

Pipemidic acid に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における評価

那須 勝・斉藤 厚・森 信興・堤 恒雄・広田正毅

岩永正明・中富昌夫・堀内信宏・原 耕平

長崎大学医学部第2内科学教室

(主任:原 耕平教授)

餅田親子・猿渡勝彦・伊折文秋・林 愛

長崎大学医学部付属病院検査部

(主任:糸賀 敬教授)

結 言

近年、数多くの抗生物質の開発が進み、各種細菌感染症の治療を容易にしている。その反面、細菌の側からみると、これらの諸抗生剤に対する耐性菌が出現し、なかでも各種抗生剤に耐性度の高いグラム陰性桿菌による感染症の増加が著しくなっている。

今回開発された Pipemidic acid (以下、PPA と略す) は、pyridopyrimidine 誘導体の化学療法剤で、主として緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌に有効とされる内服剤である。本剤の各種動物における毒性実験では、その毒性はきわめて低く、安全性は高いものとされている¹⁾。

われわれは、本剤の各種臨床材料分離菌に対する抗菌力や、人に内服させた場合の吸収、排泄状況などの基礎的研究、ならびに下気道肺感染症症例に投与した場合の効果および副作用などの臨床的検討を、昭和49年9月から50年4月にわたり行なったので、その成績を報告する。

基礎的研究

1. 抗菌力

実験方法: 教室保存の標準株22株と各種臨床材料分離菌435株 (*Staphylococcus aureus* 64, *Salmonella* 16, *Shigella* 16, *Escherichia coli* 64, *Klebsiella aerogenes* 64, *Enterobacter aerogenes* 32, *Proteus vulgaris* 20, *Proteus mirabilis* 32, *Serratia marcescens* 63, *Pseudomonas aeruginosa* 64) の計457株について、日本化学療法学会標準法改訂案²⁾に従い、 10^8 /ml の菌液を用いて、PPA と Nalidixic acid (以下、NA と略す) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。増菌用培地は Trypticase soy broth (BBL)、測定用平板培地は Heart Infusion Agar (栄研) を使用し、*Proteus* だけは BTB 寒天培地 (栄研) を用いた。対照菌株として *E. coli* NIHJ JC-2 を用いた。

実験成績: 測定成績は Table 1, 2 に示した。測定時対照株とした *E. coli* NIHJ JC-2 は、PPA 1.56 μ g/ml, NA 6.25 μ g/ml で阻止された。

教室保存標準株に対する MIC は、PPA は全般に NA と同等か低く、1~2管強い抗菌力を示した。各種臨床材料分離菌についても同様の傾向にあった。すなわ

Table 1 Antibacterial activity against type and neotype strains

Strains		MIC (μ g/ml)	
		PPA	NA
Gram positive strains	<i>Staph. aureus</i> FDA 209P	25	>100
	<i>Staph. aureus</i> Smith	12.5	>100
	<i>Staph. aureus</i> Terashima	25	100
	<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	100	>100
	<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	100	>100
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	3.13	3.13
Gram negative strains	<i>Salmonella typhi</i> H 901	3.13	12.5
	<i>Shigella dysenteriae</i> EW 3	0.78	1.56
	<i>Shigella flexneri</i> 2a EW 10	1.56	3.13
	<i>Shigella flexneri</i> 3a EW 14	1.56	6.25
	<i>Shigella boydii</i> EW 29	1.56	1.56
	<i>Shigella sonnei</i> EW 33	1.56	1.56
	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	1.56	6.25
	<i>Escherichia coli</i> B	0.78	0.78
	<i>Escherichia coli</i> BHN	0.39	1.56
	<i>Escherichia coli</i> Kp	1.56	3.13
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	1.56	3.13
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Denken	1.56	6.25
	<i>Aerobacter liquefaciens</i> Y-62	1.56	0.78
	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100	3.13	3.13
	<i>Pseud. aeruginosa</i> NCTC 1049	12.5	50
<i>Pseud. aeruginosa</i> Kobayashi	25	>100	

