

Pipemidic acid に関する臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤・嶋田甚五郎
 大森雅久・小林千鶴子・柴 孝也・山路武久
 三枝幹文・内浦玉堂・橋本隆男・香川景継
 東京慈恵会医科大学第三内科学教室

I. はじめに

Pipemidic acid (以下, PPA と略す) は大日本製薬(株)総合研究所で合成された新しい抗菌性化学物質で, 基本骨格としては Piromidic acid (以下, PA と略す) と同じく pyridopyrimidine 環を有している。本剤は経口使用で主として gram 陰性桿菌に抗菌 spectrum を有し, PA および Nalidixic acid (以下, NA と略す) 耐性菌にも抗菌力を示し, さらには *Pseudomonas* に対する抗菌力が Carbenicillin (以下, CBPC と略す) よりすぐれていることなどが特徴の一つとされている¹⁾。

今回, われわれは PPA の抗菌力, 吸収, 排泄について基礎的検討を行なうとともに, 内科領域での尿路感染症に対する本剤の臨床評価を試みた。

II. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離の *E. coli*, *Klebsiella* および *Pseudomonas* 各 30 株に対する PPA の抗菌力を日本化学療法学会標準法²⁾ に準じ, 平板希釈法によって測定した。

E. coli, *Klebsiella* の抗菌力測定に際しては NA, *Pseudomonas* の場合には CBPC, Gentamicin (以下, GM と略す) ならびに Tobramycin (以下, TOB と略す) の最小発育阻止濃度 (MIC) を同時に測定し, 本剤のそれと比較した。

2. 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, 0.78~100 $\mu\text{g/ml}$ に MIC 分布がみられたが, 30 株中 27 株 (90%) は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ また

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to pipemidic acid (30 strains)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	≥ 400
PPA		22	5				2		1		
NA			2	5	16	4					3

Fig. 1 Correlogram between pipemidic acid and nalidixic acid

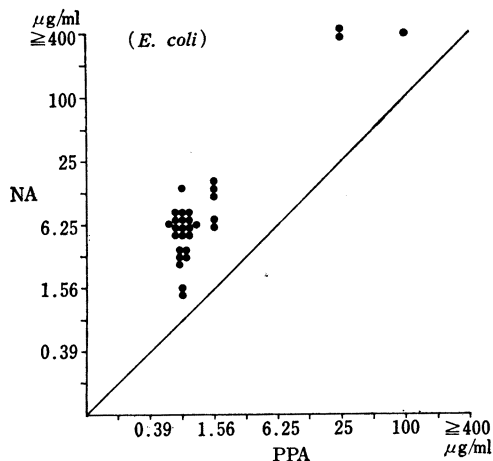


Fig. 2 Correlogram between pipemidic acid and nalidixic acid

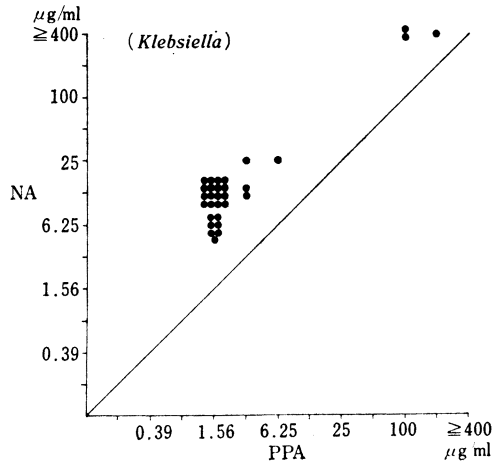


Table 2 Susceptibility of *Klebsiella* to pipemidic acid (30 strains)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	≥ 400
PPA			23	3	1				2	1	
NA					7	18	2				3

Table 3 Susceptibility of *Pseudomonas* to pipemidic acid (30 strains)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	≥ 400
PPA						3	17	4	6			
CBPC							2	5	14	7	2	
GM		14	6	6	3		1					
TOB	14	9	4	1	2							

はそれ以下で発育を阻止され、NAとの相関では本剤のほうが2倍希釈系列で3段階程度鋭敏な抗菌力を示した。

Klebsiella に対する本剤の抗菌力は Table 2 にみられるとおり、1.56~200 $\mu\text{g/ml}$ に MIC 分布を示したが、6.25 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下の濃度で30株中27株(90%)の発育が阻止された。この成績をNAのそれと比較すると、*E. coli* の場合と同様、PPAの抗菌力のほうが3段階程度すぐれていた (Fig. 2)。

Table 3 に示すとおり、*Pseudomonas* に対する本剤の MIC の peak は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあり、12.5 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で30株中20株(66.7%)の発育が阻止された。本成績はGM, TOB よりはるかに劣るものの、CBPC に比べると2段階程度すぐれた抗菌力であり、ことに Table 4 から明らかなように、CBPC に 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の耐性を示した *Pseudomonas* 9株にも、本剤は 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ の低い MIC を示した。

