

## 感染性腸炎に対する sparfloxacin の臨床的研究

今川八束<sup>\*1</sup>

東京都立荏原病院

齋藤 誠

(副)東京都予防医学協会

松原義雄<sup>\*2</sup>

東京都小平保健所

富沢 功・滝沢慶彦

市立札幌病院南ヶ丘分院伝染病科

新田義朗・瀬尾威久・相楽裕子・大田聡美

東京都立豊島病院感染症科

村田三紗子<sup>\*3</sup>・増田剛太・根岸昌功・味沢 篤

東京都立駒込病院感染症科

村田三紗子・大西健児

東京都立墨東病院感染症科

山口 剛<sup>\*4</sup>・辻 正周・細谷純一郎

東京都立荏原病院感染症科

入交昭一郎・松岡康夫・小花光夫

川崎市立川崎病院内科

屋野重二

横浜市万治病院伝染科

天野富貴子・中村千衣・村元 章

名古屋市立東市民病院伝染科

稲本康彦・金 龍起

京都市立病院伝染病科

赤尾 満・坂上賀洋・山田純子・東條周子

大阪市立桃山病院感染症センター内科

相坂忠一・新美正信

広島市立舟入病院内科

松尾利子

北九州市立朝日ヶ丘病院

中谷林太郎<sup>\*5</sup>・堀内三吉

東京医科歯科大学医学部微生物学教室

<sup>\*1</sup>現 麻布大学\*

<sup>\*2</sup>現 清瀬上宮病院

<sup>\*3</sup>現 都立墨東病院

<sup>\*4</sup>現 都立駒込病院

<sup>\*5</sup>現 日本女子大学

細菌性赤痢を主とする急性感染性腸炎患者および保菌者に対する sparfloxacin (SPFX) の有効性、安全性及び有用性を評価した。投与量は1日1回200 mgで、投与期間はサルモネラ腸炎では7日間、その他の感染性腸炎では5日間とした。

投与総例数は108例であった。この内、投与前には起炎菌が検出されていたにも拘らず本剤投与時には菌陰性となっていた細菌性赤痢23例及びサルモネラ腸炎2例と、直前に enoxacin が投与されていたサルモネラ腸炎1例の計26例を除いた82例について有効性および有用性を評価した。

対症状効果は解析対象43例全例が有効以上であり、有効率は100%であった。細菌学的効果は、*Shigella* 43株では40株93.0%が有効以上で、*Salmonella* 15株では86.7%であった。

*Campylobacter* 7株、*Vibrio parahaemolyticus* 2株、enteropathogenic *Escherichia coli* 2株、*Aeromonas hydrophila* 1株 *Plesiomonas shigelloides* 1株はすべて有効以上であった。

総合効果では、単独菌感染例の細菌性赤痢43例では93.0%、サルモネラ腸炎17例では88.2%の有効率であった。また、カンピロバクター腸炎5例、病原大腸菌性腸炎2例は共に全例有効以上であった。*Shigella* との混合感染例6例も全例著効であった。また、菌陰性の急性大腸炎9例も全例有効以上であった。

\*〒229 神奈川県相模原市淵野辺1-17-71

副作用は1例に発疹、1例に悪心・腹部膨満感および心窩部痛が見られたが、いずれも軽度であった。臨床検査値異常変動は92例中9例にみられ、その内訳は血清アミラーゼ上昇、GOT・GPT上昇、LDH上昇、好酸球数増加及び白血球数減少であった。

SPFXのMIC<sub>90</sub>値は、*Shigella*では0.05 µg/ml、*Salmonella*では0.1 µg/mlであり、ciprofloxacin とほぼ同程度の感受性を示したが、enoxacin, ofloxacin, norfloxacin, piperidic acid および nalidixic acid (NA) よりは優れていた。*Campylobacter* に対しては最も優れた感受性を示した。

*Shigella* 43株中にNA高度耐性菌(>100 µg/ml)が7株認められ、SPFX無効症例3例はすべてこの株による感染例であった。

**Key words :** Sparfloxacin, MIC, Infectious enteritis, NA-resistant *Shigella sonnei*

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬㈱で開発された新しいピリドンカルボン酸系薬剤であり、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す。感染性腸炎の主たる起炎菌である赤痢菌やサルモネラに対する抗菌力は、MIC<sub>90</sub>値では norfloxacin (NFLX) や ofloxacin (OFLX) より2~4倍優れ、ciprofloxacin (CPFX) と同程度である<sup>1)</sup>。また、カンピロバクターに対しては OFLX や CPFX より4~8倍強い<sup>2)</sup>。

