

## 外科領域におけるFleroxacinの基礎的・臨床的検討

由良二郎・水野 章・品川長夫・石川 周・真下啓二  
保里恵一・桜井 敏・村元雅之・石原 博  
名古屋市立大学医学部第一外科

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤であるfleroxacinについて基礎的・臨床的検討を行った。

外科病巣から分離された*Staphylococcus aureus*に対する本剤のMIC<sub>90</sub>値は1.56 µg/mlで、*Escherichia coli*および*Klebsiella pneumoniae*に対するMIC<sub>90</sub>値は0.39 µg/mlおよび1.56 µg/mlで優れた抗菌活性を示した。また、*Enterococcus group*および*Pseudomonas aeruginosa*に対するMIC<sub>90</sub>値はともに12.5 µg/mlでofloxacinとほぼ同等な成績であった。

皮膚および軟部組織感染症60例に本剤を投与し、その臨床効果と安全性などについて検討した。そのうち解析対象症例59例の臨床効果は著効15例、有効34例、やや有効5例、無効5例であり、有効率は83.1%であった。細菌学的効果は消失36例、部分消失3例、部分菌交代2例、不変6例および不明12例で、消失率は76.6%であった。

自覚的副作用として、1例に嘔気、嘔吐を認め、1例に軽度の嘔気が認められたが、臨床検査値異常は特に認められなかった。

以上、本剤は外科領域の皮膚軟部組織感染症に対して優れた臨床的ならびに細菌学的効果を示し有用性の高い薬剤であると考えられる。

**Key words** : Fleroxacin, ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤, 皮膚軟部組織感染症, 抗菌力

Fleroxacinはピリドンカルボン酸の基本骨格の1位の側鎖および6位、8位にフッ素を導入した新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である。グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し、殺菌的に作用する経口用の抗菌剤である。

本剤は急性・亜急性の毒性試験、生殖試験、抗原性試験、変異原性試験等の結果、特に異常な作用は認められず、安全性が確認されている。

### I. 材料および対象と方法

#### (1) 抗菌力

最近の当教室における外科病巣から分離された*Staphylococcus aureus* 19株、*Enterococcus group*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*および*Pseudomonas aeruginosa*各々20株について、本剤の抗菌力をMIC-2000システムを用いたマイクロイオン希釈法により10<sup>6</sup>個/ml接種にて、そのMICを測定し検討した。また、ピリドンカルボン酸系抗菌剤ではofloxacin(OFLX)およびnorfloxacin(NFLX)を対照薬とし、ペニシリン系抗生物質ではampicillin(ABPC)、セフェム系抗生物質ではcefaclor(CCL)を対照薬として本剤と比較検討した。

#### (2) 臨床的検討

蜂巣炎、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍、乳腺炎などの皮

膚軟部組織感染症や創傷の二次感染、胆道感染症で治験の同意が得られた患者を対象として、1回100mg～300mgを1日1～3回投与し、投与量別臨床効果および安全性、有用性について検討した。なお、試験施設は名古屋市立大学医学部第一外科および関連施設とし、臨床効果の判定は教室の判定基準によった。すなわち、著効は本剤投与3日で主要症状の2/3以上が消失または改善したもの、有効とは投与5日で主要症状の過半数が消失または改善したもの、やや有効とは投与7日で主要症状の過半数が消失または改善したものとし、無効とは7日以上投与しても症状の改善しないもの、あるいは症状が悪化したものとした。臨床検査値異常の判定は異常値から異常値に悪化した場合は、2倍以上の変動を取り上げ、正常値から異常値への変動は主治医の判断の基に、誤差範囲を除いた。

### II. 結 果

#### (1) 抗菌力

教室分離の5菌種に対するMIC range、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>、peak valueをTable 1に示した。*S. aureus*に対する本剤のMIC<sub>90</sub>値は1.56 µg/mlでMICピーク値は0.78 µg/mlであり、NFLXより良好でOFLXと同様な抗菌力を示した。*Enterococcus group*に対するMIC<sub>90</sub>値は12.5 µg/mlで、MIC

ピーク値は6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、OFLX, NFLXの約1/2の抗菌力であった。*E. coli*に対するMIC<sub>90</sub>値は0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$ でMICピーク値は0.20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、*K. pneumoniae*に対するMIC<sub>90</sub>値は1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ でMICピーク値は0.20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、OFLX, NFLXと同等な優れた抗菌力を示した。しかし、*P. aeruginosa*に対してはMIC<sub>90</sub>値は12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ でMICピーク値は3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、OFLXと同等の抗菌力を示したがNFLXの約1/2の抗菌力であった。

