

## 外科領域感染症に対する ciprofloxacin (CPFX) の薬効評価

酒井 克治・木下 博明・森本 健

大阪市立大学医学部第2外科\*

藤本 幹夫・大野 耕一

市立藤井寺市民病院外科

上田 隆美

春木病院外科

(現：服部中央病院外科)

森本 謙

東住吉森本病院外科

平田 早苗・村松 秀幸

大阪市立城北市民病院外科

宮本 東雨<sup>1)</sup>・山崎 修

大阪市立桃山市民病院外科

<sup>1)</sup>現：宮本クリニック

平尾 智

合志病院外科

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

(平成元年12月8日受付・平成2年2月5日受理)

経口ニューキノロン ciprofloxacin (CPFX) の組織内濃度を測定するとともに、外科領域感染症に試用し、本剤の有用性を検討した。

本剤の乳房皮膚および乳腺組織への移行は良好であり、乳腺疾患患者に本剤 200 mg を経口投与した後の組織/血漿比は、投与後 48~180 分で 0.33~1.51 に分布し、平均 0.81 であった (n=20)。

外科領域の皮膚軟部組織感染症のうち、外傷・熱傷・手術創などの二次感染、乳腺炎・乳輪炎および肛門周囲膿瘍を対象疾患とし、本剤 1 回 200 mg を 1 日 2~3 回経口投与した。なお臨床効果は主治医判定 (大阪市立大学第 2 外科判定基準による) を行うと共に薬効判定基準によっても判定した。

臨床効果については、主治医判定で 80 例中著効 33 例、有効 27 例、やや有効 10 例、無効 10 例で、有効率 75.0% であった。また薬効判定基準では著効 26 例、有効 36 例、やや有効 12 例、無効 6 例で、有効率 77.5% と主治医判定とほぼ同様の成績を示した。

細菌学的効果については、投与前に起炎菌が判明した 64 例から 94 株が分離され、そのうち消長が判定し得た 66 株中 62 株 (93.9%) が陰性化した。

安全性については、臨床検査値の異常変動 (白血球数・血小板数減少、GOT・GPT 値の上昇) が 2 例に認められたのみで、本剤投与に起因すると考えられる副作用は何ら認められなかった。

\*大阪市阿倍野区旭町 1-5-7

**Key words:** Ciprofloxacin, 外科領域感染症, 薬効評価, 組織内移行

Ciprofloxacin<sup>1)</sup> (CPFX) は、西ドイツ・バイエル社で開発されたピリドンカルボン酸系の経口抗菌剤である。本剤は化学構造上、quinoline 骨格の6位にF(フッ素)、7位にpiperazinyl 基を、また1位にcyclopropyl 基を有しており、いわゆるニューキノロン剤の1つである (Fig. 1)。

本剤は嫌気性菌を含むグラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまで幅広い抗菌スペクトラムを有するとともに、その作用は殺菌的で、大部分の菌種に対する抗菌力は、既販の同系薬剤である norfloxacin (NFLX)、ofloxacin (OFLX)、enoxacin (ENX) に比べ、数倍優れている<sup>2)</sup>。

本剤の皮膚組織内移行についても、良好であることが確認されており<sup>3)</sup>、皮膚軟部組織感染症に対する臨床応用が充分期待でき、すでに皮膚科領域での比較試験において浅在性化膿性疾患に対する有用性が高く評価されている<sup>3)</sup>。

今回我々は、皮膚軟部組織感染症のうち、主として外科で扱われることの多い外傷・熱傷・手術創などの二次感染、乳腺炎・乳輪炎、肛門周囲膿瘍に本剤を試用し、その有用性を検討した。さらに乳房皮膚および乳腺組織への移行についても検討を加えたので、あわせて報告する。

## 1. CPFX の乳房皮膚および乳腺組織内濃度

### 1. 対象および方法

乳腺疾患で乳房生検を要する患者に、本試験参加の同意を得た上で、あらかじめ本剤 200 mg を経口投与させ、投与後 48~180 分の間に各組織を採取するとともに可能な限り同時に採血した。採取した各組織および血漿は、直ちに -20℃ に凍結保存した後、濃度測定に供した。

皮膚および乳腺組織 1 容に対し 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 9 容を加えホモジネートし、その遠沈上清を被検液とし、標準液は同じリン酸緩衝液で作成した。血漿の場合は、標準液の作成を Monitrol I<sup>®</sup> (DADE 社) で行った。いずれも濃度測定は *Escherichia coli* Kp を検定菌とする agar well 法で行った<sup>4)</sup>。

### 2. 成績

本剤 200 mg 経口投与した際の乳房皮膚組織内濃度

は、投与後 48~180 分で  $<0.125\sim 210 \mu\text{g/g}$  (平均  $0.76 \mu\text{g/g}$ ,  $n=31$ ) に分布しており、また乳腺組織内濃度は、投与後 56~122 分で  $<0.125\sim 2.72 \mu\text{g/g}$  (平均  $0.96 \mu\text{g/g}$ ,  $n=8$ ) に分布していた (Table 1)。なお組織/血漿比は、算出可能な 20 例で、 $0.33\sim 1.51$  に分布し、平均  $0.81$  であった。

## II. 臨床試験方法

### 1. 対象

昭和 63 年 6 月から平成元年 8 月までに標記の大阪市立大学第 2 外科および関連施設に入院あるいは来院した患者で、外傷・熱傷・手術創などの二次感染、乳腺炎・乳輪炎あるいは肛門周囲膿瘍と診断された 16 歳以上の患者を対象とした。

また次に該当する患者はあらかじめ対象から除外した。

- 1) 症状が極めて重篤で予後不良と思われる患者
- 2) 重篤な心、肝または腎機能障害を有する患者
- 3) てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往のある患者
- 4) 妊婦・授乳婦または妊娠している可能性のある婦人
- 5) ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤にアレルギーの既往のある患者
- 6) テオフィリン、フェンブフェンを投与中の患者
- 7) 本治療開始前に、抗菌剤が投与され、既に症状が改善しつつある患者
- 8) 本治療開始前に CPFX が投与され、無効と判定された患者
- 9) その他、主治医が本剤の投与対象として不適当と判断した患者

なお、本試験の実施にあたっては患者あるいはその家族等に本試験の主旨を説明し、参加の同意を得た。

### 2. 投与方法

投与方法は、本剤 1 回 200 mg を 1 日 2~3 回食後に経口投与した。投与期間は原則として 14 日間を限度としたが、やむを得ない場合は投与期間の延長を認めた。

### 3. 併用薬剤および外科的処置

他の抗菌剤の併用およびステロイド剤、消炎鎮痛剤など臨床効果に影響をおよぼすと考えられる薬剤の併用は、局所使用を含め行わないこととした。また、外科的処置を行った場合は、その処置名を調査表に記載した。

### 4. 細菌学的検査

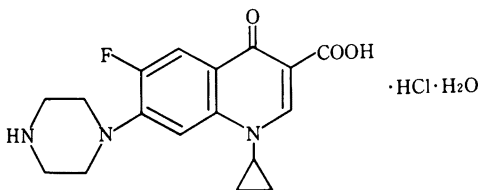


Fig. 1. Chemical structure of ciprofloxacin

Table 1. Tissue and plasma concentrations of ciprofloxacin after oral administration of 200 mg to patients with breast disease

