赤痢および赤痢類似疾患における Pipemidic acid に関する基礎的・臨床的研究

杉山茂彦・赤尾　満・足立利幸
大阪市立桃山病院感染症センター
戸谷徹造・天野冨貴子
名古屋市立東市民病院
小林祥男・今井千尋
京都市立病院
山本琢三・角田沖介
神戸市立中央市民病院

はじめに

大日本製薬総合研究所において，pyridopyrimidine 誘導体から，先に Piromidic acid（以下，PA と略す）が開発されたが，その後，その新しい誘導体の1つである Pipemidic acid（以下，PPA と略す）が開発された。本剤は，主としてグラム陰性菌に有効であり，また，緑膿菌や PA および Nalidixic acid（以下，NA と略す）耐性菌にも有効であること[1]から，昭和49年5月から50年2月にわたり名古屋市立東市民病院，京都市立病院，神戸市立中央市民病院および大阪市立桃山病院に入院した細菌性赤痢患者，赤痢保菌者および赤痢類似疾患に対する PPA 経口剤の治療効果ならびにその副作用について検討するとともに，臨床分離赤痢菌に対する PPA と PA，PPA と NA との抗菌力を比較検討したので，その成績を以下に報告する。

抗菌力

1. 方法

昭和46年度から49年度までに桃山病院に入院した細菌性赤痢患者および赤痢保菌者の散発例から分離した赤痢菌70株について，PPA，NA および PA の MIC を測定し，PPA と NA，PPA と PA の抗菌力を比較した。

2. 成績

1) PPA と NA との抗菌力の比較（Fig. 1）

PPA および NA 耐性を示す1株を除き，NA では MIC 12.5 μg/ml が2株，6.25 μg/ml が8株，3.12 μg/ml が37株，1.56 μg/ml が21株および 0.78 μg/ml が1株であるのに対し，PPA ではすべて 1.56 μg/ml 以下の MIC を示し，NA とは交叉耐性を示さず，抗菌力の比較では，半数以上が NA より2～4倍抗菌力の良い成績であった。

2) PPA と PA との抗菌力の比較（Fig. 2）

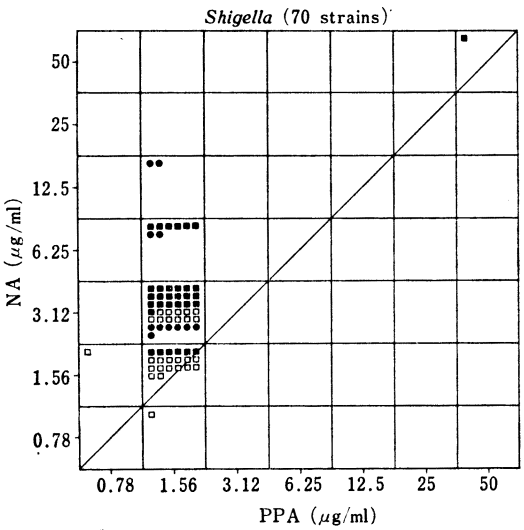
赤痢菌に対する PA の抗菌力は NA より4～8倍悪い成績で PA と NA は交叉耐性を示すことは以前報告した[2,3,4]が，今回の成績でも PA の抗菌力は悪く，PPA と NA との比較より，8～16倍悪い成績であった。

臨床

1. 症例および投与法

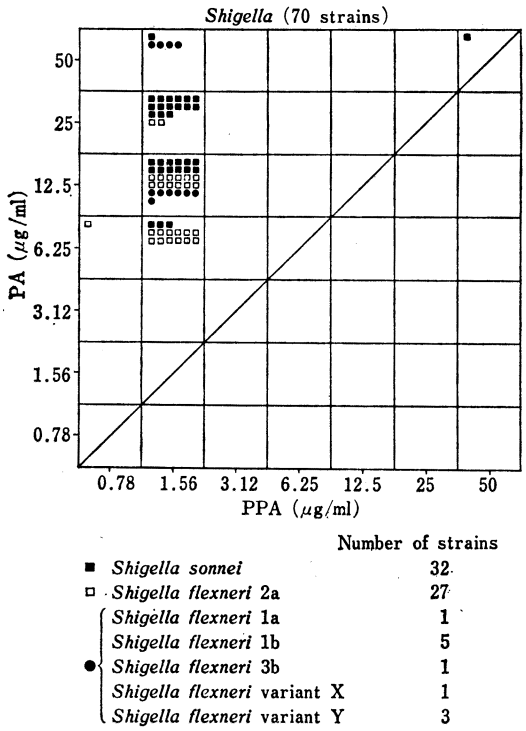
症例は，名古屋市立東市民病院，京都市立病院，神戸市立中央市民病院および大阪市立桃山病院に入院した細

