

キノロン系経口抗菌剤Levofloxacinの外科領域感染症に対する臨床評価

由良二郎¹⁾・品川長夫・石川 周
真下啓二・鈴木勝也・石原 博
渡辺 晋・鶴賀信篤・榊原 修
安藤正英・岩井昭彦・大久保 憲
水野 章・松垣啓司・細野 進
中村明茂・保里恵一・久田正純
名古屋市立大学第一外科学教室*
および関連施設

澤田康夫・橋本伊久夫・中村 孝[#]
天使病院外科
(#現 弟子屈国立病院)

伊勢秀雄・北山 修・阿部 裕
臼井律郎・森安章人・松野正紀
東北大学医学部第一外科

田中 隆・岩井重富・佐藤 毅
潮沙都也
日本大学医学部第三外科および関連施設

中山一誠・山地恵美子・秋枝洋三
鈴木俊明・渡辺哲弥・糸川冠治
日本大学医学部第三外科(駿河台病院)
および関連施設

小野成夫・田中豊治・加藤繁治
東京歯科大学外科学教室

深川裕明・納賀克彦
川崎市立川崎病院外科

木下博明・森本 健・藤本幹夫
上田隆美・大森国雄・平田早苗
山崎 修・土居 進・酒井克治[#]
大阪市立大学医学部第二外科
および関連施設
(##現 田辺中央病院)

谷村 弘
和歌山県立医科大学消化器外科

折田薫三・合地 明
岡山大学医学部第一外科

横山 隆・児玉 節
広島大学医学部附属病院第一外科・
総合診療部

松浦雄一郎
広島大学医学部第一外科

山本 博・春田 淳・為末 敏
黒田雄志・西田哲郎・志村秀彦
福岡大学医学部第一外科学教室

出口浩一
東京総合臨床検査センター研究部

¹⁾論文執筆者, 治験総括医師

新しく開発されたキノロン系経口抗菌剤 levofloxacin (LVFX, DR-3355)の外科領域感染症に対する臨床評価を目的として, 全国12基幹施設とその関連施設による共同研究を実施し, 以下の成績を得た。LVFXは300mg分3, 3~10日間投与を中心に292例に投与された。除外・脱落25例を除いた267例が臨床効果判定対象症例であり, 浅在性化膿性疾患116例, 乳腺炎15例, 肛門周囲膿瘍23例, (表在性)二次感染99例(手術創37例, 外傷40例, 熱傷22例), 胆嚢炎・胆管炎6例, 感染性褥瘡2例, その他6例であった。

臨床効果は, 浅在性化膿性疾患84.5%, 乳腺炎66.7%, 肛門周囲膿瘍95.7%, 二次感染

*〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

74.7% (手術創62.2%, 外傷85.0%, 熱傷77.3%), 胆嚢炎・胆管炎83.3%の有効率であり, 全体で80.1%であった。投与開始前菌分離症例(有菌例)211症例における臨床効果は81.5%の有効率であった。有菌例のうち菌の消長を検討し得た184例中159例, 86.4%で投与前分離菌が消失し, 陰性化率(「消失」例のみの比率)は83.7%であった。これら有菌例より分離された277株の菌消失率は, *Staphylococcus aureus* 88.2% (60/68株), coagulase-negative staphylococci 89.1% (49/55株), *Streptococcus* spp. 88.9% (16/18株), *Enterococcus* spp. 73.7% (14/19株), *Escherichia coli* 100% (18/18株), *Pseudomonas aeruginosa* 40.0% (2/5株), *Peptostreptococcus* spp. 90.5% (19/21株), *Bacteroides* spp. 83.3% (5/6株) などであり, 全体で89.2%であった。これら分離菌に対するLVFXの抗菌活性は, 嫌気性菌を含む広域スペクトルを示し, ciprofloxacinとほぼ同等ないしはそれ以上であった。またLVFXの抗菌活性は, ofloxacinのほぼ2倍であった。安全性に関しては, 評価対象275例中6例に消化器症状を主とする軽度で一過性の副作用が認められた。また臨床検査値異常変動が4例でみられ(白血球数増多, 好酸球増多, s-GOT上昇・LDH上昇, s-GPT上昇), いずれも軽度であった。

以上の成績から, LVFXは外科領域感染症に有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words : Levofloxacin, 外科領域感染症, 臨床評価

Levofloxacin(LVFX, DR-3355)は第一製薬㈱において合成された新たなキノロン系経口抗菌剤で, ラセミ体であるofloxacin(OFLX)の光学異性体の一方, S(-)体である¹⁻³⁾。本剤はOFLXと同様にグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し, OFLXに比し約2倍強い抗菌力を持つと報告されている^{4,5)}。OFLXの有効性および安全性については既に詳細に検討されており^{6,7)}、また, LVFXの健常人における体内動態および安全性はOFLXとほぼ同等であることが確認されている⁸⁾。すなわち, LVFXはOFLXの半量で同等の効果が期待でき, しかも, 安全性もより高くなると予測される。

今回, 本剤の外科感染症領域における有効性および安全性につき検討したのでその成績を報告する。なお, 臨床的検討は下記に示した全国33施設の臨床研究機関で施行した共同研究によるものである。

天使病院外科

東北大学医学部第一外科

日本大学医学部第三外科

うしお病院外科

駿河台日本大学病院第三外科

いずみ台病院外科

秋枝病院外科

板橋中央総合病院外科

東京歯科大学市川総合病院外科

市立川崎病院外科

名古屋市立大学第一外科

社会保険浜松病院外科

国立浜松病院外科

刈谷総合病院外科

NTT東海総合病院外科

厚生連尾西病院外科

市立緑市民病院外科

厚生連員弁厚生病院外科

高浜市立病院外科

掛川市立総合病院外科

厚生連知多厚生病院外科

厚生連菰野厚生病院外科

大阪市立大学医学部第二外科

市立藤井寺市民病院外科

服部中央病院外科

東住吉森本病院外科

市立城北市民病院外科

市立桃山市民病院外科

市立北市民病院外科

和歌山県立医科大学消化器外科

岡山大学医学部第一外科

広島大学医学部第一外科・総合診療部

広島大学医学部第一外科

福岡大学医学部第一外科

I. 試験方法

1. 対象患者

1989年10月から1990年9月までの間, 全国12基幹施設とその関連の計33施設で治験が実施された。本治験に参加した施設は前記のとおりである。これら施設に通院あるいは入院した, 16歳以上の外科領域感染症を対象とした。投与に先立ち患者またはその保護者・代理人に本剤の概要および治験の目的・内容につ

き説明し、文書または口頭で治験参加の同意を得た。なお、原則として次の項目のいずれかに該当する症例は除外した。

- 1) 重症感染症で経口投与による治療では効果が期待できない症例。
- 2) 他の抗菌剤併用による治療を必要とする症例。
- 3) 投与開始前に他抗菌剤が投与され、既に症状が改善しつつある症例。
- 4) 投与開始前にLVFXまたはOFLXが投与された症例。
- 5) キノロン系抗菌剤にアレルギー既往のある症例。
- 6) 高度の心、肝あるいは腎機能障害のある症例。
- 7) 妊婦、妊娠している可能性のある症例または授乳中の症例。
- 8) 基礎疾患、合併症が重篤で有効性、安全性の判定が困難な症例。
- 9) その他担当医が不適当と判断した症例。

