

眼科領域におけるFleroxacinの基礎的・臨床的検討

大石正夫・坂上富士男・田沢 博・本山まり子・宮尾益也

新潟大学医学部眼科学教室*

大桃明子

新潟県立がんセンター新潟病院

Fleroxacinの抗菌スペクトルはnorfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) および ciprofloxacin (CPFX) と類似して、グラム陽性菌、陰性菌に広く抗菌作用を示した。臨床分離の *Staphylococcus aureus* 20株は0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、0.78 $\mu\text{g/ml}$ に11株、55.0%が分布の山を示した。*Pseudomonas aeruginosa* 20株は0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布して、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に8株、40.0%が分布の山を示した。

ヒトに200mg1回経口投与後、瞼板腺組織内へ3時間で4.02~11.4 $\mu\text{g/g}$ 、4時間で2.20~11.6 $\mu\text{g/g}$ の移行濃度が見とめられた。

臨床治験は、眼瞼炎(3)、麦粒腫(6)、瞼板腺炎(7)、慢性涙囊炎(12)、急性結膜炎(2)、角膜炎(5)、および角膜潰瘍(6)の計41症例に、本剤を1日200mgまたは300mg、1回または分2経口投与して、臨床効果と安全性を検討した。

著効10例、有効24例、やや有効4例、無効1例で、有効率は87.2%であった。

副作用は2例にみられ、発疹1例、嘔吐1例で、いずれも投与を中止して、中止後症状は消失した。

Key words : Fleroxacin, 眼科領域感染症, 分離菌感受性, 眼組織移行, 瞼板腺内移行

Fleroxacinは杏林製薬(株)中央研究所で開発された、ニューキノロン系経口抗菌剤である。本剤はグラム陽性菌および陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと、すぐれた抗菌力を示す¹⁾。

経口投与により各組織への移行が良好で、長い血中半減期などの長を有する²⁾。

本剤の眼科臨床応用のために基礎的ならびに臨床的検討を行ったので、以下にそれらの成績を報告する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存菌株に対する本剤の抗菌力を、日本化学療法学会標準法により、菌原液接種でMICを測定した。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

眼感染症患者より分離した*Staphylococcus aureus* 20株、ならびに*Pseudomonas aeruginosa* 20株に対する本剤の抗菌力を、前記同様の方法で測定した。

3. ヒト瞼板腺組織内移行

霰粒腫の症例で、摘出手術予定の患者に同意を得て、手術前に本剤200mg 1回内服せしめて、摘出された霰粒腫につき移行濃度を測定した。同時に採血して血清中濃度も測定した。

濃度測定は高速液体クロマトグラフ(HPLC)法によ

り実施した。HPLC条件はKusajimaら³⁾の方法に準じた。

4. 臨床試験

昭和62年4月から昭和63年2月までに新潟大学医学部眼科ならびに新潟県立がんセンター新潟病院を受診し、同意の得られた眼感染症患者41例に本剤を投与した。

症例は、眼瞼炎(3)、麦粒腫(6)、瞼板腺炎(7)、慢性涙囊炎(12)、急性結膜炎(2)、角膜炎(5)、角膜潰瘍(6)の計41症例である。

これらに対して、本剤を1日200mgまたは300mg、1回または分2で経口投与して、臨床効果と安全性につき検討した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

Table 1に示すとおりである。

Haemophilus aegyptius (4) 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Moraxella lacunata* (7) $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pneumoniae* (8) 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$, *Corynebacterium diphtheriae* (4) 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$, *Neisseria gonorrhoeae* (1) 0.2 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus haemolyticus* (2) 3.13, 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus viridans* (2) 0.78, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *S. aureus* (4) 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* (2) 1.56, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。*S. aureus* 209Pは0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。

* 〒951 新潟市旭町通一番町757

本剤は併記の norfloxacin (NFLX)⁴⁾, ofloxacin (OFLX)⁵⁾, enoxacin (ENX)⁶⁾ および ciprofloxacin (CPFX)⁷⁾ と類似の抗菌スペクトルを示して、グラム陽性菌、陰性菌に広く抗菌作用を持つことが明らかであった。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

