Fleroxacinの皮膚組織への移行と皮膚科領域における臨床効果の検討

富澤尊儀・向井秀樹・山田耕次

関東労災病院皮膚科*

ニューキノロン系合成抗菌剤fleroxacinについて、被験者12名に200mgまたは300mgを単回投与したときの本剤の皮膚組織内濃度の測定と、化膿性皮膚疾患25例に1日1回200mgまたは300mgを5～14日間経口投与したときの臨床効果および安全性の検討を行い、次のような結果を得た。

1. Fleroxacin 200mg投与3～4時間後の皮膚組織内濃度は1.48～21.7 $\mu\text{g/g}$ 、水疱内容中濃度は、1.09～1.45 $\mu\text{g/ml}$ 、その時の血清中濃度は、1.97～4.76 $\mu\text{g/ml}$ であった。300mg投与3時間後の皮膚組織内濃度は2.53～10.4 $\mu\text{g/g}$ 、血清中濃度は3.02～5.66 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 化膿性皮膚疾患25例に対するfleroxacinの臨床効果は、著効10例、有効11例、やや有効3例、無効1例で有効率は84.0%であった。

3. 病巣より25株の細菌が分離され、その消失率は92.0%であった。そのうち最も多く分離された *Staphylococcus aureus* (13株)の消失率は92.3%であった。

4. 本剤に起因すると考えられる副作用、臨床検査値異常は認められなかった。本剤は皮膚組織移行に優れ、1日1回200mgまたは300mgの投与で化膿性皮膚疾患に有用であることが示唆された。

Key words : Fleroxacin, 皮膚科領域感染症, 皮膚組織内濃度

新抗菌剤fleroxacinについて、皮膚組織内濃度の測定および各種皮膚感染症に対する臨床効果を検討したので報告する。

I. Fleroxacinについて

Fleroxacinは杏林製薬株式会社中央研究所で開発されたニューキノロン系の合成抗菌剤で、化学構造上の特徴はキノロンカルボン酸を基本骨格として、1位の側鎖および6位、8位にフッ素を導入した点である。本剤はグラム陽性菌、陰性菌に対し、広範な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し、methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) や gentamicin 耐性 *Pseudomonas aeruginosa* に対しても優れた抗菌力を有する。また、マウスでの細菌感染実験において、同系薬剤に比較して優れた効果が認められている¹⁾。

II. 皮膚組織への移行の検討

1. 材料および方法

各種皮膚疾患患者12名に対して、fleroxacin 200mgまたは300mgを単回投与し、3～4時間後および24時間後に病巣組織または水疱内容採取するとともに、採血して血清を分離し、皮膚組織、水疱内容ならびに血清中のfleroxacinの濃度を杏林製薬株式会社開発技術センターにて高速液体クロマトグラフィー法²⁾により測定した。

2. 濃度測定結果

Fleroxacinの濃度測定結果をTable 1に示した。Fleroxacin 200mg投与3～4時間後の皮膚組織濃度は、1.48

～21.7 $\mu\text{g/g}$ 、水疱内容中濃度は1.09～1.45 $\mu\text{g/ml}$ 、血清中濃度は1.97～4.76 $\mu\text{g/ml}$ であった。24時間後の水疱内容中濃度は1.63 $\mu\text{g/ml}$ 、血清中濃度は1.34 $\mu\text{g/ml}$ であった。Fleroxacin 300mg投与3時間後の皮膚組織内濃度は2.53～10.4 $\mu\text{g/g}$ 、血清中濃度は3.02～5.66 $\mu\text{g/ml}$ であった。

III. 臨床効果の検討

1. 投与対象および方法

1) 投与対象

化膿性皮膚疾患を発症機転、病変の経過あるいは治療効果が近縁と考えられる疾患群すなわち第Ⅰから第Ⅵの6つの群に分類する³⁾と対象疾患と症例数は、第Ⅰ群5例(毛嚢炎5)、第Ⅱ群5例(癬3、癬腫症1、癰1)、第Ⅲ群1例(伝染性膿痂疹1)、第Ⅳ群6例(蜂窩織炎1、丹毒1、表在性リンパ節炎2、化膿性爪囲炎2)、第Ⅴ群3例(皮下膿瘍1、感染性粉瘤2)、第Ⅵ群5例(皮膚潰瘍の二次感染1、熱傷潰瘍の二次感染1、熱傷の二次感染1、糖尿病性水疱の二次感染1、壊疽性膿皮症の二次感染1)の計25例であった。患者背景をみると、年齢は17～74歳、性別は男17例、女8例、体重は45～74kg、重症度は重症1例、中等症24例であった。

