急性腸炎に対する Pipemidic acid の二重盲検比較試験による薬効評価

三 輪 谷 俊 夫·竹 田 美 文 大阪大学微生物病研究所

朝 田 誠 朝田内科 143 森 健 兩森内科 保 俊 夫 上 上保医院 大 野 久 治 大野医院 永 清 輝 松 大阪鉄道病院 木 村 健 太 郎 木村医院 喜 一 郎 島 島診療所 井 武 寺 男 千里山病院 郎 髙 木 三 高木医院 淵幸 博 田 田淵医院 中 村 善 良 中村医院 山二 郎 中 中山内科 進 橋 田 橋田内科 川 一 真 細 細川医院 進 田 村 村田内科 郎 森 森内科

吉 野 恒 夫 吉野医院

(昭和 55 年 7 月 17 日受付)

合成抗菌剤 Pipemidic acid (PPA) の急性腸炎に対する治療効果ならびに細菌学的効果を客観的に評価する目的で、Piromidic acid (PA) を対照薬として二重盲検法による比較試験を実施した。両剤とも 1 回 0.5 g を 1 日 3 回、3 ~ 6 日間経口投与した。総症例 1 19 例中除外,脱落を除いた 1 07 例について臨床的評価を、また糞便試料を採取し得た 1 03 例については 細菌学的検討を併せ行なった。

その結果、統一判定における者効率は PPA 群が 51.9%、PA 群が 41.8%、有効率はそれぞれ 96.2% と 90.9% であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。また有用性判定、さらには便性状、排便回数、下熱、腹痛に対する効果および副作用発現頻度に関しても、两 群間に有意差は認められなかった。

服薬前の糞便の細菌検査により病原菌として、腸炎ビブリオ (PPA 群2例、PA 群4例)、サルモネラ (1例、2例) および毒素原性大腸菌 (5例、3例) が検出された。サルモネラの2例 (1例、1例) および脱落、除外の毒素原性大腸菌の3例 (PPA 群3例) を除けば、両剤とも臨床的および細菌学的に有効であった。服薬前、中、後の糞便細菌費の測定では、服薬後いずれの群においても通性嫌気性グラム陰性菌の減少が見られたが、グラム陽性菌や嫌気性菌は殆んど変化しなかった。なお減少の程度は PPA 群のほうが著明であった。分離菌の MIC 測定では PPA および PA に耐性の通性嫌気性グラム陰性菌は殆んど認められなかったが、Ampicillin、Tetracycline または Chloramphenicol に耐性の菌はかなりの頻度で認められた。PPA または PA の服用により抗生物質耐性大腸菌の検出頻度および菌数は低下したが、とりわけ PPA の場合は著明で、服用終了後においても検出頻度および菌数は低下したままであった。

以上の結果から、PPA は急性腸炎に対し有用な薬剤であると考えられる。

合成抗菌剤 Pipemdic acid (PPA) の急性腸炎に対する治療効果ならびに細菌学的効果を客観的 に評価する目的で、Piromidic acid (PA) を対照薬として二重盲検法による比較試験を実施した。 両剤とも 100.5g を 100

その結果、統一判定におある著効率は PPA 群が 51.9%、PA 群が 41.8%、有効率はそれぞれ 96.2% と 90.9% であり、いずれも両群間に有意差は認められななかった。また有用性判定、さらには便性状、排便回数、下熱、腹痛に対する効果および副作用発現頻度に関しても、両群間に有意差は認められなかった。

服薬前の糞便の細菌検査により病原菌として、腸炎ビブリオ (PPA 群 2 例, PA 群 4 例), サルモネラ (1 例, 2 例) および毒素原性大腸菌 (5 例, 3 例) が検出された。サルモネラの2 例 (1 例, 1 例) および脱落、除外の毒素原性大腸菌の3 例 (PPA 群 3 例) を除けば、両剤とも臨床的および細菌学的に有効であった。 服薬前、中、後の糞便細菌機の測定では、服薬後いずれの群においても通性嫌気性グラム陰性菌の減少が見られたが、グラム陽性菌や嫌気性菌は殆んど変化しなかった。なお減少の程度は PPA 群のほうが著明であった。分離菌の MIC 測定では PPA および PA に耐性の通性嫌気性グラム陰性菌は殆んど認められなかったが、 Ampicillin、 Tetracycline または Chloramphenicol に耐性の菌はかなりの頻度で認められた。 PPA または PA の服用により抗生物質耐性大腸菌の検出頻度および菌数は低下したが、とりわけ PPA の場合は著明で、服用終了後においても検出頻度および菌数は低下したままであった。

以上の結果から、PPA は急性腸炎に対し有用な薬剤であると考えられる。

はじめに

Pipemidic acid (以下, PPAと略) は大日本製業総合研究所で開発された抗菌性化学療法 剤 である。本剤はFig.1 に示すように基本骨格として pyridopyrimidine 環を有するビリドンカルボン酸の誘導体であり、Piromidic acid (以下, PAと略) や Nalidixic acid (以下, NAと略) と類似の化学構造を有している。

本剤についての基礎的ならびに臨床的評価は、すでに第23回日本化学療法学会総会(神戸市、1975年5月)において行なわれり、PA や NA にないいくつかの特長を有することが認められている。すなわち、グラム陰性菌に対する抗菌力はPA、NAより数倍強く、またPA、NA耐性菌にも有効であり、さらに緑膿菌にも抗菌力を有し、これらの菌による感染症に有効である。

本剤は緑膿菌をはじめとして、各種グラム陰性菌による尿路感染症や中耳炎などに有用な薬剤として、1979年4月から市販され、これら疾息の治療剤として広く使用されている。

また、本剤の腸管感染症に対する評価はオープン試験ではあるが、鵜飼ら²⁾、杉山ら³⁾により行なわれており、本剤は赤痢、腸炎ピプリオ腸炎等の腸管感染症にも有効な薬剤であるとされている。

今回、われわれは、第一線の開業医院をおとずれた下 東を主訴とする急性腸炎患者に対する PPA の治療効果 ならびに細菌学的効果を客観的に評価する目的で、二重 育検法により、PAを対照薬剤として比較検討したので、 その成績を報告する。

方 法

1. 対象

常昭和 54 年2月から昭和 55 年3月の間に Table 1 に示す 16 医療施設を受診した下痢を主訴とする急性腸炎患者のうち、消化管に基礎疾患の認められないものを対象とした。

ただし、次の患者は対象から除外することとした。

- 1) 15 才未満の患者
- 2) 妊婦, 授乳婦
- 3) 重篤な腎および肝機能障害を有する患者

Fig. 1 Chemical structure of pipemidic acid

2. 試験薬剤

被検薬剤として1錠中 Pipemidic acid 250 mg を含有する淡黄色のフィルムコーティング錠を、また、対照薬剤として Piromidic acid 250 mg を含有する淡黄色のフィルムコーティング錠を用い、両薬剤は外観、包装とも全く識別出来ないように作製した。両薬剤とも PTP 包装した 18 錠を3日分とし、ユーットパックに入れ、ユニットパック2袋(6日分)を1症例分として白箔におさめ、PPA-PA と表示して一連番号を付した。

なお、両薬剤の含量、崩壊度試験は大日本製薬株式会 社において実施され、基準に合致したものであることが 確認されている。

3. コントローラー

コントローラーは大阪大学微生物研究所 田口鉄男教 授に依頼し、無作為割付、キーテーブルの保管ならびに 開封、開封後のデータ不変更および統計処理の公平性な どの保証を依頼した。

4. 投与方法

両薬剤とも、1回2錠(500 mg)を1日3回(1,500 mg)毎食後に服用することとし、原則として6日間投与した。なお、最低3日間投与して症状、所見が回復し、継続投与の必要がないと判断された場合、および症状、所見の回復傾向が見られず、薬剤の効果が期待できないと判断された場合は投与を中止してもよいこととした。

5. 併用薬剤

Table 1 Collaborated clinics

- 1. Asada Clinics (Dr. MAKOTO ASADA)
- 2. Amemori Clinics (Dr. TAKESHI AMEMORI)
- 3. Ueho Clinics (Dr. TOSHIO UEHO)
- 4. Oono Clinic (Dr. HISAHARU OONO)
- 5. Kimura Clinic (Dr. KENTARO KIMURA)
- 6. Shima Clinic (Dr. KIICHIRO SHIMA)
- 7. Senriyama Hospital (Dr. TAKEO TERAI)
- 8. Takagi Clinic (Dr. SABURO TAKAGI)
- 9, Tabuchi Clinic (Dr. YUKIHIRO TABUCHI)
- 10. Nakamura Clinic (Dr. YOSHINAGA NAKAMURA)
- 11. Nakayama Clinic (Dr. JIRO NAKAYAMA)
- 12. Hashida Clinic (Dr. SUSUMU HASHIDA)
- 13. Hosokawa Clinic (Dr. KAZUMA HOSOKAWA)
- 14. Murata Clinic (Dr. SUSUMU MURATA)
- 15. Mori Clinic (Dr. KAICHIRO MORI)
- 16. Yoshino Clinic (Dr. TSUNEO YOSHINO)

治療効果の判定に影響をおよぼす薬剤(抗菌剤,止瀉剤,乳酸菌製剤)の併用は原則として避けることとしたが、やむを得ず他の薬剤を併用した場合は、その薬剤名,使用量等を調査表に記載することとした。

6. 臨床効果の判定

投与開始前および投与期間中,毎日,体温,便性状 (水様便,泥状便,軟便,有形便の4段階),排便回数お よび自覚症状について調べ,臨床効果の判定を行なっ た。

1) 主治医判定

イ) 臨床効果

主治医の判断により、臨床効果を「著効」、「有効」、 「無形」の3段階に判定した。

口) 有用性

主治医の判断により、臨床効果、患者の印象、副作用等を勘案して、薬剤の有用性を、「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「無益」、「使用に耐えない」の5段階に判定した。

2) 統一判定

主治医判定とは別に参加医師全員により、効果判定基準を下記のようにもうけて、「著効」、「有効」、「無効」の3段階に判定した。

著効:服薬2日目までに便性・便回数が回復したもの 有効:服薬終了直後までに便性・便回数が回復したもの

無効:服薬終了後までに便性・便回数が回復しなかったもの

ただし、服薬前の便回数が1日2回以下または便性状が軟便の症例については、服薬終了直後までに便性または便回数が回復したものを「有効」、回復しなかったものを「無効」と判定し、「著効」という判定は行なわないこととした。