Sample no.	Time after administration (h : min)	Tissue	Concentration		Tissue/Plasma ratio
			Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )	Plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )	
1	0 : 48	Skin	0.54	0.79	0.68
2	0 : 50		1.28	n.t.	-
3	0 : 53		1.22	n.t.	-
4	0 : 55		0.69	0.93	0.74
5	0 : 56		0.95	n.t.	-
6	1 : 00		0.46	n.t.	-
7	1 : 00		0.94	n.t.	-
8	1 : 00		1.25	1.81	0.69
9	1 : 03		0.41	n.t.	-
10	1 : 11		0.43	1.26	0.34
11	1 : 15		0.88	0.73	1.21
12	1 : 15		0.32	n.t.	-
13	1 : 19		<0.125	0.57	-
14	1 : 19		1.36	0.90	1.51
15	1 : 24		<0.125	0.22	-
16	1 : 35		<0.125	0.10	-
17	1 : 35		0.85	0.93	0.91
18	1 : 40		0.99	1.09	0.91
19	1 : 42		0.77	1.69	0.46
20	1 : 45		0.74	1.03	0.72
21	1 : 55		1.54	n.t.	-
22	1 : 58		0.81	1.26	0.64
23	1 : 58		0.26	0.30	0.87
24	2 : 02		2.10	n.t.	-
25	2 : 10		0.67	0.63	1.06
26	2 : 10		0.70	0.75	0.93
27	2 : 16		0.26	0.79	0.33
28	2 : 20		1.03	n.t.	-
29	2 : 38		0.53	0.81	0.65
30	2 : 41		0.99	1.33	0.74
31	3 : 00		0.63	0.54	1.17
32	0 : 56	Mammary gland	1.29	n.t.	-
33	1 : 00		0.75	n.t.	-
34	1 : 13		<0.125	0.57	-
35	1 : 15		0.30	n.t.	-
36	1 : 45		0.66	1.03	0.64
37	1 : 58		0.27	0.30	0.90
38	2 : 00		1.65	n.t.	-
39	2 : 02		2.72	n.t.	-

n.t. : not tested

本剤投与前に病巣から採取した検体をケンキポーター®(クリニカルサブライ)に接種して、東京総合臨床検査センター研究部(出口浩一)に送付し、菌の分離、同定およびこれら分離菌に対するCPFXのMIC測定(日本化学療法学会標準法<sup>5,6)</sup>に従う)を一括して行った。投与終了時に検査材料が得られた場合は、再度同様の作業を行った。また、同時に各施設においても可能な限り菌検索を実施し、その結果を参考に供した。

#### 5. 自覚症状・所見の観察

自発痛、圧痛、局所熱感、発赤、腫脹、排膿について、投与開始日、3日後、5日後、7日後および投与終了(中止)日に観察し、その程度を4段階(なし: -, 軽度: +, 中等度: ++, 重度: +++)で評価し、調査表に記載した。また体温は、1日の最高体温を記載した。

#### 6. 臨床検査

投与開始日および投与終了(中止)日に血液検査、血液生化学検査、尿検査などを可能な限り実施した。なお投与開始以降の検査値に異常変動が認められた場合は、可能な限りの追跡検査を行い、本剤との因果関係を判定した。

#### 7 副作用

副作用が疑われる症状が発現した場合には、その症状、程度、発現日、転帰、処置、本剤との因果関係などについて詳細に調査表に記載した。

#### 8. 評価および判定

##### 1) 主治医判定

主治医は、まず本剤投与前の感染症重症度を軽症、中等症、重症と判定した。また臨床効果を前述の自覚症状の推移に基づき、Table 2に示す大阪市立大学第2外科判定基準により、著効、有効、やや有効、無効と判定した。さらに有用性の判定は臨床効果、細菌学的効果および安全性を総合的に勘案して非常に満足、満足、まずまず、不満、非常に不満とした。なお本試験実施要綱に合致せず、臨床効果および有用性判定ができない場合は判定不能とし、その根拠を明記した。

##### 2) 薬効判定基準による判定

Table 3に示す薬効判定基準を設定し、感染症重症度、臨床効果および細菌学的効果を統一的に判定した。

##### ①評価対象臨床所見とその点数化

感染症重症度および臨床効果判定における評価対象臨床所見としては、自発痛、圧痛、局所熱感、発赤、腫脹、排膿、発熱、白血球数の8所見を取り上げ、Table 3-1に示す基準により各所見の程度を点数化し、0~3点とした。

##### ②感染症重症度

Table 3-2に示すように投与開始直前における各評価対象臨床所見の総合点数により、軽症(8点以下)、中等症(9~16点)、重症(17点以上)とした。

##### ③臨床効果

評価対象臨床所見の総合点数の推移からTable 3-3に示す基準により、著効、有効、やや有効、無効とした。

##### ④細菌学的効果

各症例につき起炎菌を推定し、その消長により次の5分類で判定した。なお真菌および*Bacillus* spp.は起炎菌あるいは出現菌としないこととした。

陰性化: 起炎菌が消失した場合、または投与終了時の症状が著明に改善もしくは治癒し、検査材料の採取が不可能となった場合。

減少または一部消失: 起炎菌の菌量が明らかに減少した場合、または複数の起炎菌が分離され、その一部が消失した場合。

菌交代: 投与開始前の起炎菌が消失し、新たな菌が出現した場合。

不変: 起炎菌が減少しなかった場合、および増加した場合。

不明: 起炎菌が不明、または起炎菌の推移が明らかでない場合。

### III. 臨床試験成績

臨床試験成績の一覧を疾患別にTable 4(外傷・熱傷・手術創などの二次感染)、Table 5(乳腺炎・乳輪炎)およびTable 6(肛門周囲膿瘍)に示す。

#### 1 症例の構成

本剤が投与された症例は88例であり、このうち対象外疾患4例、解熱消炎鎮痛剤が併用された3例、投与開始2日後以降来院しなかった1例の計8例を、有効性および有用性の評価対象から除外し、いずれも安全性のみ検討した。なお患者条件のうち、年齢規定に合致しなかった16歳未満の1例(14歳)は体重が50kg以上であったため、評価対象とした。

したがって、有効性および有用性評価対象の症例は80例で、性別は男38例、女42例、年齢は14~86歳に分布しており、平均49.6歳であった。1日投与量別にみると、400mg投与30例、600mg投与50例で、600mg投与が約2/3を占めた。投与期間は3~18日、平均8.3日であった。

症例の内訳は外傷・熱傷・手術創などの二次感染43例、乳腺炎・乳輪炎20例、肛門周囲膿瘍17例であった。なお48例に切開、穿刺などの外科的処置が施されていた。

#### 2. 臨床効果

Table 2. Criteria for evaluating efficacy of an agent in surgical infections

---

Excellent : More than 2/3 of the symptoms and signs disappear within 3 days after onset of the treatment.

Good : More than 2/3 of the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of the treatment.

Fair : Any one of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment.

Poor : None of the symptoms and signs disappear or are aggravated after 7 days.

---

Table 3. Evaluation criteria

## 1. Evaluated items and their score

Evaluated items	Level	Score
Pain, tenderness, local heat, redness, swelling, discharge	none (-)	0
	slight (+)	1
	medium (#)	2
	severe (##)	3
Fever (°C)	<37.0	0
	37.0~<37.5	1
	37.5~<38.0	2
	38.0≤	3
WBC (/mm <sup>3</sup> )	< 8,000	0
	8,000~<10,000	1
	10,000~<15,000	2
	15,000≤	3

## 2. Severity

---

Mild : Not more than 8

Moderate : From 9 to 16

Severe : Not less than 17

---

## 3. Clinical effectiveness

---

Excellent : 90% or more of total score of the initial symptoms and signs are reduced within 5 days.

Good : 75% or more of total score of the initial symptoms and signs are reduced within 7 days.

Fair : 30% or more of total score of the initial symptoms and signs are reduced within 7 days.

Poor : Cases other than excellent, good or fair.

