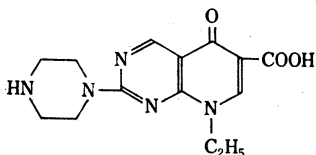


Pipemidic acid に関する研究

真下啓明・深谷一太・国井乙彦・鈴木 誠
 東京大学医科学研究所内科

Pipemidic acid (PPA) は大日本製薬総合研究所でさきに開発された Piromidic acid (PA) から、さらに同社において合成された新化学療法剤である。時期をほぼ同じくしてフランスにおいても同一物質が開発された。本物質は PA に比し、Gram 陰性桿菌に対する抗菌力が増強され、とくに緑膿菌に対する抗菌力では MIC 値 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ と報告されている点が注目される。本物質は生体内で一部代謝されても活性を有する代謝物はつくられず、尿中へ大部分が原物質のままの形で排泄されて抗菌力を発揮する。本物質の構造式を Fig. 1 に示す。以下、昭和 48 年 10 月から 50 年 3 月にわたり本物質に関して行なった諸検討成績について報告する。

Fig. 1 Structure of pipemidic acid



方法ならびに成績

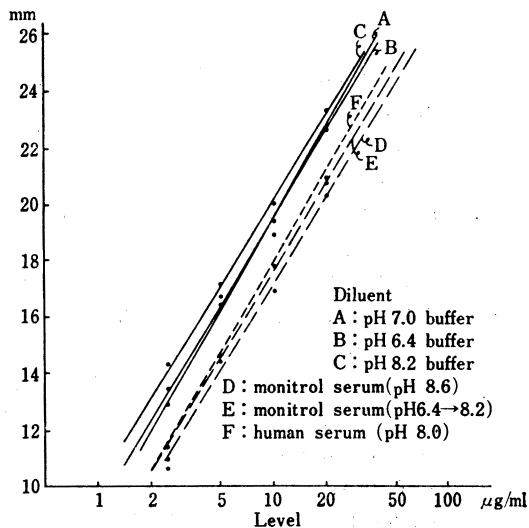
1) 体液濃度測定法

本物質を 0.2N NaOH に溶解して 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 溶液をつくり、その後 pH 7.0 磷酸緩衝液で希釈して標準液を作製した。培地は MÜLLER-HINTON 寒天 (栄研) (寒天濃度を 1% としたもの) を用い、5 ml を直径 9 mm のシャーレに流し、薄層平板を作製した。検定菌としては大腸菌 Kp 株 (大日本製薬総合研究所から配布) を用い、ブイヨン 1 夜培養を 1% の割合に加えた。また、種種の pH の緩衝液・モニトロール血清・ヒトブール血清などで標準液希釈曲線を作製した。これらを合わせて Fig. 2 に示す。標準曲線 E はモニトロール血清に実験時 0.1N HCl を添加して pH 6.4 としたもので希釈したときのものであるが、翌日は pH 8.2 となっていたことを示す。

2) 臓器内濃度

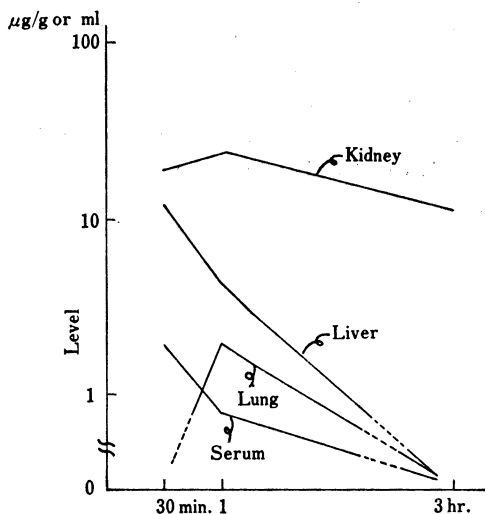
ddD 系 4 週齢雄マウスに PPA のアラビアゴム浮遊液を、0.2 ml 中 50 mg/kg に含むように経口投与し、経時的に 30 分、1、3 時間後に 1 群 3 匹ずつをエーテル麻醉して放血致死させ、各臓器をとり出し、pH 7.0 M/

Fig. 2 Standard curve for bioassay of pipemidic acid



15 磷酸緩衝液で 5 倍希釈のもとでホモジナイズし、遠沈上清を検体とした。その成績は Fig. 3 のとおりで、1 時間の時点での濃度値は腎・肝・肺・血清の順であった。

