

感染性腸炎に対する Balofloxacin 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

Balofloxacin 臨床評価研究会感染性腸炎研究班

川崎市立川崎病院内科	滋賀医科大学第2内科関連施設
小花 光夫 ^{1,2)} 入交昭一郎 ^{2,3)}	布施 建治 ^{*1} 作本 仁志 ^{*2} 岩崎 良昭 ^{*3}
市立札幌病院感染症科	吉川 邦生 ^{*4}
富澤 功 滝澤 慶彦 坂本裕美子	(^{*1} 彦根市立病院)
東京都立豊島病院感染症科	(^{*2} 大津市民病院)
新田 義朗 ^{2)*1} 角田 隆文 ^{*1} 福田 浩之 ^{*2}	(^{*3} 公立湖北総合病院)
(^{*1} 現 東京都立荏原病院感染症科)	(^{**} 長浜赤十字病院)
(^{*2} 現 千葉大学医学部附属病院第1内科)	京都市立病院伝染病科
東京都立駒込病院感染症科	大久保秀夫 金 龍起
山口 剛 ^{2)*} 増田 剛太 根岸 昌功	大阪市立桃山病院感染症センター内科 [*]
味澤 篤	赤尾 満 阪上 賀洋 東條 周子
(^{*現} 東京都中野区保健衛生部)	天津 純子 吉田 英樹
東京都立墨東病院感染症科	(^{*現} 大阪市立総合医療センター)
村田三紗子 ²⁾ 大西 健児	広島市立舟入病院内科
横浜市立市民病院感染症部	相坂 忠一 三上 素子
相楽 裕子 ²⁾ 佐島 敬清 [*]	国立呉病院第2内科
[*] 同 病院消化器科	栗村 統 [*] 香川 和徳
神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科	(^{*現} 瀬野川病院内科)
松本 文夫 今井 健郎 桜井 馨	清瀬上宮病院
高橋 孝行	松原 義雄 ²⁾
名古屋市立東市民病院伝染科	麻布大学環境保健学部環境微生物学教室
加藤 孝治 [*] 森 正幹	今川 八束 ²⁾ 福山 正文
(^{*現} 同病院消化器内科)	(財)東京都予防医学協会
滋賀医科大学第2内科	齋藤 誠 ^{2)*}
細田 四郎 ²⁾ 馬場 忠雄 佐々木雅也	(^{*現} 昭和大学)
立脇 憲一	

¹⁾論文執筆者, ²⁾幹事会委員, ³⁾Balofloxacin 臨床評価研究会感染性腸炎研究班班長

(平成7年6月14日受付)

(平成7年8月8日受理)

Key words: balofloxacin, infectious enteritis, fecal concentration, intestinal microbial flora

別刷請求先: (〒210) 川崎市川崎区新川通12-1
川崎市立川崎病院内科 小花 光夫

平成7年9月20日

要 旨

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 balofloxacin (BLFX) 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 2 錠 (1 錠中に BLFX 100mg 含有)、1 日 2 回、朝夕食後 (1 日量 400mg) に経口投与した。投与日数は原則として 5 日間としたが、サルモネラ腸炎患者およびその保菌者は 7 日間、コレラ患者は 3 日間とした。

1. 総投与例数 135 例中、有効性解析対象症例は 89 例であった (細菌性赤痢 43 例、サルモネラ腸炎 14 例、腸管病原性大腸菌性腸炎 8 例、コレラ 3 例、その他の病原菌による腸炎 7 例、複数菌感染 6 例、菌陰性急性腸炎 8 例)。

2. 患者 52 例における臨床効果 (対症状効果) は細菌性赤痢で著効率 63.1%、有効率 94.7%、サルモネラ腸炎で著効率 30.0%、有効率 100% であり、全体では著効率 51.9%、有効率 96.2% であった。

3. 細菌学的効果は赤痢菌属で 100%、サルモネラ菌属で 85.7% の有効率であり、全体では著効率 89.7%、有効率 97.4% であった。

4. 副作用 (n=133) は発疹、手掌のしびれ感、嘔気、口内炎などが計 5 例 (3.8%) に認められた。また、臨床検査値異常 (n=115) は、20 例 (17.4%) に認められたが、GOT、GPT などの増加が主なもので、いずれも軽度であった。

5. 有用性 (n=82) は、非常に満足が 62.2%、満足以上が 89.0% であった。

6. BLFX 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ったが、健常人とほぼ同等の成績であった。

以上より、BLFX は細菌性赤痢を初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思われる。

序 文

Balofloxacin (BLFX) は中外製薬株式会社において開発されたニューキノロン系合成抗菌薬である。本剤はキノリン骨格 7 位にピペリジン環ならびに 8 位にメトキシ基を導入した新規のニューキノロン剤であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌、さらに嫌気性菌までの幅広い菌種に抗菌力を有し、かつ強い殺菌作用を示す¹⁾。そして、本剤は動物実験では腎毒性、光毒性を認めず、既存類薬に比較して安全性が高いことがこれまでの臨床試験から示唆されている²⁾。

そこで、今回我々は平成 4 年 6 月から平成 6 年 10 月までの間に、本剤を細菌性赤痢を主とした急性感染性腸炎患者および保菌者 135 例に投与し、その有効性、安全性および有用性を検討した。

また、感染性腸炎患者 2 名を対象として BLFX 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。

臨 床

1. 対象と方法

1) 対象

平成 4 年 6 月から平成 6 年 10 月までに前掲の全国 14 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、サルモネラ菌属 (チフス菌、パラチフス A 菌を除く)、腸管病原性大腸菌 (病原大腸菌血清型 enteropathogenic *Escherichia coli*, 組織侵入性大腸菌 enteroinvasive *E. coli*, 腸管出血性大腸菌 enterohemorrhagic *E. coli*)、腸炎ビブリオ、コレラ菌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、臨床症状から主治医が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。なお、カンピロバクター腸炎と判明した場合にはその時点で有効性解析に関しては対象外とした。年齢は 16 歳以上 80 歳未満とし、性別は問わなかったが、重篤な基礎疾患あるいは合併症を有する者、キノロン系抗菌剤に対してアレルギーの既往のある者、重篤な肝・腎機能障害を有する者、てんかんなどの痙攣性疾患またはこれらの既往のある者、妊娠または妊娠している可能性のある者および授乳中の者など、主治医が不

