

内科領域における Pipemidic acid の基礎的ならびに臨床的検討

伊藤 章・山崎隆一郎・高橋恵理子

横浜市立大学医学部第一内科学教室

(主任：福島孝吉教授)

神永陽一郎・田口敦二・古山りえ子

横浜市立大学中央検査室細菌部

I 緒 言

Pipemidic acid (PPA) は、大日本製薬総合研究所で合成された抗菌性化学物質で、基本骨格として pyridopyrimidine 環を有し、主としてグラム陰性菌にすぐれた抗菌力を有し、緑膿菌や Piromidic acid (PA) および Nalidixic acid (NA) 耐性菌にも抗菌力を示す。経口投与で種々のグラム陰性桿菌感染症に有効で、消化管からよく吸収され、主として尿中へ排泄される。

我々は、昭和49年9月から50年3月にわたり本剤を臨床的に用いる機会を得たので、若干の基礎的検討とあわせて報告する。

II 研究方法

1) 試験管内抗菌力

新鮮分離した *E. coli* 20株, *Klebsiella* 20株, *Pseudomonas aeruginosa* 20株, *Serratia* 20株につき、日本化学療法学会標準法により MIC を測定した。

Pseudomonas aeruginosa は PPA, PA, NA, Carbenicillin (CBPC) の4薬剤につき、*E. coli*, *Klebsiella* はこの4薬剤の他に Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET) を加えた6薬剤につき、さらに *Serratia* はこれら6薬剤の他に Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Dibekacin (DKB), Ribostamycin (RSM), Ampicillin (ABPC), Amoxycillin (AMPC), Sulbenicillin (SBPC) を加えた13薬剤につき MIC を測定した。なお、対照としては *E. coli* Kp 株を用いた。

2) 臨床的検討

当内科入院中の諸感染症患者9例に PPA を投与し、臨床的效果、細菌学的効果、副作用などにつき検討した。

III 研究成績

1) 試験管内抗菌力

a) *E. coli* (Table 1, Fig. 1, 2)

PPA は 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、NA に対し 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株も 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、1~2段階良好な MIC を示した。

Fig. 1 Cross resistance of PPA and NA

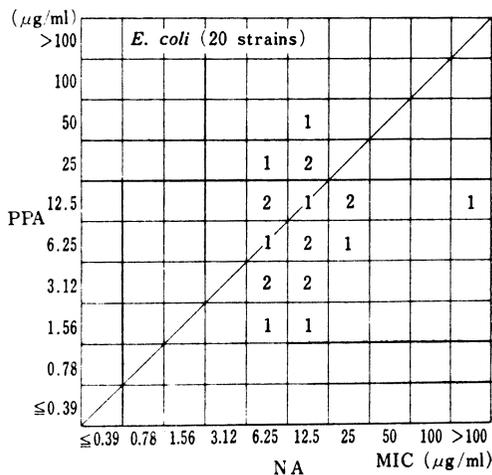
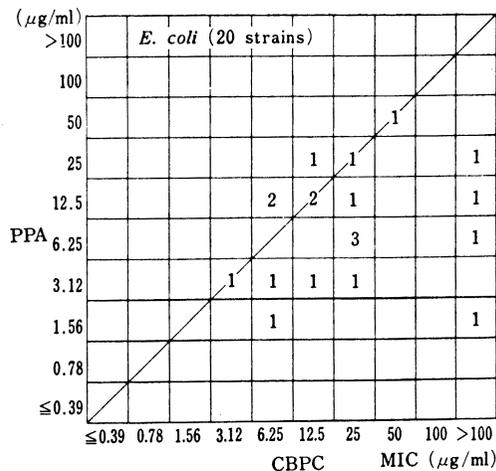


Fig. 2 Cross resistance of PPA and CBPC



PA は全株 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。6薬剤中では PPA は CEZ とほぼ同等で、ついで CBPC, NA, CET の順であった。

Table 1 Distribution of sensitivity of clinically isolated *E. coli* to PPA and other chemotherapeutics

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
PPA	20			2	4	4	6	3	1		
PA	20								3	7	10
NA	20					7	9	3			1
CBPC	20				1	4	4	6	1		4
CEZ	20			1	4	5	6	2	1		1
CET	20							3	6	8	3

b) *Klebsiella* (Table 2, Fig. 3)

PPA は 3.12~25 $\mu\text{g/ml}$ の間の MIC に全株あり、
ついで NA, CEZ の順で、PA, CBPC は全株 100 $\mu\text{g/ml}$
以上の耐性株であった。

