

Piromidic acid dry syrup による小児細菌性下痢症の治療

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

結 言

近年、細菌性下痢症の治療は数多くの化学療法剤の出現により著しい進歩を続けている反面、これらの薬剤に対する耐性菌の出現が重要な問題になつてきているが、私達は前回、基本骨格に pyridopyrimidine 環を有し Nalidixic acid (NA) に類似した抗菌力を呈し、ブドウ球菌にも感受性を示す Piromidic acid (PA) のシロップ剤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、副作用および薬剤感受性結果を報告した¹⁾が、今回はドライシロップを用いて同様の検討を行なつたのでその成績を述べる。

I. 対 象

1971年1月より5月の5カ月間に当病院隔離病棟に入院し赤痢菌 (*S. sonnei* 55株, *S. flexneri* 2a 1株) が分離された1.2~13.7才、軽症32名、保菌児24名、計56症例、および当病院外来あるいは開業医での下痢症児中病原性大腸菌陽性0.3~6.10才児、軽症15名、保菌児3名、計18症例にPA療法を行なつた。投与児はすべて本剤投与開始時または投与期間中に1回は必ず菌陽性である症例を対象とした。

II. 投与方法

投与剤型はすべてドライシロップを水剤にし、細菌性赤痢56名中41例に50mg/kg/日、15例に100mg/kg/日、および病原性大腸菌性下痢症18名は全例50mg/kg/日、計74症例につき分4、7日間経口投与を行なつた。

III. 菌 検 査

菌検索は細菌性赤痢児には分離培地としてSS, DHLの2寒天培地を併用し、2例を除き毎日検便、病原性大腸菌性下痢症児では分離培地にDHL寒天培地を使用、2例の毎日検便を除き16症例は2~3日間隔で検便を実施し、起炎菌の同定を行なつた。

IV. 臨床成績

1. 細菌性赤痢(表1)

薬剤投与開始時に軽症32名中下痢児はわずか6例18.8%で、血便排出児は1例のみであつた。

対症効果を上の臨床効果判定基準²⁾からみると1例にのみ判定可能で著効(++)を示したが、本効果から有

効の有無を論じえなかつた。一方下痢消退と排菌停止の総合効果は6名中有効(+)2例33.3%、無効(-)4例66.6%で、無効4例中持続排菌3例、再排菌が1例にみられ、除菌効果が低率であることに起因した(表2)。

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6名中著効5例83.3%、有効1例16.7%で無効例はなかつた(表3)。

表2 排菌停止と下痢消退

効 果	++	+	-
例 数		2	4

表3 便性回復までの日数

日	1	2	3	4	5	6≤
例 数	4	1		1		

排菌停止に要した日数を症型別にみると、32軽症児中2日以内7例21.9%、3~5日13例40.6%と5日以内に20例62.5%が消菌したが、24保菌児では2日以内8例33.3%、3~5日12例50%で5日以内に20例83.3%と軽症児にくらべ保菌児に消菌効果は高率を示し、持続排菌が軽症児に5例15.6%、再排菌が軽症児7例21.9%、保菌児に2例8.3%出現した(表4)。

除菌効果は軽症児32名中著効5名15.6%、有効12例37.5%で有効率53.1%、保菌児24名では著効7例29.2%、有効12例50%、有効率79.2%で保菌児が26.1%高率を示し、全体的にみると56名中著効12例21.4%、有効24例42.9%で有効率は64.3%であつた(表5)。

同様に投与量から除菌効果をみると50mg群は41名中著効8例19.5%、有効16例39%、有効率58.5%を呈し、100mg群では15名中著効4例26.7%、有効8例53.3%、有効率80%と50mg群にくらべ21.8%高率であつた。持続排菌および再排菌は50mg群ではおのおの4名9.8%、8名19.5%、計12例29.3%に認め

17	A. K.	♀	4.7	D	5	2	泥	0.85 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + + KM	4	15	+	-
18	J. K.	♂	1.2	D	5			0.6 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + + KM	4			-
19	J. N.	♂	6.1	D	16			1.0 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + +	1			+
20	Y. S.	♂	10.1	D				1.5 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + +	3			+
21	H. S.	♂	13.7	D				1.9 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + +	4			+
22	A. K.	♀	4.11	D	4			0.9 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + + KM	7		+	-
23	T. K.	♂	6.8	D				0.9 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + +	2			+
24	U. N.	♂	3.5	D	5	3	泥	0.8 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + +	1	3		+
25	M. Y.	♀	5.9	D	6			1.1 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + +	2			+
26	R. T.	♀	5.9	D				0.95 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + +	2			+
27	T. M.	♂	6.8	D				1.0 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + +	4			+
28	T. I.	♂	5.11	D	5			0.9 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + +	7			-
29	S. O.	♂	6.2	D	5			0.9 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + +	5			+
30	M. H.	♂	5.1	D	3	2	泥	0.9 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + + KM	1	1		-
31	H. H.	♀	6.8	D				1.0 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + +	3			+
32	H. Y.	♂	2.8	D				0.65 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + + KM	2			-
33	R. I.	♂	3.1	D	6			0.75 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + +	1			+
34	S. M.	♀	11.1	D				1.5 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + +	4			+
35	R. K.	♂	6.7	D				0.9 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + +	6			-
36	Y. T.	♂	5.1	D				1.0 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + +	1			+
37	M. Y.	♀	5.2	D				0.75 × 7 (50)	+++++ + + + + + + + + + + KM	6			-

