

Piromidic acid による赤痢 (ソネ菌) の治療成績

平石 浩・鵜飼新一郎・飯村 達
清水長世・松原義雄・角田孝穂
都立豊島病院伝染科

1. 結 言

本邦で合成、開発された新抗菌薬剤である Piromidic acid (以下PAと略す)は、Nalidixic acid 以外の化学療法剤および抗生物質と交叉耐性を示さず、主としてグラム陰性菌に有効とされる。本剤による細菌性赤痢の治療成績についてはさきに丹治ら¹⁾の報告があるが、われわれも、主として小児のソネ菌による赤痢症例に本剤を投与し、その対排菌効果を検討したので、その成績を報告する。

2. 対象症例

昭和45年9～12月の間、都立豊島病院に赤痢として入院した39例にPAを投与した。そのうちフレキシネル2a菌、病原大腸菌によるものが各1例、既知病原菌陰性例が9例あつたが、これらは今回の治療成績検討の対象からは除き、過半数を占めるソネ菌症例のうち、治療効果判定の可能な条件をそなえた25例について検討した。なおこのうち21例は都内某児童相談所における集団発生の患者・保菌者であつたため、成人は16才、25才の各1例にすぎず、他はすべて2～8才の幼・小児であつた。また全体の約半数は入院当日すでに病後保菌者であり、他の例も多くものが治療開始時排便回数3回以下という軽症例のため、症状に対する効果の判定は困難なので、対排菌効果のみを検討することにした。

3. 投与方法および投与量

すべて経口的に投与した。PAは250mg含有のカプセル剤で、1回量は幼児1カプセル、小児2カプセル、成人4カプセルとし、これを1日3回8時間ごとに5日間連続投与した。例外として4才の1例は1日量1.0gを2日間、1.5g(107mg/kg)を4日間、計6日間、また5才の1例は1日量1.5g(94mg/kg)を5日間投与した。その他の23例の体重1kg当たりの1日投与量は40～65mg(1例のみ29mg)の間にあり、23例の平均は約51mgとなる。

4. 対排菌効果の検討

PA投与開始前から投与終了後にかけて、原則として連日、直接採便による検便を行ない、菌陰性となつた場合は投与終了後10日間以上検査を続行した。またPA投与終了後も排菌が停止しないためさらに薬剤を投与す

