

## Pipemidic acid (PPA) の基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・野口行雄・宇塚良夫・今岡 誠

長崎大学熱帯医学研究所臨床部門 (内科)

木村久男・西岡きよ

東北大学医学部第一内科学教室

中野修道

東北労災病院

冠木順一・渡辺 彰・伊藤亜司・橋 芳郎

伊藤 洋・栗城 篤・小山光紀

竹田綜合病院

齋藤順治

町立羽後病院

林 雅人

平鹿綜合病院

飯野正典・松橋昭夫・松下鋤三郎・伊藤正秋

長井市立綜合病院

横山紘一

山形県立中央病院

高杉良吉・岩淵貴之・高橋 誠・小野寺幸男

岩手県立胆沢病院

## 緒 言

尿路感染症の起炎菌は、今日は第1に大腸菌、次いで肺炎桿菌、緑膿菌、変形菌などが挙げられている。尿路感染症の抗菌剤として多用されている Nalidixic acid (NA), Piromidic acid (PA)<sup>1)</sup> の、前記2つの起炎菌に対する抗菌力はなお一般的には保持されていると考えられるが、近年大病院などでは耐性化の傾向にある。とくに緑膿菌に対してはこれら2剤は抗菌力を持たず、これら薬剤の化学療法剤としての1つの欠点となっている。しかし今回、大日本製薬株式会社総合研究所により開発された前記薬剤と構造が類似する Pipemidic acid (PPA) は、前記薬剤の耐性菌に対しても、ときに有効で緑膿菌に対する抗菌力も有すると報告されており、これら感染症に対する有効性が期待された。そこで私どもは本剤の化学療法剤のなかにおける位置を明らかにし、とくに構造上および抗菌力の点を考慮し、NA, PA, Carbenicillin (CBPC) との関係を追及することを目的とする基礎的実験と、臨床的には、主として尿路感染症を中心とし、呼吸器感染症も加えて昭和49年4月から50年3月にわたり治験を行ない、若干の知見を得たので報告する。

## 基礎的研究

## 1. 実験方法

## 1) 臨床分離各種病原菌に対する MIC の測定

i) 対象：尿および喀痰から分離された起炎性の明確な大腸菌8株、肺炎桿菌5株、緑膿菌14株、かつ標準株として *E. coli* NIHJ 1株を加えた。

ii) 測定方法：NA, PA, PPA および CBPC に対する上記3種病原菌の感受性の測定は、日本化学療法学会標準法によった。

## 2) ラットにおける臓器内濃度

i) 対象：体重 85~125 g のラット1群3匹。

ii) 測定方法：PPA 100 mg/kg を経口投与し、経時的に屠殺し、各臓器を取り出し、濃度を測定した。測定は薄層カップ法で行ない、検定菌は *Bacillus subtilis* PCI-219 株を用いた。

## 3) ヒトにおける血中濃度・尿中排泄

i) 対象：直腸癌および慢性肝炎に慢性膀胱炎を合併した48才、男性 (体重 57 kg)。

ii) 測定方法：PPA 0.5 g, 0.5 g, 1.0 g を約4時間間隔で3回経口投与し、経時的に採血し、9時間まで蓄尿し、各濃度を薄層カップ法で測定した。検定菌は

Table 1 MIC of *E. coli* ( $\mu\text{g/ml}$ )

| Strain | CBPC | PPA  | PA   | NA   |
|--------|------|------|------|------|
| H. O.  | 50   | 1.56 | 100  | 50   |
| H. M.  | >100 | 12.5 | >100 | 100  |
| T. T.  | 25   | 3.13 | >100 | 100  |
| T. E.  | >100 | 3.13 | >100 | 100  |
| T. Y.  | >100 | 1.56 | >100 | 50   |
| H. U.  | 12.5 | 6.25 | 50   | 50   |
| K. A.  | >100 | 6.25 | >100 | >100 |
| H. W.  | 50   | 50   | >100 | >100 |
| NIHJ   | 100  | 1.56 | >100 | 50   |

Table 2 MIC of *Klebsiella* ( $\mu\text{g/ml}$ )

| Strain | CBPC | PPA  | PA   | NA   |
|--------|------|------|------|------|
| T. E.  | >100 | 50   | >100 | >100 |
| T. S.  | >100 | 12.5 | >100 | 100  |
| K. M.  | >100 | 50   | >100 | >100 |
| K. U.  | >100 | >100 | >100 | >100 |
| S. K.  | >100 | 50   | >100 | 100  |

*Bacillus subtilis* PCI-219 株を用いた。

## 2. 実験成績

### 1) 各種病原菌に対する4剤のMICの比較検討

PPA および NA, PA, CBPC に対する病原性大腸菌 8 株および標準株 1 株, 計 9 株の感受性を MIC で検討した結果は, Table 1 に示すように, PA, NA に対してはそれぞれ 1 株, 4 株で 50  $\mu\text{g/ml}$  を示しただけで, 他はすべて 100  $\mu\text{g/ml}$  あるいはそれ以上であり, CBPC に対しても約半数は耐性を示したが, PPA では 1.56~50  $\mu\text{g/ml}$  に MIC を有し, 他の 3 剤に対し, 本剤は優れた抗菌力を示した。肺炎桿菌 5 株の前記 4 剤に対する MIC は Table 2 に示すとおり, 本剤は 1 株に 12.5  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を有したが, 他の 3 剤に対しては全株耐性を示した。肺炎桿菌に対しても, 本剤が他の 3 剤に比し優れた抗菌力を示した。緑膿菌の臨床分離株 14 株の前記 4 剤に対する MIC 分布は Table 3 に示すように, PA, NA に対しては全株耐性を示し, CBPC に対しては 11 株が 100  $\mu\text{g/ml}$  あるいはそれ以上であるのに対し, 本剤では MIC が 3.13, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  の感受性菌が各 1 株, 25, 50, 100  $\mu\text{g/ml}$  に各 4 株ずつあり, 1 株を除きすべて, CBPC に優る抗菌力を示した。

以上の成績を通覧すると, 大腸菌はすでに NA, PA にほとんど耐性化しているにもかかわらず, 本剤に対する感受性は保持されており, 交叉耐性を示唆しない点は興味深い。なお, NA, PA に 50  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した HU 株は, CBPC にも PPA にも感受性を示して

