

## 感染性腸炎に対するtemafloxacinの臨床的検討

TA-167感染性腸炎研究班

(代表世話人: 入交昭一郎)

相楽裕子\*\*

東京都立豊島病院感染症科

(現 横浜市立市民病院)

星野重二

横浜市万治病院伝染科

堀内三吉

東京医科歯科大学医学部微生物学教室

富沢 功\*・滝沢慶彦

市立札幌病院南ヶ丘分院伝染病科

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

後藤延一\*

昭和大学歯学部口腔細菌学教室

金 龍起

京都市立病院伝染病科

松原義雄\*

清瀬上官病院

山口 剛\*・増田剛太・根岸昌功

味沢 篤

東京都立駒込病院感染症科

赤尾 満・阪上賀洋・山田純子

大阪市立桃山病院感染症センター内科

齋藤 誠\*

(財)東京都予防医学協会

新田義朗\*・角田隆文・佐藤純一

東京都立豊島病院感染症科

相坂忠一・田中義淳・三上素子

吉川一紀・築山文昭

広島市立舟入病院内科

今川八東\*

麻布大学環境保健学部

村田三紗子\*・大西健児

東京都立墨東病院感染症科

松尾利子

北九州市立朝日ヶ丘病院内科

中谷林太郎\*

日本女子大学家政学部

入交昭一郎\*・松岡康夫・小花光夫

川崎市立川崎病院内科

#幹事会委員

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temafloxacin(TMFX)の有効性, 安全性および有用性について検討した。投与量は1回300mg, 1日2回, 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。

1. 総投与例数127例中, 有効性解析対象例は92例であった(細菌性赤痢39, サルモネラ腸炎11, カンピロバクター腸炎9, 腸炎ビブリオ腸炎5, その他の病原菌による腸炎4, 複数菌感染12, 菌陰性急性腸炎12)。

2. 患者49例における臨床効果(対症状効果)は全例著効もしくは有効で, 有効率100%であった。

3. 細菌学的効果は, 赤痢菌(n=39), カンピロバクター(n=10), 腸管病原性大腸菌(n=6)で100%, サルモネラ(n=11)では81.8%であった。

4. 副作用(n=126)は, 1例(0.8%)に軽度の薬疹が認められたが投与中止後に消失した。臨床検査値異常(n=103)は, 7例(6.8%)に認められた。GOT, GPT等の上昇が主なもので, いずれも軽度であった。

5. 有用性(n=93)は, 58.1%が非常に満足, 95.7%が満足以上であった。

6. 分離株に対するTMFXの抗菌力は, 赤痢菌, サルモネラ, 大腸菌に対しては, ciprofloxacinに次ぎ, ofloxacinよりやや優れていた。カンピロバクターに対しては最も優れていた。

7. 細菌性赤痢2例でTMFX投与時の糞便中濃度と腸管細菌叢への影響について検討し

たところ、TMFXは服薬開始11時間後から終了翌日まで、高濃度に糞便中に排泄された(173.1~646.2 $\mu$ g/g)。腸管細菌叢では、EnterobacteriaceaeとEnterococciが著明に抑制され、前者は終了1週間後も回復しなかった。1例では*Bacteroides*も抑制されたが、嫌気性菌総菌数は減少しなかった。

以上より、TMFXは細菌性赤痢をはじめ感染性腸炎に対して有用性の高い薬剤であると思われる。

**Key words** : temafloxacin, MIC, infectious enteritis, fecal concentration, fecal microflora

Temafloxacin(TMFX)は米国アボット社で開発された新しいピリドンカルボン酸系薬剤である。本剤は、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し、また感染性腸炎の主たる起因菌である赤痢菌やサルモネラに対し従来の同系統の薬剤と同等あるいはそれ以上の抗菌力を示す<sup>1)</sup>。特に、カンピロバクターに対しては優れた抗菌力を有している<sup>2)</sup>。

体内動態の面では、本剤の血中濃度半減期は約7時間と持続的で、1日2回投与が可能であり、組織移行性も良好である<sup>3)</sup>。その排泄は腎排泄型であるが、臨床第一相試験での検討より、糞便中にも上記のような感染性腸炎に対して十分奏効するだけの濃度のTMFXが排泄されると思われる<sup>4)</sup>。

以上のことから、感染性腸炎に対してTMFXの臨床応用が期待できると考え、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する本剤の有効性、安全性および有用性を検討した。さらに、若干の患者を対象として、TMFX投与時の糞便中濃度および腸管細菌叢に及ぼす影響を検討した。

## I. 材料と方法

### 1. 臨床試験

#### 1)対 象

前掲の全国都市立11伝染病院に1990年4月から1991年3月までに来院した赤痢菌属、サルモネラ属(チフス菌、パラチフスA菌を除く)、腸管病原性大腸菌、*Campylobacter jejuni / coli*、腸炎ビブリオ、コレラ菌などによる感染性腸炎が疑われた患者あるいは保菌者で、本臨床試験の目的・方法などを説明し、同意の得られた16歳以上の症例を対象とした。

#### 2)投与方法

原則としてTMFX1回300mgを1日2回朝・夕食後に5日間(サルモネラ腸炎は7日間)経口投与した。本剤投与中は他の抗菌薬および制酸剤の併用を禁止した。また、薬効評価に影響を及ぼすと考えられる他の薬剤(ステロイド、抗炎症薬、解熱鎮痛剤など)の併用も原則として禁止した。ただし、治療上やむを得ず投与した場合は、その薬剤名、投与量を調査表に記載するこ

とにした。

### 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、さらに退院後1週間前後に1回検索するよう努めた。赤痢菌属以外の菌による腸炎の場合は投与開始日と投与期間中に1回以上および投与終了後に1回以上検索することとしたが、投与終了後に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、投与終了後10日間以上追跡検索することとした。

#### (2)臨床症状

臨床症状は、便性状、排便回数、最高体温および腹痛、悪心、嘔吐、しぼり腹などの有無、程度を観察した。ただし、保菌者の場合はこれらの観察・記録は行なわなくてよいこととした。

#### (3)副作用および臨床検査

本剤起因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、発現例についてはその種類、程度、処置、転帰、本剤との関連性等を記録することとした。

臨床検査は、血算(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、血小板数等)、血液生化学(GOT, GPT, ALP, LDH, 総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン等)および尿所見(蛋白, 糖等)等について本剤投与前後に実施した。なお、投与開始後に有意な異常変動が認められた場合はその後の追跡調査を行なって転帰を確認し、本剤との関連性について判定することとした。

#### (4)効果判定

症状に対する効果すなわち臨床効果は、患者についてのみ判定し、体温、排便回数、便性などの臨床症状の推移から、主治医が著効、有効、無効の3段階に判定した。

細菌学的効果は、投与開始時に起因菌として分離された菌株について起因菌ごとに判定した。赤痢菌属の

場合はTable 1-1の基準で、その他の菌種の場合はTable 1-2の基準に従い、著効、有効、無効の3段階に判定した。

総合効果は、臨床効果と細菌学的効果を勘案し、主治医の判定により著効、有効、無効に判定した。なお、保菌者の場合は細菌学的効果を、菌陰性腸炎の患者の場合は臨床効果をそれぞれ総合効果とした。

