

耳鼻咽喉科領域における Pipemidic acid に関する 基礎的、臨床的研究

岩沢武彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

緒 言

最近の感染症の病原菌は、耐性ブドウ球菌以外に、感染病巣から緑膿菌、大腸菌、クレブシエラ、変形菌、その他腸内細菌類似菌などが分離同定される機会がはなはだ多い。既知抗菌性物質は、比較的グラム陰性桿菌群に対して自然耐性であり、とりわけ緑膿菌に強い抗菌力を発揮する薬剤はきわめて少ない。

大日本製薬総合研究所ではさきに pyridopyrimidine 誘導体である Piromidic acid¹⁾を開発したが、さらに今回新規の誘導体として Piromidic acid 同様 pyridopyrimidine 環を母核とする Pipemidic acid (PPA)を開発し、化学療法上注目を浴びるにいたった。

本剤は、グラム陰性菌、とくに緑膿菌に強い抗菌力を有し、しかも経口投与で消化管からの吸収がすぐれている²⁾という。

Pipemidic acid の物理化学的性状は、白色ないし微黄色の結晶状を呈しており、熱、光、湿気、酸およびアルカリに安定であり、水に難溶、メタノール、エタノール、ブタノール、アセトン、クロロホルム、ベンゼン、エーテル、ヘキサン、酢酸エチルにはほとんど不溶、酢酸、水酸化ナトリウム水溶液に易溶である。その化学構造式は、Fig. 1 に示したとおり、pyridopyrimidine 環を基本骨格としており、一般名は Pipemidic acid trihydrate と称し、分子式は $C_{14}H_{17}N_5O_3 \cdot 3H_2O$ で表わされ、分子量は 357.37 と算出されている。

Pipemidic acid の急性毒性は、マウスの経口投与で $LD_{50} > 5,000 \text{ mg/kg}$ 、イヌで $LD_{50} > 2,000 \text{ mg/kg}$ とさ

れ、また、亜急性毒性に関する動物実験でも著変はみられなかった²⁾といわれている。なお、マウスでの Pipemidic acid 投与の実験成績でも、催奇形性作用も認められなかった²⁾。

著者は、今回新規に開発された Pipemidic acid について、昭和49年9月から50年3月にわたりその試験管内抗菌力、血中濃度および組織内移行濃度の測定などの基礎的検討をおこなうとともに、耳鼻咽喉科領域の代表的な急性感染症に対して臨床応用した結果、良好な成績をおさめたので、その概要について報告する。

基礎的検討

新抗菌性物質 Pipemidic acid に関して、その試験管内抗菌力、本剤経口投与後の血中濃度およびヒト手術例からの摘出組織の移行濃度などの基礎的問題を検討した結果、つぎのような成績がえられた。

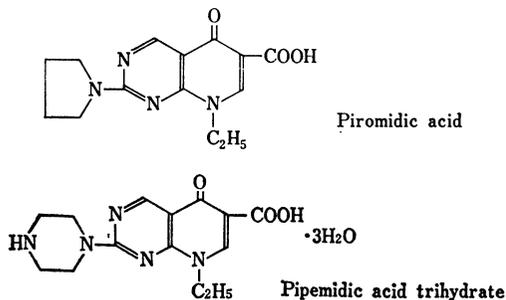
1. 試験管内抗菌力

i) 実験方法: *in vitro* での Pipemidic acid の抗菌力試験は、日本化学療法学会 MIC 小委員会の指定基準にしたがい、寒天平板希釈法により各菌種について抗菌力を測定した。すなわち、抗菌力試験培地は、Heart Infusion Agar (栄研)を使用し、培地接種菌を Tryptosoy Broth (栄研)で 37°C 、18時間増菌培養をおこなった。被検薬剤の希釈は、phosphate buffer (pH 7.2)で Pipemidic acid を初め、他比較抗生物質の最高希釈濃度を $100 \mu\text{g/ml}$ とし、以下2倍通減希釈をおこない、最低希釈濃度を $0.2 \mu\text{g/ml}$ とした薬剤希釈系列を作製した。

抗菌力被検菌株は、各研究機関から分与された標準菌 29 株と化膿性中耳炎の耳漏から分離同定された coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株、その他病巣分離の *Escherichia coli* 46 株、*Klebsiella pneumoniae* 29 株、*Proteus mirabilis* 27 株および *Pseudomonas aeruginosa* 60 株について抗菌力を測定した。

抗菌力測定は、前記した増菌菌液の $10^8/\text{ml}$ 白金耳量を被検薬剤を混和した試験培地に画線塗抹をおこない、 37°C 、24時間孵卵器内で培養後、培地増殖の菌集落の発生を肉眼的観察により判定し、各被検菌株の最小発育阻止濃度 minimal inhibitory concentration (MIC)

Fig. 1 Comparison of chemical structure



を調べた。

Pipemidic acid の抗菌力の比較抗生物質は, Penicillin G (PC G), Aminobenzylpenicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC), Aminocyclohexylpenicillin (ACPC), Sulbenicillin (SBPC), Erythromycin (EM), Oleandomycin (OL), Spiramycin (SPM), Josamycin (JM), Lincomycin (LCM), Oxytetracycline (OTC), Tetracycline (TC), Chloramphenicol (CP), Kanamycin (KM), Streptomycin (SM), Leucomycin (LM), Gentamicin (GM), Aminodeoxykanamycin (AKM), Lividomycin (LVDM), Kasugamycin (KSM), Ribostamycin (RSM), 3', 4'-dideoxykanamycin B (DK B), Tobramycin (TOB), Polymyxin B (PL B), Colistin (CL), Cephalexin (CEX), Cefazolin (CEZ) および Cephaloridine (CER) などの既知抗生物質の MIC を測定し, Pipemidic acid との抗菌力を比較検討した。

ii) 実験成績: 前記した実験方法にしたがい, Pipemidic acid を初めとする各薬剤の被検菌株に対する MIC を測定した結果, 各標準菌株に対する Pipemidic acid の抗菌力は, Table 1, 2 に示したとおり, *Staphylococcus aureus* は 25~50 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC があり, *Streptococcus pyogenes* および *Diplococcus pneumoniae* などは 100~200 $\mu\text{g/ml}$ とグラム陽性球菌群はいずれも高い MIC 値を示した。また, *Bacillus subtilis* は 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で菌の発育が阻止されており, *Sarcina lutea* と *Corynebacterium diphtheriae*

