

感染性腸炎に対するLevofloxacin(DR-3355)の臨床的研究および感染性腸炎患者における糞便中薬剤濃度と腸内菌叢の検討

村田三紗子<sup>1,2)</sup>・大西健児  
東京都立墨東病院感染症科\*

赤尾 満・阪上賀洋  
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

入交昭一郎<sup>2,3)</sup>・松岡康夫・小花光夫  
川崎市立川崎病院内科

川口義夫  
大阪通信病院第一内科

富沢 功・滝沢慶彦  
市立札幌病院南ヶ丘分院伝染病科

相坂忠一・新美正信・築山文昭  
広島市立舟入病院内科

新田義朗<sup>2)</sup>・相楽裕子<sup>2)</sup>  
佐藤純一・角田隆文  
東京都立豊島病院感染症科

栗村 統  
国立呉病院内科

山口 剛<sup>2)</sup>・増田剛太  
根岸昌功・味澤 篤  
東京都立駒込病院感染症科

松尾利子  
北九州市立朝日ヶ丘病院内科

星野重二  
横浜市万治病院伝染科

齋藤 誠<sup>2)</sup>  
(財)東京都予防医学協会

松本文夫・今井健郎  
神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

松原義雄<sup>2)</sup>  
東京都小平保健所  
(現 清瀬上宮病院)

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

今川八東<sup>2)</sup>  
東京都立荏原病院  
(現 麻布大学)

加納英行・榊原健治  
加藤哲夫・成瀬 順  
社会保健中京病院消化器科

中谷林太郎<sup>#,2)</sup>・堀内三吉・稲垣義雄  
東京医科歯科大学医学部微生物学教室  
(#現 日本女子大学)

稲本康彦・金 龍起  
京都市立病院伝染病科

<sup>1)</sup>論文執筆者, <sup>2)</sup>幹事会委員, <sup>3)</sup>DR-3355  
感染性腸炎研究班班長

感染性腸炎(細菌性赤痢, サルモネラ腸炎, カンピロバクター腸炎, コレラなど)に対するlevofloxacin (LVFX, DR-3355)の臨床的有効性, 安全性および有用性を評価する目的で, 同患者・保菌者266例に本剤を投与した。

投与方法は1日量200mgあるいは300mg(分2朝夕, 分3毎食後)を5日間(サルモネラ腸炎

には7日間)経口投与した。

臨床効果判定は114例について行い、その有効率は細菌性赤痢100%(41/41)、サルモネラ腸炎100%(9/9)、カンピロバクター腸炎89.5%(17/19)、コレラ100%(3/3)であった。細菌学的効果判定は131例、146株について行い、その有効率は*Shigella* spp. 98.8%(82/83)、*Salmonella* spp. 71.4%(15/21)、*Campylobacter jejuni* 70.6%(12/17)、*Vibrio cholerae* 100%(6/6)であった。副作用は259例中、心窩部不快感、不眠、発疹等計5例(1.9%)にみられ、臨床検査値異常は216例中、GPT上昇5例、GOT上昇2例、GOT・GPT上昇2例等の11例(5.1%)に認められたが、いずれも軽度であった。

また、感染性腸炎患者3例を対象としてLVFX 300mg分3投与時における糞便中薬剤濃度と腸内細菌叢に及ぼす影響についても検討を行ったが、健康人とはほぼ同等の成績であった。

**Key words** : Levofloxacin, DR-3355, 感染性腸炎, 糞便中薬剤濃度

Levofloxacin (LVFX, DR-3355)は第一製薬株式会社において開発されたofloxacin (OFLX)の光学活性体(ℓ体)であり、OFLXの2倍の抗菌活性を有するキノロン系抗菌剤である<sup>1-3)</sup>。臨床的にも、本剤はOFLXと同程度の優れた経口吸収性、組織移行性および排泄性を有することが確認されている<sup>4)</sup>。さらに、DNAジャイレースおよびトポイソメラーゼⅡに対する阻害活性の乖離がOFLXより大きく、選択性の優れた薬剤であることが報告されている<sup>5)</sup>。

今回、我々は平成元年7月から平成3年3月までの間に、本剤を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266例に投与し、その有効性、安全性を検討した。

また、感染性腸炎患者3名を対象としてLVFX服用による糞便中薬剤濃度と腸内細菌叢に及ぼす影響についても併せて検討した。

なお、本対象より分離された腸管系病原菌株に対するLVFXの試験管内抗菌力の検討成績は別途原著<sup>6)</sup>として発表した。

## I. 臨 床

### 1. 対象と方法

#### 1) 対象

平成元年7月から平成3年3月までに前掲の全国15病院を受診した感染性腸炎の患者または保菌者を対象とした。対象起炎菌は赤痢菌属、サルモネラ属(チフス菌、パラチフスA菌を除く)、カンピロバクター属、コレラ菌、腸炎ビブリオ、病原大腸菌(病原大腸菌血清型 enteropathogenic *Escherichia coli*; EPEC, 組織侵入性大腸菌 enteroinvasive *E. coli*; EIEC, 毒素原性大腸菌 enterotoxigenic *E. coli*; ETEC, 腸管出血性大腸菌 enterohemorrhagic *E. coli*; EHEC)およびその他感染性腸炎の起炎菌と推定される菌種とした。ただし、菌陰性であっても、主治医が細菌性の感染性腸炎と診断した

患者は対象とした。また、投与開始日に無症状の症例は保菌者として取り扱った。年齢は16歳以上とし、性別は問わなかったが、キノロン系抗菌剤に対しアレルギー既往のある者、重篤な基礎疾患あるいは合併症を有する者、妊婦、妊娠している可能性のある者、または授乳中の者など主治医が不相当と判断した症例はあらかじめ対象より除外した。

#### 2) 患者の同意

投与開始前に、試験の内容、試験薬剤の治療効果および副作用などについて患者または家族に対し十分な説明を行い、被験者になることの同意を文書または口頭で得ることとした。

#### 3) 投与方法

1錠中にLVFX100mgを含有する錠剤を1回1錠、1日2~3回、食後に経口投与した(1日量200~300mg)。投与日数は5日間(サルモネラ腸炎患者およびその保菌者は7日間)とした。本剤投与中は他の抗菌剤および非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用を禁止した。その他の薬剤も原則として併用しないこととしたが、やむを得ず併用した場合にはその薬剤名および投与量を調査表に記入することとした。

#### 4) 観察項目

##### (1) 菌検索

細菌性赤痢患者・保菌者に対する菌検索は投与開始前、投与中および投与終了後7日間以上連続して行うことを原則とした。さらに、退院後(1週間前後)にも行うように努めた。

赤痢菌以外の細菌による腸炎患者・保菌者については、入院、外来を問わず、投与開始日、投与期間中に1回以上、投与終了後に1回以上(1回のみ場合は投与終了翌々日以降、かつ1週間以内に)としたが、サルモネラ腸炎患者および保菌者については週2回以上の頻度で、投与終了後10日間以上追跡した。

## (2) 臨床症状

発熱、便性状、1日排便回数ならびに腹痛、悪心、嘔吐、しぶり腹などの臨床症状を、入院症例では退院時まで連日観察し、外来症例についても可能な限り観察した。

## (3) 副作用

副作用と思われる随伴症状のすべてについて消失するまで追跡調査し、その種類、程度、発現日、消失日、処置、経過、本剤との因果関係、転帰などを記録するとともに主治医のコメントを記載することとした。

## (4) 臨床検査

血液像(赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数)、血液生化学(GOT、GPT、Al-P、LDH、総および直接ビリルビン、血清アマラーゼ、BUN、クレアチニン、電解質)、尿所見(蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣)、CRP、赤沈などの各検査を原則として投与開始前および終了後に行った。投与終了後に臨床的に有意な異常変動が認められた場合には、本剤、併用薬剤、あるいは基礎疾患などとの関係についてコメントする一方、正常値または投与前値に復するまで追跡調査することとした。

## 5) 効果判定

### (1) 臨床効果

患者についてのみ、下熱(37℃未満)、便性回復(有形軟便)、排便回数の減少(1日2回以下)までの日数を考慮して、主治医が著効、有効、無効の3段階に判定した。

### (2) 細菌学的効果

細菌学的効果は、客観的判定を重視するための本研究班が従来より採用している細菌学的効果判定基準に準拠し、赤痢菌属についてはTable 1-1に示した判定基準に、また赤痢菌以外の菌についてはTable 1-2に示した判定基準に準じて、著効、有効、無効の3段階に判定した。コレラ菌については、今回赤痢菌以外の菌と同様に取り扱い扱った。なお、複数菌感染の場合は、個々の菌種毎に判定した。

