

感染性下痢症に対する Piromidic acid の応用

山本琢三・角田沖介

神戸市立中央市民病院内科

Piromidic acid (PA) は pyridopyrimidine 環を有する新しい抗菌薬剤で、グラム陰性桿菌感染症に対して有効とされている¹⁾ので、わたくしたちはこれを感染性下痢症に使用してその治療効果と当院分離保存菌株に対する抗菌力を検討したので報告する。

1 臨床使用成績

投与対象：1970年6月から11月末までの間に、わたくしたちの病院に赤痢あるいは疑似赤痢として送院された患者のほぼ全例に投与を試みた。

そのうち病原菌を検出したものは赤痢4例、サルモネラ7例、病原大腸菌2例、腸炎ビブリオ菌2例、*Plesiomonas shigelloides* 1例で、感染性と考えられるが菌を検出できなかつたもの13例の計29例である。

投与方法：成人にはカプセル剤1日量3.0gを、小児には同様1.0gを1日4回に分服せしめ、5日間投与した。カプセル剤の服用困難なものにはシロップ剤を投与した。

治療成績を表1, 2に示す。

下熱効果：本剤投与開始後発熱2日以上にわたるものはなかつた。*S. Thompson* による成人患者が発熱、下痢を主訴として4名同時に入院し、いずれも38°C以上の高熱を呈したので、そのうちの2名にPAを、他の2名にPotassium-Hetacillinを投与したところ、前者は翌日下熱したが、後者は下熱に2日を要した事例を経験した(図1, 2)。

排便回数の減少：赤痢菌を検出した2例(No. 1, 2)

表1 菌陽性患者症例

症例番号	患者	性	年齢	入院病日	入院時症状			下熱日数	排便回数	排便回数回復日数	菌型	SM, CP, TCに対する感受性	PAのMIC (mcg/ml)	排便回数	観察日数	後排便	治療 (g×日)	総合効果
					体温(°C)	便性	排便回数											
1	♂	6	2	37.2	膿粘血	11	1	4	2	S ₁	3剤耐性	6.25	6	20	+	PA 1.0×5	無効	
2	♀	22	4	37.7	膿粘血	頻回	1	5	2	2a	3剤耐性	3.13	2	20	-	PA 3.0×5	著効	
3	♀	25	5	37.3	軟有形+粘液	1	1	2	-	S ₁	3剤耐性	6.25	1	15	-	PA 3.0×5	有効	
4	♀	66	保	平温	有形	1	-	-	-	S ₁	3剤耐性	6.25	1	19	-	PA 3.0×5	有効	
5	♂	25	3	38.4	水様	14	1	4	5	<i>S. typhi murium</i>	TC耐性	25	15	15	+	PA 3.0×5	無効	
6	♂	28	2	38.3	膿粘液	5	1	2	1	<i>S. Thompson</i>	3剤感受性	12.5	1	10	-	PA 3.0×5	有効	
7	♂	36	2	38.1	水様	1	1	3	-	<i>S. Thompson</i>	3剤感受性	6.25	1	10	-	PA 3.0×5	有効	
8	♂	33	4	38.1	粘血	4	1	2	4	<i>S. Blockley</i>	3剤感受性	6.25	1	14	-	PA 3.0×5	有効	
9	♂	22	1	38.0	粘血	5	1	3	2	<i>S. Blockley</i>	3剤感受性	6.25	1	13	-	PA 3.0×5	有効	
10	♂	3	4	39.4	膿粘液	32	1	7	5	<i>S. typhi murium</i>	SM耐性	12.5	9	13	+	PAS 0.75×5	無効	
11	♂	6ヵ月	3	36.1	粘液	6	-	2	3	<i>S. typhi murium</i>	SM耐性	12.5	5	10	-	PAS 0.4×5	有効	
12	♀	26	2	37.5	粘血	24	2	4	2	<i>E. coli</i> O ₁₂₈ :K ₆₇	SM, TC耐性	>100	1	13	-	PA 3.0×5	有効	
13	♂	14	2	37.5	有形+粘液	2	1	-	-	<i>E. coli</i> O ₁₂₈ :K ₆₇	3剤耐性	6.25	3	15	-	PA 3.0×5	有効	
14	♂	23	1	38.2	粘血	10	1	4	1	<i>Vibr. parah.</i>	3剤感受性	3.13	1	10	-	PA 3.0×5	著効	
15	♂	39	1	37.5	粘血	15	1	5	5	<i>Vibr. parah.</i>	3剤感受性	3.13	1	13	-	PA 2.0×5	有効	
16	♀	60	2	37.7	水様血性	2	1	4	-	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	3剤感受性	0.78	1	15	-	PA 3.0×5	有効	