Fig. 3 Organ levels of pipemidic acid following oral administration to mice in dose of 50 mg/kg



3) 蛋白結合

セロファン嚢を用いる48時間冷所透析法により本物質の馬血清に対する血清蛋白結合率をPPA, PA, Nalidixic acid (NA)の3者について施行した。対照としてpH 7.5 磷酸緩衝液を用いた。その成績はTable 1のとおりで、10, 20, 40 $\mu\text{g/ml}$ の3濃度段階の平均値で見ると、0.9, 37.0, 68.2%となり、本物質では最も結合率が低かった。ヒトのプール血清について同様の実験を行なったところでは3濃度段階の平均値は18.4%となり、馬血清における値とかなり相違した。

Table 1 Protein binding against horse serum by cellophane bag dialysis

Drugs & concentrations ($\mu\text{g/ml}$)	Binding rate (%)	Mean (%)	
Pipemidic acid	10	0	0.9
	20	2.8	
	40	0	
Piromidic acid	10	40.4	37.0
	20	34.1	
	40	36.4	
Nalidixic acid	10	78.9	68.2
	20	65.6	
	40	60.0	

4) Volunteer における連続投与成績

PPA 1日量 3g および 6g を午前7時、午後3時、午後11時と8時間間隔で2組の健康成人男子各4例ずつの volunteer に経口投与し、1週間継続した。なお、製剤は 250mg および 500mg 含有錠を使用した。

i) 血中濃度

第1日は第1回投与後2時間、第2回投与直前、第2回投与後2時間の3回採血し、第2, 第3, 第5, 第7日にそれぞれの日の第2回投与直前と、投与後2時間目の2回ずつ採血した。1日量 3g 分3, すなわち 1g ずつ3回服用時の4例の成績を平均値で示すと、Fig. 4のとおりで、個人差がかなり認められたが、ほぼ安定した濃度を連日維持し、蓄積の傾向を示すことはなかった。ピークと考えられる投与後2時間の時点で約 8 $\mu\text{g/ml}$ であった。

別の volunteer について1日量 6g 分3, すなわち 2g ずつ3回服用時の血中濃度を全く同一の方法で採血して測定した成績は Fig. 5のとおりで、同様にはほぼ安定した濃度を維持することが示された。この時の各回投与後のピーク血中濃度は約 16 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Fig. 4 Blood levels of pipemidic acid in humans in 3 divided doses of 3g in every 8 hours for 1 week

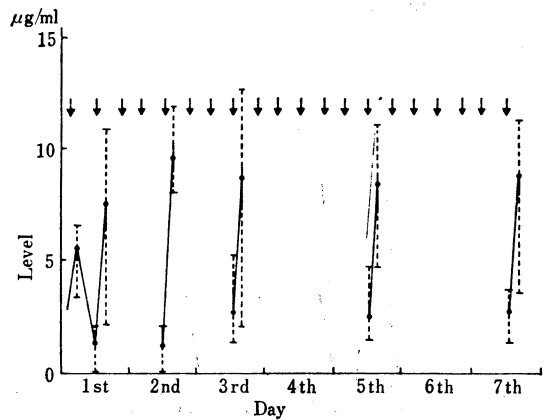
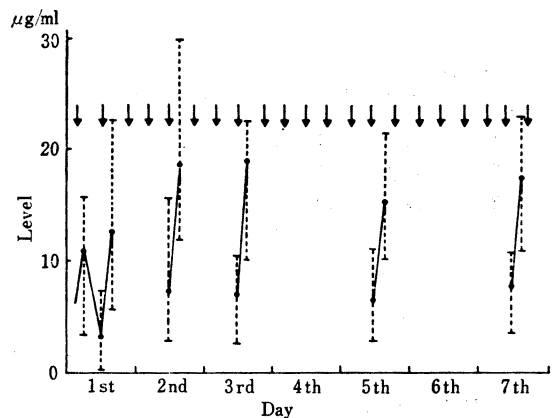


Fig. 5 Blood levels of pipemidic acid in humans in 3 divided doses of 6g in every 8 hours for 1 week



