

## Pipemidic acid による耳鼻咽喉感染症, とくに緑膿菌感染症の臨床的検討

三辺武右衛門・村上温子・小林恵子

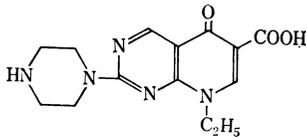
関東通信病院耳鼻科

徐慶一郎・稲福栄

関東通信病院微生物学検査科

本剤は大日本製薬総合研究所が pyridopyrimidine 誘導体の研究から開発した化学療法剤の1つで, Pipemidic acid (PPA) と命名された。本剤は微黄色を帯びた結晶で, 熱, 光, 酸, アルカリに安定性を有し, その化学構造式は Fig. 1 に示すようである。

Fig. 1 Chemical structure of PPA



その抗菌力はグラム陰性菌に対する抗菌スペクトラムを有し, とくに緑膿菌に抗菌力を有することが報告されている。実地臨床において, 緑膿菌感染による化膿性中耳炎などの治療に困難を感じている耳鼻咽喉科医がとくに本剤に対し関心の深いものがある。

われわれは本剤に対し若干の基礎的検討を行ない, 緑膿菌感染症の治療に応用し, みるべき成績を収めたので報告する。

## 抗 菌 力

耳鼻咽喉感染病巣から検出した緑膿菌株 51, 43, 42 株の本剤ならびに Gentamicin (GM) および Colistin (CL) に対する感受性分布は, Table 1 のようである。すなわち, 本剤の MIC のピークは 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  にみられた。

## 血 中 濃 度

PPA 経口投与後の血中濃度については MÜLLER-HINTON の培地を使用し, *E. coli* Kp 株を検定菌とし薄層カップ法によって測定した。

1. PPA 500 mg を経口投与後の血中濃度: 成人 4 名における血清濃度の平均値は, 1時間 3.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 2時間 2.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 4時間 2.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 6時間 0.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で, 血中濃度のピークは 1時間後にみられた (Table 2)。
2. PPA 1,000 mg を経口投与後の血中濃度: 成人 3 名における血清濃度の平均値は, 1時間 3.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 2時間 7.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 4時間 4.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 6時間 2.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で, ピークは 2時間後にみられた (Table 3)。

Table 1 Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* in O-R-L field to pipemidic acid, gentamicin and colistin

Organism	Drug	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )							Strains
		1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PPA	0	0	8	9	23	10	1	51
	GM	31	3	3	0	1	3	2	43
	CL	1	14	14	8	2	0	3	42

Table 2 Serum level of PPA after oral administration of PPA 500 mg

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	$\mu\text{g}/\text{ml}$			
				1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1. S. T.	18	F	52	2.7	2.0	1.7	0.8
2. S. Z.	64	M	56	3.5	3.0	2.7	1.1
3. S. K.	15	M	50	4.8	2.7	2.0	1.7
4. U. T.	24	M	60	2.6	2.3	2.0	0
Average				3.4	2.5	2.1	0.9

Table 3 Serum level of PPA after oral administration of PPA 1,000 mg

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	$\mu\text{g/ml}$			
				1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1. N. W.	31	F	54	3.0	7.5	4.8	2.7
2. N. T.	25	F	55	2.7	6.5	3.5	2.7
3. N. G.	40	M	58	4.0	8.5	4.8	2.3
Average				3.2	7.5	4.4	2.6

Table 4 Tissue concentration of PPA (per os)

Case	Age	Sex	Dose (mg)	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )			
				Serum		Tissue	
				1 hr.	2 hrs.	1 hr.	2 hrs.
1. S. K.	13	M	250	4.8	2.7	concha inf. 0.25 concha inf. 0.7	faucial tonsil 1.7
2. K. S.	20	F	500	3.0			
3. I. Y.	22	M	1,000	4.8			
4. N. G.	30	F	500	3.0	2.5		max. mucous memb. 0.4
5. I. T.	37	M	1,000	3.0	6.5		max. mucous memb. 0.6

### 組織濃度

PPA 経口投与後に口蓋扁桃, 下甲介および上顎洞粘膜組織濃度を測定し, 血中濃度と比較した。MÜLLER-HINTON 培地を使用し, *E. coli* Kp 株を検定菌とし薄層カップ法によって測定した。

13才の少年において本剤 250 mg 内服後の血清濃度は2時間後に 2.7  $\mu\text{g/ml}$  で, 口蓋扁桃組織濃度は2時間後に 1.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。

成人において 500 mg 内服1時間後の血清濃度と下甲介組織濃度はそれぞれ 3.0, 0.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。また, 1,000 mg 内服1時間後の血清濃度と下甲介組織濃度はそれぞれ 4.8, 0.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。