---

Table 4-1. Clinical results of ciprofloxacin treatment  
— Secondary infections —

Case no.	Age · Sex	Location of lesion (Underlying disease)	Isolated organisms (MIC, µg/ml)	Dosage schedule			Surgical treatment	Clinical effectiveness*		Bacteriological response	Utility	Side effects
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)		Dr	Criteria			
1	60 · F	R. 4th finger (stab wound)	<i>Corynebacterium</i> (0.78)	200 × 2	11	4.4	incision	good	good	unknown	useful	none
2	83 · F	Abdominal wall (II degree burn)	<i>E. faecalis</i> (0.78) <i>P. vulgaris</i> ( $<0.025$ ) <i>P. aeruginosa</i> (0.05)	200 × 2	11	4.4	incision	poor	fair	partially eradicated	slightly useful	none
3	52 · F	R. leg (II degree burn)	<i>S. aureus</i> (0.2)	200 × 2	7	2.8	none	good	good	unknown	useful	none
4	68 · F	Abdominal wall (cholecystectomy)	CNS <i>Corynebacterium</i> (3.13)	200 × 2	8	3.2	incision	fair	fair	unknown	useless	none
5	65 · F	L. index finger (nail extraction)	<i>S. aureus</i> (0.2) <i>E. faecalis</i> (0.78) <i>C. freundii</i> (0.025)	200 × 2	7	2.8	none	poor	poor	unknown	useless	none
6	30 · M	L. palm (incised wound)	<i>A. calcoaceticus</i> (0.39)	200 × 2	5	2.0	none	good	good	unknown	slightly useful	none
7	48 · F	Abdominal wall (choledocholithotomy)	<i>S. haemolyticus</i> (0.1)	200 × 2	7	2.8	incision	good	good	eradicated	slightly useful	none
8	75 · M	L. anterior chest wall (total glandectomy)	(—)	200 × 2	7	2.8	none	excellent	excellent	unknown	useful	none

CNS : coagulase-negative staphylococci

\* Dr : Dr's evaluation

Criteria : evaluation criteria

*E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*, *P. vulgaris* : *Proteus vulgaris*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* : *Staphylococcus aureus*,  
*C. freundii* : *Citrobacter freundii*, *A. calcoaceticus* : *Acinetobacter calcoaceticus*, *S. haemolyticus* : *Staphylococcus haemolyticus*

Table 4-2. Clinical results of ciprofloxacin treatment  
— Secondary infections —

Case no.	Age Sex	Location of lesion (Underlying disease)	Isolated organisms (MIC, µg/ml)	Dosage schedule			Surgical treatment	Clinical effectiveness*		Bacteriological response	Utility	Side effects
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)		Dr	Criteria			
9	50 F	R. anterior chest wall (radical mastectomy, breast cancer)	<i>S. aureus</i> (0.2)	200 × 2	7	2.8	none	poor	poor	unknown	useless	none
10	51 F	Abdominal wall (colostomy, gastric cancer relapse)	(—)	200 × 2	10	4.0	none	excellent	good	unknown	very useful	none
11	22 F	Back (extirpation of atheroma)	<i>Pipistrellus</i> (0.78)	200 × 2	10	4.0	none	fair	good	unknown	useful	none
12	65 M	Abdominal wall (esophagectomy, esophageal cancer)	<i>E. faecalis</i> (0.78)	200 × 2	5	2.0	incision	excellent	fair	eradicated	very useful	none
13	61 M	Abdominal wall (r-hemicolectomy, ileocecal cancer)	<i>P. aeruginosa</i>	200 × 2	9	3.6	none	excellent	fair	eradicated	very useful	none
14	56 M	Neck (extirpation of malignant lymphoma)	CNS (0.1)	200 × 2	7	2.8	none	good	good	unknown	useful	none
15	56 F	R. leg (varisectomy)	<i>S. aureus</i> (0.39)	200 × 2	7	2.8	none	fair	good	unknown	slightly useful	none
16	52 F	Abdominal wall (resection of small intestine due to ileus)	<i>S. aureus</i> (0.39)	200 × 2	7	2.8	incision	excellent	good	eradicated	very useful	none

CNS : coagulase-negative staphylococci

\* Dr : Dr's evaluation

Criteria : evaluation criteria

*S. aureus* : *Staphylococcus aureus*, *E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*

Table 4-3. Clinical results of ciprofloxacin treatment  
— Secondary infections —

Case no.	Age Sex	Location of lesion (Underlying disease)	Isolated organisms (MIC, $\mu\text{g/ml}$ )	Dosage schedule			Surgical treatment	Clinical effectiveness*		Bacteriological response	Utility	Side effects
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)		Dr	Criteria			
17	55 M	Abdominal wall (appendectomy)	(—)	200 × 2	6	2.4	incision	excellent	good	unknown	very useful	none
18	45 M	Abdominal wall (esophageal transection, splenectomy, liver cirrhosis)	<i>E. coli</i> (<0.025)	200 × 2	8	3.2	incision	good	good	eradicated	useful	none
19	45 M	Abdominal wall (esophageal transection, splenectomy, liver cirrhosis)	<i>P. aeruginosa</i> (0.05)	200 × 2	9	3.6	incision	excellent	good	eradicated	very useful	none
20	57 M	Abdominal wall (colostomy, sigmoid colon cancer)	<i>S. aureus</i> (0.39) <i>S. milleri</i> (1.56)	200 × 2	11	4.4	none	good	excellent	eradicated	useful	none
21	85 M	Abdominal wall (gastrectomy, gastric cancer)	<i>E. faecium</i> (0.78)	200 × 2	6	2.4	incision	excellent	excellent	eradicated	very useful	none
22	51 F	Back of l. foot (bite wound)	(—)	200 × 3	10	6.0	none	good	good	unknown	useful	none
23	46 M	Back of l. hand (bite wound)	<i>S. aureus</i>	200 × 3	8	4.8	drainage	excellent	good	eradicated	very useful	none
24	75 M	Back of r. hand and r. forearm (bite wound)	(—)	200 × 3	7	4.2	none	poor	poor	unknown	useless	none

\* Dr : Dr's evaluation

Criteria : evaluation criteria

*E. coli* : *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* : *Staphylococcus aureus*, *S. milleri* : *Streptococcus milleri*  
*E. faecium* : *Enterococcus faecium*



Table 4-4. Clinical results of ciprofloxacin treatment  
— Secondary infections —

Case no.	Age Sex	Location of lesion (Underlying disease)	Isolated organisms (MIC, µg/ml)	Dosage schedule			Surgical treatment	Clinical effectiveness*		Bacteriological response	Utility	Side effects
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)		Dr	Criteria			
25	59 F	R. forearm (contused wound)	<i>E. cloacae</i> (0.2)	200 × 3	5	3.0	incision	excellent	excellent	eradicated	very useful	none
26	49 M	Back of r. hand (contused wound)	<i>S. epidermidis</i>	200 × 3	7	4.2	incision	good	good	eradicated	useful	none
27	55 M	R. index finger (contused wound)	<i>F. meningosepticum</i> (0.78)	200 × 3	10	6.0	incision	fair	fair	eradicated	slightly useful	none
28	31 M	Neck (contused wound)	CNS (0.2)	200 × 3	6	3.6	incision	good	excellent	eradicated	useful	none
29	57 M	Back of r. foot (contused wound)	<i>S. aureus</i> (0.39)	200 × 3	9	5.4	incision	excellent	good	eradicated	very useful	none
30	16 M	L. knee (contused wound)	<i>S. aureus</i> (0.39)	200 × 3	7	4.2	incision	good	excellent	eradicated	useful	none
31	26 F	R. anterior chest wall (incised wound)	MRSA (0.2)	200 × 3	11	6.6	incision	fair	good	unchanged	slightly useful	WBC ↓ (1200 → 200) Platelet ↓ (28.4 → 4.9)
32	46 M	Back (II ~ III degree burn)	MRSA (100)	200 × 3	10	6.0	none	good	good	unchanged	useful	none

CNS : coagulase-negative staphylococci

MRSA : methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

*E. cloacae* : *Enterobacter cloacae*, *S. epidermidis* : *Staphylococcus epidermidis*, *F. meningosepticum* : *Flavobacterium meningosepticum*, *S. aureus* : *Staphylococcus aureus*

\* Dr : Dr's evaluation  
Criteria : evaluation criteria

Table 4-5. Clinical results of ciprofloxacin treatment  
— Secondary infections —

