

Fleroxacinの胆汁中移行および 外科領域感染症に対する臨床使用経験

森本 健・木下博明・中谷守一
大阪市立大学医学部第二外科*

酒井克治
大阪市立大学 名誉教授

藤本幹夫・大野耕一
市立藤井寺市民病院外科

上田隆美
服部中央病院外科

森本 譲・大森国雄
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

大阪市立大学医学部第二外科および関連施設において、fleroxacinを投与し、胆汁ドレナージ術を受けている症例の胆汁中移行の検討及び外科領域感染症(皮膚軟部組織感染症)に対する有用性の検討を行った。

1) 本剤は200mgあるいは300mgの1回投与で、血清中に長時間維持され、胆汁中に高濃度に分泌された。血清中濃度は内服後2~4時間でピークレベルに達し、200mg投与では2.80~4.96 $\mu\text{g/ml}$ 、300mg投与では3.76~7.95 $\mu\text{g/ml}$ 、胆汁中濃度は2~4時間、あるいは4~6時間でピークレベルを認め、200mg投与では3.50~7.30 $\mu\text{g/ml}$ 、300mg投与では3.38~11.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。平均血清中濃度は24時間でもピーク時の1/4程度を維持し、200mg投与で0.81 $\mu\text{g/ml}$ 、300mg投与で1.29 $\mu\text{g/ml}$ となり、また12~24時間回収の胆汁中でも血清中の約2~3倍の高値を維持していた。

2) 本剤の臨床効果判定を評価可能34例についてみると、著効は20例、有効8例、やや有効6例、無効例はなく、有効率は82.4%であった。

3) 腸球菌やStreptococcus属では3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMIC値を認めたが、起因菌判明27例での臨床的効果の有効率は88.9%、細菌学的評価可能な24例での細菌消失率は100%であった。

Key words : Fleroxacin, 合成抗菌剤, 皮膚軟部組織感染症, 胆汁移行

Fleroxacinは新しく杏林製薬株式会社に開発された合成抗菌剤である。先に開発され、初めてグラム陽性菌にも抗菌スペクトルが拡大されたnorfloxacin(NFLX)は、フッ素が6位のみであったのに対し、本剤は8位と1位側鎖のエチル基にもフッ素を結合させ、7位ピペラジニル基の4位にメチル基を導入させた化学構造をもっている。本剤はすぐれた抗菌力を持ち、組織移行性の向上と血中濃度の維持が期待される^{1,2)}。我々はヒトにおける胆汁

移行ならびに外科領域感染症(皮膚軟部組織感染症)に対する有効性の検討を行ったのでその成績を報告する。

I. 胆汁中移行に関する検討

対象と方法

1988年12月から1989年2月までに大阪市立大学医学部第二外科および関連施設に入院し、肝機能がほぼ正常であり、経皮経肝胆管ドレナージ(PTCD)あるいはT-tubeドレナージ施行中の患者で治験の同意を得た10

* 〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7

例(男4例, 女6例, 57~80歳)を対象とした(Table 1)。Fleroxacinの投与方法は200mgあるいは300mgの内服で、内服直前、内服後2, 4, 6, 8, 10, 12, 24時間で採血し、その血清を、また各時間毎に蓄積された胆汁の全量を採取し、これらを短時間内に-20℃に凍結保存した。測定は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法を用いた³⁾。すなわち、pH7に調整した内部標準物質としてピベミド酸を加えた0.5Mのリン酸緩衝液を加え、クロロフォルムで抽出する方法でクロマトグラフィーを展開した。今回は未変化体のみを測定し、代謝産物については測定しなかった。

結果

今回検討した10例の血清中および胆汁中濃度をそれぞれ、Table 2, Table 3に示した。血清中濃度は内服後2~4時間でピークレベルに達し、200mg投与では2.80~4.96 $\mu\text{g/ml}$ 、300mg投与では、3.76~7.95 $\mu\text{g/ml}$ 、胆汁中濃度は2~4時間、あるいは4~6時間でピークレベルを認め、200mg投与では3.50~7.30 $\mu\text{g/ml}$ 、300mg投与では3.38~11.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし、症例10でのみピークレベルが6~8時間に遅延した。胆汁中・血清中濃度の平均値を図示すると、200mg投与において、胆汁中の濃度がピークレベルに達するまでの時間は、血清中のそれに比べ2時間程度遅延していた(Fig. 1, 2)。平均血清中濃度は24時間でもピーク時の1/4程度を維持し、200mg投与で0.81 $\mu\text{g/ml}$ 、300mg投与で1.29 $\mu\text{g/ml}$ となり、12~24時間回収の胆汁中でも血清中の約2~3倍の高値を維持していた。