なお、下痢便が軟便あるいは有形便になることを「便性の回復」とし、排便回数が1日2回以下に減少することを「便回数の回復」とした。

7. 副作用の検討

試験期間中に副作用が出現した場合は、その種類、出現日、消失日、程度、経過、処置等を調査表に記録する こととした。

8. 除外例ならびに脱落例規定

次の場合は除外例あるいは脱落例とし、効果判定は行なわないこととした。

- 1) 患者条件に適合しない場合
- 2) 評価に必要な情報が充分得られない場合
- 3) 規定とおり服薬しなかった場合
- 4) 他の薬剤が併用され、効果判定が出来ない場合

5) その他、協議の結果、除外側もしくは脱落例と認められた場合

9. 阴 鑵

試験終了後間査衰を回収し、記入事項の確認、除外および脱落例の検討を行ない。完全に条件を満たした症例についてあらかじめ定めた判定基準にしたがい統一判定を行なった。

これらの判定について、参加医師の異議がないことを確認した上で研究参加医師全員の参加のもとに、コストローラーがキーテーブルを開封した。なお、途中開鍵例は1例もなかった。

10. データ解析法

データの解析については、X2検定法(YATES の補正)、FISHER の直接確率法および WILCOXON の順位和検定法を用いて行ない、危険率は両側危険率を採用し、5%を有意水準とした。

なお、N.S. は not significant の略である。

11. 細菌検査法

1) 黄便試料の採取および保存

董便試料の採取は、服薬前および服薬終了直後に可能なかぎり、患者が行なうこととした。1 mlのプラスチック製注射筒の先端部を切断した試料採取器にて便器に排出した糞便 0.3 g 相当を取り、試料輸送用焙地⁰10 ml を充満した密栓ガラナ容器中に入れ、直ちに水詰めのジャーに入れ担当医に届けるよう依頼した。届けられた試料は各医療施設にそなえられた冷蔵庫内 (4℃)に保管し、冷却したままなるべく速やかに大日本製薬総合研究所に集め、検査時まで4℃で保存した。検査開始までの保存期間はほとんどの場合、採便後1日以内であったが、止むを得ない場合もあり最長5日間であった。なお、この条件下で糞便試料を保存した場合、7日以内であれば糞便中の嫌気性菌、連鎖状球菌、腸内細菌などの菌数の変動は10⁻1以内であることを予備試験で確認した。

2) 糞便中細菌漿の培養検査法

輸送用培地に入った糞便試料をサーモミキザーにて物一に懸濁後、レサズリン加試料希釈液 A⁴)で10², 10⁴ および 10⁶ 倍に希釈した。

好気培養の場合、原液、10² および 10⁴ 希釈液各 50 µl を 3分割した 寒天培地平板上に 塗抹した。使用した 寒天培地は DHL 寒天培地 (栄研)、chloramphenicol (CP, 三共)、tetracycline (TC, 武田) または ampicillin (ABPC、明治製菓)を最終 25 µg/ml の濃度に添加した DHL 寒天培地、TCBS 寒天培地(栄研)、NAC 寒天培地(栄研)、スタヒロコッカス培地 110 (栄研)、1.5% 細菌用寒天(栄研) 添加 SF 培地 (ニッサン) および 5 %ウサギ血液添加 PEA 寒天培地 (BBL) である。30℃

で1~2日培養後、平板上に形成されたコロニーを外観 別に分けて計数 した。各コロニーの菌 をグラム 染色後 検鏡し、グラム陰性桿菌の場合、さらに運動性、カタラ --ゼ、オキシダーゼおよびプドウ糖 O-F 試験を行なっ た。 陽内細菌科 (E. coli, Klebsiella 属菌, Citrobacter 属 菌、Enterobacter 展菌、 Proteus 属菌)の 場合は ミニ テックシステム (BBL) および ゼラ チン液化試験 で. Pseudomonas 属菌の場合は キングAおよび B焙地(栄 研)上での色素産生、42℃での増殖、ゼラチン液化、ア ルギニンジヒドロラーゼ、硝酸塩および亜硝酸塩の還元 たどで、また Vibrio 属菌の場合は Vibrio static agent 0/129 感受性および pH9 における増殖で同定し、さら に Vibrio parahaemolyticus の同定は厚生省の腸炎ピプ リオ食中毒検査要領に従った5)。 グラム陽性菌の 場合, スタヒロコッカス培地 110 から 分離した ブドウ状球菌 を Staphylococcus spp., また SF 寒天培地またはPEA 血液寒天培地から分離した連鎖状球菌を Streptococcus spp. とした。PEA 血液寒天培地から分離したグラ ム陽性桿菌については同定は行なわなかった。

機気培養の場合,原液、10²、10°、および 10° 希釈液 各 50 μを 2 分割した PEA 血液寒天平板 2 枚に 塗抹し、ガスペック法 (BBL) にて、30℃、2~3 日間嫌気 増養を行なった後、コロニー数を測定し、同培地に好気 培養して生じたコロニー数を差し引いた数を嫌気性菌数とした。

3) MIC の測定

分離菌は MIC 測定のため測定時までクックドミート 培地 (ニッスイ) に室温保存した。MIC 測定は日本化学 療法学会制定の方法⁶で行なった。なお、接種には 10⁸/ ml の菌液を用いた。

4) 大腸菌エンテロトキシンの検出

易熱性エンテロトキシン(LT)は GUERRANT ら⁷⁾の培養チャイニーズハムスターオバリー (CHO) 細胞の形態変化を指標とする方法を用いた。ただし、CHO 細胞の培養には Eagle's Minimum Essential Medium (Flow)を用い、毒素を添加しない場合の細胞形態変化ができるだけ起らないようにした⁸⁾。

また、耐熱性エンテロトキシン (ST) は乳飲みマウスの場内液体貯留を指標とする方法⁶⁾ で調べた。

結 果

I. 臨床成績

1. 集積症例数とその内訳

全集積症例数は Table 2 に示したとおり 119 例であり、その内訳は PPA 群 60 例、PA 群 59 例であった。このうち、除外症例は PPA 群 4 例 (6.7%)、PA 群 2 例 (3.4%) であり、脱落症例は PPA 群 4 例 (6.7

%), PA 群 2 例 (3.4%) であった。したがってこれら除外および脱落症例 12 例を除く 107 例 (PPA 群 52 例, PA 群 55 例)を効果判定採用例とした。また,有用性判定は副作用により脱落した PPA 群の 1 例を加えた108 例 (PPA 群 53 例, PA 群 55 例)を, 副作用判定は, 初診以降来院しなかった 2 例を除いた 117 例

Table 2 Reason for exclusion

	PPA	PA	Total
Total number of cases	60	59	119
No. of cases excluded	4	2	6
No. of drop-out cases	4	2	6
No. of cases evaluated for clinical efficacy	52	55	107
No. of cases evaluated for utility	53	55	108
No. of cases evaluated for side effects	59	58	117

No statistical significance between PPA and PPA groups.

Table 3 Reason for exclusion

Reason	PPA	PA
Combined with antidiarrhea agent	4	1
Out of objective disease	0	1
Total	4	2

No statistical significance between PPA and PPA groups.

Table 4 Reason for drop-out

Reason	PPA	PA			
No follow-up	p 1				
Error of dose and dosage	l dosage 2				
Discontinuation due to side effect	1.	0			
No examination	O	1			
Total	4	2			

No statistical significance between PPA and PPA groups.

(PPA 群 59 例, PA 群 58 例) を解析症例とした。除 外および 脱落理由とその 症例数は Table 3, 4 に示し た。

2. 対象症例の背景因子

効果判定採用例 107 例の背景因子について 両群間の 比較を行なった (Table 5)。その結果、性、年令、診断 名、合併症の有無、併用薬の有無および服薬日数につい て両群間に有意差は認められなかった。また、投業前の 患者の症状としての便性状、排便回数、体温および自覚 症状についても両群間に有意差は認められなかった。と のように両群間において各種の背景因子に偏りは認めら れず、両群間の比較は可能と考えられた。

- 3. 臨床効果
- 1) 主治医による臨床効果判定

Table 5 Backgrounds of patients

Fact	ors	PPA	PA	To
C	Male	27	26	5
Sex	Female	25	29	5
	15~19	8	26	1
	20~29	14	26 29 8 12 5 14 10 2 4 33 20 2 7 48 30 25 29 3 1 22 47 7 1 22 32 1 14 41 35 20	2
	30~39	8	26 29 8 12 5 14 10 2 4 33 20 2 7 48 30 25 29 3 1 22 47 7 1 22 32 1 14 41 35 20	1
Age	40~49	13	14	2
	50~59	3	10	1
	60~ 69	1	2	
	70~	5	29 8 12 5 14 10 2 4 33 20 2 7 48 30 25 29 3 1 22 47 7 1 22 32 1 14 41 35	
	Acute enteritis	30	33	-
Diagnosis	Acute colitis	18	20	:
	Acute gastroenteritis	4	4 12 8 5 3 14 3 10 1 2 5 4 0 33 8 20 4 2 3 7 9 48 8 30 4 25 6 29 3 3 2 1 21 22 17 47 5 7 0 1 20 22 27 32 5 1	
	(+)	3	8 12 5 14 10 2 4 33 20 2 7 48 30 25 29 3 1 22 47 7 1 22 32 1 3 1 41	;
Complication	(-)	49	48	!
Concomitant	(+)	28	30	
medication	(-)	24	25	1
1, 22 16 42 15 15 15 15 15 15 15 15 15 15 15 15 15	3 days	26	29	
Duration of treatment	4 days	3	3	
Duration of treatment	5 days	2	1	
	6 days	21	22	
	Water-like stool	47	47	!
Nature of stool	Mud-like stool	5	7	
	Soft stool	0	1	
	≦ 4	20	22	
Frequency of evacuation	5~10	27	25 29 3 1 22 47 7 1 22 32 1	
	11≦	5	1	
Delata	≥37.1℃	16	14	
Body temperature	≦37℃	36	41	
	(+)	27	35	
Abdominal pain	····· (-)	25	20	
Total	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	52	55	10

No statistical significance between PPA and PPA groups.