表4 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
軽症児	5	2	8	3	2	2	5	5	5	7
保菌児	2	6	7	4	1	2		2		2
計	7	8	15	7	3	4	5	7	5	9

表5 除菌効果

効果	++	+	-
軽症児	5	12	15
保菌児	7	12	5
計	12	24	20

られ、100 mg 群はそれぞれ1名6.7%，計2例13.3%に出現し、50 mg 群にくらべ100 mg 群では16%低率を示し、本症例には投与量として50 mg/kg/日は少なく、100 mg/kg/日が必要である(表6, 7)。

2. 病原性大腸菌性下痢症(表8)

臨床症状のみを指標とした臨床効果は1名に判定がで

き有効であったが、症例不足から今後の検討が必要である。下痢消退と排菌停止の総合効果は6名中有効2例で、有効率33.3%と細菌性赤痢と同様の治療効果を示した(表9)。

便性回復、除菌効果を細菌性赤痢と同じく検討すると、便性では6名中著効1例16.7%，有効3例50%で、残り2例は便性回復に10日以上を要した(表10)。

排菌停止を症型別にみると軽症児15名中2日以内および3~5日におのおの4例、計8例53.3%であったが、保菌児3名には消菌がみられなかった(表11)。

除菌効果は18名中著効2例11.1%，有効4例22.2%で有効率は33.3%を呈し、持続排菌および再排菌がおのおの6名33.3%，2名11.1%，計8例44.4%に出

表6 投与量からの消菌効果

投与量 (mg/kg)	症型	日								持続排菌	再排菌
		1	2	3	4	5	6	7	8≤		
50	軽症児	5	2	5	3	2	1	5	5	4	6
	保菌児	1	3	3	4		2				2
100	軽症児			3			1			1	1
	保菌児	1	3	4		1			2		

表7 投与量からの除菌効果

投与量 (mg/kg)	症型	効果		
		++	+	-
50	軽症児	5	9	13
	保菌児	3	7	4
100	軽症児		3	2
	保菌児	4	5	1

表9 排菌停止と下痢消退

効果	++	+	-
例数		2	4

表10 便性回復までの日数

日	1	2	3	4	5	6≤
例数		1	1	2		2

表11 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
軽症児	1	3	1		3		2	5	3	2
保菌児								3	3	
計	1	3	1		3		2	8	6	2

表12 除菌効果

効果	++	+	-
軽症児	2	4	9
保菌児			3
計	2	4	12

現し、投与量 50 mg/kg/日は不十分であつた(表12)。

V. 副作用(表13)

PAの臓器毒性はきわめて低く、諸化学療法剤経口投与時にみられる胃腸障害は弱いといわれている³⁾。

1. 消化器障害

5.11才の赤痢保菌女児に投与量 50 mg/kg/日で投与開始12時間後、すなわち2回目の内服直後嘔吐2回出現し、36時間後、すなわち6回目を服用直後および1時間後にもおのおの1回の嘔吐をきたし、食欲不振を訴え、投与を中止した。本症例は治療成績から除外したが、出現頻度は投与時すでに菌陰性化した症例10名を加えての85名中1例1.2%であつた。

2. 肝機能への影響

細菌性赤痢46例につきGOT, GPTを投与前、後に追求した。投与前GOT 12~51, 平均23.3単位が投与中止後1~8日で13~56, 平均28.3単位、投与前GPT 2~19, 平均8.1単位から投与中止後1~8日で2~31, 平均9.2単位へわずかに上昇を示したが、異常高値を示す症例はなかつた(図1, 2)。

3. 腎機能への影響

細菌性赤痢43例にBUNを測定し、投与前7.5~

28.5, 平均15.0 mg/dlから投与中止後1~8日で10.5~25.0, 平均15.7 mg/dlで投与中止後全例25.0 mg/dl以下を示し、異常上昇例は認められなかつた(図3)。

