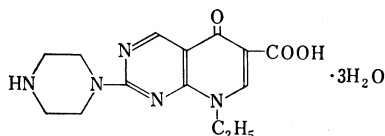


外科における Pipemidic acid の抗菌力, 吸収・排泄,
臓器内分布, 代謝および臨床応用について

石山俊次・中山一誠・岩本英男・岩井重富・鷹取睦美
川辺隆道・坂田育弘・村田郁夫・大橋 満・水足裕子
日本大学医学部第三外科学教室

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療法剤で, Piromidic acid (PA) の誘導体である。PA と同様に基本骨格として pyridopyrimidine 環を有する (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of pipemidic acid



Chemical name: 8-Ethyl-5, 8-dihydro-5-oxo-2-(1-piperazinyl)-pyrido [2, 3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid trihydrate
Molecular formula: $C_{14}H_{17}N_5O_3 \cdot 3H_2O$
Molecular weight: 357.37

本剤は主としてグラム陰性菌にすぐれた抗菌力を有し, PA および Nalidixic acid (NA) 耐性菌にも抗菌力を示す。また, 緑膿菌に対しても抗菌力を有し, Carbenicillin (CBPC), Sulbencillin (SBPC) よりすぐれている。

本剤は白色～微黄色の結晶で, 水に難溶, ほとんどの有機溶媒にも難溶であるが, 酢酸, 水酸化ナトリウム水溶液に易溶である。

本剤について, 昭和48年10月から50年5月にわたり, 抗菌力, 吸収・排泄, 分布, 代謝および臨床効果などについて検討を行なったので報告する。

1. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する PPA の抗菌力を, PA, PA の尿中代謝物 β -Hydroxypiromidic acid (β -OHPA), および NA と比較検討した。

方法は, Bacto-Peptone (Difco 製) 2.0 ml に, 1 白金耳の菌を接種し, 37°C, 24 時間培養した菌液 (10^8 /ml) を用い, 寒天平板希釈法 (agar plate dilution method) により Heart Infusion Agar (榮研) pH 7.0 を使用し, typing apparatus により, 37°C, 18~20 時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。

その結果, PPA は主としてグラム陰性菌のうち, 大腸菌, 肺炎桿菌, 変形菌, 緑膿菌, および赤痢菌にすぐれた抗菌力を示し, PA, NA より 1~2 段階すぐれた抗菌力を示した (Table 1)。

Table 1-1 Antimicrobial spectrum

(26 standard strains)

Standard strains	MIC (μ g/ml)			
	PPA	PA	β -OHPA	NA
1. <i>Staph. aureus</i> 209P	50	25	50	>100
2. <i>Staph. aureus</i> Terajima	50	12.5	50	>100
3. <i>Staph. aureus</i> Smith	>100	>100	>100	>100
4. <i>Staph. aureus</i> Newmann	50	50	50	>100
5. <i>Staph. aureus</i> ATCC 6538	50	50	100	>100
6. <i>Strept. faecalis</i> R ATCC 8043	>100	>100	>100	>100
7. <i>Micrococcus lysodeikticus</i>	100	100	>100	>100
8. <i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	>100	>100	>100	>100
9. <i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	1.56	6.25	1.56	6.25
10. <i>B. pumilus</i> IFO 3813	25	6.25	12.5	50
11. <i>B. subtilis</i> ATCC 6633	6.25	100	6.25	12.5
12. <i>B. cer. mycoides</i> ATCC 9654	100	100	100	>100
13. <i>B. cer. mycoides</i> ATCC 11778	>100	100	100	>100

Table 1-2 Antimicrobial spectrum

Standard strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	PPA	PA	β -OHPA	NA
14. <i>Corynebacterium Nozi</i>	25	25	25	>100
15. <i>E. coli</i> K 12	6.25	25	50	12.5
16. <i>E. coli</i> B	12.5	0.8	1.56	1.56
17. <i>E. coli</i> BMW	1.56	0.8	0.8	1.56
18. <i>E. coli</i> C 14	1.56	25	3.13	6.25
19. <i>E. coli</i> NIHJ	3.13	12.5	3.13	6.25
20. <i>E. coli</i> JC-2	3.13	25	12.5	12.5
21. <i>E. coli</i> Kp	1.56	0.8	0.8	3.13
22. <i>Shigella sonnei</i> 1	6.25	25	6.25	12.5
23. <i>Aerobacter aerogenes</i> IAM 1102	25	0.8	0.4	1.56
24. <i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100	6.25	25	6.25	25
25. <i>Proteus morgani</i> No. 1001	6.25	25	6.25	6.25
26. <i>Pseud. aeruginosa</i> NCTC 10490	6.25	100	50	50