適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、試験の目的、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て十分な説明を行い、被験者になることの同意を文書または口頭で得た。

3) 投与方法

1錠中に BLFX 100mg を含有する錠剤を1回2錠、1日2回、朝、夕食後(1日量400mg)に経口投与したが、初回投与はこれにこだわらなかった。投与日数は原則として5日間とした。ただし、サルモネラ腸炎患者およびその保菌者は7日間、コレラ患者は3日間とした。本剤投与中は他の抗菌剤およびステロイド剤、解熱鎮痛剤、制酸剤などの併用を禁止した。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

細菌性赤痢およびコレラの患者・保菌者に対しては原則として投与開始前、投与中は連日菌検索を施行し、可能な限り投与終了後7日間まで追跡することとした。この場合、投与終了日の翌々日以降に隔日以上の間隔で、少なくとも3回検索を行うように努めた。入院中に上記の期間追跡ができなかった症例では、退院後1週間前後に1回検索することとした。

赤痢菌、コレラ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後翌々日以降1週間以内)としたが、サルモネラ腸炎患者および保菌者については可能な限り週2回以上の頻度で、投与終了後10日間以上追跡することとした。

(2) 臨床症状

患者においては、最高体温、便性状、1日排便回数ならびに腹痛、悪心、嘔吐、しぼ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) 臨床検査

血液像(赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数)、血沈(1時間値)、血液生化学(S-GOT、S-GPT、Al-P、総および直接ビリルビン、LDH、 γ -GTP、BUN、血清クレアチニン、血清電解質)、尿所見(蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣)、CRPなどの各種検査を原則として投与開始前および終了後に行った。投与開始以降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因果関係について主治医のコメントを記載する一方、正常値または投与開始前値に復するまで追跡調査することとした。

(4) 副作用

副作用と思われる随伴症状が発現した場合には、そ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。

5) 効果判定

(1) 臨床効果

患者についてのみ、解熱(37°C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、自・他覚症状および臨床検査所見の推移を考慮して、主治医が著効、有効、無効の3段階に判定した。これらのいずれにも判定できないときは、不明とした。

(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に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、赤痢菌属およびコレラ菌については Table 1-1 に示した判定基準に、また赤痢菌属、コレラ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、不明の4段階に判定した。

(3) 異種菌属による複数菌感染

臨床効果については複数菌感染症例として1つの判定を行い、また、細菌学的効果については、個々の菌属毎に判定した。

(4) 安全性

副作用および臨床検査値の推移をもとにして、

Table 1-1 Criteria for bacteriological efficacy on *Shigella* spp. and *Vibrio cholerae* O1

Description		Efficacy
Culture negative on the 2nd day of administration ; no bacterial discharge observed thereafter		excellent
ex)	←————→ E (-)	
ex)	←————→ E (-)	good
ex)	+ + - - - - - - - - E (-)	
ex)	+ - + - + - - - - - E (-)	poor
ex)	+ + + - - - + - + - - - E	
Bacterial discharge observed after the expiration of administration		poor
ex)	+ + + - - - + - + - - - E	
ex)	- - - - - + - - - E	unknown
Culture negative before administration ; no bacterial discharge observed thereafter		
ex)	- - - - - - - - - E (-)	unknown
Culture negative after the expiration of administration ; no bacterial discharge observed thereafter but another antimicrobial agent administered		
ex)	←————→ ←-----→ E (-)	unknown
ex)	←————→ ←-----→ E (-)	

←————→ : Administration of balofloxacin, ←-----→ : Administration of another antimicrobial agent.

+ : Culture positive, - : Culture negative, E : The day of discharge from hospital, () : Culture after discharge from hospital

主治医が「安全である」「ほぼ安全である」, 「やや問題がある」, 「問題がある」の4段階に判定した。なお、投与終了後に臨床検査が行われなかった症例については安全性の判定から除外した。

(5) 有用性

臨床効果, 細菌学的効果および安全性をあわせて考慮して, 「極めて有用」, 「有用」, 「やや有用」, 「有用性なし」の4段階に判定した。なお、投与終了後に臨床検査が行われなかった症例については安全性の判定から除外したため, 有用性の判定からも除外した。

(6) 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, 必要に応じて主治医の意見も再確認しつつ, 幹事会でその採否について検討した。

2. 成績

1) 症例の内訳 (Table 2)

総投与症例は135例であった。その中で, 年齢16歳未満の症例1例, 投薬途中で来院しなかった症例2例, 途中で投与量を変更したり, 投与量や投与期間が不適切であった症例5例, 観察が不十分であった症例7例, 対象外疾患(カンピロバクター腸炎) 7例, 基礎疾患が重篤なため不適切とされた症例1例および本剤投与開始時に腸管系病原菌が検出されず, 症状も消失していた症例23例を含む計46例が臨床効果および細菌学的効果判定から

Table 1-2 Criteria for bacteriological efficacy on the causative isolates other than *Shigella* spp. and *Vibrio cholerae* O1

Description			Efficacy
On the day of administration	During administration	After administration	
+	-	-	Excellent
+	-	-	
-	+	-	good
not tested	-	-	
+	not tested	-	-
+	-	-	
-	+	+	-
not tested	-	-	
+	-	+	poor
not tested	-	-	
-	not tested	+	-
not tested	-	-	
-	not tested	-	-
not tested	-	-	
+	+	-	unknown
not tested	-	another antimicrobial agent administered	
+	not tested	another antimicrobial agent administered	-
not tested	-	-	

+ : Culture positive, - : Culture negative

除外され、残る89例が有効性解析対象症例とされた。

上記の解析対象89例中、本剤投与開始時に腸炎症状を有していた52例が臨床効果判定採用症例とされた。

また、有効性解析対象症例から分離された起炎菌78株が細菌学的効果判定採用症例とされた。

副作用の有無の検討においては、投薬途中で来院しなかったため脱落とした1例を加えた133例が副作用判定採用症例とされた。臨床検査値異常については115例が臨床検査値異常判定採用症例とされた。

