

Levofloxacinの皮膚科領域感染症に対する臨床的検討

高橋 久^{1,2)}・茂木祥子・小林深雪
帝京大学医学部皮膚科学教室*

西川武二・繁益弘志・山田晴義
慶應義塾大学医学部皮膚科学教室

深谷 徹・大河原 章
北海道大学医学部皮膚科学教室

朝田康夫・二村省三
関西医科大学皮膚科学教室

原田昭太郎・中西 浩・大河内仁志
高野志津子・玉木 毅
関東通信病院皮膚科

伊庭仁樹
済生会野江病院皮膚科

富澤尊儀・向井秀樹・山田耕次
関東労災病院皮膚科

中川光子
OMMメディカルセンター皮膚科

石橋康正²⁾・土田哲也
東京大学医学部皮膚科学教室

安野洋一・山西清文
京都府立医科大学皮膚科学教室

久木田 淳²⁾
帝京大学付属溝の口病院皮膚科

加賀美 潔・田村悦子・松崎ひろみ
京都第一赤十字病院皮膚科

石橋 明・比留間政太郎・川田 暁
防衛医科大学校皮膚科学教室

堀口裕治・立花隆夫・伊村明浩
副島宏美・山岡淳一・今村貞夫
京都大学医学部皮膚科学教室

漆畑 修・松岡芳隆
東邦大学第2皮膚科学教室

青島敏行
大津赤十字病院皮膚科

安西 喬・佐藤昌三
日本赤十字社医療センター皮膚科

高橋千恵
滋賀県立成人病センター皮膚科

北原東一・米山英子・佐々木映子
本田光芳
日本医科大学皮膚科学教室

荒田次郎²⁾・神崎寛子・山田 琢
岡山大学医学部皮膚科学教室

日野治子・牧野寒河江・北原比呂人
関東中央病院皮膚科

梅村茂夫
岡山市立市民病院皮膚科

新村真人・澤田俊一・始関玲子
牧野弘和・上出良一・峰咲幸哲
東京慈恵会医科大学皮膚科学教室

片山治子
岡山済生会総合病院皮膚科

*〒173 東京都板橋区加賀2-11-1

西原修美・近藤明美
国立岡山病院皮膚科

林 久
社会保険栗林病院皮膚科

藤原愉高
岡山赤十字病院皮膚科

安元慎一郎・永江祥之介・松本忠彦
堀 嘉昭²⁾
九州大学医学部皮膚科学教室

三好 薫・中務晶弘
川崎医科大学附属川崎病院皮膚科

原 幸子
三信会原病院皮膚科

赤木 理
社会保険広島市民病院皮膚科

武石正昭・日高桂子
福岡赤十字病院皮膚科

中北 隆
高松赤十字病院皮膚科

佐藤恵美子
九州中央病院皮膚科

武田克之・内田尚之・久保宜明
二宮啓郎
徳島大学医学部皮膚科学教室

松本忠彦
福岡県社会保険医療協会稲築病院

斎藤一夫
徳島市民病院皮膚科

永江祥之介
雁の巣病院皮膚科

原田種雄
阿南共栄病院皮膚科

出口浩一³⁾
東京総合臨床検査センター研究部

定本靖司
健康保険鳴門病院皮膚科

¹⁾論文執筆者,²⁾世話人,³⁾細菌学的検査担当者

Oflxacin(OFLX)の一方の光学異性体 *l* 体であるlevofloxacin(LVFX, DR-3355)の 1) ヒト皮膚組織への移行および 2) 皮膚科領域感染症に対する有用性と 3) 細菌学的効果について検討した。

1) 39例について本剤200mg単回経口投与後の皮膚組織および血清中濃度を測定した。皮膚組織中濃度は0.00~8.49 μ g/g, 血清中濃度は0.14~3.86 μ g/mlであり, 組織中濃度/血清中濃度比は平均114.1%と良好な移行性を示した。

2) 最終全般改善度の疾患群別の有効率(改善以上)は第Ⅰ群78.9%(56/71), 第Ⅱ群93.4%(71/76), 第Ⅲ群100%(17/17), 第Ⅳ群96.7%(58/60), 第Ⅴ群94.0%(94/100), 第Ⅵ群88.5%(46/52)であった。

3) 細菌学的効果判定採用257例の陰性化率は, 全体で83.7%(215/257)であった。また投与前全分離菌380株に対するLVFXおよびOFLXのMICを測定したが, LVFXの全分離菌および*S. aureus*(134株)に対するMIC₈₀は0.78, 0.39 μ g/mlであり, OFLXの1/2であった。

4) 副作用は消化器症状を中心に422例中9例(2.1%), 臨床検査値異常変動は301例中15例(5.0%)において合計21件観察されたが, いずれも一過性のものであった。

以上の成績より, LVFXは皮膚組織への移行性が非常に良好であり, 皮膚科領域におい

て、OFLXの常用量の半量で有効かつ安全であり、有用な薬剤であることが示された。

Key words : Levofloxacin(LVFX), DR-3355, 光学異性体, 皮膚軟部組織感染症, Ofloxacin

Levofloxacin(LVFX, DR-3355)は第一製薬株式会社で創製されたニューキノロン系合成抗菌剤であり、ラセミ体であるofloxacin(OFLX)の一方の光学異性体 ℓ 体である。本剤はOFLXのほぼ2倍の抗菌活性を有し、OFLXと同様、嫌気性菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、幅広い抗菌スペクトラム、強い抗菌力を有する¹⁾。また、体内動態はOFLXとほぼ同様であり、高い組織移行性を示す^{2,3)}。

今回、我々は皮膚科領域感染症に対する本剤の有効性、安全性および有用性を検討するためオープン臨床試験を実施し、併せてヒト皮膚組織への移行についても検討したので、以下にその成績を報告する。

I. 皮膚組織への移行

1. 対象と方法

平成元年11月から平成2年5月までに、帝京大学、東京大学、関東労災病院、東京慈恵会医科大学、岡山大学、九州大学の皮膚科を受診した入院および外来患者40例を対象とした。そのうち39例については、空腹時または食後に200mgを単回投与し、1例については100mg1日3回7日間食後投与を行って、投与50分後～237分後に血清および皮膚組織を採取し、HPLC法にて薬剤濃度の測定を行った。

2. 成績

LVFX単回投与した際のLVFXの皮膚組織中濃度および血清中は、Table 1に示すように、投与50分後～237分後にそれぞれ0.00～8.49 $\mu\text{g/g}$ 、0.14～3.86 $\mu\text{g/ml}$ であり、39例の幾何学的平均値では組織中濃度/血清中濃度比が114.1%であった。なお、7日間に亘って1日300mgを連続投与した例においては、最終投与180分後で、皮膚組織中濃度2.06 $\mu\text{g/g}$ 、血清中濃度1.19 $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚組織中濃度/血清中濃度比は平均173.2%であった(Table 2)。

