

## 皮膚科領域におけるFleroxacinの基礎的、臨床的検討

秋山尚範・山田 琢・下江敬生・神崎寛子・荒田次郎

岡山大学医学部皮膚科学教室\*

(主任：荒田次郎教授)

フルオロキノロン系の新しい合成抗菌剤であるfleroxacinを皮膚科的に検討した。

1) 皮膚感染病巣より分離した黄色ブドウ球菌に対するfleroxacin, ofloxacin(OFLX), norfloxacin(NFLX)のMICを $10^6$ cfu/mlにて測定した。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)30株に対する各薬剤のピークは、fleroxacinでは $0.39 \mu\text{g/ml}$ , OFLXでは0.2および $3.13 \mu\text{g/ml}$ , NFLXでは $12.5 \mu\text{g/ml}$ に見られた。

2) ラットにfleroxacinを $20\text{mg/kg}$ 内服させた場合の30分, 1, 2, 4, 8時間後の血清内, 皮膚内濃度は各 $4.47, 3.71, 4.52, 2.18, 0.74 \mu\text{g/ml}, 3.04, 3.74, 4.20, 2.70, 1.14 \mu\text{g/g}$ (湿重量)であった。液体窒素処理皮膚内濃度は,  $1.92, 2.54, 3.00, 2.61, 0.79 \mu\text{g/g}$ (湿重量)であった。クロトン油処理皮膚内濃度(内服1時間後)は,  $4.48 \mu\text{g/g}$ (湿重量)であった。

3) ヒトにfleroxacinを $200\text{mg}$ または $300\text{mg}$ 内服させた場合の血清に対する皮膚内濃度の比は $1.21$ ( $n=8$ )であった。

4) 皮膚感染症23例に使用し, 著効5例, 有効12例, やや有効3例, 無効3例で有効以上の有効率は $73.9\%$ であった。副作用は全く認められなかった。

**Key words** : Fleroxacin, Dermatology, MIC, Skin concentration, Clinical study

Fleroxacinは杏林製薬(株)で開発されたフルオロキノロン系合成抗菌剤である。本剤は、グラム陽性菌、陰性菌に対して幅広く優れた抗菌力を有するとされている<sup>1)</sup>。

今回、fleroxacinについて皮膚科領域での検討を行なう機会を得たので以下に報告する。

### 材料と方法

1. 皮膚感染病巣より分離された黄色ブドウ球菌に対する抗菌力測定

1988年9月から1989年3月に当科にて分離した黄色ブドウ球菌48株を使用し、fleroxacin, ofloxacin(OFLX), norfloxacin(NFLX)に対する最小発育阻止濃度(MIC)を $10^6$ cfu/mlにて日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に準じて測定した。

2. ラットにおけるfleroxacinの血清内, 皮膚内濃度の比較

$200\text{g}$ 前後のウイスター系雄ラットの背部を剃毛した後、fleroxacin投与20時間前に背部の半側に2秒間液体窒素を圧抵した。胃管にてfleroxacinを $20\text{mg/kg}$ 投与し、経時的に血清内, 皮膚内濃度を測定した。投与30分後, 1, 2, 4, 8時間後に, 各時間5匹を1群としてエーテル麻酔下に採血屠殺し, 背部正常皮膚および液体窒素圧抵部皮膚を採取した。血液は血清分離し被験液とした。皮膚は皮下組織をはさみで除去し被験体とした。

Fleroxacin投与48時間前に背部の半側にクロトン油を塗布した後、fleroxacinを $20\text{mg/kg}$ 投与し、1時間後に5匹を1群として同様に採血屠殺し、背部正常皮膚およびクロトン油塗布部皮膚を採取した。同時に血清も分離採取した。1時間後の血清ならびに正常皮膚は1群10匹となった。Fleroxacinの濃度測定はHPLCにて行なった。

また、液体窒素圧抵部皮膚およびクロトン油塗布部皮膚の病理組織学的検討を行なった。

3. ヒトにおけるfleroxacinの血清内, 皮膚内濃度の比較

当科に手術目的で入院し、本剤投与の同意を得た患者8例に術前空腹時にfleroxacinを5例に $200\text{mg}$ , 3例に $300\text{mg}$ をそれぞれ1回投与した。8例中6例はfleroxacin投与3~4時間後に, 2例は22または24時間後に採皮および採血した。皮膚は皮下組織をはさみで除去し被験体とした。血液は血清分離し被験液とした。