Case no.	Age · Sex	Location of lesion (Underlying disease)	Isolated organisms (MIC, µg/ml)	Dosage schedule			Surgical treatment	Clinical effectiveness*		Bacteriological response	Utility	Side effects
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)		Dr	Criteria			
33	72 · M	R. and l. lower extremity (II degree burn)	(—)	200 × 3	8	4.8	none	poor	poor	unknown	useless	none
34	62 · F	Abdominal wall (ovariectomy, sigmoidectomy, sigmoid colon cancer)		200 × 3	7	4.2	none	excellent	excellent	unknown	very useful	none
35	65 · M	Abdominal wall (appendectomy)	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i>	200 × 3	7	4.2	incision	fair	fair	unknown	slightly useful	none
36	72 · M	L. anterior chest wall (total gastrectomy, gastric cancer)	CNS (0.2)	200 × 3	13	7.8	debridement	fair	fair	unknown	useless	none
37	69 · M	Perineum (Miles' operation, rectal cancer)	(—)	200 × 3	10	6.0	none	good	good	unknown	useful	none
38	79 · F	Abdominal wall (pancreaticoduodenectomy, pancreas head cancer)	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	200 × 3	10	6.0	none	good	fair	unknown	useful	none
39	17 · F	R. axilla (operation of osmidrosis)	<i>S. aureus</i> (0.2)	200 × 3	6	3.6	incision	good	good	eradicated	useful	none
40	45 · M	Back (extirpation of atheroma)	<i>Corynebacterium</i> <i>P. tetradis</i> (1.56) (0.78)	200 × 3	7	4.2	incision	good	good	eradicated	useful	none

CNS : coagulase-negative staphylococci

\* Dr : Dr's evaluation

Criteria : evaluation criteria

*S. aureus* : *Staphylococcus aureus*, *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*, *P. tetradis* : *Peptostreptococcus tetradis*

Table 4-6. Clinical results of ciprofloxacin treatment  
— Secondary infections —

Case no.	Age · Sex	Location of lesion (Underlying disease)	Isolated organisms (MIC, µg/ml)	Dosage schedule			Surgical treatment	Clinical effectiveness*		Bacteriological response	Utility	Side effects
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)		Dr	Criteria			
41	60 · M	Abdominal wall (appendectomy)	CNS (0.39)	200 × 3	7	4.2	none	excellent	excellent	eradicated	useful	none
42	62 · M	Abdominal wall (colostomy, descending colon cancer)	MRSA (0.39)	200 × 3	7	4.2	none	good	good	unchanged	useful	none
43	27 · M	Abdominal wall (appendectomy)		200 × 3	7	4.2	none	excellent	good	unknown	very useful	none

CNS : coagulase-negative staphylococci      MRSA : methicillin resistant *Staphylococcus aureus*      \* Dr : Dr's evaluation.      Criteria : evaluation criteria

## 1) 主治医判定

疾患別臨床効果は二次感染 43 例中著効 14 例, 有効 17 例, やや有効 7 例, 無効 5 例 (有効率 72.1%), 乳腺炎・乳輪炎 20 例中著効 10 例, 有効 4 例, やや有効 2 例, 無効 4 例 (有効率 70.0%), 肛門周囲膿瘍 17 例中著効 9 例, 有効 6 例, やや有効 1 例, 無効 1 例, (有効率 88.2%) であった。以上をまとめると, 80 例中著効 33 例, 有効 27 例, やや有効 10 例, 無効 10 例 (有効率 75.0%) となる (Table 7)。

1 日投与量別臨床効果は 400 mg 投与 30 例中著効 12 例, 有効 11 例, やや有効 3 例, 無効 4 例 (有効率 76.7%), 600 mg 投与 50 例中著効 21 例, 有効 16 例, やや有効 7 例, 無効 6 例 (有効率 74.0%) であった (Table 8)。

感染症重症度別臨床効果は軽症 21 例中著効 14 例, 有効 5 例, やや有効 2 例 (有効率 90.5%), 中等症 52 例中著効 18 例, 有効 19 例, やや有効 7 例, 無効 8 例 (有効率 71.2%), 重症 7 例中著効 1 例, 有効 3 例, やや有効 1 例, 無効 2 例 (有効率 57.1%) であった (Table 9)。

全 80 例中起炎菌が判明した症例は 64 例で, そのうち単独菌感染 45 例, 複数菌感染 19 例であった。単独菌感染例では *Staphylococcus aureus* 13 例, coagulase-negative staphylococci (CNS) 9 例, *Peptostreptococcus* spp. 6 例, *E. coli* 2 例などであった。複数菌感染例ではグラム陽性菌の混合 6 例, グラム陽性菌とグラム陰性菌の混合 7 例, グラム陰性菌の混合 6 例であり, 多彩な菌種が複数菌として分離された。単独菌感染 45 例での臨床効果は, 著効 18 例, 有効 17 例, やや有効 6 例, 無効 4 例 (有効率 77.8%), 複数菌感染 19 例では著効 9 例, 有効 5 例, やや有効 3 例, 無効 2 例 (有効率 73.7%) であった (Table 10)。

穿刺, 切開などの外科的処置を施行した症例は 48 例で, 著効 20 例, 有効 17 例, やや有効 6 例, 無効 5 例 (有効率 77.1%), 外科的処置を施行しなかった症例は 32 例で, 著効 13 例, 有効 10 例, やや有効 4 例, 無効 5 例 (有効率 71.9%) であり, 外科的処置の有無による臨床効果の差はみられなかった (Table 11)。

## 2) 薬効判定基準による判定

疾患別臨床効果は二次感染 43 例中著効 8 例, 有効 23 例, やや有効 8 例, 無効 4 例 (有効率 72.1%), 乳腺炎・乳輪炎 20 例中著効 8 例, 有効 7 例, やや有効 4 例, 無効 1 例 (有効率 75.0%), 肛門周囲膿瘍 17 例中著効 10 例, 有効 6 例, 無効 1 例 (有効率 94.1%) であった。以上をまとめると, 80 例中著効 26 例, 有効 36 例, やや有効 12 例, 無効 6 例 (有効率 77.5%) とな

Table 5-1. Clinical results of ciprofloxacin treatment  
— Mastitis and areolitis —

Case no.	Age · Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organisms (MIC, µg/ml)	Dosage schedule			Surgical treatment	Clinical effectiveness*		Bacteriological response	Utility	Side effects
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)		Dr	Criteria			
44	36 · F	L. mastitis (inverted nipple)	<i>A. xyloxydans</i> (3.13)	200 × 3	14	8.4	none	fair	good	eradicated	useless	none
45	34 · F	R. mastitis (diabetes mellitus)	<i>P. asaccharolyticus</i> (0.39)	200 × 3	18	10.8	incision	poor	fair	unknown	useless	none
46	39 · F	L. mastitis	<i>S. agalactiae</i> (1.56) <i>P. mirabilis</i> (<0.025)	200 × 3	7	4.2	puncture	excellent	excellent	eradicated	very useful	none
47	50 · F	L. mastitis (inverted nipple)	CNS (0.1)	200 × 3	10	6.0	none	excellent	excellent	eradicated	very useful	none
48	47 · F	R. mastitis	(-)	200 × 3	6	3.4	puncture	poor	poor	unknown	useless	none
49	36 · M	L. mastitis	<i>S. intermedius</i> (0.78)	200 × 3	12	7.2	puncture	excellent	good	eradicated	slightly useful	none
50	42 · F	L. mastitis	CNS (0.2)	200 × 3	10	6.0	puncture	good	good	eradicated	useful	none

CNS : coagulase-negative staphylococci

\* Dr : Dr's evaluation

Criteria : evaluation criteria

*A. xyloxydans* : *Alcaligenes xyloxydans*, *P. asaccharolyticus* : *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *S. agalactiae* : *Streptococcus agalactiae*,  
*P. mirabilis* : *Proteus mirabilis*, *S. intermedius* : *Streptococcus intermedius*

Table 5-2. Clinical results of ciprofloxacin treatment  
— Mastitis and areolitis —

