

眼科領域における Pipemidic acid の基礎的、臨床的検討

大石正夫・西塚憲次・本山まり子・小川 武

新潟大学医学部眼科学教室

Pipemidic acid (以下, PPA) は, 大日本製薬総合研究所で研究, 開発された新しい pyridopyrimidine 誘導体である。本剤は主としてグラム陰性桿菌に対して抗菌力をあらわし, とくに緑膿菌にも有効であるという特徴を有しており, Nalidixic acid (以下, NA) や Piroimidic acid (以下, PA) と交叉耐性を示さない。

本剤は内服用化学療法剤で, 経口投与により消化管からの吸収は良好で, 低毒性であり, 催奇性も認められていない。

今回, 私どもは本剤の緑膿菌性感染症に対する有用性を検討するために昭和49年5月から50年2月にわたり, 2, 3の基礎的ならびに臨床実験を行なったので, 以下にそれらの成績を報告する。

1. 抗 菌 力

教室保存の眼感染症の主な起炎菌に対する抗菌力を, 日本化学療法学会標準法に従って検査したものが, Table 1 である。

PPA は Koch-Weeks 菌, Morax-Axenfeld 菌, 淋菌, 緑膿菌のグラム陰性菌に抗菌力を示し, *Staphylococcus aureus* にもある程度の抗菌作用をあらわすが, 肺炎球

菌, レンサ球菌などグラム陽性菌には抵抗性である。

同時に検査した PA, NA と比較すると, グラム陰性菌に対する抗菌作用はほぼ類似しているが, 緑膿菌には PA, NA が抵抗性であるのに対して, PPA がかなりの抗菌力を示していることが特徴的であった。

2. *Pseudomonas aeruginosa* および *Staphylococcus aureus* の感受性

次に眼感染症患者から分離した *Pseud. aeruginosa*, *Staph. aureus* の PPA 感受性を検査した。

Table 2 に示すとおり, *Pseud. aeruginosa* 20 株は PPA の 12.5~>100 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布して, 分布の山は 25 $\mu\text{g/ml}$ にあって 7 株, 35.0% がこれを占め, 16 株, 80% が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止されている。

Staph. aureus 20 株では 25~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 50 $\mu\text{g/ml}$ に分布の山があり 10 株 50% で, 9 株 45% は $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ で耐性であった。

したがって, PPA は *Pseud. aeruginosa* の菌株によってはかなりの抗菌力を示すことが知られたものである。*Staph. aureus* に対しては抗菌力は弱いようである。

Table 1 Antimicrobial spectrum ($\mu\text{g/ml}$)

Organisms	No. of strain	PPA	PA	NA
Koch-Weeks bacillus	4	12.5~25	12.5	12.5~25
Morax-Axenfeld diplobacillus	7	6.25~12.5	1.56	6.25
Diplococcus pneumoniae	8	>100	>100	>100
Corynebacterium diphtheriae	4	12.5~50	>100	>100
Neisseria gonorrhoeae	1	1.56	1.56	0.78
Streptococcus	4	>100	100~>100	>100
Staphylococcus	4	25~50	12.5~50	50~100
Pseudomonas aeruginosa	2	12.5~50	>100	>100
Staphylococcus aureus 209 P	1	12.5	12.5	50

Table 2 Sensitivity of *Pseud. aeruginosa* and *Staph. aureus* ($\mu\text{g/ml}$)

Organisms	No. of strain	12.5	25	50	100	>100
<i>Pseud. aeruginosa</i>	20	5	7	4		4
<i>Staph. aureus</i>	20		1	10	7	2

3. 軟膏としての抗菌力

眼局所に軟膏として使用する際の基礎的検討として、白色ワセリンを基剤に5% PPA 軟膏を自製して寒天平板拡散による disc 法に準じて抗菌力を検査した。すなわち、検定菌として眼化膿症から分離した *Pseud. aeruginosa* 細川株および石黒株を用い、これを含む寒天平板上に No. 5A の円形濾紙 (直径 5 mm) に軟膏を塗布して載せ、生じた阻止円の直径を測定した。なお、対照として眼局所用製剤である Colimycin T® (CL 5 mg/g, TC 5 mg/g) および Terramycin® (PL-B 1万 u/g, OTC 5 mg/g) の各眼軟膏についても同様の方法で阻止円の大きさで抗菌力を検査した。