II. 臨床的検討

対象と方法

1989年5月から1990年1月までに大阪市立大学医学部第二外科および関連施設に入院あるいは外来通院中の外科領域感染症患者で治験の同意を得た16~86歳(平均

42.7歳)までの男性18例、女性16例の34症例(外来患者32例、入院患者2例)に対して、本剤100mg錠を1回2錠あるいは3錠、1日1回、5~13日間(平均7.7日間)投与し、臨床的効果は34例に、細菌学的効果は24例、安全性は34例、臨床検査値の変動は19例について検討した。

臨床効果の判定は、大阪市立大学第二外科での経口抗生剤の感染症治療効果判定基準に従った。すなわち、著効：3日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合、有効：5日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合、やや有効：7日以内に何らかの炎症症状の消失がみられた場合、無効：全く炎症症状の消失がみられないか、増悪した場合とした。

細菌学的効果は、病巣から分離された菌の消長をもって、消失、菌交代、減少、不変、不明の5段階で評価した。なお、排膿がなくなり、菌同定のための検体が採取できなくなった場合、および採取した検体の細菌培養が陰性であった場合を消失とした。

結果

1. 臨床効果

臨床効果判定の行われた34例中20例が著効、8例が有効、6例がやや有効で、無効例はなく、著効と有効を合わせた有効率は82.4%であった(Table 4)。男女別の有効率では男性72.2%、女性93.8%で統計学的に有意な差はみられなかった。

疾患別の臨床効果はTable 5に示した。肛門周囲膿瘍2例はともに著効で、有効率100%であった。また、その他の部位の膿瘍5例は臀部、腋窩、下腿、顔面、頭皮に発生した皮下のもので、著効2例、有効3例で有効率100%であった。蜂巣炎2例は2例ともに著効、面疔の1例は著効であった。瘰癧3例では著効1例、有効1例、やや有効1例で、有効率66.7%、癰2例では著効1例、やや有効1例で、有効率50.0%、膿瘍2例では2例とも有効

Table 1. Background of patients in pharmacokinetic study

Case no.	Dose (mg)	Sex	Age (y)	BW (kg)	Route of bile drainage	T. Bil (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)
1	200	F	80	57	PTCD	1.3	32	37
2	200	M	71	40	PTCD	0.6	21	14
3	200	M	57	60	PTCD	2.3	26	31
4	200	M	71	43	T-tube	0.4	30	37
5	200	F	71	57	T-tube	0.3	22	32
6	300	F	80	57	PTCD	1.3	32	37
7	300	M	60	53	PTCD	1.5	38	39
8	300	F	64	52	PTCD	—	—	—
9	300	F	71	57	T-tube	0.3	22	32
10	300	F	—	—	T-tube	—	—	—

PTCD: percutaneous transhepatic cholangio drainage

で、有効率100%であった。感染性粉瘤13例では著効10例、有効1例、やや有効2例、無効例を認めず、有効率は84.6%であった。乳腺炎2例では著効1例、有効1例で有効率100%であった。術後の創感染2例はいずれもやや有効であった。

2. 分離菌別の臨床効果

分離菌別の臨床効果は単数菌感染症18例のうち著効12例、有効4例、やや有効2例、無効例はなく、有効率は88.9%であった。Coagulase-negative staphylococci

(CNS)は11例に認められ、その効果は著効9例、有効1例、やや有効1例で、無効例はなく、有効率は90.9%であった。

複数菌感染症に対しても本剤が奏効した。すなわち、9例のうち5例が著効、有効3例、やや有効1例、無効例はなく有効率88.9%であった。

*Staphylococcus aureus*の分離された7例のうち単数菌分離の2例はいずれも有効以上、複数菌分離例5例では著効1例、有効3例、やや有効1例で、有効率80%であった。