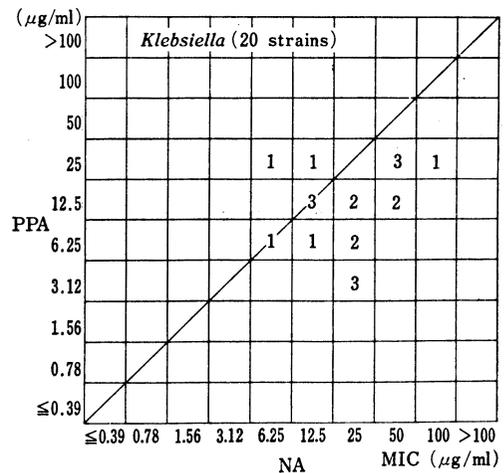
c) *Pseudomonas aeruginosa* (Table 3)

PA, NA は全株 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったが、PPA
は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上、CBPC は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC
ではほぼ同等であった。

d) *Serratia* (Table 4, Fig. 4, 5)

PPA では 3.12~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の群と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以
上の群の 2 峯性を示したが、NA とほぼ同等の抗菌力を
示し、アミノグルコシド系の SM, KM より 1~2 段階
すぐれた MIC を示した。ついで DKB, CBPC, SBPC
の順であり、CET, CEZ, ABPC, AMPC は全株 100
 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。

Fig. 3 Cross resistance of PPA and NA

Table 2 Distribution of sensitivity of clinically isolated *Klebsiella* to PPA and other chemotherapeutics

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
PPA	20				3	4	7	6			
PA	20									2	18
NA	20					2	5	7	5	1	
CBPC	20									1	19
CEZ	20					2	2	5	1		10
CET	20							2	7	4	7

Table 3 Distribution of sensitivity of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* to PPA and other chemotherapeutics

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
PPA	20						1	1	2	1	15
PA	20										20
NA	20										20
CBPC	20							3	3	1	13

Table 4 Distribution of sensitivity of clinically isolated *Serratia* to PPA and other chemotherapeutics

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
PPA	20				1	6	9			2	2
PA	20									7	13
NA	20				1	3	4	6	1	1	4
CBPC	20							2	1	1	16
SBPC	20								1	2	17
SM	20					1	4	1			14
KM	20					1	5	2	1		11
DKB	20							5	6	8	1
RSM	20								1	3	16
CET	20										20
CEZ	20										20
ABPC	20										20
AMPC	20										20

Fig. 4 Cross resistance of PPA and NA

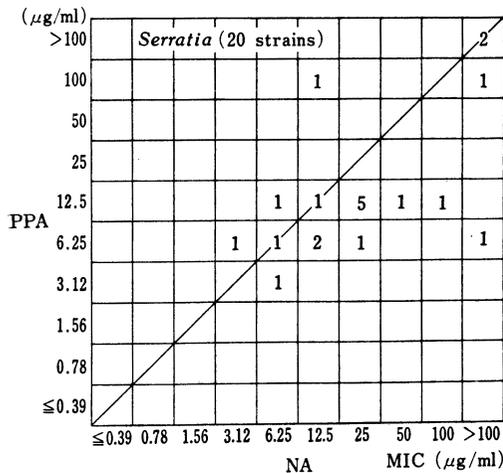
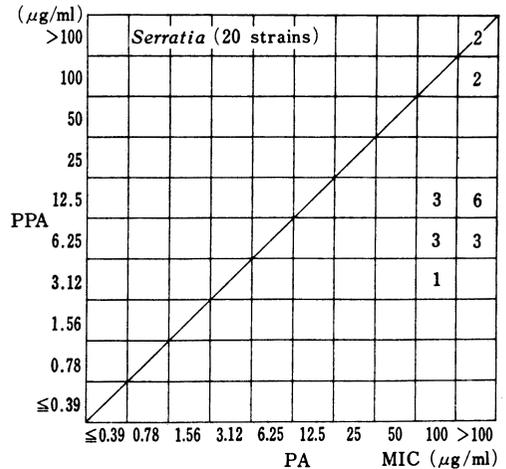


Fig. 5 Cross resistance of PPA and PA



2) 臨床的検討 (Table 5)

臨床的には、尿路感染症8例、呼吸器感染症1例、計9例に PPA を投与した。

投与量は1日 1.0~1.5g で、投与期間は3~16日、平均8.4日、平均投与量は 11.8g であった。製剤は 250mg および 500mg 含有錠を使用した。