Case no.	Age · Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organisms (MIC, µg/ml)	Dosage schedule			Surgical treatment	Clinical effectiveness*		Bacteriological response	Utility	Side effects
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)		Dr	Criteria			
51	50 · F	L. mastitis	<i>P. magnus</i> (0.78)	200 × 3	7	4.2	puncture	excellent	excellent	eradicated	useful	none
52	39 · F	L. mastitis	(—)	200 × 3	7	4.2	puncture	good	excellent	unknown	useful	none
53	43 · F	R. mastitis	<i>S. aureus</i> CNS (0.1) (0.2)	200 × 3	7	4.2	puncture	excellent	excellent	eradicated	very useful	none
54	51 · F	L. mastitis (cystic disease)	<i>P. indolicus</i> (0.39)	200 × 3	10	6.0	puncture	excellent	fair	eradicated	useful	none
55	37 · F	L. mastitis	<i>S. haemolyticus</i> (0.05)	200 × 3	3	1.8	none	excellent	good	eradicated	very useful	none
56	68 · F	R. mastitis (inverted nipple)	CNS <i>P. putida</i> (0.1) (1.56)	200 × 3	4	2.4	none	excellent	excellent	eradicated	useful	none
57	39 · F	L. mastitis	<i>P. mirabilis</i> ( $<0.025$ )	200 × 3	6	3.6	puncture	poor	fair	unknown	useless	none

CNS : coagulase-negative staphylococci

\* Dr : Dr's evaluation

Criteria : evaluation criteria

*P. magnus* : *Peptostreptococcus magnus*,

*S. aureus* : *Staphylococcus aureus*,

*P. indolicus* : *Peptostreptococcus indolicus*,

*P. putida* : *Pseudomonas putida*,

*P. mirabilis* : *Proteus mirabilis*

*S. haemolyticus* : *Staphylococcus haemolyticus*,

*S. haemolyticus* : *Staphylococcus haemolyticus*,

Table 5-3. Clinical results of ciprofloxacin treatment  
— Mastitis and areolitis —

Case no.	Age · Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organisms (MIC, µg/ml)	Dosage schedule			Surgical treatment	Clinical effectiveness*		Bacteriological response	Utility	Side effects
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)		Dr	Criteria			
58	64 · F	L. mastitis (diabetes mellitus)	<i>S. aureus</i> (100)	200 × 3	7	4.2	none	fair	good	replaced	useful	none
59	37 · F	R. areolitis	MRSA (0.39)	200 × 2	12	4.8	none	excellent	excellent	eradicated	very useful	none
60	45 · F	L. areolitis		200 × 2	11	4.4	incision	good	good	unknown	useful	none
61	41 · F	R. areolitis (inverted nipple)	<i>P. anaerobius</i> (0.78)	200 × 3	5	3.0	puncture	poor	fair	unknown	useless	none
62	46 · F	R. areolitis		200 × 3	14	8.4	incision	good	good	unknown	useful	none
63	23 · F	L. areolitis	<i>S. salivarius</i> (3.13)	200 × 3	5	3.0	incision	excellent	excellent	eradicated	very useful	none

MRSA : methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

\* Dr : Dr's evaluation

Criteria : evaluation criteria

*S. aureus* : *Staphylococcus aureus*, *P. anaerobius* : *Peptostreptococcus anaerobius*, *S. salivarius* : *Streptococcus salivarius*

Table 6-1. Clinical results of ciprofloxacin treatment  
— Periproctal abscess —

Case no.	Age · Sex	Location of lesion (Underlying disease)	Isolated organisms (MIC, µg/ml)	Dosage schedule			Surgical treatment	Clinical effectiveness*		Bacteriological response	Utility	Side effects
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)		Dr	Criteria			
64	59 · F	Periproctal region	<i>E. faecalis</i> (1.56) <i>E. coli</i> (<0.025) <i>K. pneumoniae</i> (0.1) <i>B. vulgatus</i> (0.2)	200 × 2	11	4.4	none	excellent	excellent	eradicated	very useful	none
65	28 · F	Periproctal region		200 × 2	7	2.8	none	excellent	excellent	unknown	very useful	none
66	21 · M	Periproctal region	<i>Corynebacterium</i> (1.56)	200 × 2	11	4.4	incision	good	excellent	unknown	useful	none
67	38 · M	Periproctal region	<i>E. coli</i> (0.05)	200 × 2	12	4.8	incision	excellent	excellent	eradicated	very useful	none
68	25 · M	Periproctal region	<i>B. fragilis</i> (1.56)	200 × 2	10	4.0	incision	good	excellent	unknown	useful	none
69	55 · F	Periproctal region		200 × 2	12	4.8	none	poor	poor	unknown	slightly useful	GOT ↑ (19 → 133) GPT ↑ (16 → 221)

\* Dr : Dr's evaluation

Criteria : evaluation criteria

*E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*,*B. fragilis* : *Bacteroides fragilis**E. coli* : *Escherichia coli*,*K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*,*B. vulgatus* : *Bacteroides vulgatus*,

Table 6-2. Clinical results of ciprofloxacin treatment  
— Periproctal abscess —

Case no.	Age · Sex	Location of lesion (Underlying disease)	Isolated organisms (MIC, $\mu\text{g/ml}$ )	Dosage schedule			Surgical treatment	Clinical effectiveness*		Bacteriological response	Utility	Side effects
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)		Dr	Criteria			
70	67 · M	Periproctal region (liver cirrhosis)	<i>E. faecalis</i> (0.78) <i>E. coli</i> (<0.025) <i>B. fragilis</i> (6.25)	200 × 2	7	2.8	incision	good	good	eradicated	useful	none
71	86 · F	Periproctal region (chronic lymphatic leukemia)	<i>E. coli</i> (<0.025) <i>B. thetaiotaomicron</i> (3.13)	200 × 3	7	4.2	incision	fair	good	eradicated	slightly useful	none
72	51 · F	Periproctal region	MRSA (0.39)	200 × 3	11	6.6	incision	good	excellent	eradicated	useful	none
73	71 · M	Periproctal region (sigmoid colon cancer)	<i>K. pneumoniae</i> (0.05)	200 × 3	7	4.2	none	good	good	unknown	useful	none
74	45 · F	Periproctal region	<i>E. coli</i> (0.025) <i>K. ozaenae</i> (<0.025) <i>B. fragilis</i> (0.78)	200 × 3	10	6.0	incision	good	good	unknown	useful	none
75	67 · M	Periproctal region (diabetes mellitus, A-V block)	<i>E. coli</i> (<0.025) <i>P. prevotii</i> (1.56) <i>B. distasonis</i> (0.39)	200 × 3	7	4.2	incision	excellent	excellent	unknown	very useful	none

MRSA : methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

\* Dr : Dr's evaluation

Criteria : evaluation criteria

*E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*, *E. coli* : *Escherichia coli*, *B. fragilis* : *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron* : *Bacteroides thetaiotaomicron*,  
*K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*, *K. ozaenae* : *Klebsiella ozaenae*, *P. prevotii* : *Peptostreptococcus prevotii*, *B. distasonis* : *Bacteroides distasonis*



Table 6-3. Clinical results of ciprofloxacin treatment  
— Periproctal abscess —

Case no.	Age · Sex	Location of lesion (Underlying disease)	Isolated organisms (MIC, µg/ml)	Dosage schedule			Surgical treatment	Clinical effectiveness*		Bacteriological response	Utility	Side effects
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total (g)		Dr	Criteria			
76	50 · M	Periproctal region	<i>S. aureus</i> (0.39) <i>S. agalactiae</i> (6.25) <i>E. faecalis</i> (1.56)	200 × 3	5	3.0	incision	excellent	excellent	eradicated	very useful	none
77	18 · M	Periproctal region	<i>P. prevotii</i> (0.39)	200 × 3	7	4.2	incision	excellent	excellent	eradicated	very useful	none
78	46 · M	Periproctal region	<i>E. coli</i> (<0.025) <i>K. pneumoniae</i> (0.025) <i>P. mirabilis</i> (<0.025) <i>B. distasonis</i> (0.78)	200 × 3	3	1.4	incision	excellent	excellent	eradicated	very useful	none
79	14 · M	Periproctal region	<i>E. coli</i> (<0.025) <i>E. coli</i> (<0.025) <i>B. thetaiotaomicron</i> (0.78)	200 × 3	7	4.2	none	excellent	good	eradicated	very useful	none
80	37 · M	Periproctal region	<i>C. freundii</i> (0.1) <i>B. fragilis</i> (0.78)	200 × 3	7	4.2	incision	excellent	good	eradicated	useful	none