1) *S. aureus* (Table 2)

Fleroxacinの0.39~0.78 µg/mlに感受性分布を示し、0.78 µg/mlに11株、55.0%があつて分布の山を示した。同時に検査した他のニューキノロン剤と比較すると、fleroxacinの*S. aureus*に対する感受性はOFLX, CPFXとNFLX, ENXの中間にあつた。

2) *P. aeruginosa* (Table 3)

Fleroxacinの0.78~6.25 µg/mlに分布し、1.56 µg/ml

Table 1. Antimicrobial spectrum of fleroxacin and reference drugs

Organism	Strain	Fleroxacin	Norfloxacin	Ofloxacin	Enoxacin	Ciprofloxacin
<i>H. aegyptius</i>	4	1.56	1.56	0.78~1.56	6.25	1.56
<i>M. lacunata</i>	7	≤0.2	≤0.2	0.2~0.39	0.2	≤0.1
<i>S. pneumoniae</i>	8	1.56~6.25	3.13~6.25	1.56~6.25	6.25~25	0.78~1.56
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.2~0.39	0.39	0.39	0.78	≤0.1
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	0.2	<0.2	0.2	<0.2	≤0.1
<i>S. haemolyticus</i>	2	3.13, 6.25	1.56, 3.13	0.39, 1.56	1.56, 12.5	0.2, 0.78
<i>S. viridans</i>	2	0.78, 1.56	1.56, 3.13	0.78, 1.56	0.78, 12.5	0.39, 1.56
<i>S. aureus</i>	4	0.39~0.78	0.78~1.56	0.2~0.78	0.39~1.56	0.2~1.56
<i>P. aeruginosa</i>	2	1.56, 3.13	0.78, 1.56	1.56, 3.13	1.56, 6.25	0.2, 0.39
<i>S. aureus</i> 209P	1	0.78	0.78	0.39	0.78	0.2

Table 2. Sensitivity distribution of *S. aureus* (20 strains)

MIC µg/ml	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
Fleroxacin		9 (45.0)	11 (55.0)					
Norfloxacin			5 (25.0)	13 (65.0)	1 (5.0)	1 (5.0)		
Ofloxacin	7 (35.0)	10 (50.0)	3 (15.0)					
Enoxacin		2 (10.0)	4 (20.0)	12 (60.0)	2 (10.0)			
Ciprofloxacin	7 (35.0)	10 (50.0)	1 (5.0)	2 (10.0)				

Table 3. Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* (20 strains)

MIC µg/ml	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
Fleroxacin			4 (20.0)	8 (40.0)	3 (15.0)	5 (25.0)		
Norfloxacin			5 (25.0)	8 (40.0)	4 (20.0)	3 (15.0)		
Ofloxacin				11 (55.0)	6 (30.0)	3 (15.0)		
Enoxacin				12 (60.0)	2 (10.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	
Ciprofloxacin	8 (40.0)	8 (40.0)	4 (20.0)					

に8株, 40.0%があって分布の山を示した。NFLX, OFLXと類似の感受性パターンを示した。

3. ヒト睑板腺組織移行

200mg1回経口投与して3ないし4時間後に摘出した10症例の睑板腺組織内濃度をTable 4に示した。3時間後は5例で4.02~11.4 $\mu\text{g/g}$, 平均8.57 $\mu\text{g/g}$, 4時間後の5例では2.20~11.6 $\mu\text{g/g}$, 平均6.45 $\mu\text{g/g}$ のfleroxacin濃度がみとめられた。血中濃度は3時間で2.05~4.24 $\mu\text{g/ml}$, 平均3.15 $\mu\text{g/ml}$, 4時間で2.14~3.20 $\mu\text{g/ml}$, 平均2.57 $\mu\text{g/ml}$ であった。

