

産婦人科領域におけるFleroxacinの基礎的・臨床的検討

松田静治・平山博章・王 欣輝

順天堂大学医学部産婦人科

江東病院産婦人科*

新合成抗菌剤fleroxacinの産婦人科領域感染症に対する臨床有用性を検討するため基礎的実験の検討と共に、臨床応用を試みた。本剤の使用症例からの分離株で実施した抗菌力試験でfleroxacinはnorfloxacin とほぼ同程度の抗菌力を示した。200mg 1回投与後の性器組織(子宮各部位、卵巣、卵管)内への移行は良好であった。臨床効果は、性器感染症(子宮内膜炎、産褥子宮内感染、子宮付属器炎、子宮頸管炎、バルトリン腺膿瘍など)を主とした20例を対象に1日量200~300mg を5~14日間投与し、有効率95.0%の結果を得た。さらに細菌学的効果を判定した17例中14例に菌の陰性化が認められた。副作用には、特記すべきものを認めていない。

Key words : Fleroxacin, 産婦人科感染症, 性器組織内移行, 新キノロン剤

産婦人科領域における性器および尿路感染症に対する経口抗菌剤には近年多くの薬剤が登場した。このうち、新キノロン剤では、norfloxacin(NFLX), enoxacin(ENX), ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin(CPFX)が使用されているが、性器感染症については後2者が適用症を有するにすぎない。今回、新しいキノロン系の合成抗菌剤であるfleroxacinが杏林製薬で開発されたが、本剤は、NFLXをもとに改良された化合物である。抗菌活性は既存の新キノロン剤とほぼ同程度であるほか、実験感染症に対する治療効果の優れていることが指摘されている¹⁻³⁾。また、経口投与後の吸収性、持続性に優れ、血中半減期も長く、大部分が活性体のまま尿中に排泄される。なお一般毒性試験、生殖試験、抗原性試験でも特に問題となる所見はなく、第Ⅰ相試験でも安全性が認められている。今回、我々は本剤について産婦人科領域における各種感染症に臨床応用を試みたので基礎的実験成績とともにその成績を報告する。

Ⅰ. 抗菌力試験

本剤を投与した対象例の性器および化膿巣よりの分離菌を用い、本剤の抗菌力試験を平板希釈法により行い、MICを測定し、OFLX, NFLXと比較した。なお、測定法は日本化学療法学会標準法に準じて行い、接種菌量は 10^6 cfu/mlにて行った。成績はTable 1に示すごとく計18株に実施し、*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Proteus mirabilis*などの好気性菌、嫌気性球菌(*Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus magnus*など)、嫌気性桿菌(*Bacteroides fragilis*)などに対し、OFLXより若干MICが劣るものがあるが、NFLXとほぼ同程度の抗菌力が得られた。

* 〒136 東京都江東区大島 6-8-5

Ⅱ. 性器組織内移行

Fleroxacin 1回経口投与時の性器組織内濃度を測定した。対象は子宮筋腫、子宮内膜症にて単純子宮全摘除術施行症例で治験の同意を得た13例で、本剤 200mgを術前投与し、摘出時(子宮動脈結紮時)の子宮各部位(子宮内膜、筋層、頸部、腔部)および子宮付属器(卵巣、卵管)の組織内濃度と子宮動脈血、肘静脈血の濃度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法で測定した⁷⁾。検体処理は組織では材料採取後直ちに生理食塩水にて2~3回洗浄し、附着している血液を除き乾燥した滅菌ガーゼで軽く水分を除去し、-20℃以下で凍結した。血液は、採血後直ちに遠心分離した。13例の成績をTable 2, Fig.1~9に示した。本剤投与後材料採取までの時間は1.5~7時間である。子宮動脈血、肘静脈血の濃度は略一致し2~3時間後の濃度が高い。性器各組織内濃度は、症例により多少のばらつきが見られるも一般に早期より子宮筋層をはじめ、各組織に移行し、子宮動脈血、肘静脈血濃度を上回る例が多い。すなわち本剤の性器組織への移行はスムーズと云える。また、これら組織における7時間までの血中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-7hr})は血中よりも大きな値が得られた。

Ⅲ. 臨床応用

1) 試験方法

昭和62年4月より平成元年11月までに江東病院産婦人科を受診した各種感染症で治験の同意を得た患者20例を対象にfleroxacinの投与を行った。症例の内訳は子宮内膜炎3例、産褥子宮内感染4例、子宮溜膿腫1例、子宮付属器炎1例、淋菌性子宮頸管炎3例、*Chlamydia trachomatis*による子宮頸管炎1例(他に合併1例)、バルトリン