Table 3 のとおり、5% PPA 軟膏による阻止円の大きさは、Colimycin T®, Terramycin® 眼軟膏と類似していることから、PPA を軟膏として眼局所に応用するには、5%の濃度が必要かつ妥当であろうと考えられた。

Table 3 Growth inhibition zone by ointment

Drug	<i>Pseud. aeruginosa</i>	No.	
		Hosokawa	Ishiguro
5% PPA		11~12 mm	13~14 mm
Colimycin T® (CL 5mg/g, TC 5mg/g)		11~13	16~18
Terramycin® (PL-B 10 ³ u/g, OTC 5mg/g)		9~10	11~12

4. 血中濃度

健康成人各2名に PPA 1.0 g または 2.0 g を1回経口投与した際の血中濃度を検査した。濃度測定には薄層カップ法により、*E. coli* Kp 株を検定菌として培地は MÜLLER-HINTON Medium を用い、standard curve および検体の希釈には phosphate buffer pH 7.0 によった。

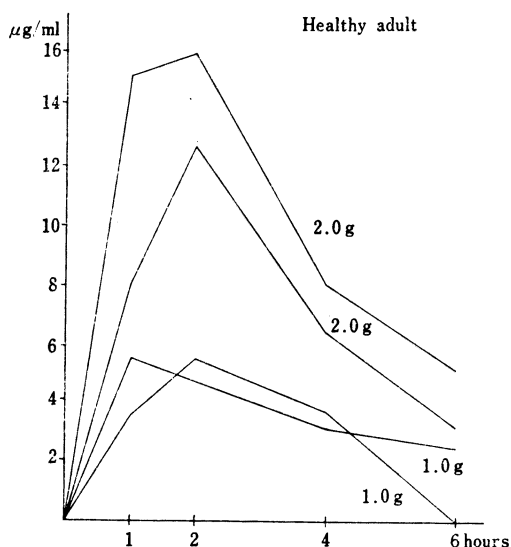
成績は Fig. 1 に示すとおりである。

PPA 1.0 g 投与の2名では、peak は1名は1時間後、他は2時間後にあって、それぞれ 5.4 µg/ml を示し、以後漸減して1名だけ6時間後も 2.8 µg/ml の移行濃度を証明した。

2.0 g 投与の2名では peak は2時間後にあって 12.5 µg/ml, 16.0 µg/ml, 平均 14.25 µg/ml を示した。以後漸減して6時間後も2名とも測定可能で、平均 4.0 µg/ml の血中濃度を認めた。

1.0 g, 2.0 g 投与による各血中濃度を比較すると、peak 時間はほぼ同じで、濃度 peak は 2.0 g 投与のほ

Fig. 1 Blood level of PPA



Case	Age	Sex	Dosis (g)	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.
1	20	F	1.0	3.6	5.4	3.6	<1.25
2	20	F	1.0	5.4	4.4	3.0	2.8
3	26	M	2.0	8.2	12.5	6.5	3.0
4	42	M	2.0	15.0	16.0	8.0	5.0

うが約2.7倍高値を示し、その他の時間もほぼ2.0倍強で、明らかに dose response が認められた。

5. 眼内移行

PPA の眼内移行の実験には、白色成熟家兎 (体重 2.0~3.0 kg) を用いた。

1) 前房水内移行

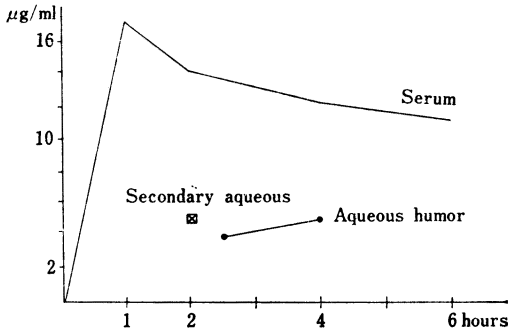
PPA 500 mg を生理的食塩水で懸濁液とし、ネラトノカテーテルで家兎胃腔内へ直接投与した。成績は2~3眼の平均値であらわした。

