

新邦製化学療法剤 Piromidic acid の小児科領域における 2, 3 の検討

中澤 進・岡 秀・佐藤 肇・今井重信・望月保則

都立荏原病院小児科 昭和大学医学部小児科

近岡秀次郎

高津中央病院小児科

Piromidic acid (以下 PA と略す) は大日本製薬総合研究所で開発された pyridopyrimidine の新誘導体であり, 化学療法剤としての諸性状はすでに臨床的に使用されている Nalidixic acid (以下 NA と略す) に類似しているが, 抗菌性の面でグラム陰性桿菌類のみならず, 化学療法剤耐性獲得ブドウ球菌や淋菌類に対してもかなりの活性を示す点が異なっている。

内服によつて治療に十分な抗菌性が血液, 尿, 糞便, 胆汁などのほか消化管, 胆道, 膀胱, 尿道などに移行することが証明されており, グラム陰性桿菌類に起因した各種感染症に対する臨床的検討によつてその効果が確認され, 各種副作用などは NA に比較して低率である諸点などから新しい化学療法剤として登場するにいたつた。本剤の体内における活性の本体は主代謝物である β -Hydroxypiromidic acid および未変化の PA であると

されているが, 前者の代謝物質は PA に比較してグラム陰性桿菌類に対してより感性である点が興味深い。この点から将来さらに抗菌性の強化された PA 製剤の誕生に希望がもたれる。

MIC 測定成績

最近小児科領域の各種患者材料から分離した菌株を使用, 日本化学療法学会標準法による寒天平板線培養法によつて PA に対する MIC を測定した¹⁾。

1) 溶血性黄色ブドウ球菌 (表 1)

86 株を使用し, NA との比較を行なつた。PA の MIC は 1.56~6.25 mcg/ml, 大半 3.13 mcg/ml 以下に分布している点が, NA の 6.25 mcg/ml 以下 1.2% と比較して大きな差となつている。

2) 赤痢菌 (表 2)

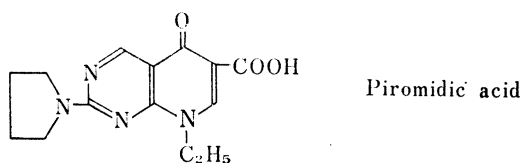
73 株を使用した成績であり, 大半が SM, TC, CP 3 剤耐性株であるが, PA, NA いずれもこれらの耐性赤痢菌に対しても活性を示し, PA では 12.5 mcg/ml 以下で 95.8%, NA では 6.25 mcg/ml 以下で同程度に発育が阻止されている。

表 1 溶血性黄色ブドウ球菌に対する MIC

薬剤	MIC mcg/ml (86株)					
	1.56	3.13	6.25	12.5	25.0	50.0 $\leq$
NA			1 1.2%	40	37	8
PA	17 1	65 100%	4 1			

表 2 赤痢菌に対する MIC

薬剤	MIC mcg/ml (73株)					
	3.13	6.25	12.5	25.0~ 50.0	200.0 $\leq$	
NA	55 1	15 95.8%	1 1	1	2	
PA		19 95.8%	51 1	1	2	



化学名: 5, 8-Dihydro-8-ethyl-5-oxo-2-pyrrolidino-pyrido [2, 3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid

融点: 303~305°C

分子式: $C_{14}H_{16}N_4O_3$

分子量: 288.9

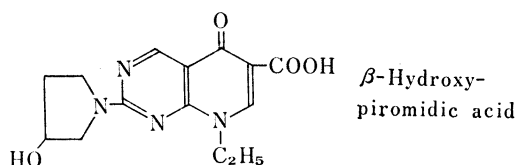
pka : 5.78

溶解性: 水, エチルアルコールに難溶。

ジメチルフォルムアミド, ジメチルスルホキシイド, クロロホルムに可溶。

アルカリに易溶。

安定性: 粉末, 水溶液とも安定, pH 2.4~8.0 の水溶液を 100°C, 20 時間加熱しても分解はみられない。



3) 病原大腸菌 (表3)

