

産婦人科領域における Pipemidic acid の検討

金尾昌明・高野 登・浅井政房・佐藤 譲・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

(主任：岡田弘二教授)

はじめに

グラム陰性桿菌 (GNB) の産婦人科領域の感染症における意義は重要である。今回、大日本製薬総合研究所において開発された Pipemidic acid (PPA)^{1,2)} は、従来 GNB による感染症でも、とくに尿路感染症に使用されてきた Nalidixic acid (NA)³⁾ と Piromidic acid (PA)⁴⁾ との特徴を兼ね備えたものとされている。われわれは、最近、本剤を使用する機会を得たので、若干の基礎的検討を加えて報告する。

実験方法

吸収・排泄試験は臨床検査値に異常を認めない3名を対象とし、PPA 500 mg を空腹時に1回経口投与し、その後の血中濃度、尿中濃度の推移を *E. coli* Kp 株を検定菌とし pH 7.0 のミュラー-ヒントン培地を用いた薄層寒天平板カップ法で測定した。また、臍帯血、羊水への移行を検討するためには、妊娠 39~42 週の正常妊婦 6 名に PPA 500 mg を経口投与し、胎児娩出直後に臍帯血、羊水および母体血を採取し、投与後各時間における PPA の濃度を血中濃度に準じて測定した。

臨床投与の対象は京都府立医科大学付属病院産婦人科外来を受診した者および同科に入院した者のうち、尿路感染症と骨盤内感染症、術創感染などの化膿性疾患とした。

投与期間は 3~14 日間で連続投与である。

効果判定は、尿中、膿汁中の菌の消失改善を指標とし、その他、尿沈渣所見、膿汁の消失、発熱、白血球数などの臨床症状の改善を参考とし、自覚的所見よりも他覚的所見を重視した。また、入院例においてはできるだけ投与前後の血液生化学検査などを行ない、副作用のチェックの一助とした。

実験成績

1. 吸収

PPA 500 mg 1 回経口投与時の血清中濃度は、Table 1 および Fig. 1 のように 3 例平均の 30 分値が 1.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、1 時間値が 3.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2 時間値が 2.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、4 時間値が 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6 時間値が 1.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、peak は 1 時間値であった。

2. 排泄

Table 1 Serum concentrations of PPA (500 mg per os)

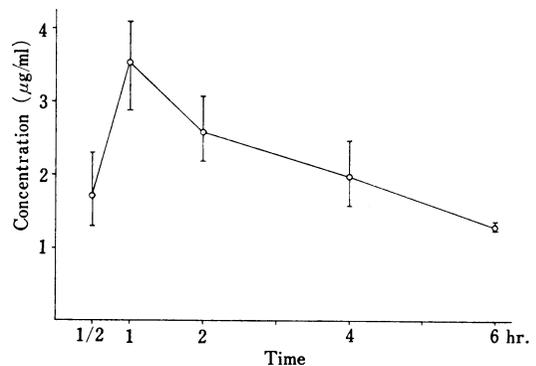
Name	Serum concentrations ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
	1/2	1	2	4	6 hr.
Y. F.	1.3	2.9	2.6	1.8	1.3
A. M.	1.4	3.0	2.2	1.6	1.3
K. M.	2.3	4.1	3.1	2.5	1.4
Mean	1.7	3.3	2.6	2.0	1.3

Thin layer agar cup method

Medium: MÜLLER-HINTON (Difco, pH 7.0)

Test organism: *E. coli* Kp

Fig. 1 Serum levels of PPA (500 mg per os)



血清中濃度を測定した同一人について、尿中濃度、尿中排泄量も同時に測定した。Table 2 および Fig. 2 のように、0~3 時間に 45.82 mg (9.16%)、3~6 時間に 69.8 mg (13.96%)、6~12 時間に 20.41 mg (4.08%) が尿中から回収され、12 時間までの総排泄量は 136.03 mg (27.21%) であった。

