

赤痢および赤痢類似疾患における Piromidic acid に関する 基礎的, 臨床的研究

北川陸男・杉山茂彦・中島邦夫・赤尾 満
中村 稔・谷垣利幸・保井英憲
大阪市立桃山病院

I はじめに

Piromidic acid は大日本製薬株式会社 総合研究所で合成され, 開発された新しい抗菌性薬剤で, 本剤は 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であるとの諸報告から, 本剤は赤痢患者に応用して価値ある薬剤と考え, 桃山病院入院赤痢患者, 赤痢保菌者および赤痢類似疾患に試用し, 同時に赤痢菌, サルモネラ菌, 腸炎ビブリオ, 病原大腸菌, 緑膿菌およびプレジオモナス菌に対する Piromidic acid (以下 PA と略す) と Nalidixic acid (以下 NA と略す), PA と β -Hydroxypiromidic acid (以下 β -Hydroxy PA と略す) との抗菌力の比較および PA の血中濃度を測定したので, 以下その成績を報告する。

II 抗菌力

1. 方法

赤痢患者, 赤痢保菌者より分離した赤痢菌 64 株, 腸炎ビブリオ 16 株, サルモネラ菌 48 株, 病原大腸菌 11 株, 緑膿菌 23 株, *Plesiomonas shigelloides* 2 株について, PA に対する抗菌力を平板希釈法で MIC を調べた。

使用培地は Mueller Hinton (日水) pH 7.0 を用い測定した。同時に NA の抗菌力と比較および β -Hydroxy PA の抗菌力も同様比較検討を行なった。

2. 成績

A) PA と NA との抗菌力の比較

1) 赤痢菌に対する抗菌力

赤痢患者, 赤痢保菌者より分離した 64 株についての感受性は図 1 のように PA においては 6.25~100 \leq mcg/ml で幅広い MIC を示したが, 大部分は 6.25~25 mcg/ml の範囲にあり, 大半は 12.5 mcg/ml の MIC を示したが, NA は 1.56 mcg/ml の MIC が大半を占め, 2~3 段階 NA のほうが良い感受性を示した。なお耐性菌 2 株については, 抗生剤 CP, TC, SM に 100mcg/ml 以上の耐性を示した株で, NA に対しては 100mcg/ml の MIC を示したが, PA については 100 mcg/ml 以上の耐性を示した。

2) 腸炎ビブリオに対する抗菌力

腸炎ビブリオ分離株 16 株については図 2 のとおり, PA では 1.56~6.25 mcg/ml の範囲にあり, その 75% は 3.12 mcg/ml で, NA と MIC が一致したものは 3.12 mcg/ml の 1 株のみで, PA より NA のほうが 2 段階抗菌力が良かった。

3) サルモネラ菌に対する抗菌力

サルモネラ分離株 48 株については図 3 のとおり PA では 12.5 mcg/ml の MIC を示したものは 4 株, 25 mcg/ml の MIC は 18 株, 50 mcg/ml の MIC は 19 株で, 100 mcg/ml 以上の MIC を示したものは 7 株あったが, NA では大部分が 3.12~6.25 mcg/ml の MIC を示し, PA と有意の差が認められた。

4) 病原大腸菌に対する抗菌力

病原大腸菌分離株 11 株についても図 4 のとおり PA において 0.39~100 mcg/ml 以上と幅広い MIC を示し, 12.5~50 mcg/ml を示した株は 8 株あり, それらは, NA より 2~3 段階抗菌力は低い。しかし, NA と PA に同じ MIC を示した株は 0.39 mcg/ml に 2 株あり, PA 耐性の 1 株も 1 段階の差であった。

5) 緑膿菌に対する抗菌力

緑膿菌分離株 23 株に対する PA の抗菌力は図 5 のとおり, すべて 100 mcg/ml 以上の耐性を示したが, NA においては, 25 mcg/ml 1 株, 50 mcg/ml 9 株, 100 mcg/ml 以上 13 株と少しばらつきが認められた。

6) *Plesiomonas shigelloides* に対する抗菌力

Plesiomonas shigelloides 分離株 2 株についての PA に対する MIC は図 6 のとおり 3.12 mcg/ml を示したが, NA においては 0.78 mcg/ml と 3.12 mcg/ml の MIC を示していた。