この両実験において得られた平均値を、同じ尺度のもとにまとめると Fig. 6のとおりになり、dose response が認められた。

ii) 尿中排泄・尿中濃度

1日 6g 投与群において連日24時間ごとの蓄尿を行ない、尿中排泄率を計算した。尿は pH 7.0 磷酸緩衝液で100倍に希釈し、標準曲線も同じ緩衝液希釈で作製したものをを用いた。

その成績は Table 2のとおりで、24時間排泄率は1日投与量に対し47.9~75.8%となり、高率の尿中排泄を示した。各例についての尿中濃度の推移は Fig. 7に示すとおりで、24時間蓄尿中の濃度は 3,000~5,000 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。

Fig. 6 Blood levels of pipemidic acid in humans in 3 divided doses of 3g and 6g respectively in every 8 hours for 1 week

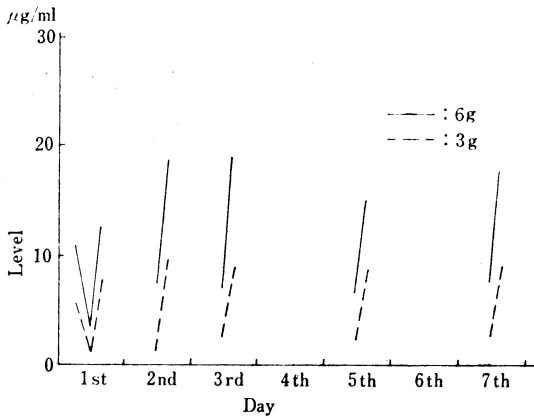
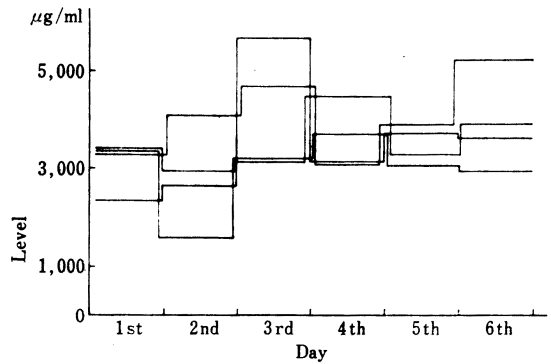


Table 2 Urinary recovery of pipemidic acid in humans in 6g daily dosings for 1 week

Volunteers	Day (%)					
	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th
1	69.3	61.5	121.4	51.2	43.8	81.0
2	75.9	37.9	48.0	85.4	62.0	61.0
3	92.9	36.1	50.7	72.0	73.1	72.2
4	63.7	56.0	83.0	46.5	83.2	88.4
Mean	75.5	47.9	75.8	63.8	55.8	75.7

Fig. 7 Urinary levels of pipemidic acid in humans in 6g daily dosings for 1 week

Sample: Daily collected urine



iii) 諸検査所見

1日3g投与群の投与直前および第7日第2回投与後に採血、採尿して諸検査所見の変動を観察した。その成績は Table 3 のとおりで、終了時1例において尿蛋白陽性・白血球増加・LDH やや上昇を認めた。この例についてはさらに1週後にこれらの再検を行なったが、正常に復帰していた。他の3例については投与後において異常所見の出現を認めなかった。

1日6g投与群における検査所見は Table 4 のとおりで、投与終了時2例において尿蛋白陽性を認めたほかには検査した範囲内で異常所見の出現を認めなかった。この2例においてもその後の検査で陰性化していることが知られた。

Table 3 Laboratory findings

(1g×3 daily, 7 days)

Volunteers		1		2		3		4	
		before	after	before	after	before	after	before	after
Urinalysis	Protein	-	+	±	-	-	-	-	-
	Sugar	±	-	-	-	+	-	+	-
RBC (×10 ⁴)		484	489	433	432	450	446	496	471
WBC		8,300	10,500	6,900	6,500	4,300	3,500	5,100	3,500
Hb (g/dl)		16.1	15.8	14.6	15.0	15.2	15.5	16.4	16.7
GOT		25	23	26	15	27	25	25	19
GPT		12	14	26	14	20	20	21	20
Al-P		2.1	1.9		1.9	1.5	1.5	1.6	1.4
LDH		295	430	205	280	370	310	295	
Total prot. (g/dl)		8.0	8.4	7.3	7.4	8.0	9.2	8.4	8.0
Total bilirubin (mg/dl)		0.9	0.5		0.3	0.9	0.5	0.5	0.7
BUN (mg/dl)		8.5	8.0	14	8.5	8.0	7.5	7.5	9.0
Creatinine (mg/dl)			1.2	1.0	1.0	1.4	1.2	1.0	1.1