有用性の評価においては、前述のように投与後の臨床検査未施行例は有用性判定除外としたた

め、82例が有用性判定採用症例とされた。なお、有効性解析対象症例89例の性別・年齢分布はTable 3のとおりである。

疾患の内訳は細菌性赤痢43例（患者：保菌者=19：24）、サルモネラ腸炎14例（患者：保菌者=10：4）、腸管病原性大腸菌性腸炎8例（患者：保菌者=5：3）、コレラ3例（患者：保菌者=1：2）、*Plesiomonas shigelloides* 腸炎3例（患者：保菌者=2：1）、*Aeromonas hydrophila* 腸炎2例（患者）、*Vibrio mimicus* 腸炎1例（患者）、*Vibrio parahaemolyticus* 腸炎1例（患者）であった。複数菌感染例は6例（患者：保菌者=3：3）、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、菌

Table 2 Number of cases analysed

Item	No. of cases
Total cases	135
• cases evaluated for clinical and/or bacteriological efficacy	89
• cases evaluated for adverse effects	133†
• cases evaluated for abnormal changes of laboratory findings	115
• cases evaluated for usefulness ‡	82
Caes excluded	46
• neither causative organisms nor symptoms	23
• less than 16 years of age	1
• discontinuance of visiting to hospital	2
• inappropriate drug administration	5
• insufficient observation	7
• inappropriate diseases (<i>Campylobacter</i> enteritis)	7
• severe underlying disease	1

† including one dropped-out case of no visiting to hospital

‡ excluding the cases in which laboratory tests were not examined after drug administration

陰性急性腸炎)は8例であった(Table 4-1, 4-2).

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19例では著効率63.1%, 有効率94.7%であった。サルモネラ腸炎10例では著効率30.0%, 有効

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

Age(year)	Male	Female	Total
16~19	1	1	2
20~29	22	23	45
30~39	8	9	17
40~49	6	4	10
50~59	3	8	11
60~69	3	0	3
70~79	1	0	1
Total (%)	44 (49.4)	45 (50.6)	89

率100%であった。腸管病原性大腸菌性腸炎, コレラをはじめとするその他の単独菌感染12例および複数菌感染の3例では全てが有効以上で有効率は100%であった。菌陰性急性腸炎では8例中7例が有効以上であり, 全体では著効率51.9%, 有効率96.2%であった。

細菌学的効果 (Table 6) を菌種別にみると, 赤痢菌属 (n=41) では著効37株, 有効4株であり, 著効率90.2%, 有効率100%であった。サルモネラ菌属 (n=14) では著効12株, 無効2株であり, 有効率85.7%であった。この無効の2株はいずれも患者から分離されたもので, 本剤投与終了6日後

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	13	19	24	37	43
Enteritis caused by						
<i>Salmonella</i> spp.	1	9	10	4	13	14
EPEC/ETEC/EIEC*	1	4	5	3	7	8
<i>V. cholerae</i> O1	0	1	1	2	3	3
<i>P. shigelloides</i>	0	2	2	1	3	3
<i>A. hydrophila</i>	0	2	2	0	2	2
<i>V. mimicus</i>	0	1	1	0	1	1
<i>V. parahaemolyticus</i>	0	1	1	0	1	1
Polymicrobial infection	0	3	3	3	6	6
Acute enteritis (pathogen negative)	8	0	8	0	0	8
Total	16	36	52	37	73	89

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

Table 4-2 List of polymicrobial infections

<i>S. dysenteriae</i> , <i>P. shigelloides</i> , <i>C. jejuni</i>	1
<i>S. dysenteriae</i> , <i>S. flexneri</i>	1
<i>V. cholerae</i> O1, <i>Aeromonas</i> sp.	1
<i>S. flexneri</i> , <i>E. coli</i> O144	1
<i>S. sonnei</i> , <i>Salmonella</i> O7	1
<i>V. cholerae</i> non-O1, <i>A. hydrophila</i>	1

と7日後にそれぞれ再排菌がみられたものである。腸管病原性大腸菌8株、コレラ菌4株をはじめとしたその他の菌株については全て有効以上であった。全体では著効率89.7%、有効率97.4%であった。

3) 安全性

副作用は133例中5例(3.8%)にみられた。そ

Table 5 Clinical efficacy of balofloxacin

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy			Efficacy rate(%)	
		excellent	good	poor	excellent	excellent+good
Shigellosis	19	12	6	1	63.1	94.7
Enteritis caused by						
<i>Salmonella</i> spp.	10	3	7		30.0	100
EPEC/ETEC/EIEC*	5	3	2		3/5	5/5
<i>V. cholerae</i> O1	1		1		0/1	1/1
<i>P. shigelloides</i>	2	1	1		1/2	2/2
<i>A. hydrophila</i>	2	1	1		1/2	2/2
<i>V. mimicus</i>	1		1		0/1	1/1
<i>V. parahaemolyticus</i>	1	1			1/1	1/1
Polymicrobial infection	3	3			3/3	3/3
Acute enteritis (pathogen negative)	8	3	4	1	3/8	7/8
Total	52	27	23	2	51.9	96.2

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

Table 6 Bacteriological efficacy of balofloxacin

Organism	No. of isolates	Bacteriological efficacy			Efficacy rate(%)	
		excellent	good	poor	excellent	excellent+good
<i>Shigella</i> spp.	41	37	4		90.2	100
<i>S. sonnei</i>	30	26	4		86.7	100
<i>S. flexneri</i> #1	6	6			6/6	6/6
<i>S. dysenteriae</i> #1	4	4			4/4	4/4
<i>S. boydii</i>	2	2			2/2	2/2
<i>Salmonella</i> spp.	14	12		2	85.7	85.7
EPEC/ETEC/EIEC*	8	6	2		6/8	8/8
<i>V. cholerae</i> O1	4	4			4/4	4/4
<i>P. Shigelloides</i>	4	4			4/4	4/4
<i>A. hydrophila</i>	3	3			3/3	3/3
<i>Aeromonas</i> sp.	1	1			1/1	1/1
<i>V. mimicus</i>	1	1			1/1	1/1
<i>V. parahaemolyticus</i>	1	1			1/1	1/1
<i>V. cholerae</i> non-O1	1	1			1/1	1/1
Total	78	70	6	2	89.7	97.4

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

#1; including one case of mixed infection with *S. dysenteriae* and *S. flexneri*

Table 7 Adverse effects

Incidence : 3.8% (5/133)

