

Piromidic acid による細菌性赤痢および赤痢様疾患の治療について

戸谷徹造・天野富貴子
名古屋東市民病院伝染科

1. はじめに

Piromidic acid (以下PAと略)は 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で開発されたものである。本剤は Nalidixic acid (以下NAと略)と類似し、グラム陰性菌に有効な抗菌剤であるが、かつブドウ球菌に対しても効果のある特異性をもっている。なお、本剤の活性は、PAおよびその代謝産物である β -Hydroxypiromidic acid (以下 β -OHPA と略)にあり、 β -OHPA はPAより高い抗菌性をグラム陰性菌に示すとのことである。

今回われわれは大日本製薬株式会社よりPAの提供を受け、細菌性赤痢および赤痢様腸管感染症に試用する機会を得たので、その成績を報告しご参考に供する次第である。

2. PAによる治療症例

今回のPAによる治験例は31例で、その内訳は、細菌性赤痢1例、赤痢菌保有症6例、サルモネラ症2例、腸炎ビブリオ症3例、菌陰性下痢19例、計31例である(表1参照)。

これらの症例はいずれも、粘液便、粘血便、膿粘血便を排出し、入院してきたもの(菌保有症を除く)で、初回治療としてPAを用いた。

3. 使用薬剤量および使用方法

上記31例の患者にPAを、pro kg 40~60mgの割で

1日3~4回に分服せしめ、5日間連用しその効果を判定した。

4. 臨床成績

1) 細菌性赤痢および赤痢菌保有症

細菌性赤痢症例は1例(4才8ヵ月、♂、起因菌 Sonne 菌)のみである。入院時(7病日)体温 37.4°C、泥状粘液便4行を排出したが、PA 200mgを1日4回分服により2日目には便は有形便となり、排菌も3日目には停止した(図1、表2)。

赤痢菌保有症は計6例であり、いずれも服用(750mg×3/日、5日間)後1日で排菌停止した(表2)。

表1 治験症例

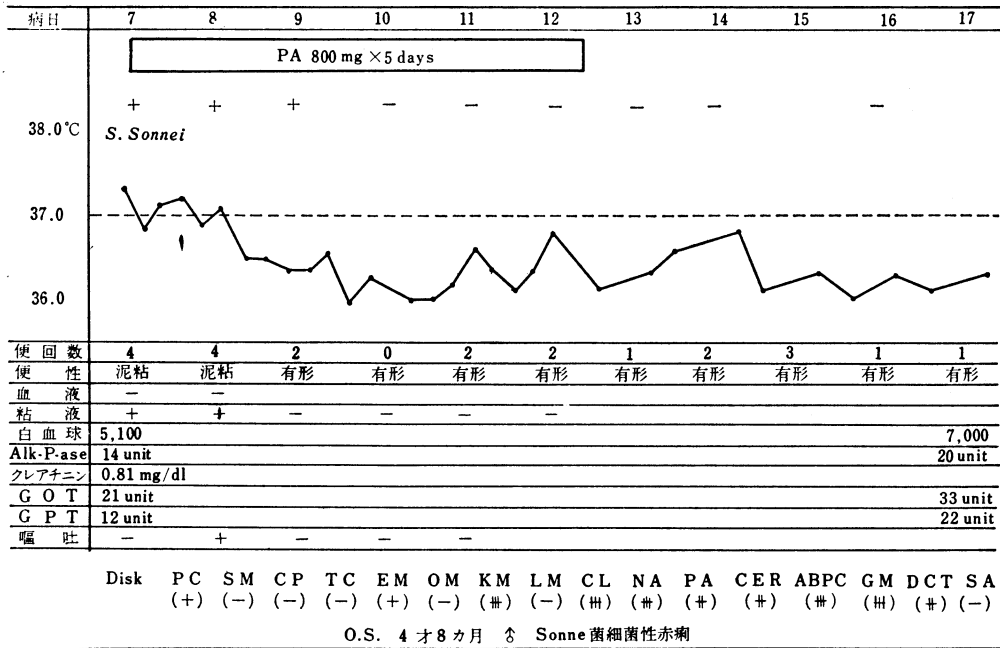
疾患名	例数	性別		成人	小児	備考
		男	女			
細菌性赤痢	1	1	—	—	1	Sonne 菌
赤痢菌保有症	6	1	5	6	—	Sonne 菌 3例 Sh. flex. 1a 2例 Sh. flex. 4a 1例
サルモネラ症	2	1	1	—	2	Salmonella typhi murium 2例
腸炎ビブリオ症	3	3	—	3	—	
菌陰性下痢	19	11	8	12	7	
計	31	17	14	21	10	

