

Pipemidic acid の眼科領域における基礎的検討

徳田久弥・葉田野 博

杏林大学医学部眼科学教室

(主任：徳田久弥教授)

萱場忠一郎

いわき市立常磐病院眼科

はじめに

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物質で、Piromidic acid (PA) と同様に pyridopyrimidine 環を有し、分子量 357.37、白色～微黄色の結晶で、水に難溶な物質である。PPA はグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示し、その陰性菌感染症に対する作用は PA, Nalidixic acid (NA), Cephalexin (CEX) および Ampicillin (ABPC) より強く、ことに緑膿菌感染症に対しては Carbenicillin (CBPC) よりすぐれているといわれている¹⁾。

私もはこの PPA について、1974年4月から1975年3月にわたり眼科領域における応用に関する基礎的な検討を行ない、若干の知見を得たのでここにその成績を報告する。

実験方法および成績

1. 病原性ブドウ球菌に対する抗菌力の検討

1975年、眼科外来を訪れた眼感染症の患者から分離した病原性ブドウ球菌 25 株に対する本剤の MIC 分布を検討した。その成績は、Table 1 のとおりである。

本剤の適応症はグラム陰性菌による感染症と思われるが、眼科領域では感染症の起炎菌の主役はなお病原性ブドウ球菌であるため、病原性ブドウ球菌に対する MIC 分布を検討したが、その成績によれば PPA の MIC 分布は 25~>100 $\mu\text{g/ml}$ の間にあり、その感受性は低く、50 $\mu\text{g/ml}$ に集中した。病原性ブドウ球菌による感染症に対しては抗菌力の点からみて不適と思われる。いっぽう、重篤な眼感染症をおこす緑膿菌に対しては本剤の MIC 分布をみると 3.13 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ であり、その多くは 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に集中することからみて²⁾、緑膿菌感染症に対して有効の場合もあると思われる。

2. 家兎の血清内および房水内濃度の検討

2 kg 前後の白色成熟家兎に PPA 200 mg/kg を経口投与し、その後、一定時間ごとに血清は1家兎から2時点で採取、房水は1家兎1眼から1時点で採取し、本剤の移行濃度を測定した。

測定方法は PPA 濃度測定小委員会による PPA の生物学的定量法に準じて行なった。その成績は Fig. 1 のとおりである。血清内濃度のピークは投与後 30 分であり、6.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し以後漸減するが、5 時間後にはなお、1.4 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度を示した。いっぽう、房水内移行は投与後 30 分から 5 時間に来るまで 200 mg/kg 投与という大量投与にもかかわらず認められなかった。このことは本剤の眼組織内移行があまり良いものでなく、眼感染症に対する薬剤としては少なくとも第1選択剤とはなり得ないものであることを示唆するものと思われる。

3. 人の血清内濃度の検討

3人の健康な成人に本剤を1日 500 mg 経口投与し、その後、1, 3, 5 時間の3時点で採血し、本剤の血清内濃度を測定した。測定方法は家兎の血清内濃度と同様の方法である。平均体重 50.6 kg、投与量約 10 mg/kg 相当で、その血清内濃度は投与後1時間で 1.6 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間で 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 、5時間で 1.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、半減期の長いことが知られた。しかし、この移行濃度では *in vitro* における病原性ブドウ球菌に対する有効濃度には程遠く、病原性ブドウ球菌感染症に対しては *in vivo* においても有効とは思われない。

考察および小括

病原性ブドウ球菌感染症に対する本剤の評価は私どもの病原性ブドウ球菌 25 株に対する MIC 分布からみて

Table 1 Sensitivity distribution of pathogenic *Staphylococci* 25 strains in 1975

$\mu\text{g/ml}$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
PPA	0	0	0	0	0	0	0	3	12	7	3

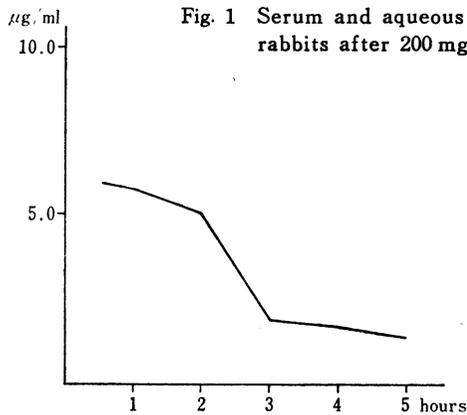


Fig. 1 Serum and aqueous humor concentrations of PPA in rabbits after 200 mg/kg oral dose

Hours	µg/ml	Serum level	Aqueous humor level
0.5		6.0	—
1		5.8	—
2		5.0	—
3		1.9	—
4		1.7	—
5		1.4	—

Table 2 Serum levels of PPA in human subjects after a single 500 mg oral dose

(µg/ml)

Case No.	Sex	Age	Body weight (kg)	Hours		
				1	3	5
1	F	38	47	1.2	1.8	1.1
2	F	27	40	2.3	1.3	1.2
3	F	20	65	1.3	1.4	1.2
Average			50.6	1.6	1.5	1.1

否定的である。それは、MIC 分布が 25 µg/ml 以上であり、その多くは 50 µg/ml に集中するからである。宿主側の感染防禦能を考慮しても臨床的に血清内濃度を 25 µg/ml 以上にあげるには経口投与では不可能に近い。1回に 500mg を人に投与してもそのピーク時の血清内濃度は 1.6 µg/ml に過ぎない。また、本剤の眼内移行を房水内移行をみて推定すると、本剤の房水内移行は悪

く、ほとんど血液房水柵を通過しないように思われる。したがって、これら基礎的な検討からみて、本剤は病原性ブドウ球菌による眼感染症に対しては、ブドウ球菌に対する感受性の低いこと、血清内移行濃度の程度、房水内移行が悪いことからみて不適と思われる。しかし、本剤のグラム陰性菌に対する抗菌力は PA や NA, CEX, ABPC より強く、とくに緑膿菌感染症に対しては CB-PC よりすぐれていることが知られており、これらのグラム陰性菌による感染症に対しては本剤の大量投与により、あるいは他の薬剤との併用により臨床的に使用しうるものと推定される。

結 論

病原性ブドウ球菌感染症に対して本剤は不適であり、さほどの有効性は認められない。しかし、グラム陰性菌感染症に対しては本剤の大量投与または他の薬剤との併用により、臨床的に使用しうるものと推定される。

文 献

- 1) Pipemidic acid 新薬研究会報告：第23回化学療法学会総会，1975.5.24

BASIC STUDIES OF PIPEMIDIC ACID IN OPHTHALMOLOGY

HISAYA TOKUDA and HIROSHI HATANO
Department of Ophthalmology, Kyorin University
(Director : Prof. HISAYA TOKUDA)
TYUICHIRO KAYABA
Joban Hospital, Iwaki City

Basic studies on pipemidic acid (PPA) were made in ophthalmology, and the results obtained are summarized below.

1. The sensitivity of *Staphylococci* isolated from clinical materials to PPA ranged between 25~>100 $\mu\text{g/ml}$ of MIC.

2. The PPA concentration in serum attained a peak of 6.0 $\mu\text{g/ml}$ 30 minutes after single oral administration of 200 mg/kg to albino rabbits, and descended to a level of 1.4 $\mu\text{g/ml}$ after 5 hours.

PPA was not detected in the aqueous humor.

3. The average of PPA concentration in human serum was 1.6 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour after single oral administration of 500 mg, and 1.1 $\mu\text{g/ml}$ 5 hours after administration.