

小児科領域の急性消化不良症に対する Piromidic acid dry syrup の治験成績

水沼 寛・皆見 新・田川正人・露無成子

日本専売公社東京病院小児科

村山礼子

日本専売公社東京病院臨床検査科

1. ま え が き

Piromidic acid は基本骨格に pyridopyrimidine を有する 5, 8-Dihydro-8-ethyl-5-oxo-2-pyrrolidinopyrrodo [2,3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid で $C_{14}H_{16}N_4O_3$ の分子式を有する新しい抗菌性薬剤である。

本剤がグラム陰性菌とブドウ球菌に選択的に有効であることは現代の感染症に興味深いことで、その吸収と排泄の様相からみて全身感染症よりは腎、膀胱、尿道、消化管、胆管の感染症に対する治療に適していると思われる。

この度われわれは本剤のドライシロップを 24 例の小児科領域の消化不良症に用い、その投与前後の糞便中腸内細菌の培養とその MIC を測定してみたので以下に報告する。

なお本治験に特徴的な点を 2, 3 あげると、

(1) ほとんどが本剤の単独治療で数例に抗ヒスタミン剤などを用いたほか、一般的な止痢剤は全く用いなかったこと、(2) 臨床的な効果判定、というよりは現象的結果であるが、下痢に関して良く治る例とほとんど治らぬ例が画然と分かれ、どちらともつかぬ中間型が少なかったこと、(3) 下痢便培養上検出した主要検出菌（たいてい大腸菌であるが）の消長とその菌の本剤への感受性、耐性が臨床的效果判定（あるいは現象的結果）と比較的密接な関係にあったこと、などである。

2. 治 験 方 法

対象：第 1 表のとおり生後 4 カ月から 7 才までの、乳児を主とした急性消化不良症 24 例。

いずれも 1971 年 4 月と 5 月に当院外来を訪れたもの。性別は ♂ 11 : ♀ 13。

投与量：体重 1 kg 当たり 1 日 61 mg から 99 mg の範囲、算術平均は約 80 mg。

投与日数：1.5 日から 4 日の範囲、算術平均は 2.6 日だが約半数例が 3 日間投与。

投与方法：ドライシロップの剤型で投与、1 日 3 分服。

また原則として単独使用、ただし第 1 表のとおり 2 例

に Polaramin 内服、1 例に Luminal 内服、2 例に Xylitol 静注を併用したが、一般的な止痢剤や整腸剤は用いていない。

3. 治 験 成 績

便の回数とかたまり加減を主眼とし、一部に食欲、気嫌、体重を勘案して臨床的效果判定を行なつたが、非常によくする例と全く改善をみない例が画然と分かれたので、判定にあまり苦労はなかつた。

考案にも述べるようにこの成績をもつて本剤が有効であると速断するつもりはない。あくまで現象的なことにすぎないのだが、一応これらを有効、無効、判定不明に分けると、

有 効	13 例
無 効	8 例
判定不明	3 例

となる。

また次項に述べる細菌学的検討と本剤治験の臨床的判定には一応興味深い関係があつた。

この大要は第 2 表に示したように、主要検出菌が本剤投与により減少または消失したような症例に現象的に治癒例が多く、そして主要検出菌に本剤が影響しない場合に無効例が多かつた。この 2 者の場合を第 2 表で○印とし、おのおの逆の場合の 2 者を×印としてあるが、

○ : × = 13 : 8

となる。

更にこの場合、検出菌の本剤に対する感受性をあわせ

第 2 表 Piromidic acid 投与前後の主要検出菌
の消長と臨床的判定の現象的関連

○	主要検出菌が減少または消滅し、臨床的に有効だつた例	9 例
×	同上条件で無効だつた例	4 例
×	主要検出菌が不減または増加し、臨床的に有効だつた例	4 例
○	同上条件で無効だつた例	4 例

