

小児科領域における Piromidic acid の検討

小谷 泰・浅谷泰規・西村忠史

大阪医科大学小児科学教室

近年臨床各科においてグラム陰性桿菌感染症の増加が指摘され、加えてこれら細菌が薬剤に高度の耐性を示すために本症の治療がとくに問題にされている。今度大日本製薬株式会社総合研究所にて合成、開発された新しい抗菌性薬剤の Piromidic acid (PA) は、5, 8-Dihydro-8-ethyl-5-oxo-2-pyrrolidinopyrido [2, 3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid の化学構造を有し、おもにグラム陰性菌に有効であるが、ブドウ球菌にもある程度の抗菌力を示し Nalidixic acid (NA) に比べ広い抗菌スペクトルをもっている。なお、PA は経口投与によりすみやかに消化管より吸収され、尿中、胆汁中に高濃度に活性物質が排泄される。毒性および一般薬理作用も NA に比し弱く、とくに催吐作用は NA と異なつてきわめて少ないといわれる。

今度われわれはグラム陰性桿菌感染症を中心とした小児細菌性感染症に対し本剤の治療を試み、あわせて 2, 3 の基礎的検討を行なつたのでその成績について述べる。

1 患者由来各種細菌に対する PA 感受性

PA 感受性測定は日本化学療法学会標準法に則り、heart infusion agar pH 7.2, pH 6.0 を用い、平板希釈法で実施した。

(1) Coagulase 陽性ブドウ球菌に対する PA 感受性

病巣由来 coagulase 陽性ブドウ球菌 29 株の PA 感受性を培地 pH 7.2 と pH 6.0 について検討し、NA の感受性と比較した。培地 pH 7.2 の場合、PA の感受性ピークは 12.5 mcg/ml, NA は 50 mcg/ml で、感受性

相関からも PA は NA に比べ約 4 倍抗菌力は強い。培地 pH 6.0 でみると、PA の感受性ピークは 6.25 mcg/ml, NA は 12.5 mcg/ml で、培地 pH の酸性側で抗菌力は強く現われ、PA では 2~4 倍抗菌力は強くなる。培地 pH 6.0 における PA, NA の感受性相関では PA, NA の抗菌力の差はいつそう著明となり、NA に比べ 4~8 倍 PA の抗菌力は強く現われる (表 1, 図 1)。

表 1 *Staph. aureus* の PA 感受性

		培地 pH 7.2							
	株数	MIC (mcg/ml)							
		1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PA	29			2	17	7		3	
NA	29			1	1		14	9	4

Staph. aureus 209 P PA 12.5 mcg/ml
NA 50 mcg/ml

		培地 pH 6.0							
	株数	MIC (mcg/ml)							
		1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PA	29	1	9	13	3			3	
NA	29				15	7	4	3	

Staph. aureus 209 P PA 3.13 mcg/ml
NA 12.5 mcg/ml

(2) 大腸菌に対する PA 感受性

患者よりの分離大腸菌 25 株における PA 感受性をみると、感受性ピークは培地 pH 7.2 では 25 mcg/ml, NA 6.25 mcg/ml で、感受性相関からも PA の抗菌力は NA に比し 4 倍程度低い。なお培地 pH 6.0 においても

