

小児科領域における Pipemidic acid の基礎的、臨床的検討

中沢 進・佐藤 肇・藤井尚道

都立荏原病院小児科, 昭和大学医学部小児科学教室

平間祐一

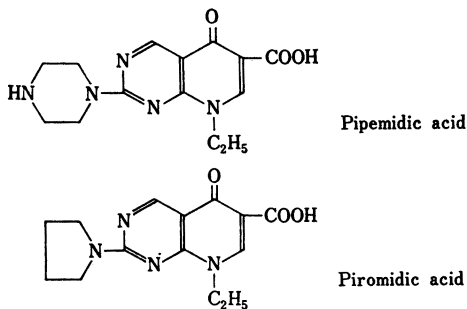
昭和大学医学部第二薬理学教室

田中 英

都立荏原病院検査科

Pipemidic acid (PPA) は日本で新しく合成された抗菌性化学物質で、すでに臨床的に使用されている Piromidic acid (PA) と同様に基本骨格として pyridopyrimidine 環を有している¹⁾ (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of pipemidic acid and piromidic acid



本剤の特徴はグラム陰性桿菌類にすぐれた抗菌性を有し、また、緑膿菌や PA および Nalidixic acid (NA) 耐性菌に対しても抗菌性を示し、動物実験では種々のグラム陰性桿菌感染症に対して内服で有効で、その作用は全般に PA, NA, Cephalexin (CEX), Ampicillin (ABPC) より強く、さらに実験的緑膿菌感染症に対しては Carbenicillin (CBPC) よりすぐれている点が証明されている。本剤は内服後、脳、脊髄以外の臓器に一般に血中より高濃度の活性状態で移行する。

私どもは本剤を使用する小児科領域における一連の基礎的、臨床的検討を行なうことができたので、以下、今日までの概況について報告する。

1. 最近分離した各種細菌類に対する MIC 測定成績

測定は普通寒天平板を使用し、割線培養法による日本化学療法学会標準法によって行なった。

a) 赤痢菌に対する成績 (Table 1)

最近分離した赤痢菌 48 株を使用した。これらの大半は *sonnei* 菌で、Streptomycin (SM), Tetracycline

(TC), Chloramphenicol (CP), ABPC 耐性株によって占められていた。

PPA に対しては全株 $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ であったが、PA では大半 (98%) が $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。

Table 1 Minimal inhibitory concentrations for *Shigella* sp. (48 recent clinical isolates)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
	≤ 1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
Pipemidic acid	48 100%					
Piromidic acid			11	20	16	1
			98%			

b) *Salmonella* 菌属に対する成績 (Table 2)

保存株 47 株を使用した。PPA では大半 (98%) が $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ であったが、PA では $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ が 96% を占め、はるかに感性が劣っていた。

Table 2 Minimal inhibitory concentrations for *Salmonella* sp. (47 stock strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
	≤ 1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Pipemidic acid	24	22	1				
	98%						
Piromidic acid					9	36	2
					96%		

c) *Pseudomonas aeruginosa* に対する成績

(Table 3)

保存株 45 株を使用した。PPA では $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に多く (84%) が分布していたが、PA では全株 $> 100 \mu\text{g/ml}$ であった。

Table 3 Minimal inhibitory concentrations for *Pseudomonas aeruginosa* (45 stock strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
	6.25	12.5	25	50	100	>100
Pipemidic acid	2	19	17	3	4	
	84%					
Piromidic acid						45
						100%

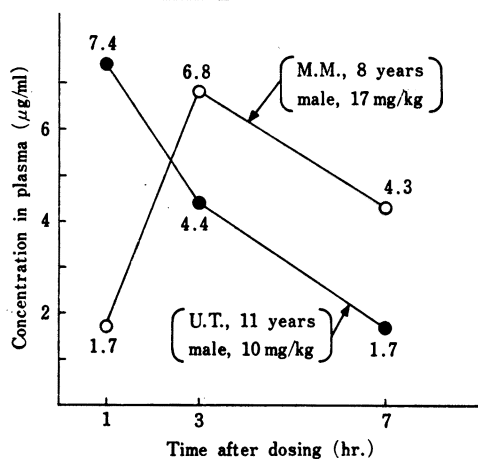
2. 内服後の吸収と排泄

定量法は検定菌として大腸菌 Kp 株を使用した，薄層カップ法によって行なった。

a) 血中濃度測定成績 (Fig. 2)