本剤はその広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する外、血中消失半減期が約16時間で1日1回投与が可能という患者コンプライアンスの良いことも特徴の1つである<sup>3)</sup>。また血中を介して各組織への移行も良く<sup>4)</sup>、一部が胆汁を介して、投与量の約60%が糞便中に排泄される<sup>5)</sup>。

以上のことから、感染性腸炎に対して NFLX, OFLX あるいは CPFX と同様にその臨床応用が期待できることから、我々は細菌性赤痢を主とする急性感染性腸炎患者および保菌者に対して本剤の有効性、安全性および有用性を評価した。

## I. 試験方法

### 1. 細菌学的検討

本臨床試験の対象となった感染性腸炎患者あるいは保菌者の糞便より分離された菌株を、東京医科歯科大学微生物学教室に送り、SPFX, CPFX, OFLX, NFLX, enoxacin (ENX), piperidic acid (PPA) および nalidixic acid (NA) のMICを日本化学療法学会標準法により測定した。

なお、分離株の前培養には感受性ブイヨン培地を、感受性測定には感受性ディスク用培地を用いたが、カンピロバクターの場合は馬脱線維素血液を5%添加し、GasPakで触媒を用いず37°C 44時間培養したが、他の菌は好気条件で37°C、18時間培養した。

### 2. 臨床的検討

#### 1) 対象

Table 1に示す全国都市立12病院に平成元年1月から9月までに来院した赤痢菌、サルモネラ、カンピロバクター、病原性大腸菌および腸炎ビブリオなどによる感染性腸炎患者あるいは保菌者で、同意を取得できた16歳以上を対象とした。

Table 1. Collaborating institutes

Sapporo City General Hospital
Tokyo Metropolitan Toshima General Hospital
Tokyo Metropolitan Komagome General Hospital
Tokyo Metropolitan Bokuto General Hospital
Tokyo Metropolitan Ebara General Hospital
Kawasaki City Hospital
Yokohama City Manji Hospital
Nagoya City Higashi General Hospital
Kyoto City Hospital
Infectious Disease Center, Osaka City Momoyama Hospital
Hiroshima City Funairi Hospital
Kitakyushu City Asahigaoka Hospital

## 2) 投与方法

SPFX 1回 200 mg を1日1回5日間(サルモネラ腸炎では7日間)の経口投与とした。本剤投与中は他の抗菌剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤および制酸剤の併用を禁止した。やむを得ず投与した場合はその薬剤名、投与量を記載した。

## 3) 観察項目

## (1) 菌検索

原因菌の検索は、細菌性赤痢の場合は原則として連日実施し、投与終了後も7日間以上検索することとし、退院後1週間前後に1回検索することに努めた。一方、赤痢菌属以外の菌による腸炎の場合は、投与開始日、投与中1回以上、投与終了後1回以上の検索をすることとしたが、投与終了後1回しか実施できない場合は投与終了翌々日以降1週間以内に、またサルモネラ腸炎については原則として週2回以上で、投与終了後10日間以上を追跡検索した。

## (2) 臨床症状

臨床症状は、患者の場合のみ発熱、排便回数、便性、腹痛、悪心・嘔吐、しぶり腹などを観察した。保菌者の場合はこれらの症状が正常範囲内であるので観察しなくて良いこととした。

## (3) 副作用および臨床検査

本剤によると思われる副作用の発現の有無については投与全例について注意深く観察し、発現例については程度、処置、転帰等を記録することとした。

臨床検査は、血液一般(赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類)、肝機能(GOT、GPT)、腎機能(BUN、血清クレアチニンなど)および尿所見(蛋白、糖など)について投与前後で検査し、投与後異常値が認められた場合その後の追跡検査を行うこととした。

## 4) 効果判定

対症状効果は患者についてのみ判定し、下熱、排便回数の減少、便性回復などを参考にして主治医が著効、有効あるいは無効と判定した。対排菌効果は投与前に起炎菌を明確にし得た症例について菌ごとに、赤痢菌の場合はTable 2の基準で、その他の菌種の場合はTable 3の基準で判定した。総合効果は、対症状効果と対排菌効果を勘案して主治医が、著効、有効、無効、不明と判定した。

## 5) 幹事会

今川八束(代表)、齋藤 誠、松原義雄、村田三紗子、中谷林太郎の5名から成る幹事会を設け、症例の取扱いについて協議、決定した。

## II. 試験成績

## 1. 細菌学的検討

## 1) 赤痢菌 (Table 4)

集団発生が2グループ6名あったため、各グループ内で検討薬剤の感受性が最も悪い例をそのグループの代表株として集計した。

*Shigella* spp. 37株に対するSPFXのMIC域は $\leq 0.013 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ であり、MIC<sub>90</sub>値は $0.025 \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>値は $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。CPFXもSPFXと同様の値を示した。ENX、OFLX、NFLXのMIC域とMIC<sub>90</sub>値はそれぞれ、 $0.1 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ と $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ と $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ と $0.2 \mu\text{g/ml}$ であり、SPFXやCPFXよりやや劣る成績であった。PPAおよびNAでは、 $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ と $3.13 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.78 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ と $6.25 \mu\text{g/ml}$ であり、前述5薬剤に比べてかなり劣る成績であった。NAで $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の値を示した赤痢菌分離例は、前述の集団発生の6例およびほぼ同時期に同地域へ渡航して罹患した1例であった(後述)。