Fig. 1 Cross-resistance between PPA and NA



		Number of strains
■	*Shigella sonnei*	32
□	*Shigella flexneri* 2a	27
●	*Shigella flexneri* 1a	1
	Shigella flexneri 1b	5
	Shigella flexneri 3a	1
	Shigella flexneri variant X	1
	Shigella flexneri variant Y	3

Fig. 2 Cross-resistance between PPA and PA



菌性赤痢患者20例，赤痢保菌者（病後保菌者も含む）13例，腸炎ビブリオ性腸炎3例，サルモネラ症1例および赤痢様症状を呈したが菌陰性であった13例の計50例に対し，PPA の経口剤（125 mg，250 mg，500 mg 含有錠）を投与した。

投与方法は，赤痢保菌者で1日投与量が 0.75 g の1例を除き，1.0～2.0 g の投与を行ない，投与期間はすべて5日間とした。なお，表における臨床症状は PPA 投与時の症状を示し，数字は PPA を投与してから何日目かを表わす。したがって，投与日を0とし，次の日を1とした。

2. 効果判定基準

効果判定は細菌学的効果を主とし，投与6日目までに排菌をみないものを有効とし，再排菌を認めたものを無効とした。臨床効果については，投与6日目までに便中の血液，粘液が消失し，有形便を形成したものを有効とした。

3. 成績

1) 細菌性赤痢患者（Table 1）

細菌性赤痢患者20例における No. 1 から No. 13 までは，ある中学校の集団赤痢で，分離赤痢菌の感受性は PPA 1.56 μg/ml で，1日投与量は 1.0 g であったが，No. 10, 11 の2例において臨床効果は有効であったがともに再排菌を認め，除菌効果は無効であった。No. 14 は有形便形成までの日数が遅く，11日目に有形便形成し，PPA 投与終了後，他の抗生剤を投与せず回復したため，臨床効果不明とした。No. 16 はセファレキシンの投与により除菌効果は認めたが臨床効果無効のため，PPA を投与したのであるが無効に終わった症例である。

以上，臨床効果においては，20例中1例無効，1例不明で有効率は19例中18例有効で 94.7％，除菌効果は，19例中17例有効で有効率は 89.5％であった。なお，PPA 投与後における下熱までの日数はすべて1日で下熱し，便性では，血液消失までの日数は平均1.7日，粘液消失までの日数は平均2.5日，有形便形成までの日数は平均2.8日および菌消失までの日数は平均2.5日であった。なお，再排菌を認めた No. 10, 11 においては，PPA 投与前の分離菌の MIC は PPA がともに 1.56 μg/ml，NA では 3.12 μg/ml と 6.25 μg/ml であったものが，PPA 投与終了後再排菌として分離された赤痢菌は，No. 10 では PPA 25 μg/ml および NA 400 μg/ml，No. 11 においては，PPA 100 μg/ml および NA 400 μg/ml 以上と，治療中に耐性上昇を認めた。

2) 赤痢保菌者（Table 3）

赤痢保菌者13例における PPA の除菌効果は No. 3 の1例に再排菌を認めたが，他の12例においては除菌効果を認め，菌消失までの日数は平均3.0日であった。

3) 赤痢類似疾患（Table 2）

No. 1 から No. 3 までは，腸炎ビブリオ性腸炎であるが，3例とも臨床効果および除菌効果は有効であった。No. 4 のサルモネラ症の保菌例においては，1日投与量 1.5 g を合計15日間投与したが除菌効果を認めなかった。No. 5 から No. 17 までは，赤痢様症状を呈したが起炎菌が検出されなかった菌陰性例であるが，臨床効果では，5日目に有形便を形成したが9日目まで粘液の付着をみた No. 15（しかし，他の抗生剤を投与せず粘液は消失した）を除き，すべて臨床効果は有効であった。これら有効例の下熱までの日数は平均1.4日，血液消失までの日数は3.3日，粘液消失までの日数は3.4日，有形便形成までの日数は平均3.2日の成績であった。