500 mg 内服2時間後の血中濃度と上顎洞粘膜組織濃度はそれぞれ 2.5, 0.4  $\mu\text{g/ml}$  で, 1,000 mg 内服2時間後の血中濃度と上顎洞粘膜組織濃度はそれぞれ 6.5, 0.6  $\mu\text{g/ml}$  であった (Table 4)。

### 臨床検討

耳鼻科感染症 20例について PPA による治療を行った (Table 5, 6)。

対象は, 昭和 49年 6月から 50年 4月にいたる 11カ月間の患者である。

化膿性中耳炎 19例 (急性症 1例, 亜急性症 1例, 慢性症 17例) および亜急性副鼻腔炎 1例の 20例である。

投与法は成人には 1日量 1.5 g および 2 g, 学童には 1.5 g を 3~4回に分けて経口投与 (250 mg 錠および

500 mg 錠使用) を行なった。

治療効果は投与7日間以内の投与で治癒したものを著効 (+), 治癒に8日間以上の投与を要したもののおよび軽快したものを有効 (+), さらに無効 (-) の3段階に分けて治療効果を判定した。

次に症例を例示する (Table 5)。

**症例 1** W. N., 45才, 男, 左急性化膿性中耳炎。

現病歴: 2日前から左耳の難聴と耳閉塞感がおこり, その後, 激しい左耳痛を訴え 6月 17日受診した。

現症: 体格栄養は正常であったが, 体温 37.8°C であった。右耳は異状なく, 左鼓膜は強く発赤腫脹し, 激しい耳痛を訴えた。そこで鼓膜を穿刺すると漿液性の耳漏が多量に吸引されたので感性試験を行なった。

治療経過: 耳痛は消退したが, CEX の内服治療を4日間行なったが治療効果はみられなかった。耳漏からは緑膿菌が検出され, その感性は PPA 25  $\mu\text{g/ml}$ , GM 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , CL 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。そこで PPA の投与に切替え, 1日 2 g, 6日間, 総量 12 g の経口投与によって, 耳漏はとまり著効を収め治癒した。とくに副作用症状はみられなかった。

**症例 3** S. K., 32才, 女, 右上鼓室化膿症。

現病歴: 10年来右耳から耳漏があり, 悪臭を発し, 弛緩部に穿孔がみられた。右聴保根治手術を行なったが, 黄緑色の分泌液が出て治癒困難であった。分泌液から緑膿菌が検出され, その感性は PPA 25  $\mu\text{g/ml}$ , GM 1.56

Table 5 Therapeutic result with PPA in O-R-L field

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			Dosage		Side effect	Result	
					GM	CL	PPA	Daily dose (g)	Duration (days)			Total (g)
1. W.N.	45	M	Acute o. media (L)	<i>Pseud. aerug.</i>	1.56	3.13	25	2	6	12	-	+
2. I.W.	49	F	Subacute o. media (L)	<i>Pseud. aerug.</i>	1.56	6.25	6.25	2	6	12	-	+
3. S.K.	32	F	Chr. o. media (R) (post operation)	<i>Pseud. aerug.</i>	1.56	6.25	25	2	7	14	-	+
4. H.S.	40	M	Chr. o. media (R)	<i>Pseud. aerug.</i>	1.56	3.13	6.25	2	17	34	-	+
			Chr. o. media (L)	<i>Pseud. aerug.</i>	+	-	CER++MIPIC++	2	28	56	-	(cured)
				<i>Staph. aureus</i>				CEX 1	6	6	-	+
5. S.T.	30	F	Chr. o. media (R)	<i>Pseud. aerug.</i>	1.56	3.13	50	2	8	16	-	+
6. H.G.	52	F	Chr. o. media (L)	<i>Pseud. aerug.</i>	1.56	12.5	25	2	25	50	-	-
7. T.Y.	22	M	Chr. o. media (R)	<i>Pseud. aerug.</i>	100	100	100	2	5	10	-	+
				<i>Staph. epiderm.</i>	CER ++		MIPIC #	CEX 1	5	5	-	-
8. K.M.	13	M	Chr. o. media (L) (post operation)	<i>Pseud. aerug.</i>	1.56	3.13	6.25	1.5	14	21	-	-
9. I.T.	35	F	Chr. o. media (R)	<i>Pseud. aerug.</i>	1.56	12.5	25	2	8	16	-	+
10. I.I.	32	F	Chr. o. media (L)	<i>Pseud. aerug.</i>	1.56	12.5	25	2	8	16	-	+
11. T.O.	42	M	Chr. o. media (L)	<i>Pseud. aerug.</i>	3.13	6.25	6.25	1.5	20	30	-	+
12. S.M.	28	F	Chr. o. media (L)	<i>Pseud. aerug.</i>	3.13	6.25	12.5	1.5	13	19.5	-	+
13. K.S.	29	F	Chr. o. media (R)	<i>Pseud. aerug.</i>	1.56	3.13	6.25	1.5	14	21	-	-
14. T.N.	46	F	Chr. o. media (L)	<i>E. coli</i>	3.13	6.25	3.13	1.5	9	13.5	Nausea (discontinuation)	+
				<i>Staph. epiderm.</i>								
15. S.K.	18	F	Chr. o. media (L)	<i>Pseud. aerug.</i>	1.56	12.5	12.5	1.5	12	18	-	+
16. S.T.	31	F	Chr. o. media (L)	<i>Pseud. aerug.</i>	1.56	6.25	12.5	1.5	12	18	-	+
17. K.M.	46	M	Chr. o. media (L)	<i>Pseud. aerug.</i>	3.13	12.5	12.5	1.5	8	12	-	-
18. M.I.	47	F	Chr. o. media (R)	<i>Pseud. aerug.</i>	6.25	6.25	6.25	2	7	14	-	+
19. S.B.	28	F	Chr. o. media (R)	<i>Pseud. aerug.</i>	6.25	25	25	2	12	24	-	+
20. S.D.	26	F	Subacute sinusitis	<i>Pseud. aerug.</i>	6.25	100	50	2	6	12	-	+