腺膿瘍1例, 外陰膿瘍2例, 鼠径淋巴腺炎1例, 術後腹壁膿瘍1例および産褥乳腺炎2例である。

年齢は15歳から89歳で投与方法は食後経口投与した。1日量の内訳は 200mg(分1)6例, 200mg(分2)8例, 300mg(分2)6例の3群よりなり, 投与日数は5~14日間におよんだ。このうち5日間投与は10例と最も多く, 7日間投与5例がこれに続き, 本剤の総投与量は1000~4200mgであった。細菌培養は子宮内容あるいは膿瘍からその内容物を採取して行った。細菌学的効果は, 検出された有意菌の消長を見て陰性化(消失), 減少, 不変および菌交代に分けて判定した。臨床効果は, 自他覚所見の推移により以下の基準で判定を行い, 著効, 有効, 無

効の3段階で判定した。

(1)著効: 主要自他覚所見が3日以内に著しく改善し, 治癒した場合

(2)有効: 主要自他覚所見が3日以内に改善傾向を示し, その後治癒に至った場合

(3)無効: 自他覚所見が不変または悪化をみた場合

本剤使用中における副作用については, 本剤に起因すると思われる症状を厳密に観察した。また, 本剤投与前後に血液検査を実施し, 一部の症例には肝機能検査, 腎機能検査を行い検査値異常変動を示した症例については本剤との関連の有無について検討を加えた。

2) 成績

Table 1. Antimicrobacterial activity of fleroxacin

MIC (μg/ml)	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	≥50
antibiotic Isolate	A N O	A N O	A N O	A N O	A N O	A N O	A N O	A N O	A N O	A N O	A N O
<i>S. aureus</i>			1	1	1						
<i>S. agalactiae</i>						2		2	2		
CNS			1	1	1						
<i>S. conglobatus</i>						1	1	1			
<i>E. coli</i>	2 2	2									
<i>P. mirabilis</i>	1 1	1									
<i>S. intermedius</i>							1	1	1		
<i>P. anaerobius</i>						2	2	2			
<i>P. magnus</i>						1	1	1			
<i>P. micros</i>						1	1	1			
<i>P. prevotii</i>						1	2	2	1		
<i>E. lentum</i>											1 1 1
<i>B. fragilis</i>					1	1	1	2			1

CNS, coagulase-negative staphylococci; A, fleroxacin; N, norfloxacin; O, ofloxacin.

Table 2. Serum and tissue concentrations of fleroxacin after a single oral administration of 200 mg

No.	Age (y)	Body weight (kg)	Time after administration (h)	Serum (μg/ml)		Tissue (μg/g)					
				antecubital vein	uterine artery	endometrium	uterine body	uterine cervix	portio vaginalis	ovary	oviduct
1	56	50	1.5	<0.01	<0.01	0.094	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
2	38	47	2.0	2.95	3.05	3.32	2.87	2.42	2.45	1.93	2.06
3	44	45	2.0	3.50	3.41	3.38	3.26	3.11	2.93	3.37	3.41
4	42	54	3.3	3.14	3.25	4.54	3.79	2.92	2.95	3.91	2.52
5	41	60	3.7	2.39	2.45	3.75	3.44	4.07	3.76	2.71	3.16
6	64	58	3.75	3.57	3.73	3.99	4.97	3.64	3.41	3.91	3.84
7	48	52	4.0	0.75	2.26	1.75	2.04	1.31	1.79	1.83	2.06
8	50	51	4.0	2.51	2.66	1.28	3.03	2.53	—	3.45	2.50
9	40	61	4.0	2.72	2.92	3.34	4.45	3.79	3.03	—	3.22
10	46	48	5.0	2.24	2.23	3.66	4.34	3.09	2.11	—	2.99
11	40	58.5	4.8	2.39	2.36	2.30	2.96	2.77	3.12	3.78	3.32
12	45	65	5.0	2.47	2.44	1.49	2.82	3.21	2.37	—	2.22
13	37	54	6.8	1.78	1.70	2.34	3.35	2.17	2.05	2.36	1.96

Fleroxacinを産婦人科領域の性器感染症を中心に20例を使用した。成績の一覧をTable 3に示した。

結果は著効1例，有効18例，無効1例の成績を得た。

(1) 性器感染症

子宮内膜炎3例，産褥子宮内感染4例，子宮溜膿腫1例，子宮付属器炎1例，計9例の内性器感染症に本剤を5～14日間使用した。投与量は1日 200mg(分1)2例，300mg(分2)5例，200mg(分2)2例である。成績は，症例8の子宮溜膿腫の無効例を除きいずれも本剤が有効で，投与後発熱，下腹部痛や子宮体部・子宮付属器の圧痛，抵抗，悪露所見などの自他覚所見の消失，改善をみた。検出菌にはTable 3に示すような各種の菌が分離され，細菌学的効果として主に嫌気性菌を検出した産褥子宮内感染3例，子宮内膜炎の1例では投与後子宮内培養陰性となり，