Table 1 Antibacterial spectrum of pipemidic acid

A) Gram positive bacteria		MIC ($\mu\text{g/ml}$)
Test organisms		PPA
<i>Staphylococcus aureus</i> FAD 209 P JC-1		25
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima		25
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith		25
<i>Staphylococcus aureus</i> Neuman		50
<i>Streptococcus pyogenes</i> Type 11		100
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook		100
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23		200
<i>Streptococcus pyogenes</i> Dick		200
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-8		100
<i>Diplococcus pneumoniae</i> Type 3		100
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219		6.25
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC-6633		12.5
<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001		100
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> PW-8		100

はいずれも 100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値であった。また, グラム陰性菌群では, *Escherichia coli* が 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と比較的 MIC 値が低かった。*Proteus group* および *Klebsiella pneumoniae* などは 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示した。なお, *Pseudomonas aeruginosa* は 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ で菌の発育阻止が可能であり, *Aerobacter aerogenes*, *Salmonella typhi* および *Shigella flexneri* などは 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示し, グラム陽性菌にはあまり抗菌力は期待しがたいが, グラム陰性菌, とりわけ *Pseudomonas aeruginosa* に対して比較的良好な抗菌力を有していた。

Table 2 Antibacterial spectrum of pipemidic acid

B) Gram negative bacteria		MIC ($\mu\text{g/ml}$)
Test organisms		PPA
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2		1.56
<i>Escherichia coli</i> IAM-1253		1.56
<i>Escherichia coli</i> 80750		3.13
<i>Proteus mirabilis</i> PR 4		6.25
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19		6.25
<i>Proteus vulgaris</i> IAM-1025		6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Type 22		3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ST-101		6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> X-239		25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Denken		25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-1049		12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM-10027		12.5
<i>Aerobacter aerogenes</i> IAM-1102		6.25
<i>Salmonella typhi</i> T-287		3.13
<i>Shigella flexneri</i> 2a		3.13

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対する Pipemidic acid の *in vitro* での抗菌力は, Table 3 に示したとおり, その MIC は 12.5~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に分布しており, とくに ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークが認められ, 他の PC G 以下の 16 種既知抗生物質との比較ではかなり抗菌力は劣っていた。

病巣分離の *Escherichia coli* 46 株に対する Pipemidic acid の抗菌力は, Table 4 に示したとおり, 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性が分布しており, とくに 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC が集中し, そのピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。Pipemidic acid は, CEX 以下 10 種既知抗生物質との比較でも *Escherichia coli* に対してはかなり抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *Proteus mirabilis* 27 株に対する Pipe-

Table 3 Comparison of antibacterial activity of pipemidic acid with that of other antibiotics against 80 coagulase positive staphylococcal strains

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
PPA							4	6	12	58
PC G	11	6	5	5	8	10	2	9	10	14
ABPC	7	5	8	9	12	8	7	12	7	5
KM	3	2	4	20	13	11	1	2		24
SM	3	1	5	7	17	3	1	2		41
GM	38	11	17	2	5	2	3	1		1
EM	21	3	6	1	1		1		2	45
OL	5	4	13	8	4	2	2	8	5	29
LM	1		4	29	13	1			1	31
SPM					9	22	8	3	2	36
JM	5	2	8	19	17		2	8	6	13
LCM	4	3	15	17	3	4	2	1	1	30
TC	3	9	4	6	3	3	5	1		46
OTC	4	5	6	6	9	1	1			48
CP					3	8	27	8	9	25
CEX	3	3	4	12	17	25	11			5
CER	40	8	9	5	2	8	1	2	1	4

Table 4 Comparison of antibacterial activity of pipemidic acid with that of other antibiotics against *Escherichia coli*

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
PPA	46			2	21	19	3	1			
CEX	14				1			6	6	1	
ABPC	46				8	2	8	9	5		14
CBPC	46			2		2	6	9	4	14	9
ACPC	14									2	12
SBPC	26					3	5	5	6	4	3
AKM	7			1	4		1				1
RSM	36						11	13	8		4
GM	43		9	15	14	5					
LVDM	47				4	7	20	7	7		2
CEZ	46				9	16	7	6	5	1	2

midic acid の抗菌力は、Table 5 に示したとおり、 $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の範囲内で菌の発育阻止が可能であり、その MIC のピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ に認められた。なお、Pipemidic acid は、CEX 以下 11 種既知抗生物質との抗菌力の比較でもかなり強い抗菌力を示した。

病巣分離の *Klebsiella pneumoniae* 29 株に対する Pipemidic acid の抗菌力は、Table 6 に示したとおり、

$1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性の分布がみられ、とくに $3.13 \mu\text{g/ml}$ に MIC のピークが認められた。また、Pipemidic acid は、CEX 以下 11 種既知抗生物質との比較でも抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* 60 株に対する Pipemidic acid の抗菌力は、Table 7 に示したとおり、 $6.25 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC が分布しており、

Table 5 Comparison of antibacterial activity of pipemidic acid with that of other antibiotics against *Proteus mirabilis*

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
PPA	27				2	20	4	1			
CEX	18						2	3	6	2	5
ABPC	18				1	2	9	2	1		3
ACPC	14									4	10
CBPC	27				12	8	3		4		
SBPC	26				3	7	12		4		
AKM	10										10
RSM	20					4	5	3	5	3	
GM	22			7	7	4	2		1		1
LVDM	20						1	7	4		8
CEZ	27					8	15	3		1	
CER	24					2	4	7	9	2	

Table 6 Comparison of antibacterial activity of pipemidic acid with that of other antibiotics against *Klebsiella pneumoniae*

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
PPA	29				3	21	3	2			
CEX	8			1		2	1	4			
ABPC	7					1			1		5
ACPC	7										7
CBPC	15						1	1			13
SBPC	16						2				14
AKM	2						2				
RSM	16				1	8	3	2	1		1
GM	17	6		7	4						
LVDM	29				2	2	15	6			4
CEZ	18				8	7	1	1	1		
CER	15					4	8			1	2