Table 3 MIC of *Pseudomonas aeruginosa* ( $\mu\text{g/ml}$ )

| Strain | CBPC | PPA  | PA   | NA   |
|--------|------|------|------|------|
| Y. O.  | >100 | 50   | >100 | >100 |
| S. I.  | >100 | 100  | >100 | >100 |
| M. U.  | 100  | 25   | >100 | >100 |
| E. N.  | 100  | 25   | >100 | >100 |
| M. K.  | 100  | 50   | >100 | >100 |
| H. M.  | >100 | 100  | >100 | >100 |
| E. N.  | 25   | 25   | >100 | >100 |
| K. A.  | >100 | 50   | >100 | >100 |
| Y. O.  | >100 | 100  | >100 | >100 |
| T. Y.  | >100 | 100  | >100 | >100 |
| M. O.  | >100 | 25   | >100 | >100 |
| A. O.  | 25   | 6.25 | >100 | >100 |
| M. K.  | 100  | 3.13 | >100 | >100 |
| S. S.  | 25   | 50   | >100 | >100 |

おり, この傾向は HO 株でもうかがわれる。また, 緑膿菌についてみると CBPC に感受性を有している株については, PPA にも感受性の保持がうかがわれた。構造式からも交叉耐性は考え難いが, 感受性菌, 耐性菌の分布上興味ある点と考えられる。

### 2) 臓器内濃度

ラットに本剤 100 mg/kg 1 回経口投与時の肝, 腎, 肺, 血清中濃度は Fig. 1 に示したとおりである。肺, 肝では 30 分に, 腎, 血清では 60 分におおの peak を示し, peak 値に注目すると, 腎, 肝, 肺, 血清の順で

Fig. 1 Tissue levels of PPA in rats 100 mg/kg per os

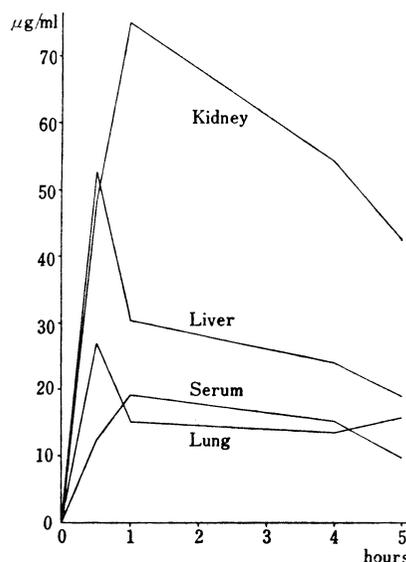
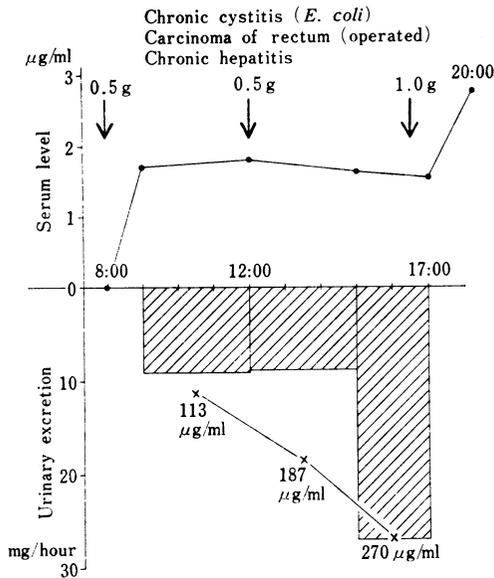


Fig. 2 H. W., Male, 48 yr., 57 kg



高く、とくに腎では  $75 \mu\text{g/ml}$  と高く、4時間でも  $54 \mu\text{g/ml}$  と高濃度を維持し、本剤の尿路感染症に対する有用性を示唆した。

### 3) 血中濃度および尿中排泄量

臨床例に対する本剤  $2.0 \text{ g}$  の約4時間間隔3回分割投与時の血中濃度と尿中排泄量を Fig. 2 に示した。血中濃度は初回投与後1時間で  $1.7 \mu\text{g/ml}$  に達し、3回目投与前まではほぼ同濃度を保持し、3回目、前2回の倍量投与時には dose response を示した。尿中排泄量に関しては本症例が、慢性肝炎を合併していることから、本剤の肝からの排泄の障害、したがって腎からの排泄の増加が推測された例であるが、4時間までは  $9.0 \text{ mg/時間}$ 、4～7時間は  $8.9 \text{ mg/時間}$ 、7～9時間は  $27.0 \text{ mg/時間}$ 、9時間までの尿中総排泄量は  $107.7 \text{ mg}$  で、排泄率は  $10.8\%$  であった。

## 臨床的検討

### 1. 対象

尿路感染症 47例（急性尿道炎 3例、急性膀胱炎 12例、慢性膀胱炎 14例、急性腎盂腎炎 13例、慢性腎盂腎炎 1例、分類困難尿路感染症 4例）を中心に、呼吸器感染症 14例（気管支拡張症 3例、慢性細気管支炎 3例、肺炎 7例、肺膿瘍 1例）を加えた計 61例に本剤を投与した。

男性 25例、女性 36例で、年齢分布は 18～87才である。

### 2. 投与方法ならびに投与期間

本剤  $500\sim 8,000 \text{ mg/日}$  ( $250 \text{ mg}$  錠,  $500 \text{ mg}$  錠を使用) を 3～4 分割経口投与した。投与期間は 1～44 日、総投与量は  $500\sim 88,000 \text{ mg}$  である。投与期間 1 日例は副作用（発疹）出現のため 1 回で中止した例である。

### 3. 効果判定

尿路感染症では尿中起炎細菌の消失、尿沈渣所見の改善、発熱および炎症反応の改善、自覚症状の改善を指標とし、呼吸器感染症では喀痰中有意分離菌の消失あるいは減少、胸部 X 線所見の改善、発熱および炎症反応の改善、喀痰量、咳、呼吸困難などの自覚症状の改善を指標とし、その総合評価を著効、有効、やや有効、無効と表現した。

### 4. 臨床検討成績

1) 1 日投与量：尿路感染症と呼吸器感染症に 2 大別し、1 日投与量の分布を Table 4 に示す。すなわち、尿路感染症では、1 日投与量は  $0.5\sim 1.0 \text{ g}$  までのもの 26 例 ( $55\%$ )、 $1.5\sim 2.0 \text{ g}$  までのもの 16 例 ( $34\%$ )、 $6.0\sim 8.0 \text{ g}$  までのもの 5 例 ( $11\%$ ) の分布で 2 相分布を示すが、低投与量群では、尿道炎、膀胱炎が中心であり、腎盂腎炎では  $1.0\sim 2.0 \text{ g}$  投与例が多く、 $6.0\sim 8.0 \text{ g}$  の大量投与例はいずれも緑膿菌が起炎性を示すものであった。呼吸器感染症では、1 日投与量は  $2.0 \text{ g}$  を中心とし  $1.0\sim 3.0 \text{ g}$  に分布した。