表2 細菌性赤痢および赤痢菌保有症治験例

No.	氏名	性別	年齢	投薬開始時の症状			投薬方法および量			治療効果						除菌効果		効果			副作用
				体温(°C)	便回数(回)	便性状	用量(mg)	投薬期間(日)	総量(g)	体温(日)	便回数(日)	便性状(日)	便中血液(日)	便中粘液(日)	便中膿(日)	排菌停止(日)	再排菌	臨床効果	除菌効果	総合効果	
患1	O. S.	♂	4年8ヵ月	37.4	4	泥粘	200×4*	5	4.0	1	2	2	—	2	—	3	—	著効	有効	有効	嘔気
保1	F. K.	♀	19	37.1	1	有形	750×3	5	11.25							1	—	著効	有効	有効	
保2	A. A.	♀	24	36.8	1	有形	750×3	5	11.25							1	—	著効	有効	有効	
保3	E. T.	♀	50	36.4	1	有形	750×3	5	11.25							1	—	著効	有効	有効	
保4	I. J.	♀	52	36.6	1	有形	750×3	5	11.25							1	—	著効	有効	有効	
保5	E. J.	♀	26	36.2	1	有形	750×3	5	11.25							1	—	著効	有効	有効	
保6	M. Y.	♂	69	36.2	2	有形	750×3	5	11.25							1	—	著効	有効	有効	

*印はシロップ剤、他はカプセル剤(以下同様)

図1



2) サルモネラ症

サルモネラ症は2例(5才, ♂および5才, ♀, いずれも *Sal. typhi murium*)である。

第1例(5才, ♂)は体温 38.9°C, 粘血便15行排出し来院。PA 1日 800 mg を1日4回に分服, 5日間投薬を行ない, 体温は2日目, 便回数は4日目, 便性状は2日目に改善されたが, 除菌は認められなかつた(図2)。

第2例(5才, ♀)は, 膿粘血便14行, 体温 38.8°C で入院し, PA 1日 800 mg を, 第1例と同様の方法で投与した。体温は1日で下熱したが, 便性状および便回数の改善に8日を要し, 臨床効果は認められなかつた。

しかしながら排菌は5日目に停止した(表3)。

3) 腸炎ビブリオ症

腸炎ビブリオ症は3例であるが, PA投与によりすみやかに改善し, 菌も1日で消失した(表3)。

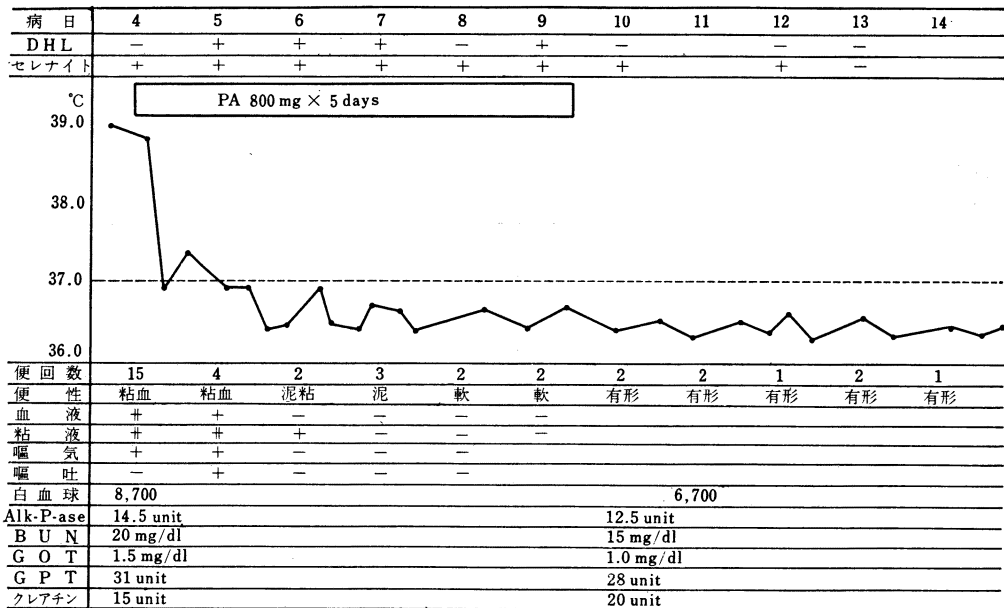
4) 菌陰性下痢

菌陰性下痢は19例で, いずれも発熱, 粘液-粘血-膿粘血便を排出し, 赤痢疑似症ないしは赤痢として送院, 入院したものである。これらの症例では PA pro kg 40~60 mg/日 を5日間投与した。6日以内に諸症状の改善を認めたもの17例で, 2例(症例4, 9)は無効であつた(表4)。