症例3の子宮内膜炎の症例では子宮内より*S. aureus*を分離したほか，子宮頸管の*C. trachomatis* 抗原検査は陽性であったが，本剤投与後3日目より軽熱，下腹痛が消失し，頸管帯下も消失し，9日後に子宮体部圧痛も消失した。また5日後，子宮内粘液から*Eubacterium lentum*が分離されたが，9日目の検査では*C. trachomatis* は陰性であった。子宮内より*S. agalactiae*を分離した症例1の子宮内膜炎では自他覚所見より有効と判定したが，投与後も菌は検出された(*S. agalactiae*のMICは投与前後とも12.5 $\mu\text{g/ml}$)。膿様帯下を主訴として来院した子宮溜膿腫(基礎疾患なきも89歳の高齢患者)で子宮内より*E. coli*(3+) (本剤のMIC 0.05 $\mu\text{g/ml}$)と*P. mirabilis*(+) (MIC 0.025 $\mu\text{g/ml}$)を分離した。本剤投与するも37℃台の発熱は解熱傾向をみるも帯下は一向に減少せず，子

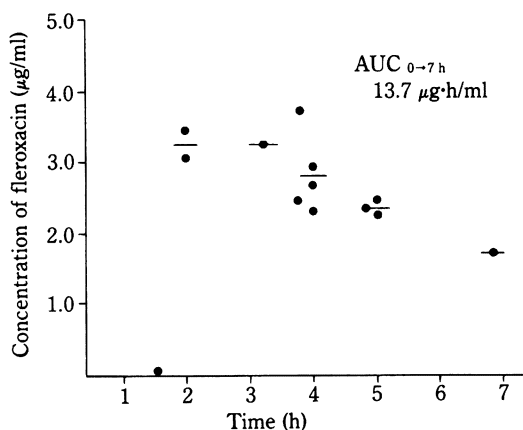


Fig. 1. Uterine artery concentration of fleroxacin.

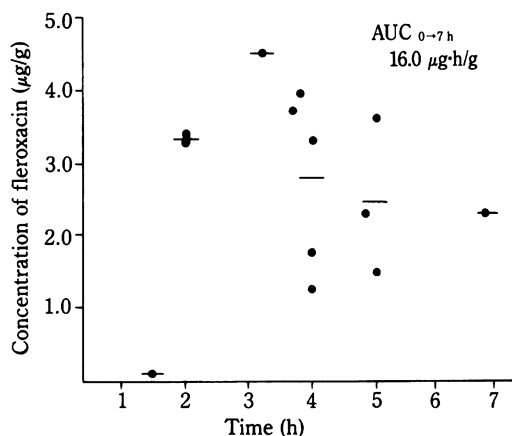


Fig. 3. Endometrial concentration of fleroxacin.

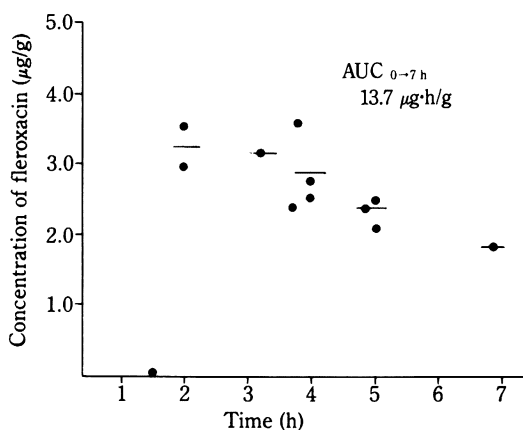


Fig. 2. Antecubital vein concentration of fleroxacin.

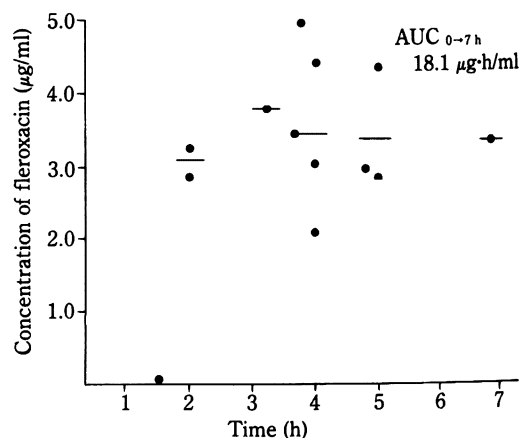


Fig. 4. Myometrial concentration of fleroxacin.