Sex	Age (yr)	Diagnosis	Dosage			Symptom	Relation to balofloxacin
			daily dose (mg × times)	duration (days)	total (mg)		
Female	28	Enteritis caused by EIEC	200 × 2	4	1,600	Skin eruption	possible
Female	52	Acute enteritis (pathogen negative)	200 × 2	5	2,000	Numbness of hand	possible
Male	63	Acute enteritis (pathogen negative)	200 × 2	4.5	1,800	Skin eruption	probable
Male	22	Shigellosis	200 × 2	5	2,000	Oral aphtha	possible
Male	25	Shigellosis	200 × 2	5	2,000	Nausea	probable

Table 8 Abnormal changes in laboratory findings

Incidence : 17.4% (20/115)

Case	Sex	Age (yr)	Diagnosis	Item	Laboratory findings			Relation to balofloxacin
					before	after	follow-up	
1	M	25	Shigellosis	S-GOT (IU/l)	17	58	22	probable
				S-GPT (IU/l)	15	69	36	probable
2	M	25	Shigellosis	S-GPT (IU/l)	22	41		possible
3	F	23	Shigellosis	S-GPT (IU/l)	8	36	33	possible
4	F	29	Shigellosis	S-GOT (IU/l)	20	63	23	obvious
				S-GPT (IU/l)	18	75	43	obvious
5# ²	M	58	Enteritis caused by <i>V. parahaemolyticus</i>	Eosinophils (%)	1	10.2		obvious
6# ³	M	27	Shigellosis	S-GOT (IU/l)	35	86	32	probable
				S-GPT (IU/l)	34	217	91	probable
7	M	34	Shigellosis	S-GPT (IU/l)	35	45		possible
8	M	38	Shigellosis	S-GPT (IU/l)	26	45	40	possible
9	M	24	Shigellosis	S-GOT (IU/l)	33	55	61	possible
				S-GPT (IU/l)	55	140	131	possible
10	M	23	Shigellosis	S-GPT (IU/l)	31	69	77	probable
11	M	28	Shigellosis	Eosinophils (%)	3	10		possible
				S-GPT (IU/l)	28	65	95	probable
12	F	26	Shigellosis	S-GPT (IU/l)	14	43	51	probable
13	F	22	Shigellosis	S-GOT (IU/l)	20	57	39	probable
				S-GPT (IU/l)	31	129	103	probable
14	M	20	Shigellosis	S-GPT (IU/l)	14	38	47	possible
15	M	20	Shigellosis	T. Bil (mg/dl)	0.75	2.15		possible
16	F	19	Shigellosis	S-GPT (IU/l)	15	33		possible
17# ⁴	F	27	Shigellosis	S-GOT (IU/l)	19	47		possible
				S-GPT (IU/l)	16	58		possible
				γ-GTP (IU/l)	11	82		possible
18	M	24	Shigellosis	S-GOT (IU/l)	20	40	30	probable
				S-GPT (IU/l)	35	91	40	probable
19	F	24	Enteritis caused by <i>Salmonella</i> O4	S-GPT (IU/l)	17	53	45	probable
20	M	49	Enteritis caused by <i>Campylobacter jejuni</i>	S-GPT (IU/l)	31	46		possible

M: Male, F: Female

#2: This case is having a cholelithiasis for underlying disease

#3: This case is having liver dysfunction for underlying disease

#4: This case is having fatty liver for underlying disease

Table 9 Usefulness of balofloxacin

Diagnosis	No. of cases	Usefulness				Usefulness rate(%) markedly satisfactory + satisfactory
		markedly satisfactory	satisfactory	fairly satisfactory	unsatisfactory	
Shigellosis	42	23	15	1	3	90.5
Enteritis caused by						
<i>Salmonella</i> spp.	11	8	1		2	81.8
EPEC/ETEC/EIEC*	8	6	1		1	7/8
<i>V. cholerae</i> O1	3	3				3/3
<i>P. shigelloides</i>	2	2				2/2
<i>A. hydrophila</i>	2	1	1			2/2
<i>V. parahaemolyticus</i>	1	1				1/1
Polymicrobial infection	6	5	1			6/6
Acute enteritis (pathogen negative)	7	2	3		2	5/7
Total	82	51	22	1	8	89.0

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

の内容は Table 7 に示したようであり、第 1 例目は腸管病原性大腸菌性腸炎の症例で本剤投与開始 1 日後に退院したが、4 日後以降来院せず、電話にて確認したところ、軽度の全身性発疹が出現したとの患者供述が得られた。本症例は途中来院中止のため脱落例とされたが、副作用判定、有用性判定についてのみ採用した。第 2 例目は菌陰性急性腸炎の症例で本剤投与初日服薬 1 時間後に手掌の軽度のしびれ感が出現したが、処置せずに 30 分後に自然消失したため、本剤投与は継続された。第 3 例目は同じく菌陰性急性腸炎の症例で本剤投与 2 日後より前胸部に中等度の皮疹が出現したものの、患者が申告しなかったため気づかれず、4.5 日後まで本剤投与が継続された。第 4 例目は細菌性赤痢の症例で本剤投与 4 日後に口内炎が出現したが、投与終了翌日には消失した。第 5 例目は同じく細菌性赤痢の症例で本剤投与終了 2 日後に嘔気が出現したが、その 4 日後には消失した。本剤との因果関係については、第 3 例目、第 5 例目が「たぶん関係あり」であり、その他の 3 例は「関係あるかもしれない」であった。

臨床検査値の異常変動例は Table 8 に示したように、115 例中 20 例 (17.4%) に認められた。その内訳としては GOT/GPT の増加が 6 例、GPT の増加が 10 例、GOT/GPT, γ -GTP の増加が 1

例、好酸球増多が 1 例、GPT の増加、好酸球増多が 1 例、総ビリルビンの増加が 1 例であった。いずれも重篤なものはなく、大部分が一過性であると思われた。

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果を Table 9 に示した。細菌性赤痢で 90.5%、サルモネラ腸炎で 81.8% の有用率 (満足以上) であった。腸管病原性大腸菌では 8 例中 7 例が満足以上で、その他の菌による腸炎および複数菌感染例は全て満足以上であった。菌陰性急性腸炎では 7 例中 5 例が満足以上であった。なお、不満と判定された 8 例の理由については、細菌性赤痢で不満と判定された 3 例は 2 例が臨床検査値異常が発現したためであり、残る 1 例は臨床効果が無効であったためである。サルモネラ腸炎で不満と判定された 2 例は前述のごとく再排菌がみられたためである。腸管病原性大腸菌性腸炎で不満と判定された 1 例は全身性発疹の副作用が発現したためである。菌陰性急性腸炎で不満と判定された 2 例は 1 例が前胸部皮疹の副作用が発現したためであり、残る 1 例は臨床効果が無効であったためである。以上の結果、全体では 62.2% が非常に満足、89.0% が満足以上という成績であった。

