

Piromidic acid に関する基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・荒井澄夫

横山紘一・西岡きよ・中村 隆

東北大学医学部第一内科

結 言

グラム陰性桿菌感染症が病原ブドウ球菌に変わり重要性をますます増している今日、合成抗菌剤でしかも主としてグラム陰性桿菌に有効な Piromidic acid (以下 PA と略記) が大日本製薬株式会社研究陣により開発^{1,2)}され、更にその生体内 metabolite として β -OH piromidic acid (以下 OH-PA と略記) も同研究陣により示された^{1,2)}。本剤は構造上 Nalidixic acid (以下 NA と略記) に類似のため NA との比較を中心に基礎的・臨床的検討を行ない、本剤の臨床上の位置を確認し得たので報告する。

基礎的検討

1) 呼吸器由来グラム陰性桿菌の感受性

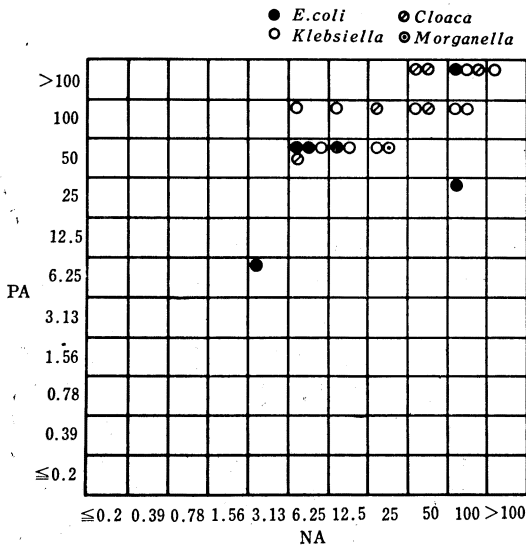
実験方法：中村内科 1971 年 1～3 月までに喀痰より得られたグラム陰性桿菌 23 株 (肺炎桿菌 10 株, クロアカ 6 株, 大腸菌 6 株, モルガネラ 1 株) につき、日本化学療法学会標準法により、PA, OH-PA, NA, TC, CP, SM の 6 種抗生物質に対する感受性を測定した。

成績：PA に関する感受性分布は 6.25 ~ >100 mcg/ml に存し、モルガネラを除く 3 菌種に特にみられる差異はない (第 1 表)。OH-PA の場合は PA に比しややすぐれている傾向にあるが、NA のそれに比し劣る。肺炎桿菌の No. 1, クロアカの No. 3, 大腸菌の No. 3 にその代表的な例を認めうる。NA の 50 mcg/ml 以上の

第 1 表 呼吸器由来グラム陰性桿菌の感受性 (MIC mcg/ml)

	No.	PA	OH-PA	NA	TC	CP	SM
<i>Klebsiella</i>	1	50	25	12.5	6.25	25	6.25
	2	100	25	50	>100	>100	>100
	3	50	100	6.25	3.13	6.25	12.5
	4	100	100	100	100	25	100
	5	100	50	12.5	>100	100	>100
	6	>100	>100	>100	>100	25	>100
	7	100	>100	100	>100	>100	>100
	8	100	25	6.25	3.13	12.5	3.13
	9	>100	>100	100	>100	>100	>100
	10	50	12.5	25	1.56	6.25	12.5
<i>Cloaca</i>	1	100	50	50	100	25	12.5
	2	>100	100	100	6.25	25	12.5
	3	50	12.5	6.25	>100	25	12.5
	4	>100	100	50	3.13	12.5	12.5
	5	>100	50	50	12.5	>100	>100
	6	100	100	25	6.25	25	12.5
<i>E. coli</i>	1	6.25	3.13	3.13	>100	>100	>100
	2	25	100	100	0.78	6.25	>100
	3	50	25	12.5	>100	>100	>100
	4	>100	>100	100	3.13	6.25	6.25
	5	50	50	6.25	12.5	25	3.13
	6	50	25	6.25	>100	>100	>100
<i>Morganella</i>	1	50	50	25	6.25	50	6.25

第1図 PA と NA に対する腸内細菌の感受性相関



例はほとんど PA, OH-PA も高値であり, PA の 100 mcg/ml 以上の例は NA も OH-PA も高値であるところからその耐性の相関が推定される (第1表, 第1図)。

また, TC, SM, CP の3剤に耐性のいわゆる3剤耐性菌と PA, OH-PA, NA の耐性菌と一致する場合もあるが, 全く異なる例 (肺炎桿菌 No.5, 大腸菌 No.1, 3, 6) も存在し, その逆の例 (大腸菌 No.2, 4, 5) も認めることができる。すなわち, その耐性には相関を認めない。

