

急性腸炎(主として赤痢)に対する Pipemidic acid の治療効果の検討

鶴飼新一郎・飯村 達・松原義雄・清水長世

都立豊島病院伝染科

(院長:平石 浩博士)

サルファ剤耐性赤痢に引続いて抗生剤耐性赤痢が出現してすでに久しい。その間新しく開発された薬剤を含めて、多くの薬剤が使用され、本症に対する治療効果が検討されてきた。そして耐性赤痢菌の多くは多剤耐性となり、耐性頻度の急速な上昇と、交叉耐性その他の問題をはらんで、使用薬剤はますます多種にわたり、その選択は複雑化し、今日におよんだ。

治療薬剤のなかには耐性赤痢に対してかなり有効なものがあつたが、往年の感受性菌だけの時代に行なわれた化学療法にみられたような、画期的効果がえられる薬剤は遂にみあたらなかった。近年における赤痢の治療はこれら有効と思われる薬剤のうち2者を選んで、併用する方法が多く行なわれている。このことはこれら薬剤の単独での治療効果はなほだ不満足なものであることを示唆しているものである。

今般新たに開発された Pipemidic acid (PPA) は Piromidic acid (PA) と同じ、pyridopyrimidine の誘導体であるが、グラム陰性菌に有効で、かつ PA および Nalidixic acid (NA) 耐性菌にも有効であり、動物実験における毒性はきわめて低く、また抗菌性、安定性などもかなり高いものであるという。

われわれは、PPA について、赤痢を主にサルモネラ腸炎、腸炎ビブリオ腸炎および既知病原体陰性の急性腸炎に対する臨床的治療効果と、その除菌効果について検討した。また、分離株について本剤の抗菌力、およびその他の抗菌剤に対する感受性についても検査した。

以上の成績について報告する。

治療の対象

対象となったものは昭和49年7月から12月の間に赤痢患者ならびに保菌者として都立豊島病院伝染科に収容された症例で、菌検索の結果は赤痢60例、サルモネラ腸炎4例、腸炎ビブリオ腸炎8例、菌陰性に終始した急性腸炎22例、計94例であつた。

赤痢のうち急性症状を呈していた例は20例で、他は健康保菌者および病後排菌者であり、その他の急性腸炎例はいずれも急性症状を呈していた例である。年齢、性別構成は成人51例、小児43例であり、男56例、女38例で、詳細は Table 1 に示した。

Table 1 Age and sex of subjects

		Patients		Carriers		Total
		M	F	M	F	
Dysentery	Adults	3	5	4	13	25
	Children	8	4	13	10	35
	Subtotal	11	9	17	23	60
Salmonella colitis	Adults	1	2			3
	Children		1			1
Vibrio colitis	Adults	7	1			8
	Children					0
Acute colitis (Negative organism)	Adults	15				15
	Children	5	2			7
Total		39	15	17	23	94

M: Male, F: Female

薬剤投与方法と投与量

PPA 投与による治療は、なるべく早期に投与を開始することを原則とした。成人に対しては本剤1日量 1.5 g (50 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg 含有錠使用) を分3して、8時間ごとに5日間連続投与した。小児に対しては体重によって、1日量 300~750 mg (25~30 mg/kg) とし、成人と同様の投与方法によって治療した。

菌検索と薬剤感受性検査

糞便は一般には採便管により採取し、直接培養を行なういっぽう、ラバポート培地によるサルモネラの増菌培養を行なった。分離用培地は SS, BTB, DHL, TCBS などを用いた。菌検索は毎日1回連続して行なうことを原則としたが、一部には入院第2週以後は週4回のわりで行なったものもある。薬剤感受性はストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、カナマイシン、アミノベンジルペニシリン、ナリジクス酸などについては栄研3濃度ディスクにより、PPA については平板希釈法によって MIC ($\mu\text{g/ml}$) を求めた。