VI. 薬剤感受性試験

1. 実験方法および材料

PA投与細菌性赤痢児よりの分離 *S. sonnei* 55株, *S. flexneri* 2a 1株, 持続排菌症例で投与中止後の分離5株, 再排菌9株, 計70株および病原性大腸菌性下痢18症例からの分離18株, 持続排菌症例で投与中止後の

図2 GPT

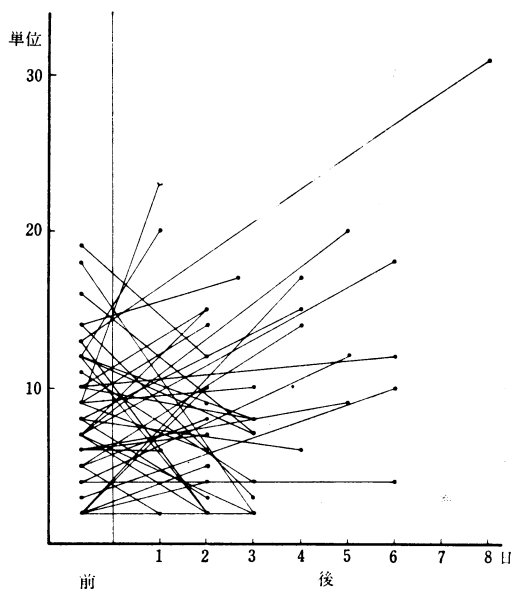


図1 GOT

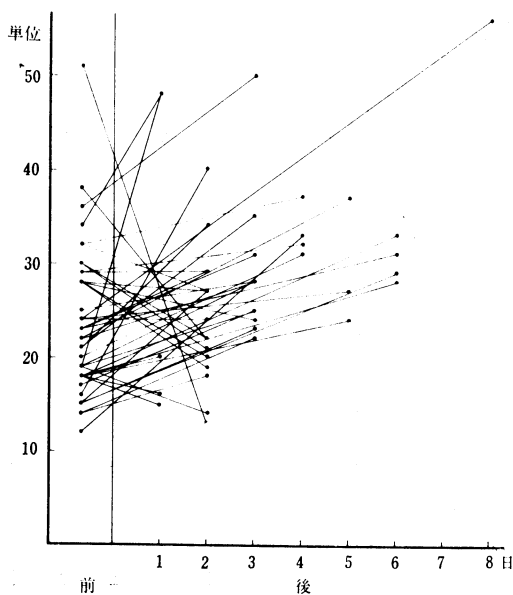


図3 BUN

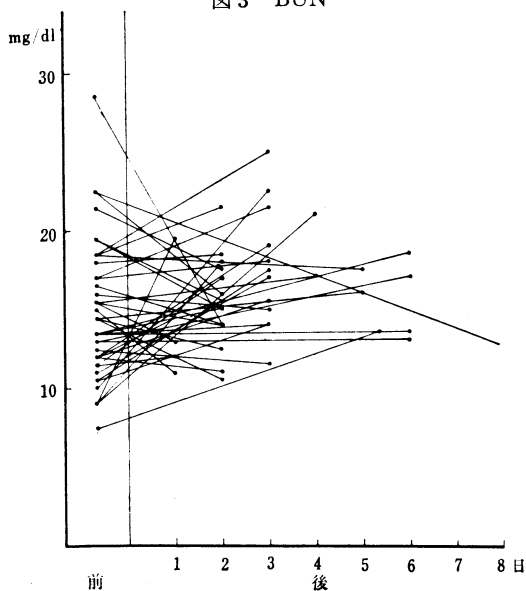


表13 肝・腎機能への影響

症 例	投与後 採血日	GOT (単位)		GPT (単位)		BUN (mg/dl)	
		投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
1	2	30	21	7	2		
2	1	18	20	5	2	9.0	19.0
3	2	51	13	12	2	28.5	14.0
4	3	14	22	10	8	10.0	22.5
5	1					11.5	12.0
6	2	28	27	2	4	19.5	15.0
7	3	15	23	2	2	10.5	17.5
8	3	28	24	13	2	17.0	18.0
9	2	28	20	6	7	16.5	14.0
10	2	15	27	2	5	14.5	12.5
11	3	23	31	9	10	11.0	17.0
12	2	19	14	2	5	12.0	11.0
13	2	21	34	2	10	15.5	14.0
16	6	23	31	3	10	13.5	18.5
17	6	18	28	4	4	13.5	13.5
18	6	18	33	7	18	13.0	13.0
19	2	24	24	5	8	19.5	15.5
20	5	22	37	7	20	14.5	16.0
21	5	24	27	6	9	7.5	13.5
22	6	15	29	10	12	13.0	17.0
23	4	32	37	8	15	9.0	21.0
24	3	36	50	14	17		
25	2	29	29	7	15	9.0	18.0
26	2	23	29	19	12	13.5	15.0
28	2	28	19	5	10	14.5	10.5
29	1	18	16	6	6	15.5	13.0
30	8	24	56	13	31	22.5	12.5
31	2	23	29	12	9	18.5	21.5
33	3	22	28	7	2		
34	3	38	22	14	3	12.0	19.0
35	3	19	28	18	2	12.5	11.5
36	2	16	40	10	15	22.5	16.0
37	3	25	28	16	7	13.5	14.0
38	3	19	45	10	8	10.5	14.0
39	1	34	48	12	20	12.0	14.5
42	4	29	32	8	6	24.5	16.5
43	4	20	31	5	14		
45	3	17	25	12	7	18.5	25.0
47	3	19	25	11	4	12.0	15.5
48	3	21	35	10	8	16.0	15.0
49	3	22	28	12	8	17.0	21.5
50	2	14	18	8	3	18.0	18.5
51	2	32	27	9	14	11.5	17.0
52	1	18	15	9	23	15.0	11.0
53	5	18	24	4	12	18.5	17.5
54	4	12	33	2	17	15.5	17.0
56	2	30	22	9	6	21.5	17.5

分離6株, 再排菌2株, 計26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0.2N NaOHの少量を加え溶解後, 各段階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に調整し寒天平板を作製。被検菌はpH 7.4のハートインフュージョンブイヨンで, 37°C, 24時間培養後, 10倍希釈液の1白金耳量を画線培養し, 37°C, 24時間後に最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。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つた。

