

Pipemidic acid に関する基礎的ならびに臨床的検討

徳永勝正・志摩 清・福田安嗣・浜田和裕・徳臣晴比古
熊本大学医学部第一内科学教室

はじめに

Pipemidic acid (PPA) は、さきに開発された Piro-midic acid (Panacid®) と同様、pyridopyrimidine 誘導体の 1 つで、主としてグラム陰性菌に有効であり、とくに大腸菌に対する抗菌力が強く、緑膿菌に対しても抗菌力を示すといわれている。

以下、*Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* に対する試験管内抗菌力、血中濃度および喀痰中濃度を測定し、また、グラム陰性桿菌の検出率の高い慢性呼吸器疾患における呼吸器感染症を対象に、昭和 49 年 11 月から 50 年 4 月までの 6 カ月間にわたり臨床効果を観察した。これらの結果について若干の知見を得たので報告する。

試験管内抗菌力

a. 実験方法

臨床分離菌 *Staphylococcus aureus* 60 株, *E. coli* 14 株, *Klebsiella pneumoniae* 12 株, *Pseudomonas aeruginosa* 9 株, *Proteus mirabilis* 28 株および標準株に対する PPA の抗菌力を寒天平板希釈法 (日本化学療法学会 MIC 測定法改訂案¹⁾) により測定した。

b. 実験結果

Table 1 に示すとおり、*Staphylococcus aureus* 60 株に対しては 3.13~100 µg/ml で全株の発育阻止が認められ、感受性のピークは 25 µg/ml にあり、6.25 µg/ml 以下で発育が阻止された菌株はわずかに 2 株であった。

E. coli 14 株は 0.78~25 µg/ml で全株が発育阻止され、ピークは 6.25 µg/ml にあり、6.25 µg/ml 以下

で発育が阻止された菌株は 10 株 (71.4%) であった。

Klebsiella pneumoniae 12 株は 6.25 µg/ml で 2 株, 25 µg/ml で 10 株に発育阻止を認めた。

Pseudomonas aeruginosa 9 株は 6.25~100 µg/ml で発育が阻止され、6.25 µg/ml 以下は 1 株だけであった。

Proteus mirabilis 28 株では 3.13~25 µg/ml で発育が阻止され、ピークは 12.5 µg/ml にあり、6.25 µg/ml 以下では 15 株 (53.6%) の発育阻止が認められた。

なお、標準株 *Staphylococcus aureus* PJC 株は 12.5 µg/ml, 寺島株は 3.13 µg/ml, *E. coli* NIHJ JC-2 株は 3.13 µg/ml, *E. coli* Kp 株は 0.78 µg/ml で発育が阻止された。

以上のとおり、*E. coli* および *Proteus mirabilis* に対する MIC は、6.25 µg/ml 以下でそれぞれ 71.4% および 53.6% であるが、他のグラム陰性桿菌に対してはかなりの高濃度を必要とした。

血中濃度および喀痰中濃度

a. 実験方法

PPA 500 mg を経口的に、6 時間ごとに投与し、初回投与後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間, 2 回目投与後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間と、経時的に採血し、その血清を検体とした。また、喀痰は、投与開始直後から 3 時間ごとに蓄痰し、papaine で処理し、遠沈して上清を検体とした。濃度定量は生物学的的方法により、*E. coli* Kp 株を指示菌とし、薄層寒天平板法²⁾を用い、検量線は、pH 7.0 の磷酸緩衝液によるものを用いた。Fig. 1 に示す 3 例を対象に検討した。

b. 実験結果

Table 1 Distribution of susceptibility of clinical isolates to PPA

Pathogen	Strains tested	MIC (µg/ml)									
		0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i>	60				1	1	16	36	2	4	
<i>E. coli</i>	14		2	1	1	6	2	2			
<i>Kleb. pneumoniae</i>	12					2		10			
<i>Pseud. aeruginosa</i>	9					1		3	3	2	
<i>Proteus mirabilis</i>	28				4	11	12	1			

血中濃度においては、投与後2ないし4時間目に最高値を認め、2.5~4.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度であった。初回投与時より2回目投与時の場合が最高値はやや高いように思われる。しかし、両者ともに、6時間目は1.0 $\mu\text{g/ml}$ 近くまで低下しているから、蓄積はされずに排泄されているものと思われる。

喀痰中濃度では、初回投与後から3時間目までは全く認められず、第1例だけ3~6時間目で1.9 $\mu\text{g/ml}$ 認められた。2回目投与後から3時間目までには全例に認められ、おのおの1.7, 0.8, 1.2 $\mu\text{g/ml}$ であったが、喀痰中への移行はあまり良くないように思われた (Fig. 1)。

