

キノロン系経口抗菌薬grepafloxacinの 外科領域感染症に対する臨床評価

品川長夫・岩井昭彦・柴田純孝・保里恵一
名古屋市立大学第一外科学教室*および関連施設

仲吉昭夫・木村一雄・櫻井 修
昭和大学藤が丘病院外科

澤田康夫・大久保 尚・高橋 毅・
橋本伊久夫・中村 孝#
天使病院外科
(*現 弟子屈国立病院)

納賀克彦
川崎市立川崎病院外科

清水武昭・佐藤 攻
信楽園病院外科

平山 隆
丸森町国民健康保険丸森病院外科

小澤和恵・森本泰介
京都大学第二外科

石引久彌#・古川俊治
慶應義塾大学外科
(*現 国立埼玉病院外科)

木下博明・森本 健・中谷守一・
久保正二・藤本幹夫
大阪市立大学第二外科および関連施設

田中 隆・国松正彦・岩井重富・
加藤高明・張 遠春・中川良英・
加沢玉恵・梶 真由美
日本大学附属板橋病院第三外科および関連施設

谷村 弘・柏木秀夫・内山和久・
堂西宏紀・坂口 聡
和歌山県立医科大学消化器外科

炭山嘉伸・草地信也・有馬陽一・青柳 健
東邦大学附属大橋病院第三外科

山本 博・志村秀彦
福岡大学第一外科学教室

新しく開発されたキノロン系経口抗菌薬grepafloxacin (GPFX)の外科領域感染症に対する臨床評価を目的として、全国13基幹施設とその関連施設(合計19施設)による共同研究を実施し、以下の成績を得た。GPFXを150mg~400mg/日、1~2回/日、3~14日間投与を中心に183例に投与した。除外、脱落8例を除いた177例を臨床効果判定対象症例とした。その臨床効果は、浅在性化膿性疾患85.9%、乳腺炎66.7%、肛門周囲膿瘍93.8%、二次感染81.8%(手術創19/23、外傷3/3、熱傷1/1、その他4/6)、胆嚢炎・胆管炎94.7%の有効率であり、全体で85.3%であった。投与開始前菌分離症例116症例における分離菌別臨床効果は85.3%であった。有菌例のうち菌の消長を検討し得たのは99例であり、投与前分離菌が消失あるいは菌交代した症例が合計83例で、その消失率は83.8%であった。また、菌の消長が確認できた170株に対する消失率は、*Staphylococcus aureus* 91.7% (11/12株)、coagulase-negative staphylococci 92.9% (13/14株)、*Staphylococcus epidermidis* 100% (13/13株)、*Escherichia coli* 73.3% (11/15株)、*Peptostreptococcus* spp. 100% (11/11株)、などであり、全体では86.5% (147/170)であった。

安全性に関しては、評価対象179例中7例に口腔内苦味など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としてs-GPTの変動が1例認められた。

以上の成績から、GPFX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 : grepafloxacin, 外科領域感染症, 臨床効果

Grepafloxacin (GPFX)は大塚製薬株式会社で開発されたニューキノロン系の経口用合成抗菌薬であり、その化

学構造は1位にシクロプロピル基、5位にメチル基、6位にフッ素および7位に3-メチルピペラジニル基を有し、

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae*をはじめとするグラム陽性菌, グラム陰性菌, および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌活性を示し殺菌的に作用する¹⁻⁴⁾。

また, 本剤は健康成人に経口投与した場合, 血中濃度は用量依存的に上昇し, 血中半減期は従来の薬剤と比べ10~12時間と長く1日1回投与が可能である。組織移行性に優れており, 動物実験では肺組織に血中濃度の10~14倍の移行が認められている^{5,6)}。