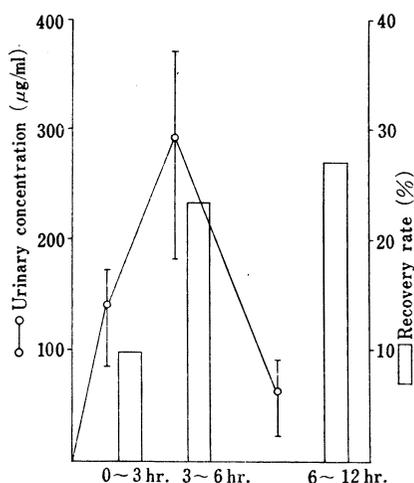
3. 胎児への移行

分娩直前の正常 10 カ月妊婦 6 例の 500 mg 1 回経口投与時の娩出直後の臍帯血中濃度、羊水中濃度は、投与後娩出までの時間が短かったせいか、陣痛が強く招来されていたこともあいて、Table 3 のように 2 例を除いては測定限界値以下であった。

Table 2 Urinary concentrations and recovery rates of PPA (500 mg per os)

Name	Urinary concentrations			
	0~3 hr.	3~6 hr.	6~12 hr.	Total
Y. F.	0.0850 mg × 590 ml = 50.15 mg	0.1842 mg × 480 ml = 88.42 mg	0.0235 mg × 740 ml = 17.39 mg	155.96 mg
A. M.	0.1620 mg × 240 ml = 38.88 mg	0.3721 mg × 110 ml = 40.93 mg	0.0736 mg × 145 ml = 10.67 mg	90.48 mg
K. M.	0.1730 mg × 280 ml = 48.44 mg	0.3202 mg × 250 ml = 80.05 mg	0.0921 mg × 360 ml = 33.16 mg	161.65 mg
Mean	45.82 mg (9.16%)	69.80 mg (13.96%)	20.41 mg (4.08%)	136.03 mg (27.21%)

Fig. 2 Urinary excretion of PPA (500 mg per os)



4. 臨床成績

昭和49年5月から50年1月までの教室の入院症例20例、外来症例15例に使用した成績をTable 4にまとめて示す。全例が経口投与例であり、1日3回に分割投与した。製剤は250 mg/錠もしくは500 mg/錠を用いた。

効果判定は細菌学的効果と臨床的効果の2点から行なった。すなわち、本剤投与により3日以内に起炎菌の消失と臨床所見の著明な改善とが認められたものを著効(++)、両者の改善が4日以後に認められたものを有効(+), 7日を過ぎても菌の消失が認められないもの、および投与途中で悪化したものを無効(-)とした。

No. 1は関節リウマチの治療のためにステロイドを連用し、腰椎の骨折による脊髄損傷のために尿閉をきたした症例であり、No. 2, 3, 5, 17は子宮頸癌のため広汎子宮全摘術を施行した症例である。ただしNo. 17は術後3年を経過した外来での症例である。また、No. 31

Table 3 PPA levels in amniotic fluid and umbilical cord blood (500 mg per os)

Name	Time	Maternal serum	Amniotic fluid and umbilical cord blood (μg/ml)	
			Umbilical cord's serum	Amniotic fluid
T. H.	10'	n. d.	n. d.	n. d.
F. E.	45'	1.6	n. d.	n. d.
N. R.	1°10'	2.5	trace	trace
K. S.	4°	1.6	n. d.	n. d.
S. T.	5°	1.8	1.6	trace
O. T.	5°	1.6	n. d.	n. d.

n. d. : not detectable

は卵巣嚢腫摘出後2週間目に腹膜炎のために再開腹した症例の術後8年目で、数度の切開排膿により治癒退院したが、入院直後の発熱に使用して効果を認めなかった。尿路感染症例23例中20例に有効で、有効率87%、化膿性疾患12例中9例に有効で、有効率75%であった。

5. 副作用

1例において心窩部痛を、1例において下痢を訴えたがいずれも軽度で、中止するほどのものではなかった。1例において口唇部の粘膜疹を訴え、薬疹と考えられたが、抗炎症剤のジクロフェナクナトリウムを併用しており、本剤によるものと決めつけるわけにはいかない。Challenge testは行なうことができなかった。臨床検査成績では、Fig. 3のようにGOT, GPT, alkaline phosphatase, total bilirubin, BUN, creatinineなどのいずれにおいても本剤投与前後において著変なく、正常値の範囲内で若干の変動をみたものもあったが、その傾向も一定していない。