Table 2. Serum levels ($\mu\text{g/ml}$) of fleroxacin

Case no.	Dose (mg)	Time after oral administration (h)						
		2	4	6	8	10	12	24
1	200	0.94	4.09	3.65			2.21	1.13
2	200	2.54	2.80	2.36	2.12	1.82	1.59	0.66
3	200	3.08	2.06	1.66	1.28		0.85	0.34
4	200	4.96	4.26	3.36	3.25		2.33	1.12
5	200							
6	300							
7	300	2.49	4.01	3.71	3.35	3.21	2.68	1.63
8	300	7.95	6.03		3.67			0.74
9	300	3.53	5.81		5.03			1.97
10	300	1.14	3.76	3.59	3.07		1.67	0.81
200 mg	(n)	4	4	4	3	1	4	4
	mean	2.88	3.30	2.76	2.22	1.82	1.75	0.81
	SD	1.44	0.91	0.79	0.81		0.59	0.33
300 mg	(n)	4	4	2	4	1	2	4
	mean	3.78	4.90	3.65	3.78	3.21	2.18	1.29
	SD	2.55	1.02		0.75			0.53

Table 3. Bile levels ($\mu\text{g/ml}$) of fleroxacin

Case no.	Dose (mg)	Time after oral administration (h)						
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	12~24
1	200	0.17	3.72	5.63	3.77	2.27	2.95	2.25
2	200	2.76	2.78	3.50	2.56	2.15	1.79	0.99
3	200	0.48	3.89	2.59	1.94	1.62	1.08	
4	200	0.45	7.30	5.22	4.40	3.13	2.68	2.96
5	200	0.31	1.90	5.74	5.52	5.33	5.60	3.82
6	300	5.48	8.69	5.72	6.37	4.90	3.21	2.92
7	300	0.27	2.27	3.38	2.65	2.93	2.32	1.59
8	300	1.42	11.1	5.19	4.22	3.16	2.88	1.34
9	300	0.50	7.33	7.66	7.04	6.25	5.82	4.20
10	300	0.07	1.00	5.02	6.64	4.68	4.17	1.07
200 mg	(n)	5	5	5	5	5	5	4
	mean	0.83	3.92	4.54	3.64	2.90	2.82	2.51
	SD	0.97	1.84	1.26	1.28	1.31	1.54	1.04
300 mg	(n)	5	5	5	5	5	5	5
	mean	1.55	6.08	5.39	5.38	4.38	3.68	2.19
	SD	2.02	3.84	1.38	1.68	1.22	1.23	1.12

3. 投与量別の臨床効果

本剤を使用する際、治療経過中に投与量を変更した例はなかったが、1日量300mgで治療した群(14例)と200mgで治療した群(20例)があった。300mg治療群では著効8例、有効3例、やや有効3例、無効例はなく、有効率78.6%であった。200mg投与群では著効12例、有効5例、やや有効3例、無効例はなく、有効率は85.0%であった。すなわち著効率、有効率ともに300mg投与群と200mg投与群間に差を認めなかった。

4. 細菌学的効果

症例ごとに判定された起因菌と細菌学的効果は単数菌感染症17例、複数菌感染症では7例ですべて消失と判定された(Table 6)。

分離菌ごとに細菌学的効果を見ると、33株すべてが消失した。

5. 分離菌種別消失率およびMIC(minimum inhibitory concentration)

分離された菌種のMICをみると、CNS 12株のうち4株は1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上でそのうちの1株は100 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、*S. aureus* 7株ではすべて0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示した。

Streptococcus pyogenes 3株はいずれも6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、*Enterococcus faecalis*および*Peptostreptococcus* sp.はそれぞれ3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、6.25 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。さらに*Citro-*

bacter freundii 1株は0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella pneumoniae* 1株0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*Enterobacter cloacae* 2株それぞれ0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、*Enterobacter aerogenes* 1株0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、*Proteus mirabilis* 1株0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*Pseudomonas aeruginosa* 1株1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、*Acinetobacter calcoaceticus* 1株1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、*Bacteroides fragilis* 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示した株は検索された34株中28株82.4%であった(Table 7)。