睑板腺組織内濃度の血中濃度に対する比は, 3時間で1.30~4.37, 平均2.85, 4時間では0.69~5.23, 平均2.63であった。すなわち3, 4時間で血中濃度の約3倍の睑板腺組織内濃度がみとめられた。

4. 臨床成績

1) 臨床効果

成績はTable 5に示したとおりである。

全41症例中, 症例3 (眼瞼炎) および症例36 (角膜潰瘍) の2例は副作用により投与中止して, 臨床効果は不明であった。

症例1, 2の2例は眼瞼炎で, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, gram positive rods (GPR), Anaerobesが検出された。1日200mg分2, 7日間投与で自覚症状の改善がみられた。

症例4~9は麦粒腫で, 眼瞼の発赤, 腫脹と疼痛を訴えた。Coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), *Corynebacterium* sp. が検出された症例がみられ, 1回100mgまたは150mg, 1日2回, 5~7日間投与して, 2例に著効, 4例に有効で, 有効率100%であった。

症例10~16は睑板腺炎である。*S. aureus*, CNS, Anaerobesが検出されたもので, 1日200mg分2または1回, 5~7日間投与した。200mg1回投与の2例に著効, その他4例に有効に作用して, 1例にはやや有効の結果がえられた。有効率85.7%であった。

症例17~28は慢性涙嚢炎である。涙嚢の洗滌により膿性分泌物の逆流をみとめた。分泌物から*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *Staphylococcus warneri*, GPR, *Pseudomonas cepacia*, *Flavobacterium* sp. Anaerobes, yeast like organism (YLO) が検出された。生食水による涙嚢洗滌を併用して, 1回100mg, 1日2回, 7~12日間投与した。8例に涙嚢逆流分泌物は水様透明となり2例に著効, 6例に有効, 3例は膿性の軽減化がみられてやや有効であった。YLOが検出された1例は無効であった。有効率は66.7%であった。

症例29, 30は急性結膜炎で, *S. epidermidis*, CNS, GPRが検出された。1例は1日200mg分2, 7日間, 他の1例は200mg1回, 5日間投与で, いずれも結膜炎症状は軽快して有効に作用した。

症例31~35は角膜炎の症例で, *S. epidermidis*, CNSが検出された。1日300mg分2投与の1例を除き, 他は1日200mg分2で, 3~7日間投与し, 3例に著効, 2例に有効で, 有効率100%であった。

症例37~41は角膜潰瘍である。潰瘍部の擦過物の培養で, *S. epidermidis*, CNS, α -*Streptococcus*, *Neisseria* sp. が検出された。1日200mg分2, または200mg1回, 5~7日間投与して, 著効1例, 有効4例で, 100%の有効率がえられた。

以上, 臨床効果の判定可能であった39例の成績を一

Table 4. Tarsus and serum levels of fleroxacin in humans

Case no.	Sex	Age (y)	Dose (mg)	Time (h)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tarsus ($\mu\text{g/g}$)	Tarsus/Serum
1	F	71	200	3	4.24	11.3	2.67
2	F	23	200	3	3.10	4.02	1.30
3	M	44	200	3	2.05	6.48	3.16
4	F	17	200	3	4.13	11.4	2.76
5	F	26	200	3	2.21	9.66	4.37
6	F	46	200	4	3.20	2.20	0.69
7	F	62	200	4	2.22	11.6	5.23
8	F	44	200	4	3.07	9.08	2.96
9	M	44	200	4	2.22	5.00	2.25
10	M	61	200	4	2.14	4.37	2.04

括表示するとTable 6のようになる。著効10, 有効24, やや有効4, 無効1で, 著効, 有効合わせて34例となり, 有効率は87.2%であった。

2) 副作用

副作用は1例に投与2日目全身発疹が発現して投与を中止, 1例に3日目嘔吐で内服中止した計2例がみられ, 発現率4.9%であった。発疹の症例は, 無処置で投与中止後17日目に自然消失, 嘔吐の症例は投与中止して2日目に回復していた。