II. 臨床効果の検討

1. 対象疾患

皮膚の細菌感染症を起炎菌別、病変の病理学的発症機序から推定して経過と治療効果が類似していると考えられる次の6群に分類した。

第Ⅰ群：毛嚢(包)炎、尋常性毛瘡

第Ⅱ群：癬、癬腫症、よう

第Ⅲ群：伝染性膿痂疹

第Ⅳ群：丹毒、蜂巣炎(蜂窩織炎)、リンパ管(節)炎、化膿性爪囲炎

第Ⅴ群：集簇性痤瘡、皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、感染性粉瘤

第Ⅵ群：二次感染症、感染性褥創

2. 対象患者

症状所見が細菌感染症として明確な16歳以上の患者を対象とした(入院、外来は問わず)。ただし、下記に該当する患者は除外することとした。

- 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患者
- 2) 他の抗菌剤による治療を必要とする患者
- 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患者
- 4) 投与開始前にLVFXまたはOFLXが投与されていた患者
- 5) キノロン系抗菌剤にアレルギー既往のある患者
- 6) 高度の心、肝あるいは腎機能障害のある患者
- 7) 妊婦、妊娠している可能性のある患者または授乳中の患者
- 8) 基礎疾患、合併症が重篤で試験薬剤の有効性、安全性の判定に影響を及ぼすと考えられる患者
- 9) その他担当医が不適当と判断した患者

3. 患者の同意

投与開始前に本治療の目的および内容を患者またはその保護者に説明して同意を得、同意の日付を調査表に記録することとした。

4. 試験薬剤

LVFX100mg錠(1錠中にLVFX100mg含有)を使用した。

5. 投与方法および投与期間

1回100mg～200mgを1日2～3回経口投与した。

投与期間は原則として第Ⅰ群～第Ⅳ群および第Ⅵ群は7日間、第Ⅴ群は10日間とした。

6. 投与中止

下記の項目のいずれかに該当する場合、担当医の判断で投与を中止することができることとした。ただし、投与中止時に後述の投与終了時に準ずる所定の検査を行い、中止の理由、所見および中止後の経過について追跡調査を行って調査表に記録することとした。

- 1) 副作用、臨床検査値異常が発現し継続投与が困難と判断された場合
- 2) 試験薬剤の効果が期待できないと判断された

- 場合(可能なかぎり3日間以上投与後に判断する
のが望ましい)
- 3) 治癒により継続投与不要と判断された場合(ただし、最低3日分の処方量は投与する)
- 4) 患者から中止の申し出があった場合
- 5) その他、担当医が投与中止の必要を認めた場

- 合
7. 併用薬剤および外科的処置
- 試験期間中は他抗菌剤、制酸剤(ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウムゲル製剤)との併用は行わないこととした。また、薬効評価および安全性評価に影響を及ぼすと考えられるその他の薬剤の併用は原則と

Table 1. Skin and serum concentrations of levofloxacin after oral single administration with 200mg

No.	Time (min.)	Concentration		Ratio
		skin (µg/g)	serum (µg/ml) (Sampling time : min.)	skin/serum (%)
1	50	0.23	0.31	73.6
2	50	2.27	1.08	209.6
3	60	3.07	2.40	127.7
4	60	2.15	2.67	80.7
5	60	0.17	0.60	29.0
6	60	1.21	2.43	49.9
7	60	1.70	1.24	137.5
8	60	0.40	0.14	263.6
9	65	0.81	0.66 (60)	121.8
10	65	0.30	1.31	23.0
11	73	0.19	2.97	6.5
12	75	1.95	1.05	186.2
13	75	0.29	0.36	80.5
14	80	0.75	2.02	37.3
15	80	0.95	0.52	184.5
16	80	1.58	1.42	111.0
17	83	3.74	3.37 (65)	110.9
18	87	1.10	1.45	76.3
19	90	1.39	1.01	137.6
20	90	1.91	0.98	194.4
21	90	1.06	2.49	42.7
22	90	2.01	3.86	52.1
23	100	1.28	0.63	204.1
24	102	4.07	2.71 (125)	150.2
25	110	0.00	0.34	0.0
26	120	2.62	2.72	96.6
27	120	1.85	3.74	49.3
28	120	0.18	1.09	16.8
29	120	0.60	2.08	29.0
30	130	4.26	2.03	210.1
31	135	4.71	2.28 (125)	206.4
32	141	1.50	1.25 (120)	120.0
33	146	1.82	1.42 (125)	128.1
34	180	2.01	1.96	102.2
35	180	2.20	1.76	125.5
36	180	1.30	2.68	48.7
37	202	4.04	1.99 (187)	203.3
38	231	2.01	1.49 (180)	134.9
39	237	8.49	2.95 (185)	287.8

して行わないこととしたが、止むを得ず使用した場合は必ず薬剤名、投与量、投与期間等を調査表に記録することとした。

また、外科的処置は原則として行わないこととし、止むを得ず行った場合は調査表に記録することとした。

8. 観察項目とその評価基準および観察時期

1) 下記の自他覚症状について、第Ⅰ群～第Ⅳ群および第Ⅵ群では投与開始日、3日後(2～4日後)、5日後(5～6日後)、7日後(7～8日後)に、また、第Ⅴ群ではさらに10日後(9～11日後)に観察することとした。

第Ⅰ群：発赤、丘疹、膿疱、硬結

第Ⅱ群：発赤、腫脹、自発痛、圧痛、硬結、排膿

第Ⅲ群：発赤、水疱、びらん、発疹新生

第Ⅳ群：発赤、腫脹、自発痛、圧痛、硬結

第Ⅴ群：発赤、腫脹、自発痛、圧痛、硬結、丘疹、排膿、膿疱

第Ⅵ群：発赤、腫脹、自発痛、圧痛、膿苔付着、浸出液

2) 自他覚症状の程度

すべての項目について、次の5段階で評価した。

0：なし、1：軽度、2：中程度、3：高度、4：高度から増悪した場合

9. 副作用

副作用発現を疑う症状を認めた場合は、その種類、程度、発現日、転帰、処置、薬剤との関係などを調査表に記録することとした。

10. 臨床検査

投与開始前および投与終了後に次の臨床検査を実施することとし、異常変動を認めた場合は、可能な限り正常値または投与開始前値に復するまで追跡調査し、本剤との因果関係を調査表に記録することとした。

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、白血球像、血小板数など

血液生化学的検査：GOT、GPT、Al-P、LDH、ビリルビン(直接、総)、BUN、血清クレアチニン、血清電解質など

尿所見：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣など

その他：CRP、赤沈(1時間値)など

11. 細菌学的検査

細菌学的検査は投与開始前および投与終了後に実施することとした。各施設で採取した検体を、ケンキポーターに封入後、東京総合臨床検査センター研究部(責任者：出口浩一)に送付し、同所にて細菌の分離、同定およびLVFX、OFLX、ciprofloxacin(CPFX)、ceftaclor(CCL)およびampicillin(ABPC)の最小発育阻止濃度(MIC)を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¹⁾、嫌気性菌は同学会嫌気性菌最小発育阻止濃度(MIC)測定法²⁾にしたがって測定した。なお、*Staphylococcus aureus*が分離された場合はmethicillin(DMPPC)のMICも測定した。