Ⅲ. 吸収および排泄

1. 血中濃度

a) 対象ならびに測定方法

健康成人(3例)に PPA 0.5 g および 1.0 g、また腎機能正常な肝硬変症患者に本剤 1.0 g をそれぞれ早朝空腹時に1回内服させたのち、30分、1、2、4、6 および 8 (健康成人、1.0 g 使用の1例のみ) 時間に採血して、その血清を血中濃度測定に供した。

次いで、間歇的に血液透析を受けている慢性腎不全患者に PPA 1.0 g を透析40分前に1回内服させ、以後の血中濃度を内服後40分(透析開始時)、1時間(透析開始後20分)、2時間40分(透析開始後2時間)および

Table 4 MIC of pipemidic acid to carbenicillin resistant *Pseudomonas* (MIC of carbenicillin: $\geq 100 \mu\text{g/ml}$)

Strain No.	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	PPA	CBPC
1	50	100
2	50	100
22	50	200
29	12.5	200
12	12.5	100
13	12.5	100
14	12.5	100
15	12.5	100
26	12.5	100

4時間40分(透析開始後4時間)にわたって測定し、同一患者非透析時のそれと比較した。

測定は PPA 濃度測定小委員会の方法²⁾ に準じて検定菌に *E. coli* Kp 株、培地には pH 7.5 の MÜLLER-HINTON Medium を用いた cup 法によった。なお、標準液は pH 7.5 の磷酸緩衝液 (PBS) で作製した。

b) 成績

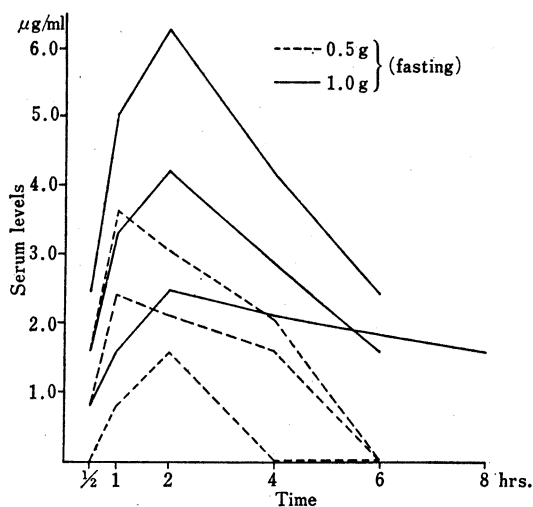
健康成人に PPA 0.5 g および 1.0 g を内服させた際の血中濃度は Table 5 および Fig. 3 に示すとおりである。0.5 g 使用の場合には内服1~2時間後に peak 値 1.56~3.61 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後、漸次減少して6時間後には測定限界 (0.78 $\mu\text{g/ml}$) 以下となった。いっぽう、1.0 g の使用では内服2時間後に peak (2.46~6.29 $\mu\text{g/ml}$) に達し、以後は 0.5 g 使用時のそれとほぼ類似した傾向で漸減した。また、増量使用による dose res-

Table 5 Serum levels of pipemidic acid

Dose (g)	Case	Time (hours)						T/2 (hours)	
		½	1	2	4	6	8		
0.5	Healthy volunteers	1	trace	2.40 $\mu\text{g/ml}$	2.09	1.56	N. D.		4.81
		2	1.58 $\mu\text{g/ml}$	3.61	3.05	2.03	N. D.		3.38
		3	N. D.	trace	1.56 $\mu\text{g/ml}$	N. D.	N. D.		—
1.0	Healthy volunteers	1	1.56 $\mu\text{g/ml}$	3.28	4.19	2.84	1.56	—	2.81
		2	2.43 $\mu\text{g/ml}$	5.01	6.29	4.15	2.42	—	2.90
		3	trace	1.56 $\mu\text{g/ml}$	2.46	2.09	—	1.56	—
	Liver cirrhosis	N. D.	2.09	1.56	trace	N. D.	—	—	

