感染性腸炎に対するgrepafloxacin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細菌叢の検討

Grepafloxacin感染性腸炎研究班
（世話人：入交昭一郎）

松岡康夫[1,2]・入交昭一郎[2]・小花光夫
川崎市立川崎病院内科*

冨沢　功・滝沢慶彦
市立札幌病院南ヶ丘分院感染症科

新田義朗[2]・相楽裕子[2]#・角田隆文
東京都立豊島病院感染症科
（#現　横浜市立市民病院感染症科）

村田三紗子[2]・大西健児
東京都立墨東病院感染症科

山口　剛[2]・増田剛太・根岸昌功・味沢　篤
東京都立駒込病院感染症科

星野重二#
横浜市万治病院伝染科
（#現　岩井ホーム）

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

天野冨貴子#・中村千衣・村元　章
名古屋市立東市民病院伝染科
（#現　おりど病院内科）

加納英行・榊原健治
社会保健中京病院消化器科

安田典正・金　龍起
京都市立病院伝染病科

細田四郎・馬場忠雄・吉岡うた子・立脇憲一#
滋賀医科大学第二内科
（#滋賀医科大学検査部）

布施健治#1・小笠原孟史#2・作本仁志#2・宮腰正信#3・岩崎良昭#4
滋賀医科大学第二内科関連施設
（#1彦根市立病院）
（#2大津市民病院）
（#3近江八幡市民病院）
（#4湖北総合病院）

赤尾　満・阪上賀洋・東條周子・山田純子
大阪市立桃山病院感染症センター内科#
（#現　大阪市立総合医療センター）

川口義夫
大阪通信病院第一内科

相坂忠一・新美正信・築山文昭・三上素子・上村尚人・奥野博文
広島市立舟入病院内科

栗村　統#
国立呉病院内科
（#現　瀬の川病院内科）

松尾利子
北九州市立朝日ヶ丘病院内科

齋藤　誠[2]#
（財）東京都予防医学協会
（#現　昭和大学）

松原義雄[2]
清瀬上宮病院内科

今川八束[2]・福山正文
麻布大学環境保健学部・環境生物学講座

[1]論文執筆者，[2]幹事会委員

細菌性赤痢をはじめとする感染性腸炎患者および保菌者に対するgrepafloxacin（GPFX）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日1回200mg，投与期間はコレラで3日間，サルモネラ腸炎で7日間，その他の感染性腸炎で5日間とした。

1. 総投与症例数113例中，総合効果解析対象例は77例であった。

2. 患者39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41/42（97.6％），サルモネラ7/9，カンピロバクター5/9，腸管病原性大腸菌9/9などであった。

4. 総合効果は細菌性赤痢1例，サルモネラ腸炎2例，カンピロバクター腸炎1例を除く全例有効以上で，その有効率は94.8％であった。

5. 副作用（n=112）は，全例に認められなかった。臨床検査値異常（n=100）は，8例（8％）に認められた。s-GOT，s-GPT等の上昇が主なもので，いずれも軽度であった。

6. 有用性（n=78）は，非常に満足が52.6％，満足以上が89.7％であった。

7. 菌陰性腸炎1例でGPFX投与時の糞便中濃度と腸内細菌叢への影響について検討を行い，

*〒210　川崎市川崎区新川通12-1

健常人とほぼ同等の成績であった。

以上より，GPFXは細菌性赤痢をはじめとする各種感染性腸炎に対して有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words：grepafloxacin(GPFX)，感染性腸炎，糞便中薬剤濃度，腸内細菌叢

Grepafloxacin(GPFX)は大塚製薬株式会社で開発されたニューキノロン系の経口合成抗菌薬であり，その化学構造は，1位にシクロプロピル基，5位にメチル基，6位にフッ素および7位に3-メチルピペラジニル基を有し，嫌気性菌を含むグラム陽性菌，グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌活性を示し，殺菌的に作用する[1~4]。

また，本剤を健康成人に経口投与した場合，血中濃度は用量依存的に上昇し，血中半減期も従来の薬剤と比べ10～12時間と長いため，1日1回投与が可能である。組織移行性に優れており，動物実験では肺組織に血中濃度の10～14倍の組織移行が認められている。従来の薬剤とは異なり主たる排泄経路は胆汁を介する排泄であり，臨床第一相試験では，感染性腸炎に対して奏効するだけの糞便中GPFX濃度が排泄されることが認められている[5,6]。

以上のことから，感染性腸炎患者に対してGPFXの臨床応用が期待できると考え，我々は細菌性赤痢をはじめとする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，感染性腸炎患者を対象として，GPFX投与時の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も合わせて検討した。

なお，本試験中に分離された腸管系病原菌株に対するGPFXの試験管内抗菌力の検討成績は別途原著として発表する。

Ⅰ．臨 床 試 験

1．材料と方法

1） 対象

平成3年6月から平成4年7月までに全国16病院で治験が実施された。対象患者は，下記に示す病原菌に感染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)，病原性大腸菌(腸管病原性大腸菌enteropathogenic *Escherichia coli*: EPEC, 腸管侵入性大腸菌 enteroinvasive *E. coli*: EIEC, 毒素原性大腸菌enterotoxigenic *E. coli*: ETEC, 腸管出血性大腸菌enterohaemorrhagic *E. coli*: EHEC), *Campylobacter jejuni/coli*, 腸炎ビブリオ，コレラ菌，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，試験担当医師が細菌性の感染性腸炎と診断した患者は対象とした。年齢は16歳以上80歳未満のものを対象とし，性別および入院・外来は問わないものとした。ただし，下記に該当する症例は対象から除外した。

