

感染性下痢症に対する DL-8280 の基礎的・臨床的研究

DL-8280 研究会感染性下痢症研究班

(班長：齋藤 誠)

齋藤 誠

東京都立荏原病院

冨沢 功・滝沢慶彦・伊藤勝美

市立札幌病院

松原義雄・瀬尾威久・相楽裕子・庭野一次

東京都立豊島病院感染症科

増田剛太・根岸昌功・楊 振典

東京都立駒込病院感染症科

今川八束・村田三紗子・深見トシエ

東京都立墨東病院感染症科

清水長世・辻 正周・細谷純一郎

東京都立荏原病院感染症科

藤森一平・小林芳夫

川崎市立川崎病院内科

星野重二

横浜市立万治病院内科

橋本 博・赤尾 満

大阪市立桃山病院感染症センター

中谷林太郎・後藤延一・堀内三吉・岡村 登・檜垣 恵・千田 俊雄

柴岡はるみ・庄司明子・長谷川潔・望月明彦

東京医科歯科大学医学部微生物学教室

1. 臨床由来の腸管系病原細菌について、DL-8280 の抗菌力を測定した。その結果、DL-8280 は NA, PPA, KM, ABPC に比べ強い抗菌力を示し、NFLX とほぼ等しい MIC 分布を示した。DL-8280 は赤痢菌に対しては $\leq 0.05 \sim 0.10 \mu\text{g/ml}$, サルモネラ, 大腸菌, カンピロバクターに対しては $0.10 \sim 0.20 \mu\text{g/ml}$, 腸炎ビブリオに対しては $0.20 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ の間で、大部分の菌株の発育を阻した。

DL-8280 は NA 耐性赤痢菌については交叉耐性を示さなかったが、NA, PPA 耐性カンピロバクターに対して、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。

2. 急性感染性腸炎 177 例 (細菌性赤痢 78 例, サルモネラ腸炎 50 例, カンピロバクター腸炎 13 例, その他 36 例) に、DL-8280 を 1 日 400 mg または 600 mg, 5 日間 (サルモネラ腸炎は原則として 7 日間) 投与した。その結果、細菌性赤痢での対症状効果は著効, 有効を併せて 100%, 対排菌効果も 100% であった。サルモネラ腸炎, カンピロバクター腸炎での対症状効果は 91~100% であったが、血便消失, 有形便形成など個々の症状よりみると、症状の改善は細菌性赤痢より遅れた。サルモネラ腸炎, カンピロバクター腸炎での除菌効果は、それぞれ 79%, 77% で、細菌性赤痢より、その効果は下位であった。腸炎ビブリオ腸炎, 病原大腸菌腸炎などに対しては、臨床効果, 対排菌効果とも全例有効であつ

Table 1 Number of clinical isolates tested

Organism	No. of strains
<i>Escherichia coli</i>	9
<i>Salmonella</i>	64
B	24
C	25
D	5
E	7
G	1
paratyphi B	2
<i>Shigella</i>	69
dysenteriae	1
flexneri	30
boydii	2
sonnei	36
<i>Campylobacter jejuni/coli</i>	14
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	11
<i>Vibrio cholerae</i>	1
<i>Hafnia alvei</i>	1
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	1
Total	170

2) 感受性測定

(1) 使用薬剤

使用薬剤は DL, NFLX, NA, PPA, カナマイシン (KM), アンピシリン (ABPC) の6薬剤である。KM と ABPC は市販注射用製剤を用い、DL, NA は第一製薬、NFLX は杏林製薬、PPA は大日本製薬より供与された原末を用いた。DL, NFLX, NA, PPA については、原末を化学天秤で秤量 (PPA 原末は三水和物のため無水物換算で秤量) し、最終容積の約10分の1量の0.05 N NaOH に溶解した後、滅菌水を加えて 1,000 $\mu\text{g/ml}$ の原液を調製した。

KM と ABPC については 1g (力価) 入りのバイアルの全量を 100 ml の滅菌水に溶解、10 mg (力価)/ml の溶液とし、これを正確に 10 倍に希釈して 1,000 μg (力価)/ml の原液を調製した。

(2) 菌種(株)の確認

保存菌株は、MIC 測定直前に BTB 乳糖加寒天培地 (栄研) を用い再分離したが、コレラ菌、腸炎ビブリオには TCBS 培地 (栄研)、カンピロバクターには Skirrow 培地 (栄研) を用いた。

これらの培地に発育した菌株を選び、診断血清により各臨床施設の検査成績と一致することを確認した。血清選別が行われていない腸炎ビブリオ、カンピロバクター等については、グラム染色性、生物学的性状を検査し、

それぞれの菌種の性状と一致することを確認した。

(3) MIC 測定法

日本化学療法学会の再改訂法りに準拠して行った。ただし、腸炎ビブリオについては感受性ディスク用培地 (栄研) に 3% 食塩を、カンピロバクターについては、7% 馬脱線維血液を添加し調製した培地を使用した。

培養は好気条件下で 37°C 18~20 時間行ったが、カンピロバクターについては BBL 製のガスパックを白金触媒不在下で使用し、37°C 48 時間培養した。

菌の接種には佐久間製作所製 MIT-P 型マイクロプランターを使用し、接種菌液は一夜培養菌液を 10² 倍希釈したもの (約 10⁶/ml) を用いた。ただし、カンピロバクターについては 2 日培養菌液をそのまま (約 10⁸/ml) 用いた。

3) 感受性成績

(1) 赤痢菌に対する MIC

赤痢菌 69 株に対する MIC (Table 2, Fig. 2) は、DL については最高が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であったが、大部分の 95% が 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され、NA, PPA, KM, ABPC に比べ、その抗菌性は著しく優れており、耐性株は認めなかった。しかし、ABPC で 43%, NA, KM においても少数の耐性株が認められた。さらに、ソネネ赤痢菌と、フレキシネル赤痢菌を主体とする赤痢菌群とに分けて MIC を比較したが、両群の間に感受性の相違はなく、優れた抗菌性を示した (Table 3, Table 4, Fig. 3, Fig. 4)。また NFLX は DL とほぼ等しい MIC の分布を示した。

(2) サルモネラに対する MIC

パラチフス B 菌を含むサルモネラ 64 株に対する DL の MIC は、最高 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、最低 0.10 $\mu\text{g/ml}$ の狭い範囲内に分布した。NFLX も 0.20 $\mu\text{g/ml}$ を中心に分布したが、DL よりやや劣る抗菌性を示すように思えた。NA, PPA, KM, ABPC は一般に 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ を中心に分布し、その抗菌性は明らかに DL より劣っていた (Table 5, Fig. 5)。

(3) 病原性大腸菌に対する MIC

病原性大腸菌 (血清型) および毒素原性大腸菌の 9 株について検討した。DL の MIC は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、主として 0.10 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 6, Fig. 6)。

(4) カンピロバクターに対する MIC

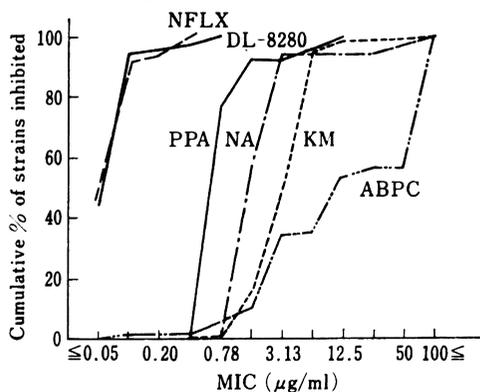
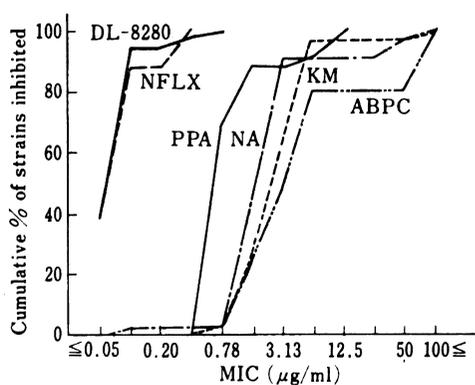
14 株のカンピロバクターに対する DL の MIC は、一般に 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、0.10~0.20 $\mu\text{g/ml}$ に集中し、NFLX, NA, PPA, KM, ABPC より優れた抗菌性を示した。しかし 1 株だけは DL に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示したが、この株は NFLX にも同値の 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、NA, PPA に対してはそれぞれ 50 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$

Table 2 MICs of DL-8280 and other five antibacterial agents against total *Shigella* spp. (n=69)

Drug	No. of strains inhibited at concentration ($\mu\text{g/ml}$)											
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
DL-8280	31	33	1	1	3							
NFLX	33	31	1	4								
NA					1	38	26				2	2
PPA					53	11		2	3			
KM					1	10	23	32	2			1
ABPC					3	3	17	1	12	2		30

Table 3 MICs of DL-8280 and other five antibacterial agents against *S. sonnei* (n=36)

Drug	No. of strains inhibited at concentration ($\mu\text{g/ml}$)											
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
DL-8280	14	19		1	2							
NFLX	14	18	4									
NA						16	17				2	1
PPA					25	7		1	3			
KM					1	9	13	12				1
ABPC		1					17	1	10			7

Fig. 2 MICs of DL-8280 and other five antibacterial agents against total *Shigella* spp. (n=69)Fig. 3 MICs of DL-8280 and other five antibacterial agents against *S. sonnei* (n=36)

の MIC を示す耐性株であった (Table 7, Fig. 7)。

(5) ビブリオに対する MIC

コレラ菌 1 株, 腸炎ビブリオ 11 株に対する DL の MIC は, 最高が $0.39 \mu\text{g/ml}$ (3 株) であり, 他は $0.20 \mu\text{g/ml}$ (5 株) または $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下 (4 株) であった。

コレラ菌は, DL 感受性が高く MIC $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下の値を示した。NFLX がほぼ等しい値を示し, NA, PPA は MIC において劣る成績が得られた (Table 8, Fig. 8)。

(6) その他の菌に対する MIC

H. alvei, *P. shigelloides* に対する MIC はそれぞれ

$0.10 \mu\text{g/ml}$, $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。この値は NFLX と等しかったが, NA, PPA に比べ DL の MIC は優れていた (Table 9)。

(7) NA 耐性菌との交叉耐性

NA の MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した菌は, カンピロバクター 1 株, 赤痢菌 4 株であった。これらの菌に対するピリドンカルボン酸系の 4 薬剤に対する MIC を Table 10 に示した。

これらの菌株に対する NA 以外の薬剤の MIC は感受性菌に比べて 8 倍程度高かった。特に *C. jejuni* D 64 株に対しては例外的に高く, DL においても $12.5 \mu\text{g/ml}$

Table 4 MICs of DL-8280 and other five antibacterial agents against *Shigella* spp. except *S. sonnei* (n=33)

Drug	No. of strains inhibited at concentration ($\mu\text{g/ml}$)											
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
DL-8280	17	14	1		1							
NFLX	19	13	1									
NA					1	22	9					1
PPA					28	4		1				
KM					1		10	20	2			
ABPC					3	3			2	2		23

Table 5 MICs of DL-8280 and other five antibacterial agents against *Salmonella* spp. (n=64)

Drug	No. of strains inhibited at concentration ($\mu\text{g/ml}$)											
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
DL-8280		39	24	1								
NFLX	1	7	54	1	1							
NA						1	1	15	47			
PPA						1	51	12				
KM						3	28	30				3
ABPC				1	15	12		31			1	4

Fig. 4 MICs of DL-8280 and other five antibacterial agents against *Shigella* spp. except *S. sonnei* (n=33)

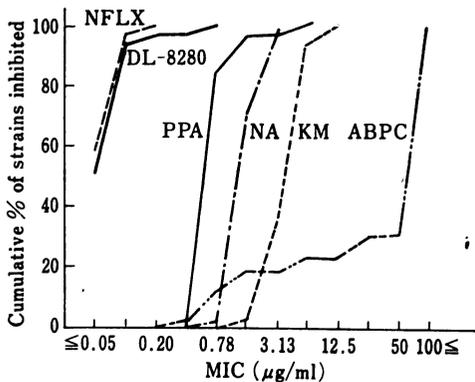
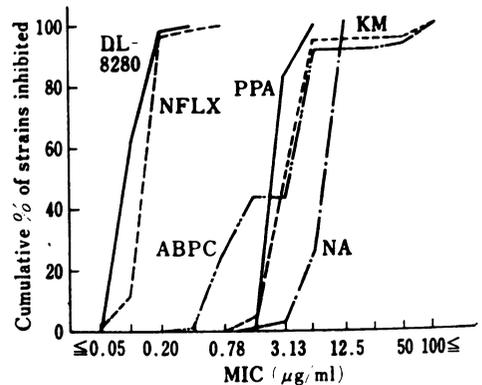