## 2) サルモネラ (Table 4)

*Salmonella* spp. 14株に対するSPFXのMIC域およびMIC<sub>90</sub>値は $0.025 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ および $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。CPFXでは $\leq 0.013 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ および $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。この2薬剤に次いで良い感受性を示したのは赤痢菌の場合と同様、ENX、OFLXおよびNFLXであった。PPAおよびNAのMIC<sub>90</sub>値はそれぞれ $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ であり、SPFXより16~64倍高い値であった。

## 3) カンピロバクター (Table 5)

*Campylobacter jejuni* 5株に対するMIC域はSPFXが $\leq 0.013 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ で最も良く、次いでCPFXが $0.1 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ 、OFLXが $0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、ENXが $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。NFLXでは高感受性から低感受性株まで幅広く分布しており、同様の傾向がPPAでも認められた。NAのMIC域は $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ と比較的狭いものの、全株が低感受性を示した。

## 4) その他の菌種 (Table 5)

*Vibrio parahaemolyticus* (2株)、EPEC (enteropathogenic *Escherichia coli*) (2株)、*Aeromonas hydrophila* (1株)、*Plesiomonas shigelloides* (1株)の感受性はどの薬剤に対しても良く、SPFXでは $0.025 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、最も悪いPPAやNAでも $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

Table 2. Criteria for bacteriological efficacy of sparfloxacin on *Shigella* spp.

Description	Efficacy
Culture negative on the 2nd day of administration ; no bacterial discharge observed thereafter ex) $\longleftrightarrow$ + + + - - - - - - - - - - (-)	excellent
Culture positive during administration ; no bacterial discharge observed thereafter ex) $\longleftrightarrow$ + + + + + - - - - - - - - - - (-)	good
Culture positive sporadically during and after administration ex) $\longleftrightarrow$ + + + + - - + - + - - - - -	poor
Culture positive during administration ; no bacterial discharge observed thereafter but another antimicrobial agent administered ex) $\longleftrightarrow$ $\leftarrow\text{---}\rightarrow$ + + + + + - - - - - - - - - -	unknown
Culture negative before administration ; no bacterial discharge observed thereafter ex) $\longleftrightarrow$ - - - - - - - - - - ex) $\longleftrightarrow$ + - - - - - - - - - -	

$\longleftrightarrow$  : administration of sparfloxacin  
 $\leftarrow\text{---}\rightarrow$  : administration of another antimicrobial agent  
 + : culture positive  
 - : culture negative  
 ( ) : culture after discharge from hospitals

2. 臨床的検討

投与総例数は108例であったが、この内投与前には起炎菌が検出されていたにも拘らず SPFX 投与時には菌陰性となりかつ下痢症状が認められなかった25例(細菌性赤痢23例, サルモネラ腸炎2例)と、SPFX 投与前日および前々日に ENX を服薬していたサルモネラ腸炎1例の計26例を臨床効果判定から除外した。解析対象82例中保菌者を除いた43例について対症状効果判定を行い、起炎菌が明らかであった67例71株について細菌学的効果判定を行った。総合効果判定を行った82例に除外26例を加えた全例について副作用の有無を観察した。臨床検査値異常の有無は、投与前後共実施された

93例中、投与後の検査が投与終了後10日目であった1例を除いた92例について評価した。有用性評価は解析対象例と同一の82例で行った。

解析対象82例の背景因子は、性別では男性49例、女性33例で、年齢は16~76歳であった。診断名別では細菌性赤痢43例(患者:保菌者=20:23)、サルモネラ腸炎17例(5:12)、カンピロバクター腸炎5例(4:1)、病原大腸菌性腸炎2例(1:1)、細菌性赤痢+腸炎ビブリオ腸炎2例(1:1)、細菌性赤痢+カンピロバクター腸炎2例(1:1)、細菌性赤痢+プレシオモナス腸炎1例(患者)、細菌性赤痢+アエロモナス腸炎1例(患者)および菌陰性の急性大腸炎9例(患者)であっ

Table 3. Criteria for bacteriological efficacy of sparfloxacin on the causative isolates except *Shigella* spp.

