

## Pipemidic acid の研究

斎藤 珑

北海道大学医学部第二内科学教室

富澤磨須美

札幌北辰病院内科

中山一朗

札幌鉄道病院内科

Pipemidic acid は pyridopyrimidine 誘導体で、大日本製薬総合研究所で開発された新合成化学療法剤である。本剤は主としてグラム陰性菌に抗菌力を有し、とくに綠膿菌に対しても抗菌性を示すことが特長であるといわれる<sup>1)</sup>。本剤について、昭和49年9月から50年3月にわたり抗菌力、吸収・排泄、臨床効果などについて検討を行なったので報告する。

## 実験方法と実験結果

## 1. 抗菌力

病巣分離の大腸菌12株および綠膿菌8株について、日本化学会標準法により、平板希釈法で、Pipemidic acid (PPA)、Nalidixic acid (NA) および Piromidic acid (PA) のMICを測定した。

結果はTable 1に示した。大腸菌12株で、Pipemidic acid は 1.6 μg/ml が7株で最多であった。3.2 μg/ml 2株、6.3 μg/ml 2株、12.5 μg/ml 1株であった。Nalidixic acid は 3.2 μg/ml 以上、Piromidic acid は 6.3 μg/ml 以上で、ともに Pipemidic acid より劣った。なお、標準株として、*E. coli* NIHJ は Pipemidic acid 1.6 μg/ml、Nalidixic acid 3.2 μg/ml、Piromidic acid 12.5 μg/ml であった。綠膿菌8株で、Pipemidic acid は 25 μg/ml が4株、50 μg/ml が3株、100 μg/ml が1株であった。Nalidixic acid、Piromidic acid は 25 μg/ml がそれぞれ1株で、他はすべて >100 μg/ml であった。

## 2. 吸収・排泄

健康成人 volunteer 3名（男1名、女2名）に Pipemidic acid 1g 経口投与後の血中濃度および尿中排泄をみた。午前8時ごろに朝食をとり、午前9時に薬を服用した。採血は 1/2, 1, 2, 4, 6 時間に行ない、採尿は 2, 4, 6 時間に行なった。薬剤濃度測定は Pipemidic acid 濃度測定小委員会<sup>2)</sup>の方法に従った。検定菌は大腸菌 K<sub>p</sub> 株を、定量用培地は MÜLLER-HINTON 培地（栄研）を用い、薄層平板カッ法で測定した。血液は血清とし、尿は pH 7.0 磷酸 buffer で10倍希釈し

Table 1 MIC of pipemidic acid, nalidixic acid and piromidic acid to *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients using plate dilution method

Organism	MIC (μg/ml)		
	Pipemidic acid	Nalidixic acid	Piromidic acid
NIHJ	1.6	3.2	12.5
1	1.6	3.2	25
2	1.6	3.2	25
3	1.6	6.3	6.3
4	1.6	6.3	12.5
5	1.6	6.3	25
<i>Escherichia coli</i>	1.6	6.3	25
6	1.6	6.3	25
7	1.6	12.5	50
8	3.2	3.2	25
9	3.2	6.3	25
10	6.3	3.2	25
11	6.3	6.3	50
12	12.5	>100	>100
	1	25	25
	2	25	>100
	3	25	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25	>100	>100
4	50	>100	>100
5	50	>100	>100
6	50	>100	>100
7	50	>100	>100
8	100	>100	>100

て測定した。標準曲線は pH 7.0 磷酸 buffer 希釀で作成したものを用いた。

結果は Table 2 に示した。血中濃度は 1 時間に peak があるもの 2 名、2 時間に peak があるもの 1 名であった。最高血中濃度は 8.0 μg/ml であった。3 名平均では 1/2 時間 1.3 μg/ml、1 時間 5.3 μg/ml、2 時間 5.8 μg/ml、4 時間 3.2 μg/ml、6 時間 1.5 μg/ml であつ