註) 保：保菌者, PAS: PA シロップ剤

便性回復日数：有形正常便となるまでの日数, 排便回数回復日数：1日1~2回となるまでの日数。

表2 菌陰性患者症例

症例番号	患者	性	年齢	入院病日	入院時症状			下熱日数	便性回復日数	排便回数	観察日数	再発再燃	治療 (g×日)		総合効果
					体温 (°C)	便性	排便回数								
17		♂	38	1	37.6	粘血	4	1	2	2	10	—	PA	3.0×5	著効
18		♀	5	1	37.6	粘液	4	1	2	1	12	—	PA	1.0×5	著効
19		♂	6	4	37.4	粘血	9	1	6	2	14	—	PA	1.0×5	有効
20		♂	1才8カ月	3	36.3	粘血	2	—	4	—	12	—	PAS	0.6×5	著効
21		♂	24	2	39.3	粘血	8	1	2	3	11	—	PA	3.0×5	著効
22		♂	7	1	38.5	粘液	2	1	2	—	12	—	PA	1.0×5	著効
23		♀	41	1	38.6	膿粘血	2	1	4	—	13	—	PA	3.0×5	著効
24		♀	3	1	36.3	粘液	2	—	1	—	12	—	PAS	0.8×5	著効
25		♀	54	2	38.5	水様粘血	4	1	4	2	13	—	PA	3.0×5	著効
26		♂	33	4	38.2	膿粘液	8	1	4	4	12	—	PA	3.0×5	著効
27		♂	5	1	36.3	水様粘血	2	—	3	—	14	—	PA	1.0×5	著効
28		♂	10	1	38.7	膿粘液	4	1	4	1	16	—	PA	1.0×5	著効
29		♀	8カ月	2	36.5	水様血性	8	—	6	5	14	—	PAS	0.4×5	有効

註) PAS: PAシロップ剤

図1 S. Thompson No.6 S.A. ♂ 28才

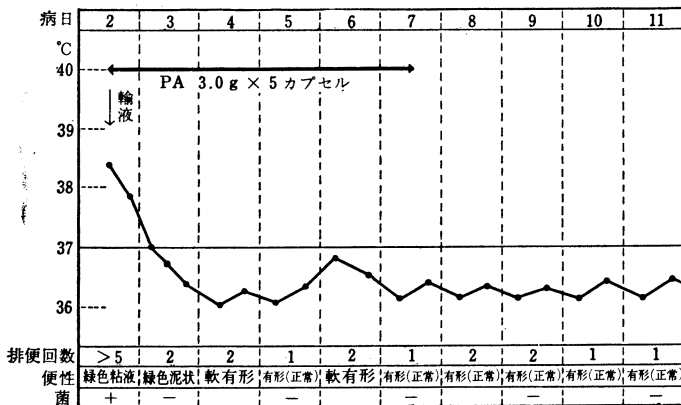
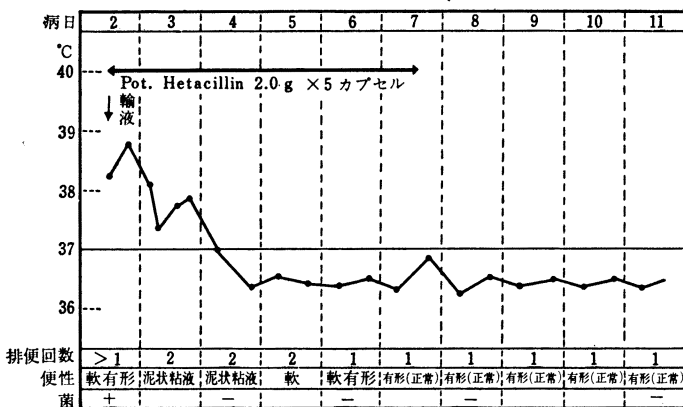