### (3) 総合効果

臨床効果および細菌学的効果を勘案し、主治医が著効、有効、無効の3段階に判定した。ただし、保菌者の場合は細菌学的効果を、菌陰性例の場合は臨床効果をそれぞれ総合効果とすることとした。

### (4) 有用性

総合効果、副作用、臨床検査値異常を勘案し、主治医が非常に満足、満足、やや不満、不満、非常に不満の5段階に判定した。

### (5) 症例の取り扱い

症例の効果判定および有用性の決定に疑義が生じた場合、その採否について検討した。

## 2. 成績

### 1) 症例の内訳

総投与症例は266例であった。内、年齢16歳未満の症例2例、投薬開始日以降あるいは投薬途中で来院しなかった症例3例、副作用等の理由により投与中止となった症例7例、およびLVFX投与開始日以降、腸管系病原菌が検出されず、しかも臨床症状が認められなかった症例57例を含む計86例が臨床効果および細菌学的効果から除外され、180例について有効性判定が行われた。副作用判定採用症例数は259例、臨床検査値異常判定採用症例数は216例であった(Table 2)。有効性判定の解析対象となった180例の性別・年齢分布はTable 3のとおりである。疾患の内訳は単独菌感染例において細菌性赤痢81例、サルモネラ腸炎20例、カンピロバクター腸炎21例、コレラ6例、腸炎ビブリオ腸炎4例、病原大腸菌腸炎3例、上述以外の菌による感染性腸炎2例であった。赤痢菌を含む複数菌感染例はTable 4-1に示すとおり17例、その他に*Campylobacter jejuni*と*Plesiomonas shigelloides*との感染例が1例あった。また、腸管系病原菌は検出されなかったが、臨床症状から感染性腸炎と判定された症例(以下、急性腸炎(菌陰性))は27例であった。患者・保菌者の別は患者116例、保菌者64例で、臨床効果判定採用症例は114例、細菌学的効果判定採用症例は131例であった(Table 4-2)。用法・用量は有効性判定症例の大部分を占める173例が1日量300mg分3で検討され、残る7例が1日量200mg分2で検討された。7例の内訳は細菌性赤痢5例、*Shigella flexneri*と*P. shigelloides*との複数菌感染1例、カンピロバクター腸炎1例であった。

### 2) 成績

#### (1) 細菌性赤痢(患者42例、保菌者39例)

①臨床効果：薬剤投与開始時に何らかの症状を有していた患者41例について検討した。なお、腸トリコモナスの存在は必ずしも下痢の病原とは考えられないが、念のためそのトリコモナス検出例は臨床効果判定の採用より除いた。下熱(12例)は11例が投与開始後2日以内、残りの1例も5日目に見られた(平均1.7日)。血便(13例)の消失は12例が3日以内、残りの1例も4日目に認められた(平均1.9日)。有形軟便化までの日数(30例)は全例3日以内でその平均は1.7日であった。1日の排便回数が3回以上の症例(32例)で1日2回以下に減少するまでに要した日数は1日目が18例、2日目が7例、3～5日目が6例、6日目1例であった(平均2.0日)。これらの臨床症状の経過を勘案した臨床効果判

定は著効20例，有効21例で著効率48.8%，有効率100%であった(Table 5)。

②細菌学的効果：複数菌感染15例を含む83例について細菌学的効果を検討した。菌の消失をみると，投与開始後1日目で46例(55.4%)，2日目以内に68例(81.9%)，また，5日目までに82例が消失した。ただし，1例は投与終了7日後に*S. sonnei*の再排菌がみられ，当該株に対するLVFXの最小発育阻止濃度(MIC)は0.39μg/mlであった<sup>6)</sup>。細菌学的効果をTable 1-1の基準に従って判定すると，著効66例，有効16例，無効1例であり，著効率79.5%，有効率98.8%であった(Table 6)。また，検出された赤痢菌の菌型による細菌学的効果に大きな差異は認められなかった。なお，

複数菌感染1例を含む細菌性赤痢200mg分2検討症例6例の細菌学的効果は著効4例，有効2例で有効率は100%であった。

③総合効果：臨床効果と細菌学的効果を勘案した80例の総合効果判定は著効54例，有効25例，無効1例で，著効率67.5%，有効率98.8%であった(Table 7)。

④有用性：総合効果判定および後述の副作用および臨床検査値異常を勘案した82例の有用性判定は，非常に満足50例，満足29例，やや不満2例，非常に不満1例で満足以上の有用率96.3%であった(Table 8)。

(2) サルモネラ腸炎(患者9例，保菌者11例)

①臨床効果：患者9例について検討した。下熱(3

Table 1-1. Criteria for bacteriological efficacy on *shigella* spp.

Description	Efficacy
Culture negative on the 2nd day of administration ; no bacterial discharge observed thereafter	
ex) + $\longleftrightarrow$ ----- E (-)	excellent
ex) + $\longleftrightarrow$ ----- E (-)	
Culture negative after the expiration of administration, excepting those aforementioned ; no bacterial discharge observed thereafter	
ex) + $\longleftrightarrow$ ++++++ ----- E (-)	good
ex) + $\longleftrightarrow$ +-+ +-+ ----- E (-)	
Bacterial discharge observed after the expiration of administration	
ex) + $\longleftrightarrow$ +++ ----+ -+ -+ ----- E	poor
ex) + $\longleftrightarrow$ ----- + ----- E	
Culture negative before administration ; no bacterial discharge observed thereafter	
ex) + $\longleftrightarrow$ ----- E (-)	
Culture negative after the expiration of administration ; no bacterial discharge observed thereafter but another antimicrobial agent administered	unknown
ex) + $\longleftrightarrow$ ++++++ <-----> E (-)	
ex) + $\longleftrightarrow$ + <-----> E (-)	

$\longleftrightarrow$  : administration of levofloxacin, <-----> : administration of another antimicrobial agent,  
 + : culture positive, - : culture negative, E : the day of discharge from hospital,  
 ( ) : culture after discharge from hospital

例)は2日以内にみられた。有形軟便化までの日数(8例)および排便回数減少(7例)はそれぞれ6例および5例が4日以内であったが、8日以上を要する症例がともに2例認められ、他の感染性腸炎に比し症状改善に日数を要した。従って、臨床効果判定は著効2例、有効7例で著効率22.2%、有効率100%であった(Table 5)。

②細菌学的効果：複数菌感染3例を含む21例について検討した。結果は著効15例、無効6例で、有効率は71.4%であった。無効の5例は患者にみられた再排菌

症例で、1例は投与終了後に異なった菌型のサルモネラが検出された保菌者であった(Table 6)。

③総合効果：総合効果は19例について検討し、著効13例、有効2例、無効4例で、著効率68.4%、有効率78.9%であった(Table 7)。

④有用性：有用性は副作用のあった2例(発疹1例、不眠1例)を加えた21例について検討し、非常に満足8例、満足5例、やや不満4例、不満4例で、満足以上の有用率は61.9%であった(Table 8)。

(3) カンピロバクター腸炎(患者19例、保菌者2

Table 1-2. Criteria for bacteriological efficacy on the causative isolates except *shigella* spp.

Description			Efficacy
on the day of administration	during administration	after administration	
+	-	-	excellent
+ or - or NT	+	-	good
+	NT	-	
+ or - or NT	+	+	poor
+ or - or NT	-	+	
+ or - or NT	NT	+	
- or NT	-	-	
- or NT	NT	-	unknown
+ or - or NT	+	-	
		another antimicrobial agent administered	
+	- or NT	-	unknown
		another antimicrobial agent administered	

+ : culture positive, - : culture negative, NT : not tested.

