

Piromidic acid による小児細菌性赤痢および 病原性大腸菌性下痢症の治療

本廣 孝・河野信晴・田中幹久
友石泰輔・沖 重美・舩津維一郎
久留米大学医学部小児科学教室

結 言

近年の細菌性赤痢は起炎菌のうちゾンネ菌が主流行菌で90%以上を占め、臨床症状は軽症化の一途をたどっている反面、SM, CP, TC に対する3剤耐性菌が激増し90%を越えるに至った。これら薬剤に代わり本症にKM, PRM, CL, ABPC, NA などの化学療法剤が常用されているが、最近、これらの薬剤耐性菌の出現が散見される。一方小児細菌性下痢症のうち腸管系病原菌として赤痢菌、サルモネラ菌以外に臨床細菌性赤痢に類似した症状を呈する病原性大腸菌がしばしば検出され、赤痢に対する同じ治療剤が好んで用いられているが、より有効な抗菌力を有する薬剤の出現が望まれている。

私達は Nalidixic acid (NA) に酷似した抗菌力に加えブドウ球菌にも感受性を有し抗菌スペクトルが広い Piromidic acid (PA) を細菌性赤痢および病原性大腸菌性下痢症に投与し、対症効果、対除菌効果およびPA, NA, SM, CP, TC, OL, EM, KM, PRM, CL, PC G, ABPC, CER, SA の14化学療法剤につき分離株の薬剤感受性を検討したのでその成績を報告する。

I 対 象

対象児は1970年7月より12月までに当病院隔離病棟入院、0.10~7.2才細菌性赤痢児中劇症1名、軽症32名、保菌児2名計35症例および当病院外来あるいは開業医での下痢症児中209例に対し、SS, DHL, MLCB, TCBS 寒天培地、スタヒロコッカス培地110を用い病原腸内細菌の検索を行ない、病原性大腸菌58株27.8%、ゾンネ菌2株1.0%、ネズミチフス菌2株1.0%を検出、このうち病原性大腸菌に起因する下痢症0.2~6.3才児、軽症28名、保菌児2名計30症例にPA療法を行なった。投与児はすべて本剤投与開始時または投与期間中に菌陽性である症例を対象とした(表1)。

II 投 与 方 法

投与剤型はすべてシロップ剤で、細菌性赤痢35名中13症例に30mg/kg/日、分4、22症例に50mg/kg/日、分4、病原性大腸菌性下痢症はすべて50mg/kg/日、分4、計65症例に7日間経口投与を行なった。

表1 小児下痢症の起炎菌

病原菌	菌 型	分離株数	計	分離率
病 原 性 大 腸 菌	0146 : K89	10	58	27.8
	0 44 : K74	7		
	0125 ^a _b : K70	6		
	0 86 a : K61	5		
	0 86 a : K62	4		
	0128 ^a _b : K67	4		
	0126 : K71	4		
	0 55 : K59	4		
	0 26 : K60	3		
	0144 : K X2	3		
	0119 : K69	2		
	0111 : K58	2		
	0 28 ^a _c : K73	2		
	0112 ^a _c : K66	1		
0143 : K X1	1			
赤 痢 菌	<i>S. sonnei</i>	2	2	1.0
サルモネラ菌	<i>S. typhi murium</i>	2	2	1.0

III 菌 検 査

菌検索は赤痢菌に分離培地としてSS, DHLの2寒天培地を常用し、毎日検便、病原性大腸菌は分離培地にDHL寒天培地を使用、1例の毎日検便を除き、他29症例は2~3日間隔、すなわち来院時に必ず検便を実施し起炎菌の同定を行なった。

IV 臨 床 成 績

1. 細菌性赤痢(表2)

前述のように細菌性赤痢は軽症化が著しく、薬剤投与開始時に劇症1名、軽症32名中下痢児は12例36.4%にすぎず、血便排出児はわずか3例であった。対症状効果を滝上の臨床効果判定基準¹⁾からみると、3例にのみ判定可能で著効(++)1例、有効(+)2例と有効率100%を示したが、例数が少なく本効果から高率に有効であるとはいえなかつた。一方下痢消退と排便停止の総合効果は12名中著効2例16.7%、有効3例25%、有効率

41.7%で非常に低率であつたが、無効7症例中4例に再排菌、1例に持続排菌がみられ、有効率低下は再排菌率が高いことに起因する結果を得た(表3)。

この効果判定基準にとらわれずに便性回復および除菌に要した日数2日以内著効(++)、3~5日有効(+), 6日以上無効(-)とし検討を行なうと、便性では12名中著効7例58.3%、有効2例16.7%で有効率は12名中9例75%であつた(表4)。

表3 排菌停止と下痢消退

投与量(mg/kg)	例数	++	+	-
30	3			3
50	9	2	3	4
計	12	2	3	7

表4 便性回復までの日数

日	1	2	3	4	5	6	7	8 ≤
例数	5	2		1	1	1	1	1

除菌効果は35名中著効8例22.9%、有効16例45.7%で有効率68.6%であつた(表5)。

同様に投与量から除菌効果をみると30mg群は13名中著効5例38.5%、有効4例30.8%、有効率69.2%を呈し、50mg群では22名中著効3例13.6%、有効12例54.5%、有効率68.2%と両者間には差がなく、再排菌率は30mg群1例7.7%、50mg群6例27.3%と投与量の少ない30mg群にくらべ50mg群が19.6%の高値を示したが、症例が少なく今後の検討が必要である(表6)。

表5 排菌停止までの日数

日	1	2	3	4	5	6	7	8 ≤	持続排菌	再排菌
患児	2	5	9	4	3	3	5	2	1	7
保菌児		1						1		
計	2	6	9	4	3	3	6	2	1	7