〔註〕○：一応理に合っているもの

×：一応の理に合わないもの

第1表 症 例 一 覧 表

症 例 番 号	氏 名	年 齢 才月	性 別	特記す べき合 併症状	発熱 (°C)	下痢便 の性状	便の回数/日と性状			体 重		投与日数
							治療前	翌日	翌々日	投与前	投与後	
1	K. K.	0.4	♂	咽頭発赤	38	水様	5-6		1-2 かたまる	8.05		3
2	A. N.	0.6	♂	ナシ	ナシ	水様, 泡状	8	6	3	7.16	7.38	4
3	O. A.	0.7	♂	ナシ	ナシ	水様	5	3	5	7.78	7.78	3
4	J. Y.	0.8	♀	ナシ	ナシ	水様	6	3	1 かたまる	7.53	7.59	3
5	M. S.	0.8	♀	ナシ	ナシ	水様	5-6	6 水様			8.93	2
6	T. A.	0.9	♀	ナシ	ナシ	水様	3	2	0	7.76	7.72	3
7	T. H.	0.9	♀	ナシ	ナシ	軟便	5-6			8.03	8.03	3
8	T. M.	0.10	♂	ナシ	38	水様	3		2	7.54		3
9	Y. Y.	0.11	♀	ナシ	ナシ	泥状	2	2	1	9.15		2
10	T. T.	1.0	♂	ナシ	ナシ	水様	2		1 かたまる	10.29	10.36	3
11	S. S.	1.0	♀	ナシ	ナシ	水様	6	良化			8.88	2
12	T. E.	1.2	♂	ナシ	ナシ	血性, 粘液性	4	0			9.79	1.5
13	K. H.	1.2	♀	ナシ	ナシ	水様	6		10 泥状	9.56	9.59	3
14	T. H.	1.2	♂	脱水症	39	水様	6		4 軟便		11.14	3
15	R. S.	1.3	♀	ナシ	ナシ	水様	4		1 やや軟	10.32		3
16	M. N.	1.7	♂	ナシ	ナシ	泥状	2	2	2 泥状	10.11	10.14	3
17	N. M.	1.11	♀	ナシ	ナシ	水様	2	1 かたまる	1	11.57		2
18	M. S.	1.11	♂	ナシ	ナシ	水様	3	2 水様		13.09		2
19	T. W.	2.0	♀	ナシ	ナシ	水様	8		2	13.05	13.88	3
20	E. A.	2.0	♂	ナシ	ナシ	粘液様	4			9.72	9.65	2
21	S. S.	2.11	♀	ナシ	ナシ	水様, 血性, 粘液性	6	3	1 かたまる	11.94	12.17	2
22	Y. K.	4.3	♀	ナシ	ナシ	水様	8	3	3 かたまる	16.5		3
23	K. K.	6.7	♀	自家中毒 症状	ナシ	水様, 粘液性	6		かたまる	18.8	18.6	1.5
24	T. I.	7.0	♂	自家中毒 症状	39.7	泥状	4	5	4 かたまる	20		2