\* Dr : Dr's evaluation

Criteria : evaluation criteria

*S. aureus* : *Staphylococcus aureus*, *S. agalactiae* : *Streptococcus agalactiae*, *E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*, *P. prevotii* : *Peptostreptococcus prevotii*,  
*E. coli* : *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*, *P. mirabilis* : *Proteus mirabilis*, *B. distasonis* : *Bacteroides distasonis*,  
*B. thetaiotaomicron* : *Bacteroides thetaiotaomicron*, *C. freundii* : *Citrobacter freundii*, *B. fragilis* : *Bacteroides fragilis*

Table 7. Clinical efficacy : Dr's evaluation

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Secondary infections	43	14	17	7	5	31/43 (72.1)
Mastitis, areolitis	20	10	4	2	4	14/20 (70.0)
Periproctal abscess	17	9	6	1	1	15/17 (88.2)
Total	80	33	27	10	10	60/80 (75.0)

Table 8. Clinical efficacy classified by daily dose : Dr's evaluation

Daily dose (mg)	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
400	30	12	11	3	4	23/30 (76.7)
600	50	21	16	7	6	37/50 (74.0)

Table 9. Clinical efficacy classified by initial severity : Dr's evaluation

Severity	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Mild	21	14	5	2		19/21 (90.5)
Moderate	52	18	19	7	8	37/52 (71.2)
Severe	7	1	3	1	2	4/7 (57.1)

る (Table 12)。

1日投与量別臨床効果は400 mg 投与30例中著効9例, 有効14例, やや有効4例, 無効3例 (有効率76.7%), 600 mg 投与50例中著効17例, 有効22例, やや有効8例, 無効3例 (有効率78.0%)であった (Table 13)。

感染症重症度別臨床効果は軽症30例中著効11例, 有効11例, やや有効4例, 無効4例 (有効率73.3%), 中等症44例中著効12例, 有効24例, やや有効7例, 無効1例 (有効率81.8%), 重症6例中著効3例, 有効, やや有効, 無効各1例 (有効率66.7%)であった (Table 14)。

起炎菌別臨床効果は単独菌感染45例中著効14例, 有効22例, やや有効8例, 無効1例 (有効率80.0%), 複数菌感染19例中著効8例, 有効6例, やや有効4例, 無効1例 (有効率73.7%)であった (Table 15)。

### 3. 細菌学的効果

投与開始前に起炎菌が判明した64例中, 菌の消長が検討し得た症例は45例であった。陰性化40例, 減少または一部消失1例, 菌交代1例, 不変3例で, 陰性化率は88.9% (40/45例)であった (Table 16)。

起炎菌が判明した64例から94株が分離され, そのうち66株でその消長が判定し得た。

起炎菌別の消長をみると, 菌陰性化率は *S. aureus* 78.6% (11/14株), CNS 100% (9/9株), *Enterococcus faecalis* 100% (5/5株), *E. coli* 100% (8/8株), *Bacteroides* spp. 100% (6/6株) などとなり, 全66株中62株 (93.9%) が陰性化した (Table 17)。

### 4 副作用および臨床検査値異常

安全性評価対象88例のうち, 本剤投与に起因すると考えられる副作用は何ら認められなかった。なお軽度のめまいが1例にみられたが, 発現は投与開始3日後の早朝本剤投与前であり, 1回のみで, その後投与継

Table 10. Clinical efficacy classified by causative organisms : Dr's evaluation

Causative organism		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Single infection	<i>Staphylococcus aureus</i>	13	4	6	2	1	10/13 ( 76.9 )
	CNS*	9	3	5	1		8 / 9 ( 88.9 )
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1				1 / 1
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	1				1 / 1
	<i>Streptococcus salivarius</i>	1	1				1 / 1
	<i>Streptococcus intermedius</i>	1	1				1 / 1
	<i>Corynebacterium</i> spp.	2		2			2 / 2 ( 100 )
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	6	3		1	2	3 / 6 ( 50.0 )
	<i>Escherichia coli</i>	2	1	1			2 / 2 ( 100 )
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1		1			1 / 1
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1				1 / 1
	<i>Proteus mirabilis</i>	1				1	0 / 1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2				2 / 2 ( 100 )
	<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	1			1		0 / 1
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1		1			1 / 1
	<i>Alcaligenes xylosoxydans</i>	1			1		0 / 1
	<i>Bacteroides fragilis</i>	1		1			1 / 1
	Sub-total		45	18	17	6	4
Mixed infection	G (+)	6	2	2	2		4 / 6 ( 66.7 )
	G (+) + G (-)	7	4	1		2	5 / 7 ( 71.4 )
	G (-)	6	3	2	1		5 / 6 ( 83.3 )
	Sub total		19	9	5	3	2
Total		64	27	22	9	6	49/64 ( 76.6 )

\* CNS : coagulase-negative staphylococci

Table 11. Clinical efficacy with or without surgical treatment

Surgical treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
YES	48	20	17	6	5	37/48 ( 77.1 )
NO	32	13	10	4	5	23/32 ( 71.9 )

続するも何ら異常は認められなかったことから、本剤投与によるものではないと判断した。

本剤投与との因果関係が疑われる臨床検査値異常は

2例に認められ、その内訳は白血球数減少 (12,000 → 2,300/mm<sup>3</sup>)・血小板数減少 (28.4 → 4.9×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>) 1例 (Case no. 31), GOT (19 → 133 IU)・GPT (16

Table 12. Clinical efficacy : evaluation criteria

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Secondary infections	43	8	23	8	4	31/43 (72.1)
Mastitis, areolitis	20	8	7	4	1	15/20 (75.0)
Periproctal abscess	17	10	6		1	16/17 (94.1)
Total	80	26	36	12	6	62/80 (77.5)

Table 13. Clinical efficacy classified by daily dose : evaluation criteria

Daily dose (mg)	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
400	30	9	14	4	3	23/30 (76.7)
600	50	17	22	8	3	39/50 (78.0)

Table 14. Clinical efficacy classified by initial severity : evaluation criteria

Severity	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Mild	30	11	11	4	4	22/30 (73.3)
Moderate	44	12	24	7	1	36/44 (81.8)
Severe	6	3	1	1	1	4/6 (66.7)

→221 IU) 上昇1例 (Case no. 69) であった。いずれの症例も感染症が治癒したため来院せず、追跡調査は行えなかった。しかし、来院中には臨床特上問題と考えられる異常症状は何ら認められなかった。

#### 5. 有用性

主治医判定による有用性は、80例中非常に満足26例、満足33例、まずまず10例、不満11例で、有用率は73.8%であった (Table 18)。

#### IV. 考 察

外科外来でしばしば遭遇する皮膚軟部組織感染症の起炎菌は、*S. aureus*, CNS, *Streptococcus* spp. などのグラム陽性球菌が主体をなしている。しかし、そのなかでも二次感染、肛門周囲膿瘍などの起炎菌はグラム陽性球菌のほか、グラム陰性桿菌や嫌気性菌が分離される頻度が高くなり、複数菌感染としてみられることも少なくない。特に術後創感染病巣からの分離菌は、手術汚染度および予防投与薬により多彩となる<sup>7)</sup>。

近年、病巣からの methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の分離頻度が増加し、これが多剤耐性であることから問題となっている。このことは、外科領域においても例外ではなく、治療には MRSA を考慮した薬剤選択が必要である。

すなわち、外科領域の皮膚軟部組織感染症に対する治療薬としては、MRSA を含めたグラム陽性菌のみならず、グラム陰性菌や嫌気性菌に至るまで強力な抗菌力を有する薬剤がより理想的であるといえる。