その MIC のピークは 25 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。Pipemidic acid は、一連の既知抗緑膿菌性の抗生物質との比較では GM, DK B, TOB より劣るが、CBPC, SBPC と比べほぼ同等の抗菌力を有していた。

2. 血中濃度

i) 実験方法: Pipemidic acid の血中濃度の測定方法は、腎、肝機能正常な健康成人 3 例について、本剤 1g 経口投与後の血中活性値の時間的推移を bioassay で追跡検討をおこなった。すなわち、Pipemidic acid 1g 経口投与後 30 分、1、2、4 時間および 6 時間にわたり肘静脈から経時的に採血をおこない、その分離血清に

ついて、*Escherichia coli* Kp 株を検定菌とする薄層カップ法による生物学的検定法で Pipemidic acid の血中における抗菌活性値を測定した。本測定培地には、MÜLLER-HINTON Medium を使用した。標準曲線は、 $1/15\text{M}$ phosphate buffer (pH 7.0) で本粉末を 9 : 1 の割合で希釈をおこない、以後 2 倍通減希釈で標準液を調製して各薬剤濃度の阻止帯長径から活性数値を片対数表から算出し標準曲線を作製した。

ii) 実験成績: 前記の実験方法にしたがい、健康成人の Pipemidic acid 1g 経口投与後の血中濃度の時間的推移は、Table 8, Fig. 2 に示したとおり、3 例の成績で

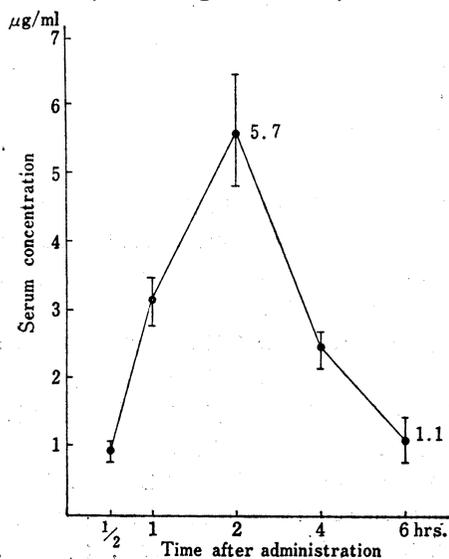
Table 7 Comparison of antibacterial activity of pipemidic acid with that of other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
PPA	60						2	10	32	12	4
CEX	60										60
ABPC	60										60
CBPC	60							2		3	34
SBPC	37							1	2	12	7
KSM	60								1	1	56
GM	60	2	5	2	14	17	6	6	6	1	1
PL B	60			2	9	23	14	2			7
CL	60							5	17	18	7
LVDM	60							2	1	8	32
DK B	60		8	12	22	8	10				
TOB	60		4	19	16	12	6	2	1		

Table 8 Serum concentration of pipemidic acid in normal adults (1 g, p. o.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
					$\frac{1}{2}$ hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	A. T.	30	M	77	0.8	3.2	6.5	2.7	1.2
2	U. I.	21	F	46.5	1.1	3.5	5.8	2.5	1.4
3	K. O.	38	M	71.5	0.9	2.8	4.8	2.2	0.8
Average					0.9	3.2	5.7	2.5	1.1

Fig. 2 Serum concentration of pipemidic acid in normal adults (1 g, p. o.) (the average of 3 cases)



経口投与 30 分後には $0.8\sim 1.1 \mu\text{g/ml}$ となり、平均 $0.9 \mu\text{g/ml}$ と上昇し始め、1 時間後には $2.8\sim 3.5 \mu\text{g/ml}$ で平均 $3.2 \mu\text{g/ml}$ の活性値を測定しえた。また、Pipemidic acid 投与 2 時間後には $4.8\sim 6.5 \mu\text{g/ml}$ となり、平均 $5.7 \mu\text{g/ml}$ と血中濃度の最高値に達した。しかし、投与 4 時間後から $2.2\sim 2.7 \mu\text{g/ml}$ と活性値が測定され、平均 $2.5 \mu\text{g/ml}$ と血中活性値の減少傾向がみられ始め、さらに経口投与 6 時間後には $0.8\sim 1.4 \mu\text{g/ml}$ となり、平均 $1.1 \mu\text{g/ml}$ と低下したが有効血中濃度を維持していた。

3. 組織内移行濃度

Pipemidic acid の組織内移行濃度は、本剤 1g 経口投与後、血中濃度のピーク時の 2 時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃 5 例と上顎洞粘膜 4 例について組織内活性値を bioassay で測定をおこなった。

組織内濃度の測定方法は、各摘出組織 1g を磨砕乳化させ、これを phosphate buffer (pH 7.0) で 5 倍希釈をおこない、18 時間氷庫保存により浸漬後、その遠沈上清液を血中濃度測定の場合に準じ、*Escherichia coli*

Kp 株を標示菌とする薄層カップ法により組織内活性値を測定した。

なお、Pipemidic acid 投与後の bioautography は、Pipemidic acid の血清濃度および組織内移行濃度を測定するとともに、残余抽出組織片を同培地上に載せ、18 時間氷庫保存後、さらに 24 時間孵卵器内で培養後、組織片周縁の菌発育阻止帯像の形成を観察した。

Pipemidic acid 1g 経口投与後の組織内移行濃度は、Table 9 に示したとおり、ヒト口蓋扁桃 5 例の組織内活

性値は 0.8~1.4 $\mu\text{g/g}$ で平均 1.1 $\mu\text{g/g}$ の移行が認められ、その時点における血清濃度は 5.6~6.4 $\mu\text{g/ml}$ で平均 5.96 $\mu\text{g/ml}$ の活性値がえられた。また、上顎洞粘膜 4 例の組織内移行濃度は 0.4~0.8 $\mu\text{g/g}$ で平均 0.6 $\mu\text{g/g}$ と口蓋扁桃よりやや低目の数値であった。そのさいの血清濃度は 5.8~6.2 $\mu\text{g/ml}$ で平均 6.0 $\mu\text{g/ml}$ の活性値がえられた。