* 第2表参照

症例 番号	1日投与量 (mg)		検出菌とその量				Piromidic acid 感受性		MIC		臨床的 判 定	検出菌の 消長と臨 床判定の 相関*	併用薬剤
	全	/kg		投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後		
1	700	87	<i>E. coli</i> 腸球菌	++ —	++ ++	— —	— —	6.25	>100 >100		有効	×	
2	440	61	<i>E. coli</i> 腸球菌	++ —	++ +	+	—	6.25	6.25 >100		無効	×	
3	600	77	<i>E. coli</i> 腸球菌	++ —	++ ++	+	—	3.13	>100 >100		無効	○	
4	600	80	<i>E. coli</i> 腸球菌	++ +	++ +	+	+	6.25 >100	>100 >100		有効	○	
5	750	84	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	++ +	++ —	— —	— —	100 12.5	>100 >100		無効	○	
6	600	77	<i>E. coli</i> <i>Rettigerella</i>	++ +	++ +	+	+	12.5 6.25	>100 3.13		有効	×	
7	800	99	<i>E. coli</i> α -連鎖球菌	++ ++	++ +	+	+	3.13 >100	3.13 >100		無効	×	
8	550	73	<i>E. coli</i>	+	+	+	—	3.13	>100		不明		
9	800	87	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> 腸球菌 ブドウ球菌	— ++ — —	++ ++ ++ +	+	+				不明		
10	700	68	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	++ —	++ +	+	±	6.25	6.25		有効	○	ポララミン 経口
11	800	90	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> 腸球菌	++ ++ ++	++ ++ +	— ± —	— — —	12.5 6.25 >100	6.25 3.13 >100		有効	○	ポララミン 経口
12	800	81	腸球菌 <i>Proteus</i>	++ ++	++ ++	— +		3.13 >100	>100		有効	×	
13	750	78	<i>E. coli</i>	++	++	+	—	3.13	>100		無効	○	
14	1,000	90	<i>E. coli</i> 腸球菌	++ ++	++ ++	— —	— —	3.13 >100	>100		不明		キシリトール 輸液
15	750	73	<i>E. coli</i>	+	±	+		3.13			有効	○	
16	800	79	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i> <i>Hafnia</i> α -連鎖球菌	++ ++ ++ +	— — — ++	+	+	3.13 6.25 6.25 >100	>100		無効	×	
17	800	78	<i>E. coli</i> <i>Citrobacter</i>	++ —	++ ++	+	—	3.13	6.25		有効	×	
18	1,000	76	<i>E. coli</i> <i>Hafnia</i>	++ +	++ —	+	—	3.13 3.13	3.13		無効	×	
19	980	76	<i>E. coli</i> α -連鎖球菌	++ +	++ +	+	—	3.13 >100			有効	○	ルミナール 経口
20	750	81	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	++ +	++ +	+	±	6.25 6.25	>100 >100		無効	○	
21	960	80	<i>E. coli</i> 腸球菌 <i>Klebsiella</i> <i>Cloaca</i>	++ ++ ++ (5)	— — — (2)	+	+				有効	○	
22	1,300	78	<i>E. coli</i> 腸球菌 ブドウ球菌	++ ++ +	++ ++ ++	+	+	3.13 >100 >100	>100		有効	○	
23	1,500	79	<i>E. coli</i> α -連鎖球菌	++ +	++ —	+	—	3.13 >100			有効	○	キシリトール 静注 500 ml
24	1,500	75	<i>Proteus</i> 腸球菌	++ ++	++ ++	+	+	12.5	>100		有効	○	

考えると問題は複雑になるが、腸内細菌の薬剤に対する感受性と下痢症の問題は決して単純なものではなく、この点は後の考案に述べる。

4. 細菌学的検討

(1) 本剤投与前後の糞便中より 1 エーゼ分（ただし定量エーゼではないが）を分離培地に広げ、24 時間後のコロニー数により検出菌の量的表示を次のようにした。

- (+) コロニー数 10~50
 (++) コロニー数 50~200
 (+++) コロニー数 200 以上

ただし考案に述べるように大腸菌などでは糞便の部位や個人の日差だけでも相当の差のあるものなので、第 1 表の (++)→(+) あるいは (+)→(+++) がどの程度意味があるのかは問題となろう。

(2) 第 1 表にみるように主要検出菌における Piromidic acid の感受性は、あつてもたいていが (+) であつた。

(3) 各検出菌に対する Piromidic acid の MIC（最小発育阻止濃度）は第 1 表に記載したとおりであるが、標準株とその MIC は下記のとおりであつた。

<i>Escherichia coli</i> Cast & Chalm NHJ, JC-2	6.25
<i>Escherichia coli</i> KP	0.20
<i>Staphylococcus aureus</i> Rosenbach	
FDA-209 P, JC-1	3.13

5. 副作用

24 例に用い認むべき副作用は 1 例もなかつた。ただ 2 例において「のみにくい」という訴えがあつたがのめなかつたわけではなく、また服用はドライシロップのままあるいは服用直前に水に溶かしてのむよう指示してあつた。