図2 S. Thompson M.T. ♀ 20才



は排便回数が多かったが、本剤投与開始後2日で1日1~2回に減少した。その他の症例でも排便回数はかなりすみやかに減少した。

便性の回復:膿粘血便を排出した赤痢の2例はすみやかに便性の回復を認め、その他の症例でも便性回復はすみやかであった。

除菌効果:5日間の投薬終了後の排菌は赤痢4例中1例,サルモネラ7例中2例にみられ,病原大腸菌,腸炎ビブリオなどではみられなかった。

総合効果:臨床症状のすみやかな好転を認めたものを有効とし,再排菌のみられたものは症状のいかにかわらず無効とすると,29例中有効26例無効3例であった。

副作用:本剤の投与により,悪心,嘔吐その他の消化器症状を訴えたものはなく,また血液生化学検査,検尿でも肝,腎障害などは全くみられなかった。

2 抗菌力

1969, 1970年の当院入院患者よりの分離保存菌株に対する抗菌力を化療標準法(pH 6.0)にて測定した成績を表3に示す。

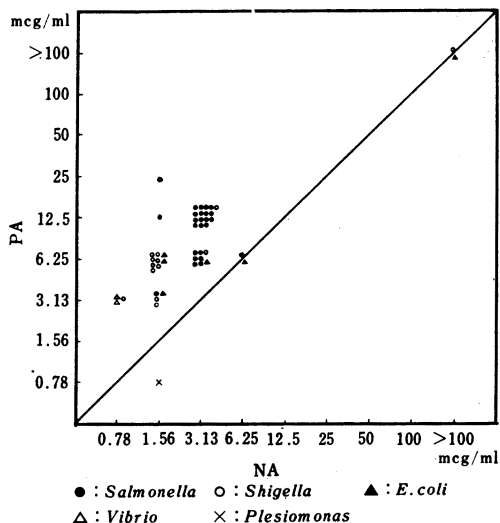
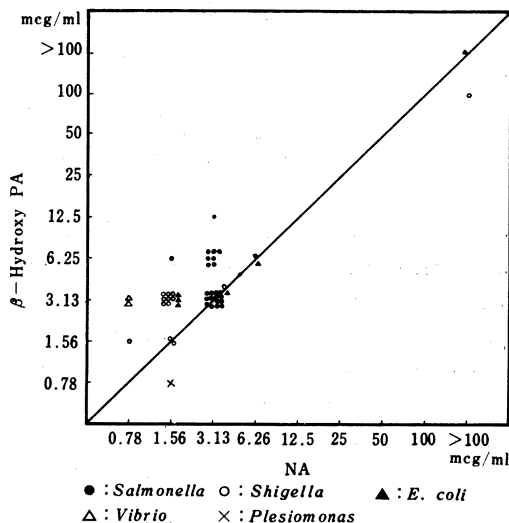
PAはNalidixic acid (NA)に比較して抗菌力は弱い,β-Hydroxypropionic

