

Pipemidic acid の基礎的, 臨床的検討

中川圭一・木原令夫・可部順三郎・鈴木達夫・小山 優

東京共済病院内科

横沢光博

東京共済病院臨床検査科

Pipemidic acid (PPA) は大日本製薬総合研究所において開発された新しい化学療法剤で, Piromidic acid (PA) に構造的に類似の物質である。本剤は, 主としてグラム陰性桿菌にすぐれた抗菌力を有し, 消化管からの吸収も良好であるといわれている。

われわれは, 昭和 49 年 4 月から 50 年 3 月にわたり本剤につき若干の基礎実験を行ない, 少数例の感染症に投与したので, それらの成績について報告する。

GNB に対する抗菌力

1. *E. coli* に対する感受性

病巣由来の *E. coli* 50 株に対する PPA の抗菌力を PA, Aminobenzylpenicillin (ABPC), Cephaloridine (CER), Chloramphenicol (CP) と比較したところ, Fig. 1 に示すとおり, PPA の MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ の株が最も多く, PA, ABPC, CP よりすぐれ, CER よりもややすぐれた成績を示した。

2. *Klebsiella* に対する感受性

病巣由来の *Klebsiella* 50 株に対する PPA の抗菌力を PA, ABPC, CER, CP と比較したところ, Fig. 2 に示すとおり, PPA は $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示したものは 1 株もなく, 他の 4 つの抗菌剤に比し, 最もすぐれた抗菌力を示した。

3. *Pseudomonas aeruginosa* に対する感受性

病巣由来の *Pseudomonas* 50 株に対する PPA の抗菌力を PA, Carbenicillin (CBPC), Gentamicin (GM) と比較したところ, Fig. 3 に示すとおり, GM よりも弱い抗菌力を示したとはいえ, 大部分の株に対し PPA は $12.5 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し, PA, CBPC よりもすぐれた抗菌力を示した。なお, これらの感受性測定は日本化学療法学会標準法によって行なった。

PPA 内服時の吸収および排泄

PPA の 500 mg および 1,000 mg を健康成人男子 3 例に空腹時に投与し, その血中濃度および尿中回収率を測定した。

その結果は, Fig. 4 にみるとおり, 500 mg 投与の血中濃度の peak は 1 時間後で $3.5 \sim 4.5 \mu\text{g/ml}$ であり, 3 例の平均値は $3.9 \mu\text{g/ml}$ を示し, 4 時間後では $1.5 \sim 1.8 \mu\text{g/ml}$, 6 時間後では 0 であった。また, 1,000 mg 投与時の血中濃度の peak は 1 ~ 2 時間後で平均値の peak は 2 時間後で $4.3 \mu\text{g/ml}$ を示し, 6 時間後では検出できなかった。また, 尿中回収率は, 500 mg 投与では 6 時間までに平均 54.7% であり, 1,000 mg 投与では, 6 時間までに平均 46.7% であった。

なお, 体液中濃度測定法は大腸菌 Kp 株を検定菌と

Fig. 1 Sensitivity distributions of clinical isolates (a)

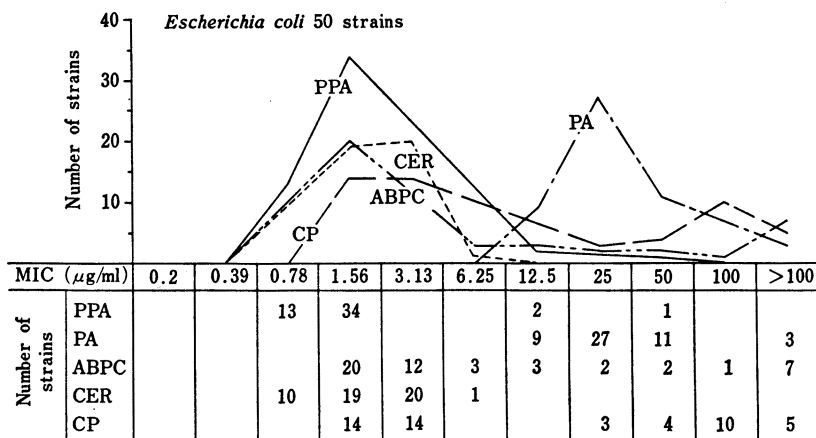


Fig. 2 Sensitivity distributions of clinical isolates (b)

