

細菌性赤痢における Norfloxacin(AM-715) の基礎的・臨床的検討

赤尾 満・足立利幸・阪上賀洋・橋本 博

大阪市立桃山病院

岡村 幹夫・根来 伸夫

大阪市立大学医学部第一内科

(昭和 57 年 3 月 12 日受付)

臨床分離赤痢菌 77 株について、Norfloxacin (AM-715), Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA) の 3 剤の抗菌力を比較検討した。

Norfloxacin は 77 株の内 64 株 (83.1%) を $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止し、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ では全株の発育を阻止した。PPA では MIC のピークが $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり、MIC $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株を 2 株認めたのに対し、NA では MIC のピークが $1.56 \mu\text{g/ml}$ と $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり、MIC $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株を 14 株認めた。PPA は NA よりかなり優れた抗菌力を示すが、NA と交叉耐性の傾向を示した。Norfloxacin は PPA および NA と交叉耐性を示さず、PPA および NA に対して耐性の赤痢菌も Norfloxacin には感受性を示した。

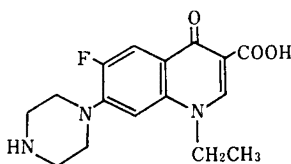
細菌性赤痢患者 6 例、赤痢保菌者(病後保菌者も含む) 9 例について、Norfloxacin を経口投与した。1 日投与量は 800 mg, 分 4, 6 時間ごと、投与期間は 5 日間とした。細菌学的効果は Norfloxacin 投与日および、それ以後に菌が検出された 9 例のうち、8 例は Norfloxacin 投与翌日に菌は消失し、1 例も投与 4 日目には菌が消失し、すべて有効であった。なお、入院前に赤痢菌が検出されて、入院後に赤痢菌が検出されなかった 6 例も再排菌を認めなかった。臨床効果は 6 例ともに有効であった。副作用については 15 例中 1 例も認めなかった。

杏林製薬(株)中央研究所において開発された Norfloxacin は、新しいキノロンカルボン酸系の合成抗菌剤で、その化学構造式は Fig. 1 に示すとおりである。

本剤は従来の合成抗菌剤に比べて抗菌力がより強く、グラム陰性桿菌のみならず、グラム陽性菌にもかなりの抗菌力を示す¹⁾。

今回、われわれは大阪市立桃山病院に入院した細菌性赤痢患者および赤痢保菌者に対する Norfloxacin 経口剤の治療効果ならびにその副作用について検討した。また、臨床分離赤痢菌に対する Norfloxacin と Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA) の 3 剤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。

Fig. 1 Chemical structure of norfloxacin (AM-715)



I. 抗 菌 力

1. 方法

昭和 54 年度より昭和 56 年度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 77 株について、Norfloxacin, NA および PPA の MIC を測定し、抗菌力を比較した。なお抗菌力の測定は日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法²⁾ に準じて行なった。

2. 成績

Norfloxacin の抗菌力は、赤痢菌 77 株に対し、MIC $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下が 64 株 (83.1%), $0.39 \mu\text{g/ml}$ 11 株 (14.3%), $1.56 \mu\text{g/ml}$ 2 株 (2.6%) であった。なお、赤痢菌の B 群と D 群との比較では、B 群では、MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$ が 1 株 (B 1a), 残りの 27 株は MIC $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下であったのに対し、D 群では、MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$ が 1 株, MIC $0.39 \mu\text{g/ml}$ が 11 株, MIC $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下が 35 株であった。PPA の抗菌力は、MIC $0.78 \mu\text{g/ml}$ 6 株 (7.8%), $1.56 \mu\text{g/ml}$ 42 株 (54.5%), $3.13 \mu\text{g/ml}$ 6 株 (7.8%), $6.25 \mu\text{g/ml}$ 10 株 (13.0%), $12.5 \mu\text{g/ml}$ 11 株 (14.3%), $100 \mu\text{g/ml}$ 1 株 (1.2%),

100 $\mu\text{g/ml}$ 以上1株であった。また、NAの抗菌力は、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 31株 (40.3%)、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 31株 (40.3%)、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 1株 (1.2%)、50 $\mu\text{g/ml}$ 8株 (10.4%)、100 $\mu\text{g/ml}$ 4株 (5.2%)、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上2株 (2.6%)であった。以上の成績より、Norfloxacinでは、77株中83.1%がMIC 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、1.56 $\mu\text{g/ml}$ ですべて発育を阻止された。PPAでは1.56 $\mu\text{g/ml}$ にMICのピークを認め、MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株を2株認めた。NAでは1.56 $\mu\text{g/ml}$ と3.13 $\mu\text{g/ml}$ にMICのピークを認め、MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株を14株認めた。NorfloxacinはPPA、NAとは交叉耐性を示さず、より優れた抗菌力を示した (Fig. 2)。

II. 臨 床

1. 症例および投与方法

症例は大阪市立桃山病院に入院した細菌性赤痢患者6例、赤痢保菌者 (病後保菌者も含む) 9例の計15例である。Norfloxacinは経口剤 (100 mg 含有錠) を投与した。投与方法は1日投与量を800 mg、分4、6時間ごと、投与期間を5日間とした。

2. 効果判定基準

効果判定は細菌学的効果を主とし、Norfloxacin投与2日目以後排菌を認めない症例を著効とし、投与終了後排菌を認めない症例を有効、再排菌を認めた症例を無効とした。なお、すべての症例について、Norfloxacin投与中止後おおむね連日検便により7日以上観察した。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、有形便を形成した症例を有効とした。

3. 成績

今回の症例の内、No. 6を除き、すべて外国由来の患者であり、No. 2, 9, 10, 11 (A-3), 15はAmpicillin (ABPC) 耐性であった。なお対象症例から分離された赤痢菌に対するNorfloxacinのMICは、すべて0.2