2. 赤痢菌の薬剤感受性(表14, 15)

a) PA: 56株はすべてMIC 6.25 mcg/mlの感受性を示し耐性株はみられなかつた。

b) NA: 54株98.2%が1.56 mcg/mlで発育の阻

止がみられ, 2株3.6%はMIC 3.12 mcg/mlで, PAはNAにくらべ2~4倍の抗菌力低下を示した。

c) SM, CP, TC: MIC 50 mcg/ml以上の耐性株がSM, CPにおのおの53株94.6%, TCに54株98.2%認められ, 12.5 mcg/ml以下で阻止された株はSM 3, CP 3, TC 2株に過ぎず, 3剤耐性株が53株94.6%を占めた。

d) OL, EM: OLでは全株MIC 100 mcg/ml以上で, EMはMIC 25 mcg/ml 2株3.6%, 50 mcg/ml 48株85.7%, 100 mcg/ml以上は6株10.7%であつた。

e) KM, PRM: KMに0.39 mcg/ml以下で発育阻止された株は1株1.7%, MIC 3.12~6.25 mcg/ml域が最も多く53株94.6%で, 残り2株3.6%はMIC

表14 赤痢菌の薬剤感受性

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

表16 病原性大腸菌の薬剤感受性

症例	MIC 化学療法剤	mcg/ml												
		PA	NA	SM	CP	TC	OL	EM	KM	PRM	CL	PCG	AB PC	CER
1	25	6.25	3.12	6.25	1.56	100≤	100≤	6.25	6.25	6.25	100≤	100≤	6.25	100≤
2	25	6.25	100≤	100≤	100≤	100≤	100≤	12.5	12.5	6.25	100≤	12.5	6.25	100≤
3	12.5	6.25	3.12	6.25	3.12	100≤	50	12.5	6.25	1.56	50	12.5	6.25	100≤
4	25	3.12	3.12	12.5	100≤	100≤	50	1.56	12.5	6.25	100≤	12.5	12.5	100≤
5	25	6.25	50	100≤	100≤	100≤	100≤	6.25	12.5	6.25	100≤	12.5	6.25	100≤
6	12.5	6.25	3.12	12.5	3.12	100≤	50	3.12	6.25	6.25	50	12.5	6.25	100≤
7	100≤	100≤	3.12	12.5	6.25	100≤	100≤	12.5	6.25	6.25	100≤	12.5	12.5	100≤
8	12.5	6.25	100≤	100≤	100≤	100≤	50	3.12	3.12	6.25	50	6.25	3.12	100≤
9	6.25	3.12	3.12	6.25	1.56	100≤	25	12.5	6.25	0.39≥	25	6.25	6.25	100≤
10	25	3.12	100≤	6.25	1.56	100≤	50	12.5	12.5	6.25	50	12.5	3.12	100≤
11	12.5	3.12	100≤	100≤	100≤	100≤	100≤	12.5	6.25	0.39≥	100≤	100≤	12.5	100≤
12	25	6.25	50	100≤	100≤	100≤	100≤	12.5	6.25	0.39≥	50	12.5	12.5	100≤
13	25	6.25	3.12	6.25	3.12	100≤	50	3.12	1.56	3.12	100≤	100≤	3.12	100≤
14	25	6.25	50	100≤	100≤	100≤	100≤	6.25	12.5	0.39≥	50	12.5	3.12	100≤
15	12.5	12.5	50	100≤	100≤	100≤	50	3.12	12.5	0.78	50	6.25	6.25	100≤
16	25	6.25	50	100≤	100≤	100≤	100≤	12.5	12.5	6.25	50	12.5	6.25	100≤
17	12.5	6.25	50	100≤	100≤	100≤	100≤	12.5	12.5	0.39≥	50	12.5	3.12	100≤
18	12.5	6.25	3.12	12.5	100≤	100≤	100≤	12.5	12.5	6.25	50	12.5	12.5	100≤