N. D.: not detectable

Fig. 3 Serum levels of pipemidic acid—healthy volunteers—

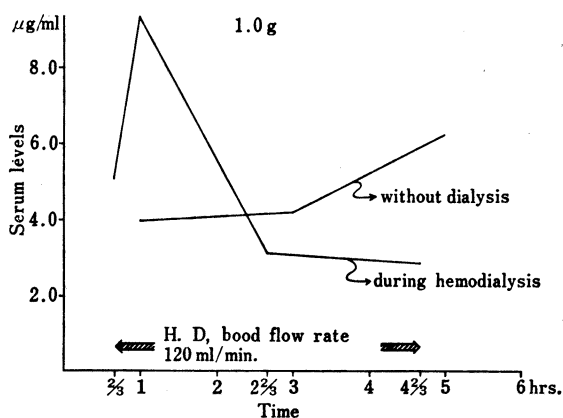


ponse は各症例ごとでは明らかに認められた。血中半減期は 2.81~4.81 時間である。

腎機能障害を伴わない肝硬変症患者に本剤 1.0 g を経口使用した際の血中濃度は Table 5 のとおり、1 時間後に peak 値 2.09 $\mu\text{g/ml}$ を示したが、6 時間後にはすでに測定限界以下となり、肝機能障害の存在にもかかわらず、PPA の血中からの消失には遅延傾向が認められなかった。

本剤 1.0 g 内服時の慢性腎不全患者における血中濃度は Fig. 4 のとおり、非透析時には 1 時間後に 3.96 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間後 4.19 $\mu\text{g/ml}$ 、5 時間後 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と漸次上昇傾向がみられたのに対して、血流量 120 ml/min. で血液透析を行なっている際の血中濃度は内服 1 時間後の 9.31 $\mu\text{g/ml}$ を peak に、透析 2 時間後には 3.12

Fig. 4 Serum levels of pipemidic acid—renal insufficiency—



$\mu\text{g/ml}$ と急激に低下し、本剤は血液透析膜透過性のよい傾向にあることがわかった。

2. 尿中濃度ならびに尿中回収率

a) 対象ならびに測定方法

健康成人を対象に PPA 0.5 g および 1.0 g の血中濃度を測定した際、同時に内服後 0~2, 2~4, 4~6 時間の尿中濃度を測定し、この値にそれぞれの尿量を乗じて尿中排泄量を算出し、使用量との比から内服 6 時間までの尿中回収率を求めた。

測定は血中濃度の場合と同様であるが、被検尿は pH 7.5 の PBS で 10 倍に希釈して測定に用いた。

b) 成績

健康成人における本剤内服後 6 時間までの尿中回収率は Table 6 のとおり、0.5 g 内服の際には 27.6~55.3%、1.0 g 内服時には 30.3~46.2% で、その間の最高尿中濃度は前者で 500~963.9 $\mu\text{g/ml}$ 、後者では 725~1,722.1 $\mu\text{g/ml}$ にも達した。

IV. 臨床成績

1. 対象

内科領域の尿路感染症30例（膀胱炎16例，急性腎盂腎炎8例，慢性腎盂腎炎6例）にPPAを臨床使用した。年齢は16～80才（平均47.6才）に分布し，男性8例，女性22例である。

2. 使用方法ならびに使用期間

本剤の1日使用量は1.0～3.0g（2～3回に分服，250mg/錠または500mg/錠使用），使用期間は3～18日（平均10.1日），総量5.0～54.0g（平均25.3g）であった。

3. 臨床効果判定基準

効果判定基準は治療開始3日以内に細菌尿および膿尿がともに消失し，その他の自・他覚所見の正常化したものを著効，4～7日で正常化したものを有効，その他を無効とした。

4. 臨床効果

Table 7, 9 に示すとおり，尿路感染症30例中著効7例，有効16例（有効率79.3%），無効6例，不明1例（副作用出現による脱落例）の成績をえた。

起炎菌別有効率はTable 8のとおりであり，*E. coli*によるものは80%もの高い有効率がえられたのに対して，*Pseudomonas*によるもののそれは60%にとどまった。

Table 6 Urinary excretion of pipemidic acid
—healthy volunteers—

Dose (g)	Case	Time (hours)			0~6 (hours)	
		0~2	2~4	4~6	recoveries (mg)	%
0.5	1	362.5 μ g/ml 74.0 mg	500 44.5	172.5 19.7	138.2	27.6
	2	424.2 μ g/ml 91.2 mg	963.9 104.1	547.3 81.0	276.3	55.3
	3	397.5 μ g/ml 47.7 mg	725 94.3	500 90.0	232.0	46.4
1.0	1	125 μ g/ml 75.0 mg	725 157.6	1,090 81.8	314.4	31.4
	2	507.9 μ g/ml 142.2 mg	1,722.1 179.1	335.7 141.0	462.3	46.2
	3	555 μ g/ml 116.6 mg	362.5 34.5	725 152.3	303.4	30.3

Table 7 Clinical efficacy of pipemidic acid in urinary tract infection

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Failure	Obscure	Rate of efficacy
Cystitis	16	6	7	2	1	13/15 (86.7%)
Acute pyelonephritis	8	1	5	2		6/8
Chronic pyelonephritis	6		4	2		4/6
Total	30	7	16	6	1	23/29 (79.3%)