Fig. 5 MICs of DL-8280 and other five antibacterial agents against *Salmonella* spp. (n=64)



を示した。しかしこの1株を除いて、DLは赤痢菌のNA耐性株に対して試験管内では交叉耐性を示さず、優れた抗菌作用を示した。

以上、DLは、臨床分離菌170株に対し、*C. jejuni* D94株を除く169株(99.4%)の発育を0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止し、そのうち166株(97.6%)は0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示した。*C. jejuni* D94株はNA、PPAなどピリドンカルボン酸系薬剤に耐性を示し、DLに対しても12.5 $\mu\text{g/ml}$ のMICを示した。

II. 臨床

1) 治験方法

(1) 対象患者

標記臨床施設(8病院)に昭和57年5月より11月までに来院した急性感染性腸炎を疑われるものを主体とし、一部、排菌が確認されたサルモネラ保菌者も対象とした。

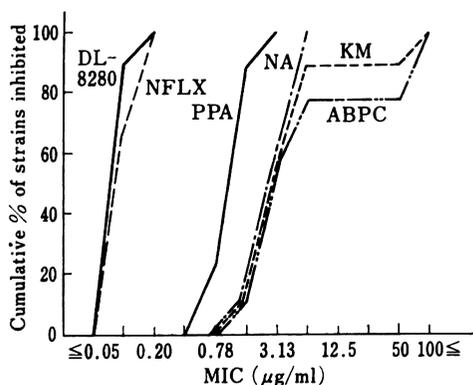
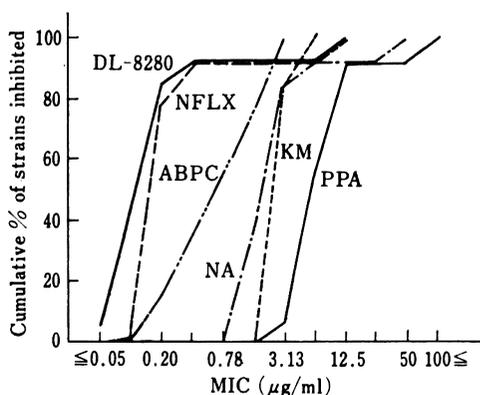
投与症例は総じて16歳以上の258例で、大部分の症例は入院観察した。集計の段階で腸管系病原細菌の検出

Table 6 MICs of DL-8280 and other five antibacterial agents against enteropathogenic *E. coli* (n=9)

Drug	No. of strains inhibited at concentration ($\mu\text{g/ml}$)											
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
DL-8280		8	1									
NFLX		6	3									
NA						1	4	4				
PPA					2	6	1					
KM						1	4	3				1
ABPC						1	4	1	1			2

Table 7 MICs of DL-8280 and other five antibacterial agents against *Campylobacter* spp. (n=14)

Drug	No. of strains inhibited at concentration ($\mu\text{g/ml}$)											
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
DL-8280	1	5	6	1					1			
NFLX			11	2					1			
NA						5	7	1			1	
PPA							1	7	5			1
KM							12	2				
ABPC				3	3	4	3	1				

Fig. 6 MICs of DL-8280 and other five antibacterial agents against enteropathogenic *E. coli* (n=9)Fig. 7 MICs of DL-8280 and other five antibacterial agents against *Campylobacter* spp. (n=14)

がなく、臨床的に急性感染性腸炎と判定できなかったもの71例をはじめとし、臨床成績の集計から脱落した症例は81例を数えた (Table 11)。

解析の対象となったものは177例で、そのうちわけは細菌性赤痢78例、サルモネラ腸炎50例、カンピロバクター腸炎13例、病原大腸菌腸炎5例、腸炎ビブリオ腸炎9例、その他コレラ、*H. alvei* などによる腸炎2例で、既知病原菌は陰性であるが感染性腸炎と判定されたもの20例である (Table 12)。

(2) 投与方法・投与量

投与法はすべて経口的に行い、1錠100mgの錠剤を1日400mg (1回200mg, 1日2回), または1日600mg (1回300mg 1日2回, あるいは1回200mg 1日3回) 投与した。投与日数は5日としたが、サルモネラ腸炎は5~7日投与とし、サルモネラ保菌者についてはすべて7日とした。

(3) 観察項目

起因菌の検索は、投薬開始前・中および投薬終了直後に実施し、投薬終了後も可及的長期に菌検索を行うよう

Table 8 MICs of DL-8280 and other five antibacterial agents against *Vibrio* spp. (n=12)

Drug	No. of strains inhibited at concentration ($\mu\text{g/ml}$)											
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
DL-8280	4 ^{b)}		5	3								
NFLX	4 ^{b)}	2	6									
NA			3	3	6 ^{b)}							
PPA					5 ^{b)}	3	2	2				
KM ^{a)}									3 ^{b)}	7		
ABPC ^{a)}						2	5	2	1 ^{b)}			

a) Two strains were not tested.

b) Including one strain of *V. cholerae*

Table 9 MICs of DL-8280 and other five antibacterial agents against miscellaneous organisms

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
	DL-8280	NFLX	NA	PPA	KM	ABPC
<i>H. alvei</i>	0.10	0.10	6.25	1.56	3.13	6.25
<i>P. shigelloides</i>	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39	1.56	3.13	3.13

Fig. 8 MICs of DL-8280 and other five antibacterial agents against *Vibrio* spp. (n=12)

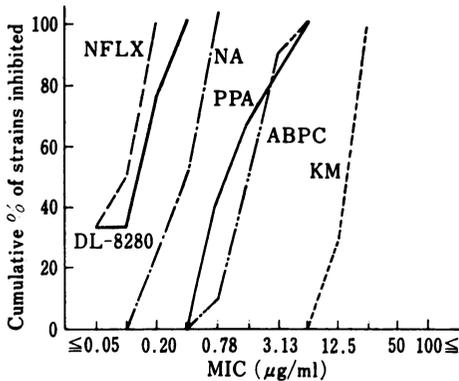


Table 10 MICs of four derivatives of pyridone-carboxylic acid against nalidixic acid-resistant strains

Strain No.	Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		NA	PPA	DL-8280	NFLX
D 94	<i>C. jejuni</i>	50	100	12.5	12.5
D 99	<i>S. sonnei</i>	50	12.5	0.78	0.39
D102	<i>S. sonnei</i>	50	12.5	0.39	0.39
D147	<i>S. flexneri</i>	100	6.25	0.78	0.20
D157	<i>S. sonnei</i>	100	12.5	0.78	0.39

どを参考とし、主治医の基準により著効、有効、無効、不明に判定した。

なお、赤痢菌と他の腸管系病原細菌との複数菌感染例については細菌性赤痢として、カンピロバクターと病原大腸菌との複数菌感染例はカンピロバクター腸炎として、また腸炎ビブリオと *P. shigelloides* との複数菌感染例は腸炎ビブリオとして対症効果を判定した。

対排菌効果については、投与前に起因菌を明確にし得た症例について、松原の判定表を参考として Table 13 のように 8 病院間で協定し、DL 投与後の排菌状況に従って著効、有効、不明、無効に判定したが、主治医の判定も尊重して考慮に入れた。

菌消失日数は、DL 投与開始後、一応菌の消失が確認された日までとした。

に努めた。

臨床症状は発熱、便性、排便回数の推移、嘔吐、腹痛などの自覚症状などにつき観察し、同時に副作用と思われる症状についても留意した。

臨床検査は白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血液像、総ビリルビン値、肝機能 (GOT, GPT, Al-Pase など)、腎機能 (BUN, 血清クレアチニン)、尿 (蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣)などを可能な限り検査した。

(4) 効果判定

対症状効果は、下熱、便性の改善、排便回数の減少な

Table 11 Number of cases analysed

Total cases	258
Cases evaluated for clinical efficacy	177
Excluded cases	79
Organism negative and no symptom	71
Defects in evaluation	1
Other chemotherapy before treatment	1
Inappropriate administration	2
Change the doctor	1
Other diseases	3
Drop-out cases	2
Cases evaluated for side effects	248
Male	107
Female	141

Table 12 List of cases evaluated for clinical efficacy

Diagnosis	No. of cases
Bacillary dysentery	78
<i>Salmonella</i> enteritis and carriers	50
<i>Campylobacter</i> enteritis and carriers	13
Acute enteritis caused by enteropathogenic <i>E. coli</i>	5
Acute enteritis caused by <i>V. parahaemolyticus</i>	9
Acute enteritis caused by other organisms	2
Acute enterocolitis (organism negative)	20
Total	177

Table 13 Criteria for evaluation of effectiveness in bacterial elimination

	Description	Effectiveness
Effective	Culture negative on the day after administration; no bacterial discharge observed thereafter ←————→ +-----	Markedly effective
	Culture negative on the 4th day of administration; no bacterial discharge observed thereafter ←————→ + + + + ----- ←————→ + - - + -----	Effective
	Culture negative on the 6th day of administration; no bacterial discharge observed thereafter ←————→ + + - + + + -----	
Ineffective	Culture negative but bacterial relapse observed transiently thereafter; no bacterial discharge observed without administration of any other drugs ←————→ + + + - - - - - + - - - - - Culture positive until the 6th day of administration but negative thereafter ←————→ + + - + - + + - - - - - - -	Unknown
	Bacterial discharge observed sporadically during and after administration; another drug administered consequently ←————→ ←————→ + + - + - + - - - - + + + - - - - -	Ineffective
	Bacterial discharge observed 7 days or more days after administration almost continuously ←————→ ←-----→ + + - + + + + + - + + + + - - - - -	

Table 14 Clinical effects of DL-8280 (1)

Dosage	Organism	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)	
							Excellent	Excellent+Good
400mg (b.i.d.)	<i>Shigella</i> spp.	8	2	5		1	28.6	100.0
	<i>Salmonella</i> spp.	4	1	1		2	50.0	100.0
	<i>Campylobacter</i> spp.	3	1	2			33.3	100.0
	Enteropathogenic <i>E. coli</i>	3		3				100.0
	<i>V. parahaemolyticus</i>	1		1				100.0
	Others	1		1				100.0
	Negative	5		5				100.0
	Total	25	4	18		3	18.2	100.0
600mg (b.i.d.)	<i>Shigella</i> spp.	4	2	2			50.0	100.0
	<i>Salmonella</i> spp.	0						
	<i>Campylobacter</i> spp.	4		3	1			75.0
	Enteropathogenic <i>E. coli</i>	1	1				100.0	100.0
	<i>V. parahaemolyticus</i>	0						
	Others	0						
	Negative	3		2		1		100.0
Total	12	3	7	1	1	27.3	90.9	
600mg (t.i.d.)	<i>Shigella</i> spp.	29	5	21		3	19.2	100.0
	<i>Salmonella</i> spp.	6	1	5			16.7	100.0
	<i>Campylobacter</i> spp.	5	2	3			40.0	100.0
	Enteropathogenic <i>E. coli</i>	1		1				100.0
	<i>V. parahaemolyticus</i>	8	3	4		1	42.9	100.0
	Others	1				1		
	Negative	12	4	7		1	36.4	100.0
Total	62	15	41		6	26.8	100.0	

2) 治験成績

(1) 細菌性赤痢

対症状効果については、有症状例 41 例に投与し、臨床症状の改善状況を観察した結果、Table 18 の症例表に示したように、下熱は一般に投与開始後 1 日、血便 (15 例) の消失は多くの例で投与開始 3 日以内 (10 例) で見られ、投与 5 日までにはすべての例で糞便中の血液は消失した。1 日の排便回数の多い症例 (17 例) で、DL 投与後、その回数が 1~2 回まで減少した日数を求めると、投与開始後 1 日が 8 例、2 日 4 例、3 日 3 例、4 日 2 例で、すべて 5 日以内に減少した。正常有形便の形成 (38 例) は、投与開始後 1 日が 15 例、2 日が 13 例、3 日が 3 例、4 日が 5 例、5 日および 6 日がそれぞれ 1 例であった。

この状況を総覧してみると、DL 投与開始後 2 日以内に多くの症例で症状が緩解し、ほとんどすべての例で投与 5 日までには改善する傾向が見られ、明らかな無効例は経験しなかった。

この臨床症状に対する効果を主治医の判定により分別すると (Table 14, Table 15), 41 例中、著効 9 例、有効 28 例、不明 4 例で、有効率は 100% であった。投与量別にみると 400 mg 投与群 (8 例) では、著効 2 例、有効 5 例、不明 1 例で、有効率は 100% で、そのうち著効率は 28.6% であった。600 mg 投与群 (33 例) では、著効 7 例、有効 23 例、不明 3 例で、有効率は 100%、そのうち著効率は 23.3% であった。