図 1 *Staph. aureus* の PA, NA 感受性相関

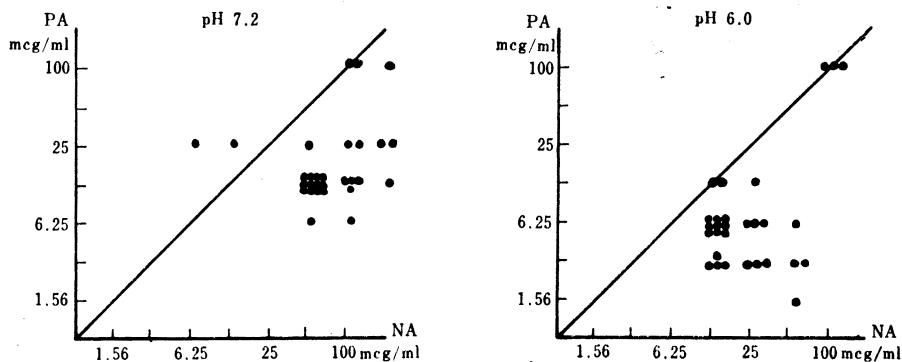


図2 *E. coli* の PA, NA 感受性相関

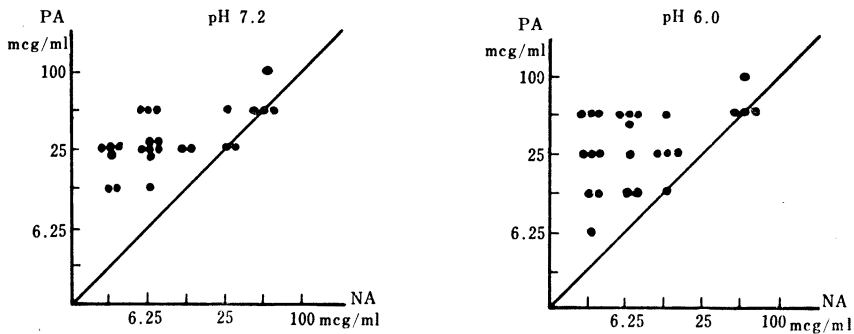


表2 *E. coli* の PA 感受性

培地 pH 7.2

	株数	M I C (mcg/ml)						
		3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PA	25			3	14	7	1	
NA	25	6	10	2	3	4		

E. coli NIHJ PA 6.25 mcg/ml
NA 1.56 mcg/ml

培地 pH 6.0

PA	25		1	5	7	11	1	
NA	25	9	7	5		4		

E. coli NIHJ PA 6.25 mcg/ml
NA 1.56 mcg/ml

表3 *Proteus* の PA 感受性

培地 pH 7.2

	株数	M I C (mcg/ml)							
		1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PA	27			1	2	5	18	1	
NA	27	4	4	8	5	4	2		

Pr. mirabilis

PA	15			1	2	4	7	1	
NA	15	4	2	4	4	1			

Pr. vulgaris

PA	12					1	11		
NA	12		2	4	1	3	2		

表4 *Klebsiella, Ps. aeruginosa* の PA 感受性

Klebsiella 培地 pH 7.2

	株数	M I C (mcg/ml)						
		3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PA	11			3			8	
NA	11	2	3	2	4			

Ps. aeruginosa 培地 pH 7.2

PA	15							15
NA	15						1	14

同様の傾向がみられるが、培地 pH による抗菌力の動きはブドウ球菌の場合にみられるほど大きくない(表2, 図2)。

(3) 変形菌に対する PA 感受性

変形菌 27 株 (*Proteus mirabilis* 15 株, *Proteus vulgaris* 12 株) の PA 感受性を培地 pH 7.2 で検討すると、PA 感受性ピークは 50 mcg/ml にあり、一方 NA は 6.25 mcg/ml である。変形菌に対する PA の抗菌力は NA に比し 4~8 倍低い(表3)。

(4) 肺炎桿菌並びに緑膿菌に対する PA 感受性

患者由来肺炎桿菌 11 株, 緑膿菌 15 株の培地 pH 7.2 における PA 感受性分布で、肺炎桿菌の感受性ピークは 100 mcg/ml にあり、NA の感受性と比較した場合 PA は NA より 4~8 倍抗菌力は低い。しかし緑膿菌に対しては両剤とも抗菌力はみられない(表4)。

(5) Coagulase 陽性ブドウ球菌並びに大腸菌に対する β -OH 体感受性

病巣由来 coagulase 陽性ブドウ球菌, 大腸菌それぞれ 15 株について PA 感受性と β -OH 体感受性を培地

pH 7.2 で比較検討した。ブドウ球菌の感受性ピークは PA 12.5 mcg/ml, β -OH 体 25 mcg/ml で、ブドウ球菌に対する PA の抗菌力は β -OH 体に比し 2~4 倍強い。しかし大腸菌では感受性ピークは PA 25 mcg/ml, β -OH 体 12.5 mcg/ml で、ブドウ球菌とは反対に大腸菌に対しては β -OH 体の抗菌力は PA より 2~4 倍強く現われる(表5)。

