

Piromidic acid に関する細菌学的ならびに臨床的研究

木村 武・佐藤勝彦・天野克彦・三浦秀士

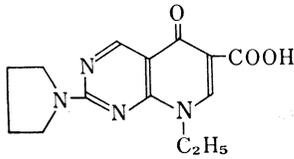
岩手医科大学木村内科

川名林治

岩手医科大学細菌学教室

結 言

Piromidic acid (PA と略す) は新しい基本骨格 pyridopyrimidine 環を有する抗菌性化学療法剤で、大日本製薬株式会社総合研究所において合成され開発されたものである。その化学療法的性質は Nalidixic acid (NA と略す) と類似し、主としてグラム陰性菌に有効であるが、ブドウ球菌に対しても抗菌力を示す点が NA と異なっている。



Piromidic acid

本剤は経口投与により消化管から良く吸収され、おもに肝、腎、消化管などに分布し、尿中および胆汁中に活性物質が高濃度に排泄されることが認められている。

私達は大日本製薬株式会社より試供品の提供を受け臨床分離株に対する感受性を測定するとともに、内科領域でみられた各種の感染症に使用したので、その成績を報告する。

1. PAの臨床分離株に対する感受性

1) ディスク法による成績

(a) 実験方法

試験菌は分離培地にはえた細菌を釣菌し、これをブイヨンに 37°C で1夜培養し(一部は直接)、その 0.1 ml をあらかじめ作製したハートインフュージョン寒天平板におとし、滅菌したコンラージ棒で一面にひろげる。

PAのディスクを、無菌的にピンセットでつまみ、平板面に水平におき、かるくおさえる。

培養は 37°C のフラン器内に入れ、18~24 時間培養して判定した。判定の規準は、阻止帯の直径について以下のようにした。

8 mm 以下	—
8~9.9 mm	±
10~15.9 mm	+
16~21.9 mm	++
22 mm 以上	+++

(b) 実験成績 (表1)

計 144 株について実施したが、*Staphylococcus aureus* は 11 株中 +, ++ がすべてであった。その他の菌についても、ディスク法でみると、一般に - のものが少なくないが、- 70 株, + 56 株, ++ 14 株, +++ 4 株であった。

腸内細菌については感受性のものが多いような傾向を示した。

表1 PAの感受性テスト

臨床分離株	-	+	++	+++	計
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	6	5	0	11
<i>Enterococcus</i>	3	0	0	0	3
<i>Escherichia coli</i>	12	21	6	1	40
<i>Klebsiella</i>	27	18	0	1	46
<i>Proteus group</i>	4	4	2	0	10
<i>Rettgerella</i>	3	2	0	0	5
<i>Morganella</i>	3	3	0	0	6
<i>Shigella flexneri 2a</i>	0	0	1	0	1
<i>Citrobacter</i>	3	2	0	0	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	0	0	0	14
<i>Alkaligenes faecalis</i>	1	0	0	0	1
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	0	0	0	2	2
計	70	56	14	4	144

1 濃度ディスクを使用

2) 代謝物 (β-hydroxy 体) を用いての MIC 測定 (a) 実験方法

臨床よりの分離菌 135 株を用いた。

ペプトン水に 18 時間培養した菌 1 白金耳量ずつを、あらかじめ、耐性検査用の角型シャーレに 60 ml ずつ、代謝物を 100 mcg/ml から 0.78 mcg/ml まで、倍数希釈してかためたハートインフュージョン寒天平板 (pH 7.2) に塗抹接種した。

37°C のフラン器で 18~24 時間培養後、対照と比較しながら、それぞれの MIC を測定した。

(b) 実験成績 (表2)

その結果、ディスク法とはことなり、はつきりした MIC が示された。 *Staphylococcus aureus* は 6.25~12.5 mcg/ml にピークがあり、 *E. coli* は 3.12~6.25 mcg/ml、 *Proteus group* は 6.25 mcg/ml、 *Rettingerella* も 6.25 mcg/ml にみられた。その他 *Morganella*、 *Shigella flexneri 2a*、 *Citrobacter*、 *Serratia*、 *Vibrio parahaemolyticus* なども比較的低い MIC を