表17 病原性大腸菌の薬剤感受性

化学療法剤	MIC (mcg/ml)								
	0.39≥	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100≤
PA					1	7	9		1
NA				4	12	1			1
SM				8				5	5
CP					5	5			8
TC			3	3	1				11
OL									18
EM							1	7	10
KM			1	4	3	10			
PRM			1	1	7	9			
CL	5	1	1	1	10				
PCG							1	10	7
ABPC					3	12			3
CER				5	8	5			
SA									18

られなかった。

g) PCG, ABPC: PCGには全株 MIC 25mcg/ml 以上を示し, ABPCにおけるMICは6.25mcg/mlで3株16.7%, 12.5mcg/mlが12株66.7%を占めたが, 100mcg/ml以上の耐性株が3株16.7%検出された。

h) CER: 5株27.8%が3.12mcg/ml, 13株72.2

%が6.25~12.5mcg/mlで発育阻止され, KM, PRMの抗菌力に類似した。

i) SA:すべての菌株にMIC 100mcg/ml以上の耐性がみられた。

図5にみられるようにPAはCL, KM, PRM, CER, NA, ABPCに次いで感性を示した。

4. 交叉耐性

前回の成績でPAはNAと赤痢菌および病原性大腸菌に対し交叉耐性を示したが、再度分離赤痢菌56株、病原性大腸菌18株および両菌の持続排菌、再排菌株を用いて本剤と13化学療法剤につきMICの相関関係を検した。

a) 赤痢菌：PAとNAの間では図6に示すように γ は1.119で濃厚な相関を示しており、両者間には交叉耐性が存在すると推定され、持続排菌および再排菌14株の γ は0.883で明らかに交叉耐性を示した(図7)。SM, CP, TC, OL, EM, SAは $\gamma=0$, KM: $\gamma=0.263$, PRM: $\gamma=0.279$ であった。しかし、CL: $\gamma=1.018$, PCG: $\gamma=0.809$, CER: $\gamma=1.018$ で相関を呈す値を示したが、持続排菌および再排菌株14株では相関を示さず交叉耐性の存在は否定できた。

b) 病原性大腸菌：PAはNAと図8に示すように γ は0.936と赤痢菌の場合と同様に相関関係があり、持続

排菌および再排菌8株でも γ は0.898で、両薬剤間には交叉耐性であることが再確認された(図9)。他剤ではSM: $\gamma=0.181$, CP: $\gamma=0.177$, TC: $\gamma=0.234$, OL: $\gamma=0$, EM: $\gamma=0.331$, KM: $\gamma=0.153$, PRM: $\gamma=0.083$, CL: $\gamma=0.321$, PCG: $\gamma=0.448$, ABPC: $\gamma=0.034$, CER: $\gamma=0.328$, SA: $\gamma=0$ で相関を示す薬剤はなかった。

5. 耐性獲得(表18, 19, 20, 21)

細菌性赤痢における持続排菌症例で7日投与後の初日分離5株、投与中止後1~7日の再排菌中初回分離9株、計14株および病原性大腸菌持続排菌6株、再排菌2株、計8株について感受性試験を行なった。

a) 赤痢菌：持続排菌5株中4株80%が投与前PAでMIC 6.25 mcg/mlから投与中止1日後にMIC 100 mcg/ml以上へ、NAにはMIC 1.56 mcg/mlから50 mcg/mlへの移行を示し、再排菌9株中7株77.8%は