宮体部の圧痛も持続し、併せて子宮口が狭小、且つ硬きため膿様帯下のドレナージも不能で無効と判定した。投与後の子宮内膿様帯下から嫌気性菌の*P. anaerobius*（本剤のMIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ ）と*B. fragilis*（同じくMIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ ）を分離し、菌交代と判定した。淋菌を分離した3例と*C. trachomatis*を検出した1例、計4例の子宮頸管炎に対しては本剤を5~7日間投与し、いずれも菌消失を認め有効であった。その他バルトリン腺膿瘍、外陰膿瘍計3例は本剤投与とともにいずれも切開排膿を併用し、全例有効であった。検出菌としてバルトリン腺膿瘍（症例10）から*E. coli*, *B. fragilis*, 外陰膿瘍では嫌気性菌の*Peptostreptococcus prevotii*のほか*Streptococcus constellatus*が分離されている。

(2) その他

鼠径リンパ腺炎、腹壁創感染各1例と産褥乳腺炎2例に本剤を1日 200mg(分1:1例, 分2:3例)5~7日間投与し、いずれも有効であった。腹壁創感染は帝王切開後19日目腹壁創化膿をきたしたもので、切開排膿(膿汁より*Peptostreptococcus micros*を分離→MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$)を併用した。

(3) 臨床成績の総括

以上の成績をまとめると性器感染症ほか計20例に対し有効以上19例、無効1例で有効率は95.0%であった(Table 4)。病巣を中心に分離された起炎菌(検出菌)の細菌学的効果をみると、検討した17例のうち、陰性化14例、不変(減少を含む)1例、菌交代1例、不明1例となる。陰性化率は87.5%であった。

(4) 副作用および臨床検査値異常

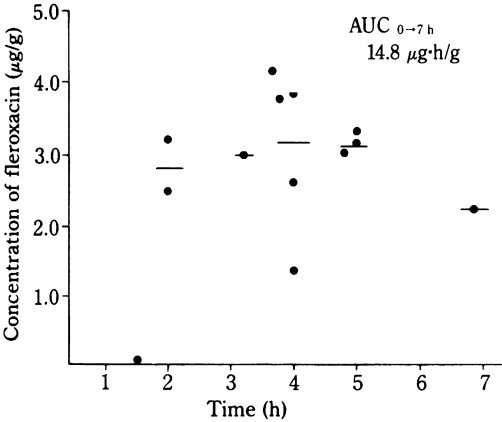


Fig. 5. Cervix concentration of fleroxacin.

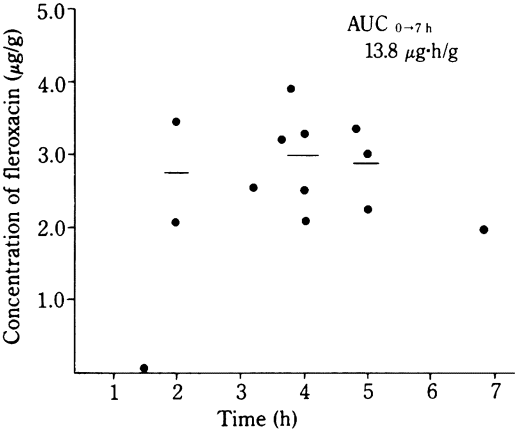


Fig. 7. Oviduct concentration of fleroxacin.

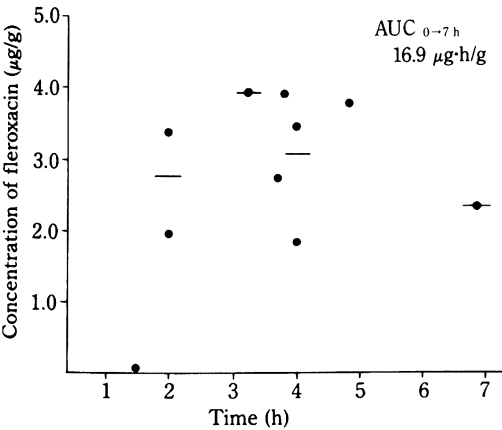


Fig. 6. Ovary concentration of fleroxacin.