2) 投与方法および効果判定

1日1回 200mgまたは300mgを経口投与した。投与期間は5～14日間、総投与量は1.0～4.2gであった。

試験期間中、他の抗菌剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤

* 〒211 川崎市中原区木月住吉町2035

の併用は行わないこととした。症例によっては病変部の被覆、保護、疼痛緩和などのために、局所療法として白色ワセリン、亜鉛華軟膏、なお、1例のみプフェキサマック軟膏を併用した。

臨床効果の判定は、著効、有効、やや有効、無効の4段階で行った。判定基準の目安は急性症では、投与7日

以内に治癒したものを著効、投与14日以内に治癒したものを有効、投与14日以内に治癒傾向が認められたものをやや有効、全く治癒傾向が認められなかったものを無効とし、慢性症では、投与14日以内に治癒したものを著効、投与14日以内に著明な治癒傾向が認められたものを有効、投与14日以内に治癒傾向が認められたも

Table 1-1. Serum and cutaneous tissue concentration of fleroxacin after a single oral administration of 200 mg

No.	Sex	Age (y)	Body weight (kg)	Diagnosis	Location	Time (h)	Concentration		
							skin ($\mu\text{g/g}$)	serum ($\mu\text{g/ml}$)	skin/serum
1	M	52	60	atheroma	buttock	3	1.48	2.39	0.62
2	F	60	64	verruca vulgaris	r. cheek	3	10.2	3.28	3.11
3	F	76	53	verruca vulgaris	neck	3	21.7	4.76	4.56
4	F	20	45	morphea	l. head	3	11.4	4.48	2.54
5	M	38	71	dermato-fibroma	r. buttock	3	2.66	1.97	1.35

r.: right l.: left

Table 1-2. Serum and blister concentration of fleroxacin after a single oral administration of 200 mg

No.	Sex	Age (y)	Body weight (kg)	Diagnosis	Location	Time (h)	Concentration		
							blister ($\mu\text{g/ml}$)	serum ($\mu\text{g/ml}$)	blister/serum
6	M	64	53	2° burn	r. hand	4	1.45	3.54	0.41
						24	1.63	1.34	1.22
7	M	32	64	tinea pedis	r. sole	3	1.09	1.97	0.55

r.: right

Table 1-3. Serum and cutaneous tissue concentration of fleroxacin after a single oral administration of 300 mg

No.	Sex	Age (y)	Body weight (kg)	Diagnosis	Location	Time (h)	Concentration		
							skin ($\mu\text{g/g}$)	serum ($\mu\text{g/ml}$)	skin/serum
8	M	72	70	pemphigoid	l. thigh	3	6.27	3.93	1.60
9	M	62	65	atheroma	r. back	3	2.80	4.03	0.69
10	M	77	65	seborrheic keratosis	r. cheek	3	9.14	4.48	2.04
11	F	63	63	syringoma	r. supraclavicular	3	10.4	5.66	1.84
12	M	63	60	seborrheic keratosis	l. back	3	2.53	3.02	0.84

r.: right l.: left

のをやや有効、全く治癒傾向が認められなかったものを無効とした。また可能なかぎり投与前、投与中および投与後に病巣から細菌の分離培養を行い、細菌学的効果として消失、一部消失、不変、菌交代、不明の5段階で判定した。なお、分離菌の同定およびfloxacin, norfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX), cefaclor(CCL), ampicillin(ABPC)のMICの測定は東京総合臨床検査センター(学術研究部長 出口浩一先生)にて実施された。

2. 臨床成績

1) 臨床効果

Floxacinを投与した25例の成績一覧表をTable 2に示した。

今回治験を行った25例に対するfloxacinの臨床成績は、著効10例、有効11例、やや有効3例、無効1例で、全体の著効率は40.0%、有効率(有効以上の有効率:以下有効率とする)は84.0%であった。