Table 8 Clinical efficacy of pipemidic acid in urinary tract infection

Organisms	No. of cases	Excellent	Good	Failure	Obscure	Rate of efficacy
<i>E. coli</i>	20	3	13	4		16/20 (80.0%)
<i>Citrobacter</i>	2	1	1			2/2
<i>Klebsiella</i>	2	1			1	1/1
<i>Pseudomonas</i>	5	1	2	2		3/5 (60.0%)
<i>Staph. aureus</i>	1	1				1/1

Table 9 Clinical results of pipemidic acid

No.	Age & Sex	Diagnosis	Organisms	MIC against PPA ($\mu\text{g/ml}$)	Administration		Clinical effects	Side effects
					Daily dose (g)	Duration (days)		
1	80 F	Cystitis	<i>E. coli</i>		2.0	16	Good→Relapse	—
2	64 F	Cystitis	<i>E. coli</i>	25	3.0	16	Failure	—
3	61 M	Cystitis	<i>E. coli</i>		3.0	9	Good	—
4	24 F	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.56	2.0	5	Good	—
5	21 F	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.56	3.0	14	Excellent	—
6	34 F	Cystitis	<i>E. coli</i>		1.5	5	Good	—
7	16 M	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.56	3.0	4	Excellent	—
8	80 F	Cystitis	<i>E. coli</i>		2.0	10	Good	—
9	28 F	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.56	2.0	3	Excellent	—
10	21 F	Cystitis	<i>Citrobacter</i>	3.13	3.0	14	Good	—
11	27 F	Cystitis	<i>Klebsiella</i>	3.13	2.0	11	Excellent	—
12	39 F	Cystitis	<i>Klebsiella</i>		1.5	4	Obscure	Convulsion
13	76 M	Cystitis	<i>Pseudomonas</i>	1.56	2.0	9	Good	—
14	73 M	Cystitis	<i>Pseudomonas</i>	12.5	3.0	12	Failure	—
15	68 M	Cystitis	<i>Pseudomonas</i>	3.13	3.0	8	Excellent	—
16	21 F	Cystitis	<i>Staph. aureus</i>	100	3.0	6	Excellent	—
17	56 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1.56	3.0	13	Good	G-I trouble
18	40 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1.56	2.0	12	Good	—
19	38 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	12.5	3.0	16	Good→Relapse	—
20	44 M	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	50	2.0	12	Good	Turbid urine
21	43 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	6.25	2.0	6	Failure	—
22	78 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>		2.0	9	Good	—
23	68 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	6.25	1.5	9	Failure	—
24	26 F	Acute pyelonephritis	<i>Citrobacter</i>	3.13	3.0	7	Excellent	—
25	58 F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	12.5	3.0	9	Good	G-I trouble
26	24 F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	6.25	2.0	11	Good	G-I trouble, Turbid urine
27	60 F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	6.25	1.0	7	Good	—
28	60 F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	6.25	3.0	18	Failure	Eruption
29	27 M	Chronic pyelonephritis	<i>Pseudomonas</i>	3.13	3.0	13	Failure	—
30	73 M	Chronic pyelonephritis	<i>Pseudomonas</i>	3.13	3.0	14	Good	—

Table 10 Ineffective cases of pipemidic acid

No.	Age & Sex	Diagnosis	Organisms (MIC : $\mu\text{g/ml}$)	Administration		Predisposing factor
				Daily dose (g)	Duration (days)	
2	64 F	Cystitis	<i>E. coli</i> (25)	3.0	16	Indwelling catheter, Heart failure
14	73 M	Cystitis	<i>Pseudomonas</i> (12.5)	3.0	12	Indwelling catheter, Mediastinal tumor
21	43 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (6.25)	2.0	6	Indwelling catheter, Liver cirrhosis
23	68 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (6.25)	1.5	9	Diabetes mellitus, Hepatoma
28	60 F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i> (6.25)	3.0	18	Urolithiasis, CVA, Polycythemia vera
29	27 M	Chronic pyelonephritis	<i>Pseudomonas</i> (3.13)	3.0	13	Urolithiasis, Akinetic mutism

菌感受性を測定しえた24例について、菌感受性成績と臨床効果との関連性を検討すると Fig. 5 に示すとおり、起炎菌の本剤に対する感受性が $50 \mu\text{g/ml}$ あるいは $100 \mu\text{g/ml}$ であるにもかかわらず有効ないしは著効のえられた2例を経験したが、いっぽうでは $3.13\sim 25 \mu\text{g/ml}$ の菌感受性で無効が6例認められた。これらの無効例はすべて重篤な基礎疾患を有しており、しかも、そのうちの5例は留置 catheter の装着中あるいは尿路結石の認められた症例であった (Table 10)。