6. 副作用および臨床検査値の異常変動

自他覚的副作用は認められなかった。

臨床検査は投与前で24例に、内服後には19例に実施され、前後の変動は19例に検討された(Table 8)。異常変動を示した症例は投与前よりGOT、GPTの上昇を伴っていたが、投与終了時期の検査でさらに上昇した。しかし本例は以前より飲酒による肝機能障害が認められており、内服期間中の飲酒が原因していると考えられる。投与前にBUN高値を示した1例は正常範囲外ではあったが、投与後に低下した。

Ⅲ. 考 察

最近、quinolinecarboxylic acidはフッ素とピペラジニル基を導入することによって抗菌スペクトルを大きく広げ、従来のnalidixic acidに比して、グラム陰性桿菌のみならずグラム陽性球菌に対しても抗菌力を有するようになった。杏林製薬では他社に先駆けてこの新しいquino-

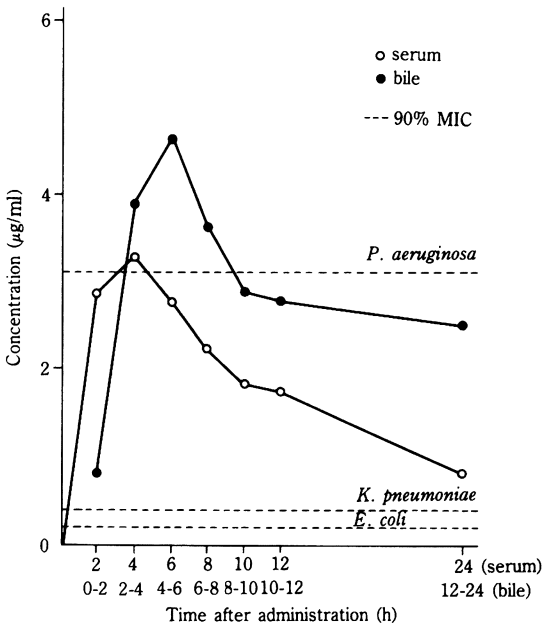


Fig. 1. Mean levels of feroxacin (200 mg) in bile and serum.

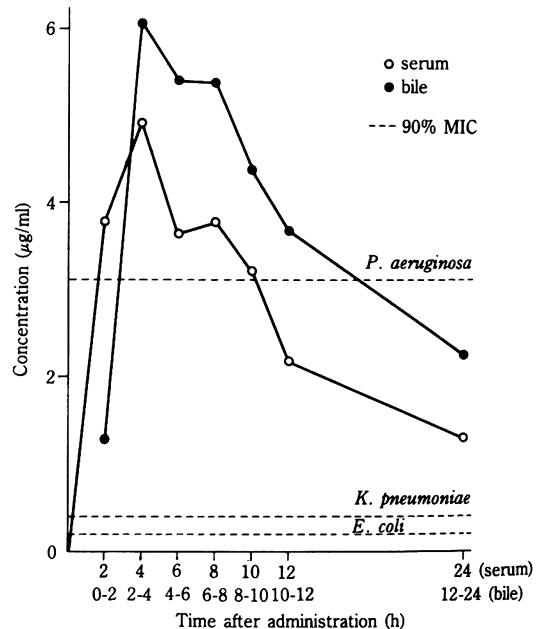


Fig. 2. Mean levels of feroxacin (300 mg) in bile and serum.

