

Pipemidic acid の基礎的, 臨床的検討

金沢 裕

新潟鉄道病院内科

倉又利夫

青森鉄道病院薬剤科

緑膿菌を含めてグラム陰性桿菌に抗菌力を示す新合成化学療法剤 Pipemidic acid¹⁾ の基礎的検討として *in vitro* 抗菌力, 体内活性濃度測定, 臨床効果などについて, 昭和49年6月から50年2月にわたり検討を加えたので報告する。

臨床分離株に対する抗菌力について

1. 実験材料および実験方法

病原菌として臨床分離株に対する最近の臨床分離株9種, 89株について抗菌力を感性ディスク用培地(日水) pH 7.4 を用いる寒天平板2倍希釈法(日本化学療法学会標準法)で測定した。

2. 成績

その成績は Table 1 に示すように, *E. coli* (24株中23株), *Klebsiella*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *Proteus* 群には MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の強い抗菌力を示したが, *Staph. aureus* および *E. coli* の一部(24株中1株)には MIC 50, 100 $\mu\text{g/ml}$ の低い抗菌力がみられた。

Ps. aeruginosa には MIC 3.12~100 $\mu\text{g/ml}$ の広い抗菌力の幅を示し, 18株中13株が MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性がみられた。

Yersinia enterocolitica, *Yersinia pseudotuberculosis* に対する抗菌力

最近, 腸管感染症の起因为として注目されている *Y. enterocolitica* および *Y. pseudotuberculosis* に対す

る抗菌力を測定した。

1. 実験材料および実験方法

供試菌としては Table 2 に示すような, reference strain, ヒト, 動物分離の *Y. enterocolitica* 40株および *Y. pseudotuberculosis* 19株を用いた。接種菌液としては MÜLLER-HINTON broth, 25°C 24時間培養液の 10⁻² 菌液を使用し, MÜLLER-HINTON 変法(pH 7.4) 寒天培地(日水)を用いる2倍希釈法で測定した。なお, Piromidic acid およびその体内活性代謝物質である β -Hydroxypiromidic acid をも同時に比較した。

2. 成績

その成績は Table 3 に示すように, いずれも MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の強い抗菌力を示し, 耐性菌はみられなかった。

MIC の頻度のピークから観察すると, Pipemidic acid と β -Hydroxypiromidic acid がともに Piromidic acid より抗菌力が多少強い傾向がみられたが, 大差はないようであった。

体液中濃度測定成績

われわれが Sulfa 剤²⁾, Nalidixic acid³⁾, Piromidic acid⁴⁾ などの合成化学療法剤⁵⁾ を含めて体液中濃度測定法として, たびたび報告した薄層平板カップ法を用いた。

Table 1 Susceptibilities of recent isolates from clinical specimens

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Total
	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	
<i>Staph. aureus</i>							15	6			21
<i>E. coli</i>		2	14	3	2	2	1				24
<i>Klebsiella</i>			3	8							11
<i>E. aerogenes</i>			2	3		2					7
<i>E. cloacae</i>			2								2
<i>Pr. mirabilis</i>			2								2
<i>Pr. vulgaris</i>				1							1
<i>Morganella</i>		1	1	1							3
<i>Ps. aeruginosa</i>			1	3	1	8	4	1			18

Table 2 Strains tested

	<i>Yersinia enterocolitica</i>		<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>				<i>Yersinia enterocolitica</i>		<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>			
	Strains	Serotype of O antigen	Strains	Subtype	Serotype of O antigen		Strains	Serotype of O antigen	Strains	Subtype	Serotype of O antigen	
Reference strains	IP 64	1, 2a, 3				Isolates from men	Maki	3				
	178	2a, 2b, 3					P-4	5, 27				
	134	3					P-8	3				
	96	4, 32					Furuuchi	3	Tateishi	III	8	
	123	5	No. 2	IA	2, 3		Hasegawa	3				
	885	5, 27	377	IB	2, 4		Seki	3				
	102	6, 30	No. 7	IIA	5, 6		Kojima	3				
	106	7, 8	R 16	IIB	5, 7							
	161	8	83	III	8			1	5, 27			
	383	9	Neilson	IVA	9, 11		Isolates from slaughtered swine	2	5, 27			
	500	10	Saisawa	IVB	9, 12	4		6				
	105	11, 23	#12	VA	10, 14	6		3	28	III	8	
	490	12, 25	R 2	VB	10, 15	7		6	61	III	8	
	553	13, 7	#1	VI	13	8		3	63	III	8	
	480	14				9		10	77	III	8	
	614	15				10		3	83	III	8	
	867	16				11		13	86	III	8	
	955	17				19		3	127	IB	2, 4	
						28		3	107	IB	2, 4	