症例19 M. H., 38才, 女性, 急性腎盂腎炎 (Fig. 6)。

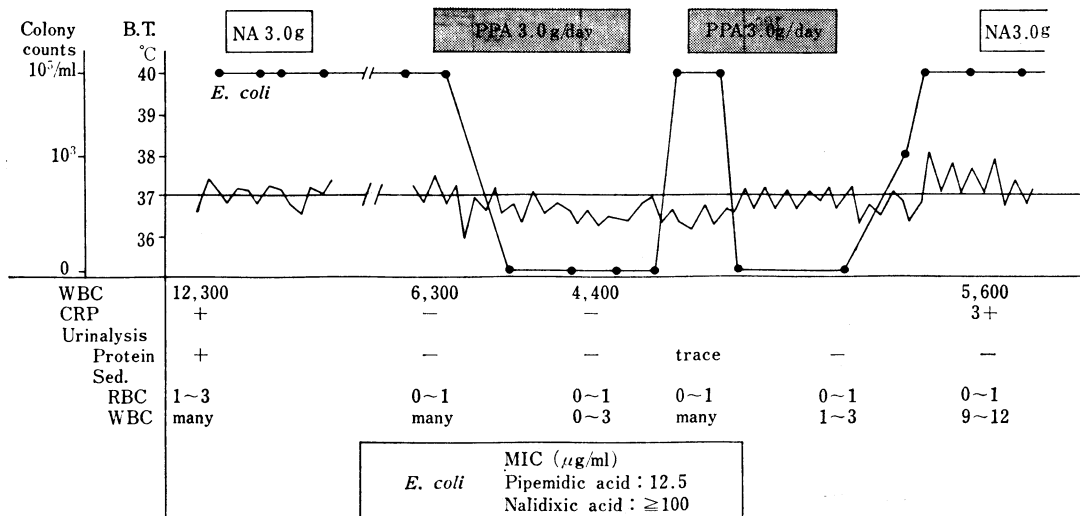
重症筋無力症で入院中, *E. coli* による急性腎盂腎炎を発症した。最初 NA 1日 3.0 g を使用したが無効のため、起炎菌に対する MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ の PPA を

Fig. 5 *In vitro* sensitivity and clinical response

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
Excellent	○ ○ ○	○ ○					○
Good	○ ○ ○	○ ○	○ ○	○ ○		○	
Failure		●	● ● ●	●	●		

前後2回にわたって1日 3.0 g ずつ使用したところ、その都度、細菌尿の陰転化、尿沈渣所見の正常化がえられた。しかし、本剤の使用中止により再発をきたしたために、試みに再度 NA を使用してみたが、初回使用時と

Fig. 6 [Case 19] M. H., 38 yr., Female, Acute pyelonephritis



同様、その効果は全く認められなかった。

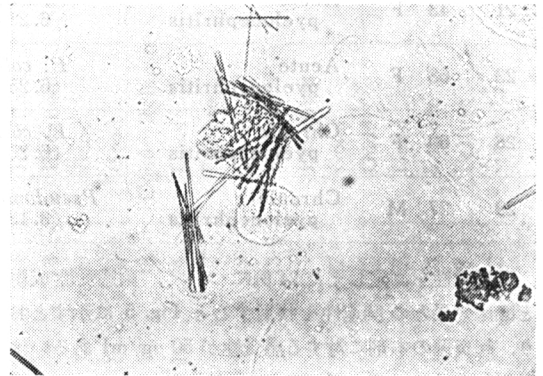
本例はNAが無効で、PPAの使用によって初めて臨床効果のえられた症例であるが、残念ながらPPAの使用中止後間もなく再発した。

5. 副作用

PPAの副作用はTable 9, 11に示すとおりである。すなわち、胃腸障害(食思不振, 胃部不快感, 悪心, 嘔吐など)は1日2.0g以上の使用例にみられ、尿の混濁は治療開始5日目あるいは7日目に出現し、沈渣所見で針状結晶(Photo. 1)を認めたが、尿をalkali化(pH

9.0~9.5)することによって、その清明化とともに針状結晶も消失した。発疹は本剤の使用10日目に躯幹, 四肢などに痒痒性の米粒大丘疹として出現した。しかし、これらの副作用は痙攣を招来した1例を除いては本剤の使用を中止するまでには至らなかった。また、PPA使用前後で諸検査を実施しえた症例では、本剤によると思われる血液, 肝, 腎障害は認められなかった(Fig. 7)。

