

皮膚科領域におけるFleroxacinの基礎的・臨床的検討

池田政身・山本康生・小玉 肇

高知医科大学皮膚科学教室*

ピリドンカルボン酸系の新しい合成抗菌剤であるfleroxacinを皮膚科領域にて検討した。

1. 皮膚感染病巣より分離した*Staphylococcus aureus* 201株に対するMICを 10^6 cells/ml接種で測定した。対照としてofloxacin(OFLX), ciprofloxacin(CPFX), enoxacin(ENX), norfloxacin(NFLX)を用いた。そのピークとしてはfleroxacinは $0.78 \mu\text{g/ml}$, OFLXとCPFXは $0.39 \mu\text{g/ml}$, ENXとNFLXは $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. 雄ラットにfleroxacin 20mg/kg胃内投与(空腹時)した時の30分, 1, 2, 4, 8時間後の血清内, 皮膚内濃度は各8.58, 5.83, 3.46, 2.28, 0.96 $\mu\text{g/ml}$, 3.95, 3.50, 1.63, 0.82 $\mu\text{g/g}$, 検出不能(湿重量)(n=4)であった。

3. 皮膚感染症患者26例にfleroxacinを1日200mgから400mgを食後1-2分服用で使用了。著効14例, 有効6例, やや有効2例, 無効4例であった。副作用は嘔気1例, 視力障害1例であった。臨床検査値異常は認められなかった。

Key words : Fleroxacin, 皮膚科領域感染症, 皮膚内濃度, 抗菌力, 臨床的検討

Fleroxacinは新しく開発されたピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤で, グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し, マウス感染治療実験においても, 同系薬剤に比較して優れた効果が認められている。また, その血中半減期は既存の同系薬剤と比較して一番長いという特徴を有する¹⁾。今回, 皮膚科領域感染症に使用する機会を得たので, 基礎的検討を加えて報告する。

I. 材料と方法

1. 皮膚感染病巣より分離された*Staphylococcus aureus*に対するMIC

皮膚感染病巣より分離した*S. aureus* 201株を使用し, 日本化学療法学会標準法に準じて, 10^6 cells/ml接種時のMICをfleroxacin, ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin(CPFX), enoxacin(ENX), norfloxacin(NFLX)について測定した。増菌用培地としてMueller-Hinton broth(BBL), 測定用培地としてMueller-Hinton agar(BBL)を用いた。菌接種にはマイクロプランターを使用した。

2. ラットにおけるfleroxacinの血清内, 皮膚内濃度

200g前後のWistar系雄ラットの胃内にfleroxacin 20mg/kgを金属カテーテルにて空腹時に投与し, 経時的に血清内, 皮膚内濃度を測定した。投与後30分, 1, 2, 4, 8時間後に各時間4匹を1群としてエーテル麻酔下に頸動脈より採血屠殺し, 背部を剃毛した後背皮を採取した。血液は遠沈した後, 血清を分離し測定まで -20°C で凍

結保存した。皮膚は皮下脂肪組織をはさみで切除した後できるだけ細切し, $1/15\text{M}$ Phosphate buffer (pH 7.5) 2倍量(V/W)を加えてPolytron高速ホモジェナイザーにてホモジェナイズし, 1時間静置した後, 4°C , $22,000 \times \text{g}$, 10分間遠沈し, その上清を皮膚の試料とし, 測定まで -20°C で凍結保存した。皮膚内濃度は材料とした皮膚の単位湿重量当りに換算した。*Escherichia coli* NIHJ JC-2を検定菌とし, 薄層カップ法にて測定した。測定用培地には感性ディスク用培地(日水)を用いた。なお, 標準曲線用のfleroxacin溶液は血清内濃度測定の際はコンセーラ(日水), 皮膚内濃度測定の際は $1/15\text{M}$ Phosphate buffer (pH 7.5)で希釈を行った。