考 案

PPAはGNBに優れた抗菌力を示し、緑膿菌やNAおよびPA耐性菌にも抗菌力を示すし、その作用はNA、

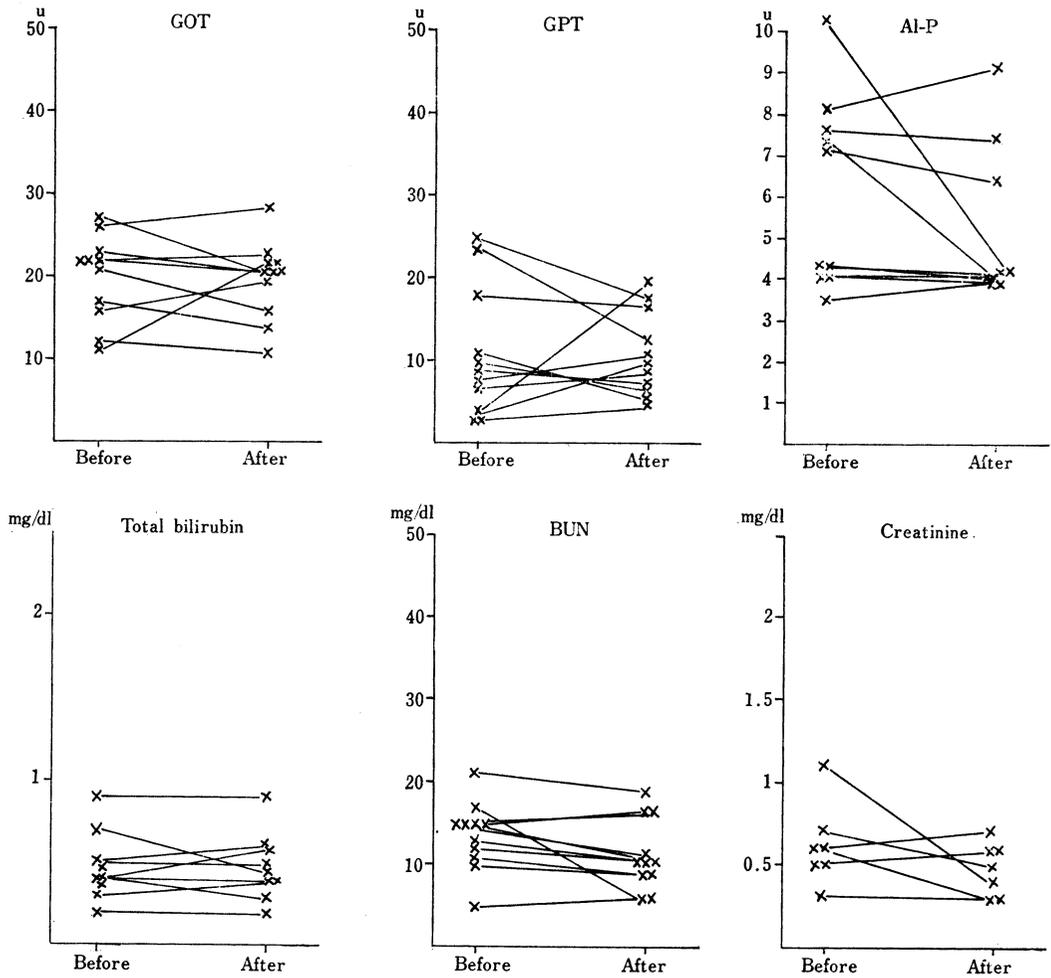
Table 4 Clinical uses of PPA

No.	Sex	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Organisms	Drug-sensitivity				Doses (mg)			Effects	Side effects	
						NA	CER	AB-PC	GM	per day	days	total			
(Urinary tract infections-I)															
1	F	61	35	Chronic cystitis	<i>Proteus vul.</i>	++	-	-	++	1,500	7	10,500	++	none Epigast- ralgia none	
2	F	30	45	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	++	++	-	+	1,500	6	9,000	++		
3	F	62	48	Chronic cystitis	<i>Citrobacter</i>	+++	-	-	++	1,500	9	13,500	+		
4	F	43	51	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	++	+	+	++	1,500	7	10,500	+		
5	F	26	45	Chronic cystitis	—	—	—	—	—	1,500	8	12,000	+		
6	F	27	51	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	+++	++	++	++	1,500	5	7,500	+		
7	F	48	50	Acute cystitis	<i>Staph. epider.</i>	-	+++	-	+++	1,500	13	19,500	-		
8	F	70	53	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	+	+++	+	+++	1,500	6	9,000	+		
9	F	41	52	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	-	-	+++	1,500	7	10,500	-		
10	F	52	55	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	+++	+++	+++	++	1,500	3	4,500	+		
11	F	42	46	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	+++	+++	+++	+++	750	14	10,500	+		
12	F	35	43	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	+++	+++	+++	+++	750	3	2,250	+		
(Urinary tract infections-II)															
13	F	40	58	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	++	+	-	++	1,500	5	7,500	+	none none none none none none none none Diarrhea none none	
14	F	48	60	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	++	-	-	+	1,500	4	6,000	+		
15	F	51	53	Acute cystitis	—	—	—	—	—	3,000	3	9,000	+		