Table 2 Sensitivity distribution of *Staph. aureus* to pipemidic acid (PPA) in surgical fields (54 strains)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
ABPC			2		3	1	7	8	5	1	2	4	21
CER	3	5	14	10	9	13							
CET		1	1	35	14	1					2		
CEZ (45 str.)				1	14	17	9	3		1			
CEX						1		7	40	4		1	1
TC					1	20	1	1	1	2		1	27
CP										39	6	9	
SM													21
KM							6	22	13	4	1		8
GM				5	16	32		1					
TOB	1		3	2	19	27			1		1		
DKB			1	4	17	19	10		1			1	1
NA												2	1
PPA (51 str.)										2	4	26	19

II. 病巣分離菌の感受性分布

抗菌スペクトルと同様の方法で、主として外科病巣からの分離菌について、感受性 (MIC) を測定し、その分布状態を検討した。

1) 黄色ブドウ球菌

Ampicillin (ABPC), Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET), Cefazolin (CEZ), Cephalexin (CEX), Tetracycline (TC), Chloramphenicol (CP), Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Gentamicin (GM), Tobramycin (TOB), Dibekacin (DKB), NA などとその感受性分布を比較した (Table 2)。

PPA は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、その大部分は 100 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$ にあり、NA よりは多少すぐれているが、黄色ブドウ球菌に対しては耐性側への shift が認められた。

2) 大腸菌

黄色ブドウ球菌と同様な薬剤と比較検討した。その結果、PPA に対して 52 株中 45 株 (86.5%) が 1.56 ~ 3.12 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、NA より 1 ~ 2 段階すぐれた成績を示した。PPA の抗菌力は GM に匹敵する分布を示した (Table 3)。

3) 肺炎桿菌

Table 3 Sensitivity distribution of *E. coli* to pipemidic acid (PPA) in surgical fields (54 strains)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
ABPC					1	1	6	19	7	2		2	16
CER (55 str.)						1	30	6	1	2	1		14
CET							1	1	7	14	15	3	13
CEZ						5	9	5	7	13	2	2	11
CEX								1	17	16	7		13
TC (35 str.)						14	7					1	13
CP						1	1	18	3	1	3		27
SM							2	11	3	3	3	3	29
KM								17	21	9			7
GM					8	19	20	4	2	1			
TOB					5	10	9	14	16				
DKB						5	10	11	23	4	1		
CL				1	23	10	3	2					15
NA						3	30	15					6
PPA (52 str.)					1	24	21	1	2	1			2

Table 4 Sensitivity distribution of *Klebsiella* to pipemidic acid (PPA) in surgical fields (27 strains)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CER								6	1		2	7	11
CET								2	1		6	3	15
CEZ						2		2		1	1	7	14
CEX									1			5	21
KM								18	1	1			7
GM					11	13	2	1					
TOB					11	5		2	7		2		
DKB						16	9	1	1				
PPA (26 str.)						1	11	2	1	7	2		2

CER, CET, CEZ, CEX, KM, GM, TOB, DKB などと比較検討した。その結果、PPA に対して 26 株中 24 株は 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのうち 3.12 $\mu\text{g/ml}$ に 11 株 (42.3%) が分布し、ピークを示した (Table 4)。

4) 緑膿菌

大腸菌と同様な薬剤と比較検討した。その結果、47 株中 32 株 (68.0%) は 25~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。100 $\mu\text{g/ml}$ および 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 7 株であった (Table 5)。

III. Pipemidic acid の吸収・排泄

1) 標準曲線

PPA の standard curve 作成については、PPA 濃

度測定小委員会の案に従い、*E. coli* Kp 株を検定菌とする single layer cup method で測定した。培地は MÜLLER-HINTON Medium を用いた。PBS pH 7.0 と pH 8.0 では standard curve には差はないが、Moni-trol serum standard ではかなりの差が認められ、これは蛋白結合に起因することより、血清中濃度の測定には Moni-trol serum を用いた (Fig. 2)。

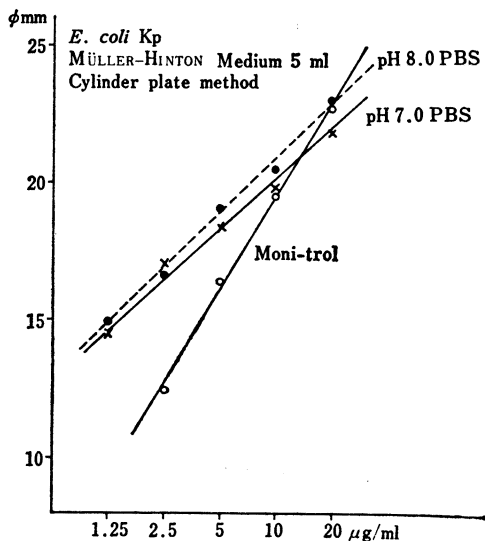
2) 血中および尿中濃度

健康成人 17 名を 3 群に分け、PPA をそれぞれ 500, 1,000, 2,000 mg を早朝空腹時に経口投与し、 $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度、および尿中濃度を測定した。測定方法は、上述の方法により測定した。検定菌の菌数は 10^8 個/ml の菌液の 1% 含有培地を 5.0ml とす