3) 分離菌別細菌学的効果

Table 7に示すとおりである。

グラム陽性球菌では, *S. aureus*の消失率は50.0%, *S.*

*epidermidis*では66.7%, CNSのそれは100%であった。グラム陰性桿菌では全株とも不明であった。全体で菌の消失は24株中20株で, 菌消失率83.3%であった。

Ⅲ. 考 按

Floxacinの眼科的応用のために検討してえられた基礎実験ならびに臨床成績を, 従来のニューキノロン剤と比較してみたい。

本剤はグラム陽性菌, 陰性菌に幅広い抗菌スペクトルとつよい抗菌活性を示すことが知られている¹⁾。私どもの教室保存菌株に対する抗菌力を検査した結果, NFLX, OFLX, ENXおよびCPFXと類似の抗菌スペクトルと抗菌力を示した。臨床分離の*S. aureus* 20株の感受性分布

Table 5-1. Clinical results of floxacin treatment

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Eye	Organism	MIC 10 ⁶ CFU/ml (μg/ml)	Daily dosage (mg)	Duration of administration (days)	Total dose (g)	Effect		Side-effects
										clinical	bacterial	
1	50	F	blepharitis	both	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> GPR		100×2	7	1.40	good	unknown	—
2	72	F	blepharitis	both	anaerobes (GPR)		100×2	7	1.40	good	eradicated	—
3	65	F	blepharitis	OS	<i>S. aureus</i>	0.39	150×2	2	0.45	unknown	unknown	rash
4	19	F	external hordeolum	OD	(—)		100×2	7	1.40	good	unknown	—
5	29	M	external hordeolum	OD	(—)		100×2	7	1.40	good	unknown	—
6	67	M	external hordeolum	OD	(—)		100×2	7	1.40	good	unknown	—
7	23	F	external hordeolum	OS	<i>Corynebacterium</i> sp.	0.78	100×2	7	1.40	excellent	replaced	—
8	17	F	external hordeolum	OS	(—)		150×2	5	1.50	good	unknown	—
9	60	M	external hordeolum	OD	CNS	0.20	150×2	7	2.10	excellent	eradicated	—
10	29	F	meibomianitis	OS	anaerobes (GPR)		100×2	7	1.40	fair	unknown	—
11	45	M	meibomianitis	OS	CNS	0.20	100×2	5	1.00	good	eradicated	—
12	23	F	meibomianitis	OS	(—)		200×1	5	1.00	excellent	unknown	—
13	31	F	meibomianitis	OD	CNS	0.20	200×1	5	1.00	good	eradicated	—
14	61	F	meibomianitis	OS	<i>S. aureus</i>	0.78	200×1	7	1.40	good	eradicated	—
15	43	F	meibomianitis	OS	CNS	0.39	200×1	7	1.40	good	eradicated	—
16	68	M	meibomianitis	OD	CNS	0.20	200×1	7	1.40	excellent	eradicated	—
17	47	F	chronic dacryocystitis	OD	YLO		100×2	7	1.40	poor	unknown	—
18	55	F	chronic dacryocystitis	OS	<i>S. epidermidis</i>		100×2	7	1.40	good	replaced	—
19	55	F	chronic dacryocystitis	OD	<i>P. cepacia</i> <i>Flavobacterium</i> sp.		100×2	7	1.40	good	unknown	—
20	50	F	chronic dacryocystitis	OS	GPR		100×2	7	1.40	good	unknown	—

GPR: Gram-positive rods

OS: oculus sinister

CNS: coagulase-negative staphylococci

OD: oculus dexter

YLO: yeast-like organism

は0.39～0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にあり、これは同時に検査したOFLX, CPFXとNFLX, ENXの中間に位置するものであった。また、*P. aeruginosa* 20株については0.78～6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布して、NFLX, OFLXと類似していた。