表6 投与量からの消菌効果

投与量(mg/kg)	日								持続排菌	再排菌
	1	2	3	4	5	6	7	8 ≤		
30	2	3	3		1	1	2	1		1
50		3	6	4	2	2	4	1	1	6

2. 病原性大腸菌性下痢症(表7)

本症は最近の細菌性赤痢と同様に著しく軽症で臨床症状のみを指標とした臨床効果は2名に判定ができ、有効無効おのおの1例であつた。下痢消退と排菌停止の総合効果は11名中著効1例9.1%、有効5例45.5%、有効率54.5%と細菌性赤痢にくらべ12.8%高率であつた(表8)。

便性回復、除菌効果を別々に検討すると、便性では11名中著効3例、27.2%、有効4例36.4%で、5例45.6%は便性回復に6日以上を要した(表9)。

除菌効果は30名中著効8例26.7%、有効12例40.0%で有効率は66.7%を呈し、細菌性赤痢と差がなく、持続排菌および再排菌がおのおの2例6.7%に検出された(表10)。

表8 排菌停止と下痢消退

効果	++	+	-
例数	1	5	5

表9 便性回復までの日数

日数	1	2	3	4	5	6	7	8 ≤
例数		3	1	2	1	2		2

表10 排菌停止までの日数

日数	1	2	3	4	5	6	7	8 ≤	持続排菌	再排菌
患児	1	7	5	3	4	4		5	2	2
保菌児				1		1				
計	1	7	5	4	4	5		5	2	2

V 副作用

本剤の急性、慢性毒性はきわめて低く、NAで時に出現する催吐作用は弱いといわれている²⁾。私達の治験例においては特記すべき自覚的訴えは認められなかつた。

1. 肝機能への影響

細菌性赤痢25例につきGOT、GPTを投与前、後追求めた。劇症1例にGOT20単位から投与中止後16日74単位へ、GPT13単位から64単位への上昇がみられたが治癒時には正常値(GOT20、GPT8)にもどつた。投与後1~18日でGOT10~39、平均25.5単位、GPT2~28、平均24.8単位で異常値を示さなかつた(図1, 2)。

図1
GOT

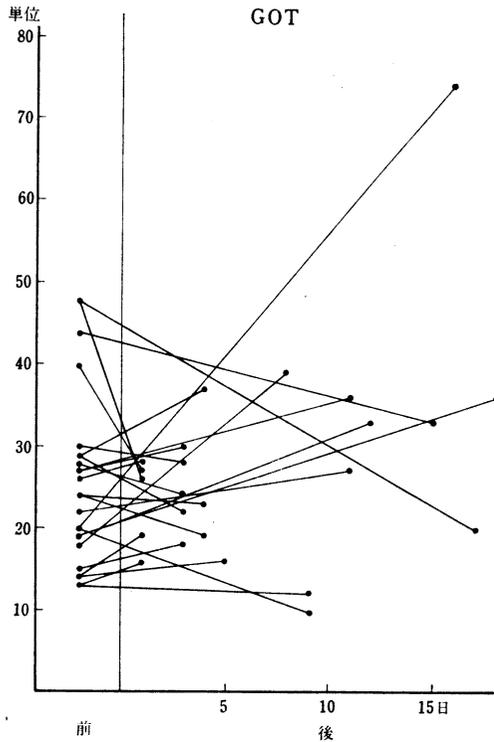
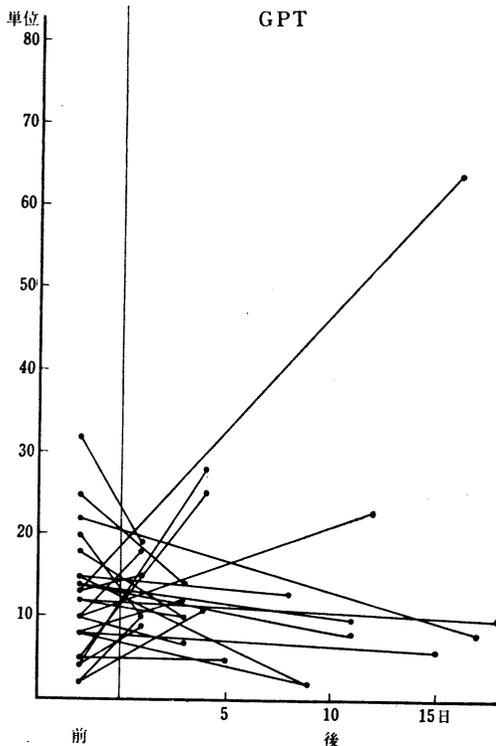