学童期の小児 2 名に約 10 および 17 mg/kg 投与した場合の成績である。Peak は 1 時間目と 3 時間目にあり，7.4 および 6.8 $\mu\text{g/ml}$ で，7 時間目の血中濃度は 1.7 および 4.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Fig. 2 Plasma levels of pipemidic acid in children



b) 尿中排泄率 (Table 4)

血中濃度測定児についての内服後 7 時間までの尿中排泄率を測定した。101 および 91.2% であった。

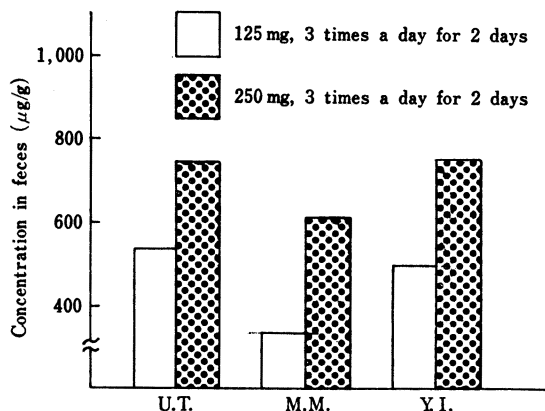
Table 4 Urinary excretion of pipemidic acid in children

Patient	Age & Sex	Body weight (kg)	Dose (mg/kg)	Urine pooled for 0 to 7 hr.	
				Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (%)
U. T.	11 male	37	10	342	91.2
M. M.	8 male	22	17	540	101

c) 便中排泄測定成績 (Fig. 3)

1 回 125, 250 mg, 1 日 3 回, 2 日間内服後の糞便中への移行状況について測定を行なった。この際，糞便は pH 7.2 の buffer solution で 1,000 倍に希釈，10,000 回転 10 分間後の上澄を 60°C 30 分加熱した材料を使用した。125 mg 群では約 150~500 $\mu\text{g/g}$, 250 mg 群では約 600~750 $\mu\text{g/g}$ が活性の状態便中に排泄されていた。

Fig. 3 Fecal levels of pipemidic acid in children



3. 臨床使用成績

治療の対象となったのは，昭和 49 年 4 月から 50 年 3 月にわたり当科に受診した赤痢菌陽性 (全例 *sonnei* 菌) 症例 40 例と，赤痢菌，*Salmonella* 菌属は陰性であったが，発熱，腹痛，頻回の粘液性下痢便を主症状とした急性大腸炎症例 10 例の計 50 例である。分離された *sonnei* 菌の大半は CP, ABPC 耐性株によって占められていた。赤痢症例では急性期の 1 週間は毎日培養，以後退院まで隔日培養を行なって菌の消長について観察した。また，臨床効果の判定は以下の基準によって行なってみた。

- ++ (著効) : PPA 内服後 3~4 日以内に便性，主症状好転，赤痢菌培養上陰性化
- + (有効) : PPA 内服後 5~6 日以内に便性，主症状好転，赤痢菌培養上陰性化

a) 赤痢症例 (40例) (Table 5, 6)

PPA の投与量は約 30~100 mg/kg/日に分布していたが，大半 40~50 mg/kg/日 前後であり，その使用製剤は 125 mg, 250 mg 含有錠であった。投与日数 5~7 日，40 例中 3 例を除き，2~5 日以内に便性は軟便または正常便にまで好転し，また，除菌に成功することができた。

b) 急性大腸炎症例 (10例) (Table 7)

PPA の使用量は細菌性赤痢の場合とほぼ同様で，1

Table 5-1 Therapeutic results of bacillary dysentery in children with pipemidic acid