副　作　用

PPA 使用50例における自覚的な副作用としては，1例も認められなかった。他覚的には，投与前と投与終了後における検査の結果，尿検査では，22例について蛋白，糖およびウロビリノーゲン，そのうち20例について沈渣を行なったところ，投与前に蛋白を認めたものが8例で，そのうち投与終了後も蛋白を認めたものが1例だけで，悪化した症例は認めなかった。糖については，

Table 1 Clinical effect of PPA on bacillary dysentery

Case No.	Patient	Sex & Age	Organism	Administration of PPA	Days* required for						Recurrence	Re-appearance of organism	Effect	
				Daily dose (g) × Duration (day)	Defervescence	Disappearance of bloody stool	Disappearance of mucous stool	Formed stool	Detection of organism	Elimination of organism			Clinical	Bacteriological
1	E.M.	F,14	*sonnei*	1.0 × 5	1	1	1	3	0	1	−	−	+	+
2	K.K.	M,14	*sonnei*	1.0 × 5	1	3	3	3	0	1	−	−	+	+
3	T.Y.	F,14	*sonnei*	1.0 × 5	1	0	6	6	0	1	−	−	+	+
4	H.Y.	M,14	*sonnei*	1.0 × 5	1	1	4	4	0	1	−	−	+	+
5	Y.Y.	M,14	*sonnei*	1.0 × 5	0	0	0	1	1	3	−	−	+	+
6	N.Y.	F,14	*sonnei*	1.0 × 5	−	−	1	4	1	3	−	−	+	+
7	T.M.	F,14	*sonnei*	1.0 × 5	−	−	3	3	1	3	−	−	+	+
8	K.K.	F,14	*sonnei*	1.0 × 5	−	−	1	1	0	1	−	−	+	+
9	J.K.	M,14	*sonnei*	1.0 × 5	−	−	1	1	−1	0	−	−	+	+
10	N.N.	F,14	*sonnei*	1.0 × 5	−	1	3	5	12	14	−	+	+	−
11	Y.M.	F,14	*sonnei*	1.0 × 5	−	−	3	3	10	12	−	+	+	−
12	Y.H.	M,14	*sonnei*	1.0 × 5	−	−	−	2	−2	0	−	−	+	+
13	M.O.	F,14	*sonnei*	1.0 × 5	−	1	−	1	−2	0	−	−	+	+
14	I.Y.	M,69	B 1b	1.5 × 5	−	1	5	11	1	4	?	−	?	+
15	T.A.	F,65	*sonnei*	2.0 × 5	−	1	1	2	1	2	−	−	+	+
16	S.I.	F,64	B 2a	2.0 × 5	−	7	9	9			+	−	−	
17	K.O.	F,68	B 2a	2.0 × 5	−	1	−	2	2	5	−	−	+	+
18	H.H.	M,31	B 2a	2.0 × 5	1	2	2	3	1	3	−	−	+	+
19	K.N.	F,62	B 4	2.0 × 5	−	−	2	5	3	4	−	−	+	+
20	T.N.	M,35	B 2a	2.0 × 5	−	3	2	3	1	3	−	−	+	+

* The day when administration of PPA was initiated is regarded as day 0.