μg/ml, CL 6.25 μg/ml であった。

治療経過：PPA 1日 2g を経口投与したところ，耳からの分泌液は減少し，7日間の投与によって耳漏はとまり，鼓膜は乾燥して著効を収めた。とくに副作用はみられなかった。

**症例 4** H. S., 40才，男，両側慢性化膿性中耳炎。

現病歴：1年前から左耳から耳漏が流れ出ており，治療のため10月下旬受診した。

現症：一般所見に異状はなく，左耳には中心性穿孔があり，耳漏が流れ出ていたので，培養試験を行なった。耳漏から緑膿菌と黄色ブドウ球菌が検出され，その感性はそれぞれ PPA 6.25 μg/ml, GM 1.56 μg/ml, CL 3.13 μg/ml, CER 卅, MIPIC 卅 であった。

治療経過：PPA 1日 2g の経口投与のほか CEX 1日 1g の経口投与を6日間併用した。本剤を28日間投与して耳漏はとまり治癒した。治療効果は有効と判定した。とくに副作用はみられなかった。

**症例 7** T. Y., 22才，男，右慢性化膿性中耳炎。

現病歴：3カ月前から右耳から耳漏の排泄があり，治療を行なったが治り難いので9月上旬受診した。

現症：一般所見に異状はみられなかった。

右耳鼓膜には中心性穿孔があり，膿性耳漏が流れ出ていた。耳漏から培養試験を行なった。

治療経過：耳漏から表皮性ブドウ球菌と緑膿菌が検出され，その感性はそれぞれ PC +, CER 卅, ABPC 卅, CBPC 卅, MIPIC 卅, PPA 100 μg/ml, GM 100 μg/ml, CL 100 μg/ml であった。そこで PPA 1日 2g 5日間の投与，そのほか CEX 1日 1g, 5日間の投与を併用して耳漏はとまり，鼓室は乾燥して著効を収めた。副作用は認められなかった。

**症例 20** S. D., 26才，女，亜急性副鼻腔炎。

現病歴：1カ月前にかぜをひき鼻漏が多量に流れ出て，副鼻腔炎といわれ抗生剤による治療をうけたが，治療困難のため12月上旬に受診した。

現症：一般所見に異常所見はみられない。

鼻腔所見：両側の中甲介は発赤，中等度に発赤腫脹し，中鼻道に粘液膿性鼻漏が認められた。鼻漏から培養試験を行なった。

治療経過：鼻漏からは緑膿菌だけが検出され，その感性は PPA 50 μg/ml, GM 6.25 μg/ml, CL 100 μg/ml であった。そこで PPA 1日 2g の経口投与を行ない，6日間の投与で鼻漏はとまり，著効を収め治癒した。とくに副作用はみられなかった。

以上のように，耳鼻感染症20例において PPA の内服治療によって著効6例 (30%)，有効10例 (50%)，無効4例 (20%) の成績を収めた (Table 6)。

Table 6 Therapeutic result with PPA in O-R-L field

Diagnosis	Effect			
	卅	+	-	
Acute suppurative otitis media	1	1	0	0
Subacute suppurative otitis media	1	1	0	0
Chronic suppurative otitis media	17	3	10	4
Subacute sinusitis	1	1	0	0
Total	20	6 (30%)	10 (50%)	4 (20%)