対排菌効果は 78 例について観察したが、半数以上の 42 例で DL 投与開始後 1 日で、糞便中より赤痢菌が消失し、6 日まで排菌のあったもの 2 例、投与中止後再排菌をみたものはなかった。この対排菌効果を Table 13 に従って判定すると、Table 16, Table 17 に示すように 400 mg 投与群 (13 例) では、著効 4 例 (33.3%)、有効 8 例、不明 1 例で、全例で有効であり、平均菌消失日数は投与開始後 2.2 日であった。

600 mg 分 2 投与群 (7 例) では、著効 3 例 (42.9%)、有効 4 例で、全例有効であり、平均菌消失日数は 2.0 日

Table 15 Clinical effects of DL-8280 (2)

Dosage	Organism	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)	
							Excellent	Excellent + Good
400mg	<i>Shigella</i> spp.	8	2	5		1	28.6	100.0
	<i>Salmonella</i> spp.	4	1	1		2	50.0	100.0
	<i>Campylobacter</i> spp.	3	1	2			33.3	100.0
	Enteropathogenic <i>E. coli</i>	3		3				100.0
	<i>V. parahaemolyticus</i>	1		1				100.0
	Others	1		1				100.0
	Negative	5		5				100.0
	Total	25	4	18			3	18.2
600mg	<i>Shigella</i> spp.	33	7	23		3	23.3	100.0
	<i>Salmonella</i> spp.	6	1	5			16.7	100.0
	<i>Campylobacter</i> spp.	9	2	6	1		22.2	88.9
	Enteropathogenic <i>E. coli</i>	2	1	1			50.0	100.0
	<i>V. parahaemolyticus</i>	8	3	4		1	42.9	100.0
	Others	1				1		
	Negative	15	4	9		2	30.8	100.0
	Total	74	18	48	1	7	26.9	98.5
Total	<i>Shigella</i> spp.	41	9	28		4	24.3	100.0
	<i>Salmonella</i> spp.	10	2	6		2	25.0	100.0
	<i>Campylobacter</i> spp.	12	3	8	1		25.0	91.7
	Enteropathogenic <i>E. coli</i>	5	1	4			20.0	100.0
	<i>V. parahaemolyticus</i>	9	3	5		1	37.5	100.0
	Others	2		1		1		100.0
	Negative	20	4	14		2	22.2	100.0
	Total	99	22	66	1	10	24.7	98.9

であった。600 mg 分3投与群(58例)では、著効30例(61.2%)、有効19例(38.8%)、不明9例で、著効、有効併せて49例(100%)の対排菌効果であった。投与終了時に排菌を認めた1例(症例75)を除き、DL投与中止後に再排菌をみたものはなかった。平均菌消失日数は1.8日であった。

600 mg 投与群をすべて併わせると65例であり、著効は33例(58.9%)、有効は23例(41.1%)、不明は9例と、不明を除く全例有効以上の対排菌効果を示した。

DLを投与した78例中、著効37例(54.4%)、有効31例(45.6%)、不明10例であり、その対排菌効果は優れたものであった。

以上の細菌性赤痢に対する対症状効果および対排菌効果を眺めると、本剤は赤痢の化学療法に有用な薬剤と判断された。

(2) サルモネラ腸炎

サルモネラ腸炎(含保菌者)は50例で、このうち有症例は10例、保菌者は40例であった。

有症例(10例)についてDLの投与効果をみると、Table 19のように、下熱は多くは投与後2日でみられ、血便を排泄していた例では投与開始後3日以内に消失した。排便回数については、DL投与開始後、6例は3日以内に減少したが、減少に5日以上を必要とするものが4例みられ、このうち7日以上を要したものが、2例観察された。有形便の形成は、半数の症例で5日以上を必要とし、なかには14日を経過してようやく有形便を認めた例がある。これらの成績を総観すると、細菌性赤痢に比べ治効の発現が遅延する傾向が窺われた。

この状況を主治医による効果判定でみると、Table 14、Table 15のように、400 mg 投与群(4例)では、著効1例、有効1例、不明2例の成績が示された。600 mg 投与群(分3、6例)では、著効1例、有効5例の主治医判定がなされた。400 mg 投与群と600 mg 投与群を併せると、10例中著効2例、有効6例、不明2例であり、その有効率は100%で、細菌性赤痢の有効率と同じであったが、個々の症状の改善の遅延する傾向は否定できな

Table 16 Bacteriological effects of DL-8280 (1)

Dosage	Organism	No. of cases	Markedly effective	Effective	Ineffective	Unknown	Efficacy rate (%)	
							Markedly effective	Markedly effective + Effective
400mg (b.i.d.)	<i>Shigella</i> spp.	13	4	8		1	33.3	100.0
	<i>Salmonella</i> spp.	18	2	11	3	2	12.5	81.3
	<i>Campylobacter</i> spp.	1		1				100.0
	Enteropathogenic <i>E. coli</i>	2	2				100.0	100.0
	<i>V. parahaemolyticus</i>	1	1				100.0	100.0
	Others	1	1				100.0	100.0
	Total	36	10	20	3	3	30.3	90.9
600mg (b.i.d.)	<i>Shigella</i> spp.	7	3	4			42.9	100.0
	<i>Salmonella</i> spp.	8		8				100.0
	<i>Campylobacter</i> spp.	4	1	1	2		25.0	50.0
	Enteropathogenic <i>E. coli</i>	1		1				100.0
	<i>V. parahaemolyticus</i>	0						
	Others	0						
Total	20	4	14	2		20.0	90.0	
600mg (t.i.d.)	<i>Shigella</i> spp.	58	30	19		9	61.2	100.0
	<i>Salmonella</i> spp.	24	8	9	7		33.3	69.6
	<i>Campylobacter</i> spp.	8	2	5	1		25.0	85.7
	Enteropathogenic <i>E. coli</i>	1	1					100.0
	<i>V. parahaemolyticus</i>	7	6	1			85.7	100.0
	Others	2		1		1		100.0
	Total	100	47	35	8	10	52.2	91.1

った。

対排菌効果を、投与中止後の観察が十分でない1例(症例83)を除き、複数菌感染の1例(症例23)を加えた50例で眺めてみると、Table 16, Table 17のごとく、400mg投与群(18例)では、著効2例(12.5%)、有効11例(68.8%)で、有効以上の対排菌効果を認めたものは13例(81.3%)に達した。しかし無効(再排菌例)が3例に認められた。再排菌例を除く平均菌消失日数はDL投与後3.9日であった。600mg分2投与群(8例)は全例とも有効の成績を得たが、平均菌消失日は3.4日であった。600mg分3投与群(24例)では、著効8例(33.3%)、有効9例(37.5%)で、有効以上の対排菌効果を認めた例は17例(70.8%)であったが、無効は7例(29.2%)を数えた。有効例における平均菌消失日数は2.1日であった。

DLを投与した50例で、その対排菌効果をみると、著効10例(20.8%)、有効28例(58.3%)、無効10例(20.8%)、不明2例で、有効症例の平均菌消失日数は3.0日であった。

この対排菌効果をみると、投与量を増加しても、排菌

停止効果は上昇しないことが示唆された。同時にサルモネラ症は平均菌消失日数および無効率よりみて、化学療法の困難な疾患に該当するが、それでもなお79.2%の対排菌効果有効率を示した点は注目に値する。今後、投与中止後の観察日数を延長して、対排菌効果を再検討する必要がある。

(3) カンピロバクター腸炎

カンピロバクター腸炎は、赤痢菌との複数菌感染(症例56, 症例64)の2例を含み、総じて15例を対象とした。このうち対症状効果の検討対象となったものは、症状が軽易な症例141, 複数菌感染の保菌者である症例56, 症例64を除く12例である。対排菌効果を検討したものはDL投与中止後の遠隔成績が不十分な2例(症例130, 症例131)を除いた13例である。

Table 20にみるように下熱効果はDL投与時に有熱であった3例は、投与開始後1日で下熱した。

便性に対する効果をみると、血便消失(4例)は投与開始後2日までに、また排便回数の減少(12例)はDL投与開始後1日が4例、2日が3例、3日が5例にみられた。有形便の形成(12例)は投与開始後1日で3例、2

Table 17 Bacteriological effects of DL-8280 (2)

Dosage	Organism	No. of cases	Markedly effective	Effective	Ineffective	Unknown	Efficacy rate (%)	
							Markedly effective	Markedly effective + Effective
400mg	<i>Shigella</i> spp.	13	4	8		1	33.3	100.0
	<i>Salmonella</i> spp.	18	2	11	3	2	12.5	81.3
	<i>Campylobacter</i> spp.	1		1				100.0
	Enteropathogenic <i>E. coli</i>	2	2				100.0	100.0
	<i>V. parahaemolyticus</i>	1	1				100.0	100.0
	Others	1	1				100.0	100.0
	Total	36	10	20	3	3	30.2	90.9
600mg	<i>Shigella</i> spp.	65	33	23		9	58.9	100.0
	<i>Salmonella</i> spp.	32	8	17	7		25.0	78.1
	<i>Campylobacter</i> spp.	12	3	6	3		25.0	75.0
	Enteropathogenic <i>E. coli</i>	2	1	1			50.0	100.0
	<i>V. parahaemolyticus</i>	7	6	1			85.7	100.0
	Others	2		1		1		100.0
	Total	120	51	49	10	10	46.4	90.9
Total	<i>Shigella</i> spp.	78	37	31		10	54.4	100.0
	<i>Salmonella</i> spp.	50	10	28	10	2	20.8	79.2
	<i>Campylobacter</i> spp.	13	3	7	3		23.1	76.9
	Enteropathogenic <i>E. coli</i>	4	3	1			75.0	100.0
	<i>V. parahaemolyticus</i>	8	7	1			87.5	100.0
	Others	3	1	1		1	50.0	100.0
	Total	156	61	69	13	13	42.7	90.9

日5例, 3日4例であった。要するに臨床症状の改善は, DL投与開始後3日までにみられるが, 細菌性赤痢に比べ, 効果の現れ方が遅い印象が得られた。少数例であるので, 1日400mg投与と600mg投与の間に明確な差は認められなかった。

この臨床成績を総括してみると Table 14, Table 15 に示すように12例中, 著効3例(25.0%), 有効8例(66.7%)で, 無効例は1例であった。

対排菌効果は13例で観察した。DL投与開始後の菌消失状況を, 再排菌の3例を除く10例で眺めてみた。その結果, Table 20 でみるようにDL投与開始後1日で3例, 2日で7例が菌の消失をみた。再排菌の3例(症例64, 症例134, 症例135)は, DLの投与と無関係に持続排菌の様相を示した。この対排菌効果は, Table 16, Table 17 に示すように著効3例(23.1%), 有効7例(53.8%)を数え, 有効率は76.9%となるが, 持続的な排菌経過を示した3例(23.1%)が認められた。この無効例のうち1例(症例64)の菌株は, MICがNA 50 µg/ml, PPA 100 µg/ml, DL 12.5 µg/ml, NFLX 12.5 µg/mlと, 感受性の低い, いわばピリドンカルボン酸系薬剤に耐性を示

すものであった(Table 10)。

DLのキャンピロバクターに対する効果は, 主観的にみると, 細菌性赤痢とサルモネラ腸炎の中間に位し, 投与量は1日量600mgがほぼ妥当と思われた。

(4) 病原大腸菌腸炎

対症状効果を検討したものは5例であり, また対排菌効果は複数菌感染例(症例44, 症例77, 症例130)を加えた8例のうち4例で検討し, 他の4例はDL投与中止後の観察期間が十分でなかったため判定から除外した。

臨床効果はTable 21 に示したように, 下熱, 血便消失はDL投与開始後ほぼ1日, 排便回数の減少も多くの例で投与開始後1日でみられる。有形便形成は2日前後でみられている。この状況を主治医判定による治効のみみると, Table 14, Table 15 のように著効1例, 有効4例である。