表3 サルモネラ症, 腸炎ビブリオ症治験症例

No.	氏名	年 齢	投薬開始時の症 状			投薬方法および量			治療効果						除菌効果		効果			副 作 用	
			体 温 (°C)	便 回 数 (回)	便 性 状	用 量 (mg)	投 薬 期 間 (日)	総 量 (g)	体 温 (日)	便 回 数 (日)	便 性 状 (日)	便 中 血 液 (日)	便 中 粘 液 (日)	便 中 膿 (日)	再 排 菌	排 菌 停 止 (日)	臨 床 効 果	除 菌 効 果	総 効 果		
サルモネラ症1	N. K.	♂	5	38.9	15	粘血	200×4*	5	4.0	2	4	2	2	3	—	—	有効	無効	無効	嘔吐	
サルモネラ症2	M. H.	♀	5	38.8	14	膿粘血	200×4*	5	4.0	1	8	8	3	7	3	—	5	無効	有効		無効
腸炎ビブリオ症1	K. K.	♂	38	37.2	10	粘血	750×3	5	11.25	1	1	3	1	2	—	—	1	著効	有効		有効
腸炎ビブリオ症2	O. S.	♂	21	38.8	21	粘	750×3	5	11.25	1	4	4	—	4	—	—	1	有効	有効	有効	
腸炎ビブリオ症3	K. H.	♂	19	37.5	9	粘血	750×3	5	11.25	1	1	2	2	2	—	—	1	著効	有効	有効	

図2



Disk PC SM CP TC EM OM KM LM CL NA PA CER ABPCGM DCT SA
 (-) (+) (#) (-) (-) (-) (+) (-) (#) (+) (+) (#) (#) (#) (-) (+)
 N.K. 5才 ♀ サルモネラ症 (*S. typhi murium*)

表4 菌陰性下痢治験症例

No.	氏名	性別	年齢	投薬開始時の症状			投薬方法および量			治療効果						臨床効果	副作用
				体温 (°C)	便回数 (回)	便性状	用量 (mg)	投薬期間 (日)	総量 (g)	体温 (日)	便性状 (日)	便回数 (日)	便中粘液 (日)	便中血液 (日)	便中膿 (日)		
1	H. T.	♂	6	37.2	2	粘	200×4*	5	4.0	1	4	-	4	-	-	有効	-
2	K. F.	♀	28	38.5	9	水粘	750×3	5	11.25	1	2	1	2	-	-	著効	-
3	M. K.	♂	17	37.8	頻回	粘	750×3	5	11.25	2	3	4	2	-	-	有効	-
4	T. M.	♂	23	36.6	13	膿粘血	750×3	5	11.25	-	8	6	6	1	1	無効	嘔気
5	T. S.	♀	63	37.0	頻回	膿粘血	750×3	5	11.25	-	4	2	4	2	2	有効	-
6	W. K.	♀	38	36.9	10	粘血	750×3	5	11.25	-	5	3	5	4	-	有効	嘔気
7	K. E.	♀	27	37.4	10	水粘血	750×3	5	11.25	2	6	6	5	4	-	有効	-
8	I. M.	♂	36	38.2	7	膿粘血	750×3	5	11.25	1	6	3	6	1	1	有効	-
9	F. H.	♀	3	37.4	7	泥粘血	200×4*	5	4.0	1	7	1	7	1	-	無効	-
10	T. K.	♂	8カ月	39.5	7	粘	100×3*	5	1.5	2	4	3	4	-	-	有効	-
11	Y. S.	♂	39	37.4	13	膿粘血	750×3	5	11.25	1	6	5	6	2	2	有効	-
12	Y. A.	♀	1	37.7	15	膿粘血	160×3*	5	2.4	1	4	2	4	1	1	有効	-
13	A. Y.	♀	51	36.2	14	粘血	750×3	5	11.25	-	5	2	4	3	-	有効	-
14	K. T.	♂	22	37.8	5	粘血	200×4*	5	4.0	1	6	5	6	4	-	有効	-
15	S. I.	♂	20	38.5	14	膿粘血	750×3	5	11.25	1	5	4	6	3	1	有効	-
16	U. H.	♂	4	37.8	10	膿粘血	200×4*	5	4.0	2	6	5	6	5	5	有効	-
17	Y. K.	♂	13	37.4	5	粘血	500×4	5	10.0	2	4	4	4	1	-	有効	-
18	T. S.	♂	3	37.6	14	粘血	200×4*	5	4.0	2	2	1	2	2	-	著効	-
19	H. M.	♀	20	38.4	7	泥粘	750×3	5	11.25	1	3	2	3	-	-	有効	-

5. 治療効果の検討

以上31例につき、下熱効果、便回数正常化に要した日数、便性状改善に要した日数、便中粘液の消失に要した日数、便中血液の消失に要した日数、便中膿の消失に要した日数につき臨床的検討を行なった。