4. 臨床的検討

1989年1月より12月までに当科で経験した皮膚感染症23例(毛包炎1例, 癬1例, 癰2例, 丹毒1例, 瘰癧3例, 膿瘍1例, 感染性粉瘤3例, 集簇性瘰癧1例, 膿瘍性穿掘性頭部毛嚢周囲炎1例, 二次感染9例)に使用した。

Fleroxacinの投与は,  $100\text{mg}$ の錠剤を用い1日使用量は10例で $200\text{mg}$ , 13例で $300\text{mg}$ であり, いずれも1日1

\* 〒700 岡山市鹿田町2-5-1

回投与とし原則として朝食後投与とした。判定基準として、毛包炎、癩、癰、丹毒、瘰癧、二次感染では、原則として5日目までに治癒、著明改善を著効、改善を有効、やや改善をやや有効、改善なしまたは増悪を無効とし、7日目(5日目までに判定されたものを除く)までに治癒、著明改善を有効、改善をやや有効、それ以外を無効とした。膿瘍、感染性粉瘤、集簇性痤瘡、膿瘍性穿掘性頭部毛嚢周囲炎では、7日目までに治癒、著明改善を著効、改善を有効、やや改善をやや有効、改善なしまたは増悪を無効とし、10日目(7日目までに判定されたものを除く)までに治癒、著明改善を有効、改善をやや有効、それ以外を無効とした。臨床検査として赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数および分画、血小板数、GOT、GPT、Al-Pase、LDH、 $\gamma$ -GTP、LAP、総コレステロール、直接・間接・総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、Na、K、Cl、CRP、赤沈(1時間)、検尿(pH、蛋白、糖、ウロビリノーゲン)を本剤投与前、投与後に行なった。

## 結 果

1. 皮膚感染病巣より分離された黄色ブドウ球菌に対するMICの分布

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA:メチシリンに対するMICが $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上のもの)30株とメチシリン感性黄色ブドウ球菌(MSSA:メチシリンに対するMICが $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下のもの)18株に分類してTable 1にfleroxacin, OFLX, NFLXのMICを示す。MRSAでは各薬剤のピークはそれぞれ $0.39 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.2$ および $3.13 \mu\text{g/ml}$ ,  $12.5 \mu\text{g/ml}$ で、MSSAではfleroxacin, OFLXではピークは2峰性になる傾向を示しそれぞれ $0.78$ および $3.13 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.39$ および $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。NFLXのピークは $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. ラットにおけるfleroxacinの血清内、皮膚内濃度の比較

Table 2, Fig. 1に示す。Fleroxacin投与30分後、1, 2, 4, 8時間後の血清内濃度は平均でそれぞれ $4.47$ ,  $3.71$ ,  $4.52$ ,  $2.18$ ,  $0.74 \mu\text{g/ml}$ 、皮膚内濃度は $3.04$ ,  $3.74$ ,

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*

Organism (no. tested)	Agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )						
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5
MRSA (30)	fleroxacin	5	9	4*	1	5	6**	
	ofloxacin	9	8*	3	1	9**		
	norfloxacin	1	6	4	7*	1	2	9**
MSSA (18)	fleroxacin		1	8*	1	8**		
	ofloxacin		8	2*		8**		
	norfloxacin			3	6*	1	1	7**

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (DMPPC MIC  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ )

MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (DMPPC MIC  $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ )

\* MIC<sub>50</sub> \*\* MIC<sub>90</sub>, inoculum size  $10^6$  cfu/ml

Table 2. Normal and treated skin concentrations of fleroxacin in rats after a single oral administration of  $20 \text{ mg/kg}$

Time after administration (h)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Normal skin		Treated skin	
		concentration ( $\mu\text{g/g}$ )	ratio to serum concentration	concentration ( $\mu\text{g/g}$ )	ratio to serum concentration
0.5	$4.47 \pm 1.78$	$3.04 \pm 1.35$	$0.67 \pm 0.06$	$1.92 \pm 1.50$	$0.38 \pm 0.16$
1	$3.71 \pm 2.60^*$	$3.74 \pm 2.52^*$	$1.06 \pm 0.33^*$	$2.54 \pm 2.24$	$0.69 \pm 0.17$
2	$4.52 \pm 1.22$	$4.20 \pm 1.62$	$0.92 \pm 0.23$	$4.48 \pm 2.51^{**}$	$1.30 \pm 0.30^{**}$
4	$2.18 \pm 0.65$	$2.70 \pm 0.70$	$1.26 \pm 0.22$	$3.00 \pm 1.07$	$0.67 \pm 0.17$
8	$0.74 \pm 0.39$	$1.14 \pm 0.37$	$1.68 \pm 0.45$	$2.61 \pm 1.03$	$1.21 \pm 0.39$
				$0.79 \pm 0.32$	$1.12 \pm 0.27$