Photo. 1 Urinary sediments in case No.20



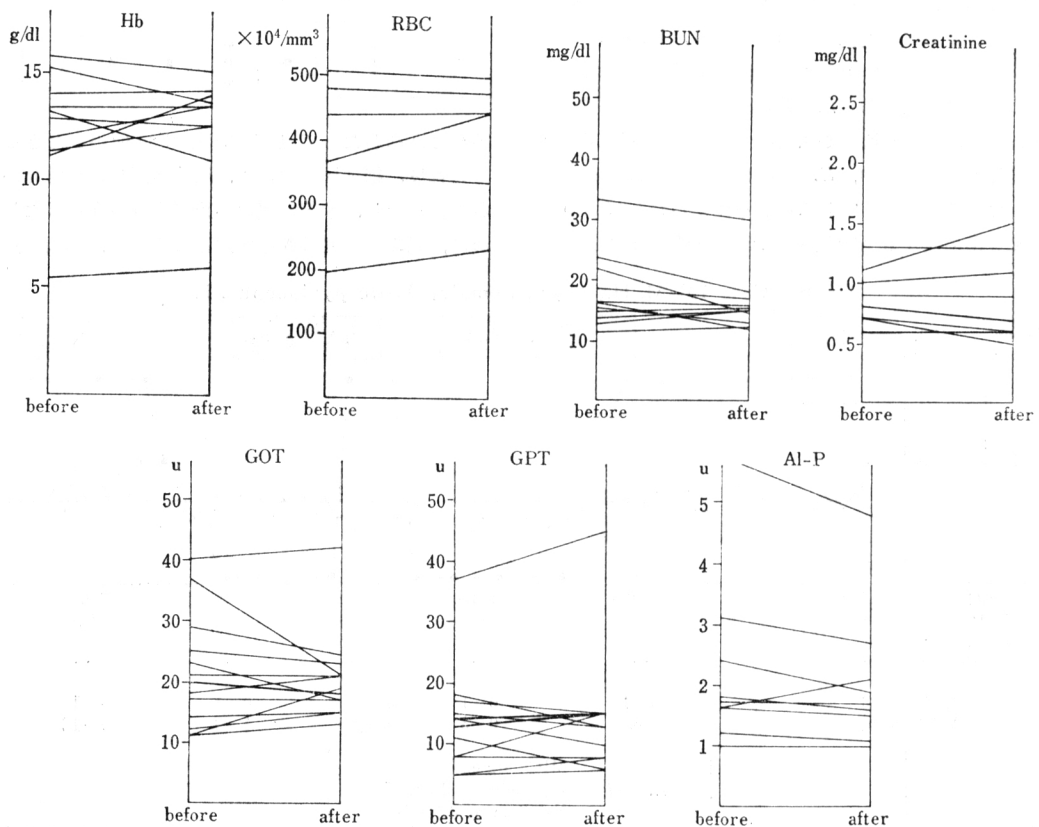
(×400)

Table 11 Side effects of pipemidic acid in 30 cases

Symptoms	No. of cases (%)
G-I trouble	3 (10.0)
Turbid urine	2 (6.7)
Eruption	1 (3.3)
Convulsion*	1 (3.3)
Total	7 (23.3)

* Chronic renal failure

Fig. 7 Laboratory data of pipemidic acid



症例12 A. M., 39才, 女性, 膀胱炎 (Fig. 8)。

本例は慢性腎不全のため入院中に *Klebsiella* による急性膀胱炎を合併した症例である。PPA 1日 1.5g の経口使用による治療を開始したところ, 翌日から服薬後, 小痙攣発作がみられるようになったが, 発作は腹膜透析によって消失した。しかし, 治療4日目の朝, 服薬後約1.5時間を経てから, 突然間代性の痙攣発作を惹起し, 昏睡状態に陥った。その際に測定した PPA の血中濃度は 67 $\mu\text{g/ml}$, 髄液内濃度は 29.5 $\mu\text{g/ml}$ と異常な高値をとり, 脳波所見でも Fig. 9 のとおり, spike and

wave complex を示し, photoconvulsive reaction もみられた。直ちに本剤の使用を中止して強力に腹膜透析を行なったところ, 夕刻には意識は回復し, 後日施行した脳波検査でも著明な改善が認められた (Fig. 10)。

V. 考案ならびに結語

Pipemidic acid について, 昭和48年10月から50年3月にわたり, その抗菌力, 吸収, 排泄ならびに臨床効果を検討した結果, 以下のような成績をえた。