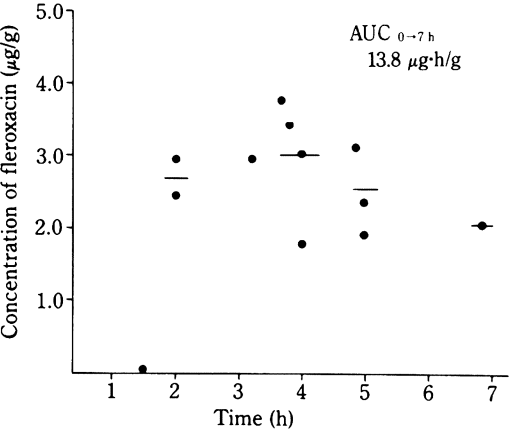


Fig. 8. Portio vaginalis concentration of fleroxacin.

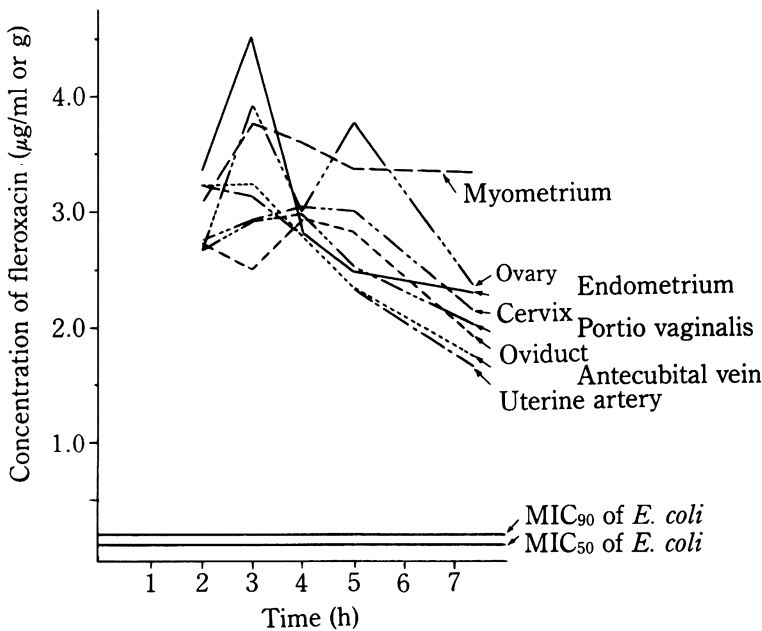


Fig. 9. Tissue concentration of fleroxacin.

Table 3-1. Clinical summary of fleroxacin treatment

Case no.	Age (y)	Diagnosis (underlying disease)	Dose			Organism	Note	Clinical efficacy	Side-effects
			daily (mg)	days	total (mg)				
1	22	endometritis	200 × 1	5	1,000	uterus: <i>S. agalactiae</i> (≡)(12.5) ↓ <i>S. agalactiae</i> (≡)(12.5)	lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus and adnexa ↓ hemorrhagic leukorrhea ↓ WBC 8,610 → 6,350	good	none
2	20	endometritis	150 × 2	5	1,500	uterus: <i>E. faecalis</i> (+)(3.13) <i>P. magnus</i> (+)(1.56) ↓ (-)	fever ↓ tenderness of uterus ↓ CRP 1 (+) → (-)	good	none
3	32	endometritis (chlamydial uterine cervicitis)	150 × 2	14	4,200	uterus: <i>S. aureus</i> (+) (0.39) <i>E. lentum</i> (+)(100) <i>Chlamydia</i> sp. (+) ↓ (-)	fever ↓, lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus ↓ WBC 11,700 → 5,400, CRP 1 (+) → (-)	good	none
4	25	puerperal intrauterine inflammation	200 × 1	5	1,000	uterus: <i>Bacteroides</i> sp. (+)	lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus and adnexa ↓	good	none
5	27	puerperal intrauterine inflammation	100 × 2	7	1,400	uterus: <i>P. anaerobius</i> (+) (3.13) ↓ (-)	fever ↓, lower abdominal pain ↓ tenderness ↓ WBC 9,800 → 4,900 CRP 1 (+) → (-)	good	none
6	32	puerperal intrauterine inflammation	150 × 2	8	2,400	uterus: <i>Bacteroides</i> sp. (+) <i>P. anaerobius</i> (+) (3.13) ↓ (-)	fever ↓ uterismus ↓ WBC 13,500 → 6,800, CRP 3(+) → 1(+)	excellent	none

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 3-2. Clinical summary of fleroxacin treatment