16	F	49	50	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	++	-	-	++	1,500	4	6,000	+		
17	F	47	52.5	Acute cystitis	<i>Klebsiella pneu.</i>	++	+	+	+++	1,500	7	10,500	++		
18	F	38	55	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	+++	++	++	+++	750	3	2,250	+		
19	F	51	51	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	++	+++	-	+++	750	14	10,500	+		
20	F	71	46	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	+++	++	-	+++	750	8	6,000	+		
21	F	21	50	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	+++	+++	-	+++	750	7	5,250	+		
22	F	40	48	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	-	+	++	+++	750	3	2,250	-		
23	F	63	37.5	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	++	-	-	+	1,500	5	7,500	+		
(Pelvic infections and others)															
24	F	25	56	Acute puerperal infection	—	—	—	—	—	1,500	4	6,000	+		none none none none Drug eru- ption* none none none none none none none
25	F	24	58	Acute puerperal infection	—	—	—	—	—	1,500	4	6,000	+		
26	F	46	60	Acute parametritis	<i>Citrobacter</i>	++	+	-	+	3,000	5	15,000	++		
27	F	32	51	Acute bilateral adnexitis	—	—	—	—	—	1,500	7	10,500	+		
28	F	38	55	Acute endometritis	—	—	—	—	—	1,500	5	7,500	+		
29	F	38	50	Acute endometritis	—	—	—	—	—	1,500	6	9,000	+		
30	F	45	48	Acute left adnexitis	<i>Staph. aureus</i>	-	++	-	+++	3,000	4	12,000	-		
31	F	36	48.5	Chronic abdominal abscess	<i>Staph. aureus</i>	-	++	++	++	3,000	7	21,000	-		
32	F	28	58	Acute puerperal infection	—	—	—	—	—	750	4	3,000	+		
33	F	27	55	Acute puerperal infection	—	—	—	—	—	750	4	3,000	+		
34	F	25	53	Acute left adnexitis	—	—	—	—	—	750	7	5,250	+		
35	F	35	51	Chronic pelvio-peritonitis	—	—	—	—	—	750	7	5,250	-		

F : Female

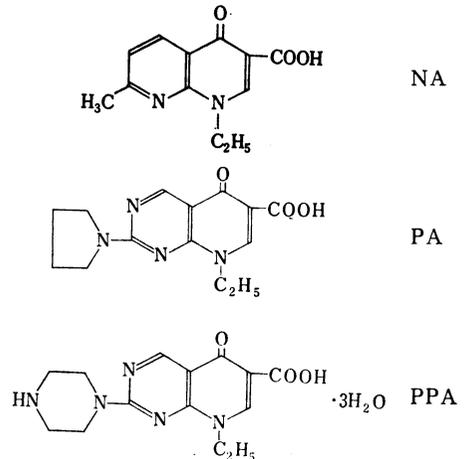
* Dichrophenac sodium was used at the same time.