Table 5 Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* to pipemidic acid (PPA) in surgical fields (49 strains)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
ABPC													49
CER													49
TC									1	1	6	24	17
CP										1		3	45
SM							1	1	6	11		3	27
KM										2	11	23	13
KDM						1		1	1	10	12	18	6
RSM												1	48
LVM							2	2	10	25	5	1	4
GM			1	1	10	13	17	5					2
DKB				2	18	22	1	1	1	1		1	2
NM							1	6	4	5	15	13	5
CL						15	24	7	1			1	1
NA										1	1	47	
PPA (47 str.)							1	1	6	18	14	5	2

Fig. 2 Standard curve of pipemidic acid



る single seed layer cup method によった。また、尿中測定に際しては standard curve は pH 7.0 PBS を用い paper disc method で測定した。なお、検定尿の希釈には pH 7.0 PBS を用いた。

500 mg 投与群：健康成人 6 名に PPA 500 mg 経口投与後の血中濃度は、投与後 30 分～1 時間にピークとなり、平均 3.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、2 時間で 2.9 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 1.7 $\mu\text{g/ml}$ となり、6 時間では trace の状態であった (Table 6, Fig. 3)。また、尿中濃度は投与後 30

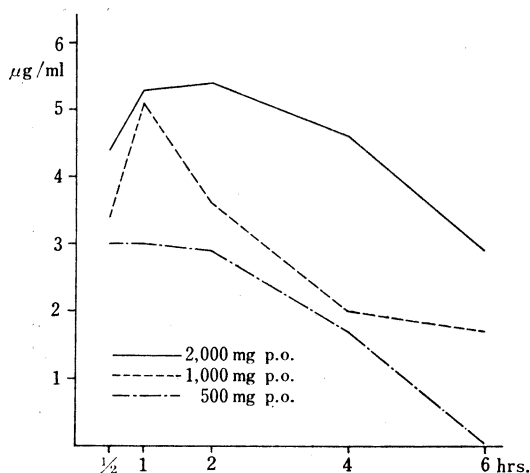
Table 6 Serum levels of pipemidic acid 500 mg p.o. (fasting)

Patient	Serum level after administration ($\mu\text{g/ml}$)				
	½	1	2	4	6 hrs.
Y. I.	trace	2.3	2.9	1.3	trace
S. H.	1.8	4.2	2.4	trace	trace
M. N.	trace	2.0	1.7	trace	trace
K. M.	trace	1.4	trace	trace	trace
I. N.	5.3	4.8	4.6	4.3	trace
H. K.	10.7	9.2	6.0	4.6	trace
Average	3.0	3.0	2.9	1.7	trace

分で平均 100 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間で 420 $\mu\text{g/ml}$ となりピークに達し、2 時間で 392 $\mu\text{g/ml}$ を示した。4 時間後には 383 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間でもなお 270 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示した。6 時間までの尿中回収率は平均 30.4% であった (Table 7, Fig. 4)。

1,000 mg 投与群：健康成人 5 名に PPA 1,000 mg 経口投与後の血中濃度は、投与後 30 分では平均 3.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し、1 時間でピークとなり 5.1 $\mu\text{g/ml}$ を示した。その後は下降し、2 時間で 3.6 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 2.0 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間では 1.7 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 8, Fig. 3)。また、尿中濃度は投与後 30 分で平均 318 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間でピークとなり 1,160 $\mu\text{g/ml}$ を示した。その後は時間の経過とともに濃度は減少し、2 時間で

Fig. 3 Serum levels of pipemidic acid

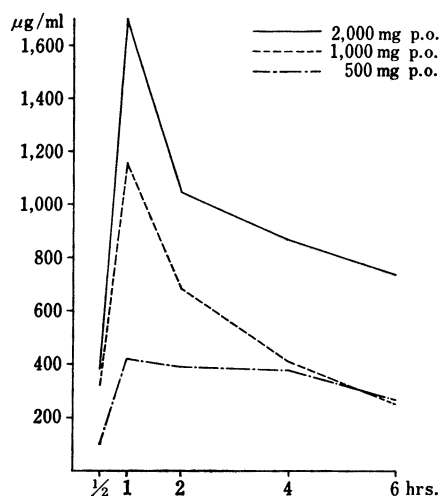
Table 7 Urinary excretions of pipemidic acid
500 mg p.o. (fasting)

Patient	Urinary excretion after administration					Recovery (%)
	½	1	2	4	6 hrs.	
Y. I.	41 134	205 128	250 322	285 275	540 86	47.4
S. H.	78 26	310 98	125 178	210 140	188 140	22.1
M. N.	74 44	445 34	260 68	350 226	250 70	26.5
K. M.	185 44	435 27	355 54	260 104	160 54	14.9
I. N.	39 90	675 40	760 55	740 80	250 115	32.1
H. K.	180 70	450 60	600 110	450 128	230 142	39.1
Average	100	420	392	383	270	30.4