対排菌効果を観察した4例では, 再排菌はなくすべて有効以上であった(Table 16, Table 17)。

(5) 腸炎ビブリオ腸炎

腸炎ビブリオ腸炎は9例を対象とし, DLを投与した。対症状効果を9例でみると, Table 22 のように下熱は

Table 18 Clinical results of DL-8280 on bacillary dysentery

Case No.	Patient	Sex	Age	Organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Days required for*				Reappearance	Effect		Side effect
							Normal number of defecation	Deferescence	Disappearance of bloody stool	Formed stool		Elimination of organism	Clinical	
1	P. Y.	M	35	<i>S. flexneri</i> 1b	200×2	5	1	1	1	1	—	Excellent	Markedly effective	—
2	Y. K.	M	21	<i>S. flexneri</i> 1b	200×2	5	—	—	2	2	—	Good	Effective	—
3	M. K.	F	52	<i>S. flexneri</i> 1b	200×2	5	—	—	3	3	—	Good	Unknown	—
4	M. S.	M	38	<i>S. flexneri</i> 2a	200×2	5	—	4	4	2	—	Good	Effective	—
5	Y. Y.	F	50	<i>S. sonnei</i>	200×2	5	—	—	2	5	—	Unknown	Effective	GPT ↑
6	K. N.	F	26	<i>S. sonnei</i>	200×2	5	—	3	3	2	—	Excellent	Effective	—
7	N. I.	F	27	<i>S. sonnei</i>	200×2	5	2	—	6	2	—	Good	Effective	—
8	M. H.	F	29	<i>S. sonnei</i>	200×2	5	—	—	2	2	—	Good	Effective	—
9	K. S.	M	30	<i>S. flexneri</i> 2a	300×2	5	—	—	2	1	—	Good	Markedly effective	—
10	A. H.	F	24	<i>S. sonnei</i>	300×2	5	—	—	2	2	—	Good	Effective	—
11	F. O.	F	24	<i>S. sonnei</i>	300×2	5	—	2	2	3	—	Excellent	Effective	—
12	M. S.	F	26	<i>S. sonnei</i>	300×2	5	2	1	2	2	—	Excellent	Effective	WBC ↑
13	R. S.	F	22	<i>S. flexneri</i> 1b	200×3	5	2	1	2	1	—	Good	Markedly effective	—
14	S. T.	M	60	<i>S. flexneri</i> 1b	200×3	5	4	1	2	2	—	Good	Effective	—
15	S. M.	F	68	<i>S. flexneri</i> 1b	200×3	5	—	2	4	1	—	Good	Markedly effective	BUN ↑
16	Y. O.	M	30	<i>S. flexneri</i> 2a	200×3	5	4	—	4	1	—	Good	Markedly effective	—
17	F. O.	M	22	<i>S. flexneri</i> 2a	200×3	5	—	—	1	1	—	Good	Unknown	—

Table 18 (Continued)

Case No.	Patient	Sex	Age	Organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Days required for*					Recur- rence	Re- appea- rance	Effect		Side effect
							Normal number of defecation	Deferve- scence	Disappear- ance of bloody stool	Formed stool	Elimina- tion of organism			Clinical	Bacteriological	
18	T. A.	M	20	<i>S. flexneri</i> 2a	200×3	5	1		1	1	—	—	Excellent	Unknown	—	
19	A. N.	M	65	<i>S. flexneri</i> 2a	200×3	5			1	3	—	—	Good	Effective	—	
20	H. M.	M	27	<i>S. flexneri</i> 2a	200×3	5	1			1	—	—	Good	Markedly effective	GPT ↑	
21	J. H.	F	25	<i>S. flexneri</i> 2b	200×3	5		1	2	1	—	—	Excellent	Markedly effective	—	
22	S. T.	F	42	<i>S. flexneri</i> 3a	200×3	5		4			—	—	Unknown	Unknown	WBC ↑	
23	T. O.	M	34	<i>S. flexneri</i> 4a <i>Salmonella</i> B	200×3	5			1	4 5	—	—	Good	Effective Effective	—	
24	K. K.	M	30	<i>S. flexneri</i>	200×3	5	1		1	1	—	—	Good	Markedly effective	—	
25	S. O.	M	22	<i>S. flexneri</i>	200×3	5	1			1	—	—	Good	Markedly effective	—	
26	T. T.	F	54	<i>S. flexneri</i>	200×3	5	2	4	5	1	—	—	Good	Unknown	—	
27	N. W.	M	31	<i>S. bogdii</i>	200×3	5	1	1	1	1	—	—	Excellent	Markedly effective	—	
28	T. M.	M	38	<i>S. sonnei</i>	200×3	5	3	1	1	2	—	—	Good	Effective	—	
29	T. F.	F	18	<i>S. sonnei</i>	200×3	5			1	1	—	—	Good	Markedly effective	—	
30	N. J.	M	30	<i>S. sonnei</i>	200×3	5			1	1	—	—	Good	Markedly effective	—	
31	H. S.	M	29	<i>S. sonnei</i>	200×3	5			2	1	—	—	Unknown	Markedly effective	—	
32	R. K.	F	30	<i>S. sonnei</i>	200×3	5		2	3	1	—	—	Good	Markedly effective	—	
33	Y. T.	F	23	<i>S. sonnei</i>	200×3	5	1	1	1	1	—	—	Excellent	Markedly effective	—	
34	Y. K.	F	28	<i>S. sonnei</i>	200×3	5		4	4	1	—	—	Good	Markedly effective	—	

Table 18 (Continued)

Case No.	Patient	Sex	Age	Organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Days required for*				Recur-rence	Re-appea-rance	Effect		Side effect
							Normal number of defecation	Deferve-scence	Disappea-rance of bloody stool	Formed stool			Elimina-tion of organism	Clinical	
35	K. A.	M	34	<i>S. sonnei</i>	200 × 3	5			1	1	-	-	Good	Markedly effective	WBC ↑
36	Y. A.	F	22	<i>S. sonnei</i>	200 × 3	5		5	1	2	-	-	Excellent	Effective	-
37	K. K.	M	19	<i>S. sonnei</i>	200 × 3	5			3	4	-	-	Good	Effective	-
38	I. K.	M	27	<i>S. sonnei</i>	200 × 3	5			1	3	-	-	Unknown	Effective	-
39	H. S.	F	25	<i>S. sonnei</i>	200 × 3	5			1	1	-	-	Good	Markedly effective	-
40	T. T.	F	30	<i>S. sonnei</i>	200 × 3	5			1	2	-	-	Good	Unknown	-
41	Y. S.	F	40	<i>S. sonnei</i>	200 × 3	5		1	1	2	-	-	Good	Unknown	-
42	G. S.	M	28	<i>S. boydii</i>	200 × 2	5			Carrier		-	-	-	Effective	-
43	Y. N.	M	24	<i>S. sonnei</i>	200 × 2	5				2	-	-	-	Effective	-
44	S. F.	F	24	<i>S. sonnei</i> <i>E. coli</i> O127	200 × 2	5				1	-	-	-	Markedly effective	-
45	Y. T.	M	24	<i>S. sonnei</i>	200 × 2	5				1	-	-	-	Markedly effective	GPT ↑
46	T. S.	M	44	<i>S. sonnei</i>	200 × 2	5				1	-	-	-	Markedly effective	-
47	S. S.	M	68	<i>S. flexneri</i> 2a	300 × 2	5				1	-	-	-	Markedly effective	-
48	M. I.	F	31	<i>S. sonnei</i>	300 × 2	5				4	-	-	-	Effective	-
49	A. S.	M	33	<i>S. sonnei</i>	300 × 2	5				1	-	-	-	Markedly effective	-
50	T. N.	M	13	<i>S. flexneri</i> 1a	200 × 3	5				1	-	-	-	Markedly effective	-
51	K. N.	M	17	<i>S. flexneri</i> 1a	200 × 3	5				1	-	-	-	Markedly effective	-

Table 18 (Continued)

Case No.	Patient	Sex	Age	Organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Days required for*					Reappearance	Effect		Side effect
							Normal number of defecation	Deferescence	Disappearance of bloody stool	Formed stool	Elimination of organism		Reappearance	Clinical	
52	T. N.	F	46	<i>S. flexneri</i> 1a	200×3	5	Carrier					-	Effective	-	
53	T. O.	M	39	<i>S. flexneri</i> 1b	200×3	5	Carrier					-	Effective	-	
54	A. A.	F	25	<i>S. flexneri</i> 1b	200×3	5	Carrier					-	Unknown	-	
55	M. N.	F	26	<i>S. flexneri</i> 1b	200×3	5	Carrier					-	Markedly effective	-	
56	T. S.	F	28	<i>S. flexneri</i> 1b <i>Campylobacter</i> spp.	200×3	5	Carrier					-	Effective	-	
57	M. W.	M	26	<i>S. flexneri</i> 1b	200×3	5	Carrier					-	Effective	-	
58	H. K.	F	49	<i>S. flexneri</i> 1b	200×3	5	Carrier					-	Markedly effective	-	
59	M. M.	F	45	<i>S. flexneri</i> 1b	200×3	5	Carrier					-	Effective	-	
60	M. N.	M	41	<i>S. flexneri</i> 1b	200×3	5	Carrier					-	Markedly effective	-	
61	T. S.	M	25	<i>S. flexneri</i> 2a	200×3	5	Carrier					-	Effective	-	
62	H. S.	F	20	<i>S. flexneri</i> 3b	200×3	5	Carrier					-	Markedly effective	-	
63	A. T.	F	19	<i>S. dysenteriae</i>	200×3	5	Carrier					-	Markedly effective	-	
64	E. T.	M	21	<i>S. boydii</i> <i>C. jejuni</i>	200×3	5	Carrier					-	Markedly effective	GOT↑ GPT↑	
65	K. O.	F	26	<i>S. sonnei</i>	200×3	5	Carrier					+	Ineffective	-	
66	Y. N.	F	27	<i>S. sonnei</i>	200×3	5	Carrier					-	Markedly effective	-	
67	M. S.	M	23	<i>S. sonnei</i>	200×3	5	Carrier					-	Markedly effective	-	
68	Y. I.	F	30	<i>S. sonnei</i>	200×3	5	Carrier					-	Effective	-	

Table 18 (Continued)

Case No.	Patient	Sex	Age	Organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Days required for*				Recur-rence	Re-appea-rance	Effect		Side effect	
							Normal number of defecation	Deferve-scence	Disappear-ance of bloody stool	Formed stool			Elimina-tion of organism	Clinical		Bacteriological
69	E. T.	F	24	<i>S. sonnei</i>	200×3	5	Carrier				-	-	Effective	-		
70	T. O.	M	45	<i>S. sonnei</i>	200×3	5	Carrier				-	-	Markedly effective	-		
71	M. U.	F	30	<i>S. sonnei</i>	200×3	5	Carrier				-	-	Effective	-		
72	K. K.	M	34	<i>S. sonnei</i>	200×3	5	Carrier				-	-	Effective	-		
73	T. O.	F	20	<i>S. sonnei</i>	200×3	5	Carrier				-	-	Effective	-		
74	K. T.	M	28	<i>S. sonnei</i>	200×3	5	Carrier				-	-	Effective	-		
75	K. I.	M	28	<i>S. sonnei</i>	200×3	5	Carrier				-	-	Unknown	-		
76	A. T.	M	19	<i>S. sonnei</i>	200×3	5	Carrier				-	-	Markedly effective	-		
77	K. H.	M	24	<i>S. sonnei</i> <i>E. coli</i>	200×3	5	Carrier				-	-	Markedly effective	-		
78	A. H.	M	36	<i>S. sonnei</i>	200×3	5	Carrier				-	-	Unknown	-		
The mean of days required for							200mg×2/day	1.5	1.0	2.7	2.9	2.2				
							300mg×2/day	1.0		1.5	2.0	2.0				
							200mg×3/day	2.0	1.0	2.5	1.9	1.7				
							Total	1.9	1.0	2.4	2.1	1.8				

* The day when administration of DL-8280 was initiated is regarded as the day 0.