使用した菌株の大半は赤痢菌と同様 SM, TC, CP 3 剤耐性株であつたが, PA の MIC は 12.5 mcg/ml 以下 100%, NA 6.25 mcg/ml 以下 100% で赤痢菌に対する感性態度と類似の成績を示した。

表3 病原大腸菌に対する MIC

薬剤	MIC mcg/ml (18株)			
	1.56	3.13	6.25	12.5
NA	3	6	9	
		100%		
PA	2		6	10
		44.4%		

4) Salmonella 菌属 (表4)

57 株を使用して測定しているが, PA では 12.5 mcg/ml 以下 88%, NA では 100% で, 以上の関係は赤痢菌, 病原大腸菌の成績に類似している。

表4 Salmonella 菌属に対する MIC

薬剤	MIC mcg/ml (57株)			
	3.13	6.25	12.5	25.0
NA	8	48	1	
		100%		
PA		3	47	7
		88%		

吸収ならびに排泄

測定法は *Escherichia coli* Kp 株を試験菌としたカップ法によつた。

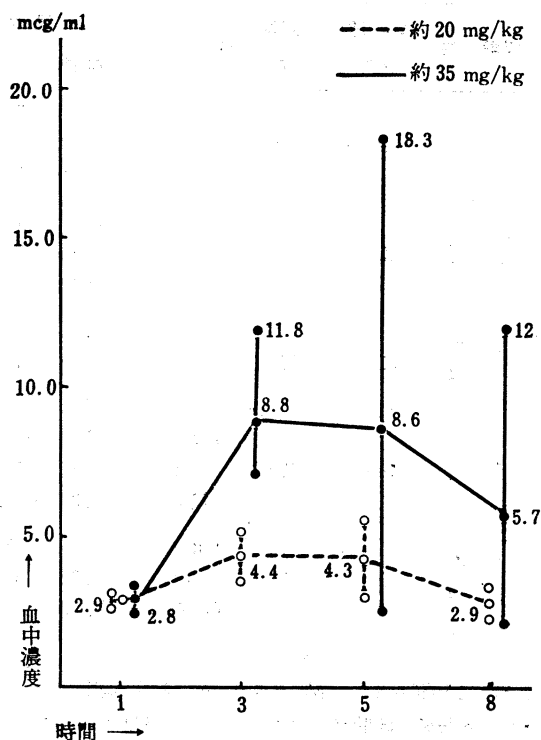
1) 血中濃度の消長 (表5, 図1)

幼児, 学童期の小児にカプセル剤で, 1 回 0.5~0.75g

表5 PA 内服後の小児血中濃度

年齢・性	体重 (kg)	1 回量 (mg)	血中濃度 (mcg/ml)			
			1 時間	3	5	8
S. Z. 7 ♀	18.5	500	2.6	5.2	5.6	2.4
D. J. 7 ♂	25	500	3.2	3.6	3.0	3.2
W. T. 4 ♂	21	750	3.3	6.5	5.0	2.8
A. T. 5 ♂	18	750	2.6	11.8	18.3	12.2
U. E. 6 ♀	19.5	750	2.4	8.0	2.5	2.1

図1 PA 内服後の小児血中濃度



(約 30~40 mg/kg) 内服させ, 1, 3, 5, 8 時間目の血中濃度について測定を行なつてみた。血中濃度のピークは 3~5 時間目に分布し, 8 時間目でも高血中濃度の持続している症例がみられた。

2) 尿中排泄状況 (表6, 図2)

血中濃度測定を行なつた同一小児について, 内服後

図2 PA 内服後の尿中排泄量 (小児)