(1) 重篤な基礎疾患，合併症を有し，試験薬剤の有効性，安全性の判定が困難な症例。

(2) 他の抗菌薬併用治療を必要とする症例。

(3) キノロン系抗菌薬に対し，過敏症の既往歴のある症例。

(4) 重篤な肝・腎機能障害を有する症例。

(5) てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴のある症例。

(6) 妊娠または妊娠している可能性のある症例および授乳中の症例。

(7) 非ステロイド系消炎鎮痛剤を継続投与している症例。

(8) 試験薬剤投与直前に他の抗菌薬を投与している症例。

(9) その他，試験担当医師が不適当と判断した症例。

2） 患者の同意

投与開始前に試験の目的および方法，試験内容，試験薬剤の治療効果および副作用などについて患者本人または法定代理人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GPFX 100mgを含有する錠剤を1回2錠，1日1回朝食後経口投与した。投与日数はコレラで3日間，サルモネラ腸炎で7日間，赤痢を含むその他の感染性腸炎で5日間とした。本剤投与中は他の抗菌剤および副腎ステロイド剤は併用を禁止した。非ステロイド系消炎剤，消炎酵素剤，解熱鎮痛剤，制酸剤などの治療効果に影響を及ぼす薬剤は原則的に避けた。

4） 観察項目

(1) 菌検索

細菌性赤痢およびコレラに対する菌検索は連日行い，投与終了後も7日間以上検索することを原則とした。さらに退院後1週間前後にも1回検索するように努めた。

細菌性赤痢およびコレラ以外の感染性腸炎に対する菌検索は，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回のみの場合は投与終了翌々日以降，かつ1週間以内)とした。サルモネラ腸炎に対する菌検索は原則として投与終了後，週2回以上の頻度で，また10日間以上追跡することとした。

(2) 臨床症状

臨床症状では，体温，便性状，1日排便回数，腹痛，悪心，嘔吐，しぶり腹などの有無，程度を観察した。

(3)　臨床検査

投与開始前および投与終了後に下記検査を実施した。

血液一般：赤血球数，ヘモグロビン，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：s-GOT, s-GPT, Al-P, LDH, ビリルビン，血清アミラーゼ，BUN，クレアチニン，血清電解質(Na, K, Cl)，

尿所見：蛋白，糖，ウロビリノーゲン，沈渣，

急性期炎症反応：赤沈(1時間値)，CRP

5)　効果判定

(1)　臨床効果

臨床効果は，患者についてのみ判定し，臨床症状の推移から，試験担当医師の判断により「著効」，「有効」，「無効」，「不明」の4段階で判定した。

(2)　細菌学的効果

細菌学的効果は，投与開始時に分離された菌株ごとに試験担当医師が，「著効」，「有効」，「無効」，「不明」の4段階で判定した。

(3)　総合効果

臨床効果および細菌学的効果を勘案し，試験担当医師の判断により「著効」，「有効」，「無効」，「不明」の4段階で判定した。ただし，保菌者の場合は細菌学的効果を，菌陰性症例の場合は臨床効果をそれぞれ総合効果の判定とすることにした。

(4)　副作用および臨床検査値異常

随伴症状が発現した場合には，その症状，程度，発現日，消失日，処置，経過，転帰をもとに本剤との因果関係を試験担当医師が「明らかに関係あり」，「多分関係あり」，「関係あるかもしれない」，「関係ないらしい」，「関係なし」の5段階で判定した。その中で，「明らかに関係あり」，「多分関係あり」，「関係あるかもしれない」と判定されたものを副作用とした。

臨床検査において，投与中および投与終了後に異常変動が認められた場合には，正常値または投与開始前値に復するまで追跡調査をし，本剤との因果関係を判定することにした。因果関係については，副作用の判定と同様に，「明らかに関係あり」，「多分関係あり」，「関係あるかもしれない」と判定されたものを臨床検査値異常とした。

また，重篤な副作用，臨床検査値異常および症状，所見などの増悪をきたした場合は試験担当医師の判断により投与中止し，その中止理由，所見および経過について確認した。

(5)　有用性

総合効果，副作用および臨床検査値異常を勘案して，試験担当医師の判断により「非常に満足」，「満足」，「やや不満」，「不満」，「非常に不満」，「不明」の6段階で判定した。

(6)　幹事会

臨床効果，細菌学的効果，総合効果および有用性について，幹事会にて協議し，その成績が不一致の症例については試験担当医師が再検討した。細菌学的効果については，細菌学的効果判定基準はに準じた(Table 1-1, -2)。

2.　結　果

1)　症例の内訳

症例の内訳を Table 2に示した。

総合効果判定症例は，総投与例数113例から除外，脱落となった36例を除いた77例であった。除外症例の内訳は，本剤投与開始時に菌陰性で，症状も消失していた27例，追跡細菌検査が不十分であった2例，投与開始直前まで他の抗菌薬が投与されていた4例，投薬期間違反2例，年齢違反(14歳)の1例の計36例であった。