## (2) 臨床使用成績

対象症例は15歳から81歳(平均46.4歳)までの男性43例, 女性17例の60例となり, 男女比は2.5:1で, 20歳代から70歳代にわたり, 幅広く分布していた。副作用のため投与日数が1日で中止となった症例52の1例を除外し, 59例を解析対象症例とした(Table 2)。疾患の内訳は感染性粉瘤32例, 皮下膿瘍11例, 肛門周囲膿瘍3例, 蜂巣炎3例, 瘻2例, 術後死腔膿瘍2例, 瘰癧2例および膿皮症, 毛巣洞感染, 術後創感染, 熱傷後の二次感染が各1例であった。

投与方法は1回100mg 1日2回食後投与が16例, 200mg 1日1回食後投与が22例, 300mg 1日1回食後投与が13例, 100mg 1日3回食後投与が1例, 150mg 1日2回食後投与が3例, 200mg 1日2回食後投与が4例であった。投与日数は最短3日より最長14日(平均投与日数7.3日)であり, 総投与量は0.6gより5.6g(平均総投与量1.79g)であった。

全体の臨床効果は著効15例, 有効34例, やや有効5例, 無効5例であり, 有効率は83.1%であった。宿主の感染防御能を低下せしめると考えられる, 十分コントロールされていない糖尿病を基礎疾患としてもった症例は59例中4例あり, その臨床効果は有効1例, 無効3例で有効率は25.0%と低く, また担癌生体は4例あり, 有効2例, やや有効2例で有効率は50.0%であった。

疾患別臨床効果は感染性粉瘤で87.5%(28/32例), 皮下膿瘍においては72.7%(8/11例)の有効率であり, 肛門周囲膿瘍, 瘻, 瘰癧, 膿皮症, 毛巣洞感染および熱傷後の二次感染では100%(10/10例)の有効率であった。

Table 1. Antibacterial activity of fleroxacin and other antibiotic agents

Isolate (no. of strains)	Drug	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
		range	50%	90%	peak value
<i>Staphylococcus aureus</i> (19)	fleroxacin	0.78-6.25	0.78	1.56	0.78
	ofloxacin	0.39-3.13	0.78	1.56	0.78
	norfloxacin	0.39-25	3.13	12.5	1.56
	amoxicillin	0.10-100<	6.25	50	6.25
	cefaclor	1.56-100<	6.25	100	3.13
<i>Enterococcus sp.</i> (20)	fleroxacin	3.13-12.5	6.25	12.5	6.25
	ofloxacin	1.56-6.25	3.13	6.25	3.13
	norfloxacin	3.13-25	3.13	6.25	3.13
	amoxicillin	0.39-25	0.78	0.78	0.78
	cefaclor	12.5-100<	100	100	100
<i>Escherichia coli</i> (20)	fleroxacin	0.10-0.39	0.20	0.39	0.20
	ofloxacin	0.10-0.39	0.20	0.39	0.20
	norfloxacin	0.10-0.39	0.20	0.39	0.10
	amoxicillin	0.39-100<	6.25	100<	3.13, 100<
	cefaclor	0.20-100	3.13	50	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	fleroxacin	0.20-6.25	0.39	1.56	0.20
	ofloxacin	0.20-3.13	0.20	1.56	0.20
	norfloxacin	0.20-12.5	0.20	3.13	0.20
	amoxicillin	6.25-100<	100<	100<	100<
	cefaclor	0.78-100<	0.78	100<	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	fleroxacin	0.78-100<	3.13	12.5	3.13
	ofloxacin	0.78-100<	3.13	12.5	3.13
	norfloxacin	0.39-100<	1.56	3.13	1.56
	amoxicillin	100<	100<	100<	100<
	cefaclor	100<	100<	100<	100<