ところで1980年以降、次々と開発、市販された norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) などのニューキノロン剤は、グラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまで幅広い抗菌スペクトラムを有し、嫌気性菌にまでおよぶものもある<sup>8-10)</sup>。また抗菌力は強く殺菌的に作用し、一部のニューキノロン剤は MRSA にも抗菌力を示すことが報告されている<sup>11)</sup>。

さらに皮膚組織への移行も良好であること<sup>8-10)</sup>から、

Table 15. Clinical efficacy classified by causative organisms : evaluation criteria

Causative organism		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Single infection	<i>Staphylococcus aureus</i>	13	3	9		1	12/13 ( 92.3)
	CNS*	9	3	5	1		8 / 9 ( 88.9)
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1			1		0 / 1
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	1				1 / 1
	<i>Streptococcus salivarius</i>	1	1				1 / 1
	<i>Streptococcus intermedius</i>	1		1			1 / 1
	<i>Corynebacterium</i> spp.	2	1	1			2 / 2 ( 100 )
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	6	2	1	3		3 / 6 ( 50.0)
	<i>Escherichia coli</i>	2	1	1			2 / 2 ( 100 )
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1		1			1 / 1
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1				1 / 1
	<i>Proteus mirabilis</i>	1			1		0 / 1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2		1	1		1 / 2 ( 50.0)
	<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	1			1		0 / 1
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1		1			1 / 1
	<i>Alcaligenes xylosoxydans</i>	1		1			1 / 1
	<i>Bacteroides fragilis</i>	1	1				1 / 1
Sub-total		45	14	22	8	1	36 / 45 ( 80.0)
Mixed infection	G (+)	6	3	1	2		4 / 6 ( 66.7)
	G (+) + G (-)	7	4	1	1	1	5 / 7 ( 71.4)
	G (-)	6	1	4	1		5 / 6 ( 83.3)
	Sub-total		19	8	6	4	1
Total		64	22	28	9	2	50 / 64 ( 78.1)

\* CNS : coagulase-negative staphylococci

ニューキノロン剤は皮膚軟部組織感染症に対して有効な薬剤の1つであると考えられている。

ニューキノロン剤の1つである ciprofloxacin (CPFX) は、すでに基礎的、臨床的検討がなされ、優れた抗菌力と良好な体液・組織移行性から各科領域感染症においてその有用性が高く評価され<sup>2)</sup>、臨床に供されている。皮膚軟部組織感染症では、皮膚科領域で浅在性化膿性疾患に対する比較試験が行なわれ、その有用性が証明された<sup>3)</sup>。また外科領域での一般臨床試験では 196 例に使用され、有効率 84.2% と優れた成績が得られている<sup>2)</sup>。しかしながら、そのなかでも外傷・

熱傷・手術創などの二次感染、乳腺炎・乳輪炎、肛門周囲膿瘍は、発症する宿主背景により、その病態が多様化することから、薬効評価上、より多数例での検討が必要と考えられる。

そこで今回我々は、対象を外傷・熱傷・手術創などの二次感染、乳腺炎・乳輪炎、肛門周囲膿瘍に限定し、本剤の有効性、安全性、有用性を検討した。また同時に薬物動態についても検討を加えた。

まず薬物動態の検討としては、すでに我々は本剤の術後創液中および胆汁中への移行を検討したが<sup>12)</sup>、今回は乳房皮膚および乳腺組織への移行について検討し

Table 16. Bacteriological response

Causative organism		No. of cases	Eradicated	Partially eradicated or decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	Eradication rate (%)
Single infection	<i>Staphylococcus aureus</i>	13	7		1	3	2	7/11 ( 83.3 )
	CNS*	9	7				2	7/7 ( 100 )
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1					1/1
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	1					1/1
	<i>Streptococcus salivarius</i>	1	1					1/1
	<i>Streptococcus intermedius</i>	1	1					1/1
	<i>Corynebacterium</i> spp.	2					2	-
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	6	3				3	3/3 ( 100 )
	<i>Escherichia coli</i>	2	2					2/2 ( 100 )
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1					1	-
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1					1/1
	<i>Proteus mirabilis</i>	1					1	-
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2					2/2 ( 100 )
	<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	1	1					1/1
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1					1	-
	<i>Alcaligenes xylosoxydans</i>	1	1					1/1
	<i>Bacteroides fragilis</i>	1					1	-
	Sub-total		45	28		1	3	13
Mixed infection	G (+)	6	4				2	4/4 ( 100 )
	G (+) + G (-)	7	4	1			2	4/5 ( 80.0 )
	G (-)	6	4				2	4/4 ( 100 )
	Sub-total		19	12	1			6
Total		64	40	1	1	3	19	40/45 ( 88.9 )

\* CNS : coagulase-negative staphylococci

た。その結果、血漿中濃度に対する組織内移行濃度の比が、投与後 48~180 分で、0.33~1.51 に分布し、平均 0.81 であり、採取部位が感染病巣でなく、正常な組織であることを考えると本剤の移行は良好であった。

次に、臨床的検討において臨床効果判定を、我々が従来から用いている大阪市立大学第 2 外科判定基準により評価すると同時に、皮膚軟部組織感染症に対する薬効比較試験<sup>13-15)</sup>で用いられた委員会判定基準のもとに今回設定した薬効判定基準による評価も行った。

外傷・熱傷・手術創などの二次感染 43 例では、主治

医判定および薬効判定基準での有効率は、ともに 72.1 % であった。術後創感染 28 例についてみると、基礎疾患に乳癌、消化器癌など悪性腫瘍を有する症例が約半数を占めていたが、主治医判定では 21 例 (75.0 %) が、また薬効判定基準では 20 例 (71.4 %) が著効あるいは有効であった。これらの症例では、術後感染予防のために各種抗菌薬の投与が行われており、起炎菌も多彩であるにもかかわらず、優れた臨床効果が得られたことは、本剤の良好な組織移行性および幅広い抗菌スペクトラムが反映しているものと考えられる。

Table 17. Bacteriological response classified by causative organisms

Causative organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradicated rate (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	11	3	4	11/14 ( 78.6 )
CNS*	12	9		3	9/9 ( 100 )
<i>Enterococcus faecalis</i>	6	5		1	5/5 ( 100 )
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1			1/1
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	1			1/1
<i>Streptococcus</i> spp.	5	4		1	4/4 ( 100 )
<i>Corynebacterium</i> spp.	4	1		3	1/1
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	8	4		4	4/4 ( 100 )
<i>Escherichia coli</i>	10	8		2	8/8 ( 100 )
<i>Citrobacter freundii</i>	2	1		1	1/1
<i>Klebsiella</i> spp.	5	2		3	2/2 ( 100 )
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1			1/1
<i>Proteus</i> spp.	4	3		1	3/3 ( 100 )
<i>Pseudomonas</i> spp.	5	3	1	1	3/4 ( 75.0 )
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	1	1			1/1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1			1	—
<i>Alcaligenes xylosoxydans</i>	1	1			1/1
<i>Bacteroides</i> spp.	9	6		3	6/6 ( 100 )
Total	94	62	4	28	62/66 ( 93.9 )

\* CNS : coagulase-negative staphylococci

乳腺炎・乳輪炎 20 例では、主治医判定および薬効判定基準での有効率はそれぞれ 70.0 %、75.0 %であった。我々外科医が日常診療する乳腺炎は非産褥期乳腺炎が多く、炎症症状は軽度であるものの比較的難治性であることから考えると良好な成績といえる。

肛門周囲膿瘍 17 例では、主治医判定および薬効判定基準での有効率はそれぞれ 88.2 %、94.1 %であった。

したがって全 80 例では、主治医判定および薬効判定基準での有効率は、それぞれ 75.0 %、77.5 %と、疾患別にみた場合と同様、両判定がほぼ一致した成績が得られた。

ただし薬効判定基準では著効例の占める比率が、主治医判定に比しやや低値となった。これは、投与開始時に炎症所見の総合点数が 9 点以下の症例では、判定日に 1 点でも残存していれば、炎症所見の改善率が 90 %以下となるため、薬効判定基準では著効となり得ないところが大きく関与しているものと考えられる。