B) PA と β -Hydroxy PA との抗菌力の比較

1) 赤痢菌に対する抗菌力

赤痢菌 64 株についての PA および β -Hydroxy PA に対する MIC は図 7 のとおり MIC 一致株は 6.25 mcg/ml 1 株, 12.5 mcg/ml 2 株, 100 mcg/ml 以上 2 株であり, 他の菌株は PA より β -Hydroxy PA のほうが 2 段階抗菌力は良かった。

図1 赤痢菌のPAとNAのMIC (n: 64)

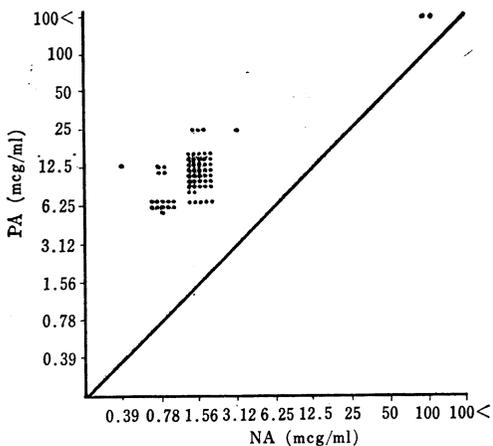


図4 病原大腸菌のPAとNAのMIC (n: 11)

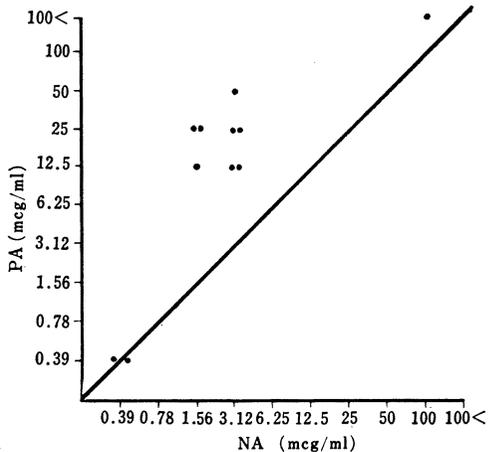


図2 腸炎ビブリオのPAとNAのMIC (n: 16)

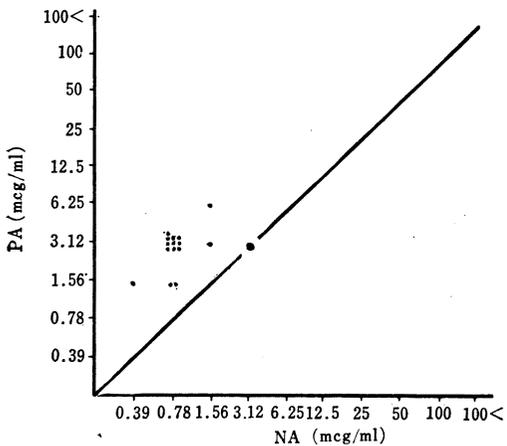


図5 緑膿菌のPAとNAのMIC (n: 23)

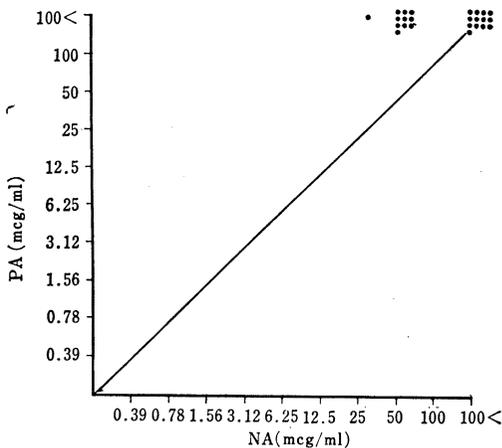


図3 サルモネラ菌のPAとNAのMIC (n: 48)