2. 投与量および投与方法

LVFX100mg錠(第一製薬)を使用した。1回1ないし2錠を1日2ないし3回経口投与した(1日投与量200~600mg)。なお、標準投与量は1回1錠, 1日3回とし(1日投与量300mg), 投与期間は、原則として3日間以上最大14日間連続投与とした。

3. 併用薬剤および外科的処置

他抗菌剤の併用および制酸剤, ステロイド剤, 抗炎症剤, 解熱鎮痛剤など評価に影響を及ぼすと考えられる他薬剤との併用は原則として禁止した。投与期間中は治療のための処置は可能なかぎり避け、外科的処置を行った場合は、その処置につき記録することとした。

4. 観察および検査項目

投与開始前, 投与期間中および投与終了後に体温, 白血球数, CRP, 赤沈を測定し, 局所所見として発赤, 腫脹, 硬結, 疼痛, 熱感, 排膿, その他担当医が評価上必要と認めた項目について観察した。血液学的検査(赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分画, 血小板数など), 血液生化学的検査(s-GOT, s-GPT, Al-P, LDH, ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, 血清電解質など)および尿検査(蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣など)などの臨床検査および病巣より採取した検体の細菌学的検査は, 投与開始前および投与終了後に実施した。

5. 評価

担当医が独自のまたは各施設の判定基準を基に臨床効果, 細菌学的効果, 概括安全度および有用性を判定

した。すなわち, 臨床効果は臨床症状の推移に基づき, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の4段階および「判定不能」で判定した。細菌学的効果は, 病巣分離菌の消長により, 「消失」, 「部分消失」, 「存続(不変)」, 「菌交代」の4段階および「判定不能」と判定し, 概括安全度は全投与期間を通じて副作用および臨床検査値異常変動の有無を勘案し, 「安全」, 「ほぼ安全」, 「安全性に問題あり」, 「安全ではない」の4段階および「判定不能」で判定した。有用性は, 臨床効果, 細菌学的効果, 概括安全度などを基に, 「極めて有用」, 「有用」, 「やや有用」, 「有用とは思わない」, 「好ましくない」の5段階および「判定不能」で判定した。

6. 副作用および臨床検査値異常変動

本剤投与中および投与後経過観察中は, 副作用発現の有無を観察し, 副作用が疑われる症状が発現した場合, その症状, 程度, 経過等を基に本剤との因果関係を担当医が「明らかに関係あり」, 「多分関係あり」, 「関係あるかもしれない」, 「関係ないらしい」, 「関係なし」の5段階に判定した。臨床検査値異常変動(悪化)は投与開始前および投与終了後の検査値の変動を基に本剤との因果関係を担当医が副作用と同じく5段階に判定した。「明らかに関係あり」, 「多分関係あり」, 「関係あるかもしれない」と判定されたものを副作用および臨床検査値悪化として取り扱った。

7. 抗菌活性の測定

対象症例から分離した細菌に対する本剤の抗菌活性の検討は, 好気性菌は日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定標準法⁹⁾に従い10⁶CFU/ml接種, そして嫌気性菌および一部の微好気性菌は同学会嫌気性菌最小発育阻止濃度(MIC)測定標準法¹⁰⁾に従い10⁶CFU/ml接種による寒天平板希釈法にて実施した。MICはOFLX, ciprofloxacin (CPF), ampicillin (ABPC), cefaclor (CCL)も合わせて測定した。なお, MICは東京総合臨床検査センター研究部において一括測定した。

II. 試験成績

1. 症例の構成

総投与症例数は292例で, 除外・脱落となった25例を除いた267例が臨床効果判定対象症例であった。除外症例の内訳は, 対象外疾患6例(感染予防投与5例, カンジダ症1例), OFLXを直前まで投与した症例2例およびCCLを直前まで投与し効果不明の症例1例の計9例であった。脱落症例の内訳は, 禁止併用薬連投症例4例(抗結核薬1例, マーロックス2例, インダシン1例), 3日間未満投与11例, 投与期間中の粉瘤摘出のため効果判定できなかった1例の計16例であった。副作用判定対象症例数は, 総投与症例数より禁止併用薬

を連投した4例および3日間未満投与で副作用の認められなかった13例を除く275例であった。臨床検査値悪化判定対象症例数は、禁止併用薬連投4例、3日間未満投与15例および臨床検査未実施18例を除く255例であった(Fig. 1)。なお、年齢16歳未満であっても体重が40kg以上であった症例は評価対象とした。

臨床効果判定対象症例の患者背景をTable 1および2に示した。年齢は、多くが20歳代から60歳代までの症例(86%)であり、男性が152例と多い傾向にあった。1日投与量別にみると、300mg分3投与が213例で全体の80%を占め、600mg分3、400mg分2、および200mg分2投与はそれぞれ22例(8%)、28例(10%)お

よび4例(1%)であった。投与期間は、250例(94%)が3~10日間の投与であった。

疾患別内訳は、浅在性化膿性疾患116例、乳腺炎15例、肛門周囲膿瘍23例、感染性褥瘡2例、(表在性)二次感染99例(手術創37例、外傷40例、熱傷22例)、胆嚢炎・胆管炎6例、その他6例[methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)腸炎1例、急性虫垂炎1例、骨髄炎2例、急性辜丸炎1例、腹壁膿瘍1例]であり、初診時の重症度は中等症以下が261例で全体の98%を占めた。病巣からの分離菌陽性例は211例で全体の79%であった。