図6 PA-NA (赤痢菌)
 $\gamma=1.119$

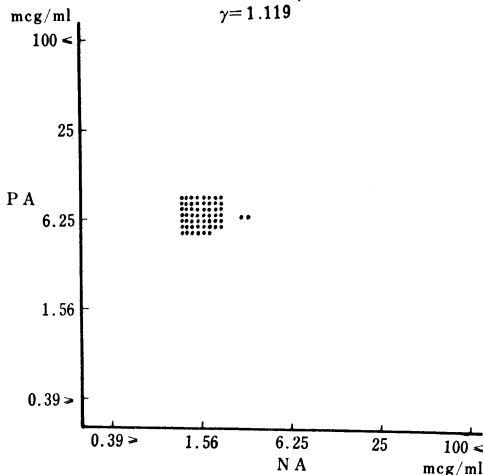


図7 PA-NA (赤痢持続排菌, 再排菌)
 $\gamma=0.883$

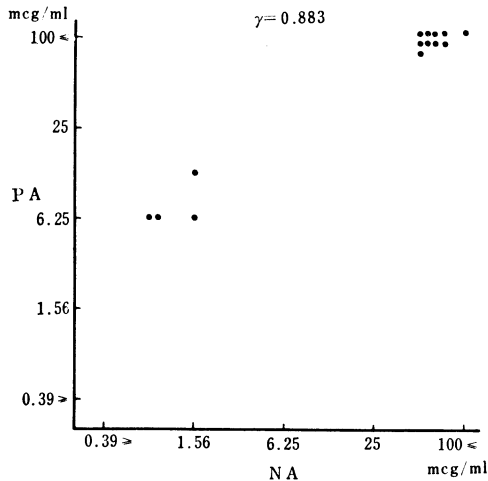


図8 PA-NA (病原性大腸菌)
 $\gamma=0.936$

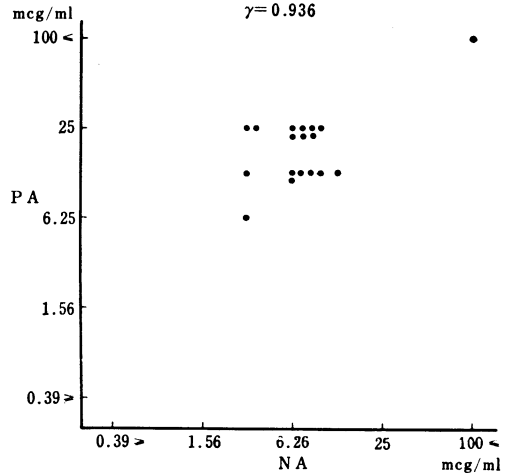


図9 PA-NA (病原性大腸菌持続排菌, 再排菌)
 $\gamma=0.898$

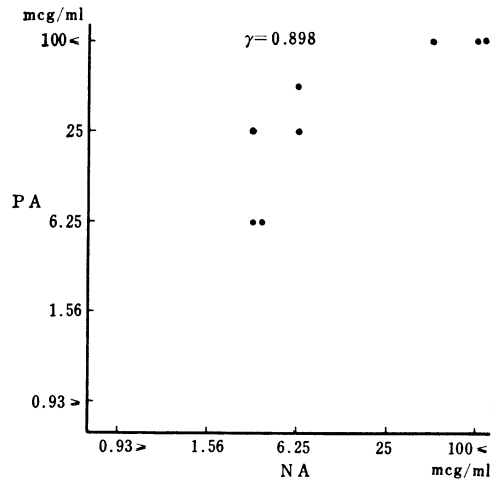


表20 病原性大腸菌持続排菌および再排菌の薬剤感受性

症例	MIC 化学療法剤	mcg/ml													
		PA	NA	SM	CP	TC	OL	EM	KM	PRM	CL	PCG	AB-PC	CER	SA
5	25	6.25	100≤	100≤	100≤	100≤	100≤	12.5	6.25	1.56	100≤	12.5	6.25	100≤	
7	100≤	100≤	3.12	12.5	3.12	100≤	100≤	6.25	12.5	1.56	100≤	12.5	3.12	100≤	
8	50	6.25	1.56	50	3.12	100≤	100≤	0.78	1.56	6.25	100≤	25	12.5	100≤	
9	6.25	3.12	3.12	6.25	3.12	100≤	25	12.5	12.5	0.39≥	50	6.25	3.12	100≤	
11	100≤	50	100≤	100≤	100≤	100≤	50	3.12	12.5	0.39≥	100≤	100≤	12.5	100≤	
13	25	3.12	3.12	6.25	6.25	100≤	50	1.56	1.56	6.25	100≤	100≤	3.12	100≤	
14	25	6.25	50	100≤	100≤	100≤	100≤	6.25	12.5	6.25	100≤	12.5	3.12	100≤	
17	100≤	100≤	100≤	12.5	100≤	100≤	100≤	12.5	12.5	0.39≥	50	12.5	12.5	100≤	