次に疾患群別の有効率について検討した。第Ⅰ群の5例(毛嚢炎)については、著効3例、有効1例、やや有効1例であった。第Ⅱ群の5例(疔、疔腫症、癰)については、著効2例、有効3例で全例が有効以上を示した。また第Ⅲ群(伝染性膿痂疹)の1例は著効であった。第Ⅳ群の6例(蜂窩織炎、丹毒、表在性リンパ節炎、化膿性爪囲炎)では、著効2例、有効3例、やや有効1例であった。第Ⅴ群の3例(皮下膿瘍、感染性粉瘤)は有効2例、やや有効1例であり、第Ⅵ群の5例(皮膚潰瘍の二次感染、熱傷潰瘍の二次感染、熱傷の二次感染、糖尿病性水疱の二次感染、壊疽性膿皮症の二次感染)では、著効2例、有効2例、無効1例であった。

投与量別の臨床効果は1日1回 200mgの12例では著効率は41.7%、有効率は91.7%、300mg投与では著効率は38.5%、有効率は76.9%であった。

2) 細菌学的効果

臨床検討した25例中、20例の病巣から投与前に25株の細菌を分離し得た。この内訳は*S. aureus* 13株(この内MRSA 8株)、coagulase negative staphylococci(CNS)5株、*Streptococcus agalactiae* 1株、*Streptococcus mitis* 1株、*Enterococcus faecalis* 1株、*Klebsiella oxytoca* 2株、*Acinetobacter calcoaceticus* 1株、*P. aeruginosa* 1株であった。この内、*S. aureus* 1株と*P. aeruginosa* 1株が不変であったがそれ以外は全て消失し、菌消失率は92.0%であった。なお、交代菌として*S. aureus* 1株、CNS 2株が認められた。

S. aureus 5株、MRSA 8株、CNS 5株に対するfloxacinのMIC分布を、NFLX、OFLX、CCL、ABPCと比較検討した。

S. aureus 5株に対するfloxacinのMICは0.2~0.39

μg/ml、NFLXは0.39~0.78 μg/ml、OFLXはfloxacinと同じく0.2~0.39 μg/ml、CCLは1.56~3.13 μg/ml、ABPCは3.13~25 μg/mlであった。

MRSA 8株に対するfloxacinのMICは100 μg/mlを示した1株を除いた7株では0.39~0.78 μg/ml、floxacinと同様にNFLXは1株を除いて0.78~6.25 μg/ml、OFLXは1株が12.5 μg/mlでそれ以外は0.39~0.78 μg/ml、CCL、ABPCは、全て50 μg/ml以上であった。

CNS 5株に対するfloxacinのMICは、0.2~0.39 μg/ml、NFLXは5株とも0.39 μg/ml、OFLXは全て0.2 μg/ml、CCLは0.2~1.56 μg/ml、ABPCは≤0.025~0.39 μg/mlであった。

3) 副作用および臨床検査値異常

Floxacinを投与した治験症例25例全例について副作用の観察および投与前後に臨床検査を行ったが本剤に起因すると考えられる副作用、臨床検査値異常は1例も認められなかった(Table 2および3)。

Ⅳ. 考 察

Floxacinはニューキノロン系の新しい合成抗菌剤で、広範な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有しており、また血中半減期が長い⁴⁾という特徴を有しているなど、皮膚科領域においても種々の感染症に対し臨床効果を検討するに値する薬剤であると考えられた。

今回、各種皮膚感染症25例にfloxacinを1日1回200mgまたは300mgを5~14日間経口投与し、臨床効果を確かめるとともに、その効果を裏付けるべく本剤の皮膚組織移行について皮膚組織内濃度と血清中濃度を対比させつつ検討を加えた。

Floxacin 200mgおよび300mgを単回投与したときの3時間後の皮膚組織内濃度は、Table 1のごとく、数値にばらつきがみられるものの、いずれの投与量においても、血清中濃度を凌駕していることが示唆され、同系薬剤に比べ、総じて良好な皮膚組織への薬剤移行が認められた⁵⁻⁷⁾。Table 1の症例1、9の粉瘤および症例12の脂漏性角化症での移行率が低かったが、これは、前者では粉瘤粥を、また後者では比較的厚くなっていた角質層を除去せずに濃度測定を行ったためであろうと推察される。200mgを投与したときの水疱内容中濃度を血清中濃度と比較してみると、Table 1のごとく、3~4時間(2例)では血清中濃度より低値であったが、24時間(1例)では、それを上回っていた。水疱内容は滲出液の貯留であって、緊満した水疱は浸出液がすでに飽和状態に達しているため見かけ上floxacinの移行率は高くないが、24時間後にも4時間後と変わらぬ水疱内容中濃度が得られたことは熱傷等の二次感染に対しても本剤の良好な治療効果が期待できる。