副作用評価症例は，総投与例数より年齢違反(14歳)1例を除く112例であった。

臨床検査値異常評価症例は，投与前および投与後において臨床検査を実施できなかった13例を除く100例であった。

有用性評価症例は，総合効果は除外したにもかかわらず，臨床検査値異常変動のため，有用性を評価した1例を含む78例であった。その背景はTable 3に示した。疾患別の内訳をTable 4-1に示した。

細菌性赤痢32例(患者：保菌者＋病後保菌者＝11:21)，サルモネラ腸炎7例(同2:5)，カンピロバクター腸炎6例(同4:2)，腸炎ビブリオ腸炎3例(同1:2)，コレラ1例(同1:0)，病原大腸菌性腸炎2例(同2:0)，プレジオモナス腸炎2例(同2:0)，複数菌感染症例13例(同5:8)，菌陰性腸炎11例(同11:0)であった。複数菌感染症例14例の内訳をTable 4-2に示した。

2)　疾患別臨床効果

疾患別臨床効果の結果をTable 5に示した。単独菌感染症例は23例，複数菌感染症例は5例，菌陰性腸炎は11例で，合計39例全てが有効以上で，有効率は100％であった。

3)　分離菌別細菌学的効果

分離菌別細菌学的効果の結果をTable 6に示した。赤痢菌属42株中著効33株，有効8株，無効1株で有効率は97.6％であった。サルモネラ属9株中有効以上が7株，無効が2株，カンピロバクター属9株中有効以上が5株，無効が4株，ビブリオ属7株中著効7株，病原大腸菌属9株中有効以上が9株であった。全体では，86株中著効64株，有効15株，無効7株で，著効率は74.4％，有効率は91.9％であった。

4)　総合効果

総合効果の結果をTable 7に示した。

細菌性赤痢では，32例中有効以上が31例で，著効率は68.8％，有効率は96.9％であった。無効例は，細菌性赤

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

Description	Efficacy
Culture negative on the 2nd day of administration ; no bacterial discharge observed thereafter ex) + + − − − − − − − − − − E − (−) ex) + + + − − − − − − − − − E − (−)	excellent
Culture negative on the 1st day after administration ; no bacterial discharge observed thereafter ex) + + + + + + − − − − − − E − (−) ex) + + − + − + − − − − − − E − (−)	good
Culture positive sporadically during and after administration ex) + + + + − − − + − + − − E − (−) ex) + − − − − − − − + − − − E − (−)	poor
Culture negative after the day of administration ; no bacterial discharge observed thereafter ex) + − − − − − − − − − − − E − (−)	unknown
Culture negative after the 1st day of administration; no bacterial discharge observed thereafter but another antimicrobial agent administered ex) + + + + + + − − − − − − − E − (−) ex) + + − − − − − − − − − − − E − (−)	

⟷ : administration of grepafloxacin
⟷ : 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 grepafloxacin on causative isolates other than *Shigella* spp.

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

\+ : culture positive − : culture negative

痢1例，サルモネラ腸炎2例，カンピロバクター腸炎1例の計4例のみであった。全体の有効率は，77例中著効45例，有効が28例，無効が4例で著効率は57.1%，有効率は94.8%であった。

Table 2. Number of cases analyzed

Item	No. of cases
Total cases	113
• cases evaluated for usefulness	78
• cases evaluated for clinical and/or bacteriological efficacy	77
• cases evaluated for adverse reaction	112
• cases evaluated for laboratory findings	100
Cases excluded	36
• neither causative organisms nor symptoms	27
• insufficient stool culture	2
• preceeding antimicrobial agents	4
• inadequate administration of grepafloxacin	2
• less than 16 years of age	1

5)　副作用

副作用は全例とも認められなかった。

6)　臨床検査値異常

臨床検査値異常変動症例についてTable 8に示した。

臨床検査値の異常変動は，100例中8例(8%)に認められた。トランスアミナーゼの上昇が主なものであり，重篤なものはなく，いずれも一過性の変動であった。

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

Age (years)	Male	Female	Total
16～19	4	0	4
20～29	17	15	32
30～39	8	9	17
40～49	7	7	14
50～59	0	5	5
60～69	2	2	4
70～	1	1	2
Total	39	39	78

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
	clinical efficacy only	clinical and bacteriological efficacy	sub total		
Shigellosis	0	11	11	21	32
Enteritis caused by					
Salmonella spp.	0	2	2	5	7
C. jejuni	0	4	4	2	6
Vibrio spp.	0	1	1	2	3
V. cholerae	0	1	1	0	1
EPEC*	0	1	1	0	1
ETEC**	0	1	1	0	1
P. shigelloides	0	2	2	0	2
Polymicrobial infection	0	5	5	8	13
Pathogen negative enteritis	11	0	11	0	11
Total	11	28	39	38	77

* EPEC: Enteropathogenic *E. coli*
** ETEC: Enterotoxigenic *E. coli*

Table 4-2. List of polymicrobial infections

S. sonnei I, *V. parahaemolyticus*	1
S. sonnei, *P. shigelloides*	1
S. sonnei, *A. sobria*	1
S. sonnei, ETEC 06	1
S. flexneri 1b, *C. jejuni*	1
S. flexneri 1a, *V. cholerae* 0-1	1
S. boydii 13, *P. shigelloides*	1
Salmonella 07, *C. jejuni*	1
V. parahaemolyticus, non 01 *V. cholerae*	1
V. parahaemolyticus, *A. hydrophila*	1
S. sonnei, EPEC* 044, ETEC** 08	2
S. sonnei, *P. shigellodies*, EPEC 044	1
V. cholerae, *Salmonella* 04, *C. jejuni*	1