しかし NA 耐性菌は呼吸器由来グラム陰性桿菌としてみた場合, 緑膿菌を除き, 1968年の2~4月においては認められなかつた⁹⁾のに比し, 1971年の段階で23株中 NA ≥ 100 mcg/ml の MIC を示す菌が7株 (30.4%) に認められたことは注目値する。

2) 呼吸器由来インフルエンザ菌の感受性

実験方法: 中村内科の入院・外来の呼吸器感染症患者で, $\ge 10^7$ /ml のインフルエンザ菌を喀痰より分離したもの19株の感受性を日本化学療法学会標準法により測定した (第2表)。

成績: PA に対する感受性は $\le 0.2 \sim 100$ mcg/ml に存し, 12.5 mcg/ml と 50 mcg/ml に2峰性を有する分布を示すが, NA に対する感受性は 1.56~25 mcg/ml に分布し, 6.25 mcg/ml にピークを示す。すなわち, この成績の示す限り, NA の優位は動かしがたい。

ただし ABPC の場合の分布は $\le 0.2 \sim 0.78$ mcg/ml で, CBPC でも $\le 0.2 \sim 1.56$ mcg/ml に分布する⁹⁾ことに比較すると PA に対する感受性は著しく低い。

臨床的検討

本剤の臨床成績を一括して第3表に示した。全症例は14症例であるが, 尿路感染症9例, 急性胆嚢炎1例, 慢性大腸炎1例, 呼吸器感染症3例 (慢性気管支炎, 慢性細気管支炎, 気管支拡張症各1例) がその内訳である。

いずれも1日量は2.0g で分4として内服させたが, 1例はST合剤⁹⁾ (Sulfisomezol+Trimethopurim) と併用した。服用期間は急性例には5~7日間を原則とした。

効果の判定には尿路感染症では尿中細菌の消長, 発熱の改善, 白血球数や赤沈の正常化, 尿所見の正常化, 自覚症状の改善を指標として判定したが, 有効は尿中細菌の消失, 発熱の36時間以内の反応を必ず含んでおり, 著効は発熱の正常化までの時間を考慮した。

急性胆嚢炎は, 発熱, 腹部痛, 圧痛, 十二指腸液中細菌の改善にて判定した。

呼吸器感染症の判定には, 定量培養法による喀痰内細菌のうち $\ge 10^7$ /ml の菌の消失または有意減少, 喀痰量, 性状の改善, 呼吸困難などの改善などを指標とした。

起炎菌の不明なものは, 第11症例のみであつた。

本剤の有効性が確認されたものは14症例中13症例であるが, 第13症例はST合剤との併用例であるので, 厳密には判定は不明といえる。

起炎菌と有効性の関連は, 起炎菌が本剤のディスクに感受性を示した場合は有効と考えられるが, 症例構成は尿路感染症が中心であつたことも考慮する必要がある。

興味あるのは, 呼吸器感染症における本剤の効果である。すなわち, 病原ブドウ球菌, 同定不能のグラム陰性桿菌, インフルエンザ菌のおのおのが, 本剤のディスク

第2表 インフルエンザ菌の抗生物質感受性

抗生物質	MIC (mcg/ml)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
PA (19株)	1				2	4	6		5	1
NA (24株)				1	8	11		4		
ABPC (23株)	13	4	5			1				
CBPC (30株)	6	22		2						

第3表 PA臨床成績

	氏名	性・年齢	疾患	起炎菌	ディスク感受性	1日量×日数	効果
1	根○と○子	♀ 39	腎盂腎炎	<i>E. coli</i>	++	2.0×7	著効
2	佐○俊○	♀ 35	急性腎盂炎	<i>E. coli</i>	++	2.0×7	有効
3	中○し○ぶ	♀ 60	腎盂腎炎	<i>E. coli</i>	++	2.0×10	有効
4	高○享	♀ 22	急性腎盂炎	<i>E. coli</i>	++	2.0×5	有効
5	羽○田○よ	♀ 59	急性腎盂炎	<i>E. coli</i>	++	2.0×7	有効
6	大○し○ぶ	♀ 73	細網肉腫, 急性腎盂炎	<i>E. coli</i>	++	2.0×5	有効
7	引○よ○子	♀ 34	心弁膜症, 腎盂炎	<i>E. coli</i>	++	2.0×5	有効(嘔気止)
8	庄○千○衛	♀ 56	腎盂腎炎	<i>E. coli</i>	++	2.0×7	有効
9	今○ま○子	♀ 40	急性腎盂炎+関節リウマチ	<i>E. coli</i>	-	2.0×5	(やや有効)
10	鈴○栄○	♀ 27	急性胆嚢炎	<i>E. coli</i>	++	2.0×10	有効
11	犬○八○	♂ 36	慢性大腸炎+バリスマス	不明	-	2.0×3	有効
12	石○武○	♀ 33	慢性気管支炎	<i>St. aureus</i>	++	2.0×5	有効
13	遠○定○	♂ 61	慢性細気管支炎	G(-)桿菌	+	2.0×2 M. + S T合剤	有効
14	須○剛○	♂ 30	気管支拡張症	<i>H. influenzae</i>	++	2.0×14	有効