2) 細菌学的効果：尿路感染症については、単一の病原体の疾患につき解析を行なった。大腸菌感染症 18 症例では 1 日投与量  $1.0\sim 2.0 \text{ g}$  の例が多いが、有効率は  $89\%$  であった。緑膿菌感染症では有効 1 例、不明 1 例、無効 4 例で、優れた成績は得られなかった。呼吸器感染症では、起炎菌の明らかな 4 例についてみると、インフルエンザ菌感染症には有効で、大腸菌感染症については同菌は消失するが、インフルエンザ菌が菌交代症として出現し、2 例の緑膿菌感染症はいずれも無効であった。しかし、14 例の呼吸器感染症のうち 4 例だけ起炎菌を明らかにし得たに過ぎなかったため、明確な細菌学的効果の解析は不可能であったといえよう。

3) 臨床総合成績：全症例は Table 5, 6 にまとめて掲げた。急性尿道炎 3 例は著効 2 例、有効 1 例で有効率は  $100\%$ 、急性膀胱炎 12 例では著効 5 例、有効 4 例、

Table 4 Analysis of daily doses

| Daily doses                  | 0.5~0.75 | 1.0 | 1.5 | 2.0 | 3.0 | 6.0 | 8.0 g |
|------------------------------|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| Urinary tract infections     | 11       | 15  | 8   | 8   | 0   | 4   | 1     |
| Respiratory tract infections | 0        | 3   | 2   | 6   | 3   | 0   | 0     |

Table 5 Therapeutic results of pipemidic acid

| Case No.            | Name  | Sex | Age | B.W. | Underlying diseases      | Isolated organisms                     |  | Dosage         | Clinical response | Side effect      |
|---------------------|-------|-----|-----|------|--------------------------|--|--|----------------|-------------------|------------------|
|                     |       |     |     |      |                          | Before                                 | After                                  |                |                   |                  |
| 1) Acute urethritis |       |     |     |      |                          |  |  |                |                   |                  |
| 1                   | R. S. | M   | 72  |      | Gastric cancer           | GNB 10 <sup>3</sup>                    | (-)                                    | 1.0 g × 7 days | good              | (+) <sup>1</sup> |
| 2                   | C. S. | M   | 30  | 60   | (-)                      | <i>Staphylococcus</i>                  | (-)                                    | 1.0 × 7        | excellent         | (-)              |
| 3                   | E. K. | M   | 36  | 58   | (-)                      | <i>Neisseria gono.</i>                 | (-)                                    | 1.5 × 14       | excellent         | (-)              |
| 2) Acute cystitis   |       |     |     |      |                          |  |  |                |                   |                  |
| 1                   | K. S. | F   | 28  | 52   | (-)                      | <i>E. coli</i> > 10 <sup>5</sup>       | (-)                                    | 1.0 × 5        | good              | (-)              |
| 2                   | I. O. | F   | 67  | 37   | Cancer (Metastasis)      | <i>E. coli</i> 10 <sup>4*</sup>        | (-)                                    | 1.0 × 6        | fair              | (+) <sup>2</sup> |
| 3                   | T. O. | F   | 49  |      | (-)                      | <i>Staph. aureus</i> 10 <sup>5</sup>   | (-)                                    | 1.0 × 8        | good              | (-)              |
| 4                   | I. O. | F   | 78  | 35   | Dementia senilis         | <i>E. coli</i> 10 <sup>3</sup>         | (-)                                    | 2.0 × 7        | good              | (-)              |
| 5                   | S. T. | F   | 84  | 48   | Hypertensive heart dis.  | <i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup>         | (-)                                    | 2.0 × 7        | excellent         | (-)              |
| 6                   | C. T. | F   | 80  | 46   | Lung cancer              | GNB 10 <sup>7</sup>                    | (-)                                    | 2.0 × 44       | good              | (-)              |
| 7                   | T. K. | M   | 79  | 70   | Cerebral thrombosis      | <i>Pseudomonas</i> *                   | (-)                                    | 1.0 × 22       | excellent         | (-)              |
| 8                   | T. N. | F   | 64  | 42   | Cancer (Urinary bladder) | <i>Staphylo.</i> > 10 <sup>8*</sup>    | (-)                                    | 0.5 × 7        | excellent         | (-)              |
| 9                   | T. K. | F   | 26  | 48   | (-)                      | <i>Enterobacter</i>                    | (-)                                    | 1.5 × 3        | ?                 | (+) <sup>3</sup> |
| 10                  | K. K. | F   | 51  | 50   | Neurogenic bladder       | <i>Enterobacter</i> > 10 <sup>8*</sup> | <i>Enterobacter</i> > 10 <sup>8*</sup> | 1.5 × 10       | fair              | (-)              |
| 11                  | K. H. | F   | 36  | 49   | (-)                      | <i>Enterobacter</i> *                  | (-)                                    | 1.5 × 7        | excellent         | (-)              |
| 12                  | Y. T. | F   | 35  | 52   | (-)                      | <i>E. coli</i> *                       | <i>Staphylococcus</i> *                | 1.5 × 7        | excellent         | (-)              |
| 3) Chronic cystitis |       |     |     |      |                          |  |  |                |                   |                  |
| 1                   | W. H. | M   | 48  | 57   | Cancer (Rectum)          | <i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup>         | (-)                                    | 2.0 × 3        | good              | (-)              |
| 2                   | A. F. | F   | 55  | 75   | Hemiplegia               | <i>Alc. bronchi.</i> 10 <sup>5</sup>   |  | 0.5 × 1        | ?                 | (+) <sup>4</sup> |
| 3                   | T. A. | M   | 47  | 55   | (-)                      | <i>Pseudomonas</i> > 10 <sup>8*</sup>  | <i>Proteus</i> 10 <sup>8*</sup>        | 6.0 × 7        | excellent         | (+) <sup>5</sup> |
| 4                   | K. K. | M   | 53  | 94   | Prostatectomy            | <i>Pseudomonas</i> 10 <sup>8*</sup>    | (-)                                    | 8.0 × 7        | good              | (-)              |