Table 2. Number of cases analysed

Cases	266
evaluated for clinical and/or bacteriological efficacy	180
evaluated for side effects	259
evaluated for abnormal changes of laboratory findings	216
Cases excluded for clinical and bacteriological efficacy	86
less than 16 years	2
not visit hospital	3
discontinuation due to side effect or other reasons	7
culture negative and symptom negative	57
organism out of protocol	5
insufficient stool culture	8
pretreatment with antibacterial agent	4

Table 3. Age and sex distribution of the cases evaluated for clinical and/or bacterial efficacy

Age (yr)	Male	Female	Total
16 ~ 19	12	3	15
20 ~ 29	53	36	89
30 ~ 39	10	7	17
40 ~ 49	14	7	21
50 ~ 59	13	10	23
60 ~ 69	6	6	12
70 ~	3		3
Total	111	69	180

例)

①臨床効果：患者19例について検討した。下熱(5例)は2日以内に、血便消失(1例)は1日目にみられた。

Table 4-1. List of cases evaluated for clinical and bacteriological efficacy  
— Polymicrobial infection —

	Organism
Patient (n=10)	<i>S. dysenteriae</i> , <i>S. flexneri</i>
	<i>S. sonnei</i> , <i>Salmonella</i> 04
	<i>S. dysenteriae</i> , <i>C. jejuni</i>
	<i>S. flexneri</i> , ETEC <sup>1)</sup> 0148 : K <sup>+</sup>
	<i>S. sonnei</i> , ETEC 0159 : K <sup>+</sup>
	<i>S. sonnei</i> , <i>P. shigelloides</i>
	<i>S. sonnei</i> , <i>P. shigelloides</i>
	<i>S. sonnei</i> , <i>A. hydrophila</i>
	<i>S. sonnei</i> , ETEC, <i>A. hydrophila</i>
	<i>C. jejuni</i> , <i>P. shigelloides</i>
Carrier (n=8)	<i>S. sonnei</i> , <i>S. flexneri</i>
	<i>S. sonnei</i> , <i>Salmonella</i> 09
	<i>S. flexneri</i> , <i>Salmonella</i> 07
	<i>S. flexneri</i> , <i>Salmonella</i> 04
	<i>S. sonnei</i> , <i>C. jejuni</i>
	<i>S. sonnei</i> , <i>A. hydrophila</i>
	<i>S. sonnei</i> , <i>A. hydrophila</i>
<i>S. flexneri</i> , <i>P. shigelloides</i>	

<sup>1)</sup> ETEC : enterotoxigenic *E. coli*

有形軟便化までの日数(17例)は全例4日以内で、その平均は2.2日であった。排便回数減少(11例)は10例が4日以内であったが、残る1例が8日以上を要した。臨床効果判定は著効2例、有効15例、無効2例で、著効率10.5%、有効率89.5%であった(Table 5)。

②細菌学的効果：複数菌感染1例を含む17例について検討した。結果は著効6例、有効6例、無効5例で、著効率35.3%、有効率70.6%であった(Table 6)。無効例は投与中および投与終了後も持続排菌した症例が2例、再排菌症例が3例であった。

③総合効果：総合効果は17例について検討した。著効5例、有効7例、無効5例で、著効率29.4%、有効率70.6%であった(Table 7)。

④有用性：有用性は20例について検討し、非常に満足2例、満足11例、やや不満2例、不満5例で、満足以上の有用率は65.0%であった(Talbe 8)。

(4) コレラ(患者3例、保菌者3例)

①臨床効果：患者3例について検討した。有形軟便化までの日数(3例)は1日目、3日目および4日目が1例ずつであった。排便回数減少(2例)は1日目1例、3日目1例であった。臨床効果判定は著効2例、有効1例で著効率66.7%、有効率100%であった(Table 5)。

②細菌学的効果：患者3例、保菌者3例の計6例について検討した。その結果、6例全例著効であった(Table 6)。全例、菌は投与開始後1日目に消失した。

Table 4-2. List of cases evaluated for clinical and bacteriological efficacy

Diagnosis	No. of patients for				No. of carriers for bacteriological efficacy	Total no. of patients and carriers for bacteriological efficacy	Total no. of patients and carriers
	clinical efficacy only	bacteriological efficacy	clinical and bacteriological efficacy	sub-total			
Bacillary dysentery	13	1	28	42	39	68	81
Enteritis caused by							
<i>Salmonella</i> spp.	2		7	9	11	18	20
<i>C. jejuni</i>	6		13	19	2	15	21
<i>V. cholerae</i>			3	3	3	6	6
<i>V. parahaemolyticus</i>	1		3	4		3	4
EPEC <sup>1)</sup> or ETEC <sup>2)</sup>			2	2	1	3	3
<i>A. hydrophila</i>			1	1		1	1
<i>P. shigelloides</i>					1	1	1
Polymicrobial infection		1	8	9	7	16	16
Acute enteritis (pathogen negative)	27			27			27
Total	49	2	65	116	64	131	180

<sup>1)</sup> EPEC : enteropathogenic *E. coli*

<sup>2)</sup> ETEC : enterotoxigenic *E. coli*

6株中, LVFXによるMIC測定を行い得たのは5株で, そのMICは4株が $\leq 0.0125 \mu\text{g/ml}$ , 1株が $0.025 \mu\text{g/ml}$ であった<sup>6)</sup>。

③総合効果: 総合効果は6例について検討した。著効5例, 有効1例で, 著効率83.3%, 有効率100%であった(Table 7)。

④有用性: 有用性は6例について検討し, 非常に満足5例, 満足1例で, 満足以上の有用率は100%であった(Table 8)。

(5) 腸炎ピブリオ腸炎(患者4例)

①臨床効果: 下熱(3例)は2日以内にみられ, 血便(1例)は1日目に消失した。有形軟便化までの日数(4例), 排便回数減少(3例)はいずれも2日以内であった。臨床効果判定は著効2例, 有効2例で, 著効率50.0%, 有効率100%であった(Table 5)。

②細菌学的効果: 3例について検討した結果, 著効2例, 有効1例で, 著効率66.7%, 有効率100%であった(Table 6)。

Table 5. Clinical efficacy

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)	
					excellent	excellent + good
Bacillary dysentery	41	20	21		48.8	100
Enteritis caused by						
<i>Salmonella</i> spp.	9	2	7		22.2	100
<i>C. jejuni</i>	19	2	15	2	10.5	89.5
<i>V. cholerae</i>	3	2	1		66.7	100
<i>V. parahaemolyticus</i>	4	2	2		50.0	100
EPEC <sup>1)</sup> or ETEC <sup>2)</sup>	2	2			100	100
<i>A. hydrophila</i>	1	1			100	100
Polymicrobial infection	8	4	4		50.0	100
Acute enteritis (pathogen negative)	27	8	17	2	29.6	92.6
Total	114	43	67	4	37.7	96.5

<sup>1)</sup> EPEC : enteropathogenic *E. coli*

<sup>2)</sup> ETEC : enterotoxigenic *E. coli*

Table 6. Bacteriological efficacy

Organism	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)	
					excellent	excellent + good
<i>Shigella</i> spp.	83	66	16	1	79.5	98.8
<i>S. boydii</i>	1		1		0.0	100
<i>S. dysenteriae</i>	3	2	1		66.7	100
<i>S. flexneri</i>	31	24	7		77.4	100
<i>S. sonnei</i>	48	40	7	1	83.3	97.9
<i>Salmonella</i> spp.	21	15		6	71.4	71.4
<i>C. jejuni</i>	17	6	6	5	35.3	70.6
<i>V. cholerae</i>	6	6			100	100
<i>V. parahaemolyticus</i>	3	2	1		66.7	100
EPEC <sup>1)</sup>	3	3			100	100
ETEC <sup>2)</sup>	3	2	1		66.7	100
<i>A. hydrophila</i>	5	3	1	1	60.0	80.0
<i>P. shigelloides</i>	5	3	2		60.0	100
Total	146	106	27	13	72.6	91.1

<sup>1)</sup> EPEC : enteropathogenic *E. coli*

<sup>2)</sup> ETEC : enterotoxigenic *E. coli*

③総合効果：3例について検討した結果，著効2例，有効1例で，著効率66.7%，有効率100%であった（Table 7）。

④有用性：臨床検査値異常（GOT上昇）のあった1例を加えた5例について検討し，非常に満足2例，満足2例，やや不満1例で，満足以上の有用率は80.0%であった（Table 8）。

（6）病原大腸菌腸炎（患者2例，保菌者1例）

①臨床効果：患者2例について検討した。1例は投

与開始日に便性状等は正常化していたが，腹痛，しぶり腹があり，投与開始後1日目に当症状は消失した。1例は投与開始日の水様便が2日目に有形軟便化した。2例の臨床効果判定はいずれも著効であった（Table 5）。

②細菌学的効果：複数菌感染3例を含む計6例について検討した。6株の内訳はEPEC3株，ETEC3株で，EPEC3株は投与開始後1日目に消失，ETECの3株は1株が1日目，2株が2日目に消失し，再排菌は認められなかった。細菌学的効果はEPECは全例著効，ETEC