表21 病原性大腸菌持続排菌および再排菌の薬剤感受性

化学療法剤	MIC (mcg/ml)									
	0.39≥	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100≤	
PA					1		3	1	3	
NA				2	3			1	2	
SM			1	3				1	3	
CP					2	2		1	3	
TC				3	1				4	
OL									8	
EM							1	2	5	
KM		1	1	1	2	3				
PRM			2		1	5				
CL	3		2		3					
PCG								2	6	
ABPC					1	4	1		2	
CER				4	1	3				
SA									8	

図10 持続排菌および再排菌の耐性獲得 (赤痢菌)

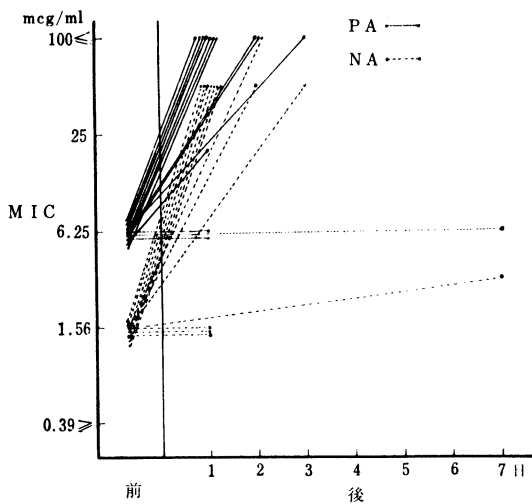
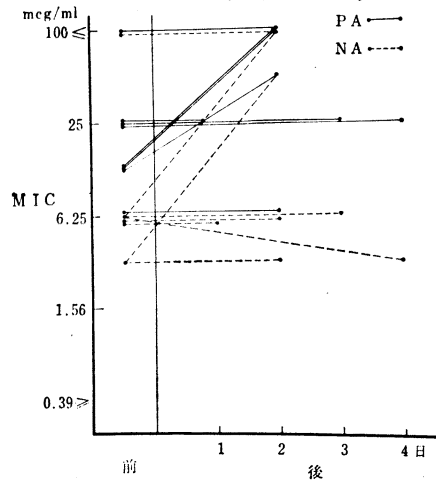


図11 持続排菌および再排菌の耐性獲得 (病原性大腸菌)



1971年1月より5月の細菌性赤痢0.3~6.10才児56名中41症例に50mg/kg/日、15症例に100mg/kg/日、病原性大腸菌性下痢症18名に50mg/kg/日、すべて分4、7日間経口投与し臨床効果、除菌効果を検討し、分離菌に対する薬剤感受性をPA、NAほか12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、臨床効果は1例に著効をみ他症例は判定できなかつた。総合効果は6名中有効2例33.3%、無効4例66.6%で無効4例は持続排菌3例、再排菌1例と除菌効果の低率が原因した。この判定にとらわれずに臨床症状のうち下痢についてみると、便性回復は6名に観察可能で著効5例、有効1例、有効率100%を示したが、症例数が少なく、これだけで臨床症状改善に有効であつたと断定はできない。

除菌効果は56名中著効12例21.4%、有効24例42.9%で有効率は64.3%であつたが、投与量から検討すると50mg群は41名中著効8例19.5%、有効16例39%、有効率58.5%と低率で、100mg群では15名中著効4例26.7%、有効8例53.3%、有効率80%を呈し、50mg群にくらべ21.8%高率であつた。持続排菌および再排菌は50mg群ではおのおの4名9.8%、8名19.5%、計12例29.3%と高率を示し、100mg群ではそれぞれ1名6.7%、計2例13.3%に出現し、50mg群にくらべ100mg群では16%低率を示したことから、投与量として100mg/kg/日が必要であることを知つた。

病原性大腸菌性下痢症の臨床成績では臨床効果に1名のみ判定可能で有効。総合効果は6名中2例33.3%と細菌性赤痢と同様の治療効果を示した。便性回復のみにつきみると6名中著効1例16.7%、有効3例50%で、残り2例は10日以上を要した。

除菌効果は18名中著効2例11.1%、有効4例22.2%で、有効率は33.3%と低率を示し、持続排菌および再排菌が6名33.3%、2名11.1%、計8名44.4%に認められ、病原性大腸菌性下痢症においても50mg/kg/日の投与量は不足であつた。

副作用中胃腸障害は投与時菌陰性例も加えての85名中1例1.2%に食欲不振、嘔吐の出現をみた。肝機能への影響を細菌性赤痢46例に投与前、後にGOT、GPTを測定し、GOTは投与前平均23.3単位から投与中止後平均28.3単位へ、GPTは平均8.1単位から9.2単位へわずかに上昇がみられたが異常高値を呈する症例はなかつた。腎機能への影響として同疾患児43例にBUNを測定、投与前平均15.0mg/dlから投与中止後平均15.7mg/dlで、全例25.0mg/dl以下を示し異常上昇