Table 2 Blood levels and urinary recoveries of pipemidic acid in normal volunteers after 1 g oral administration

a) Blood level ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

	1/2	1	2	4	6 hr.
1. Female	1.0	2.4	7.0	3.6	1.7
2. Female	1.2	8.0	6.4	3.8	1.3
3. Male	1.8	5.6	3.9	2.1	1.5
Mean	1.3	5.3	5.8	3.2	1.5

## b) Urinary recovery

	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		0 ~ 6 hr.	
	$\mu\text{g}/\text{ml}$	mg	$\mu\text{g}/\text{ml}$	mg	$\mu\text{g}/\text{ml}$	mg	mg	%
1.	1,320	110.9	3,200	224	1,750	140	474.9	47.5
2.	3,300	158.4	3,400	224.4	1,700	170	552.8	55.3
3.	1,250	240	1,450	187.1	1,120	123.2	550.3	55.0
Mean	1,957	169.8	2,683	211.8	1,523	144.4	526.0	52.6

た。1~2時間で最高濃度を示していた。尿中排泄は6時間までで47.5~55.3%，3名平均で52.6%であった。尿中濃度は最高3,400  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高い濃度を示し、6時間まででも1,120  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった。

## 3. 臨床効果

内科的感染症22例について、Pipemidic acidで25回の治療を行ない臨床効果を検討した。症例は急性膀胱炎8例、尿路感染症（基礎疾患糖尿病）2例に4回、慢性膀胱炎1例、急性腎盂腎炎6例、急性胆囊炎3例に4回、急性胆管炎1例、慢性気管支炎1例である。対象症例の年齢は20~78才、男4例、女18例である。Pipemidic acidの投与量、投与方法は、主治医の判断によったが、1日1.0~2.0g（Pipemidic acid 250mg含有錠使用）を3~4回に分服させた。投与期間は5~14日間であった。効果の判定は、細菌学的效果と臨床効果に分けてみた。細菌学的效果は、投与前の検出細菌の消長をみた。細菌の消失、減少、不变、菌交代、再発に分けた。再発とは投与終了時陰性化していても数日後の検査で再現したものといった。臨床効果は、症例の自他覚症状の変化について、主治医の判定で有効、やや有効、無効の3段階に分けた。

個々の症例についての概要はTable 4に示した。各症例についての詳細は省略する。疾患別に臨床効果をまとめたものをTable 3に示した。急性膀胱炎8例のうち6例が有効であった。尿路感染症は4回使用で3回が有効、慢性膀胱炎の1例は無効であった。急性腎盂腎炎6例は全例有効であった。急性胆囊炎は4回使用で3回が無効であった。急性胆管炎1例、慢性気管支炎1例は

Table 3 Clinical effects of the therapy in diseases

Diseases	No. of courses	Good	Fair	Failure
Cystitis acuta	8	6	1	1
U. T. I.	4	3		1
Cystitis chronica	1			1
Pyelonephritis acuta	6	6		
Cholecystitis acuta	4		1	3
Cholangitis acuta	1		1	
Bronchitis chronica	1		1	
Total	25	15	4	6

いずれもやや有効であった。検出細菌に対する細菌学的效果をTable 5にまとめて示した。大腸菌14株では11株が菌消失、2株が不变、1株が再発であった。肺炎桿菌5株では2株が不变、2株が菌交代、1株が再発であった。*Citrobacter*は2株が菌消失、1株が不变であった。*Providencia*1株は菌減少、*Enterobacter*1株は菌消失であった。各細菌に対するPipemidic acidの抗菌力は測定していないが、参考のためディスク法で測定したNalidixic acidの結果をTable 4に示してある。

臨床的に無効であった6回の治療のうちの4回は、検出菌は肺炎桿菌であった。また臨床的にも、細菌学的にも効果が不充分だったもの多くは、糖尿病などの基礎疾患をもっており、化学療法効果を阻害しているものと考えられた。