また有用性については、その有効性と安全性を勘案し、主治医の判定により非常に満足、満足、やや不満、不満、非常に不満の5段階に判定した。

(5)幹事会

症例の取扱い等について協議、決定した。

2. 抗菌力測定

(1)材料

本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昭和大学歯学部口腔細菌学教室に送付した。

(2)方法

TMFX, ciprofloxacin(CPFX), ofloxacin(OFLX), norfloxacin(NFLX), enoxacin(ENX)およびpipemidic acid(PPA)に対するMICを日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>により測定した。

Table 1-1. Criteria for bacteriological efficacy of temafloxacin on *Shigella* spp.

| Description                                                                                                                           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | Efficacy  |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------|-----|
| Culture negative on the 2nd day of administration ;<br>no bacterial discharge observed thereafter                                     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | excellent |     |
| ←-----→                                                                                                                               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | E         |     |
| ex)                                                                                                                                   | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | (-)       |     |
| ←-----→                                                                                                                               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | E         |     |
| ex)                                                                                                                                   | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | (-)       |     |
| Culture positive during administration ;<br>no bacterial discharge observed thereafter                                                |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | good      |     |
| ←-----→                                                                                                                               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | E         |     |
| ex)                                                                                                                                   | + | + | + | + | + | + | + | - | - | - | - | - | - | (-)       |     |
| ←-----→                                                                                                                               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | E         |     |
| ex)                                                                                                                                   | + | + | - | + | + | - | + | - | - | - | - | - | - | (-)       |     |
| Culture positive sporadically during and after<br>administration                                                                      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | poor      |     |
| ←-----→                                                                                                                               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | E         |     |
| ex)                                                                                                                                   | + | + | + | + | - | - | - | + | - | + | - | - | - | -         |     |
| ←-----→                                                                                                                               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | E         |     |
| ex)                                                                                                                                   | + | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | -         |     |
| Culture negative on the day of administration ;<br>no bacterial discharge observed thereafter                                         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | unknown   |     |
| ←-----→                                                                                                                               |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |           |     |
| ex)                                                                                                                                   | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |           | (-) |
| Culture positive during administration;<br>no bacterial discharge observed thereafter but<br>another antimicrobial agent administered |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |           |     |
| ←-----→      ←-----→                                                                                                                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | E         |     |
| ex)                                                                                                                                   | + | + | + | + | + | + | + | - | - | - | - | - | - | (-)       |     |
| ←-----→      ←-----→                                                                                                                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | E         |     |
| ex)                                                                                                                                   | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | (-)       |     |

- ←-----→ : administration of temafloxacin  
←-----→ : administration of another antimicrobial agent  
+ : culture positive  
- : culture negative  
( ) : culture after discharge from hospital  
E : discharged from hospital  
ex : example

Table 1-2. Criteria for bacteriological efficacy of temafloxacin on causative isolates other than *Shigella* spp.

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

+: culture positive    -: culture negative

なお、分離菌株の前培養には感受性ブイヨン培地(栄研)を、感受性測定には感受性ディスク用培地(栄研)を用いたが、カンピロバクターの場合は馬脱繊維素血液を5%添加し微好気性条件下37℃で48時間培養した。

### 3. 糞便中薬剤濃度および腸管細菌叢に及ぼす影響の検討

#### (1)対 象

便回数が3回/日以上または便性が泥状あるいは水様であった2例を選び、対象とした。

#### (2)方 法

##### (1)検体採取と保存

①糞便はいずれも自然排泄便を全量採取し、採取後速やかにガスバック100嫌気システム(BBL)に移し嫌気状態とし、4℃に冷蔵保存した。

薬剤濃度測定用には本剤投与開始後3～4時間から24時間は1回以上、投与2日後および投与終了翌日に各1回採取した。

腸管細菌叢検索用には本薬剤投与開始前、投与2日後、投与終了翌日および1週間前後に各1回採取し、24時間以内に検索を開始した。

②血清は濃度測定用糞便採取日の服薬2～3時間後に1回採取し、-70℃に凍結した。薬剤濃度測定および腸管細菌叢検索は三菱油化ビーシーエルで行なった。

##### (2)糞便および血清中薬剤濃度測定

HPLC法を用いた。糞便は0.2gに1/15Mリン酸緩衝液(pH7.0)およびIN-NaOHを加えホモジナイズし、12,000rpmで20分間遠心後の上清を上記リン酸緩衝液で40倍希釈、さらにIS希釈液[0.5%SDS, 0.075M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 30%CH<sub>3</sub>CN(pH7.4)]で2倍に希釈し検体とした。血清は0.25mlに上記リン酸緩衝液とIS希釈液を加えホモジナイズし限外濾過(セントフリーMPS-3)した濾液を検体とした。

測定条件は固定相にTSK-gel ODS-80TM, 移動相にCH<sub>3</sub>CN:buffer(0.04Mリン酸, 0.01Mリン酸二水素ナ

トリウム, 0.2%SDS, 0.005Mアセトヒドロキサム酸含有)=43.5:56.5を用い, 流速1.0ml/分で溶出し, 検出は励起波長280nm, 蛍光波長460nmで行なった。

### (3)腸管細菌叢の検索

嫌気的环境下で秤量した糞便1gに9mlの希釈液を加えて10倍希釈液とし, この液の10倍希釈系列を作成して検体とした。希釈に用いた溶液は, 塩類溶液Ⅰ(0.78% $K_2HPO_4$ 溶液):37.5ml, 塩類溶液Ⅱ(0.47% $KH_2PO_4$ , 1.18%NaCl, 1.20%( $NH_4$ ) $_2$ SO $_4$ , 0.12%CaCl $_2$ , 0.25% $MgSO_4 \cdot H_2O$ を含む溶液):37.5ml, Resazurin(0.1%水溶液):1ml, L-cystein $\cdot$ HCl $\cdot$ H $_2$ O:0.5g, L-ascorbic acid(25%水溶液):2ml, Na $_2$ CO $_3$ (8%溶液):50ml, Agar:0.5g, 蒸留水:860mlを組成とした。

培地は4種類の非選択培地[TS(BBL), CLED(OXOID), EG(栄研), BL(栄研)]と13種類の選択培地[MN-salt(日本), EF(日本), DHL(日本), NAC(栄研), カンジダ(日本), SS(BBL), TCBS(BBL), BBE(極東), KM-CW(日本), 変法LBS(BBL), 変法FM(日本), ベイヨネラ(DIFCO), CCFA(OXOID)]を用い, 小林らの方法<sup>4)</sup>に準じて行なった。好気性菌用培地は35℃, 48時間, 嫌気性菌用培地は嫌気性培養装置(Anaerobic system model 1024, Forma Scientific社)内で35℃, 72時間以上培養した。

分離菌は菌種ごとに同定, 菌数を測定し, 常用対数値で示した(検出限界:2.3/g)。

## Ⅱ. 結 果

### 1. 臨床試験

#### 1)症例の内訳(Table 2)

総投与例数は127例であり, その中から本剤投与開始時に菌陰性で, 症状も消失していた22例, 投与開始直前まで他の抗菌薬が投与されていた4例, 対象年齢違反(15歳)の1例, 追跡細菌検査が不十分であった2例, 投与期間違反5例, 副作用が発現し途中で投与を中止した1例の計35例を除外し, 残る92例を有効性解析対象とした。投与期間違反の5例は, いずれもサルモネラ腸炎の症例で, 規定に反し5日間投与で終了したものである。なお, 投与量が300mg/日の症例が1例あったが, 解析対象とした。