Inoculum size:  $10^6$  cfu/ml

Table 2-1. Clinical summary of surgical infections treated with fleroxacin

Case no.	Age (y) · Sex	Diagnosis	State	Region	Underlying disease	Treatment		Clinical efficacy	Bacteriological effect	Adverse reactions	Laboratory findings	Isolate* (before) ↓ (after)	MIC (μg/ml)	Pre-treatment
						(mg × times × days)	g							
1	48 · F	infected atheroma	moderate	occiput	none	100 × 2 × 5	1.0	good	eradicated	none	not done	<i>K. pneumoniae</i> <i>B. fragilis</i> (-)	0.05 50	(-)
2	59 · M	infected atheroma	moderate	back	none	100 × 2 × 10.5	2.1	poor	unknown	none	not done	<i>S. aureus</i> CNS <i>Corynebacterium</i> sp. ↓ not done	0.78 0.39 6.25	(-)
3	68 · F	infected atheroma	moderate	l. neck	diabetes mellitus	100 × 2 × 10	2.0	poor	eradicated	none	not done	<i>P. anaerobius</i> ↓ (-)	6.25	(-)
4	67 · M	infected atheroma	moderate	back	none	100 × 2 × 10	2.0	good	eradicated	none	not done	CNS ↓ (-)	0.39	(-)
5	43 · M	infected atheroma	moderate	nape	none	100 × 2 × 7	1.4	fair	partially changed	none	not done	<i>E. lentum</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. ↓ <i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>Flavobacterium</i> sp. <i>S. aureus</i>	12.5 3.13	(-)
6	75 · M	infected atheroma	mild	l. buttock	none	100 × 2 × 7	1.4	good	unknown	none	not done	<i>E. coli</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> ↓ not done	0.05 12.5	(-)
7	32 · M	infected atheroma	moderate	r. genitofemur	none	100 × 2 × 7	1.4	fair	unknown	none	not done	<i>C. perfringens</i> ↓ not done	1.56	(-)
8	45 · F	infected atheroma	mild	l. shoulder	none	100 × 2 × 5	1.0	excellent	eradicated	none	not done	<i>Corynebacterium</i> sp. ↓ (-)	1.56	(-)
9	38 · F	infected atheroma	mild	l. auricle	none	100 × 2 × 7	1.4	good	eradicated	none	not done	<i>S. intermedius</i> ↓ (-)	3.13	(-)
10	47 · F	infected atheroma	moderate	l. back	none	100 × 2 × 5	1.0	good	eradicated	none	unknown	CNS ↓ (-)	0.2	(-)
11	41 · M	infected atheroma	moderate	r. armpit	none	100 × 2 × 8	1.6	good	eradicated	none	none	CNS <i>P. acnes</i> ↓ (-)	0.39 3.13	(-)
12	58 · M	infected atheroma	moderate	l. back	none	150 × 2 × 7	2.1	good	eradicated	none	none	<i>P. magnus</i> ↓ (-)	6.25	(-)
13	72 · M	infected atheroma	mild	back	none	150 × 2 × 10	3.0	good	eradicated	none	not done	<i>P. mirabilis</i> ↓ (-)	0.025	(-)
14	52 · M	infected atheroma	moderate	back	hypertension diabetes mellitus	200 × 1 × 7	1.4	good	eradicated	none	not done	<i>F. multivorum</i> ↓ (-)	3.13	(-)
15	24 · M	infected atheroma	mild	r. auricle	none	200 × 1 × 7	1.4	good	eradicated	none	not done	CNS <i>P. magnus</i> ↓ (-)	0.2 0.78	(-)
16	39 · M	infected atheroma	mild	r. knee	none	200 × 1 × 5	1.0	good	unknown	none	not done	CNS ↓ not done	0.2	(-)
17	50 · M	infected atheroma	mild	back	none	200 × 1 × 7	1.4	good	eradicated	none	none	CNS ↓ (-)	0.39	(-)
18	54 · M	infected atheroma	mild	r. shoulder	none	200 × 1 × 7	1.4	good	unknown	none	unknown	CNS ↓ not done	0.2	(-)
19	37 · M	infected atheroma	moderate	r. neck	none	200 × 1 × 8	1.6	good	partially eradicated	none	none	CNS <i>Peptostreptococcus tetradius</i> ↓ CNS	1.56 25 1.56	(-)
20	42 · M	infected atheroma	moderate	back	none	300 × 1 × 5	1.5	excellent	unchanged	none	none	CNS ↓ CNS	0.78 0.78	(-)

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 2-2. Clinical summary of surgical infections treated with fleroxacin