1) 下熱効果

表5に示すとおり、全症例についてみると、PA投与開始後、37.2°Cに下熱するのに要した日数は、1日のもの14例(66.7%)、2日のもの7例(33.3%)で、治療開始時発熱であった21例全例が2日以内に下熱した。

2) 便回数の正常化に要した日数

便回数正常化の判定基準は、3日以内に便回数が2~3回以下になったものを著効、4~6日に正常化したものを有効、その他を無効とした。

細菌性赤痢では、服薬開始後2日で正常化した(1例、著効)が、サルモネラ症では、4日目のもの1例(有効)、8日目のもの1例(無効)で、その平均は6.0日であった。

また腸炎ビブリオ症3例では、1日で正常化したもの2例(著効)、4日を要したもの1例(有効)で、その平均は2日であった。菌陰性下痢18例では、3日以内に正常化したもの10例(著効, 55.6%)、4~6日を要したものの8例(有効, 44.4%)であった(表6)。

3) 便性状の回復に要した日数

便性状の回復(有形便形成)が3日以内にあつたものを著効、4~6日にあつたものを有効、7日以上のもの

を無効とした。

著効は、細菌性赤痢1例中1例、サルモネラ症2例中1例、腸炎ビブリオ症3例中2例で、菌陰性下痢では、19例中4例(21.1%)であつた。有効は、腸炎ビブリオ症3例中1例、菌陰性下痢19例中13例(68.4%)、無効例はサルモネラ症に1例、菌陰性下痢に2例、計3例あつた(表7)。

4) 便中粘液の消失に要した日数

便中粘液の消失に要した日数が3日以内のものを著効、4~6日のものを有効、7日以上のを無効とすると、細菌性赤痢では1例中1例が著効(2日)、サルモネラ症では2例中1例が著効(3日)、1例は無効(7日)であつた。また、腸炎ビブリオ症では3例中2例が著効(2日)、1例が有効(4日)であつた。菌陰性下痢では、19例中4例が3日以内(著効, 21.1%)、14例が4~6日(有効, 73.7%)で粘液が消失したが、1例(5.2%)は7日以上(無効)を要した(表8)。

5) 便中血液の消失に要した日数

サルモネラ症2例中2例、腸炎ビブリオ症2例中2例で、投与開始後3日以内に便中血液の消失を認めたが、菌陰性下痢では、便中血液を認めた14例中10例は3日以内に、4例は4~5日以内に血液の消失を認めた(表9)。

6) 便中膿の消失に要した日数

便中膿を排出した症例は8例で、その内訳はサルモネラ症1例、菌陰性下痢7例である。3日以内に膿の排出

表5 下熱に要した日数

疾患名	例数	下熱に要した日数				下熱に要した平均日数
		1日	2日	3日	4日	
細菌性赤痢	1	1	—	—	—	1.0日
サルモネラ症	2	1	1	—	—	1.5日
腸炎ビブリオ症	3	3	—	—	—	1.0日
菌陰性下痢	15	9	6	—	—	1.4日
計	21	14	7	—	—	1.3日

表6 便回数の正常化に要した日数

疾患名	例数	便回数の正常化に要した日数							便回数の正常化に要した平均日数
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日以上	
細菌性赤痢	1	—	1	—	—	—	—	—	2.0日
サルモネラ症	2	—	—	—	1	—	—	1	6.0日
腸炎ビブリオ症	3	2	—	—	1	—	—	—	2.0日
菌陰性下痢	18	3	4	3	3	3	2	—	3.3日
計	24	5	5	3	5	3	2	1	3.3日

表7 便性状の回復に要した日数

疾患名	例数	便性状の回復に要した日数							便性状の回復に要した平均日数
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日以上	
細菌性赤痢	1	—	1	—	—	—	—	—	2.0日
サルモネラ症	2	—	1	—	—	—	—	1	5.0日
腸炎ビブリオ症	3	—	1	1	1	—	—	—	3.3日
菌陰性下痢	19	—	2	2	5	3	5	2	4.7日
計	25	—	5	3	6	3	5	3	4.4日

表8 便中粘液の消失に要した日数

疾患名	例数	便中粘液の消失に要した日数							便中粘液の消失に要した平均日数
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日以上	
細菌性赤痢	1	—	1	—	—	—	—	—	2.0日
サルモネラ症	2	—	—	1	—	—	—	1	5.0日
腸炎ビブリオ症	3	—	2	—	1	—	—	—	2.7日
菌陰性下痢	19	—	3	1	6	2	6	1	4.5日
計	25	—	6	2	7	2	6	2	4.2日