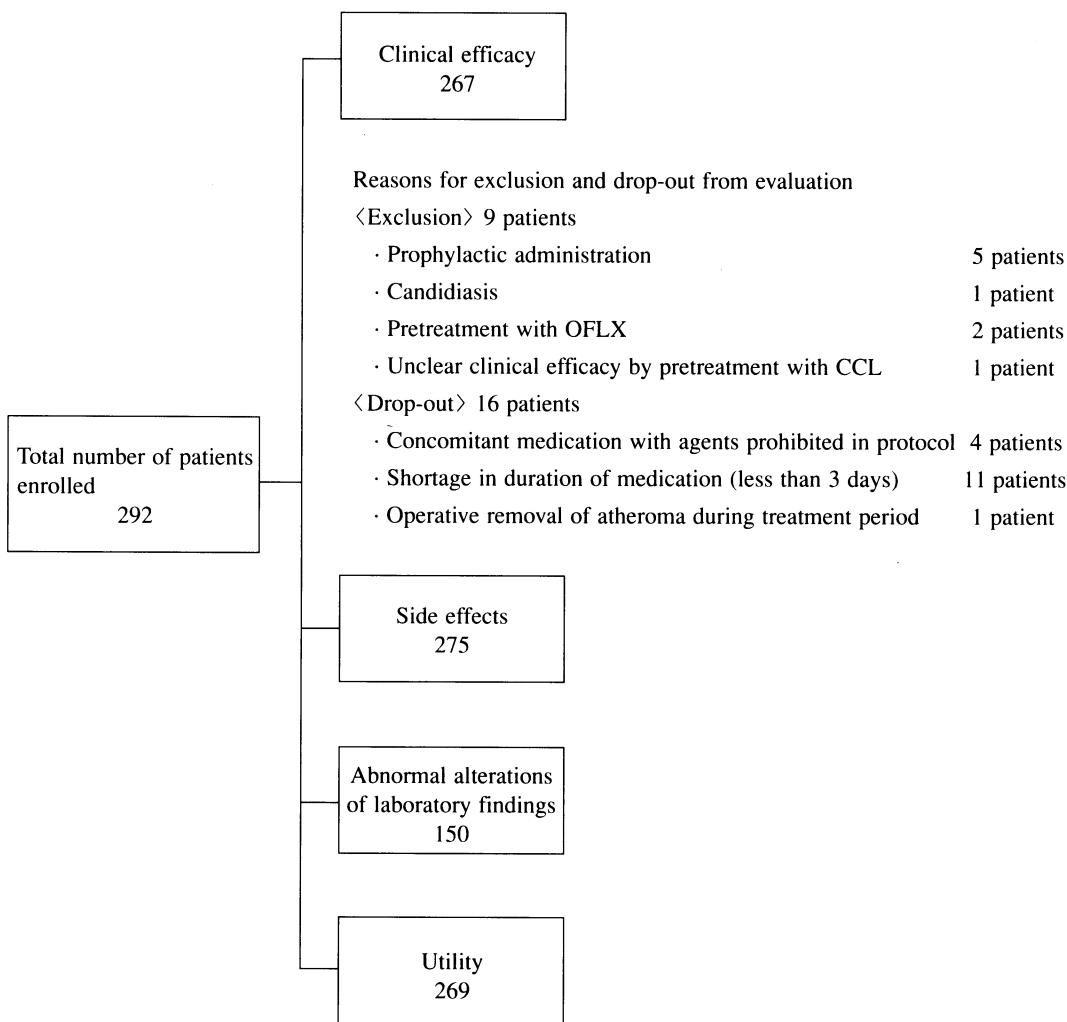


Fig. 1. Number of patients evaluated.

Table 1. Background of patients evaluated for clinical efficacy

Item		Skin and soft tissue infections	Mastitis	Periproctal abscess	Infectious decubitus	Secondary infections	Cholecystitis and cholangitis	Others	Total
Sex	male	74	1	16	0	55	2	4	152
	femal	42	14	7	2	44	4	2	115
Age (yr)	~ 19	6	1	2	0	6	0	0	15
	20 ~ 29	24	4	6	0	19	0	0	53
	30 ~ 39	26	5	6	0	11	0	0	48
	40 ~ 49	26	4	6	1	13	1	1	52
	50 ~ 59	18	1	1	0	20	2	4	46
	60 ~ 69	10	0	0	1	18	0	1	30
	70 ~ 79	5	0	2	0	6	2	0	15
	80 ~	1	0	0	0	6	1	0	8
Body weight (kg)	30 ~ 39	1	0	0	0	3	0	0	4
	40 ~ 49	10	4	1	1	20	3	0	39
	50 ~ 59	34	5	5	1	41	3	3	92
	60 ~ 69	35	1	5	0	22	0	3	66
	70 ~ 79	5	2	1	0	6	0	0	14
	unknown	31	3	11	0	7	0	0	52

Table 2. Background of patients evaluated for clinical efficacy

Item		Skin and soft tissue infections	Mastitis	Periproctal abscess	Infectious decubitus	Secondary infections	Cholecystitis and cholangitis	Others	Total
Severity	mild	61	3	11	1	47	2	0	125
	moderate	54	12	8	1	51	4	6	136
	severe	1	0	4	0	1	0	0	6
Underlying disease & complication	no	103	13	21	1	68	2	3	211
	yes	13	2	2	1	31	4	3	56
Pretreatment with antibiotics	no	106	11	21	2	65	4	4	213
	yes	10	2	2	0	34	2	2	52
	unknown	0	2	0	0	0	0	0	2
Concomitant medication	no	111	15	20	2	96	4	5	253
	yes	5	0	3	0	3	2	1	14
Duration of treatment (days)	~ 2	1	0	0	0	0	0	0	1
	3 ~ 5	48	2	7	0	34	3	3	97
	6 ~ 7	45	7	7	0	31	3	2	95
	8 ~ 10	14	4	7	2	30	0	1	58
	11 ~ 14	8	2	2	0	2	0	0	14
	15 ~	0	0	0	0	2	0	0	2
Daily dose	200mg b.i.d.	3	0	0	0	1	0	0	4
	300mg t.i.d.	98	11	17	0	76	5	6	213
	400mg b.i.d.	10	2	0	2	14	0	0	28
	600mg t.i.d.	5	2	6	0	8	1	0	22
Total		116	15	23	2	99	6	6	267

2. 臨床効果

疾患別臨床効果をTable 3に示した。浅在性化膿性疾患116例中著効29例、有効69例、やや有効14例、無効4例〔著効〕と〔有効〕を合わせた比率(有効率)84.5%〕、乳腺炎15例中著効4例、有効6例、やや有効4例、無効1例(有効率66.7%)、肛門周囲膿瘍23例中著効8例、有効14例、やや有効1例(有効率95.7%)、二次感染99例中著効17例、有効57例、やや有効19例、無効6例(有効率74.7%)、胆嚢炎・胆管炎6例中著効3例、有効2例、やや有効1例(有効率83.3%)、感染性褥瘡2例中やや有効1例、無効1例、その他疾患6例中著効2例、有効3例、無効1例であった。全体では、267例中著効63例、有効151例、やや有効40例、無効13例(有効率80.1%)であった。

1日投与量別臨床効果は、200mg分2投与4例中有効以上4例(有効率100%)、300mg分3投与213例中有効以上178例(有効率83.6%)、400mg分2投与28例中有効以上18例(有効率64.3%)、600mg分3投与22例中有効以上14例(有効率63.6%)であった(Table 4)。

感染症重症度別臨床効果は、軽症125例中有効以上106例(有効率84.8%)、中等症136例中有効以上102例(有効率75.0%)、重症6例中有効以上6例(有効率

100%)であった。各投与群における中等症以上の症例の占める割合は、300mg分3投与群の51%に対し、400mg分2投与群61%および600mg分3投与群68%であり、400mg分2投与群および600mg分3投与群に多い傾向にあった(Table 4)。

分離菌別臨床効果をTable 5に示した。病巣より菌が分離された211例のうち単独菌感染134例、複数菌感染77例であった。単独菌感染の内訳は*S. aureus* 55例、coagulase-negative staphylococci (CNS) 39例を含むグラム陽性菌感染99例、*Escherichia coli* 9例を含むグラム陰性菌感染21例、*Peptostreptococcus magnus* 4例、*Propionibacterium granulosum* 3例、*Peptostreptococcus asaccharolyticus* 2例を含む嫌気性菌感染14例であった。複数菌感染ではグラム陽性菌混合感染15例、グラム陽性菌とグラム陰性菌混合感染20例、グラム陽性菌と嫌気性菌混合感染23例、その他19例の組合せであった。

グラム陽性菌単独感染での臨床効果は著効23例、有効60例、やや有効13例、無効3例(有効率83.8%)、グラム陰性菌単独感染例では著効7例、有効11例、やや有効3例(有効率85.7%)、嫌気性菌単独感染例では著効4例、有効9例、やや有効1例(有効率92.9%)であ