6. 考 案

(1) 特殊病原菌によるもの以外の下痢は結局小腸上部の大腸菌増殖が有力な原因として考える向きが強い¹⁾。乳幼児の腸管外感染による下痢でも腸管上部の大腸菌増殖はいろいろ認められており^{2), 3)}、また腸管外感染で下痢を起こさないときでもすでにこの状態がある⁴⁾ようである。

これはもともと小腸下部または大腸にいた大腸菌が小腸上部に上昇して増殖するようになるのか、あるいは小腸上部に多少棲息していたものが急に増殖し始めたために起き、この増殖する株は常在菌株によることも暫住菌株によることもある。

とにかく小腸上部の大腸菌増殖により小腸内の食糜は腐敗または酵酵し、異常分解産物が腸壁を刺激し滲出を起こし、蠕動運動が亢進し、同時に小腸自身も感染を受け、増殖した大腸菌の菌体毒素も腐敗産物と協力して下

痢から中毒症状まで起こすものらしい。

本治験の多くの症例がいわゆる感冒性消化不良症に属すると思われるが、ウイルス感染によつて起きた新陳代謝障害で消化障害が起こり、その結果小腸内の殺菌力が低下して大腸菌が増殖し、腸炎になり立つて下痢症を起こすというのが有名な KELLER の仮説である。

このような機転からくる下痢症を非病原大腸菌性腸炎とよぶ人⁵⁾があり、一方このような小腸上部に増殖する大腸菌は生物学的性状や血清群、型と関係のない有毒大腸菌とよぶべきものによると考える人⁶⁾もある。

反面、小腸上部の大腸菌増殖の病原的意味を認めず、この現象が原因なのか結果なのか不明であるとする説^{7), 27)}もある。

(2) *Klebsiella* が計 6 例からと、*Citrobacter* が 1 例分離された。*Citrobacter* は歴史的にははじめ下痢や食中毒の症例から検出され⁸⁾、その後も食中毒例の報告⁹⁻¹²⁾や血中証明例¹³⁾などがある。

しかし近年の健康者の腸内細菌の分離成績で *Citrobacter* がみられ¹⁴⁻¹⁶⁾、この菌の下痢症からの分離を直ちに病的あるいは起因菌とするわけにはいかないようである。ごく最近の研究¹⁷⁾で、*Citrobacter* や *Klebsiella* が東京の健康児から稀ならずみられ、また健康成人の腸内細菌叢に大腸菌がなく、*Citrobacter* と *Klebsiella* が絶対優勢のことさえあるという。

(3) *Hafnia* は 2 例から検出されたが、一般に検出されることが稀な菌で、下痢症のことが多いといわれる。本治験では大腸菌をはじめ他の腸内細菌と一緒に出ているので、病因性については明らかでない。

Proteus も 2 例から分離されたが、健康者や抗生物質使用者の糞便からよく検出され、特殊な場合以外、病原性はあまりないらしい。

Rettingerella は 1 例にのみ分離されたが、この菌は *Proteus* より検出されることは少なく、下痢例からことが多いが、健康者からも検出され、また他面に食中毒の報告もある。

ブドウ球菌は 2 例に認めたが、*Staph. aureus*, *Staph. epidermidis* とともに健康人糞便から検出されることがあり^{17), 18)}、さらに病原性ブドウ球菌を新生児糞便中から 80% の高率に認めながら症状なく¹⁹⁾、あるいは未熟児糞便からブドウ球菌を高率に証明した報告²⁰⁾がある。

腸球菌は大半の症例から分離されたが直接の病原性はないと考えている。

一般に臨床医は下痢便の培養成績に大腸菌以外の細菌をみだすと下痢の原因菌と考えがちであるがこれは早計で、以下に述べるような菌は健康者の糞便菌叢にもし

ばしばみられるので原因菌と決定するにはより慎重であらねばならぬ。

(4) 元来グラム陰性菌にさほど期待できない lincomycin, fradiomycin や AB-penicillin が chloramphenicol や tetracycline などより大腸菌の減少に有力である観察がみられており^{21), 22)}, 実験的に lincomycin でも糞便中濃度が高ければ赤痢菌にも感受性である²³⁾そうである。ここにグラム陽性菌の減少が大腸菌に与える影響が当然問題となるが、この点は不明というほかない。