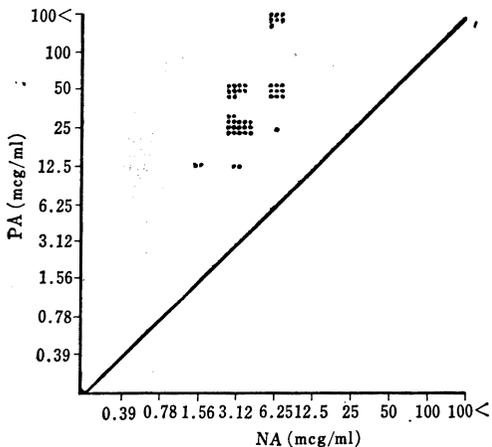
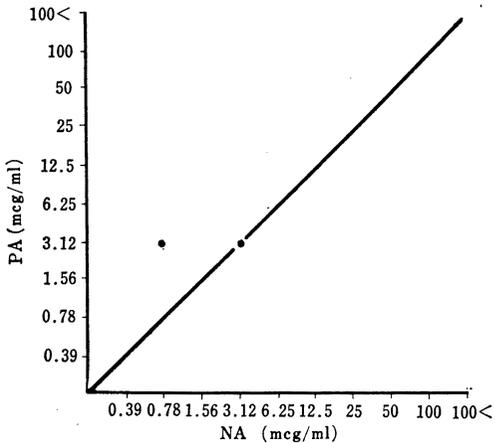


図6 Plesiomonas shigelloides のPAとNAのMIC (n: 2)



2) 腸炎ビブリオに対する抗菌力

腸炎ビブリオ分離株 16 株に対する PA の MIC は図 8 のとおり 1.56~6.25 mcg/ml にあり, β -Hydroxy PA は 3.12~12.5 mcg/ml で 1 段階の差は認められたが MIC 一致株は 3.12 mcg/ml 7 株あり, PA のほうが 1 段階抗菌力が良かった。

3) サルモネラ菌に対する抗菌力

サルモネラ分離株 48 株に対する MIC は図 9 のとおり PA では 6.25~100 mcg/ml 以上を示したが β -Hydroxy PA においては 6.25~50 mcg/ml と 2~3 段階 β -Hydroxy PA の MIC は良く, PA と β -Hydroxy PA との一致株は 25 mcg/ml に 1 株みられた。

4) 大腸菌に対する抗菌力

病原大腸菌 11 株に対する MIC は PA では 0.39~100

mcg/ml 以上を示したが, β -Hydroxy PA では 0.39~100 mcg/ml であった。しかし図 10 のように相互ともに 1 段階の差あるもの, ないものもあり, MIC 一致株は 0.39 mcg/ml 1 株, 12.5 mcg/ml 1 株, 25mcg/ml 1 株であった。

5) 緑膿菌に対する抗菌力

緑膿菌分離株 23 株に対する MIC は図 11 のとおり PA ではすべて 100 mcg/ml 以上であったが, β -Hydroxy PA では 100 mcg/ml の MIC が 16 株あつたが, 有意の差は認められなかつた。

6) *Plesiomonas shigelloides* に対する抗菌力

Plesiomonas shigelloides 2 株に対する MIC は図 12 のとおり PA, β -Hydroxy PA とともに 3.12 mcg/ml の MIC を示した。

図 7 赤痢菌の PA と β -Hydroxy PA の MIC (n : 64)

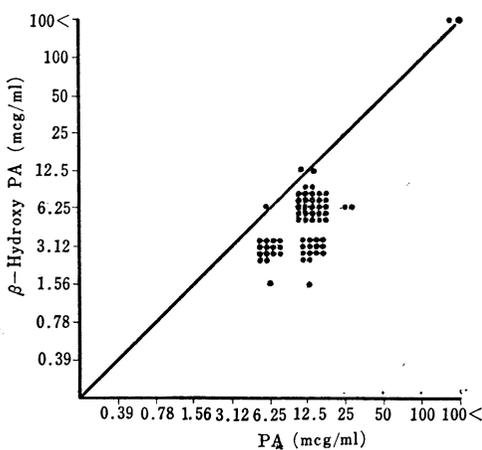


図 9 サルモネラ菌の PA と β -Hydroxy PA の MIC (n : 48)

