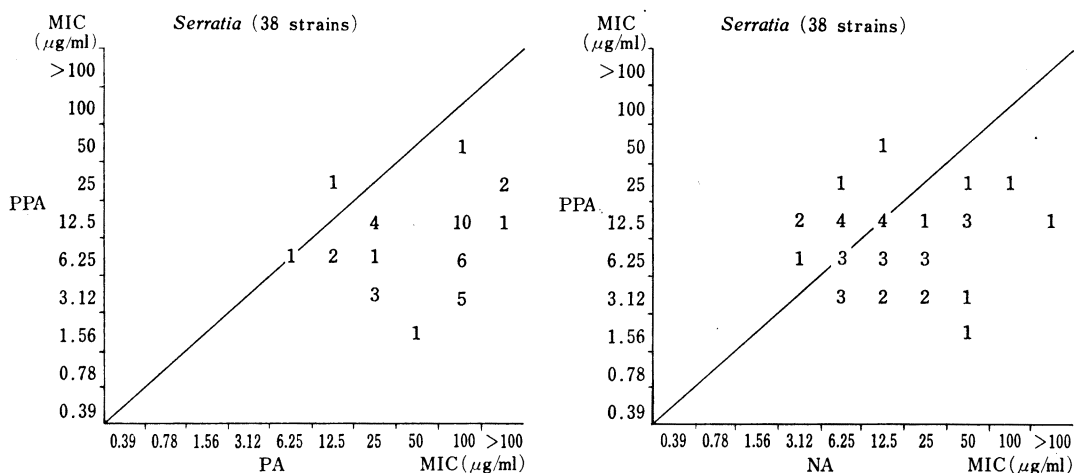


Table 4 Susceptibility of *Pseudomonas* to pipemidic acid, piromidic acid and nalidixic acid

MIC ($\mu\text{g/ml}$) Drug	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	Strains
PPA	0	0	0	0	0	0	4	5	0	1	10
PA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10
NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10

Fig. 4 Correlogram between pipemidic acid and piromidic acid or nalidixic acid

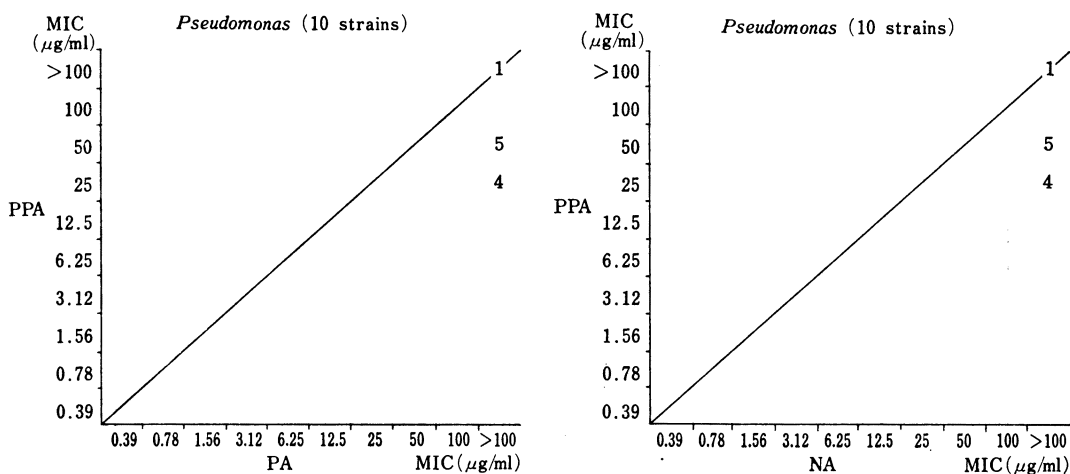
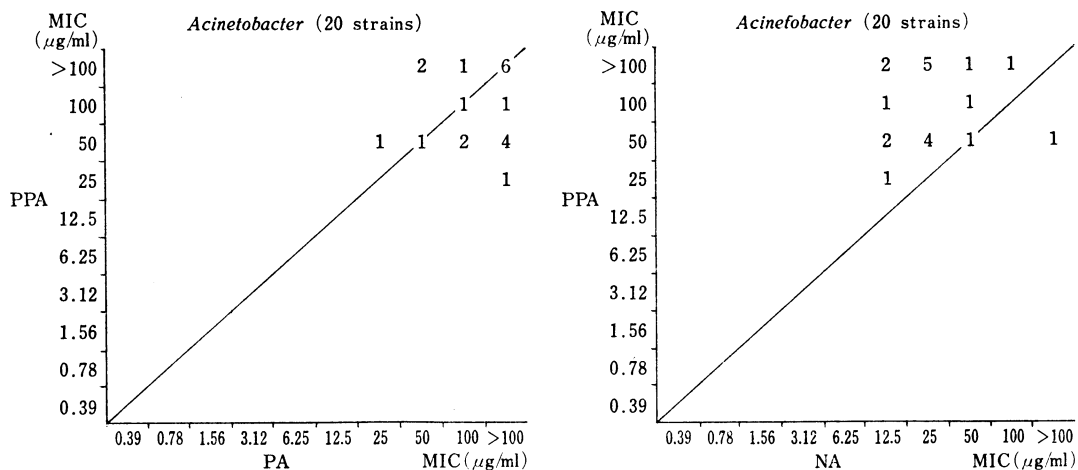