Table 2 Clinical effect of PPA on dysentery-like diseases

Case No.	Patient	Sex & Age	Organism	Administration of PPA	Days* required for						Recurrence	Re-appearance of organism	Effect	
				Daily dose (g) × Duration (day)	Defervescence	Disappearance of bloody stool	Disappearance of mucous stool	Formed stool	Detection of organism	Elimination of organism			Clinical	Bacteriological
1	Y. S.	M, 27	*Vibrio* K-15, K-57	1.5 × 5	1	1	2	4	0	1	−	−	+	+
2	N. A.	M, 36	*Vibrio* K-15, K-57	1.5 × 5	1	−	2	2	1	2	−	−	+	+
3	T. H.	M, 53	*Vibrio* K-15, K-57	1.5 × 5	1	−	3	3	0	1	−	−	+	+
4	S. I.	F, 59	*Salmonella* B group	1.5 × 5 1.5 ×10	carrier							+		−
5	Y. Y.	M, 11	Negative	1.0 × 5	−	1	1	2			−		+	
6	H. M.	F, 19	Negative	1.0 × 5	1	−	−	2			−		+	
7	T. Y.	F, 6	Negative	1.0 × 5	−	3	3	4			−		+	
8	K. K.	M, 7	Negative	1.0 × 5	−	5	5	5			−		+	
9	Y. N.	M, 10	Negative	1.0 × 5	2	−	1	1			−		+	
10	G. K.	F, 52	Negative	1.5 × 5	−	−	3	2			−		+	
11	M. M.	F, 23	Negative	1.5 × 5	2	2	5	3			−		+	
12	H. Y.	F, 41	Negative	1.5 × 5	1	−	4	−			−		+	
13	M. S.	F, 21	Negative	2.0 × 5	−	3	3	4			−		+	
14	H. T.	M, 27	Negative	2.0 × 5	1	4	4	4			−		+	
15	K. I.	F, 40	Negative	2.0 × 5	−	5	9	5			−		−	
16	S. N.	F, 21	Negative	2.0 × 5	−	5	5	5			−		+	
17	K. O.	F, 26	Negative	2.0 × 5	−	−	3	3			−		+	

* The day when administration of PPA was initiated is regarded as day 0.

Table 3 Clinical effect of PPA on carriers of dysentery bacilli

Case No.	Patient	Sex & Age	Organism	Administration of PPA	Days* required for		Re-appearance of organism	Bacteriological effect
				Daily dose (g) × Duration (day)	Detection of organism	Elimination of organism		
1	J.O.	M,10	B 2a	0.75 × 5	1	3	−	+
2	S.I.	M,14	*sonnei*	1.0 × 5	1	3	−	+
3	K.M.	M,14	*sonnei*	1.0 × 5	6	8	+	−
4	S.U.	M, 5	B 2a	1.0 × 5	2	3	−	+
5	O.K.	M,48	B 2a	1.5 × 5	0	1	−	+
6	H.N.	F,34	B 2a	2.0 × 5	−1	1	−	+
7	S.H.	M,61	B 2a	2.0 × 5	2	6	−	+
8	H.K.	M,37	B 2a	2.0 × 5	2	4	−	+
9	K.O.	F,34	B 2a	2.0 × 5	−2	0	−	+
10	T.K.	F,33	B 2a	2.0 × 5	2	4	−	+
11	M.S.	F,56	B 1b	2.0 × 5	−2	0	−	+
12	A.T.	M,32	B 2a	2.0 × 5	1	3	−	+
13	T.N.	F,83	B 2a	2.0 × 5	1	3	−	+

* The day when administration of PPA was initiated is regarded as day 0.

投与前後とも陽性は1例もなかった。ウロビリノーゲンについてもとくに悪化は認めなかった。沈渣所見では，投与前に赤血球を認めたもの7例，円柱を認めたもの1例であったが，投与終了後において赤血球を認めたもの1例だけで，他の症例は正常化した。

肝機能検査は10例について行なったが，悪化例は認められず，赤痢患者 No. 14 では投与前は S-GOT 141 u, S-GPT 55 u および Urea-N 63 mg/dl であったものが，投与終了後には S-GOT 21 u, S-GPT 15 u と正常化し，Urea-N 79 mg/dl と，とくに悪化は認められなかった。赤痢類似疾患 No. 3 では，投与前 S-GOT 67 u, S-GPT 55 u, 投与終了後 S-GOT 70 u, S-GPT 69 u と，とくに変化なく，他の8例においても全く異常を認めなかった。

なお，13例について血液一般検査を行なったが異常例は認めなかった。

結　　語

1) PPAの抗菌力を，臨床分離赤痢菌70株について検討した結果，1株の耐性菌を除き他はすべて 1.56 μg/ml 以下で発育を阻止した。また，NAおよびPAとの比較においては，NAより2～4倍，PAより8～16倍もPPAの抗菌力がすぐれた成績であった。また，PPAはNAおよびPAとは臨床分離赤痢菌70株の抗菌力においては，交叉耐性を示さなかった。