Table	6	Clinical effectiveness	judged by	doctors in char	rge

Drug	Excellent Good		Poor	Total	Statistical test		
Diug	Breenene	Joou	1001	Iotai	Ex.	Ex.+G. N.S.	
23 (44.2%)	23 (44.2%) 28 (53.8%)	. (2.20)					
PPA	51 (9	8.1%)	1 (1.9%)	52 [.]			
	19 (34.5%) 32 (58.2%)		1 1	N.S.			
PA	51 (9)	2.7%)	4 (7.3%)	55			

Ex.+G.: Ratio of "Excellent"+"Good"

Table 7 Utility judged by doctors in charge

Dave	Drug Remarkably I	Moderately			Harmful	nful Total	Statistical test	
Drug useful us	useful	useful	Not useful	Training	Iotai	Rem.	Rem.+Mod.	
DDA	17(32.1%)	31(58.5%)	2 (5 70/)	0 (2 00/)		F0.		
PPA	48(90	.6%)	3 (5.7%)	2 (3.8%)	0	53		NC
	15(27.3%)	35(63.6%)	0 (5 50()	0 (2 60/)	•	rr	. N.S.	N.S.
PA	50(90	.9%)	3 (5.5%)	2 (3.6%)	0	55		1

Rem.: Ratio of "Remarkably useful"

Rem.+Med.: Ratio of "Remarkably useful"+ "Moderately useful"

Table 8 Overall clinical efficacy by unified evaluation

					Statistical test	
Drug	Drug Excellent Good Poor Total	Ex.	Ex.+G.			
27 (51.9%)	27 (51.9%) 23 (44.2%)	2 (3.8%)	52			
PPA	50 (9	6.2%)	2 (3.8%)	32	N.S.	N.S.
DA	23 (41.8%)	27 (49.1%)	5 (9.1%)	55		
PA -	50 (9	0.9%)	3 (9.170)	0.0		

Ex.: Ratio of "Excellent"

Ex.+G.: Ratio of "Excellent" + "Good"

主治医による臨床効果判定は Table 6 に示したとおり、PPA 群では著効 23 例 (44.2%)、有効以上 51 例 (98.1%)、PA 群では著効 19 例 (34.5%)、有効以上 51 例 (92.7%) であり、著効率および有効率ともに PPA 群が若干高率であったが、両群間に有意差は認められなかった。

2) 主治医による有用性判定

主治医による有用性判定は Table 7 に示したとおり、 PPA 群では極めて有用 17 例 (32.1%)、 有用以上 48 例 (90.6%), PA 群では極めて有用 15 例 (27.3%), 有用以上 50 例 (90.9%) であり, 両群間に有意差は認め ちれなかった。

3) 統一判定

統一判定は Table 8 に示したとおり PPA 群では著効 27 例 (51.9%), 有効以上 50 例 (96.2%), PA 群では 著効 23 例 (41.8%), 有効以上 50 例 (90.9%) であり, 著効率および有効率ともに PPA 群のほうが高かったが, 両群間に有意差は認められなかった。

Table 9 Overall clinical efficacy classified by cases with or without concomitant medication

Concomitant		- u		D	Total	Statist	ical test
medication	· Drug	g Excellent Good	Poor	lotai	Ex.	Ex.+G.	
•	DDA	15(53.6%)	12(42.9%)	1 (3.6 %)	28		¥1-
(1)	PPA	27(96	.4%)		26	N.S.	N.S.
<u>,</u> (+) (TDA	16(53.3%)	11(36.7%)	3 (10.0%)	30		N.S.
	PA	27(90	.0%)	3 (10.0/0)	30		
	DDA	12(50.0%)	11(45.8%)	1 (4.2 %)	24		
/ /	PPA	PPA 23(95.8%)		1 (4.2 %)	24	N.S.	N.S.
()	DA	7(28.0%)	16(64.0%)	0 (0 0 0/)	25	14.5.	14.5.
	PA	23(92	.0%)	2 (8.0 %)	25		

Ex.+G.: Ratio of "Excellent"+"Good"

Table 10 Overall clinical efficacy classified by nature of stool

Nature of	Drug	Excellent	Good	Poor	Total	Statist	ical test
stool	Drug	Excellent	Good		Pi i de	Ex.	Ex.+G.
PPA	25(53.2%)	20(42.6%)	0(4.0.0()	45			
Water-like	FFA	45(95	.7%)	2(4.3 %)	47	N.S.	N.S.
stool	PA	19(40.4%)	23(48.9%)	5 (10.6%)	r()		
· ·	FA.	42(89	.4%)	5 (10.6%)	47		
40\$	PPA	2(40.0%)	3(60.0%)		_		
Mud-like	PPA	5(10	0 %)	0	5		
stool, Soft stool	PA	4(50.0%)	4(50.0%)		8	N.S.	N.S.
	PA 🤌	8(10	0 %)	0			

Ex.: Ratio of "Excellent"

Ex.+G. . Ratio of "Excellent"+"Good"

投薬前の便性状で層別した場合, Table 10 に示した とおり 水様便の 症例に おいて は、PPA 群では著効率 53.2%, 有効率 95.7%, PA 群では著効率 40.4%, 有 効率 89.4% であり、PPA 群の著効率および有効率が高 かったが、両群間に有意差は認められなかった。また、 泥状便あるいは軟便の症例においても、両群間に有意差 は認められなかった。

次に、投薬前の1日の排便回数と統一判定との関係は Table 11 に示したとおり、いずれも両群間に有意差は 認められなかった。

投薬前の発熱の 有無により層別してみると Table 粒

次に統一判定について種々の因子により層別した場合 の成績を示す。

・まず、併用薬の有無で層別した場合の成績は Table 9 に示したとおり併用薬ありの症例においては、PPA 群では著効率 53.6%、有効率 96.4%、PA 群では著効率 53.3%、有効率 90.0% であり、両群間 に 有意差は認 められなかった。また、併用薬なしの症例においては PPA 群では著効率 50.0%、有効率 95.8%、PA 群では 著効率 28.0%、有効率 92.0% であり、著効率において PPA 群のほうが高かったが、いずれも両群間に有意差 は認められなかった。

Frequency of	Drug	Excellent	· Good	Poor	Total	Statistic	al test
evacuation	Drug	Excellent	Good	to V. V.	Iotai	Ex.	Ex.+G.
	DDA	14(70.0%)	5(25.0%)	1 (5.00()			
	PPA	19(95	5.0%)		20		.;;
≤ 4	DA.	11(50.0%)	9(40.9%)	0 (0.10()	00	N.S.	N.S.
PA	PA	20(90	.9%)	2 (9.1%)	22		
	DDA	11(40.7%)	15(55.6%)	1 (0.70:)	07	. C1.	
	PPA	26(96.3%)		-1 (3.7%)	27	NC	(+) N.C
5~10	. DA	12(37.5%)	17(53.1%)	2 (0, 40()	20	N.S.	N.S.
	- PA	29(90	.6%)	-3(9.4%) - 3	32		
	DDA	2(40.0%)	3(60.0%)		5		
11.	PPA	5(10	00 %)	0	5	N.C.	MC
11≦	DA.	0	1(100 %)		-	N.S.	N.S.
	PA 1(10	0 %)	0	1			

Table 11 Overall clinical efficacy classified by frequency of evacuation

Ex.+G.: Ratio of "Excellent"+"Good"

Table 12 Overall clinical efficacy classified by body temperature

Body				-		Statistical test	
temperature Drug	Drug	Excellent	Excellent Good	Poor	Total –	Ex.	Ex.+G.
	PPA	7(43.8%)	8(50.0%)	1(6.3 %)	16		
≥37.10°C PA	15(93	.8%)	1(0.3 /0)		N.S.	N.S.	
	DΛ	3(21.4%)	7(50.0%)	4 (28.6%)	14	11.5.	11.03
	I A	10(71	.4%)	4 (28.0/0)	14		
	PPA	20(55.6%)	15(41.7%)	1 (2.8 %)	36	36 N.S.	
≦37.0°C	FFA	35(97	.2%)	1 (2.6 /0)			N.S.
	PA	20(48.8%)	20(48.8%)	1 (2.4 %)	41		14.5.
	FA	40(97	.6%)	1 (2.4 70)	34	*1	

Ex.: Ratio of "Excellent"

Ex.+G.: Ratio of "Excellent"+"Good"

に示したとおり、発熱症例については PPA 群では著効 = 43.8%、有効= 93.8%、PA 群では著効= 21.4%、有効= 71.4% であり、いずれも PPA 群のほうが高く、有意差はないものの PPA 群のほうがまさる傾向にあった (0.05 。また、平熱の症例についても 両群間に有意な差は認められなかった。

投薬前の 腹痛の 有無により層別した場合, Table 13 に示したとおり「腹痛あり」の症例の著効率および「腹痛なし」の症例の有効率が PPA 群において高かったがいずれも PA 群との間に有意差は認められなかった。

4) 症状の推移

急性腸炎の症状として便性状、排便回数、発熱および

Table 13 Ov	erall clinical efficacy	classified by cases	s with or without	t abdominal pain
-------------	-------------------------	---------------------	-------------------	------------------

Abdominal	_				Total	Statistical test		
pain	Drug	Excellent Good		Poor	Total	Ex.	Ex.+G.	
	DD 4	16(59.3%)	10(37.0%)	1 (3.7 %)	27			
413	PPA	26(96.3%)		1 (3.1 70)	21	N.S.	N.S.	
(+)	PA	16(45.7%)	18(51.4%)	1 (2.9 %)	35	11.5.	N.S.	
		34(97	1.1%)	1(2.9 %)	33			
		11(44.0%)	13(52.0%)	1 (4.0 %)	25	N.S.		
	PPA	24(96	5.0%)	1 (4.0 %)	25		N.S.	
\leftrightarrow			9(45.0%)	. (22. 22()	20	N.S.	N.S.	
	PA	16(80	0.0%)	4 (20.0%)	20			

Ex.+G.: Ratio of "Excellent"+"Good"

·Table 14 Degree of normalization of symptoms

Symptoms	Drug	Normalized	Persisted	Total	Ratio of normalization	Statistical test	
Nature	PPA	51	1	52	98.1%		
of stool	PA	49	5	54	90.7%	N.S.	
Frequency	PPA	48	1	49	98.0%	NC	
of evacuation	Ρ̈́Α	47	2	49	95.9%	N.S.	
Passan	PPA	16	0	16	100 %	N.C.	
Fever	PA	14	0	14	100 %	N.S.	
Abdominal	PPA	23	4	27	85.2%	27.0	
pain	PA	32	3	35	91.4%	N.S.	