12. 効果判定

1) 最終全般改善度

担当医が投与終了時に自他覚症状の推移をもとに病期、病勢などを考慮に入れて、次の7段階および「判定不能」で評価した。

1：治癒または略治、2：著明改善、3：改善、4：やや改善、5：不変、6：増悪、7：著しく増悪

2) 概括安全度

全投与期間を通じて副作用および臨床検査値の異常変動の有無を勘案し、次の4段階および「判定不能」で評価した。

1：安全(副作用・臨床検査値異常なし)

2：ほぼ安全(副作用・臨床検査値異常はあったが、無処置で投与継続)

3：安全性に問題あり(副作用・臨床検査値異常はあったが、他処置にて投与継続)

4：安全ではない(副作用・臨床検査値異常のため投与中止あるいは中止すべきであった)

3) 有用性

担当医が最終全般改善度、概括安全度などを勘案して次の5段階および「判定不能」で評価した。

1：極めて有用、2：有用、3：やや有用、4：有用とは思わない、5：好ましくない

4) 細菌学的効果

細菌学的検査結果に基づき、次の4段階および「判定不能」で評価した。

Table 2. Skin and serum concentrations of levofloxacin after continuous oral administration (100mg × 3/day)

No.	Duration (day)	Sampling time (min.)	Concentration		Ratio
			skin (μg/g)	serum (μg/ml)	skin/serum (%)
1	7	180	2.06	1.19	173.2

1：陰性化，2：一部消失，3：菌交代，4：不変
ただし，次のものは投与終了時に細菌学的検査を実施していない症例であっても，菌陰性化として扱った。

i) 治癒の症例

ii) 下記の症状が0(なし)になった症例

第Ⅰ群：膿疱

第Ⅱ，Ⅳ，Ⅴ群：腫脹，自発痛，圧痛，膿疱

第Ⅲ群：水疱，びらん

第Ⅵ群：膿苔付着，浸出液

13. 症例の取り扱い

本試験終了後，世話人による症例検討会を開催し，除外および脱落症例の決定，担当医の効果判定が著しく逸脱した症例について効果判定の正確化，分離菌の細菌学的効果判定に関する検討を行った。

14. 成績

総投与症例は427例であり，このうち，投与開始日

無症状であった2例，当然菌が分離されるべきびらん，潰瘍面を有する第Ⅲ群，第Ⅵ群で投与開始時菌陰性または細菌検査用検体未採取の21例を除外，投与開始日以降再来院しなかった5例，所定の判定日に観察がなされなかった20例，抗菌薬が併用された3例を脱落とし，最終全般改善度採用症例は376例となった。概括安全度については，投与開始日以降再来院しなかった5例および臨床検査が前後不揃いであった116例を除く306例を採用し，有用性採用例は286例であった。これらの症例は平成元年8月～平成2年8月の期間に集積されたものである。

1) 背景の内訳

最終全般改善度採用症例376例の背景の内訳をTable 3に示した。性別は，全体として男が多く，第Ⅴ群では特に顕著であった。年齢は，20代，30代と若年層が多かった。重症度は「中等症」が，投与開始時

Table 3. Backgrounds of characteristics

Group of disease		I	II	III	IV	V	VI	Total
Sex	male	41	44	10	28	69	28	220
	female	30	32	7	32	31	24	156
Age (yr)	~ 19	11	6	4	3	7	2	33
	20 ~ 29	28	28	5	13	16	6	96
	30 ~ 39	12	11	5	9	29	5	71
	40 ~ 49	11	9	1	16	11	2	50
	50 ~ 59	7	8	2	8	10	10	45
	60 ~ 69	1	7	0	7	16	10	41
	70 ~ 79	1	7	0	4	9	9	30
80 ~	0	0	0	0	2	8	10	
Severity of illness	mild	20	15	6	10	13	10	74
	moderate	45	52	10	43	83	35	268
	severe	6	9	1	7	4	7	34
Status of disease at the beginning of treatment	stationary	8	8	3	5	6	20	50
	aggravating	60	60	12	46	83	29	290
	remarkably	3	8	2	9	11	3	36
	aggravating							
Daily dose	100mg b. i. d.	14	12	1	5	11	7	50
	100mg t. i. d.	53	58	15	43	73	43	285
	200mg b. i. d.	2	2	0	4	7	1	16
	200mg t. i. d.	1	3	1	7	8	1	21
	changed	1	1	0	1	1	0	4
Duration of administration (days)	~ 3	5	4	3	3	3	3	21
	4 , 5	11	14	2	11	11	4	53
	6 , 7	42	46	10	40	34	37	209
	8 , 9	13	12	2	6	20	8	61
	10 ~ 12	0	0	0	0	32	0	32

病勢は「悪化中」が大半を占めた。また、1日投与量は、300mg(分3)が大半を占め、200mg(分2)が次に多かった。一方、投与期間(最終全般改善度判定時までの投与期間)は、第I群～第IV群および第VI群は7日間が、第V群は10日間が多かった。

2) 最終全般改善度

疾患別最終全般改善度をTable 4に示した。改善以上の有効率は、第I群では毛囊(包)炎79.4%(54/68)、尋常性毛瘡66.7%(2/3)であり、第II群では癬94.6%(53/56)、癬腫症100%(13/13)、よう71.4%(5/7)、第III群では伝染性膿痂疹100%(17/17)と全例が改善以上であった。また、第IV群では丹毒91.7%(11/12)、蜂巣炎(蜂窩織炎)100%(10/10)、リンパ管(節)炎92.9%(13/14)、化膿性爪囲炎100%(24/24)であり、第V群では集簇性瘡瘡100%(4/4)、皮下膿瘍92.3%(12/13)、化膿性汗腺炎100%(3/3)、感染性粉瘤93.8%(75/80)、さらに第VI群では熱傷二次感染症80.0%(4/5)、その他二次感染症92.0%(23/25)、感染性褥創86.4%(19/22)であった。なお、全疾患併せた有効率は91.0%(342/376)と高い値であった。

1日投与量別最終全般改善度は、Table 5に示すとおり、有効率は200mg(分2)で84.0%(42/50)、300mg(分3)で91.9%(262/285)、400mg(分2)で93.8%(15/16)、600mg(分3)で95.2%(20/21)であり、その他途中用量変更例では75.0%(3/4)であった。

重症度別最終全般改善度はTable 6に示すとおり、有効率は軽症89.2%(66/74)、中等症93.3%(250/268)、重症76.5%(26/34)であった。

投与開始時病勢別最終全般改善度は、Table 7に示すとおり、有効率は進行停止86.0%(43/50)、悪化中91.4%(265/290)、急激悪化中94.4%(34/36)であった。

3) 自他覚症状の推移

各群別の各症状の投与前後の推移の程度をTable 8～13に示した。第I群～第V群では投与後、80%以上の高い改善率が全症状項目において認められた。第VI群においても膿苔付着、浸出液の改善率は80%以上と高率を示した。