本剤の投与前後における臨床検査を種々行なったが、

Table 4 Summary of 25 courses of therapy with pipemidic acid in 22 patients

Course	Sex	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Complication	Bacteriological sensitivity (NA disc)	Pipemidic acid g/day	days	Bacteriological response	Clinical effect	Side effect	
1	F.W.	20	52	Cystitis acuta		<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	#	2.0	Cure	Good	—	
2	T.D.	F	70	58	Cystitis acuta	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	+	1.0	Cure	Good	Epigastric discomfort, Fullness feeling	
3	K.B.	F	62	61	Cystitis acuta	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	+	1.0	Cure	Good	—	
4	M.S.	M	61	58	Cystitis acuta	<i>Citrobacter</i> 10 <sup>8</sup>	#	1.0	Cure	Good	—	
5	S.S.	F	55	52	Cystitis acuta	<i>Enterobacter</i>	10 <sup>5</sup>	#	1.0	Cure	Good	(BUN 18.8→37 mg/dl Creatinine 1.48→2.88 mg/dl RBC 401→338 ( $\times 10^4$ )
6	T.T.	F	73	46	Cystitis acuta	<i>Citrobacter</i> 10 <sup>5</sup>	—	1.0	Cure	Fair	—	
7	S.N.	F	73	55	Cystitis acuta	<i>Citrobacter</i> 10 <sup>5</sup>	—	1.0	Cure	Good	(BUN 31.8→37.2→26.4 mg/dl BUN 34.6→44.1→28.2 mg/dl	
8	C.F.	F	66	50	Cystitis acuta	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup>	#	2.0	5 ( <i>E. coli</i> —)	Failure	—	
9	Y.M.	F	78	43	U.T.I.	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	#	1.5	Cure	Good	—	
10						<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup>	#	1.0	7 Relapse	Good	—	
11	H.K.	F	73	58	U.T.I.	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>5</sup>	+	1.0	7 Relapse	Good	—	
12						<i>Klebsiella</i> 10 <sup>4</sup>	#	1.0~ 2.0	7 Persistence(—)	Failure	RBC 405→342 ( $\times 10^4$ )	
13	M.O.	F	71	Cystitis chronica	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup>	—	1.0	7 Persistence	Failure	—	
14	K.Y.	F	57	55	Pyelonephritis acuta	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	#	1.5	11 Cure	Good	—	
15	C.Y.	F	56	50	Pyelonephritis acuta	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	#	2.0	10 Cure	Good	—	
16	C.K.	F	66	48	Pyelonephritis acuta	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	#	2.0	9 Cure	Good	—	
17	T.Y.	F	46	55	Pyelonephritis acuta	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	#	2.0	11 Cure	Good	—	
18	F.E.	F	52	55	Pyelonephritis acuta	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	#	2.0	10 Cure	Good	—	
19	R.M.	F	25	49	Pyelonephritis acuta	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	#	2.0	11 Cure	Good	—	
20	Y.M.	F	62	46	Cholecystitis acuta	Diabetes mellitus	<i>Providencia</i>	2.0	7 Decreased	Fair	—	
21	T.N.	M	61	54	Cholecystitis acuta	Hepatitis chronica	<i>Citrobacter</i> 10 <sup>5</sup>	#	1.0	Persistence	Failure	
22						<i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup>	—	2.0	7 Persistence	Failure	—	
23	T.M.	F	63	71	Cholecystitis acuta	Stone of gall bladder	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>5</sup>	—	12 ( <i>Providence</i> +)	Superinfection	Failure	
24	K.S.	M	52	64.5	Cholangitis acuta	Diabetes mellitus Stone of bileduct	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	+	2.0 7 Persistence	Fair	—	
25	H.H.	M	60	62	Bronchitis chronica	Bronchiectasis Hepatitis chronica	<i>Citrobacter</i> <i>Neisseria</i>	+	1.0 7 ?	Fair	—	