Table 4. Summary of cases treated with fleroxacin

Case no.	Age (y)	Sex	Disease site underlying disease	Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Day dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side-effects
1	56	M	abscess periproctal region	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> <i>B. fragilis</i> →(-)	0.39 0.39 3.13	0.2 × 1	10	2.0	eradicated	excellent	GOT73 →251 GPT127 →216
2	19	F	abscess periproctal region	<i>Peptostreptococcus</i> sp. →(-)	6.25	0.2 × 1	7	1.4	eradicated	excellent	—
3	45	M	abscess buttock (r)	CNS →(-)	0.78	0.2 × 1	5	1.0	eradicated	good	—
4	66	M	abscess axilla (l)			0.3 × 1	7	2.1	unknown	good	—
5	69	F	abscess leg (l)	CNS →(-)	0.2	0.2 × 1	6	1.2	eradicated	excellent	—
6	33	F	abscess face	CNS →(-)	0.78	0.2 × 1	5	1.0	eradicated	excellent	—
7	48	F	abscess parietal region	<i>P. aeruginosa</i> →(-)	1.56	0.2 × 1	8	1.6	eradicated	good	—
8	25	F	cellulitis middle finger (l)			0.3 × 1	7	2.1	unknown	excellent	—
9	53	F	cellulitis palm (r)	<i>E. cloacae</i> →(-)	0.1	0.3 × 1	10	3.0	eradicated	excellent	—
10	37	M	facial carbuncle lip	<i>S. aureus</i> →(-)	0.78	0.3 × 1	7	2.1	eradicated	excellent	—
11	18	F	felon small finger nail (r)	CNS →(-)	1.56	0.3 × 1	5	1.5	eradicated	excellent	—
12	23	M	felon index finger (r)	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> →(-)	6.25 0.78	0.3 × 1	7	2.1	eradicated	fair	—
13	16	F	felon index finger nail (r)	<i>S. aureus</i> <i>E. cloacae</i> →(-)	0.39 0.1	0.3 × 1	5	1.5	eradicated	good	—
14	19	F	furuncle inguinal region (r)	CNS →(-)	0.78	0.2 × 1	10	2.0	eradicated	fair	—
15	54	F	furuncle auricle	<i>S. aureus</i> <i>P. mirabilis</i> →(-)	0.39 0.39	0.2 × 1	10	2.0	eradicated	excellent	—
16	22	F	impetigo legs	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	6.25 0.78	0.2 × 1	10	2.0	unknown	good	—
17	18	M	impetigo legs	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	6.25 0.78	0.2 × 1	7	1.4	unknown	good	—
18	19	M	infectious atheroma nuchal region	CNS →(-)	1.56	0.2 × 1	5	1.0	eradicated	excellent	—
19	76	M	infectious atheroma nuchal region	<i>S. aureus</i> →(-)	0.78	0.2 × 1	9	1.8	eradicated	good	—
20	57	F	infectious atheroma anterior chest wall	CNS →(-)	0.78	0.3 × 1	7	2.1	eradicated	excellent	—
21	22	M	infectious atheroma buttock (l)	CNS →(-)	1.56	0.3 × 1	7	2.1	eradicated	excellent	—
22	39	M	infectious atheroma chest wall	CNS →(-)	0.78	0.3 × 1	7	2.1	eradicated	excellent	—
23	73	F	infectious atheroma back			0.2 × 1	7	1.4	unknown	excellent	—
24	24	M	infectious atheroma buttock	<i>P. prevotii</i> <i>P. magnus</i> →(-)		0.2 × 1	7	1.4	eradicated	excellent	—
25	54	M	infectious atheroma back	CNS →(-)	0.78	0.2 × 1	13	2.6	eradicated	excellent	—
26	33	M	infectious atheroma buttock (r)			0.3 × 1	5	1.5	unknown	fair	—
27	54	M	infectious atheroma ant. cervical region			0.2 × 1	10	2.0	unknown	fair	—
28	23	M	infectious atheroma elbow	<i>A. calcoaceticus</i> <i>S. epidermidis</i> →(-)	1.56	0.3 × 1	7	2.1	eradicated	excellent	—
29	42	M	infectious atheroma auricle (l)	CNS →(-)	0.78	0.2 × 1	5	1.0	eradicated	excellent	—
30	86	F	infectious atheroma buttock	CNS <i>E. faecalis</i> <i>B. badius</i> →(-)	100 3.13	0.2 × 1	7	1.4	eradicated	excellent	—
31	51	F	mastitis breast (r)			0.2 × 1	10	2.0	unknown	excellent	—
32	46	F	mastitis cystic disease	<i>Streptococcus</i> →(-)	50	0.3 × 1	10	3.0	eradicated	good	—
33	79	M	wound infection leg (l)			0.3 × 1	10	3.0	unknown	fair	—
34	53	M	wound infection back (atheroma)	<i>E. aerogenes</i>	0.2	0.2 × 1	10	2.0	unknown	fair	—