*EPEC: Enteropathogenic *E. coli*
**ETEC: Enterotoxigenic *E. coli*

Table 5. Clinical efficacy of grepafloxacin

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy			excellent (%)	excellent + good (%)
		excellent	good	poor		
Shigellosis	11	5	6	0	5/11 (45.5)	11/11 (100)
Enteritis caused by						
Salmonella spp.	2	0	2	0	0/2	2/2
C. jejuni	4	0	4	0	0/4	4/4
V. parahaemolyticus	1	1	0	0	1/1	1/1
V. cholerae	1	1	0	0	1/1	1/1
EPEC*	1	0	1	0	0/1	1/1
ETEC**	1	1	0	0	1/1	1/1
P. shigelloides	2	1	1	0	1/2	2/2
Polymicrobial infection	5	3	2	0	3/5	5/5
Pathogen-negative enteritis	11	2	9	0	2/11 (18.2)	11/11 (100)
Total	39	14	25	0	14/39 (35.9)	39/39 (100)

*EPEC: Enteropathogenic *E. coli*
**ETEC: Enterotoxigenic *E. coli*

Table 6. Bacteriological efficacy of grepafloxacin

Organism	No. of isolates	Bacteriological efficacy			excellent (%)	excellent + good (%)
		excellent	good	poor		
Shigella spp.	42	33	8	1	33/42 (78.6)	41/42 (97.6)
Salmonella spp. / *S. montevideo*	9	6	1	2	6/9	7/9
Campylobacter spp. / *C. jejuni*	9	2	3	4	2/9	5/9
Vibrio spp.	7	7	0	0	7/7	7/7
V. cholerae	3	3	0	0	3/3	3/3
E. coli	9	6	3	0	6/9	9/9
EPEC*	4	2	2	0	2/4	4/4
ETEC**	4	3	1	0	3/4	4/4
EIEC***	1	1	0	0	1/1	1/1
P. shigelloides	5	5	0	0	5/5	5/5
A. sobria, A. hydrophilia	2	2	0	0	2/2	2/2
Total	86	64	15	7	64/86 (74.4)	79/86 (91.9)

* EPEC: Enteropathogenic *E. coli*
** ETEC: Enterotoxigenic *E. coli*
*** EIEC: Enteroinvasive *E. coli*

Table 7. Global clinical efficacy of grepafloxacin

Diagnosis	No. of cases	Global clinical efficacy			excellent (%)	excellent + good (%)
		excellent	good	poor		
Shigellosis	32	22	9	1	22/32 (68.8)	31/32 (96.9)
Enteritis caused by						
Salmonella spp.	7	4	1	2	4/7	5/7
Campylobacter spp.	6	2	3	1	2/6	5/6
Vibrio spp.	3	3	0	0	3/3	3/3
V. cholerae	1	1	0	0	1/1	1/1
EPEC*	1	0	1	0	1/1	1/1
ETEC**	1	1	0	0	1/1	1/1
P. shigelloides	2	2	0	0	2/2	2/2
Polymicrobial infection	13	8	5	0	8/13 (61.5)	13/13 (100)
Pathogen negative enteritis	11	2	9	0	2/11 (18.2)	11/11 (100)
Total	77	45	28	4	45/77 (58.4)	73/77 (94.8)

*EPEC: Enteropathogenic *E. coli*
**ETEC: Enterotoxigenic *E. coli*

7) 有用性

有用性の結果をTable 9に示した。

細菌性赤痢では32例中，30例が満足以上であり，その有用率(「非常に満足」+「満足」)は93.8%であった。サルモネラ腸炎では8例中5例，カンピロバクター腸炎では6例中5例が満足以上であった。全体での有用率は89.7%であった。

Ⅱ．体内動態試験(GPFX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

都立豊島病院感染症科を受診し，1日便回数が2回以上，便性状が泥状または水様である感染性腸炎を対象とした。年齢は16歳以上80歳未満で，採便の際，糞便中

Table 8. Abnormal changes in laboratory findings

Case	Sex	Age (yr)	Organisms	Item	Laboratory findings before	after	follow-up	Relation to grepafloxacin
1.	F	20	*S. sonnei* EPEC* 044, ETEC** 08	s-GPT	16	51		possible
2.	M	22	*V. parahaemolyticus* non 01 *V. cholerae*	s-GPT	14	55	16	possible
3.	F	37	Pathogen negative	Eos	3 (297)	14 (504)		possible
4.	F	62	*Salmonella*	s-GOT s-GPT Al-P	29 19 116	68 118 252	23 31 187	probable
5.	M	19	*S. sonnei*	s-GOT s-GPT LDH	20 16 130	180 207 259	88 30 131 71 216 155	probable
6.	F	29	*S. sonnei*	s-GPT	20	37	22	possible
7.	M	21	*S. boydii* 13 *P. shigelloides*	s-GPT Urine protein	24 −	55 +	 −	possible
8.	F	20	Pathogen negative	s-GOT s-GPT LDH	15 16 345	35 34 902	48 27 71 49 306	probable