上記解析対象92例中, 本剤投与開始時に腸炎症状を有していた49例を臨床効果判定解析対象例とした。

また, 有効性解析対象例から分離された起因菌78株を細菌学的効果解析対象とした。

副作用の有無の検討は, 対象年齢違反の1例を除いた126例について行った。臨床検査値異常については, 上記対象年齢違反の1例に加え, 投与後または投与前後ともに検査が実施されなかった20例と主要検査項

目が不足していた1例を除外した。さらに本剤投与後に血清アミラーゼあるいはS-GPTが軽度上昇した症例が各1例みられたが, この血清アミラーゼ上昇例では本剤投与直前まで他の抗菌薬が投与されていたこと, またS-GPT上昇例では慢性肝炎を合併していたことから共に除外扱いとした。結局, 計24例を総投与例数から除き, 103例を臨床検査の検討対象とした。

有用性の評価は, 総合効果検討対象92例に副作用発現で投与を中止した1例を加えた93例で行った。有効性解析対象93例の背景は, Table 3の通りである。

疾患の内訳は細菌性赤痢39例(患者:保菌者=14:25), サルモネラ腸炎11例(同1:10), カンピロバクター腸炎9例(同8:1), 腸炎ピブリオ腸炎5例(同5:0), 腸管病原性大腸菌性腸炎3例(同3:0), コレラ1例(患者)であった。複数菌感染例は12例(同5:7), また病原菌が検出されなかった腸炎(菌陰性腸炎)患者は12例であった(Table 4-1, 4-2)。

Table 2. Number of cases analyzed

| Item                                                           | No. of cases |
|----------------------------------------------------------------|--------------|
| Total cases                                                    | 127          |
| • cases evaluated for usefulness                               | 93           |
| • cases evaluated for clinical and/or bacteriological efficacy | 92           |
| • cases evaluated for adverse effect                           | 126          |
| • cases evaluated for laboratory findings                      | 103          |
| Cases excluded                                                 | 35           |
| • neither causative organisms nor symptoms                     | 22           |
| • insufficient drug administration                             | 5            |
| • preceeding antimicrobial agents                              | 4            |
| • insufficient stool culture                                   | 2            |
| • less than 16 years of age                                    | 1            |
| • discontinuation due to adverse effect                        | 1            |

Table 3. Age and sex distribution of the cases evaluated for usefulness

| Age (years) | Male | Female | Total |
|-------------|------|--------|-------|
| 16~19       | 1    | 1      | 2     |
| 20~29       | 23   | 22     | 45    |
| 30~39       | 13   | 10     | 23    |
| 40~49       | 3    | 6      | 9     |
| 50~59       | 2    | 5      | 7     |
| 60~69       | 3    | 3      | 6     |
| 70~         | 0    | 1      | 1     |
| Total       | 45   | 48     | 93    |

2)効果判定

臨床効果判定の結果をTable 5に示す。細菌性赤痢14例をはじめとする単独菌感染32例、複数菌感染の5例および菌陰性腸炎12例の計49例全てが有効以上で、有効率は100%であった。

細菌学的効果(Table 6)を菌種別に見ると、赤痢菌属(n=39)では著効29株、有効10株で有効率は100%であった。サルモネラ属(n=11)では7株が著効、2株が有効、2株が無効で有効率は81.8%であった。この無効の2株はいずれも保菌者から分離されたもので、本剤投与終了8日後と12日後にそれぞれ再排菌がみられたものである。

*Campylobacter jejuni* 10株をはじめ、その他の菌株については全て有効以上であり、全体で著効率が71.8%、有効率が97.4%であった。

総合効果判定の結果はTable 7に示すように、サルモネラ腸炎保菌者で再排菌が見られたため無効となった2例を除き、全て有効率以上であり、全体で97.8%の有効率であった。

3)安全性

副作用は、126例中1例(0.8%)に見られた。その内容は、本剤投与2日後に軽度の発疹がみられ、kanamycinに変更後消失した。

臨床検査値の異常変動例は、103例中7例(6.8%)に認められた。肝酵素の上昇が主なものであったが、重篤なものはなく、いずれも一過性と思われた(Table 8)。

なお、対象年齢違反で除外された1例についても安全性に問題はなかった。

4)有用性

有効性と安全性とを踏まえて判定された有用性の結

Table 4-1. 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 | clinical and bacteriological efficacy | sub-total |                                              |                                                                 |                                    |
| Shigellosis                 | 6                      | 8                                     | 14        | 25                                           | 33                                                              | 39                                 |
| Enteritis caused by         |                        |                                       |           |                                              |                                                                 |                                    |
| <i>Salmonella</i> spp.      | 0                      | 1                                     | 1         | 10                                           | 11                                                              | 11                                 |
| <i>C. jejuni</i>            | 0                      | 8                                     | 8         | 1                                            | 9                                                               | 9                                  |
| <i>V. parahaemolyticus</i>  | 0                      | 5                                     | 5         | 0                                            | 5                                                               | 5                                  |
| <i>V. cholerae</i>          | 0                      | 1                                     | 1         | 0                                            | 1                                                               | 1                                  |
| EPEC/ETEC/EIEC*             | 0                      | 3                                     | 3         | 0                                            | 3                                                               | 3                                  |
| Multiple organisms          | 2                      | 3                                     | 5         | 7                                            | 10                                                              | 12                                 |
| Pathogen negative enteritis | 12                     | —                                     | 12        | —                                            | —                                                               | 12                                 |
| Total                       | 20                     | 29                                    | 49        | 43                                           | 72                                                              | 92                                 |

\* EPEC; Enteropathogenic *E. coli*, ETEC; Enterotoxigenic *E. coli*, EIEC; Enteroinvasive *E. coli*

Table 4-2. List of polymicrobial infections

|                                                                 |   |
|-----------------------------------------------------------------|---|
| <i>S. sonnei</i> , <i>Salmonella</i> 04                         | 1 |
| <i>S. sonnei</i> , <i>Salmonella</i> 09                         | 1 |
| <i>S. sonnei</i> , <i>P. shigelloides</i>                       | 1 |
| <i>S. sonnei</i> , <i>A. sobria</i>                             | 1 |
| <i>S. sonnei</i> , EPEC*                                        | 1 |
| <i>S. flexneri</i> , ETEC*                                      | 1 |
| <i>S. flexneri</i> , <i>A. sobria</i>                           | 1 |
| <i>S. flexneri</i> , <i>P. shigelloides</i>                     | 1 |
| <i>S. boydii</i> , EIEC*                                        | 1 |
| <i>C. jejuni</i> , <i>A. hydrophila</i>                         | 1 |
| <i>V. parahaemolyticus</i> , <i>A. hydrophila</i>               | 1 |
| <i>S. sonnei</i> , <i>Salmonella</i> 03, <i>P. shigelloides</i> | 1 |

\*EPEC; Enteropathogenic *E. coli*, ETEC; Enterotoxigenic *E. coli*, EIEC; Enteroinvasive *E. coli*