CNS: coagulase-negative staphylococci l: left r: right

Table 5. Clinical efficacy of fleroxacin by infection

Disease	Clinical efficacy				Total (efficacy rate %)
	excellent	good	fair	poor	
Periproctal abscess	2				2 (100)
Skin abscess	2	3			5 (100)
Cellulitis	2				2 (100)
Facial carbuncle	1				1 (100)
Felon	1	1	1		3 (66.7)
Furuncle	1		1		2 (50)
Impetigo		2			2 (100)
Infectious atheroma	10	1	2		13 (84.6)
Mastitis	1	1			2 (100)
Wound infection			2		2 (0)
Total	20	8	6	0	34 (82.4)

Table 6. Bacteriological response to fleroxacin by isolated organism

Organism	Bacteriological response	
	eradicated	total
<i>S. aureus</i>	2	2
CNS	11	11
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1
<i>E. cloacae</i>	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1
Sub-total	17	17
<i>S. pyogenes</i>	1	1
<i>S. aureus</i>		
<i>S. aureus</i>	1	1
<i>E. cloacae</i>		
<i>S. aureus</i>	1	1
<i>P. mirabilis</i>		
CNS	1	1
<i>E. faecalis</i>		
<i>B. fragilis</i>		
<i>P. prevotii</i>	1	1
<i>P. magnus</i>		
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1
<i>S. epidermidis</i>		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1
<i>C. freundii</i>		
<i>B. fragilis</i>		
Sub-total	7	7
Total	24	24

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 7. Minimum inhibitory concentration (MIC) of fleroxacin for each organism

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											Total
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	
<i>S. aureus</i>			2	5								7
CNS		1		7	3						1	12
<i>S. pyogenes</i>							3					3
<i>Streptococcus</i> sp.										1		1
<i>E. faecalis</i>						1						1
<i>Peptostreptococcus</i> sp.							1					1
<i>C. freundii</i>			1									1
<i>K. pneumoniae</i>			1									1
<i>E. cloacae</i>	2											2
<i>E. aerogenes</i>		1										1
<i>P. mirabilis</i>			1									1
<i>P. aeruginosa</i>					1							1
<i>A. calcoaceticus</i>					1							1
<i>B. fragilis</i>						1						1
Total	2	2	5	12	5	2	4	0	0	1	1	34

CNS: coagulase-negative staphylococci

linearcarboxylic acidであるNFLXを開発⁴⁾、さらに改良を加え、8位と1位側鎖のエチル基にフッ素を、7位ピペラジニル基の4位にメチル基を導入し、血中濃度の維持と組織移行性を高める目的でchemical modificationが加えられたのが本剤である⁵⁾。1日1回の投与で従来通りの効果が得られるかどうかが今回の臨床試験の課題であった。NFLX以降にフルオロピペラジニルキノロン剤が開発され、臨床使用されている⁶⁻¹⁰⁾。グラム陰性菌からグラム陽性菌、特にブドウ球菌におよぶ幅広い抗菌スペクトルをもち、セフェム系薬剤の独壇場であった経口抗菌化学療法剤の分野に重要な位置を占めるようになってきた。

本剤の特徴は長時間維持される高い血清中濃度、良好な胆汁移行である。NFLXにくらべて血清中濃度は最高時ではほぼ2倍、胆汁移行は個人差が大きいもののほぼ同等と考えられる。

外科領域感染症で経口剤の治療対象となるのは外来患者の皮膚軟部組織感染症である。治療開始時には起原菌は不明のことが多いが、グラム陽性球菌である場合が殆どで薬剤選択にあたってはグラム陽性菌に対して十分な抗菌力を持つことが必要である。

本研究には感染性粉瘤が13例(38.2%)含まれており、グラム陽性菌が主たる起原菌であると推定し、本剤が投与された。検出されたのは*S. aureus*が1例で、CNSが7例、*Staphylococcus epidermidis*が1例であった。臨床効果有効率は84.6%と良好であった。