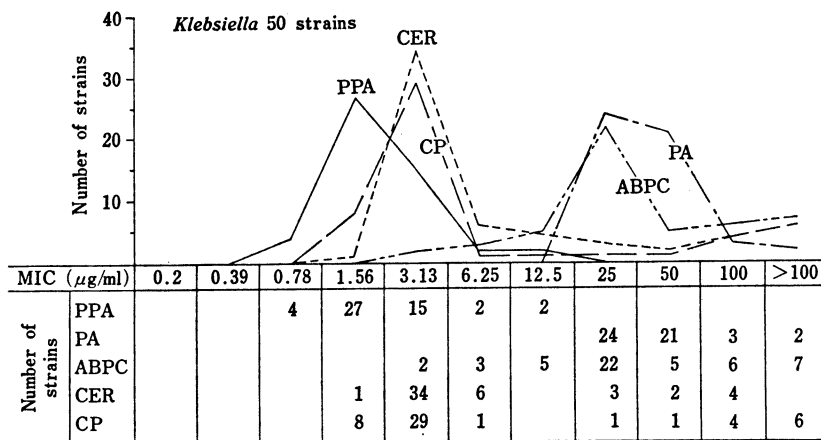
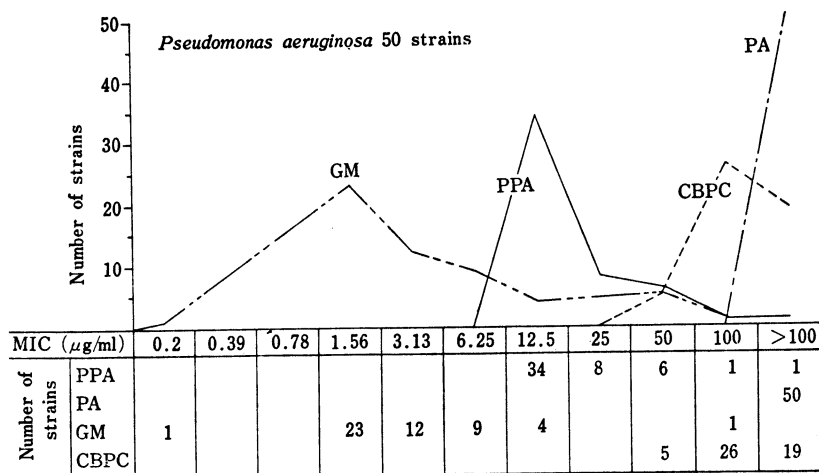


Fig. 3 Sensitivity distributions of clinical isolates (c)



する薄層カップ法で、血清濃度測定には標準液の調製に Monitrol 1 を用い、尿中濃度測定には $1/15$ M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

臨床成績

臨床投与例は尿路感染症5例と胆道感染症の3例である。

尿路感染症の効果判定は、臨床症状、尿沈渣（白血球）、尿中細菌の3者とも7日以内に改善したものを著効とし、2者改善したものを有効、1つだけのものをやや有効とした。また、胆道感染症の効果については各症例ごとに検討した。

臨床例の一覧表は Table 1 に示すとおりである。以下、各症例の経過の概略について述べる。

症例1 急性膀胱炎、女、46才。

頻尿、排尿時疼痛があり、尿沈渣 WBC(卅)、尿中細

菌培養(-)であったが、PPA 1日 2.0 g を10日間投与したところが自覚症状変わらず、尿沈渣 WBC も正常化しなかった。

症例2 急性腎盂腎炎、男、41才。

入院時 37.5°C の発熱、腰痛あり。白血球 12,400、赤沈値 90 mm/h、尿沈渣 WBC 11~20/F、尿中細菌培養(-)。本例に PPA 1日 2.0 g、7日間投与したところ、投与3日目から平熱、白血球 7,000、尿沈渣 WBC 1~2/F となり、本剤中止後も再発はなかった。

症例3 急性膀胱炎、女、32才。

臨床症状としては排尿痛、残尿あり。尿培養で *E. coli*、*Klebsiella*、*Enterococci* が検出されたので、自覚症状出現後6日目から PPA を1日 2.0 g 投与した。投与8日目の尿培養で細菌(-)となり、そのところから臨床症状も改善した。

Fig. 4 Serum levels and urinary excretion of PPA in human (p.o. single dose)