特に本剤は従来の薬剤とは異なり, 主に胆汁を介して排泄され, 胆嚢炎, 胆管炎由来の起炎菌のMIC値以上の胆嚢, 胆汁GPFX濃度が認められている⁷⁾。

今回, 本剤の外科領域感染症における有効性および安全性について検討したので, その成績を報告する。なお, 臨床的検討は下記に示した施設で施行した。

天使病院外科

丸森町国民健康保険丸森病院外科

慶應義塾大学外科

日本大学附属板橋病院第三外科

駿河台日本大学病院外科

東邦大学附属大橋病院第三外科

昭和大学藤が丘病院外科

川崎市立川崎病院外科

信楽園病院外科

名古屋市立大学第一外科

知多厚生病院外科

名古屋市立緑市民病院外科

掛川市立総合病院外科

高浜市立病院外科

京都大学第二外科

大阪市立大学第二外科

藤井寺市民病院外科

和歌山県立医科大学消化器外科

福岡大学第一外科

I. 試験方法

1. 対象患者

1991年6月から1993年3月までの間, 全国13基幹施設とその関連の計19施設で試験を実施した。これら施設に通院あるいは入院した16歳以上80歳未満の胆嚢炎, 胆管炎, 外傷・熱傷・手術創などの二次感染, 乳腺炎, 肛門周囲膿瘍, 感染性褥瘡, 浅在性化膿性疾患を対象とした。投与開始前に試験の目的および方法, 試験内容, 試験薬剤の治療効果および副作用などについて患者本人または法定代理人に対し十分な説明を行い, 被験者になることの同意を文書または口頭で得た。

なお, 下記に該当する症例は対象から除外した。

- 1) すでに他剤に抗療性であり効果が期待できない症例。

- 2) 重篤な肝, 腎機能障害を有する症例。

- 3) 従来の抗菌薬に対してアレルギーの既往歴を有する症例。

- 4) 本剤投与前に他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある症例。

- 5) 妊娠または妊娠している可能性のある症例および授乳中の症例。

- 6) その他, 試験担当医師が不適当と判断した症例。

2. 投与量および投与方法

GPFX 100mg錠または150mg錠を使用した。1回1~2錠を1日1~2回経口投与し, 1日投与量は150~400mgであった。投与期間は原則として3~14日間とした。本剤投与中は他の抗菌薬および副腎皮質ステロイド剤は併用を禁止した。非ステロイド系消炎剤, 消炎酵素剤, 解熱鎮痛剤, 制酸剤などの治療効果に影響を及ぼす薬剤は原則的に避けた。投与期間中は, 治療のための特別な処置は可能なかぎり避けた。

3. 観察および検査項目

1) 臨床症状

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, 排膿等, その他試験担当医師が評価上必要と認めた項目について観察した。

2) 臨床検査

血液学的検査: 赤血球数, ヘモグロビン値, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分画, 血小板数

血液生化学的検査: s-GOT, s-GPT, Al-P, ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, 血清電解質

尿検査: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣

炎症マーカー: CRP, 赤沈

3) 細菌学的検査

細菌学的検査については投与前および投与後に病巣より採取した。可能なかぎり投与中についても採取した。

また, 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⁸⁾に従い 10^6 CFU/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⁹⁾に従い 10^6 CFU/ml接種による寒天平板希釈法にて実施した。

MIC測定はnorfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), enoxacin (ENX)を対照薬として(株)三菱油化ビーシーエル(BCL)において実施した。

4. 臨床成績

1) 細菌学的効果

細菌学的効果は, 病巣分離菌の消長により, 「消失」, 「減少または部分消失」, 「不変」, 「菌交代」の4段階およ

び「判定不能」で判定した。

2) 臨床効果

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。

3) 有用性

有用性は、臨床効果、副作用および臨床検査値異常変動を勘案し、「非常に満足」、「満足」、「どちらともいえない」、「不満」、「非常に不満」の5段階および「判定不能」で判定した。

5. 小委員会判定基準

臨床効果および細菌学的効果について、小委員会において以下に示す委員会判定基準のもとに検討がなされた。主治医判定と委員会判定の不一致の症例に関しては、委員会の成績を参考に試験担当医師が再検討した。

1) 臨床効果

症状・所見は、①発赤、②腫脹、③疼痛、④熱感、⑤排膿、⑥発熱、⑦WBCの7項目を(++)、(+), (+), (-)の4段階で判定し、その改善状況を勘案し効果判定を行った。