Case No., Age, Sex, Weight (kg)	Bacteri- al type	Sensitivity	PPA administration			Days until normal stool	Days until bacteri- al disappe- rance	S- GOT	S- GPT	BUN	Re- discharge, Clinical effects, Side effects
			Dose (g/day)	Dura- tion (days)	Total dose (g)						
1 9M. M (10.5)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(-), ABPC(-), CL(+), NA(+)	1.0	5	5.0	2	4				- +
2 11M. F (12.5)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(-), CP(-), ABPC(-), CL(+), NA(+)	0.6	5	3.0	3	4	26→32	21→16	18→16	- +
3 1Y. 4M. M (12.5)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(-), CP(-), ABPC(-), CL(+), NA(+)	0.6	5	3.0	4	4	22→20	19→23	19→19	- +
4 1Y. 8M. M (13.2)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(-), ABPC(-), CL(+), NA(+)	1.0	5	5.0	2	4				- +
5 2Y. 5M. M (13.4)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(-), ABPC(-), CL(+), NA(+)	1.0	5	5.0	3	3				- +
6 2Y. 7M. M (14.2)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(+), ABPC(-), CL(+), NA(-)	0.6	6	3.6	3	3	28→26	23→20	20→21	- +
7 3Y. 8M. M (14.0)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(+), ABPC(-), CL(+), NA(-)	0.6	6	3.6	4	4	30→31	26→24	12→14	- +
8 4Y. 2M. F (15.3)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(-), ABPC(-), CL(+), NA(+)	1.0	5	5.0	2	2	28→29	9→11	15→18	- +
9 5Y. 1M. F (14.5)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(-), ABPC(-), CL(+), NA(+)	1.0	5	5.0	2	4	28→29	16→9	11→15	- +
10 5Y. 3M. F (17.0)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(-), ABPC(-), CL(+), NA(+)	1.0	5	5.0	4	4	20→22	12→12	14→16.5	- +
11 5Y. 6M. F (16.5)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(-), ABPC(-), CL(+), NA(-)	0.6	6	3.6	5	4				- +
12 5Y. 5M. F (19.0)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(-), CP(-), ABPC(-), CL(+), NA(+)	0.75	5	3.75	4	7	24→18	6→8	12→14	- +
13 6Y. 2M. M (24.5)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(-), CP(-), ABPC(-), CL(+), NA(+)	1.0	5	5.0	5	5	26→22	14→15	12.2→15.7	- +
14 6Y. 4M. M (18.0)	<i>Sh. sonnei</i>		1.0	5	5.0	2	3	26→33	15→15	17.4→18.7	- +
15 6Y. 6M. M (21.4)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(-), CP(-), ABPC(+), CL(+), NA(-)	0.6	5	3.0	4	3	23→31	16→14	12.4→16.1	- +
16 6Y. 8M. F (18.2)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(-), CP(-), ABPC(-), CL(+), NA(+)	0.75	7	5.25	3	3	32→40	26→32	18→22	- +
17 7Y. 2M. M (21.5)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(-), ABPC(-), CL(+), NA(+)	1.0	5	5.0	2	2	26→29	18→12	17.4→16.3	- +
18 7Y. 6M. M (22.5)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(-), ABPC(-), CL(+), NA(+)	1.0	6	6.0	4	4	21→20	16→14	16.8→15.4	- +
19 8Y. 2M. F (24.2)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(-), ABPC(-), CL(+), NA(+)	1.0	5	5.0	4	5	20→20	12→6	14.6→17.2	- +
20 8Y. 6M. F (26.5)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(-), CP(+), ABPC(+), CL(+), NA(-)	1.0	6	6.0	4	4	24→23	19→18	12.4→16.2	- +

Table 5-2 Therapeutic results of bacillary dysentery in children with pipemidic acid