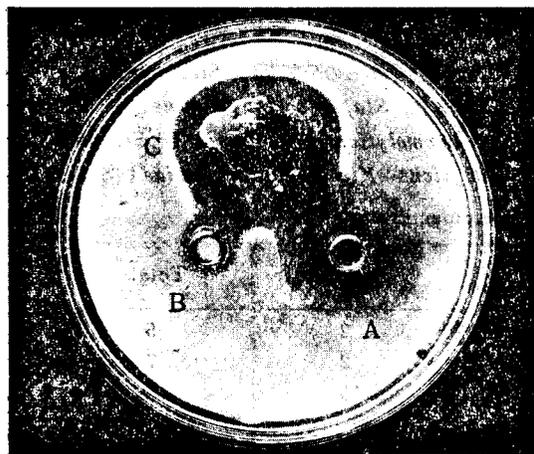
Pipemidic acid 含有組織の bioautography は、Fig. 3 に示したとおり、Pipemidic acid 1g 経口投与

Table 9 Comparison of concentration of pipemidic acid in serum with that in tissues

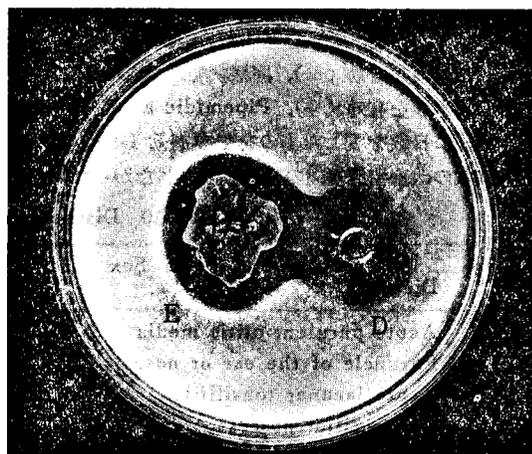
(2 hours after a single oral administration of PPA 1 g)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissues removed	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Tissues concentration ($\mu\text{g/g}$)
1	U. I.	25	F	47	Palatine tonsilla (L)	6.4	1.4
2					Palatine tonsilla (R)	6.4	1.2
3	A. T.	30	M	78	Palatine tonsilla (L)	5.6	0.8
4					Palatine tonsilla (R)	5.6	0.8
5	Y. K.	28	M	54	Palatine tonsilla	5.8	1.2
Average						5.96	1.1
1	T. A.	33	M	60	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	6.2	0.6
2					Mucous membrane of maxillary sinus (R)	6.2	0.8
3	K. O.	38	M	72	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	5.8	0.4
4					Mucous membrane of maxillary sinus (R)	5.8	0.6
Average						6.0	0.6

Fig. 3 Bioautography of pipemidic acid (2 hours after a single oral administration of PPA 1 g)



A : Serum
B : Tissue
C : Palatine tonsilla



D : Serum
E : Mucous membrane of maxillary sinusitis

2時間後の摘出ヒトコ蓋扁桃および上顎洞粘膜の組織片周縁に菌発育の阻止状態を表わす透明帯の部分が認められ、また同培地上に血清および組織抽出液を注入したカップ周縁にも同様な菌発育阻止帯像が観察された。

臨床的検討

1. 使用対象

新抗菌性物質 Pipemidic acid を耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症、すなわち Table 10 に示したとおり、急性化膿性中耳炎 5 例、耳・鼻癬 7 例、急性腺窩性扁桃炎 16 例、扁桃周囲膿瘍 1 例および急性耳下腺炎 1 例、総計 30 例 (男 16 例、女 14 例) を Pipemidic acid の使用対象とした。

2. 使用方法

Pipemidic acid の使用法は、成人には 1 日 1,000~1,500 mg を 3~4 回分服させ、小児には 1 日 750 mg を 3 回分服投与をおこない、臨床治療効果を検討した。なお、製剤は Pipemidic acid 250 mg 含有錠を使用した。

なお、Pipemidic acid 単剤の臨床効果を検討する関係上、本剤投与症例に対しては他化学療法剤の併用はいっさいおこなわなかった。また、使用症例の病巣から極力、膿または分泌物から病原菌を分離同定し、その MIC を測定し臨床効果を検討する資料とした。

なお、副作用に関して、本剤の経口投与前後における肝機能、血清電解質および聴力検査成績を比較検討した。

3. 治療効果の判定基準

Pipemidic acid 投与による治療効果の判定基準は、いちおう便宜的に著効、有効、やや有効および無効の 4 段階に区分判定した。すなわち、Pipemidic acid 投与 5 日以内に全身状態回復し、病巣局所の菌培養陰性化、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛あるいは排膿などが消失治癒したものを著効 (≡)，同様状態が 10 日以内に消失治癒したものを有効 (≡)，Pipemidic acid 投与 10 日以上治癒に日数を要したものをやや有効 (+)，治療開始後病状の改善治癒傾向の全く認められなかったものを

無効 (-) と判定した。

4. 治療成績

前記の使用条件にしたがい Pipemidic acid を投与し、臨床治療効果を検討した結果、Table 11, 12 に示したとおりの成績がえられた。以下、各疾患について詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎：本疾患 5 例に対して Pipemidic acid 1 日 750~1,500 mg を 3 回分服させた結果、Table 11 に示したとおり、耳痛、耳漏流出、鼓膜膨隆、菌培養陰性化などは有効例では平均 4 日で軽快消失し、鼓膜の発赤、穿孔などは平均 10 日で消退した。

本症例のうち 3 例は菌培養未発育、*Staphylococcus aureus*, *Diplococcus pneumoniae* を各 1 例から分離同定し、その MIC はいずれも 100 μg/ml を示した。

本症の Pipemidic acid による治療効果は、著効 1 例、有効 1 例およびやや有効 3 例の結果がえられた。

ii) 耳・鼻癬：本疾患 7 例に対して Pipemidic acid 1 日 750~1,500 mg を 3 回分服させた結果、Table 11 に示したとおり、治療平均 4 日後に耳痛軽快、膿性耳漏停止、菌培養陰性化がみられた。外耳道壁の腫脹、発赤消退に平均 9 日を要した。

本治療対象例のうち 5 例から *Staphylococcus aureus* を分離同定し、その MIC は 25~100 μg/ml の範囲内であった。なお 1 例は培養不能であった。

本症の治療効果は、有効 5 例およびやや有効 2 例であった。

iii) 急性腺窩性扁桃炎：本疾患 16 例に対して Pipemidic acid 1 日 1,000~1,500 mg を 3~4 回分服させた結果、Table 11, 12 に示したとおり、全身倦怠感、発熱、咽頭痛、嚥下痛などの軽快、扁桃の膿栓子の消失に平均 3 日を要し、扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは平均 6 日で消退治癒した。