発熱、WBCについては下記の基準で判定した。

発熱 (++) : $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$

(+) : $37.5 \sim < 38.0^{\circ}\text{C}$

(+) : $37.0 \sim < 37.5^{\circ}\text{C}$

(-) : $< 37.0^{\circ}\text{C}$

WBC (++) : $\geq 15,000$

(+) : $10,000 \sim < 15,000$

(+) : $8,000 \sim < 10,000$

(-) : $< 8,000$

著効：治療開始前の全症状が3日以内に消失あるいは改善した場合。但し、WBC数は1週間以内に正常化したものとした。

有効：治療開始前の全症状の2/3以上が5日以内に消失あるいは改善した場合。

やや有効：治療開始前の全症状の2/3以上が7日以内に消失あるいは改善した場合。

無効：それ以外の場合。

判定不能：随伴症状の発現等により投薬を中止した場合、あるいは患者が来院しなかった場合。

①症状が各々7, 6, 5, 4, 3症状の場合、4/7, 4/6, 3/5, 3/4, 2/3以上をもって2/3以上とした。

②5日目、7日目判定ができなかった場合は、4日目、6日目をもって判定した。

2) 細菌学的効果判定

消失：投与終了時の採取材料から有意菌が認められない場合、又は投与終了時症状が著明に改善し、検査材料の採取が不可能となった場合。

減少又は部分消失：有意菌による複数菌感染で一方の

菌が消失した場合、単一菌の菌数が減少した場合。

不変：投与終了時の採取材料から有意菌が認められた場合。

菌交代：投与終了時に有意菌が消失し、新しく別の菌が出現した場合。

不明：細菌検査の行われていない場合等。

上記基準を原則とするが、問題症例については、症例ごとに検討を行った。

6. 小委員会委員

名古屋市立大学 品川 長夫

日本大学附属板橋病院 岩井 重富

藤井寺市民病院 藤本 幹夫

7. 副作用

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、副作用と疑われる症状が発現した場合には、その症状、程度、発現日、消失日、経過を基に、本剤との因果関係を試験担当医師が「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段階で判定した。

8. 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動は投与開始前および投与終了後の検査値の変動をもとに、また投与終了後に異常変動が認められた場合に、原則として正常値または投与開始前値に復するまで追跡調査をし、本剤との因果関係を副作用と同じく試験担当医師が5段階で判定した。重篤な随伴症状、臨床検査値異常および症状、所見などの増悪をきたした場合は試験担当医師の判断により投与中止し、その中止理由、所見および経過について確認した。

なお、本論文中で集計している症例の一部は、施設(日本大学附属板橋病院第三外科、和歌山県立医科大学消化器外科、信楽園病院外科)で報告している症例と重複している。

II. 試験成績

1. 症例の構成

解析対象症例の内訳ををFig 1に示した。総投与症例数は183例で、除外・脱落となった6例を除いた177例が臨床効果判定対象症例であった。除外症例の内訳は、初診以降来院せず3例、投与期間不足3例(2日目以降来院せず2例、観察日のずれ1例)であった。16歳未満であっても代理人の同意のある症例については採用とした。副作用判定対象症例数は、総投与症例数より初診以降来院せず2例、投与2日目以降来院せず2例を除く179例であった。臨床検査値判定対象症例数は、投与前および投与後において臨床検査を実施できなかった49症例を除く134例であった。有用性判定対象症例は臨床効果判定対象症例と同じ177例であった。

臨床効果判定対象症例の患者背景をTable 1に示した。

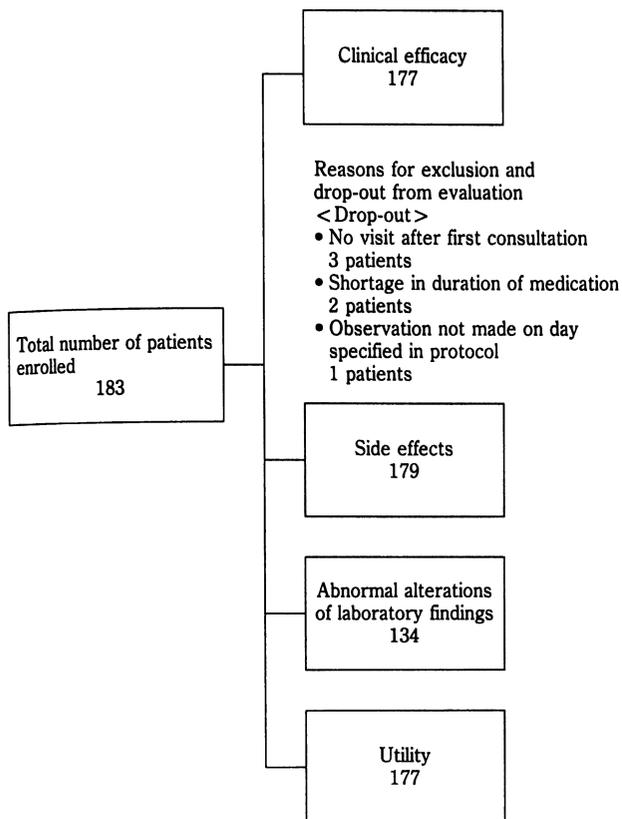


Fig. 1. Number of patients evaluated

性別では男性が99例(55.9%)と若干多い傾向にあった。年齢は、20歳代の症例が37例(20.8%)と一番多く、初診時の重症度は中等症が92例(52.0%)を占めていた。