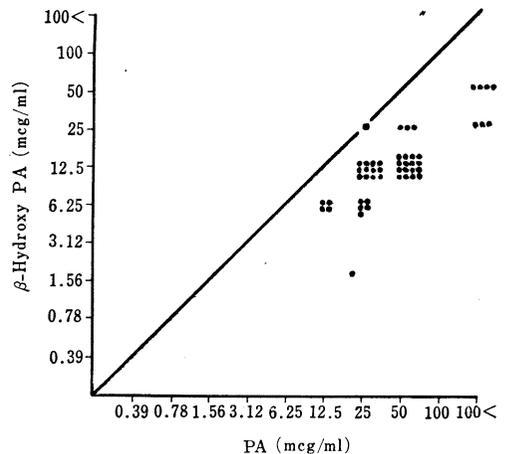


図 8 腸炎ビブリオの PA と β -Hydroxy PA の MIC (n : 16)

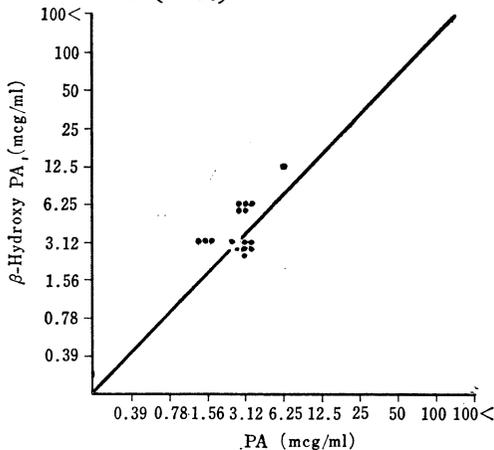


図 10 病原大腸菌の PA と β -Hydroxy PA の MIC (n : 11)

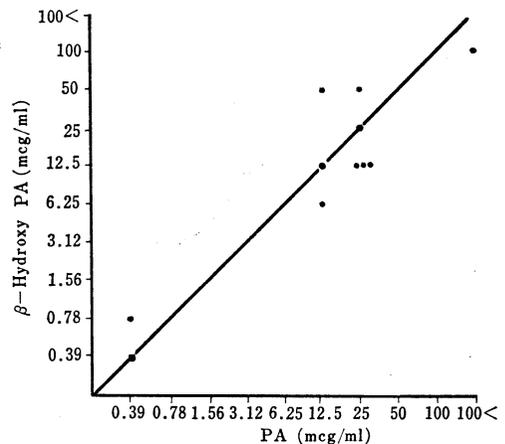


図11 緑膿菌の PA と β -Hydroxy PA の MIC (n : 23)

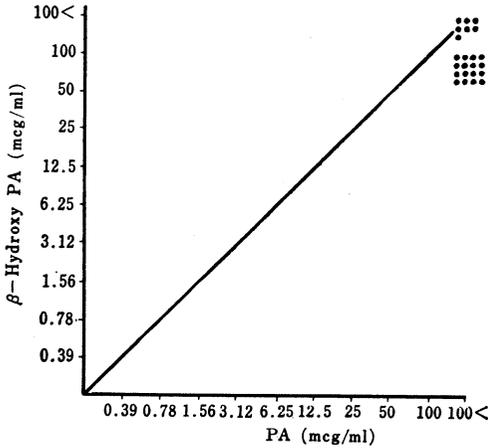
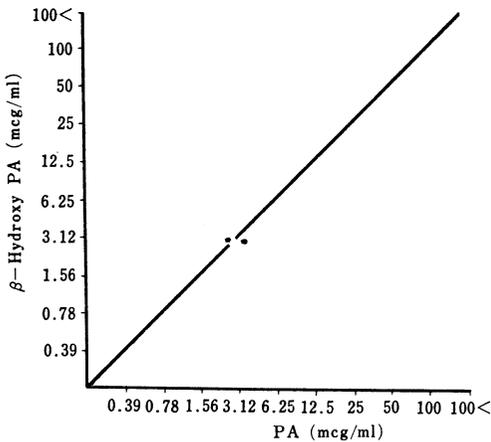


図12 *Plesiomonas shigelloides* の PA と β -Hydroxy PA の MIC (n : 2)