Bacterial discharge			Efficacy
on the day of administration	during administration	after administration	
+	-	-	excellent
+	+	-	good
+	not tested	-	
+	+	+	poor
+	-	+	
+	not tested	+	
+	+	another antimicrobial agent administered	unknown
+	not tested	another antimicrobial agent administered	
-	-	-	
-	not tested	-	

+ : culture positive  
- : culture negative

Table 4. Susceptibility of *Shigella* spp. and *Salmonella* spp. to 7 quinolones

Organisms(n)	Quinolones	MIC <sub>50</sub> *	MIC <sub>90</sub> *	Range
<i>Shigella</i> spp. (37)	sparfloxacin	0.025	0.05	≤0.013~0.39
	enoxacin	0.1	0.39	0.1 ~3.13
	ofloxacin	0.1	0.2	0.05 ~1.56
	ciprofloxacin	0.025	0.05	≤0.013~0.39
	norfloxacin	0.1	0.2	0.05 ~0.78
	pipemidic acid	1.56	3.13	0.39 ~12.5
	nalidixic acid	1.56	6.25	0.78 ~>100
<i>Salmonella</i> spp. (14)	sparfloxacin	0.05	0.1	0.025~0.1
	enoxacin	0.2	0.2	0.1 ~0.39
	ofloxacin	0.1	0.2	0.1 ~0.2
	ciprofloxacin	0.05	0.05	≤0.013~0.05
	norfloxacin	0.1	0.2	0.1 ~0.2
	pipemidic acid	1.56	1.56	1.56 ~3.13
	nalidixic acid	3.13	6.25	1.56 ~6.25

\* μg/ml (inoculum size ; 10<sup>8</sup> cells/ml)

た。感染源別では輸入感染例 49 例，国内感染例 33 例であった。

対症状効果判定の結果を Table 6 に示した。単独菌

感染例 30 例，赤痢菌との混合感染例 4 例および起炎菌が明確でなかった急性大腸炎 9 例の計 43 例全例が有効以上であり，その有効率は 100%であった。

Table 5. Susceptibility (MIC\*) of *C. jejuni*, *V. parahaemolyticus*, EPEC, *A. hydrophila* and *P. shigelloides* to 7 quinolones

Organisms (n)	sparfloxacin	enoxacin	ofloxacin	ciprofloxacin	norfloxacin	pipemidic acid	nalidixic acid
<i>C. jejuni</i> (5)	≤0.013~0.1	0.39~12.5	0.2~1.56	0.1 ~6.25	0.2~50	6.25~>100	6.25~25
<i>V. parahaemolyticus</i> (2)	0.025~0.78	0.1 ~0.78	0.1~0.78	≤0.013~0.2	0.1~0.39	1.56~3.13	0.78~1.56
EPEC (2)**	0.025~0.05	0.1 ~0.2	0.1	≤0.013~0.05	0.1	1.56	1.56~3.13
<i>A. hydrophila</i> (1)	0.025	0.1	0.025	≤0.013	0.1	0.39	0.39
<i>P. shigelloides</i> (1)	0.025	0.1	0.05	≤0.013	0.1	1.56	1.56

\* μg/ml (inoculum size ; 10<sup>6</sup> cells/ml)

\*\* Serotype: &lt;O86 : K62&gt; and &lt;O27 : K+&gt;

EPEC : enteropathogenic *Escherichia coli*

Table 6. Clinical efficacy of sparfloxacin on symptoms

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
		excellent	good	poor	
Monomicrobial infection					
Shigellosis	20	12	8		100
Salmonella enteritis	5	3	2		100
Campylobacter enteritis	4	3	1		100
EPEC enteritis	1	1			100
Polymicrobial infection					
Shigellosis +					
<i>V. parahaemolyticus</i> enteritis	1	1			100
Campylobacter enteritis	1		1		100
Plesiomonas enteritis	1	1			100
Aeromonas enteritis	1	1			100
Pathogen not-detected infection					
Acute enteritis	9	2	7		100
Total	43	24	19	0	100

細菌学的効果 (Table 7) を菌種別に見ると、*Shigella* spp. では著効 34 株、有効 6 株でその有効率は 93.0% であった。無効 3 例は集団発生の症例で、投与終了の翌日にも排菌の見られたものが 2 例、投与終了後 13 日目に再排菌が見られたものが 1 例であった。これら 3 株はいずれも NA 高度耐性株であった。*Salmonella* spp. 15 株での有効率は 86.7% であり、無効の 2 例では投与終了後 18 日目あるいは 55 日目にそれぞれ再排菌が見られた。*Campylobacter* spp. 7 株、*V. parahaemolyticus* 2 株、EPEC 2 株、*A. hydrophila* 1 株、*P. shigelloides* 1 株については、*Campylobacter* の 1 株が有効であった他は総て著効であり、その有効率は 100% であった。