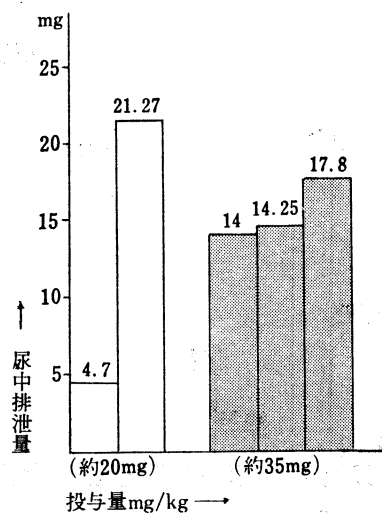


表6 PA内服後の小児尿中排泄量の消長

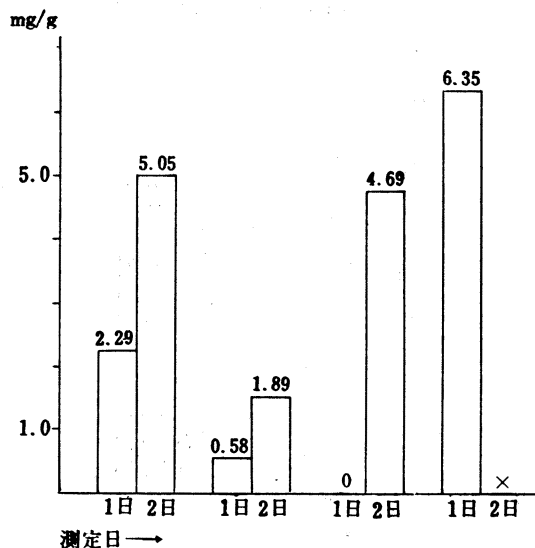
年齢・性	体 重 (kg)	1 回量 (mg)	検査事項	尿 中 排 泄 状 況			
				1 時間	5	10	1~10
S. Z. 7 ♀	18.5	500	mcg/ml mg 回収率%	12.0 0.72 0.144	27.2 3.27 0.655	47.5 0.71 0.142	4.7 — 0.941
D. J. 7 ♂	25	500	mcg/ml mg 回収率%	19.6 0.49 0.098	54.4 5.98 1.195	43.5 14.8 2.96	21.27 — 4.253
W. T. 4 ♂	21	750	mcg/ml mg 回収率%	<1.0 <0.01 <0.0013	222 11.0 1.47	54.4 3.0 0.4	14.0 — 1.867
A. T. 5 ♂	18	750	mcg/ml mg 回収率%	7.5 0.15 0.02	94.0 10.33 1.38	61.0 7.32 0.976	17.3 — 2.376
U. E. 6 ♀	19.5	750	mcg/ml mg 回収率%	30.4 1.52 0.202	225 6.75 0.9	54.4 5.98 0.797	14.25 — 1.899

1, 5, 10 時間目までに排泄された尿を使用, 測定を行なった。内服後 1 時間目ですでにかなりの濃度に活性の状態に排泄され, 5, 10 時間の尿中含有量はさらに高度であつた。1~10 時間目までの回収率は投与量の 0.941~4.253% となつている。

3) 糞便中濃度 (表 7, 図 3)

幼児, 学童期の小児にカプセル剤で, 1 回 0.5 g, 1 日 3 回 2 日間内服させた 1, 2 日目の糞便中 PA 活性濃

図 3 PA内服後の糞便濃度 (小児)



度について測定した。

1 日目 0.58~6.35 mg/g, 2 日目 1.89~5.05 mg/kg の含有量であり, NA内服後の糞便中含有量に比較して高値を示している^{2,3)}。

小児科領域における臨床成績の検討 (表 8, 9, 10, 11)

使用した PA の剤型は粉末, カプセル, シロップ (50 mg/ml 含有) 状の各種で, 乳・幼児には大半シロップ剤を使用した。

治療の主体となつたのは乳・幼児下痢症と尿路感染症であるが, 今回の治療効果の判定は一応以下のように行なつてみた。

著効 (++) : PA内服後 3~4 日

以内に主症状略治または好転

有効 (+) : PA内服後 5~6 日

以内に主症状略治または好転

疑問 (?) : 治療効果判定不能

1) 感冒性下痢 (表 8)

22 例, 咽頭諸粘膜の発赤, 腫脹, 咳嗽, 発熱, 頻回の水様性下痢, 脱水症などを主症状とした症例であり, PAの内服のほかには輸液などを併用している。PAの投与は抗ヒスタミン剤, 下熱剤, 止痢剤などと混用した症例が多かつた。PAの1日量は約 50~60 mg/kg, 4~6 日間の使用期間が多かつたが, 22 例中 20 例に PA内服後 3~6 日以内に 1 日 2~4 回の軟便または普通便までに回復した。有効率約 90%。