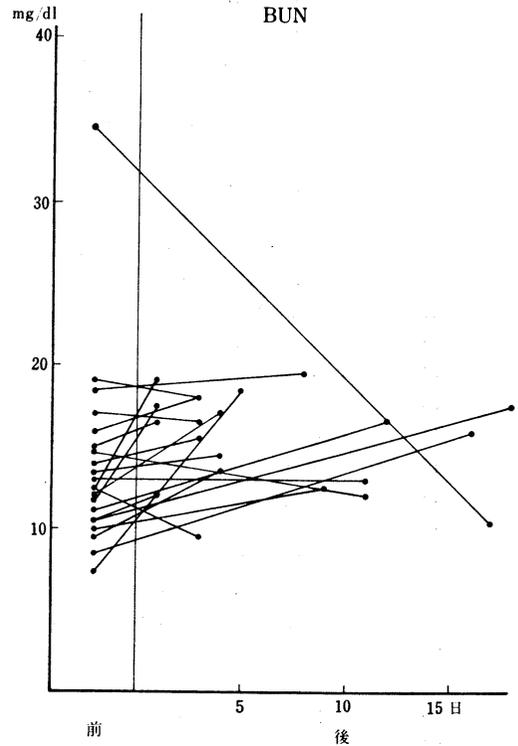
図2
GPT



2. 腎機能への影響

細菌性赤痢 21 例に BUN を測定したが、投与後 1 ~ 18 日に至り全例 20 mg/dl 以下で異常上昇例は認められなかった (図 3)。

図3
BUN



VI 薬剤感受性試験

1. 実験方法および材料

PA 投与細菌性赤痢 35 症例よりの分離 35 株, 持続排菌症例で投与中止後の分離 1 株, 再排菌 7 株, 計 43 株および病原性大腸菌性下痢 30 症例からの分離 30 株につき 14 化学療法剤を用い感受性試験を実施した。PA, NA は水に難溶解のため定められたように 0.2N NaOH を少量加え, 溶解後の各階段希釈液をハートインフュージョン寒天培地に混和, pH を 6.0 に調整後寒天平板を作製し, pH 7.4 のハートインフュージョンブイオンで 37°C 24 時間増菌後の 10 倍希釈菌液を 1 白金耳量画線培養し, 37°C, 24 時間後に最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した²⁾。他に化学療法剤は腸内細菌研究班の寒天平板希釈法に準じ行なった。

2. 赤痢菌の薬剤感受性 (表11)

a) PA。35 株中 MIC 3.12 mcg/ml 1 株 2.9%, 6.25 mcg/ml 19 株 54.3%, 12.5 mcg/ml 11 株 31.4% と計 31 株 88.6% が MIC 3.12~12.5 mcg/ml の域に

表11 赤痢菌の薬剤感受性 (1)

MIC 化学療法剤 症例	mcg/ml													
	PA	NA	SM	CP	TC	OL	EM	KM	PRM	CL	PC G	AB-PC	CER	SA
1	12.5	3.12	100≤	100≤	100≤	100≤	50	3.12	3.12	1.56	25	6.25	3.12	100≤
2	12.5	3.12	100≤	100≤	100≤	100≤	50	3.12	3.12	1.56	100≤	6.25	3.12	100≤
3	12.5	3.12	100≤	100≤	100≤	100≤	50	3.12	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100≤
4	12.5	3.12	100≤	100≤	100≤	100≤	50	3.12	6.25	1.56	50	6.25	3.12	100≤
5	12.5	3.12	100≤	100≤	100≤	100≤	100≤	3.12	6.25	1.56	100≤	6.25	3.12	100≤
6	6.25	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100≤
7	6.25	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100≤
8	6.25	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100≤
9	3.12	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	3.12	3.12	1.56	100≤	6.25	3.12	100≤
10	6.25	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100≤
11	6.25	1.56	50≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	6.25	1.56	50	6.25	3.12	100≤
12	6.25	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100≤
13	6.25	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	25	6.25	3.12	100≤
14	6.25	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100≤
15	100≤	100≤	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100≤
16	6.25	3.12	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	25	6.25	3.12	100≤
17	6.25	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	25	6.25	3.12	100≤
18	100≤	50	100≤	100≤	100≤	100≤	25	0.39>	3.12	1.56	25	6.25	3.12	100≤
19	12.5	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	50	6.25	12.5	100≤
20	12.5	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	0.78	50	12.5	3.12	100≤
21	12.5	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	50	6.25	6.25	100≤
22	6.25	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	25	6.25	3.12	100≤
23	12.5	3.12	100≤	100≤	100≤	100≤	100≤	0.39>	3.12	1.56	25	6.25	3.12	100≤
24	6.25	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100≤
25	12.5	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100≤
26	6.25	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100≤
27	100≤	100≤	100≤	100≤	100≤	100≤	100≤	3.12	100≤	100≤	25	6.25	12.5	100≤
28	6.25	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	25	0.39>	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100≤
29	100≤	50	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	25	6.25	3.12	100≤
30	6.25	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100≤
31	6.25	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	25	0.39>	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100≤
32	12.5	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	0.78	50	12.5	3.12	100≤
33	6.25	3.12	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	0.78	50	6.25	3.12	100≤
34	6.25	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100≤
35	6.25	1.56	100≤	100≤	100≤	100≤	50	0.39>	3.12	1.56	25	6.25	3.12	100≤

あり、MIC 100 mcg/ml 以上の強耐性株が4株11.4% 検出された。

b) NA。31株88.6%が1.56~3.12 mcg/ml で発育を阻止され、4株11.4%がMIC 50 mcg/ml 以上の耐性を示し、PAはNAにくらべ2~4倍の抗菌力の低下が認められた。

c) SM, CP, TC。3剤に全株 MIC 100 mcg/ml 以上の耐性を示した。

d) OL, EM。OL では全株 MIC 100 mcg/ml 以

上で、EMはMIC 25 mcg/ml 3株8.6%、50 mcg/ml 29株82.9%、100 mcg/ml 以上3株8.6%であつた。

e) KM, PRM。KM は14化学療法剤中最も抗菌力が強く、すべてMIC 3.12 mcg/ml 以下であつたが、このうち28株80%が0.39 mcg/ml 以下で発育が阻止された。PRM では34株97.1%がMIC 3.12~6.25 mcg/ml の感受性を示し、100 mcg/ml 以上の耐性株が1株検出された。

f) CL。KM に次ぐ抗菌力を呈し、34株97.1%

表13 病原性大腸菌の薬剤感受性 (1)