Table 2 Antibacterial activity against organisms isolated from clinical material

Organisms (No. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
		≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Salmonella</i> (16 strains)	PPA					1	10	4			1		
	NA							10	4	1			1
<i>Shigella</i> (16 strains)	PPA					12	4						
	NA						9	7					
<i>Escherichia coli</i> (64 strains)	PPA					24	23	2	2	2	9	2	
	NA						4	23	18	4	1	1	13
<i>Klebsiella aerogenes</i> (64 strains)	PPA					3	39	12	5	3	1	1	
	NA						2	30	19	7	2	2	2
<i>Enterobacter aerogenes</i> (32 strains)	PPA					4	16	8	4				
	NA						1	13	8	6	4		
<i>Serratia marcescens</i> (63 strains)	PPA					4	30	14		1	2	1	11
	NA						16	24	7		2	1	13
<i>Proteus vulgaris</i> (20 strains)	PPA					1	19						
	NA						7	13					
<i>Proteus mirabilis</i> (32 strains)	PPA						24	8					
	NA						5	24	2	1			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (64 strains)	PPA							2	17	21	20	3	1
	NA							1		2	2	13	46
<i>Staphylococcus aureus</i> (64 strains)	PPA								1	2	23	37	1
	NA									9	29	26	

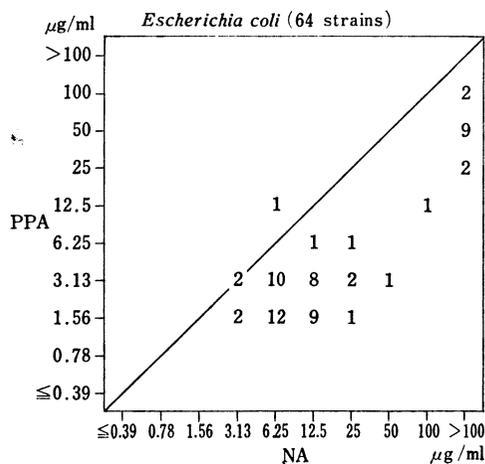
ち、各種細菌が最も多く阻止された MIC をみると、*E. coli*、*Shigella* は PPA 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、NA 6.25 および 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、*Salmonella*、*Klebs. aerogenes*、*Enter. aerogenes*、*Serratia marcescens*、*Proteus* group は PPA 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、NA 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、*Pseud. aeruginosa* は PPA 25 $\mu\text{g/ml}$ 、NA >100 $\mu\text{g/ml}$ 、*Staph. aureus* は両者とも 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

これらの相関を Fig. 1~7 に示した。25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を耐性とする、PPA に耐性で NA に感受性のものは、すべての供試菌株に見出されなかった。PPA に感受性で NA に耐性株は、*E. coli* 6 株 (9.4%)、*Klebs. aerogenes* 8 株 (12.5%)、*Serratia marcescens* 1 株 (1.6%)、*Proteus mirabilis* 1 株 (3.1%)、*Pseud. aeruginosa* 18 株 (28.1%) にみられた。両者ともに耐性株は *E. coli* 13 株 (20.3%)、*Klebs. aerogenes* 5 株 (7.8%)、*Serratia marcescens* 15 株 (23.8%)、*Pseud. aeruginosa* 45 株 (70.3%)、*Staph. aureus* 63 株 (98.4%) にみられ、*Enter. aerogenes*、*Proteus* group は PPA に全株感受性であった。

2. 人における吸収、排泄

実験方法：体重 52~66 kg、年齢 35 才の健康成人男子 3 例を対象とした。食後 1 時間目に PPA 1,000 mg を

Fig. 1 Correlation of antibacterial activity between PPA and NA



1回内服させ、30分、1、2、4および6時間目に採血、採尿し、これを被検体として、血中濃度、尿中排泄状況の推移を検討した。測定方法は、*E. coli* Kp株を検定菌としたカップ法によった。定量用培地は Heart Infusion Agar (栄研) を使用し、標準曲線作成液は血中濃度測定には人血清を、尿中濃度測定には pH 7.2, 1/15 M リン酸緩衝液を用い、尿は同緩衝液で適宜希釈したものを測定した。

実験成績：血中濃度成績を Table 3, Fig. 8 に示した。個人差がみられたが、内服後1~2時間目にはピーク値 5.4~6.6 $\mu\text{g/ml}$ (平均ピーク値は2時間目に 5.0 $\mu\text{g/ml}$) を得、6時間目には平均 1.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。