第37回日本化学療法学会西日本支部総会における新薬シンポジウム⁸⁾の全国集計によれば、臨床分離の*S. aureus* 803株の感受性は0.2～>100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に広く分布して、0.39, 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にそれぞれ351株, 289株計640株, 79.7%が占めていた。そしてOFLX, CPFXとNFLX, ENXの中間の感受性パターンを示して、私どもの成績も

これに類似していた。同様に全国集計による*P. aeruginosa* 748株では0.05～>100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の感受性分布を示し、1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布の山がみられた。そしてOFLXに類似し、NFLXより多少低感受性側に分布していた。私どもの成績ではNFLX, OFLXに類似の感受性分布を示した。

本剤は経口投与により各組織への移行が良好であり、*in vivo* 効果がすぐれている根拠の1つとされている²⁾。

眼内移行については、町田らの成績がある⁹⁾。それによれば、白色成熟家兎に20mg/kgを1回経口投与すると、家兎眼組織内濃度は1～2時間後にピークに達し、ピー

Table 5-2. Clinical results of fleroxacin treatment

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Eye	Organism	MIC 10 ⁶ CFU/ml ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Daily dosage (mg)	Duration of administration (days)	Total dose (g)	Effect		Side-effects
										clinical	bacterial	
21	27	F	chronic dacryocystitis	OS	anaerobes (GPR)		100×2	7	1.40	excellent	unknown	—
22	81	F	chronic dacryocystitis	OD	(—)		100×2	7	1.40	excellent	unknown	—
23	63	F	chronic dacryocystitis	OD	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i>		100×2	12	2.40	fair	persisted	—
24	55	F	chronic dacryocystitis	OS	<i>S. epidermidis</i>		100×2	7	1.40	fair	unknown	—
25	35	F	chronic dacryocystitis	OS	<i>S. pneumoniae</i>	6.25	100×2	8	1.60	good	eradicated	—
26	64	F	chronic dacryocystitis	OS	<i>S. epidermidis</i> <i>S. warneri</i>	>100 6.25	100×2	12	2.40	fair	decreased	—
27	55	F	chronic dacryocystitis	OS	(—)		100×2	7	1.40	good	unknown	—
28	81	F	chronic dacryocystitis	OD	GPR		100×2	7	1.40	good	unknown	—
29	64	M	acute conjunctivitis	both	<i>S. epidermidis</i> GPR		100×2	7	1.40	good	persisted	—
30	57	M	acute conjunctivitis	OS	CNS	0.39	200×1	5	1.00	good	eradicated	—
31	56	M	keratitis	OS	<i>S. epidermidis</i>		100×2	3	0.60	excellent	unknown	—
32	34	F	keratitis	OD	(—)		100×2	7	1.40	excellent	unknown	—
33	41	F	keratitis	OD	<i>S. epidermidis</i>		100×2	7	1.40	good	eradicated	—
34	18	F	keratitis	OS	CNS	0.20	100×2	7	1.40	excellent	unknown	—
35	68	M	keratitis	OD	CNS	0.20	150×2	7	2.10	good	eradicated	—
36	53	F	corneal ulcer	OD	<i>S. aureus</i>		100×2	3	0.60	unknown	unknown	vomiting
37	64	M	corneal ulcer	OS	<i>S. epidermidis</i> α - <i>streptococcus</i> <i>Neisseria</i> sp.		100×2	7	1.40	excellent	eradicated	—
38	56	M	corneal ulcer	OD	<i>S. epidermidis</i>		100×2	7	1.40	good	unknown	—
39	46	M	corneal ulcer	OS	<i>S. epidermidis</i>		100×2	6	1.20	good	eradicated	—
40	61	M	corneal ulcer	OD	(—)		200×1	7	1.40	good	unknown	—
41	73	F	corneal ulcer	OS	CNS	0.39	200×1	5	1.00	good	eradicated	—

GPR: Gram-positive rods

OS: oculus sinister

CNS: coagulase-negative staphylococci

OD: oculus dexter

ク血清中濃度が約2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったのに対し、外眼部組織には0.92~2.21 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、眼球内部では0.17~0.82 $\mu\text{g}/\text{g}$ 又は ml であった。そして家兎における実験結果がヒトにも反映するものとすれば、外眼部、眼球内部組織内濃度ともほとんどの菌の MIC_{90} を上回るレベルであると報告している。