MIC 化学療法剤 症例	mcg/ml													
	PA	NA	SM	CP	TC	OL	EM	KM	PRM	CL	PC G	ABPC	CER	SA
1	12.5	6.25	3.12	6.25	3.12	100≤	50	3.12	6.25	1.56	100≤	6.25	1.56	100≤
2	6.25	1.56	100≤	6.25	100≤	100≤	25	100≤	100≤	1.56	25	3.12	3.12	100≤
3	12.5	6.25	6.25	12.5	12.5	100≤	100≤	3.12	6.25	3.12	100≤	12.5	3.12	100≤
4	12.5	3.12	100≤	100≤	100≤	100≤	100≤	3.12	6.25	3.12	50	12.5	3.12	100≤
5	6.25	6.25	3.12	100≤	25	100≤	25	3.12	3.12	3.12	100≤	6.25	3.12	100≤
6	6.25	1.56	3.12	12.5	100≤	100≤	50	3.12	6.25	1.56	50	12.5	3.12	100≤
7	25	6.25	50	6.25	100≤	100≤	50	1.56	3.12	1.56	100≤	12.5	3.12	100≤
8	12.5	6.25	100≤	12.5	100≤	100≤	50	3.12	6.25	1.56	100≤	12.5	3.12	100≤
9	6.25	3.12	25	100≤	100≤	100≤	25	1.56	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100≤
10	25	6.25	50	100≤	100≤	100≤	100≤	3.12	6.25	1.56	100≤	12.5	3.12	100≤
11	12.5	6.25	100≤	100≤	100≤	100≤	50	3.12	6.25	3.12	100≤	12.5	3.12	100≤
12	100≤	12.5	100≤	50	100≤	100≤	100≤	3.12	6.25	1.56	100≤	12.5	1.56	100≤
13	25	12.5	100≤	100≤	100≤	100≤	100≤	3.12	3.12	1.56	100≤	25	3.12	100≤
14	25	12.5	100≤	100≤	100≤	100≤	100≤	3.12	6.25	1.56	100≤	25	3.12	100≤
15	12.5	6.25	50	100≤	100≤	100≤	50	1.56	3.12	3.12	50	6.25	3.12	100≤
16	25	3.12	100≤	100≤	100≤	100≤	50	3.12	6.25	1.56	100≤	6.25	1.56	100≤
17	12.5	6.25	100≤	100≤	100≤	100≤	100≤	1.56	6.25	1.56	100≤	6.25	3.12	100≤
18	12.5	6.25	3.12	12.5	100≤	100≤	50	3.12	3.12	1.56	100≤	12.5	3.12	100≤
19	12.5	3.12	3.12	12.5	3.12	100≤	100≤	1.56	3.12	1.56	100≤	6.25	3.12	100≤
20	25	3.12	6.25	12.5	3.12	100≤	50	3.12	6.25	12.5	100≤	12.5	6.25	100≤
21	6.25	1.56	0.39≥	0.39≥	0.39≥	100≤	50	3.12	3.12	1.56	100≤	6.25	3.12	100≤
22	25	3.12	50	25	3.12	100≤	50	3.12	3.12	3.12	50	12.5	6.25	100≤
23	25	3.12	6.25	100≤	100≤	100≤	100≤	3.12	3.12	3.12	100≤	6.25	6.25	100≤
24	12.5	3.12	6.25	6.25	3.12	100≤	50	3.12	6.25	1.56	100≤	6.25	6.25	100≤
25	12.5	3.12	25	25	12.5	100≤	50	3.12	3.12	3.12	100≤	6.25	6.25	100≤
26	12.5	3.12	25	25	12.5	100≤	100≤	3.12	3.12	1.56	100≤	6.25	3.12	100≤
27	12.5	3.12	12.5	12.5	6.25	100≤	50	3.12	3.12	3.12	100≤	6.25	6.25	100≤
28	100≤	50	12.5	12.5	3.12	100≤	100≤	3.12	3.12	12.5	100≤	100≤	100≤	100≤
29	25	3.12	6.25	100≤	100≤	100≤	50	3.12	3.12	1.56	100≤	3.12	6.25	100≤
30	25	12.5	12.5	6.25	6.25	100≤	100≤	0.39≥	3.12	12.5	100≤	100≤	50	100≤

法剤につき MIC の相関関係を検定し、両者間の交叉耐性の有無を調べた。

a) 赤痢菌。PA と NA の間では図 4 に示すように γ は 0.936 で濃厚な相関を示しており、両者の間には交叉耐性が存在すると結論されるが (図 4)、SM : $\gamma=0.074$ (図 5)、CP : $\gamma=0$ 、TC : $\gamma=0$ 、OL : $\gamma=0$ 、EM : $\gamma=0.122$ 、KM : $\gamma=0.082$ (図 6)、PRM : $\gamma=0.471$ (図 7)、CL : $\gamma=0.476$ (図 8)、PC G : $\gamma=0.279$ 、ABPC : $\gamma=0.053$ (図 9)、CER : $\gamma=0.3$ (図 10)、PA と SA では 0 を示し、NA 以外には相関関係は認められなかった。

b) 病原性大腸菌。PA と NA は図 11 に示すように γ は 0.761 と赤痢菌の場合と同様に相関関係があり、

両薬剤は交叉耐性の存在が認められたが (図 11)、SM : $\gamma=0.139$ (図 12)、CP : $\gamma=0.029$ 、TC : $\gamma=0.006$ 、OL : $\gamma=0$ 、EM : $\gamma=0.419$ 、KM : $\gamma=0.146$ (図 13)、PRM : $\gamma=0.125$ (図 14)、CL : $\gamma=0.396$ (図 15)、PC G : $\gamma=0.231$ 、ABPC : $\gamma=0.527$ (図 16)、CER : $\gamma=0.606$ (図 17)、SA は $\gamma=0$ で、NA をのぞく 12 剤では相関を呈す薬剤はなかった。