| Case No.                | Name Sex Age B.W. | Underlying diseases      | Isolated organisms                    |                                     | Dosage          | Clinical response | Side effect      |
|-------------------------|-------------------|--------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|-------------------|------------------|
|                         |                   |                          | Before                                | After                               |                 |                   |                  |
| 5                       | S. S. M 70 55     | Prostate hypertrophy     | GNB*                                  | (-)                                 | 0.5 g × 30 days | good              | (-)              |
| 6                       | Y. I. F 59 45     | Neurogenic bladder       | GNB                                   | (-)                                 | 0.5 × 14        | excellent         | (-)              |
| 7                       | M. S. F 76 36     | Diabetes mellitus        | <i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>        | (-)                                 | 0.75 × 8        | excellent         | (-)              |
| 8                       | M. N. F 87 54     | Chronic bronchitis       | <i>Enterobacter</i> 10 <sup>4</sup>   | (-)                                 | 0.75 × 15       | excellent         | (-)              |
| 9                       | M. S. M 24 60     | Urethrostomy             | <i>Pseudomonas</i> 10 <sup>8*</sup>   | <i>Pseudomonas</i> 10 <sup>3*</sup> | 6.0 × 7         | poor              | (-)              |
| 10                      | Y. S. M 52 60     | Prostatectomy            | <i>Pseudomonas</i> > 10 <sup>8*</sup> | <i>Pseudomonas</i> 10 <sup>3*</sup> | 6.0 × 7         | poor              | (-)              |
| 11                      | H. M. M 25        | Neurogenic bladder       | <i>Pseudomonas</i> > 10 <sup>8*</sup> | <i>Pseudomonas</i> 10 <sup>3*</sup> | 6.0 × 7         | fair              | (+) <sup>6</sup> |
| 12                      | K. S. M 59 65     | Cancer (Urinary bladder) | <i>Klebsiella</i> *                   | <i>Klebsiella</i> *                 | 1.5 × 14        | poor              | (-)              |
| 13                      | F. U. F 73 70     | Encephalomalacia         | <i>E. coli</i> 10 <sup>9</sup>        | <i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>      | 1.0 × 9         | poor              | (-)              |
| 14                      | K. I. F 65 47     | (-)                      | <i>Proteus</i>                        | <i>Proteus</i>                      | 1.5 × 7         | fair              | (-)              |
| 4) Acute pyelonephritis |                   |                          |                                       |                                     |                 |                   |                  |
| 1                       | Y. A. F 71 37     | Dementia senilis         | <i>E. coli</i> 10 <sup>7*</sup>       | (-)                                 | 0.75 × 10       | excellent         | (-)              |
| 2                       | H. T. F 57 40     | Thyroid cancer           | <i>E. coli</i> > 10 <sup>6</sup>      | (-)                                 | 2.0 × 15        | excellent         | (-)              |
| 3                       | H. M. F 40 56     | (-)                      | <i>E. coli</i> *                      | (-)*                                | 1.5 × 14        | excellent         | (-)              |
| 4                       | M. H. F 24 52     | (-)                      | (-)                                   | (-)                                 | 1.0 × 8         | excellent         | (-)              |
| 5                       | E. I. F 30 48     | (-)                      | <i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>        | (-)                                 | 1.0 × 10        | excellent         | (-)              |
| 6                       | C. O. F 52 48     | (-)                      | <i>E. coli</i> > 10 <sup>6</sup>      | (-)                                 | 2.0 × 12        | excellent         | (-)              |
| 7                       | Y. S. F 22 50     | Aplastic anemia          | **                                    | (-)                                 | 2.0 × 12        | good              | (-)              |
| 8                       | K. Y. F 64 40     | Bronchiectasis           | <i>E. coli</i>                        | (-)                                 | 0.75 × 5        | good              | (-)              |
| 9                       | K. T. F 45 56     | (-)                      | <i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>        | (-)                                 | 2.0 × 7         | good              | (+) <sup>7</sup> |
| 10                      | S. N. F 61 55     | Arteriosclerosis         | <i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>        | <i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>      | 1.0 × 7         | excellent         | (-)              |
| 11                      | H. S. F 26        | (-)                      | <i>Streptococcus</i>                  | (-)                                 | 0.75 × 6        | good              | (-)              |
| 12                      | K. O. F 64 45     | Encephalomalacia         | <i>E. coli</i> 10 <sup>3*</sup>       | (-)                                 | 1.0 × 12        | good              | (-)              |
| 13                      | R. E. F 18 50     | (-)                      | <i>Enterococcus</i>                   | (-)                                 | 1.0 × 8         | excellent         | (-)              |

| Case No.                                    | Name Sex Age B.W. | Underlying diseases            | Isolated organisms                   |                                    | Dosage          | Clinical response | Side effect       |
|---|-------------------|--------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
|   |                   |                                | Before                               | After                              |                 |                   |                   |
| 5) Chronic pyelonephritis                   |                   |                                |                                      |                                    |                 |                   |                   |
| 1   | K.K. M 67 52      | Cerebral thrombosis            | <i>Staph. aureus</i> 10 <sup>6</sup> | <i>Pseudomonas</i> 10 <sup>6</sup> | 0.75g × 12 days | good              | (-)               |
| 6) Undifferentiated urinary tract infection |                   |                                |                                      |                                    |                 |                   |                   |
| 1   | T.I. F 61 48      | Anemia                         | <i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>       | (-)                                | 1.0 × 9         | good              | (-)               |
| 2   | H.M. M 68         | Cerebral thrombosis            | GNB                                  |                                    | 0.75 × 10       | good              | (-)               |
| 3   | K.Y. F 58         | Encephalomalacia               | GNB*                                 |                                    | 1.0 × 40        | excellent         | (-)               |
| 4   | K.W. F 52         | Cerebral hemorrhage            | GNB*                                 |                                    | 1.0 × 40        | fair              | (-)               |
| 7) Respiratory tract infection              |                   |                                |                                      |                                    |                 |                   |                   |
| 1   | S.O. M 29 53      | Bronchiectasis + Sinusitis     | <i>H. influ.</i> 10 <sup>7</sup>     | (-)                                | 1.0 × 10        | good              | (+) <sup>8</sup>  |
| 2   | S.A. M 59 47      | Bronchiectasis                 | normal flora                         | normal flora                       | 2.0 × 14        | poor              | (-)               |
| 3   | T.H. M 20 50      | Bronchiectasis                 | normal flora                         | normal flora                       | 2.0 × 14        | good              | (+) <sup>9</sup>  |
| 4   | K.K. M 21 37      | Chr. bronchiolitis + Sinusitis | <i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>       | <i>H. influ.</i> 10 <sup>7</sup>   | 2.0 × 36        | good              | (+) <sup>10</sup> |
| 5   | Y.O. M 40 40      | Chr. bronchiolitis + Sinusitis | <i>Pseudomonas</i> 10 <sup>8</sup>   | <i>Pseudomonas</i> 10 <sup>8</sup> | 2.0 × 7         | poor              | (-)               |
| 6   | C.S. M 67 48      | Chr. bronchiolitis             | normal flora                         | normal flora                       | 2.0 × 25        | poor              | (-)               |
| 7   | T.N. F 63 56      | Pneumonia                      | normal flora                         | normal flora                       | 1.5 × 22        | fair              | (-)               |
| 8   | F.Y. M 60 42      | Pneumonia + Bronchiectasis     | <i>Str. haemolyticus</i>             | normal flora                       | 3.0 × 15        | good              | (-)               |
| 9   | T.S. M 49 46      | Pneumonia + Head injury        | normal flora                         | normal flora                       | 1.0 × 14        | good              | (-)               |
| 10  | S.T. M 48         | Pneumonia                      | normal flora                         | normal flora                       | 1.0 × 14        | good              | (-)               |
| 11  | M.T. F 26 56      | Pneumonia                      | normal flora                         | normal flora                       | 3.0 × 10        | fair              | (-)               |
| 12  | Y.Y. M 71 42      | Pneumonia + Bronchiectasis     | normal flora                         | normal flora                       | 1.5 × 10        | good              | (+) <sup>11</sup> |
| 13  | T.A. F 47 40      | Pneumonia + Bronchiectasis     | normal flora                         | normal flora                       | 2.0 × 15        | good              | (-)               |
| 14  | I.E. M 58 55      | Lung abscess                   | <i>Pseudomonas</i> 10 <sup>8</sup>   | <i>Pseudomonas</i> 10 <sup>8</sup> | 3.0 × 14        | poor              | (+) <sup>12</sup> |