Table 3. Clinical response classified by diagnosis

Diagnosis		No. of patients	Efficacy				Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
Skin and soft tissue infections	infectious atheroma	58	12	37	9		84.5
	subcutaneous abscess	24	6	13	3	2	79.2
	felon	14	7	4	2	1	78.6
	furuncle · carbuncle	13	2	11			100
	others	7	2	4			85.7
	sub-total	116	29	69	14	4	84.5
Mastitis		15	4	6	4	1	66.7
Periproctal abscess		23	8	14	1		95.7
Infectious decubitus		2			1	1	0.0
Secondary infections	operative wound	37	5	18	10	4	62.2
	wound	40	7	27	5	1	85.0
	burn	22	5	12	4	1	77.3
	sub-total	99	17	57	19	6	74.7
Cholecystitis · cholangitis		6	3	2	1		83.3
Others		6	2	3			83.3
Total		267	63	151	40	13	80.1

った。複数菌感染例では著効17例，有効41例，やや有効11例，無効8例(有効率75.3%)であった。投与開始前菌分離例211例での臨床効果は，著効51例，有効121例，やや有効28例，無効11例(有効率81.5%)であった。

3. 細菌学的効果

投与開始前に病巣より菌が分離された211例の中で，菌消長を検討し得た症例は184例であった。排膿なしを含めた菌消失154例，部分消失5例，存続20例，菌交代5例であり，菌消失率(菌分離症例に対する「消失」および「菌交代」症例の比率)は86.4%(159/184例)であり，陰性化率(「消失」例の比率)は83.7%(154/184例)であった(Table 6)。

投与開始前分離菌328株のうち277株でその消長が判定し得た。菌消失率は，*S. aureus* 88.2%(60/68株)，CNS89.1%(49/55株)，*Streptococcus* spp. 88.9%(16/18株)，*Enterococcus* spp. 73.7%(14/19株)，*E. coli* 100%(18/18株)，*Klebsiella pneumoniae* 87.5%(7/8株)，*Pseudomonas aeruginosa* 40.0%(2/5株)，*Peptostreptococcus* spp. 90.5%(19/21株)，*Bacteroides* spp. 83.3%(5/6株)などであった。グラム陽性菌としては87.3%(145/166株)，グラム陰性菌89.8%(53/59株)，嫌気性菌94.2%(49/52株)であり，全体で89.2%(247/277株)であった(Table 7)。

これら分離菌のうちMICを測定し得た主な菌種は*S.*

aureus 67株，CNS 63株，*Streptococcus* spp. 20株，*Enterococcus* spp. 22株，*E. coli* 23株，*K. pneumoniae* 9株，*P. aeruginosa* 6株，*Peptostreptococcus* spp. 22株，*Bacteroides* spp. 6株であり，これらに対するLVFX，OFLX，CPFX，ABPC，CCL各薬剤のMIC分布をTable 8に，そして抗菌活性を検討し得た全分離菌300株に対するMIC分布をFig. 2に示した。*S. aureus*に対するCPFX，CCL，ABPCの90%最小発育阻止濃度(MIC₉₀)は100μg/ml以上であったのに対し，LVFXのMIC₉₀は12.5μg/mlであった。今回分離された*S. aureus*の菌株の中にはmethicillin (DMPPC)に対するMICが12.5μg/ml以上を示すDMPPC耐性株をMRSAとすると，18株が含まれており，これらMRSAに対するMIC₉₀はいずれの薬剤も100μg/ml以上であった。それ以外のDMPPC感受性*S. aureus* (MSSA)に対するMIC₉₀は，LVFX 0.39μg/ml，OFLX 0.78μg/ml，CPFX 0.78μg/ml，ABPC 25μg/ml，CCL 12.5μg/mlであった。CNSに対する各薬剤のMIC₉₀は，OFLX 1.56μg/ml，CPFX 0.78μg/ml，ABPC 12.5μg/ml，CCL 12.5μg/mlであったのに対し，LVFXは0.78μg/mlであった。またLVFXは*Streptococcus* spp.，*Enterococcus* spp.，*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa* および*Peptostreptococcus* spp.に対してCPFXとほぼ同様のMIC分布を示し，*Streptococcus* spp. 0.78～3.13μg/ml，*Enterococcus* spp. 0.20～3.13μg/ml，*E. coli* および*K. pneumoniae* 0.20

Table 4. Clinical response classified by daily dose and severity

Items		No. of patients	Efficacy rate (%)							total
			skin and soft tissue infections	mastitis	periproctal abscess	infectious decubitus	secondary infections	cholecystitis and cholangitis	others	
Daily dose	200mg b.i.d.	4	3/3 (100)				1/1			4/4 (100)
	300mg t.i.d.	213	82/98 (83.7)	9/11 (81.8)	17/17 (100)		60/76 (78.9)	5/5 (100)	5/6 (83.3)	178/213 (83.6)
	400mg b.i.d.	28	8/10 (80.0)	1/2 (50.0)		0/2 (0.0)	9/14 (64.3)			18/28 (64.3)
	600mg t.i.d.	22	5/5 (100)	0/2 (0.0)	5/6 (83.3)		4/8 (50.0)	0/1		14/22 (63.6)
Severity	mild	125	53/61 (86.9)	2/3	10/11 (90.9)	0/1	40/47 (85.1)	1/2		106/125 (84.8)
	moderate	136	44/54 (81.5)	8/12 (66.7)	8/8 (100)	0/1	33/51 (64.7)	4/4	5/6 (83.3)	102/136 (75.0)
	severe	6	1/1		4/4	0/2	1/1			6/6 (100)

Table 5. Clinical response classified by isolated bacteria

Isolated bacteria		No. of patients	Efficacy				Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
Monomicrobial infection	<u>gram positive aerobe</u>						
	<i>S. aureus</i>	55	16	33	5	1	49/55 (89.1)
	CNS*	39	7	23	7	2	30/39 (76.9)
	<i>E. faecalis</i>	2		1	1		1/2
	<i>E. avium</i>	1		1			1/1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	2		2			2/2
	sub-total	99	23	60	13	3	83/99 (83.8)
	<u>gram negative bacteria</u>						
	<i>E. coli</i>	9	3	5	1		8/9 (88.9)
	<i>C. freundii</i>	1	1				1/1
	<i>K. pneumoniae</i>	1		1			1/1
	<i>K. oxytoca</i>	1	1				1/1
	<i>S. marcescens</i>	2		2			2/2
	<i>Proteus</i> sp.	1	1				1/1
	<i>P. mirabilis</i>	2		1	1		1/2
	<i>P. aeruginosa</i>	2		1	1		1/2
<i>M. morgani</i>	1		1			1/1	
<i>A. d. xylosoxidans</i> **	1	1				1/1	
sub-total	21	7	11	3	0	18/21 (85.7)	
<u>anaerobe</u>							
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1		1			1/1	
<i>P. magnus</i>	4	3	1			4/4	
<i>P. asaccharolyticus</i>	2		1	1		1/2	
<i>P. granulosum</i>	3	1	2			3/3	
<i>C. perfringens</i>	1		1			1/1	
<i>S. morbillorum</i>	1		1			1/1	
anaerobic GPC***	2		2			2/2	
sub-total	14	4	9	1	0	13/14 (92.9)	
Polymicrobial infection	GPC	15	2	9	1	3	11/15 (73.3)
	GNR****	2		2			2/2
	GPC+GNR	20	5	13	2		18/20 (90.0)
	anaerobe	4	1	1		2	2/4
	GPC+anaerobe	23	3	12	5	3	15/23 (65.2)
	GNR+anaerobe	8	3	3	2		6/8 (75.0)
	GPC+GNR+anaerobe	5	3	1	1		4/5
sub-total	77	17	41	11	8	58/77 (75.3)	
Total	211	51	121	28	11	172/211 (81.5)	