Table 5 Susceptibility of *Acinetobacter* to pipemidic acid, piromidic acid and nalidixic acid

MIC ($\mu\text{g/ml}$) Drug	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	Strains
PPA	0	0	0	0	0	0	1	8	2	9	20
PA	0	0	0	0	0	0	1	3	4	12	20
NA	0	0	0	0	0	6	9	3	1	1	20

Fig. 5 Correllogram between pipemidic acid and piromidic acid or nalidixic acid



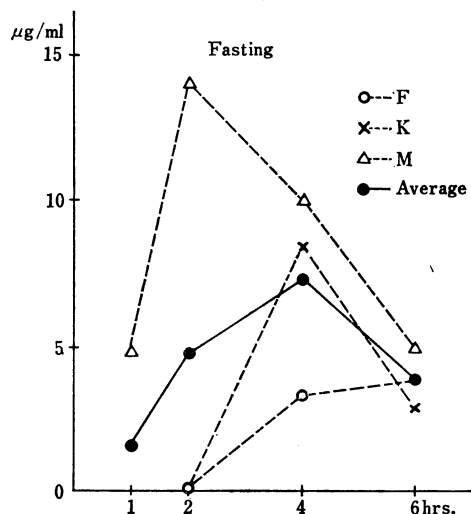
前記の尿中濃度から6時間までの尿中排泄量を算出し、使用量に対する回収率を計算した。

3) 実験成績

a) 血中濃度

PPA 2 g, 1回空腹時経口投与時の血中濃度は、Fig. 6

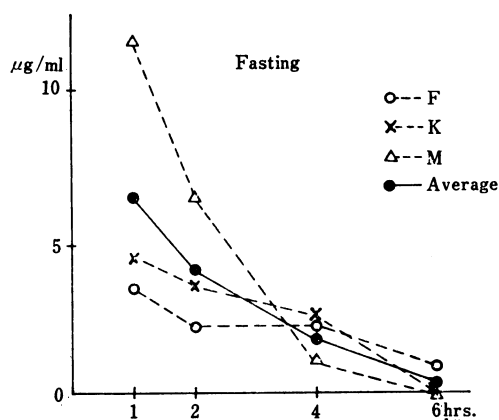
Fig. 6 Serum concentration (Pipemidic acid 2 g per os)



に示すとおりであった。3例の平均値は、1時間 1.6 $\mu\text{g/ml}$, 2時間 4.7 $\mu\text{g/ml}$, 4時間 7.2 $\mu\text{g/ml}$, 6時間 3.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。

NA 2 g, 1回空腹時経口投与時の血中濃度は、Fig. 7に示すとおりであった。3例の平均値は、1時間 6.7 $\mu\text{g/ml}$, 2時間 4.2 $\mu\text{g/ml}$, 4時間 2.0 $\mu\text{g/ml}$, 6時間 0.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Fig. 7 Serum concentration (Nalidixic acid 2 g per os)