Table 5 Bacteriological response of the therapy to pathogens

Pathogens	No. of courses	Cure	Decreased	Persistence	Superinfection	Relapse
<i>E. coli</i>	14	11		2		1
<i>Klebsiella</i>	5			2	2	1
<i>Citrobacter</i>	3	2		1		
<i>Providencia</i>	1		1			
<i>Enterobacter</i>	1	1				
Total	24	14	1	5	2	2

Table 6 Laboratory findings of 25 courses in 22 patients with pipemidic acid treatment

Course	RBC ( $\times 10^4$ )		WBC		S-GOT (u)		S-GPT (u)		Al-P (u)		BUN (mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	482	490	9,000	8,200	12	10	11	14	5	5	10	10
2	405	396	6,000	4,300	29	25.5	15	19.5			17.4	19.6
3	481	462	5,500	6,400	22	29	20.5	20.5	5	7.6	13.9	15.9
4	431	472	6,400	6,900	28	34	26.5	26.5	9.7	7.6	13.4	16.5
5	400		9,500	6,200	13		15		8		15.2	
6	329	339	5,700	6,500	19.5	25.5	11	11	6.5	5.6	18.8	37
7	401	338	6,700	7,400	36.5	29	27.5	25	4.0	4.5	23.5	18.6
8	508	505	10,000	7,800	15	18	8	14	5	4	15	10
9	383	380	5,600	4,700	26	32	15	28	10.7	13	31.8	26.4
10	361	342	4,700	4,600	25.5	25.5	14	19.5	10.5	7.3	34.6	28.2
11	349	385	6,100	7,200	17	30	16	29	4.3	5.0	21.1	22.9
12	405	342	8,500	7,200	19.5	27.5	19.5	15	5.0	3.9	23.4	22.7
13	290	288	8,100	8,500	19.5	20.5	11	17	6.6	8.7	18.9	23.8
14	425	467	10,900	6,800	15	14	18	14	5	5	17	10
15	397	420	11,200	6,100	32	26	21	24	6	5	20	10
16	406	428	11,100	7,700	28	25	31	29	5	5	15	10
17	414	442	10,600	8,100	28	26	26	30	5	5	15	10
18	441	479	10,700	8,100	16	14	15	18	6	6	15	10
19	419	451	10,700	7,700	14	18	10	10	5	4	10	10
20	476	430	6,000	5,600	27	29	20.5	21.5	5.1	6	21.8	20.2
21	403	405	5,900	5,700	62	40.5	45	26.5	5.6	6.4	16.2	19.7
22	359	382	5,500	4,400	25.5	22	24	26.5	4.3	3.5	13.6	14.6
23	395	366	5,100	3,000	31.5	25.5	23	19.5	9.6	8.6	13.9	15.5
24	363	376	6,100	5,500	85	66	64	73	52	41	16.9	12.6
25	428	463	6,600	7,100	17	23	13	14	10.3	11.7	11.1	11.2

そのなかから、赤血球数、白血球数、S-GOT、S-GPT、Al-P、BUNなどの6項目についてTable 6に示した。白血球数、S-GOT、S-GPT、Al-Pなどでは異常を示したものはない。検査成績で異常を示したものは、Table 4の副作用のところに記載した。BUN、creatinineが上昇したものが1例、赤血球数の減少したものが2例、BUNが投与期間中上昇したものが1例であった。最後の例は本剤を2回投与しているが、2回

ともに同様の傾向を示した。これらの異常は、本剤そのものによるものか、また疾患そのものからくるものか判定は困難であった。その他の副作用として、胃部不快感、膨満感を訴えたものが1例あった。本例は投薬3日目から症状が発現したが、投薬は持続され8日間服用した。服薬終了後症状は改善された。

#### 考案およびまとめ

Pipemidic acidは、すでに臨床使用されている Nali-

dixic acid, Piromidic acid と同系統の化学療法剤であるが、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は一段とすぐれている。大腸菌に対する MIC は  $1.6 \mu\text{g}/\text{ml}$  に peak があり、他の 2 剤より数段階よい。さらに特長的なことは、緑膿菌に対する抗菌力で、Nalidixic acid, Piromidic acid はほとんど無効であったが、本剤では  $25 \mu\text{g}/\text{ml}$  とよい抗菌力を示し、経口化学療法剤として大きな利点である。