Table 3 Susceptibility of *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* to piromidic acid and pipemidic acid*Y. enterocolitica* (40 strains)

Chemotherapeutic agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	0.09	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50
Piromidic acid				1	3	33	3			
β -Hydroxy-piromidic acid		1		3	14	18	4			
Pipemidic acid		1		8	15	13	3			

Y. pseudotuberculosis (19 strains)

Chemotherapeutic agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	0.09	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50
Piromidic acid		3	2	4	6	3	1			
β -Hydroxy-piromidic acid	4		2	9	3	1				
Pipemidic acid	1	2	3	8	4		1			

1. 実験材料および実験方法

検定菌株: Piromidic acid の際にその有用性が確かめられた *Sh. flexneri* 3a 5184 を用いた。

培地: 感性ディスク用培地 (MÜLLER-HINTON 変法) を使用時 pH 6.5 に修正して用いた。

測定サンプル: 被検体として血清は pH 6.5 の $1/15$ M phosphate buffer で2倍に, 尿は同様 buffer で20倍に希釈して用いた。標準サンプルとしての血清は薬剤を服用していない場合に採取した血清の pH 6.5 の $1/15$ M phosphate buffer の2倍希釈液を, 尿は buffer 溶液を用いて標準系列を調製した。

実験操作: 検定菌の24時間 broth 培養液を0.1%の割に, 50°C 前後に保った溶解寒天培地に混和接種し, 5ml ずつ水平に置かれた内径 90×90 mm のプラスチックシャーレに分注して固めた。平板上にカップをたてサンプルを満たし, 4時間 4°C 前後に放置後 37°C で培養, 12~16時間後に出現した阻止円直径を計測した。

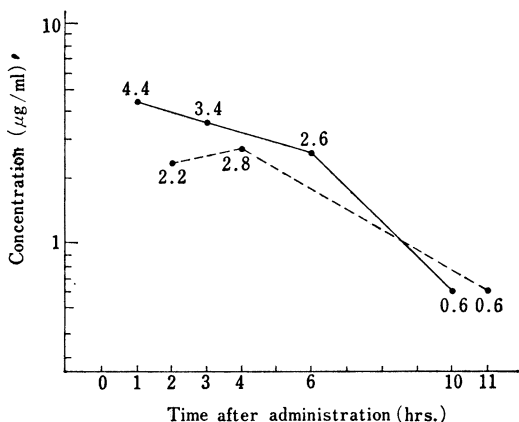
2. 測定成績

測定可能域: 本法による測定可能域は buffer pH 6.5 中 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 血漿中 (1:2 buffer 希釈) 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

血中濃度: 500 mg を経口投与した場合の血漿中濃度は Fig. 1 に示すように, 1~4時間後に 2.8~4.4 $\mu\text{g/ml}$ 程度のピークを示し, 10時間後まで 0.6 $\mu\text{g/ml}$ 以上の活性濃度がみられた。

Fig. 1 Biologically active concentration following oral administration of pipemidic acid

Case: No.1 a single dose of 500 mg, in a 49-year-old female, 47 kg weight ●——●
No.2 a single dose of 500 mg, in a 72-year-old female, 44 kg weight ●-----●



尿中濃度: 500 mg 1回内服の1例ではピークは 520 $\mu\text{g/ml}$ で, 10時間程度まで 144 $\mu\text{g/ml}$ 以上の活性濃度を示し, いっぽう, 8時間ごと内服の1例では, 400~540 $\mu\text{g/ml}$ の活性濃度の持続がみられた。尿中回収率は1回投与12時間内 40%, 8時間ごと投与24時間内 40.9%であった (Fig. 2)。

臨床使用経験

次にわずか2例ではあるが, 臨床的に本剤を使用したのでその概要を示すと, Table 4 のようである。いずれの症例も本剤の適応と考えられる Pipemidic acid 感性のグラム陰性桿菌による尿路感染症で, 2例とも著効がみられた。