Table 7. Global clinical efficacy

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)	
					excellent	excellent + good
Bacillary dysentery	80	54	25	1	67.5	98.8
Enteritis caused by						
<i>Salmonella</i> spp.	19	13	2	4	68.4	78.9
<i>C. jejuni</i>	17	5	7	5	29.4	70.6
<i>V. cholerae</i>	6	5	1		83.3	100
<i>V. parahaemolyticus</i>	3	2	1		66.7	100
EPEC <sup>1)</sup> or ETEC <sup>2)</sup>	3	3			100	100
<i>A. hydrophila</i>	1	1			100	100
<i>P. shigelloides</i>	1	1			100	100
Polymicrobial infection	16	9	7		56.3	100
Acute enteritis (pathogen negative)	27	8	17	2	29.6	92.6
Total	173	101	60	12	58.4	93.1

<sup>1)</sup> EPEC : enteropathogenic *E. coli*

<sup>2)</sup> ETEC : enterotoxigenic *E. coli*

Table 8. Clinical usefulness of levofloxacin

Diagnosis	No. of cases	Markedly satisfactory	Satisfactory	Slightly unsatisfactory	Unsatisfactory	Markedly unsatisfactory	Usefulness rate (%)
							markedly satisfactory + satisfactory
Bacillary dysentery	81	49	29	2		1	96.3
Enteritis caused by							
<i>Salmonella</i> spp.	21	8	5	4	4		61.9
<i>C. jejuni</i>	20	2	11	2	5		65.0
<i>V. cholerae</i>	6	5	1				100
<i>V. parahaemolyticus</i>	5	2	2	1			80.0
EPEC <sup>1)</sup> or ETEC <sup>2)</sup>	3	3					100
<i>A. hydrophila</i>	1	1					100
<i>P. shigelloides</i>	1	1					100
Polymicrobial infection	17	9	6	1	1		88.2
Acute enteritis (pathogen negative)	29	8	17	2	2		86.2
Total	184	88	71	12	12	1	86.4

<sup>1)</sup> EPEC : enteropathogenic *E. coli*

<sup>2)</sup> ETEC : enterotoxigenic *E. coli*

は著効2例, 有効1例であった(Table 6)。

③総合効果および有用性: 3例の総合効果, 有用性はともに著効, 非常に満足であった(Table 7, 8)。

(7) その他の菌による感染性腸炎(患者1例, 保菌者1例)

①臨床効果: 上述以外で感染性腸炎の起炎菌と考えられる菌が検出された単独菌感染例は患者1例, 保菌者1例で, 検出菌は各々 *Aeromonas hydrophila*, *P. shigelloides* であった。*A. hydrophila* が検出された有症状の1例は, 投与開始日38.8℃, 水様便が5回であったが, 1日後には下熱, 有形便1回となり, 臨床効果判定は著効であった(Table 5)。

②細菌学的効果: *A. hydrophila* については複数菌感染4例を含む5例について, *P. shigelloides* についても複数菌感染4例を含む5例について検討した。*A. hydrophila* 4例はいずれも投与開始後2日目には消失したが, 1例は投与終了後3日目に再排菌を認めた。*P. shigelloides* 5例の内投与開始後1日目に3例, 3および4日目に各1例において消失し, 再排菌はみられなかった。細菌学的効果は *A. hydrophila* が著効3例, 有効1例, 無効1例で, 著効率60.0%, 有効率80.0%, *P. shigelloides* が著効3例, 有効2例で, 著効率60.0%, 有効率100%であった(Table 6)。

③総合効果および有用性: 2例の総合効果, 有用性はともに著効, 非常に満足であった(Table 7, 8)。

(8) 複数菌感染例(患者9例, 保菌者7例)

有効性判定の対象となり得た複数菌感染例の内訳は赤痢菌との複数菌感染例が15例で, *C. jejuni* と *P. shigelloides* との複数菌感染例が1例であった(Table 4-1)。内, 患者9例の臨床効果判定は, 著効4例, 有効4例, 不明1例で, 著効率50.0%, 有効率100%であった(Table 5)。

細菌学的効果は個々の菌種毎に行い, 成績は該当する菌種の単独菌感染症例に合計した。

総合効果は16例について検討し, 著効9例, 有効7例, 著効率56.3%, 有効率100%であった(Table 7)。

有用性は, 副作用(心窩部不快感)のあった1例を加えた17例について検討した。判定は非常に満足9例, 満足6例, やや不満1例, 不満1例で, 満足以上の有用率は88.2%であった(Table 8)。

(9) 感染性腸炎(菌陰性)(患者27例)

起炎菌は検出できなかったが, 臨床症状から感染性腸炎と判定された症例は27例であった。下熱(10例)は6例が1日目にみられ, 全例4日目以内であった(平均1.8日)。血便消失(3例)は1日目, 4日目および5日目に1例ずつ認められた(平均3.3日)。有形軟便化まで

の日数(26例)は23例が3日以内で残る3例が5日であった(平均2.2日)。排便回数減少(19例)は13例が1日目に残る6例も3日目までにみられた(平均1.4日)。臨床効果判定は著効8例, 有効17例, 無効2例で, 著効率29.6%, 有効率92.6%であった(Table 5)。総合効果も27例について検討し, 著効8例, 有効17例, 無効2例で, 著効率29.6%, 有効率92.6%であった(Table 7)。有用性は, 副作用のあった2例(頸部湿疹1例, 掻痒発赤1例)を加えた29例について検討した。判定は非常に満足8例, 満足17例, やや不満2例, 不満2例で満足以上の有用率は86.2%であった(Table 8)。

(10) 副作用

副作用はTable 9に示す通り259例中5例(1.9%)に認められた。その内容は心窩部不快感, 不眠, 発疹, 湿疹, 掻痒・発赤が各1例であった。心窩部不快感の1例は, 発現後, 胃腸薬の投与による処置により, LVFXの投与は継続され投与完了, 症状は発現後4日目に消失した。他の症例は発現後投与を中止し, 経過観察によって, 不眠は2日目に, 掻痒・発赤は発現後2日目, 発疹は3日目, 湿疹は9日目に消失が確認された。

(11) 臨床検査値異常

臨床検査値異常はTable 10に示す通り216例中11例(5.1%)に認められた。その内容はGOTの上昇2例, GPTの上昇5例, GOT, GPTの上昇2例, 総ビリルビンの上昇1例, 血清アミラーゼの上昇1例で, いずれもその程度は軽度であった。

## II. LVFX糞便中濃度および腸内細菌叢に及ぼす影響

### 1. 対象と方法

#### 1) 対象

都立墨東病院感染症科および川崎市立川崎病院内科を受診した, 1日排便数が3回以上あるいは便性状が泥状または水様である感染性腸炎患者を対象とした。年齢は16歳以上で, 採便の際, 糞便中に尿の混入を避けるため男性を優先することとした。

#### 2) 方法

##### (1) 投与方法

LVFX100mg錠を1回1錠, 1日3回(食後)を5日間連続経口投与とした。

##### (2) 検体の採取と保存

細菌性赤痢の場合, 糞便はLVFX投与前から投与終了翌日までの連日と, 投与終了約1週間後の1日分を排便ごとに全量採取した。その他の感染性腸炎の場合は, 投与前, 投与終了日および投与終了約1週間後に採便することとしたが, 可能な限り, 投与期間中は細菌性赤痢の場合に準ずることとした。

採取した糞便は、Gas Pack (Becton Dickinson社)に入れ、準嫌氣的条件下で菌検索を行うまで冷蔵保存(5℃)した。また、濃度測定用の糞便は菌検索を行った後、濃度測定まで-20℃で凍結保存した。

投与開始日および投与終了日に、投与約2時間後に採血を行い、血清に分離した後、濃度測定まで-20℃で凍結保存した。

### (3) 薬剤濃度測定法

LVFXの濃度測定は、Okazaki et al.<sup>7)</sup>による高速液体クロマトグラフィー法(HPLC法)を用いて(株)三菱

油化ビーシーエルにて行った。

### (4) 分離菌の検査法および*Clostridium difficile* D-1毒素の検出

検体の処理、培養および同定は小林らの方法<sup>8)</sup>に準じて(株)三菱油化ビーシーエルにて行った。検体の希釈液および培地は以下のものをそれぞれ用いた。即ち、検体の希釈液は、塩類溶液Ⅰ(0.78% K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>溶液)：37.5ml、塩類溶液Ⅱ(0.47% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.18% NaCl, 1.20% (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0.12% CaCl<sub>2</sub>, 0.25% Mg SO<sub>4</sub> H<sub>2</sub>Oを含む溶液)：37.5ml、Resazurin (0.1%水溶液)：

Table 9. Side effects

Incidence : 1.9% (5/259)