Ⅲ 血中濃度 (方法および成績)

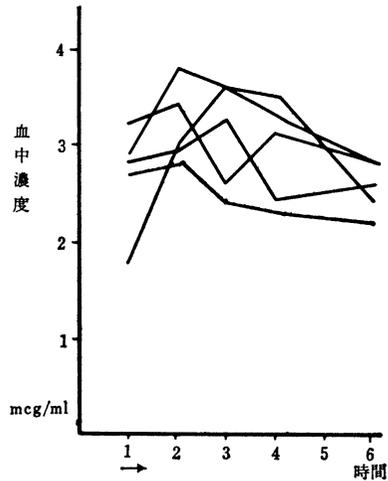
健康青年男子 5 名 (体重 50~65 kg) について PA 500 mg (2 カプセル) を空腹時経口投与し、投与前、投与後 1, 2, 4, 6 時間後に採血し、血清分離、検定菌として *E. coli* Kp 株を使用し Mueller Hinton 培地 (pH 6.0) でカップ法にて測定した。図 13 のとおり 5 症例の平均値は 1 時間値 2.7 mcg/ml で 2 時間値 3.18 mcg/ml とピークを示し、3 時間値 3.1 mcg/ml, 4 時間値 2.92 mcg/ml と漸次低下し、6 時間値では 2.56 mcg/ml の血中濃度を示していた。

Ⅳ 臨床

1. 患者症例および投与方法

対象は桃山病院に赤痢および赤痢類似疾患として入院した昭和 45 年 1 月~12 月までの患者 40 名である。そ

図13 Piromidic acid 500 mg 経口投与 血中濃度 (mcg/ml)



症例 No.	時間				
	1	2	3	4	6
1	3.2	3.4	2.6	3.1	2.8
2	2.9	3.8	3.6	3.3	2.8
3	2.8	2.9	3.3	2.4	2.6
4	2.7	2.8	2.4	2.3	2.2
5	1.8	3.0	3.6	3.5	2.4
平均	2.68	3.18	3.1	2.92	2.56

の内訳は赤痢患者 3 名、赤痢保菌者 1 名、サルモネラ患者 (赤痢様型) 11 名、腸炎ビブリオ性腸炎 5 名、緑膿菌性腸炎 (赤痢様型) 7 名、および赤痢様症状 (粘血便) を呈したが病原菌の検出ができなかった菌陰性例の 13 名である。

性別では男子 22 名、女子 18 名で年齢別では 0~10 才 : 16 名、11~29 才 : 11 名、30~49 才 : 9 名、50 才以上 : 4 名である。

投与方法は 1 日量平均 30, 40 および 60 mg/kg の 3 種類の投与方法について 5 日間経口投与を行なった。

2. 成績

a) 赤痢患者および赤痢保菌者に対する PA の治療成績

赤痢患者 3 名に対し 1 日投与量 40 mg/kg 投与した症例では表 1 のとおり、細菌効果、臨床効果ともに 3 例中 2 例有効であった。なお血液消失までの平均日数は 2.3 日、粘液消失までの平均日数は 4.7 日、有形便形成までの平均日数は 8.3 日、下熱までの平均日数は 0.7 日であった。

赤痢保菌者 1 名については 1 日投与量 40 mg/kg で、

表1 赤痢患者、赤痢保菌者、サルモネラ患者、腸炎ビブリオ性腸炎、緑膿菌患者、菌陰性患者に対する Piromidic acid の臨床効果 (症例:40名)

病名	1日投与量 (mg/kg)	平均日数				有効例		再発例	再排菌例	副作用
		血液消失まで	粘液消失まで	有形便形成まで	下熱まで	細菌	臨床			
赤痢 患者 保菌者	40	2.3	4.7	8.3	0.7	2/3	2/3	0/3	0/3	0/3
	40	—	—	—	—	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1
サルモネラ症	40	3.3	4.6	7.3	3.4	2/7	3/7	1/7	5/7	1/7
	60	2.0	4.3	7.0	2.8	1/4	3/4	1/4	3/4	0/4
腸炎ビブリオ症	40	2.2	3.4	5.2	2.2	5/5	5/5	0/5	0/5	0/5
緑膿菌	40	2.2	3.5	5.2	2.5	1/4	3/4	0/4	2/4	0/4
	60	3.3	4.0	6.3	3.3	2/3	2/3	0/3	1/3	1/3
菌陰性	30	1.0	4.3	5.7	1.7	—	3/3	—	—	0/3
	40	2.6	4.9	7.3	3.5	—	6/8	—	—	1/8
	60	2.5	3.0	4.0	2.5	—	2/2	—	—	0/2