Table 19 Clinical results of DL-8280 on *Salmonella* enteritis and carrier

Case No.	Patient	Sex	Age	Organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Days required for*					Reappearance	Effect		Side effect
							Normal number of defecation	Defervescence	Disappearance of bloody stool	Formed stool	Elimination of organism		Reurrence	Clinical	
79	Y. K.	M	46	<i>Salmonella</i> B	200×2	5	5	3	5	3	-	Excellent	Effective	Amylase ↑	
80	T. S.	F	58	<i>Salmonella</i> B	200×2	5	15		14	1	-	Unknown	Markedly effective	-	
81	G. T.	M	68	<i>Salmonella</i> B	200×2	5	5	1	5	4	-	Unknown	Effective	GOT ↑ GPT ↑	
82	H. M.	M	33	<i>Salmonella</i> C ₂	200×2	5	3	2	5		+	Good	Ineffective	-	
83	S. K.	M	58	<i>Salmonella</i> B	200×3	5	2	2	4	1	-	Excellent	-	-	
84	E. K.	F	31	<i>Salmonella</i> B	200×3	7	7	2	5	2	-	Good	Markedly effective	-	
85	Y. K.	M	21	<i>Salmonella</i> B	200×3	7	1	3	2	1	-	Good	Markedly effective	-	
86	J. Y.	F	36	<i>Salmonella</i> C ₁	200×3	7	3	1	4	2	-	Good	Effective	-	
87	K. O.	M	19	<i>Salmonella</i> C ₁	200×3	5	1		1	2	-	Good	Effective	-	
88	R. E.	M	25	<i>Salmonella</i> E ₁	200×3	5	1	1	2	2	-	Good	Effective	-	
89	T. S.	F	56	<i>Salmonella</i> B	200×2	7				2	-	-	Effective	-	
90	T. T.	F	33	<i>Salmonella</i> B	200×2	7				2	-	-	Effective	-	
91	M. T.	F	27	<i>Salmonella</i> B	200×2	7				2	-	-	Effective	-	
92	J. S.	F	29	<i>Salmonella</i> B	200×2	7				2	-	-	Effective	-	
93	S. H.	F	32	<i>Salmonella</i> B	200×2	7				12	-	-	Unknown	-	
94	M. N.	F	76	<i>Salmonella</i> B	200×2	7				1	-	-	Markedly effective	Abdominal discomfort Nausea Anorexia	
95	Y. K.	F	65	<i>Salmonella</i> B	200×2	7					+	-	Ineffective	-	

Carrier

Table 19 (Continued)

Case No.	Patient	Sex	Age	Organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Days required for*				Recur-rence	Effect		Side effect
							Normal number of defecation	Defer-escence	Disapp-earance of bloody stool	Formed stool		Elimina-tion of organism	Clinical	
96	N. K.	M	44	<i>Salmonella</i> C ₁	200×2	7				Carrier			Effective	-
97	K. I.	F	20	<i>Salmonella</i> C ₁	200×2	7				Carrier			Effective	-
98	K. A.	M	26	<i>Salmonella</i> C ₁	200×2	7				Carrier	+		Ineffective	-
99	J. I.	F	25	<i>Salmonella</i> D ₁	200×2	7				Carrier		11	Unknown	-
100	Y. S.	F	31	<i>Salmonella</i> D ₁	200×2	7				Carrier		4	Effective	-
101	K. K.	M	38	<i>Salmonella</i> E ₁	200×2	7				Carrier		4	Effective	-
102	F. S.	F	21	<i>Salmonella</i> G	200×2	7				Carrier		4	Effective	-
103	M. A.	F	47	<i>Salmonella</i> B	300×2	7				Carrier		2	Effective	-
104	K. O.	F	21	<i>Salmonella</i> B	300×2	7				Carrier		2	Effective	-
105	S. T.	F	26	<i>Salmonella</i> B	300×2	7				Carrier		3	Effective	-
106	T. S.	F	56	<i>Salmonella</i> B	300×2	7				Carrier		4	Effective	-
107	M. S.	F	25	<i>Salmonella</i> C ₁	300×2	7				Carrier		4	Effective	-
108	I. N.	F	56	<i>Salmonella</i> C ₁	300×2	7				Carrier		4	Effective	Abdominal discomfort
109	H. I.	F	18	<i>Salmonella</i> C ₁	300×2	7				Carrier		3	Effective	-
110	F. K.	M	47	<i>Salmonella</i> D ₁	300×2	7				Carrier		5	Effective	-
111	E. N.	F	36	<i>Salmonella</i> B	200×3	7				Carrier		1	Markedly effective	-
112	A. S.	F	54	<i>Salmonella</i> B	200×3	7				Carrier		5	Effective	-
113	T. K.	F	18	<i>Salmonella</i> B	200×3	7				Carrier		3	Effective	-
114	T. Y.	F	50	<i>Salmonella</i> E	200×3	7				Carrier		1	Markedly effective	-

Table 19 (Continued)

Case No.	Patient	Sex	Age	Organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Days required for*				Reappearance	Effect		Side effect	
							Normal number of defecation	Deferescence	Disappearance of bloody stool	Formed stool		Elimination of organism	Clinical		Bacteriological
115	H. Y.	F	19	<i>Salmonella</i> B	200 × 3	7	Carrier			1	-	Markedly effective	-		
116	A. E.	M	45	<i>Salmonella</i> B	200 × 3	7					+	Ineffective	-		
117	K. T.	F	46	<i>Salmonella</i> B	200 × 3	7					+	Ineffective	-		
118	K. M.	M	57	<i>Salmonella</i> B	200 × 3	7				4	-	Effective	-		
119	S. Y.	F	57	<i>Salmonella</i> C ₁	200 × 3	7					+	Ineffective	-		
120	T. Y.	F	42	<i>Salmonella</i> C ₁	200 × 3	7				1	-	Markedly effective	Abdominal discomfort		
121	Y. F.	F	50	<i>Salmonella</i> C ₁	200 × 3	7					+	Ineffective	-		
122	K. A.	M	32	<i>Salmonella</i> C ₁	200 × 3	7				1	-	Markedly effective	Soft stool		
123	K. O.	F	35	<i>Salmonella</i> C ₁	200 × 3	7					+	Ineffective	-		
124	T. A.	F	64	<i>Salmonella</i> C ₁	200 × 3	7					+	Ineffective	-		
125	M. O.	F	46	<i>Salmonella</i> C ₁	200 × 3	7				3	-	Effective	-		
126	M. H.	F	52	<i>Salmonella</i> C ₂	200 × 3	7				1	-	Markedly effective	-		
127	K. T.	F	20	<i>Salmonella</i> D ₁	200 × 3	7				1	-	Effective	-		
128	S. K.	F	65	<i>Salmonella</i> PB	200 × 3	7					+	Ineffective	-		
							200mg × 2 day	7.0	2.0	2.0	7.3	3.9			
							300mg × 2 day						3.4		
							200mg × 3 day	2.5	1.8	2.0	3.0	2.1			
							Total	4.3	1.9	2.0	4.7	3.0			

* The day when administration of DL-8280 was initiated is regarded as the day 0.

Table 20 Clinical results of DL-8280 on *Campylobacter* enteritis and carrier

Case No.	Patient	Sex	Age	Organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Days required for*				Recur-rence	Re-appea-rance	Effect		Side effect	
							Normal number of defecation	Deferve-scence	Disappear-ance of bloody stool	Formed stool			Elimina-tion of organism	Clinical		Bacteriological
64	E. T.	M	21	<i>C. jejuni</i> <i>S. boydii</i>	200×3	5	Carrier	3	1	2	3	1	-	Ineffective Markedly effective	GOT ↑ GPT ↑	
129	K. W.	M	21	<i>C. jejuni</i>	200×2	5										1
130	M. S.	M	19	<i>C. jejuni</i> <i>E. coli</i> O44 : K74	200×2	5	2	2	1	3	3	-	Excellent	-	-	
131	K. N.	M	18	<i>C. jejuni</i>	200×2	5	2	2	1	1	1	-	Good	-	-	
132	T. I.	M	28	<i>C. jejuni</i>	300×2	5	3	2	2	2	1	-	Good	Markedly effective	-	
133	K. I.	M	22	<i>C. jejuni</i>	300×2	5	1	1	1	1	2	-	Good	Effective	-	
134	H. K.	F	19	<i>C. jejuni</i>	300×2	5	1	2	2	2	-	+	Poor	Ineffective	-	
135	T. T.	M	18	<i>C. jejuni</i>	300×2	5	3	2	3	3	-	+	Good	Ineffective	-	
136	T. Y.	F	44	<i>C. jejuni</i>	200×3	5	3	3	3	3	1	-	Good	Markedly effective	-	
137	T. F.	M	61	<i>C. jejuni</i>	200×3	5	1	2	2	2	2	-	Good	Effective	-	
138	S. S.	F	23	<i>C. jejuni</i>	200×3	5	3	3	3	3	2	-	Excellent	Effective	-	
139	K. K.	F	20	<i>C. jejuni</i>	200×3	5	2	1	2	2	2	-	Good	Effective	-	
140	M. U.	F	37	<i>Campylobacter</i> spp.	200×3	5	1	1	1	1	2	-	Excellent	Effective	-	
141	K. I.	F	19	<i>C. jejuni</i>	200×3	5	2	2	2	2	1	-	Excellent	Effective	-	
							200mg×2/day	2.3	1.0	1.5	2.3	2.0	-	Markedly effective	-	
							300mg×2/day	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	1.5	-	-	-
							200mg×3/day	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	1.7	-	-	-
							Total	2.1	1.0	1.8	2.1	2.1	1.7	-	-	-
<p>The mean of days required for</p>																

* The day when administration of DL-8280 was initiated is regarded as the day 0.

Table 21 Clinical results of DL-8280 on acute enteritis caused by enteropathogenic *E. coli*

Case No.	Patient	Sex	Age	Organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Days required for*						Reappearance	Effect		Side effect
							Normal number of defecation	Defervescence	Disappearance of bloody stool	Formed stool	Elimination of organism	Reurrence		Clinical	Bacteriological	
142	A. Y.	F	34	<i>E. coli</i> O125 : K70	200×2	5	2	1	1	3	1	—	Good	Markedly effective	—	
143	S. M.	M	56	<i>E. coli</i> O44 : K74 O148 : K+	200×2	5	1	1	1	2	1	—	Good	—	—	
144	Y. M.	F	56	<i>E. coli</i> O148 : K+	200×2	5	1	—	—	3	2	—	Good	—	—	
145	J. O.	M	22	<i>E. coli</i> O142 : K+	300×2	5	3	—	1	1	2	—	Excellent	Effective	—	
146	U. K.	F	21	<i>E. coli</i>	200×3	5	1	1	—	1	1	—	Good	—	—	
The mean of days required for							1.3	1.0	1.0	2.7	1.3					
							3.0		1.0	1.0	2.0					
							1.0	1.0		1.0	1.0					
Total							1.6	1.0	1.0	2.0	1.3					

* The day when administration of DL-8280 was initiated is regarded as the day 0.

Table 22 Clinical results of DL-8280 on acute enteritis caused by *V. parahaemolyticus*

Case No.	Patient	Sex	Age	Organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Days required for*						Reappearance	Effect		Side effect	
							Normal number of defecation	Defervescence	Disappearance of bloody stool	Formed stool	Elimination of organism	Reappearance		Clinical	Bacteriological		
147	T. K.	M	40	<i>V. parahaemolyticus</i>	200 × 2	5	1			4	1	—	Good	Markedly effective	—		
148	K. H.	M	20	<i>V. parahaemolyticus</i>	200 × 3	5	1			1	1	—	Excellent	Markedly effective	—		
149	T. K.	F	29	<i>V. parahaemolyticus</i>	200 × 3	5				2	1	—	Good	Markedly effective	—		
150	N. I.	M	38	<i>V. parahaemolyticus</i> <i>P. shigelloides</i>	200 × 3	5				1	2	—	Good	Effective	—		
151	F. T.	F	49	<i>V. parahaemolyticus</i>	200 × 3	5	2	1		3	1	—	Good	Markedly effective	—		
152	K. O.	M	33	<i>V. parahaemolyticus</i>	200 × 3	5	1	1	2	2	1	—	Good	Markedly effective	—		
153	T. S.	M	50	<i>V. parahaemolyticus</i>	200 × 3	5	2	1	1	3	1	—	Excellent	Markedly effective	—		
154	K. K.	F	36	<i>V. parahaemolyticus</i>	200 × 3	5	1	1	1	2	1	—	Excellent	Markedly effective	—		
155	R. A.	F	25	<i>V. parahaemolyticus</i>	200 × 3	5						—	Unknown	—	—		
							1.0			4.0	1.0						
The mean of days required for																	
							300mg × 2 day										
							1.6	1.0	1.3	2.0	1.1						
Total							1.5	1.0	1.3	2.3	1.1						

* The day when administration of DL-8280 was initiated is regarded as the day 0.

Table 23 Clinical results of DL-8280 on acute enteritis caused by other organism

Case No.	Patient	Sex	Age	Organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Days required for*						Reappearance	Effect		Side effect
							Normal number of defecation	Defervescence	Disappearance of bloody stool	Formed stool	Elimination of organism	Reappearance		Clinical	Bacteriological	
156	F. S.	F	28	<i>H. alvei</i>	200 × 2	5	1			1	1	—	Good	Markedly effective	—	
157	M. S.	M	39	<i>V. cholerae</i>	200 × 3	5					1	—	—	Unknown	—	

* The day when administration of DL-8280 was initiated is regarded as the day 0.