また, 表示のように自覚的にも, 臨床検査所見上にも, 明らかに Pipemidic acid によると思われる副作用は認められなかった。

結 語

新合成化学療法剤である Pipemidic acid について基礎的, 臨床的検討を行なった。

1) 寒天平板希釈法により9種, 89株の臨床分離株に対して MIC を測定した。*E. coli* の大部分, *Klebsiella*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *Proteus* 群は MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の高い感受性を示したが, *Staph. aureus* は MIC 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の低感受性であった。*Ps. aeruginosa* 18株中13株が MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で, かなりの感受性を示した。

Fig. 2 Urinary level and urinary recovery

Case: No.1 a single dose of 500 mg, in a 49-year-old female, 47 kg weight ●——●
No.2 8 hourly periodic dose of 500 mg, in a 72-year-old female, 44 kg weight ●-----●

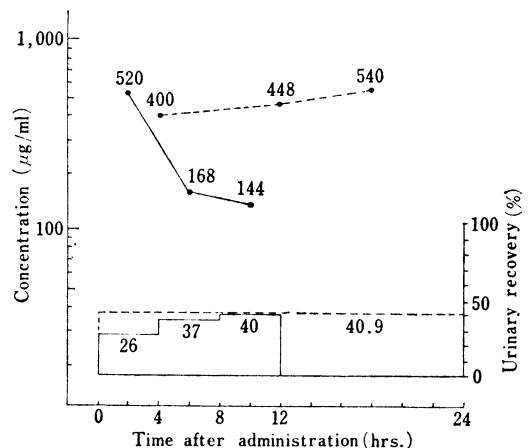


Table 4 Clinical results with pipemidic acid (1)

Chronic cystitis 72 yr. female (Convulsive difficulty in walking due to cervico vertebral)
 Dosage : 1,500 mg/day, Preparations : Tablet (250 mg/tab.), Duration : 14 days

Clinical symptoms

	Before	After				
		7th	10th	16th	20th	25th
Moderate fever		+	+	+	+	-
Discomfort in urination		-	-	-	-	-
Urine	protein	+	-	-	-	
	sugar	-	-	-	-	
Sediment	WBC	20/F	0~2/F	0~3/F	2~4/F	2~5/F
	RBC	1~2/F	0/F	1~2/F	1~3/F	0~2/F
Organisms	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶ /ml	-	-	-	<i>Enterococcus</i> 10 ⁸ /ml	-

Sensitivity distribution of isolated *Klebsiella*
 (single disc method)

	PCG	ABPC	CER	SM	KM	TC	CP	CL	NA	Nitrofurantoin	PPA
Disc	-	-	‡	-	‡	‡	‡	‡	‡	‡	
MIC(=)μg/ml	>20**	>50	2.2	>80	2.8	2.0	15.0	10.0**	5.2	5.0	1.56*

* Dilution method, ** MIC(=)u/ml

Laboratory examination

	Before	After			Before	After	
		16th	25th			16th	25th
Hb (g/dl)	11.6	11.1		GPT	14	4	
RBC (×10 ⁴)	384	390		BUN (mg/dl)	15	10	
Reticulocytes (%)	21	5	22	Uric acid (mg/dl)	5.6	5.4	
WBC	6,500	4,700		Creatinine (mg/dl)	0.97	0.94	
Ht (%)	37	35.5		Na (mEq/L)	135	138	
Eosinophils (%)	2	2		K (mEq/L)	3.5	3.6	
T. Bilir. (mg/dl)	0.3	0.6		Cl (mEq/L)	106	106	
Al-P (KA)	8.0	6.0		Fe (μg/dl)	59	93	
GOT	22	10					

Table 4 Clinical results with pipemidic acid (2)

Acute cystitis

Dosage : 1,500 mg/day, Preparations : Tablet (250 mg/tab.), Duration : 12 days

Clinical symptoms				Laboratory examination			
	Before	After			Before	After	
		6th	13th				
Pollakisuria		-	-	Hb (g/dl)	12.6	14.5	
Miction pain		-	-	RBC ($\times 10^4$)	457	500	
Urine {	turbidity protein sugar	+	-	Reticulocytes (%)		17	
		++	+	WBC	9,800	9,000	
		-	-	Ht (%)	43		
Sediment {	WBC RBC	>20/F	5~8/F	0~2/F	Stab form leucocytes (%)	23	8
		2~4/F	0/F	2/F	Eosinophils (%)	0	2
Organisms	<i>E. coli</i> 5×10^6 /ml	-*	-*	T. Bilir. (mg/dl)		0.2	
ESR (mm/1hr.)	45	27	27	AI-P (K-A)		9.0	
CRP	5+		1+	GOT		7	
				GPT		17	
				BUN (mg/dl)		22	
				Uric acid (mg/dl)		4.8	
				Fe (μ g/dl)		95	