\* Catheterization \*\* Menstruation

<sup>6</sup> Anorexia, epigastric discomfort

Side effect

<sup>7</sup> Anorexia, epigastralgia<sup>1</sup> Anorexia<sup>8</sup> Eruption<sup>2</sup> Anorexia, epigastric discomfort<sup>9</sup> Epigastric discomfort<sup>3</sup> Anorexia, epigastric discomfort, nausea, epigastralgia<sup>10</sup> Eruption<sup>4</sup> Eruption, itch, facial edema<sup>11</sup> Eruption, epigastric discomfort, nausea, vomiting<sup>5</sup> Anorexia, epigastric discomfort, epigastralgia<sup>12</sup> Nausea

Table 6 Laboratory findings

| Case No.                | Urine protein |       | Sediment (WBC) |       | BUN    |       | Creatinine |       | GOT    |       | GPT    |       | Al-Pase |       | WBC (/mm <sup>3</sup> ) |        |
|-------------------------|---------------|-------|----------------|-------|--------|-------|------------|-------|--------|-------|--------|-------|---------|-------|-------------------------|--------|
|                         | before        | after | before         | after | before | after | before     | after | before | after | before | after | before  | after | before                  | after  |
| 1) Acute urethritis     |               |       |                |       |        |       |            |       |        |       |        |       |         |       |                         |        |
| 1                       | -             | -     | 2              | 5     | 20     | 20    | 1.3        |       | 20     | 19    | 7      | 3     | 10      | 11.5  | 11,400                  | 9,000  |
| 2                       | +             | -     | 4              | 2     | 12     | 13    | 0.7        | 0.7   | 18     | 20    | 15     | 13    | 5       | 5     | 8,200                   | 6,800  |
| 3                       | -             | -     | 30             | 2     | 18     | 16    | 0.8        | 0.8   | 25     | 23    | 23     | 20    | 5.8     | 5.8   | 8,600                   | 6,800  |
| 2) Acute cystitis       |               |       |                |       |        |       |            |       |        |       |        |       |         |       |                         |        |
| 1                       | +             | -     | 10             | 2     |        |       |            |       |        |       |        |       |         |       | 12,000                  | 5,400  |
| 2                       |               |       |                |       | 12     | 14    |            |       | 8.5    | 6.2   | 2      | 1.6   | 10      | 8     | 1,700                   | 1,400  |
| 3                       | +             | -     | 5              | 1     |        |       |            |       | 12.5   | 16    | 7.5    | 6.5   | 9       | 8.6   | 9,600                   | 8,100  |
| 4                       | ++            | -     | 5              | 1     | 16.2   | 13.9  |            |       | 20     | 23    | 17     | 12    | 8       | 6.4   | 4,100                   | 4,800  |
| 5                       | ++            | +     | ##             | 2     | 20     | 15.9  |            |       | 14     | 14    | 11     | 14    | 6.2     | 6     | 4,900                   | 6,000  |
| 6                       |               |       | 30             | 2     | 10     | 25    | 0.6        | 1     | 14     | 6     | 10     | 6     | 8.9     | 12    | 12,500                  | 18,700 |
| 7                       | ++            | +     | 300            | 1     |        |       |            |       |        |       |        |       |         |       | 7,400                   | 5,700  |
| 8                       | ±             | ±     | 100            | 2     | 17.2   | 15    | 0.8        | 0.8   | 14     | 12    | 11     | 10    | 5.5     | 5.4   | 6,800                   | 4,900  |
| 9                       | +             | -     | 7              | 5     |        |       |            |       |        |       |        |       |         |       |                         |        |
| 10                      | ++            | +     | ##             | 30    | 28     | 30    | 2          | 2     | 35     | 40    | 30     | 35    |         |       | 12,000                  | 8,800  |
| 11                      | -             | -     | 15             | 2     | 18     | 18    | 0.7        | 0.7   | 18     | 16    | 12     | 10    | 5.3     | 5.3   | 6,800                   | 5,200  |
| 12                      | +             | -     | 30             | 4     | 13     | 11    | 0.8        | 0.8   | 20     | 18    | 18     | 15    | 5       | 5     | 6,800                   | 5,000  |
| 3) Chronic cystitis     |               |       |                |       |        |       |            |       |        |       |        |       |         |       |                         |        |
| 1                       | ±             |       | 26             |       |        |       |            |       | 69     | 58    | 106    | 92    | 9.9     | 8.5   | 8,600                   | 7,500  |
| 2                       | +             |       | 3              |       | 12.7   | 23.6  |            |       | 49     | 55    | 45     | 46    | 16.9    | 18.6  | 4,000                   |        |
| 3                       | +             | +     | 40             | 15    | 14     | 12    | 0.8        | 0.9   | 15     | 10    | 12     | 7     |         |       | 6,300                   | 7,000  |
| 4                       | +             | +     | 10             | 6     | 10.7   | 7     | 0.8        | 1.1   | 16     | 23    | 18     | 18    |         |       | 14,600                  | 10,300 |
| 5                       | +             | ±     | 1              | 2     | 16.8   | 16.8  | 0.8        | 0.5   | 11     | 10    | 8      | 15    |         |       | 4,200                   | 4,800  |
| 6                       | ±             | ±     | 150            | 12    |        |       |            |       |        |       |        |       |         |       |                         |        |
| 7                       | ±             | -     | ##             | 1     | 16.6   | 20.3  | 1.1        | 1     | 47     | 50    | 43     | 20    | 8.7     | 9.3   | 3,700                   | 3,900  |
| 8                       |               | -     |                | 1     | 16.9   | 17.1  | 1.1        | 1     | 4      | 12    | 8      | 6     | 7       | 7     | 4,800                   | 5,300  |
| 9                       | +             | +     | 20             | 20    | 18.1   | 20    | 1          | 1     | 13     |       | 8      |       | 4.8     | 4.8   | 7,700                   | 6,800  |
| 10                      | +             | +     | 40             | 20    | 18     | 20    | 1          | 1     | 30     | 33    | 25     | 25    |         |       | 7,000                   | 5,000  |
| 11                      | +             | +     | 30             | 10    | 12     | 11    | 0.8        | 0.7   | 13     | 17    | 12     | 15    |         |       | 9,000                   | 9,900  |
| 12                      | +             | +     | ##             | 60    | 18     | 18    | 1.2        | 1.2   | 35     | 35    | 30     | 30    | 6.8     | 5.5   | 6,800                   | 4,000  |
| 13                      | +             | +     | ##             | ##    | 21     | 18.1  | 1.1        | 1.2   | 18     | 25    | 9      | 5     | 7.4     | 5.5   | 4,900                   | 4,600  |
| 14                      | +             | +     | 40             | 30    | 11     | 13    | 0.8        | 0.8   | 11     | 20    | 9      | 15    | 5       | 5     | 4,800                   | 5,000  |
| 4) Acute pyelonephritis |               |       |                |       |        |       |            |       |        |       |        |       |         |       |                         |        |
| 1                       | ±             | ±     | ##             | ##    | 11.1   | 18.6  | 1.2        | 1.6   | 22     | 26    | 10     | 19    | 3       | 4.6   | 2,800                   | 4,700  |
| 2                       | ++            | -     | 50             | 1     | 25     | 20    | 1.8        | 1     | 18     | 23    | 12     | 12    | 6.8     | 7.5   | 8,200                   | 5,100  |
| 3                       | -             | -     | ##             | 1     | 13.4   | 12    | 0.8        | 0.8   | 18     | 13    | 10     | 8     |         |       | 5,600                   | 5,600  |
| 4                       | +             | -     | 8              | 5     |        | 14.1  |            | 0.8   | 49     | 22    | 32     | 19    | 6.7     | 7.1   | 10,100                  | 6,500  |
| 5                       | ++            | -     | ##             | 4     | 15.3   | 16    | 0.7        | 0.7   | 12     | 23    | 8      | 11    | 4.2     | 4.8   | 9,750                   | 6,400  |
| 6                       | ##            | -     | 20             | 0     | 20     | 25    | 1.2        | 1     | 20     | 26    | 28     | 34    | 12.5    | 15    | 16,300                  | 7,500  |
| 7                       |               |       |                |       | 20     | 20    | 1.3        | 0.3   | 44     | 17    | 38     | 12    | 15.5    | 9     | 2,800                   | 5,700  |
| 8                       | ±             | -     | 20             | 1     | 19     | 16.7  | 1          | 0.9   | 14     | 27    | 7      | 14    | 6.6     | 8     | 6,900                   | 6,700  |
| 9                       | +             | -     | ##             | 30    | 18     | 13    | 1          | 0.3   | 30     | 25    | 34     | 26    | 3.4     | 3.4   | 8,500                   | 5,500  |