* CNS : coagulase-negative staphylococci, ** *A.d. xylosoxidans* : *Alcaligenes denitrificans* subsp. *xylosoxidans*,

*** GPC : gram positive cocci, **** GNR : gram negative rods

Table 6. Bacteriological response classified by case

Isolated bacteria		No. of patients	Bacteriological response					Bacteriological cure rate (%)
			eradicated	partially eradicated	unchanged	replaced	not evaluable	
Monomicrobial infection	<u>gram positive aerobe</u>							
	<i>S. aureus</i>	55	48	0	5	0	2	48/53 (90.6)
	CNS	39	30	0	3	0	6	30/33 (90.9)
	<i>E. faecalis</i>	2	0	0	2	0	0	0/2
	<i>E. avium</i>	1	1	0	0	0	0	1/1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	2	2	0	0	0	0	2/2
	sub-total	99	81	0	10	0	8	81/91 (89.0)
	<u>gram negative aerobe</u>							
	<i>E. coli</i>	9	7	0	0	1	1	8/8 (100)
	<i>C. freundii</i>	1	0	0	1	0	0	0/1
	<i>K. pneumoniae</i>	1	0	0	1	0	0	0/1
	<i>K. oxytoca</i>	1	1	0	0	0	0	1/1
	<i>S. marcescens</i>	2	1	0	1	0	0	1/2
	<i>Proteus</i> sp.	1	1	0	0	0	0	1/1
	<i>P. mirabilis</i>	2	2	0	0	0	0	2/2
	<i>P. aeruginosa</i>	2	0	0	1	0	1	0/1
	<i>M. morganii</i>	1	1	0	0	0	0	1/1
	<i>A. d. xylosoxidans</i>	1	1	0	0	0	0	1/1
	sub-total	21	14	0	4	1	2	15/19 (78.9)
<u>anaerobe</u>								
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1	0	0	0	0	1/1	
<i>P. magnus</i>	4	4	0	0	0	0	4/4	
<i>P. asaccharolyticus</i>	2	1	0	1	0	0	1/2	
<i>P. granulosum</i>	3	3	0	0	0	0	3/3	
<i>C. perfringens</i>	1	1	0	0	0	0	1/1	
<i>S. morbillorum</i>	1	1	0	0	0	0	1/1	
anaerobic GPC	2	1	0	0	0	1	1/1	
sub-total	14	12	0	1	0	1	12/13 (92.3)	
Polymicrobial infection	GPC	15	10	1	2	0	2	10/13 (76.9)
	GNR	2	1	0	0	1	0	2/2
	GPC+GNR	20	12	1	2	0	5	12/15 (80.0)
	anaerobe	4	2	0	0	1	1	3/3
	GPC+anaerobe	23	13	3	1	1	5	14/18 (77.8)
	GNR+anaerobe	8	5	0	0	1	2	6/6 (100)
	GPC+GNR+anaerobe	5	4	0	0	0	1	4/4
	sub-total	77	47	5	5	4	16	51/61 (83.6)
Total		211	154	5	20	5	27	159/184 (86.4)

Table 7. Bacteriological response classified by isolated bacteria

Isolated bacteria	No. of patients	Bacteriological response			Eradication rate (%)
		eradicated	unchanged	not evaluable	
Gram positive aerobe					
<i>S. aureus</i>	72	60	8	4	60/68 (88.2)
CNS	68	49	6	13	49/55 (89.1)
<i>S. pyogenes</i>	5	4	1		4/5
<i>S. agalactiae</i>	5	3		2	3/3
<i>S. milleri</i>	5	4		1	4/4
<i>S. bovis</i>	2	2			2/2
<i>S. anginosus</i>	1			1	-
<i>S. equinus</i>	2		1	1	0/1
α -Streptococcus	1	1			1/1
γ -Streptococcus	2	1		1	1/1
D-Streptococcus	1	1			1/1
Streptococcus sp.	1	1			1/1
<i>E. faecalis</i>	17	10	5	2	10/15 (66.7)
<i>E. faecium</i>	1			1	-
<i>E. avium</i>	3	2		1	2/2
<i>E. durans</i>	2	2			2/2
<i>Micrococcus</i> sp.	1			1	-
<i>Corynebacterium</i> sp.	5	5			5/5
Sub-total	194	145	21	28	145/166 (87.3)
Gram negative aerobe					
<i>E. coli</i>	25	18		7	18/18 (100)
<i>C. freundii</i>	3	2	1		2/3
<i>K. pneumoniae</i>	9	7	1	1	7/8 (87.5)
<i>K. oxytoca</i>	2	2			2/2
<i>E. cloacae</i>	4	3		1	3/3
<i>S. marcescens</i>	2	1	1		1/2
<i>A. calcoaceticus</i>	2	2			2/2
<i>Proteus</i> sp.	1	1			1/1
<i>P. mirabilis</i>	4	4			4/4
<i>P. rettgeri</i>	1	1			1/1
<i>P. stuartii</i>	1	1			1/1
<i>P. aeruginosa</i>	7	2	3	2	2/5
<i>P. diminuta</i>	1	1			1/1
<i>M. morgani</i>	3	3			3/3
<i>A. hydrophila</i>	1	1			1/1
<i>A.d. xylosoxidans</i>	1	1			1/1
<i>P. multocida</i>	1	1			1/1
GNF-GNR*	2	2			2/2
Sub-total	70	53	6	11	53/59 (89.8)
Anaerobe					
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	3	3			3/3
<i>P. magnus</i>	14	13	1		13/14 (92.9)
<i>P. micros</i>	1	1			1/1
<i>P. asaccharolyticus</i>	4	2	1	1	2/3
<i>P. prevotii</i>	3	3			3/3
<i>S. constellatus</i>	4	2		2	2/2
<i>S. morbillorum</i>	2	2			2/2
<i>S. saccharolyticus</i>	2	2			2/2
<i>P. acnes</i>	2	2			2/2
<i>P. granulosum</i>	4	4			4/4
<i>Veillonella</i> sp.	2	1		1	1/1
<i>Bacteroides</i> sp.	2	1		1	1/1
<i>B. fragilis</i>	2	1	1		1/2
<i>B. distasonis</i>	1			1	1/1
<i>B. capillosus</i>	3	3			3/3
<i>C. perfringens</i>	1	1			1/1
<i>E. limosum</i>	1	1			1/1
<i>E. lentum</i>	2	2			2/2
Anaerobic GPC	4	2		2	2/2
Anaerobic GPR**	5	2		3	2/2
Anaerobic GNC***	1	1			1/1
Anaerobic GNR	1			1	-
Sub-total	64	49	3	12	49/52 (94.2)
Total	328	247	30	51	247/277 (89.2)