総合効果判定の結果を Table 8 に示した。単独菌感染例の細菌性赤痢では 93.0%、サルモネラ腸炎では 88.2% であり、カンピロバクター腸炎、病原大腸菌性腸

炎では 100% であった。複数菌感染 6 例は総て著効を示し、起炎菌が不明瞭な急性大腸炎 9 例も全例有効以上であり、全体での有効率は 93.9% であった。

副作用は 108 例中 2 例に見られ、その発現頻度は 1.9% であった。1 例は投与開始 3 日後に軽度の発疹がみられ、抗ヒスタミン軟膏の外用により 7 日後に消失した。他の 1 例は悪心・腹部膨満感・心窩部痛を伴う軽度の腹部症状で、投与開始 2 日後に発現したが健胃散を併用することにより 4 日後には消失した。いずれも SPFX の服用を中止することはなかった。臨床検査値の異常変動例は 92 例中 9 例に認められた (Table 9)。その内訳は GOT 上昇 1 例、GOT・GPT 上昇 1 例、GPT 上昇 3 例、GPT 上昇・好酸球増加 1 例、LDH 上昇・好酸球増加 1 例、白血球数減少 1 例および血清アミラーゼ上昇 1 例であった。

Table 7. Bacteriological efficacy of sparfloracin on the causative organisms

Organisms	No. of isolates	Bacteriological efficacy			Efficacy rate(%)
		excellent	good	poor	
<i>Shigella</i> spp. (Sub-total)	43	34	6	3	93.0
<i>S. dysenteriae</i>	1	1			100
<i>S. flexneri</i>	8	6	2		100
<i>S. boydii</i>	2	2			100
<i>S. sonnei</i>	32	25	4	3	90.6
<i>Salmonella</i> spp.	15	10	3	2	86.7
<i>Campylobacter</i> spp.	7	6	1		100
<i>V. parahaemolyticus</i>	2	2			100
EPEC	2	2			100
<i>A. hydrophila</i>	1	1			100
<i>P. shigelloides</i>	1	1			100
Total	71	56	10	5	93.0

Table 8. Overall clinical efficacy of sparfloracin on infectious enteritis

Diagnosis	No. of patients	Overall clinical efficacy			Efficacy rate*(%)
		excellent	good	poor	
Monomicrobial infection					
Shigellosis	43	29	11	3	93.0
Salmonella enteritis	17	10	5	2	88.2
Campylobacter enteritis	5	4	1		100
EPEC enteritis	2	2			100
Polymicrobial infection					
Shigellosis +					
<i>V. parahaemolyticus</i> enteritis	2	2			100
Campylobacter enteritis	2	2			100
Plesiomonas enteritis	1	1			100
Aeromonas enteritis	1	1			100
Pathogen not-detected infection					
Acute enteritis	9	2	7		100
Total	82	53	24	5	93.9

\* { (excellent + good) / (excellent + good + poor) } × 100

有用性判定の結果を Table 10 に示した。細菌性赤痢での有用率は 88.4%，サルモネラ腸炎では 88.2%であった。カンピロバクター腸炎，病原大腸菌性腸炎，複数菌感染および菌陰性の腸炎はすべて 100%であり，全体では 91.5%の有用率であった。

### 3. NA 耐性の赤痢菌感染症例

細菌性赤痢 43 例から分離された *Shigella sonnei* の中で，NA の高度耐性 (>100 μg/ml) を示すものが 7 株あった。これらの株が分離された症例のプロファイルを Table 11 に示した。

症例 1，症例 2 および症例 3 は 3 月 22 日に台北へ旅

行して罹患したグループであり，3 月 24 日から 3 月 25 日にかけて発病し，帰国後同一施設に入院した。症例 4 は同じ 3 月 22 日に前述 3 例とは別に台北へ渡行した例で，3 月 24 日に発病し，帰国後前述 3 人と同じ施設に入院した。症例 5 および症例 6 は症例 4 が帰国後入院したのに伴い家族検便にて罹患が確認された例である。症例 7 は上述 6 例とほぼ同時期の 3 月 19 日に台湾を訪れ 3 月 21 日に発病，帰国後 3 月 24 日に症例 1～6 とは別の施設に入院した。この症例の同行者 1 例も細菌性赤痢患者として，今回の試験参加施設以外の病院へ入院している。これら 7 例の細菌学的効果は著効 3 例，有効 1