表9 便中血液の消失に要した日数

疾患名	例数	便中血液の消失に要した日数							便中血液の消失に要した平均日数
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日以上	
細菌性赤痢	—	—	—	—	—	—	—	—	—
サルモネラ症	2	—	1	1	—	—	—	—	2.5日
腸炎ビブリオ症	2	1	1	—	—	—	—	—	1.5日
菌陰性下痢	14	5	3	2	3	1	—	—	2.4日
計	18	6	5	3	3	1	—	—	2.3日

表10 便中膿の消失に要した日数

疾患名	例数	便中膿の消失に要した日数						便中膿の消失に要した平均日数
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	
細菌性赤痢	—	—	—	—	—	—	—	—
サルモネラ症	1	—	—	1	—	—	—	3.0日
腸炎ビブリオ症	—	—	—	—	—	—	—	—
菌陰性下痢	7	4	2	—	—	1	—	1.9日
計	8	4	2	1	—	1	—	2.0日

停止を認めたものを著効，4～6日のものを有効，その他を無効とすると，サルモネラ症は1例中1例が3日目（著効），菌陰性下痢では，7例中6例が3日以内（著効），残り1例は5日目（有効）に膿が消失した（表10）。

6. 除菌効果

PAの細菌性赤痢および赤痢類似下痢症における起因菌の消失に及ぼす影響をみると，表11のようになる。すなわち，細菌性赤痢は1例であるが，投与開始後3日目に排菌停止を認め，その後再排菌は認めていない。赤痢菌保有症6例（Sonne菌3例，1a菌2例，4a菌1

表11 排菌の停止に要した日数

疾患名	例数	排菌停止に要した日数							排菌停止に要した平均日数
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日以上	
細菌性赤痢	1	—	—	1	—	—	—	—	3日
赤痢菌保有症	6	6	—	—	—	—	—	—	1日
サルモネラ症	2	—	—	—	—	1	—	1	7.0日
腸炎ビブリオ症	3	3	—	—	—	—	—	—	1.1日
計	12	9	—	1	—	1	—	1	2.2日

例）はいずれも投与開始後1日目で排菌停止を認め，赤痢菌に対しては有効な成績を示した。

サルモネラ菌に対しては，1例が5日目，他の1例は13日目に除菌され，本剤は有効とはいいがたい。しかし，従来の各種抗生剤，抗菌剤によるサルモネラ症の治療でも同様な成績を示していることから，サルモネラ症の特異性というべきものであろう。腸炎ビブリオ症については3例とも全例1日目で除菌され，著効であつた。

7. 治療効果の判定

以上よりして，PAの細菌性赤痢および赤痢類似疾患の治療効果の判定は，前記諸症状（下熱効果，便回数の正常化，便性状の回復，便中粘液，血液および膿の消失）が，投与開始後3日以内に正常化したものを著効，4～6日のものを有効，7日以上に及んだものを無効とした。また，除菌効果については，投与開始後6日以内に菌が消失し，その後も再排菌のないものを有効とし，7日以上に及んだものを無効とした。

その結果，表12に示すとおり，臨床効果は全31症例中有効28例，有効率90.3%となり，無効は3例（9.7%）であつた。すなわち，著効11例（35.5%），有効17例（54.8%），無効3例である。

表12 効果判定

疾患名	例数	臨床効果判定			除菌効果判定		総合効果判定	
		著効	有効	無効	有効	無効	有効	無効
細菌性赤痢	1	1	—	—	1 (100%)	—	1 (100%)	—
赤痢菌保有症	6	6	—	—	6 (100%)	—	6 (100%)	—
サルモネラ症	2	—	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	—	2 (100%)
腸炎ビブリオ症	3	2	1 (100%)	—	3 (100%)	—	3 (100%)	—
菌陰性下痢	19	2	15 (89.5%)	2	—	—	17	2
計	31	11	17 (90.3%)	3 (9.7%)	11 (91.7%)	1 (8.3%)	27 (87.1%)	4 (12.9%)

次に除菌効果は、排菌を認めた12例中、有効11例(91.7%)、無効1例(8.3%)となる。

総合判定では、31例中有効27例(87.1%)、無効4例(12.9%)となる。

PAは以上よりして、これら細菌性赤痢および赤痢類似下痢症に有効な薬剤であると考えられる。

8. In vitro におけるPAの抗菌試験

われわれは臨床的には87.1%の有効率を認めたので、当院分離赤痢菌21株、および *Salmonella* 菌39株を用いて下記のような実験を行なった。

1) PAとNAの赤痢菌に対する抗菌力の比較

当院分離赤痢菌21株 (*Sh. flex.* 1a 6株, *Sh. flex.* 2a 3株, *Sh. flex.* 2b 1株, *Sh. flex.* 3a 3株, *Sh. flex.* 4a 1株, *Sh. sonnei* 7株)を用いた実験成績は表13に示すように、PAの最小発育阻止濃度(MIC)は、3.13 mcg/ml および 6.25 mcg/ml である。これに反