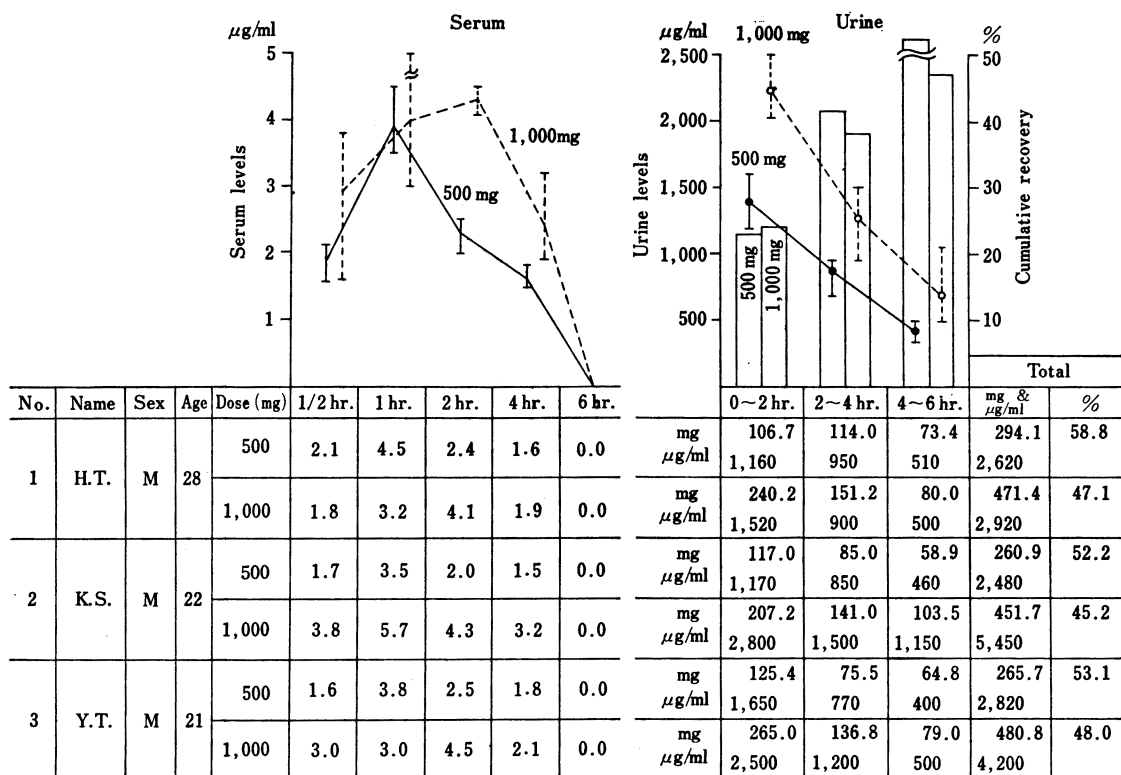


Table 1 Clinical results of pipemidic acid

No.	Name	Sex & Age	Diagnosis	Daily dose (g)	Duration of admin. (days)	Total dose (g)	Clinical specimen		Response	Side effect
							organism	before therapy after therapy		
1	H. S.	F 46	Acute cystitis	2.0	10	20	Urine	Culture (-) Culture (-)	failed	none
2	M. F.	M 41	Acute pyelonephritis	2.0	7	14	Urine	Culture (-) Culture (-)	good	none
3	N. K.	F 32	Acute cystitis	2.0	8	16	Urine	<i>E. coli</i> 10 ⁴ , <i>Kleb.</i> 10 ⁸ <i>Enterococci</i> 10 ⁸ /ml (-)	good	none
4	C. N.	F 53	Acute pyelonephritis	2.0	14	28	Urine	<i>E. coli</i> (++) <i>E. coli</i> (-)	good	none
5	S. Y.	M 77	Chronic cystitis, Prostatic hypertrophy	3.0	7	21	Urine	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶ /ml <i>Klebsiella</i> (-)	excellent	none
6	H. M.	M 74	Acute cholecystitis	3.0	21	63	B-Bile	<i>Klebsiella</i> (++) <i>Klebsiella</i> (++)	failed	none
7	T. K.	M 50	Acute cholecystitis	3.0 2.0	16 7	62	B-Bile	Culture (-) Culture (-)	good	none
8	T. M.	F 75	Acute cholecystitis, Hepatoma	1.5	9	13.5	B-Bile	<i>Klebsiella</i> (++) <i>Enterobacter</i> (++) <i>Citrobacter</i> (+)	failed	none

Preparation: Tablet (500 mg/tablet)

では平均 46.7% を示した。

3. 臨床成績

尿路感染症 5 例, 胆道感染症 3 例に本剤を投与し, 尿路感染症では著効 1 例, 有効 3 例, 無効 1 例, 胆道感染症では有効 1 例, 無効 2 例の結果をえた。

副作用としては, 臨床症状において特記すべきものは

なく, 検査所見においても投与後に異常値をきたしたものはなかった。

文 献

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

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES OF PIPEMIDIC ACID

KEIICHI NAKAGAWA, NORIO KIHARA, JUNZABURO KABE,

TATSUO SUZUKI and MASARU KOYAMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Section of Clinical Bacteriology, Tokyo Kyosai Hospital

Pipemidic acid is a new chemotherapeutic drug, developed in Japan. The minimal inhibitory concentration of pipemidic acid for 47 of the 50 strains of *E. coli* clinically isolated ranged 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$.

The minimal inhibitory concentration of this drug for 42 of the 50 strains of *Klebsiella* clinically isolated ranged 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$.

The minimal inhibitory concentration for 34 of the 50 strains of *Pseudomonas aeruginosa* was 12.5 $\mu\text{g/ml}$.

The serum concentrations and the urinary excretions of pipemidic acid after oral administration were examined in 3 healthy volunteers in the fasting state. The peak of serum concentrations given 500 mg of pipemidic acid was 3.5 to 4.5 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour after the administration, and the serum concentrations at 6 hours after the administration were undetectable.

The peak of serum concentrations given 1,000 mg of pipemidic acid was 4.1 to 5.7 $\mu\text{g/ml}$ at 1 or 2 hours after administration, and the serum concentrations at 6 hours after administration were undetectable.

The average urinary recoveries within 6 hours after the administration of 500 mg and 1,000 mg of pipemidic acid were 54.7% and 46.7% respectively.

On the therapeutic efficacy of this drug to 8 cases of bacterial infections, clinical responses were good in 4 of 5 cases of urinary tract infections and in 1 of 3 cases of biliary infections.

There were no side effects of this drug clinically and in clinical laboratory tests.