表5 *Staph. aureus*, *E. coli* の PA, β-OH 体感受性

		M I C (mcg/ml)						
		3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i> 培地 pH 7.2								
PA	15		1	9	2	2		1
β-OH 体	15		1	7	4	2		1
<i>Staph. aureus</i> PA 12.5 mcg/ml β-OH 体 25 mcg/ml								
<i>E. coli</i> 培地 pH 7.2								
PA	15		1	1	8	4	1	
β-OH 体	15	1	4	5	3	2		
<i>E. coli</i> NIHJ PA 6.25 mcg/ml β-OH 体 3.13 mcg/ml								

2 PAの吸収, 排泄

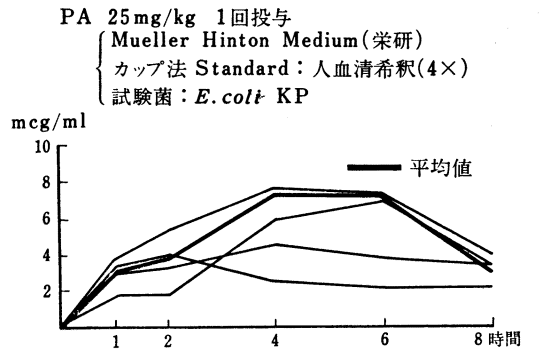
健康小児4例(8~11才)を対象とし, PA体重 kg 当たり 25 mg (粉末) 1回経口投与した。投与後 1, 2, 4, 6, 8時間に採血し, *E. coli* KP 株を試験菌として, Mueller-Hinton 培地 pH 6.0 を用い, カップ法で血中濃度を測定した。

尿中排泄量は健康小児7例(6~13才)に PA体重 kg 当たり 25 mg 1回投与し, 投与後 2, 4, 6, 8時間までの全尿を回収して, 血中濃度測定の場合と同様に測定した。なお排泄率は投与量と排泄量の比をもつて算出した。Standard は血中濃度測定には人血清希釈(4倍希釈), 尿中排泄量測定には 1/15 M 磷酸緩衝液 pH 6.0 である。

(1) 血中濃度

PA体重 kg 当たり 25 mg 1回投与後の血中濃度の推移は平均1時間 3.0 mcg/ml, 2時間 3.7 mcg/ml で,

図3 PAの血中濃度



氏名	性	年齢(才)	体重(kg)	血中濃度(mcg/ml)				
				1	2	4	6	8時間
1	♀	8	24.5	3.8	5.4	7.8	7.5	3.8
2	♀	8	28	3.0	3.4	4.6	3.8	3.2
3	♂	10	25	3.4	4.0	2.6	2.2	2.2
4	♀	11	32	1.8	1.8	6.0	7.0	3.2
平均				3.0	3.7	5.3	5.1	3.1

4時間後には 5.3 mcg/ml とピークを示し, 6時間 5.1 mcg/ml となり, 8時間後においても 3.1 mcg/ml の値を示した(図3)。

(2) 尿中排泄量

PA尿中排泄量は表示するとおりで, 健康小児7例では, PA体重 kg 当たり 25 mg 1回投与後 8時間までの総排泄量は 42.8~168.6 mg で, 排泄率は 7.7~20.8%, 平均 12.1% であつた(表6)。

3 小児細菌性感染症に対するPAの治療成績

(1) 対象

表6 尿中排泄

PA 25mg/kg 1回投与 { Mueller Hinton Medium (栄研) pH 6.0
 カップ法: Standard: 1/15 M 磷酸緩衝液 pH 6.0
 試験菌: *E. coli* KP