臨床効果

PPA がグラム陰性桿菌に対する抗菌力の強いことから、慢性呼吸器感染症、および肺に基礎疾患を有しているものを対象患者に選り投与を行なった。Table 2 に示すとおり、症例数は18例で、男性12例、女性6例、

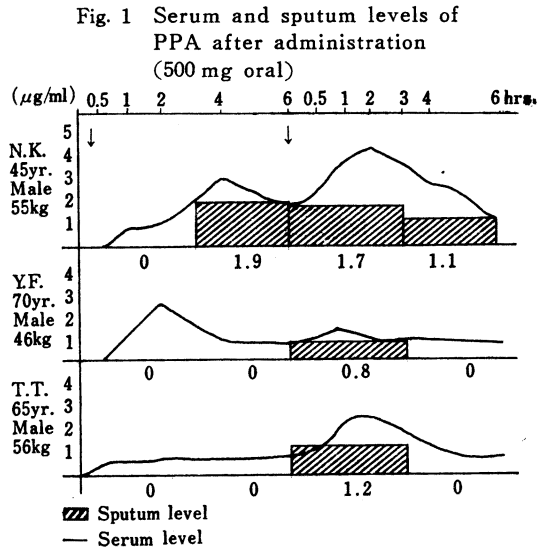


Table 2 Results of PPA treatment in pulmonary infections

Case No.	Sex	Age	B.W. (kg)	Disease	Daily dose (g)	Duration (days)	Isolated bacteria from sputum		Results	Side effects	Sensitivity to PPA (MIC: $\mu\text{g/ml}$)
							Before treatment	After treatment			
1	M	64	50	Chronic bronchitis	2	7	<i>Cloaca, Kleb.</i>	<i>Cloaca</i>	-	-	<i>Cloaca</i> 12.5
2	F	48	58	Chronic bronchitis	2	14	<i>E. coli, Kleb.</i>	<i>Kleb.</i>	+	-	<i>Kleb.</i> 25
3	F	61	48	Chronic bronchitis	2	7	<i>E. coli, Kleb.</i>	<i>Kleb.</i>	+	-	<i>Kleb.</i> 100
4	F	50	45	Chronic bronchitis	2	7	<i>Ps. aeru.</i>	<i>Ps. aeru.</i>	-	-	<i>Ps. aeru.</i> 25
5	F	58	46	Bronchiectasis	2	14	<i>Ps. aeru.</i>	<i>Ps. aeru.</i>	-	-	
6	F	31	43	Bronchiectasis	2	14	<i>Ps. aeru.</i>	<i>Ps. aeru.</i>	-	-	
7	M	70	46	Bronchiectasis	2	14	<i>E. coli</i>	<i>Proteus</i>	+	-	<i>Proteus</i> 100
8	M	18	45	Bronchiectasis	2	21	<i>Ps. aeru.</i>	<i>Ps. aeru.</i>	-	-	
9	M	73	55	Bronchiectasis	1.5	7	<i>Ps. aeru.</i>	—	-	Gastric pain	
10	M	25	61	Pulmonary tbc with mixed infection	3	7	<i>Ps. aeru.</i>	<i>Ps. aeru.</i>	+	Nausea, Thirst	<i>Ps. aeru.</i> 25
11	M	67	55	Pulmonary tbc with mixed infection	3	7	—	—	+	Nausea, Thirst	
12	M	58	43	Pulmonary tbc with mixed infection	3	1.5	—	—	—	Gastric pain	
13	M	81	49	Pulmonary tbc with mixed infection	3	16	—	—	+	-	
14	M	59	45	Pulmonary tbc with mixed infection	3	18	GNB	—	+	-	
15	M	60		Pulmonary tbc with mixed infection	1.5	19	GNB	GNB	-	-	
16	F	63	55	Pulmonary tbc with mixed infection	3	21	GNB	GNB	+	-	
17	M	65	56	Lung cancer with mixed infection	2	4	<i>Ps. aeru.</i>	<i>Ps. aeru.</i>	-	-	
18	M	45	56	Lung cancer with mixed infection	2	14	<i>Morganella</i>	<i>Ps. aeru.</i>	-	Anorexia	