\* n=10 \*\* croton oil-treated group Others: liquid nitrogen-treated group

mean  $\pm$  SD

4.20, 2.70, 1.14  $\mu\text{g/g}$ (湿重量)でありピークは血清内、皮膚内とも2時間後にあった。液体窒素処理部皮膚内濃度は、それぞれ1.92, 2.54, 3.00, 2.61, 0.79  $\mu\text{g/g}$ (湿重量)であるが、fleroxacin投与1時間後のクロトン油処理部皮膚内濃度は4.48  $\mu\text{g/g}$ (湿重量)であった。病理組織学的検討では、液体窒素処理部は真皮・皮下の血管の凝固壊死像を、クロトン油処理部は表皮の海绵状態、真皮の血管拡張と血管周囲の小円形細胞浸潤像を示した。

### 3. ヒトにおける fleroxacin の血清内、皮膚内濃度の比較

Table 3に示す。血清内濃度に対する皮膚内濃度の比(皮膚移行率)は8例とも0.84ないし1.51, 平均1.21であった。200mg投与22時間, 24時間後の皮膚内濃度はそれぞれ2.78, 1.32  $\mu\text{g/g}$ (湿重量)であった。

### 4. 臨床的検討

Table 4に示す。23例に使用し、著効5例, 有効12例, やや有効3例, 無効3例で有効率(有効以上)は73.9%であった。1日200mg投与群(10例)では有効率70.0%, 1日300mg投与群(13例)では有効率は76.9%であった。副作用および臨床検査値の異常(判定可能例数23例)は全く認められなかった。

## 考 按

皮膚科領域感染症の病巣から分離される菌は黄色ブドウ球菌がその主体を占める<sup>3)</sup>。今回の臨床検討の分離菌をみても、黄色ブドウ球菌が最も多く分離されている。さらに、皮膚科領域でも近年、MRSAの増加<sup>4)</sup>が問題となっている。FleroxacinのMRSAに対する抗菌力は、0.2から6.25  $\mu\text{g/ml}$ に分布しピークは0.39  $\mu\text{g/ml}$ にみられ、OFLXとほぼ同等のすぐれた抗菌力を有することが認められた。

Fleroxacinをラットに20mg/kg内服させた時の血清内、皮膚内濃度はともに2時間後にピークが見られ、各々4.52  $\mu\text{g/ml}$ , 4.20  $\mu\text{g/g}$ であった。液体窒素処理した血流障害モデルにおいても投与2時間後皮膚内濃度は3.00  $\mu\text{g/g}$ であり、本剤の皮膚移行が良好なことがうかがわれた。クロトン油処理した炎症モデルでは、正常部皮膚より高濃度の皮膚移行が認められた。

さらに、ヒトに200mg投与した場合、22, 24時間後の血清内、皮膚内濃度は、22時間後で2.24  $\mu\text{g/ml}$ , 2.78  $\mu\text{g/g}$ , 24時間後で0.95  $\mu\text{g/ml}$ , 1.32  $\mu\text{g/g}$ であった。本剤が長時間にわたり皮膚移行が良好なことおよび1日1回投与で皮膚科領域感染症に有用なことを示している