Case no.	Age (y) · Sex	Diagnosis	State	Region	Underlying disease	Treatment		Clinical efficacy	Bacteriological effect	Adverse reactions	Laboratory findings	Isolate* (before) · (after)	MIC (µg/ml)	Pre-treatment
						(mg × times × days)	g							
21	72 · M	infected atheroma	mild	l. inguen	none	200 × 1 × 7	1.4	excellent	eradicated	none	none	CNS ↓ (-)	0.78	(-)
22	47 · F	infected atheroma	moderate	hip	none	200 × 1 × 7	1.4	good	eradicated	none	none	CNS ↓ (-)	0.78	(-)
23	79 · M	infected atheroma	mild	back	none	200 × 1 × 6	1.2	good	eradicated	none	none	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.2	(-)
24	19 · M	infected atheroma	mild	occiput	none	200 × 1 × 7	1.4	good	eradicated	none	none	CNS anaerobic GPR ↓ (-)	0.78 1.56	(-)
25	40 · M	infected atheroma	mild	chest wall	none	200 × 1 × 7	1.4	excellent	eradicated	none	none	CNS ↓ (-)	0.78	(-)
26	53 · M	infected atheroma	mild	back	none	300 × 1 × 10	3.0	good	eradicated	none	none	CNS ↓ (-)	0.78	(-)
27	55 · M	infected atheroma	moderate	back	none	300 × 1 × 4	1.2	excellent	unknown	nausea	unknown	CNS ↓ not done	0.78	(-)
28	44 · M	infected atheroma	moderate	back	none	200 × 1 × 11	2.2	excellent	eradicated	none	unknown	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.78	(-)
29	45 · M	infected atheroma	moderate	back	none	300 × 1 × 11	3.3	good	eradicated	none	unknown	CNS ↓ (-)	1.56	(-)
30	43 · M	infected atheroma	mild	hip	none	200 × 1 × 3	0.6	excellent	eradicated	none	unknown	CNS ↓ (-)	0.78	(-)
31	30 · M	infected atheroma	mild	chest	none	200 × 1 × 4	0.8	excellent	eradicated	none	not done	CNS ↓ (-)	0.78	(-)
32	17 · M	infected atheroma	moderate	r. armpit	none	300 × 1 × 7	2.1	excellent	eradicated	none	unknown	<i>Bacteroides bivius</i> ↓ (-)	6.25	(-)
33	35 · M	abscess	moderate	hip	none	200 × 2 × 7	2.8	excellent	partially eradicated	none	none	<i>S. aureus</i> ↓ CNS ↓ <i>S. aureus</i>	0.78 0.2 0.78	(-)
34	59 · M	abscess	severe	r. armpit	diabetes mellitus	200 × 2 × 14	5.6	poor	unchanged	none	none	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	1.56	(-)
35	49 · M	abscess	moderate	l. hip	rectal cancer	100 × 2 × 7	1.4	fair	unchanged	none	none	CNS ↓ CNS	0.39 0.39	(-)
36	55 · M	abscess	severe	r. hip	diabetes mellitus	100 × 2 × 14	2.8	poor	partially changed	none	none	<i>S. agalactiae</i> ↓ <i>P. prevotii</i> ↓ <i>B. distasonis</i> ↓ <i>S. agalactiae</i> ↓ <i>E. faecalis</i>	6.25 3.13 1.56 6.25 6.25	(-)
37	15 · M	abscess	moderate	r. femur	none	100 × 2 × 9	1.8	good	unchanged	none	none	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	0.78 0.78	(-)
38	20 · F	abscess	moderate	perineal region	none	100 × 2 × 5	1.0	good	eradicated	none	not done	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.39	(-)
39	37 · M	abscess	moderate	l. buttock	none	150 × 2 × 7	2.1	good	eradicated	none	none	CNS ↓ (-)	0.2	(-)
40	25 · F	abscess	mild	waist	none	200 × 1 × 7	1.4	excellent	eradicated	none	not done	<i>S. aureus</i> (MRSA) ↓ (-)	0.39	(-)

CNS, coagulase-negative staphylococci; GPR, Gram-positive rods; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; CTM, cefotiam; CEZ, cefazolin