腹痛をとりあげ、服薬終了日にそれぞれについて両剤の 効果を比較した。

便性状に対する効果に関しては、投薬前の便性状が水様便あるいは泥状便であった 106 例 (PPA 群 52 例, PA 群 54 例) につき、統一判定と同様、服薬により軟便あるいは有形便となることを便性状の正常化として正常化率を算出した。Table 14 に示したとおり、PPA 群の正常化率は 98.1%、PA 群のそれは 90.7% といずれも高率を示し、両群間に有意差は認められなかった。

排便回数に対する効果に関しては、投薬前の排便回数が1日3回以上であった98例(PPA群49例,PA群49例)につき、統一判定と同様、服薬により1日2回以下となることを正常化として、正常化率を検討した。その結果、PPA群の正常化率は98.0%、PA群のそれは

95.9% であり、 両群間に有意な差は 認められなかった (Table 14)。

また、体温 37.1℃以上を発熱、37℃以下を平熱として両群の下無効果を比較検討した。投薬前の体温が37.1℃以上であった発熱患者30例(PPA群16例,PA群14例)は服薬により、全例平無になっており、両群間に有意差は認められなかった(Table 14)。次に、投薬前腹痛の認められた62例(PPA群27例,PA群35例)について、両群の腹痛消失率を比較検討した。その結果、消失率は PPA群で85.2%、PA群で91.4%であり、両群間に有意な差は認められなかった(Table 14)。

4. 副作用

薬剤を投与した 119 例中, 初診以降来院しなかった2

Table 15 Side effects

Drug	No. of cases studied	Appearance	Ratio of appearance	Statistical test
PPA	59	2	3.4	NI C
PA	58	0	0	N.S.

Drug Side effect	PPA	PA
Anorexia	1 (1.7%)	0
Eruption	1 (1.7%)	0
Total	2	0

例を除いた PPA 群 59 例、PA 群 58 例の計 117 例 について副作用を検討した。副作用が発現したのは、Table 15 に示したとおり 2 例であり、いずれも PPA 群であった。その種類は食欲不振と発疹各 1 例であった。このうち発疹が発現した 1 例は PPA の投与を中止し、ホモクロミン、ビタミン B_e の内服、さらには、強力ミノファーゲン、ビタミン B_z 、ビタミン C の注射により、発現 2 日目には消失した。食欲不振は軽度であり、コスパノの頓用により、発現 3 日目には消失し、PPA の投与は継続して行なった。

II. 細菌検査成績

1. 検出病原菌の推移

合計 119 症例の急性腸炎患者中, 服薬前に糞便試料を 採取できたのは 103 例 (PPA 群 53 例, PA 群 50 例) であった。そのうち病原細菌を検出したのは合計 17 症 例 (16.5%) で, その内訳は腸炎ビブリオ検出症例 6 例 (5.8%), サルモネラ検出症例 3 例 (2.9%) および毒素 原性大腸菌検出症例 8 例 (7.8%) であり, 法定伝染病に 該当する陽管感染症は 1 例も認められなかった。

陽炎ピブリオ検出症例 6 例 (PPA 群 2 例, PA 群 4 例) 中, 服薬後糞便試料を採取できた症例は 4 例 (PPA 群 1 例, PA 群 3 例) であったが, 服用薬剤の種類に関係なくすべて除菌できた (Table 16)。 Vibrio parahae-molyticus に対する MIC 値は PPA 0.78~1.56 µg/ml, PA<0.39~3.13 µg/ml であった。 なお臨床効果 (統一判定) は PPA 服用症例 2 例中 1 例は著効, 1 例は有効

であり、PA 服用症例 4 例はいずれも有効であった。

サルモネラ検出症例 3 例 (PPA 群 1 例, PA 群 2 例) 中,服薬後糞便試料を採取できた症例は 2 例 (PPA 群 0 例, PA 群 2 例) だけで,1 例では除菌できたが,他の1 例は投薬 6 日目でも 排菌 を 認めた (Table 16)。 MIC 値は除菌の有無に 関係なく PPA 1.56~3.13 μg/ml, PA 25 μg/ml であった。臨床効果は PPA 服用の 1 例が無効,PA 服用の 2 例は有効であった。

毒素原性大腸菌検出症例は 8 例 (PPA 群 5 例, PA 群 3 例) であった (Table 17)。このうち 7 例からは ST 単独産生菌と ST, LT 産生菌が検出された。 服薬後糞便試料を採取できた症例は 7 例 (PPA 群 4 例, PA 群 3 例) であった。 PPA 服用の 4 例中 3 例では 服薬後 E. coli は検出されなくなり、1 例は 10²-6 の菌数低下が見られた。また PA 服用の 3 例では 10°-4~10°-2 の大腸菌菌数の低下が見られた。これらの症例の E. coli の感受性 (MIC)値は PPA 1.56~3.13 μg/ml, PA 25~50 μg/ml であった。 臨床効果は効果判定のなされた PPA 服用症例 2 例中 2 例とも著効であり、PA 服用症例 3 例はすべて有効であった。

2. 糞便中細菌叢の変化

急性腸炎患者の治療前後における糞便中細菌叢の変化 を調べるため、合計 202 検体 (PPA 群 102 検体, PA 群 100 検体) の糞便試料を採取した。

PPA 服用症例 (Table 18) では、服薬前に取採した

Table 16	Cases infected with	Vibrio parahaemolyticus	ot Salmonella enteritidis

		D	Patient	Fecal states and bacterial no. in feces	Elimination	Citatan	40
Pathogen	Drug	Drug no.	{ sex age }	Days after the start of medication Pre 1 2 3 4 5 6 7 8 9	of pathogen	Clinical efficacy	Side effect
	PPA	049	Male 55 yrs	w[3] w[1] h(1) h[1) 8.0	eliminated	#	-
		055	Male 26 yrs	w(0) = w(1) = w(1) = (1) no postmedication fecal sample 7.3	?	+	-
V.p. o		006	Male 24 yrs	wno w(2) m(1) o (1) no postmedication fecal sample	?	+	-
, , p.	PA	065	Male 48 yrs	w(7) m(2) m(1) m(1) s(1) m(1) b(1) c(3) c(3) c(4) c(5) c(5)	eliminated	+	
		083	Male 25 yrs	w(2) w(1) w(2) x(1) (0) h(1) (0) 7.3 <5	eliminated	+	_
		104	Female 44 yrs	*(1) *(1) *(1) *(1) *(1) *(3) *(3) *(3) *(3) *(4) *(5) *(6) *(6) *(6) *(6) *(6) *(6) *(6) *(6	eliminated		-
	PPA	064	Male 42 yrs	w(3) w09 w09 w09 w(2) m(3) m(3) m(1) no postmedication fecal sample	?		
S.e. a	PA	046	Male 39 yrs	w(4) w(5) w(4) m(5) m(2) b(1) b(1) 5.1 <8 <3.6	eliminated	+	_
		086	Male 71 yrs	w(00 w(2) w(2) w(2) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0	remaining	+	_

a) Fecal appearance (w, water-like; m, mud-like; h, hard) and evacuation frequency (in parenthesis)

Bars mean medication terms

53 検体中、検出頻度が高く菌数の多い菌種は嫌気性菌、E.coli、Streptococcus であり、次いで Klebsiella、Staphylococcus、Citrobacter、グラム陽性桿菌、Enterobacter などが検出され、Pseudomonas および Proteus は低頻度にだけ検出された。服薬中(糞便中に薬剤が存在すると思われる服薬終了後1日目までを含む)の 36 検体では、E.coli、Klebsiella、Citrobacter、Enterobacter などのグラム陰性菌の検出頻度および菌数は著るしく低下したが、Streptococcus、Staphylococcus などのグラム陽性菌ならびに嫌気性菌の検出頻度および菌数はほとんど変化しないか、やや上昇傾向を示した。また、服薬前に Pseudomonas が検出された5症例中、服薬中も糞便検体を採取した症例は4例であり、そのうち3例においては Pseudomonas は消失していた。服薬終了後(服薬終了後2日目以降)に採取した13 検体では、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.coli、E.col

Klebsiella, Citrobacter, Enterobacter などのグラム陰性菌の検出頻度および菌数は服薬中よりかなり高くなっていたが、服薬前よりは低いレベルであり、Pesudomagesの検出された検体はなかった。なおグラム陽性菌は服薬前および服薬中とほぼ同じレベルであったが、嫌気性菌は服薬前よりやや増加していた。PA 服用症例 (Table 19) では、服薬前に採取した 50 検体中検出頻度および平均菌数の高い菌種は、嫌気性菌、Streptococcus、Ecoli、Klebsiella、Citrobacter、Staphylococcus、Proteus、Enterobacter、グラム陽性桿菌などで、Proteusの検出頻度がやや高いことを除けば、PPA 服用症例の場合と親菌数のパターンはかなり類似していた。服薬中の 32 検体では、E.coli、Klabsiella、Citrobacter、Enterobacter、などのグラム陰性菌の検出頻度および画動は低下したが、PPA 服用症例は較べると、低下は軽度であった。服

b) Log10 (cell no.)/g of feces

c) Vibrio parahaemolyticus

d) Salmonella enteritidis

Table 17 Cases infected with enterotoxigenic Escherichia coli

	Denie	Patient	Entero-	Fecal state ^b and E.coli no. in feces ^{c)}	Reduction	Climiani	C: 1-	
Drug	Drug no.	{ sex } age }	toxin detected	Days after the start of medication Pre 1 2 3 4 5 6 7 8	of <i>E.coli</i> (Log ₁₀)	Clinical efficacy	Side effect	
	020	Female 47 yrs	ST	w(3) = (1) h(1) h(1) 9.111 < 4.1	>5.0	+	-	
	062	Female 22 yrs	ST	w 0.5 m(1) = (2) (0) (0) h(1) (0) 9.3 <3	>6.3	++	-	
PPA	076	Male 15 yrs	ST	w(6) w(1) (0) no postmedication fecal sample	?	drop-out	-	
	077	Male 52 yrs	ST	w(7) w(7) x(3) 9.4 6.8	2.6	drop-out	eruption	
	092	Male 26 yrs	ST,LT	w(6) w(2) m(1) (0) m(1) *(1) h(1) 9.0 <3	>6.0	excluded	_	
	003	Female 42 yrs	ST	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	2.8	+	_	
PA	009	Female 59 yrs	ST	w(6) w(6) w(6) m(1) s(1) s(1) h(1) s.5 s.1	0.4	+	_	
	068	Male 28 yrs	ST	w(12 w(5) m(2) s(2) s(1) s(1) h(1) 8.6 5.4	3.2	+	_	

a) ST, heat-stable toxin; LT, heat-labile toxin

Bars mean medication terms.