また、前房水内濃度は2時間にピーク値0.27 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、房水血清比は14.0%であった。私どもがさきに検討して報告したOFLXの成績⁵⁾では、家兎に20mg/kg1回経口投与して2時間後前房水内に0.34 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピーク値と8.95%の房血比がえられた。またlomefloxacinの成績¹⁰⁾では、同様20mg/kg投与で、前房水内濃度のピーク値は2時間後に0.33 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、房血比は13.0%であった。

従ってfloxacinの前房水内移行は、ピーク値濃度、房血比ともにOFLX, lomefloxacinを上回るもので、眼内移行においても本剤がすぐれていることが知られた。

ヒト眼板腺組織への移行についての報告はまだみられない。

私どもの検討によれば、ヒトに200mg1回経口投与した後、3~4時間で血中濃度の約3倍の眼板腺組織内濃度がみとめられた。

以上、floxacinは抗菌作用ならびに眼内移行の成績から、眼感染症に対して十分に臨床効果が期待できる抗菌剤であると考えられた。

臨床的には、*S. aureus*, *S. epidermidis*, CNS, α -*Streptococcus*, *Neisseria* sp., *P. cepacia*, *Flavobacterium*など

Table 6. Clinical efficacy of floxacin treatment

Diagnosis	No.	Efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Blepharitis	2		2			100.0
External hordeolum	6	2	4			100.0
Meibomianitis	7	2	4	1		85.7
Chronic dacryocystitis	12	2	6	3	1	66.7
Acute conjunctivitis	2		2			100.0
Keratitis	5	3	2			100.0
Corneal ulcer	5	1	4			100.0
Total	39	10	24	4	1	87.2

Table 7. Bacteriological response of floxacin in isolated organisms

Organism	No.	Effect		
		eradicated	persisted	unknown
<i>S. aureus</i>	5	1	1	3
<i>S. epidermidis</i>	10	4	2	4
<i>S. warneri</i>	1	1		
CNS	9	8		1
<i>S. pneumoniae</i>	2	1	1	
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1		
α - <i>streptococcus</i>	1	1		
Other GPR	4	1		3
<i>P. cepacia</i>	1			1
<i>Neisseria</i> sp.	1	1		
<i>Flavobacterium</i> sp.	1			1
Anaerobes GPR	3	1		2
YLO	1			1
Total	40	20	4	16

Eradication rate 20/24 (83.3%)

CNS: coagulase-negative staphylococci

YLO: yeast-like organism

GPR: Gram-positive rods

グラム陽性菌、陰性菌ならびに嫌気性菌が検出された眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、慢性涙嚢炎、急性結膜炎、角膜炎、角膜潰瘍の各症例について、有効性と安全性が検討された。

本剤を1日200mgまたは300mg、1回または分2で2～12日間投与して、全41例中、著効10例、有効24例、やや有効4例、無効1例、不明2例の成績がえられた。有効率は著効、有効合わせて34例、87.2%であった。うち1日200mg1回投与例は8例ある。その内訳は瞼板腺炎(5)、急性結膜炎(1)および角膜潰瘍(2)で、著効2例、有効6例で全例に有効に作用している。著効の2例は瞼板腺炎の症例であり、本剤のヒト瞼板腺への移行が良好であったことを反映するものであった。

全国集計⁸⁾の眼感染症症例は51例で、著効13例、有効32例、有効率88.2%であった。

副作用については、私どもの41症例中、全身発疹と嘔吐の各1例計2例(4.9%)がみとめられて、いずれも投与中止した。中止後2例とも無処置で症状は自然消失している。

全国集計⁸⁾の全1182症例では、53例(4.5%)に中枢神経症状(1.8%)、アレルギー症状(0.5%)、消化器症状(1.9%)がみとめられた。中枢神経症状は「めまい」、「不眠」などであった。