Table 9. Deterioration in laboratory findings

Case	Sex	Age	Items	Laboratory findings(days* <sup>1</sup> )			Relation to sparfloxacin	
				before	after	following		
1.	S.M.	F	20	GOT	22	42* (8)	37 (11)	probable
2.	E.M.	M	22	GOT	19	42* (8)	27 (12)	possible
				GPT	20	81* (8)	55* (12)	
3.	S.I.	M	29	GPT	20	35* (8)	51* (15)	probable
4.	N.K.	M	21	GPT	22	41* (7)	79* (14)	probable
5.	M.S.	M	26	GPT	40*	80* (6)	—	possible
6.	Y.T.	M	31	GPT	15	37* (5)	38* (12)	possible
				eosinophiles**	1	6* (5)	5 (12)	
7.	M.M.	F	31	LDH	325	674* (5)	241 (10)	probable
				eosinophiles**	4	8* (5)	9* (10)	
8.	K.Y.	F	32	WBC	5600	2900* (5)	5800 (10) 3100 (16)	possible
9.	I.S.	M	28	s-amylase	148	251* (8)	—	probable

\* Abnormal value

\*<sup>1</sup> Days after administration of sparfloxacin\*\* No. of WBC in case of Y.T. were 6300, 6000 and 5800 cells/mm<sup>3</sup>, respectively.\*\* No. of WBC in case of M.M. were 5800, 5200 and 4300 cells/mm<sup>3</sup>, respectively.

Table 10. Usefulness of sparfloxacin on infectious enteritis

Diagnosis	No. of patients	Usefulness					Usefulness rate (%)
		markedly satisfactory	moderately satisfactory	fairly satisfactory	unsatisfactory	markedly unsatisfactory	
<b>Monomicrobial infection</b>							
Shigellosis	43	25	13	2	2	1	88.4
Salmonella enteritis	17	9	6		2		88.2
Campylobacter enteritis	5	4	1				100
EPEC enteritis	2	2					100
<b>Polymicrobial infection</b>							
<b>Shigellosis+</b>							
V. parahaemolyticus enteritis	2	1	1				100
Campylobacter enteritis	2	1	1				100
Plesiomonas enteritis	1	1					100
Aeromonas enteritis	1		1				100
<b>Pathogen not-detected infection</b>							
Acute enteritis	9	2	7				100
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>45</b>	<b>30</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>91.5</b>

Table 11. Cases infected by NA-resistant *S. sonnei*

No.	Patients (sex & age)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ): $10^8$ cells/ml							Voyage date	Homebound date	Stayed city	Onset date	Date hospitalized	Bacteriological response
		NA	SPFX	ENX	OFLX	CPFX	NFLX	PPA						
1	Y.T. (M,31)	>100	0.39	3.13	1.56	0.39	0.78	12.5	Mar.22	Mar.26	Taipei	Mar.24	Mar.29	poor
2	K.E. (M,28)	>100	0.39	3.13	0.78	0.39	0.78	12.5	Mar.22	Mar.26	Taipei	Mar.25	Mar.31	excellent
3	I.N. (M,25)	>100	0.39	3.13	0.78	0.39	0.78	12.5	Mar.22	Mar.26	Taipei	Mar.24	Apr.2	excellent
4	F.K. (M,21)	>100	0.39	3.13	1.56	0.39	0.78	12.5	Mar.22	Mar.25	Taipei	Mar.24	Apr.2	poor
5	F.K. (F,49)	>100	0.39	3.13	1.56	0.39	0.78	12.5	-	-	-	-	Apr.5	poor
6	F.J. (M,17)	>100	0.39	3.13	1.56	0.39	0.78	12.5	-	-	-	-	Apr.5	good
7	F.K. (M,33)	>100	0.39	3.13	0.78	0.39	0.78	12.5	Mar.19	Mar.22	Taiwan	Mar.21	Mar.24	excellent

No.1 to No.3 patients traveled to Taipei together.

No.4 patient traveled to Taipei.

No.5 and No.6 patients were infected from No.4 patient who is their family.

No.7 patient traveled to Taiwan with his friend who was infected by the same organism, too.

例、無効3例であった。またその分離菌 *S. sonnei* に対する7薬剤のMIC値はNAが100  $\mu\text{g/ml}$ 以上、SPFXおよびCPFXが0.39  $\mu\text{g/ml}$ 、NFLXおよびOFLXが0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、ENXが3.13  $\mu\text{g/ml}$ 、PPAが12.5  $\mu\text{g/ml}$ であった。