一方、各症状スコアの投与前後の差の平均値を最終全般改善度別にみると、第I群では全症状において、

Table 4. Final overall clinical efficacy

Group	Diagnosis	No. of cases	Cured	Remarkably improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Aggravated	Remarkably aggravated	Efficacy rate ^{a)} (%)
I	Folliculitis (includes Acne pustulosa)	68	23	17	14	7	7	0	0	79.4
	Sycosis vulgaris	3	1	1	0	0	0	1	0	66.7
II	Furuncle	56	32	19	2	1	0	1	1	94.6
	Furunculosis	13	5	8	0	0	0	0	0	100
	Carbuncle	7	2	1	2	1	1	0	0	71.4
III	Impetigo contagiosa	17	9	7	1	0	0	0	0	100
IV	Erysipelas	12	10	0	1	1	0	0	0	91.7
	Phlegmon	10	3	5	2	0	0	0	0	100
	Lymphangitis	14	9	4	0	1	0	0	0	92.9
	Suppurative paronychia (includes Panaritium)	24	8	12	4	0	0	0	0	100
V	Acne conglobata	4	0	3	1	0	0	0	0	100
	Subcutaneous abscess	13	5	6	1	0	1	0	0	92.3
	Suppurative hidradenitis	3	1	0	2	0	0	0	0	100
	Infected atheroma	80	36	28	11	2	1	1	1	93.8
VI	Secondary infection	5	2	0	2	1	0	0	0	80.0
	burn others	25	11	6	6	0	0	2	0	92.0
	Infected decubitus	22	3	6	10	1	1	1	0	86.4
Total		376	160	123	59	15	11	6	2	91.0

^{a)} Efficacy rate : (cured+remarkably improved+improved/no. of cases) × 100

第Ⅱ群では発赤、自発痛、第Ⅲ群では発赤、びらん、第Ⅳ群では発赤、硬結、腫脹、第Ⅴ群では腫脹、圧痛、排膿、そして、第Ⅵ群では腫脹、自発痛、圧痛、膿苔付着、浸出液において「著明改善」例と「改善」例との間に、0.50以上と大きな差がみられた。また、本剤が無効であった「不変」「増悪」「著しく増悪」例については、第Ⅴ群の圧痛、第Ⅵ群の自発痛、圧痛、膿苔付着にやや改善傾向がみられた以外は、ほとんどの症状において不変あるいは悪化がみられた (Table 14-1~6)。

4) 細菌学的効果

最終全般改善度採用例のうち305例において投与前に分離菌が検出されたが、そのうち257例において細菌学的効果判定が可能であった (Table 15)。陰性化率をみると、単独菌感染例においては *S. aureus* 88.9%

(80/ 90), coagulase-negative staphylococci (CNS) 88.8% (79/ 89), *Propionibacterium acnes* 81.8% (9/ 11)などであり、単独菌感染全症例における陰性化率は89.6% (189/211)と高率であった。また、複数菌感染例においては *S. aureus* を含む複数菌感染例で47.8% (11/23), CNSを含む複数菌感染例で66.7% (12/18)であった。

投与前全分離菌および *S. aureus* のLVFX, OFLX, CPFX, CCLおよびABPCに対する感受性分布 (接種菌液濃度: 10⁶CFU/ml)をTable 16, 17に示した。全分離菌および *S. aureus* に対するLVFXのMICピークはいずれも0.2μg/mlにあり、OFLX, CPFXに対し1管優れていた。また、MIC₈₀はそれぞれ0.78μg/ml, 0.39μg/mlであった。

Table 5. Final overall clinical efficacy by daily dose and group of disease

Daily dose	Group of disease						Total
	I	II	III	IV	V	VI	
100mg b.i.d.	9/14 (64.3)	12/12 (100)	1/1 (100)	4/5 (80.0)	9/11 (81.8)	7/7 (100)	42/50 (84.0)
100mg t.i.d.	44/53 (83.0)	54/58 (93.1)	15/15 (100)	42/43 (97.7)	70/73 (95.9)	37/43 (86.0)	262/285 (91.9)
200mg b.i.d.	1/2 (50.0)	2/2 (100)		4/4 (100)	7/7 (100)	1/1 (100)	15/16 (93.8)
200mg t.i.d.	1/1 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)	7/7 (100)	7/8 (87.5)	1/1 (100)	20/21 (95.2)
Changed		0/1 (0.0)		1/1 (100)	1/1 (100)		3/4 (75.0)
Total	56/71 (78.9)	71/76 (93.4)	17/17 (100)	58/60 (96.7)	94/100 (94.0)	46/52 (88.5)	342/376 (91.0)

Efficacy rate (%)

Table 6. Final overall clinical efficacy by severity of illness

Severity of illness	No. of cases	Cured	Remarkably improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Aggravated	Remarkably aggravated	Efficacy rate ^{a)} (%)
Mild	74	42	15	9	5	1	1	1	89.2
Moderate	268	108	101	41	6	7	4	1	93.3
Severe	34	10	7	9	4	3	1	0	76.5

^{a)} Efficacy rate : (cured+remarkably improved+improved/no. of cases) × 100

Table 7. Final overall clinical efficacy by status of disease

Status of disease	No. of cases	Cured	Remarkably improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Aggravated	Remarkably aggravated	Efficacy rate ^{a)} (%)
Stationary	50	20	12	11	3	3	1	0	86.0
Aggravating	290	126	97	42	12	6	5	2	91.4
Remarkably aggravating	36	14	14	6	0	2	0	0	94.4

^{a)} Efficacy rate : (cured+remarkably improved+improved/no. of cases) × 100

Table 8. Transition of symptoms (Group I)

Redness

	Post	0	1	2	3	4
Pre						
0		1	0	0	0	0
1		4	1	0	0	0
2		12	8	4	0	0
3		9	16	10	5	1

Improvement rate = 59/70 (84.3%)

Papule

	Post	0	1	2	3	4
Pre						
0		5	0	0	0	0
1		3	1	0	0	0
2		11	10	4	0	0
3		9	10	11	6	1

Improvement rate = 54/66 (81.8%)

Pustule

	Post	0	1	2	3	4
Pre						
0		6	0	0	0	0
1		9	0	0	0	0
2		15	9	3	0	0
3		15	8	4	1	1

Improvement rate = 60/65 (92.3%)

Induration

	Post	0	1	2	3	4
Pre						
0		6	0	0	0	0
1		10	6	0	0	0
2		12	3	3	0	0
3		12	8	7	3	1

Improvement rate = 52/65 (80.0%)

Pre : pretreatment Post : posttreatment
 O : none 1 : mild 2 : moderate 3 : severe 4 : aggravated from severe

Table 9. Transition of symptoms (Group II)

Redness

	Post	0	1	2	3	4
Pre						
0		0	0	0	0	0
1		0	0	0	0	0
2		20	3	1	0	0
3		15	27	7	2	1

Improvement rate = 72/76 (94.7%)