2) 急性腸炎, 急性大腸炎 (表 9)

計 17 例。

下痢 (水様, 粘液混入), 腹痛, 発熱などを主症状とした症例であるが, 急性腸炎, 大腸炎いずれも PA約 50~60 mg/kg/日 4~8 日間の投与で 17 例中 13 例の

表 7 PA内服後の小児糞便中排泄量の消長

年齢・性	体 重 (kg)	PA 投与法	糞便中排泄量 (mg/g)	
			1 日目	2 日目
K. N. 3 ♂	13	500 mg, 1 日 3 回 2 日間投与	6.35	—
I. N. 5 ♂	21.5		—	4.69
M. Z. 12 ♂	32		2.29	5.05
T. A. 13 ♀	35		0.58	1.89

主症状は治療開始後3～5日で好転、以後順調に経過している。有効率76%。

3) 尿路感染症 (表10)

計6例。2例の腸球菌を原因菌としたと思われる女児急性尿道炎はPA4日間の投与で分泌物も消失し、菌も陰性化した。2例とも投与中止後7日目に再発をみて

表8 PA syrup による乳児感冒性下痢症治療成績

No.	年 齢・性	体 重(kg)	P A投与法			治療効果	副 作 用
			1 日量(mg)	投与日数(日)	総 量(mg)		
1	2ヵ月 ♀	6.4	300	4	1,200	++	—
2	4ヵ月 ♂	6.2	300	6	1,800	++	—
3	5ヵ月 ♂	6.3	450	4	1,800	++	—
4	5ヵ月 ♂	7.1	450	6	2,700	+	—
5	6ヵ月 ♀	7.4	300	6	1,800	?	—
6	7ヵ月 ♂	8.6	450	4	1,800	++	—
7	7ヵ月 ♀	7.6	450	6	1,800	+	—
8	8ヵ月 ♂	7.5	450	4	1,800	++	—
9	8ヵ月 ♀	8.9	600	5	3,000	+	—
10	8ヵ月 ♂	7.9	450	6	1,800	+	—
11	9ヵ月 ♀	8.2	750	8	6,000	+	—
12	9ヵ月 ♂	7.9	750	4	3,000	++	—
13	10ヵ月 ♀	8.2	600	4	2,400	++	—
14	11ヵ月 ♀	7.8	600	6	3,600	+	—
15	1年 ♀	9.2	600	4	2,400	+	—
16	1年1ヵ月 ♀	9.8	600	4	2,400	++	—
17	1年1ヵ月 ♂	10.2	600	10	6,000	?	—
18	1年2ヵ月 ♀	10.2	600	8	4,800	+	—
19	1年2ヵ月 ♂	10.1	600	4	2,400	++	—
20	1年3ヵ月 ♂	10.6	600	9	5,400	+	—
21	1年3ヵ月 ♀	9.6	600	8	4,800	+	—
22	1年4ヵ月 ♂	10.0	600	8	4,800	++	—
	2ヵ月 ～1年4ヵ月 ♂11 ♀11	6.2～10.6	300～750	4～10	1,200～6,000	++10, +10, ? 2	(-) 22

表9-1 急性腸炎治療成績

No.	年齢・性・体重(kg)	病 名	P A投与法			治療効果	副 作 用
			1 日量(mg)	投与日数(日)	総 量(mg)		
1	1年6ヵ月 ♂ (11.9)	急性腸炎	750 (S)	7	4,250	+	—
2	1年10ヵ月 ♀ (11.2)		750 (S)	4	3,000	++	—
3	2年 ♂ (10.6)		750 (S)	8	6,000	?	—
4	2年2ヵ月 ♀ (11.0)		600 (S)	4	2,400	++	—
5	2年4ヵ月 ♀ (12.0)		750 (S)	6	4,500	+	—
6	2年5ヵ月 ♂ (11.8)		750 (S)	4	3,000	+	—
7	3年 ♀ (13.6)		600 (S)	4	2,400	++	—
8	3年2ヵ月 ♀ (12.4)		750 (S)	6	4,500	++	—
9	3年9ヵ月 ♂ (13.1)		750 (S)	6	4,400	?	—
	1年6ヵ月 ～3年9ヵ月 ♂4 ♀5		600～750	4～8	2,400～4,500	++4, +3, ? 2	(-) 9