Case no.	Age (y)	Diagnosis (underlying disease)	Dose			Organism	Note	Clinical efficacy	Side-effects
			daily (mg)	days	total (mg)				
7	26	puerperal intrauterine inflammation	150×2	8	2,400	uterus: <i>S. intermedius</i> (++) (3.13) <i>E. faecalis</i> (+) (6.25) ↓ (-)	fever ↓ WBC 8,700→7,200, CRP 1 (+)→(-)	good	none
8	89	pyometra	150×2	10	3,000	uterus: <i>E. coli</i> (≡) (0.05) <i>P. mirabilis</i> (+) (0.025) ↓ <i>P. anaerobius</i> (++) (12.5) <i>B. fragilis</i> (++) (12.5)	fever ↓ WBC 9,600→6,500, CRP 2 (+)→(-)	poor	none
9	29	adnexitis	100×2	7	1,400	not done	fever ↓, lower abdominal pain ↓ tenderness of uterus ↓ WBC 10,700→6,400, CRP 1 (+)→(-)	good	none
10	38	Bartholin's gland abscess	150×2	6	1,800	pus: <i>E. coli</i> (≡) (0.025) <i>B. fragilis</i> (≡) (6.25) ↓ (-)	tenderness ↓, discharge of pus ↓ WBC 7,400→4,000, CRP 1 (+)→(-) (with incision)	good	none
11	61	vulvar abscess	100×2	5	1,000	pus: <i>P. prevotii</i> (++) (3.13) ↓ (-)	fever ↓, vulvar pain ↓ WBC 11,200→7,800, CRP 6 (+)→1 (+) (with incision)	good	none
12	15	vulvar abscess	200×1	5	1,000	pus: <i>P. prevotii</i> (≡) (3.13) <i>S. constellatus</i> (++) (6.23) ↓ (-)	redness ↓, swelling ↓, pain ↓ (with incision)	good	none
13	19	gonorrheal uterine cervicitis	100×2	5	1,000	cervical flor: <i>N. gonorrhoeae</i> (≡) ↓ (-)	leukorrhea ↓ WBC 11,400→7,900	good	none
14	29	gonorrheal uterine cervicitis	200×1	5	1,000	cervical flor: <i>N. gonorrhoeae</i> (+) ↓ (-)	leukorrhea ↓	good	none
15	32	gonorrheal uterine cervicitis	100×2	7	1,400	cervical flor: <i>N. gonorrhoeae</i> (+) ↓ (-)	leukorrhea ↓ WBC 7,700→5,900	good	none
16	22	chlamydial uterine cervicitis	200×1	7	1,400	cervical flor: <i>C. trachomatis</i> (+) ↓ (-)	tenderness of adnexa → leukorrhea ↓	good	none
17	34	inguinal lymphadenitis (cervicitis)	200×1	5	1,000	cervical flor: CNS (+) (0.20) ↓ (-)	swelling of inguinal lymph node ↓ leukorrhea ↓, pain ↓	good	none
18	37	puerperal mastitis	100×2	5	1,000	not done	fever ↓, mastodynia ↓ WBC 9,500→6,900, CRP 6 (+)→1 (+)	good	none
19	28	puerperal mastitis	100×2	7	1,400	not done	fever ↓, mastodynia ↓ WBC 9,100→5,100, CRP 2 (+)→(-)	good	none
20	27	abdominal wall suppuration (post-caesarean section)	100×2	5	1,000	suppurative focus: <i>P. micros</i> (+) (3.13) ↓ (-)	fever ↓, wound pain ↓ WBC 8,500→6,200, CRP 1 (+)→(-)	good	none

CNS: coagulase-negative staphylococci

本剤の経口投与による胃腸症状などの副作用は認められていない。1部の症例で投与前後の肝機能(S-GOT, S-GPT), 腎機能(BUN, 尿蛋白)を検討したが, 特に異常所見を認めなかった。Table 5に臨床検査の一覧を示した。

考 察

従来, 尿路感染症に用いられていたナリジクス酸(NA)を始めとするキノロン剤もその後開発が進み, 抗菌スペクトルおよび抗菌力が増強された。新キノロン剤

としてNFLX⁸⁾, OFLX⁹⁾, ENX¹⁰⁾, CPFX¹¹⁾に続き, tosusfloxacin (TFLX)¹²⁾, lomefloxacin (LFLX)¹³⁾が登場した。CPFX, TFLX, LFLXは嫌気性菌を含むグラム陽性菌, グラム陰性菌に対し, NFLX, OFLXと同様に幅広い抗菌スペクトルと, 第三セフェムに匹敵する様な強い抗菌活性を有している。