Swelling

	Post	0	1	2	3	4
Pre						
0		0	0	0	0	0
1		4	0	0	0	0
2		22	2	0	0	0
3		28	14	4	1	1

Improvement rate = 74/76 (97.4%)

Spontaneous pain

	Post	0	1	2	3	4
Pre						
0		7	0	0	0	0
1		20	1	0	1	0
2		17	1	0	0	0
3		22	4	1	2	0

Improvement rate = 65/69 (94.2%)

Tendernis

	Post	0	1	2	3	4
Pre						
0		1	0	0	0	0
1		3	0	0	0	0
2		27	2	0	0	0
3		27	11	2	2	1

Improvement rate = 72/75 (96.0%)

Induration

	Post	0	1	2	3	4
Pre						
0		2	0	0	0	0
1		2	2	0	0	0
2		14	9	1	0	0
3		15	22	4	4	1

Improvement rate = 66/74 (89.2%)

Pus-discharge

	Post	0	1	2	3	4
Pre						
0		18	1	1	2	0
1		21	2	0	0	1
2		14	1	0	0	0
3		9	3	3	0	0

Improvement rate = 51/58 (87.9%)

Pre : pretreatment Post : posttreatment
 O : none 1 : mild 2 : moderate 3 : severe 4 : aggravated from severe

Table 10. Transition of symptoms (Group III)

Redness						Bulla					
Post Pre	0	1	2	3	4	Post Pre	0	1	2	3	4
0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
1	2	0	0	0	0	1	6	0	0	0	0
2	2	3	0	0	0	2	3	0	0	0	0
3	6	3	0	1	0	3	4	1	0	0	0

Improvement rate = 16/17 (94.1%) Improvement rate = 14/14 (100%)

Erosion						Cessation of new eruption					
Post Pre	0	1	2	3	4	Post Pre	0	1	2	3	4
0	1	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0
1	1	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0
2	6	1	0	0	0	2	5	0	0	0	0
3	4	3	1	0	0	3	5	0	0	0	0

Improvement rate = 16/16 (100%) Improvement rate = 13/13 (100%)

Pre : pretreatment Post : posttreatment
 0 : none 1 : mild 2 : moderate 3 : severe 4 : aggravated from severe

Table 11. Transition of symptoms (Group IV)

Redness						Swelling					
Post Pre	0	1	2	3	4	Post Pre	0	1	2	3	4
0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	2	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0
2	11	2	2	0	0	2	14	2	0	0	0
3	18	18	6	0	0	3	19	15	6	0	0

Improvement rate = 57/59 (96.6%) Improvement rate = 59/60 (98.3%)

Spontaneous pain						Tendernis					
Post Pre	0	1	2	3	4	Post Pre	0	1	2	3	4
0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
1	13	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0
2	20	0	0	0	0	2	13	4	0	0	0
3	17	5	1	0	0	3	22	15	3	0	0

Improvement rate = 56/57 (98.2%) Improvement rate = 59/59 (100%)

Induration					
Post Pre	0	1	2	3	4
0	13	0	0	0	0
1	11	0	0	0	0
2	13	5	1	0	0
3	7	7	3	0	0

Improvement rate = 46/47 (97.9%)

Pre : pretreatment Post : posttreatment
 0 : none 1 : mild 2 : moderate 3 : severe 4 : aggravated from severe

5) 副作用および臨床検査値異常変動

副作用はTable 18に示すとおり、422例中9例(2.1%)に発現し、その内訳は下痢5例、嘔気、胃痛、ビマン性紅斑と熱感、呼吸困難感が各1例ずつであった。

臨床検査値異常変動はTable 19に示すとおり、21件認められ、その内訳は白血球数減少4件、GPT上昇3件、赤血球数減少、好酸球増多、GOT上昇、尿蛋白陽性が各2件、ヘモクロビン低下、ヘマトクリット値低下、Al-P上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇および尿糖陽性が各1件ずつであった。

6) 概括安全度

副作用および臨床検査値異常変動を加味した概括安全度をTable 20に示す。「安全」と判定された症例は91.8%(281/306)であった。

7) 有用性

最終全般改善度と概括安全度を勘案した有用性はTable 21に示すとおりである。有用以上の有用率は第I群78.9%(45/57)、第II群93.0%(53/57)、第III群100%(13/13)、第IV群94.0%(47/50)、第V群92.3%(72/78)、第VI群87.1%(27/31)であり、全症例では89.9%(257/286)と高い有用性であった。

Table 12. Transition of symptoms (Group V)

Pre \ Post	Post				
	0	1	2	3	4
0	1	0	0	0	0
1	6	0	0	0	0
2	8	3	1	0	0
3	28	41	7	3	2

Improvement rate = 93/99 (93.9%)

Pre \ Post	Post				
	0	1	2	3	4
0	0	0	0	0	0
1	2	3	0	0	0
2	18	3	1	0	0
3	42	19	8	2	2

Improvement rate = 92/100 (92.0%)

Pre \ Post	Post				
	0	1	2	3	4
0	18	0	1	0	0
1	20	0	1	0	1
2	27	1	0	0	0
3	28	2	0	1	0

Improvement rate = 78/82 (95.1%)

Pre \ Post	Post				
	0	1	2	3	4
0	4	0	0	0	0
1	8	1	0	0	0
2	21	6	2	1	0
3	41	12	3	1	0

Improvement rate = 91/96 (94.8%)

Pre \ Post	Post				
	0	1	2	3	4
0	5	0	0	0	0
1	6	3	1	0	0
2	11	9	1	0	0
3	22	24	12	4	2

Improvement rate = 84/95 (88.4%)

Pre \ Post	Post				
	0	1	2	3	4
0	70	0	0	0	0
1	2	1	0	0	0
2	2	2	0	0	0
3	5	10	7	1	0

Improvement rate = 28/30 (93.3%)

Pre \ Post	Post				
	0	1	2	3	4
0	31	4	1	2	0
1	8	0	0	0	0
2	7	4	0	0	0
3	33	9	1	0	0

Improvement rate = 62/69 (89.9%)

Pre \ Post	Post				
	0	1	2	3	4
0	58	0	0	0	0
1	8	2	0	0	0
2	4	3	0	1	0
3	17	5	2	0	0

Improvement rate = 39/42 (92.9%)

Pre : pretreatment Post : posttreatment

0 : none 1 : mild 2 : moderate 3 : severe 4 : aggravated from severe

Table 13. Transition of symptoms (Group VI)

Redness						Swelling					
Post Pre	Post					Post Pre	Post				
	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4
0	1	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0
1	3	6	0	1	0	1	4	5	0	1	0
2	5	5	3	0	0	2	4	5	2	1	0
3	5	13	7	3	0	3	10	7	1	1	1
Improvement rate = 38/51 (74.5%)						Improvement rate = 31/42 (73.8%)					

Spontaneous pain						Tendernis					
Post Pre	Post					Post Pre	Post				
	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4
0	10	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0
1	10	5	0	0	0	1	7	5	0	0	0
2	8	3	1	0	0	2	7	5	3	0	0
3	9	1	1	3	0	3	10	2	3	4	0
Improvement rate = 32/41 (78.0%)						Improvement rate = 34/46 (73.9%)					