治療成績

1. 臨床成績

Table 2 Clinical effect of various drugs in dysentery

Drugs (Number of cases)	Symptoms	Defervescence	Disappearance of blood stool	Recovery of stool character	Decrease of evacuation
PPA (20 cases)		1.8	1.8	3.1	1.7
NA (33 cases)		1.4	1.9	2.9	1.7
EM (23 cases)		2.3	2.2	5.5	2.3
TC (19 cases)		1.5	2.1	4.1	2.3

Note: Mean number of days required till disappearance of symptoms from the beginning of administration

Table 3 Clinical effect in acute colitis

(Except dysentery)

Diagnosis	Symptoms	Defervescence	Disappearance of blood stool	Recovery of stool character	Decrease of evacuation	Inefficacy
<i>Vibrio colitis</i>		1.6	1.3	3.6	1.6	0
<i>Salmonella colitis</i>		3.0	5.0	5.0	2.0	0
Negative organism		1.4	1.6	3.8	2.0	0

Note: Mean number of days required till disappearance of symptoms from the beginning of administration

赤痢のうち急性症状のあった例について、本剤投与開始後解熱までの日数、便性については血液が消失するまでの日数と、便性状が軟便または普通便となり、膿粘液などが消失するまでの日数、および便回数が1日2回以下に減少するまでの日数についてしらべた。

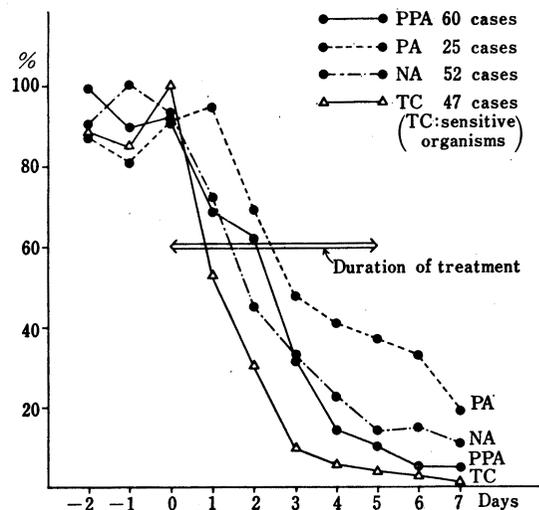
Table 2 は、今回の成績と従来われわれが赤痢治療に用いた NA による治療例 33 例¹⁾、エリスロマイシン (EM) による治療例 23 例²⁾、テトラサイクリン (TC) による感受性菌赤痢の治療例 19 例について、同様に調査したものとを比較したものである。臨床症状に対する効果は治療対象における重症例の多寡によって、かなり左右されるものであるが、本剤は投与開始後これらの症状の改善に要した平均日数を見るかぎりでは、その効果は他剤に劣らず、良好なものといえよう。

赤痢以外の急性腸炎に対する臨床効果は Table 3 に示したが、赤痢の場合と同様に症状の改善までに要した日数についてみると、サルモネラ腸炎は他の急性腸炎に比して、症状の改善が遅延していることが目立っている。しかし、多くの例で本剤投与中か投与終了に前後して症状の改善がみられていることから、ある程度の臨床効果が認められたとみるべきであろうが、症例が少ないので結論はさし控えたい。感染性腸炎研究会報告³⁾によれば、菌陰性例および腸炎ビブリオ腸炎の症状改善は赤痢より早く、とくに腸炎ビブリオ腸炎は自然治癒傾向が高いのであるが、PPA のこれらの疾患に対する効果は、Table 3 の成績からみると、赤痢に対する臨床効果には劣るが、本剤投与期間中にほとんどの例に症状の改善がみら

れ、主症状の消退が著しく遅れた例はなく、臨床上全例有効と思われる。

2. 対排菌効果

Fig. 1 は各種薬剤投与開始の 2 日前から、投与開始後 7 日間の、毎日の検便回数に対する菌検出例の百分率をグラフに示したものである。投与開始後 7 日目までの除菌経過をみると、PPA のカーブは TC より緩慢な下がりかたであるが、PA³⁾ より明らかに急峻であり、薬剤投与 4 日目からは NA よりもやや早く下降している。ま