Table 5. Clinical efficacy of temafloxacin

| Diagnosis                   | No. of cases | Clinical efficacy |      |      | Efficacy rate (%) |                  |
|-----------------------------|--------------|-------------------|------|------|-------------------|------------------|
|                             |              | excellent         | good | poor | excellent         | excellent + good |
| Shigellosis                 | 14           | 4                 | 10   |      | 28.6              | 100              |
| Enteritis caused by         |              |                   |      |      |                   |                  |
| <i>Salmonella</i> spp.      | 1            | 0                 | 1    |      | 0                 | 1/1              |
| <i>C. jejuni</i>            | 8            | 3                 | 5    |      | 3/8               | 8/8              |
| <i>V. parahaemolyticus</i>  | 5            | 3                 | 2    |      | 3/5               | 5/5              |
| <i>V. cholerae</i>          | 1            | 0                 | 1    |      | 0                 | 1/1              |
| <i>E. coli</i>              | 3            | 1                 | 2    |      | 1/3               | 3/3              |
| Multiple organisms          | 5            | 1                 | 4    |      | 1/5               | 5/5              |
| Pathogen-negative enteritis | 12           | 6                 | 6    |      | 50.0              | 100              |
| Total                       | 49           | 18                | 31   |      | 36.7              | 100              |

Table 6. Bacteriological efficacy of temafloxacin

| Organism                   | No. of isolates | Bacteriological efficacy |      |      | Efficacy rate (%) |                  |
|----------------------------|-----------------|--------------------------|------|------|-------------------|------------------|
|                            |                 | excellent                | good | poor | excellent         | excellent + good |
| <i>Shigella</i> spp.       | 39              | 29                       | 10   | 0    | 74.4              | 100              |
| <i>S. sonnei</i>           | 29              | 19                       | 10   | 0    | 65.5              | 100              |
| <i>S. flexneri</i>         | 10              | 10                       | 0    | 0    | 100               | 100              |
| <i>Salmonella</i> spp.     | 11              | 7                        | 2    | 2    | 63.6              | 81.8             |
| <i>C. jejuni</i>           | 10              | 5                        | 5    | 0    | 50.0              | 100              |
| <i>V. parahaemolyticus</i> | 5               | 3                        | 2    | 0    | 3/5               | 5/5              |
| <i>V. cholerae</i>         | 1               | 1                        | 0    | 0    | 1/1               | 1/1              |
| <i>E. coli</i>             | 6               | 6                        | 0    | 0    | 6/6               | 6/6              |
| EPEC*                      | 1               | 1                        | 0    | 0    | 1/1               | 1/1              |
| ETEC*                      | 2               | 2                        | 0    | 0    | 2/2               | 2/2              |
| EIEC*                      | 3               | 3                        | 0    | 0    | 3/3               | 3/3              |
| <i>P. shigelloides</i>     | 3               | 3                        | 0    | 0    | 3/3               | 3/3              |
| <i>Aeromonas</i> spp.      | 3               | 2                        | 1    | 0    | 2/3               | 3/3              |
| <i>A. hydrophila</i>       | 1               | 0                        | 1    | 0    | 0                 | 1/1              |
| <i>A. sobria</i>           | 2               | 2                        | 0    | 0    | 2/2               | 2/2              |
| Total                      | 78              | 56                       | 20   | 2    | 71.8              | 97.4             |

\* EPEC; Enteropathogenic *E. coli*, ETEC; Enterotoxigenic *E. coli*, EIEC; Enteroinvasive *E. coli*

Table 7. Global clinical efficacy of temafloxacin

| Diagnosis                   | No. of isolates | Global clinical efficacy |      |      | Efficacy rate (%) |                  |
|-----------------------------|-----------------|--------------------------|------|------|-------------------|------------------|
|                             |                 | excellent                | good | poor | excellent         | excellent + good |
| Shigellosis                 | 39              | 24                       | 15   | 0    | 61.5              | 100              |
| Enteritis caused by         |                 |                          |      |      |                   |                  |
| <i>Salmonella</i> spp.      | 11              | 7                        | 2    | 2    | 63.6              | 81.8             |
| <i>C. jejuni</i>            | 9               | 4                        | 5    | 0    | 44.4              | 100              |
| <i>V. parahaemolyticus</i>  | 5               | 4                        | 1    | 0    | 4/5               | 5/5              |
| <i>V. cholerae</i>          | 1               | 1                        | 0    | 0    | 1/1               | 1/1              |
| <i>E. coli</i>              | 3               | 3                        | 0    | 0    | 3/3               | 3/3              |
| Multiple organisms          | 12              | 8                        | 4    | 0    | 66.7              | 100              |
| Pathogen negative enteritis | 12              | 6                        | 6    | 0    | 50.0              | 100              |
| Total                       | 92              | 57                       | 33   | 2    | 62.0              | 97.8             |

果をTable 9に示す。細菌性赤痢で95.0%，サルモネラ腸炎で81.8%の有用率(満足以上)を示し、残る他の疾患については全て満足以上であった。なお、細菌性赤痢でやや不満、非常に不満と判定された各1例は、それぞれ臨床検査値異常と副作用が発現したためである。またサルモネラ腸炎での不満例2例は、前述したように保菌者で再排菌が見られたためである。全体で58.1%が非常に満足、95.7%が満足以上という成績であった。

2. 抗菌力(Table 10-1, 10-2)

1)赤痢菌属

赤痢菌属38株に対するTMFXのMIC域は0.025～

0.10μg/mlであり、MIC<sub>50</sub>値は0.05μg/ml、MIC<sub>90</sub>値は0.10μg/mlであった。比較した6剤の中ではCPFXに次ぐものであり、OFLXよりやや優れていた。

2)サルモネラ属

サルモネラ属22株に対するTMFXのMIC域およびMIC<sub>90</sub>はそれぞれ、0.05～0.20μg/ml、0.20μg/mlであった。赤痢菌属と同様、CPFXに次ぐものであった。

3)カンピロバクター

*C. jejuni* 8株に対するMIC域は、TMFXが0.05～0.10μg/mlと最も低かった。

4)その他の菌種

腸炎ビブリオ 6株、大腸菌 7株、*Aeromonas*属2株、

Table 8. Abnormal changes in laboratory findings

| Case | Sex | Age (y/o) | Organisms             | Item                     | Laboratory findings |          |           | Relation to temafloxacin |
|------|-----|-----------|-----------------------|--------------------------|---------------------|----------|-----------|--------------------------|
|      |     |           |                       |                          | before              | after    | follow-up |                          |
| 1.   | M   | 30        | Acute enteritis       | GOT (IU/l)<br>GPT (IU/l) | 15<br>25            | 39<br>69 |           | probable                 |
| 2.   | F   | 26        | <i>S. sonnei</i>      | GPT                      | 15                  | 59       | 27        | probable                 |
| 3.   | M   | 22        | <i>C. jejuni</i>      | GPT                      | 24                  | 55       |           | probable                 |
| 4.   | F   | 22        | <i>S. flexneri</i> 2a | Urine protein            | —                   | +        |           | probable                 |
| 5.   | M   | 23        | <i>S. sonnei</i>      | GOT                      | 19                  | 82       | 34        | possible                 |
|      |     |           |                       | GPT                      | 17                  | 140      | 82        |                          |
|      |     |           |                       | ALP (KAU)                | 6.8                 | 11.4     | 9.6       |                          |
| 6.   | M   | 32        | <i>S. sonnei</i>      | GOT                      | 22.4                | 64.8     | 35.5      | possible                 |
|      |     |           |                       | GPT                      | 23.7                | 75.8     | 45.3      |                          |
| 7.   | F   | 19        | <i>Salmonella</i> 09  | Eosino-<br>phils (/μl)   | 58                  | 616      |           | probable                 |