Table 18 Isolation frequencies and numbers of bacteria in feces of patients with acute enteritis

—Pipemidic acid treatment—

			Pr	Premedication (53)*			idmedica	tion (36)	Postmedication (13)		
	C	Organism	A	В	Bacterial no.**	A	В	Bacterial no.	A	В	Bacterial no.
		Escherichia coli	50	50(94)	6.9±0.2	33	9(25)	1.5±0.5	11	6(46)	3.0±1.0
		Klebsiella	24	24(45)	6.6±0.4	29	5(14)	0.9 ± 0.4	10	5(38)	3.1±1.1
rely.	ative	Citrobacter	11	11(21)	5.7±0.5	26	2(6)	0.4±0.3	10	5(38)	3.2±1.1
Aerobic or facultatively anaerobic bacteria	Gram-negative	Enterobacter	8-	8(15)	4.9±0.4	24	0(0)	-	7	2(15)	1.4±1.0
facu	ram	Proteus	3	3(6)	5.1±0.6	24	0(0)	±	6	1(8)	1.0±1.0
obic		Pseudomonas	53	5(9)	0.4 ± 0.2	35	1(3)	0.1 ± 0.1	13	0(0)	-
robic		Others	1	1(2)	4.8	24	0(0)		6	1(8)	0.8±0.8
¥ ™	٠٠	Staphylococcus	53	12(23)	1.0±0.3	36	8(22)	1.1±0.3	13	2(15)	0.6±0.4
	Gram- positive	Streptococcus	48	47(89)	6.4 ± 0.2	35	35(97)	$\textbf{8.0} \!\pm\! \textbf{0.2}$	11	11(85)	7.6 ± 0.5
		Rods	10	10(19)	7.0 ± 0.4	4	4(11)	7.3 ± 1.0	3	3(23)	6.7 ± 0.1
	Anaerobes		52	51(96)	8.9±0.2	36	36(100)	9.3±0.2	13	13(100)	10.0±0.2
Yeast-like organisms		2	2(4)	4.3±0.8	5	4(11)	4.1±1.1	1	1(8)	4.4	

Fecal samples tested

b) Fecal appearance (w, water-like; m, mud-like; s, soft; h, hard) and evacuation frequency (in parenthesis)

c) Log10(cell no.)/g of feces

^{••} Average of log10 (bacterial no. per g feces) of A samples±standard error; the no. of organisms in undetected samples was regarded as zero in calculation.

A No. of fecal samples except for samples whose bacterial no. were not determined due to the presence of the other organisms

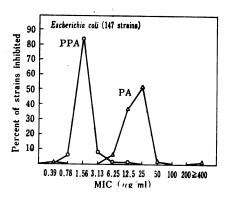
No. of fecal samples where the indicated organisms were detected (%)

Table 19	Isolation frequencies and numbers of bacteria in feces of patients with acute enteritis
	-Piromidic acid treatment-

			Pr	emedicat	ion (50)*	М	idmedica	tion (32),	Postmedication (18)		
	0	rganism	A	В	Bacterial no.**	A	В	Bacterial no.	A	В	Bacterial no.
		Escherichia coli	47	46(92)	7:0±0.2	29	23(72)	4.8±0.5	18	17(94)	6.6±0.5
		Klebsiella	28	27(54)	6.0 ± 0.3	15	9(28)	3.1 ± 0.7	12	11(61)	5.6±0.7
ely	tive	Citrobacter	15	14(28)	5.4±0.6	12	6(19)	2.8 ± 0.9	4	3(17)	3.5±1.3
tativ beria	Gram-negative	Enterobacter	·10	9(18)	5.2 ± 0.8	9	3(9)	2.1±1.1	2	1(6)	3.9±3.9
acul	ig l	Proteus	11	10(20)	4.8±0.6	6	0(0)	-	3	2(11)	4.0±2.1
or f	ق	Pseudomonas	50	5(10)	0.4 ± 0.2	32	0(0)	_	17	4(22)	1.4±0.7
Aerobic or facultatively anaerobic bacteria		Others	2	1(2)	2.9±2.9	6	0(0)	-	1	0(0)	_
Aeı	, ø	Staphylococcus	50	12(24)	1.1±0.3	32	11(34)	1.6±0.4	17	4(22)	1.0±0.5
•	Gram- positive	Streptococcus	47	47(94)	7.0±0.2	31	31(97)	7.4 ± 0.2	17	17(94)	7.7±0.4
	OB	Rods	7	7(14)	6.5±0.6	5	5(16)	6.5±0.8	4	4(22)	6.3±1.0
	A	naerobes	48	48(96)	8.9±0.2	32	32(100	9.5±1.1	18	18(100)	9.8±0.1
Yeast-like organisms		1	1(2)	6.3	2	2(6)	6.0±0.5	1	1(6)	4.1	

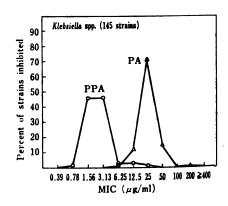
- · Fecal samples tested
- •• Average of log10 (bacterial no. per g feces) of A samples ± standerd error; the no. of organisms in undetected samples was regarded as zero in calculation.
- A. No. of fecal samples except for samples whose bacterial no. were not determined due to the presence of the other organisms
- B No. of fecal samples where the indicated organisms were detected (%)

Fig. 2 Pipemidic acid- and piromidic acid-sensitivity of *Escherichia coli* isolated from feces of patients with acute enteritis



薬前に Pseudomonas が検出された5症例中,服薬中糞便検査を実施し得た2症例ではいずれも Pseudomonas は検出されなかった。また,グラム陽性菌および嫌気性菌の検出頻度および菌数は服薬前とほぼ同じであった。

Fig. 3 Pipemidic acid- and piromidic acid-sensitivity of *Klebsiella* spp. isolated from feces of patients with acute enteritis



服薬終了後に採取した 18 検体では、通性嫌気性ダラム 陰性菌の検出頻度および菌数はほぼ服薬前のレベルド回 復していた。なおグラム陽性菌の菌数は服薬前および服 薬中とほぼ同じであったが、嫌気性菌のセベルは服薬前

Fig. 4 Pipemidic acid- and piromidic acid-sensitivity of Citrobacter spp. isolated from feces of patients with acute enteritis

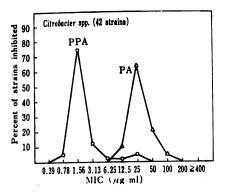


Fig. 5 Pipemidic acid- and piromidic acid-sensitivity of *Enterobacter* spp. isolated from feces of patients with acute enteritis

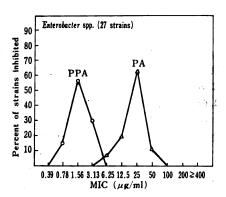


Fig. 6 Pipemidic acid- and piromidic acid-sensitivity of *Proteus* spp. isolated from feces of patients with acute enteritis

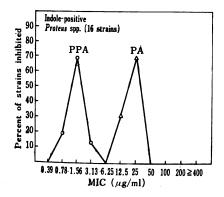


Fig. 7 Pipemidic acid- and piromidic acid-sensitivity of *Pseudomonas* spp. isolated from feces of patients with acute enteritis

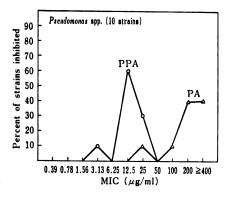


Fig. 8 Pipemidic acid- and piromidic acid-sensitivity of Staphylococcus spp. isolated from feces of patients with acute enteritis

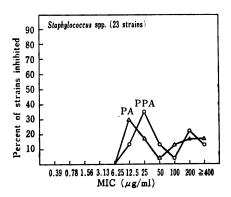


Fig. 9 Pipemidic acid- and piromidic acid-sensitivity of Streptococcus spp. isolated from feces of patients with acute enteritis

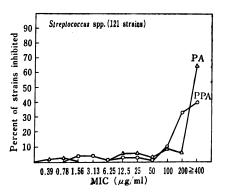


Table 20	Frequencies of antibiotic-resistance of the organisms isolated
	from feces of patients with acute enteritis

	No. of	Resistance* frequency (%)			
Organism	strains	ABPC	TC	CE	
Escherichia coli	147	10	27	8	
Klebsiella spp.	145	83	19	13	
Citrobacter spp.	42	52	14	17	
Enterobacter spp.	27	81	0	0	
Proteus spp. (indole +)	16	75	38	19	
Pseudomonas spp.	10	90	80	90	
Staphylococcus spp.	23	13	13	17	
Streptococcus spp.	121	3	11	3	

* MIC : 50 µg/ml

よりやや高かった。

3. 糞便から分離した細菌の薬剤感受性

急性腸炎患者の服薬前の下痢便から分離した嫌気性菌 以外の主要常在細菌の PPA および PA に対する感受性 (MIC 値) を Fig 2~9 に示した。 E. coli (Fig. 2), Klebsiella (Fig. 3), Citrobacter (Fig. 4), Enterobacter (Fig. 5) および Proteus (Fig. 6) では PPA および PA の MIC 値のピータはそれぞれ 1.56~3.13 μg/ml お よび 25 μg/ml であり、PPA 高度耐性菌はまったく認め られなかったが、PA 高度耐性菌は 稀に 認められた。 Pseudomonas (Fig. 7) では、PPA のMIC 値のピークは 12.5 μg/ml であったが、PA の ピークは 200~≥400 μg/ml であった。Staphylococcus (Fig. 8) では、PPA および PA の MIC 分布はそれぞれ 25 µg/ml と 200 μg/ml および 12.5 μg/ml と≥400 μg/ml の 2 峰性を示 し, Streptococcus (Fig. 9) では, 菌株の多くは PPA お よび PA に≥400 µg/ml の MIC 値を示し, 高度耐性で あった。これらの菌の ABPC, TC および CP に対する 耐性 (MIC:50 µg/ml 以上) の 有無を 調べ,まとめ て Table 20 に示した。腸内細菌科の耐性菌頻度は ABPC では E. coli の場合だけ 10% と低かったが、Klebsiella、 Citrobacter, Enterobacter \$10 Proteus Cit 52~83 %と高く、また TC と CP では Enterobacter の場合だ け耐性菌が検出されなかったが、その他の菌ではそれぞ れ 14~38% および 8~19% の頻度で耐性菌が検出され た。Pseudomonas では抗生物質耐性菌の頻度は 80~90 %であった。これに対しグラム陽性菌では耐性菌の検出 頻度はいずれの抗生物質においても低く、3~17% であ った。