3. 臨床検討

昭和62年6月から平成元年10月までの間に高知医科大学皮膚科を受診し, 治験の同意を得た16歳以上の外来, 入院患者の皮膚感染症を対象とした。1例15歳の症例があったが, 体重が61.8kgであったため, 採用した。使用症例は26例で, その内訳は毛包炎3例, 尋常性毛瘡1例, 癬5例, 癬腫症1例, 蜂窩織炎2例, リンパ管炎1例, 急性爪囲炎2例, 慢性爪囲炎の急性増悪1例, 感染性粉瘤5例, 集簇性瘡瘡1例, 二次感染4例であった。1日使用量は200mg(分2)内服4例, 200mg(分1)内服18例, 300mg(分2)内服1例, 300mg(分1)内服1例, 400mg(分2)内服2例であった。

効果判定は臨床的变化を主治医の主観的な判断により

* 〒781-51 南国市岡豊町小蓮

判定された。判定基準として、毛包炎、尋常性毛瘡、癩、癬腫症、蜂窩織炎、リンパ管炎、爪囲炎では5日目までに著明改善を著効、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日目に判定されたものは除く）までに著明改善を有効、改善をやや有効、それ以外を無効とした。感染性粉瘤、集簇性痤疮では7日目までに著明改善を著効、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、10日目（7日目に判定されたものを除く）までに著明改善を有効、改善をやや有効、それ以外を無効とした。

II. 結 果

1. 皮膚感染病巣より分離された*S. aureus*に対するMIC

Table 1 にfleroxacin, OFLX, CPFX, ENX, NFLXのMIC (10^6 cells/ml接種)を示す。Fleroxacinは0.39から50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。OFLXは0.10から25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。CPFXは0.20から100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。ENXは0.20から100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。NFLXは0.39から>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. ラットにおけるfleroxacinの血清内、皮膚内濃度

Fig. 1にラットにおける本剤の血清内、皮膚内濃度を示す。30分、1、2、4、8時間後の血清内濃度はそれぞれ

8.58, 5.83, 3.46, 2.28, 0.96 $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚内濃度はそれぞれ3.95, 3.50, 1.63, 0.82 $\mu\text{g/g}$ 、検出不能（湿重量）であり、30分後のピーク時の血清内濃度に対する皮膚内濃度比（皮膚移行率）は0.46であった。

3. 臨床検討

Table 2に臨床成績一覧を示す。26例に使用し、著効14例、有効6例、やや有効2例、無効4例と有効率76.9%であった。

1日使用量別でみると200mg(分2)内服4例では、著効3例、無効1例、有効率75.0%、200mg(分1)内服18例では、著効9例、有効4例、やや有効2例、無効3例、有効率72.2%、300mg(分2)内服1例では、有効1例、300mg(分1)内服1例では、著効1例、400mg(分2)内服2

Table 1. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (201 strains, 10^6 cells/ml)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	range	50%	90%
Fleroxacin	0.39 - 50	0.78	1.56
Ofloxacin	0.10 - 25	0.78	0.78
Ciprofloxacin	0.20 - 100	0.78	1.56
Enoxacin	0.20 - 100	1.56	6.25
Norfloxacin	0.39 - >100	1.56	6.25