Case No., Age, Sex, Weight (kg)	Bacte- rial type	Sensitivity	PPA administration			Days until normal stool	Days until bacte- rial disappe- rance	S- GOT	S- GPT	BUN	Re- discharge, Clinical effects, Side effects
			Dose (g/day)	Dura- tion (days)	Total dose (g)						
21 8Y.9M.F (24.8)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(+), ABPC(+), CL(##), NA(-)	1.0	6	6.0	4	4				- ++ -
22 8Y.11M.M (25.6)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(-), CP(-), ABPC(+), CL(+), NA(+)	1.0	5	5.0	3	4				- ++ -
23 9Y.1M.M (23.0)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(##), CP(-), ABPC(-), CL(##), NA(##)	1.5	5	7.5	2	7	14→19	12→12	12.1→ 13.9	- + -
24 9Y.1M.M (27.0)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(##), CP(-), ABPC(-), CL(##), NA(##)	1.0	5	5.0	2	4	24→26	15→14	14.8→ 16.5	- ++ -
25 9Y.3M.M (27.5)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(##), CP(-), ABPC(-), CL(##), NA(##)	1.0	5	5.0	3	2	20→20	24→25	14.9→ 15.9	- ++ -
26 9Y.5M.M (26.0)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(##), CP(-), ABPC(-), CL(##), NA(##)	1.2	5	6.0	3	4	54→70	40→40	13.8→ 14.6	- ++ -
27 9Y.5M.F (30.5)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(##), CP(-), ABPC(-), CL(##), NA(##)	1.2	5	6.0	3	3	24→25	20→20	12.3→ 13.3	- ++ -
28 9Y.8M.F (26.8)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(-), ABPC(-), CL(##), NA(##)	1.2	5	6.0	3	3	18→20	12→10	11.2→ 12.4	- ++ -
29 9Y.10M.M (29.5)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(-), ABPC(-), CL(##), NA(##)	1.6	5	8.0	4	6	20→20	17→18	13.2→ 13.4	- + -
30 9Y.9M.F (23.0)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(##), CP(-), ABPC(-), CL(##), NA(+)	1.0	5	5.0	>10		20→18	8→12	14→16	- -* -
31 10Y.5M.F (25.0)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(##), CP(-), ABPC(-), CL(##), NA(+)	1.0	5	5.0	5	2	14→15	15→15	12.8→ 14.8	- ++ -
32 10Y.6M.M (29.5)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(##), CP(-), ABPC(-), CL(##), NA(+)	1.0	5	5.0	3	4	22→20	19→21	14.6→ 16.2	- ++ -
33 10Y.7M.F (31.0)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(##), CP(-), ABPC(-), CL(##), NA(+)	1.0	5	5.0	2	2	29→37	18→15	12.5→ 13.0	- ++ -
34 10Y.11M.M (32.8)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(##), CP(-), ABPC(-), CL(##), NA(+)	1.0	5	5.0	>10	4	26→27	20→21	14.1→ 15.1	- -* -
35 11Y.1M.M (34.5)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(##), CP(-), ABPC(-), CL(##), NA(+)	1.0	5	5.0	>10	2	18→24	6→18	14→18	- -* -
36 11Y.3M.F (40.5)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(##), CP(-), ABPC(-), CL(##), NA(+)	1.2	5	6.0	4	5	12→10	12→12	12.6→ 13.7	- ++ -
37 11Y.7M.F (31.0)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(-), CP(-), ABPC(-), CL(+), NA(+)	1.0	5	5.0	2	7				- + -
38 12Y.2M.M (41.2)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(+), ABPC(+), CL(+), NA(+)	1.2	7	8.4	4	4	32→29	26→26	13.6→ 14.1	- ++ -
39 12Y.6M.M (37.6)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(-), CP(-), ABPC(+), CL(##), NA(+)	1.2	6	7.2	3	3	24→22	19→18	12.4→ 13.2	- ++ -
40 13Y.1M.M (42.5)	<i>Sh. sonnei</i>	TC(+), CP(+), ABPC(-), CL(+), NA(+)	1.2	7	8.4	4	3	30→31	21→23	16.1→ 15.2	- ++ -

* Failed to eliminate causative organisms.

Table 6 Therapeutic results of bacillary dysentery in children with pipemidic acid

Age distribution	Cases	PPA administration		Clinical effects	Rate hardly excluding the germs	Side effects		
		mg/kg/day	Treated days			Liver	Kidney	Others
9 months } 13 years and 1 month	40	30~100 mg (40~50 mg)	5 ~ 7	92.5 %	7.5 %	0 33 (0)	0 33 (0)	0 40 (0)