$\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

細菌学的効果は、すべて著効ないし、有効を示し、入院後に菌が検出されなかった症例 (No. 5, 6, 12, 13, 14, 15) もNorfloxacin投与終了後ほぼ7日以上連日検便により観察したが再排菌を認めなかった。

臨床効果においては、6症例の内、Norfloxacin投与開始時に発熱を訴えた症例はなく、血便を訴えた症例は3例で投与開始時より血便消失までの平均日数は1.3日で、6症例の有形便形成までの平均日数は4.2日で、すべて有効で無効例を認めなかった (Table 1)。

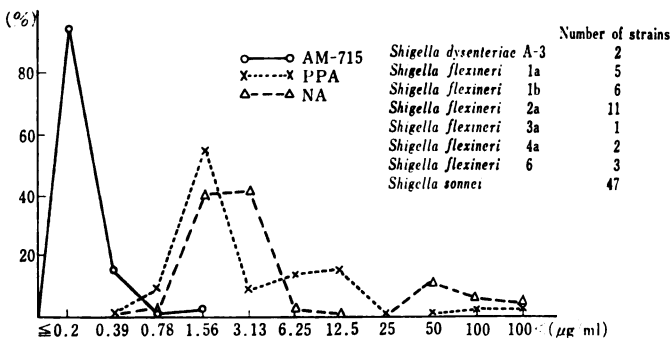
4. 副作用

Norfloxacin投与15例における自覚的な副作用は1例も認めなかった。他覚的には、投与前と投与終了後における尿検査 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲンおよび沈渣) を15例について行なったところ、投与前に蛋白を認めたものを2例に認めたが、投与終了後には、ともに消失した。悪化した症例は認めなかった。血液一般検査と肝機能検査をNo. 1とNo. 7の2例について投与前と投与終了後に行なったが異常例は認めなかった。

III. 考 察

新しく開発されたNorfloxacinの抗菌力が従来ノキノリン誘導体であるNA, PPAに比べ、グラム陰性菌および陽性菌に対して優れた抗菌力を示すことは既に指摘されている。今回われわれは大阪市立桃山病院に入院した細菌性赤痢患者6例、赤痢保菌者 (病後保菌者も含む) 9例の計15例に対し、Norfloxacin経口剤を投与した結果、臨床効果は全例とも有効であった。以前われわれが治験したPPAの臨床効果⁹⁾の特に除菌効果と比較すると、PPAにおいては、投与開始後の菌消失日数平均は2.5日で19例中2例が無効であるのに対して、Norfloxacinでは、投与日およびそれ以後に菌が検出された症例の9例については、投与4日目に菌が消失したNo. 4の症例を除き、他の8例は投与翌日には菌の消失を認め

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Shigella* 77 strains



ており、非常に優れた抗菌剤と思われる。また今回は成人の1日量を Norfloxacin 800 mg, 分4, 6時間ごと, 5日間の投与で行なったが, 今後は1日量を 400 mg, 5日間の投与での有効性も検討したいと考えている。

臨床分離赤痢菌 77 株について, Norfloxacin と, NA, PPA の 3 剤の抗菌力を比較検討した。Norfloxacin の抗菌力は, 77 株中 83.1% を 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で発育阻止し, 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では, すべての発育を阻止した。PPA は NA と比較して, かなり優れた抗菌力を持つが NA と交叉耐性の傾向を示した。また, 耐性赤痢菌株を PPA に 2 株, NA に 14 株認めたが, Norfloxacin では耐性株は認めず, すべて感受性を示した。

Norfloxacin は PPA および NA とは交叉耐性を示さない成績であった。

文 献

- 1) 第 28 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ。AM-715, 1980, 東京
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 杉山茂彦, 赤尾 満, 足立利幸, 他(3施設): 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

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF NORFLOXACIN(AM-715) ON BACILLARY DYSENTERY

MITSURU AKAO, TOSHIYUKI ADACHI, YOSHIHIRO SAKAUE and HIROSHI HASHIMOTO
Osaka Municipal MOMOYAMA Hospital

MIKIO OKAMURA and NOBUO NEGORO

The First Department of Internal Medicine Osaka City University, Medical School

Antibacterial activities of norfloxacin (AM-715) against clinically isolated 77 strains of *Shigella* sp. were compared with those of nalidixic acid (NA) and pipemidic acid (PPA). The MICs of AM-715 for 83.1% of the strains distributed at concentrations less than 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, and all of the strains were inhibited by AM-715 at 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less. The distribution of MICs of PPA showed a peak at 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$, but there existed 2 strains resistant to PPA and the MICs of PPA for these 2 strains were 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or more. Most of the MICs of NA distributed at 1.56 and 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$, and 14 out of 77 strains were resistant to NA. Antibacterial activity of PPA against *Shigella* sp. seemed superior to that of NA, but some cross resistance to PPA and NA was observed. While the strains resistant to NA and/or PPA were susceptible to AM-715.

The therapeutic effects of AM-715 on 6 cases with bacillary dysentery and 9 carriers of *Shigella* sp. were examined. AM-715 was orally administered at a daily dose of 800 mg for 5 days.

Bacteriological effect was evaluated in 9 cases in whom *Shigella* sp. was detected on the first day of administration of AM-715. Eradication was observed in 8 out of 9 cases on the second day and in the remaining one case on the 4th day of the administration. Thus, this drug was effective in all of these 9 cases.

In the other 6 cases, *Shigella* sp. was detected before hospitalization but not detected after hospitalization. Recurrent excretion of *Shigella* sp. did not occur in these 6 cases after the administration.

No side effect was observed.