し、NAでは 0.78 mcg/ml をその頂点として分布する。すなわち、PAはNAより抗菌力は1~2段階低い(図3)。

2) PAとNAの *Salmonella* 菌に対する抗菌力の比較

当院分離 *Salmonella* 菌39株 (*Sal. typhi murium* 15株, *Sal. Thompson* 9株, *Sal. typhi.* 6株, *Sal. enteritidis* 3株, *Sal. Nagoya* 3株, *Sal. paratyphi*, —Stanley,—Potsdam 各1株)に対するMICは、PAでは 12.5 mcg/ml を頂点(22株, 56.4%)として、6.25 mcg/ml 15株(38.4%)、25および 3.13 mcg/ml 各1株であるが、NAでは 1.56 mcg/ml 24株(61.5%)を中心に、3.13 mcg/ml 12株(30.8%)、0.78 mcg/ml 2株(5.2%)、6.25 mcg/ml 1株(2.5%)となり、PAはNAより2段階ほど抗菌力が低い(表14, 図3)。

表13 PAおよびNAの赤痢菌に対する抗菌力

No.	Strain	No. of strain	MIC (mcg/ml)						
			PA					NA	
			12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	1.56	0.78
1	<i>Shigella flex.</i> 1a	6	2	2	1	1	0	3	3
2	<i>Shigella flex.</i> 2a	3	0	2	1	0	0	0	3
3	<i>Shigella flex.</i> 2b	1	0	0	1	0	0	0	1
4	<i>Shigella flex.</i> 3a	3	0	0	2	0	1	0	3
5	<i>Shigella flex.</i> 4a	1	0	0	1	0	0	0	1
6	<i>Shigella sonnei</i>	7	0	4	3	0	0	2	5
Total %		21 100.0	2 9.5	8 38.1	9 42.8	1 4.8	1 4.8	5 23.8	16 76.2

図3 PAおよびNAの赤痢菌および *Salmonella* 菌に対する抗菌力の比較

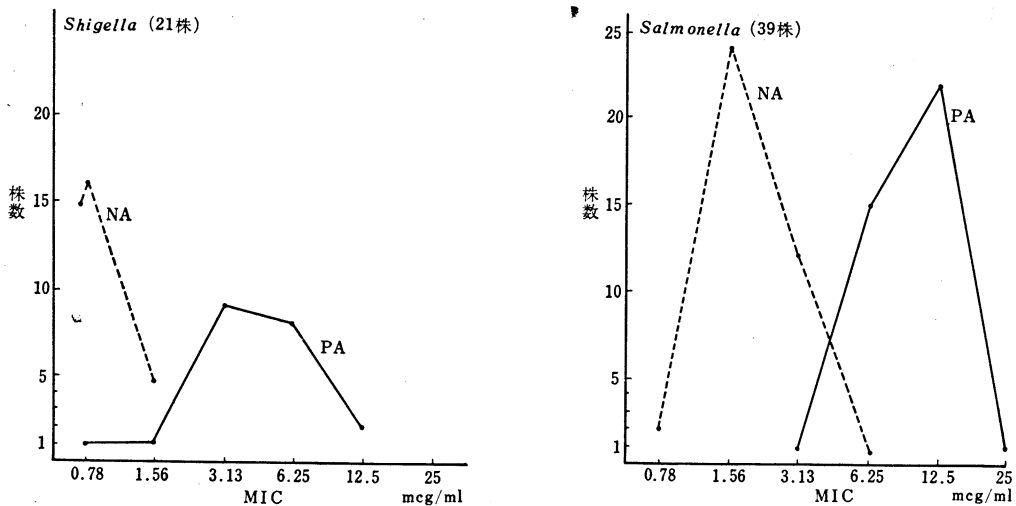


表14 PAおよびNAの *Salmonella* 菌に対する抗菌力

No.	Strain	No. of strain	MIC (mcg/ml)									
			PA					NA				
			50	25	12.5	6.25	3.13	6.25	3.13	1.56	0.78	
1	<i>Sal. typhi mur.</i>	15	0	1	8	6	0	1	5	9	0	
2	<i>Sal. Thompson</i>	9	0	0	7	2	0	0	4	5	0	
3	<i>Sal. typhi</i>	6	0	0	1	4	1	0	1	3	2	
4	<i>Sal. enteritidis</i>	3	0	0	2	1	0	0	1	2	0	
5	<i>Sal. Nagoya</i>	3	0	0	2	1	0	0	0	3	0	
6	<i>Sal. paratyphi B</i>	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
7	<i>Sal. Stanley</i>	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	
8	<i>Sal. Potsdam</i>	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
Total %		39 100.0	0 0.0	1 2.6	22 56.4	15 38.4	1 2.6	1 2.5	12 30.8	24 61.5	2 5.2	