PPA 2g, 1回食後30分経口投与時の血中濃度は、Fig. 8に示すとおりであり、2例につき測定したが、その測定値はかなりばらつきがみられた。その平均値は、1時間 6.4 μg/ml, 2時間 6.8 μg/ml, 4時間 6.5 μg/ml, 6時間 4.7 μg/mlであった。

この2例について、PPAの食前、食後投与、およびNAの食前投与時の血中濃度を併記した図がFig. 9であり、1例ではPPA fasting, PPA non fasting, NA fastingの順の血中濃度を示し、他の1例はPPA fastingとnon fastingの関係が逆になっていた。

b) 尿中排泄

血中濃度測定被検者に、同時に尿中排泄を測定し、6時間までの尿中回収率を算出した。

PPA 2g, 食前空腹時経口投与時の尿中排泄は Table 6のとおりである。6時間までの尿中回収率は26.5, 18.6, 76.1%であり、そのうちの2例については、食後30分投与時の6時間までの尿中回収率は、32.1%と16.8%であった。

NAの尿中回収率は8.0, 8.5, 11.8%であった。これらの測定値を比較した成績がTable 7である。この成績ではPPA食前投与時の尿中回収率が最も高かった。

Table 6 Urinary recovery (0~6 hours)
(Pipemidic acid 2g per os) fasting

Case	Time after administration (hours)				%
	~1	~2	~4	~6	
F	0	40 mg	240 mg	250 mg	26.5%
K	0	0	210 mg	162 mg	18.6%
M	112 mg	300 mg	660 mg	450 mg	76.1%

Table 7 Urinary recovery (0~6 hours)

Case No.	PPA fasting	PPA non fasting	NA fasting
1	26.5%	32.1%	8.0%
2	76.1%	16.8%	8.5%
3	18.6%		11.8%
Average	40.4%	24.5%	9.4%

PPA 2g (per os), NA 2g (per os)

Fig. 8 Serum concentration
(Pipemidic acid 2g per os)

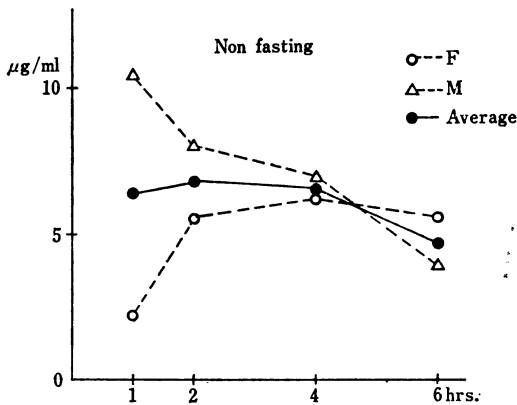
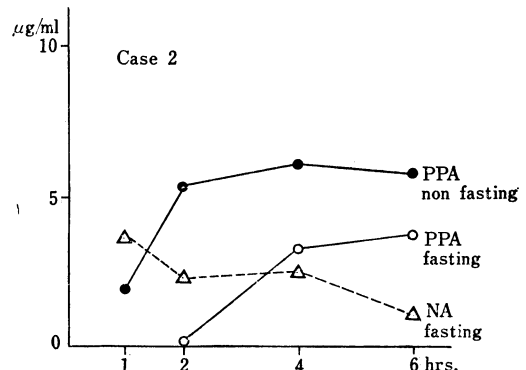
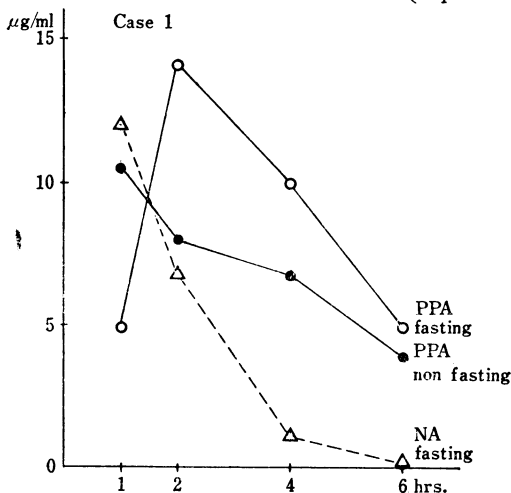