Table 8 Serum levels of pipemidic acid
1,000 mg p.o. (fasting)

Patient	Serum level after administration (µg/ml)				
	½	1	2	4	6 hrs.
E. H.	6.5	6.2	3.9	trace	trace
K. S.	4.4	9.9	6.8	4.4	4.0
Y. S.	2.5	2.7	2.6	2.3	2.3
Y. I.	1.8	4.6	2.7	2.2	2.2
K. S.	1.7	1.9	1.8	1.2	trace
Average	3.4	5.1	3.6	2.0	1.7

Fig. 4 Urinary excretions of pipemidic acid

Table 9 Urinary excretions of pipemidic acid
1,000 mg p.o. (fasting)

Patient	Urinary excretion after administration					Recovery (%)
	½	1	2	4	6 hrs.	
E. H.	74 20	1,400 21	1,200 30	600 42	270 30	10.0
K. S.	145 38	1,360 36	990 35	535 39	440 45	13.0
Y. S.	150 130	340 132	440 106	208 98	203 168	16.4
Y. I.	720 29	1,650 24	585 170	530 62	170 94	20.9
K. S.	500 42	1,050 32	245 238	175 186	165 94	16.1
Average	318	1,160	682	410	250	15.3

Table 10 Serum levels of pipemidic acid
2,000 mg p.o. (fasting)

Patient	Serum level after administration (µg/ml)				
	½	1	2	4	6 hrs.
E. H.	3.1	3.4	2.4	2.2	trace
K. S.	2.3	2.3	3.1	7.3	4.1
H. H.	9.4	10.8	9.4	5.3	3.2
Y. S.	4.0	6.5	8.4	6.6	4.2
Y. I.	3.1	3.4	2.7	2.6	2.4
K. S.	4.3	5.1	6.2	3.7	3.7
Average	4.4	5.3	5.4	4.6	2.9

Fig. 5 Tissue concentration of ¹⁴C-pipemidic acid

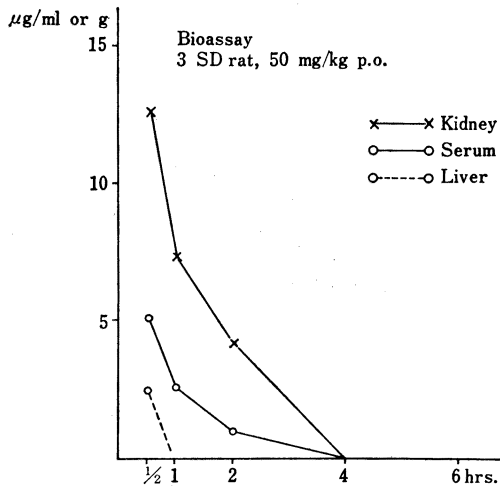
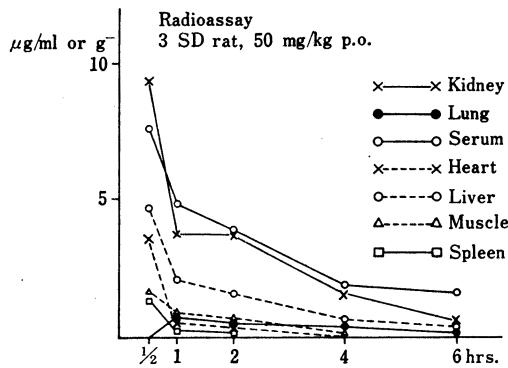


Fig. 6 Urinary excretions of pipemidic acid

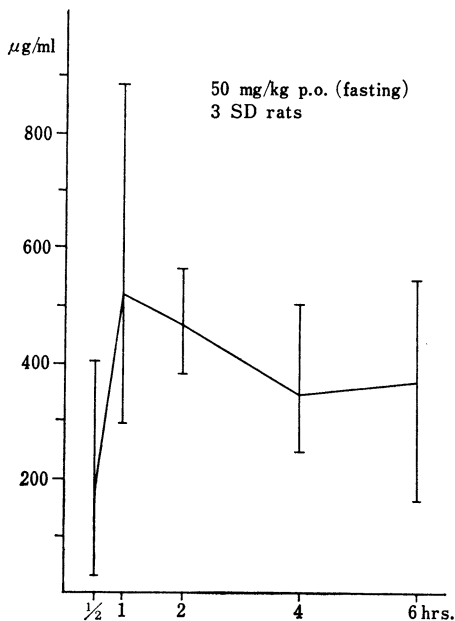


Table 13 Urinary excretions of pipemidic acid

50 mg/kg p.o. (fasting)
E. coli Kp
 MÜLLER-HINTON medium 5 ml
 Paper disc method
 3 SD rats