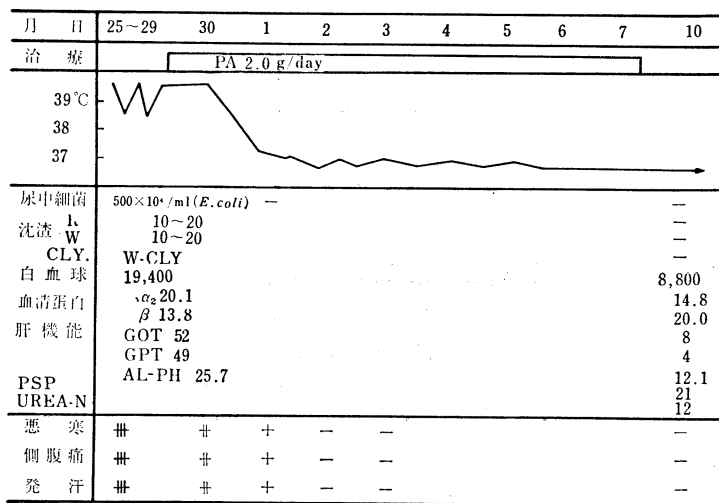
に感受性を示し、いずれも効果が認められたことにある。本剤が病原ブドウ球菌に有効であるとの報告と一致するものである。インフルエンザ菌に対する効果は先述の本剤に対する感受性分布よりある程度推定しえたが、この症例で喀痰量の有意減少とインフルエンザ菌の有意減少 $\geq 10^7/ml \sim > 10^4/ml$ となつたことは本剤のこの量での限界を示すものであると考えられる。

次に具体的症例について述べる。

症例1 (第3表記載 No.2) [第2図]

本症例はかぜ症候群と誤診され、約5日間 39~40°Cの発熱が続き、悪寒、側腹痛、発汗も高度であつたが、本剤 2.0g/日を投与した(外来例)。来診時の尿中細菌

第2図 症例 佐○俊○ 35才 女 急性腎盂炎



は $>500 \times 10^4/ml$ 存し、本剤に対する感受性も明らかであることが判明したので続行したところ、発熱は本剤投与 36 時間内に明らかに下降し、自覚症状も急速に改善、8 日間の投薬にて全快した。投与を中止 3 日後の尿中細菌は消失し、白血球数も正常となり、肝機能、腎機能も正常化し、以後全く再発していない。

以上本例は本剤投与有効例である。

症例2 (第3表記載 No.9) [第3図]

本症例は変形性関節リウマチにて加療中であり、時に副腎皮質ホルモンを服用していた。9月20日ごろより悪寒、発熱、腰背痛が出現し、次第に増悪したので、9月28日当科外来を受診した。急性腎盂炎の診断の許に、

起炎菌不明のまま本剤 2.0g を投与したが、尿中細菌は大腸菌で、かつ $>500 \times 10^4/ml$ の菌数を認め、ディスク感受性試験で本剤に耐性、NA に感受性との成績を得た。5 日後来診し、尿沈澱所見も発熱も治まり自覚症状も軽減したので、本剤を中止し帰宅させたが、その日の尿中細菌は $>500 \times 10^4/ml$ で、かつ白血球数も増多がつづいていた。

10月12日再発し来診したが、その際の自覚症状は前回に比しやや軽度であつたが、発熱はやはり 39°C に達した。9月28日のディスク感受性の結果から(10月2日感受性試験施行せず) NA 2.0g を投与したところ(28日まで)発熱は改善さ

vi) 本剤によるインフルエンザ菌性呼吸器感染症の治療は1日2.0g投与である限り、十分な効果は期待できない。

vii) 病原ブドウ球菌感染症に対するPAの効果は1症例で得られたが、向後症例をつみ重ねる必要がある。

考 察

呼吸器感染症にせよ、敗血症にせよ近年グラム陰性桿菌感染症が増加しつつあり、その対策に苦慮する場合が少なくない。

一方尿路感染症における大腸菌の重要性は、グラム陰性桿菌中でも特異的であり、かつ以前から変わっていない。治療上の問題は、宿主要因と起炎菌の抗生物質に対する耐性化であった。