尿中排泄状況は Table 4 に示し、経時的にみた平均尿中回収率を Fig. 9 に示した。ほぼ血中濃度推移と比例した排泄状況を示し、上記単位時間内での尿中濃度ピーク値は、1例は30分~1時間目に 840 $\mu\text{g/ml}$ 、2例は1~2時間の間に 820 $\mu\text{g/ml}$ 、980 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Table 3 Serum levels of pipemidic acid administered 1,000 mg orally in 3 healthy adults after meal ($\mu\text{g/ml}$)

Case	Hours				
	1/2	1	2	4	6
M. N. 35 yr. 58 kg	0	5.4	4.1	2.9	0
A. S. 35 yr. 52 kg	0	0	6.4	4.7	3.2
T. T. 35 yr. 66 kg	2.8	6.6	4.5	3.2	2.1
Average	0.9	3.9	5.0	3.6	1.8

Table 4 Urinary excretion of pipemidic acid administered 1,000 mg orally in 3 healthy adults after meal

1. M. N. 35 yr. 58 kg

Hours	0~1/2	1/2~1	1~2	2~4	4~6	Total	Recovery rate (%)
Urine vol. (ml)	26	34	156	182	210	608	29.4
Level ($\mu\text{g/ml}$)	380	840	680	520	260		
Recovery (mg)	9.9	28.6	106.1	94.6	54.6	293.8	

2. A. S. 35 yr. 52 kg

Urine vol. (ml)	40	26	84	82	198	430	24.7
Level ($\mu\text{g/ml}$)	0	40	820	635	630		
Recovery (mg)	0	1.0	68.9	52.0	124.7	246.6	

3. T. T. 35 yr. 66 kg

Urine vol. (ml)	40	24	116	152	186	518	33.6
Level ($\mu\text{g/ml}$)	150	940	980	640	520		
Recovery (mg)	6.0	22.6	113.7	97.3	96.7	336.3	

Fig. 8 Serum levels of PPA administered 1,000 mg orally in 3 healthy adults after meal

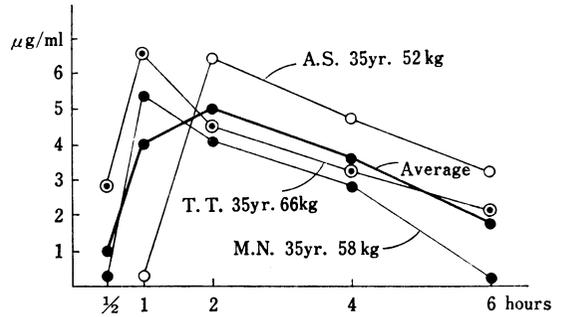
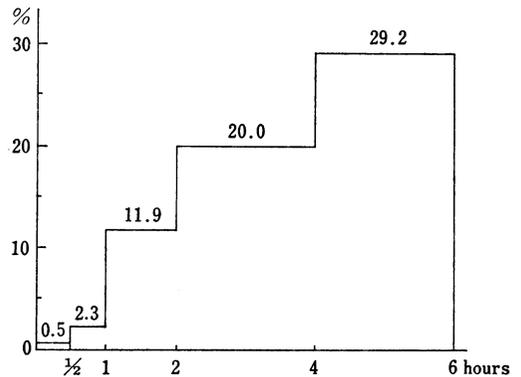


Fig. 9 Average urinary recovery rate of PPA administered 1,000 mg orally in 3 healthy adults after meal



3例の平均尿中回収率は4時間までに20.0%, 6時間までに29.2%であった。

呼吸器感染症における臨床的検討

1. 対象症例

主としてグラム陰性桿菌が関与する慢性気道感染症を対象とした。気管支拡張症3例, 慢性気管支炎2例, 慢性びまん性汎細気管支炎2例の計7例で, 年齢は17才から72才, 男性5例, 女性2例であった。

2. 投与方法, 投与量および期間

1例はPPA 1,500 mg, 残り6例は3,000 mgを1日投与量とし, 毎食後3回に分割し内服投与を行なった。投与期間は7~17日, 総投与量は15~51 gであった。なお, 全例500 mg錠を使用した。