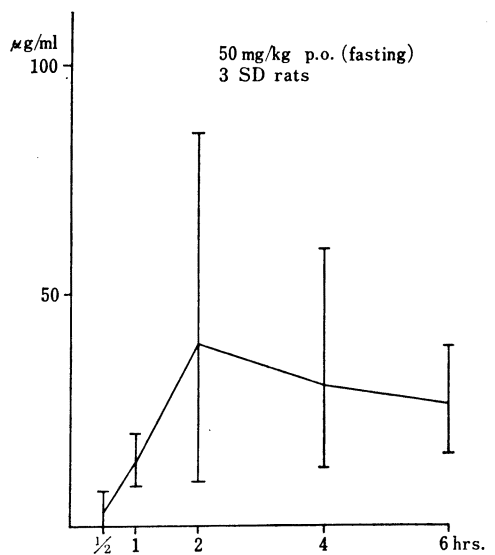
Rat	Urinary excretion after administration (µg/ml)				
	1/2	1	2	4	6 hrs.
A	36	295	380	243	160
B	87	350	560	500	540
C	400	890	440	272	436
Average	174	512	460	338	379

Table 14 Biliary excretions of pipemidic acid

50 mg/kg p.o. (fasting)
E. coli Kp
 MÜLLER-HINTON medium 5 ml
 Paper disc method
 3 SD rats

Rat	Biliary excretion after administration (µg/ml)				
	1/2	1	2	4	6 hrs.
A	trace	8.0	9.9	16.2	27.3
B	7.0	19.6	22.6	12.4	15.2
C	n. d.	11.7	85.0	59.0	38.0
Average	2.3	13.1	39.2	29.2	26.8

Fig. 7 Biliary excretions of pipemidic acid



ラット胆汁中移行については、臓器内濃度と同様な方法で検討した。胆汁採取に関しては、ラットの総胆管に *canulation* を施行し、胆汁の排出を十分確認してから薬剤の投与を行なった。その結果、投与後30分で平均 $2.3 \mu\text{g/ml}$ 、1時間で $13.1 \mu\text{g/ml}$ 、2時間でピークとなり $39.2 \mu\text{g/ml}$ 、4時間で $29.2 \mu\text{g/ml}$ 、6時間でもなお $26.8 \mu\text{g/ml}$ を示した (Table 14, Fig. 7)。

V. 生体内代謝

PPA の生体内代謝を検討するため、薄層クロマトグラフィーを施行し、*bioautogram* による抗菌活性の検討と *radioautogram*、および *radioscanning* による代謝実験を行なった。検体は、PPA 投与後の人尿と ^{14}C -labeled PPA 投与後のラット尿を用いた。溶媒系はクロロホルム:酢酸:ジメチルホルムアミド=5:2:5を用い、支持体は Eastman chromatogram No. 6061 (Silicagel) を使用した。また、検定菌としては、*E. coli* Kp 株を使用した。*Radioautogram* については SAKURA Industrial N-Type X-RAY Film と5日間 contact した。*Radioscanning* については Packard 製 *Radio-scanner* を用いた。その結果、人尿3検体とも Rf 値 0.45 の部位に standard の PPA と同一の Rf 値を示す spot を *bioautogram* において証明し、さらに高い Rf 値 0.82 に抗菌力のある代謝物と思われる spot を証明した (Fig. 8)。

Radioautogram および *radioscanning* の成績でも Rf 値 0.45 と Rf 値 0.75 に active zone を認め、*bioautogram* で得られた成績を証明しうる結果を得た。その他 Rf 値 0.17 に active zone を認めたが、これは glucuronide PPA である。すなわち、PPA は生体内では抗菌性のある代謝物を生ずることを証明した (Fig. 9)。

Fig. 8 Bioautogram of pipemidic acid

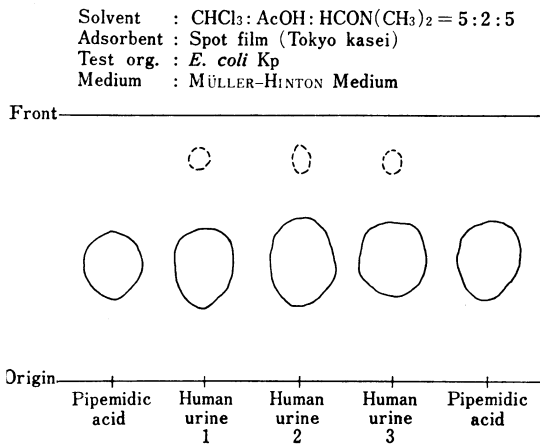
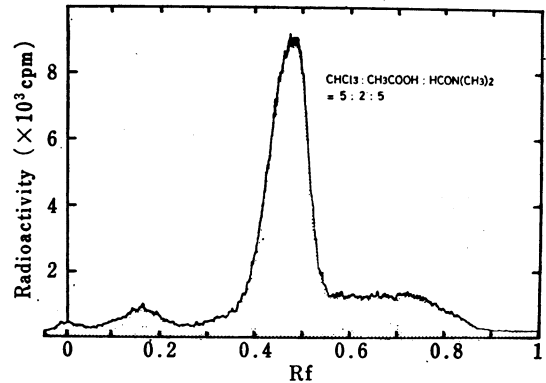


