

小児科領域における Pipemidic acid の検討

小谷 泰・浅谷泰規・高島俊夫・西村忠史

大阪医科大学小児科学教室

近年グラム陰性桿菌による難治感染症，とりわけ尿路感染症には治療面で問題も多い。すでに Nalidixic acid (NAと略す)，Piromidic acid¹⁾ (PAと略す) など有効薬剤により治療に期待がよせられた。しかし，抗菌域，副作用などの点で問題も残されていた。今度大日本製薬総合研究所で開発された Pipemidic acid (PPA と略す) は，PA の誘導体であり，グラム陰性菌はもちろん，とくに緑膿菌や PA および NA 耐性菌にも有効²⁾ で，経口投与により消化管よりすみやかに吸収される。そして臓器，組織移行もすぐれ，体内では安定で，未変化のまま尿中に排泄される。毒性試験，一般薬理作用の成績からも毒性は低い。

今回著者は，昭和49年6月から50年1月にわたり腸管感染症，尿路感染症に本剤による治療を試み，あわせて若干の基礎的検討を行なったので，その成績について述べる。

成 績

1. 抗菌力

病巣分離 coagulase 陽性ブドウ球菌 30 株，緑膿菌 27 株，大腸菌 15 株，変形菌 14 株の PPA 感受性を日本化学療法学会標準法にのっとり，Heart Infusion Agar (pH 7.2) を用い，平板希釈法で実施した。

i) Coagulase 陽性ブドウ球菌

PPA に対する感受性分布は 12.5~100 µg/ml で，分布ピークは 50 µg/ml にみられた。いっぽう，PA では 12.5 µg/ml，Cephalexin (CEX) では 1.56 µg/ml に感受性分布のピークがみられ，PPA は PA に比べブドウ球菌に対する抗菌力は 2 管程度劣った。

ii) 緑膿菌

緑膿菌 27 株の PPA 感受性分布は，6.25~100 µg/ml ないし以上の濃度であり，27 株中 19 株は 50 µg/ml 以下の濃度で発育阻止された。しかし，100 µg/ml 以上の濃度の耐性菌が 8 株みられており，Gentamicin (GM) よりも明らかに抗菌力は劣ったが，高度耐性菌を除けば Fosfomycin (FOM) に近い感受性分布を示した。

iii) 大腸菌

大腸菌 15 株の PPA 感受性分布は，3.13~100 µg/ml ないし以上の濃度であったが，PA に比べ PPA の抗菌力はすぐれており，とくに PA で 100 µg/ml ないし以上の濃度に感受性を示す株が 11 株であるのに対し PPA では 7 株であった。

iv) 変形菌

変形菌 14 株の PPA 感受性分布は，25~100 µg/ml ないし以上の濃度であり，菌株数が少ないが PA に比べ

Table 1 Distribution of sensitivity of *Staphylococcus aureus* to PPA

Drug	Strains	MIC (µg/ml)							
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
PPA	30					2	8	18	2
PA	30				8	19	3		
CEX	30	3	13	11	3				

Staph. aureus 209 P { PPA 25 µg/ml
PA 6.25 µg/ml
CEX 1.56 µg/ml

Table 2 Distribution of sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to PPA

Drug	Strains	MIC (µg/ml)								
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PPA	27				2	7	6	4	1	7
FOM	27				2	7	15	2		1
GM	27	3	16	7	1					

2～3管抗菌力はすぐれていた。しかし、PA 耐性菌は PPA に対しても同様に耐性であった。

2. 吸収および排泄

健康小児4例(6～13才)を対象とし、PPA 500 mg (体重 kg あたり 10.1～25.6 mg) を空腹時に1回投与し、血中濃度、尿中排泄量を測定した。すなわち、PPA 投与後1, 2, 4, 6時間に採血、採尿は2, 4, 6時間後に全尿を回収して測定、投与量との比をもって排泄率を示した。

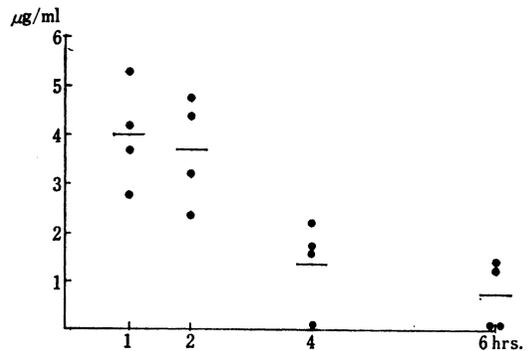
濃度測定は、PPA 濃度測定小委員会の方法の通り、大腸菌 Kp 株を検定菌として MÜLLER-HINTON 培地 (pH 7.0) を用い、カップ法で行なった。なお、standard は、血中濃度測定には人血清を、尿中排泄量測定には $1/15$ M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

i) 血中濃度

PPA 500 mg 1回投与後の血中濃度ピークは、平均値で示すと1時間後で $4.0 \mu\text{g/ml}$ 、2時間 $3.7 \mu\text{g/ml}$ 、4時間 $1.38 \mu\text{g/ml}$ 、6時間 $0.68 \mu\text{g/ml}$ であった。