1. 抗菌力

Pipemidic acid は構造上 Piromidic acid に類似し

Fig. 8 [Case 12] A. M., 39 yr., Female, Cystitis, Chronic renal failure

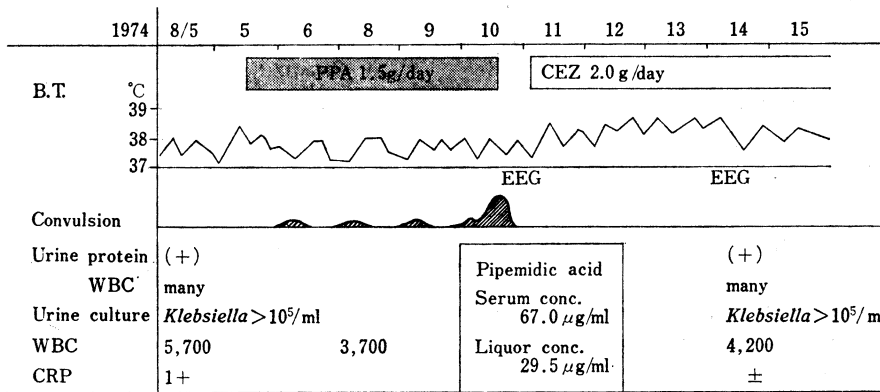
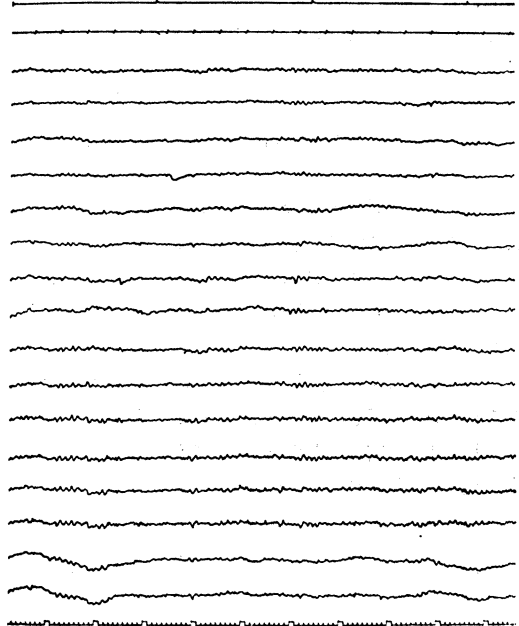


Fig. 9 EEG findings in case No.12
10, Aug., 1974



Fig. 10 EEG findings in case No.12
14, Aug., 1974



ているが、Piromidic acid, Nalidixic acid 耐性菌にも抗菌力があり、また *Pseudomonas* に対する抗菌力も Carbenicillin よりすぐれているとされている⁷⁾。われわれの検討でもこれと同等の成績がえられ、*E. coli*, *Klebsiella* に対しては Nalidixic acid よりも3段階程度すぐれ、Nalidixic acid に 400 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の高度耐性を示した *E. coli* にも本剤の最小発育阻止濃度は 25 $\mu\text{g/ml}$ および 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、Carbenicillin 耐性の *Pseudomonas* に対しても、2~16 倍すぐれた抗菌力を示した。

2. 吸収および排泄

Pipemidic acid の血中濃度は内服 1~2 時間後に、0.5 g 使用で 1.56~3.61 $\mu\text{g/ml}$ 、1.0 g の使用では 2.46~6.29 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値がえられ、以後、2.81~4.81 時間の血中半減期で漸減する傾向がみられた。Nalidixic acid および Piromidic acid は 1.0 g の内服で、それぞれ 16.4~30.0 $\mu\text{g/ml}$ 、3.8~11.6 $\mu\text{g/ml}$ の最高血中濃度⁸⁾に達するので、Pipemidic acid の血中への移行は、これら両剤に比べると悪いものと思われる。しかしながら、本剤にも増量内服による dose response は認められた。

本剤は大部分が未変化のまま、主として腎を介して排泄されると報告⁹⁾されているが、今回のわれわれの検討でも 6 時間までに使用量の約 30~55 % が尿中に回収された。Nalidixic acid および Piromidic acid に比べて、はるかに高い尿中回収率のえられることは⁹⁾、尿路感染症の治療上、きわめて有利な点であると考えられる。しかし、腎不全患者では本剤の尿中回収率が低下して血中濃度の長時間持続がみられるようになるので、連続使用に際してはその蓄積による副作用の出現に十分な注意が肝要である。

薬剤の膜透過性の良否は、その分子量の大小、血清蛋白との結合率の多寡などによっても規制を受けるとされている。Pipemidic acid の血液膜透過性についてのわれわれの検討では、透過性のかなりよい成績をえたが、本剤の分子量 (357.37¹⁰⁾、血清蛋白結合率 (8.5¹¹⁾~約 30%¹²⁾ などからも当然のことと推察される。

3. 臨床成績

内科領域における尿路感染症 30 例に Pipemidic acid を 1 日 1.0~3.0 g、3~18 日間使用して、23 例に著効ないしは有効 (有効率 79.3%)、6 例に無効、1 例に臨床効果判定不能の成績をえた。