Sex	Age (yr)	Organism	Dosage			Symptom
			daily dose (mg × times)	duration (days)	total (g)	
male	31	<i>Salmonella</i> spp. <i>V. cholerae</i>	100 × 3	5	1.5	Epigastric discomfort
female	42	<i>Salmonella</i> spp.	100 × 3	2	0.6	Eruption
male	50	<i>Salmonella</i> spp.	100 × 3	2	0.6	Insomnia
female	41	nagative	100 × 3	5	1.4	Cervical eczema
female	26	nagative	100 × 3	4	1.2	Pruritus · redness

Table 10. Abnormal changes in laboratory findings

Incidence : 5.1% (11/216)

Sex	Age (yr)	Organism	Item	Laboratory findings		
				before	after	follow
male	32	<i>S. sonnei</i>	GPT	19	50	83
male	61	<i>V. parahaemolyticus</i> <i>V. cholerae</i> non 01	GOT	26	70	
male	27	<i>S. sonnei</i>	GPT	25	60	26
male	48	<i>S. sonnei</i>	GPT	32	49	59
female	20	<i>S. sonnei</i>	GOT	16	47	60
male	77	<i>S. flexneri</i>	GOT	32	59	27
			GPT	26	72	46
male	22	<i>S. sonnei</i>	GOT	21	49	16
			GPT	20	73	24
male	22	<i>S. flexneri</i> <i>Salmonella</i> 04	GPT	31	50	39
male	53	<i>C. jejuni</i>	GPT	30	60	45
male	20	<i>C. jejuni</i>	total bilirubin	1.1	1.9	
female	55	<i>Salmonella</i> spp.	amylase	136	420	204

1ml, L-cystein · HCl · H<sub>2</sub>O : 0.5g, L-ascorbic acid (25% 水溶液) : 2ml, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8% 溶液) : 50ml, Agar : 0.5g, Distilled water : 860mlを組成とした。また、好気性菌検索用培地はMN salt agar, EF agar, DHL agar, NAC agar, Candida agar, CLED medium, TS agar, SS agarを、嫌気性菌検索用培地はBL agar, EG agar, BBE agar, Veillonella agar, LBS modified agar, KM-CW egg-yolk agar, FM modified agar, CCFA modified agarをそれぞれ用いた。糞便中の*C. difficile* D-1毒素の検出には、D-1ラテックス試薬(ダイアトロン社)を用いたLPIA法<sup>9)</sup>により半定量測定を行った。

## 2. 結果

### 1) 糞便中薬剤濃度

症例No.1は*S. sonnei*と*A. hydrophila*との複数菌感染症例であり、Table 11で示すように投与開始日から投与終了翌日までの連日と投与終了7日目に全糞便を回収した。採取した1日当たりの糞便量は108~250gで、LVFXの糞便中濃度は投与開始翌日16.1 $\mu$ g/g、投与開始2日目から投与終了翌日までの間では43.8~65.2 $\mu$ g/gであった。

症例No.2は*C. jejuni*と*P. shigelloides*との複数菌感染

症例であり、Table 12で示すように、投与開始日、投与開始1, 2, 5日目および投与終了7日目に全糞便を回収した。採取した1日当たりの糞便量は80~250gでLVFXの糞便中濃度は投与開始翌日に6.9 $\mu$ g/g、投与開始2および5日目には41.0および35.1 $\mu$ g/gであった。

症例No.3は細菌性赤痢患者で、Table 13で示すように投与開始2日前に*S. flexneri* 3aが分離されたが、投与開始日には消失していた。糞便の採取は投与開始日から投与終了翌日までの連日および投与終了6および7日目に行った。また、採取した1日当たりの糞便量は30~310gであった。LVFXの糞便中濃度は、投与開始翌日の初回便で8.7 $\mu$ g/g、2回目以降終了1日目までは17.9~34.7 $\mu$ g/gであった。

### 2) 血清中薬剤濃度

症例No.1~3の初回投与後2時間の血清中濃度はそれぞれ0.51, 0.63, 0.66 $\mu$ g/mlであり、最終投与日における投与後2時間では0.96, 1.11, 1.30 $\mu$ g/mlであった(Table 11~13)。

### 3) 腸内細菌叢の変動

症例No.1の好気性菌群ではFig. 1に示すように投与開始前より連日検出されたEnterococciは菌数 $6.0 \times 10^8$ /

Table 11. Concentration of levofloxacin in the feces of case No. 1

Day of study	1 st. day of dosing	1	2	3	4	5	6	~	12
Administration of levofloxacin	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑			
Fecal collection time	13:10	8:15	9:15	9:00	8:20	9:50	8:30		8:40
Concentration in feces ( $\mu$ g/g)	< 1.0	16.1	59.3	45.9	43.8	65.2	60.7		< 1.0
Fecal weight (g)	158	186	126	108	235	250	230		120
Recovery (mg)		2.99	7.47	4.96	10.29	16.30	13.96		
Serum concentration	0.51					0.96			

Table 12. Concentration of levofloxacin in the feces of case No. 2

Day of study	1 st. day of dosing	1	2	3	4	5	~	12
Administration of levofloxacin	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑		
Fecal collection time	17:30	12:00	12:00			11:45		16:45
Concentration in feces ( $\mu$ g/g)	< 1.0	6.9	41.0			35.1		< 1.0
Fecal weight (g)	80	134	154			110		250
Recovery (mg)		0.92	6.31			3.86		
Serum concentration	0.63					1.11		

gから投与開始5日目の $2.8 \times 10^9$ /gまで減少したが、投与終了7日目には $4.3 \times 10^6$ /gに回復した。*Bacillus* sp.も同様の推移を示した。*Lactobacillus*は投与開始翌日に消失し、投与終了翌日には回復した。本症例の起炎菌である*S. sonnei* ( $4.8 \times 10^7$ /g)および*A. hydrophila* ( $8.0 \times 10^6$ /g)は投与開始翌日には消失した。*E. coli*は投与2日目に消失し、投与終了7日目も回復は認められなかった。総菌数は投与開始日 $1.1 \times 10^9$ /gから、投与終了日に $2.1 \times 10^4$ /gまで減少したが、投与終了7日目には $1.8 \times 10^8$ /gまで回復した。一方、嫌気性菌群では*Veillonella*, Lec(+)*Clostridium*が投与開始翌日あ

るいは2日目に消失したが、投与終了後には回復した。継続して分離された*Eubacterium*, *Bacteroidaceae*, *Fusobacterium*は投与開始5日目にやや減少したものの、大きな変動はなかった。

症例No.2の好気性菌群ではFig. 2に示すように投与開始日に分離された*P. shigelloides* ( $8.0 \times 10^6$ /g)が翌日には消失した。*C. jejuni*は投与開始日、1, 2, 5日後に検出され投与終了6日目には消失したが、菌数測定は行わなかった。*E. coli*は投与2日目に消失したが、投与終了7日目にはほぼ回復した。投与開始3~4日目の3日間は採便されていないが、投与開始時の好気性

Table 13. Concentration of levofloxacin in the feces of case No. 3

Day of study	1 st. day of dosing	1	2	3	4	5	6 ~ 11	12
Administration of levofloxacin	↑ ↑↑		↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑		
Fecal collection time	18:20	9:20 19:00	23:25	8:00	7:10	6:30	6:50	8:00 8:30 7:00
Concentration in feces (μg/g)	<1.0	8.7 22.6	34.7	20.0	28.0	17.9	28.8	31.9 <1.0 <1.0
Fecal weight (g)	30	58 50	46	88	310	260	240	225 230 226
Recovery (mg)		0.50 1.13	1.60	1.76	8.68	4.65	6.91	7.18
Serum concentration	0.66						1.30	