*EPEC: Enteropathogenic *E. coli*
**ETEC: Enterotoxigenic *E. coli*

Table 9. Usefulness of grepafloxacin

Diagnosis	No. of cases	Usefulness: markedly satisfactory	satisfactory	fairly satisfactory	unsatisfactory	markedly unsatisfactory	markedly satisfactory (%)	markedly satisfactory+satisfactory (%)
Shigellosis	32	22	8	2	0	0	22/32 (68.8)	30/32 (93.8)
Enteritis caused by								
Salmonella spp.	8	4	1	0	3	0	4/8	5/8
C. jejuni	6	2	3	0	1	0	2/6	5/6
Vibrio spp.	3	3	0	0	0	0	3/3	3/3
V. cholerae	1	1	0	0	0	0	1/1	1/1
EPEC*	1	0	1	0	0	0	0/1	1/1
ETEC**	1	1	0	0	0	0	1/1	1/1
P. shigelloides	2	2	0	0	0	0	2/2	2/2
Polymicrobial infection	13	5	7	1	0	0	5/13 (38.5)	12/13 (92.3)
Pathogen negative enteritis	11	1	9	0	1	0	1/11 (9.1)	10/11 (90.9)
Total	78	41	29	3	5	0	41/78 (52.6)	70/78 (89.7)

*EPEC: Enteropathogenic *E. coli*
**ETEC: Enterotoxigenic *E. coli*

に尿の混入を避けるため男性を優先することとした。

2) 投与方法

GPFX100mg錠を1回2錠，1日1回，5日間連続経口投与とした。

3) 検体の採取と保存

糞便は自然排泄便を全量，毎回採取し，採取後速やかにガスパック100嫌気システム(BBL)に移し嫌気状態とし，5℃に冷蔵保存した。

糞便中薬剤濃度測定用にはGPFXの初回投与後2～3時間頃に1回以上，自然排泄便から検体を採取し，投与2日後あるいは投与3日後，および投与終了翌日に自然排便より各1回検体を採取した。

腸内細菌叢検索用にはGPFXの投与開始前に1回，および投与2日後あるいは投与3日後，投与終了翌日，投与終了後1週間頃に自然排便より各1回検体を採取し，その検体は，薬剤濃度測定，腸内細菌叢検索の両方に用いることにした。腸内細菌叢検索用については5℃，薬剤濃度測定用については－20℃で保存した。

血清は投与開始日，投与2日後および投与終了翌日に，いずれも投与約2時間後に採血を行い，薬剤濃度測定まで－20℃で凍結保存した。

4) 濃度測定

腸内細菌叢検索および血清薬剤濃度測定は㈱三菱油化ビーシーエルにて，HPLC法を用いて行った。

5) 腸内細菌叢の検索

嫌気的環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％$(NH_4)_2SO_4$，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・HCl・H_2O：0.5g，L-ascorbic acid(25％水溶液)：2ml，Na_2CO_3(8％溶液)：50ml，Agar：0.5g，蒸留水：860mlを組成とした。

また好気性菌検索用培地はTrypticase soy agar (BBL)，CLED medium(OXOID)，Mannitol salt agar(日水)，EF agar(日水)，DHL agar(日水)，NAC agar(栄研)，*Candida* agar(日水)，SS agar(BBL)，TCBS agar(BBL)，*Campylobacter* agar(BBL)を，嫌気性菌検索用培地はBL agar(栄研)，EG agar(栄研)，BBE agar(極東)，Kanamycin CW agar(日水)，LBS modified agar(BBL)，FM modified agar(日水)，*Veillonella* agar(Difco)，CCFA agar(OXOID)をそれぞれ用いた。

2. 結果

1) 糞便中薬剤濃度

糞便中薬剤濃度の試験スケジュールについてTable 10に示した。

投与開始日から3日間と投与終了翌日および投与終了7日後に糞便を回収した。GPFXの糞便中濃度は投与開始1日後90.7μg/g，投与開始2日後から投与終了翌日までの間では78.9～217μg/gと高い濃度が認められた。

2) 血清中薬剤濃度

GPFX 3日目投与した後，2時間後に血清中濃度を測定した。その血清中濃度は0.18μg/mlであった。また，5日間投与終了1日後，糞便濃度測定2時間後に同様に血清中濃度を測定した。その血清中濃度は0.21μg/mlであった。

3) 腸内細菌叢の変動

腸内細菌叢の変動をFig. 1に示した。

好気性菌群である*Enterococcus* spp.は投与前菌数6.0×10^8/gから投与開始2日後に1.1×10^6/gまで減少したが，投与終了翌日には1.3×10^6/gに，投与終了7日後には3.4×10^8/gまで回復した。総菌数でも4.2×10^9/gから投与終了日1.0×10^5/gまで減少したが，投与終了7日後には4.2×10^9/gまで回復した。

一方，嫌気性菌群であるLec(－)*Clostridium*は投与2日後に消失したが，投与終了7日後には1.4×10^8/gまで回復した。継続して分離された*Bifidobacterium*, Peptococcaceae, *Bacteroides* spp.は大きな変動はなかった。また，総菌数も同様に大きな変動はなかった。

Table 10. Concentration of grepafloxacin in the feces (one case)

Day of study (day)	1st. day of dosing (7/8)	1 (7/9)	2 (7/10)	3 (7/11)	4 (7/12)	5 (7/13)	6 (7/14)	11 (7/19)
Administration of grepafloxacin (200 mg × 1)	↑	↑	↑	↑	↑			
Fecal collection time	8:45 12:35	10:30	8:45 11:00			7:25		10:30
Concentration in feces (μg/g)	ND 1.20	90.7	78.9 217			113		ND
Serum concentration (μg/ml)			0.18 (after 2 h)			0.21 (after 2 h)		