* GNF-GNR : glucose non-fermentative gram-negative rods, ** GPR : gram positive rods, *** GNC : gram negative cocci

Table 8. Susceptibility of isolated bacteria

Isolated bacteria (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		range	50%	80%	90%
MSSA (49)	LVFX	0.20 ~ 0.78	0.20	0.39	0.39
	OFLX	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78	0.78
	CPFX	0.20 ~ 3.13	0.39	0.78	0.78
	ABPC	≤ 0.05 ~ 100	3.13	25	25
	CCL	0.39 ~ 50	3.13	6.25	12.5
MRSA (18)	LVFX	0.20 ~ >100	3.13	50	>100
	OFLX	0.39 ~ >100	6.25	100	>100
	CPFX	0.39 ~ >100	6.25	100	>100
	ABPC	12.5 ~ >100	100	>100	>100
	CCL	50 ~ >100	>100	>100	>100
CNS (63)	LVFX	0.10 ~ 50	0.20	0.39	0.78
	OFLX	0.20 ~ 100	0.39	0.78	1.56
	CPFX	0.10 ~ 100	0.39	0.39	0.78
	ABPC	≤ 0.05 ~ 100	0.39	3.13	12.5
	CCL	0.20 ~ 50	1.56	6.25	12.5
<i>Streptococcus</i> spp. (20)	LVFX	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56	3.13
	OFLX	1.56 ~ 6.25	3.13	3.13	3.13
	CPFX	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56	3.13
	ABPC	≤ 0.05 ~ 1.56	≤ 0.05	0.20	0.39
	CCL	0.10 ~ 6.25	0.39	1.56	3.13
<i>Enterococcus</i> spp. (22)	LVFX	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56	1.56
	OFLX	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13	3.13
	CPFX	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56	1.56
	ABPC	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13	3.13
	CCL	0.39 ~ >100	50	100	100
<i>E. coli</i> (23)	LVFX	≤ 0.05 ~ 0.10	≤ 0.05	0.10	0.10
	OFLX	≤ 0.05 ~ 0.20	0.10	0.20	0.20
	CPFX	≤ 0.05 ~ 0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	ABPC	3.13 ~ >100	6.25	25	>100
	CCL	0.78 ~ >100	3.13	12.5	50
<i>K. pneumoniae</i> (9)	LVFX	≤ 0.05 ~ 0.10	0.10	0.10	0.10
	OFLX	0.10 ~ 0.20	0.20	0.20	0.20
	CPFX	≤ 0.05 ~ 0.20	≤ 0.05	0.10	0.20
	ABPC	25 ~ 50	25	50	50
	CCL	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13	3.13
<i>P. aeruginosa</i> (6)	LVFX	0.39 ~ 6.25	0.78	3.13	6.25
	OFLX	0.78 ~ 25	3.13	6.25	25
	CPFX	0.20 ~ 6.25	0.39	0.78	6.25
	ABPC	>100	>100	>100	>100
	CCL	>100	>100	>100	>100
<i>Peptostreptococcus</i> spp. (22)	LVFX	0.39 ~ 3.13	0.78	0.78	1.56
	OFLX	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56	3.13
	CPFX	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56	1.56
	ABPC	≤ 0.05 ~ 0.20	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	CCL	0.10 ~ 100	0.78	1.56	1.56
<i>Bacteroides</i> spp. (6)	LVFX	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78	0.78
	OFLX	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56	1.56
	CPFX	1.56 ~ 6.25	3.13	6.25	6.25
	ABPC	0.10 ~ >100	3.13	>100	>100
	CCL	1.56 ~ >100	>100	>100	>100

μg/ml以下, *P. aeruginosa* 0.20~6.25 μg/ml, *Peptostreptococcus* spp. 0.39~3.13 μg/mlであった。一方, *Bacteroides* spp.に対しては, CPFXのMICが1.56~6.25 μg/mlの範囲に分布しているのに対し, LVFXは約4倍強い0.39~0.78 μg/mlのMIC分布を示した。全分離菌株に対するLVFXのMIC₉₀は1.56 μg/mlであり, OFLXおよびCPFXの3.13 μg/mlの1/2であった。すなわちLVFXはCPFXと同等ないしはそれ以上の, またOFLXの約2倍強い抗菌活性を示した。

4. 副作用および臨床検査値異常変動

副作用判定対象症例275例のうち本剤投与に起因すると考えられる副作用は, 悪寒・発熱を伴う下痢1例, 軟便1例, 腹痛・下痢1例, 嘔気1例, 胃部不快感1例, 胃部膨満感1例の計6例(発現率2.2%)に認められたが, いずれも軽度で一過性の症状であった(Table 9)。

本剤投与との因果関係が疑われる臨床検査値異常変動(悪化)は4例に認められたが, いずれも軽度であった。その内訳は白血球数増多(10,600→13,700/mm³, 追跡時12,500/mm³)1例, 好酸球増多(0%→8%)1例, s-GOT上昇(26→49U/l)・LDH上昇(569→745U/l)1例, s-GPT上昇(21→43U/l)1例であった。これら異

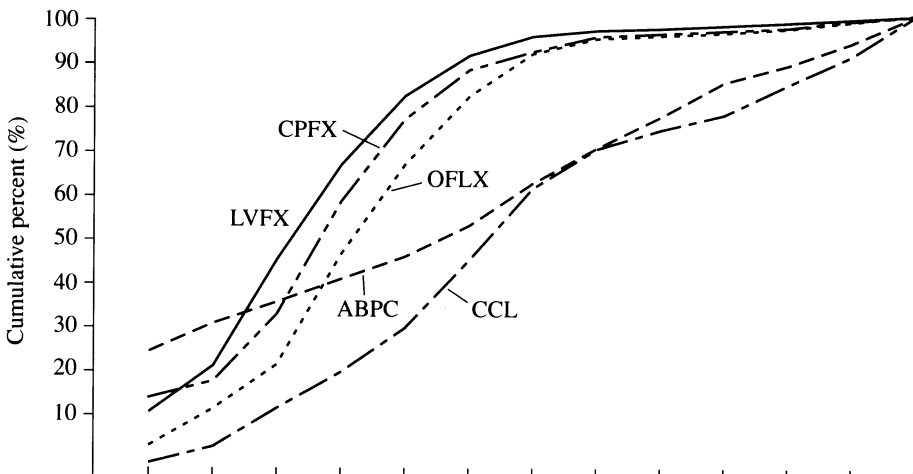
常変動症例の中には, 感染症が治癒したため以後の追跡調査を行い得なかった症例があったが, 来院中は特に問題と考えられるものは認められなかった(Table 10)。

5. 有用性

有用率(「極めて有用」と「有用」の比率)は, 浅在性化膿性疾患84.5%(98/116例), 乳腺炎86.7%(13/15例), 肛門周囲膿瘍95.7%(22/23例), (表在性)二次感染75.2%(76/101例)[手術創60.5%(23/38例), 外傷85.4%(35/41例), 熱傷81.8%(18/22例)]などで

Table 9. Side effects

No. of patients evaluated		275
No. of patients with side effects		6
Incidence of side effects (%)		2.2
Item	diarrhea with chill and fever	1
	soft feces	1
	diarrhea with abdominal pain	1
	nausea	1
	stomach discomfort	1
	heavy feeling in the stomach	1



MIC (μg/ml)	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	MIC ₉₀
LVFX	34	28	74	61	49	26	14	4	2	2	3	1	2	1.56
OFLX	12	23	29	72	61	49	28	12	3	3	2	4	2	3.13
CPFEX	45	10	42	76	57	35	12	10	3	1	1	5	3	3.13
ABPC	76	18	14	16	15	19	30	21	21	24	11	14	19	100
CCL	1	10	25	26	30	43	50	25	14	9	20	18	27	100

Fig. 2. *In vitro* antibacterial activities against all clinical isolates.