すなわちグラム陰性桿菌感染症の流れは2大別され、ことに尿路・胆道性疾患は後者の群に入るものである。

尿路感染症の治療上耐性を考慮した場合、Nalidixic acidの特異性ははなはだ興味深いものがあつた。すなわちSM, CP, TC 3剤耐性菌にも有効で主として腎排泄系で、かつ副作用も少ないことが利点であり、かつ赤痢にも有効であることも大きな利点であつた。ただし耐性化しやすいことの欠点もあつたが、一方容易に感受性化する点 sulfa 剤と著しく異なるものと考えられた。

この度 Piromidic acid が開発された現段階の関心は Nalidixic acid との関連と共通する利点をもつか、あるいは枠を拡張されるか否かの追求にあつた。

著者らの知りえたこの論文での新知見は、略痰中のグラム陰性桿菌がNAとPAにすでに耐性化しているものを含むこと、これに比較し尿路感染症ではかかる菌が少ないことであつた。

また、PAもNAと比較するとグラム陰性桿菌に対する有効性は *in vitro* 成績ではややおちるが、臨床効果ではそれほど変わっていない。この理由は本剤の尿中濃度がきわめて高く、その差をなくしているものと推定された。

また、PAはSM, CP, TC の3剤耐性菌にはやはり有効であること、NAと耐性の面で交叉することも知られた。

本剤投与による耐性化の難易はなお不明であり、この点はこれからの主要な課題であり、更に耐性菌が感受性菌化するか否かも同様に追求すべき主題であろう。

PAの特性はNAと比較した場合特に有意のものなしと考えられる。

結 論

1) 1971年に得られた呼吸器由来のグラム陰性桿菌のPAとOH-PAに対する感受性をMIC分布で検討した。

肺炎桿菌、大腸菌を主体とする23株の成績は6.25~>100mcg/mlのMIC分布で示された。OH-PAはPAよりややすぐれているが、2剤ともにNAよりやや劣る。

SM, CP, TC の3剤耐性菌とPA耐性菌の交叉は成立しないが、NAとPA, OH-PAの耐性は交叉する。

インフルエンザ菌19株の感受性分布は12.5mcg/mlと50mcg/mlに2峰性をもつ分布として得られた。

NAの場合には6.25mcg/mlにピークを示す。

2) 本剤使用全症例は14症例で単一症例は13症例で尿路感染症9症例、急性胆嚢炎1例、慢性大腸炎1例、慢性呼吸器感染症3例がその内訳である。

1日2.0g分4を基本として5~7日使用したところ起炎菌が感受性ディスク試験上感受性を示した症例はすべて有効以上の成績を得た。やや有効の1例は起炎菌の感受性試験不明のまま投与した1例で、その感受性試験成績は耐性と判明したものである。

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) 松本慶蔵, 横山絃一, 中村 隆: Carbenicillin の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 17(7): 1125, 1969
- 4) 松本慶蔵, 横山絃一, 荒井澄夫, 西岡きよ, 中村隆: 難治性呼吸器感染症と重症細菌性感染症の化学療法. *最新医学* 25: 1750, 1915, 1970
- 5) BUSHBY, S.R.M & HITCHINGS, G.H.: Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. *Brit. J. Pharmacol.* 33: 72, 1968

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON PIROMIDIC ACID

KEIZO MATSUMOTO, SUMIO ARAI, KOICHI YOKOYAMA,
KIYO NISHIOKA and TAKASHI NAKAMURA
The First Department of Internal Medicine, Tohoku University
School of Medicine, Sendai, Japan

Laboratory and clinical studies were performed with piromidic acid, a new synthetic antibacterial agent, with the following results.

1. Piromidic acid showed MIC values of 6.25~>100 mcg/ml against 23 gram-negative bacilli (*Klebsiella*, 10; *Cloaca*, 6; *E. coli*, 6; *Morganella*, 1) isolated from respiratory tracts in 1971. β -Hydroxypiromidic acid, a main active metabolite of piromidic acid, was more active than piromidic acid but less active than nalidixic acid. Cross-resistance was observed between piromidic acid, β -hydroxypiromidic acid and nalidixic acid but was not observed between these agents and antibiotics such as chloramphenicol, streptomycin and tetracycline. Piromidic acid showed 2 peaks in sensitivity distribution of 19 strains of *Haemophilus influenzae* at the concentrations of 12.5 and 50 mcg/ml.
2. Piromidic acid was administered at a dose of 2 g/day for 5 to 7 days in 9 cases of urinary tract infections, 1 case of acute cholecystitis 1 case of chronic colitis and 2 cases of chronic respiratory infections. The results were excellent or good in all cases except for 1 slightly effective case.