氏名	性	年齢(才)	体重(kg)	尿中排泄 (mg)				総排泄量 (mg)	排泄率 (%)
				2	4	6	8時間		
1	♀	6	15	12.9	6.8	23.1		42.8	11.4
2	♀	8	24.5	32.5	17.0	8.5	6.4	64.4	10.7
3	♀	8	28	18.7	40.0	7.2	2.0	67.9	9.7
4	♂	10	25	15.6	27.3	3.4	0.8	47.1	7.7
5	♂	11	30	13.8	43.5	3.0	15.3	75.6	10.2
6	♀	11	32	8.0	14.3	86.1	48.3	156.7	20.8
7	♀	13	42	21.6		66.0	81.0	168.6	16.1

排泄率 平均 12.1%

細菌性感染症 24 例（急性消化不良症 9 例，急性腸炎 3 例，急性大腸炎 5 例，急性膀胱炎 3 例，癩 2 例，膿痂疹，急性扁桃炎それぞれ 1 例）。年齢は 1 カ月～8 才 7 カ月である。

(2) 投与方法並びに投与量

17 例にはシロップ，7 例にカプセルで投与した。

投与量は 1 日 300～1,500 mg，体重 kg 当たり 20～75 mg，投与期間は 2～12 日間で，1 日 3～4 回に分割内服させた。

(3) 治療成績

効果判定は腸管並びに尿路感染症では投与後 2 日までに症状の改善，菌陰性化のみられたものを著効，5 日まで有効，5 日経過しても症状の改善なく，菌陰性化しないものは無効とした。気道感染症は従来の著者らの判定規準に従い，化膿疾患では症状改善，菌陰性化を示標として効果判定をした（表 7）。

治療効果は 24 例中著効 2 例（消化不良症，大腸炎），有効 16 例（消化不良症 4 例，腸炎 3 例，大腸炎 3 例，膀胱炎 3 例，癩，膿痂疹，扁桃炎それぞれ 1 例），無効 6 例（消化不良症 4 例，大腸炎 1 例，癩 1 例）であった。なお腸管感染症 17 例では著効，有効 12 例で有効率 70.6%で，尿路感染症 3 例は全例有効であった。ブドウ球菌感染症 4 例では有効 3 例であったが症例が少なく，今後症例をまじ慎重に治療効果を判定する必要がある。しかし，腸管並びに尿路感染症 20 例では著効，有効 15 例で有効率は 75%であった（表 8）。

次に検出細菌の P A 感受性と治療効果の関係をみると表示したとおり大腸菌では感受性菌による症例 9 例中 8 例は有効で，感受性のない症例 4 例は全例無効であった。また，ブドウ球菌では感受性菌による 4 例中 3 例有効，無効 1 例であった（表 9）。

症例 2 急性消化不良症 2 カ月男児

受診 3 日前より 1 日 3～4 回の水様下痢便があり，来院時体温 37.2°C，水様粘液便を認めた。消化不良症と診断，P A シロップ 1 日 300 mg (60 mg/kg) 4 日間投与した。投与後 4 日目には便も軟便となり，1 日 1～2 回に減少し，臨床症状は改善されたが 3 回の糞便培養によつても大腸菌の陰性化はみられなかった。なお，本菌は P A 耐性菌であった。

症例 5 急性消化不良症 7 カ月 女児

症例 9 急性消化不良症 1 才 10 カ月 女児

それぞれ P A シロップ 1 日 450 mg (50 mg/kg)，600 mg (54 mg/kg) を 7，4 日間投与し，4 日目には症状の改善をみたが大腸菌の陰性化はみられなかった。

表 8 治療効果

病名	例数	著効	有効	無効	有効率
消化不良症	9	1	4	4	12/17 (70.6%)
腸炎	3		3		
大腸炎	5	1	3	1	3/3(100%)
膀胱炎	3		3		
癩	2		1	1	2/3(66.7%)
膿痂疹	1		1		
扁桃炎	1		1		1/1(100%)

表 9 検出細菌の P A 感受性と治療効果

検出細菌	感受性	著効	有効	無効
<i>E. coli</i>	++	1	2	
	+		5	1
	-			4
	未検		2	
<i>Staph. aureus</i>	+++		1	
	++			
	+		2	1
<i>Enterobacter</i>	+		1	
<i>Citrobacter</i>	未検	1		
菌陰性			3	