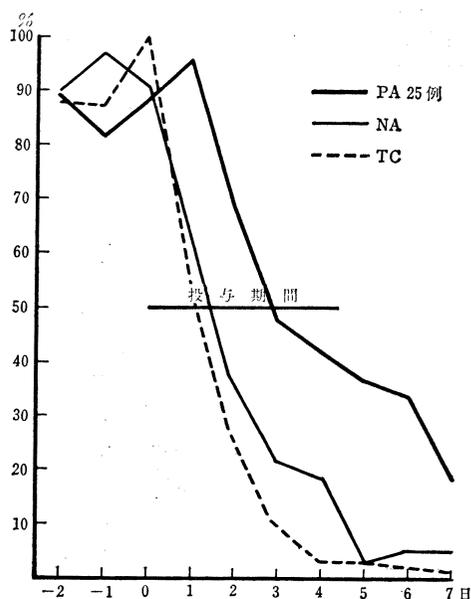
る場合、その間に2日以上観察期間をおいた。

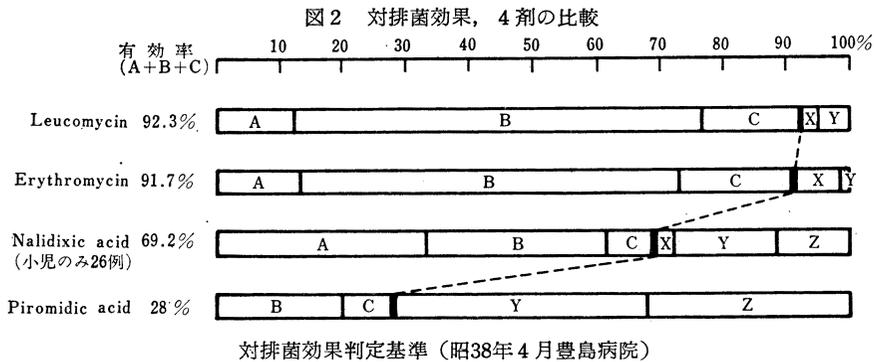
成績は以下のとおりである。

PA投与開始の2日前から10日間の、毎日の検便例数に対する菌検出例の百分率をグラフに示すと図1のようである。比較のために示した Nalidixic acid (以下NAと略す)投与群の投与開始後の排菌カーブが、TC感受性菌による赤痢症例に対してTCを投与した場合のそれとくらべて大差ないのに比較すると、PA例の排菌カーブの下がりかたは著しく緩慢で、投与終了の時点で19例検便したうちなお7例に菌を検出している。

各症例についてみると、PA投与にもかかわらず投与終了後4日目で降まではほとんど持続的に排菌を認めたものが7例、いつたん菌陰性となつたがその後再排菌を認めたものが11例あり、これらのうち17例に対してはさらに他の薬剤(15例ではKM+NA)による治療を行なつている。この成績を1963年に著者らのひとり松原が作製した細菌性赤痢に対する薬剤の対排菌効果判定基準^{2,4)}にあてはめてみると、有効率は28%となり、さきにわれわれが検討したEM⁴⁾、LM⁴⁾、NA^{2,5)}などの対

図1 PA投与前後の排菌率の推移





投薬開始時菌陽性のものに限る。投薬終了後少なくとも2日間は他の薬剤を投与しない。
原則として連日検便。1.~3. : 有効群, 4.~6. : 無効群。

有効群

1. 投与翌日から菌(-), 以後排菌を見ないもの
(A) ←-----→
+-----
2. 投与開始4日目以後排菌を見ないもの
(B) ←-----→ ←-----→
++++-----, +-----
3. 投与開始から6日目以後排菌を見ないもの
(C) ←-----→
+-+-----

無効群

4. 1, 2, 3 のように一度菌(-)となり, その後一過性の再排菌を見たが, 他剤投与せずに以後

菌(-)のもの, または投与開始6日目が(+)
だが以後(-)のもの

- (X) ←-----→
+++-----+--
←-----→
++++-----

5. 投与中から投与後にかけて断続して排菌し他剤を投与したもの

(Y) ←-----→ ←-----→
+-+-----+--+-----

6. 投与開始後7日目まで, またはそれ以上ほとんど連続して排菌を見たもの

(Z) ←-----→ ←-----→
+-+-----+--+-----

排菌効果とくらべてかなり劣る成績であつた(図2)。

特に大量を投与した2例中1例では投与終了後に再排菌があり, 他の1例では投与第5日以降排菌をみていない。また1日量 29 mg/kg を与えた症例では, 投与中から後にかけて持続排菌を認めた。

なお, PA療法による無効例18例中, のちに KM, NA併用療法を行なつた15例では, 全例5日間の投与中に排菌が停止し, その後再び排菌を認めたのは1例のみであつた。

今回のPA投与症例中には, 副作用とみるべきものは1例も認められなかつた。

5. 分離ソネ菌の PA, NA 感受性について

PA療法を行なつた25例中23例の入院時分離菌株について, PAおよびNAに対する感受性を標準ディスク法によつて検査した。培地としては感受性ディスク用培地‘栄研’(pH 7.4)を用い, PAディスクは大日本製薬株式会社から提供された100 mcg含有の1濃度, NAはトリディスク‘栄研’(2, 5, 15 mcg含有の3濃度)のものを用いた。判定は表1の基準によつて行なつた。

成績は以下のとおりである。

表1 感受性ディスク判定基準

A. PAディスク

阻止円直径	感受性
8 mm 以下	-
8~9.9 mm	±
10~15.9 mm	+
16~21.9 mm	++
22 mm 以上	+++

(大日本製薬総合研究所による)

B. NAトリディスク

濃度	低	中	高	感受性
阻止帯	+	+	+	+++
	-	+	+	++
	-	-	+	+
	-	-	-	-

(「トリディスク‘栄研’」添付の説明書による)

23株のPAディスクによる阻止円直径分布は表2にみるようで, 表1の基準に従えば20株は感受性(+)となるが, その多くは10~11 mmを示し, 14 mm以上