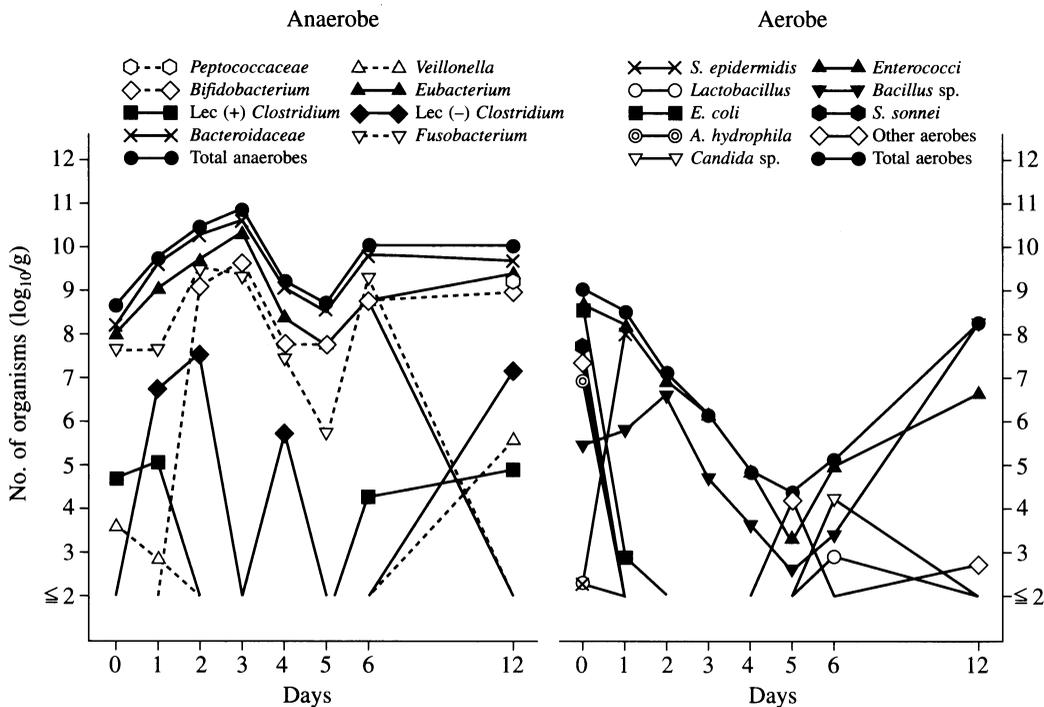


Fig. 1. Effects of levofloxacin on fecal microflora of patient No. 1.

菌の総数は $2.6 \times 10^8/g$ 、さらに投与終了7日目には $8.8 \times 10^7/g$ と投与中減少した菌数は、投与終了後には概ね回復した。嫌気性菌群において、*Veillonella*、*Clostridium*は投与開始1日目および2日目に消失し、投与終了7日目に回復した。また、その他の菌種に変動はなかった。

症例No.3の好気性菌群ではFig. 3に示すように*Enterococci*が投与2日目に消失したが、投与終了翌日から回復し、投与終了6日目には投薬前の菌数になった。*Lactobacillus*は投与開始日より菌数が減少し投与開始4日目に $10^2/g$ 、投与終了7日目にも回復が認められなかった。*Staphylococcus bovis*も同様の推移を示した。*E. coli*は投与2日目には消失し、投与終了7日目にも回復が認められなかった。総菌数でみると、投与開始4日目に最も減少したが投与終了6日目には $2.2 \times 10^6/g$ まで回復した。嫌気性菌群では、Lec(-) *Clostridium*が投与開始2日目に消失し、投与終了翌日に回復した。*Veillonella*は $10^8/g$ から投与開始2日目に $2.4 \times 10^3/g$ まで減少し、投与終了翌日に $10^8/g$ まで回復した。その他の菌の変動はなかった。

糞便中の*C. difficile* D-1毒素の検出は3症例について実施し、全例陰性であった。

### Ⅲ. 考 案

われわれは、OFLX<sup>10)</sup>、enoxacin (ENX)<sup>11)</sup>、norfloxacin (NFLX)<sup>12)</sup>、ciprofloxacin (CPF<sup>13)</sup>、lomefloxacin (LFLX)<sup>14)</sup>、tosufloxacin (TFLX)<sup>15)</sup>が腸管感染症に優れた治療効果のあることをすでに報告した。LVFXは、OFLXの光学活性体(ℓ体)であり、OFLXの2倍の抗菌力を有し、かつ、OFLXと同程度の安全性が推定されたことから、各種感染性腸炎に高い臨床的効果を示すものと考えられ、本研究を実施した。

本研究における臨床分離株に対するLVFXのMIC<sub>90</sub>は、*Shigella* spp. (94株) : 0.05 μg/ml, *Salmonella* spp. (36株) : 0.10 μg/ml, *V. cholerae* (22株) : 0.025 μg/ml, *C. jejuni* (19株) : 0.78 μg/ml, などであり同時に測定したOFLXのMIC分布と比較すると、感染性腸炎の主要な原因菌であるこれらの新鮮臨床分離株に対するLVFXの試験管内抗菌力は期待されたとおり、OFLXのほぼ2倍であることが示された<sup>6)</sup>。

有効性判定対象となった180例の疾患内訳は、細菌性赤痢81例、サルモネラ腸炎20例、カンピロバクター腸炎21例、コレラ6例、赤痢菌を含む複数菌感染例15例、*C. jejuni*と*P. shigelloides*との複数菌感染腸炎、ビブリオ等その他の感染性腸炎36例で、赤痢菌およ

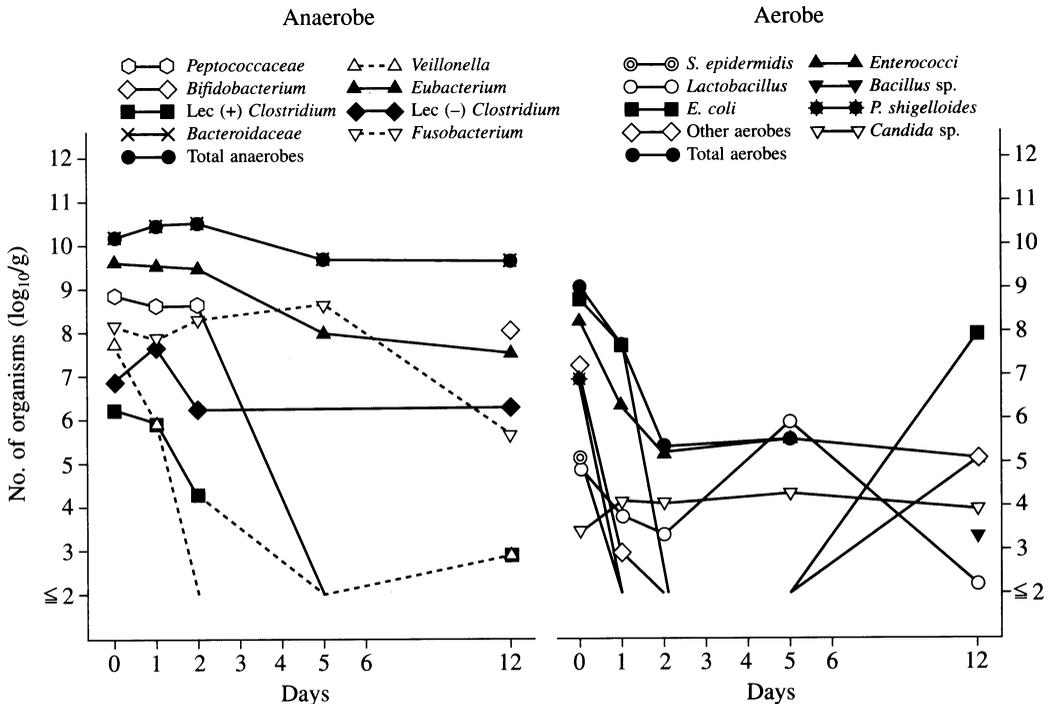


Fig. 2. Effects of levofloxacin on fecal microflora of patient No. 2.

び赤痢菌を含む複数菌感染例の合計が96例と全症例数の53.3%を占めたことは、赤痢が法定伝染病であり抗菌薬による治療を必要とする代表的な感染性腸炎であることから妥当であったと思われる。患者と保菌者の区分では、患者が116例(64.4%)と、高い比率を占めた。細菌性赤痢患者42例(複数菌感染例を除く)に対するLVFXの対症状効果を投与後主要症状の改善に要する日数についてみると、ほとんどの症例において下熱は2日以内、血便の消失は3日以内、有形便の形成は3日以内であり、排便回数の減少がやや遅れた症例が認められたが、著効率48.8%、有効率100%とOFLX等のニューキノロン系薬剤の成績と同様に、優れた臨床効果が確認された。複数菌感染例を含む83例について赤痢菌の消失による細菌学的効果を見ると、投与開始後1日で46例、2日以内に68例、5日以内には82例に菌の消失が確認された。しかし、投与終了後の追跡によって7日目に1例に再排菌が認められ無効と判定されたことから、著効率は79.5%、有効率は98.8%であった。LVFXの*Shigella* spp. (94株)に対するMIC<sub>90</sub>は0.05 µg/mlと低値であったが、再排菌例からの分離菌株は0.39 µg/mlと赤痢分離株中最も高いMICを示し、かつ、OFLX0.78 µg/ml、CPF0.2 µg/ml、NA $\geq$ 100 µg/mlとキノロン系薬剤にいずれも高いMIC

を示したことが注目された。200mg分2投与による6症例の細菌学的効果はいずれも著効であった。MICの比較的高い菌株が分離された1例に再排菌が認められたことを除けば、投与開始後2日以内に約80%、5日以内に全例に菌の消失がみられ、かつ、十分な臨床効果が確認されたLVFXは、細菌性赤痢に対する有用な薬剤であると思われる。