| Case No. | Urine protein |       | Sediment (WBC) |       | BUN    |       | Creatinine |       | GOT    |       | GPT    |       | Al-Pase |       | WBC (/mm <sup>3</sup> ) |       |
|----------|---------------|-------|----------------|-------|--------|-------|------------|-------|--------|-------|--------|-------|---------|-------|-------------------------|-------|
|          | before        | after | before         | after | before | after | before     | after | before | after | before | after | before  | after | before                  | after |
| 10       | +++           | -     | +++            | 10    | 12     | 12.5  | 1          | 0.7   | 26     | 24.5  | 12     | 8     | 5.4     | 5     | 9,800                   | 6,300 |
| 11       |               |       |                |       |        |       |            |       | 9      |       | 6      |       | 5.9     |       | 15,400                  | 5,800 |
| 12       |               |       |                |       |        |       |            |       | 22.5   | 18    | 9      | 4     | 21      | 10    | 24,900                  | 7,400 |
| 13       | ++            | -     | 8              | 2     | 15.3   | 12    | 1          | 1     | 24     | 21    | 12     | 15    | 13.1    | 4     | 7,500                   | 5,200 |

## 5) Chronic pyelonephritis

|   |   |   |    |   |      |      |     |     |    |    |    |    |     |     |       |       |
|---|---|---|----|---|------|------|-----|-----|----|----|----|----|-----|-----|-------|-------|
| 1 | + | + | 30 | 1 | 21.5 | 17.4 | 1.6 | 1.1 | 22 | 25 | 15 | 14 | 9.4 | 8.1 | 5,100 | 4,700 |
|---|---|---|----|---|------|------|-----|-----|----|----|----|----|-----|-----|-------|-------|

## 6) Undifferentiated urinary tract infection

|   |    |    |     |   |      |      |     |     |    |    |   |    |     |     |        |       |
|---|----|----|-----|---|------|------|-----|-----|----|----|---|----|-----|-----|--------|-------|
| 1 | -  | -  | 50  | 5 |      | 25   |     | 1   | 17 | 19 | 3 | 6  | 8   | 8   | 8,300  | 6,300 |
| 2 |    |    |     |   | 10.4 |      | 0.6 |     |    |    |   |    |     |     | 9,600  |       |
| 3 | ++ | -  | 25  | 1 | 16.1 | 22.4 | 0.6 | 0.6 | 9  | 12 | 6 | 10 | 8.4 | 8.9 | 10,500 | 5,800 |
| 4 | ++ | ++ | 400 | 2 | 29.4 | 28.4 | 1.1 | 1   | 16 | 15 | 5 | 12 | 7.3 | 7.8 | 8,300  | 8,400 |