本剤の  $1\text{ g}$  経口投与後の体内動態では、血中濃度は  $1\sim 2$  時間に peak があり、3 例の平均値では  $5.3\sim 5.8 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。尿中排泄率は 6 時間まで、3 例平均で  $52.6\%$  とよい排泄率を示した。尿中濃度は高いもので  $3,000 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上となり、 $4\sim 6$  時間でも  $1,000 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上であった。この点から尿路感染症に対して期待がもてるものである。

22 例の内科的感染症に本剤で 25 回の治療を行ない、臨床効果では 15 回有効であった。無効は 6 回であった。急性膀胱炎、急性腎孟腎炎などの急性の尿路感染症に対してよい効果を示した。しかし急性胆囊炎に対して 4 回の治療を行なったが、3 回は無効であった。胆汁中濃度は血中濃度とほぼ等しい成績<sup>1)</sup> であり、胆汁中への移行が悪いため、胆道感染症に対する治療効果が得られないものと考える。細菌学的効果では大腸菌 14 株で 11 株が菌消失した。肺炎桿菌 5 株はいずれも菌を消失させるこ

とはできなかった。これからみると、大腸菌に対してはその抗菌力どおりの成績であったが、肺炎桿菌に対しては異なるものであった。なお、本研究中緑膿菌の症例はなかった。

本剤の副作用であるが、投与時に胃部不快感、膨満感を訴えたものが 1 例あったが、投薬を中止するほどではなかった。本剤は経口剤であるが、胃腸症状は少なかつた。投与前後の臨床検査成績で BUN, creatinine が上昇したもの 2 例 3 回、赤血球数が減少したもの 2 例が認められたが、本剤との因果関係は不明であった。その他、白血球数、S-GOT, S-GPT, Al-P などでは異常は認められなかった。

以上、Pipemidic acid について、抗菌力、吸収・排泄、臨床効果について検討を行なった。本剤の特長は緑膿菌を含めてグラム陰性桿菌に抗菌力を有しており、また、尿中排泄のよいことから、主として尿路感染症に対してよい効果をあげるものと期待される。

#### 文 献

- 1) 第 23 回日本化学療法学会総会、新薬研究会報告 Pipemidic Acid, 1975, 神戸
- 2) 清水喜八郎, ほか : Pipemidic acid の体液濃度測定に関する検討—Pipemidic acid 濃度測定小委員会。 Chemotherapy 23 (9) : 2707~2716, 1975

## STUDIES ON PIPEMIDIC ACID

AKIRA SAITO

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,

Hokkaido University

MASUMI TOMIZAWA

Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Sapporo Railway Hospital

The MICs of pipemidic acid against 12 strains of *Escherichia coli* and 8 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients were lower than those of nalidixic acid and piromidic acid as determined by the plate dilution method.

Concentrations of the drug were determined in serum and urine of 3 normal volunteers after oral administration of 1 g. The mean peak concentration in serum was 5.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  after 2 hours and the mean urinary recovery rate was 52.6% in 6 hours.

Twenty five courses of the therapy in 22 patients with infectious diseases (8 of acute cystitis, 6 of acute pyelonephritis, 4 of acute cholecystitis, etc.) were treated with 1.0 to 2.0 g of the drug per day for 5 to 14 days.

These diseases were found to be caused by *E. coli* in 14 cases, by *Klebsiella* in 5, by *Citrobacter* in 3 and so on. Therapy with the drug resulted in cure in 15 of 25 courses, whereas infection was persistent in 6 courses.

Superinfection occurred in 2 courses and relapse in 2 courses.

As to the side effect of the drug, epigastric discomfort and fullness feeling were observed in 1 patient.