疾患別内訳は、浅在性化膿性疾患71例(40.1%)、乳腺炎15例(8.5%)、肛門周囲膿瘍16例(9.0%)、二次感染33例(18.6%)、胆嚢炎・胆管炎38例(21.5%)、その他4例(2.3%)であった。投与期間は、3～5日間投与が41.2%を占めていた。

2. 臨床効果

疾患別臨床効果をTable 2に示した。浅在性化膿性疾患71例中、著効39例、有効22例、やや有効6例、無効4例で有効率は85.9%、乳腺炎(乳輪下膿瘍含む)15例中、著効3例、有効7例、やや有効4例、無効1例で有効率は66.7%、肛門周囲膿瘍16例中、著効8例、有効7例、やや有効1例で有効率は93.8%、二次感染(手術創23例、外傷3例、熱傷1例、その他の二次感染6例)33例中、著効10例、有効17例、やや有効1例、無効5例で有効率は81.8%、胆嚢炎・胆管炎38例中、著効7例、有効29例、やや有効2例で有効率は94.7%、その他の疾患(膈炎2例、膿胸、血栓性静脈炎各1例)4例中、有効2例、やや有効2例であった。全体では、177例中、著効67例、有効84例、やや有効16例、無効10例で有効率は85.3%であった。

胆嚢炎、胆管炎に対する、投与5日目までの熱型の変

Table 1. Background of patients evaluated for clinical efficacy

| Item | | Skin and soft tissue infections | Mastitis | Periproctal abscess | Secondary infections | Cholecystitis and cholangitis | Others | Total (%) |
|-----------------------------------|-----------------|---------------------------------|----------|---------------------|----------------------|-------------------------------|---------|------------|
| Sex | male | 45 | | 16 | 20 | 15 | 3 | 99 (55.9) |
| | female | 26 | 15 | | 13 | 23 | 1 | 78 (44.1) |
| Age (yr) | ~19 | 3 | | 2 | 2 | | | 7 (4.0) |
| | 20~29 | 21 | 3 | 5 | 6 | | 2 | 37 (20.8) |
| | 30~39 | 11 | 5 | 4 | 3 | | | 23 (13.0) |
| | 40~49 | 3 | 4 | 3 | 4 | 3 | | 17 (9.6) |
| | 50~59 | 13 | 2 | 1 | 5 | 4 | 1 | 26 (14.7) |
| | 60~69 | 11 | | | 8 | 12 | 1 | 32 (18.1) |
| | 70~79 | 7 | 1 | 1 | 2 | 12 | | 23 (13.0) |
| | 80~ | 2 | | | 3 | 7 | | 12 (6.8) |
| Body weight (kg) | 30~39 | | | | 3 | 5 | | 8 (4.5) |
| | 40~49 | 1 | 1 | | 6 | 14 | 1 | 23 (13.0) |
| | 50~59 | 7 | 4 | 2 | 5 | 10 | 1 | 29 (16.4) |
| | 60~69 | 4 | 1 | 4 | 1 | 5 | | 15 (8.5) |
| | 70~ | 2 | | 1 | 2 | | | 5 (2.8) |
| | unknown | 57 | 9 | 9 | 16 | 4 | 2 | 97 (54.8) |
| Severity | mild | 37 | 11 | 4 | 19 | 8 | 3 | 82 (46.3) |
| | moderate severe | 34 | 4 | 12 | 14 | 27 | 1 | 92 (52.0) |
| Underlying disease & complication | no | 61 | 13 | 15 | 13 | 2 | 3 | 107 (60.5) |
| | yes | 10 | 2 | 1 | 20 | 36 | 1 | 70 (39.5) |
| Pretreatment with antibiotics | no | 57 | 14 | 14 | 15 | 31 | 4 | 135 (76.3) |
| | yes | 12 | 1 | 2 | 15 | 7 | | 37 (20.9) |
| | unknown | 2 | | | 3 | | | 5 (2.8) |
| Concomitant medication | no | 66 | 14 | 16 | 28 | 34 | 3 | 161 (91.0) |
| | yes | 5 | 1 | | 5 | 4 | 1 | 16 (9.0) |
| Duration of treatment (days) | 3~5 | 37 | 5 | 4 | 14 | 11 | 2 | 73 (41.2) |
| | 6~7 | 14 | 3 | 9 | 10 | 12 | | 48 (27.1) |
| | 8~14 | 18 | 5 | 3 | 7 | 13 | 2 | 48 (27.1) |
| | 15~ | 2 | 2 | | 2 | 2 | | 8 (4.6) |
| Total (%) | | 71 (40.1) | 15 (8.5) | 16 (9.0) | 33 (18.6) | 38 (21.5) | 4 (2.3) | 177 (100) |