なお、2例について、食事による吸収への影響をしらべた。すなわち、空腹時と食後の投与による血中濃度を比較すると、血中濃度ピークは、2例とも空腹時は2時

Fig. 1 Blood concentrations of PPA in children (A single dose of 500 mg of PPA)



No.	Patient	Age (yr.)	B.W. (kg)	Time after dosing (hrs.)			
				1	2	4	6
1	M. E.	6	19.5	$4.2 \mu\text{g/ml}$	$2.4 \mu\text{g/ml}$	nd	nd
2	T. S.	12	43.0	$5.3 \mu\text{g/ml}$	$4.8 \mu\text{g/ml}$	$1.7 \mu\text{g/ml}$	nd
3	H. T.	13	49.5	$3.7 \mu\text{g/ml}$	$4.4 \mu\text{g/ml}$	$2.2 \mu\text{g/ml}$	$1.4 \mu\text{g/ml}$
4	M. Z.	13	43.0	$2.8 \mu\text{g/ml}$	$3.2 \mu\text{g/ml}$	$1.6 \mu\text{g/ml}$	$1.3 \mu\text{g/ml}$

nd : not detectable

Table 3 Distributions of sensitivity of *E. coli* and *Proteus* to PPA

Drug	<i>E. coli</i> (Strains)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PPA	15				2	2	1		3	1	6
PA	15					1	2		1	5	6
ABPC	15	2			4	6		1		1	1

E. coli NIHJ JC-2 { PPA $1.56 \mu\text{g/ml}$
PA $50 \mu\text{g/ml}$
ABPC $6.25 \mu\text{g/ml}$

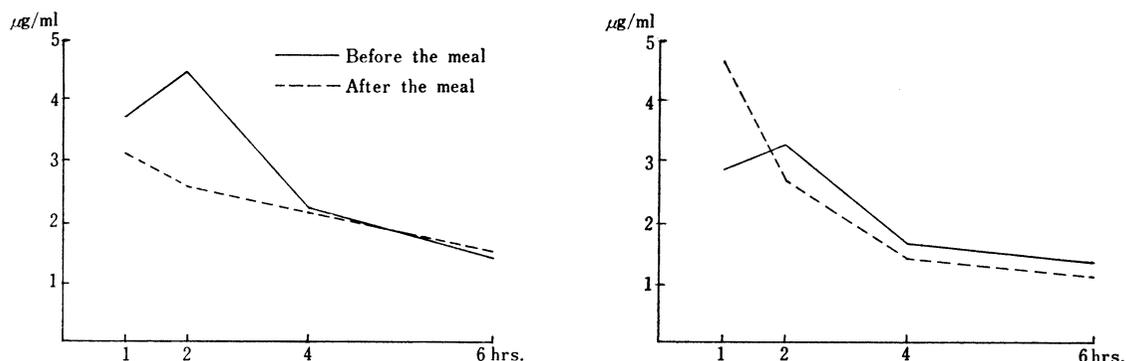
Drug	<i>Proteus</i> (Strains)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PPA	14							2	2	2	8
PA	14									3	11
ABPC	14	1		1				1	4	5	2

Table 4 Urinary excretion of PPA in children

(A single dose of 500 mg of PPA)

No.	Patient	Age (yr.)	B.W. (kg)	Time after dosing (hrs.)			Total (mg)	Recovery (%)
				2	4	6		
1	M. E.	6	19.5	66.00 mg	30.60 mg	12.87 mg	109.47	21.89
2	T. S.	12	43.0	140.00	60.80	66.12	266.92	53.38
3	H. T.	13	49.5	196.43	152.10	95.16	443.69	88.74
4	M. Z.	13	43.0	122.50	40.32	129.92	292.74	58.55

Fig. 2 Blood concentrations of PPA in children
(A single dose of 500 mg of PPA)



Patient	Meal	Time after dosing (hrs.)			
		1	2	4	6
H. T. 13 yr. 49.5 kg	Before	3.7 µg/ml	4.4 µg/ml	2.2 µg/ml	1.4 µg/ml
	After	3.1	2.6	2.1	1.5