表9-2 急性大腸炎治療成績

No.	年齢・性・体重(kg)	病名	PA投与法			治療効果	副作用
			1日量(mg)	投与日数(日)	総量(mg)		
1	3年9ヵ月 ♂ (14.2)	急性大腸炎	750 (S)	6	4,500	+	-
2	4年2ヵ月 ♂ (15.6)		750 (S)	6	4,500	++	-
3	4年5ヵ月 ♀ (14.1)		750 (S)	6	4,500	?	-
4	4年6ヵ月 ♂ (14.6)		750 (S)	4	3,000	+	-
5	5年1ヵ月 ♂ (15.6)		1,000 (C)	6	6,000	++	-
6	5年3ヵ月 ♂ (16.2)		750 (C)	6	4,500	++	-
7	6年2ヵ月 ♂ (18.6)		750 (C)	6	4,500	?	-
8	7年5ヵ月 ♂ (20.5)		750 (C)	4	3,000	+	-
	3年9ヵ月 ♂ 7 ~7年5ヵ月 ♀ 1		750~1,000	4~6	3,000~6,000	++ ³ , + ³ , ? ²	(-) 8

(S)---Syrup

(C)---Capsule

表10 小児尿路感染症治療成績

No.	年齢・性・体重(kg)	病名	PA投与法			起因菌	治療効果	副作用
			1日量(mg)	投与日数(日)	総量(mg)			
1	4年2ヵ月 ♀ (14.9)	急性尿道炎	750 (S)	4	3,000	腸球菌	7日目再発	-
2	4年6ヵ月 ♀ (15.1)		750 (S)	4	3,000	腸球菌	7日目再発	-
3	5年11ヵ月 ♂ (20.0)	急性膀胱炎	1,500 (C)	8	12,000	腸球菌	+	-
4	6年5ヵ月 ♂ (21.5)		1,500 (C)	14	21,000	変形菌	?	-
5	6年6ヵ月 ♀ (22.0)		1,500 (C)	14	21,000	大腸菌	+	-
6	7年2ヵ月 ♀ (26.0)		1,500 (C)	14	21,000	大腸菌	+	-

(S)---Syrup

(C)---Capsule

表11 PAによる小児疾患治療成績

疾患	症例数	PA投与法		治療成績			副作用
		1日量(mg/kg)	投与日数(日)	++	+	?	
感冒性下痢症	22例	50~60	4~10	10	10	2	-
急性腸炎	9	40~60	4~8	4	3	2	-
急性大腸炎	8	35~60	4~6	3	3	2	-
尿道炎	2	50	4			再発2	-
膀胱炎	4	75	8~14		3	再発1	-
計	45	35~75	4~14	17	19	9	-

表13 PA連続投与後の血液, 肝, 腎機能, 消化器所見検査結果

成人→2.1g(日).....10日間内服
 学童→2.25~3.0g(日).....7日間内服
 ↓
 異常所見なし

いる。他の4例は腸球菌(1例), 変形菌(1例), 大腸菌(2例)を原因菌とした急性膀胱炎であるが, PA約70mg/kg/日 8~14日間の投与で5~6日目には尿中起因菌の著しい減少($10^5 \sim 10^6 \rightarrow 10^{-2}$)と尿所見の改善がみられ, 4例中3例は以上の処置によつて全治したが, 変形菌性の1例に再発がみられた。

PA連続投与の血液, 肝, 腎機能検査成績に及ぼす影響(表12, 13)