化をFig 2に示した。自覚症状の改善効果を評価する為
に胆嚢炎7例, 胆管炎31例の投与開始日から5日目まで
の体温の変化を200mg, 300mg投与群, 400mg投与群2
群に分けて比較検討を行った。200mg, 300mg投与群は
投与開始日 $38.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$, 投与5日目 $36.7 \pm 0.7^\circ\text{C}$ と解
熱し, 投与2日目から有意差をもって体温低下作用を示
した。400mg投与群は投与開始日 $38.2 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 投与5日
目 $36.7 \pm 0.5^\circ\text{C}$ と200mg, 300mg投与群と同様な体温低下
作用を示した。

一日投与量別臨床効果をTable 3に示した。1日投与量
別臨床効果は, 200mg分1投与の有効率は100%,
200mg分2投与の有効率は73.9%, 300mg分1投与の有
効率は84.6%, 300mg分2投与の有効率は91.1%,
400mg分2投与の有効率は77.4%であった。

分離菌別臨床効果をTable 4に示した。病巣より菌が
分離された116例のうち, 単独菌感染は58例, 複数菌感
染は58例であった。グラム陽性菌単独感染での分離菌
別臨床効果は, 著効11例, 有効9例, やや有効5例, 無
効4例で有効率は69.0%であった。グラム陰性菌単独感
染例では, 著効5例, 有効7例, 無効1例で有効率は92.3%
であった。嫌気性菌単独感染例では, 著効9例, 有効5例,
やや有効1例, 無効1例で有効率は87.5%であった。複
数菌感染例では, 著効22例, 有効31例, やや有効3例,
無効2例で有効率は91.4%であった。全体116例での分
離菌別臨床効果は, 著効47例, 有効52例, やや有効9例,

無効8例で有効率は85.3%であった。

3. 細菌学的効果

分離菌別細菌学的効果をTable 5に示した。投与開始
前に病巣より菌が分離された116例の中で, 菌の消長を

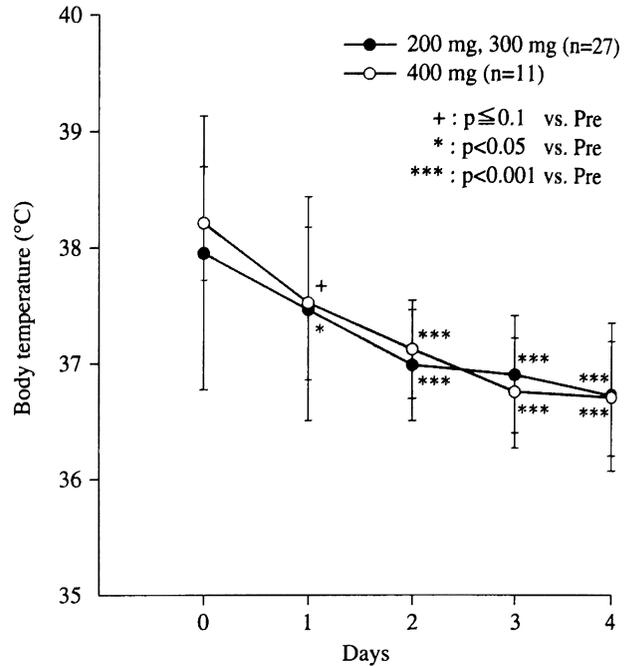


Fig. 2. Body temperature in patients with cholangitis and cholecystitis after administration of grepafloxacin.