あり、全体では81.4%(219/269例)であった。1日投与量別にみると300mg分3で84.2%(181/215例)、600mg分3で72.7%(16/22例)であり、400mg分2では64.3%(18/28例)と低い傾向にあった(Table 11)。

Ⅲ. 考 察

キノロン系経口抗菌剤であるOFLXは、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力により既に各種感染症に広く臨床で使用されている⁹⁾。このOFLXのS(-)体であるLVFX¹⁾は、今回の臨床試験における外科感染症臨床分離菌に対し、総じてOFLXの約2倍強い抗菌活性を有し、OFLXと同様にグラム陽性菌、グラム陰性菌、さらには嫌気性菌に対し抗菌スペクトルを持つことが示された。これらの成績は、本剤の保存菌株ないしは臨床分離株を用いた*in vitro*抗菌活性に関する報告^{5,11,12)}と一致していた。また本剤はCPF¹⁾と比較すると同等、ないしは*S. aureus*や*Bacteroides*属などのある菌種に対してはより強い抗菌活性を示した。すなわちLVFXは、外科領域において高率に分離される*S. aureus*、CNS、*Streptococcus* spp.、*Enterococcus* spp.な

Table 10. Abnormal alterations of laboratory findings

No. of patients evaluated		150
No. of patients with abnormalities		4
Incidence of abnormalities (%)		2.7
Item	leukocytosis	1
	eosinophilia	1
	s-GOT ↑ · LDH ↑	1
	s-GPT ↑	1

どのグラム陽性菌、*E. coli*、*P. aeruginosa*などのグラム陰性菌、さらには*Peptostreptococcus* spp.、*Bacteroides* spp.などの嫌気性菌に対しより優れた抗菌活性を有すると考えられた。これらの*in vitro*の成績を反映し、臨床使用成績での菌消失率は*S. aureus* 88.2%、CNS 89.1%、*Streptococcus* spp. 88.9%、*E. coli* 100%、*Peptostreptococcus* spp. 90.5%、*Bacteroides* spp. 83.3%などと高く、評価対象となった277株のうち247株(89.2%)が消失した。

臨床効果は、浅在性化膿性疾患、肛門周囲膿瘍および胆嚢炎・胆管炎に対する有効率はそれぞれ84.5%、95.7%、83.3%と良好であったが、乳腺炎および表在性二次感染に対する有効率はそれぞれ66.7%および74.7%とやや低率であった。表在性二次感染の内訳をみると、手術創二次感染62.2%、外傷二次感染85.0%、熱傷二次感染77.3%であった。これらの成績は、OFLXの臨床試験成績¹³⁾とほぼ一致していた。また全体の有効率80.1%は、近年開発された新薬の有効率、すなわちtosufloxacin¹⁴⁾85.4%、floxacin¹⁵⁾85.0%、sparfloxacin¹⁶⁾78.3%、とほぼ同等であり、本剤の外科領域感染症に対する有効性が示唆された。

重症度別にみると、症例数が6例と少ないものの重症例の有効率は100%と高く、軽症例84.8%、中等症例75.0%であり、重症度との間には必ずしも相関性は認められなかった。投与開始前に菌が検出された症例で分離菌別に有効率を検討すると、グラム陽性菌単独感染83.8%、グラム陰性菌単独感染85.7%、嫌気性菌単独感染が92.9%、複数菌感染が75.3%、全体で211例中81.5%が有効以上の結果であった。また他剤無効

Table 11. Utility

Daily dose	No. of patients	Utility rate (%)							Total
		skin and soft tissue infection	mastitis	periproctal abscess	infectious decubitus	secondary infections	cholecystitis and cholangitis	others	
200mg b.i.d.	4	3/3				1/1			4/4
300mg t.i.d.	215	82/98 (83.7)	10/11 (90.9)	17/17 (100)		62/78 (79.5)	5/5 (100)	5/6 (83.3)	181/215 (84.2)
400mg b.i.d.	28	8/10 (80.0)	1/2		0/2	9/14 (64.3)			18/28 (64.3)
600mg t.i.d.	22	5/5 (100)	2/2	5/6 (83.3)		4/8 (50.0)	0/1		16/22 (72.7)
Total	269	98/116 (84.5)	13/15 (86.7)	22/23 (95.7)	0/2	74/101 (75.2)	5/6 (83.3)	5/6 (83.3)	219/269 (81.4)

症例に対しても75.0%と優れた有効率が得られた。これらの成績は、OFLXの臨床試験成績¹³⁾と同様であった。

投与量との関係については、1日投与量300mg分3投与が213例と多く、その有効率は83.6%と良好であったが、1日投与量400mg分2および600mg分3での有効率が約60%と低率であった。この成績は症例数が20余例と少なかったことに加え、乳腺炎や二次感染さらには感染性褥瘡などの有効率が比較的低い疾患の占める割合が大きかったことが原因と考えられた。浅在性化膿性疾患に限って投与量別臨床効果をみると、300mg分3、400mg分2および600mg分3の有効率は、それぞれ83.7%、80.0%および100%であり、投与量との相関性は認められなかった。

近年臨床で分離頻度の増加で問題となっているMRSAは、主として外来症例を中心とした今回の検討で*S. aureus* 67株中に18株(26.9%)含まれていた。MSSAに対するOFLXおよびCPFXのMICが3.13 μ g/ml以下に分布しているのに対し、MRSAに対するこれら2薬剤のMICは、その半数以上の菌株が6.25 μ g/ml以上に分布し、100 μ g/ml以上のMICを示す菌株も多くみられた。MRSA分離症例18例中16例が二次感染であったが、これらMRSA感染症に対する有効率および菌消失率はそれぞれ88.9%および77.8%と高かった。症例数が少ないが、MRSA感染症に対しても本剤の有効性が考えられた。

副作用は、下痢、嘔気、胃部膨満感などの消化器症状が275例中6例(2.2%)にみられたのみであり、低い発現率と考えられた。またいずれも軽度であり、下痢および嘔気の3例は投与中止後直ちに治癒する一過性のものであり、また胃部膨満感などの症状を示した残り3症例は投与を継続し得る程度のものであった。臨床検査値異常変動も4例(1.6%)において白血球数増多、好酸球増多、s-GOT上昇・LDH上昇、s-GPT上昇がみられたが、いずれも軽度なものであった。またこの他にキノロン系でみられることのある神経症状なども認めなかった。この成績より、OFLX^{6,7)}と同様に、LVFXの安全性が極めて高いことが示唆された。