Fig. 3 Laboratory examination before and after PPA administration



PA, ABPC より強く、さらに緑膿菌感染症では CB-PC より優れているとされている。体内ではほとんど代謝されず、大部分が未変化体のまま、主として尿中へ排泄され、各種動物における急性・慢性毒性、催奇形性ならびに一般薬理作用に関する検討結果などからして、本剤の毒性は低いとされている。筆者は PA の臨床治験を担当した当時、主代謝産物の β -Hydroxypiromidic acid が PA そのものよりも GNB に対して強い抗菌作用があるとされていた点に興味を有していた⁴⁾。PPA は Fig. 4 のように、PA と同様に基本骨格として pyridopyrimidine 環を有しており、PA の発展したものと考えられる。われわれは化学療法剤を従来の細菌学的検討だけでなく、金属キレート能や、電子伝達系に対する mediator としての効果を比較したりする物理化学的立場から検討することに興味を持ち続けてきた⁵⁾。山辺⁶⁾

Fig. 4 Chemical structures of NA, PA and PPA



によると, $\text{FeSO}_4 \rightarrow \text{cytochrome-C}$ 電子伝達に対する NA の効果は促進であり, PA の効果は著しい促進であるとされている。PPA についてもこのような面の検討が今後期待される。

ま と め

1. PPA 500 mg 1 回経口投与時の血清中濃度の peak は 1 時間値で $3.3 \mu\text{g/ml}$ であり, 12 時間までの尿中総排泄量は 136.03 mg で, 尿中回収率 27.21% であった。
2. PPA の臍帯血, 羊水中への移行は, 母体血清中濃度に比べて低かった。
3. 35 例の産婦人科感染症に対する PPA 使用成績は, 35 例中 29 例有効で, 有効率は 83% であった。
4. 副作用は発疹 1 例, 心窩部痛 1 例, 下痢 1 例の 3 例だけで, 血液生化学性状も PPA の投与前後において著変を認めなかった。

文 献

- 1) Pipemidic acid 研究会記録 第 2 回, 第 3 回, 第 4 回, 1974, 1975
- 2) 第 23 回日本化学療法学会総会 新薬研究会報告 "Pipemidic acid", 1975
- 3) 松下光延, ほか: 産婦人科領域における尿路感染症と Nalidixic Acid の価値。診療と新薬 2: 847, 1965
- 4) 村上 旭, ほか: 産婦人科領域における Piromidic acid の検討。Chemotherapy 19: 548, 1971
- 5) 金尾昌明: 化学療法剤の金属キレート——化学療法剤の組織化学的証明法への応用について。産婦進歩 26 (1): 1, 1974
- 6) 山辺 茂: 生体要素の構成と機能にあずかる分子。化学の領域 増刊 104: 1, 1975

CLINICAL STUDIES ON PIPEMIDIC ACID IN THE GYNECOLOGICAL AND OBSTETRICAL FIELDS

MASAAKI KANAO, NOBORU TAKANO, MASAFUSA ASAI,
YUZURU SATO and HIROJI OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director: Prof. HIROJI OKADA)

Studies on pipemidic acid (PPA) were carried out in our clinic.

The results were as follows:

1. The serum level of PPA, following the oral administration of 500 mg of PPA, was determined by the cup-plate method, using *E. coli* Kp as a test organism. The serum level was $1.7 \mu\text{g/ml}$ at 30 minutes, $3.3 \mu\text{g/ml}$ at 1 hour and $1.3 \mu\text{g/ml}$ at 6 hours after the administration.
2. Urinary excretion of PPA was also determined by the same method, and 27% of the administered dose was recovered in urine within 12 hours after a single dose of 500 mg per os.
3. The transfer of PPA from mother to fetus was examined in 6 cases of normal pregnant women. The levels of PPA in umbilical cord blood and in amniotic fluid were extremely low.
4. PPA was effective in 29 of 35 cases in our clinic, including urinary tract and pelvic infections.
5. In one case, drug eruption appeared. One complained of epigastralgia and the other had diarrhea. No other side effects nor adverse reactions were found in other cases.