Fig. 9 Chromatogram scanning charts of rat urine



VI. 臨床成績

外科系疾患 25 例に PPA (1錠中 500 mg 含有) を使用した。疾患別内訳は、瘰癧、創感染、癰に各 4 例、肛門周囲膿瘍、膿瘍、急性化膿性乳腺炎、急性化膿性リンパ腺炎、熱傷感染に各 1 例、膀胱炎 6 例、腎盂腎炎 2 例の計 25 例である。患者年齢は 12 才から 77 才までに分布している。性別では、男性 15 名、女性 10 名であった。使用量については、1 回使用量 500 mg が 13 例、750 mg が 1 例、1,000 mg が 11 例であった。1 日使用量は 1,500 mg から 3,000 mg である。投与日数は 2 日から最高 21 日であった。投与総量は 4.5 g から最高 63 g までであった。治療効果の判定は、教室の効果判定基準に従った。起炎菌の種類は、25 例中 19 例に検索を行なった。*Pseudomonas* 4 例、*E. coli* 4 例、菌検出不能 4 例、*Staphylococcus aureus* 3 例、*Staphylococcus epidermidis* 1 例、同定不能の GNB 1 例であり、混合感染例では *Pseudomonas*+*Staphylococcus aureus* および *Pseudomonas*+*Enterococcus* 各 1 例であった。その結果、25 例中 20 例が有効、3 例が無効、2 例が不明であり、有効率は 87.0% であった。

副作用に関しては、25 例中 1 例だけが入院症例で、他はすべて外来症例であるため、十分な臨床検査を施行し得なかった。自覚的な副作用として、食欲不振 1 例、食欲不振と悪心 1 例、および心窩部痛 1 例の計 3 例 (12.0%) であり、そのうち 1 例は 2 日間の投薬で中止したが、他の 2 例は継続し得た (Table 15)。

考 案

PPA の抗菌スペクトルは PA, NA より 1~2 段階すぐれた抗菌力を示し、とくにグラム陰性菌のうち、大腸菌、肺炎桿菌、變形菌、緑膿菌および赤痢菌に対して適応となる。外科病巣由来の分離菌に対する感受性分布については、黄色ブドウ球菌に対しては適応ではないが、大

Table 15 Clinical responses of pipemidic acid

Case No.	Name	Age	Sex	Disease	Organisms	Daily dose		Duration (days)	Total dose (g)	Adj. therap.	Side effect	Response
						dose	time (mg)					
1	M. S.	50	M	Wound infection	<i>Pseudomonas</i>	1,000	×3	4	12	—	—	poor
2	S. F.	27	M	Panaritium	<i>Pseudomonas</i>	1,000	×3	4	12	—	—	good
3	M. K.	35	M	Panaritium		1,000	×3	3	9	Incision	—	good
4	T. K.	31	M	Furuncle	<i>Staph. aureus</i> <i>Pseudomonas</i>	1,000	×3	4	12	—	—	good
5	T. S.	33	M	Furuncle		1,000	×3	3	9	Incision	—	good
6	K. S.	22	M	Wound infection		1,000	×3	3	9	—	—	good
7	M. U.	70	F	Post op. cystitis	<i>Pseudomonas</i> <i>Enterococcus</i>	500	×4	3	6	—	Anorexia	poor
8	H. H.	51	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	500	×4	7	14	—	—	good
9	Y. H.	58	M	Furuncle		1,000	×3	5	10	—	—	good
10	S. N.	32	M	Abscess	<i>Staph. aureus</i>	750	×3	6	18	—	—	good
11	T. S.	62	F	Cystitis	No growth	1,000	×3	12	27	Incision	—	good
12	Y. K.	27	M	Furuncle	<i>Staph. aureus</i>	500	×3	2	6	—	Anorexia Nausea	unknown
13	K. S.	41	M	Lymphadenitis		500	×3	7	10.5	Incision	—	good
14	H. N.	38	F	Panaritium	GNB	500	×3	14	21	—	Gastric pain	good
15	S. S.	32	F	Mastitis		500	×3	3	4.5	Incision	—	good
16	M. S.	53	F	Wound infection	<i>Pseudomonas</i>	500	×3	6	9	—	—	good
17	N. A.	24	F	Panaritium	<i>Staph. epid.</i>	1,000	×3	5	15	—	—	good
18	Y. S.	12	M	Wound infection	<i>E. coli</i>	500	×3	5	7.5	Incision	—	good
19	K. M.	59	M	Cystitis	No growth	1,000	×3	5	7.5	—	—	good
20	M. S.	53	M	Burn infection	<i>Pseudomonas</i>	500	×3	21	63	—	—	good
21	J. T.	21	F	Acute cystitis	No growth	500	×3	5	7.5	—	—	good
22	M. N.	37	F	Acute pyelonephritis	No growth	500	×3	5	7.5	—	—	good
23	T. I.	45	F	Chronic cystitis	<i>Staph. aureus</i>	500	×3	7	10.5	—	—	good
24	U. T.	77	M	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	500	×3	4	6	—	—	poor
25	S. U.	65	F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	500	×3	10	15	—	—	good
						1,000	×3	7	21	—	—	unknown