細菌効果は有効であった。

b) 赤痢類似疾患患者に対するPAの治療成績

赤痢症状を呈した患者よりサルモネラ菌を検出した11名について、1日投与量 40 mg/kg 投与7名と 60 mg/kg 投与4名については表1のとおりで、40 mg/kg 投与症例では細菌効果は7例中2例有効で臨床効果は7例中3例有効であったが、60 mg/kg 投与症例では細菌効果4例中1例、臨床効果4例中3例に有効であった。なお血液消失、粘液消失、有形便形成、下熱までの平均日数については40 mg/kg 投与より60 mg/kg 投与症例のほうが臨床効果の改善はややすぐれていた。

腸炎ビブリオ性腸炎患者5名については40 mg/kg 投与し、全例細菌、臨床効果ともに有効で、サルモネラ患者よりも臨床効果の改善は1~2日良かった。

赤痢様症状を呈した緑膿菌感染患者に対し40 mg/kg 投与した4症例については、細菌効果4例中1例、臨床効果4例中3例に有効であり、60 mg/kg 投与3例では、細菌効果、臨床効果ともに2例有効、1例無効であった。

赤痢症状を呈し粘血便を伴ったが、病原菌を検出し得なかつた腸炎(菌陰性)患者について検討した。30 mg/kg 投与症例3例、60 mg/kg 投与症例2例ともに臨床効果は有効であったが、40 mg/kg 投与症例8例では、6例が臨床効果有効であった。血液消失、粘液消失、有形便形成、下熱までの平均日数をそれぞれサルモネラ、腸炎ビブリオ性腸炎、緑膿菌患者および菌陰性の腸炎患者投与症例について比較すると、いずれの疾患に対しても40 mg/kg よりも60 mg/kg 投与群のほうが臨床効果の改善は著明であった。

V 血液学的検査ならびに生化学的検査

PA投与患者16名について投与前、投与後、投与終了1週間後に採血を行ない、白血球、赤血球、血色素、ヘマトクリット値の血液検査やGOT、GPT、Al-P、T-P、T.-chol., CoR, ZTT, A/Gなど肝機能検査を実施したが、図14, 15のように特に異常は認められなかつた。

VI 副作用

PA投与症例40例中、副作用を認めたものは3例あり、サルモネラ患者(40 mg/kg)1例は口渇を、緑膿菌患者1例(60 mg/kg)、菌陰性例(40 mg/kg)1例はともに嘔気、頭痛を訴えたが、緑膿菌患者は投与中止により、菌陰性例は60 mg/kg 投与より40 mg/kg 投与に減量することにより副作用は消失し、その他の副作用は全く認められなかつた。

VII 結 語

1) PAの抗菌力は赤痢菌の大部分は6.25~25 mcg/mlのMICを示し、NA 1.56 mcg/mlと比較すると、2~3段階NAのほうが良い抗菌力を示した。また、サルモネラ菌、腸炎ビブリオ、病原大腸菌、*Plesiomonas shigelloides*、緑膿菌についても同様、PAよりNAのほうが良い抗菌力を示した。

2) PAとβ-Hydroxy PAとの抗菌力を比較すると赤痢菌、サルモネラ菌、病原大腸菌、緑膿菌についてはPAよりβ-Hydroxy PAのほうが1~2段階抗菌力が良く、腸炎ビブリオについてはPAのほうがβ-Hydroxy PAより1段階抗菌力がよく、*Plesiomonas shigelloides*についてはPAとβ-Hydroxy PAのMICは同一であった。