Table 2. Clinical response classified by diagnosis

| Diagnosis | No. of patients | Efficacy | | | | Efficacy rate (%) | |
|---------------------------------|------------------------------|-----------|------|------|------|-------------------|--------------|
| | | excellent | good | fair | poor | | |
| Skin and soft tissue infections | infectious atheroma | 32 | 15 | 12 | 4 | 1 | 27/32 (84.4) |
| | subcutaneous abscess | 18 | 11 | 5 | 1 | 1 | 16/18 (88.9) |
| | felon | 6 | 4 | | | 2 | 4/6 |
| | phlegmon | 6 | 5 | 1 | | | 6/6 |
| | lymphangitis · lymphadenitis | 3 | 1 | 1 | 1 | | 2/3 |
| | bacterial paronychia | 4 | 3 | 1 | | | 4/4 |
| | furuncle | 2 | | 2 | | | 2/2 |
| | subtotal | 71 | 39 | 22 | 6 | 4 | 61/71 (85.9) |
| Mastitis | 15 | 3 | 7 | 4 | 1 | 10/15 (66.7) | |
| Periproctal abscess | 16 | 8 | 7 | 1 | | 15/16 (93.8) | |
| Secondary infections | post-operative wound | 23 | 9 | 10 | | 4 | 19/23 (82.6) |
| | wound | 3 | 1 | 2 | | | 3/3 |
| | burn | 1 | | 1 | | | 1/1 |
| | others | 6 | | 4 | 1 | 1 | 4/6 |
| | subtotal | 33 | 10 | 17 | 1 | 5 | 27/33 (81.8) |
| Cholecystitis·cholangitis | 38 | 7 | 29 | 2 | | 36/38 (94.7) | |
| Others | 4 | | 2 | 2 | | 2/4 | |
| Total | 177 | 67 | 84 | 16 | 10 | 151/177 (85.3) | |

Table 3. Clinical response classified by daily dose

| Item | | No. of patients | Efficacy | | | | | | Total (%) | |
|-----------------|--------|-----------------|---------------------------------|----------|---------------------|----------------------|-------------------------------|--------|-----------|--------------|
| | | | skin and soft tissue infections | mastitis | periproctal abscess | secondary infections | cholecystitis and cholangitis | others | | |
| Daily dose (mg) | 150 | 150 × 1 | 1 | 1/1 | | | | | | 1/1 |
| | 200 | 200 × 1 | 18 | 11/11 | 1/1 | 4/4 | 1/1 | 1/1 | | 18/18 (100) |
| | | 100 × 2 | 23 | 6/9 | 4/6 | | 4/5 | 3/3 | | 17/23 (73.9) |
| | 300 | 300 × 1 | 52 | 13/16 | 3/5 | 8/8 | 9/11 | 9/10 | 2/2 | 44/52 (84.6) |
| | | 150 × 2 | 45 | 22/22 | 1/1 | 0/1 | 6/7 | 12/13 | 0/1 | 41/45 (91.1) |
| | 400 | 200 × 2 | 31 | 6/10 | 1/1 | 2/2 | 5/7 | 10/10 | 0/1 | 24/31 (77.4) |
| | 600 | 300 × 2 | 1 | | | | 1/1 | | | 1/1 |
| | change | 6 | 2/2 | 0/1 | 1/1 | 1/1 | 1/1 | | 5/6 | |