起炎菌別有効率は *E. coli* による尿路感染症で 80 % と高率であったのに対して、*Pseudomonas* によるものそれは 60 % にとどまり、また、基礎疾患のない単純性尿路感染症に有効例が多く経験されたことなどを勘案すると、経口剤である Pipemidic acid の第一の適応疾患は *E. coli* を起炎菌とする単純性尿路感染症であろうと考える。

副作用に関するわれわれの検討からは、腎不全患者にみられた痙攣発作以外、とくに重大な副作用は経験されなかった。てんかん様痙攣発作は Nalidixic acid でもみられており¹³⁾、今後、腎不全患者に Pipemidic acid を用いる際には Nalidixic acid と同様、この点についての使用上の配慮が必要とならう。

文 献

- 1) SHIMIZU, M.; S. NAKAMURA, Y. TAKASE & N. KUROBE: Pipemidic acid: Absorption, distribution, and excretion. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7(4): 441~446, 1975
- 2) 清水喜八郎, 紺野昌俊, 深谷一太, 松本文夫, 中山一誠, 岩井重富, 清水当尚, 中村信一: Pipemidic acid の体液濃度測定に関する検討. *Chemotherapy* 23(9): 2707~2716, 1975
- 3) 清水当尚, 中村信一, 高瀬善行, 関根 豊, 鈴木啓郷, 中村 清: 新抗菌剤 Piromidic acid の研究 II. 吸収, 分布, 排泄および代謝. *Chemotherapy* 19: 387~393, 1971
- 4) 第 23 回日本化学療法学会総会 新薬研究会報告, Pipemidic acid. 第 23 回日本化学療法学会総会 (神戸), 1975
- 5) 真下啓明, 深谷一太, 国井乙彦, 鈴木 誠: Pipemidic acid に関する研究. *Chemotherapy* 23(9): 2808~2814, 1975
- 6) CAHAL, D. A.: Reactions to nalidixic acid. *Brit. Med. J.* 2: 590, 1965
- 7) SHIMIZU, M.; Y. TAKASE, S. NAKAMURA, H. KATAE, A. MINAMI, K. NAKATA, S. INOUE, M. ISHIYAMA & Y. KUBO: Pipemidic acid: A new antibacterial agent active against *Pseudomonas aeruginosa*: *In vitro* properties. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8(2): 132~138, 1975

CLINICAL STUDIES ON PIPEMIDIC ACID

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO,
JINGORO SHIMADA, MASAHISA OHMORI, CHIZUKO KOBAYASHI, KOYA SHIBA,
TAKEHISA YAMAJI, MOTOFUMI SAIGUSA, GYOKUDO UCHIURA,
TAKAO HASHIMOTO and KAGETSUGU KAGAWA
Department of Internal Medicine, The Jikei University,
School of Medicine, Tokyo

Studies on pipemidic acid (PPA) were carried out with respect to its antibacterial activity, absorption, excretion and clinical efficacy, and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity

PPA was about 8 times more potent than nalidixic acid (NA) in antibacterial activity against *E. coli* and *Klebsiella* sp. Strains of *E. coli* resistant to 400 μg of NA or higher were susceptible to 25 or 100 μg of PPA per ml.

The MIC of PPA for *Pseudomonas* sp. resistant to carbenicillin (CBPC) ranged from one half to one sixteenth of those of CBPC.

2) Absorption and excretion

Peak serum concentration of PPA in healthy adults were 1.56 to 3.61 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 2.46 to 6.29 $\mu\text{g}/\text{ml}$ about 1 to 2 hours after a single oral dose of 0.5 and 1.0 g respectively. The half life of PPA in serum was found to be 2.81 to 4.81 hours. A dose response was obtained with increasing dosage of PPA.

Serum level of PPA maintained longer in patients with renal insufficiency whereas its elimination tended to be shortened by hemodialysis. Urinary recoveries of PPA for 6 hours after the oral administration ranged 30 to 55%.

3) Clinical efficacy

PPA was tried in 30 cases of urinary tract infections in doses of 1.0 to 3.0 g per day for the period of 3 to 18 days. The results of trial were; excellent or effective in 23 cases, ineffective in 6 cases and undetermined in 1 case. In view of the efficacy as to the causative organisms, the rate of efficacy were 80% in those with urinary tract infections due to *E. coli* and 60% in those due to *Pseudomonas* sp.

As to the untoward reactions of PPA, gastro-intestinal troubles were observed in 3 cases, turbid urine in 2 cases, skin eruption in 1 case and convulsive seizure in 1 case. No other serious adverse reactions were noted in the present series.

It is concluded from above results that PPA is to be placed as a first choice of chemotherapeutics for uncomplicated urinary tract infections especially those due to *E. coli*.