Table 2. Clinical summary of fleroxacin

Case no.	Age (y)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Treatment			Isolated organism*		Effect		Side-effects
					daily dose (mg × times)	duration (days)	total (g)	species	MIC (μg/ml)	bacteriological	clinical	
1	30	M	68	folliculitis	300 × 1	9	2.7	<u>S. aureus</u>	<u>0.39</u>	disappeared	fair	none
2	31	M	73	folliculitis	300 × 1	14	4.2	<u>S. aureus</u>	<u>0.2</u>	disappeared	excellent	none
3	30	F	50	folliculitis	300 × 1	8	2.4	<u>MRSA</u>	<u>0.78</u>	disappeared	excellent	none
4	21	F	53	folliculitis	200 × 1	14	2.8	<u>MRSA</u>	<u>0.78</u>	disappeared	good	none
5	74	M	50	folliculitis	200 × 1	8	1.6	<u>MRSA</u> <u>K. oxytoca</u>	<u>0.78</u> <u>0.2</u>	disappeared	excellent	none
6	25	M	66	furuncle	200 × 1	8	1.6	<u>MRSA</u>	<u>0.39</u>	disappeared	excellent	none
7	35	M	65	furuncle	300 × 1	11	3.3	<u>MRSA</u>	<u>0.39</u>	disappeared	good	none
8	24	F	45	furuncle	300 × 1	8	2.4	<u>CNS</u>	<u>0.2</u>	disappeared	excellent	none
9	17	F	54	furunculosis	200 × 1	8	1.6	—	—	unknown	good	none
10	29	M	70	carbuncle	300 × 1	14	4.2	<u>CNS</u> <u>S. mitis</u>	<u>0.39</u> <u>12.5</u>	disappeared	good	none
11	66	M	62	impetigo contagiosa	200 × 1	14	2.8	<u>MRSA</u>	<u>100</u>	disappeared	excellent	none
12	33	M	72	phlegmon	300 × 1	8	2.4	<u>CNS</u>	<u>0.2</u>	disappeared	excellent	none
13	74	M	52	erysipelas	200 × 1	5	1.0	<u>ND</u>	—	unknown	excellent	none
14	35	F	50	superficial lymphadenitis	200 × 1	14	2.8	<u>ND</u>	—	unknown	good	none
15	32	M	60	superficial lymphadenitis	300 × 1	12	3.6	<u>ND</u>	—	unknown	good	none
16	56	M	56	suppurative paronychia	200 × 1	10	2.0	<u>S. aureus</u>	<u>0.39</u>	disappeared	good	none
17	63	F	50	suppurative paronychia	200 × 1	11	2.2	<u>MRSA</u> <u>S. aureus</u> <u>CNS</u>	<u>0.39</u> <u>0.39</u> <u>12.5</u>	replaced	fair	none
18	33	M	70	subcutaneous abscess	200 × 1	13	2.6	<u>ND</u>	—	unknown	good	none
19	60	F	55	infectious atheroma	300 × 1	9	2.7	<u>S. aureus</u> <u>S. aureus</u>	<u>0.2</u> <u>0.2</u>	unchanged	fair	none
20	28	M	67	infectious atheroma	200 × 1	13	2.6	<u>CNS</u> <u>A. calcoaceticus</u>	<u>0.2</u> <u>0.78</u>	disappeared	good	none
21	51	F	68	secondary infection of skin ulcer	200 × 1	14	2.8	<u>CNS</u>	<u>0.39</u>	disappeared	excellent	none
22	53	M	56	secondary infection of burn ulcer	300 × 1	14	4.2	<u>K. oxytoca</u> <u>P. aeruginosa</u> <u>P. aeruginosa</u>	<u>0.1</u> <u>1.56</u> <u>1.56</u>	partially disappeared	poor	none
23	63	M	50	secondary infection of 3° burn	300 × 1	10	3.0	<u>S. aureus</u>	<u>0.39</u>	disappeared	good	none
24	46	M	57	secondary infection of diabetic blister	300 × 1	6	1.8	<u>S. agalactiae</u> <u>E. faecalis</u>	<u>12.5</u> <u>6.25</u>	disappeared	excellent	none
25	57	M	74	secondary infection of pyoderma gangrenosum	300 × 1	14	4.2	<u>MRSA</u> <u>CNS</u>	<u>0.78</u> <u>100</u>	replaced	good	none