われわれが今まで chloramphenicol や tetracycline を小児の下痢症に 50 mg/kg/day ぐらい与えていたが、最近の研究ではこれらのいずれもが、腸内細菌に与える影響は微々たるものらしい^{24), 25)}。この場合検出した大腸菌がこれらの薬剤に耐性であつたわけでもない由で、一方に上記よりはるかに少量の抗生物質投与で赤痢の治療に成功した例もあり²⁶⁾, 下痢症における細菌学的知見と臨床成績のくいちがいは興味深く、今後検討の要がある²⁴⁾。

(5) 第1表を通覧すると、本剤の臨床的效果は現象的に年齢の高いものに有効例が多く幼児層に有効例が少ないという傾向がみられる。

下痢症に関する薬剤の効果が上述のように結局腸管内濃度に還元されるとすれば、吸収がそれほどよくないか、あるいは腸管への排泄のよい薬剤はプロキロ投与量よりも投与の絶対量が大きく影響してくるのではなからうか。

上述のような第1表の傾向もこの点を意味するところがあるように思われる。

故に本剤を下痢症に用いる場合は幼児ほど投与のプロキロ量を上げるか、または全般にもう少し多量に投与することがよいと考える。

(6) 正常時の糞便でも腸内細菌叢は常に大きな変動のあることは念頭におかねばならない¹⁴⁾。

特に大腸菌群では同一人の日差、さらに同一便塊からのサンプリングの仕方でも糞便 1 g 中の菌数が 10^4 と 10^7 ぐらい差のあることが認められている²⁴⁾。

まして一般病院の routine の細菌検査における成績は特に量的なものについてはそれほど信頼すべき性質のものではなく、特に抗生物質投与と糞便内菌数の因果を論ずるには誠に慎重であらねばならない²⁴⁾。

(7) 本治験中に検出した幾多の腸内細菌について Piromidic acid の感受性を測定したところ、ほとんどが (+) ぐらいに止まつた。

これには培地の pH が関係するのかと考え、一般に用いられる「栄研」の感受性ディスク用培地 (pH 7.4

ぐらい) を pH 6.2 まで下げて検討してみたが、特に感受性が上がるということとはなかつた。

Piromidic acid には β -OH 型がひとつの活性型と考えられているので、これを含んだ感受性テスト用ディスクが考えられてもよいのではなからうか。

(8) 本治験の対象は 1971 年 4 月～5 月に外来を訪れた患者であり、この時期にある種のウイルスあるいは細菌の小流行がなかつたとはいえず、治癒例はほとんどが極端に言えば劇的に改善したということも同一病原体、同一環境下という条件が加味されないこともない。

(9) 抗生物質と下痢症の治癒判定を論ずるには一般的にまだまだ資料不足であることは上述のとおりである。

われわれの今回の治験も、判定不明 3 例を除き 21 例中 13 例に有効 (現象的に) という結果を得たが、第2表にみるように主要検出菌の消長と有効・無効の関連が現象的には 13 : 8 の割で正の関係にあつた。この現象的知見は緻密な細菌学的検討から出発する研究とは方向が逆になるが、抗生剤と下痢便内の腸内細菌の関連が依然として混乱している現在、新しく考え直すひとつの示唆となるような気がする。

7. 結 語

Piromidic acid dry syrup を小児科領域の急性消化不良症 24 例に用い、現象的に有効 13 例、無効 8 例、判定不明 3 例という結果を得た。