3) pH の変化に伴う抗菌力の変動

Brain heart infusion agar 培地を用い、培地 pH を 6.0 と 7.5 とした場合の PA の抗菌力を検討比較した。

赤痢菌の場合、pH 6.0 では 1.56 mcg/ml を中心に分布するが、pH 7.5 では、3.13~12.5 mcg/ml の間にあり、pH がアルカリ性になると、2~3段階抗菌力の低下が認められた。また、*Salmonella* 菌の場合も同様であったが、NAでは、pH が変化しても抗菌力に変動は認められなかった (図4~6)。

4) β -OHPA の赤痢菌および *Salmonella* 菌に対する抗菌力

次に PA の metabolite である β -OHPA の、赤痢菌および *Salmonella* 菌に対する抗菌力を、brain heart infusion agar 培地を用いて検討した。その結果、赤痢菌、pH 6.0 の場合、PA の抗菌力は前述のよう

図5 NAの抗菌力に及ぼす pH の影響

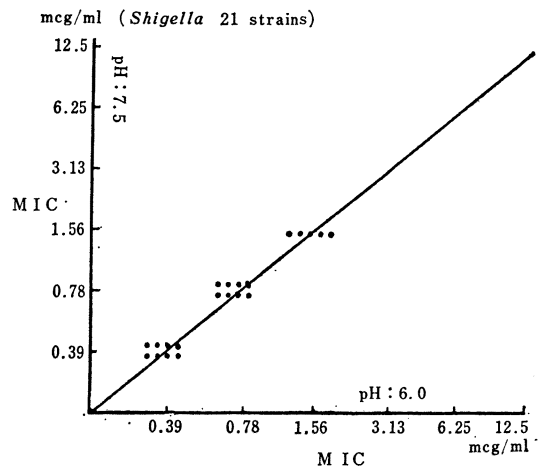


図4 PAの抗菌力に及ぼす pH の影響

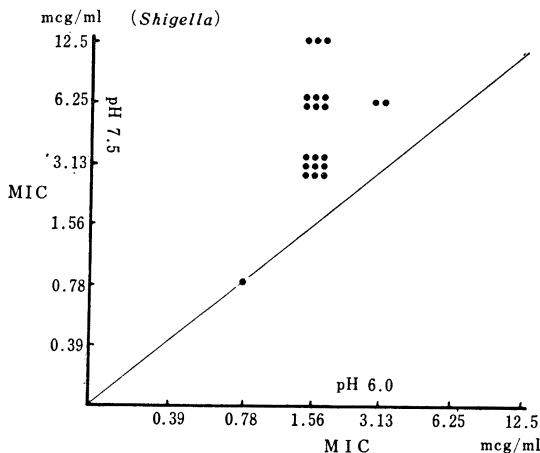


図6 PAの抗菌力に及ぼす pH の影響

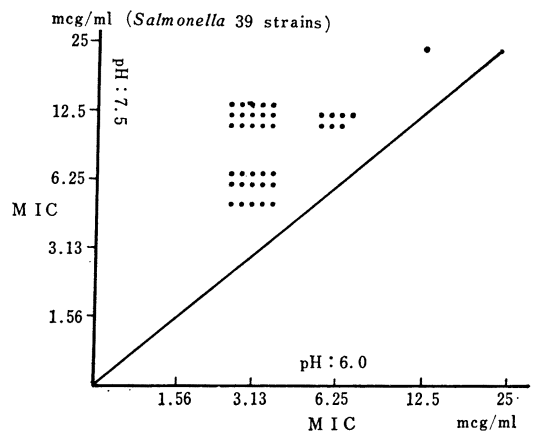
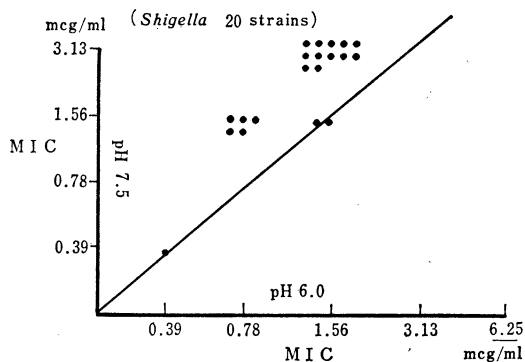