1 日投与量別臨床効果をみると、主治医判定での有効率は 400 mg 投与群 76.7 %、600 mg 投与群 74.0 %、また薬効判定基準では 400 mg 投与群 76.7 %、600 mg 投与群 78.0 %であり、いずれの判定でも 1 日投与量による差は認められなかった。

重症度別臨床効果をみると、主治医判定での有効率は、軽症 90.5 %、中等症 71.2 %、重症 57.1 %、また薬効判定基準での有効率は、軽症 73.3 %、中等症 81.8 %、重症 66.7 %であり、一般的に経口剤の適応と考えられる軽症例および中等症例では満足すべき成績といえる。

起炎菌別臨床効果をみると、主治医判定および薬効判定基準での有効率は、単独菌感染ではそれぞれ 77.8 %、80.0 %、複数菌感染ではいずれも 73.7 %であり、感染形態による差は認められなかった。このことは本剤の持つ特性が十分に発揮された結果といえよう。なお *S. aureus* による単独菌感染 13 例中 MRSA 感染

Table 18. Utility

Diagnosis	No. of cases	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Definitely useless	Utility rate (%)
Secondary infections	43	12	18	7	6		30/43 (69.8)
Mastitis, areolitis	20	6	8	1	5		14/20 (70.0)
Periproctal abscess	17	8	7	2			15/17 (88.2)
Total	80	26	33	10	11	0	59/80 (73.8)

は5例で、そのうち主治医判定では4例か、また薬効判定基準では全例が著効あるいは有効と判定され、少数例ながらMRSA感染にも良好な成績が得られた。

細菌学的効果では、判定し得た45例のうち40例が陰性化し、菌陰性化率88.9%であった。また細菌学的効果を判定し得た45例での臨床効果をみると、主治医判定で86.7%(39/45例)、薬効判定基準で88.9%(40/45例)の有効率であり、前述の菌陰性化率と一致した成績を示した。なお不変と判定された3例は、いずれもMRSAによる二次感染例であり、排膿が投与終了時まで存続したものの、他の炎症症状はすべて改善した。また起炎菌の消長をみると、全66株中62株(93.9%)が陰性化した。

すでに我々は、外科領域の感染症に本剤を試用し、その成績を報告している<sup>12)</sup>が、本臨床試験で対象とした疾患についてその有効率をみると、二次感染72.7%(8/11例)、乳腺炎・乳輪炎50.0%(3/6例)、肛門周囲膿瘍80.0%(8/10例)であり、これらの疾患に対し、さらに多数例で検討した本臨床試験においても、以前と同様良好な成績が得られた。また本臨床試験において臨床効果は我々が従来から用いている判定基準のほか、これまでに実施された皮膚軟部組織感染症の比較試験<sup>13-15)</sup>で用いられた委員会判定基準をもとに作成した薬効判定基準で判定した。Table 2, 3に示すように、相異なる判定基準を用い、臨床症状の推移を違った観点から評価することで、より信頼性の高い薬効評価が行えると考えられる。今回、両基準による評価がほぼ一致し、しかも良好な成績が得られたことから、本剤の有効性が証明できたものと考えられる。

安全性については、臨床検査値の異常変動が2例に認められたのみで、本剤投与に起因すると思われる副作用は何ら認められず、臨床上的問題となる点はなかった。

以上の結果から総合的に判断すると、本剤は今回対

象とした外傷・熱傷・手術創などの二次感染、乳腺炎・乳輪炎および肛門周囲膿瘍を含む外科領域における皮膚軟部組織感染症に対して、有用性の高い薬剤であると考えられる。

#### 文 献

- 1) BURNIE J, BURNIE R: Ciprofloxacin. *Drugs Future*. 9: 179-182, 1984
- 2) 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウムI。BAYo 9867 (Ciprofloxacin), 岡山, 1984
- 3) 荒田次郎, 他 (35施設): 浅在性化膿性疾患に対する ciprofloxacin と norfloxacin との二重盲検比較試験成績。 *Chemotherapy* 34: 1272-1305, 1986
- 4) 芦原義久, 湯木士郎, 小林紀彦, 浅田裕啓: Bioassay法によるBAYo 9867 (ciprofloxacin) の体液内濃度測定法に関する研究。 *Chemotherapy* 33 (S-7): 76-80, 1985
- 5) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76-79, 1981
- 6) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会 (小水井望, 他): 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。 *Chemotherapy* 27: 559-560, 1979
- 7) 酒井克治編: 外科領域感染症, 8. (1) 創感染 (藤本幹夫) 204-215, 医薬ジャーナル社, 1986
- 8) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。AM-715, 東京, 1980
- 9) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DL-8280, 愛知, 1982
- 10) 第31回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。AT-2266, 大阪, 1983
- 11) 島田 馨: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)。 *日本臨床* 44: 2112-2121, 1986
- 12) 酒井克治, 他 (8施設): 外科領域の感染症に対するBAYo9867 (ciprofloxacin) の臨床使用成績。 *Chemotherapy* 33 (S-7): 911-926, 1985
- 13) 酒井克治, 他 (25施設): 皮膚軟部組織感染症に対するS 6472 (cefaclor 持続性製剤) の薬効評価。 Cefaclor 通常製剤との二重盲検比較試験。 *Jpn. J.*



- Antibiotics 38: 2716~2734, 1985
- 14) 由良二郎, 他 (31 施設): 皮膚軟部組織感染症に対する cefpodoxime proxetil の薬効評価。Cefaclor との二重盲検比較試験。Jpn. J. Antibiotics 41: 1517~1537, 1988
- 15) 酒井克治, 他 (44 施設): 皮膚軟部組織感染症に対する cefotiam hexetil の薬効評価—cefaclor との二重盲検比較試験—。Chemotherapy 37: 37~58, 1989

## CIPROFLOXACIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SURGICAL INFECTIONS

KATSUJI SAKAI, HIROAKI KINOSHITA and KEN MORIMOTO

Second Department of Surgery, School of Medicine, Osaka City University, Osaka, Japan

MIKIO FUJIMOTO and KOICHI OHNO

Department of Surgery, Fujiidera City Hospital

TAKAMI UEDA

Department of Surgery, Haruki Hospital  
(Present address: Hattori Central Hospital)

YUZURU MORIMOTO

Department of Surgery, Higashi-Sumiyoshi Morimoto Hospital

SANA E HIRATA and HIDEYUKI MURAMATSU

Department of Surgery, Osaka City Shirokita Hospital

TOU MIYAMOTO<sup>1)</sup> and OSAMU YAMASAKI

Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital  
(<sup>1)</sup>: Present address: Miyamoto Clinic)

SATORU HIRAO

Department of Surgery, Goshi Hospital

KOICHI DEGUCHI

Laboratory Section, Tokyo Clinical Research Center

We performed basic and clinical studies on ciprofloxacin (CPFX), a new pyridone carboxylic acid derivative.

Concentrations of CPFX in skin tissue and mammary gland were measured in patients with breast disease after a single oral administration of 200 mg CPFX. The ratio of tissue to plasma levels of CPFX at 48–180 minutes after administration ranged from 0.33 to 1.51, and was on average 0.81 (n = 20).

Eighty patients with secondary infections (due to wounds, burns or surgical operations), mastitis, areolitis and periproctal abscess were enrolled in this clinical study, and given CPFX orally at a daily dose of 200 mg b.i.d. or t.i.d. Clinical efficacy assessed by the doctors in charge was excellent in 33 cases, good in 27, fair in 10 and poor in 10, with an overall rate of 75.0%. Clinical efficacy assessed according to the "Evaluation Criteria" was excellent in 26 cases, good in 36, fair in 12 and poor in 6, with an overall rate of 77.5%.

As to bacteriological response, 62 of the 66 clinical isolates were eradicated, and the eradication rate was 93.9%.

No adverse reactions were observed. Abnormal laboratory findings were noted in two cases: leukocytopenia and thrombocytopenia in one, and elevated S-GOT and S-GPT in another.