* before treatment MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
 after treatment CNS: coagulase-negative staphylococci
 ND: not done

Table 3-1. Laboratory findings before and after administration of feroxacin

No.	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Baso (%)	Eosino (%)	Stab (%)	Seg (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Platelets ($10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L) (KIU/L^*)	T-Bil (mg/dl)	γ -GTP (IU/L)	LDH (IU/L)	LAP (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	
																						B
1	B	500	16.2	50.2	13,400	0	0	5	74	17	4	25.5	26	41	231	0.2	33	279	159	13	0.9	0.5
	A	524	16.6	52.3	9,400	0	1	3	54	34	8	29.8	22	39	244	0.2	38	248	176	13	1.0	0.5
2	B	529	16.7	50.9	6,800	1	0	7	59	27	6	23.7	14	16	172	0.4	13	242	109	16	0.8	0.5
	A	540	16.9	50.2	5,800	2	2	12	54	25	5	22.2	16	17	149	0.5	11	267	109	15	0.8	0.5
3	B	438	14.2	42.4	7,000	2	1	17	39	33	8	19.5	19	16	4.0*	0.6	8	280	121	12	0.8	
	A	439	14.1	41.6	5,600	0	9	9	31	41	9	19.3	19	10	4.5*	0.4	9	274	111	11	0.8	
4	B	435	13.4	41.2	5,300	0	3	16	49	24	8	20.6	19	7	2.7*	0.5	32	289	101	14	0.8	
	A	426	13.3	40.3	5,800	1	1	11	50	32	5	22.5	15	11	77	0.4	6	332	94	18	0.8	
5	B	453	13.5	41.8	4,100	0	2	8	52	27	11	20.0	35	35	145	0.4	5	403	79	17.2	1.0	0.5
	A	460	13.8	41.8	4,100	0	1	4	52	20	13	18.8	36	40	159	0.4	8	408	78	19	1.0	0.5
6	B	516	16.5	50.0	4,400	1	6	12	55	20	6	18.7	29	20	6.0*	1.2	14	278	130	12	1.1	4.9
	A	511	16.3	49.9	6,400	1	2	16	51	24	6	21.7	20	16	6.3*	0.9	316	132	12	1.0	0.5	
7	B	479	15.2	48.7	7,900	6	1	13	39	37	10	26.8	17	10	4.2*	0.4	23	284	128	17	1.0	2.7
	A	474	15.6	46.5	7,300	0	8	5	41	43	3	26.7	21	15	107	0.5	31	367	132	18	1.1	0.5
8	B	452	14.1	42.2	11,100	1	2	9	62	17	9	27.0	18	11	142	0.3	9	284	103	9	0.8	
	A	411	13.3	38.9	6,600	0	2	10	46	35	7	24.8	22	13	139	0.3	9	318	106	11	0.8	
9	B	405	12.6	37.9	13,100	0	1	13	69	15	2	40.3	15	8	199	0.2	9	326	109	12	0.8	0.5
	A	403	12.7	37.4	9,800	2	0	15	61	16	6	34.2	15	11	199	0.3	8	324	105	14	0.8	0.5
10	B	425	14.4	42.4	5,400	1	2	7	60	23	7	20.2	26	26	7.9*	0.5	7	344	126	13	1.1	3.1
	A	521	16.0	49.8	5,800	0	6	4	58	31	1	22.4	23	32	214	0.5	15	338	136	19	1.0	0.5
11	B	323	10.7	32.7	4,800	1	2	5	46	40	6	22.8	60	49	169	0.3	13	373	107	21.5	1.0	0.5
	A	315	11.1	32.3	3,800	0	0	8	43	33	16	20.2	44	42	159	0.4	9	333	101	27	0.9	0.5
12	B	488	14.9	45.6	10,300	1	2	3	65	17	12	26.8	19	23	110	0.4	24	362	123	14	0.8	
	A	467	14.5	43.4	7,200	1	2	5	54	28	10	31.1	19	24	106	0.7	25	348	127	16	0.9	