Fig. 9 Serum concentration
(Pipemidic acid 2g per os)



Ⅳ. 考 案

PPA は主としてグラム陰性桿菌に抗菌力を有している。

E. coli に対する PPA の抗菌力は PA, NA の抗菌力より 1～3 段階ぐらいつぐれており, PA, NA 耐性大腸菌によい MIC を示す株が認められ, PPA には $MIC \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の株が認められないことは, 今後の本剤の有用性を示すものであろう。

同様のことは, *Klebsiella* においても認められた。

Pseudomonas に対する抗菌力も認められ, さらに *Serratia*, *Acinetobacter* など今日 aminoglycoside 剤だけしか抗菌力を認めない菌種に, かなりよい抗菌力を示した。

このことは, 今日上述の菌種に経口で有効な抗菌剤がないだけに, 本剤の適用がかなり広げられることになり, 今後その使用方法によっては有用な薬剤になりうるであろう。

本剤が経口投与で消化管からよく吸収され, 血中に高い濃度に移行することが知られたが, 本剤の血中濃度の値に各施設間でばらつきがかなりみられた。本論文に記載した測定方法を研究会の時点で決定し, その方法で測定をおこなった。測定方法を決定する経過については, 本特集号に別の報告として掲載してあるので, その論文を参考にされたい。

本論文において示したとおり, 3 例の volunteer において, 本剤の血中濃度を測定したが, かなりのばらつきが認められた。しかし, その平均血中濃度を同一 volunteer で, NA と cross over でおこなった成績と比較してみると, NA より高い血中濃度がえられた。

このことは, 本剤の尿中回収率が NA のそれよりもす

ぐれていることと考え合わせると消化管からの吸収がすぐれていることが理解される。

しかし, PPA の食前投与時の血中濃度と食後投与時の血中濃度を cross over でみた成績では, 1 例では両者間にあまり差が認められない。この成績は, 第 23 回日本化学療法学会での全国集計の成績でも, 食前, 食後の血中濃度の比較は必ずしも一定した成績がえられず, 食前, 食後で変わらないもの, 食後のほうが低いものなど一定の傾向は認められず, この点はなお今後検討すべき事柄と思われる。

以上のとおり, 本剤の抗菌スペクトラム, 抗菌力, 吸収, 排泄の成績から, 本剤がグラム陰性桿菌感染症, とくに尿路感染症に有効に用いられる抗菌剤であると思われる。

V. ま と め

1) 本剤は, グラム陰性桿菌 *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* による抗菌力を認め, PA, NA に比してすぐれていた。

2) 本剤は経口投与で消化管からよく吸収され, 主として尿中に排泄された。

PPA 2g 経口投与時の平均最高血中濃度は $7.2 \mu\text{g/ml}$ で, NA 2g 経口投与時の最高血中濃度 $6.7 \mu\text{g/ml}$ の値に比して高い値がえられた。

尿中からの平均回収率 (0～6 時間) は約 40% で, NA の 9.4% よりもかなり高かった。

文 献

- 1) SHIMIZU, M.; *et al.*: Pipemidic acid: Absorption, distribution, and excretion. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7(4): 441～446, 1975

FUNDAMENTAL STUDIES ON PIPEMIDIC ACID

KIHACHIRO SHIMIZU

Institute of Clinical Medicine, Tsukuba University and

Department of Medicine, Tokyo University

KATSUKO OKUZUMI

Department of Medicine, Tokyo University

TETSUO KUMADA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

1) Pipemidic acid showed good antibacterial activity against gram-negative bacilli such as *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*, which was superior to that of piromidic acid and nalidixic acid.

2) Pipemidic acid administered orally was well absorbed from digestive organs and excreted mainly into urine. The average peak serum level of pipemidic acid was 7.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at a single oral dose of 2 g, being higher than 6.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$, the average peak serum level of nalidixic acid at the same dose. The average urinary recovery of pipemidic acid for 6 hours was about 40% which was much higher than 9.4%, the average urinary recovery of nalidixic acid.