2) 臨床成績では，細菌性赤痢患者20例における臨床効果は20例中1例無効，1例不明で，有効率は19例中18例で94.7％と良く，除菌効果においても，19例中17例に有効で，有効率89.5％の良い成績であった。

次に赤痢保菌者13例においては，1例に再排菌を認めただけで，12例有効であった。

赤痢類似疾患では，腸炎ビブリオ性腸炎の3例はともに著効を示したが，サルモネラ症の保菌者の1例は PPA 1日 1.5 g 投与を合計15日間行なったが，除菌効果を認めなかった。菌陰性例の13例においては，13例中1例は臨床効果が無効であったが，他の12例はすべて臨床効果は有効であった。なお，細菌性赤痢患者の再排菌例の2例においては，投与前の分離菌の MIC が PPA はともに 1.56 μg/ml および NA 3.12 μg/ml と 6.25 μg/ml であったものが，再排菌として分離された時点では，MIC が1例は PPA 25 μg/ml および NA 400 μg/ml, 他の1例は PPA 100 μg/ml および NA 400 μg/ml 以上と，治療中に耐性上昇を認めた。

3) 副作用においては，自覚的にも，他覚的においても認められず，PPA 投与前に肝障害の認められた2症例においても，1例は投与終了後には正常化し，他の1例は悪化を認めなかった。

文　　献

1) 清水当尚，高瀬善行，中村信一，片江宏巳，南明，中田勝久，井上　了，石山正光，久保雄嗣：Pipemidic acid の抗菌作用。Chemotherapy 23(9)：2659～2667, 1975

2) 杉山茂彦，中島邦夫，赤尾　満，北川睦男，中村

稔，谷垣利幸，保井英憲：赤痢および赤痢類似疾患における Piromidic acid に関する基礎的，臨床的研究。Chemotherapy 19：463～469, 1971
3) 戸谷徹造，天野冨貴子：Piromidic acid による細菌性赤痢および赤痢様疾患について。Chemotherapy 19：450～458, 1971
4) 山本琢三，角田沖介：感染性下痢症に対する Piromidic acid の応用。Chemotherapy 19：470～474, 1971

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PIPEMIDIC ACID IN DYSENTERY AND DYSENTERY-LIKE DISEASES

SHIGEHIKO SUGIYAMA, MITSURU AKAO and TOSHIYUKI ADACHI
Osaka Municipal Momoyama Hospital, Infectious Disease Center
TETSUZO TOTANI and FUKIKO AMANO
Nagoya Municipal Higashi City Hospital
YOSHIO KOBAYASHI and CHIHIRO IMAI
Kyoto City Hospital
TAKUZO YAMAMOTO and OKISUKE TSUNODA
Kobe Municipal Central City Hospital

Antibacterial activity of pipemidic acid (PPA) was examined in 70 clinical isolates of *Shigella* sp. All isolates were inhibited by 1.56 μg of the drug per ml except for one resistant strain. Compared to nalidixic acid (NA) and piromidic acid (PA), PPA was 2 to 4 times more potent than NA and 8 to 16 times more potent than PA. PPA was not completely cross-resistant with the other two drugs.

Clinical results, when PPA was administered mostly at 1 to 2 g for 5 days, were effective in 18 of 20 cases of bacillary dysentery, ineffective in 1 and unknown in 1, the efficacy rate being 94.7%. Causative bacteria were eliminated in 17 of 19 cases, the elimination rate being 89.5%. Of 13 carriers of dysentery bacilli, effectiveness was observed except for one showing re-appearance of the infecting organism. Among the other dysentery-like diseases, PPA showed excellent effect in 3 cases of food poisoning due to *Vibrio parahaemolyticus*, but failed to eliminate the infecting organism in 1 carrier of *Salmonella* sp. at a daily dose of 1.5 g for 15 days. In 13 cases where causative organisms were not able to be detected, 12 were effective and 1 ineffective. It was found that the sensitivity of the infecting organisms to PPA and NA became lower when they re-appeared after treatment with the former drug in 2 cases of bacillary dysentery.

Side effects were not observed subjectively and objectively in all cases. In 2 cases showing high S-GOT and S-GPT levels, these levels were normalized after medication in one and remained unchanged in another.