#### 副作用

耳鼻科感染症20例について，本剤の内服治療において1例に経口投与9日目に嘔気を催し，投与を中止した。そのほか本剤投与前後の血液，肝，腎などの諸検査を施行した12例においては，異常所見はみられなかった。

本剤を比較的長期間使用した症例の治療前後の肝，腎機能を比較すると，次のようである。

**症例 4** H. S., 40才，男，両側慢性化膿性中耳炎。

本症例においては PPA 1日 2g 17日間，次いで28日間，総量 90g 使用し，奏効した症例である。

治療前後の BUN, GOT に著変はみられなかった (Table 7)。

Table 7 Case 4 H. S., 40 yr., Male  
Otitis media purul. chr. duplex

Pathogen	MIC (μg/ml)		
	PPA	GM	CL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6.25	1.56	3.13
	Oral admin. 2g×17 days : 34g 2g×28 days : 56g cured		
Date	BUN	S-GOT	
Oct. 23	14.2	33	
Dec. 13	17.4	22	

**症例 6** H. G., 52才，女，左慢性化膿性中耳炎。

緑膿菌を検出し，PPA に対する感性は 25 μg/ml で，本症例においては 1日 2g 25日間，総量 50g 使用したが無効であった。

本剤使用前後の BUN, GOT に著変はみられなかった (Table 8)。

Table 8 Case 6 H. G., 52 yr., Female  
Otitis media purul. chr. single

Pathogen	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	PPA	GM	CL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25	1.56	12.5
Oral admin.	2 g $\times$ 25 days : 50 g No effect (Nov. 22 $\Rightarrow$ Dec. 12)		
Date	BUN	S-GOT	
Nov. 22	8.8	25	
Dec. 26	13.4	20	
Jan. 7	12.1	12	

### 結 語

1. 病巣分離の緑膿菌 51 株の PPA に対する感受性分布をみると、MIC のピークは 25  $\mu\text{g/ml}$  にみられた。
2. PPA 経口投与後の血清濃度は、500 mg 内服ではピークは 1 時間にあり 3.4  $\mu\text{g/ml}$  で、1,000 mg 内服では血清濃度のピークは 2 時間にあつて 7.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。

3. PPA 経口投与後の血中濃度と口蓋扁桃、下甲介、上顎洞粘膜の組織濃度を比較検討した。

4. 本剤の経口投与による血液、肝、腎などに対する副作用はみられなかったが、投与中嘔気をおこし、投与を中止したものが 1 例あった。

5. 耳鼻科領域のグラム陰性菌感染症、とくに緑膿菌感染症など 20 例に PPA を投与して、著効 6 例、有効 10 例の成績を収めた。

6. 本剤の臨床応用にあたり注目されることは、PPA の抗菌力、組織内濃度と臨床成績の間にギャップがあることである。

本稿の要旨は第 23 回日本化学療法学会総会において報告した。

### 文 献

- 1) SHIMIZU MASANAO, *et al.*: Pipemidic acid: Absorption, distribution, and excretion. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7(4):441~446, 1975
- 2) 上田 泰, ほか: 新薬研究会報告, Pipemidic acid. 第 23 回日本化学療法学会総会, 神戸, 昭和 50 年

## CLINICAL EFFECTS OF PIPEMIDIC ACID ON INFECTIONS, ESPECIALLY DUE TO *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, IN THE FIELD OF OTORHINOLARYNGOLOGY

BUEMON SAMBE, HARUKO MURAKAMI and KEIKO KOBAYASHI

Department of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

KEIICHIRO JO and SAKAE INAFUKU

Microbiological Laboratory, Kanto Teishin Hospital

Clinical evaluation of pipemidic acid (PPA) was made in the field of otorhinolaryngology.

1. A peak of the MICs of pipemidic acid was 25  $\mu\text{g/ml}$  against 51 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the site of infections.

2. The average peak level of PPA in serum was 3.4  $\mu\text{g/ml}$  1 hour after single oral dosing of 500 mg and 7.5  $\mu\text{g/ml}$  2 hour after single oral dosing of 1,000 mg. The levels of PPA in faucial tonsil, concha inferior and mucous membrane of maxillary sinus were low compared to the serum levels.

3. PPA was orally applied to 20 cases of infections due to gram-negative bacteria including *Pseudomonas aeruginosa*, and the results were excellent in 6 cases and effective in 10 cases.

4. No side effects were observed in blood analysis, liver and kidney functions except for one case complaining nausea.

It is noted that PPA is clinically more effective than it is expected from its antibacterial activity and its tissue levels.