Table 24 Clinical results of DL-8280 on acute enterocolitis (organism negative)

Case No.	Pa-tient	Sex Age	Daily dose (mg)	Du-ration (days)	Days required for*				Recur-rence	Clinical effect	Side effect
					Normal number of defecation	Deferve-scence	Disappearance of bloody stool	Formed stool			
158	K.M.	F 43	200×2	5	4			3	-	Good	-
159	A.N.	F 40	200×2	5				2	-	Good	GOT↑ GPT↑
160	S.T.	M 49	200×2	5				2	-	Good	-
161	M.O.	M 60	200×2	5				2	-	Good	-
162	T.S.	F 49	200×2	5	1	2	2	5	-	Good	-
163	K.W.	M 35	300×2	5	2	3	2	4	-	Good	-
164	K.T.	M 27	300×2	5					-	Unknown	-
165	S.S.	M 24	300×2	5	2	1		3	-	Good	-
166	H.I.	F 65	200×3	5	3		2	3	-	Good	-
167	M.M.	M 32	200×3	5	1	1		2	-	Good	-
168	A.O.	F 18	200×3	5	1	3	1	2	-	Excellent	-
169	M.I.	F 27	200×3	5	1				-	Excellent	-
170	T.E.	M 21	200×3	5		1		1	-	Good	-
171	K.N.	F 32	200×3	5	1	1	1	1	-	Excellent	-
172	M.M.	M 16	200×3	5	2	1		2	-	Good	-
173	H.K.	M 34	200×3	5	1	2		2	-	Good	-
174	T.Y.	F 20	200×3	5	1			1	-	Unknown	-
175	M.T.	M 37	200×3	4	1	1		2	-	Good	-
176	F.K.	M 31	200×3	2	1	2		2	-	Excellent	-
177	E.K.	F 31	200×3	5	4		3	4	-	Good	-
The mean of days required for			200mg×2/day		2.5	2.0	2.0	2.8			
			300mg×2/day		2.0	2.0	2.0	3.5			
			200mg×3/day		1.5	1.5	1.8	2.0			
			Total		1.7	1.6	1.8	2.4			

* The day when administration of DL-8280 was initiated is regarded as the day 0.

全例で DL 投与 1 日後にみられ、血便の消失は 1~2 日であった。排便回数の減少は、血便の消失と同様に 1~2 日のうちに発現した。有形便形成は多くは 2~3 日で見られ、時として 4 日で復したものもあった。この臨床効果を総合的に判定すると、Table 14, Table 15 のよう

に著効 3 例、有効 5 例、不明 1 例であった。

対排菌効果は DL 投与中止後の遠隔成績が不十分な 1 例 (症例 155) を除く 8 例でみると、Table 16, Table 17 のように著効 7 例、有効 1 例で、全例で排菌停止をみた。

Table 25 Side effects

Case No.	Sex	Age	Organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Side effect
94	F	76	<i>Salmonella</i> B	200×2	7	Abdominal discomfort Nausea Anorexia
108	F	56	<i>Salmonella</i> C ₁	300×2	7	Abdominal discomfort
120	F	42	<i>Salmonella</i> C ₁	200×3	7	Abdominal discomfort
122	M	32	<i>Salmonella</i> C ₁	200×3	7	Soft stool
205	F	42	<i>Salmonella</i> B	300×2	7	Abdominal discomfort
206	F	21	<i>Salmonella</i> B	200×2	7	Soft stool
207	M	55	<i>Salmonella</i> C ₁	200×3	7	Soft stool
208	M	36	<i>Salmonella</i> C ₁	200×3	7	Soft stool

Side effects	Male	Female	Total
Abdominal discomfort Nausea Anorexia		1 (0.7%)	1 (0.4%)
Abdominal discomfort		3 (2.1%)	3 (1.2%)
Soft stool	3 (2.8%)	1 (0.7%)	4 (1.6%)
Total	3 (2.8%)	5 (3.5%)	8 (3.2%)

腸炎ビブリオ腸炎は、自然治癒の傾向の強い疾患であるが、DLを投与すると治癒の経過が短縮し、排菌も速やかに停止する状況は他の適応化学療法剤と同様であった。

(6) その他の感染性腸炎

Table 23 に示す *H. alvei* による腸炎は、DL 投与 (1日 400 mg) 時、1日 5回の水様血便を排していたが、投与開始後 1日 で排便回数は正常に復し、菌も消失した。この例の対症状効果は有効、対排菌効果は著効と判定された。

また、Table 23 に示したコレラの症例はフィリピンで 1日 20回の下痢を発現し、2病日には 1回となって帰国した患者で、帰国時の検便でコレラ菌の保有が明らかとなり、9病日に入院した。

入院時のコレラ菌は増菌で漸く検出した程度の微量であったが、DLを 1日 600 mg 分 3、5日間にわたって投与した。入院時を除き 24病日までの連続検便でコレラ菌は終始陰性であった。この患者における対排菌効果は、入院が 9病日である点と増菌で陽性であった点を考慮し、また再排菌もなかった所以对排菌効果の判定は不明とした。

(7) 菌陰性感染性腸炎

既知病原菌は検出できなかったものの、発熱の状態、便性、腹部痛症より推し、感染性腸炎と判定されたものは 20例であった。

これらの症例の概要は Table 24 に示してあるが、そのうち発熱例は、DL 投与開始後多くは 1日 で、3日までは下熱した。また血便も 1~3日のうちに消失した。排便回数も著減も多くは投与開始後 1日 でみられ 4日までは減少した。有形便の形成も排便回数の減少と平行し、12例で 2日までに有形便が形成され、1例を除いて 4日までに有形便をみた。この状況を総合的にみた対症状効果判定によると、Table 14、Table 15 のように著効 4例、有効 14例、不明 2例で、この対症状有効率は 100%であった。

1日投与量、すなわち 400 mg 投与群と 600 mg 投与群との間に対症状効果において顕著な差がある印象は受けなかった。

(8) 副作用

副作用は Table 25 に示すように 248例中 8例 (3.2%)、10件 (4.0%) にみられ、その発現症状は胃部不快感、軟便、食思不振などであった。男女別発現例数は男

Table 26 Laboratory findings (1)

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ³ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential blood count					GOT (U)	GPT (U)	Al-Pase (U)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
						Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)						
1	B	546	17.4	48.4	9,400						24	16			13	1.2
	A	508	16.4	45.1	5,000	1		65	30	4	22	13	44		15	1.2
2	B	513	14.3	44.5	7,900	1	1	75	17	5	8	5	3.2	0.7	16.5	1.2
	A	446	12.6	38.2	5,900	6	2	69	21	2	26	26	3.3	0.7	14.6	1.1
5	B	450	14.2	40.0	6,000	2	0	70	28	0	47	24	9.3		21.3	1.0
	A	400	15.3	41.0	5,700	2	1	52	44	1	37	55	8.2		20.8	0.8
6	B	395	11.2	34.8	6,400	5		50	22	3	24	27	7.9	0.6	22.1	1.0
	A	419	12.1	37.8	4,800	4		52	39	5	12	10	5.5	0.7	16.5	0.8
7	B	369	11.1	32.5	6,100	1	2	48	47	1	13	7	4.4	0.7	9.5	0.9
	A	419	12.9	37.3	7,100	1		71	28		10	7	3.8	0.7	11.4	0.8
8	B	423	12.8	37.8	5,000	5	1	54	33	3	16	6	4.0	0.7	16.1	0.9
	A	433	13.2	39.1	8,500	5	1	55	33	2	12	6	3.0	0.6	14.9	0.9
9	B	474	14.3	41.2	7,100	3	2	63	36	1	13	10	5.0		18.5	1.2
	A	465	13.6	42.1	4,800	3		39	50	6						
10	B	430	12.2	35.5	6,700	1	2	65	28	3	16	13	3.0	0.7	13.2	0.8
	A	490	14.4	44.5	6,500	1		72	24	3	11	10	3.4	0.8	14.1	0.8
11	B	430	12.6	26.3	6,300	1		66	28	2	10	5	4.0	0.6	10.9	0.9
	A	440	13.1	37.3	5,500	1	1	54	43	1	9	5	3.3	0.6	11.2	0.7
12	B	390	11.9	35.2	6,600	5	2	52	39	1	8	6	4.4	0.7	12.1	0.8
	A	450	14.0	40.5	10,000	2		55	41	1	10	6	3.7	0.8	11.6	0.7
13	B	380	12.6	39.0	6,900	0	1	75	21	3	27	14	5.1		8.7	0.9
	A	430	13.2	40.0	6,900	3	1	49	42	5	25	12	6.2		9.1	0.6
14	B	441	13.6	40.0	8,300			71	22	7	29	17	22.4		17	1.0
	A	414	12.1	36.8	3,400	63	29	63	29	8	19	18	168		12	1.0
15	B	328	10.9	31.2	6,500	60	35	60	35	31	23	18	59		21	1.5
	A	310	10.4	30.1	7,300	65	31	65	31		18	21	60		35	1.5
16	B	493	15.7	46.9	9,900	61	36	61	36	3	18	6	8.6		10.2	1.1
	A	509	14.0	42.4	9,400	2		65	25	7	14	11	13.1		11.8	0.9
17	B	500	13.7	41.7	8,700	1	0	64	29	2	19	14	5.4		13.9	1.0
	A	519	16.6	48.2	6,600	3	1	32	60	4	13	8	7.3		12.1	1.1
18	B	495	14.6	41.8	10,300	1		65	34		15	17	39		8	1.0
	A	513	14.8	44.2	7,600	66	34	66	34		16	17	44		11	0.9
19	B	418	13.8	37	8,900	2	0	65	26	7	11	11	6.2		11	
	A	450	15.0	42	6,600	5	2	44	39	10	20	13	9.5		31	1.5
20	B	522	15.2	47.9	9,900			75	20	5	18	21	99		7.8	1.0
	A	565	16.1	51.1	9,800	3		77	19	1	23	35	124		14.8	1.1

Table 26 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC (10^6 mm^{-3})	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (mm^{-3})	Differential blood count					GOT (U)	GPT (U)	Al-Pase (U)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
						Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)						
22	B	562	14.7	47.0	7,100		1	41	55	3	14	10	108		10	0.8
	A	523	15.0	44.1	10,000	1		58	35	5	8	2	98		12	0.6
23	B	413	11.8	35.8	4,700	1		60	29	7	12	6	3.2		16.9	0.7
	A	515	15.7	47.1	6,700	3	1	63	24	9	9	7	5.1		16.0	1.1
25	B	449	13.0	39.4	5,200	9		57	25	8	23	35	132		11	1.2
	A	385	12.5	38.7	6,900			65	31	4	19	21	66		10.7	0.8
26	B	378	12.2	37.5	5,800			72	24	4	24	37	86		11.2	0.7
	A	564	16.1	45.0	7,100	2	2	63	32	8	20	16	7.6		12.1	0.9
27	B	549	14.7	44.4	7,600	7	1	55	36	1	18	23	5.8		12.5	0.9
	A	430	13.9	41.0	6,400	3	0	59	35	3	20	22	6.2		12.2	1.1
28	B	420	14.5	44.0	8,700	1	0	47	50	2	22	24	5.8		12.2	0.8
	A	394	11.3	35.1	6,200			63	33	4	14	9	96		10.5	1.0
29	B	414	11.8	36.2	5,600			63	31	6	26	18	95		9.6	0.9
	A	485	14.8	42.7	7,700			83	14	3	9	11	3.1		12.6	0.9
30	B	516	15.7	44.7	5,200	1		45	48	4	10	6	3.0		20.5	1.0
	A	461	12.8	38.0	6,100	1	1	77	21		16	7	85		11	0.9
33	B	457	13.1	37.4	8,300	1		47	52		22	21	77		10	0.7
	A	479	12.9	37.6	6,800	4	1	66	26	2	14	10	61		14	0.9
34	B	486	13.0	38.5	8,500	2		63	35		12	6	57		12	0.9
	A	469	13.7	39.7	5,900		2	39	49	6	18	12	100		10	1.0
35	B	498	14.4	42.7	12,800	2		66	24	2	16	9	104		10	1.1
	A	424	12.1	36.5	3,300	3	1	47	40	6	17	19	3.4		16.0	0.8
36	B	459	12.9	39.6	5,300	5	1	49	39	2	15	16	4.0		12.4	0.7
	A	506	15.7	45.1	5,500	6		64	26	4	14	7	5.6		14.3	0.9
38	B	497	15.3	44.6	4,700	2	1	48	48		9	12	5.9		11.7	0.8
	A	466	13.0	39.0	7,200	7	1	64	16	11	13	2	7.3		9	0.9
39	B	408	12.6	37.0	7,400	3	0	60	29	8	21	18	5.8		10	0.8
	A	444	13.4	39.3	6,300			59	38		15	13	46		6	0.8
40	B	401	12.8	37.1	5,500						20	18			9	0.7
	A	392	12.6	36.1	3,200			48	43		34	68	70		11.0	1.1
41	B	449	13.4	39.8	4,700						18	22	22		11.0	0.7
	A	480	15.1	43.0	5,400	0	0	53	44	3	19	18	6.2		13.3	1.0
42	B	470	16.0	46.0	6,100	2	0	53	43	2	17	15	6.9		14.8	1.0
	A	511	15.8	49.8	9,300			67	27	6	15	6	71		12.3	1.1
43	B	486	15.0	46.8	5,800	5		35	50	6	9	9	69		10.5	0.9