以上、外科領域感染症を対象とした臨床試験を実施した結果、LVFXは分離株に対し強い抗菌活性を示し、かつ高い臨床効果および優れた安全性を認めた。これらの成績より本剤は外科領域感染症の治療に有用であると考えられた。

文 献

1) Atarashi S, Yokohama S, Yamazaki K, Sakano K, Imamura M, and Hayakawa I: Synthesis and

antibacterial activities of optically active ofloxacin and its fluoromethyl derivative. *Chem Pharm Bull* 35: 1896~1902, 1987

- 2) Hayakawa I, Atarashi S, Yokohama S, Imamura M, Sakano K, and Furukawa M: Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 163~164, 1986
- 3) Sakano K, Yokohama S, Hayakawa I, Atarashi S, and Kadoya S: Optical resolution of (R, S)-3-acetoxymethyl-7, 8-difluoro-2, 3-dihydro-4H-[1,4] benzoxazine. *Agric Biol Chem* 51: 1265~1270, 1987
- 4) Imamura M, Shibamura I, Hayakawa I, and Osada Y: Inhibition of DNA gyrase by optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 325~327, 1987
- 5) Une T, Fujimoto T, Sato K, and Osada Y: *In vitro* activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1336~1340, 1988
- 6) 勝 正孝, 齋藤 篤: 総説[最新の抗菌薬 X VI] Ofloxacin. *Jap J Antibiotics* 39: 889~904, 1986
- 7) Sawada M, Nakamura S, Yamada A, Kobayashi T, and Okada S: Phase IV study and post-marketing surveillance of ofloxacin in Japan. *Chemotherapy* 37: 134~142, 1991
- 8) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Okazaki O, Hashimoto S, and Tachizawa H: Pharmacokinetics of DR-3355, a new quinolone, in healthy volunteers. *The 28th ICAAC*, No. 951, Oct. 23~26, 1988
- 9) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 10) 嫌気性菌MIC測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法. *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979
- 11) Fujimoto T and Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity of DR-3355, the S-(-)-isomer of ofloxacin. *Chemotherapy* 36: 268~276, 1990
- 12) Tanaka M, Otsuki M, Une T, and Nishino T: *In vitro* and *in vivo* activity of DR-3355, an optically active isomer of ofloxacin. *J Antimicrob*

- rob chemother 26: 659~666, 1990
- 13) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DL-8280, 名古屋, 1982
- 14) 第34回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。T-3262, 東京, 1987
- 15) 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。AM833 (Fleroxacin), 和歌山, 1989
- 16) 河田幸道, 原 耕平: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Sparfloxacin (AT-4140), 岐阜, 1990

CLINICAL EVALUATION OF LEVOFLOXACIN, A NEW QUINOLONE, IN PATIENTS WITH SURGICAL INFECTIONS

Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Shu Ishikawa, Keiji Mashita, Katsuya Suzui, Hiroshi Ishihara, Susumu Watanabe, Nobuatsu Tsuruga, Osamu Sakakibara, Masahide Andoh, Akihiko Iwai, Takashi Ohkubo, Akira Mizuno, Keiji Matsugaki, Susumu Hosono, Akishige Nakamura, Keiichi Hori and Masazumi Hisada
First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School,
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan,
and affiliated institutions

Yasuo Sawada, Ikuo Hashimoto and Takashi Nakamura*
Department of Surgery, Tenshi General Hospital
(*Teshikaga National Hospital)

Hideo Ise, Osamu Kitayama, Yutaka Abe, Ritsuro Usui, Akihito Moriyasu
and Seiki Matsuno
First Department of Surgery, School of Medicine, Tohoku University

Takashi Tanaka, Shigetomi Iwai, Takeshi Sato and Satoya Ushio
Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University
and an affiliated institution

Issei Nakayama, Emiko Yamaji, Yozo Akieda, Toshiaki Suzuki, Tetsuya Watanabe
and Kanji Itokawa
Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University
and affiliated institutions

Shigeo Ono, Toyoharu Tanaka and Shigetsugu Kato
Department of Surgery, Tokyo Dental College

Hiroaki Fukagawa and Katsuhiko Nohga
Department of Surgery, Kawasaki Municipal Hospital

Hiroaki Kinoshita, Ken Morimoto, Mikio Fujimoto, Takami Ueda, Kunio Ohmori,
Sanae Hirata, Osamu Yamazaki, Susumu Doi and Katsuji Sakai**
Second Department of Surgery, School of Medicine, Osaka City University
and affiliated institutions
(*Tanabe Central Hospital)

Hiroshi Tanimura

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College

Kunzo Orita and Akira Gouti

First Department of Surgery, School of Medicine, Okayama University

Takashi Yokoyama and Takashi Kodama

First Department of Surgery, General Medicine, Hiroshima University Hospital

Yuichiro Matsuura

First Department of Surgery, School of Medicine, Hiroshima University

Hiroshi Yamamoto, Atsushi Haruta, Satoshi Tamesue, Yushi Kuroda, Tetsuro Nishida
and Hidehiko Shimura

First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University

Koichi Deguchi

Research Section, Tokyo Clinical Research Center

A research group involving 12 key institutions and affiliated institutions clinically evaluated the effectiveness of levofloxacin (LVFX, DR-3355), a newly-developed quinolone, against surgical infections.

LVFX was orally administered to 292 patients, most receiving 300 mg daily for 3 to 10 days. The clinical efficacy was examined in 267 evaluable patients, 116 with skin and soft tissue infections, 15 with mastitis, 23 with periproctal abscess cases, 99 with wound infections, six with biliary tract infections and eight others. The remaining 25 patients dropped out or were excluded. LVFX was effective (good or excellent) in 80.1% of the 267 cases: in 84.5% of skin and soft tissue infection cases, 66.7% of mastitis cases, 95.7% of periproctal abscess cases, 74.7% of wound infection cases, and 83.3% of biliary tract infection cases. Cure or improvement was achieved in 81.5% of 211 cases whose pathogens were identified. Bacterial eradication was achieved in 86.4% of 184 evaluable patients. Regarding the bacterial responses against pathogens, 89.2% of a total of 277 strains were eradicated; 88.2% of 68 strains of *Staphylococcus aureus*; 89.1% of 55 strains of coagulase-negative staphylococci, 88.9% 18 strains of *Streptococcus* spp., 73.7% of 19 strains of *Enterococcus* spp., all 18 strains of *Escherichia coli*, 40.0% of 5 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, 90.5% of 21 strains of *Peptostreptococcus* spp., and 83.3% of 6 strains of *Bacteroides* spp.. LVFX showed a broad antibacterial spectrum including anaerobic organisms, having generally greater potency than ciprofloxacin and almost twice that of ofloxacin. The safety was evaluated in 275 cases. Side effects, which were mild and transitory, were mostly gastrointestinal symptoms such as diarrhea. Five abnormal laboratory test findings were seen in four cases: slight increases in LDH, s-GOT and s-GPT, mild eosinophilia and leukocytosis.

These results suggest that LVFX is effective against surgical infections and possesses a high degree of safety.