Fig. 1 Rate of *Shigella* discharge after drugs administration

た Table 4 は対排菌効果の判定基準として、われわれが使用しているもので、薬剤投与開始の翌日から菌は陰性となり、その後排菌をみないものを著効 (A) とし、薬剤投与中から投与終了後も引続き持続的に排菌のみられる全く無効 (Z) と思われるものまでを区分してある。

この基準にあてはめて他剤と比較したのが Table 5 である。有効率からみると、PPA は 86.7% で TC には劣るが、他の 2 剤に比べて優れていた。NA と比べてみると著効 (A) はやや少ないが、無効 (Z) も少なかった。従来、赤痢の諸種薬剤による除菌効果のうえで成人に

Table 4 Criteria for evaluation of effectiveness in bacterial elimination

1. Culture became negative the day after commencement of administration; no causative organisms were detected thereafter.	←-----→ (A) +----- - - - - - - - - -
2. Culture became negative 4 days after commencement of administration; no causative organisms were detected thereafter.	←-----→ ←-----→ (B) +++++-----, +- +----- -
3. Culture became negative 6 days after commencement of administration; no causative organisms were detected thereafter.	←-----→ (C) ++-++++----- - - -
4. Culture became negative but thereafter causative organisms were detected transiently and subsequently no organisms were detected without administration of any other drugs, or culture was positive till the 6th day of administration but became negative thereafter.	←-----→ (X) +++- ----- +- ----- ←-----→ ++-++++----- - - - -
5. Organisms were detected sporadically during and after administration of the drug, or the culture became negative but organisms were detected again later and another drug was administered.	←-----→ ←.....→ (Y) +-+ + - - - + - + + - - - - - ←.....→ + - - - - - - - + + - - - - -
6. Organisms were detected almost continuously even after 7 or more days after commencement of administration.	←-----→ (Z) ++-++++-+-++++

Table 5 Effect of various drugs against *Shigella* discharge

Drugs (Number of cases)	Effect*	Effective				Ineffective		
		A	B	C	Total	X	Y	Z
PPA (60 cases)		13 (21.7)	36 (60.0)	3 (5.0)	52 (86.7)		5 (8.3)	3 (5.0)
PA (25 cases)			5 (20.0)	2 (8.0)	7 (28.0)		10 (40.0)	8 (32.0)
NA (52 cases)		14 (26.9)	18 (34.6)	6 (11.5)	38 (73.0)	3 (5.8)	6 (11.5)	5 (9.6)
TC (47 cases)		19 (40.4)	23 (48.9)	2 (4.3)	44 (93.6)	2 (4.3)	1 (2.1)	

* Rate of effectiveness (%)

比して小児が劣ることは一般に知られていることで、本剤においても対象の年齢による対排菌効果を検討した。Table 6 は成人と小児にわけて対排菌効果を比べたもので、小児は有効率において成人と大差はみられなかった。Table 7 は患者と保菌者にわけて対排菌効果をみたものであるが、患者のほうがいくらか高い有効率であった。

サルモネラ腸炎は4例中3例に再排菌がみられた。このうち2例は投与開始翌日に菌陰性となり、1例は退院時に、1例は退院後7日目(投与開始後23日目)にはじめて再排菌をみた。有効の1例は赤痢の対排菌効果にあてはめると(A)であった。この結果は良好な成績とはいえないが、本症の除菌はひじょうに困難な例が多いこ

と、今回の治療例数の少ないことから、この成績をもって本症に対する対排菌効果を論ずることはできない。腸炎ビブリオ腸炎8例については、いずれの例も長期排菌および再排菌はみられず、本症の一般的な経過を辿ったとみるべきで、本症に関するかぎり、長期排菌および再排菌は他剤投与の場合でもほとんどみられず、本症について対排菌効果をあげることは、余り意義のないものといえよう。