症例 13 急性大腸炎 2 才 男児

粘血便 1 日 4 回，腹痛の主訴で来院。大腸炎の診断で入院した。体温 37.3°C，腹部緊張軟，グル音触知，顔面蒼白で脱水症状著明。直ちに輸液を開始し，1 日 P A シロップ 800 mg (73 mg/kg) を投与した。翌日より便回数も 1 日 2 回となり，便性状も軟便で血液はみられなくなった。4 日目には便も正常となり，入院時糞便培養にて大腸菌を証明したが，この時期より陰性化した。

図 4 症例 13 急性大腸炎 古○勝○ ♀ 2 才

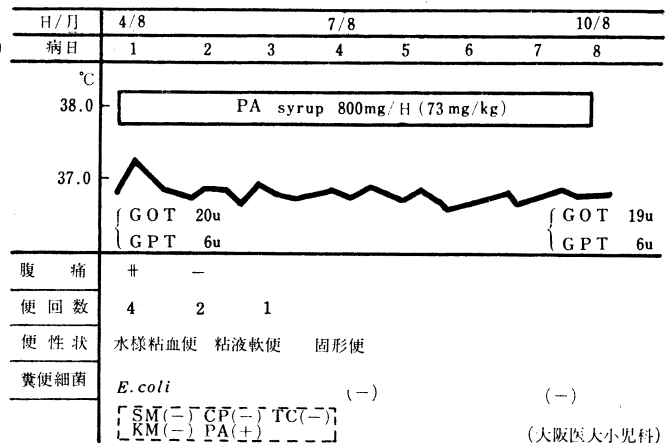


表7 治療成績

症例	年齢 (才月)	性	P A		検出細菌	症状軽快 までの 日数	効果	副作用	
			1日投与量 (mg)	期間					
急性 消化 不良 症	1	.1	♂	300 (75)	7	(-)	3	有効	-
	2	.2	♂	300 (60)	4	<i>E. coli</i> : ABPC(-) CP(-) TC(-) KM(-) CER(+) PA(-) NA(+)	-	無効	-
	3	.3	♂	400 (58)	7	(-)	2	有効	-
	4	.5	♀	315 (50)	7	<i>E. coli</i> : ABPC(+) CP(++) TC(+) KM(+) CER(+) PA(++) NA(++)	1	著効	-
	5	.7	♀	450 (50)	7	<i>E. coli</i> : ABPC(+) CP(+) TC(-) KM(+) PA(-) NA(+)	-	無効	-
	6	.8	♂	450 (50)	4	(-)	3	有効	-
	7	1.3	♀	435 (50)	7	<i>E. coli</i> : ABPC(-) TC(-) CP(+) KM(+) PA(++) NA(++)	3	有効	-
	8	1.5	♀	700 (70)	7	<i>E. coli</i> : ABPC(++) TC(-) CP(-) KM(+) CER(-) PA(+) NA(++)	-	無効	-
	9	1.10	♀	600 (54)	4	<i>E. coli</i> : ABPC(+) TC(-) CP(+) KM(+) CER(++) PA(-) NA(+)	-	無効	-
急性 腸 炎	10	2.2	♂	700 (58)	8	<i>E. coli</i> : ABPC(-) TC(+) CP(++) KM(+) CER(-) NA(++)	3	有効	-
	11	2.3	♂	750 (60)	5	<i>E. coli</i> : ABPC(-) TC(+) CP(+) KM(+) CER(-) PA(+) NA(++)	2	有効	-
	12	4.5	♂	1,000 (54)	6	<i>Enterobacter</i> : ABPC(-) TC(+) CP(+) KM(+) CER(-) PA(+) NA(++)	3	有効	-
大 腸 炎	13	2.0	♂	800 (73)	7	<i>E. coli</i> : ABPC(+) TC(-) CP(-) KM(-) PA(+) NA(++)	2	有効	-
	14	2.7	♂	750 (65)	9	<i>E. coli</i> : ABPC(-) TC(+) CP(+) KM(+) CER(-) PA(-) NA(+)	-	無効	-
	15	5.5	♀	* 1,000 (62)	3	<i>E. coli</i> : ABPC(-) TC(++) CP(-) KM(+) CER(-)	3	有効	-
	16	8.0	♀	* 1,000 (46)	5	<i>E. coli</i> : TC(++) CP(++) KM(++) PA(+)	3	有効	-
	17	8.0		* 1,500 (54)	5	<i>Citrobacter</i> : ABPC(-) CP(-) TC(-) KM(-) NA(-)	1	著効	-
急性 膀 胱 炎	18	4.0	♀	* 600 (50) 800 (70)	6 } 12	<i>E. coli</i> : ABPC(++) TC(-) CP(-) KM(++) CER(++) PA(+) NA(++)	2 3	有効	-
	19	5.0	♀	* 750 (57)	4	<i>E. coli</i> : ABPC(++) TC(+) CP(+) KM(++) CER(+) PA(++) NA(+)	3	有効	-
	20	8.5	♀	* 1,000 (50)	4	<i>E. coli</i> : ABPC(++) TC(+) CP(+) KM(++) CER(++) PA(+) NA(+)	2	有効	-
癩	21	.7	♂	500 (62)	5	<i>Staph. aureus</i> : PC(-) SM(++) TC(-) CP(+) KM(++) EM(++) CER(++) PA(+)	-	無効	-
	22	4.8	♂	750 (50)	9	<i>Staph. aureus</i> : PC(++) SM(++) TC(++) CP(++) KM(++) EM(++) CER(++) PA(+)	3	有効	-
膿 痂 疹	23	2.11	♀	1,000 (50)	5	<i>Staph. aureus</i> : PC(-) SM(++) TC(-) CP(+) KM(++) EM(++) CER(++) PA(++)	2	有効	-
急 扁 桃 性 炎	24	8.7	♂	* 1,500 (60)	2	<i>Staph. aureus</i> : ABPC(++) SM(++) TC(++) CP(++) KM(++) EM(++) CER(++) PA(+)	2	有効	-