表 3

No. of strains	Strain	MIC (mcg/ml)			Sensitivity disk				
		PA	β -Hydroxy PA	NA	SM	CP	TC	KM	ABPC
70- 1	<i>Shig. flex.</i> 2a	3.13	3.13	1.56	-	-	##	##	++
21	<i>Shig. flex.</i> 2a	12.5	6.25	3.13	-	-	##	##	##
25	<i>Shig. flex.</i> 1b	6.25	3.13	1.56	-	-	-	##	##
75	<i>Shig. sonnei</i> 1	6.25	3.13	1.56	-	-	-	##	##
158	<i>Shig. flex.</i> 2a	3.13	1.56	0.78	-	-	-	##	##
188	<i>Shig. sonnei</i> 1	6.25	1.56	1.56	-	-	-	##	##
197	<i>Shig. sonnei</i> 1	6.25	1.56	1.56	-	-	-	##	##
205	<i>Shig. sonnei</i> 1	6.25	3.13	1.56	-	-	-	##	##
61	<i>S. Thompson</i>	12.5	6.25	3.13	-	##	##	##	##
63	<i>S. typhi-murium</i>	12.5	3.13	3.13	-	##	##	##	##
64	<i>S. typhi-murium</i>	12.5	6.25	3.13	-	##	-	##	##
65	<i>S. typhi-murium</i>	12.5	3.13	3.13	-	##	-	##	##
66	<i>S. typhi-murium</i>	12.5	3.13	3.13	-	##	-	##	##
67	<i>S. typhi-murium</i>	12.5	3.13	3.13	-	##	-	##	##
68	<i>S. Stanley</i>	6.25	3.13	3.13	+	##	##	##	##
79	<i>S. typhi-murium</i>	25	6.25	3.13	+	##	-	##	##
84	<i>S. Thompson</i>	6.25	6.25	6.25	-	##	##	##	##
85	<i>S. Thompson</i>	12.5	3.13	3.13	+	##	##	##	##
86	<i>S. Thompson</i>	12.5	3.13	3.13	+	##	##	##	##
87	<i>S. Thompson</i>	12.5	3.13	3.13	+	##	##	##	##
147	<i>S. Blockley</i>	6.25	3.13	3.13	+	##	##	##	##
151	<i>S. Blockley</i>	6.25	3.13	3.13	+	##	##	##	##
170	<i>S. typhi-murium</i>	12.5	12.5	3.13	-	##	##	##	##
164	<i>E. coli</i> O ₁₂₈ : K ₆₇	>100	>100	>100	-	##	-	##	##
167	<i>E. coli</i> O ₁₂₈ : K ₆₇	6.25	3.13	1.56	-	-	-	##	##
176	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	0.78	0.78	1.56	##	##	##	##	+
69- 7	<i>Shig. sonnei</i> 1	6.25	3.13	1.56	+	##	##	##	##
11	<i>Shig. sonnei</i> 1	6.25	3.13	3.13	-	-	-	##	##
57	<i>Shig. sonnei</i> 1	>100	100	>100	-	-	-	##	##
195	<i>Shig. flex.</i> 2a	3.13	3.13	1.56	-	-	-	##	##
225	<i>Shig. flex.</i> 2a	3.13	3.13	1.56	-	-	##	##	##
88	<i>Shig. flex.</i> 4a	6.25	3.13	1.56	##	##	##	##	-
51	<i>S. Thompson</i>	12.5	6.25	3.13	-	##	##	##	##
68	<i>S. Thompson</i>	6.25	3.13	3.13	+	##	##	##	##
69	<i>S. infantis</i>	6.25	3.13	3.13	+	##	##	##	##
90	<i>S. infantis</i>	12.5	6.25	3.13	+	##	##	##	##
121	<i>S. enteritidis</i>	12.5	6.25	3.13	##	##	##	##	##
122	<i>S. enteritidis</i>	12.5	3.13	3.13	##	##	-	##	##
137	<i>S. typhi-murium</i>	12.5	6.25	3.13	-	##	-	##	##
151	<i>S. Thompson</i>	6.25	3.13	3.13	##	##	##	##	##
136	<i>Sal. C-1</i> group	12.5	6.25	1.56	##	##	##	##	##
369	<i>E. coli</i> O ₅₅ : K ₅₉	6.25	3.13	3.13	-	##	##	##	##
413	<i>E. coli</i> O ₅₅ : K ₅₉	3.13	3.13	1.56	##	##	##	##	##
419	<i>E. coli</i> O ₅₅ : K ₅₉	6.25	3.13	1.56	-	##	##	##	##
825	<i>E. coli</i> O ₁₁₉ : K ₆₉	6.25	6.25	6.25	##	+	+	##	##
70-2002	<i>Vibr. parahaemolyt.</i>	3.13	3.13	0.78	##	##	##	##	+
2003	<i>Vibr. parahaemolyt.</i>	3.13	3.13	0.78	##	##	##	##	##