5. 耐性獲得

細菌性赤痢における PA 投与中止後 1~9 日の再排菌中最初の分離 7 株および持続排菌症例で 7 日投与後の初日分離菌 1 株計 8 株について感受性試験を行なった (表 15)。

再排菌 7 株中症例 16 では投与前 PA は MIC 6.25

表14 病原性大腸菌の薬剤感受性(2)

化学療法剤	MIC (mcg/ml)								
	0.39 \geq	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100 \leq
PA					5	13	10		2
NA			3	12	10	4		1	
SM	1			5	5	3	3	4	9
CP	1				5	8	3	1	12
TC	1			6	2	3	1		17
OL									30
EM							3	15	12
KM	1		5	23					1
PRM				16	13				1
CL			18	9		3			
PC G							1	5	24
ABPC				2	13	11	2		2
CER			3	18	7			1	1
SA									30

表15 持続排菌および再排菌の薬剤感受性 (赤痢菌)

MIC 化学療法剤	mcg/ml													
	PA	NA	SM	CP	TC	OL	EM	KM	PRM	CL	PC G	ABPC	CER	SA
症例 2	12.5	3.12	100 \leq	6.25	100 \leq	100 \leq	50	100 \leq	100 \leq	1.56	25	3.12	3.12	100 \leq
3	12.5	6.25	6.25	12.5	12.5	100 \leq	100 \leq	3.12	6.25	3.12	100 \leq	12.5	3.12	100 \leq
7	6.25	1.56	100 \leq	6.25	100 \leq	100 \leq	50	1.56	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100 \leq
9	6.25	1.56	50	100 \leq	100 \leq	100 \leq	50	1.56	6.25	1.56	50	6.25	3.12	100 \leq
16	100 \leq	50	100 \leq	100 \leq	100 \leq	100 \leq	50	1.56	3.12	1.56	50	6.25	1.56	100 \leq
19	100 \leq	50	100 \leq	100 \leq	50	100 \leq	50	0.39 \geq	3.12	1.56	50	6.25	3.12	100 \leq
28	100 \leq	12.5	12.5	12.5	3.12	100 \leq	100 \leq	3.12	3.12	12.5	100 \leq	100 \leq	100 \leq	100 \leq
32	12.5	3.12	100 \leq	100 \leq	100 \leq	100 \leq	50	0.39 \geq	3.12	1.56	100 \leq	6.25	3.12	100 \leq

図4 PA-NA ($\gamma=0.936$)

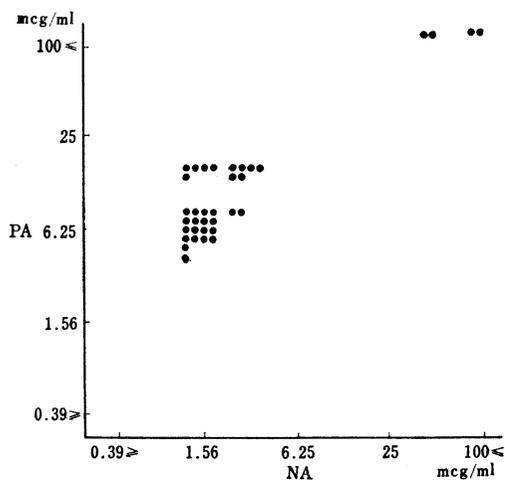


図5 PA-SM ($\gamma=0.074$)

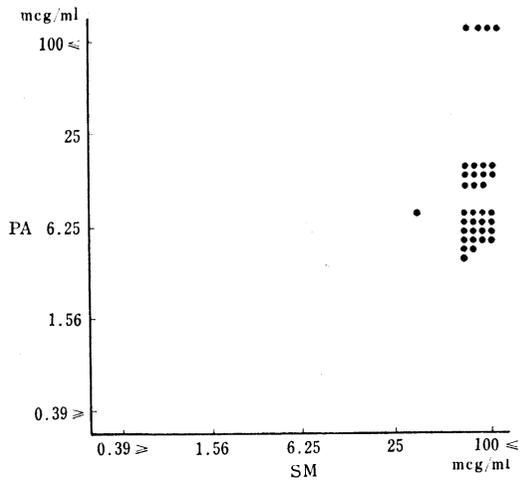


图6 PA-KM ($\gamma=0.082$)

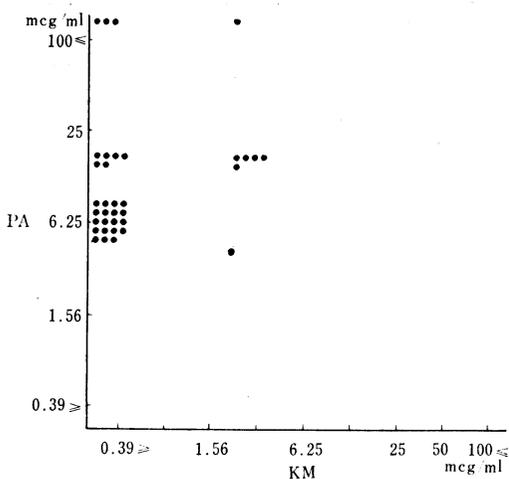


图9 PA-ABPC ($\gamma=0.053$)

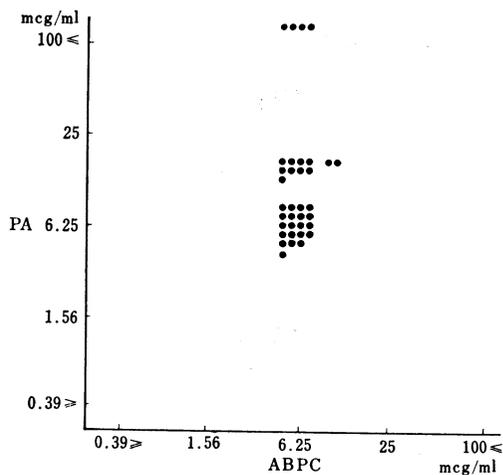


图7 PA-PRM ($\gamma=0.471$)