## 7) Respiratory tract infection

|    |   |   |   |   |      |      |     |     |    |    |    |    |      |     |        |        |
|----|---|---|---|---|------|------|-----|-----|----|----|----|----|------|-----|--------|--------|
| 1  |   |   |   |   | 15   | 15   | 1.1 | 0.7 | 20 | 20 | 12 | 15 | 4.9  | 4.9 | 5,100  | 5,200  |
| 2  |   |   |   |   | 15   |      | 0.8 |     | 22 |    | 10 |    | 5.6  |     | 6,700  |        |
| 3  |   |   |   |   | 15   | 16   |     |     | 21 | 26 | 12 | 18 | 7.3  | 7   | 5,300  | 3,700  |
| 4  |   |   |   |   | 5    | 8    |     | 0.5 | 32 | 28 | 14 | 20 | 2.6  | 4.7 | 4,500  | 5,600  |
| 5  |   |   |   |   |      |      |     |     |    |    |    |    |      |     | 11,200 | 10,200 |
| 6  |   |   |   |   | 15   | 15   |     |     | 25 | 24 | 12 | 13 | 7.6  | 6.8 | 8,100  | 8,100  |
| 7  | - | - | 0 | 0 | 25   | 25   |     |     | 10 | 18 | 3  | 10 | 6    | 7.5 | 7,100  | 7,100  |
| 8  |   |   |   |   | 10.6 | 10.7 | 1.3 | 1.3 | 88 | 13 | 70 | 6  | 8.3  | 8.1 | 10,400 | 7,000  |
| 9  |   |   |   |   | 16   | 15   | 1   | 1.1 | 40 | 17 | 26 | 26 | 6.3  | 5.6 | 9,250  | 4,750  |
| 10 |   |   |   |   | 10.4 | 12   | 1.2 | 1.1 | 40 | 37 | 13 | 11 | 8    | 7.7 | 9,500  | 7,500  |
| 11 |   |   |   |   | 16.2 | 15.6 | 0.9 | 1   | 44 | 17 | 11 | 7  | 4.3  | 3.7 | 1,900  | 3,600  |
| 12 |   |   |   |   | 16.1 | 12.9 | 1.3 | 1.3 | 20 | 27 | 13 | 14 | 7.7  | 5.9 | 10,100 | 3,100  |
| 13 |   |   |   |   | 13.7 | 16.3 | 0.8 | 0.7 | 13 | 15 | 8  | 6  | 6.1  | 5.3 | 4,500  | 4,600  |
| 14 |   |   |   |   | 15.6 | 14   | 1.1 | 1   | 30 | 38 | 12 | 17 | 13.3 | 11  | 6,400  | 6,300  |

やや有効2例，不明1例で有効率は75%，慢性膀胱炎14例では著効4例，有効3例，やや有効2例，無効4例，不明1例で有効率は50%，急性腎盂腎炎13例では，著効8例，有効5例で有効率100%，慢性腎盂腎炎1例は有効，分類困難な尿路感染症4例では著効1例，有効2例，やや有効1例で有効率75%であり，急性尿路感染症における臨床効果は89%と高い有効率を示した。呼吸器感染症では著効例はなく，有効8例，やや有効2例，無効4例で有効率は57%と低率であった。

## 5. 無効例の検討（やや有効の成績の分析も含む）

急性膀胱炎12例中2例だけやや有効であったが，起炎菌は大腸菌および *Enterobacter* であり，本剤に対する感受性を測定していないので効果の解析を厳密には行ない得なかった。慢性膀胱炎14例では無効4例，やや有効2例である。このうち2例は，変形菌，肺炎桿菌感染

例各1例で，本剤投与前は，同菌はおのおの本剤に感受性を示したにもかかわらず，投与中耐性化したものと思われる。緑膿菌感染例3例は膀胱高位切開術を受けた神経因性膀胱例，前立腺肥大症を伴う複雑性膀胱炎例，留置カテーテル例，大腸菌感染例1例は脳軟化症を基礎疾患とする症例である。以上，合計6例とも手術後，神経因性膀胱，留置カテーテルなど，宿主側に治癒を阻害する因子を有するものであった。分類困難尿路感染症4例では無効例はなく，やや有効例1例であったが，本例は脳出血で四肢麻痺があり，病臥のままの症例である。

## 6. 臨床的有効で菌の消失しない2例の検討

慢性膀胱炎1例（T. A., 男性，47才）および急性腎盂腎炎1例（S. N., 女性，61才）の2例は，臨床症状から著効と判定されたが，尿中細菌は消失しなかった。前者は緑膿菌  $10^5/ml$  以上の症例であり，PPA を1日

6.0g 投与し、自覚症状、尿沈渣所見から著効と判定されたが、7日間投与後の尿から変形菌  $10^5$ /ml が検出され、本例の変形菌は緑膿菌ほどの起炎性を発揮していなかったものと考えられる。後者は、投与前大腸菌  $10^7$ /ml、投与後大腸菌  $10^5$ /ml で菌は消失しなかったが、体温 ( $39.0^\circ \rightarrow$  2日後  $36.6^\circ$ )、自覚症状、尿沈渣所見の著明な改善を認めた症例であり、主治医判定と細菌学的判定の一致しなかった好例といえよう。

#### 7. 副作用

全 61 例中で副作用は 12 例に認め、その内訳は食欲不振 2 例、心窩部痛あるいは胃部不快感 4 例、悪心 3 例、発疹 4 例で、そのうち投与中止を必要とした例は、強い悪心を訴えた 1 例と、発疹が出現し、掻痒感を強く訴えた 1 例の計 2 例であった。しかし、本剤投与中止後、上記症状はいずれも消失をみた。肝機能、腎機能、血液所見については、2 例に血液所見上異常を認めたが、1 例は本剤投与前にすでに認められていた再生不良性貧血であり、1 例は悪性腫瘍を有する患者で、抗癌剤投与が惹起したと思われる白血球減少症であり、いずれも本剤による副作用とは考え難い。他の例ではいずれも肝、腎機能とも、有意の変化は認められなかった。

#### 考 案

主として大腸菌、肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌感染症に加えて、緑膿菌に対する有効性も期待されて開発された PPA は、従来、尿路感染症に多用されてきた PA、NA と化学構造が近似し、尿中への排泄も高いことが予想され、尿路感染症に対する化学療法剤としてその有用性に大きな期待を担って登場した。

私どもの実験でも尿路感染症の起炎菌中現在もなお重要である大腸菌が、従来の NA、PA に対し、すでに耐性化の傾向を示している現在、本剤はその耐性株に対しても優れた抗菌力を有し、肺炎桿菌に対してもほぼ同様であり、本剤は明らかに PA、NA に比較し有用であると考えられる。注目された緑膿菌に対する抗菌力は抗緑膿菌剤の 1 つである CBPC に比し、少なくとも私どもの実験では本剤のそれが優れ、尿中排泄率も高いことから、本剤の尿路感染症に対する化学療法剤としての位置は、高い有用性を持つものといえる。呼吸器感染症に対しては、喀痰中移行性などの基礎的実験を今回は行っていないので精細な分析はできないが、私どもの治験でもその有効率は 57% とどまった。しかし、1 例において、投与前分離された有意のインフルエンザ菌が本剤投与で完全消失したのは注目に値しよう。ただし、菌交代症として 1 例のインフルエンザ菌出現例もあり、その判断は今後の検討にまたねばならない。したがって、今後、本剤の同菌に対する感受性、喀痰中移行性なども検