4. 抗生物質耐性大腸菌の推移

急性腸炎患者の糞便中抗生物質耐性菌の分離頻度およ び菌数を ABPC 含有, TC 含有および CP 含有 DHL 寒天培地を分離平板として用いて調べた。種々の耐性菌 が検出されたが、分離菌株数の最も多い E.coli につい てその結果をまとめ Table 21 に示した。服薬前の耐性 菌の検出頻度および菌数の対数の 平均は、PPA 服用室 例では ABPC (55%, 3.2), TC (79%, 4.5), CP (33 %, 1.6) であり,PA 服用症例では ABPC (66%, 3.9), TC (78%, 5.1), CP (41%, 2.4) であった。こ の耐性菌検出頻度は前項の抗生物質非含有焙地から分離 した E.coli の頻度よりかなり高かった。PPA および PA 服薬中の抗生物質耐性菌検出頻度および菌数は服薬 前に較べ有意に低く、その低下の程度は PPA 服用症例 ではとくに著しかった。服薬終了後、PA 服用症例では 抗生物質耐性大腸菌の検出頻度および菌数は服薬前とほ ぼ同じレベルになったが、PPA 服用症例では、それら は低下したままであり、服薬前よりはるかに低いレベル に留まっていた。

5. PPA および PA 感受性の変化

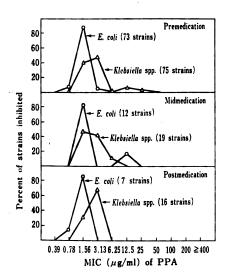
PPA または PA 服薬前、服薬中および服薬後における糞便中細菌の PPA および PA に対する感受性の変化を調べるため、分離株数の多かった E. coli および Klebsiella につき PPA および PA の MIC 測定を行かった。 Fig. 10 は PPA 服用症例の場合であるが、E. coli および Klebsiella の PPA 感受性は PPA 服薬前、服薬中、服薬後でほぼ同じであり、PPA 高度耐性菌の出現は見られなかった。 Fig. 11 に PA 服用症例の場合を示したが、この場合も PA 感受性は PA 服薬前、服薬中、服薬後でほとんど変らなかった。 しかし服薬中および服薬後に分離した菌株中に PA に ≧400 μg/mlの

Table 21	Isolation frequencies and numbers of antibiotic-resistant strains in Escherichia coli
	isolated from feces of patients with acute enteritis pre-, mid- and post-medication

Medication group	Isolation plate	Premedication		Midmedication			Postmedication			
		A	В	Bacterial no.*	A	В	Bacterial no.	A	В	Bacterial no.
PPA	DHL	50	50(100)	6.9±0.2	33	9(27)	1.5±0.5	11	6 (55)	3.0±1.0
	DHL-ABPC	29	16(55)	3.2±0.6	31	3(10)	0.4 ± 0.2	6	0(0)	-
	DHL-TC	47	37(79)	4.5±0.4	33	3(9)	0.5 ± 0.3	10	2 (20)	1.1±0.8
	DHL-CP	46	15(33)	1.6±0.4	35	2(6)	0.2 ± 0.2	12	1 (8)	0.6±0.6
PA	DHL	47	46(98)	7,0±0.2	29	23(80)	4.8±0.5	18	17 (94)	6.6±0.5
	DHL-ABPC	26	17(66)	3.9±0.6	26	9(35)	2.1±0.6	11	8 (73)	4.9±1.0
	DHL-TC	46	36(78)	5.1±0.4	30	12(40)	2.4 ± 0.6	14	10 (72)	4.7±0.9
	DHL-CP	46	19(41)	2.4±0.5	31	8(26)	1.6±0.5	14	5(36)	1.8±0.7

- *Average of log10 (E.coli no. per g feces) of A samples±standard error; the no. of E.coli in undetected samples was regarded as zero in calculation.
- A No. of fecal samples except for samples whose bacterial no. were not determined due to the presence of the other organisms
- B No. of fecal samples where E.coli was detected (%)

Fig. 10 Pipmidic acid-sensitivity of Escherichia coli and Klebsiella strains isolated from feces of patients with acute enteritis pre-, midand post-medication with the drug

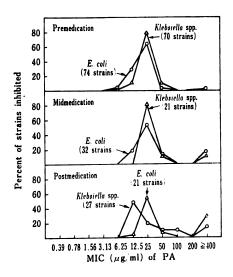


MIC 値を示す高度耐性株が若干多く認められた。

筝 察

PPA については、基礎的、臨床的にすでに数多くの研究が行なわれており¹⁰、第 23 回日本化学療法学会総会の新薬研究会報告¹¹をはじめとして、尿路感染につい

Fig. 11 Piromidic acid-sensitivity of Escherichia coli and Klebsiella strains isolated from feces of patiens with acute enteritis pre, -mid-and post-medication with the drug



ては PA¹¹⁾, ampicillin¹²⁾, cephalexin¹³⁾, carindacillin¹⁴⁾との二重盲検比較試験が、中耳炎については ampicillin¹⁵⁾ との二重盲検比較試験が、実施され、これら感染症に対する PPA の有用性が確認されている。

腸管感染症に関しては鵜飼ら²⁾, 杉山ら⁸⁾の報告はある

ものの、いずれもオープン試験であり、二重盲検法による比較試験はまだ行なわれていない。腸管感染症について薬効評価を行なう際よく用いられる疾患は赤痢であるが、本邦においては、1970 年頃から赤痢の発生が激減しており16,17)、症例確保が困難になって来ている。

このような情況を踏まえ、PPA の腸管感染症に対する薬効を客観的に評価するため、今回著者らは頻回の下痢を主訴とする急性腸炎患者を対象に PPA の治療効果、有用性ならびに糞便中細菌に対する作用を二重盲検法により比較検討した。対象とした急性腸炎患者は開業医院を受診したものに限ったが、その理由は伝染病院など専門病院を受診する患者は、病院での初診時には何らかの化学療法剤により治療されていることが多いため、細菌養の検査対象としては不適当と考えたためである。

また、対照薬剤として PA を選択したのは赤痢菌、腸 炎ビブリオにも抗菌作用があり、細菌性赤痢、腸炎など の腸管感染症に対する有用性が確立され、これら疾患の 治療剤として繁用されているからである。

臨床成績については前述のとおり、主治医による効果 判定では、PPA 群および PA 群の 有効率は それぞれ 98.1%、92.7%、有用性判定での 有用率は、 それ ぞれ 90.6% と 90.9% であり、いずれも極めて高率であり、 両群間に有意差は認められなかった。また、統一判定で の著効率は PPA 群 51.9%、PA 群 41.8%、有効率はそ れぞれ 96.2% と 90.9% であり、著効率において PPA 群のほうが約 10% 程度高かったが、主治医判定と同様、 両群間に 有意差は認められなかった。この 成績 は鵜飼 ら²⁰、杉山ら³¹の PPA のオーブン試験の成績とほぼ同様 の結果であり、また杉山ら¹⁸¹、山本ら¹⁹¹の比較試験にお ける基準薬カナマイシンの成績に匹敵するものである。

副作用は PA 群では発現例はなく、PPA 群の2例 (3.4%) に食欲不振と発疹が各1例ずつ認められたが、いずれも鎮座剤または抗ヒスタミン剤などの投与で消失した。PPA 群の副作用発現頻度は新薬研究会報告!!時の1,500 mg/日投与例の発現率 4.3% に比較して高いものではなく、その内容も類似したものであった。

投薬前に 糞便試料を 採取した 103 例 (PPA 群 53 例, PA 群 50 例) 中, 腸炎ビブリオ 検出症例 は 6 例 (PPA 群 2 例, PA 群 4 例), 5.8% であり, サルモネラ 検出症例は 3 例 (PPA 群 1 例, PA 群 2 例), 2.9% であった。この検出頻度は感染性腸炎研究会の報告^{16,17)}に比べて低率であるが, それは対象のほとんどが開業医院受診例であることから, むしろ当然の結果であろう。 糞便試料中から E.coli を検出した 99 症例の分離大腸菌菌株 (合計 357 株) すべてについて, エンテロトキシン産生の有無を調べたが, 8 症例, 7.8% から毒素原性大

腸菌(ST 単独産生株 17 株, ST および LT 産生株 1株)を検出した。東南アジアなどへの海外旅行者のうち、帰国時下痢を訴えた患者について調べた成績物によると、患者の約 20% から毒素原性大腸菌が分離できたが、今回の症例はいずれも、最近海外旅行をしたことのない人々であった。したがって、これらの症例はいずれも海外から持ち込まれた毒素原性大腸菌の 2次感染が爰われる症例である。

これらの病原菌は PPA または PA 投与により消失するか着明な菌数の減少をみており、両角の抗菌力を反映した結果が得られたと考えられる。

次に糞便中細菌数についてであるが、投薬前に検出した菌種は E. coli, Klebsiella, Citrobacter などのグラム 陰性菌および Staphylococcus, Streptococcus ならびに 嫌気性菌などであった。このうち E. coli, Streptococcus および嫌気性菌はほぼ 90% 以上の試料から検出され、菌数も 多く、嫌気性菌が約 10°/g, 次いで Sterptococcus, E. coli が 10°~10°/g であった。

光岡²¹⁾によれば、健康成人では Bacteroidaceae などの嫌気性菌はほぼ 10¹¹/g であり、Enterobacteriaceae および Streptococcus は 10⁷⁻⁶/g である。また、伊藤²⁰/は健康成人男子では陽球菌がほぼ 10⁸/g, E.coli、Klebsiella、Enterobacter および Citrobacter は 10⁷⁻10⁸/gと報告し、上野²³/は総菌数は約 10¹¹/g で Bacteroidaceae などの最気性菌が最優勢菌養を構成しており、Enterobacteriaceae、Streptococcus などの通性嫌気性菌は総菌数の 1/1,000 程度の約 10⁸/g にすぎないとしている。