Table 9. Usefulness of temafloxacin

| Diagnosis                   | No. of cases | Usefulness            |              |                     |                |                         | Usefulness rate       |                                      |
|-----------------------------|--------------|-----------------------|--------------|---------------------|----------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
|                             |              | markedly satisfactory | satisfactory | fairly satisfactory | unsatisfactory | markedly unsatisfactory | markedly satisfactory | markedly satisfactory + satisfactory |
| Shigellosis                 | 40           | 22                    | 16           | 1                   |                | 1                       | 55.0                  | 95.0                                 |
| Enteritis caused by         |              |                       |              |                     |                |                         |                       |                                      |
| <i>Salmonella</i> spp.      | 11           | 7                     | 2            |                     | 2              |                         | 63.6                  | 81.8                                 |
| <i>C. jejuni</i>            | 9            | 4                     | 5            |                     |                |                         | 44.4                  | 100                                  |
| <i>V. parahaemolyticus</i>  | 5            | 4                     | 1            |                     |                |                         | 4/5                   | 5/5                                  |
| <i>V. cholerae</i>          | 1            | 1                     |              |                     |                |                         | 1/1                   | 1/1                                  |
| <i>E. coli</i>              | 3            | 3                     |              |                     |                |                         | 3/3                   | 3/3                                  |
| Multiple organisms          | 12           | 8                     | 4            |                     |                |                         | 66.7                  | 100                                  |
| Pathogen negative enteritis | 12           | 5                     | 7            |                     |                |                         | 41.7                  | 100                                  |
| Total                       | 93           | 54                    | 35           | 1                   | 2              | 1                       | 58.1                  | 95.7                                 |



*Plesiomonas shigelloides* 3株およびコレラ菌 1株に対しては、いずれの薬剤もMIC値は低かった。

### 3. 糞便中薬剤濃度および腸管細菌叢の変動

#### 1) 症例

症例1は27歳の男性で、9日間のインド旅行から帰国後10回以上の水様便と38.5℃の発熱で発症、第2病日には下熱したが水様便が10回あり、第3病日には軟便2回となった。

第1病日の検便で*Shigella flexneri* 3aが検出され、入院した。TMFX開始時の便性は軟便であった。

症例2は21歳の男性で、約3カ月間アフリカを旅行し、帰国1週間前から1日数回の泥状便が4日間、その後1日3回の軟便が続いたため検査を受け、*Shigella sonnei*が検出され入院した。TMFX開始時の便性は軟便であった。

2) 糞便および血清中薬剤濃度 (Table 11-1, 11-2)

2例とも入院翌朝からTMFX投与を開始した。症例1では、初回投与2時間後の糞便中にはTMFXが検出されなかったが、2日後および投与終了翌日にはそれぞれ372.0および646.2μg/gの濃度であった。初回、2日後の朝服薬後2時間および終了翌日の朝の血清中濃度は、それぞれ4.67, 1.84および0.96μg/mlであった。

症例2では、糞便中濃度は初日2回服薬後、173.1, 1日後朝253.8, 2日後朝502.9および終了翌日朝343.2μg/gであった。初回、2日後の朝服薬後2時間および終了翌日の朝の血清中濃度はそれぞれ0.99, 2.31および1.18μg/mlであった。

3) 腸内細菌叢の変動 (Table 11-1, 11-2)

症例1：好気性菌群のうち、Enterobacteriaceae, (*E. coli*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*)はTMFX

Table 10-1. Minimum inhibitory concentrations of the six quinolones against clinical isolates of *Shigella* spp. and *Salmonella* spp.

| Organism(n)                | Drug           | MIC*  |       |             |
|----------------------------|----------------|-------|-------|-------------|
|                            |                | 50%   | 90%   | Range       |
| <i>Shigella</i> spp. (38)  | temafloxacin   | 0.05  | 0.10  | 0.025~0.10  |
|                            | ciprofloxacin  | 0.025 | 0.025 | ≤0.003~0.05 |
|                            | enoxacin       | 0.10  | 0.20  | 0.10~0.39   |
|                            | norfloxacin    | 0.10  | 0.10  | 0.05~0.20   |
|                            | ofloxacin      | 0.10  | 0.10  | 0.05~0.20   |
|                            | pipemidic acid | 0.78  | 0.78  | 0.78~3.13   |
| <i>Salmonella</i> sp. (22) | temafloxacin   | 0.10  | 0.20  | 0.05~0.20   |
|                            | ciprofloxacin  | 0.05  | 0.05  | 0.025~0.05  |
|                            | enoxacin       | 0.20  | 0.20  | 0.20        |
|                            | norfloxacin    | 0.20  | 0.20  | 0.10~0.20   |
|                            | ofloxacin      | 0.20  | 0.20  | 0.10~0.20   |
|                            | pipemidic acid | 1.56  | 1.56  | 1.56        |

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

Table 10-2. Minimum inhibitory concentrations of the six quinolones against clinical isolates of *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*, *Vibrio cholerae*, *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas sobria*

| Organism                       | MIC range*   |               |           |             |            |                |
|--------------------------------|--------------|---------------|-----------|-------------|------------|----------------|
|                                | temafloxacin | ciprofloxacin | enoxacin  | norfloxacin | ofloxacin  | pipemidic acid |
| <i>C. jejuni</i> (8)           | 0.05~0.10    | 0.20~0.78     | 0.39~1.56 | 0.78~3.13   | 0.20~0.78  | 6.25~25        |
| <i>E. coli</i> (7)             | 0.05~1.56    | 0.025~0.39    | 0.10~12.5 | 0.10~1.56   | 0.05~0.39  | 0.78~100       |
| <i>V. parahaemolyticus</i> (6) | 0.10~0.78    | 0.05~0.20     | 0.20~0.39 | 0.20~0.39   | 0.20~0.78  | 1.56~6.25      |
| <i>P. shigelloides</i> (3)     | 0.013~0.05   | ≤0.003~0.025  | 0.05~0.20 | 0.05~0.10   | 0.025~0.10 | 0.78~1.56      |
| <i>V. cholerae</i> (1)         | ≤0.003       | 0.006         | 0.05      | 0.05        | 0.05       | 0.78           |
| <i>Aeromonas</i> spp. (2)      | 0.05~0.10    | 0.013         | 0.05~0.10 | 0.05~0.10   | 0.025~0.05 | 0.39           |

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

開始前には*E. coli*を中心に8.7/gであったが、服薬中および終了直後には検出レベル以下となり、1週間後でもほとんど回復しなかった。

Enterococciは服薬中および終了直後には検出レベル以下であったが、1週間後には回復した。Streptococciのうち、D群菌では減少はわずかであった。観察期間中、好気性菌総数には大きな変化は見られなかった。