サルモネラ腸炎は、患者9例、保菌者11例と、総数に占める患者の比率(45.0%)が高いことが特筆される。我々のこれまでの治験成績では、サルモネラ腸炎は、食品取扱者などから発見される保菌者の治療が中心となっていたために、患者の比率は、9.5<sup>16)</sup>、10.0<sup>15)</sup>、10.5<sup>13)</sup>、16.7<sup>14)</sup>、20.0<sup>10)</sup>%にとどまった。患者と保菌者のサルモネラ陰性に至る経過を比較すると、一般的に前者においてより長期を要し、抗菌薬を使用しない場合、約80%の症例に陰性が確認されたのは前者では7週間、後者では3週間であった<sup>17)</sup>。このことは、LVFXのサルモネラ腸炎に対する細菌学的効果の評価にあたって考慮されるべきであろう。ニューキノロン系薬剤のサルモネラ腸炎に対する効果は従来の薬剤と比較すると画期的であり、積極的な抗菌薬療法が支持される根拠となっているが、細菌性赤痢における効果には及ばない。LVFXの臨床効果を見ると、便性状、

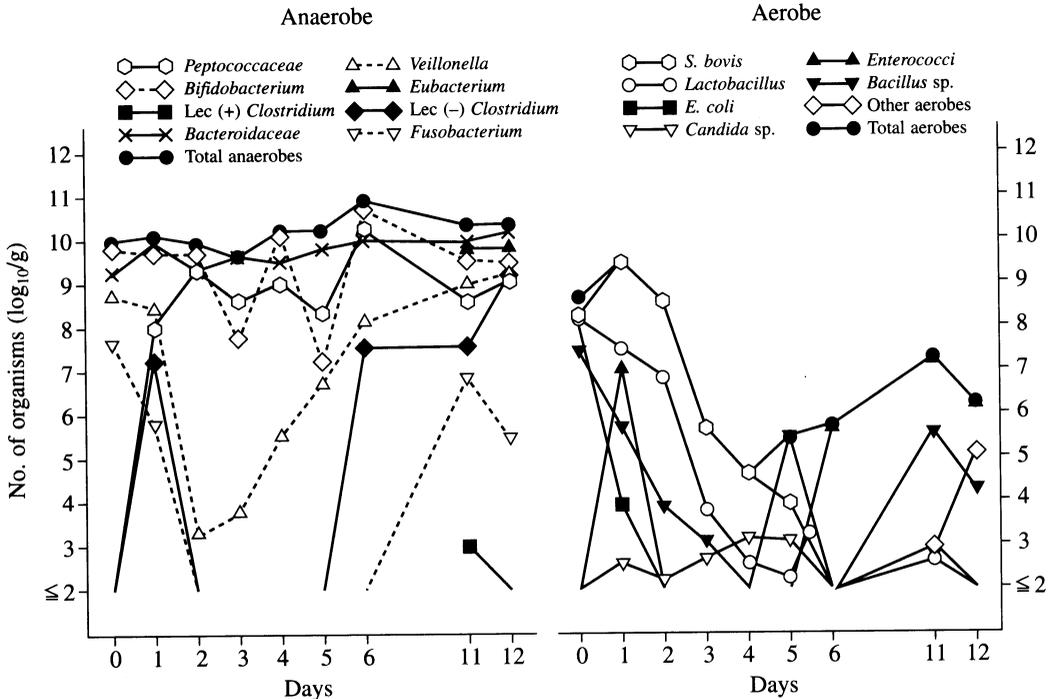


Fig. 3. Effects of levofloxacin on fecal microflora of patient No. 3.

排便回数の改善が遅れた症例はあったものの、下熱は2日以内にみられ、ほぼ満足すべき効果と思われた。細菌学的効果は、複数菌感染3例を含む21例について評価された。いずれも2~3日以内に菌の消失がみられたが、6例に投与終了後4~11日目に再排便がみられたために無効と判定された。このため、著効率、有効率は共に71.4%となった。再排便のみられた6例のうち5例は患者であり、1例は投与開始時とは異なった菌型のサルモネラが検出された保菌者であった。患者に関する除菌の困難性については前述したとおりであり投与量、投与期間などが今後の検討課題であるとも思われたが、下熱効果が良いことと共に急性期に速やかに菌の消失がみられたことは、腸管外感染への進展および菌排泄に伴う汚染防止上の効果を含め、その有用性は高いものと思われる。

カンピロバクター腸炎の治療には、マクロライド系薬剤が第1選択薬剤であるが、カンピロバクター腸炎の症状は細菌性赤痢やサルモネラ腸炎などと類似しており臨床的鑑別が困難な場合が多く、これらすべてに有効なニューキノロン系薬剤が汎用されている。LVFXの成績を臨床効果についてみると、19例のうち2例が排便回数の改善が遅れたことによって無効と判定されたために有効率は89.5%であった。細菌学的効果は17例が評価され、2例では投与中も菌の消失が認められず、3例では投与終了1~3日後に再排便が認められたために5例が無効と判定され、有効率は70.6%であった。同様の現象は他のニューキノロン系薬剤に関しても報告されており、細菌学的有効率は60%~70%台のものが多い。これらの成績から、すでに報告されたニューキノロン系薬剤と同程度の効果が期待できるものと思われる。なお、無効例の初回分離菌株に対するLVFXのMICは12.5, 0.78, 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (各々1株), 0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (12株)と必ずしも高いとは限っておらず、その機序については今後の検討課題であろう。

コレラの臨床効果は患者3例について評価され、著効2例、有効1例と優れた成績であった。細菌学的効果は6例について評価され、全例、投与開始後1日目に菌の消失が確認され3日に投与期間を短縮しても十分な効果が期待できるものと思われた。

腸炎ビブリオ腸炎、病原大腸菌腸炎、その他の菌および菌陰性感染性腸炎については、LVFXの投与によってほぼ満足すべき成績が得られた。

副作用は259例中5例(1.9%)に心窩部不快感、発疹などが観察されたが、投与中止によって消失した。

臨床検査値異常は、216例中11例(5.1%)に認められた。GOTの上昇2例、GPTの上昇5例、GOT・GPT

の上昇2例、総ビリルビンの上昇1例、血清アミラーゼの上昇1例であったが、いずれも軽度であった。

LVFXは他のニューキノロン系薬剤に比べ少量の投与で感染性腸炎に対して同等の効果をあげ、さらに、副作用発現率の低下が期待できる有用な薬剤であると判断された。

LVFX内服による糞便中薬剤濃度および腸内細菌叢に及ぼす影響については、健康者6名を対象にしてすでに検討されている<sup>18)</sup>。今回は、本薬剤が治療薬として有用であることが確認された感染性腸炎の患者3名を対象として検討した。

糞便中薬剤濃度は、LVFX100mg錠初回内服後14時間35分(症例3)、17時間20分(症例2)、18時間45分(症例1)のそれぞれ初回排便中に16.1, 6.9, 8.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ が確認され、投与2日後から終了翌日までの間は、症例1では43.8~65.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、症例2では35.1~41.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、症例3では17.9~34.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ と比較的安定した糞便中濃度が得られた。これらの値は、今回分離された感染性腸炎起炎菌のMIC分布0.0125~0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を勘案すると細菌学的効果を期待するに十分な糞便中濃度と考えられた。

腸内細菌叢に及ぼす影響を好気性菌群についてみると *Enterobacteriaceae* と *enterococci* に対する強い抗菌力が示されており、*Enterobacteriaceae* は投与2日目には3症例すべてにおいて消失し、投与終了7日目にも2症例では回復が認められなかった。症例1では腸炎起炎菌である *S. sonnei* および *A. hydrophila* は投与後18時間45分に排泄された初回便ですでに消失が確認され、以後検出されなかった。症例2では起炎菌である *P. shigelloides* は投与後17時間20分に排泄された初回便で既に消失が確認され以後検出されなかった。また、投与開始時に検出された *C. jejuni* については菌数測定は行われなかったが、患者治療施設で実施した糞便培養成績によると投与1日、2日、および5日目にはいずれも消失が認められず、投与終了7日目に消失をみた。投与開始時に本症例から分離された *C. jejuni* の本薬剤に対するMICが0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、本症例の糞便内薬剤濃度が1日目6.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、2日目41.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、5日目35.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ であったところから *C. jejuni* に対する本薬剤の細菌学的効果が腸内細菌に対するものに比べて劣るのはMIC以外の機序も関与する可能性が考えられた。本症例において2日目には減少した *C. jejuni* の菌量が5日目には増加したことが、また、投与開始時の分離株はNFLXに高度感受性であったが5日目の分離株では耐性化したことがDisc法で確認されていた。このことから *C. jejuni* はNFLXと同系薬剤である本薬剤にも早期