Fig. 2 に示すように、500 mg 1回投与では前房水内へは1, 2, 4および6時間とも <1.25 µg/ml で測定不能であった。2時間における2次房水で 4.3 µg/ml の移行濃度を認めた。同時に測定した血中濃度は、1時間後 16.8 µg/ml の peak 値がえられ、以後は漸減して6時間後も 11.6 µg/ml を証明した。

次に 500 mg を4時間ごとに2回連続投与して前房水内への移行をみると、2.5時間には 3.8 µg/ml, 4時間後に 4.3 µg/ml の移行が認められた。

したがって、PPA の眼内移行は良好とはいえないが、連続投与によれば前房水内移行を示すことが知られたもので、実際臨床上1日数回投与すれば眼内部への移行が期待できるものと考えられた。

Fig. 2 Aqueous humor and serum level (rabbit, p.o.)



Tissue	Dosis	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.
Aqueous humor	500 mg × 1	<1.25	<1.25 (4.3)	<1.25	<1.25
	500 mg × 2		3.8*	4.3	
Serum	500 mg × 1	16.8	14.0	12.1	11.6

* 2.5 hours

2) 眼組織内濃度

PPA 経口投与後、2時間後で眼球摘出して眼組織内濃度を測定した成績を Fig. 3 に示した。

500 mg 1回投与では、眼瞼、強膜の外眼部組織に移行を認めただけで、その他の組織には移行はみられなかった。

500 mg を4時間ごと2回投与して2時間後では、強膜に 20.72 µg/g で最高値を示し、次いで網脈絡膜、外

眼筋、眼瞼、虹彩毛様体、球結膜など外眼部、眼球内部ともかなり良好な移行が証明された。角膜、水晶体、硝子体への移行は認められなかった。

以上の結果から、前房水内移行でみられたと同様、本剤の連続投与によれば各眼組織への移行は期待できるものと考えられた。角膜には移行し難いようで、角膜感染症にはさきに述べた本剤の5%軟膏の局所使用、または結膜下注射を併用すべきものと思われた。

以上、基礎的実験によって PPA はグラム陰性菌、とくに緑膿菌に有効で、*Staph. aureus* にもある程度の感受性を示し、全身投与により外眼部、眼球内部組織とも移行が認められた。

以下に臨床成績について述べる。

6. 臨床成績

症例は、角膜潰瘍4例、急性涙囊炎1例、慢性涙囊炎2例、外麦粒腫2例および内麦粒腫1例の計10例である。

これらに対して本剤を1回 1.0 g (250 mg 錠4錠または 500 mg 錠2錠)、1日4回、計 4.0 g を内服させた。なお、局所投与として 5% PPA 軟膏を自製して眼病薬に1日3~4回点入した。

成績は Table 4 に示すとおりである。

角膜潰瘍の症例はすべて *Pseud. aeruginosa* が検出されたものである。眼局所に 1% atropine 点眼および 5% PPA 軟膏1日4回点入し、本剤を1日 4.0 g、5~14日間内服させたところ、全例角膜潰瘍部からの菌は陰性となり、潰瘍は縮小、角膜混濁をのこして消失、治療

Fig. 3 Ocular tissue penetration of PPA (rabbit eye, 2 hours value)