嫌気性菌群では、Peptococcaceaeと*Bifidobacterium*は服薬中から終了直後にかけて減少し、終了1週間後には検出されなかった。*Lactobacillus*と*Fusobacterium*は同様に減少したが、終了1週間後には回復した。*Bacteroides*属には大きな変化は見られず、*Eubacterium*とLec(+)*Clostridium*は全経過を通して検出されなかった。Lec(-)*Clostridium*は服薬前には検出されたが、開始後消失し終了後1週間回復した。

症例2：好気性菌群では服薬前8.4/gであった。*E. coli*は服薬2日後から消失し、終了1週間後にも回復しなかった。Enterococciは服薬2日後から消失したが終了1週間後には回復した。Streptococciは検出されなかった。好気性菌総数は服薬2日後から著明に減少し、終了1週間後に回復した。

嫌気性菌群では、*Bifidobacterium*と*Bacteroides*属は服薬2日後から消失し終了後に回復した。

Peptococcaceaeはわずかに抑制され、*Lactobacillus*、*Fusobacterium*とLec(-)*Clostridium*は服薬中むしろ増加気味であった。*Eubacterium*は服薬終了後検出されなかった。Lec(+)*Clostridium*は全く検出されなかった。また、嫌気性菌総数には全経過中大きな変動は見られず、従って総菌数にも大きな変化は見られなかったが、終了1週間後では細菌叢は完全には回復しなかった。

Table 11-1. Fecal concentration of temafloxacin and microflora in case 1

| Organisms                                 |                            | Day of study |      |     |       |     |     |       |      |
|-------------------------------------------|----------------------------|--------------|------|-----|-------|-----|-----|-------|------|
|                                           |                            | -1           | 0    | 1   | 2     | 3   | 4   | 5     | 11   |
| <i>S. flexneri</i>                        |                            | 6.6*         |      |     |       |     |     |       |      |
| <i>E. coli</i>                            |                            | 8.7          |      |     |       |     |     |       |      |
| <i>C. freundii</i>                        |                            |              |      |     |       |     |     |       | 2.6  |
| <i>E. cloacae</i>                         |                            | 6.3          |      |     |       |     |     |       |      |
| <i>S. epidermidis</i>                     |                            |              |      |     |       |     |     | 2.8   | 3.3  |
| $\alpha$ -haemolytic <i>Streptococcus</i> |                            | 7.9          |      |     | 8.3   |     |     |       |      |
| Group D <i>Streptococcus</i>              |                            | 8.1          |      |     | 8.1   |     |     | 5.9   | 8.8  |
| <i>E. faecium</i>                         |                            |              |      |     |       |     |     |       | 5.8  |
| <i>E. avium</i>                           |                            | 7.6          |      |     |       |     |     |       | 6.6  |
| <i>Corynebacterium</i> spp.               |                            |              |      |     |       |     |     | 8.8   | 9.3  |
| <i>Bacillus</i> spp.                      |                            |              |      |     |       |     |     |       | 3.1  |
| Total aerobes                             |                            | 8.9          |      |     | 8.5   |     |     | 8.8   | 9.4  |
| Peptococcaceae                            |                            | 9.6          |      |     | 9.7   |     |     | 7.3   |      |
| <i>Bifidobacterium</i>                    |                            | 10.0         |      |     | 9.9   |     |     | 8.8   |      |
| <i>Lactobacillus</i>                      |                            | 7.8          |      |     | 6.9   |     |     | 5.7   | 8.2  |
| <i>Veillonella</i>                        |                            |              |      |     | 4.6   |     |     |       | 9.1  |
| <i>Fusobacterium</i>                      |                            | 6.2          |      |     | 4.3   |     |     | 3.8   | 6.9  |
| <i>B. vulgatus</i>                        |                            | 9.3          |      |     |       |     |     |       | 9.0  |
| <i>B. uniformis</i>                       |                            |              |      |     |       |     |     |       | 9.5  |
| <i>B. thetaiotaomicron</i>                |                            |              |      |     | 9.9   |     |     |       | 9.0  |
| <i>B. fragilis</i>                        |                            | 8.3          |      |     |       |     |     |       |      |
| <i>B. ovatus</i>                          |                            | 7.6          |      |     | 8.8   |     |     | 10.3  |      |
| Lec(-) <i>Clostridium</i>                 |                            | 8.0          |      |     |       |     |     |       | 8.8  |
| Total anaerobes                           |                            | 10.2         |      |     | 10.3  |     |     | 10.3  | 9.9  |
| Total (aerobe + anaerobe)                 |                            | 10.2         |      |     | 10.3  |     |     | 10.3  | 10.0 |
| Temafloxacin concentration                | fecal ( $\mu\text{g/g}$ )  |              | ND** |     | 372.0 |     |     | 646.2 |      |
|                                           | serum ( $\mu\text{g/ml}$ ) |              | 4.67 |     | 1.84  |     |     | 0.96  |      |
| Administration of temafloxacin            |                            |              | ↓ ↓  | ↓ ↓ | ↓ ↓   | ↓ ↓ | ↓ ↓ |       |      |

\* No. of organisms ( $\log_{10}/\text{g}$ ) \*\* ND; not detected

Table 11-2. Fecal concentration of temafloxacin and microflora in case 2

| Organisms                          |               | Day of study |       |       |    |    |       |     |
|------------------------------------|---------------|--------------|-------|-------|----|----|-------|-----|
|                                    |               | 0            | 1     | 2     | 3  | 4  | 5     | 11  |
| <i>E. coli</i>                     |               | 8.4*         |       |       |    |    |       |     |
| <i>K. pneumoniae</i>               |               |              |       |       |    |    |       | 3.3 |
| <i>C. freundii</i>                 |               |              |       |       |    |    |       | 3.4 |
| <i>E. cloacae</i>                  |               |              |       |       |    |    |       | 2.8 |
| <i>S. aureus</i>                   |               | 2.8          |       |       |    |    |       | 3.8 |
| Coagulase(-) <i>Staphylococcus</i> |               | 2.8          |       |       |    |    |       |     |
| <i>E. faecalis</i>                 |               | 3.6          |       |       |    |    |       | 5.2 |
| <i>E. avium</i>                    |               | 5.0          |       |       |    |    |       | 6.4 |
| <i>P. aeruginosa</i>               |               |              |       |       |    |    |       | 3.8 |
| <i>Bacillus</i> spp.               |               | 3.2          |       |       |    |    |       | 8.3 |
| <i>C. albicans</i>                 |               |              |       | 3.7   |    |    | 3.3   |     |
| <i>Candida</i> spp.                |               | 2.6          |       | 3.6   |    |    |       | 3.3 |
| Total aerobes                      |               | 8.4          |       | 3.9   |    |    | 3.3   | 8.3 |
| Peptococcaceae                     |               | 8.5          |       | 8.6   |    |    | 7.6   | 8.3 |
| <i>Bifidobacterium</i>             |               | 9.8          |       |       |    |    | 8.1   | 8.6 |
| <i>Lactobacillus</i>               |               | 5.4          |       | 9.1   |    |    | 4.3   | 5.4 |
| <i>Eubacterium</i>                 |               | 8.8          |       | 9.0   |    |    |       |     |
| <i>Veillonella</i>                 |               | 6.5          |       | 6.1   |    |    |       | 7.4 |
| <i>Fusobacterium</i>               |               | 9.6          |       | 10.4  |    |    | 10.4  | 8.5 |
| <i>B. vulgatus</i>                 |               |              |       |       |    |    |       | 8.6 |
| <i>B. distasonis</i>               |               | 9.9          |       |       |    |    |       | 9.0 |
| <i>B. thetaiotaomicron</i>         |               |              |       |       |    |    |       | 8.6 |
| <i>B. fragilis</i>                 |               | 9.6          |       |       |    |    |       | 9.6 |
| <i>B. ovatus</i>                   |               | 9.0          |       |       |    |    |       | 9.0 |
| Lec(-) <i>Clostridium</i>          |               | 9.3          |       | 9.7   |    |    | 9.7   | 7.1 |
| Total anaerobes                    |               | 10.4         |       | 10.5  |    |    | 10.4  | 9.9 |
| Total (aerobe + anaerobe)          |               | 10.4         |       | 10.5  |    |    | 10.4  | 9.9 |
| Temafloxacin concentration         | fecal (μg/g)  | 173.1        | 253.8 | 502.9 |    |    | 343.2 |     |
|                                    | serum (μg/ml) | 0.99         |       | 2.31  |    |    | 1.18  |     |
| Administration of temafloxacin     |               | ↓↓           | ↓↓    | ↓↓    | ↓↓ | ↓↓ |       |     |