3. 臨床効果

効果判定は白血球数, CRP, 血沈値, 胸部レ線所見, 咳嗽, 喀痰の量・性状, 体温などの推移, 自覚症状および起炎菌の消長などから, 著効(≡), 有効(+), やや有効(+), 無効(-)の4段階に判定し, その結果をTable 6に一括して示した。

やや有効であったものが1例(症例6)にみられたが, 他の6例は無効と判定した。喀痰検出菌は, *Haemophilus influenzae* (*H. inf.*) だけ2例, *H. inf.*+*E. coli* 1例, *Pseud. aeruginosa* 2例, *Pseud. aeruginosa*+*Serratia marcescens* 1例, *Serratia marcescens* だけ1例であったが, 菌の消失は2例(症例6, 7)にみられた。しかし, 症例7の*Pseud. aeruginosa*は, 本剤投与前にも検出されたりされなかったりの状態であったから, 本剤による消失とは考えがたかった。

4. 副作用

本剤投与前後における自・他覚症状ならびに検査所見による副作用を検討した。主な血液・生化学所見は一括してTable 5に示した。

本剤投与前後を通じ, 消化器系症状などの自覚症状はみられず, 血液・生化学・尿所見にも本剤による副作用

と考えられた所見はみられなかった。

ここで1例について詳述する。

症例1 T.K., 47才, 54 kg, 女性, 職業家婦 (Fig. 10)

臨床診断: 気管支拡張症

主訴: 咳嗽, 血痰

22才の時副鼻腔炎の手術をうけた。昭和46年冬ごろから咳嗽, 喀痰に気づき, その都度某医で治療をうけていた。昭和48年3月に血痰を1回認めた。昭和49年5月再び血痰と膿性痰の増量を認め, 同年6月18日当内科へ入院した。

入院時現症, 検査所見および経過: 貧血, 黄疸, 太鼓ばち指などは認めず。胸部理学的所見では心音純, 肺もとくに打聴診上異常はなかった。胸部レ線像は左下肺野がやや暗く肺紋理の乱れがあり, 気管支造影の結果, $IB_8 \cdot B_9 \cdot B_{10}$ に円柱状拡張と一部のう状拡張像を著明に認めた。細菌学的検査では, 喀出痰から *H. inf.* を検出し, 気管内探痰法による検査でも同菌を検出し, *H. inf.* を起炎菌と考えた。本菌に対するPPAのMICは25 $\mu\text{g/ml}$ であった。PPA 3,000 mgを17日間投与したが, 喀痰の量・性状, CRPなどの炎症所見の改善はなかったので無効と判断しABPCに変更した。 $IB_8 \cdot B_9 \cdot B_{10}$ 以外の気管支には病変がなかったため, 該部の手術のため外科へ転科させた。

本例のPPA 1,000 mg内服時の血中濃度および喀痰内濃度推移をFig. 11, Table 7に示した。血中濃度は2時間目にピーク値5.3 $\mu\text{g/ml}$ で, 6時間目にも2.9 $\mu\text{g/ml}$ を認めたが, 喀出痰には全く検出されなかった。すなわち, *H. inf.* のMICには達しなかった。

考 察

PPAは大日本製薬総合研究所で合成された化学療法剤で, 体内ではほとんど代謝されず大部分が未変化体のまま尿中へ排泄される¹⁾。

本剤は, PAやNAなどの抗菌性化学療法剤と同様,

Table 5 Laboratory findings

No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		S-GOT		S-GPT		Al-P (K.A.)		Urea N (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.
1	420	308	12.3	9.7	39	32	13	13	7	10	7.2	6.5	10	12	0.6	0.8
2	527	518	17.3	17.0	51	48.6	23	18	25	15	7.2	5.0	12	10		0.9
3	556	527	15.2	14.1	45.3	43.3	15	16	15	12	11.8	10.9	11	16	0.9	0.8
4	490	511	13.8	14.6	42.7	44.7	35	13	24	11			11			0.9
5	373		12.5		38		23		18							
6	424	456	13.9	14.6	41.4	42.3	20	15	9	16	9.1		13	14	1.0	1.1
7	497		13.9		41.7		23		18		8.4		12		0.9	