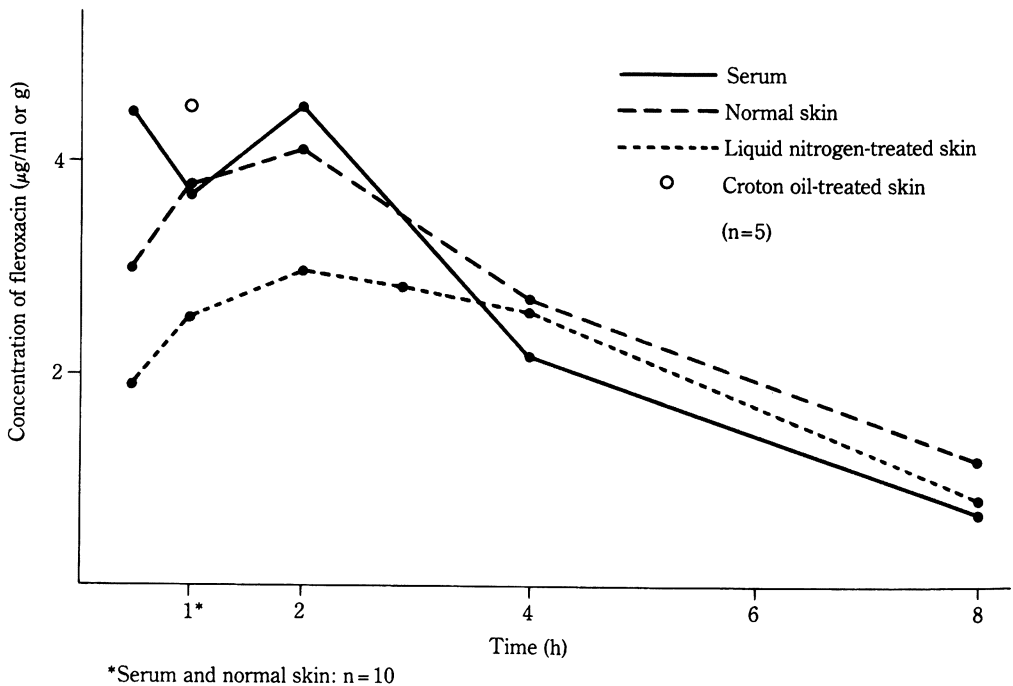


Fig. 1. Serum and skin concentrations of fleroxacin after single oral administration of 20 mg/kg in rats.

Table 3. Serum and skin concentrations of fleroxacin in patients undergoing skin surgery

Dose (mg)	Case no.	Age (y)	Sex	Body wt. (kg)	Time (h)	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Skin ( $\mu\text{g/g}$ )	Ratio (skin/serum)
200	1	53	F	50.5	3	3.95	4.14	1.05
	2	32	F	45.0	3.33	3.23	3.66	1.13
	3	47	F	62.0	3.67	2.92	2.44	0.84
	4	82	F	34.5	22	2.24	2.78	1.24
	5	78	M	70.0	24	0.95	1.32	1.39
300	6	64	M	74.5	3	3.30	3.22	0.98
	7	73	M	52.0	3.25	5.63	8.47	1.50
	8	69	M	59.0	3.50	4.70	7.12	1.51

Table 4-1. Clinical summary of fleroxacin

Case no.	Age-Sex (y) body wt. (kg)	Diagnosis	Treatment (days)	Isolated organism <sup>a)</sup>		Effect		Side-effects and remarks
				species	MIC <sup>b)</sup> ( $\mu\text{g/ml}$ )	clinical	bacteriological	
1	24 · M 55	folliculitis	200 mg × 1 (8)	— —	—	good	unknown	—
2	35 · M 100	furuncle	300 mg × 1 (6)	<i>S. epidermidis</i> —	—	excellent	eradicated	—
3	59 · M 51	carbuncle	300 mg × 1 (7)	<i>S. aureus</i> —	0.39	good	eradicated	—
4	60 · M 70	carbuncle	200 mg × 1 (4)	<i>S. pyogenes</i> <i>S. pyogenes</i>	12.5 12.5	poor	unchanged	—
5	63 · F 50	erysipelas	200 mg × 1 (6)	— —	—	good	unknown	—
6	34 · F 50	felon	200 mg × 1 (5)	<i>S. marcescens</i> <i>K. pneumoniae</i> —	0.2 0.05	good	eradicated	—
7	44 · M 68	felon	300 mg × 1 (4)	<i>S. aureus</i> —	0.39	excellent	eradicated	—
8	17 · F 50	felon	200 mg × 1 (7)	<i>S. aureus</i> —	—	excellent	eradicated	—
9	21 · M 80	abscess	200 mg × 1 (11)	<i>S. epidermidis</i> —	—	good	eradicated	—
10	16 · F 53	infectious atheroma	200 mg × 1 (7)	<i>S. pyogenes</i> <i>S. pyogenes</i>	6.25 6.25	poor	unchanged	—
11	45 · M 77	infectious atheroma	200 mg × 1 (9)	— —	—	good	unknown	—
12	65 · F 59	infectious atheroma	300 mg × 1 (15)	<i>S. epidermidis</i> —	—	good	eradicated	—