B: before A: after

Table 3-2. Laboratory findings before and after administration of fleroxacin

No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso (%)	Eosino (%)	Stab (%)	Seg (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Platelets (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-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 (mg/dl)
13	373	12.3	37.2	9,600	1	0	40	40	10	9	15.3	29	18	126	0.6	15	490	119	21	1.3	13.6
A	372	12.3	36.8	7,600	0	2	19	62	13	4	28.5	33	34	142	0.2	16	439	116	20.3	1.2	1.9
B	361	11.9	35.5	5,900	1	7	14	31	39	8	27.6	25	18	5.6*	0.9	22	252	137	9	0.8	0.5
A	362	11.9	36.0	4,800	3	4	10	44	37	2	27.2	26	19	175	0.5	35	304	140	10.9	0.7	0.5
B	383	12.1	36.2	5,800	2	5	2	49	40	2	17.1	11	9	85	0.3	9	287	94	29	1.3	0.5
A	358	11.5	33.9	4,900	1	3	7	57	30	2	16.0	12	9	86	0.2	8	249	87	35	1.6	0.5
B	523	15.5	47.3	8,000	1	2	10	43	34	10	18.9	23	20	252	0.4	21	325	123	17.3	1.2	
A	545	15.8	49.6	8,100	1	1	9	42	41	6	20.1	22	23	274	0.4	21	316	125	18	1.1	
B	457	13.7	41.8	5,700	0	2	4	42	46	6	27.5	23	18	4.2*	0.7	7	290	113	14	0.7	
A	448	13.6	41.0	5,700	0	2	9	47	32	10	24.4	28	22	108	0.5	10	354	113	13	0.7	
B	540	16.2	50.9	5,900	3	6	3	50	35	3	25.3	23	40	185	0.5	26	255	133	14	0.9	0.5
A	543	16.7	52.1	7,100	3	10	4	48	29	6	25.5	20	36	182	0.9	30	241	139	15	1.0	0.5
B	424	12.7	37.8	6,000	0	4	8	58	25	5	24.4	21	12	6.9*	0.6	9	384	110	16	0.8	
A	427	12.8	38.5	5,000	1	2	6	49	38	4	25.4	22	11	7.3*	0.8	10	372	110	17	0.9	
B	514	15.8	47.7	8,500	0	4	5	49	35	7	21.7	20	12	4.8*	0.4	8	250	109	15	1.0	0.5
A	512	15.7	48.3	8,000	1	6	6	59	26	2	18.2	21	8	4.3*	0.7	7	260	110	15	1.3	0.5
B	416	12.2	36.0	3,500	0	2	11	61	22	4	19.9	38	35	5.1*	0.4	10	412	134	10	0.7	
A	400	11.6	34.3	2,200	2	3	8	30	52	5	21.1	23	21	124	0.2	11	452	123	14.7	0.6	0.5
B	442	11.4	35.9	5,600	0	2	10	63	18	7	26.9	29	18	204	0.8	9	386	122	14	0.9	1.5
A	429	11.1	34.3	5,200	0	2	8	67	17	6	24.0	25	17	211	0.7	9	364	118	16	0.9	1.3
B	316	10.3	31.4	9,200	1	2	13	66	9	8	23.4	11	6	162	0.2	25	282	114	12.4	0.8	6.9
A	333	11.0	32.8	6,200	0	0	10	72	12	5	32.5	14	10	163	0.1	23	303	111	12	0.8	
B	469	14.1	41.9	6,000	0	2	11	61	17	9	16.2	26	30	297	0.4	226	329	228	13	1.0	1.9
A	484	14.0	43.4	3,700	0	1	10	51	29	9	21.1	34	33	336	0.3	225	314	232	14	0.9	
B	426	13.5	40.9	4,800	2	6	13	40	29	10	10.0	72	59	10.2*	0.7	107	391	190	11	0.9	0.5
A	451	14.1	43.2	5,700	1	4	6	52	32	5	8.5	80	77	145	0.7	84	363	148	13.1	0.8	0.5