認めた。

ことに *Klebsiella* で、1.56~12.5 mcg/ml に 34 株中 13 株もみられたことは注目すべきである。

Pseudomonas aeruginosa にも 12.5~100 mcg/ml に 2/3 ぐらいのものがあつた点も注目される。

2. 臨床使用成績

PA を使用した症例を一覧表に示すと表 3 のとおりである。以下主なる症例について説明する。

表2 β -Hydroxy PA の感受性

臨床分離菌株	MIC mcg/ml								
	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i>				2	6	1	1		
<i>Enterococcus</i>					1			4	4
<i>E. coli</i>		2	12	8		2	2	1	3
<i>Klebsiella</i>		1		3	9	5	3	3	10
<i>Proteus group</i>		1		4					
<i>Rettingerella</i>				2					
<i>Morganella</i>		1			2	1		2	2
<i>Shigella flexneri 2a</i>					1				
<i>Citrobacter</i>			1			1			
<i>Pseud. aeruginosa</i>					1	1	1	9	7
<i>Serratia</i>		1		5	5	1		1	1
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>				1					

表3 PA 使用症例一覧表

症例	氏名	年齢	性	臨床診断	検出菌	投与量×期間	効果判定	副作用
1	T. S.	77	♂	急性腸炎・糖尿病	病原腸内細菌(-)	250mg×9cap×5日	有効	-
2	Y. T.	34	♀	急性腸炎・肺結核	"	250 ×9 ×5	有効	-
3	H. K.	64	♀	急性腸炎	"	250 ×9 ×4	有効	-
4	J. S.	70	♂	急性胆のう炎・A I	"	250 ×9 ×10	有効	-
5	A. S.	29	♂	急性腸炎	"	250 ×9 ×5	有効	-
6	S. H.	44	♂	細菌性赤痢	赤痢菌	250 ×9 ×1 中止	判定不能	-
7	K. N.	36	♂	癩瘡症・糖尿病	表皮ブドウ球菌	250 ×9 ×12	やや有効	-
8	I. H.	72	♀	急性膀胱炎・高血圧症	大腸菌	250 ×6 ×12	有効	-
9	H. O.	21	♂	急性腸炎	病原腸内細菌(-)	250 ×8 ×4	有効	-
10	S. S.	20	♂	急性腸炎	"	250 ×8 ×4	有効	-
11	M. K.	33	♂	急性腸炎	"	250 ×8 ×4	有効	-
12	T. Y.	37	♂	急性腸炎	"	250 ×8 ×4	有効	-
13	Y. T.	27	♂	急性腸炎	"	250 ×8 ×4	有効	-
14	Y. K.	41	♂	急性腸炎	"	250 ×8 ×4	有効	-
15	T. T.	55	♂	急性腸炎・パーキンソニスムス	"	250 ×8 ×4	有効	-
16	S. S.	20	♂	急性腸炎	"	250 ×8 ×4	有効	-
17	H. K.	38	♀	急性腸炎・蕁麻疹	"	250 ×8 ×4	有効	-
18	S. M.	22	♀	細菌性赤痢	赤痢菌	250 ×12 ×12	有効	-
19	K. S.	34	♂	急性腸炎	病原内腸細菌(-)	250 ×8 ×5	有効	-
20	M. S.	27	♂	急性腸炎	"	250 ×8 ×5	有効	-

症例 1 T. S. 77才 男

臨床診断：急性腸炎・糖尿病

主訴：2週間からの下腹部痛および下痢

尿培養：病原腸内細菌（赤痢菌・サルモネラ菌・腸炎ビブリオなど）陰性

治療：PA (250 mg/カプセル) 1日9カプセル内服および収斂・鎮痛・鎮痙剤併用

経過：PA内服3日目に下腹部痛および下痢は消失した。

副作用：なし

PAの効果：有効と判定

症例 2 Y. T. 34才 女

臨床診断：急性腸炎・肺結核

主訴：5日前からの軟便および1日前からの腹痛・下痢

尿培養：病原腸内細菌 陰性

治療：PA 1日9カプセル内服および収斂・鎮痛・鎮痙剤併用

経過：PA内服3日目に腹痛および下痢は消失した。

副作用：なし

PAの効果：有効と判定

症例 4 J. S. 70才 男

臨床診断：急性胆のう炎・大動脈弁閉鎖不全症

主訴：右季肋部痛

現症：発熱，赤沈促進，白血球増多，デフュンスを認める。

治療：PA 1日9カプセル内服および鎮痛・鎮痙剤併用

経過：PA内服3日目に右季肋部の自発痛は消失し，圧痛も軽度となった。

胆汁培養：PA内服4日後のB-胆汁培養は陰性であった。

副作用：なし

PAの効果：有効と判定

症例 7 K. N. 36才 男

臨床診断：Furunculosis・糖尿病

現症：後頭部に多発生瘡を認める。

膿汁培養：Staphylococcus epidermidis を検出

薬剤感受性：PC(+), EM(-), SM(+), OM(-), KM(+), LM(+), TC(-), CER(+), CP(-)