*Heart Infusion Agar, pH 6.0

図3 PA, NA 間の交叉耐性

図4 β -Hydroxy PA, NA 間の交叉耐性

acid (β -Hydroxy PA) は PA よりも強く、NA とほぼ同程度かやや弱い抗菌力を示した (図 3, 4)。

3 総括並びに考案

表 2 は病原菌を検出しえなかつた症例であるが、臨床症状から感染性下痢症と考えられるものであり、表 1, 2 に示した成績から、感染性下痢症に対して PA を使用した結果は副作用を認めず、良好な経過を示した。ただ除菌効果に関してはサルモネラ症および赤痢で投薬終了後の排菌が認められた。

PA は経口投与で消化管よりよく吸収され、肝、腎、消化管などに分布することが知られているが、生体内で代謝され、主代謝物質である β -Hydroxy PA は PA よりさらに強い抗菌力を示すことが判明している。表 3 に示したように、わたくしたちの病院での分離保存株についての感受性成績でも、 β -Hydroxy PA は PA よりさらに強い抗菌力を示すことが立証された。

感染性下痢症の化学療法剤については、抗菌力のみならず吸収の問題が以前から論議され、消化管から吸収されることが必要であるとする考え方と、吸収されない薬剤が有効であるとする考え方があり、現在経口投与薬剤では易吸収性および難吸収性の化学療法剤がともに治療剤として用いられているのが実状である。したがって、実際には使用した結果についての効果判定が必要欠くべからざるものとなるが、この場合、たとえば症状についてみると、最近の下痢症はとくに赤痢をはじめとして症状のゆるやかなものが多く、自然治癒あるいは他剤による治療成績との比較を行なうことが、多くは困難であ

る。また除菌効果については病原菌の種類による相違を考慮しなければならないのであつて、たとえば耐性赤痢研究会の調査²⁾によると、サルモネラ下痢症では今まで用いられた化学療法剤はすべて感受性のいかにかわらなく排菌停止の目的には無効であり、一方、腸炎ビブリオ、病原大腸菌症では化学療法剤の種類に関係なく再排菌はみられなかつたという成績が得られている。また赤痢では、これまでの調査の結果は薬剤の種類によつて再排菌率にある程度の差がみられている³⁾のである。

このような観点から、PA で治療したサルモネラ症に後排菌がみられたことは必ずしも本剤の価値を否定するものではないし、赤痢についてはさらに多くの症例について検討することが必要と思われる。

4 結 語

PA は感染性下痢症の治療剤として、症状に対しては有効であるが、除菌効果に関しては疑わしく、サルモネラ症、腸炎ビブリオ症、病原大腸菌症についての成績は本剤の価値を評価するものではないので、少なくとも赤痢についてさらに多数の症例を集めて検討する必要がある。

主要文献

- 1) 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
- 2) 薬剤耐性赤痢研究会：急性感染性下痢症に関する研究。1969
- 3) 六大都市立伝染病院薬剤耐性赤痢共同研究班：薬剤耐性赤痢の分布および治療に関する研究。1963

CLINICAL USE OF PIROMIDIC ACID FOR INFECTIOUS DIARRHEA

TAKUZO YAMAMOTO and OKISUKE TSUNODA

Department of Internal Medicine, Kobe Municipal Central Hospital

Piromidic acid is a new synthetic chemotherapeutics which is active against gram-negative bacteria and *Staphylococci*. It was used for the treatment of infectious diarrhea with the following results.

1. Piromidic acid improved the symptoms of infectious diarrhea when it was applied to 29 cases at doses of 1~3 g/day. Reappearance of the causative bacteria was observed in one case of dysentery and 2 cases of salmonellosis. No side effects were observed at all.
2. Minimal inhibitory concentration (MIC) of piromidic acid against gram-negative bacteria was higher than that of nalidixic acid. However, MIC of β -hydroxypiromidic acid, a main metabolite of piromidic acid, was lower than that of piromidic acid and nearly equal to that of nalidixic acid.