BLFX 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

東京都立駒込病院感染症科および東京都立豊島病院感染症科を受診した1日便回数が3回以上、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80歳未満であった。

2) 方法

(1) 投与方法

BLFX 100mg 錠を1回2錠、1日2回、朝、夕食後に5日間連続経口投与した。

(2) 検体の採取と保存

糞便は自然排便を全量、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°Cに冷蔵保存した。

糞便中薬剤濃度測定用にはBLFXの初回投与後2～3時間頃以降に1回以上自然排便から検体(全量)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(全量)を採取した。

腸内細菌叢検索用にはBLFX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(全量)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とした。腸内細菌叢検索用については5°C、薬剤濃度測定用については-20°C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、薬剤濃度判定まで-20°Cで凍結保存した。

(3) 糞便および血清中薬剤濃度測定

糞便および血清中薬剤濃度測定は(株)三菱油化ビーシーエルにて、HPLC法を用いて行った。

(4) 腸内細菌叢の検索

糞便における腸内細菌叢検索も同じく、(株)三菱油化ビーシーエルにて行った。

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) $_2$ SO $_4$, 0.12%CaCl $_2$, 0.25%MgSO $_4$ ·H $_2$ Oを含む溶液) : 37.5ml, Resazurin (0.1%水溶液) : 1ml, L-cystein·HCl·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。

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。

なお、腸内細菌叢の中で、偏性嫌気性菌のみを嫌気性菌群として一括し、その他の菌は好気性菌群に含めた。

2. 結果

1) 症例

症例 No. 1 は 25 歳の女性で、7 日間のインド旅行中に帰国前日より発熱、15 回以上の水様血性下痢が出現、帰国後に入院となり、投与開始日の便培養では *Shigella dysenteriae* 2 が分離された細菌性赤痢患者であった。

症例 No. 2 は 26 歳の男性で、20 回以上の水様下痢が出現したため入院となり、投与開始日の便培養では *Campylobacter jejuni* が検出されたカンピロバクター腸炎患者であった。

2) 糞便中薬剤濃度

症例 No. 1 では糞便の採取は Table 10 に示したように投与開始日、3 日後、投与終了翌日および投与終了翌々日以降に行った。BLFX の糞便中濃度は投与開始日の初回投与45分後には検出されなかったが、2時間30分後では13.20 μ g/g、投与開始3日後では351.8 μ g/g、投与終了翌日では327.6 μ g/g、投与終了3日後では10.22 μ g/g であった。

Table 10 Concentration of balofloxacin in the feces of case No. 1

Day of study	1st. day of dosing (1/7)		1 (1/8)		2 (1/9)		3 (1/10)		4 (1/11)		5 (1/12)		~ 7 (1/14)	
Administration of balofloxacin	↑ (10:00)		↑ (17:20)		↑	↑	↑	↑ (8:40)	↑	↑	↑			
Fecal collection time	10:45	12:30						8:40				9:05	10:15	
Concentration in feces (μg/g)	not detected		13.20					351.8				327.6	10.22	
Fecal weight (g)	24	46						91				144	54	
Recovery (mg)	0.61						32.01				47.17		0.55	
Serum concentration (μg/ml)							0.73 (6:30)				1.08 (6:25)			

Table 11 Concentration of balofloxacin in the feces of case No. 2

Day of study	1st. day of dosing (6/27)		1 (6/28)		2 (6/29)		3 (6/30)		4 (7/1)		5 (7/2)		~ 7 (7/4)	
Administration of balofloxacin	↑ (19:20)		↑ (8:00)		↑ (18:00)		↑ (6:45) (18:00)		↑ (6:30) (18:00)		↑ (8:00)			
Fecal collection time	18:00	19:20	21:00	8:00	13:40	19:00	9:10	10:30						9:30
Concentration in feces (μg/g)	not detected		73.21	182.1	102.0	31.83	178.7	140.3						112.0
Fecal weight (g)	72	60	122	26.4	1.6	121.6	82							5
Recovery (mg)	4.39		22.22	2.69	0.05	21.73	11.51							0.56
Serum concentration (μg/ml)							1.64 (9:20)						0.05 (9:40)	

症例 No. 2では Table 11 に示したように投与開始日、1~3日後および投与終了翌々日以降に糞便を採取した。BLFX の糞便中濃度は投与開始日の初回投与1時間40分後では73.21μg/g、投与開始1~3日後では31.83~182.1μg/g、投与終了2日後では112.0μg/gであった。

3) 血清中薬剤濃度

症例 No. 1における投与3日後の朝服薬約2時間前のBLFXの血清中濃度は0.73μg/mlであり、投与終了翌日の朝の血清中濃度は1.08μg/mlであった (Table 10)。

症例 No. 2における投与2日後の朝服薬約2時間30分後のBLFXの血清中濃度は1.64μg/mlであり、投与終了翌々日の朝の血清中濃度は0.05μg/mlであった (Table 11)。

4) 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日に菌数8.0×10⁶/gであった *Enterococcus faecium* は投与3日後には1.6×10⁶/gまで減少したが、投与終了翌日には3.0×10⁷/g、投与終了3日後には2.4×10⁸/gまで増加した。 *E. coli* は投与3日後には4.2×10⁷/gから2.8×10⁶/gまで減少したが、投与終了翌日には1.8×10⁹/g、投与終了3日後には8.4×10⁸/gまで増加した。総菌数は投与開始日7.4×10⁸/gから投与3日後には4.4×10⁶/gまで減少したが、投与終了翌日には1.8×10⁹/g、投与終了3日後には1.2×10⁹/gまで回復していた。なお、 *S. dysenteriae* は投与開始日には6.0×10⁷/g検出されたが、投与3日後以降には検出されなかった。

一方、嫌気性菌群では *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, Lec (-) *Clostridium* は投与3日

Fig. 1 Effects of balofloxacin on intestinal microbial flora in case No. 1.