腸菌, 肺炎桿菌, および緑膿菌に対しては適応となる。すなわち, 大腸菌においては, PPA は NA よりもすぐれた感受性分布を示し, GM に匹敵する抗菌力を示した。肺炎桿菌に対しては GM より約 1 段階抗菌力は弱い, 肺炎桿菌に対してすぐれた薬剤のない現在, 十分臨床使用に應用できる。いっぽう, 緑膿菌に対しては, その感受性分布は 25~50 $\mu\text{g/ml}$ にその大部分が分布しており, PPA の体内分布よりみて胆道および尿路感染に対し使用し得る。しかし, 緑膿菌による全身感染に対しては PPA の血中濃度が低いことから適応に問題がある。

その他の菌種に対する全国集計の成績では, *Proteus* group およびセラチアなどにおいても適応が認められた。

吸収・排泄に関しては, PPA の 500, 1,000, 2,000 mg の経口投与時の比較ではとくに dose response は認められなかった。このことは全国集計の成績でも同様であった。臓器内濃度については, SD 系ラットを用いた成績では, 腎, 血清, 肝の順で高く分布しており, 他の臓器への移行は良好でない。ラットにおける尿中および胆汁中への移行については, 血清比でみると, 胆汁では 8 倍, 尿中では 100 倍の濃度が認められ, したがって本剤の適用は胆道および尿路感染症が主体となろう。

代謝に関しては, われわれの薄層クロマトグラフィーによる bioautogram, radioautogram および radioscanning による代謝実験において PPA の他に抗菌活性のある代謝物を認めた。臨床使用に際しては, 菌種別では大腸菌, 肺炎桿菌, 変形菌, セラチアおよび緑膿菌がその適応菌種となる。また, 適応疾患については, 本剤の移行性を考えて, 胆道および尿路感染が適応となる。使用量に関しては, 軽症には 1 日量 750~1,500 mg, 重症感染には 3,000 mg 以上と考える。

副作用に関しては, その主体は消化器症状であり, とくに重篤と思える副作用は認められない。

結 論

Pipemidic acid (PPA) について基礎的, 臨床的検討を行ない, 次のような結論を得た。

1) 抗菌スペクトル

主としてグラム陰性菌のうち, 大腸菌, 肺炎桿菌, 変形菌, 緑膿菌, および赤痢菌にすぐれた抗菌力を示し, PA, NA より 1~2 段階すぐれた抗菌力を示した。

2) 病巣由来菌の感受性

大腸菌, 肺炎桿菌および緑膿菌に対してすぐれた抗菌力を示し, とくに緑膿菌に対しては大部分の株が 25~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 本剤が胆汁および尿中移行のよいことから, これらの疾患に対して適応と考えられる。

3) 血中および尿中濃度

血中濃度については, Moni-trol 血清を standard curve とする cup 法の成績では, 500 mg 投与群では 30 分でピークとなり, 平均 3.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 1,000 mg 投与群では 1 時間でピークとなり, 平均 5.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 2,000 mg 投与群では 2 時間でピークとなり, 平均 5.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。Dose response に関しては, 明らかな成績は得られなかった。

尿中濃度については, 500 mg 群, 1,000 mg 群および 2,000 mg 群はいずれも投与後 1 時間にピークがあり, それぞれ平均 420, 1,160, 1,697 $\mu\text{g/ml}$ を示した。6 時間までの尿中回収率は, それぞれ平均 30.4, 15.3, 19.6% であった。

4) 臓器内濃度

^{14}C -labeled PPA を用い臓器内濃度を検討した。SD 系ラット 3 匹 1 群の成績では 50 mg/kg, 経口投与時の臓器内濃度は, radioassay によると腎, 血清, 肝, 心, 筋肉, 脾, 肺の順であり, bioassay では腎, 血清, 肝の順で, radioassay と同様の傾向を示したが, 他の臓器は測定不能であった。