討してみたい。7 例の肺炎に対し、5 例の有効例が経験されたことは臨床細菌学的にみても了解し難いことであるが、起炎菌がグラム陰性桿菌であった可能性も考えられよう。

本剤の尿路感染症に対する有効性は私どもの治験でも証明され、とくに急性例に対しては、ほぼ 90% と高い有効率を示した。慢性例では有効率 53% と低かった。投与量は急性期であれば、1,000 mg 4 分割が常用量としてはほぼ妥当と思われる。慢性難治性のものに対しては、私どもの治験例中でも緑膿菌を起炎菌とする慢性膀胱炎 5 例のように、6.0~8.0 g と投与量を増量しても有効率は上昇せず、他の経口剤同様本剤にも臨床的限界が感じられた。

この原因を明らかにするために尿路感染症治験例 47 例中、無効およびやや有効の 9 例の解析を試みたが、ほとんどの例で宿主側に治癒を阻害する因子（尿路手術、腫瘍、前立腺肥大、留置カテーテルなど）を有するものであり、緑膿菌が起炎菌として出現しやすい宿主条件を作り菌交代症などの因子となっていくとも考えられる。

いずれにしても本剤は、NA、PA 耐性の大腸菌、肺炎桿菌にも抗菌力を有し、なかでも、緑膿菌に対し、CBPC に優る抗菌力を有する点、かつ尿中への移行性高く、また副作用も少なく、従来の尿路感染症に対する化学療法剤に比し、広い抗菌スペクトルと、強い抗菌力を有する優れた化学療法剤であるといえよう。

#### 結 論

1) 病原性の明らかな大腸菌 (8 株)、肺炎桿菌 (5 株)、緑膿菌 (14 株) の PPA に対する感受性は NA、PA、CBPC に比し良好であった。

2) 本剤 100 mg/kg 1 回経口投与時のラット各臓器内濃度は腎、肝、肺、血清の順で、ことに腎の半減期は長期であった。

3) 本剤 2.0 g の約 4 時間間隔 3 分割 (0.5, 0.5, 1.0 g) 投与時の慢性肝炎 1 症例における血清中濃度、尿中排泄量は、前者が約  $1.7 \mu\text{g}/\text{ml}$  を維持し、dose response もみられ、後者は 9 時間までの蓄尿で 107.7 mg (10.8%) であった。

4) 尿路感染症 47 例 (急性尿道炎 3 例、急性膀胱炎 12 例、慢性膀胱炎 14 例、急性腎盂腎炎 13 例、慢性腎盂腎炎 1 例、分類困難尿路感染症 4 例) に対する本剤の治療成績は、急性例では有効率 89% と高率であり、慢性例では 53% であった。一般尿路感染症の急性期には 1 日 1.0 g 7 日間投与が常用投与量として妥当と考えられた。

5) 呼吸器感染症 14 例 (気管支拡張症 3 例、慢性細気管支炎 3 例、肺炎 7 例、肺膿瘍 1 例) に対する本剤の

有効率は57%であった。

6) 無効例は9例に認められ、そのほとんどは宿主側に治療阻害因子(尿路手術, 腫瘍, 前立腺肥大, 留置カテーテル, 脳出血)を有するものであった。

7) 副作用は全61例中に12例(軽度の消化器系副作用9例, 発疹3例)に出現し, うち2例は本剤の投与を

中止したが, 中止後はいずれも副作用は消失した。

#### 文 献

- 1) 松本慶蔵, ほか: Piromidic acid に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 19: 437~442, 1971

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON PIPEMIDIC ACID (PPA)

KEIZO MATSUMOTO, YUKIO NOGUCHI, YOSHIO UZUKA and MAKOTO IMAOKA

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine,  
Nagasaki University

HISAO KIMURA and KIYO NISHIOKA

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University,  
School of Medicine

SHUDO NAKANO

Tohoku Rosai Hospital

JUN-ICHI KABUKI, AKIRA WATANABE, ASHI ITO, YOSHIRO TACHIBANA,

HIROSHI ITO, ATSUSHI KURISHIRO and MITSUNORI OYAMA

Takeda General Hospital

JUNJI SAITO

Ugo Municipal Hospital

MASATO HAYASHI

Hiraga General Hospital

MASANORI IINO, AKIO MATSUHASHI,

KOZABURO MATSUSHITA and MASAOKI ITO

Nagai City General Hospital

KOICHI YOKOYAMA

Yamagata Prefectural Central Hospital

RYOKICHI TAKASUGI, TAKAYUKI IWABUCHI,

MAKOTO TAKAHASHI and YUKIO ONODERA

Iwate Prefectural Isawa Hospital

The laboratory and clinical studies on pipemidic acid (PPA), a new derivative of piromidic acid, were performed with following results.

1) The antibacterial activity of PPA against clinically isolated pathogenic bacteria, *E. coli* 8 strains, *Klebsiella pneumoniae* 5 strains and *Pseudomonas aeruginosa* 14 strains, was better than that of nalidixic acid, piromidic acid and carbenicillin.

2) The tissue levels of PPA following oral administration of 100 mg/kg to rats were in order of kidney, liver, lung and serum.

3) H. W. (male, 48 yr., 57 kg, chronic cystitis, carcinoma of rectum and chronic hepatitis) was administered 2.0 g of PPA daily (0.5g, 0.5 g, 1.0 g). The serum levels were 1.7  $\mu\text{g/ml}$  1 hour after oral administration of 0.5 g, 2.8  $\mu\text{g/ml}$  3.5 hours after oral administration of 1.0 g. Urinary concentrations of PPA were ranged from 113 to 270  $\mu\text{g/ml}$ ,

4) Forty seven patients with urinary tract infections (acute urethritis 3, acute cystitis 12, chronic cystitis 14, acute pyelonephritis 13, chronic pyelonephritis 1 and unclassified urinary tract infections 4) were treated with PPA. PPA was remarkably or moderately effective in 36 of 47 patients.

5) Fourteen patients with respiratory tract infections (bronchiectasis 3, chronic bronchiolitis 3, pneumonia 7 and lung abscess 1) were treated with PPA which was effective in 8 cases.

6) In 8 of 9 ineffective cases, there were inhibitory factors against healing on host side.

7) Adverse reactions were observed in 12 of 61 patients, i. e. gastrointestinal disorders in 9 patients and eruption in 3 patients. In 2 of them, administration of PPA was discontinued because of those adverse reactions.