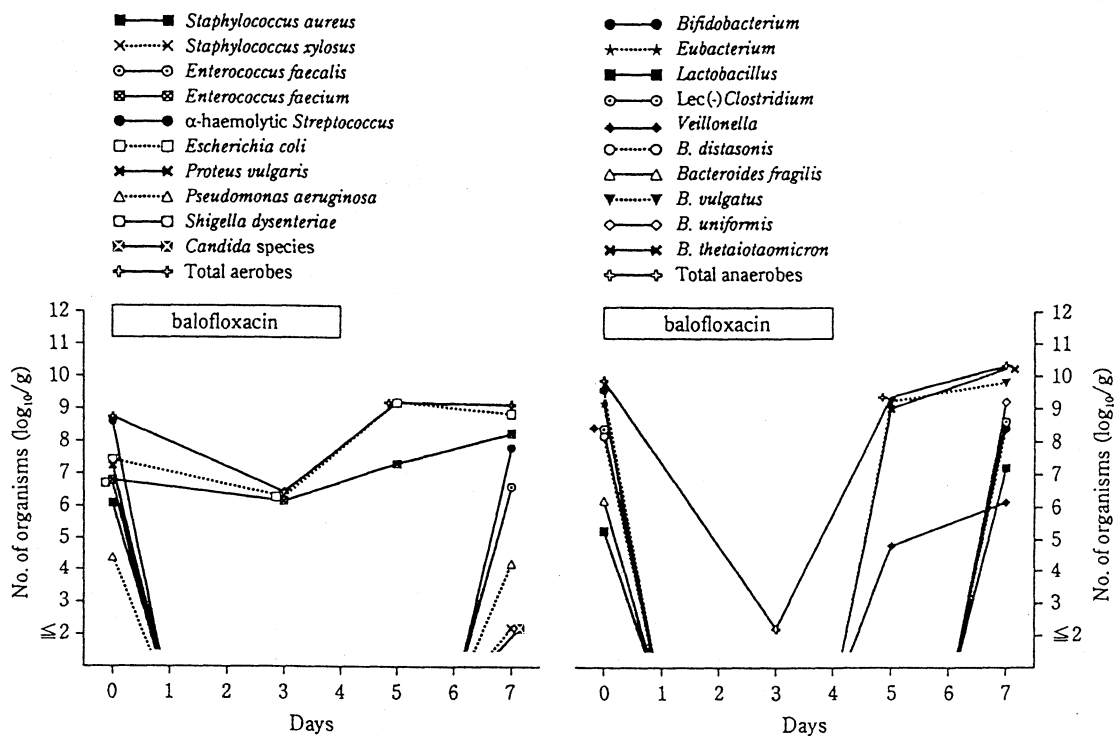
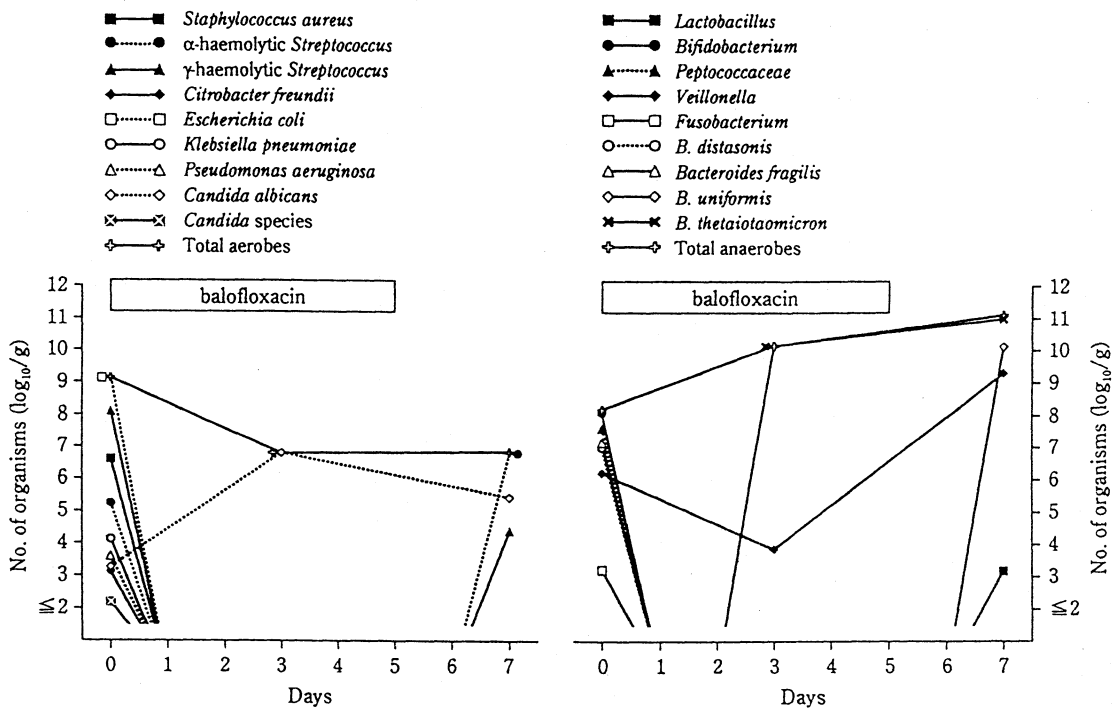


Fig. 2 Effects of balofloxacin on intestinal microbial flora in case No. 2.



後には検出レベル以下に減少したが、投与終了3日後にはいずれもほぼ前値まで回復していた。投与開始日には $4.0 \times 10^8/g$ であった *Veillonella* は投与3日後には検出レベル以下に減少したが、投与終了翌日には $8.0 \times 10^4/g$ 、投与終了3日後には $1.5 \times 10^6/g$ まで増加していた。*Bacteroides* spp. では投与開始日にみられた *Bacteroides distasonis* と *Bacteroides fragilis* は投与3日後以降には検出レベル以下に減少し、かわって *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides thetaiotaomicron* が投与終了3日後にはそれぞれ $8.0 \times 10^9/g$, $2.0 \times 10^9/g$, $2.2 \times 10^{10}/g$ ずつみられた。総菌数は投与開始日 $9.0 \times 10^9/g$ から投与3日後には $2.0 \times 10^2/g$ 未満まで減少したが、投与終了翌日には $3.6 \times 10^9/g$ 、さらに投与終了3日後には $3.3 \times 10^{10}/g$ まで増加していた。