今回登場したfloxacinはNFLXに類似した抗菌作用を有し, 第37回日本化学療法学会西日本支部総会での新薬シンポジウムにおける集計報告をみると本剤の感受性

Table 4. Clinical efficacy of fleroxacin treatment

Diagnosis		No. of cases	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
			excellent	good	poor	
Intrauterine inflammation	endometritis	3	1	3	1	87.5
	puerperal intrauterine inflammation	4		3		
	pyometra	1				
Adnexitis		1		1		100.0
Cervicitis		4		4		100.0
Bartholin's gland abscess		1		1		100.0
Vulvar abscess		2		2		100.0
Inguinal lymphadenitis and cervicitis		1		1		100.0
Abdominal suppuratation		1		1		100.0
Puerperal mastitis		2		2		100.0
Total		20	1	18	1	95.0

Table 5. Laboratory findings

Case no.	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Platelets (× 10 ⁴ /mm ³)		S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		Al-P (KU)		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	448	447	13.5	13.8	41.4	41.6	8610	6350	20.4	19.4		8		5		1.0		12.0
2	415	376	12.6	12.4	37.1	37.0	8400	8900				11		5				12.5
3	367	354	11.2	11.1	36.4	34.7	11700	5400	30.9	21.7								
4	453	422	12.4	12.0	37.8	37.4	6740	6300	33.2	30.4	11	22	6	13	2.6	2.0	19.7	16.3
5	359	369	10.6	11.6	34.4	35.1	9800	4900	41.9			13		5		2.2		13.0
6	444	466	10.4	11.0	35.0	36.2	13500	6800	27.1	38.2	19	13	6	6			9.5	14.0
7	381	388	11.2	11.4	35.8	36.2	8700	7200	52.5	40.0								
8	414	460	10.9	12.5	34.9	38.2	9600	6500	29.6	22.0	19	19	3	6	2.6	2.8	17.4	25.2
9	447	447	12.8	12.5	39.6	39.6	10700	6400	25.7	39.8		11		3		1.5		7.0
10	411	390	12.2	11.7	38.0	38.3	7400	4000	22.0	18.2		8		8				12.1
11	398	401	10.5	11.0	34.5	35.8	11200	7800	11.8	18.0								
12																		
13	432	400	13.2	12.1	38.8	38.3	5370	5150	22.3	22.6								
14	413	418	11.6	11.8	38.1	39.1	11400	7900	18.7	20.1								
15	382	372	11.1	11.3	33.4	32.8	6310	5870	23.6	24.8								
16	412	408	11.8	11.6	37.3	37.0	7700	5900	26.1	27.8								
17																		
18	492	485	14.3	13.8	43.7	42.0	9500	6900	27.9	29.0								
19	382	374	11.2	11.7	35.9	34.7	9100	5100	23.7	25.1								
20	385	407	10.3	11.9	33.5	36.4	8500	6200	20.7	31.0	11		6		1.4			9.6

B: before A: after

試験におけるMICのピークは*S. aureus* 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pyogenes* 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *Enterococcus faecalis* 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* 0.1 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella pneumoniae* 0.2 $\mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* 0.2 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus vulgaris* 0.1 $\mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas aeruginosa* 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *B. fragilis* 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *Neisseria gonorrhoeae* $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ である。我々の分離菌の成績でもこれとはほぼ同様の成績を得た。本剤の吸収・排泄であるが, 集計結果では 200mg 1回経口投与(食後)で血中濃度のピークは2時間で2.38 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し, 血中半減期($T_{1/2}$)は10時間と長い。また, 我々の行った組織内移行の成績とAUC値から本剤の良好なbioavailabilityがうなずけるところである。すなわち本剤の組織移行はスムーズであり, 子宮各部位, 卵管, 卵巣などへの移行は速やかで, かつ移行濃度も血中濃度を上回るものが多くの例で認められている。この成績については既にその一部を報告した¹¹⁾。また, 尿中排泄は200mg投与で24時間までの尿中排泄率は58.2%と報じられている。

臨床成績であるが, 我々は今回外来患者を主とする性器感染症(子宮内感染, 子宮頸管炎, 外性器感染症など)や産褥乳腺炎など計20例に本剤の臨床応用を試み, 19例に効果を認め有効率95.0%の成績を得た。

17例で検討した本剤の細菌学的効果をみると, 14例で菌陰性化(87.5%)がみられており, 今日嫌気性菌や淋菌の分離が多いきらいがあるとはいえ本剤の効果を十分裏付けるものと思われる。