Pseudomembrane						Exudate					
Post Pre	Post					Post Pre	Post				
	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4
0	9	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1
1	7	3	0	0	0	1	4	1	0	0	0
2	5	6	2	0	0	2	8	9	0	1	0
3	9	6	3	2	0	3	9	10	4	3	0
Improvement rate = 36/43 (83.7%)						Improvement rate = 44/50 (88.0%)					

Pre : pretreatment Post : posttreatment
 0 : none 1 : mild 2 : moderate 3 : severe 4 : aggravated from severe

Table 14-1. Transition of symptoms by final overall clinical efficacy (Group I)

Final overall clinical efficacy	Symptoms			
	redness	papule	pustule	induration
Remarkably improved	- 1.83	- 1.65	- 2.25	- 1.82
Improved	- 1.21	- 1.07	- 1.43	- 1.14
Poor*	+ 0.13	+ 0.14	± 0.0	± 0.0

Average score of the difference between pre and post treatment
 *Unchanged + aggravated + remarkably aggravated

Table 14-2. Transition of symptoms by final overall clinical efficacy (Group II)

Final overall clinical efficacy	Symptoms					
	redness	induration	swelling	spontaneous pain	tendernis	pus-discharge
Remarkably improved	- 1.93	- 1.68	- 2.25	- 2.04	- 2.21	- 1.57
Improved	- 1.25	- 1.75	- 2.25	- 1.50	- 2.25	- 1.33
Poor*	± 0.0	+ 0.33	± 0.0	+ 0.67	+ 0.33	+ 3.00

Average score of the difference between pre and post treatment
 *Unchanged + aggravated + remarkably aggravated

Table 14-3. Transition of symptoms by final overall clinical efficacy (Group III)

Final overall clinical efficacy	Symptoms			
	redness	bullae	erosion	cessation of new eruption
Remarkably improved	- 1.57	- 1.67	- 1.86	- 2.00
Improved	- 1.00	- 2.00	- 1.00	- 3.00
Poor*	—	—	—	—

Average score of the difference between pre and post treatment

*Unchanged + aggravated + remarkably aggravated

Table 14-4. Transition of symptoms by final overall clinical efficacy (Group IV)

Final overall clinical efficacy	Symptoms				
	redness	induration	swelling	spontaneous pain	tendernis
Remarkably improved	- 1.90	- 1.63	- 2.00	- 2.22	- 2.00
Improved	- 1.00	- 0.83	- 1.29	- 1.86	- 1.57
Poor*	—	—	—	—	—

Average score of the difference between pre and post treatment

*Unchanged + aggravated + remarkably aggravated

Table 14-5. Transition of symptoms by final overall clinical efficacy (Group V)

Final overall clinical efficacy	Symptoms							
	redness	papule	pustule	induration	swelling	spontaneous pain	tendernis	pus-discharge
Remarkably improved	- 1.95	- 1.43	- 2.11	- 1.71	- 2.16	- 2.10	- 2.21	- 2.22
Improved	- 1.47	- 1.57	- 2.00	- 1.40	- 1.47	- 1.92	- 1.64	- 0.67
Poor*	+ 0.50	—	+ 1.00	+ 0.50	+ 0.50	+ 1.33	- 0.50	+ 3.00

Average score of the difference between pre and post treatment

*Unchanged + aggravated + remarkably aggravated

Table 14-6. Transition of symptoms by final overall clinical efficacy (Group VI)

Final overall clinical efficacy	Symptoms					
	redness	swelling	spontaneous pain	tendernis	pseudo-membrane	exudate
Remarkably improved	- 1.08	- 1.78	- 2.22	- 1.80	- 1.80	- 1.91
Improved	- 1.00	- 1.00	- 0.77	- 0.63	- 1.38	- 1.33
Poor*	+ 0.50	+ 1.00	- 0.33	- 0.33	- 0.33	+ 1.00

Average score of the difference between pre and post treatment

*Unchanged + aggravated + remarkably aggravated

Table 15. Bacteriological effect

Isolated organism		No. of cases	Eliminated	Partially eliminated	Replaced	Unchanged	Unknown	Elimination rate ^{a)} (%)
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	108	75	—	5	10	18	88.9
	CNS ^{b)}	101	69	—	10	10	12	88.8
	<i>S. pyogenes</i>	4	3	—	0	0	1	100
	<i>S. equinus</i>	1	0	—	0	0	1	—
	<i>E. faecalis</i>	2	2	—	0	0	0	100
	<i>Corynebacterium</i> sp.	7	4	—	2	0	1	100
	<i>K. oxytoca</i>	1	1	—	0	0	0	100
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1	—	0	0	0	100
	<i>P. diminuta</i>	1	1	—	0	0	0	100
	GNF-GNR ^{c)}	1	1	—	0	0	0	100
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1	—	0	0	0	100
	<i>P. magnus</i>	3	2	—	1	0	0	100
	<i>P. acnes</i>	11	8	—	1	2	0	81.8
	<i>A. odontolyticus</i>	1	1	—	0	0	0	100
	anaerobic GPR ^{d)}	1	0	—	1	0	0	100
sub-total	244	169	—	20	22	33	89.6	
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + others	26	10	9	1	3	3	47.8
	CNS + others	25	11	2	1	4	7	66.7
	others	10	1	1	2	1	5	60.0
	sub-total	61	22	12	4	8	15	56.5
Total	305	191	12	24	30	48	83.7	

$$^a) \text{ Elimination rate (\%)} = \frac{\text{Eliminated} + \text{Replaced}}{\text{Eliminated} + \text{Partially eliminated} + \text{Replaced} + \text{Unchanged}} \times 100$$

^{b)} CNS : coagulase-negative staphylococci

^{c)} GNF-GNR : glucose-nonfermentative Gram-negative rods

^{d)} GPR : Gram-positive rods

Table 16. Sensitivity distribution of all isolates (10⁶ cells/ml)

Drugs	MIC (μg/ml)													Total	MIC ₈₀ (μg/ml)
	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
Levofloxacin	12	18	144	101	45	34	7	9	2	6	2			380	0.78
Ofloxacin	3	10	24	147	96	39	35	7	9	2	6	2		380	1.56
Ciprofloxacin	14	13	63	149	60	44	17	4	6	2	3	1	4	380	1.56
Cefaclor	2	12	28	27	27	69	77	48	27	8	20	14	21	380	12.5
Ampicillin	70	20	36	20	32	24	28	26	33	38	21	14	18	380	25

Ⅲ. 考 察

LVFXは、ラセミ体であるOFLXの一方の光学異性体l体である。本剤の抗菌力はOFLXのほぼ2倍であり、もう一方の光学異性体であるd体の抗菌力は極めて弱いことより、LVFXはOFLXの活性本体であることが示唆されている^{1,2)}。また、体内動態はOFLX同様、高い組織移行性を示すこと³⁾より、OFLXの半量で同