図14 Piromidic acid 投与患者の血液検査

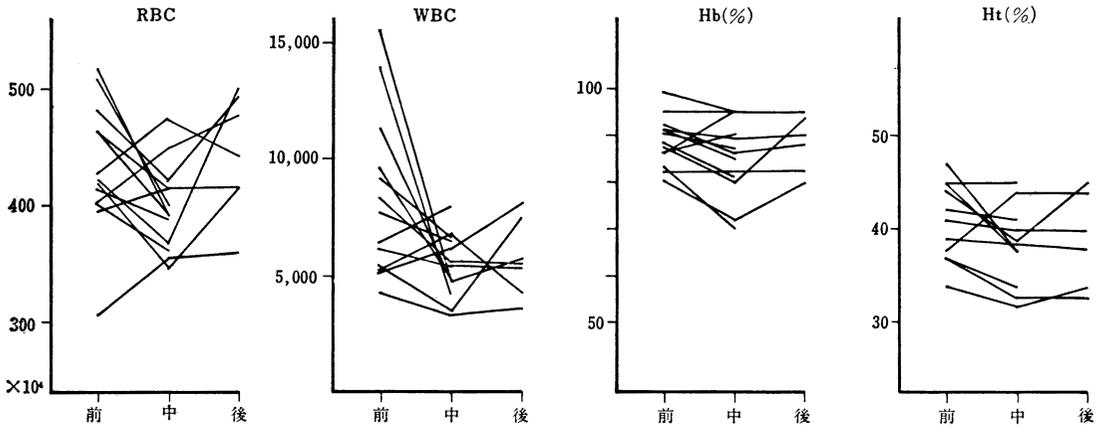
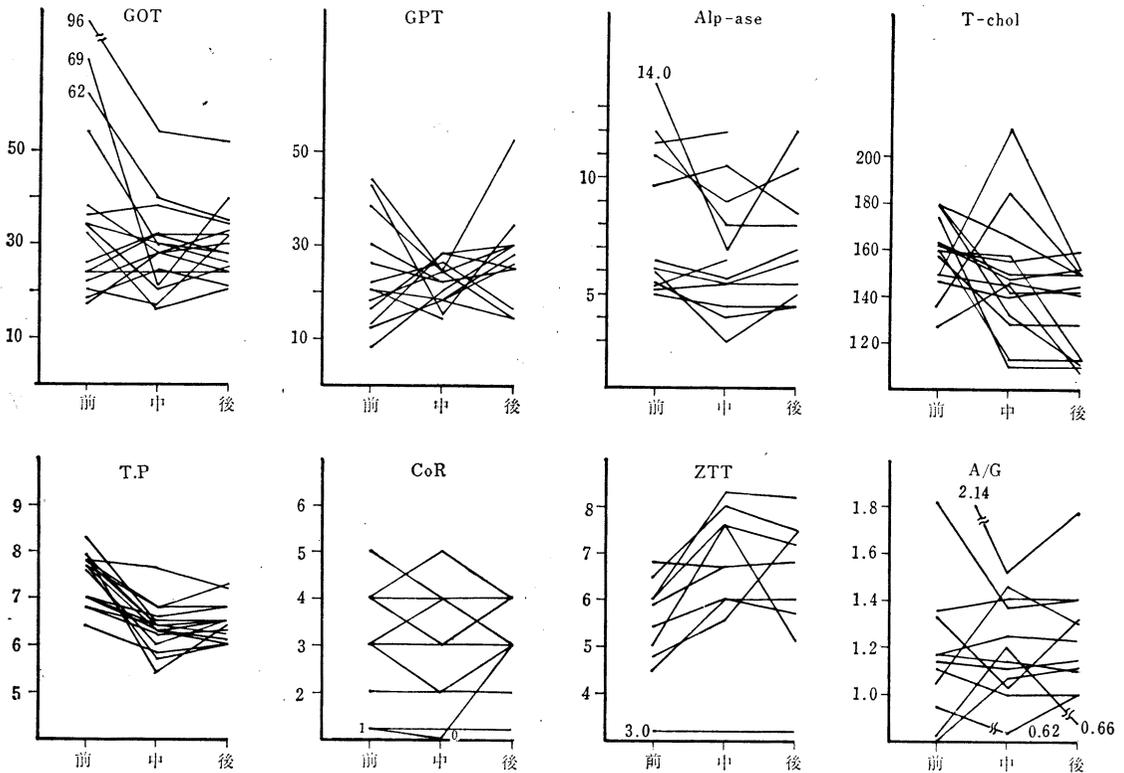