Table 2-3. Clinical summary of surgical infections treated with fleroxacin

Case no.	Age (y) · Sex	Diagnosis	State	Region	Underlying disease	Treatment		Clinical efficacy	Bacteriological effect	Adverse reactions	Laboratory findings	Isolate* (before) (after)	MIC (μg/ml)	Pre-treatment
						(mg × times × days)	g							
41	37 · M	abscess	moderate	hip	none	200 × 1 × 7	1.4	good	unknown	none	not done	<i>P. acnes</i> ↓ not done	1.56	(-)
42	58 · F	abscess	moderate	r. mandible	none	300 × 1 × 14	4.2	good	eradicated	none	none	<i>S. morbillorum</i> ↓ (-)	3.13	CTM CEZ
43	55 · F	abscess	mild	l. instep	none	200 × 1 × 5	1.0	good	eradicated	none	none	<i>Posteurella multocida</i> ↓ (-)	0.1	(-)
44	41 · M	periproctal abscess	moderate	periproct	none	100 × 2 × 7	1.4	good	eradicated	none	none	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.39	(-)
45	24 · M	periproctal abscess	mild	periproct	none	300 × 1 × 7	2.1	excellent	eradicated	none	none	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> ↓ (-)	0.1 6.25	(-)
46	41 · M	periproctal abscess	moderate	periproct	none	200 × 1 × 7	1.4	excellent	eradicated	none	not done	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> ↓ (-)	0.2 0.05	(-)
47	57 · M	phlegmon	moderate	l. instep	none	300 × 1 × 10	3.0	good	eradicated	none	none	<i>S. pyogenes</i> CNS ↓ (-)	12.5 6.25	unknown
48	61 · F	phlegmon	moderate	l. instep	none	200 × 1 × 7	1.4	good	unknown	none	none	(-) ↓ (-)		(-)
49	52 · F	phlegmon	moderate	r. armpit	right hemiparesis	300 × 1 × 7	2.1	poor	unknown	none	none	<i>C. diversus</i> ↓ not done	0.1	(-)
50	27 · M	furuncle	mild	face	none	200 × 1 × 10	2.0	good	eradicated	none	not done	CNS ↓ (-)	0.2	(-)
51	77 · M	furuncle	mild	occiput	gallbladder cancer	300 × 1 × 7	2.1	good	eradicated	none	none	<i>S. aureus</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. ↓ (-)	0.39 12.5	(-)
52	81 · F	furuncle	moderate	hip	uterus cancer radio-proctitis	200 × 1 × 1	0.2	unknown	unknown	nausea vomiting	none	<i>S. aureus</i> ↓ not done	0.78	(-)
53	55 · M	post operative dead space abscess	severe	pelvic space	rectal cancer	200 × 2 × 4	1.6	good	partially eradicated	none	none	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> ↓ <i>E. faecalis</i>	0.39 6.25 6.25	(-)
54	50 · F	post operative celiac remnant abscess	mild	Douglas' region	none	300 × 1 × 7	2.1	fair	unknown	none	none	not done		(-)
55	20 · M	felon	moderate	r. digitus I	none	200 × 1 × 10	2.0	good	unchanged	none	none	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> ↓ <i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	0.78 3.13 0.78 6.25	(-)
56	47 · F	felon	mild	r. digitus III	none	300 × 1 × 4	1.2	excellent	eradicated	none	not done	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.2	(-)
57	20 · M	pyoderma	moderate	r. lower leg	none	300 × 1 × 5	1.5	good	unknown	none	not done	<i>S. aureus</i> ↓ not done	0.39	(-)
58	23 · M	infected pilonidal cyst	moderate	sacral region	none	100 × 3 × 7	2.1	good	eradicated	none	none	<i>B. fragilis</i> ↓ (-)	1.56	(-)
59	64 · F	post operative wound infection	severe	abdominal wall	uterus cancer	200 × 2 × 4.5	1.8	fair	unchanged	none	none	<i>E. faecalis</i> <i>B. fragilis</i> ↓ <i>E. faecalis</i> <i>B. fragilis</i>	3.13 100 3.13 100	(-)
60	64 · F	post burn secondly infection	moderate	r. forearm	burn	200 × 1 × 5	1.0	excellent	unknown	none	none	not done		(-)

CNS: coagulase-negative staphylococci

また蜂巣炎では、66.7%(2/3例)、術後腹腔内膿瘍、死腔感染では50%(1/2例)の有効率であり、術後創感染の1例はやや有効であった。

また投与量および投与方法別に臨床効果を比較検討した。200mg 1日1回投与群は100%(22/22例)の有効率であり、300mg 1日1回投与群では84.6%(11/13例)の有効率であったが、100mg 1日2回投与群では62.5%の有効率にとどまった。また、1日300mg投与群では分1、分2、分3を合せて88.2%(15/17例)と高い有効率を認めた。以上の結果から本剤は200mgあるいは300mgを1日1回投与で94.3%(33/35例)の高い有効率が得られた。

重症度別にみると、軽症例では22例のうち著効8例、有効13例、やや有効1例で有効率95.5%(21/22例)であり、中等症では33例のうち著効7例、有効20例、やや有効3例、無効3例で有効率81.8%(27/33例)であり、重症では4例のうち有効1例、やや有効1例、無効2例で有効率25.0%(1/4例)であり、軽症例の方が治療成績が良好であった。

症例52を除く解析対象59例中57例に細菌学的検査が施行され、感染病巣から75株が分離された。細菌学的効果は消失36例、部分消失3例、部分菌交代2例、不変6例および不明12例で、消失率は76.6%であった。疾患別にみると感染性肺癌では88.5%(23/26例)、皮下膿瘍50.0%(5/10例)そして肛門周囲膿瘍、蜂巣炎、癰、毛巣洞感染では100%(7/7例)に細菌学的消失を認めた。