\* No. of organisms (log<sub>10</sub>/g)

Ⅲ. 考 察

我々のグループはこれまでにいわゆるニューキノロン-OFLX<sup>5)</sup>, ENX<sup>6)</sup>, NFLX<sup>7)</sup>, CPMX<sup>8)</sup>, lomefloxacin (LFLX)<sup>9)</sup>, tosufloxacin(TFLX)<sup>10)</sup>, sparfloxacin(SPMX)<sup>11)</sup> およびlevofloxacin(LVFX)<sup>12)</sup>—が細菌性赤痢をはじめとする感染性腸炎に対して有効であることを報告してきた。

今回は、新たに開発されたTMFXが腸管系病原菌に対して上記の薬剤と同等あるいはそれ以上の抗菌力をもつこと<sup>1,2)</sup>, 血中濃度半減期が7時間と長く1日2回投与が可能であること<sup>1)</sup>, 腎排泄型ではあるが感染性腸炎に奏効する糞便中濃度が得られると考えられること<sup>1)</sup>, 既存同系薬に比べて中枢神経系副作用が少ないことが示唆されること<sup>1)</sup>などから、本剤の有用性およ

び患者における糞便中濃度と腸管細菌叢に及ぼす影響を検討した。

分離菌株に対するTMFXの試験管内抗菌力は赤痢菌, サルモネラ, 腸炎ビブリオ, 大腸菌ではCPMXに次ぎ, OFLXよりやや優れていた。カンビロバクターに対しては, TMFXが最も優れていた。

各種腸炎患者に対する臨床効果は100%の有効率であったが, 著効例は自然治癒傾向が強い腸炎ビブリオ腸炎を除いて30~40%であった。この傾向は既存同系薬でも同様である<sup>5-12)</sup>。重症例が減少した近年は, 確かに有効ではあるけれども著効と判定し難い例が増えてきていることは事実であり, 本薬剤に限らずキノロン系薬剤の重症例における臨床効果は今一步の感を否めない。

これに対して細菌学的効果は全体的に優れた成績であった。従来の薬剤ではSPFXを除いてすべて1日3回投与であったが、本剤は2回投与であった。赤痢菌では有効率が100%、そのうち投与2日以内に除菌された著効率は74.4%であり、既存同系薬と同等であった<sup>5-12)</sup>。この成績は、できるだけ早く確実な除菌が求められる疾患の性格からみて十分に満足できる結果である。大部分が保菌者であったサルモネラ症では有効率が81.8%と、TFLX以外の既存同系薬とほぼ同等であり、満足できる結果である。

カンピロバクターでは全例が除菌されたが、本菌については近年キノロン系薬剤耐性株の増加<sup>13,14)</sup>、同系薬による治療後耐性株の再排菌<sup>14,15)</sup>あるいはnalidixic acid (NA)含有培地を用いた培養でNA耐性株が誘導され同時にニューキノロンにも交差耐性を示す事実<sup>16)</sup>などが相次いで報告されているため、治療薬としては推奨しがたい。

その他の起因菌についてもすべて100%の除菌率で十分満足できる結果であった。

副作用は軽度の発疹が1例に認められたのみであった。臨床検査値異常変動は7例(6.8%)にみられ、そのうち5例はトランスアミナーゼの上昇であった。その他には尿蛋白陽性化、好酸球増加が各1例みられた。本剤による国内各科領域臨床試験全体では副作用2.5%、臨床検査値異常4.7%の出現率であり<sup>1)</sup>、これに比べると、副作用は少なく臨床検査値異常出現率がやや高かった。この傾向はニューキノロンばかりでなく他の薬剤の場合でも同様であり<sup>17)</sup>、該当患者が基礎疾患を持たない青年層であることを考慮すれば、感染性腸炎という疾患の性格による可能性も否定できない。

以上の結果と服薬回数が1日2回で済むメリットからTMFXはカンピロバクター腸炎を除く感染性腸炎に対して有用であると判断される。

あわせて行なわれた糞便中薬剤濃度測定の結果、薬剤は服薬2時間後には検出されなかったが、11時間後173.1 $\mu$ g/g、2日後372.0~502.9 $\mu$ g/g、終了翌日にも343.2~646.2 $\mu$ g/gと、高濃度に排泄された。分離株に対する試験管内抗菌力を考慮すれば十分であると考えられる。

腸管細菌叢に対する影響は2例について検討され、中等度の症状が短期間見られた1例と軽い症状が比較的長期間続いた1例で、いずれも検査開始時には便性が回復期にあった。服薬開始前の総菌数は健常者とはほぼ同数であったが、健常人の優勢菌群であるStreptococciあるいはEubacteriumが検出されないなどの相違点が見られた。Enterobacteriaceaeは健常者とはほぼ同

数であった。服薬開始後はEnterobacteriaceaeとEnterococciの好気性菌群が著明に抑制され、Enterococciは終了1週間後で回復したがEnterobacteriaceaeは回復しなかった。Streptococciへの影響は少なかったため、本菌群をもっていた短期下痢例では好気性菌群総数が減少しなかったが、もっていない長期下痢例では著明に減少した。嫌気性菌群のBacteroidaceae総数の変動は2例とも見られなかったが、服薬中1例では、Bacteroides属が強く抑制され、他の1例ではFusobacteriumが減少した。このような反応が下痢の程度や期間による影響なのか単なる個人差なのかは症例も少なく不明である。服薬終了後1週間後腸管細菌叢にはかなりの回復がみられた。また、2例とも経過中Clostridium difficileは検出されず下痢も見られなかった。感染性腸炎患者における本薬剤投与による腸内細菌叢への影響は健常者の場合と多少の差が見られたが傾向としてほぼ等しいと考えられる<sup>18,19)</sup>。