*印: カプセル () mg/kg

症例14 急性大腸炎 2才7カ月 男児

水様粘血便1日5回、発熱の主訴で来院した。腹痛著明、腹部緊張軟、グル音触知、舌乾燥す。

輸液を行ない、1日PAシロップ750mg(65mg/kg)を直ちに投与した。3日後には便も軟便となり、大腸菌も陰性化した。4日目より再び発熱、5日目より便も粘血便と悪化し大腸菌の再排菌を認めた。大腸菌はPA耐性のためKMシロップに変更治療させた。

4 副作用

内服は容易で、悪心、嘔吐など特記すべき副作用は認めなかつた。なお、検尿、末梢血液所見に本剤による影響は認められず、血清トランスアミラーゼ値の測定を4例に投与前後実施したが異常を認めなかつた。

5 むすび

Piromidic acid は pyridopyrimidine 環を有する新しい抗菌性化学療法剤で Nalidixic acid とは化学療法的性質は類似している。しかし、Nalidixic acid とその抗菌スペクトラムを比較するとグラム陰性菌に対しては同様に有効であるが、ブドウ球菌に抗菌力を示し、Nalidixic acid より広い抗菌スペクトラムを有している。著者らのブドウ球菌に対する感受性でも、29株中26株はPA 25 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止されるのにNAでは2株である。そしてこの両剤の抗菌力の差は培地pHが酸性に傾くといつそう著明になり、4倍の抗菌力の差がみられる。しかし大腸菌、変形菌に対してはPAはNAに比べ4倍程度抗菌力は劣るが、大腸菌では培地pHの酸性側でブドウ球菌にみられたような著明な抗菌力の増強はみられない。

ところで本剤の生体内での活性の本体はおもな代謝物質β-Hydroxypiromidic acid および未変化のPAであるが、とくにこのβ-Hydroxypiromidic acid はグラム陰性菌に強い抗菌力を示し、また、良好な感染防禦効果を示すことが *in vivo* の成績でも示されている。著者の成績でもβ-Hydroxypiromidic acid は大腸菌に対してPAに比べ2~4倍の強い抗菌力を示している。しかしブドウ球菌に対しては逆にPAに比し劣っている。このようなPAの体内活性代謝物質の役割は臨床治療上にも重要で、グラム陰性菌に対する抗菌力の点でPAとNAの差、またPAの吸収・排泄の検討においてえらぶべき試験菌など、今後の本剤の問題点はここにしばられてゆくであろう。