細菌別にみると好気性グラム陽性球菌は46株分離され主としてcoagulase-negative staphylococci(CNS)24株、*S. aureus* 13株および*Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium* sp.が各2株などであった。CNSの消失率は85.0%(17/20株)で、methicillin-resistant *S. aureus*(MRSA)1株をふくむ*S. aureus*の消失率は63.6%(7/11株)であった。またグラム陽性球菌全体の消失率は71.8%(28/39株)となった。*S. pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*および*E. faecalis*の2株はMICが3.13  $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。グラム陰性桿菌は10株分離され、主として*E. coli* 3株、*K. pneumoniae* 2株などであり、消失率は100%(8/8株)となった。一方、嫌気性菌は19株分離され、*Bacteroides fragilis* 4株、*Peptostreptococcus magnus*, *Propionibacterium acnes*および*Peptostreptococcus* sp.が各2株など分離され、それらの消失率は87.5%(14/16株)であった。症例59の*B. fragilis*(MIC 100  $\mu\text{g/ml}$ )、症例5の*Peptostreptococcus* sp.(MIC 3.13  $\mu\text{g/ml}$ )が存続した。本剤投与後出現菌としては症例5で*S. aureus*および*Flabobacterium* sp.(ともにMIC不明)が検出され、症例36で*E. faecalis*(MIC 6.25  $\mu\text{g/ml}$ )が検出された。これら全体の消失率は79.4%(50/63株)であった。

また臨床効果を単独菌感染についてみると著効11例、有効23例、やや有効2例、無効3例で有効率は87.2%(34/39例)となり、症例34の*S. aureus*(MIC不明)、症例3の*Peptostreptococcus anaerobius*(MIC 6.25  $\mu\text{g/ml}$ )、症例49の*Citrobacter diversus*(MIC 0.1  $\mu\text{g/ml}$ )の3例は無効であった。複数菌感染では著効3例、有効10例、やや有効2例、無効2例で有効率は76.5%(13/17例)となった。特に症例36は3種菌混合感染で糖尿病を合併した重症例であり無効であった。

皮膚軟部組織感染症の病巣から得られた76株中、本剤のMICが測定された75株を検討すると、その52株(69.3%)がMIC 1.56  $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、本剤の血中濃度値、血中半減期の長さからして、これらの感染症の治療抗菌剤として充分効果が期待できる<sup>1)</sup>。

自他覚的副作用として、症例52に嘔気、嘔吐を認めた。この患者は81歳の女性で子宮癌術後、放射線性直腸炎で人口肛門が造設してあり、消化管短縮症に対して強力に止痢剤が投与されていた症例である。本剤200mg 1回内服後嘔吐し、内服中止後も3日間嘔気が持続したため、本剤の副作用として取上げた。症例27は55歳の男性で本剤300mg 1日1回4日間内服後、軽度の嘔気が認められた。内服中止翌日には軽快したが、多分本剤と関係ありとして取上げた。副作用出現率は3.3%(2/60例)であったが、キノロン系薬剤に比較的多いとされている中枢神経系副作用は認められなかった。

59例中22例に対し本剤投与前後に血液生化学検査が行われ、特に臨床検査値異常は認められなかった(Table 3)。

### Ⅲ. 考 察

教室の臨床分離菌の*S. aureus*および*K. pneumoniae*においては本剤のMIC<sub>90</sub>値は1.56  $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、*E. coli*においてはMIC<sub>100</sub>値が0.39  $\mu\text{g/ml}$ 以下で、諸家の報告<sup>2,3)</sup>より高いものの、優れた抗菌力を示した。この臨床試験の臨床効果は*S. aureus*分離例では84.6%(11/13例)、*K. pneumoniae*, *E. coli*分離例では100%(4/4例)と良好であった。Enterococcus groupでは全株のMICは3.13  $\mu\text{g/ml}$ 以上で、臨床効果は50%(1/2例)、菌消失率は0%(0/2)と*in vitro*の成績を反映していた。

臨床的效果は全体で83.1%という高い有効率が得られ、単独菌感染では87.2%、複数菌感染でも76.5%と、ともに優れた細菌学的効果が得られた。また、投与量別には1日200mg~300mgの1日1回投与で十分な効果が得られ、重症度別有効率ならびに本剤の抗菌力からみた細菌の消失率において、ともにreasonableな成績が得られたことは本剤の有効性を示すと同時に、この臨床試験が正しく行われたことを裏付けるものである。また、上記の皮膚