また本治験では本剤の単独使用で成績を求め、加えるに主要検出菌の消長と現象的效果判定が比較的によく一致した。

この知見は、なお混迷の中にある下痢症と抗生物質の関連にひとつの示唆を与えるものと考ええる。

種々ご高見を賜つた八王子乳児院 長田 伍博士に深謝する。

参 考 文 献

- 1) 水沼 寛, 長田 伍: 乳児下痢症。詫摩小児科学第 14 集, 東西医学社, 東京, 1962
- 2) 鎮目専之助: 日本小児科学会雑誌 330 : 1664, 1927, 342 : 1870, 1928, 345 : 257, 1929
- 3) 遠城寺宗徳: 乳児科学雑誌 16 : 146, 1934
- 4) 諸橋建雄: 日本小児科学会雑誌 57 : 748, 1953
- 5) 加藤英夫: 治療 40 : 9, 1958
- 6) 坂崎利一: モダンメディア 3 : 311, 1957
- 7) SCHNEEGANS, E. *et al.*: Arch. Franç. Pédiat. 13 : 1083, 1956
- 8) GALBRAITH, *et al.*: Canad. J. Pub. Health 44 : 172, 1953
- 9) 坂崎利一: 日本細菌学雑誌 9 : 953, 1041, 1954
- 10) KLEINMAIER, *et al.*: Zbl. Bakt. I. Orig. 165:

- 97, 1956
- 11) SEDLÁK: Zbl. Bakt. I. Orig. 166: 10, 1957
 - 12) 原田賢治, ほか: 日本細菌学雑誌 8: 700, 1954
 - 13) 青山 巖, ほか: 日本伝染病学会 雑誌 34: 45, 1960, 34: 126, 1961
 - 14) 坂崎利一: 腸炎—成因と臨床—. 納谷書店, 東京, 1966
 - 15) 長田 伍: 日本の臨床 4: 502, 1958
 - 16) HAENEL: Zbl. Bakt. I. Ref. 176: 305, 1960
 - 17) 長田 伍: 腸管の機能と生理. Tokyo Tanabe Quarterly 13: 32, 1971
 - 18) ROSENBERG: Microorganisms in digenous to man, McGraw-Hill, New York, 1962
 - 19) BUTTIAUX: Ann. Inst. Pasteur 1949 (新薬と臨床 5: 758, 1956 より引用)
 - 20) 吉原昭次: 日本小児科学会雑誌 68: 757, 1964
 - 21) TISDALE, W. A., L. F. FENSTER & G. KL. ATSKIN: Acute staphylococcal enterocolitis complicating oral neomycin therapy in cirrhosis. New Engl. J. Med. 263: 1014, 1960
 - 22) 陣立恒夫: 抗生物質による腸内細菌叢の変動とその生体への影響. Chemotherapy 15: 169, 1967
 - 23) 深谷一太, 谷 莊吉, 友利玄一: Lincomycin の細菌性赤痢に対する使用経験. J. Antibiotics Ser. B 18: 506, 1965
 - 24) 長田 伍, 吉沢太一: 各種抗生剤経口投与時における糞便内細菌の変動. Jap. J. Antibiotics 23 (3): 325, 1970
 - 25) 井上 清: 小児腸内菌叢に関する研究. 日本小児科学会雑誌 71: 503, 1967
 - 26) 桂 重鴻: 診療二頁の秘訣. 金原出版, 東京, 1966
 - 27) NAMIOKA, *et al.*: Ann. Inst. Pasteur 94: 485 1958

APPLICATION OF PIROMIDIC ACID (DRY SYRUP) TO ACUTE INDIGESTION IN PEDIATRIC FIELD

HIROSHI MIZUNUMA, SHIN MINAMI,
MASATO TAGAWA and SHIGEKO TSUYUMU
Department of Pediatrics, Japan Monopoly Corporation Tokyo Hospital
REIKO MURAYAMA
Clinical Laboratories, Japan Monopoly Corporation Tokyo Hospital

Piromidic acid (dry syrup) was used for the treatment of 21 cases of acute indigestion in infants. By administration of 61~99 mg/kg/day for 1.5~4 days, clinical symptoms disappeared in 13 cases and did not in 8 cases. Reduction of the number of bacteria in feces correlated with clinical effectiveness. No significant side effects were seen at all.