Table 20. Overall safety

No. of cases	Safe	Almost safe	Safety doubted	Not safe	Safety rate ^{a)} (%)
306	281	21	1	3	91.8

^{a)} Safety rate : (safe/no. of cases) × 100

Table 17. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (10⁶ cells/ml)

Drugs	MIC (μg/ml)													Total	MIC ₈₀ (μg/ml)
	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
Levofloxacin		5	73	37	7	2		4	2	2	2			134	0.39
Ofloxacin			7	74	37	4	2		4	2	2	2		134	0.78
Ciprofloxacin			18	71	21	9	5		4	1		1	4	134	0.78
Cefaclor				4	5	20	43	26	8	4	9	5	10	134	25
Ampicillin	7	2	14	4	3	7	12	15	16	23	14	12	5	134	50
Methicillin				3	27	60	17	2	7	6	4	1	7	134	6.25

Table 18. Side effects

Symptom	Relation to the drug			Total (incidence, %)
	definite	probable	possible	
Nausea	1	0	0	1 (0.2)
Diarrhea	0	4	1	5 (1.2)
Stomachache	0	0	1	1 (0.2)
Diffuse erythema + Feeling of fever	0	1	0	1 (0.2)
Feeling of dyspnea	0	0	1	1 (0.2)
Total	1	5	3	9 (2.1)

Table 19. Abnormal laboratory findings

Item	No. of cases examined	Relation to the drug			Total (incidence, %)
		definite	probable	possible	
RBC ↓	305	0	0	2	2 (0.7)
Hb ↓	304	0	0	1	1 (0.3)
Ht ↓	304	0	0	1	1 (0.3)
WBC ↓	306	0	2	2	4 (1.3)
Eosinophils ↑	283	0	0	2	2 (0.7)
GOT ↑	300	0	1	1	2 (0.7)
GPT ↑	300	0	1	2	3 (1.0)
Al-P ↑	300	0	0	1	1 (0.3)
LDH ↑	289	0	0	1	1 (0.3)
Total bilirubin ↑	291	0	0	1	1 (0.3)
Proteinuria	274	0	0	2	2 (0.7)
Glucosuria	274	0	0	1	1 (0.4)
Total		0	4	17	

Table 21. Overall utility by the type of disease

Group	No. of cases	Remarkably useful	Useful	Slightly useful	Useless	Undesirable	Utility rate ^{a)} (%)
I	57	22	23	7	5	0	78.9
II	57	28	25	2	2	0	93.0
III	13	7	6	0	0	0	100
IV	50	25	22	0	1	2	94.0
V	78	38	34	3	3	0	92.3
VI	31	7	20	3	1	0	87.1
Total	286	127	130	15	12	2	89.9

^{a)} Utility rate : (remarkably useful+useful/no. of cases) × 100

等の有効性を示し、難治症例にはOFLXの倍量まで安全に増量できることが期待されている⁶⁾。以上の点から、今回、OFLXの通常1日量の半分にあたる1日300mg分3投与を標準投与量として皮膚科領域各種感染症に対するLVFXの検討を試みた。

最終全般改善度は従来の方法による群別でみると、第Ⅰ群78.9% (56/71)、第Ⅱ群93.4% (71/76)、第Ⅲ群100% (17/17)、第Ⅳ群96.7% (58/60)、第Ⅴ群94.0% (94/100)、第Ⅵ群88.5% (46/52)と、各群とも高い有効率を示し、第Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ群においては特に高い有効率を示した。一方、OFLXの開発時の1日600mg分3投与の成績では、第Ⅰ群86.7% (26/30)、第Ⅱ群96.3% (26/27)、第Ⅲ群100% (7/7)、第Ⅳ群76.9% (10/13)、第Ⅴ群90.9% (20/22)、第Ⅵ群55.6% (5/9)の有効率であり⁷⁾、今回の成績と比し第Ⅰ群で勝り、第Ⅵ群で劣るものの総じて同程度である。つまり、LVFXはOFLXの半量で同等の有効性を示すことが確認された。

症状の推移と有効性との関係を見ると、第Ⅰ群では膿疱の改善度が他の症状に比べて最も大きく、薬効の発現にあたって最も大きく関与し、膿疱の改善とともに他の症状も改善に向かったものと思われる。また、第Ⅱ群では腫脹、圧痛の改善が、第Ⅲ群では発疹新生の改善が、第Ⅳ群では自発痛、腫脹の改善が、第Ⅴ群では自発痛、圧痛、腫脹の改善が全体の症状の改善に際し最も大きく関与したものと思われる。

「著明改善」例と「改善」例との間でスコアの改善度の差が最も大きい症状としては、第Ⅰ群では膿疱、第Ⅱ群では発赤、自発痛、第Ⅲ群ではびらん、第Ⅳ群では発赤、腫脹、そして第Ⅴ群では腫脹が挙げられるが、今回の試験において、これらの症状の改善度が、

最終全般改善度判定における「著明改善」「改善」の判定の指標となったものと考えられる。

また、投与前全分離菌および*S. aureus*に対するLVFXのMIC₈₀はそれぞれ0.78μg/ml、0.39μg/mlと、いずれもOFLXより1管優れており、抗菌力は*in vitro*での成績同様OFLXのほぼ2倍であった。

一方、LVFX200mg単回投与後の皮膚組織への移行濃度は39検体中最高8.49μg/g、平均1.85μg/gであり、渡辺ら⁸⁾富沢ら⁹⁾のOFLX200mg単回投与後の検討結果とはほぼ同程度であった。

MIC₈₀と皮膚組織移行濃度とから考えるに約80%の検体においてMIC₈₀を越える濃度の移行が確認された。

安全性についてみると、副作用は、ニューキノロン剤に特徴的な中枢神経系のは認められず、消化器症状を中心に2.1% (9/422)と低頻度の発生率であった。OFLX開発時の集計結果によると1日300mg投与症例において4.7% (45/953)、600mg投与症例において4.7% (24/510)であり¹⁰⁾、今回の1日300mg投与中心でのLVFXの成績は低い発生頻度であると言える。また臨床検査値異常変動は白血球数減少4件等計21件みられたが、その発生頻度は低く、また、対象疾患が白血球数増多を伴う感染症であることを勘案すると本剤の安全性は高いといえる。

以上の諸成績から総合的に判断すると、LVFXは皮膚科領域各種感染症の治療薬として有用性の高い抗菌剤であることが示唆された。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Okazaki O, Hashimoto S, and Tachizawa H: Pharmacokinetics of DR-3355, a new quinolone in healthy volunteers, *Program Abstr 28th ICAAC*, abstr. no. 951, 1988
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 半田 光：キノロン薬概説 IX. DR-3355。キノロン薬(上田 泰他編), 424~425, ライフ・サイエンス, 東京, 1991
- 7) 高橋 久, 他(16施設)：浅在性化膿性疾患に対するDL-8280とCefaclorとの二重盲検比較臨床試験成績。 *感染症学雑誌* 58: 793~819, 1984
- 8) 渡辺晋一, 大原国章, 川島 真, 窪田泰夫, 染谷 通, 久木田 淳：皮膚科領域におけるDL-8280の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 32(S-1)：967~974, 1984
- 9) 富沢尊儀, 山口淳子, 木下三和子：DL-8280の皮膚組織への移行と皮膚科領域における臨床効果の検討。 *Chemotherapy* 32(S-1)：980~990, 1984
- 10) 斎藤 厚：新薬シンポジウム, DL-8280 V. 臨床4. 副作用。第30回日本化学療法学会西日本支部総会(演), 名古屋, 1982