著者らの成績はこれらの健康人の結果と比較し、嫌 気性菌は約 1/100 であり、Streptococcus および Enterobacteriaceae も 約 1/10 であった。

福田ら²⁴)は健康人の総菌数は 10¹⁰⁻¹¹/g であるのに対し、原因不明の急性腸炎患者の総菌数は 10⁰⁻²/g, 嫌気性菌は約 10⁸/g と報告し、急性腸炎患者では健康人に比し、総菌数は有意に減少し、その減少は主に嫌気性菌の減少に起因するものであることを指摘している。

一方、坂崎²⁵)によれば原因不明の散発性の勝炎あるいは下痢に際しては、嫌気性菌および乳酸菌類は著明な変動は見られないが E.coli や Proteus などは異常に増殖すると報告している。今回の著者らの結果は福田らの成績²⁶)に近いものであった。

このような下痢患者に PPA または PA を投与した場合, 糞便中の Enterobacteriaceae は 著明に 減少し、 Streptococcus および嫌気性菌は 増加する傾向が 認められた。

紺野ら⁸⁰は ampicillin のように E. coli だけでなく, 嫌気性菌をも含めた腸内のほとんどの細菌に効力を発揮 し、総画数を大きく変動させる薬剤は 副作用として下 病を生じやすいこと、逆に E. coli に 強い 抗菌力を 有 し、嫌気性菌や腸球菌には抗菌力の弱い kanamycin や nalidixic acid では E. coli は著明に減少しても、総菌 数の著明な変動は示さず下痢を起こすことが少ないと報 告している。

今回、下痢の治癒と共に Streptococcus および嫌気性 菌の菌数の増加傾向が観察されたことと福田らおよび紺 野らの報告している事実を考えあわせると下痢と腸内細菌機の変動との間に密接な関係があるように思われる。 PPA および PA は Enterobacteriaceae には強い抗菌力を有し、嫌気性菌および Streptococcus にはほとんど抗菌作用を示さないことが知られている 27~31)ので、この結果は本剤の抗菌スペタトル面から考え、当然の結果と思われる。

MIC 測定結果では PPA の Enterobacteriaceae に対する MIC 値のピークは 1.56~3.13 µg/ml, PA のそれは 25 µg/ml であり、 これまでの諸家の報告^{27~31)}とほぼ同様であった。Enterobacteriaceae の菌数減少は PPA 群のほうが PA 群より顕著であったが、これは MIC 値の差によると思われる。

耐性菌の検討では ampicillin, tetracycline および chloramphenicol 耐性菌は Enterobacteriaceae ではかな り高頻度に見られ、Streptococcus などでは逆に 耐性菌 は低頻度であった。したがって、これらの抗生剤により 治療を行なうに 際しては 耐性菌の 異常増加 または Streptococcus の異常減少による 副作用に 充分注意する必 要があると思われる。PPA または PA 治療時には、こ れら抗生物質耐性菌の菌数は減少したが、このことは抗 生物質と交差耐性を示さないことから考えて当然の結果 であろう。PPA 治療時に いったん消失した抗生物質耐 性菌が,投薬終了後も消失したままである症例が多かっ たことは注目される現象である。その理由として次の2 つの可能性が考えられる。①PPA および PA は、いず れる Enterobacteriaceae 相互間に おけるRプラスミド の伝達を阻害するが,その作用は PA に比べ PPA のほ うがかなり強い。②、②糞便中に存在するグラム陰性桿菌 について考えると,抗生物質耐性菌の菌数は感受性菌に 比べて圧倒的に少なく,かつ PPA のほうが PA に比べ て抗菌力が強いため、PPA 投与群に おいてはより著明 に抗生物質耐性菌が排除され、完全に消失してしまう症 例数が多い。

これら2つの理由がお互いに重なり合った結果,上記の現象が起ったと考えられるが,その詳細については今後さらに検討する必要がある。

一方、PPA の高度耐性株は Enterobacteriaceae では

全く認められず、PA 耐性菌もほとんど認められなかった。また、PPA および PA 治療後に分離された E. coli および Klebsiella について耐性化の有無を検討したが、PA 投与後、 極く少数の 株で 耐性化が 認められただけで、PPA については耐性株の 出現はまったく見られななかった。PPA および PA のこのような性質は治療剤として望ましいものと考えられる。

以上、急性腸炎に対する PPA の効果を臨床面ならびに細菌学的な面から検討した結果、本剤の 臨床効果 は PA に匹敵するものであること、細菌学的効果は PA より強いこと、さらには耐性菌が出現しにくく、腸管からの抗生物質耐性菌の除去に有力であること、Streptococcus や嫌気性菌は投薬中にむしろ増加する傾向にあることなどが明らかとなった。このような結果から、本剤は腸管感染症に対して、今後有用な治療剤の1つになり得るものと考えられる。

結 語

類回の下痢を主訴とする急性腸炎患者に対する PPA の治療効果ならびに細菌学的効果を客観的に評価する目的で PA を対照薬剤として,二重盲検法による比較試験を実施し,以下の成績を得た。

1. 臨床効果

- 1) 総 症例 119 例中, 除外 6 例, 脱落 6 例 を 除 く 107 例が完全に条件を 満たす 症例であり, その 内訳は PPA 群が 52 例, PA 群が 55 例であった。これらの症 例について背景因子および臨床効果の検討を行なった。
- 2) 各種の背景因子の検討では、いずれの層別因子についても両群間に有意差は認められなかった。
- 3) 主治医の 判定した臨床効果では、 著効率は PPA 群が 44.2%, PA 群が 34.5%, 有効率はそれぞれ 98.1 %と 92.7% であり、いずれも PPA 群が若干高率であったが、 両群間に有意差は認められなかった。また、 有用性判定における極めて有用の率は PPA 群が 32.1%, PA 群が 27.3%, 有用以上の率はそれぞれ 90.6% と90.9% であり、いずれも両群間に有意差は 認められなかった。
- 4) 統一判定における著効率は PPA 群が 51.9%, PA 群が 41.8%, 有効率はそれぞれ 96.2% と 90.9% であり, ともに PPA 群のほうが高かったが, いずれも 両群間に有意差は認められなかった。また, 背景因子により層別して検討したが, いずれも有意差は認められなかった。
- 5) 便性状,排便回数,下熱,腹痛に対する PPA および PA の効果はいずれも 85% 以上であり,両群間に有意差は認められなかった。
 - 6) 副作用としては PPA 群に食欲不振と発疹の各1

例が発現し、PA 群に発現はみられなかったが、その発現頻度については両群間に有意差は認められなかった。

2. 細菌検査成績

1) 服薬前に糞便試料を採取し得た総計 103 症例の うち、病原菌が検出されたのは 17 症例 (16.5%) であ り、その内訳は腸炎ビブリオ6症例 (5.8%)、サルモネ ラ3症例 (2.9%) および 毒素原性大腸菌8症例であっ た。

腸炎ビブリオ検出症例 6 例では、PPA 服用例 2 例、PA服用例 4 例すべて臨床的に有効であり、服薬後菌検査を行なった 4 症例(PPA 群 1 例、PA 群 3 例)では、全例除菌された。

サルモネラ検出症例3例では PPA 服用例1例は無効であり、PA 服用例2例はいずれも有効であった。服薬終了後菌検査を行なった PA 服用の2症例のうち1例は除菌された。

毒素原性大腸菌検出症例8例では、脱落症例が2例,除外症例が1例あり、臨床効果判定の行なわれた症例は5例であった。そのうち PPA服用例2例とPA服用例3例はすべて有効であり大腸菌菌数の減少も全例に認められた。菌数減少の程度は PPA服用症例のほうが顕著であった。

- 2) 服薬前後における糞便中細菌幾の変動を調べた。 服薬前の下痢便から、高頻度にかつ菌数も多く検出された菌種は、嫌気性菌、E.coli、Streptococcus であり、次いで Klebsiella、Citrobacter、Staphylococcus、Enterobacter、グラム陽性桿菌などであった。PPA または PA服薬中には、嫌気性菌およびグラム陽性菌の検出頻度および菌数はほとんど変化しなかったが、グラム陰性菌の検出頻度および菌数は明らかに低下した。低下の程度はPPA服用症例のほうが著明であった。服薬終了後は両服薬群とも、グラム陰性菌の検出頻度および菌数の回復が見られた。
- 3) 服薬剤に下痢便から分離された嫌気性菌以外の主要細菌 531 株の薬剤感受性を測定した結果, E.coli, Klebsiella, Citrobacter, Enterobacter, Proteus などのグラム陰性菌のピーク MIC 値は PPA 1.56~3.13 μg/ml, PA 25 μg/ml であり、Pseudomonas のそれは PPA 12.5 μg/ml、PA 200~≥400 μg/ml であった。 Streptococcus のピーク MIC 値は PPA、PA ともに≥400 μg/ml であった。通性嫌気性グラム陰性菌では PPA 高度耐性菌は認められなかったが、PA 高度耐性菌は約 1%の頻度で、また、ABPC、TC または CP 耐性菌はそれぞれ 50%、43% および 21% の頻度で認められた。
- 4) PPA 服用症例では 服薬中抗生物質耐性大腸菌の 検出頻度および菌数は著明に低下し、服薬終了後におい

- ても、検出頻度および菌数は低下したままであった。これに対し PA 服用症例では、服薬中抗生物質耐性大腸菌の検出頻度および菌数は一過性に低下したが、服薬終了後にはほぼ服薬前のレベルに戻った。
- 5) PPA または PA 服薬中および服薬終了後に分離される E. coli および Klebsiella の PPA または PA に対する感受性は服薬前に分離された繭の感受性と性性同じであった。