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菌数 $1.2 \times 10^8/g$ であった *Citrobacter freundii*, $1.2 \times 10^9/g$ であった *E. coli*, $1.2 \times 10^4/g$ であった *Klebsiella pneumoniae* はいずれも投与3日後には検出レベル以下に減少していた。投与開始日に菌数 $2.4 \times 10^5/g$ であった α -haemolytic *Streptococcus*, $1.0 \times 10^8/g$ であった γ -haemolytic *Streptococcus* は投与3日後にはいずれも検出レベル以下に減少したが、投与終了翌々日にはそれぞれ $8.0 \times 10^6/g$, $4.0 \times 10^4/g$ まで回復していた。総菌数は投与開始日 $1.3 \times 10^9/g$ から投与3日後には $8.0 \times 10^6/g$ まで減少したが、投与終了翌々日には $8.5 \times 10^6/g$ まで回復していた。

一方、嫌気性菌群では *Bifidobacterium*, *Peptococcaceae*, *Fusobacterium* は投与3日後には検出レベル以下に減少した。投与開始日に $2.0 \times 10^6/g$ であった *Veillonella* は投与3日後には $8.6 \times 10^3/g$ まで減少していたが、投与終了翌々日には $3.0 \times 10^9/g$ と増加していた。*Bacteroides* spp. では投与開始日にみられた *B. distasonis* と *B. fragilis* は投与3日後以降には検出レベル以下に減少し、かわって *B. uniformis*, *B. thetaiotaomicron* が投与終了翌々日にはそれぞれ $1.2 \times 10^{10}/g$, $9.8 \times 10^{10}/g$ ずつみられた。総菌数は投与開始日 $1.9 \times 10^8/g$ であったが、投与3日後には $1.6 \times$

$10^{10}/g$ 、投与終了翌々日には $1.1 \times 10^{11}/g$ まで増加していた。

症例 No. 1, 症例 No. 2とも経過中 *Clostridium difficile* は検出されず、*C. difficile* D-1毒素も検出されなかった。

考 察

我々の研究グループはこれまでに、いわゆるニューキノロン—norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX), lomefloxacin (LFLX), tosufloxacin (TFLX), levofloxacin (LVFX), sparfloxacin (SPFX) および fleroxacin (FLRX) —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^{3)~11)}してきた。

今回は、新たに開発された BLFX が腸管系病原菌に対して上記の各薬剤よりはやや劣るものの比較的良好な抗菌力をもつこと、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、既存同系薬に比べてより安全性が高いと示唆されることなどから、本剤の感染性腸炎に対する有用性および患者における糞便中濃度と腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。

別報¹²⁾のごとく、本対象より分離された腸管系病原菌分離株に対する BLFX の試験管内抗菌力は CPFX, NFLX, OFLX に比べて1~3管劣るものの、細菌学的効果においては主たる起炎菌であった赤痢菌属の有効率は100%, 著効率は90.2%と既存同系薬とほぼ同等であり、サルモネラ菌属では著効率、有効率とも85.7%, コレラ菌を初めとしたその他の起炎菌については全例で有効以上で、全体では有効率97.4%, 著効率89.7%と満足できる結果であった。

この成績をニューキノロン剤として最も頻用されている OFLX と比較してみると、OFLX での細菌学的効果は赤痢菌属で著効率54.4%, 有効率100%, サルモネラ菌属で著効率20.8%, 有効率79.2%, 全体では著効率42.7%, 有効率90.9%であったと報告⁴⁾されており、両薬剤の間で χ^2 検定を行ったところ、有効率では明らかな差は認められなかったものの、著効率ではいずれにおいても本剤の方がむしろ有意に OFLX より優れていた。

そして、臨床効果においても全体で著効率51.9%、有効率96.2%であり、既存同系薬に比べて全く遜色がない成績であった。なお、カンピロバクター腸炎については、従来の検討からニューキノロン剤で、ある程度有効率が得られる反面、耐性菌が誘導される可能性が指摘¹³⁾されており、今回は最初から有効性の解析対象外とした。副作用は5例(3.8%)に認められたのみであり、臨床検査値異常変動は20例(17.4%)に認められた。今回、臨床検査値異常変動がやや高かった理由は不明であるが、肝関連酵素の増加が主なものであり、全て重篤なものではなく、大部分が一過性のものであった。

有用性については、非常に満足が62.2%を占め、満足以上が89.0%と高い有用性を示し、他のニューキノロン剤の成績とほぼ同等⁷⁻¹¹⁾であった。

以上の成績より、本剤の各種感染性腸炎に対する臨床効果、細菌学的効果は従来のニューキノロン剤に比較して劣るものでなく、このことから、*in vitro*の抗菌力が一定の範囲内であれば、minimal inhibitory concentration (MIC)の差がそのまま臨床効果、細菌学的効果の差には結びつかないのではないかと考えられた。

あわせて実施された糞便中薬剤濃度測定の結果、症例 No. 1では投与開始3日後には351.8 μ g/g、症例 No. 2では投与開始翌日には182.1 μ g/gと高濃度に排泄され、腸管感染症由来の分離株に対する抗菌活性を示すに十分な薬剤濃度が確認された。

腸内細菌叢に対する影響はそれぞれ同一の患者で検討された。症例 No. 1では投与開始後、好気性菌群では *Enterococcus faecium* および *E. coli* がやや抑制され、総菌数も減少傾向を示したが、投与終了翌日にはすでに回復していた。本剤での *E. coli* の抑制は予想外に軽度であった。嫌気性菌群では *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, Lec (-) *Clostridium*, *Veillonella* はいずれも投与開始後に抑制がみられたが、投与終了3日後にはほぼ回復した。嫌気性菌群の総菌数も投与3日後には抑制されたが、投与終了翌日、投与終了3日後には

回復していた。

症例 No. 2では投与開始後、好気性菌群では α -haemolytic *Streptococcus*, γ -haemolytic *Streptococcus* が抑制されたが、投与終了翌々日にはかなり回復していた。*E. coli* は投与開始後抑制され、投与終了翌々日にもまだ回復していなかった。総菌数は3日後には減少がみられ、投与終了翌々日にもまだ減少していた。嫌気性菌群では *Bifidobacterium*, *Peptococcaceae*, *Fusobacterium* は投与開始後抑制され、投与終了翌々日にもまだ回復していなかった。*Veillonella* は投与開始後に抑制されたが、投与終了翌々日には回復していた。*B. thetaiotaomicron* が増加していたため、嫌気性菌群の総菌数には抑制がみられなかった。

いずれの症例においても経過中、*Clostridium difficile*, *C. difficile* D-1毒素は検出されず、下痢様症状も見られなかった。

このことより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にほぼ等しいものと思われた。

以上の成績より、BLFX は感染性腸炎に対して従来のニューキノロン剤に比べて、同等の効果認められ、安全性においても特に問題はなく、細菌性赤痢を初めとした各種感染性腸炎に対して臨床応用が期待される有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Ito, T., Otsuki, M. & Nishino, T.: In vitro antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 36: 1708-1714, 1992.
- 2) Marutani, K., et al.: Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with longwavelength UV light. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 37: 2217-2223, 1993.
- 3) 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, 1986.
- 4) 齋藤 誠, 他(9施設): 感染性下痢症に対する DL-8280の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 32(S-1): 294-331, 1984.
- 5) 橋本 博, 他(9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.