扁桃の膿栓子からの分離菌は、*Streptococcus haemolyticus* 6 株、*Staphylococcus aureus* 3 株、*Streptococcus haemolyticus*+*Neisseria* 5 例、*Streptococcus haemolyticus*+*Klebsiella pneumoniae* 1 例、*Strepto-*

Table 10 Diseases treated with pipemidic acid

Diagnosis	Sex	Male	Female	Total
Acute purulent otitis media		3	2	5
Furuncle of the ear or nose		5	2	7
Acute lacunar tonsillitis		6	10	16
Peritonsillar abscess		1		1
Acute parotitis		1		1
Total		16	14	30 cases

Table 11 Therapeutic results of pipemidic acid

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effects	
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)					
1	M.H.	33	F	Acute purulent otitis media	<i>Staph. aureus</i>	100	1.5	12	18	5	14	-	+	
2	H.U.	7	M		<i>Dipl. pneumoniae</i>	100	0.75	12	9	6	12	-	+	
3	T.W.	12	M		no growth		0.75	4	3	2	5	-	##	
4	H.I.	9	M				0.75	11	8.25	4	11	-	+	
5	S.F.	8	F				0.75	6	4.5	3	6	-	##	
6	M.K.	28	F	Furuncle of ear	<i>Staph. aureus</i>	50	1.5	7	10	3	9	-	##	
7	Y.M.	27	M				50	1.5	8	12	4	9	-	##
8	U.S.	7	F				25	0.75	6	4.5	3	7	-	##
9	Y.M.	41	M				100	1.5	11	16.5	6	12	-	+
10	Y.U.	31	M		no culture		1.5	7	10.5	3	7	-	##	
11	M.A.	65	M	Furuncle of nose	<i>Staph. aureus</i>	100	1.5	12	18	7	12	-	+	
12	G.T.	47	M					1.5	8	12	4	9	-	##
13	J.Y.	36	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. haemolyticus</i>	100	1.5	6	9	4	6	-	##	
14	S.Y.	42	M				100	1.5	6	9	3	6	-	##
15	J.K.	25	M				100	1.5	11	16.5	4	11	-	+
16	Y.T.	40	F					1.5	7	10.5	3	7	-	##

Table 12 Therapeutic results of piperimidic acid

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effects
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)				
17	M.K.	28	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. haemolyticus</i>	100	1.5	4	6	2	5	-	##
18	H.M.	24	F		<i>Strept. haemolyticus</i> <i>Neisseria</i>	100	1.5	4	6	2	5	-	##
19	T.F.	26	M		<i>Strept. haemolyticus</i>	100	1.5	7	10	3	7	-	##
20	N.K.	19	F		<i>Neisseria</i>	100	1.0	8	8	4	8	-	##
21	M.Y.	28	F			100	1.5	7	10	3	7	-	##
22	H.F.	36	F			100	1.5	7	10	3	7	-	##
23	S.S.	34	M				1.5	8	12	3	8	-	##
24	U.I.	20	F		<i>Staph. aureus</i>	25	1.5	7	10	3	7	-	##
25	M.I.	23	M		<i>Strept. haemolyticus</i> <i>E. coli</i>	3.13	1.5	4	6	3	5	-	##
26	Y.M.	30	F		<i>Strept. haemolyticus</i> <i>Kleb. pneumoniae</i>	3.13	1.5	7	10	4	7	-	##
27	Y.Y.	29	F		<i>Staph. aureus</i>	50	1.5	4	6	3	5	-	##
28	S.T.	29	F					1.5	4	6	3	5	-
29	O.N.	5	M	Acute parotitis	no culture		0.75	8	6	3	8	-	##
30	H.S.	40	M	Peritonsillar abscess	<i>Strept. haemolyticus</i>	100	1.5	8	12	4	8	-	##

coccus haemolyticus+*Escherichia coli* 1例が認められた。その分離菌11株のMICは3.13~100 µg/mlの範囲内に認められた。

本症の治療効果は、著効5例、有効10例およびやや有効1例の結果がえられた。

iv) 急性耳下腺炎：本症に対して Pipemidic acid 1日 750 mg を3回分服させた結果、Table 12 に示したとおり、耳下腺部の疼痛、発熱は3日で軽快し、治療8日で局所の発赤、腫脹は消退治癒し有効であった。

v) 扁桃周囲膿瘍：本症例を切開排膿後、Pipemidic acid 1日 1,500 mg を3回分服させた結果、Table 12 に示したとおり、全身状態回復し、下熱、咽頭痛、嚥下痛軽快、切開創排膿停止、菌培養陰性化などに4日を要し、切開創癒合、創周縁の浮腫、腫脹および発赤などは8日で消退治癒した。

切開創の膿汁から *Streptococcus haemolyticus* をみだし、そのMICは100 µg/mlの数値を示した。臨床的には有効であった。

5. 副作用

耳鼻咽喉科領域の代表的な急性感染症30例に対して、Pipemidic acid の経口投与をおこない臨床治療効果を検討したが、とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現は全く認められなかった。

なお、Pipemidic acid 1日 1,500 mg を7~11日間 にわたり経口投与した前後の肝機能 (ZTT, TTT, GOT, GPT) および血清電解質 (Na, Ca, Cl, K) の検査成績の比較では、Fig. 4, 5 に示したとおり、その経口投与前後の成績を比べたが病的変動値はみられなかった。また、Pipemidic acid の臨床使用例において、本剤の聴力 (気、骨導) に及ぼす影響について比較検討をおこ