に耐性化した可能性もあり、今後これらの点に関する検討が必要であると思われた。嫌気性菌群では、*Veillonella*等に抗菌力が示されたが、主要構成菌である*Bacteroidaceae*等の菌数に与える影響は少なく、総菌数の変動はほとんど認められなかった。*Enterobacteriaceae*に対する顕著な抑制にもかかわらず、投与後認められた*Candida albicans*はいずれも菌量 $10^4$ /g以下であり、薬剤関与性腸炎の原因となる*S. aureus*や*C. difficile*の出現もなかった。さらに、糞便中の*C. difficile* D-1毒素の検出も認められなかった。なお、3症例の臨床経過は良好であり、下痢等薬剤に起因すると思われる症状は認められなかった。

以上、3例の感染性腸炎患者において観察されたLVFX内服による腸内細菌叢にみられた変動は健常人において観察された成績<sup>18)</sup>とほぼ同様のものであった。

### 文 献

- 1) Hayakawa I, Atarashi S, Yokohama S, Imamura M, Sakano K, and Furukawa M: Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 29: 163~164, 1986
- 2) Une T, Fujimoto T, Sato K, and Osada Y: *In vitro* activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 32: 1336~1340, 1988
- 3) Fujimoto T and Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity of DR-3355, the S(-)-isomer of ofloxacin. *Chemotherapy* 36: 268~276, 1990
- 4) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Okazaki O, Hashimoto S, and Tachizawa H: Pharmacokinetics of DR-3355, a new quinolone, in healthy volunteers. Program and Abstracts of the 28 ICAAC (Los Angeles) abst. no. 951, 1988
- 5) Hoshino K, Sato K, Akahane K, Yoshida A, Hayakawa I, Sato M, Une T, and Osada Y: Significance of the methyl group on the oxazine ring of ofloxacin derivatives in the inhibition of bacterial and mammalian type II topoisomerases. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 309~312, 1991
- 6) 堀内三吉, 稲垣義雄, 山本直樹, 小川正之, 中谷林太郎: キノロン系抗菌剤DR-3355の感染性腸炎起因菌臨床分離株に対する試験管内抗菌力. *感染症誌*66: 1992
- 7) Okazaki O, Aoki H, and Hakusui H: High-performance liquid chromatographic determination of (S)-(-)-ofloxacin and its metabolites in serum and urine using solid-phase clean-up. *J. Chromatogr.*, 563: 313 ~ 322, 1991
- 8) 小林寅詰, 他(2施設): セフェムおよびペニシリン系抗菌剤のヒト腸内細菌叢に及ぼす影響. *Chemotherapy* 35: 613~625, 1987
- 9) Banno Y, Kobayashi T, Kono H, Watanabe K, Ueno K, and Nogawa Y: Biochemical characterization and biologic actions of two toxins (D-1 and D-2) from *Clostridium difficile*. *Rev. Inf. Disease* 6: S11~S20, 1984
- 10) 齋藤 誠, 他(10施設): 感染性腸炎に対するDL-8280の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 32 (S-1): 294~329, 1984
- 11) 橋本 博, 他(10施設): 腸管感染症に対するAT-2266の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 32 (S-3): 616~631, 1984
- 12) 青木隆一, 他(17施設): 感染性腸炎に対するAM-715の臨床的研究. *感染症誌*60: 495~509
- 13) 齋藤 誠, 他(9施設): 感染性腸炎に対するBAYo9867の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 33 (S-7): 341~366, 1985
- 14) 青木隆一, 他(15施設): 感染性腸炎に対するNY-198の臨床的研究. *Chemotherapy* 36 (S-2): 792~802, 1988
- 15) 青木隆一, 他(15施設): 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
- 16) 青木隆一, 他(16施設): T-3262 (Tosufloxacin tosilate)のサルモネラ腸炎に対する臨床的研究および下痢症患者における糞便中濃度と腸内菌叢の検討. *感染症誌*63: 659~675, 1989
- 17) 村田三紗子, 今川八東, 齋藤 誠: サルモネラ保菌者の臨床疫学, 日本の感染性腸炎(齋藤 誠, 中谷林太郎, 松原義雄編) 259~264, 菜根出版, 東京, 1986
- 18) Inagaki Y, Chida T, Hashimoto S, and Nakaya R: The effect of Levofloxacin (DR-3355), an optically-active isomer of ofloxacin, on faecal microflora in human volunteers. *Jap. J. Antibiotics* 投稿中

CLINICAL TRIAL OF LEVOFLOXACIN (DR-3355) AND FECAL DRUG  
CONCENTRATION AND CHANGE IN THE FECAL MICROFLORA IN  
INFECTIOUS ENTERITIS

Misako Murata and Kenji Ohnishi

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Bokuto General Hospital,  
4-23-15 Kotobashi, Sumida-ku, Tokyo 130, Japan

Shouichiro Irimajiri, Yasuo Matsuoka and Mitsuo Obana

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Isao Tomizawa and Yoshihiko Takizawa

Department of Infectious Diseases, Sapporo City General Hospital

Yoshiro Nitta, Hiroko Sagara, Jun-ichi Sato and Takafumi Tsunoda

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Toshima General Hospital

Tsuyoshi Yamaguchi, Gohta Masuda, Masayoshi Negishi and Atsushi Ajisawa

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Komagome General Hospital

Jyuji Hoshino

Department of Infectious Diseases, Yokohama Municipal Manji Hospital

Fumio Matsumoto and Takeo Imai

Department of Internal Medicine, Knagawa Prefectural Midwives Nurses Training School Hospital

Fukiko Amano, Chie Nakamura and Akira Muramoto

Department of Communicable Diseases, Nagoya City Higashi General Hospital

Hideyuki Kanoh, Kenji Sakakibara, Tetsuo Kato and Jun Naruse

Division of Digestive Diseases, Department of Internal Medicine, Social Insurance Chukyo Hospital

Yasuhiko Inamoto and Yong-Ki Kim

Department of Communicable Disease, Kyoto City Hospital

Mitsuru Akao, Yoshihiro Sakaue, Jyunko Yamada and Kaneko Toujo

Osaka Infectious Diseases Center

Yoshio Kawaguchi

First Department of Internal Medicine, Osaka Teisin Hospital

Tadakazu Aisaka, Masanobu Niimi and Fumiaki Tsukiyama

Department of Internal Medicine, Hiroshima City Funairi Hospital

Osamu Kurimura

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

Toshiko Matsuo

Department of Internal Medicine, Kitakyushu City Asahigaoka Hospital

Makoto Saito

Tokyo Health Service Association

Yoshio Matsubara

Tokyo Metropolitan Kodaira Health Center  
(Kiyose Joku Hospital)

Yatsuka Imagawa

Tokyo Metropolitan Ebara General Hospital  
(College of Environmental Health, Azabu University)

Rintaro Nakaya\*, Sankichi Horiuchi and Yoshio Inagaki

Department of Microbiology, School of Medicine Tokyo Medical and Dental University  
(\*Japan Woman's University)

Levofloxacin (LVFX, DR-3355) was administered to a total of 263 patients and carriers to investigate the clinical efficacy, safety and usefulness on infectious enteritis (bacillary dysentery, *Salmonella* enteritis, *Campylobacter* enteritis, cholera and other bacterial enteritis).

The oral daily dose of LVFX was 200mg or 300mg after meals for 5 days (7 days for *Salmonella* enteritis).

The clinical efficacy rate for 114 evaluable patients was 100% (41/41) against bacillary dysentery, 100% (9/9) against *Salmonella* enteritis, 89.5% (17/19) against *Campylobacter* enteritis and 100% (3/3) against cholera. The bacteriological efficacy rates in 129 evaluable patients (146 isolates) were 98.8% (82/83) for *Shigella* spp., 71.4% (12/15) for *Salmonella* spp., 70.6% (12/17) for *Campylobacter jejuni* and 100% (6/6) for cholera.

Side effects (epigastric discomfort, insomnia, eruption, etc.) were observed in five of 259 patients and carriers (1.9%). The rate of abnormal changes in laboratory findings was 5.1% (11/216). These were elevation of GPT in five cases, GOT and GOT·GPT in two cases each, and total bilirubin and amylase in one case each.

The fecal drug concentrations and the effects on the fecal microflora were determined in three patients with infectious enteritis. The results were comparable to those obtained in healthy volunteers.