Table 26 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ³ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential blood count				GOT (U)	GPT (U)	Al Pase (U)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
						Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)						
84	B	447	14.1	40.7	6,600		1	75	22		13	15		8	0.8
	A	430	13.2	39.4	5,200	2	1	50	47		16	15		10	0.7
85	B	474	14.2	41.3	8,100			79	20	1	16	9		7	1.1
	A	476	14.8	42.0	6,300	1	2	42	54		20	23		14	1.0
87	B	467	14.7	42.2	5,900			74	22	3	24	14		18	1.2
	A										32	44		110	
90	B	434	9.0	29.7	5,100						18	8		9	0.5
	A	456	9.4	30.6	3,300	1	2	37	54	6	9	5		11	0.6
94	B	357	11.3	30.9	3,600	2		43	46	9	19	14		22	1.3
	A	364	10.9	30.4	4,700	3		44	50	3	31	28		30	1.5
98	B	590	18.0	50.0	8,400			59	37	4	24	33		11	1.2
	A														
127	B	430	13.1	38.0	5,800	0	1	48	49	2	20	20		9	0.7
	A	459	14.1	40.5	9,600						22	16		8	0.8
130	B	530	14.0	42.0	5,300	0	1	52	47	0	41	26		8.4	1.0
	A	490	14.4	44.0	4,900	2	1	44	52	1	31	25		17.2	1.1
132	B	434	14.6	46.1	4,700	3		67	23	7	22	27		13.8	1.0
	A	458	15.3	47.6	7,300			57	39	4	20	28		17.8	1.1
134	B	442	13.6	38.8	8,700	1		68	29	2	20	15		15	1.1
	A	428	13.4	37.1	8,100	1		68	28	3	15	16		12	1.1
135	B	463	14.2	42.0	4,500	1		51	47		16	8		15	1.2
	A	479	15.0	42.6	5,100	1	1	47	50		22	18		14	1.2
136	B	366	9.6	29.0	5,500	11	1	42	44	2	12	5		16	1.0
	A														
138	B	412	13.1	36.1	6,900			55	40	5	22	14		9	0.8
	A	398	12.6	35.7	2,900			55	44	1	11	17		15	0.7
139	B	446	12.6	37.1	5,500	4	1	37	43	1	17	1		8	0.9
	A	437	12.1	36.4	5,700	1		48	45	5	13	1		6	0.9
140	B	392	12.2	35.2	5,600			86	11	3	9	6		19	1.0
	A	458	14.3	42.9	6,700	1	1	65	30	3	18	17		13	1.0
141	B														
	A														
142	B	453	11.9	36.6	8,500		1	74	21	4	19	10		18	1.0
	A	337	10.7	27.8	3,500			86	10	4	22	8		18	1.0
143	B	380	13.9	40.0	5,800	1	0	70	27	1	34	14		10.6	1.0
	A	430	14.5	42.0	6,500	3	0	43	54	0	32	23		20.7	1.1

Table 26 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^3/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/mm^3$)	Differential blood count				GOT (U)	GPT (U)	AI-Pase (U)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
						Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)						
144	B	370	13.2	38.0	4,700	1	1	66	33	0	29	19	6.2	12.8	1.0
	A	420	13.6	41.0	3,900	3	2	49	56	0	33	25	5.2	14.4	0.9
145	B	578	17.0	48	12,700	2	0	69	21	8	34	47	6.8		
	A	524	15.2	41	8,400	4	0	47	43	6					
147	B	516	15.1	47	17,300	3	2	24	67	4	122	111	7.1	38.1	0.9
	A	500	15.0	44	6,100	3	2	24	67	4	49	53	6.8	16.2	1.1
149	B	449	14.4	42.1	25,300			52	47	1	16	26	35	10	0.8
	A	389	12.3	34.2	5,300			52	47	1	15	12	35	14	0.9
150	B	496	14.3	43.0	10,300						20	46		14	0.9
	A	509	15.2	42.3	6,300						24	44		17	0.8
151	B	419	12.9	38.4	5,700	1	2	94	6	1	17	18	88	18	0.9
	A	425	13.3	39.1	3,100	1	2	43	53	1	26	36	99	20	1.0
152	B	494	15.1	44.2	17,300	3		87	13	2	17	15	84	25	1.0
	A	452	13.6	39.7	5,700	3		63	32	2	14	10	81	16	0.9
153	B	401	12.1	35.9	14,600	6	1	94	4	2	16	7	104	17	0.9
	A	443	13.3	38.7	4,600	6	1	43	50	2	13	8	87	11	0.9
159	B	444	14.0	42.9	5,100			40	53	7	19	16	84	13.8	0.7
	A	445	14.1	42.4	5,100			59	38	3	36	49	81	11.1	0.7
161	B	512	17.6	44.5	5,100	1	0	48	48	3	39	77	108	25	1.2
	A	470	15.8	48.7	6,900	3	1	64	26	6	31	70	96	14	1.0
162	B	435	11.9	35.2	12,300			84	15	1	21	25	82	27	0.8
	A	431	11.6	35.2	3,900	4		63	33	1	14	11	81	12	0.8
166	B	445	13.0	38.1	8,100	1		77	20	2	27	13	87	12	0.9
	A	481	13.9	41.0	7,400	6	1	54	38	1	18	11	89	13	0.8
170	B	576	18.5	50.4	9,500			76	19		22	22		12	0.9
	A	585	18.8	50.8	7,900			77	23		17	26	100	11	0.9
171	B		16.8	47.7	12,600	0		80	17	3	13	8	58	13	1.1
	A		15.0	44.4	8,000	1		54	44	1	16	14	46	15	1.0
176	B	539	15.4	45.9	10,000	1		83	14	1	37	58	173	22	1.2
	A	511	14.7	43.3	4,900	3	1	38	55	2	36	74	207		
177	B	462	12.9	39.9	13,700			85	10	5	10	7	195	10	0.8
	A	415	11.7	35.4	7,600			70	23	7	12	10	161	8	0.9

B : Before, A : After

Table 27 Laboratory findings (2)

Case No.	Patient	Sex	Age	Daily dose (mg)	Duration (days)	Before or after treatment	RBC ($10^4/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/mm^3$)	Differential blood count (%)					GOT (U)	GPT (U)	Al-Pase (U)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
											Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)						
179	S. T.	M	17	200×2	5	B A	540 490	17.6 16.1	49.0 46.0	14,500 5,600	0 6	85 53	15 39	0 2	32	28	8.1	12.4	1.1		
180	H. K.	M	65	200×2	5	B A	585 568	18.0 17.4	46.0 41.0	7,400 15,000	2	56 69	31 21	8 6	17	13	5.8	24	1.3		
181	N. T.	M	29	300×2	5	B A	527 515	16.7 16.5	49.1 48.2	7,700 8,000		40 62	54 33	5 5	34	51	129	12	1.1		
182	H. M.	F	33	300×2	5	B A	384 362	11.6 10.9	35.4 33.1	7,200 4,800	3	81 59	13 31	6 7	18	6	51	11.5	0.7		
184	N. N.	F	29	200×3	5	B A	442 427	13.4 12.5	40.3 37.3	27,600 5,600		35 58	59 38	6 4	22	8	71	13.7	1.0		
185	S. S.	M	30	200×3	5	B A	467 525	14.5 15.8	42.3 46.1	6,900 5,200					15	16	184	17	1.0		
186	M. O.	M	28	200×3	5	B A	515 510	15.4 15.2	44.7 43.4	6,400 5,200	3 5	49 45	47 44		13	14	170	15	1.1		
187	T. N.	F	41	200×3	5	B A	410 393	12.0 11.4	36.1 34.3	5,100 7,800	1 1	54 66	42 27	2 4	16	11	53	20	0.9		
188	F. S.	F	28	200×3	5	B A	433	11.8	35.2	6,500	1	58	38		15	7	84	8	0.7		
189	K. W.	M	22	200×3	5	B A	475 490	15.2 15.5	43.3 43.6	4,900 6,300		60 63	32 33		13	14	53	14	1.1		
190	K. I.	F	29	200×3	5	B A	455 475	14.0 15.1	40.6 42.2	4,000 4,700		50 54	47 45		11	15	48	13	0.8		
191	S. A.	F	24	200×3	5	B A	456 443	13.9 14.5	40.4 40.8	8,100 4,900		77 76	18 22		16	6	42	8	1.0		
192	I. I.	F	27	200×3	5	B A	470 430	15.0 14.7	42.0 43.0	4,500 5,200	0 1	59 48	34 47	7 4	19	17	5.7	9.6	0.8		

Table 27 (Continued)

Case No.	Patient	Sex Age	Daily dose (mg)	Duration (days)	Before or after treatment	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Differential blood count				GOT (U)	GPT (U)	Al-Pase (U)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
										Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)						
193	Y. I.	F 21	200×3	5	B A	507	14.7	41.6	11,000			60	32		11	15	58	18	0.9
						537	14.7	42.8	10,900			77	19						
194	K. M.	M 26	200×3	5	B A	490	15.1	43.9	6,700	2	1	62	31	5	24	51	86	10	1.0
						537	17.1	46.6	6,400	7		50	42	0	34	91	84	12	1.0
195	M. T.	M 31	200×3	5	B A	465	13.9	40.9	6,900	3	2	43	48	5	11	12	99	8	1.0
						536	15.9	46.6	8,100	3	3	51	44	2	17	17	127	12	1.0
196	A. O.	F 57	200×3	7	B A	445	14.1	39.8	5,600	1		57	42		21	22	73	27	0.7
197	T. I.	F 37	200×3	7	B A	462	14.9	44.6	4,800	3		81	16						
198	H. F.	F 45	200×3	7	B A	391	12.4	36.1	6,900	1	1	77	16	5	18	16	62	15	0.7
						389	12.6	35.8	5,700	1		58	31	10	16	16		15	0.7
199	M. T.	F 48	200×3	5	B A	460	14.8	43.4	8,500	1		71	23	5	17	28	65	12	0.8
						448	14.8	43.2	8,600	3		52	34	11	21	28	62	8	0.8
200	M. K.	F 37	200×3	7	B A	426	13.8	40.1	5,000	2		53	41	4	15	16	54	15	1.0
						428	14.3	41.7	3,700	0		66	30	4	19	17	57	15	0.9
201	M. S.	F 26	200×3	5	B A	457	13.1	41.0	6,400			58	37	5	10	7	3.9	5.3	0.8
						457	13.5	41.2	5,700			50	45	5	10	5	3.4	13.9	0.9
202	H. N.	F 25	200×3	5	B A	410	12.7	38.4	5,100			58	38	4	13	23	122	10.9	0.7
						411	12.8	38.4	4,100			52	45	3	14	17	97	12.7	0.6
204	I. S.	M 71	200×3	5	B A	461	14.5	42.3	13,100			74	21		16	10	78	29	1.0
						473	14.5	43.0	6,900			61	35		21	17		14	1.0
226	A. A.	M 36	200×3	5	B A	540	16.0	46.7	8,100	4	3	57	36		15	10	85	17	1.1
						524	15.5	45.3	11,900	6	6	63	30	1	13	15	71	13	1.1

B : Before, A : After

Table 28 Aggravation in laboratory findings

Item	Cases	Case No.
Elevation of WBC	5	12, 22, 35, 180, 226
Elevation of GPT	3	5, 20, 45
Elevation of GOT and GPT	3	64, 81, 159
Elevation of BUN	1	15
Elevation of amylase	1	79
Total	13	

107例に対し3例(2.8%),女141例に対し5例(3.5%)で女性に多い印象を受けた。また副作用がサルモネラ腸炎に集中したことの説明は困難であるが、いずれも軽易であった。

臨床検査値の推移を Table 26, Table 27 に示した。このうち臨床検査値異常をみたものは、Table 28 に示すように白血球数増加5例、GPT 上昇3例、GOT・GPT 上昇3例、BUN 上昇1例、アミラーゼ上昇1例の計13例で、いずれも軽微であった。

考 案

本剤はピリドンカルボン酸系の化学療法剤で、その抗菌スペクトラムは広く、ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌、大腸菌、プロテウス、緑膿菌などに優れた抗菌力を示すほか、嫌気性の諸菌に対しても有効とされている²⁾。NA, PPA との比較ではグラム陽性菌、嫌気性の諸菌に強い抗菌力を示した点が特長であり、大腸菌をはじめとするグラム陰性菌に対しても、抗菌力の著しい改善を認めている。

著者らが今回治験の対象とした感染性腸炎患者から分離された赤痢菌、サルモネラ、病原大腸菌、カンピロバクター、腸炎ビブリオなど170株に対する感受性を測定した結果、DL の MIC は NA, PPA, KM より優れており、NFLX と相似した値を示している。例を赤痢菌にとると、DL に対し大部分の赤痢菌が菌群間の差はなく、 $\leq 0.05 \sim 0.10 \mu\text{g/ml}$ で阻止され、NFLX とほぼ相似した MIC を示している。しかし NA の $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ 、PPA の $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、KM の $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ より優れた成績である。併せて、赤痢菌では DL に対する耐性株が今回の臨床分離株には認められなかったことも特長にあげられる。