- 6) 齋藤 誠, 他 (8施設): 感染性腸炎に対する BAY 9867 の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy*, 33(S-7): 341—366, 1985.
- 7) 青木隆一, 他 (13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.
- 8) 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.
- 9) 村田三紗子, 他 (18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.
- 10) 今川八東, 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.
- 11) 相楽裕子, 他 (21施設): Fleroxacin (FLRX) の感染性腸炎に対する基礎的・臨床的検討. *感染症誌*, 68: 1390—1408, 1994.
- 12) 福山正文, 川上久美子, 須田織江, 今川八東: Balofloxacin の感染性腸炎起因菌臨床分離株に対する抗菌力. *感染症誌*, 69: 987—990, 1995.
- 13) 小花光夫, 他: *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後の耐性菌発現例に関しての検討一. *感染症誌*, 66: 923—929, 1992.

Clinical Study of Balofloxacin on Infectious Enteritis and Assessment of the Fecal Drug Concentration and Intestinal Microbial Flora in Patients with Infectious Enteritis

Research Group of Balofloxacin on Infectious Enteritis
(Manager: Shoichiro IRIMAJIRI)

Mitsuo OBANA & Shoichiro IRIMAJIRI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital, Kanagawa
Isao TOMIZAWA, Yoshihiko TAKIZAWA & Yumiko SAKAMOTO

Department of Infectious Diseases, Sapporo City General Hospital, Sapporo
Yoshiro NITTA¹⁾ Takafumi TSUNODA¹⁾ & Hiroyuki FUKUDA²⁾

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

(¹⁾Present address: Tokyo Metropolitan Ebara General Hospital)

(²⁾Present address: First Department of Internal Medicine,
School of Medicine Chiba University)

Tsuyoshi YAMAGUCHI, Gohta MASUDA, Masayoshi NEGISHI & Atsushi AJISAWA
Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Komagome General Hospital, Tokyo

Misako MURATA & Kenji OHNISHI

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

Hiroko SAGARA & Yoshikiyo SAJIMA

Department of Infectious Diseases, Department of Gastroenterology, Yokohama
Municipal Citizen's Hospital, Kanagawa

Fumio MATSUMOTO, Takero IMAI, Iwao SAKURAI & Takayuki TAKAHASHI

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Midwives and Nurses
Training School Hospital, Kanagawa

Koji KATO & Masamiki MORI

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

Shiro HOSODA, Tadao BAMBIA, Masaya SASAKI, Kenichi TATEWAKI, Kenji FUSE,

Hiroshi SAKUMOTO, Yoshiaki IWASAKI & Kunio YOSHIKAWA

Second Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science, Shiga

Hideo OHKUBO & Yong-ki KIM

Department of Communicable Diseases, Kyoto City Hospital, Kyoto

Mitsuru AKAO, Yoshihiro SAKAUE, Kaneko TOJO,

Junko AMATSU & Hideki YOSHIDA

Department of Internal Medicine, Infectious Diseases Center,
Osaka Municipal Momoyama Hospital, Osaka
(*Present address: Osaka City General Hospital)

Tadakazu AISAKA & Motoko MIKAMI

Department of Internal Medicine, Hiroshima City Funairi Hospital, Hiroshima
Osamu KURIMURA* & Kazunori KAGAWA

Second Department of Internal Medicine, Kure National Hospital, Hiroshima
(*Present address: Department of Internal Medicine, Senogawa Hospital)

Yoshio MATSUBARA

Department of Internal Medicine, Kiyose Jogu Hospital, Tokyo

Yatsuka IMAGAWA & Masafumi FUKUYAMA

Department of Environmental Microbiology, College of Environmental Health,
Azabu University, Kanagawa

Makoto SAITO*

Foundation Association of Tokyo City Preventive Medicine, Tokyo

(*Present address: Showa University)

The efficacy, safety and usefulness of balofloxacin (BLFX) for patients with acute infectious enteritis and the carriers mainly shigellosis, were investigated. The drug was administered at a daily dose of 200 mg twice 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 shigellosis;

1. The efficacy was analyzed in 89 of the 135 patients who received the administration (43 patients with shigellosis, 14 with *Salmonella* enteritis, 8 with enteropathogenic/enterotoxigenic *Escherichia coli* enteritis, 3 with cholera, 7 with enteritis with other pathogenic bacteria, 6 with polymicrobial infectious enteritis and 8 with acute enteritis that was pathogen-negative).

2. In patients bearing symptoms and who thus could be analyzed for drug efficacy, the drug was markedly effective or effective 50/52 (96.2%).

3. Bacteriologically, the drug was effective for *Shigella* spp. in 41 (100%) of 41, *Salmonella* spp. in 12 (85.7%) of 14, and enteropathogenic/enterotoxigenic *Escherichia coli* in 8 of 8 cases.

4. Adverse effects were seen in 5/133 patients (3.8%) receiving the drug, including two cases of skin eruption, one of numbness of the hands, one of oral aphtha, and one of nausea. In patients for whom laboratory findings were available, 20/115 (17.4%) showed abnormalities, mainly elevations of GOT and/or GPT, but these were slight.

5. In terms of subjective reports of usefulness, 51/82 (62.2%) were markedly satisfied, and 73/82 (89.0%) were either satisfied or markedly satisfied.

6. The influence of administration of BLFX on fecal concentration and intestinal microbial flora was investigated in 2 patients with acute infectious enteritis. Results approximately equivalent to such flora levels in healthy subjects were obtained.

These results suggest that BLFX is highly useful for infectious enteritis such as that caused by shigellosis.