ニューキノロン剤の中枢神経系に対する副作用には、今後とも注意すべきである。

以上、fleroxacinについて私どもが基礎的ならびに臨床的検討を行ってえられた成績から、本剤は各種細菌性眼感染症に投与して有用性の高い経口抗菌剤であると考えられた。

本剤は血中濃度の半減期が長いこと、眼組織内への移行が良好なことから、1日200mgまたは300mg1回投与により十分な臨床効果が期待されるものである。今後1日1回投与症例を増やして検討してみたい。

文 献

1) HIRAI K, AOYAMA H, HOSAKA M, OOMORI Y, NIWATA Y, SUZUE S, IRIKURA T : In vitro and in vivo antimicrobial activity of AM-833, a new quinolone derivative. *Antimicrob agents Chemother* 29 :

1059-1066, 1986

- 2) NAKASHIMA M, KANAMARU M, UEMATSU T, TAKIGUCHI A, MIZUNO A, ITAYA T, KAWAHARA F, OOIE T, SAITO S, UCHIDA H, MASUZAWA K : Clinical pharmacokinetics and tolerance of fleroxacin in healthy male volunteers. *J Antimicrob Chemother* 22 (S-D) : 133-144, 1988
- 3) 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
- 4) 大石正夫 : 経口抗菌剤の評価と問題点—特にニューキノロンについて—眼科領域感染症. *Progress in Medicine* 7 (S-1) : 2234-2242, 1987
- 5) 大石正夫, 永井重夫 : 眼科領域におけるDL-8280の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 32(S-1) : 1050-1055, 1984
- 6) 大石正夫, 永井重夫 : 眼科領域におけるAT-2266の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 32 (S-3) : 1088-1093, 1984
- 7) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 米山恵子 : 眼感染症に対するBAYo 9867 (Ciprofloxacin)の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 33 (S-7) : 1014-1021, 1985
- 8) 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
- 9) 町田正明, 草嶋久生, 内田 広, 大石正夫 : 新キノロン系抗菌剤Fleroxacinの家兎における眼内動態に関する研究. *Chemotherapy* 38(S-2) : 115-121, 1990
- 10) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 田沢 博, 本山まり子 : NY-198の眼科的応用のための基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 36(S-2) : 1341-1348, 1988

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON FLEROXACIN IN OPHTHALMOLOGY

MASAO OISHI, FUJIO SAKAUE, AKIKO OOMOMO, HIROSHI TAZAWA, MARIKO MOTOYAMA and MASUYA MIYAO

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Niigata University

757 Ichiban-cho, Asahimachi-dori, Niigata 951, Japan

Fleroxacin, a new oral quinolone, has a broad spectrum similar to that of norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) and ciprofloxacin (CPFX) with potent antimicrobial activity against Gram-positive and -negative bacteria.

The MIC distribution against 20 strains of clinically isolated *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* was 0.39–0.78 $\mu\text{g/ml}$, and 0.78–6.25 $\mu\text{g/ml}$, and peak MIC values were 0.78 $\mu\text{g/ml}$ (11 of 20 strains, 55.0%) and 1.56 $\mu\text{g/ml}$ (8 of 20 strains, 40%), respectively.

The fleroxacin levels in human tarsal gland tissues were 4.02–11.4 $\mu\text{g/g}$ at 3 h and 2.20–11.6 $\mu\text{g/g}$ at 4 h after a single dose of 200 mg.

In the clinical study, fleroxacin was administered orally at 200 mg or 300 mg once or twice daily to 41 patients: blepharitis (3), hordeolum (6), meibomianitis (7), chronic dacryocystitis (12), acute conjunctivitis (2), keratitis (5) and corneal ulcer (6).

Clinical efficacy was evaluated as excellent in 10 cases, good in 24, fair in 4 and poor in 1, the overall rate being 87.2%.

As to side effects, vomiting was observed in one case, and rash in another.