Table 4 Laboratory findings (2 g × 3 daily, 7 days)

Volunteers		1		2		3		4	
		before	after	before	after	before	after	before	after
Urinalysis	Protein	—	—	±	++	±	±	—	+
	Sugar	—	—	—	—	—	—	—	—
RBC (× 10 ⁴)		445	437	407	414	429	405	481	455
WBC		5,100	4,500	4,600	5,000	7,400	5,700	4,900	4,900
Hb (g/dl)		15.7	15.0	13.3	13.6	14.7	13.8	15.4	14.4
GOT		15	19	25	21	17	15	33	21
GPT		6	8	10	10	14	9	38	22
Al-P		1.3	1.3	1.9	1.8	2.3	1.2	2.3	2.2
LDH		320	285	340	260	275	220	370	260
Total prot. (g/dl)		7.6	7.2	8.4	7.8	7.6	6.8	8.6	7.8
Total bilirubin (mg/dl)		0.5	0.8	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.7
BUN (mg/dl)		11.5	7.5	8.5	11	15	15	12	13
Creatinine (mg/dl)		1.0	1.2	1.0	1.3	1.0	1.2	1.0	1.2

Table 5 Subjective symptoms

Cases	1 g × 3 daily, 7 days			2 g × 3 daily, 7 days			
	1	2	3	1	2	3	4
Volunteers							
Abdominal distension, distress	+	+	+		+	+	+
Abdominal pain	+		+	+			
Borborygmus		+	+	+			
Diarrhea			+				
Dizziness	+			+			
Head heaviness				+		+	
Odor of urine	+						

iv) 自覚症状

両群において訴えられた自覚症状のまとめを Table 5 に示す。腹部膨満、腹部不快感、腹痛、腹鳴、下痢、めまい、頭重感などが訴えられた。あるものは一過性であり、あるものは投与継続中引続いて訴えられたが、とくに重篤なものはなく、消化剤併用例もなく、1週間の連続投与を全例耐容しえた。なお、6g 投与例より 3g 投与例のほうにむしろ訴えが多かったことは解釈不能である。心理的要素などが加わったことが考えられる。

5) 臨床使用成績

尿路感染症 10 例（うち同一例を 2 回治療した場合を含む）、胆嚢炎 1 例の計 11 例に本剤を投与した。その成

Table 6 Clinical results with pipemidic acid

Cases			Diseases	Causative organisms	MIC to pipemidic acid (μg/ml)	Doses	Results	Side effects
Name	Age	Sex				g/day × days		
K. H.	64	F	U. T. I.	<i>E. coli</i>		1.5 × 14	good	none
M. A.	37	F	U. T. I.	<i>E. coli</i>	3.1	2.0 × 10	good	none
F. Y.	37	F	U. T. I.	<i>S. epid.</i>		2.0 × 7		
				<i>E. coli</i>	1.6	1.0 × 7	good	none
M. M.	19	F	U. T. I.	<i>E. coli</i>		1.5 × 7	good	none
T. K.	45	F	U. T. I.	<i>Klebsiella</i>	25	2.0 × 5	fair	none
R. A.	26	F	U. T. I.	<i>P. mirabilis</i>		2.0 × 20	good	diarrhea
R. A.	26	F	U. T. I.	<i>Micrococcus</i>		1.5 × 14	fair	none
S. H.	54	F	U. T. I.	<i>E. coli</i>		1.5 × 28	fair	none
Y. S.	42	F	U. T. I.	<i>E. coli</i>		2.0 × 10	excellent	none
S. K.	44	M	U. T. I.	<i>P. aeruginosa</i>		2.0 × 55	poor	none
Y. K.	57	F	Cholecystitis	<i>E. coli</i>	0.8	2.0 × 7	good	none