健康成人8名にPA1日 2.1g 10日間, 健康学童8名に1日 2.25~3.0g 7日間投与し, 投与前後における血液所見, 一部の肝, 腎機能

検査を行なつてみたが, 異常所見は発見されなかつた。また今回報告した治療症例中にもPAの内服によつて誘発されたと思われる血液, 肝, 腎機能検査成績中に病的所見は認められなかつた。消化器障害症状の出現率についても注意して観察したが, PA内服によると思われる食欲不振, 嘔気, 嘔吐, 下痢, 便秘などの症状を訴えた症例もなかつた。

む す び

新邦製化学療法剤 Piromidic acid の小児科領域における一連の基礎的、臨床的検討を行ない、以下の成果をおさめることができた。

1) PAの溶血性黄色ブドウ球菌に対するMICは大半 3.13 mcg/ml 以内、赤痢菌、病原大腸菌、*Salmonella* 菌属などに対しては 12.5 mcg/ml 以内で、他種抗生剤耐性株に対しても感性であつたが、NAとの間には交叉耐性がみられた。

2) 内服によつてよく吸収され、血中濃度のピークは内服後 3～5 時間目に分布し、8 時間目でも高血中濃度が持続した。

3) 尿中には内服後 1 時間目から活性の状態で排泄され、10 時間目までの回収率は約 1～4.3% の間にあつた。

4) 糞便中には比較的多量に活性の状態で排泄された。

5) 小児疾患中各種下痢症（乳児感冒性下痢症、急性

腸炎、急性大腸炎など）や急性膀胱炎に対してPAの内服は奏効することが多く、そのさいの投与量は約 50～70 mg/kg/日 であり、有効率は約 70～90% であつた。

6) 以上の投与法の連続によつて血液、肝、腎、消化器所見などに特に指摘される異常成績の出現は認められなかつた。

（以上の要旨の一部は昭和45年10月 第17回 東日本化学療法学会（盛岡）で報告した。）

参 考 文 献

- 1) 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会、最小発育阻止濃度測定法。Chemotherapy 16(1), 98, 1968
- 2) 中澤 進, 岡 秀: 小児科領域における Nalidixic acid の臨床。小児科 6(4), 218～224, 1965
- 3) 中澤 進, 岡 秀, 佐藤 肇, 大高正常, 新井藏吉: 小児科領域における Nalidixic acid の再検討。小児科診療 30(4), 193～198, 1967

STUDIES ON PIROMIDIC ACID, A NEW SYNTHETIC CHEMOTHERAPEUTICS, IN PEDIATRIC FIELD

SUSUMU NAKAZAWA, SHU OKA, HAJIME SATO,
SHIGENOBU IMAI and YASUNORI MOCHIZUKI

Department of Pediatrics, Ebara Municipal Hospital
Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine

HIDEJIRO CHIKAOKA

Department of Pediatrics, Takatsu Central Hospital

Piromidic acid is a new synthetic chemotherapeutics developed in Japan on which a series of fundamental and clinical studies in pediatric field were performed with the following results.

1. The minimal inhibitory concentrations of piromidic acid were less than 3.13 mcg/ml against most strains of *Staphylococcus aureus* and were less than 12.5 mcg/ml against most susceptible gram-negative bacilli such as pathogenic *Escherichia coli* and members of the genera *Shigella* and *Salmonella*. The drug was active against the bacteria resistant to various antibiotics and synthetic chemotherapeutics but cross-resistance between piromidic acid and nalidixic acid has been observed.

2. Piromidic acid was absorbed well by an oral route. Blood level attained the peak from 3 to 5 hours postadministration and was significantly high even at 8 hours.

3. Piromidic acid was excreted into urine in active form from 1 hour postadministration and recovery for 10 hours ranged from about 1 to 4.3%.

4. Rather large quantity of piromidic acid was excreted into feces in active form.

5. Oral administration of piromidic acid usually succeeded in therapy of various infantile diarrhea and infantile acute cystitis. The rate of effectiveness was about 70～90% at doses of 50～70 mg/kg/day.

6. No abnormalities were observed in blood analysis, urinalysis, and tests on liver or kidney function, and in digestive system after serial administration of piromidic acid at usual therapeutic doses.