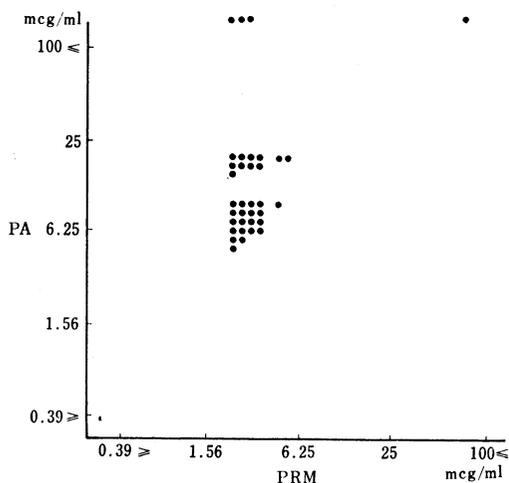


图10 PA-CER ($\gamma=0.3$)

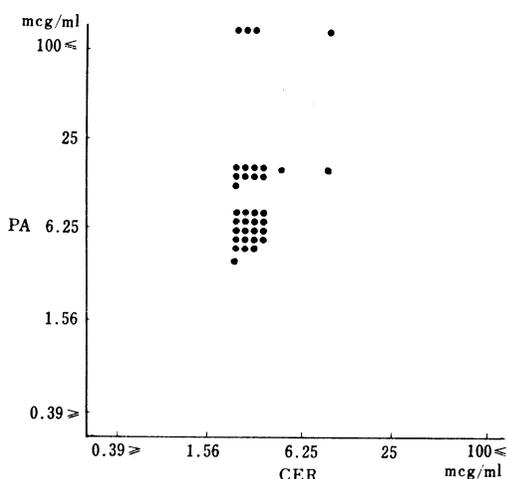


图8 PA-CL ($\gamma=0.476$)

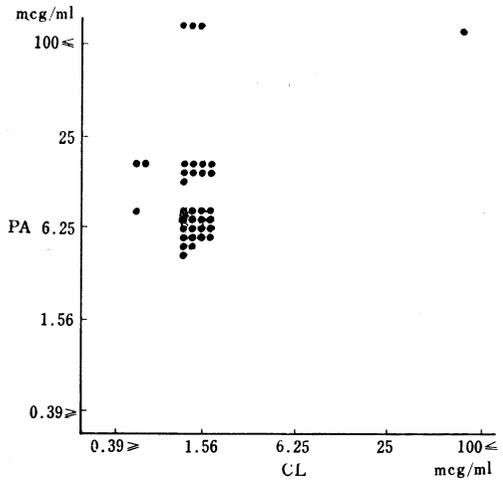
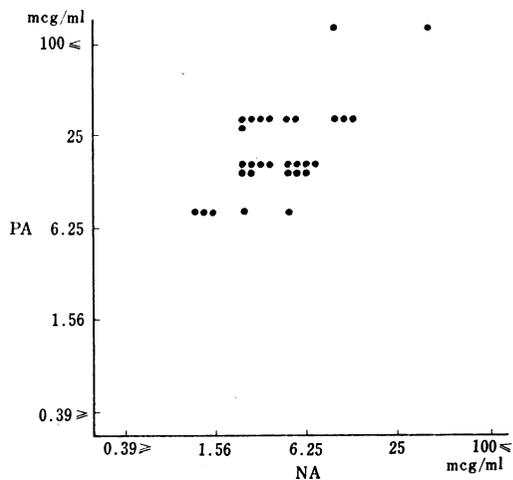
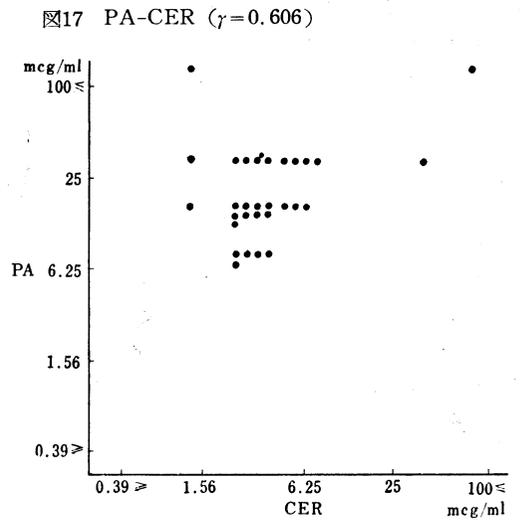
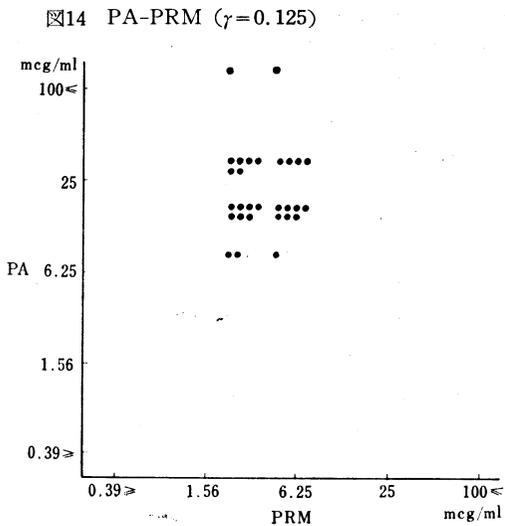
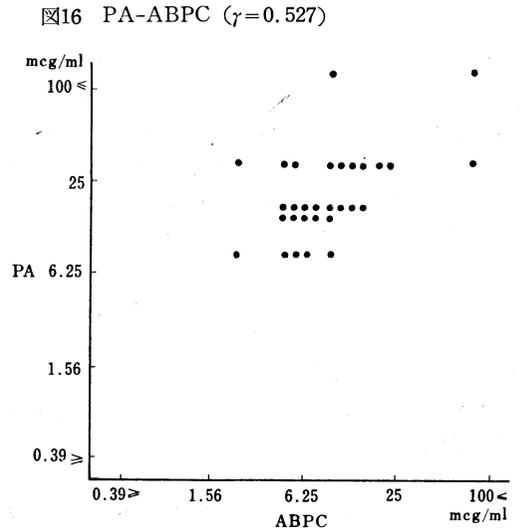
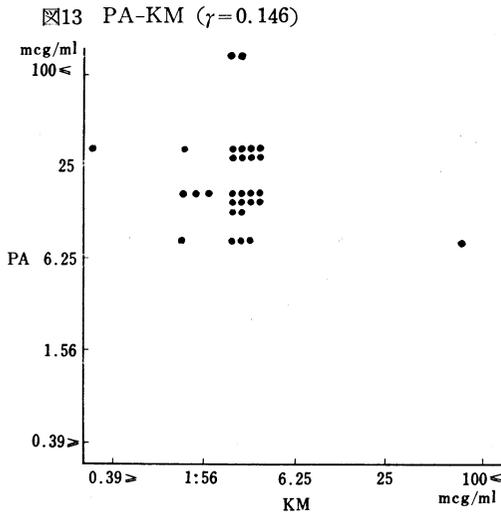
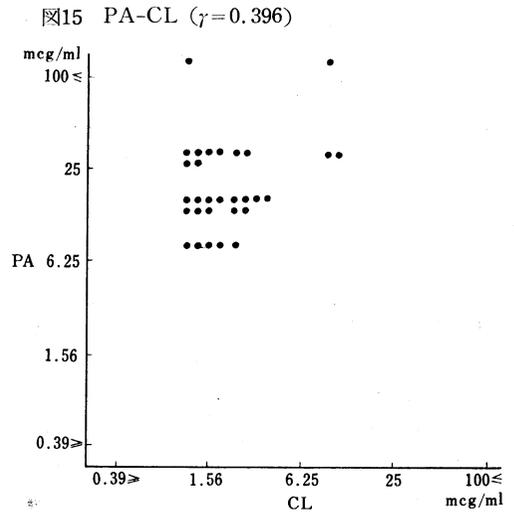
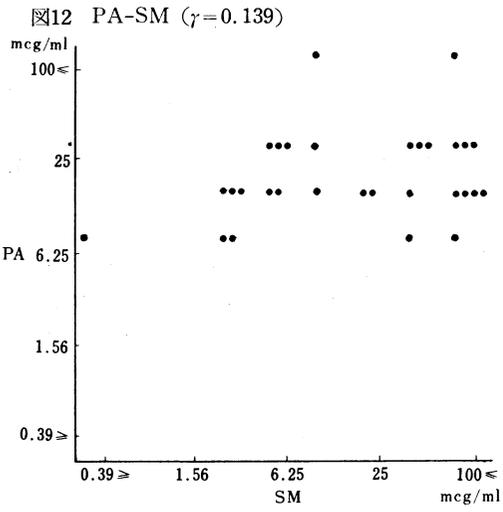