### Ⅲ. 考 察

ピリドンカルボン酸系薬剤は、感染性腸炎の主たる原因菌である *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* などに対して強い抗菌力を有していることが知られている。Berganら<sup>5)</sup>はCPFX, NFLX, OFLXの *Shigella* および *Salmonella* に対するMIC<sub>90</sub>値は0.015~0.125  $\mu\text{g/ml}$ であると報告している。Vanhoofら<sup>6)</sup>によるとENXやCPFXではこれらの菌に対するMIC<sub>90</sub>値は $\leq 0.25$   $\mu\text{g/ml}$ であり、*C. jejuni* に対してはENXで1.4  $\mu\text{g/ml}$ 、CPFXで $\leq 0.25$   $\mu\text{g/ml}$ であるとしている。また、Kojimaら<sup>1)</sup>によるとSPFXのMIC<sub>90</sub>値は *Shigella* では0.05  $\mu\text{g/ml}$ 、*Salmonella* では0.05  $\mu\text{g/ml}$ である。我々のSPFXでの成績ではそれぞれ0.05  $\mu\text{g/ml}$ と0.1  $\mu\text{g/ml}$ であり、ENX, OFLX, CPFX, NFLXにおいてもこれらの報告と似た成績であった。また、NAの *Shigella* に対するMIC<sub>90</sub>値は6.25  $\mu\text{g/ml}$ と他剤よりもかなり高く、100  $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す株も存在した。これらNAの高度耐性株に対するMIC値は、SPFXを含めた他のピリドンカルボン酸系薬剤のどれもが高い方へシフトしており、NA感受性株との二相性分布を示していた。

一方、chloramphenicol, tetracycline, kanamycin, ampicillin, NAの5剤について耐性株の占める比率が

50%を越えた1984年以降、その比率は年々増加しているとの報告がある<sup>7)</sup>。その内MIC値が100  $\mu\text{g/ml}$ 以上を示すNA高度耐性株の分離頻度は、我々のグループ研究成績からみると1983年では99株中3株<sup>8)</sup>、1987年では24株中2株<sup>9)</sup>、今回の成績である1989年では43株中7株とやや増加傾向にあるといえる。しかも、今回の臨床試験の細菌性赤痢における無効3例が、このNA高度耐性菌感染例であったことは注目すべきことと考える。

1975年以降の細菌性赤痢患者は年間およそ1000例前後で、その約58%は輸入感染例であり、アジアからのものがその内の90%を占めている<sup>10)</sup>。今回の試験でもアジアからの輸入感染例は49例中42例を占めており、その内の7例からNA高度耐性菌が分離された。SPFXの細菌性赤痢に対する有効率が92.9%であるという成績は、以前我々が実施した試験でのCPFX<sup>11)</sup>の96.4% (試験期間: 1985年2月~1987年1月)、TFLX<sup>9)</sup>の100% (1987年2月~9月)にはやや劣るものの、lomefloxacin<sup>12)</sup>の90% (1987年3月~1988年5月)とはほぼ同様の成績であった。本剤を含めたピリドンカルボン酸系薬剤感受性の低下をきたしているNA高度耐性株感染例の増加を考えると、SPFXはこれらの薬剤とはほぼ同等の優れた臨床効果を示していると考えられた。

一方、本剤はサルモネラ腸炎、カンピロバクター腸炎などに対しても優れた効果を示しており、安全性の面でも特に問題となるようなものは観察されなかったことから、感染性腸炎に対して有用な薬剤であると考えられた。

## 文 献

- 1) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1980~1988, 1989
- 2) Nakamura S, et al. : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AT-4140, a new broad-spectrum quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1167~1173, 1989
- 3) Kanamaru M, Nakashima M, Uematsu T and Takikuchi Y : Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers. 28th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Abstract 1490, Los Angeles, 1988
- 4) Nakamura S, Kurobe N, Ohue T, Hashimoto M and Shimizu M : Pharmacokinetics of a novel quinolone, AT-4140, in animals. *Antimicrob Agents Chemother* 34 : 89~93, 1990
- 5) Bergen T, Lolekha S, Cheong M K, Poh C L, Doencham S and Charoenpipop D : Effect of recent antibacterial agents against bacteria causing diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 56 : 7~10, 1988
- 6) Vanhoof R, Hubrechts J M, Roebben E, Nyssen H J, Nulens E, Leger J and Deschepper N : The comparative activity of pefloxacin, enoxacin, ciprofloxacin and 13 other antimicrobial agents against enteropathogenic microorganisms. *Infection* 14 : 294~298, 1986
- 7) 今川八束 : 腸管感染症-1987年の成績を中心に。化学療法の領域 5 : 431~437, 1989
- 8) 後藤延一, 堀内三吉, 稲垣好雄, チャルアイ・エカタクシン, 高野秀子, 小川正之, 中谷林太郎 : NY-198の腸炎起因菌保存菌株に対する試験管内抗菌力。Chemotherapy 36 (S-2) : 87~92, 1988
- 9) 青木隆一, 他 : 感染性腸炎に対する T-3262の臨床的研究。感染症誌 63 : 593~605, 1989
- 10) 勸厚生統計協会編 : 1990年国民衛生の動向。第3章保健対策, 5. 感染症。厚生指標 37 : 143~144, 1990
- 11) 青木隆一, 他 : 感染症腸炎に対する ciprofloxacin (CPFAX, BAYo9867) と pipemidic acid (PPA) の二重盲検法による治療効果の比較検討。感染症誌 62 : 322~339, 1988
- 12) 青木隆一, 他 : 感染性腸炎に対する lomefloxacin (LFLX, NY-198) と pipemidic acid (PPA) の二重盲検法による治療効果の比較検討。感染症誌 63 : 606~622, 1989