ND: not done

Ⅲ. 考　　察

我々はこれまでに各種ニューキノロン薬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[7~15]。

今回，新たに開発されたGPFX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[1~4]，血中半減期が12時間と長く1日1回の投与が可能であること，胆汁を介して糞便中に排出され，腸管循環が認められ高濃度の糞便中薬剤濃度が得られたと考えられること[16]などから，本剤の感染性腸炎に対する有用性について検討し，合わせて感染性腸炎患者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した。

本試験中に分離されたGPFXの試験管内抗菌力は *Shigella* spp. (37株): 0.1μg/ml, *Salmonella* spp. (23株): 0.2μg/ml, *C. jejuni* (15株): 0.39μg/mlと低いMIC値を示し，全体では，ciprofloxacin (CPFX) よりやや劣るものの既存同系薬norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) に比べ優れていた[18]。

細菌学的検討では，分離頻度の一番高い赤痢菌属の細菌学的効果が97.6%であり，特に2日以内に除菌された著効率は78.6%と高かった。大部分が保菌者であったサルモネラでは9株中7株が有効以上であった。コレラの単独感染の1株および複数菌感染の2株，合計3株全てが著効であり，投与翌日に3株とも菌が消失し，早い除菌効果が確認された。その他の病原菌についても高い有効率を示し，全体での著効率は74.4%，有効率は91.9%と満足できる結果であった。このことは，できるがぎり早く除菌が期待される疾患としては十分満足された結果であった。尚本成績にはカンピロバクター腸炎が含まれているが，カンピロバクターはニューキノロン薬に耐性を獲得しやすく，再排菌を認める症例が多いため，現在では，感染性腸炎の原因菌がカンピロバクターと判明した時点でマクロライド系薬剤に変更すべきとされている[16~17]。この意味から，カンピロバクターを除いて，今回の細菌学的効果をみると，有効以上で96.1%と非常に高い有効率を示した。

臨床効果の検討では，著効率35.9%，有効率100%と臨床症状を有している患者に対しても，高い有効性が示された。著効率においては既存同系薬と同等な著効率を示した[7~15]。有効症例が多い理由としては，近年確かに有効ではあるが著効と判定しにくい症例が増加している傾向があるためと考えられた。

臨床効果と細菌学的効果を合わせた総合効果の検討では，著効率58.4%，有効率94.8%と既存同系薬に比べ同等もしくはそれ以上の高い有効率を示した。無効例4例のうち，赤痢菌の1例は，投与終了翌日に，排便がないため，便をかき出した中に赤痢菌を認めた症例であり，

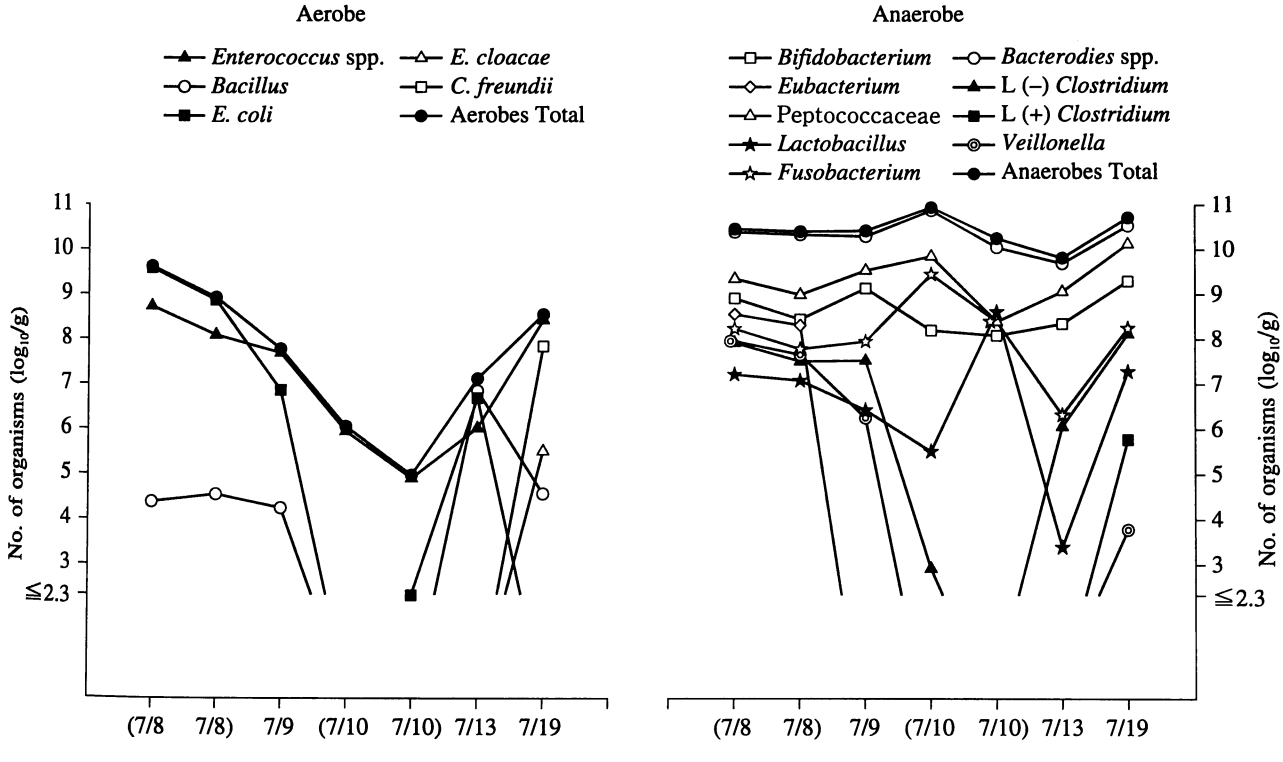

Fig. 1. Effects of grepafloxacin on fecal microflora (one case).