a)  $\frac{\text{before treatment}}{\text{after treatment}}$

b) Inoculum size  $10^6$  cfu/ml

Table 4-2. Clinical summary of fleroxacin

Case no.	Age-Sex (y) body wt. (kg)	Diagnosis	Treatment (days)	Isolated organism <sup>a)</sup>		Effect		Side-effects and remarks
				species	MIC <sup>b)</sup> (μg/ml)	clinical	bacteriological	
13	26 · M 87	acne conglobata	300 mg × 1 (4)	<i>P. mirabilis</i> —	0.1	poor	eradicated	—
14	64 · M 60	perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens	300 mg × 1 (13)	— —	—	fair	unknown	—
15	22 · M 88	secondary infection (post-op.)	300 mg × 1 (5)	<i>S. aureus</i> (MRSA) —	0.78	good	eradicated	—
16	58 · F 37	secondary infection (post-op.)	200 mg × 1 (9)	— not done	—	fair	unknown	—
17	19 · M 57	secondary infection (atopic dermatitis)	300 mg × 1 (8)	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	6.25 0.78 6.25 0.78	good	unchanged	—
18	21 · F 49	secondary infection (post-op.)	200 mg × 1 (12)	— —	—	good	unknown	—
19	76 · M 60	secondary infection (keratoacanthoma)	300 mg × 1 (15)	<i>S. viridans</i> streptococcus group D	—	fair	replaced	—
20	54 · F 52	secondary infection (skin ulcer)	300 mg × 1 (4)	— —	—	good	unknown	—
21	46 · M 58	secondary infection (scabies)	300 mg × 1 (7)	<i>S. pyogenes</i> —	6.25	excellent	eradicated	—
22	76 · M 55	secondary infection (trauma)	300 mg × 1 (3)	<i>S. aureus</i> —	0.78	excellent	eradicated	—
23	58 · F 54	secondary infection (post-op.)	300 mg × 1 (8)	— —	—	good	unknown	—

a)  $\frac{\text{before treatment}}{\text{after treatment}}$

b) Inoculum size  $10^6$  cfu/ml

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

ものと思われた。

臨床成績は、23例中、著効5例、有効12例、やや有効3例、無効3例で有効以上の有効率は73.9%であった。1日200mg投与群の有効率70.0%に対し、1日300mg投与群は76.9%であった。副作用などは全く認められず安全性の高い薬剤と考えられるため、皮膚科領域では1日300mg投与がより望ましいと思われた。

#### 文 献

- 1) AOYAMA H, INOUE M and MITSUHASHI S: *In-vitro* and *in-vivo* antibacterial activity of fleroxacin, a new fluorinated quinolone. Journal of Antimicrobial

Chemotherapy 22 (Suppl. D): 99~114, 1988

- 2) MIC測定法委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 荒田次郎: 皮膚科領域の一般細菌感染症と抗生物質療法。日本医事新報 3289: 12~18, 1987
- 4) 秋山尚範, 山田 琢, 下江敬生, 神崎寛子, 荒田次郎, 梅村茂夫: 皮膚科領域における多剤耐性黄色ブドウ球菌の現況について。Chemotherapy 38: 9~20, 1990

## FLEROXACIN IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

HISANORI AKIYAMA, TAKU YAMADA, KEISEI SIMOE, HIROKO KANZAKI and JIRÒ ARATA

Department of Dermatology, Okayama University Medical School

2-5-1, Shikata-cho, Okayama 700, Japan

1. Minimum inhibitory concentrations (MICs) (inoculum  $10^6$  cells/ml) of fleroxacin, ofloxacin (OFLX) and norfloxacin (NFLX) were determined against 48 isolates of *Staphylococcus aureus* from skin and skin structure infections. Against 30 isolates of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) fleroxacin showed a peak of MIC distribution at 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , OFLX at 0.2 and 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , and NFLX at 12.5  $\mu\text{g/ml}$ .

2. In rats, serum and skin concentrations of fleroxacin after oral administration (20 mg/kg) were determined. Mean serum concentrations were 4.47, 3.71, 4.52, 2.18, 0.74  $\mu\text{g/ml}$ , and the corresponding skin concentrations were 3.04, 3.74, 4.20, 2.70, 1.14  $\mu\text{g/g}$  (wet skin) at 0.5, 1, 2, 4, 8 h after administration. In liquid nitrogen-treated skin, mean concentrations were 1.92, 2.54, 3.00, 2.61, and 0.79  $\mu\text{g/g}$  (wet skin). In croton oil-treated skin the mean concentration was 4.48  $\mu\text{g/g}$  (wet skin) at 1 h after administration.

3. Serum and skin concentrations of fleroxacin after oral administration (200 or 300 mg) were determined in patients. The ratio of skin-serum concentrations were 1.21 (n=8).

4. Fleroxacin was used clinically in 23 cases of skin and skin structure infections, with the following results: excellent in 5, good in 12, fair in 3, and poor in 3 cases. No side effects were observed.