Table 7 Therapeutic results of acute colitis in children with pipemidic acid

Case No., Age, Sex, Weight (kg)	Diagnosis	PPA administration			Days until normal stool	S-GOT	S-GPT	BUN	Clinical effects
		Dose (g/day)	Duration (days)	Total dose (g)					
1 1Y. 6M. M (11.0)	Colitis	1.0	3	3.0	3				+
2 2Y. 11M. F (13.0)	Colitis	1.0	5	5.0	4	17→18	11→6	11.1→12.4	+
3 5Y. 1M. F (16.0)	Colitis	1.0	5	5.0	3				+
4 5Y. 8M. M (16.0)	Colitis	1.0	5	5.0	3	38→42	36→46	16.2→18	+
5 6Y. 7M. M (21.5)	Colitis	1.0	5	5.0	4	22→24	11→8	16→17	+
6 6Y. 7M. M (18.0)	Colitis	1.0	5	5.0	7	24→24	17→18	16→16	-
7 6Y. 7M. F (21.0)	Colitis	1.0	5	5.0	5	20→24	14→16	19→20	+
8 7Y. 1M. F (17.0)	Colitis	1.0	5	5.0	3				+
9 7Y. 4M. F (18.0)	Colitis	1.0	5	5.0	2	28→32	21→24	16→18	+
10 10Y. 5M. M (28.0)	Colitis	1.0	5	5.0	3	26→30	18→18	16.2→18	+

例を除き9例の使用期間は5日間となっている。10例中9例は2~5日以内に便性も著しく好転治癒に向かった。1例だけ便性の回復に7日間を要した。

4. 肝・腎機能検査成績 (Table 5, 7)

赤痢, 大腸炎症例, 計40例についてPPA投与開始日ならびに投与終了後の肝(GOT, GPT), 腎(BUN)機能について検査してみたが, 全例に異常所見は認められなかった。

む す び

新合成抗菌性製剤 Pipemidic acid を使用しての小児科領域における一連の基礎的, 臨床的検討を行ない, 以下の成果を収めることができた。

1) 最近分離した SM, TC, CP, ABPC 耐性株を含む赤痢菌に対する PPA の MIC は全株 $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$, *Salmonella* 菌属に対しては 98% が $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては 84% が 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し, いずれの菌種に対しても MIC は同系の Piromidic acid に比較してはるかに低かった。

2) 内服後, 活性の状態では血中, 尿中, 便中に高度に移行した。

3) 起炎菌の大半が CP, ABPC 耐性株である細菌性赤痢に対し約 40~50 mg/kg/日, 5~7日間の内服で臨床的に, かつ除菌的にも大半の症例に満足すべき治療結果を得ることができた。

4) 急性大腸炎に対しても細菌性赤痢と類似の投与方法で明らかな臨床効果がみられた。腸チフス, *Salmonella* 症に対する治療効果については、現在検討中である。

5) 本剤約 30~100 mg/kg/日, 5~7 日間の内服継続によっては肝・腎機能検査成績に異常を及ぼさなかつた。

た。

文 献

- 1) Piromidic acid 特集号, *Chemotherapy* 19(5), 1971

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PIPEMIDIC ACID IN THE FIELD OF PEDIATRICS

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO and NAOMICHI FUJII

Clinic of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Ebara Hospital and
Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine

YUICHI HIRAMA

The Second Department of Pharmacology, Showa University, School of Medicine

EI TANAKA

Department of Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Ebara Hospital

A series of fundamental and clinical studies on pipemidic acid, a new synthetic antibacterial agent, was made in the field of pediatrics, and the following results were obtained.

1. The MIC values of pipemidic acid were 1.56 $\mu\text{g/ml}$ or lower for all of the *Shigella* strains isolated recently, some of which were resistant to streptomycin, tetracycline, chloramphenicol and ampicillin. Ninety-eight % of *Salmonella* sp. was inhibited by 3.13 μg or lower of pipemidic acid per ml and 84 % of *Pseudomonas aeruginosa* by 6.25~25 μg of the drug per ml. The MIC values of pipemidic acid were lower than those of piromidic acid.

2. After oral administration of pipemidic acid, it was detected in plasma, urine and feces at high concentrations as an antimicrobially active state.

3. When pipemidic acid was orally given at doses of about 40~50 mg/kg/day for 5~7 days to the cases of bacillary dysentery, some of which were caused by the strains resistant to chloramphenicol and ampicillin, satisfactory results were obtained clinically and bacteriologically in most cases.

4. Acute colitis was successfully treated by a similar dosing regimen of pipemidic acid.

5. No abnormalities were observed in liver and kidney functions when pipemidic acid was orally administered at doses of about 30~100 mg/kg/day for 5~7 days.