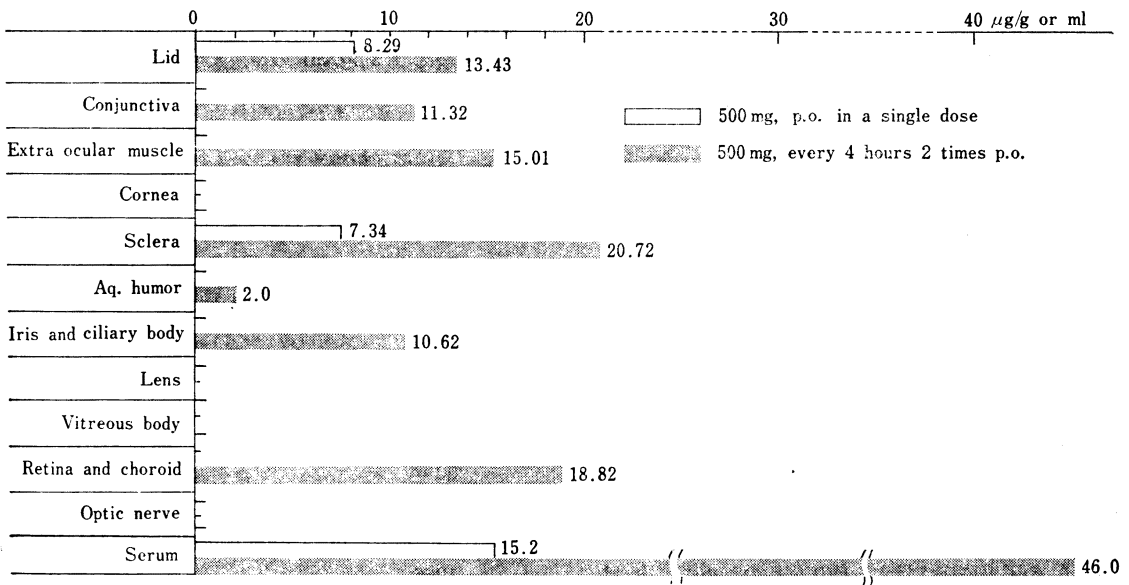


Table 4 Clinical effect of PPA

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily (g)	Duration (days)	Total (g)	Effect	Side effect
1	41	M	right corneal ulcer	<i>Pseud. aeruginosa</i>	25	4.0	7	28.0	+	-
2	54	F	right corneal ulcer	<i>Pseud. aeruginosa</i>	12.5	4.0	7	28.0	+	-
3	49	M	left corneal ulcer	<i>Pseud. aeruginosa</i>	12.5	4.0	14	56.0	+	-
4	21	M	both corneal ulcer	<i>Pseud. aeruginosa</i>	—	4.0	5	20.0	+	-
5	64	F	left acute dacryocystitis	<i>Pseud. aeruginosa</i>	25	4.0	7	28.0	+	-
6	51	F	right chronic dacryocystitis	<i>Staph. epidermidis</i>	—	4.0	5	20.0	±	-
7	60	F	left chronic dacryocystitis	<i>Klebsiella Haemophilus</i>	—	4.0	7	28.0	±	-
8	28	M	right external hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	50	4.0	5	20.0	±	-
9	36	M	right external hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	50	4.0	5	20.0	±	-
10	42	F	right internal hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	—	4.0	5	20.0	-	-

している。症例から分離した *Pseud. aeruginosa* に対する PPA の MIC は、12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

急性涙囊炎の症例は、左涙囊部皮膚の高度発赤と腫脹があり、波動をふれ、涙囊瘻孔があり、排膿が認められた。膿からは *Pseud. aeruginosa* が培養陽性で、最初 Tobramycin 筋注によりいったん軽快したが、再発がみられたものである。膿の培養で *Pseud. aeruginosa* が検出されたので、今回は Fosfomycin を静注して再び排膿は消失したものの、再び排膿が出現した。そこで Fosfomycin 静注に PPA 1日 4.0g 内服を併用して排膿は全く消退し、菌も陰性となり、以後再発をみない。分離された *Pseud. aeruginosa* は PPA の 25 $\mu\text{g/ml}$ 、Fosfomycin 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に感受性を示した。

慢性涙囊炎の症例には、生理的食塩水による涙囊洗浄を併用して5~7日間に本剤を総量20~28gを投与した。涙囊貯溜液はやや水様透明となり、流涙も減少して効果がみられた。