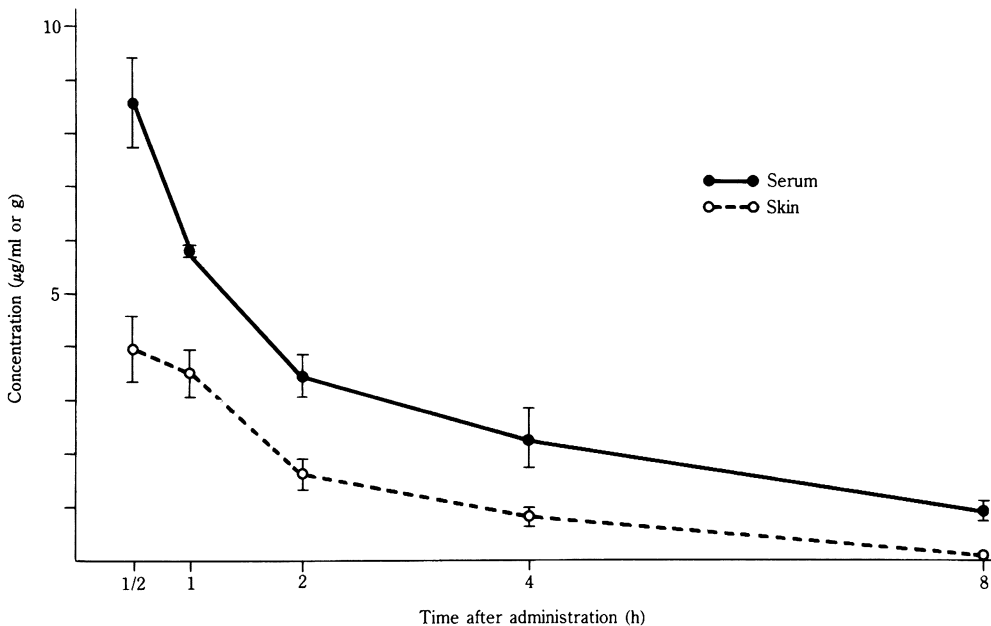


Fig. 1. Serum and skin levels of fleroxacin after oral administration to rats (n=4, 20 mg/kg).

例では、著効1例、有効1例であった。

分離菌として *S. aureus* が14株, coagulase negative staphylococci が6株, *Streptococcus agalactiae* が2株, *Proteus mirabilis* が1株, *Corynebacterium* sp. が1株, *Propionibacterium* sp. が1株検出された。細菌学的効果を見ると24例中菌が陰性化したものが17例, 一部陰性化したも

のが1例, 菌数の減少したものが3例, 菌交代が1例, 不変が2例であった。

副作用は症例4で軽度の嘔気を認めたが, 制吐剤の投与により本剤を継続できた。症例21では視力障害として, 物が2重に見える症状が内服開始3日目から出現した。内服後約2時間に症状が認められ約2時間持続した。

Table 2. Clinical results of feroxacin

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Organism	MIC (μg/ml)	Bacteriological effect	Clinical result	Side-effects	Laboratory data
1	21	M	folliculitis	200 × 1	6	CNS	0.2	eradicated	excellent	—	normal
2	35	M	folliculitis	200 × 1	8	<i>S. aureus</i>	0.78	eradicated	excellent	—	normal
3	68	F	folliculitis	200 × 1	8	<i>S. aureus</i>	0.39	eradicated	excellent	—	normal
4	40	M	sycosis vulgaris	150 × 2	7	<i>S. aureus</i>	0.78	eradicated	good	nausea	normal
5	22	F	furuncle	100 × 2	8	<i>S. agalactiae</i>	12.5	decreased	excellent	—	normal
6	22	F	furuncle	200 × 1	6	<i>S. aureus</i>	0.39	eradicated	excellent	—	normal
7	25	F	furuncle	200 × 1	4	<i>S. aureus</i>	0.39	unchanged	poor	—	normal
8	19	F	furuncle	200 × 1	7	<i>S. aureus</i>	50	eradicated	excellent	—	ND
9	33	M	furuncle	200 × 1	3	CNS	6.25	eradicated	excellent	—	normal
10	74	M	furunculosis	200 × 2	4	<i>S. aureus</i>	0.39	eradicated	excellent	—	normal
11	18	F	cellulitis	200 × 2	8	<i>S. aureus</i>	0.39	eradicated	good	—	normal
12	74	F	cellulitis	200 × 1	8	ND		unknown	poor	—	normal
13	27	M	lymphadenitis	200 × 1	8	<i>S. aureus</i>	0.39	eradicated	excellent	—	normal
14	57	F	acute paronychia	200 × 1	5	<i>S. aureus</i>	ND	eradicated	excellent	—	normal
15	19	F	acute paronychia	200 × 1	11	<i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i>	0.39 25	partially eradicated	fair	—	normal
16	65	M	chronic paronychia (acute exacerbation)	100 × 2	9	negative		unknown	excellent	—	normal
17	26	M	infected atheroma	100 × 2	10	<i>Propionibacterium</i> sp.	3.13	eradicated	excellent	—	normal
18	48	M	infected atheroma	200 × 1	10	CNS	0.2	eradicated	good	—	normal
19	24	M	infected atheroma	300 × 1	7	CNS	0.2	eradicated	excellent	—	ND
20	23	M	infected atheroma	200 × 1	10	<i>S. aureus</i>	1.56	replaced	good	—	normal
21	48	F	infected atheroma	200 × 1	8	CNS	0.39	decreased	poor	paropsis	normal
22	35	M	acne conglobata	200 × 1	15	<i>Corynebacterium</i> sp.	0.2	eradicated	fair	—	normal
23	72	M	secondary infection	100 × 2	3	<i>S. aureus</i>	0.39	unchanged	poor	—	normal
24	19	M	secondary infection	200 × 1	10	<i>P. mirabilis</i>	0.025	decreased	good	—	normal
25	15	F	secondary infection	200 × 1	13	<i>S. aureus</i>	0.78	eradicated	good	—	ND
26	68	F	secondary infection	200 × 1	6	CNS	0.78	eradicated	excellent	—	normal