Table 4. Clinical response classified by isolated bacteria

| Isolated bacteria | | No. of patients | Efficacy | | | | Efficacy rate (%) |
|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------|------|------|---------------|-------------------|
| | | | excellent | good | fair | poor | |
| Monomicrobial infection | Gram-positive | | | | | | |
| | <i>S. aureus</i> | 8 | 4 | 3 | | 1 | 7/8 |
| | MRSA* | 1 | | | | 1 | 0/1 |
| | CNS** | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3/5 |
| | <i>S. epidermidis</i> | 6 | 3 | 2 | 1 | | 5/6 |
| | <i>S. pyogenes</i> | 1 | | | 1 | | 0/1 |
| | <i>E. faecalis</i> | 3 | 1 | 1 | 1 | | 2/3 |
| | <i>E. faecium</i> | 1 | | | 1 | | 0/1 |
| | <i>Corynebacterium</i> spp. | 2 | 1 | 1 | | | 2/2 |
| | α - <i>Streptococcus</i> | 1 | | 1 | | | 1/1 |
| | γ - <i>Streptococcus</i> | 1 | | | | 1 | 0/1 |
| | subtotal | 29 | 11 | 9 | 5 | 4 | 20/29 (69.0) |
| | Gram-negative | | | | | | |
| | <i>E. coli</i> | 2 | 1 | 1 | | | 2/2 |
| | <i>E. aerogenes</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| <i>E. cloacae</i> | 1 | | 1 | | | 1/1 | |
| <i>K. pneumoniae</i> | 3 | 2 | 1 | | | 3/3 | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1 | | | | 1 | 0/1 | |
| <i>P. mirabilis</i> | 1 | | 1 | | | 1/1 | |
| <i>C. freundii</i> | 2 | | 2 | | | 2/2 | |
| <i>S. marcescens</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 | |
| <i>X. maltophilia</i> | 1 | | 1 | | | 1/1 | |
| subtotal | 13 | 5 | 7 | | 1 | 12/13 (92.3) | |
| anaerobe | | | | | | | |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp. | 9 | 4 | 3 | 1 | 1 | 7/9 | |
| <i>P. bivia</i> | 1 | | 1 | | | 1/1 | |
| <i>P. acnes</i> | 2 | 2 | | | | 2/2 | |
| <i>P. magnus</i> | 2 | 2 | | | | 2/2 | |
| <i>P. micros</i> | 1 | | 1 | | | 1/1 | |
| <i>B. fragilis</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 | |
| subtotal | 16 | 9 | 5 | 1 | 1 | 14/16 (87.5) | |
| Total | 58 | 25 | 21 | 6 | 6 | 46/58 (79.3) | |
| Polymicrobial infection | two kinds of bacteria | 32 | 14 | 16 | 1 | 1 | 30/32 (93.8) |
| | more than three kinds of bacteria | 26 | 8 | 15 | 2 | 1 | 23/26 (88.5) |
| | subtotal | 58 | 22 | 31 | 3 | 2 | 53/58 (91.4) |
| Total | 116 | 47 | 52 | 9 | 8 | 99/116 (85.3) | |

*: MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*

**: CNS: coagulase-negative staphylococci

検討し得たのは99例であった。グラム陽性菌単独感染での消失率は、消失22例、不変3例で88.0%であった。グラム陰性菌単独感染での消失率は、消失10例、不変2例、菌交代1例で84.6%であった。嫌気性菌単独感染での消失率は、消失15例で100%であった。複数菌感染例での消失率は消失31例、減少または部分消失8例、不変3例、菌交代4例で76.1%であった。全体99例での消失率は、消失78例、減少または部分消失8例、不変8例、菌交代5例で83.8%であった。

分離菌の消長をTable 6に示した。投与開始前に菌消長が確認できる170株について消長を判定した。グラム陽性菌の消失率は、*S. aureus* 91.7%, CNS 92.9%, *S. epidermidis* 100%, *Corynebacterium* spp. 100%, 陽性菌全体では86.5%であった。グラム陰性菌の消失率は、*E.*

coli 73.3%, *Klebsiella pneumoniae* 100%, 陰性菌全体では81.4%であった。嫌気性菌の消失率は *Peptostreptococcus* spp. 100%, 嫌気性菌全体では94.6%であった。全体では、170株中消失147株、不変23株、消失率は86.5%であった。

4. 投薬前分離菌のMIC分布

投薬前の分離菌のうちMICを測定し得た187株のMIC分布をFig. 3に、そのrange, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 7.1.2に示した。グラム陽性菌では *S. aureus* 14株, MRSA 5株, CNS 16株, *S. epidermidis* 16株, *Streptococcus* spp. 14株, *Enterococcus* spp. 12株, *Corynebacterium* spp. 12株であった。グラム陰性菌では *E. coli* 10株, *Pseudomonas aeruginosa* 8株, *Klebsiella* spp. 7株, *Enterobacter* spp. 6株であった。嫌気性菌では, *Bacteroides* spp. 10株,