Patient	Meal	Time after dosing (hrs.)			
		1	2	4	6
M. Z. 13 yr. 43.0 kg	Before	2.8 µg/ml	3.2 µg/ml	1.6 µg/ml	1.3 µg/ml
	After	4.6	2.7	1.4	1.1

Table 5 Urinary excretion of PPA in children

(A single dose of 500 mg of PPA)

Patient	Meal	Time after dosing (hrs.)			Total (mg)	Recovery (%)
		2	4	6		
H. T. 13 yr. 49.5 kg	Before	196.43 mg	152.10 mg	95.16 mg	443.69	88.74
	After	99.00	124.20	84.18	307.38	61.48
M. Z. 13 yr. 43.0 kg	Before	122.50	40.32	129.92	292.74	58.55
	After	160.65	58.40	41.04	260.09	52.02

間後に、食後投与時は1時間後にみられた。

また、血中濃度推移は、1例では投与4時間後まで空腹時が高値を示し、他症例では投与1時間後には食後投与した場合が高値を示したが、両症例とも以後は同レベルで推移した。

ii) 尿中排泄

4例に PPA 500 mg 1回投与した場合の6時間までの尿中排泄量は 109.47~443.69 mg で、排泄率は 21.89~88.74%，平均 55.64%であった。

なお、食事による吸収、排泄への影響をみた2例では、第1例は空腹時 88.74%，食後 61.48%の排泄率を示し、第2例ではそれぞれ 58.55，52.02%と空腹時のほうがややよい排泄率を示したが、症例が少なく、吸収、排泄ともに今後検討したい。

3. 臨床使用成績

急性腸炎1例、膀胱炎7例、計8例を対象に本剤によ

る治療を試みた。

年齢は5~15才、PPA 1日投与量 500~1,000 mg で、体重 kg あたり 26~62 mg である。投与期間は3~17日間、1日3~4回に分け内服させた。なお、使用薬剤は1錠中に PPA を 50, 125, 250 mg 含有する錠剤である。

効果判定は、投与5日以内に、臨床症状、糞便、尿所見の改善、さらに菌陰性化をもって有効と判定した。

臨床効果は、8例中有効7例、無効1例であった。とくに尿路感染症で、有効例においては臨床症状の改善はすぐれ、ほとんどが投与1~2日で好転しており、尿所見は2~3日後には改善された。

2, 3の症例について述べる。

症例1 急性腸炎、5才、男児。

発熱 40°C、下痢を主訴として来院する。下痢頻回、水様粘血便であった。PPA 1日 750 mg (42.1 mg/kg)

Table 6 Clinical result

No.	Age (yr.)	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Organism	Dosage (mg/day)	Duration (days)	Response	Side effect
1	5	M	17.8	Enteritis	<i>E. coli</i> : ABPC(+)CP(+)TC(+)KM(+) CER(-)NA(+)PA(+)	750	3	good	—
2	5	F	16.0	Cystitis	<i>Proteus mirabilis</i> : ABPC(+)CP(+)TC(+)KM(+) CER(+)NA(+)PA(+)	500	7	good	—
3	6	F	16.0	Cystitis	<i>Proteus mirabilis</i> : ABPC(-)CP(+)TC(+)KM(-) CER(-)NA(+)PA(+)	1,000	5	good	—
4	7	F	16.5	Cystitis	<i>Strept. faecalis</i> : ABPC(+)CP(+)TC(+)KM(-) CER(-)NA(+)	750	14	good	—
5	9	F	31.2	Cystitis	<i>Staph. aureus</i>	1,000	12	good	—
6	11	M	38.0	Cystitis	<i>Proteus mirabilis</i> : ABPC(+)CP(+)TC(+)KM(+) CER(+)NA(+)PA(+)	1,000	8	good	—
7	11	F	32.0	Cystitis	<i>Strept. faecalis</i> : ABPC(+)CP(+)TC(+)KM(+) CER(+)	1,000	6	good	—
8	15	F	34.0	Cystitis	<i>Staph. aureus</i> : ABPC(+)CP(+)TC(+)KM(+) CER(+)	1,000	17	poor	—

を投与した。投与2日目には便回数も減少し、便性状もほとんど正常となった。投与後発熱もみられず、食欲不振も消失、順調に経過した。なお、糞便培養で大腸菌を検出したが、これはNA, PA感受性菌であった。

症例2 急性膀胱炎, 5才, 女児。

頻尿, 排尿痛で来院した。尿混濁, 蛋白強陽性, 白血球多数を認めた。急性膀胱炎の診断でPPA 1日500mg (31.3 mg/kg)を投与, 翌日から排尿回数も減少, 排尿痛は消失した。2日後には尿蛋白も陰性, 白血球も1視野5~6個と尿所見も著明に改善された。来院時尿培養で*Proteus mirabilis* 10⁵/ml以上証明, 4日後には陰性化した。なお, *Proteus*はNA, PA感受性菌であった。