その後の排菌は認められていない症例であった。またこの症例における投与前のMIC値については未測定であった。サルモネラ腸炎2例，カンピロバクター腸炎1例の無効例はそれぞれ投与開始13日後，20日後および7日後の再排菌症例であった。13日後に再排菌をみたサルモネラ症例は*Salmonella* 08で，再排菌時のMICは0.39μg/mlであった。また，カンピロバクター腸炎における再排菌時*C. jejuni*のMICは0.39μg/mlであった。両者とも優れたMICを示しながら，何故，再排菌をみたのか明確にすることはできなかった。なお20日後に再排菌をみたサルモネラ腸炎のMICは未測定であった。

副作用は全例において1例も認められなかった。臨床検査値異常変動は100例中8例(8%)に認められ，トランスアミナーゼの上昇が主なものであったが，重篤なものはなく，一過性のものであった。

臨床検査値異常発現頻度が8%と他の領域感染症に比べ若干頻度が高かった。相楽らの報告でも，従来，感染性腸炎の試験ではトランスアミナーゼの上昇が他の領域に比べて若干多い傾向が認められているが，その理由については明らかにされていない[19]。

有用性の検討では，非常に満足が52.6%，満足以上が89.7%と高い有用率を示した。他の既存同系薬の成績[7~15]とほぼ同等であった。

腸内細菌叢に対する影響は同一の患者1例で検討された。

糞便中薬剤濃度測定の検討では，投与開始翌日に90.7μg/g，投与開始2日後から投与終了翌日までの間では，78.9～217μg/gと高い糞便GPFX濃度が認められ，感染性腸炎由来の分離株に対する抗菌活性を示すに充分の薬剤濃度が確認された。

投与開始後，好気性菌群である*Enterococcus* spp. が抑制され，総菌数も同様に減少の傾向を示したが，投与終了7日後には回復した。嫌気性菌群のLec(－) *Clostridium*は投与開始2日後消失したが，投与終了7日後には回復した。嫌気性菌群の総菌数では大きな変動はなかった。経過中*Clostridium difficile*の検出はされず，下痢様症状もみられなく，臨床症状においても1日後に有形便になった。

このことより感染性腸炎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にほぼ等しいと思われた。

以上の成績より服薬回数が1日1回200mgで従来のニューキノロン薬に比べ，同等もしくはそれ以上の成績が認められ，安全性においても副作用を認めなかったGPFXは細菌性赤痢をはじめとする各種感染性腸炎に対して有用な薬剤であることが示唆された。

文　献

1) Neu H C, Fang W, Gu J and Chin N: *In vitro* activity of OPC-17116. Antimicrob Agents Chemother 36: 1310～1315, 1992
2) Sader H S, Erwin M E and Jones R N: *In vitro* activity of OPC-17116 compared to other broad-spectrum fluoroquinolones. Eur J Clin Microbiol 11: 372～381, 1992
3) Imada T, Miyazaki S, Nishida M and Yamaguchi K: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a new quinolone, OPC-17116. Antimicrob Agents Chemother 36: 573～579, 1992
4) Wakebe H and Mitsuhashi S: Comparative *in vitro* activities of a new quinolone OPC-17116, possessing potent activity against Gram-positive bacteria. Antimicrob Agents Chemother 36: 2185～2191, 1992
5) Uematsu T, Nagashima S, Takiguchi Y and Nakashima M: OPC-17116, a new quinolone: Phase I study. 31st ICAAC, abstract no. 1481, Chicago, October, 1991
6) Akiyama H, Koike M, Nii S, Ohguro K and Odomi M: OPC-17116, an excellently tissue-penetrative new quinolone: Pharmacokinetic profiles in animals and antibacterial activities of metabolites. 31st ICAAC, abstract no. 1477, Chicago, October, 1991
7) 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
8) 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
9) 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
10) 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。Chemotherapy 33(S-7): 341～366, 1985
11) 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
12) 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
13) 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
14) 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る糞便中薬剤濃度と腸内菌叢

の検討。Chemotherapy 40 (S-3): 170～187, 1992

15) 相楽裕子，他(12施設)：感染性腸炎に対するTemafloxacinの臨床的検討。Chemotherapy 41 (S-5): 464～478, 1993

16) Segreti J, Gootz TD, Goodman LJ, *et al.*: High-level quinolone resistance in clinical isolates of *Campylobacter jejuni*. J Infect Dis 165: 667～670, 1992

17) 小花光夫，松岡康夫，入交昭一郎：*Campylobacter*腸炎患者の治療における問題点－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－。感染症誌 66: 923～929, 1992

18) 今川八束，福山正文：キノロン系抗菌薬grepafloxacin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。日化療会誌43 (S-1): 314～318, 1995