Fig. 4 Influence of pipemidic acid on liver function

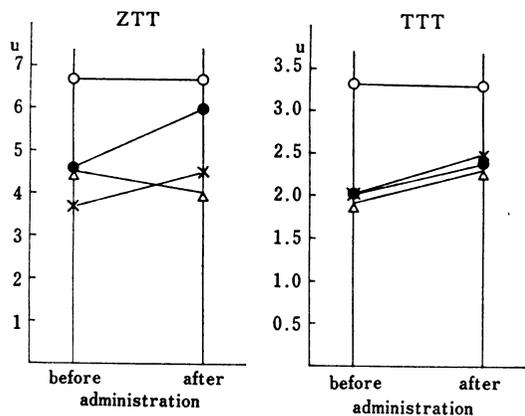
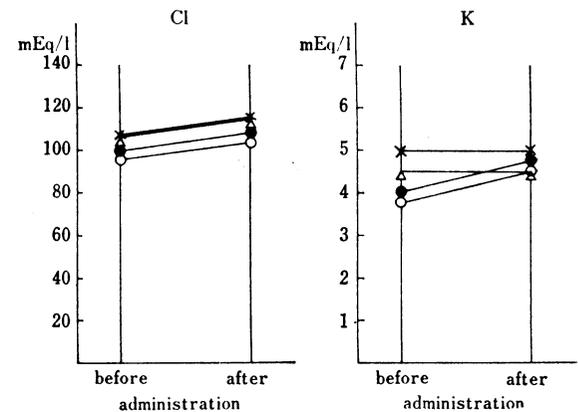
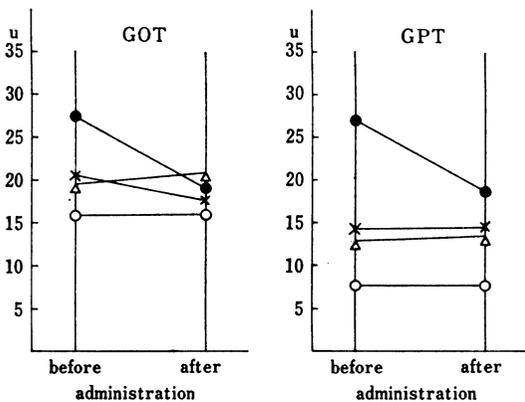
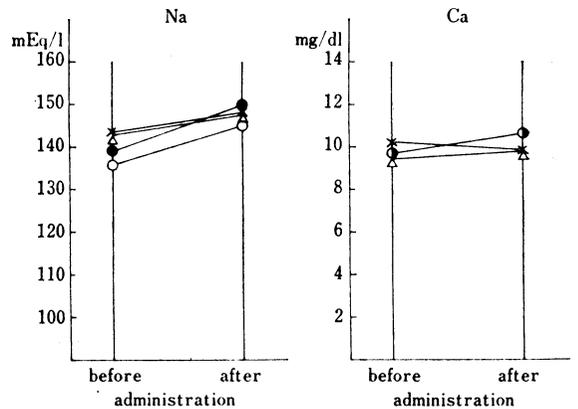


Fig. 5 Influence of pipemidic acid on serum electrolyte levels



- — ○ U. I. (1.5g × 7 days)
- × — × J. K. (1.5g × 11 days)
- △ — △ S. Y. (1.5g × 6 days)
- — ● T. F. (1.5g × 7 days)

- — ○ U. I. (1.5g × 7 days)
- × — × J. K. (1.5g × 11 days)
- △ — △ S. Y. (1.5g × 6 days)
- — ● T. F. (1.5g × 7 days)

なった結果, Fig. 6, 7 (気導値のみを記載した) に示したとおり, Pipemidic acid 1日1,500mgを7日間投与前後のaudiogramにはなんら悪影響を及ぼさなかった。

以上, Pipemidic acidの臨床使用成績から, その治療効果については, Table 13に示したとおり, 本剤使用30例のうち, 著効6例, 有効18例およびやや有効6例の結果がえられ, その治効率は著効, 有効例を合算すると24例80%の好成績をおさめえた。

なお, Pipemidic acidの分離菌別治療効果は, Table

14に示したとおり, 本剤の投与例の *Staphylococcus aureus* あるいは *Streptococcus haemolyticus* などのグラム陽性球菌の検出症例にも有効例が認められ, さらに *Streptococcus haemolyticus* と *Escherichia coli* や *Klebsiella pneumoniae* などとの混合感染例も有効であった。

また, Pipemidic acidの臨床効果と病巣分離菌のMICとの相関は, Table 15に示したとおり, MICの高い症例にも有効例が多く認められ, 両者間の不一致例があった。

Fig. 6 Audiogram of U.I., 20yr., Female

Pipemidic acid
1.5g × 7 days, p. o.
○—○ before admini.(R)
×—× before admini.(L)
●—● after admini.(R)
×—× after admini.(L)

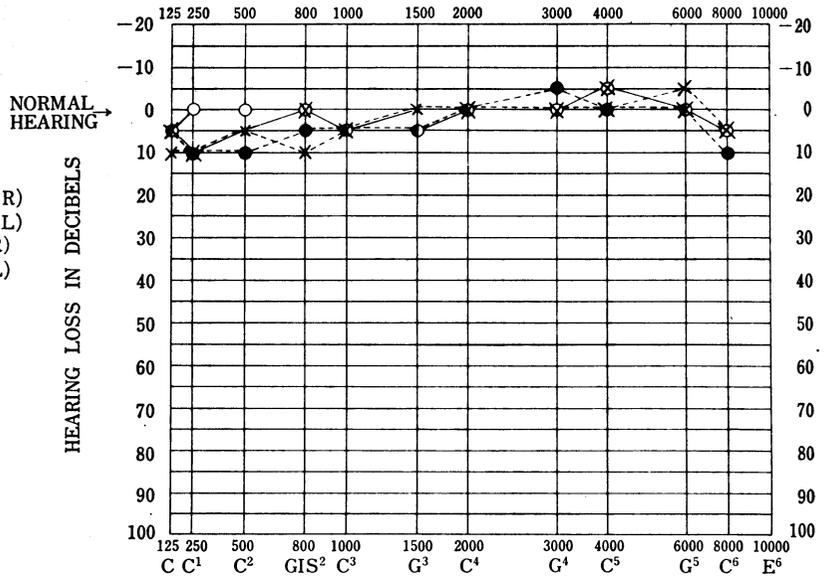


Fig. 7 Audiogram of T.F., 26yr., Male

Pipemidic acid
1.5g × 7 days, p. o.
○—○ before admini.(R)
×—× before admini.(L)
●—● after admini.(R)
×—× after admini.(L)