CLINICAL STUDY OF SPARFLOXACIN  
ON INFECTIOUS ENTERITIS

Yatsuka Imagawa

Tokyo Metropolitan Ebara General Hospital

(Present address : College of Environmental Health, Azabu University  
1-17-71 Fuchinobe, Sagami-hara, Kanagawa 229, Japan)

Makoto Saito

Tokyo Health Service Association

Yoshio Matsubara

Tokyo Metropolitan Kodaira Health Center

Isao Tomizawa and Yoshihiko Takizawa

Sapporo City General Hospital

Yoshirou Nitta, Takehisa Seo, Hiroko Sagara and Satomi Ohta

Tokyo Metropolitan Toshima General Hospital

Misako Murata, Gohta Masuda, Masayoshi Negishi and Atsushi Ajisawa

Tokyo Metropolitan Komagome General Hospital

Misako Murata and Kenji Ohnishi

Tokyo Metropolitan Bokuto General Hospital

Tsuyoshi Yamaguchi, Masachika Tsuji and Jun-ichiro Hosoya

Tokyo Metropolitan Ebara General Hospital

Shoichiro Irimajiri, Yasuo Matsuoka and Mitsuo Obana

Kawasaki City Hospital

Jyuji Hoshino

Yokohama City Manji Hospital

Fukiko Amano, Chie Nakamura and Akira Muramoto

Nagoya City Higashi General Hospital

Yasuhiko Inamoto and Ryuki Kin

Kyoto City Hospital

Mitsuru Akao, Yoshihiro Sakaue, Junko Yamada and Kaneko Tojyo

Infectious Disease Center, Osaka City Momoyama Hospital

Tadakazu Aisaka and Masanobu Niimi

Hiroshima City Funairi Hospital

Toshiko Matsuo

Kitakyusyu City Asahigaoka Hospital

Rintaro Nakaya and Sankichi Horiuchi

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

We performed basic and clinical studies of sparfloxacin (SPFX), a new pyridonecarboxylic acid derivative, on 108 patients with acute infectious enteritis and carriers. SPFX was orally administered at a once a day dose of 200 mg for 7 days in salmonellosis and for 5 days in other infections.

A total of 82 cases was evaluated: 43 cases with shigellosis, 17 with *Salmonella* enteritis, 5 with *Campylobacter* enteritis, 2 with enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) enteritis, 6 with polymicrobial infectious enteritis and 9 with acute enteritis from undetected infectious pathogens.

The clinical efficacy for symptoms was 100% in 43 cases. On the bacteriological response, the eliminated rate was 93.0% in 43 strains of *Shigella* spp. and 86.7% in 15 of *Salmonella* spp. All strains consisting of *Campylobacter* spp. (n=7), *Vibrio parahaemolyticus* (n=2), EPEC (n=2) and one each of *Aeromonas hydrophila* and *Plesiomonas shigelloides* were eliminated. The overall clinical efficacy rate was 93.0% in 43 cases with shigellosis and 88.2% in 17 with *Salmonella* enteritis. Excellent and/or good responses were observed in 5 cases with *Campylobacter* enteritis, in 2 with EPEC enteritis, in 6 with polymicrobial infectious enteritis and in 9 with acute enteritis from undetected infectious pathogens.

As side effects, eruption and abdominal discomfort were observed in one each (1.9%) out of the 108 cases. Deteriorations in laboratory findings were noted in 9 (9.8%) out of 92 cases, which included the elevation of s-amylase, GOT, GPT, LDH or eosinophili and WBC decrease.

The MIC<sub>90</sub> value of SPFX on *Shigella* spp. and *Salmonella* spp. were 0.05 µg/ml and 0.1 µg/ml, respectively. The values were similar to those of ciprofloxacin and superior to those of enoxacin, ofloxacin, norfloxacin, pipemidic acid and nalidixic acid (NA). The MIC value on *Campylobacter* spp. was lowest among the pyridonecarboxylic acid derivatives.

Seven of the 43 strains of *Shigella* were high NA-resistant strains (MIC; >100 µg/ml) and 3 poor responders to SPFX were infected by these strains.