

緑膿菌感染症の Pipemidic acid trihydrate の 経口投与による臨床的検討

三辺武右エ門・村上 温子・小林 恵子*
徐 慶一郎・稲福 盛栄**

緒 言

Pipemidic acid trihydrate は Pyridopyrimidine の誘導体の研究から開発された化学療法剤である。本剤は白色ないし黄色を帯びた結晶で熱、光、酸、アルカリなどに安定性を有し、その化学構造式は図1に示すようである。

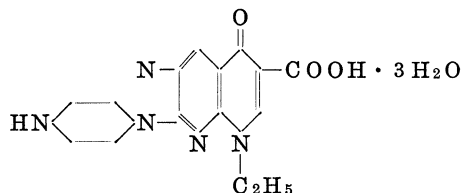


図1 Chemical Structure of Pipemidic acid

本剤はグラム陰性桿菌に対する抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌に抗菌力を有することは興味ある薬剤である。そこで本剤に対して若干の基礎的検討を行い、緑膿菌を検出した耳鼻感染症の治療に応用し、経口投与剤としてみるべき成績を収めたので報告したいと思う。

抗 菌 力

耳鼻感染病巣から分離した緑膿菌51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表1に示すようで、本剤の MIC のピークは 25 $\mu\text{g/ml}$ にみられた。

血 中 濃 度

血中濃度の測定には大腸菌 Kp 株を検定菌とする薄層カップ法を用いて行つた。

本剤 500 mg 内服後の血中濃度は成人4人についての平均値は1時間 3.4 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間 2.1 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間 0.9 $\mu\text{g/ml}$ で、そのピークは1時間値にみられた。また本剤 1000 mg 内服後の血中濃度をみるに、成人3人の血中濃度の平均値は1時間 3.2 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間 7.5 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間 4.3 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間 2.5 $\mu\text{g/ml}$ で、そのピークは2時間値にみられた。

組 織 濃 度

本剤経口投与後の口蓋扁桃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。

13才の少年において本剤 250 mg 内服後の血中濃度は2時間後に 2.7 $\mu\text{g/ml}$ で、口蓋扁桃濃度は 1.7 $\mu\text{g/ml}$ であつた。成人において 500 mg 内服1時間後の血中濃度と下甲介組織濃度はそれぞれ 3.0 $\mu\text{g/ml}$ 、0.25 $\mu\text{g/ml}$ であつた。1000 mg 内服1時間後の血中

表1 Sensitivity distribution of Pseud. aerug. in O-R-L field to Pipemidic acid, Gentamicin and Colistin

| Organism | | $\mu\text{g/ml}$ | | | | | | | Strains |
|-------------------|----------------|------------------|------|------|------|----|----|-----|---------|
| | | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | |
| Pseud. aeruginosa | Pipemidic acid | 0 | 0 | 8 | 9 | 23 | 10 | 1 | 51 |
| | GM | 31 | 3 | 2 | 0 | 1 | 3 | 2 | 42 |
| | CL | 1 | 14 | 14 | 8 | 2 | 0 | 3 | 42 |

* 関東通信病院耳鼻科

** 関東通信病院微生物学検査科

濃度と下甲介組織濃度はそれぞれ $4.8 \mu\text{g/ml}$, $0.7 \mu\text{g/ml}$ であった。また本剤 500 mg 内服1時間後の血中濃度と上顎洞粘膜濃度は、それぞれ $2.5 \mu\text{g/ml}$, $0.4 \mu\text{g/ml}$ で、 1000 mg 内服2時間後の血中濃度も上顎洞粘膜濃度はそれぞれ $6.5 \mu\text{g/ml}$, $0.6 \mu\text{g/ml}$ であった。

治療成績

化膿性中耳炎17例、亜急性副鼻腔炎1例、計18例に本剤を経口投与し治療を行った。投与法は成人においては1日量 2 g 、学童では $1 \sim 1.5 \text{ g}$ を $3 \sim 4$ 回にわけて投与した。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り、軽快したものを有効、さらに無効の3段階にわけて治療効果を判定した。

症例1 W.N. 45才 男 左急性化膿性中耳炎

現病歴：左耳痛を訴えて受診した。鼓膜穿刺して血液を混じた漿液性耳漏を採取し、感性試験を行った。

治療経過：耳痛は消退したが、CEX 1日量 1.5 g を投与して治療したが効果はみられなかった。耳漏から緑膿菌が検出されたので、本剤の投与に切替え、1日 2 g 、6日間、総量 12 g の内服によつて、耳漏はとまり治癒した。緑膿菌に対する MIC は $25 \mu\text{g/ml}$ で治療効果は著効と判定した。

症例2 S.W. 32才 女 右上鼓室化膿症

現病歴：10年来右耳漏があり、悪臭を発生し弛緩部に穿孔がみられた。聴根根治手術を行ったが耳漏が流れ出ており、緑膿菌が検出され、その MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。

治療経過：本剤を1日 2 g 、7日間投与して耳漏は止まり、乾燥して上皮形成も順調にすすみ著効を収めることができた。

症例3 H.S. 40才 男 左慢性化膿性中耳炎

現病歴：1年前から左耳から耳漏の排泄があり、中心性穿孔がみられた。耳漏からは緑膿菌と黄色ブドウ球菌が検出されて混合感染をおこなっていることがわかった。緑膿菌に対する MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。

治療経過：本剤1日 2 g の投与のほか CEX 1日 1 g の投与を併用し、6日間に総量 12 g を投与して耳漏はとまり乾燥し著効を収めた。

症例4 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排膿あり、治癒困難なので当院を受診した。右耳鼓膜には中心性穿孔があり、黄緑色の耳漏がみられ、培養によつて緑膿菌と表