以上の結果から、Pipemidic acid は急性醫炎に対する有用な薬剤であると考えられる。

本研究にご協力いただいた大日本製業株式会社総合新 究所に感謝致します。

文 劇

- 1) 上田 泰,他:新樂研究会報告, Pipemidic acid 第 23 回日本化学療法学会議会, 神戸, 1975
- 鵜飼新一郎, 飯村 達, 松原養維, 清水長世:急 性陽炎(主として赤鋼) に対する Pipemidic acid の治療効果 の 検 討。 Chemotherapy 23:2894~ 2899, 1975
- 3) 杉山茂彦, 赤尾 満, 足立利幸, 戸谷徽造, 天野 富貴子, 小林祥男, 今井千尋, 山本寒三, 角田神 介: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。Chemotherapy 23:2900~2905, 1975
- 4) 光岡知足:腸内細菌費の検索手技。感染症学業器 45:406~419, 1971
- 5) 厚生省(1964): 腸炎ピプリオ食中毒検査要領
- 6) MIC 測定法改訂委員会 (1974): 最小発育阻止 度 (MIC) の測定法。Chemotherapy 23:1~2, 1975
- 7) Guerrant, R. L.; L. L. Brunton, T. C. Schraftman, L. I. Rebhun & A. G. Gilman: Cyclic adenosine monophosphate and alteration of Chinese hamster ovary cell morphology: a rapid, sensitive in vitro assay for the enterotoxins of Vibrio cholerae and Escherichia coli. Infect. Immun. 10: 320~327, 1974
- 8) Honda, T.; M. Shimizu, Y. Takeda & T.Miwatani: Isolation of a factor causing morphological changes of Chinese hamster ovary cells from the culture filtrate of Vibrio parahaemolyticus. Infect. Immun. 14:1028 ~1033, 1976
- TAKEDA, Y.; T. TAKEDA, T. YANO, K. YAMA-MOTO & T. MIWATANI: Purification and partial characterization of heat-stable enterotoxin of enterotoxigenic Escherichia coli. Infect. Immun. 25: 978~985, 1979
- 10) Pipemidic acid (PPA) 論文特集号。Chemotherapy 23:2636~3140, 1975
- 11) 石神襄次,他 (15 施設):二重盲検法による Pipemidic acid と Piromidic acid の急性下部 路感染症に対する比較臨床試験。J.J.A. 29:167

~177, 1976

- 12) 河田幸道, 他 (9 施設): 複 維 性尿路感染症に対 する Pipemidic acid と Ampicillin の二重盲検 法による効果の比較。Chemotherapy 23:3049~ 3065, 1975
- 13) 能沢浄一, 他 (12 施設): 急性単純性膀胱炎に対 する Pipemidic acid(PPA) の効果―二重盲検比 較試験―。西日泌尿 38:112~134, 1976
- 14) 河田幸道,他(15 施設および関連施設):複雑性 尿路感染症に対する Pipemidic acid と Carindacillin の二重盲検法による効果の比較。Chemotherapy 26:285~310, 1978
- 15) 三辺武右衛門,他 (73 施設):慢性化膜性中耳炎 に対する Pipemidic acid の薬効評価—Aminobenzyl penicillin との二重盲検比較試験による 検討—。耳鼻と臨床 23:807~827, 1977
- 16) 松原姜雄:急性感染性腸炎。細菌と 臨 床 1:163 ~168, 1974
- 17) 平石 浩:陽管感染症。臨床成人病 8:699~703,
- 18) 杉山茂彦,赤尾 満,小林祥男,今井千尋,山本 寒三,角田沖介:カネンドマイシンの細菌性赤痢 とその類似疾患に対する治療成績―とくにカナマ イシンとの二重盲検法による比較―。感染症学雑 誌 47:77~83, 1973
- 19) 山本奪三,他 (12 施設):細菌性赤痢とその類似 疾患に対するリビドマイシンの治療成績―とくに 二重盲検法によるカナマイシンとの比較―。感染 症学雑誌 47:35~43, 1973
- 20) 阿部久夫,他 (3施設):1978 年と 1979 年の 2 年間に大阪空港検疫所において海外旅行帰国者か ら分離した下痢原因菌について。第 54 回日本感 染症学会総会,東京,1980 年 5 月
- 21) 光岡知足:腸内菌費の研究における最近の進歩--とくに嫌気性菌を中心として--。日本細菌学雑誌 29:773~788, 1974
- 22) 伊藤機一:腸内細菌叢の変動に関する研究。感染

- 症学雑誌 46:367~377. 1972
- 23) 上野一恵:陽管感染症の基礎と臨床一常在菌としての嫌気性菌と感染症一。感染症学維助 53:159 ~160, 1979
- 24) 福田一男, 千田俊雄, 中谷林太郎, 瀬尾畝久, 松原義雄, 菱沼義興, 村上義次:急性出血性腸炎の腸内フローラ・第 54 回日本感染症学会総会・東京, 1980 年 5 月
- 25) 坂崎利一:下東一腸炎と腸内菌業。最新医学 33: 2030~2033, 1978
- 26) 紺野昌使,八森 啓:化学療法と腸内細菌。日本 医師会雑誌 66:1064~1071, 1971
- 27) 井上 了,田中徳満,三橋 進:Pipemidic acid の in vitro 抗菌作用。Chemotherapy 23:2635 ~2639, 1975
- 28) 五島建智子、堂ヶ崎勲,金子康子,小川正俊,滝田聖親,辻 明良,高橋邦子,桑原章吾: Pipe-midic acid の細菌学的評価, とくに in vitro, in vivo の抗緑膿菌作用について。Chemotherapy 23:2640~2646, 1975
- 29) 中沢昭正,石山正光,大塚博,笹瀬和子,西ヶ谷 芳子:合成化学療法剤 Piromidic acid に関する 細菌学的研究。Chemotherapy 19:361~366, 1971
- 30) 今村博務,渡辺邦友,甲畑俊郎,望月 泉,三和 敏夫,二宮敬字,上野一恵,鈴木祥一郎:Pipemidic acid (PPA) の嫌気性菌に対する抗菌力。 Chemotherapy 23:2668~2670, 1975
- 31) 野村恭淳, 西浦常雄, 上野一恵, 二宮数字, 神谷 春子: Piromidic acid の基礎的・臨床的検討。 Chemotherapy 19:613~618, 1971
- 32) NAKAMURA, S.; S. INOUE, M. SHIMIZU, S. IYOBE & S. MITSUHASHI: Inhibition of conjugal transfer of R plasmids by pipemidic acid and related compounds. Antimicr. Agents & Chemoth. 10:779~785, 1976

EVALUATION OF THE EFFECT OF PIPEMIDIC ACID ON ACUTE ENTERITIS BY A DOUBLE-BLIND CONTROLLED STUDY

Toshio Miwatani and Yoshifumi Takeda Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

> MAKOTO ASADA Asada Clinic

Takeshi Amemori Amemori Clinic

> Toshio Ueho Ueho Clinic

HISAHARU OONO
Oono Clinic

KIYOTERU MATSUNAGA Osaka Railway Hospital

> KENTARO KIMURA Kimura Clinic

KIICHIRO SHIMA Shima Clinic

TAKEO TERAI Senriyama Hospital

Saburo Takagi Takagi Clinic

Yukihiro Tabuchi Tabuchi Clinic

Yoshinaga Nakamura Nakamura Clinic

> JIRO NAKAYAMA Nakayama Clinic

Susumu Hashida Hashida Clinic

KAZUMA HOSOKAWA Hosokawa Clinic

Susumu Murata Murata Clinic

Kaichiro Mori Mori Clinic

Tsuneo Yoshino Yoshino Clinic

In order to evaluate objectively the clinical and bacteriological effects of pipemidic acid (PPA) on acute enteritis with frequent diarrhea, a double-blind controlled study was carried out using piromidic acid (PA) as a reference drug.

In total 119 cases, 6 cases were excluded, 6 cases were dropped out, and 107 cases consisting of 52 PPA- and 55 PA-administered cases fulfilled the test conditions. There were no significant differences between PPA- and PA-administered cases on the background factors analyzed. According to the unified evaluation, the rates of "excellent response" were 51.9% with PPA and 41.8% with PA, and the rates of "excellent response plus good response" were 96.2% and 90.9% respectively. As side effects, 1 case of anorexia and 1 case of eruption were observed with PPA and none with PA. There were no significant differences between the two medication groups with respect to overall efficacy, stool appearance, evacuation frequency, fever receding, abdominal pains and side effects.

From total 103 fecal samples taken premedication, pathogens such as Vibrio parahaemolyticus, Salmonella enteritidis and enterotoxigenic Escherichia coli were detected in 17 cases (16.5%). In 6 cases of V. parahaemolyticus, favorable clinical responses were obtained in 2 cases treated with PPA and in 4 cases treated with PA, and the pathogen was eliminated in all of 4 cases (PPA 1, PA 3) checked post-medication.

In 3 cases (PPA 1, PA 2) of S. enteritidis, PPA was ineffective while PA was effective in 2 cases. The pathogen disappeared after medication in one of the 2 PA-treated case but remained in the other. In 8 cases of enterotoxigenic E. coli, clinical assessment was made in 5 cases excluding 2 drop-out and 1 excluded cases. Clinical effectiveness was excellent or good in 2 PPA-treated cases with elimination of E. coli and good in 3 PA-treated cases with significant decrease in the number of the organism.

Fecal bacterial flora was also checked in all fecal samples taken befroe, during and after medication. Before medication, the organisms frequently detected and large in number were anaerobes, E. coli and streptococci followed by Klebsiella spp., Citrobacter spp., staphylococci, Enterobacter spp., grampositive rods etc. During medication with PPA or PA, facultatively anaerobic gram-negative organisms were markedly reduced while obligate anaerobes and gram-positive organisms were not. The degrees of reduction were more profound in the cases treated with PPA than in those treated with PA. After medication, facultatively anaerobic gram-negative organisms reincreased in the both medication groups.

Drug-sensitivty of the major isolates except obligate anaerobes was determined by the agar-dilution method. The peak minimal inhibitory concentrations of PPA and PA were $1.56\sim3.13\,\mu g/ml$ and $25\,\mu g/ml$ respectively for facultatively anaerobic gram-negative organisms, $12.5\,\mu g/ml$ and more than $200\,\mu g/ml$ for Pseudomonas spp., and both more than $400\,\mu g/ml$ for streptococci. Facultatively anaerobic gram-negative organisms resistant to PPA or PA were none or rare, while those resistant to ampicillin, tetracycline and/or chloramphenicol had a large part of the isolates. Antibiotic-resistant E. coli was greatly reduced during medication with PPA or PA and was kept reduced even after medication with the former drug. Sensitivity to PPA and PA remained almost unchanged in the organisms such as E. coli and Klebsiella spp. isolated during and after medication with the drugs.

These results indicate that PPA as PA is an effective and useful drug for acute enteritis.