5) 生体内代謝

PPA 投与後の人尿ならびに ^{14}C -labeled PPA 投与後のラット尿について, 薄層クロマトグラフィーを施行し, bioautogram による抗菌活性の検討と radioautogram, および radioscanning による代謝実験を行なった。その結果, 人尿 3 検体とも Rf 値 0.45 の部位に standard の PPA と同一の Rf 値を示す spot を bioautogram において証明し, さらに高い Rf 値 0.82 に抗菌力のある代謝物と思われる spot を証明した。radioautogram および radioscanning の成績でも Rf 値 0.45 と Rf 値 0.75 に active zone を認め, bioautogram で得られた成績を証明しうる結果を得た。すなわち, PPA は生体内では抗菌性のある代謝物を生ずることを証明した。

6) 臨床使用成績

外科系感染症 25 例に使用し, 有効 20 例, 無効 3 例, 不明 2 例で, 有効率 87.0% であった。副作用としては食欲不振 1 例, 食欲不振と悪心 1 例, および心窩部痛 1 例の計 3 例 (12.0%) であり, そのうち 1 例は 2 日間の投薬で中止したが, 他の 2 例は継続し得た。

参 考 文 献

- 1) 新薬研究会報告: 第 23 回日本化学療法学会総会, "Pipemidic acid", 神戸, 1975
- 2) 石山俊次, ほか: 合成 Cephalosporin C の臨床研究. J. Antibiotics Ser. B 18(4): 272~281, 1965
- 3) 真下啓明, 三橋 進, 編集: 耐性と化学療法。医

学書院

- 4) 岩本英男, 石山俊次: カップ法による検討。最新医学 27(2): 287~292, 1972
- 5) 田中信男, 中村昭四郎: 抗生物質大要。東大出版

会

- 6) 中山一誠: 病巣由来黄色ブドウ球菌の各種抗生剤感受性分布およびそのフェージ型別との関係について。日大医誌 26(4): 393~419, 1967

ANTIBACTERIAL ACTIVITY, ABSORPTION, EXCRETION,
TISSUE DISTRIBUTION AND METABOLISM OF
PIPEMIDIC ACID AND ITS CLINICAL APPLICATION IN
THE SURGICAL FIELD

SHUNJI ISHIYAMA, ISSEI NAKAYAMA, HIDEO IWAMOTO, SHIGETOMI IWAI,
MUTSUMI TAKATORI, TAKAMICHI KAWABE, IKUHIRO SAKATA,
IKUO MURATA, MITSURU OOHASHI and HIROKO MIZUASHI
The Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine

Basic studies on pipemidic acid (PPA) were performed with the following results.

1) Antibacterial spectrum

PPA showed excellent antibacterial activity mainly against gram-negative bacteria such as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa* and *Shigella* sp. Its activity was 2 to 4 times higher than that of piromidic acid and nalidixic acid.

2) Sensitivity of organisms isolated from infected sites

PPA showed excellent antibacterial activity against strains of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*, its MICs for most strains of *Pseudomonas aeruginosa* ranging from 25 to 50 $\mu\text{g/ml}$. Considering its good distribution to bile and urine, PPA seems to be applied to biliary and urinary tract infections caused by these organisms.

3) Serum and urine levels

By the cup-plate method using a standard calibration curve of Moni-trol, average peak serum levels of PPA in men were 3.0 $\mu\text{g/ml}$ 30 minutes after 500 mg dosing, 5.1 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour after 1,000 mg dosing and 5.4 $\mu\text{g/ml}$ 2 hours after 2,000 mg dosing. Dose-response was not clear with this results.

The urine levels of PPA in men attained a peak of 420, 1,160 and 1,697 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour after dosing of 500, 1,000 and 2,000 mg, and the urinary recoveries for 6 hours were 30.4, 15.3 and 19.6% respectively.

4) Tissue levels

Tissue levels were determined in groups of 3 SD rats given 50 mg of ^{14}C -PPA per kg. PPA concentrations were high in the order of kidneys, serum, liver, heart, muscle, spleen and lung by radioassay, and in the order of kidneys, serum, liver by bioassay. PPA was not detectable by bioassay in the other tissues.

5) Metabolism

Urine of men given PPA and rats given ^{14}C -PPA was developed by thin-layer chromatography followed by bioautography, radioautography or radiochromatogram scanning.

There were two bio-active spots at the Rf value of 0.45 (corresponding to PPA) and the Rf value of 0.82 (possibly metabolites) in human urine, and similar spots (Rf 0.45 and 0.75) were detected in rat urine.

6) Clinical results

PPA was used for 25 cases of infections in the surgical field and the results were effective in 20 cases, ineffective in 3 cases and unknown in 2 cases. The efficacy rate was 87%. As side effects, anorexia was observed in 1 case, anorexia and nausea in 1 case, and a epigastric pain in 1 case, the frequency being 12.0%. Medication was discontinued in 1 case but not in 2 cases.