分離菌の薬剤感受性

PPA 以外の抗菌剤に対する耐性パターンは Table 8 にあげた。赤痢菌はB群3a菌1株が感受性菌のほかは、D群の供試株全株が耐性株であった。サルモネラは4株中3株が *Salmonella typhimurium* で他の1株はC₂群(菌型不詳)であり、これら4株中2株が耐性株であった。PPA に対する感受性は Table 9 に示した。赤痢菌57株の MIC は大部分の株が 1.56 μg/ml および 3.12 μg/ml で、0.78, 6.25 μg/ml および 12.5 μg/ml のものが各1株であり、高度耐性を示したものはなかった。12.5 μg/ml のMIC を示した1例は再排菌をみた例で、この株はNAも MIC 100 μg/ml で耐性を示したが、投与後の株は感受性の低下をみなかった。再排菌のみられた赤痢のうち投与前後の菌株について感受性をしらべたのは2例であり、他の1例はPPAのMIC 1.56 μg/ml から 25 μg/ml に、NAのMIC 3.12 μg/ml から 400 μg/ml に感受性の低下がみられた。

サルモネラ4株のMICは3.12 μg/ml および 6.25 μg/ml であった。このうちの再排菌例1例について投与前後の菌株につき感受性をしらべたが、感受性の低下は認められなかった。

腸炎ビブリオ4株のうち2株が12.5 μg/ml であり、他菌に比べて本剤に対する感受性は低い傾向のように思われた。

Table 6 Effect of PPA against *Shigella* discharge in adults and children

Number of cases	Effective				Ineffective	
	A	B	C	Total	Y	Z
Adults 25 cases	5 (20.0)	16 (64.0)	1 (4.0)	22 (88.0)	1 (4.0)	2 (8.0)
Children 35 cases	8 (22.9)	20 (57.1)	2 (5.7)	30 (85.7)	4 (11.4)	1 (2.9)

* Rate of effectiveness (%)

Table 7 Effect of PPA against *Shigella* discharge in patients and carriers

Number of cases	Effective				Ineffective	
	A	B	C	Total	Y	Z
Patients 20 cases	4 (20.0)	13 (65.0)	1 (5.0)	18 (90.0)	2 (10.0)	
Carriers 40 cases	9 (22.5)	23 (57.5)	2 (5.0)	34 (85.0)	3 (7.5)	3 (7.5)

* Rate of effectiveness (%)

Table 8 Resistance of the isolated organisms

Organisms	Number of examined strains	Number of resistant strains	Resistance														
			S	S	C	S	S	C	C	S	S	C	C	K			
<i>Shigella</i>	B3a	1	0														
	D	52	52	4	2	1	17		4	1			21	2			
<i>Salmonella</i>	<i>Salm. typhimurium</i>	3	2									1					1
	<i>Salm. C₂</i>	1	0														
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	8	7						1					1			1	4

Note ; S : Streptomycin, C : Chloramphenicol, K : Kanamycin, T : Tetracycline, P : Aminobenzylpenicillin, N : Nalidixic acid

Table 9 Sensitivity against PPA

Organisms		Number of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
			0.78	1.56	3.12	6.25	12.5
<i>Shigella</i>	B3a	1		1			
	D	56	1	34	19	1	1
<i>Salmonella</i>	<i>Salm. typhimurium</i>	3			2	1	
	<i>Salm. C₂</i>	1			1		
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>		4			1	1	2

薬剤の副作用

PPA 投与の全例94例について、経過中に自覚的に薬剤の副作用と思われるものは認められず、対象例から無選択に抽出した10例について、投与前後の検尿、肝機能、血液像などをしらべたが、異常値を示したものはなかった。