治療：PA 1日9カプセル内服および糖尿病食

経過：PA 1日9カプセル，12日間の内服で多発生瘡はやや減少した。

副作用：なし

PAの効果：やや有効と判定

症例 8 I. H. 72才 女

臨床診断：急性膀胱炎・高血圧症

検尿一般：蛋白(±)，糖(-)，沈渣（赤血球1-3/各視野，白血球多数/各視野，上皮細胞1-2/各視野，円柱(-)，細菌(+))

尿培養：大腸菌 10⁸/ml 以上

薬剤感受性：SM(-), CER(+), KM(+), CL(+), TC(+), NA(+), CP(+), ABPC(+)

静脈性腎盂造影：正常

治療：PA 1日6カプセル内服

経過：PA内服1週後，臨床症状軽快し，検尿一般所見正常となり，尿培養も陰性化した。

副作用：なし

PAの効果：有効と判定

症例 10 S. S. 20才 男

臨床診断：急性腸炎

主訴：前日よりの心窩部痛，嘔気，嘔吐，下痢

尿培養：病原腸内細菌 陰性

治療：PA 1日8カプセル内服

経過：PA内服2日目には軽度の心窩部痛を残すのみとなった。

副作用なし

PAの効果：有効と判定

症例 18 S. M. 22才 女

臨床診断：細菌性赤痢

主訴：1週間からの下腹部痛，下痢および発熱

尿培養：Shigella flexneri 2a

薬剤感受性：SM(+), CER(+), KM(+), CL(+), TC(+), NA(+), CP(+), ABPC(+)

治療：PA 1日12カプセル内服，収斂剤，鎮痛・鎮痙剤，補液併用

経過：PA内服2日目に赤痢菌は陰性化し，4日目には下腹部痛および下痢も消失した。

副作用：なし

PAの効果：有効と判定

副 作 用

内科領域における各種の感染症に対するPAの臨床使用に際し，発疹，肝機能障害，腎機能障害，その他特記すべき副作用を示した症例はなかつた。

なお症例6はPA投与を1日で中止したが，これは副作用のためではなく，経口投与が不可能となつたためである。

結 語

PAに関し，細菌学的ならびに臨床的に研究を行ない，以下の成績を得た。

- 1) 細菌学的にかなり幅広い抗菌性を示す。
- 2) 内科領域における各種の細菌感染症, すなわち, 細菌性赤痢を含む腸管感染症 17 例, 胆道感染症 1 例, 尿路感染症 1 例および皮膚感染症 1 例, 計 20 例に P A を使用し, 有効 18 例, やや有効 1 例, 中止 1 例の結果を得た。
- 3) 副作用は全例に特記すべきものを認めなかつた。

参 考 文 献

- 1) 清水当尚, 中村信一 高瀬善行: 新抗菌剤 Piromidic acid の研究 I. 抗菌作用。Chemotherapy 19(5): 379~386, 1971

- 2) 清水当尚, 中村信一, 高瀬善行, 関根 豊, 鈴木啓郷, 中村 清: 新抗菌剤 Piromidic acid の研究 II. 吸収, 分布, 排泄および代謝。Chemotherapy 19(5): 387~393, 1971
- 3) 第17回日本化学療法学会東日本支部総会抄録集 昭和45年10月
- 4) 第18回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム 昭和45年11月
- 5) 真下啓明: 化学療法必携。金原出版株式会社

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON PIROMIDIC ACID

TAKESHI KIMURA, KATSUHIKO SATO,
KATSUHIKO AMANO and HIDESHI MIURA

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

RINJI KAWANA

Department of Bacteriology, School of Medicine, Iwate Medical University

Bacteriological and clinical studies on piromidic acid were performed with the following results.

- 1) Piromidic acid showed fairly broad antibacterial spectrum when sensitivity of clinical isolates was measured by a disc method and an agar dilution method.
- 2) Piromidic acid was applied to 20 cases in the field of internal medicine at doses of 1.5~3 g/day. The results were good in 18 cases and fairly good in 1 case. No side effects were observed at all.