Table 3. Laboratory findings before and after administration of fleroxacin

Case no.	RBC (10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Baso (%)	Eosino. (%)	Stabs (%)	Segs (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Pts. (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	A-P (IU/L) (KU/L)*	T-Bil (mg/dl)	γ-GTP (IU/L)	LDH (IU/L)	LAP (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP
11	B	509	15.9	46.2	8200	0	1	7	62	29	1	20	19	7.3*	0.7		154		14.0	1.3	
	A	496	16.2	45.1	6200	0	2	1	52	41	4	26	32	7.2*	0.7		163		17.0	1.4	
12	B	470	16.5	48.7	9600	1	2	7	70	15	5	34	32	6.3*	1.1		277		14.0	1.2	
	A	431	15.2	46.7	5900	2	4	8	44	38	4	30	23	5.8*	0.8		230		15.0	1.2	
20	B	463	15.7	46.0	7100	0	2	8	59	31	0	20	32	191	0.4	60	347		21.0	0.8	1+
	A	441	14.9	43.0	7100	0	3	14	55	27	1	19	20	190	0.6	32	333		18.6	0.8	-
22	B	348	12.2	36.0	3900	2	4	17	40	32	5	34	26	220	0.3	139	316		15.1	0.5	±
	A	418	13.4	40.2	7000							22	4	204	0.8		335		21.1	1.1	-
	A	411	13.7	41.2	5700							15		206	0.6		267				-
25	B	459	15.4	45.8	6500							14		208	0.7		379		9.7		-
	A	451	15.3	44.8	5000							9		194	0.5		278		16.4		-
33	B	432	15.9	47.5	8000	2	4	4	44			14	8	152	0.4	25	109		12.0	1.0	-
	A	441	16.0	47.6	7000							15			0.7				8.0	1.1	-
34	B	329	11.7	35.2	7800	0	0	8	66	20	6	15	8	250	0.6	30	91	51	16.0	0.9	6+
	A	373	13.0	39.8	7900	0	0	4	52	38	6	23	13	221	0.5	22	134	53	9.0	0.9	
35	B	503	16.7	47.3	6300	0	4	8	35	53	0	24	26	54	0.6	22	320		14.3	1.3	
	A	457	15.2	41.5	5700	0	3	17	38	41	1	21	24	55	0.7	16	377		13.0	1.3	
36	B	616	15.8	47.3	18500	0	0	16	58	25	0	10	11	80	0.4	20	282		15.5	1.3	6+
	A	526	13.4	40.5	11700	0	4	25	41	29	0	13	11	51	0.5	14	218		15.7	1.0	2+
39	B	451	14.4	42.9	10700	0	1	5	55	37	2	14	11	5.4*	1.4		173		14.0	1.2	2+
	A	434	14.3	42.6	5600	1	0	2	44	46	7	18	22	5.3*	0.7		167		9.0	1.2	-
43	B	431	13.0	38.5	6500	0	3	8	53	33	2	17	10	165	0.4	17	426		18.4	0.9	3+
	A	439	13.0	38.9	4300	0	7	2	37	49	3	19	6	164	0.2	17	414		25.5	0.9	±
44	B	473	15.4	42.6	9100	0	19	26	55	0	0	22	22	41	0.5	31	314		11.0	1.1	+
	A	454	14.9	41.0	6500							18	24	43	0.5	38	340		11.4	1.1	
45	B	578	17.3	52.0	6800	2	2	12	57	21	6	15	8	145	0.5	13	128	55	11.0	1.1	-
	A	519	15.4	46.5	5000	0	1	8	41	47	3	16	7	119	0.3	12	109	48	15.0	1.0	-
48	B	405	12.1	36.8	6900	0	2	18	44	26	5	17	15	115	0.5	33	455		15.6	0.7	3+
	A	407	12.4	36.8	4800	0	0	10	42	44	4	14	12	117	0.4	32	372		12.9	0.7	±
49	B	386	11.9	35.5	9200							13		175			254		8.9		-
	A	358	11.1	33.2	6400							10		202			225		6.6		-
51	B	415	13.0	40.0	9400							13	2	163	0.5		246		5.7	0.9	2+
	A	384	12.0	36.4	9400							16		131	0.5		270		16.8		-
52	B	356	11.5	34.5	4400	0	2	8	60	26	4	17	11	103	0.4	13	168		20.0	1.2	1+
	A	401	12.7	38.5	4600	0	1	11	53	23	12	35	36	115	0.4	16	213		12.0	1.1	
53	B	329	9.7	29.6	6300	0	0	6	78	14	2	49	76	285	1.5	272	237	219	29.0	0.8	
	A	340	9.5	30.9	4400	0	4	12	48	28	8	12	17	141	0.5	33	176	58	26.0	2.0	
54	B	430	12.8	39.2	6300	0	1	6	46	34	12	19	35	138	0.3	13	97		13.0	0.6	-
	A	404	12.3	36.2	5800	1	0	4	56	32	6	14	16	116	0.4	15	99		9.0	0.6	-
58	B	483	15.4	44.0	9200	0	0	9	65	26	0	19	15	45	0.9	29	245		10.7	1.1	
	A	491	16.1	44.6	6300	0	3	15	38	44	0	22	35	44	0.5	54	211		9.5	1.1	
59	B	332	9.8	29.8	6800	0	0	4	88	2	6	39	26	360	1.8	70	149	108	29.0	0.7	5+
	A	273	8.0	24.5	5600	0	0	14	84	0	2	34	18	266	1.0	44	121	87	38.0	0.8	5+