Abbreviation: tbc=tuberculosis

年齢は18~81才, 平均55.3才で, 高齢者が多い。症例は, 慢性気管支炎4例, 気管支拡張症5例, 肺結核の混合感染7例, 肺癌に肺化膿症併発2例となっている。PPAの1日投与量は1.5~3g (500mg/錠, 3~6錠), 投与日数は1.5~21日, 喀痰培養で, 3例の不明の他はすべてにグラム陰性桿菌を証明している。効果判定は, 白血球数の減少, 解熱, 咳嗽, 喀痰量の減少, 胸部レ線像の改善, とくに自覚症状の改善を主として判定を行なった。副作用による脱落例が1例あった。有効は, 17例中8例(47.1%)に認められた。しかし, これらの有効例で胸部レ線像の改善を認めたものは2例だけであった。しかし, これは対象が慢性疾患であるため, 胸部レ線像の改善はあまり望めないものと思われる。有効例は肺結核の混合感染に5例認められているが, これらには抗結核剤の投与は行なっているが胸部の陰影の改善は認められなかったので, PPAの効果と思われる。無効例9例のうち慢性気管支炎1例, 気管支拡張症4例, 肺癌1例に *Pseudomonas aeruginosa* を証明しており, *Pseudomonas aeruginosa* に対してはあまり効果は望み難い。

細菌学的効果に関しては, 慢性疾患および基礎疾患を有するものを対象としているため, グラム陰性桿菌の完全消失は認めない。しかしこれらの症例において *E. coli* は消失しているが, *Klebsiella pneumoniae*, *Cloaca*, *Pseudomonas aeruginosa* は消失していない。

副作用

症例18例中5例に認められ, すべてが食思不振などの胃腸障害であった。5例中3例は投与継続が可能であったが, No.9の症例は, 投与を開始して4日目から胃痛を認め, 6日目から下痢を起こしたので中止している。No.12の症例は, 投与開始から胃痛を訴え, 翌朝投与後, 胃の灼熱感を訴え1日あまりで中止した。しかし, 全例休業で症状は消失している。また, 肝, 腎の機能障害は全例に認められなかった。

おわりに

Pyridopyrimidine から誘導された Piromidic acid

(PA)と同様, PPAも主としてグラム陰性菌に有効とされている。

そこで我々は, 多くの場合, グラム陰性菌が起炎菌として証明される慢性呼吸器感染症患者からの分離菌 *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* について, PPAへの感受性の分布をみたところ, MICが6.25 μ g/ml以下を示す割合の多い菌種は *E. coli*, *Proteus* であり, *Klebsiella* や *Pseudomonas aeruginosa* はMIC12.5 μ g/ml以上に多く分布していた。新薬研究会報告の成績²⁾をみても, *Pseudomonas aeruginosa* はMIC12.5~25 μ g/mlにピークを有しており, 我々の成績でPPA500mg1回内服の際の血中濃度は2.5~4.1 μ g/mlという結果から, 少なくともPPA500mgでは効果は期待し難く, PPA2,000mg投与の場合10 μ g/ml以上まで上昇する例も認められる³⁾ ようであるから, 投与量を上げることにより12.5 μ g/mlのMICを示す *Pseudomonas aeruginosa* をカバーできる可能性があると考えられる。

このことは, *Klebsiella* についても同様のことがいえるのであり, 今後の問題点として, どのくらいまで投与量を増加させるか, 血中濃度をどの程度まで上げるかの検討が必要であろう。

なお, 本臨床研究は, 下記の諸施設の協力の下になされたものであることを付記する。

山鹿市立病院 勝田和夫, 赤塚 護

宮崎県立延岡病院 野津手晴男

水俣市立病院 賀来隆二

国立療養所豊福園 弘 雍正, 古賀秀雄

新別府病院 富田達夫

文 献

- 1) 日本化学療法学会 MIC測定法改訂案: *Chemotherapy* 22, 1126, 1974
- 2) 三瀬貞博: *Chemotherapy* 14: 381, 1966
- 3) 新薬研究会報告—Pipemidic acid—, 第23回日本化学療法学会総会。神戸, 昭和50年

A BASIC STUDY ON PIPEMIDIC ACID AND ITS APPLICATION TO PULMONARY INFECTIOUS DISEASES

KATSUMASA TOKUNAGA, KIYOSHI SHIMA, YASUTSUGU FUKUDA,
KAZUHIRO HAMADA and HARUHIKO TOKUOMI
The First Department of Internal Medicine,
Kumamoto University, School of Medicine

Pipemidic acid (PPA), a derivative of piromidic acid (Panacid®), was studied basically and clinically, and the following results were obtained.

The antibacterial activity of PPA was lower against *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella* than *E. coli* and *Proteus*.

The MIC values of the latter two organisms were usually below 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Concentrations in serum after single oral administration of 500 mg PPA attained a peak ranging 2.5 to 4.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in 2 to 4 hours.

PPA was clinically used in 18 cases of respiratory infections and the efficacy rate was 47.1%.

As for side effects, five cases complained of gastro-intestinal disturbance, though the symptoms ceased after stopping administration.