B: before A: after

25症例に対するfleroxacinの臨床治験成績は、有効率84.0%と優れた結果で、本剤の1日1回投与で十分な治療効果が得られることが示唆された。

また、1日投与量別の臨床効果は200mgが91.7%、300mgが76.9%と、むしろ低投与量の方が優れていた。このことは、本剤の200mg投与で十分に治療効果をあげることができることを示している。300mg投与症例の中で、やや有効であった感染性粉瘤については、先の皮膚組織移行の結果から、粉瘤粥へ薬剤が移行しにくかったことが考えられる。一般に感染性粉瘤には抗菌剤の投与量や投与回数が多くなる。また、下腿における熱傷潰瘍の二次感染は、抗菌剤が奏効しにくいことが多いが、本剤でも無効であった。

細菌学的効果については、病巣より分離された25株のうち23株が消失し、消失率は92.0%であった。このうち皮膚疾患の病巣よりの分離頻度の高い*S. aureus* 13株では12株が消失し、特にMRSA 8株全てが消失するという良好な結果が得られた。また、病巣より分離された*S. aureus*、MRSA、CNSに対するfleroxacinのMICを他剤と比較したところ、*S. aureus*、CNSに対しては、全株0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、MRSAに対しても1株を除く7株が0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下でOFLXとほぼ同等、NFLXよりやや優れ、CCL、ABPCよりも優れた抗菌力を示した。このことからfleroxacinは近時憂慮されているMRSAに対しても優れた効果を示すことが考えられる。

本試験中、fleroxacinに起因すると考えられる副作用、臨床検査値異常は1例も認められず安全性の高い薬剤であることが確認された。第37回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウムにおいて本剤の多くの臨床検討が報告され⁹⁾、副作用は1182例中53例に認められ4.5%の発現率であるが、重篤な副作用は未だ出現していない。しかし、本剤に近縁の薬剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用によって痙攣が起こることなどが報告されているので、副作用には今後とも十分注意する必要がある。

以上の成績よりfleroxacinは細菌性の各種皮膚疾患に

対して1日1回200mgおよび300mgの投与で有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- HIRAI K, AOYAMA H, HOSAKA M, OOMORI Y, NIWATA Y, SUZUE S, IRIKURA T: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of AM-833, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 1059~1066, 1986
- KUSAJIMA H, OOIE T, KAWAHARA F, 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
- 藤田恵一, 他(10施設): 表在性皮膚感染症に対するNorfloxacin (AM-715)の使用経験, *Chemotherapy* 31: 277~299, 1983
- NAKASHIMA M, et al.: Clinical pharmacokinetics and tolerance of fleroxacin in healthy male volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 22 (S-D): 133~144, 1988
- 富澤尊儀, 山口淳子, 木下三和子: DL-8280の皮膚組織への移行と皮膚科領域における臨床効果の検討. *Chemotherapy* 32 (S-1): 980~990, 1984
- 藤田恵一, 他(13施設): 浅在性化膿性疾患に対するAT-2266の使用経験. *Chemotherapy* 32 (S-3): 1001~1037, 1984
- 富澤尊儀, 衛藤 光, 栗原 聡: NY-198の皮膚組織への移行と皮膚科領域における臨床効果の検討. *Chemotherapy* 36 (S-2): 1239~1250, 1988
- 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

SKIN TISSUE TRANSFER OF FLEROXACIN AND ITS CLINICAL EFFICACY IN DERMATOLOGY

TAKANORI TOMIZAWA, HIDEKI MUKAI and KOJI YAMADA

Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital,

2035 Kizukisumiyoshi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki-shi 211, Japan

The results of laboratory examination and clinical trials of fleroxacin are summarized as follows:

1. Skin, intra-blister and serum concentrations 3–4 h after a single oral administration of 200 mg were 1.48–21.7 $\mu\text{g/g}$, 1.09–1.45 $\mu\text{g/ml}$, and 1.97–4.76 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Skin and serum concentrations 3 h after administration of 300 mg were 2.53–10.4 $\mu\text{g/g}$ and 3.02–5.66 $\mu\text{g/ml}$.
2. The efficacy rate of fleroxacin in 25 patients with skin infections was 84.0%.
3. The eradication rate in 25 strains of isolated organisms was 92.0%.
4. No side effects or abnormal laboratory findings after administration of fleroxacin were observed.