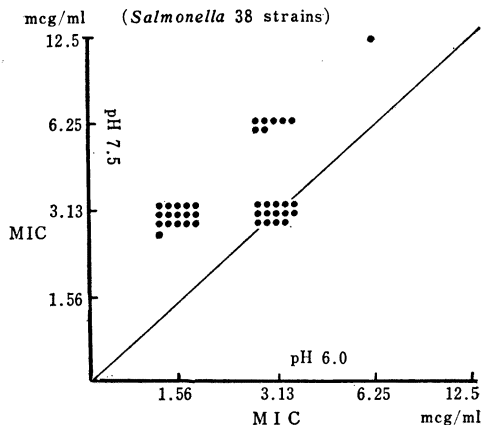
図7 β -OHPA の抗菌力に及ぼす pH の影響

に、0.78 mcg/ml 1株、1.56 mcg/ml 18株、3.13 mcg/ml 2株であるのに対し、 β -OHPA のそれは、0.39 mcg/ml 1株、0.78 mcg/ml 5株、1.56 mcg/ml 14株であり（図7）、 β -OHPA のほうがPAに比し1段階ほど抗菌力が強いという成績を示した。

pH 7.5、赤痢菌の場合は、PAのMICは、0.78 mcg/ml 1株、3.13 mcg/ml 9株、6.25 mcg/ml 8株、12.5 mcg/ml 3株であるのに対し、 β -OHPAのMICは、0.39 mcg/ml 1株、1.56 mcg/ml 7株、3.13 mcg/ml 12株と β -OHPAの抗菌力のほうが高いという結果であった。

同様に *Salmonella* 菌に対するMICをみるとpH 6.0の場合のPAは、3.13 mcg/ml 31株、6.25 mcg/ml 7株、12.5 mcg/ml 1株であったのに比し、 β -OHPAでは、1.56 mcg/ml 16株、3.13 mcg/ml 21株、6.25 mcg/ml 1株であった。また、pH 7.5の培地でのMICは、PAでは、3.13 mcg/ml 1株、6.25 mcg/ml 15株、12.5 mcg/ml 22株、25 mcg/ml 1株であったが、 β -OHPAでは、3.13 mcg/ml 30株、6.25 mcg/ml 7株、12.5 mcg/ml 1株と、明らかに β -OHPAの抗菌力がPAのそれにまさることを示す結果を得た（図8）。

以上より、PAおよび β -OHPAともに赤痢菌および*Salmonella*菌に対して強い抗菌性を示すが、培地pHの変動により、酸性側で抗菌力が高く、アルカ

図8 β -OHPA の抗菌力に及ぼす pH の影響

リ側でやや低下する傾向を示した。

9. 結 語

以上われわれは、赤痢および赤痢類似疾患にPAを用い治療を試みるとともに、*in vitro*における抗菌性試験を行なった。その結果、PAは治験症例の87.1%に有効であり、一方、*in vitro*でもこれを裏づける成績を得たので報告した。

参 考 文 献

- 1) M. SHIMIZU, *et al.*: Piromidic acid, a new antibacterial agent I, II. *Antimicrob. Agent. & Chemother.*-1970, 117~128, 1971
- 2) 百瀬俊郎, ほか: 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 Piromidic acid, 昭和45年11月
- 3) 木村 武, ほか: Piromidic acidの細菌学的ならびに臨床的研究。第17回日本化学療法学会東日本支部総会, 昭和45年10月
- 4) 加藤貞治, ほか: Piromidic acid (PD-93)の成人細菌性赤痢, 一般下痢症に対する治療。第17回日本化学療法学会東日本支部総会, 昭和45年10月
- 5) 丹治 汪, ほか: 急性腸炎に対する Piromidic acid (PD-93)療法, 第1報 細菌性赤痢について。第17回日本化学療法学会東日本支部総会, 昭和45年10月

PIROMIDIC ACID IN THE TREATMENT OF DYSENTERY AND DYSENTERY-LIKE DISEASES

TETSUZO TOTANI and FUKIKO AMANO

Department of Infectious Disease, Nagoya Higashi Municipal Hospital

Clinical effect of piromidic acid, a new synthetic antibacterial agent, on dysentery and dysentery-like diseases was studied concomitantly with some *in vitro* examinations.

The treated cases were totally 31 which consisted of bacillary dysentery (1), carrier state of *Shigella* strains (6), *Salmonella* infections (2), dysentery-like diseases where no infecting bacterium was detected (19) and enteritis induced by *Vibrio parahaemolyticus* (3). Piromidic acid was effective in 27 cases (87.1%) by the oral administration at doses of 40~80 mg/kg/day for 5 days. No adverse reactions were observed except for mild nausea (4 cases).

Antibacterial activity of piromidic acid depended on medium pH. The minimum inhibitory concentrations (MIC) of piromidic acid against *Shigella* and *Salmonella* strains were mostly 3.13~12.5 mcg/ml at pH 7.5 whereas 0.78~3.13 mcg/ml at pH 6.0. The MIC values were 2~4 times higher than those of nalidixic acid. β -Hydroxypiromidic acid, a main metabolite of piromidic acid, was more active against these gram-negative bacilli than piromidic acid and almost as active as nalidixic acid.