## 文 献

- 1) 那須 勝, 熊澤浄一: 第39回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Temafoxacin(TA-167), 大分, 1991
- 2) Anna King, Linda Bethune and Ian Phillips: The in vitro activity of temafloxacin compared with other antimicrobial agents. J Am Chemother 27: 769~779, 1991
- 3) 五島瑳智子, 徐慶一郎, 河喜多竜祥, 小酒井望, 三橋 進, 西野武志, 大沢伸孝, 田波 洋: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 23: 76~79, 1981
- 4) 小林寅詔, 手塚孝一, 草野朱美, 佐藤弓枝, 鈴木美幸, 内野津樹, 菅沢勝治, 高橋かおる, 西田 実, 五島瑳智子: 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—CephalexinとAmoxicillinの比較—。Chemotherapy 35: 613~625, 1987
- 5) 齋藤 誠, 他(9施設): 感染性腸炎に対するDL-8220の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32(S-1): 294~329, 1984
- 6) 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
- 7) 青木隆一, 他(15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, 1986
- 8) 齋藤 誠, 他(8施設): 感染性腸炎に対するBAYo9867の基礎的・臨床的研究。Chemo

- therapy 33 (S-7) : 341~366, 1985
- 9) 青木隆一, 他(12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
  - 10) 青木隆一, 他(14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
  - 11) 今川八束, 他(15施設) : 感染性腸炎に対するsparfloxacinの臨床的研究。Chemotherapy 39 (S-4) : 454~465, 1991
  - 12) 村田三紗子, 他(16施設) : 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糞便中薬剤濃度と腸内菌叢の検討。Chemotherapy 40(S-3) : 170~187, 1992
  - 13) Rautelin H, Renkonen O and Kosunen T U: Emergence of fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in subjects from Finland. Antimicrob Agents Chemother 35: 2065~2069, 1991
  - 14) Segreti J, Gootz T D, Goodman L J, Parkhurst G W, Quinn J P, Martin B A and Trenholme G M: High-level quinolone resistance in clinical isolates of *Campylobacter jejuni*. J Infect Dis 165: 667~670, 1992
  - 15) 小花光夫, 松岡康夫, 入交昭一郎 : 成人*Campylobacter* 腸炎患者の治療における問題点一特に、ニューキノロン剤使用による短期耐性化例についての検討一。感染症誌66: 923~929, 1992
  - 16) Gootz T D and Martin B A: Characterization of high-level quinolone resistance in *Campylobacter jejuni*. Antimicrob Agents Chemother 35: 840~845, 1991
  - 17) 相楽裕子, 他(13施設) : カンピロバクター腸炎に対するRokitamycin(TMS-19-9)の臨床的検討。感染症誌 65: 1153~1164, 1991
  - 18) Watabe J, Mizutani J, Suzuki H, Wada K, Watanabe K and Ueno K: Influence of a new-quinolone antibacterial agent, temafloxacin, on normal human intestinal microflora. Chemotherapy 41 (S-5) : 273~278, 1993
  - 19) Inagaki Y, Nakaya R, Chida T and Hashimoto S: The effect of levofloxacin, an optically-active isomer of ofloxacin, on fecal microflora in human volunteers. Jpn J Antibiotics 45: 241~252, 1992

## Clinical study of temafloxacin on infectious enteritis

Research Group of TA-167 on Infectious Enteritis  
(Manager; Shoichiro Irimajiri)

Hiroko Sagara

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Toshima General Hospital, Tokyo  
(Present address: Yokohama Municipal Hospital)  
56 Okazawa-cho, Hodogaya-ku, Yokohama 240, Japan

Isao Tomizawa and Yoshihiko Takizawa

Department of Infectious Diseases, Minamigaoka Branch, Sapporo City General Hospital, Sapporo

Tsuyoshi Yamaguchi, Gohta Masuda, Isao Negishi and Atsushi Ajisawa

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Komagome General Hospital, Tokyo

Yoshiro Nitta, Takafumi Tsunoda and Jun-ichi Sato

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Toshima General Hospital, Tokyo

Misako Murata and Kenji Ohnishi

Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital, Tokyo

Shoichiro Irimajiri, Yasuo Matsuoka and Mitsuo Obana

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital, Kanagawa

Jyuji Hoshino

Department of Infectious Diseases, Yokohama Municipal Manji Hospital, Kanagawa

Fukiko Amano, Chie Nakamura and Akira Muramoto

Department of Communicable Diseases, Nagoya City Higashi General Hospital, Aichi

Young-Ki Kim

Department of Communicable Diseases, Kyoto City Hospital, Kyoto

Mitsuru Akao, Yoshihiro Sakaue and Junko Yamada

Infectious Disease Center, Osaka Municipal Momoyama Hospital, Osaka

Tadakazu Aisaka, Yoshiharu Tanaka, Motoko Mikami, Kazuki Yoshikawa  
and Fumiaki Tsukiyama

Department of Internal Medicine, Hiroshima City Funairi Hospital, Hiroshima

Toshiko Matsuo

Department of Internal Medicine Kitakyusyu City Asahigaoka Hospital, Fukuoka

Sankichi Horiuchi

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

Nobuichi Goto

Department of Oral Microbiology, School of Dentistry, Showa University, Tokyo

Yoshio Matsubara

Kiyose Jogu Hospital

Makoto Saito

Tokyo Health Service Association

Yatsuka Imagawa

College of Environmental Health, Azabu University

Rintaro Nakaya

Department of Home Economics, Japan Women's University

We evaluated the clinical effect, safety and usefulness of a new quinolone antimicrobial agent, temafloxacin (TMFX), in patients with acute infectious enteritis, mainly shigellosis, and carriers of enteric pathogens. The daily dose of TMFX was 600 mg, twice a day for 7 days in *Salmonella* enteritis and for 5 days in other infections.

1. Of 127 cases studied, 92 cases were evaluated: 39 cases of shigellosis, 11 of *Salmonella* enteritis, 9 of *Campylobacter* enteritis, 5 of *Vibrio parahaemolyticus* enteritis, 4 of other enteritis, 12 of polymicrobial infectious enteritis and 12 of acute enteritis that were pathogen-negative.

2. The clinical efficacy rate for symptoms was 100% in 49 cases.

3. In terms of bacteriological response, the rate of eradication was 100% in 39, 10 and 6 cases of infections caused by *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. and EPEC, respectively. It was 81.8 % in 11 cases of *Salmonella* spp..

4. As side effects, skin eruption was observed in 1 (0.8%) of 126 cases, although this symptom disappeared after withdrawal of the drug. Abnormal changes in laboratory findings were noted in 7 (6.8%) of 103 cases, and included mainly the elevation of transaminase (GOT, GPT), although they were all slight in degree.

5. In 93 evaluable cases, the clinical usefulness rates were 58.1 and 95.7% for marked satisfaction, and marked satisfaction and satisfaction, respectively.

6. The antimicrobial activity of TMFX was closest to that of ciprofloxacin, and slightly superior to ofloxacin for *Shigella* spp., *Salmonella* spp. and *Escherichia coli*. For *Campylobacter* spp., TMFX was superior to the other agents tested.

7. The fecal drug concentrations and effects on fecal microflora were determined in two patients with shigellosis.

TMFX was excreted into feces at a high concentration from 11 hours after the initial administration of TMFX until the day after the final dosage (173.1~646.2  $\mu\text{g/g}$ ).

Enterobacteriaceae and Enterococci were well suppressed, while the former did not recover to the initial level even after the final dosage. In one case, *Bacteroides* spp. was also decreased, although the total viable counts of anaerobes remained constant.

From these results, TMFX is considered to be a very useful agent for the treatment of acute enteric infections.