図15 Piromidic acid 投与患者の生化学的検査



3) 健康青年5名に対する 500 mg 経口投与については1時間値 2.7, 2時間値 3.18, 3時間値 3.1 mcg/ml と2時間後に血中濃度は上昇し, 4時間値 2.92, 6時間値 2.56 mcg/ml と漸次低下した。

4) PA投与患者に対する投与前, 投与後, 投与終了1週間後に血液学的検査, 生化学的検査を実施したが,

投与前と後とは異常は認められなかった。

5) 赤痢患者, 赤痢保菌者および赤痢類似疾患患者(サルモネラ患者, 腸炎ビブリオ性腸炎患者, 緑膿菌患者および菌陰性腸炎患者)について1日投与量平均 30, 40, 60 mg/kg 投与の3群については, いずれの疾患に対しても 40 mg/kg 投与群よりも 60 mg/kg 投与群の

ほうが血液消失, 粘液消失, 有形便形成, 下熱までの平均日数の臨床症状の改善はすぐれていた。

6) 副作用については PA 投与 40 名については, 1 名に口渇を, 2 名に嘔気, 頭痛を訴えたが, その他の副作用は全く認められなかった。

文 献

- 1) M. SHIMIZU, *et al.*: Piromidic acid, a new antibacterial agent I, II. *Antimicrob. Agent & Chemoth.*-1970 : 117~128, 1971
- 2) 加藤貞治, ほか: Piromidic acid 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
- 3) 丹治 汪, ほか: 急性腸炎に対する Piromidic acid 療法, 第1報細菌性赤痢について。第17回日本伝染病学会東日本地方会総会, 昭和45年10月
- 4) 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF PIROMIDIC ACID IN DYSENTERY AND DYSENTERY-LIKE DISEASES

MUTSUO KITAGAWA, SHIGEHICO SUGIYAMA, KUNIO NAKAJIMA,
MITSURU AKAO, MINORU NAKAMURA,
TOSHIYUKI TANIGAKI and HIDENORI YASUI
Osaka Municipal Momoyama Hospital

Piromidic acid is a new antibacterial agent which was synthesized and developed in Japan. It is primarily active against gram-negative bacteria and shows no cross-resistance to antibiotics and synthetic chemotherapeutics other than nalidixic acid. Its clinical usefulness for the treatment of dysentery and dysentery-like diseases was investigated with some fundamental examinations. The results obtained were as follows.

1. The minimum inhibitory concentrations of piromidic acid against most *Shigella* strains were 6.25~25 mcg/ml, which were 4~8 times higher than those of nalidixic acid. Piromidic acid was less active against the other gram-negative bacteria than nalidixic acid.

2. In comparison with antibacterial activities between β -hydroxypiromidic acid, a main metabolite of piromidic acid, and piromidic acid, the former was 2~4 times more active against *Shigella*, *Salmonella* and *Pseudomonas* strains and pathogenic *Escherichia coli*, 2 times less active against *Vibrio parahaemolyticus* and equally active against *Plesiomonas shigelloides*.

3. After single oral administration of 500 mg of piromidic acid to 5 healthy adult volunteers, an average serum level was 2.7 mcg/ml at 1 hour, 3.2 mcg/ml at 2 hours, 3.1 mcg/ml at 3 hours, 2.9 mcg/ml at 4 hours and 2.6 mcg/ml at 6 hours.

4. Piromidic acid was orally administered to patients of dysentery, carriers of dysentery bacilli and patients of dysentery-like diseases at doses of 30, 40 and 60 mg/kg/day with favorable clinical effects. Efficacy was better at 60 mg/kg/day than at 40 mg/kg/day.

5. No abnormalities were observed in hematological and biochemical examinations after serial administration of piromidic acid to patients for 5 days. Among 40 patients receiving piromidic acid, 1 complained of thirst and 2 nausea and headache. No other adverse reactions were observed.