Table 6 Effect of pipemidic acid in chronic lower respiratory infectious diseases

No.	Patient Age & Sex	Diagnosis	Dosage		Bacteria in sputum	WBC	CRP	ESR (1hr.)	Chest X-ray	Effect	Side effect	Remarks
			Daily dosis(g)	Admin. days								
1	T. K. 47 yr. F	Bronchiectasis	3	17	51	<i>H. inf.</i> (+)	(#) ↓	45 ↓	unchanged	-	-	Changed to ABPC, operation
						<i>H. inf.</i> (+)	(##) ↓	60				
2	H. A. 27 yr. M	Panbronchiolitis	3	10	30	<i>Ser. marces.</i> (+)	(-) ↓	1 ↓	unchanged	-	-	SM inhalation
						<i>Ser. marces.</i> (+)	(#) ↓	2				
						<i>Ps. aerug.</i> (+)	(#)					
3	K. H. 17 yr. M	Bronchiectasis	3	8	24	<i>H. inf.</i> (##)	(#) ↓	10 ↓	unchanged	-	-	Changed to ABPC
						<i>H. inf.</i> (##)	(#) ↓	6				
						<i>Kl. aerog.</i> (+)	(#)					
4	R. I. 47 yr. M	Bronchiectasis	1.5	10	15	<i>Ps. aerug.</i> (+)		4 ↓	unchanged	-	-	Changed to CBPC
						<i>Ser. marces.</i> (+)	(#) ↓	35				
						<i>Ps. aerug.</i> (+)	(#)					
						<i>H. inf.</i> (##)	(#)					
5	N. T. 32 yr. F	Chr. bronchitis	3	17	51	<i>Ps. aerug.</i> (##)	(-) ↓	8	unchanged	-	-	
		Chr. paranasalis				<i>Ps. aerug.</i> (##)	(±)					
6	K. T. 72 yr. M	Chr. bronchitis	3	10	30	<i>H. inf.</i> (##)	(#) ↓	43 ↓	unchanged	+	-	
						<i>E. coli</i> (##)	(#) ↓	32				
						<i>α-Str. haemo. Neisseria</i>	(+)					
7	I. A. 19 yr. M	Panbronchiolitis	3	7	21	<i>Ps. aerug.</i> (+)	(±)	2	unchanged	-	-	Combined with predonine
						<i>α-Str. haemo. Neisseria</i>	(±)					

Fig. 10 Clinical course of Case 1
Case 1: 47 yr., Female, Wt. 54 kg, Clinical diagnosis: Bronchiectasis

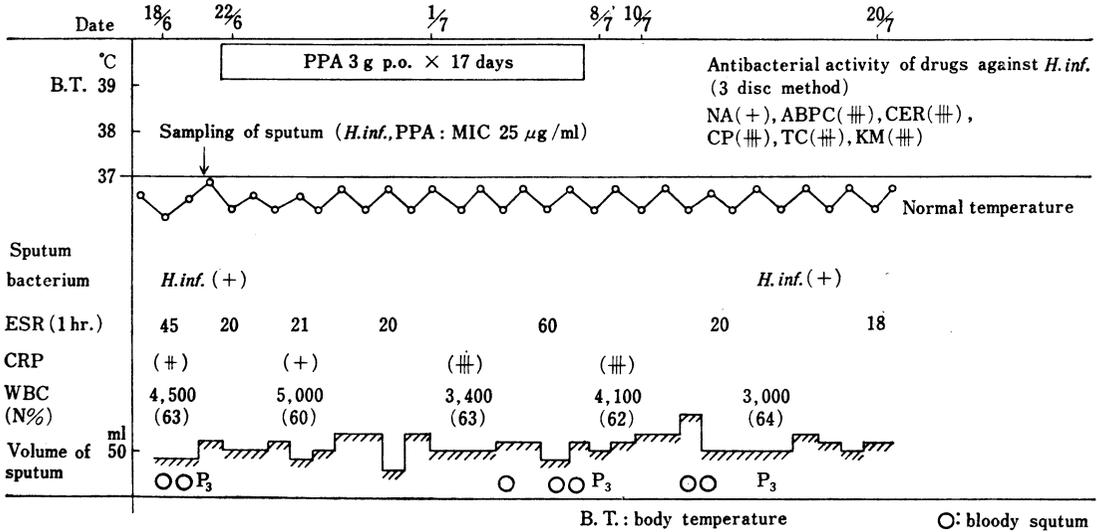
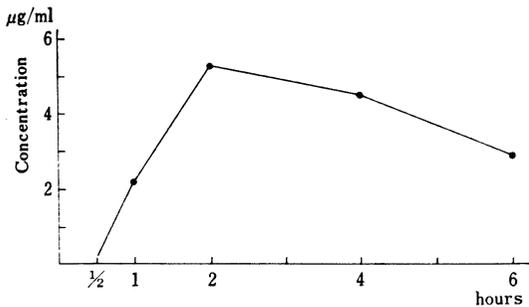