検出菌は *Serratia* 2例、*Klebsiella* 1例、グラム陰性桿菌と *Enterococcus* 混合1例、グラム陽性球菌1例で、他の症例では検出されなかった。

臨床的には、著効2例、有効3例、無効4例で、有効率 55.5% であった。

副作用として、1例で内服後腹痛を訴えたため中止したが、他ではとくに認められず、また、検査し得た範囲

では、投与前後における肝・腎機能検査値では、本剤によると思われる異常値は認められなかった。

次に症例を示す。

症例7 N.K., 70才, 男, 呼吸器感染症+腎盂炎。

脳血栓による右片麻痺にて入院。麻痺は徐々に改善したが神経因性膀胱の状態となり、尿路感染を反復し、そのたびに各種抗生剤で対処した。ただし、留置カテーテルは使用していない。今回、昭和50年1月30日ごろから、尿頻数、尿量減少、細菌尿 (*Serratia* 10^5 以上) とともに尿沈渣に白血球多数を認め、 38.5°C の発熱および腰痛を訴えたため、PPA 1日 1.5g を使用したところ、下熱および尿所見の改善、尿中細菌の消失がみられ、著効と判定した。

Table 5 Clinical effect of PPA

Case			Diagnosis	Dosage (g × days)	Isolated organisms	Respo- nses	Side effects	Remarks
No.	Name	Age & Sex						
1	M. H.	40 F	Pyelonephritis	1.5 × 7	Gram positive B. → (-)	(+)	(-)	Hydroneph- rosis
2	K. K.	49 F	Pyelonephritis	1.5 × 16	Gram negative rod <i>Enterococcus</i> → (-)	(+)	(-)	Reduced temp.
3	N. M.	30 F	Pyelonephritis	1.5 × 16	(-)	(+)	(-)	Wandering kidney
4	Y. T.	54 F	Cystitis, Diarrhea	1.0 × 11	<i>Serratia</i> (Urine)	(-)	(+)	Diabetes mellitus
5	S. K.	56 M	Bronchiectasis	1.5 × 7	—	(-)	(-)	
6	Y. K.	31 F	Pyelonephritis	1.0 × 5	—	(-)	(-)	Multiple- sclerosis
7	N. K.	70 M	Pyelitis, R. T. I.	1.5 × 6	<i>Serratia</i> → (-)	(++)	(-)	
8	U. T.	74 F	Pyelonephritis	1.5 × 5	<i>Klebsiella</i>	(-)	(-)	D. M., Liver cirrhosis
9	Y. K.	22 F	Cystitis	1.5 × 3	(-)	(++)	(-)	

また、同時に咳および下肺野のラ音、両下肺野の気管支拡張症の混合感染を思わせる所見のため LCM をも併用したが、充分効果がないため他剤に変更した。なお、投与前 GOT, GPT はやや高値であったが、投与後は上昇はみられず、BUN も正常値内の変動であった。その他の副作用はとくに認められなかった (Fig. 6)。

IV 考 案

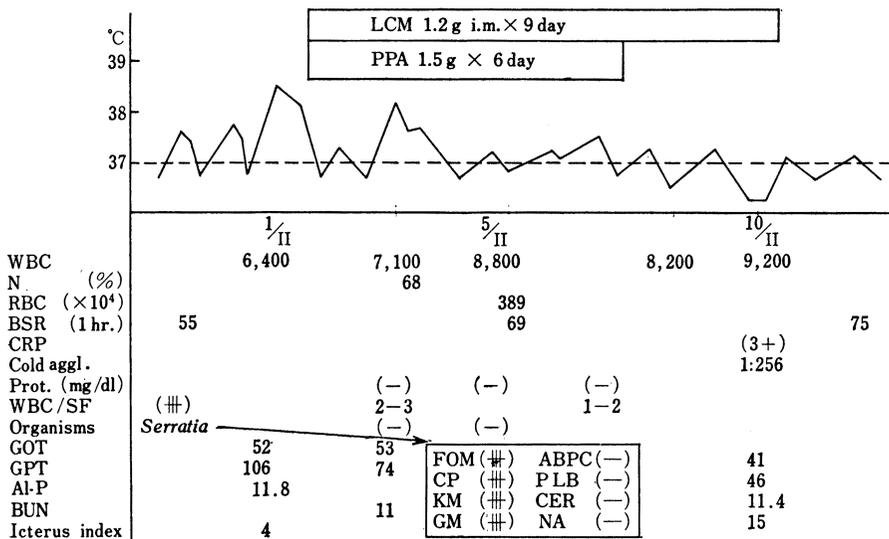
PPA は、新しく合成された化学物質であり、グラム陰性桿菌に対しすぐれた抗菌力を有するといわれている。