图11 PA-NA ($\gamma=0.761$)





mcg/ml から投与中止後 1 日目の分離株は MIC 100 mcg/ml 以上へ移行し、同様に NA は MIC 3.12 mcg/ml から 50 mcg/ml へ、症例 19 では投与前 PA は MIC 12.5 mcg/ml から投与中止後 1 日目の分離株は MIC 100 mcg/ml 以上へ、NA は MIC 1.56 mcg/ml から MIC 50 mcg/ml を示し、持続排菌症例 28 の投与前分離株の PA に対する MIC は 6.25 mcg/ml であつたが、投与中止 1 日目の分離株は 100 mcg/ml 以上、NA には 1.56 mcg/ml から 12.5 mcg/ml の MIC で、この 3 株は投与前の他薬剤感受性パターンが PA, NA を除きほぼ一致しており、PA, NA ともに MIC 1.56 mcg/ml の *E. coli* K-12 が、増量継代法による試験管内で 8 日後には両薬剤ともに MIC 100 mcg/ml 以上で、耐性上昇は PA は NA と同程度と述べられている²⁾ことから、赤痢菌が PA の投与によつて腸管内において PA および NA 耐性を獲得した可能性が考えられる。

考 察

Piromidic acid は 1970 年 11 月の第 18 回日本化学療法学会西日本支部総会において新薬シンポジウムにとりあげられ、基礎的、臨床的に検討された。本薬剤は Nalidixic acid のグラム陰性桿菌に対する抗菌力に加え、ブドウ球菌にも感性を示すことから、NA にくらべ広域抗菌スペクトルを有す特徴をそなえているといえる。私達は 1970 年 7 月より 12 月の間に細菌性赤痢 0.10 ~ 7.2 才児、35 症例、病原性大腸菌性下痢 0.2 ~ 6.3 才児、30 症例、計 65 症例に本剤を 30 ~ 50 mg/kg/日、分 4、7 日間投与し、臨床効果、除菌効果を検討し、さらに分離菌に対する感受性を PA を加え 14 化学療法剤につき比較した。