例はみられなかつた。

薬剤感受性試験では分離赤痢菌56株はPAにすべてMIC 6.25mcg/mlで耐性株の出現は認められず、NAにくらべ抗菌力は2~4倍の低下がみられ、PAはCL、NA、KM、CER、ABPCに次ぐ感受性を示した。病原性大腸菌18株のMICはPAで1株5.5%が6.25mcg/ml、16株88.9%が12.5~25mcg/ml域で、赤痢菌に対する抗菌力より2~4倍の低下がみられ、MIC 100mcg/ml以上の耐性株が1株5.5%検出され、NAに比較し2~4倍感受性が弱く、PAはCL、KM、PRM、CER、NA、ABPCに次ぐ抗菌力であつた。

交叉試験でPAはNAと初回分離赤痢菌で r は1.119、持続排菌、再排菌株で r =0.883。投与前分離病原性大腸菌で r =0.936、持続排菌および再排菌株は r =0.898と両者の間に交叉耐性の存在が認められ、他12剤との相関関係はなかつた。

本剤はNAと*in vitro*で耐性の獲得が同程度といわれているが、細菌性赤痢における持続排菌5株、再排菌9株、計14株中11株78.6%にMIC 1.56mcg/mlから100mcg/ml以上への上昇がみられ、病原性大腸菌では持続排菌6株、再排菌2株、計8株中持続排菌株3株にMIC 12.5mcg/mlから50mcg/ml以上への移行が認められ、耐性の獲得が*in vivo*でも強いといえる。

結 語

Piromidic acid dry syrup に対し臨床的、細菌学的検討を行なつた。

本薬剤は投与量50~100mg/kg/日、分4、7日投与での臨床的な有効率は投与時大多数が症状の自然消退に原因して論じることではできなかつた。

除菌効果については細菌性赤痢に対し50mg投与群で有効率58.5%、100mg群では80%、病原性大腸菌性下痢症への50mg投与では33.3%で、持続排菌および再排菌は細菌性赤痢50mg群で29.3%、100mg群で13.3%、病原性大腸菌性下痢症に44.4%みられ、1日量最低100mg/kgの投与が必要である。

自覚的に副作用を認めた症例は食欲不振、嘔吐出現児1例1.2%で、肝、腎への影響は現状ではない。

細菌性赤痢分離持続排菌、再排菌14株中11株78.6%、病原性大腸菌持続排菌、再排菌8株中3株37.5%に4倍以上の耐性の獲得がみられ、両菌を起炎菌とする症例への長期投与に際しては十分な注意が必要であることを知つた。

参 考 文 献

- 1) 本廣 孝, 河野信晴, 田中幹久, 友石泰輔, 沖重美, 船津維一郎: 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。
Chemotherapy 19 (5): 505~519, 1971
- 2) 滝上 正: 感染症の判定基準, 赤痢。日伝会誌
39: 107~108, 1965
- 3) 清水当尚, はか: 新抗菌剤 Piromidic acid の研
究 II. 吸収, 分布, 排泄および代謝。Chemo-
therapy 19 (5): 387~393, 1971
- 4) 第18回日本化学療法学会西日本支部総会(神戸)
講演要旨, 1970. 11. 6

TREATMENT OF INFANTILE BACTERIAL DIARRHEA WITH PIROMIDIC ACID (DRY SYRUP)

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

Piromidic acid (dry syrup) was orally used for the treatment of bacillary dysentery and diarrhea induced by pathogenic *Escherichia coli*. Administration was continued for 7 days at a dose of 50 or 100 mg/kg/day.

The results obtained were as follows.

1. Clinical effect

- a) Out of 6 cases of bacillary dysentery, effectiveness was observed in 2 cases.
b) Out of 6 cases of acute diarrhea due to pathogenic *Escherichia coli*, effective results were obtained in 2 cases and was not in the others.

2. Side effect

Anorexia and vomiting observed in 1 case (1.2%). Kidney and liver seemed to be unaffected according to the measurement of BUN, GOT and GPT.

3. *In vitro* antibacterial activity

- a) Piromidic acid showed the MIC of 6.25 mcg/ml against all the strains (56) of dysentery bacilli. No resistant strains were found.
b) Piromidic acid showed the MIC of 6.25 mcg/ml against 1 strain of pathogenic *Escherichia coli* and that of 12.5~25 mcg/ml against 16 strains.
c) Cross-resistance was observed between piromidic acid and nalidixic acid.
d) The strains resistance to piromidic acid was observed in ineffective or recurrent cases.