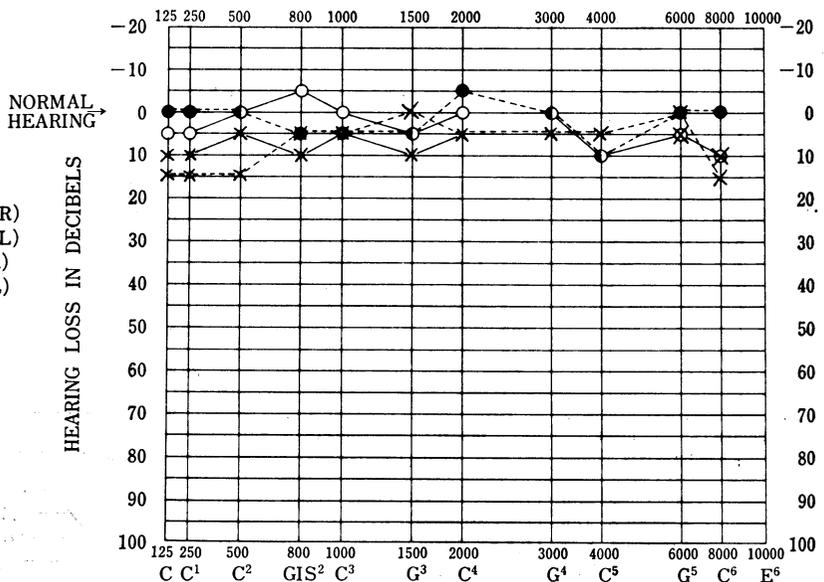


Table 13 Efficacy of pipemidic acid as classified by diseases

Diagnosis	Efficacy				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute purulent otitis media	1	1	3		5
Furuncle of the ear or nose		5	2		7
Acute lacunar tonsillitis	5	10	1		16
Peritonsillar abscess		1			1
Acute parotitis		1			1
Total	6 + 18 24 cases 80%		6		30 cases

Table 14 Efficacy of pipemidic acid as classified by bacterial species

Bacteria	Efficacy				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	5	3		10
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	2	4	1		7
<i>Diplococcus pneumoniae</i>			1		1
<i>Streptococcus haemolyticus</i> <i>Escherichia coli</i>	1				1
<i>Streptococcus haemolyticus</i> <i>Neisseria</i>		5			5
<i>Streptococcus haemolyticus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>		1			1
no culture or growth	1	3	1		5
Total	6	18	6		30 cases

Table 15 Interrelation between MIC and the clinical response of pipemidic acid

Clinical response	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Excellent (\equiv)					Δ				\circ	\times
Good (\equiv)					\square			\circ \circ	\circ \circ	$\times \times \times$
Fair (+)										$\circ \times$ $\circ \circ$ \bullet
Poor (-)										

\circ *Staphylococcus aureus* (8 strains)
 \times *Streptococcus haemolyticus* (5 strains)
 Δ *Escherichia coli* (1 strain)

\bullet *Diplococcus pneumoniae* (1 strain)
 \square *Klebsiella pneumoniae* (1 strain)

総括ならびに考察

感染症治療に対する抗菌性物質の開発においては、近年耐性ブドウ球菌、緑膿菌、その他の腸内細菌類似菌などの病原菌に対し強力な抗菌作用を発揮し、生体内での吸収、体内分布および排泄がすぐれ、しかも低毒性の新規の薬剤が探索されているし、実際にいくつかの薬剤は

臨床応用され、高い治療効果をあげてきている。

Piromidic acid (PA) は、ほとんど Nalidixic acid (NA) と類似の性状を有しており、とくにグラム陰性菌感染症に有効な治療薬剤として認められてきた。さらに Piromidic acid の誘導合成の進歩は、pyridopyrimidine 環を基本骨格とした新規の抗菌性物質としての

Pipemidic acid の開発となり、化学療法上注目されるにいたった。

Pipemidic acid の試験管内抗菌力に関しては、著者の実験成績によると寒天平板希釈法で各標準菌株のうち、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* および *Diplococcus pneumoniae* などの一連のグラム陽性球菌群に対し 100 $\mu\text{g/ml}$ 前後の MIC 値であり、あまり大きな抗菌効果は望めそうにもない。

しかし、Pipemidic acid は、*Escherichia coli*, *Proteus group* あるいは *Klebsiella pneumoniae* などのグラム陰性桿菌群に対しては 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ 前後の MIC 値であり、比較的低濃度で菌の発育阻止が可能であり、これらを病原菌とする感染症に対する治療薬剤としてかなり抗菌効果が期待しえるものと思われる。

とくに本剤は、*Pseudomonas aeruginosa* に対して 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示したが、従来の抗緑膿菌性抗菌性物質として経口剤でこのような抗菌力を有する薬剤の出現はなく、緑膿菌感染症の治療上きわめて注目に値するし、本剤のすぐれた大きな特性としてあげられよう。

実際に臨床分離菌の抗菌力は、ほとんど標準菌株の場合に準じた成績がえられている。化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対しては 12.5~ \geq 100 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内の MIC であり、必ずしも強い抗菌力を有するとはいえない。

しかし、病巣分離の *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* および *Klebsiella pneumoniae* などのグラム陰性桿菌群などは、いずれも 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で他剤に比べ比較的低い MIC のパターンを示しており、その MIC のピーク値は 1.56 ないし 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、その抗菌作用は高い臨床効果と結びつけるものと推測しえる。

Pipemidic acid は、病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* に対して 6.25~ \geq 100 $\mu\text{g/ml}$ の抗菌域値を示し、その MIC のピーク値は 25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、今後緑膿菌感染症に対する経口治療薬剤として臨床応用に大きな成果が期待できよう。

さらに、本剤の吸収、組織内移行に関しては、薄層カップ法による生物学的検定法で 1g 経口投与 30 分後に 0.9 $\mu\text{g/ml}$ の活性値がえられた。さらに 2 時間後には 5.7 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度は最高値を示し、投与 6 時間後にも 1.1 $\mu\text{g/ml}$ と有効血中濃度が維持されており、本剤の腸管吸収のすぐれている事実を証した成績と思われる。さらに、Pipemidic acid の各臓器組織内への移行濃度は、動物実験でラット 100 mg/kg 経口投与で腎にもっとも多く、ついで肝、肺の順に移行するといわれ、