PAは経口投与によつて、よく消化管より吸収され、活性物質は尿中、胆汁中に高濃度に排泄される。NAに比べると血中濃度は低いが尿中排泄はほぼ同程度で、ただ血中、尿中とも濃度持続はNAより長い。小児における体重kg当たり25mg1回経口投与時の成績では血中濃度ピークは4時間で5.3 mcg/ml、8時間後でも3.1 mcg/mlを示し、尿中排泄率も8時間までに平均12.1%であつた。

PAの臨床使用成績からその治療効果は腸管並びに尿路感染症では20例中15例が有効で、有効率75%であつた。ただこの際問題となるのは症状の改善に比して菌陰性化に日時を要すること、また再排菌のみられることで、これが本剤においてもNA同様使用に際し留意されねばならない。ブドウ球菌に対する *in vitro* の抗菌力のよい点からブドウ球菌症4例に使用し、3例有効という成績をえた。ただブドウ球菌のPA感受性パターン、吸収、更に症例での投与量を考えてもブドウ球菌症に対するPAの臨床効果については慎重な今後の検討を必要とする。

副作用に関してはNAにみられる催吐作用はほとんど認めないといわれており、著者の症例でも悪心、嘔吐などは全くみられず、肝機能検査を実施した数例でも著者らの使用期間ではとくに異常は認められなかつた。

さて本剤の腸管、尿路感染症に対する使用価値はβ-Hydroxypiromidic acid に対する検討と相まつて高まつてゆくと思われる。ただ小児に対する本剤の使用量は1日50~100 mg/kgが必要である。

参考文献

- 1) 新薬シンポジウム Piromidic acid : 第18回日本化学療法学会西日本支部総会抄録集
- 2) 西村忠史, 高木 力, 浦 正一 : 小児科領域における Nalidixic acid の基礎的, 臨床的検討—特に乳児下痢症に対する使用について—。小児科臨床 19 : 547~551, 1966
- 3) シンポジウム : Nalidixic acid 第10回日本化学療法学会東日本支部総会。Chemotherapy 12 : 296~297, 1964
- 4) 中沢昭三, 中村敬子, 丹羽能子, 余公元子 : 新化学療法剤 Nalidixic acid に関する基礎的研究。Chemotherapy 13 : 139~145, 1965

STUDIES ON PIROMIDIC ACID IN PEDIATRIC FIELD

YASUSHI KOTANI, YASUNORI ASATANI and TADAFUMI NISHIMURA

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

Piromidic acid is a new synthetic antibacterial agent having a pyridopyrimidine ring. Its antibacterial property is similar to that of nalidixic acid but differs from it in activity against *Staphylococci*. The growth of most clinically isolated *Staphylococci* was inhibited at the concentrations less than 25 mcg/ml of piromidic acid but not inhibited at the same concentrations of nalidixic acid. Piromidic acid, however, was about 4 times less active against members of *Escherichia coli* and the genus *Proteus* than nalidixic acid. Antibacterial activity of piromidic acid especially against *Staphylococci* was intensified when the culture medium acidified. β -Hydroxypiromidic acid, one of active principles *in vivo*, showed 2 to 4 times higher activity against *Escherichia coli* but lower activity against *Staphylococci*. The average serum level in children receiving 25 mg/kg of piromidic acid attained a maximum of 5.3 mcg/ml at 4 hours later and was 3.1 mcg/ml even at 8 hours later. The recovery of piromidic acid from urine for first 8 hours was 12.1% in average.

Piromidic acid clinically showed effectiveness in 15 of 20 cases of intestinal and urinary tract infections (the rate of effectiveness; 75%).

The drug was easy to administer and side effects such as nausea and vomiting were not observed. No abnormality was detected by urinalysis, blood analysis and tests on liver function. Proper therapeutic doses of piromidic acid seemed to be 50~100 mg/kg/day in children.