考 案

諸種の急性腸炎の臨床症状に対する本剤の効果については、前述のように最も回復の遅いサルモネラ腸炎においても、本剤投与終了に前後して症状の改善がみられたことから、有効であるといえよう。しかしながら、急性腸炎の多くは、臨床自然治癒傾向がかなり強く、なかでも近年の赤痢においては軽症例が多いことは、衆目の一致するところであり、したがって治療効果の判定は臨床効果よりも、対排菌効果のほうを重視して判定すべきものであると考える。

本剤の赤痢における対排菌効果をみると、成人と小児では成人に有効率が高く、小児に低かったことは、従来の他剤使用の場合と同じ傾向であるが、他剤において時にみられているような、大きな差はみられなかった。また、患者と保菌者にかけてみた対排菌効果の成績も患者のほうに有効率が高く、臨床症状の有無よりも病後排菌者のように、治療開始時期の遅れが、有効率を低下させたような結果であった。

分離赤痢株の感受性と対排菌効果の関連をみると、持続排菌ないし再排菌をみた例8例中、検査しえた6株のうち1株が PPA に最も低い $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、NA に $100 \mu\text{g/ml}$ の感受性を示したが、他はすべて菌株のなかで最も多い PPA の MIC $1.56, 3.12 \mu\text{g/ml}$ の感受性であったことと、とくに高い耐性を示した株がなかったことから、分離菌の本剤感受性のこの程度のばらつきは対排菌効果との間に、とくに相関はないように思われた。

再排菌例のうち赤痢の1例で本剤投与前の分離株 MIC が、PPA $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、NA $3.12 \mu\text{g/ml}$ であったものが、投与後の株がそれぞれ $25, 400 \mu\text{g/ml}$ に感受性の低下を認めた。この1例だけで推論することは無理であるが、赤痢菌の本剤に対する耐性獲得が容易かもしれないし、また、耐性獲得のうえて NA となんらかの関連がある可能性も考えられる。

総 括

赤痢60例、サルモネラ腸炎4例、腸炎ビブリオ腸炎8例、菌陰性の急性腸炎22例、計94例に対して、PPA による治療を行ない、臨床的にはすべて有効であった。

対排菌効果の赤痢における有効率は86.7%でかなり良好な成績であった。サルモネラ腸炎については、4例中3例に再排菌を認め、対排菌効果は良好なものではなかった。サルモネラ腸炎の除菌については、現在著効を奏する薬剤はみあたらず、今回は例数も少なかったもので、さらに本剤の投与期間の延長、または他剤との併用などによってその効果を検討したい。

副作用として認められるものはなかった。

PPA の供与ならびに分離株の本剤に対する感受性試験は大日本製薬 K. K. のご厚意によった。付記して深謝の意を表す。

文 献

- 1) Wintomylon 赤痢検討会報告集, 第一製薬 K. K. 17, 1967
- 2) 鶴飼新一郎 (感染性腸炎研究会): 感染性腸炎の臨床. 総合臨床 24(5): 936, 1975
- 3) 平石 浩, 鶴飼新一郎, 飯村 達, 清水長世, 松原義雄, 角田孝穂: Piromidic acid による赤痢 (ソクネ菌) の治療成績. Chemotherapy 19(5): 443, 1971

CLINICAL STUDY OF PIPEMIDIC ACID IN ACUTE COLITIS

SHIN-ICHIRO UKAI, TATSU IIMURA, YOSHIO MATSUBARA
and NAGAYO SHIMIZU

Department of Infectious Diseases, Metropolitan Toshima Hospital
(Director of Metropolitan Toshima Hospital: Dr. KO HIRAISHI)

Pipemidic acid was administered to 60 cases of bacillary dysentery, 4 cases of colitis due to *Salmonella*, 8 cases of colitis due to *Vibrio parahaemolyticus* and 22 cases of acute colitis where causative organisms could not be detected. Clinical symptoms were improved by this drug in almost all cases. The rate of effectiveness as determined by the elimination of infecting organisms was 86.7% in bacillary dysentery. No adverse effect was observed in all cases.