Table 7 Concentration of pipemidic acid in sputum
Case 1: 47 yr., Female, Wt. 54 kg, Bronchiectasis
(1,000 mg p.o. at A. M. 9:00, P. M. 1:00 and P. M. 6:00 respectively)

Hour	A. M. 9 ~ 11	A. M. 11 ~ 1	P. M. 1 ~ 3	P. M. 3 ~ 5	P. M. 5 ~ 7	A. M. 7 ~ 9
Sputum vol. (ml)	12.5	7.0	2.0	1.3	1.0	32.5
PPA conc. (µg/ml)	0	0	0	0	0	0

Fig. 11 Serum levels of PPA
Case 1: 47 yr., Female, Wt. 54 kg
Bronchiectasis
1,000 mg/day orally, 14 days



主としてグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示すが、これらにくらべその抗菌力はさらに強く、とくに難治性感染症の原因菌である緑膿菌にも強い抗菌力を示し、しかも内服剤である点は特長といえよう。

われわれのNAと比較した基礎的研究では、本剤の各種臨床材料分離菌に対するMICはNAにくらべ全般に

1~2段階希釈低く、緑膿菌に対しては25 µg/ml にピークをもった分布を示した。また、NAに感受性(MIC 12.5 µg/ml 以下)でPPAに耐性の株(MIC 25 µg/ml 以上)は1株も見出されなかった。NAに対する耐性株は、*E. coli* 64株中19株(29.7%)みられたが、そのうちの6株(31.6%)はPPAに感受性であった。同様に *Serratia marcescens* 16株中1株、*Kleb. aerogenes* 13株中8株、*Pseud. aeruginosa* 63株中18株がPPAに感受性で、*Enter. aerogenes* 10株、*Proteus mirabilis* 1株のNA耐性株は、すべてPPA感受性であった。すなわち、*in vitro*での検討では、NA耐性株のうちPPA感受性株がかなりみられた。しかし、これらの感受性の差は、前述のように大部分が1~2段階希釈系の差であり、実際に臨床的に使用して、NA無効例に本剤が有効を示すかどうかは、なお多数例で検討する必要がある。

本剤1,000 mgを食後1時間目に内服させた場合の血中濃度は、1~2時間目にピークを示し、その値は5.4~6.6 µg/mlとなり、6時間までに24.7~33.6%が尿中に回収された。

臨床例は、呼吸器感染症に限定した。急性肺感染症では大部分がグラム陽性球菌を起炎菌とする場合が多いので、主としてグラム陰性桿菌が関与する慢性気道感染症7例に本剤を投与した。著効ないし有効例はなく、また、喀痰への移行濃度を1例に測定してみたが、喀痰中に抗菌活性は証明できなかった。慢性気道感染症の治療には、われわれは内服剤よりも点滴療法による排痰を主とした療法を行なっている⁹⁾が、その急性増悪期の主な起炎菌である *H. inf.* の除菌効果がいまみられなかった点などから、慢性気道感染症の治療あるいはその急性増悪のための予防投与としては、少数例ではあったが本剤はあまり期待がもてないのではないかと考えた。

本剤は、その吸収と排泄過程からみて、消化器系ならびに尿路系感染症には充分にその効果が期待され、とくに本剤が経口剤であることは外来患者に投与することが容易であり、耐性度の高い緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌感染症には、試みるべき薬剤と思われる。