本剤を投与した34例の臨床効果のうち無効と判定された症例は無かった。有効以上の判定が得られなかった

6例(瘰癧、瘻各1例、感染性粉瘤、創感染各2例)についてみると*S. aureus*と*S. pyogenes*の混合感染、CNSおよび*E. aerogenes*の単独菌感染がそれぞれ1例、3例は起原菌が不明であった。起原菌が治療を阻害したと考えられるのは*S. pyogenes*との混合感染1例に過ぎない。

MICは薬剤自身が持っている抗菌作用を示す最も信頼できるパラメータの1つである。起原菌のMIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の場合に効果が期待でき難いといわれているが、fleroxacinの体内動態をみると血中濃度が高く、かつ長時間持続することにより、本剤の投与が良好な細菌学的効果をもたらしたと考えられる。

1日投与量300mg、200mgの違いで有効率に差がなく、胆汁移行が良好なことから、胆道感染に対する有用性が示唆される。少なくとも皮膚軟部組織感染症については200mg1日1回投与でよいと考えられる。

胆道感染症に対する治療が出来なかったのは残念であるが、我々が今回対象とした34例では無効例が1例もなく、有効率82.4%という極めて良好な成績であった。しかも1日1回投与で薬剤が充分であるという利点は外来の外科領域感染症に広い適応をもっている薬剤であると考えられる。

文 献

- HIRAI K, AOYAMA K, 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

Table 8. Laboratory findings

Case no.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^2$ /mm ³)	Eosino. (%)	TC ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	460	13.0	38.2	100	2	13.6	73	127	8.3	10	0.9
	A	493	13.6	40.5	57	2	20.2	251	216	8.8	13	1.0
2	B	438	12.6	39.3	130	0	20.3	14	12	4.6	16.3	1.01
	A	424	12.5	37.5	41	0	23.6	17	9		18.0	0.8
4	B	436	13.1	41.7	67		19.6	25	16		12.7	
8	B	452	12.6	40.3	48	3	18.3	13	6	80*	8	0.9
	A	439	12.7	39.3	60	4	21.0	15	8	81*	7	0.6
9	B	456	14.1	44.7	72	2	24.5	37	56	107*	13	0.6
	A	458	14.4	44.7	67	1		17	27	115*	12	0.6
11	B	464	14.1	41.8	70	1	24.6	24	22	10.8	10.9	0.9
12	B	492	14.9	45.4	68	2	18.5	19	13	9.2	10	1.0
13	B	451	13.2	38.8	72	1	23.3	22	14	10.4	11.8	0.5
14	B	434	13.8	40.4	70		19.9	17	11	5.5	8	0.8
	A	401	12.7	37.0	42	5	23.3	19	11	4.6	12	0.9
15	B	433	12.7	37.4	53	0	26.6	16	8	8.1	12	0.8
	A	416	12.2	36.7	45	2	25.1	25	10	8.2	13	0.9
17	B	513	16.1	47.1	192	0	29.2	21	22	6.0	14	1.0
	A	526	15.9	48.3	49	0	38.2	17	19	4.6	14	0.9
19	B	346	11.3	33.6	56	1	19.4	15	11	4.7	21	1.1
	A	344	11.2	33.9	63	0	25.3	18	10	4.1	18	0.9
20	B	435	13.3	41.3	67	1	29.5	36	62	221*	18	0.6
	A	440	13.9	41.6	61	1	28.4	32	53	225*	14	0.7
21	B	509	15.4	46.9	71	1	13.3	16	9	4.9	22.5	1.23
	A	486	14.5	44.6	54	0		10	10	4.7	14.2	1.08
24	B	539	15.2	47.6	133	1	26.6	14	10	143*	7	0.6
	A	497	14.2	43.2	67	3	20.8	17	18	150*	13	0.8
25	B	442	15.4	44.7	70		13.3	30	23		14.7	0.7
	A	434	15.7	44.5	86.3	1.1	12.1	22	23	7.7	15.5	0.82
26	B	540	15.9	47.4	93		19.1	20	18	6.7		
27	B	446	13.6	41.5	70	2	20.8	17	15	8.5	19	1.2
	A	447	13.8	41.3	83	2	18.7	19	17	8.4	14	1.1
28	B	486	14.1	42.5	100		22.5	21	19	155*	10	0.7
	A	477	13.9	41.8	65		21.8	23	15	149*	14	0.6
30	B	301	9.4	30.5	81		20.8	12	10	162*	43	1.6
	A	328	10.3	32.6	73		19.6	11	5	179*	38	1.8
31	B	441	14.9	43.1	60	0	29.1	19	20	6.1	16	0.9
	A	460	15.1	44.3	74	2	27.0	24	20	5.7	16	0.9
32	B	420	13.0	39.5	75	0	20.9	16	8	8.7	10	0.8
	A	412	12.7	38.7	58	1	23.3	15	10	7.6	10	0.8
33	B	476	14.2	44.3	135	0	20.7	19	18	6.6	26.1	1.56
	A	448	13.3	41.2	114		22.4					
34	B	374	13.4	38.5	46	8	29.5	29	34	10.0	11	1.1
	A	405	14.3	41.2	40	8	28.3	50	39	11.2	12	1.2