CNS: coagulase-negative staphylococci

ND: not done

が、その程度は事務の仕事ができる程度であった。なお、この症状は内服中止にて消失した。臨床検査は23例で施行したが、全例で異常変動は認めなかった。

Ⅲ. 考 察

Fleroxacinの*S. aureus*に対するMICのピークは0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、OFLXやCPFXに比し1管ほど悪く、ENXやNFLXに比し1管ほど良好であり従来のピロドンカルボン酸系の抗菌剤とはほぼ同程度の抗菌力を有すると思われる。

ラットにおけるfleroxacinの血清内および皮膚内濃度のピークは30分後でありそれぞれ8.58 $\mu\text{g/ml}$ および3.95 $\mu\text{g/g}$ と皮膚移行率は0.46であった。これはOFLXの0.77²⁾、CPFXの1.13³⁾、lomefloxacin(LFLX)の0.77⁴⁾に比べるとやや悪いが、ピーク時の血清内濃度はほぼLFLX⁴⁾と同程度でOFLX²⁾やCPFX³⁾よりはるかに高く、皮膚科領域における主な起炎菌が*S. aureus*である⁵⁾ことと、本剤の*S. aureus*に対するMICを考えあわせると、十分臨床的効果が期待できる皮膚内濃度と思われる。

臨床成績では26例中著効14例、有効6例、やや有効2例、無効4例と有効率76.9%であった。1日使用量別で見ると、1日200mg1回投与でも有効率72.2%であり、

十分な効果がえられると思われた。副作用として1例で嘔気、1例で視力障害がみられたが、いずれも軽度であり、また臨床検査値異常変動は1例もみられず、安全性に問題はないものと思われる。

文 献

- 1) 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
- 2) 山本康生, 池田政身, 荒田次郎: 皮膚科領域におけるDL-8280の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 32(S-1): 997~1000, 1984
- 3) 山本康生, 池田政身, 荒田次郎: 皮膚科領域におけるBAYo9867 (シプロフロキサシン)の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 33(S-7): 966~969, 1985
- 4) 山本康生, 玉木宏幸, 池田政身, 荒田次郎: 皮膚科領域におけるNY-198の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 36(S-2): 1266~1269, 1988
- 5) 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON FLEROXACIN IN DERMATOLOGY

MASAMI IKEDA, YASUO YAMAMOTO and HAJIME KODAMA

Department of Dermatology, Kochi Medical School,

Kohasu, Okoh-cho, Nankoku-city, Kochi 783, Japan

1. The minimum inhibitory concentrations (MICs) (10^6CFU/ml) of fleroxacin, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), enoxacin (ENX), norfloxacin (NFLX) were determined against 201 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from the lesions of skin infections. The MIC peak of fleroxacin was 0.78 $\mu\text{g/ml}$, those of OFLX and CPFX were 0.39 $\mu\text{g/ml}$ and those of ENX and NFLX were 1.56 $\mu\text{g/ml}$.

2. Serum and skin levels of fleroxacin after oral administration (20 mg/kg, fasting) were determined in rats. Serum levels were 8.58, 5.83, 3.46, 2.28 and 0.96 $\mu\text{g/ml}$, and the corresponding skin levels 3.95, 3.50, 1.63, 0.82 $\mu\text{g/g}$ and not detectable (wet weight) at 0.5, 1, 2, 4 and 8 h after administration ($n=4$).

3. Fleroxacin was used clinically in 26 cases at 200-400 mg divided into 1 or 2 doses. Results were excellent in 14 cases, good in 6, fair in 2 and poor in 4. Nausea was observed in one case and paropsis in one case, but no abnormalities in clinical data were noted.