我々の臨床分離株に対する MIC の結果でも、*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては

NA よりもすぐれた抗菌力を有し、*Serratia* に対しては NA と同等であった。また、*E. coli* で NA 耐性株に対しても PPA では感受性を有し、今までに広く使われている NA に対する耐性株に対しても、充分使用しうる化学療法剤であるといえよう。

臨床的には、症例数が少ないため比較はできないが、新薬研究会報告の内科領域の全疾患での有効率は 62.6% であり、なかでも急性尿路感染症における有効率が 83.2% とすぐれているが、気道感染症における有効率は 41.1% と低く、大きな差がある。これは、原因菌が尿路感染症ではグラム陰性桿菌が主であり、気道感染症

Fig. 6 Case 7 N. K., 70 yr, Male, Pyelitis+R. T. I.



ではグラム陽性球菌が主であることも、本剤の抗菌力の点から考えても当然であろう。我々の症例でも有効であったのはいずれも尿路感染症であり、尿路感染症だけの有効率では、8例中5例、62.5%となる。

細菌学的にも3例で菌の消失が認められており、なかでも症例7のように *Serratia* の消失をみた例は、最近 *Serratia* 感染症の増加がみられてきている折から注目される症例であろう。

副作用としては、全国集計では、消化器症状が多く7.4%に認められており、我々の症例でも1例で腹痛を訴えた例があった。1日2.0g以上の投与で副作用発現が多かったが、我々の症例では1.0g投与で認められており、内服量とはあまり関係はないようである。

V 結 語

PPA を臨床的に用い、次の結果を得た。

1. MIC では、PPA は *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* に対し、PA よりはるかにすぐれ、NA よりもいくぶんすぐれた MIC を示した。なかでも *Pseudomonas aeruginosa* に対しては、CBPC と PPA はほぼ同等の MIC であった。*Serratia* に対しては、PPA と NA はほぼ同等の MIC を示した。

2. NA 耐性の *E. coli* で、PPA に対し感受性の株も認められた。

3. 臨床的には、9例中5例が著効または有効で、有効率55.5%であった。

4. 副作用としては、1例で腹痛を訴えたが、肝・腎機能検査ではとくに異常は認められなかった。

5. 抗菌力の上からもNA以上の抗菌力があり、とくに尿路感染症には期待しうる化学療法剤であるといえよう。

本論文の要旨は、第4回 PPA 研究会および第23回日本化学療法学会総会新薬研究会報告で発表(アンケート)した。

ご指導、ご校閲をいただいた福島孝吉教授に深謝するとともに、臨床例を担当して下さった教職員各位に感謝する。

参 考 文 献

- 1) 大日本製薬: PPA Experimental Data File
- 2) 第2回 PPA 研究会記録, 1974, 3
- 3) 第3回 PPA 研究会記録, 1974, 7
- 4) 第4回 PPA 研究会記録, 1975, 2
- 5) 第23回 日本化学療法学会総会新薬研究会報告
Pipemidic acid, 1975, 5
- 6) SHIMIZU, M., *et al.*: Pipemidic acid: Absorption, distribution, and excretion. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7 (4): 441~446, 1975

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PIPEMIDIC ACID IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

AKIRA ITO, RYUICHIRO YAMAZAKI and ERIKO TAKAHASHI

The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine

(Director : Prof. KOKICHI FUKUSHIMA)

YOICHIRO KAMINAGA, JUNJI TAGUCHI and RIEKO FURUYAMA

Clinical Laboratory, Yokohama City University, School of Medicine

Fundamental and clinical studies on pipemidic acid were made with the following results.

1. Pipemidic acid was more potent than piromidic acid and nalidixic acid in *in vitro* activity against *Escherichia coli*, *Klebsiella* and *Pseudomonas aeruginosa*, and as potent as carbenicillin against *Pseudomonas aeruginosa*.
2. Some of nalidixic acid-resistant *Escherichia coli* was found to be sensitive to pipemidic acid.
3. Five of 9 cases were successfully treated with pipemidic acid, the efficacy rate being 55.5%.
4. Except for 1 case complaining stomachache, no side effect was observed. No abnormality was found as to liver and kidney functions.

Pipemidic acid having more potent antibacterial activity than nalidixic acid is considered to be a promising drug especially for urinary tract infections.