B: before, A: after, *IU: Al-P (40~250)

- 2) KUSAJIMA H, ISHIKAWA N, MACHIDA M, UCHIDA H and IRIKURA T : Pharmacokinetics of a new quinolone ; AM-833 in mice, rats, rabbits, dogs and monkeys. *Antimicrob Agents Chemother* 30 : 304~309, 1986
- 3) KUSAJIMA H, OOIE T, KAWAHARA F and UCHIDA H High performance liquid chromatographic determination of 6, 8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1, 4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid and its metabolites in laboratory animals. *J Chromatogr* 381 : 137~148, 1986
- 4) AM-715(Norfloxacin ; NFLX)論文特集号 *Chemotherapy* 29 : (S-4)1981
- 5) 谷村 弘, 副島林造 : 第37回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム。AM-833 (Fleroxacin), 和歌山, 1989
- 6) DL-8280 (Ofloxacin ; OFLX)論文特集号 *Chemotherapy* 32 : (S-1)1984
- 7) AT-2266 (Enoxacin ; ENX)論文特集号 *Chemotherapy* 32 : (S-3)1984
- 8) BAYo9867 (Ciprofloxacin ; CPFX)論文特集号 *Chemotherapy* 33 : (S-7)1985
- 9) NY-198 (Lomefloxacin)論文特集号 *Chemotherapy* 36 : (S-2)1988
- 10) T-3262 (Tosufloxacin ; TFLX)論文特集号 *Chemotherapy* 36 : (S-9)1988

FLEROXACIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SURGICAL INFECTIONS

KEN MORIMOTO, HIROAKI KINOSHITA and SHUICHI NAKATANI
Second Department of Surgery, School of Medicine, Osaka City University,
1-5-7 Asahimachi Abeno-ku, Osaka 545, Japan

KATSUJI SAKAI
Professor of Honour, Osaka City University

MIKIO FUJIMOTO and KOHICHI OHNO
Department of Surgery, Fujiidera City Hospital

TAKAMI UEDA
Department of Surgery, Hattori Central Hospital

YUZURU MORIMOTO and KUNIO OHMORI
Department of Surgery, Higashisumiyoshi Morimoto Hospital

SANAE HIRATA and HIDEYUKI MURAMATSU
Department of Surgery, Osaka City Shirokita Hospital

We performed basic and clinical studies on fleroxacin, a new quinolinecarboxylic acid derivative.

1. After oral administration of fleroxacin (200 mg/body and 300 mg/body), prolonged high levels were observed in serum and bile. Peak levels of serum were 2.80–4.96 $\mu\text{g/ml}$ for 200 mg, and 3.76–7.95 $\mu\text{g/ml}$ for 300 mg at 2–4 h and those of bile were 3.50–7.30 $\mu\text{g/ml}$ for 200 mg, and 3.38–11.1 $\mu\text{g/ml}$ for 300 mg at 2–6 h. At 24 h, serum levels were about a quarter of the peak level, while bile levels were 2–3 times higher than those of serum.

2. Of 34 patients with skin and soft tissue infections enrolled in this study, clinical efficacy was excellent in 20, good in 8, and fair in 6, with no patient response evaluated as poor. The efficacy rate was 82.4%.

3. Although high MIC levels were observed for enterococci or streptococci, the clinical efficacy rate was 88.9% for bacteriologically evaluable patients and all causative organisms were eradicated.