績を Table 6 に示す。尿路感染症 10 例中著効 1, 有効 5, やや有効 3, 無効 1 であり, 胆嚢炎 1 例も有効であった。1 日量 1.5~2g を分 3~4 で投与し, 5~55 日間治療した。副作用は 1 例に一過性に下痢がみられたが, 止痢剤の併用で投与を続行することができた。尿路感染症例中 S. K. 例を除く 9 例は単純性のものであった。S. K. 例は直腸癌手術後に右水腎症をきたし, 右尿管切開術をうけ, 尿中に緑膿菌が引続いて $>10^5$ /ml にみられている例である。最初 Colistin (CL) 100 万単位局所注入・200 万単位筋注を 1 週間 1 回ずつ数回行なっていたが菌消失をみないので, 本剤の投与を開始し, 同時に 1 週 1 回外来来院日に Tobramycin 80 mg の注入を併用した。しかし, 55 日間の使用中および使用後も菌は相変わらず $>10^5$ /ml に検出され無効と判定された。Fig. 8 に M. A. 例, Fig. 9 に F. Y. 例, Fig. 10 に Y. K. 例の経過を示す。すべて順調な経過をとった有効例である。

考 察

Pipemidic acid は広域に抗菌力を有し, とくに緑膿菌に対してもかなりのものをもっている点が注目されるが, 私どもの臨床例における緑膿菌性慢性尿路感染症に対しては無効であった。どの程度このような症例に対して奏効するかを症例を集積して検討することが本剤の価値の発見につながるものと考え。最近相ついで登場した経口用の CBPC エステル, さらに Fosfomycin などとの間に, 緑膿菌性尿路感染症を目標として治療効果の比較を行ない, その優劣を検討することは興味がある。

本剤服用時の副作用は比較的少なく, 耐容性の良好な

薬剤と思われるが, 幼若イヌにおいて可逆性ではあるが関節軟骨に水泡様物形成・滑液の増量を認め, 歩行障害が起こることが報告されており, 注意を要する。

結 論

新化学療法剤 Pipemidic acid について検討し, 次の成績を得た。

1) マウス臓器内濃度は投与後 1 時間の時点で濃度値の高さは腎・肝・肺・血清の順であった。

2) 馬血清を用いた蛋白結合率は Nalidixic acid, Piromidic acid に比して最も小であった。

3) Volunteer に連続投与したときの血中濃度値は蓄積を示さず, 恒常的に維持され, 連日のピーク値は 8 時間ごと 1g 投与で約 $8 \mu\text{g}/\text{ml}$, 2g 投与で約 $16 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

2g ずつ投与時の 24 時間蓄尿でみた尿中排泄率は約 48~76%, 尿中濃度は $3,000\sim 5,000 \mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。

1 週間投与終了時, 尿蛋白陽性者がときに認められたが, いずれも一過性であった。自覚症状としては腹部膨満, 腹痛, 腹鳴, 下痢などが訴えられたが, 1 週間投与を全例続行することができた。

4) 臨床的に尿路感染症 10 例に用い, 著効 1, 有効 5, やや有効 3, 無効 1 の成績であった。無効の 1 例だけが緑膿菌による慢性症であった。ほかに胆嚢炎 1 例に用い有効であった。副作用は一過性下痢が 1 例だけであった。

参 考 文 献

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

STUDIES ON PIPEMIDIC ACID

KEIMEI MASHIMO, KAZUFUTO FUKAYA,
OTOHIKO KUNII and MAKOTO SUZUKI

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science,
University of Tokyo

On a new chemotherapeutic agent, pipemidic acid, some studies were carried out and the following results were obtained.

1. The organ levels following oral administration of pipemidic acid to mice ranked in order of their height, kidneys, liver, lungs and serum.
2. The protein binding rate of pipemidic acid using dialysis against horse serum was the smallest comparing with nalidixic acid and piromidic acid.
3. The serum levels during the consecutive dosings of pipemidic acid to healthy volunteers were maintained regularly. The daily peak level reached about 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in 1 g dosings every 8 hours and 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in 2 g dosings in the same manner.

After one week, transient proteinuria, abdominal fullness and pain, borborygmus and diarrhea were complained in some cases, but all volunteers tolerated well through one week administration.

4. Clinically pipemidic acid was administered to 10 patients with urinary tract infections. The results were as follows: 1 excellent, 5 good, 3 fair and 1 poor. The poor one was chronically affected by *Pseudomonas aeruginosa*. Besides, one case of cholecystitis was treated and responded well. Side effects were experienced in one case who showed transient diarrhea.