臨床成績では、細菌性赤痢において投与時臨床症状はほとんど消退しており、症例不足ながら下痢消退と排菌停止との総合効果判定に 12 名が可能で、著効 2 例 16.7%、有効 3 例 25%、有効率 41.7% と非常に低率であり、また除菌効果の面からのみ観察すると、著効 8 例 22.9%、有効 45.7%、有効率 68.6% であつた。これらの成績は持続排菌 1 例および再排菌が 7 例 20% にみられたことに起因した。一方病原性大腸菌性下痢症の臨床成績では、下痢消退と排菌停止の総合効果判定に 11 例が効果判定可能で、著効 1 例 9.1%、有効 5 例 45.5%、有効率 54.5% と細菌性赤痢より 12.8% 高率を示したが、期待した有効率には至らなかつた。臨床症状を考えずに除菌効果からみると著効 7 例 23.3%、有効 13 例 43.3% で有効率は 20 例 66.7%、うち持続排菌例および再排菌例がおのおの 2 例 6.7% あり、細菌性赤痢より

は低率であつた。薬剤感受性試験では、分離赤痢菌 35 株に対して PA は 35 株中 MIC 3.12 mcg/ml は 1 株 2.9%、6.25 mcg/ml 19 株 54.3%、12.5 mcg/ml 11 株 31.4% で計 31 株が MIC 3.12 ~ 12.5 mcg/ml の域にあり、MIC 100 mcg/ml 以上の強耐性株が 4 株 11.4% 検出された。これは NA にくらべ抗菌力で 2 ~ 4 倍の低下を示し、PA は KM, CL, CER, PRM, NA に次ぐ感性を示した。一方病原性大腸菌 30 株につき PA は 5 株 16.7% が MIC 6.25 mcg/ml で、13 株 43.3% が 12.5 mcg/ml、10 株 33.3% が 25 mcg/ml で発育を阻止され、MIC 100 mcg/ml 以上の耐性株が 2 株 6.6% 検出され、赤痢菌と同様に PA は NA の抗菌力にくらべ 2 ~ 4 倍感受性が弱く、KM, CL, CER, PRM, NA, ABPC に次ぐ抗菌力を示した。交叉試験では、PA は NA と赤痢菌で γ は 0.936、病原性大腸菌で $\gamma = 0.761$ と相関関係を示し、両者の間に交叉耐性の存在することが認められ、他 12 剤との相関関係はなかつた。PA は NA と同様に試験管内で耐性上昇は同程度といわれているが、細菌性赤痢における再排菌 2 株、持続排菌症例分離 1 株に 8 倍以上の耐性上昇が認められ、NA も同様に MIC の低下がみられた。

結 語

Piromidic acid に対し臨床的、細菌学的検討を行なつた。本薬剤は投与量 30 ~ 50 mg/kg/日での臨床的な有効率は細菌性赤痢 41.7%、病原性大腸菌性下痢症 54.5% と低く、再排菌率は細菌性赤痢 20%、病原性大腸菌性下痢症 6.7% で、今後投与量を増すことにより有効率が高まるであろう。

自覚的に副作用を認めた症例はなく、また肝機能の障害はない。

抗菌力は赤痢菌および病原性大腸菌に NA よりは 2 ~ 4 倍低く、両者間には相関関係が認められた。

細菌性赤痢分離再排菌 2 株および持続排菌 1 株に 8 倍以上の耐性上昇がみられ、両菌を起炎菌とする下痢症に対しては、長期投与にあつて耐性獲得を十分に注意することが必要である。

本論文の要旨は 1970 年 11 月第 18 回日本化学療法学会西日本支部総会で発表した。

参 考 文 献

- 1) 滝上 正：感染症の判定基準，赤痢。日伝会誌，39，107~108，1965
- 2) 清水当尚，ほか：新抗菌剤 Piromidic acid の研究 I. 抗菌作用，II. 吸収，分布，排泄および代謝。Chemotherapy 19(5)：379~393，1971

THE TREATMENT OF BACILLARY DYSENTERY AND
ACUTE DIARRHEAL DISEASE DUE TO PATHOGENIC *ESCHERICHIA*
COLI OF PEDIATRICS WITH PIROMIDIC ACID

TAKASHI MOTOHIRO, NOBUHARU KAWANO, MIKIHISA TANAKA,
TAISUKE TOMOISHI, SHIGEMI OKI and IICHIRO FUNATSU
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kurume University

Thirty-five patients of bacillary dysentery and 30 patients of acute diarrheal disease due to pathogenic *Escherichia coli* were treated with piromidic acid (PA) at the daily dose of 30~50 mg/kg/day orally to children every 6 hours for 7 days.

The following data were obtained.

1. Clinical examination :

a) Out of 12 cases of this bacillary dysentery, 2 cases showed remarkably effective result, while 3 cases showed fairly effective and the other 7 cases had no effective result.

b) Out of 11 cases of this acute diarrheal disease due to pathogenic *Escherichia coli*, 1 case showed remarkably effective result, while 5 cases showed fairly effective and the other 5 cases had no effective result.

2. *In vitro* antibiotic activity :

The sensitivity to PA of 35 strains of *Shigella sonnei* and 30 strains of pathogenic *Escherichia coli* were studied with plate dilution method. MIC of *Shigella sonnei* was 3.12 mcg/ml against 1, 6.25 mcg/ml against 19, 12.5 mcg/ml against 11 and $100 \leq$ mcg/ml against 4 strains. This 4 strains resistant to MIC $100 \leq$ mcg/ml of PA showed $50 \leq$ mcg/ml of nalidixic acid (NA).

MIC of pathogenic *Escherichia coli* was 6.25 mcg/ml against 5 strains, 12.5 mcg/ml against 13, 25 mcg/ml against 10 and $100 \leq$ mcg/ml against 2. These 2 strains resistant to PA showed MIC ranging from 12.5 to 50 mcg/ml to NA.

It was also found that PA have cross resistance with NA.

3. Side effect :

Side effects were not recognized in all cases.