淋菌や*C. trachomatis*による子宮頸管炎では全例が有効であった。淋菌の場合penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG)に対して, 本剤では, MIC $\leq 0.0063 \mu\text{g/ml}$ を示す株が多いと報告されている。今回の臨床試験は少数例のため1日投与量別の効果を200mg(分1), 200mg(分2), 300mg(分2)の3群間で比較することは困難であるが, 本剤の血中半減期($T_{1/2}$)が比較的に長いこと, また本剤の組織移行性の良好なことから, 1日量 200mg投与でも, 臨床上期待できるのではないかと考える。ただ, 現在繁用されているOFLXなどの常用量投与による臨床経験をふまえ本剤の投与量は比較試験の成績も加味した検討が必要であろう。

結局本剤は産婦人科領域では各種の性器感染症, 尿路感染症が主要対象疾患と考えられ, 中等症までの感染症に対し, 経口剤としての特色が発揮されよう。副作用については新キノロン剤特有の使用上の注意が喚起されるが, 今回の検討では, 特記すべきものは認められなかった。

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) HIRAI K, AOYAMA H, HOSAKA M, OOMORI Y, TAKAGI K, SUZUE S and IRIKURA T: Comparative activities of AM-833, norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin against various experimental infections. Recent Adv Chemother, Proc Int Congr Chemother, 14th Ishigami Joji (Ed), Antimicrobial Sect 2: 1879~1880, 1985
- 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
- 4) AOYAMA H, INOUE M and MITSUHASHI S: In-vitro and in-vivo antibacterial activity of fleroxacin, a new fluorinated quinolone. J Antimicrob Chemother 22(S-D): 99~114, 1988
- 5) NAKASHIMA M, UEMATSU T, TAKIGUCHI A, MIZUNO A, ITAYA T, KAWAHARA F, OOIE T, SAITO S, UCHIDA H and MASUZAWA K: Single oral ascending study of AM-833 in healthy volunteers. Proc Int Congr Chemother, 15th B Berkarda(Ed), Antimicrobial Sect 2: 1900~1902, 1987
- 6) NAKASHIMA M, KANAMARU M, UEMATSU T, TAKIGUCHI A, MIZUNO A, ITAYA T, KAWAHARA F, OOIE T, SAITO S, UCHIDA H and MASUZAWA K: Clinical pharmacokinetics and tolerance of fleroxacin in healthy male volunteers. J Antimicrob Chemother 22(S-D): 133~144, 1988
- 7) 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
- 8) 松田静治, 柏倉 高, 丹野幹彦, 福田 勝, 鈴木正明, 清田明憲, 古谷 博: 産婦人科領域におけるAM-715の臨床応用。Chemotherapy 29(S-4): 705~714, 1981
- 9) 松田静治, 柏倉 高, 国保健太郎, 高瀬幸子, 野島美知夫: DL-8280の産婦人科領域における臨床応用。Chemotherapy 32(S-1): 900~907, 1984
- 10) 松田静治, 柏倉 高, 野島美知夫, 平山博章: AT-2266の産婦人科領域における基礎的検討と

- 臨床応用成績。Chemotherapy 32(S-3) : 919～925, 1984
- 11) 松田静治, 柏倉 高, 鈴木正明, 野島美知夫 : BAYo9867 (Ciprofloxacin) の産婦人科領域における臨床応用。Chemotherapy 33(S-7) : 803～809, 1985
- 12) 松田静治, 鈴木正明, 宮崎亮一郎, 王 欣輝 : 産婦人科領域におけるT-3262の臨床応用。Chemotherapy 36(S-9) : 1209～1213, 1988
- 13) 松田静治, 鈴木正明, 王 欣輝 : NY-198の産婦人科領域における基礎的臨床的検討。Chemotherapy 36(S-2) : 1085～1090, 1988
- 14) MATSUDA S, OH K : Penetration of fleroxacin to the tissues of the female genital organs., 2nd International Symposium of New Quinolones (Geneva, Switzerland. August 25～27, 1988) Abstract p. 65.

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON FLEROXACIN IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, HIROAKI HIRAYAMA and KINKI OH

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Juntendo University,

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital,

6-8-5 Ojima, Koto-ku, Tokyo 136, Japan

We carried out basic and clinical studies on a new synthetic antimicrobial agent, fleroxacin, in gynecological infections. In the antimicrobial study performed on strains isolated from patients receiving the drug, fleroxacin showed about the same degree of activity as norfloxacin. The transport into genital tissues (various regions in the uterus, ovary, and fallopian tubes) after a single administration of 200 mg was good. To determine the clinical efficacy, daily doses of 200–300 mg were given for 5–14 days to 20 patients with mainly genital infections (endometritis, puerperal intrauterine inflammation, adnexitis, cervicitis, Bartholin's gland abscess, etc.). An efficacy rate of 95.0% was obtained. In the bacteriological study, bacteriostasis was observed in 14 of 17 cases. No side effects were observed.