表2 分離ソネ菌のPA感受性試験
(ディスク法による)

感受性	±	+					++
阻止円直径 mm	9	10	11	12	13…15.9	16~	
株数	3	9	7	3	1	0	

のものはなかつた。一方NAトリディスクによる試験では、23株全部が低濃度ディスクによつても10mm以上の明瞭な阻止円を生じ、感受性(±)と判定された。

5例では再排菌時の株を同時に検査したが、1症例で入院時分離株の阻止円直径が11mm、再排菌時のそれが8mmとやや縮小を認めただけ、他の4株では投与前後の分離株の間にほとんど変化を認めなかつた。

なお、以上のソネ菌株はすべて、SM, CP, TC 3剤に耐性で、KMに対しては感受性であつた。

6. 総括ならびに考案

主として幼・小児のソネ菌による赤痢25例にPAを投与し、その対排菌効果を検討した。PA投与開始後毎日の検便回数に対する菌検出率の推移をみると、その減少のしかたは従来われわれが経験したEM, LM, NAなどの場合とくらべるとかなり緩慢であつた。またPA投与開始後の持続排菌例および再排菌例を無効例とすると、有効率は28%となり、この点でも従来用いた他の薬剤の排菌に対する効果に劣る成績であつた。

丹治らの、同じくソネ菌による赤痢症例についての報告では対象のほとんどが成人であり、投与1日量は1.5gまたは3.0g、投与日数はわれわれの場合と同じく5日間である。その排菌カーブをみると投与開始から急降下して6日目には10%以下となつており、われわ

れの場合の約37%とくらべると大きな差がある。また、再排菌率は4%以内に止まつたとしているが、この点もわれわれの成績と著しく異なる。条件の相違としてはつきりしているのは対象症例の年齢層の差であり、われわれの場合は、従来諸種の療法において成人にくらべて除菌が困難とされている幼・小児が主体であつたことが、丹治らの成績との大きな相違の一因と考えられる。しかし、前述したように(図2)、小児におけるNA投与例とくらべても明らかに劣る成績であつたことからみて、PAのソネ菌による赤痢に対する除菌効果については多くを期待できないものと思われる。ただ今回の症例で副作用を全く認めなかつたので、さらに投与量を増して検討する余地があるかもしれない。

文 献

- 1) 丹治 汪, 安原美玉麿, 高山康雄, 御簾納孝次郎, 今川八東, 今井恵子, 宮腰達朗: 急性腸炎に対するピロミジン酸療法, 第1報 細菌性赤痢について。日伝染会誌 45(1): 11~15, 1971
- 2) 平石 浩, 松原義雄, 矢作浩通, 角田孝穂: Nalidixic acid による細菌性赤痢の治療成績。日伝染会誌 39(6): 235, 1965
- 3) 平石克平, 平石 浩, 飯村 達, 松原義雄, 矢作浩通, 角田孝穂: 常用抗生剤以外の各種薬剤による赤痢の治療成績。日伝染会誌 37: 153, 1963
- 4) 平石克平, 平石 浩, 飯村 達, 松原義雄, 角田孝穂: ロイコマイシンによる細菌性赤痢の治療経験。臨牀と研究 44: 215~217, 1967
- 5) Wintomylon 赤痢検討会報告集, 第一製薬株式会社, 22, 1967

APPLICATION OF PIROMIDIC ACID TO INFANTILE DYSENTERY

KO HIRAISHI, SHINICHIRO UKAI, TATSU IIMURA,
NAGAYO SHIMIZU, YOSHIO MATSUBARA and
YOSHIHO TSUNODA

Department of Communicable Disease, Tokyo Municipal Toshima Hospital
Tokyo, Japan

Piromidic acid (capsule) was used for the treatment of 25 cases of infantile dysentery mainly caused by *Shigella sonnei* at a dose of about 50 mg/kg/day for about 5 days. Dysentery bacilli disappeared rather slowly in feces and in some cases reappeared following cessation of drug administration.

If the latter cases were regarded as ineffective, the rate of effectiveness was 28%.

No side effects were detected at all.