皮性ブドウ球菌が検出された。緑膿菌に対する MIC は $100 \mu\text{g/ml}$ 、GM、CL では $100 \mu\text{g/ml}$ であった。

治療経過：本剤を1日 2 g のほか CEX 1日量 1 g を投与し、5日間の投与で著効を収めた。

症例5 S.D. 26才 女 亜急性副鼻腔炎

現病歴：1カ月前から鼻漏が多量に出て、一般の抗生物質療法を行ったが効果がみられなかった。耳漏から緑膿菌が検出され、本剤に対する MIC は 50 mg/ml であった。

治療経過：本剤を1日 2 g 、6日間に総量 12 g 使用して著効を収め治癒した。

以上の耳鼻感染症18例に使用して著効6例、有効8例、無効4例の成績を収めた(表2)。

表2 Therapeutic result with Pipemidic acid in O-R-L-field

| Diagnosis | Effect | | | |
|--------------------------------|--------|---|---|---|
| | ++ | + | - | |
| Acute suppurative otitis media | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Chr. suppurative otitis media | 15 | 3 | 8 | 4 |
| Subacute sinusitis | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Total | 18 | 6 | 8 | 4 |

副作用

18例の耳鼻感染症の治療を行い、血液・肝・腎などの機能に異状所見は認められなかった。40才の男にみた両側の慢性化膿性中耳炎症例に本剤1日 2 g 、17日間、次いで28日間、総量 90 g 使用して奏効したが、治療前後の BUN、GOT に著変はみられなかった。また52才の女の左慢性中耳炎症例では1日 2 g 、25日間、総量 50 g 使用して無効であったが、治療前後の BUN はそれぞれ 8.8 、 12.1 、GOT はそれぞれ 25 、 12 で異常はみられなかった。

要約

緑膿菌感染症の治療には従来各種のアミノ配糖体系の抗生物質や CB-PC、Colistin などの注射による治療が行われ、また経口剤としては Colistin などが使用されているに過ぎない。

本剤は実験的には抗菌力はそれほど高くはないが、臨床的には従来の経口剤に比較し良好な治療効果を収

めることができた。またこれらの臨床例において特別な副作用は認められなかった。

〔質問〕岩沢（札幌通信）：PPA の bioassay の際の標準曲線作製は純末の希釈は血清か、また各濃度の活性値のバラツキはなかつたか。またアイソトープ ^{14}C ラベルによる動物実験で従来の抗菌剤にみられな

かつたリンパ臓器の分希が良好であつたようであるが、扁桃、耳下腺などの疾患の臨床治療効果はいかがか。

〔応答〕三辺（関東通信）：不安定のため、血清に希釈して測定した。われわれの本剤に対する試験成績では抗菌力、血中濃度、組織内濃度もそれほどよいものではないが、臨床的には良好な成績と考えられる。扁桃、耳下腺に対する治験はない。

白血病細胞の 5-Fluorouracil, 5-Fluorouridine の Permeability Control について

小宮山 荘太郎*・中島 格**
 広戸 幾一郎**・桑野 信彦***

緒 言

抗癌剤の多くは、癌細胞の Cytoplasm に作用して効果を発揮するものであるが、そのためには細胞膜を通過しなくてはならない。しかも細胞膜を通過する薬剤が多ければ多い程その抗腫瘍作用は強いと考えられる。著者らはすでに癌化線維芽細胞を用いた *in vitro* の実験で 5-Fluorouracil と Amphotericin B あるいは Vitamin A との併用効果について報告した。また膜作用物質である Amphotericin B も細胞の種類により作用効果に差があると考えられる。

今回著者らはマウス白血病細胞 (L5178Y) を用い Amphotericin B と 5-Fluorouracil あるいは 5-Fluorouridine との併用効果を観察したので報告する。

実験成績および考察

マウス白血病細胞 (L5178Y) を MEM medium (Nissui Seiyaku Co. Tokyo) に 10% 牛血清を加えた培地に 10~12 時間培養した $1 \sim 2 \times 10^5$ 個の白血病細胞を Amphotericin B 単独あるいは、ハロゲン化ピリジジン単独、そして両者併用と種々の組合せを作り、白血病細胞の生存数を観察する方法で、薬剤併用効果の判定を行った。なお Amphotericin B はスク

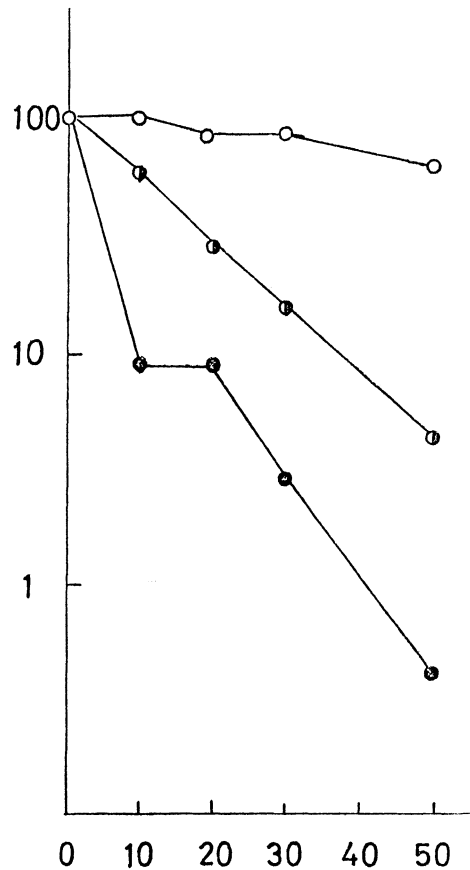


図 1

* 旭川医科大学耳鼻咽喉科学教室

** 九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室

*** 九州大学医学部癌研化学教室