19) 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

Clinical study on the effects of grepafloxacin on infectious enteritis and assessment of the fecal drug level and intestinal bacterial flora in a patient with infectious enteritis

Research Group on grepafloxacin on Infectious Enteritis
(Manager; Shoichiro Irimajiri)

Yasuo Matsuoka, Shoichiro Irimajiri and Mitsuo Obana
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital, Kanagawa
12-1 Shinkawa-dori, Kawasaki-ku, Kawasaki-city, Kanagawa 210, Japan

Isao Tomizawa and Yoshihiko Takizawa
Department of Infectious Diseases, Sapporo City General Hospital, Sapporo

Yoshiro Nitta, Hiroko Sagara[#] and Takafumi Tsunoda
Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Toshima General Hospital, Tokyo
([#] Present address: Department of Infectious Diseases, Yokohama Municipal Hospital)

Misako Murata and Kenji Ohnishi
Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Bokuto General Hospital, Tokyo

Tsuyoshi Yamaguchi, Gohta Masuda, Masayoshi Negishi and Atsushi Ajisawa
Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Komagome General Hospital, Tokyo

Juji Hoshino[#]
Department of Infectious Diseases, Yokohama City Manji Hospital, Kanagawa
([#] Present address: Iwai-Home)

Fumio Matsumoto and Takeo Imai
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Midwives and Nurses Training School Hospital, Kanagawa

Fukiko Amano[#], Chie Nakamura and Akira Muramoto
Department of Communicable Diseases, Nagoya City Higashi General Hospital, Aichi
([#] Present address: Department of Internal Medicine, Orido Hospital)

Hideyuki Kanou and Kenji Sakakibara
Department of Gastroenterology, Social Insurance of Chukyo Hospital

Norimasa Yasuda and Young-Ki Kim
Department of Communicable Diseases, Kyoto City Hospital, Kyoto

Shiro Hosoda, Tadao Bamba, Utako Yoshioka and Kenichi Tatewaki[#]
Second Department of Internal Medicine, Shiga Medical University
[#] Department of Examination, Shiga Medical University

Kenji Fuse[#1], Takeshi Ogasawara[#2], Hitoshi Sakumoto[#2], Masanobu Miyakoshi[#3] and Yoshiaki Iwasaki[#4]
Affiliate Hospital of the Second Department of Internal Medicine, Shiga Medical University
([#1] Hikone Municipal Hospital)
([#2] Otsu Municipal Hospital)
([#3] Ohmihachiman Municipal Hospital)
([#4] Kohoku General Hospital)

Mitsuru Akao, Yoshihiro Sakaue, Kaneko Tojo and Jyunko Yamada
Infectious Diseases Center, Osaka Municipal Momoyama Hospital, Osaka[#]
([#] Present address: Osaka City General Hospital)

Yoshio Kawaguchi
First Department of Internal Medicine Osaka Teishin Hospital, Osaka

Tadakazu Aisaka, Masanobu Niimi, Fumiaki Tsukiyama, Motoko Mikami, Naoto Uemura and Hirofumi Okuno
Department of Internal Medicine, Hiroshima City Funairi Hospital, Hiroshima

Osamu Kurimura[#]
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital
([#] Present address: Department of Internal Medicine, Senogawa Hospital)

Toshiko Matsuo
Department of Internal Medicine, Kitakyushu City Asahigaoka Hospital

Makoto Saito[#]
Tokyo Health Service Association
([#] Present address: Showa University, School of Medicine)

Yoshio Matsubara
Department of Internal Medicine, Kiyose Jogu Hospital, Tokyo

Yatsuka Imagawa and Masafumi Fukuyama
Department of Environmental Health and Department of Environmental Biology, Azabu University, Kanagawa

The efficacy, safety and usefulness of grepafloxacin (GPFX) for patients with acute infectious enteritis, and the carriers mainly of bacillary dysentery, were investigated. The drug was administered at a daily dose of 200 mg once a day for 3 days to patients with cholera, 7 days to patients with *Salmonella* enteritis and 5 days to patients with other conditions of infectious enteritis including dysentery.

1. The global clinical efficacy was analyzed in 77 of the 113 patients who received administration.
2. The drug was markedly effective or effective for symptoms in 39 patients, and the rate of efficacy was 100%.
3. Bacteriologically, the drug was effective for dysentery bacillus in 41 (97.6%) of 42, *Salmonella* in 7 of 9, *Campylobacter* in 5 of 9 and enteropathogenic *Escherichia coli* in 9 of 9.
4. The global clinical efficacy for 72 cases (excluding 4 cases: 1 with bacillary dysentery, 2 with *Salmonella* enteritis and 1 with *Campylobacter* enteritis) was 94.8% (72/76).
5. None of the patients (n = 112) had side effects. Abnormal findings were observed in 8 (8%) of the

patients (n 100) on laboratory tests. Elevations of s-GOT and s-GPT were the main findings, but they were mild.

6. As to usefulness, 52.6% of the patients (n = 78) were very satisfied, and 89.7% were satisfied or very satisfied.

7. The influence of GPFX administration on fecal level and intestinal bacterial flora was investigated in one patient with bacterium-negative enteritis. Results approximately equivalent to those in healthy subjects were obtained.

The above results suggest that GPFX is highly useful for infectious enteritis conditions such as bacillary dysentery.