B: before, A: after

軟部組織感染症の病巣から得られた分離菌株の約70%がMIC値1.56  $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、本剤200mg内服時の血中濃度からして、抗菌活性を發揮するに充分であり、作用機序および体内半減期の長さを考慮すれば皮膚軟部組織感染症の治療抗菌剤として有用と考えられる。

以上、外科領域感染症に対するfleroxacinの基礎的・臨床的検討を行い、優れた臨床効果および細菌学的効果が得られた。またピリドンカルボン酸系合成抗菌剤に比較的多いとされる副作用も少なく、本剤の有用性が認められた。

#### 協力関連施設

高浜市立病院 外科  
 緑市民病院 外科  
 多治見市民病院 外科  
 員弁厚生病院 外科  
 臨港病院 外科  
 東海通信病院 外科

#### 文 献

- 1) NAKASHIMA M, et al.: Clinical pharmacokinetics and tolerance of fleroxacin in healthy male volunteers. *J Antimicrobial Chemotherapy* 22 : 133 ~ 144, 1988
- 2) AOYAMA H, INOUE M and MITSUHASHI S : In-vivo and in-vitro antibacterial activity of fleroxacin, a new fluorinated quinolone. *J Antimicrobial Chemotherapy* 22 : 99~114, 1988
- 3) HIRAI K, AOYAMA H, HOSAKA M, OOMORI Y, NIWATA Y, SUZUE S and IRIKURA T : In vitro and in vivo antibacterial activity of AM-833, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 29 : 1059~1066, 1986

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON FLEROXACIN IN THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, AKIRA MIZUNO, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA, KEIJI MASHITA, KEIICHI HORI,  
 SATOSHI SAKURAI, MASAYUKI MURAMOTO and HIROSHI ISHIHARA

First Department of Surgery Medical School, Nagoya City University,  
 1 Kawazumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

We conducted basic and clinical studies on fleroxacin, a new oral quinolone derivative, in the surgical field. We obtained the following results.

The antibacterial efficacy of fleroxacin was investigated against 19 strains of *Staphylococcus aureus*, 20 strains of *Enterococcus* sp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. Its MIC<sub>90</sub> against *S. aureus* was 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , while those against *Enterococcus* sp., *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* were as low as 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , and 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. These values were about the same as those for ofloxacin (OFLX) or norfloxacin (NFLX).

Clinical efficacy was evaluated in 59 cases of skin and soft tissue infections, including infected atheroma 32, subcutaneous abscess 11, periproctal abscess 3, furuncle 2, phlegmon 3 and others 8. Clinical efficacy was rated as excellent in 15, good in 34, fair in 5, poor in 5 cases. The overall efficacy rate was 83.1%. The bacteriological study identified 46 strains of aerobic Gram-positive cocci, including 13 strains of *S. aureus*, 24 of coagulase-negative staphylococci, 2 of *Streptococcus pyogenes* and 7 others. There were 10 strains of Gram-negative bacilli, including 3 of *E. coli*, 2 of *K. pneumoniae*, one each of *Proteus mirabilis* and *P. aeruginosa*, and others isolated from foci. Nineteen anaerobic strains were also isolated, including 4 of *Bacteroides fragilis*, 2 each of *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus magnus* and *Peptostreptococcus* sp., and one each of others. The overall bacteriological efficacy was: eradicated in 36 cases, unchanged 6, others 5, and unidentified 12, the eradication rate being 76.6%.

As for side effects, nausea and vomiting were observed in two of sixty cases.

We consider fleroxacin a useful drug for the treatment of skin and soft tissue infections.