外麦粒腫、内麦粒腫はいずれも *Staph. aureus* 性のもので、5% PPA 軟膏を点入して1日 4.0g を内服させて、5日間に 20g を投与して2例やや有効、1例無効の結果であった。

以上、10例中、有効5例、やや有効4例、無効1例の成績が得られた。

副作用としては特記すべきものは1例にもみられなかった。

以上の臨床経験から、PPA は緑膿菌性眼感染症に対して局所投与を併用して全身投与すれば、有効な化学療法剤であると考えられた。

む す び

PPA の眼感染症に対する臨床応用のために、検討し

て得られた成績を要約すれば、以下のとおりになる。

1. 本剤はグラム陰性菌に主として抗菌作用をあらわし、とくに緑膿菌にもある程度の抗菌力を示した。

2. *Pseud. aeruginosa* 20株は PPA の 12.5~>100 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布して、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 5株、25 $\mu\text{g/ml}$ 7株で最も多く、50 $\mu\text{g/ml}$ 4株、>100 $\mu\text{g/ml}$ は4株であった。

3. 健康成人に1回 1.0g および 2.0g 内服させると、各2例の平均 peak はいずれも2時間後にあってそれぞれ 4.9 $\mu\text{g/ml}$ 、14.25 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6時間後も測定可能であった。

4. 家兎に 500mg 1回経口投与して前房水内へは、1, 2, 4および6時間とも <1.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。500mg を4時間ごと2回投与すると、2.5時間後に 3.8 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後に 4.3 $\mu\text{g/ml}$ の前房水内濃度を証明した。

500mg 2回連続投与によれば、外眼部および眼球内部組織へもかなりの移行濃度を認めた。

5. 緑膿菌性角膜潰瘍および涙囊炎に対して、PPA の5%軟膏点入による局所投与に本剤を1日 4.0g、4回分服させて、いずれも有効に作用した。

6. 副作用として特記すべきものはみられなかった。供試剤の提供をうけた大日本製薬 K. K. にお礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 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
- 2) 大石正夫, ほか: Nalidixic acid (Wintomylon) の眼科的応用. *Chemotherapy* 14 (1): 19~23, 1966

3) 三国政吉, 大石正夫, ほか: Piromidic acid の
眼科的応用のための基礎的検討。Chemotherapy

19 (5): 343~346, 1971

BASIC AND CLINICAL EXPERIMENTS ON THE OPHTHALMIC USE OF PIPEMIDIC ACID

MASAO OISHI, KENJI NISHIZUKA, MARIKO MOTOYAMA
and TAKESHI OGAWA

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

Results of basic and clinical studies for ophthalmic use of pipemidic acid (PPA) are summarized as follows.

1) PPA has an antibacterial activity against gram-negative bacteria including *Pseudomonas aeruginosa*.

2) The sensitivity of 20 strains of *Pseudomonas aeruginosa* was distributed in the MIC range of 12.5~>100 $\mu\text{g/ml}$, and 12 strains of them (60%) were inhibited by 25 $\mu\text{g/ml}$ or lower.

3) The blood concentrations of PPA in healthy adults by single oral administration of 1.0 g and 2.0 g reached the highest levels of 4.9 $\mu\text{g/ml}$ and 14.25 $\mu\text{g/ml}$ respectively 2 hours after administration, and were high enough to be measured even at 6 hours.

4) When PPA was orally given to rabbits at a single dose of 500 mg, the aqueous humor levels were below 1.25 $\mu\text{g/ml}$ throughout 1~6 hours. However the aqueous humor levels were detected to be 3.8 $\mu\text{g/ml}$ after 2.5 hours and 4.3 $\mu\text{g/ml}$ after 4 hours, and the ocular tissue concentrations were recognized to be relatively high in both of outer and inner parts of the eye when 500 mg PPA was administered twice every 4 hours.

5) The oral administration of PPA at a dose of 1 g, 4 times a day, combined with the local application of 5% PPA ointment, showed satisfactory effects on 4 cases of corneal ulcer and 1 case of acute dacryocystitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*.

6) No side effects were noted in any of the cases.