この感受性試験の成績と、齋藤ら^{3,5)}の MLX, PPA の細菌性赤痢ならびに各種感染性腸炎に対する臨床成績、赤尾ら⁶⁾の NFLX の細菌性赤痢に対する臨床成績、栗村ら⁷⁾のサルモネラ症に対する NFLX の臨床成績などから推測すると、DL は各種感染性腸炎に有効に作用すると判断された。

DL の細菌性赤痢に対する治療効果を臨床諸症状の改善に求めてみると、DL 投与後下熱は1日以内、血便消失は大部分の例で3日以内、有形便の形成は4日以内でみられた。これから総合的に効果判定を行うと、著効、有効を含めた有効率は100%を示している。杉山⁸⁾の NA (1回 50 mg/kg) を細菌性赤痢 58例に投与した臨床成績をみると、有形便形成と血便停止が3日以内に見られたものは16.7%であり、DL がより優れた成績を示している。PPA⁵⁾ は、下熱は大部分の例で投与後1日以内、血便は3日以内、有形便形成は5日までにみられ、その効果の上では有形便形成が DL で若干早い印象を受ける。NFLX⁶⁾ (1日 800 mg) の臨床検討では、少数例(9例)ではあるが、その効果は著効8例、有効1例であるので、DL の41例での成績と大差はないと思われ、また DL の1日投与量が400 mg または 600 mg である点を考慮すると、DL の細菌性赤痢に対する有用性は高いと思われる。

対排菌効果をみると、NA⁹⁾ 単独投与(1日 2,000 mg)において再排菌例は極めて多く、その再排菌例を減少させるため、一般には KM との併用が行われている。MLX³⁾ (1日 2,000 mg 5日間) 投与で62例中59例(95.2%)で対排菌効果を認めており、また PPA⁵⁾ (1日 2,000 mg 5日間) 投与では73例中69例(94.5%)に対排菌効果を認めている。この成績は DL 1日 600 mg (分3, 5日間) 投与群58例の対排菌効果成績(著効30例、有効19例、不明9例)とほぼ等しく、赤尾ら⁶⁾の NFLX (15例) が全例で有効であったとする報告に匹敵するとと思われる。

サルモネラ腸炎に対する化学療法は是非については論議はあるが¹⁰⁾、今回 DL を投与したところ、症状の改善効果の発現は細菌性赤痢より遅れるが、10例中8例で有効と判定された。しかし対排菌効果(50例)は無効10例(20.8%)に達し、加えて DL 投与中止後、長期観察したものに再排菌例(対排菌効果は無効)が多かった。栗村ら⁷⁾は NFLX を7例のサルモネラ腸炎に投与し、全例で対排菌効果を認めているが投与中止後の観察月数が明確

でないで、その評価は困難である。齋藤ら⁴⁾は MLX (1日 2,000 mg, 5日間) を投与し、対排菌効果を検討したが、その無効率は 27% であった。このように対排菌効果、すなわちサルモネラ腸炎の除菌に、抗生物質を含む化学療法剤が必ずしも有効に作用しないことはよく知られた点であり、DL の今後の応用でサルモネラ腸炎は残された検討課題といえよう。

カンピロバクターについては、エリスロマイシンが最もよく応用されているが、DL 投与例 (12 例) でみると臨床症状が改善したものは 11 例 (91.7%) である。効果の現れ方は細菌性赤痢とサルモネラ腸炎の中間に位置する印象を得た。対排菌効果は有効以上 10 例 (76.9%) で、無効の例は一般に DL 投与中にもかかわらず持続排菌の様相を見たことが印象的であった。この無効例のうち 1 例の分離株は NA 50 $\mu\text{g/ml}$, PPA 100 $\mu\text{g/ml}$, DL 12.5 $\mu\text{g/ml}$, NFLX 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、いわば耐性株とみられるものであった。

つぎに、病原大腸菌腸炎、腸炎ピブリオ腸炎、菌陰性感染性腸炎などについては、DL の投与により、満足すべき結果が得られた。これらの治療成績は、齋藤ら⁴⁾ が先に行った MLX の投与による治療成績と大差なかった。

DL は、他のピリドンカルボン酸系薬剤に比べて、少量で治療効果を発揮することが特記すべき点であり、1日投与量 400 mg と 600 mg の両者の優劣は定め難かったが、症例の多い細菌性赤痢で見ると、1日 400 mg 投与群より 600 mg 投与群において、対排菌効果で菌消失日数の短縮と著効率の上昇などが明らかに観察でき、安定した治療成績が得られることが実証された。

副作用は 248 例中 8 例 (3.2%) で軽度の胃部不快感、食思不振、軟便などが観察されたが、すべてサルモネラ腸炎で経験され、他の腸炎では見られなかった。

臨床検査値の異常は、13 例で見られ、その内容は、白血球増加 5 例、GPT 上昇 3 例、GOT・GPT の上昇 3 例、BUN 上昇 1 例、アミラーゼ上昇 1 例で、いずれも軽度であった。

結 論

DL-8280 の腸管系病原細菌の臨床分離株に対する抗菌力を測定するとともに、感染性腸炎に対する治療効果を検討した。

1. DL の MIC は赤痢菌 (69 株) に対しては $\leq 0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$, サルモネラ (64 株) に対しては $0.10 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, カンピロバクター (14 株) に対しては $\geq 0.05 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, 病原大腸菌 (9 株) に対しては $0.10 \sim 0.20 \mu\text{g/ml}$, 腸炎ピブリオ (11 株) に対しては $\leq 0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布した。

2. NA に対し MIC $50 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ の耐性の赤痢菌も $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ で DL により発育が阻止された。しかし NA に $50 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示すカンピロバクターは DL に対しても $12.5 \mu\text{g/ml}$ の MIC で、他のカンピロバクター株に比し感受性が低かった。

3. 効果判定可能な治験症例は 177 例 (細菌性赤痢 78 例, サルモネラ腸炎 50 例, カンピロバクター腸炎 13 例, 病原大腸菌腸炎 5 例, 腸炎ピブリオ腸炎 9 例, その他 22 例) で、DL を 1日 400 mg あるいは 600 mg, いずれも 5 日間投与した。サルモネラ腸炎については原則として 7 日間投与した。

4. 細菌性赤痢について対症状効果 (41 例) を見ると、著効 9 例, 有効 28 例, 不明 4 例で、著効, 有効併せた有効率は 100% であった。対排菌効果 (78 例) も著効 37 例, 有効 31 例, 不明 10 例で、著効, 有効併せた有効率は 100% であった。対排菌効果において 400 mg 投与群より 600 mg 投与群が優れていた。

5. サルモネラ腸炎の対症状効果 (10 例) は著効 2 例, 有効 6 例, 不明 2 例であった。対排菌効果 (50 例) は著効, 有効併せて 38 例 (79.2%) で、除菌できないう無効例が 10 例 (20.8%), 不明が 2 例観察された。

6. カンピロバクター腸炎の対症状効果 (12 例) は著効 3 例, 有効 8 例, 無効 1 例であった。対排菌効果 (13 例) は著効, 有効併せて 10 例で見られたが、他の 3 例は DL 投与中から引続いて持続排菌が認められた。

7. 病原大腸菌腸炎 (5 例), 腸炎ピブリオ腸炎 (9 例), *H. alvei* による腸炎 (1 例) は、対症状効果, 対排菌効果ともに有効以上であった。コレラ (1 例) については対排菌効果は不明であった。

8. 菌陰性感染性腸炎 (20 例) は不明 2 例を除き対症状効果は有効以上であった。

9. 副作用は 248 例中 8 例 (3.2%) に発現したが、いずれも胃部不快感, 食思不振, 軟便などの軽易な症状であった。

臨床検査値の異常を認めたものは、白血球増加 5 例, GPT 上昇 3 例, GOT・GPT 上昇 3 例, BUN 上昇 1 例, アミラーゼ上昇 1 例であったが、いずれも軽度であった。

引用文献

- 1) MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 2) 第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280, 1982
- 3) 齋藤 誠, 他 (12 施設): Miloxacin (MLX) と Ampicillin (ABPC) の二重盲検法による細菌性赤痢の治療効果の比較。感染症学雑誌 55: 709~722, 1981
- 4) 齋藤 誠, 他 (10 施設): 感染性腸炎に対するミロキサシン (MLX) の治療効果の検討。臨床と細菌 8:

375~387, 1981

- 5) 齋藤 誠, 他 (13施設): 細菌性赤痢に対するピペミド酸 (PPA) とカナマイシン (KM) の二重盲検法による治療効果の検討。感染症学雑誌 57: 303~317, 1983
- 6) 赤尾 滴, 足立利幸, 阪上賀正, 橋本 博, 岡村幹夫, 根来伸夫: 細菌性赤痢における Norfloxacin (AM-715) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30: 1212~1215, 1982
- 7) 栗村 統, 他 (4施設): 腸チフス 及びそれ以外のサルモネラ症に対する AM-715 の効果。Chemotherapy 29

(S-4): 343~353, 1981

- 8) 杉山茂彦: ウイントマイロンによる赤痢の治療, ウイントマイロン赤痢菌検討会報告集, 58~63頁, 第一製薬, 1967
- 9) 齋藤 誠: 再排菌とコリシン型-NA耐性を中心として, ウイントマイロン赤痢菌検討会報告集 26~32頁, 第一製薬, 1967
- 10) 齋藤 誠: その他のサルモネラ症, 新内科学大系 54, 感染症Ⅲ, 162~180頁, 中山書店, 1974

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF DL-8280
ON ACUTE INFECTIOUS DIARRHEA

THE JAPAN RESEARCH COMMITTEE OF DL-8280, RESEARCH GROUP
FOR ACUTE INFECTIOUS DIARRHEA
(Manager : MAKOTO SAITO)

MAKOTO SAITO

Tokyo Metropolitan Ebara Hospital

ISAO TOMIZAWA, YOSHIHIKO TAKIZAWA and KATSUMI ITOH

Sapporo City General Hospital

YOSHIO MATSUBARA, TAKEHISA SEO, HIROKO SAGARA and KAZUTSUGU NIWANO

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

GOHTA MASUDA, MASAYOSHI NEGISHI and CHENDEN YOUNG

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

YATSUKA IMAGAWA, MISAKO MURATA and TOSHIE FUKAMI

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Bokuto Hospital

NAGAYO SHIMIZU, MASACHIKA TSUJI and JUN-ICHIRO HOSOYA

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Ebara Hospital

IPPEI FUJIMORI and YOSHIO KOBAYASHI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

JYUJI HOSHINO

Department of Internal Medicine, Yokohama Municipal Manji Hospital

HIROSHI HASHIMOTO and MITSURU AKAO

Infectious Disease Center, Osaka Municipal Momoyama Hospital

RINTARO NAKAYA, NOBUICHI GOTO, SANKICHI HORIUCHI, NOBORU OKAMURA,

MEGUMU HIGAKI, TOSHIO CHIDA, HARUMI SHIBAOKA, AKIKO SHOJI,

KIYOSHI HASEGAWA and AKIHIKO MOCHIZUKI

Department of Microbiology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

The *in vitro* activity of DL-8280, a new pyridone-carboxylic acid derivative, was compared with that of pipemidic acid (PPA), norfloxacin (NFLX), nalidixic acid (NA), aminobenzyl penicillin (ABPC) and kanamycin (KM) against 170 strains isolated during the clinical study of DL-8280.

Clinical study of DL-8280 was performed on 258 patients with acute infectious diarrhea. DL-8280 was orally administered at the doses of 400~600 mg for 5~7 days. The efficacy was evaluated in 177 patients.

The results are summarized as follows :

1. The *in vitro* activity of DL-8280 against *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *V. parahae-molyticus* and enteropathogenic *E. coli* as same as that of NFLX. And the activity was superior

to that of PPA, NA, ABPC and KM.

2. The efficacy rate of DL-8280 on symptoms of acute infectious diarrhea was 100%, exclusive of *Campylobacter* enteritis.

3. The bacteriological effect of DL-8280 in a dosage of 600 mg/day on bacillary dysentery seemed to be superior to that in a dosage of 400 mg/day.

4. Bacteriologically, the efficacy rate was 100% in *Shigella* spp., 100% in enteropathogenic *E. coli*, 100% in *V. parahaemolyticus*, 79.2% in *Salmonella* spp. and 76.9% in *Campylobacter* spp.

5. Side effects were observed in 8 out of 248 patients (3.2%). Abnormal laboratory finding was seen in 13 patients.

6. From these results, DL-8280 is considered to be very useful medicine in the treatment of acute infectious diarrhea.