ASSAY OF SKIN LEVEL AND CLINICAL INVESTIGATION OF LEVOFLOXACIN IN THE TREATMENT OF SKIN INFECTIONS

Hisashi Takahashi, Shoko Mogi and Miyuki Kobayashi
Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University,
2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

Toru Fukaya and Akira Ohkawara
Department of Dermatology, School of Medicine, Hokkaido University

Shotaro Harada, Hiroshi Nakanishi, Hitoshi Okouchi, Shizuko Takano
and Takeshi Tamaki
Department of Dermatology, Kanto-Teishin Hospital

Takanori Tomizawa, Hideki Mukai and Kouji Yamada
Department of Dermatology, Kanto-Rosai Hospital

Yasumasa Ishibashi and Tetsuya Tsuchida
Department of Dermatology, University of Tokyo School of Medicine

Atsushi Kukita
Department of Dermatology, Teikyo-Mizonokuchi Hospital

Akira Ishibashi, Masataro Hiruma and Akira Kawada
Department of Dermatology, National Defense Medical College

Osamu Urushibata and Yoshitaka Matsuoka

2nd Department of Dermatology, Toho University School of Medicine

Takashi Anzai and Shozo Sato

Department of Dermatology, Japanese Red Cross Medical Center

Touichi Kitahara, Eiko Yoneyama, Eiko Sasaki and Mitsuyoshi Honda

Department of Dermatology, Nippon Medical School

Haruko Hino, Sagae Makino and Hiroto Kitahara

Department of Dermatology, Kanto Central Hospital of the Mutual Aid Association
of Public School Teachers

Michihito Niimura, Shunichi Sawada, Reiko Shiseki, Hirokazu Makino,

Ryoichi Kamide and Yoshinori Minesaki

Department of Dermatology, Jikei University, School of Medicine

Takeji Nishikawa, Hiroshi Hanyaku and Haruyoshi Yamada

Department of Dermatology, Keio University School of Medicine

Yasuo Asada and Shozo Futamura

Department of Dermatology, Kansai Medical University

Hitoki Iba

Department of Dermatology, Saiseikai Noe Hospital

Mitsuko Nakagawa

Department of Dermatology, OMM Medical Center

Hirokazu Yasuno and Kiyohumi Yamanishi

Department of Dermatology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Kiyoshi Kagami, Etsuko Tamura and Hiromi Matsuzaki

Department of Dermatology, Kyoto First Red Cross Hospital

Yuji Horiguchi, Takao Tachibana, Akihiro Imura, Hiromi Soejima, Junichi Yamaoka
and Sadao Imamura

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Toshiyuki Aoshima

Department of Dermatology, Otsu Red Cross Hospital

Chie Takahashi

Department of Dermatology, The Medical Center for Adult Diseases, Shiga

Jiro Arata, Hiroko Kanzaki and Taku Yamada
Department of Dermatology, Okayama University Medical School

Shigeo Umemura
Department of Dermatology, Okayama City Hospital

Haruko Katayama
Department of Dermatology, Okayama Saiseikai General Hospital

Osami Nishihara and Akemi Kondo
Department of Dermatology, Okayama National Hospital

Yutaka Fujiwara
Department of Dermatology, Okayama Red Cross Hospital

Kaoru Miyoshi and Akihiro Nakatsukasa
Department of Dermatology, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School

Osamu Akagi
Department of Dermatology, Hiroshima City Hospital

Takashi Nakakita
Department of Dermatology, Takamatsu Red Cross Hospital

Katsuyuki Takeda, Naoyuki Uchida, Yoshiaki Kubo and Yoshiro Ninomiya
Department of Dermatology, School of Medicine, University of Tokushima

Kazuo Saito
Department of Dermatology, Tokushima Municipal Hospital

Taneo Harada
Department of Dermatology, Anan Kyoei Hospital

Yasushi Sadamoto
Department of Dermatology, Health Insurance Naruto Hospital

Hisashi Hayashi
Department of Dermatology, Ritsurin Hospital of Social Health Insurance

Shinichiro Yasumoto, Shonosuke Nagae, Tadahiko Matsumoto and Yoshiaki Hori
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Sachiko Hara
Dermatology Clinic, Sanshinkai Hara Hospital

Masaaki Takeishi and Keiko Hidaka
Division of Dermatology, Fukuoka Red Cross Hospital

Emiko Satoh
Division of Dermatology, Kyushu Central Hospital

Tadahiko Matsumoto
Fukuoka Prefecture Social Insurance Medical Association, Inatsuki Hospital

Shonosuke Nagae
Department of Dermatology, Gannosu Hospital

Koichi Deguchi
Research Section, Tokyo Clinical Research Center

We examined the penetration of levofloxacin (LVFX, DR-3355), *l*-ofloxacin (OFLX), into the human skin and also conducted a clinical trial on the treatment of skin and skin structure organ infections.

1) The concentrations of LVFX in the skin and serum were measured after a single oral administration of 200 mg in 39 patients. The tissue concentrations ranged from 0.00 to 8.49 $\mu\text{g/g}$, and serum concentrations ranged from 0.14 to 3.86 $\mu\text{g/ml}$. The ratio of the tissue to serum concentrations of LVFX was 114.1% and indicated excellent penetration on the average.

2) The final overall clinical efficacy rates (more than improved cases) were 78.9% (56/71) in Group I (folliculitis, etc.), 93.4% (71/76) in Group II (furuncle, etc.), 100% (17/17) in Group III (impetigo contagiosa), 96.7% (58/60) in Group IV (erysipelas, lymphangitis, etc.), 94.0% (94/100) in Group V (infected atheroma, etc.) and 88.5% (46/52) in Group VI (secondary infections, etc.).

3) The bacteriological effect was investigated in 257 cases, and the overall bacterial elimination rate was 83.7% (215/257). The MICs of LVFX and OFLX were determined against total 380 strains, including 134 strains of *Staphylococcus aureus*. The MIC_{80s} of LVFX against all isolates and *S. aureus* were 0.78 and 0.39 $\mu\text{g/ml}$, respectively, and these values were half of those of OFLX.

4) Side effects and abnormal laboratory findings were observed in nine (mainly gastrointestinal disorders) of 422 patients (2.1%) and 15 of 301 patients (5.0%), respectively, but all were transient.

These results show that LVFX exerts sufficient efficacy at half the dose of OFLX, and considering the possible decrease in side effects, together with high skin incorporation, LVFX is surmised to be an improved antimicrobial agent with high safety and efficacy.