症例8 急性膀胱炎, 15才, 女児。

学校検診で尿蛋白を指摘され精査中に排尿痛を訴えるようになった。以前からよく腰痛を訴えていた。尿蛋白弱陽性であったが, 沈渣で白血球1視野20~30個, 尿培養で*Staph. aureus*を10⁵/ml以上証明, PPA 1日1.0g (29.4 mg/kg)投与を開始した。4日間投与しても尿回数減少せず, 尿所見も改善されず, 尿沈渣で白血球1視野15~20個を認めた。来院時尿培養で証明した*Staph. aureus*も第4病日には陰性となったが, 尿所見, 臨床症状の改善なく, 無効と判定した。

4. 副作用

内服は容易で, 特記すべき副作用はみられず, 治療前

後における血清トランスアミナーゼ, BUN, 末梢血液所見にも, とくに本剤による影響は認められなかった。

むすび

今日小児科領域におけるグラム陰性桿菌感染症は, 菌そのものもつ特性に加えて, 宿主の要因が大きく影響するため, 治療も決して容易ではない。なかでも腸管感染症, 尿路感染症は日常経験することが多いだけに, 強力かつ有効な化学療法剤の出現には大きい期待をよせられるものである。PPAは, 抗菌域からも緑膿菌を含むグラム陰性菌に有効であり, 一部のグラム陽性菌にも有効性が認められている²⁾。しかし, 著者らのcoagulase陽性ブドウ球菌に対する抗菌力はPAに劣った²⁾。グラム陰性菌に対しては特徴的で, とくに緑膿菌には全株の70.4%を50 µg/ml以下の濃度で発育阻止した。大腸菌, 変形菌に対しても抗菌力はPAに比べすぐれていた。

また, 吸収についても500 mg 1回投与で血中濃度ピークは1時間後で平均4.0 µg/mlを示したが, 6時間後にはきわめて低値となり, 排泄面でも投与6時間までに平均55.64%を示した。吸収, 排泄成績ならびに抗菌力からみても, 本剤が緑膿菌に有効としても, 経口剤である点も考えれば適応も腸管, 尿路感染症にしばらくであろう。

臨床成績でも腸管, 尿路感染症にすぐれた効果を示した。とくに尿路感染症における臨床症状の改善は顕著であった。

また、本剤は NA, PA に比べ胃腸障害は少なく、著者らの成績でも特記すべき副作用はみられなかった。

投与量に関しては、今回の臨床検討は1日 26~62 mg/kg の投与量で行ない、有効成績をあげることができた。今後症例を増し検討する必要があるが、1日 30~50 mg/kg の投与が必要であろう。

文 献

1) SHIMIZU, M.; S. NAKAMURA & Y. TAKASE:

Pipemidic acid: Absorption, distribution, and excretion. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 7(4): 441~446, 1975

2) 新薬研究会報告: Pipemidic acid。第23回日本化学療法学会総会抄録集, 1975

3) 小谷 泰, 浅谷泰規, 西村忠史: 小児科領域における Piromidic acid の検討。 *Chemotherapy* 19: 491~497, 1971

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF PIPEMIDIC ACID IN CHILDREN

YASUSHI KOTANI, YASUNORI ASATANI, TOSHIO TAKASHIMA
and TADAFUMI NISHIMURA

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

The authors have carried out the laboratory and clinical studies of pipemidic acid. The results were as follows;

The sensitivity was measured by the plate dilution method with 30 strains of *Staphylococcus aureus*, 27 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, 15 strains of *E. coli* and 14 strains of *Proteus* isolated from patients.

The peak in the distribution of *Staphylococci* susceptible to pipemidic acid was MIC of 50 $\mu\text{g/ml}$ and the growth of 93.3% of these was inhibited in concentration of less than 50 $\mu\text{g/ml}$. The growth of 33.3% of *Pseudomonas aeruginosa* and *E. coli* was inhibited in concentration of less than 12.5 $\mu\text{g/ml}$.

Pipemidic acid was given at a single oral dose of 500 mg to 4 children.

The maximum blood level reached at 1 hour after administration was 4.0 $\mu\text{g/ml}$ and the blood level at 6 hours was 0.68 $\mu\text{g/ml}$.

The excretion rates of pipemidic acid in the urine for 6 hours after a single oral dosing were 21.89, 53.38, 88.74 and 58.55% respectively in 4 children.

Pipemidic acid was effective in 7 of 8 cases with the enteric and urinary tract infections.

No side effects were observed.