結 語

抗菌性物質である Pipemidic acid (PPA) について基礎的研究を行ない、また、慢性気道感染症7例に本剤による治療を行ない、次の結果を得た。

1. 抗菌力：教室保存の標準株22株と各種臨床材料分離菌435株 (*Staphylococcus aureus* 64, *Salmonella* 16, *Shigella* 16, *Escherichia coli* 64, *Klebsiella aerogenes* 64, *Enterobacter aerogenes* 32, *Proteus vulgaris* 20, *Proteus mirabilis* 32, *Serratia marcescens* 63, *Pseudomonas aeruginosa* 64) の計457

株について、PPA とNAの最小発育阻止濃度を求め比較した。PPA はNAと同等か1~2管強い抗菌力を示した。

2. 人における吸収、排泄：健康成人3例に食後1時間目に PPA 1,000 mg 内服させた場合の血中濃度は、1~2時間目にピーク値 5.4~6.6 $\mu\text{g/ml}$ を得、6時間目には平均 1.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中回収率は、6時間までに平均 29.2% であった。

3. 臨床：慢性気道感染症7例（気管支拡張症3、慢性気管支炎2、慢性びまん性汎細気管支炎2）に1日量 PPA 1,500~3,000 mg 分3投与を行なったところ、やや有効1例で、他の6例は効果がみられなかった。また、気管支拡張症の1例に1,000 mg 内服した場合の喀痰への移行濃度を測定したが、喀痰中に抗菌活性は認め得なかった。

4. 副作用：上記7例についての自・他覚症状ならびに血液・生化学・尿所見から検討したが、全例副作用はみられなかった。

文 献

- 1) PPA 治験説明書 大日本製薬株式会社
- 2) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。 *Chemotherapy* 22 (6): 1126~1128, 1974
- 3) 那須 勝, 斉藤 厚, 堤 恒雄, 広田正毅, 岩永正明, 中富昌夫, 堀内信宏, 原 耕平: 難治性呼吸器感染症と抗生剤療法—特に Sulfobenzyl penicillin に関連して—。 *臨床と研究* 52 (1): 238~248, 1975

FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF PIPEMIDIC ACID IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MASARU NASU, ATSUSHI SAITO, NOBUOKI MORI, TSUNEO TSUTSUMI,
MASATAKE HIROTA, MASAOKI IWANAGA, MASAO NAKATOMI,
NOBUHIRO HORIUCHI and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine
(Chief: Prof. KOHEI HARA)

CHIKAKO MOCHIDA, KATSUHIKO SARUWATARI,
FUMIAKI IORI and AI HAYASI

Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University, School of Medicine
(Chief: Prof. TAKASHI ITOGA)

Fundamental and clinical studies were performed on pipemidic acid (PPA), a new oral antibacterial agent, with the following results.

1) The MICs of PPA were compared to those of nalidixic acid (NA) in 22 standard strains reserved in our laboratory and 435 strains (*Staphylococcus aureus* 64, *Salmonella* 16, *Shigella* 16, *Escherichia coli* 64, *Klebsiella aerogenes* 64, *Enterobacter aerogenes* 32, *Proteus vulgaris* 20, *Proteus mirabilis* 32, *Serratia marcescens* 63 and *Pseudomonas aeruginosa* 64) isolated from clinical materials. PPA usually showed 2 to 4 times more potent activity than NA.

2) The plasma levels of PPA attained a peak of 5.4~6.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in 3 healthy adults receiving a single oral dose of 1,000 mg 1 hour after a meal, and they descended to 1.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ on the average 6 hours later. The average urinary recovery for 6 hours was 29.2%.

3) PPA was administered to 7 cases of chronic respiratory tract infections (bronchiectasis 3, chronic bronchitis 2, panbronchiolitis 2) at a daily dose of 1,500~3,000 mg divided into 3 times.

Clinical effectiveness was fair in one and poor in the rest.

An active substance was not detected in sputum of the patient suffering from bronchiectasis given 1,000 mg of PPA.

4) No abnormalities were observed in all cases with respect to subjective and objective symptoms, hematological analysis, biochemical test, and urinalysis.