本剤 1g 経口投与 2 時間後のヒト口蓋扁桃組織の 5 例平均値が 1.1 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 5.96 $\mu\text{g/ml}$) となり、上顎洞粘膜組織には 0.6 $\mu\text{g/g}$ (血清 6.0 $\mu\text{g/ml}$) と前者への移行がややまざっているようである。本剤 1g 投与例では、高い有効血中濃度がえられ維持しえるとともに、わが科領域の各臓器組織にも十分な活性型の Pipemidic acid を到達させる。

Pipemidic acid 含有組織の bioautography は、本剤 1g 経口投与 2 時間後の摘出ヒト口蓋扁桃および上顎洞粘膜の組織片周縁に菌発育の阻止帯形成部位がみられ、また血清および組織抽出液注入カップ周縁にも同様の菌発育阻止帯像が観察されたが、さきの血中および組織内移行濃度を裏づけるものと思われる。

Pipemidic acid の臨床治療成績に関しては、耳鼻咽喉科領域の代表的な急性感染症 30 例に対して、Pipemidic acid 1日 750~1,500 mg を 3 回分服投与した結果、各疾患の主要症状が 3~4 日で軽快消失し、投与 8 日前後で治癒する傾向が認められた。また、本剤の治療効果は、無効例がなく著効 6 例、有効 18 例およびやや有効 6 例となり、著効、有効例を合算すると 24 例 80% の好成绩がえられ、充分当科領域において高い臨床効果が期待しえる抗菌剤といえる。

Pipemidic acid 投与による副作用に関しては、とくに本剤投与中に臨時的に副作用と考えられる症状の発現は全く認められなかった。また、本剤投与前後における肝機能、血清電解質および聴力検査成績では、ほとんどその比較成績で病的変動値は認められず、毒性はきわめて低いものと思われる。

結 論

新抗菌性物質 Pipemidic acid に関して、耳鼻咽喉科領域において基礎的ならびに臨床的検討を加えた結果、つぎのような結論がえられた。

1) 試験管内抗菌力：Pipemidic acid の抗菌力は、各標準菌株の *Staphylococcus aureus* を初めとするグラム陽性球菌に対しては 100 $\mu\text{g/ml}$ 前後の高い MIC であり、*Escherichia coli*, *Proteus group*, *Klebsiella pneumoniae* などは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 前後の比較的低い、*Pseudomonas aeruginosa* は 25 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示した。病巣分離の各細菌は、前記の標準菌株とほとんど同様な抗菌力を呈していた。

2) 血中濃度：Pipemidic acid 1g 経口投与後の血中濃度は、薄層カップ法で 30 分後に 0.9 $\mu\text{g/ml}$ の活性値がえられ、投与 2 時間後には 5.7 $\mu\text{g/ml}$ と最高値となり、以後漸減し始め、6 時間後にも 1.1 $\mu\text{g/ml}$ と有効血中濃度を測定した。

3) 組織内移行濃度：Pipemidic acid 1g 経口投与

2時間後の組織内移行濃度は、ヒト口蓋扁桃に $1.1 \mu\text{g/g}$ (血清濃度 $5.96 \mu\text{g/ml}$) の活性値を測定し、上顎洞粘膜には $0.6 \mu\text{g/g}$ (血清濃度 $6.0 \mu\text{g/ml}$) の組織内移行値がえられ、bioautography でも血清、組織抽出液および摘出組織片の周縁に菌発育の阻止帯形成が観察された。

4) 臨床治療成績：耳鼻咽喉科領域の代表的な急性感染症30例に対して、Pipemidic acid 1日 $750\sim 1,000 \text{ mg}$ を経口投与した結果、著効6例、有効18例およびやや有効6例となり、著効、有効例を合算すると24例80%の好成績がえられた。

5) 副作用：とくに Pipemidic acid 投与中に副作用

と考えられる症状の発現は全く認められなかった。また、本剤投与前後の肝機能、血清電解質および聴力検査成績の比較では病的変動値は認められなかった。

なお、本稿の要旨は、第23回日本化学療法学会総会(1975)において発表した。

文 献

- 1) 中澤昭三, ほか：合成化学療法剤 Piromidic acid に関する細菌学的研究。Chemotherapy 19(5) : 361~366, 1971
- 2) Pipemidic acid information : 大日本製薬株式会社

THE FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PIPEMIDIC ACID IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Fundamental and clinical investigation with a new pyridopyrimidine derivative, pipemidic acid, was performed with the results which may lead to the following conclusion.

1. *In vitro* antibacterial activity: The minimal inhibitory concentration (MIC) of pipemidic acid was measured by the agar plate dilution method using heart infusion agar (Eiken). Pipemidic acid revealed an excellent antibacterial activity against 29 standard strains of various bacterial species. Pipemidic acid had the same antibacterial spectrum as those of piromidic acid and nalidixic acid. The MICs of pipemidic acid against 80 strains of coagulase-positive *Staphylococcus aureus* isolated from otorrhoea ranged from 12.5 to ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$, with a peak at ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$. Clinical isolates of *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, and *Klebsiella pneumoniae* were inhibited by 0.78 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$ of pipemidic acid. Pipemidic acid showed the MICs of 6.25~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ against 60 strains of pathogenic *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Concentration in serum: The serum level of pipemidic acid in healthy adults given 1,000 mg reached a maximum of 5.7 $\mu\text{g/ml}$ 2 hours after administration. Even at 6 hours after administration, clinically effective serum pipemidic acid concentration, 1.1 $\mu\text{g/ml}$, was still demonstrable.

3. Concentration in tissues: Activity of pipemidic acid was demonstrable at the concentration of 1.1 $\mu\text{g/g}$ in human palatine tonsilla and 0.6 $\mu\text{g/g}$ in mucous membrane of maxillary sinus 2 hours after administration of 1,000 mg, when the serum concentration of pipemidic acid was 5.96 and 6.0 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

4. Results of clinical treatment: When pipemidic acid was orally administered to 30 cases of representative infections in the otorhinolaryngologic field, clinical results were excellent in 6 cases, good in 18 cases and fair in 6 cases. When the excellent and good cases were considered together, clinical responses were obtained in 24 cases, 80 percent.

5. Side effect: No side effect was shown with oral administration of pipemidic acid. The comparative examination of hepatic functions, electrolytes and auditory acuity before and after administration showed no significant anomaly.