* - : 10/ml

Sensitivity distribution of isolated *E. coli*
(single disc method)

	PCG	ABPC	CER	SM	KM	TC	CP	EM	CL	Nitrofurantoin	PPA
Disc	+	++	++	++	++	++	+++	+	++	++	
MIC(=) μ g/ml	6**	4	7	20	6	2.5	3	7	60**	18	3.12*

* Dilution method, ** MIC(=)u/ml

2) ヒト, 動物分離株および reference strain を含む *Y. enterocolitica* 40 株, *Y. pseudotuberculosis* 19 株はすべて MIC 6.25 μ g/ml 以下の高い感受性を示した。

3) *Sh. flexneri* 3a 5184 を検定菌とする薄層平板カップ法で体液中 Pipemidic acid の活性濃度を測定した。

500 mg 内服後の血中濃度のピークは 1~4 時間に 2.8~4.4 μ g/ml を示した。500 mg 1 回内服後の尿中濃度のピークは 520 μ g/ml に達し, 500 mg 8 時間ごと服用例では 400 μ g/ml 以上の持続がみられた。その際の尿中回収率は 1 回投与 12 時間内 40%, 8 時間ごと投与 24 時間内 40.9% であった。

4) 本剤を 2 例の尿路感染症に使用し臨床的, 細菌学的に効果が認められた。

文 献

- 1) SHIMIZU M., et al.: Pipemidic acid: Absorption, distribution, and excretion. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7 (4): 441~446, 1971
- 2) 金沢 裕, 倉又利夫: サルファ剤の生物学的活性濃度測定法ならびに 2, 3 サルファ剤についての測定成績. *Chemotherapy* 8 (5): 478~485, 1960
- 3) 金沢 裕, 倉又利夫: Nalidixic acid の基礎的検討 (第 2 報). *Chemotherapy* 14 (1): 39~42, 1966

- 4) 金沢 裕, 倉又利夫: Piromidic acid の基礎的, 臨床的検討 (第1報)。Chemotherapy 19 (5): 333~342, 1971
- 5) KANAZAWA Y. & T. KURAMATA: Agar-plate diffusion method for the assay of microbiologically active concentration of synthetic chemotherapeutic agents in body fluids. 5th International Congress of Chemotherapy, Vienna 1967 Suppl.: 449~454, 1967

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON PIPEMIDIC ACID

YUTAKA KANAZAWA

Department of Internal Medicine, Niigata Railway Hospital

TOSHIO KURAMATA

Department of Pharmacy, Aomori Railway Hospital

Laboratory and clinical studies on a new synthetic chemotherapeutic agent, pipemidic acid, were performed with the results which summarized as follows:

1) In a study by the agar plate dilution method on a total of 89 strains of 9 species, *E. coli* (23 of 24 strains), *Klebsiella* (11 of 11 strains), *E. aerogenes* (7 of 7 strains), *E. cloacae* (2 of 2 strains), *Proteus* group (6 of 6 strains) were found to be sensitive to the agent with the MICs of 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less. *Staphylococcus aureus* strains were less sensitive with the MICs more than 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$. MICs to *Pseudomonas aeruginosa* were distributed from 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ to 3.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$, then 13 of 18 strains were fairly sensitive with the MICs of 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less.

2) All of 40 strains of *Yersinia enterocolitica* and 19 strains of *Yersinia pseudotuberculosis* including isolates from men or domestic animals and reference strains were found to be sensitive with the MICs of 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less.

3) By the thin-layer cylinder-plate method using *Sh. flexneri* 3a 5184, as the test organism, active concentration in body fluids was assayable to the lower limit of 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Following a single oral administration of 500 mg pipemidic acid, the blood peak levels of 2.8~4.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ were observed at 1~4 hours. On these occasions, urinary peak levels were 520~540 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and urinary recoveries were 40.0~40.9%.

4) Pipemidic acid was administered in 2 cases of urinary tract infection and was effective clinically and bacteriologically in both cases. And no side effect was noted.