Table 5. Bacteriological response classified by case

| Isolated bacteria | No. of patients | Bacteriological response | | | | Bacteriological cure rate (%) |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------------|----------------------|-----------|----------|-------------------------------|
| | | eradicated | partially eradicated | unchanged | replaced | |
| Monomicrobial infection | | | | | | |
| <u>Gram-positive</u> | | | | | | |
| <i>S. aureus</i> | 8 | 7 | | 1 | | 7/8 |
| CNS | 4 | 3 | | 1 | | 3/4 |
| <i>S. epidermidis</i> | 5 | 5 | | | | 5/5 |
| <i>S. pyogenes</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| <i>E. faecalis</i> | 3 | 3 | | | | 3/3 |
| <i>E. faecium</i> | 1 | | | 1 | | 0/1 |
| <i>Corynebacterium</i> spp. | 2 | 2 | | | | 2/2 |
| α - <i>Streptococcus</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| subtotal | 25 | 22 | | 3 | | 22/25 (88.0) |
| <u>Gram-negative</u> | | | | | | |
| <i>E. coli</i> | 2 | 2 | | | | 2/2 |
| <i>E. aerogenes</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| <i>E. cloacae</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 3 | 2 | | | 1 | 3/3 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1 | | | 1 | | 0/1 |
| <i>P. mirabilis</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| <i>C. freundii</i> | 2 | 2 | | | | 2/2 |
| <i>S. marcescens</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| <i>X. maltophilia</i> | 1 | | | 1 | | 0/1 |
| subtotal | 13 | 10 | | 2 | 1 | 11/13 (84.6) |
| <u>anaerobe</u> | | | | | | |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp. | 8 | 8 | | | | 8/8 |
| <i>P. bivia</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| <i>P. acnes</i> | 2 | 2 | | | | 2/2 |
| <i>P. magnus</i> | 2 | 2 | | | | 2/2 |
| <i>P. micros</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| <i>B. fragilis</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| subtotal | 15 | 15 | | | | 15/15 (100) |
| Total | 53 | 47 | | 5 | 1 | 48/53 (90.6) |
| Polymicrobial infection | | | | | | |
| two kinds of bacteria | 27 | 19 | 2 | 2 | 4 | 23/27 (85.2) |
| more than three kinds of bacteria | 19 | 12 | 6 | 1 | | 12/19 (63.2) |
| subtotal | 46 | 31 | 8 | 3 | 4 | 35/46 (76.1) |
| Total | 99 | 78 | 8 | 8 | 5 | 83/99 (83.8) |

Peptostreptococcus spp. 18株, *Propionibacterium acnes* 7株であった。グラム陽性菌である *S. aureus*, CNS, *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp. および *Enterococcus* spp. に対するGPFXのMIC₉₀は0.2~6.25 μ g/mlで, 比較薬剤中もっとも低い値であったが, MRSAに対するGPFXの

MIC₉₀は25 μ g/mlでOFLXのMIC₉₀は12.5 μ g/mlであった。*Corynebacterium* spp. に対するGPFXのMIC₉₀は12.5 μ g/mlでOFLX, CPFXのMIC₉₀は3.13 μ g/mlであった。

グラム陰性菌である *E. coli* に対するGPFXのMIC₉₀は, 0.2 μ g/mlと比較薬剤中もっとも低い値を示した。 *P.*

Table 6. Bacteriological response classified by isolated bacteria

| Isolated bacteria | No. of strains | Eradicated | Persisted | Eradication rate (%) |
|---------------------------------|----------------|------------|-----------|----------------------|
| Gram-positive | | | | |
| <i>S. aureus</i> | 12 | 11 | 1 | 11/12 (91.7) |
| MRSA | 3 | 2 | 1 | 2/3 |
| CNS | 14 | 13 | 1 | 13/14 (92.9) |
| <i>S. epidermidis</i> | 13 | 13 | | 13/13 (100) |
| <i>S. pyogenes</i> | 3 | 3 | | 3/3 |
| <i>E. faecalis</i> | 7 | 4 | 3 | 4/7 |
| <i>E. faecium</i> | 4 | 1 | 3 | 1/4 |
| <i>E. avium</i> | 1 | | 1 | 0/1 |
| <i>Enterococcus</i> sp. | 1 | 1 | | 1/1 |
| <i>Corynebacterium</i> spp. | 10 | 10 | | 10/10 (100) |
| α - <i>Streptococcus</i> | 5 | 5 | | 5/5 |
| γ - <i>Streptococcus</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| subtotal | 74 | 64 | 10 | 64/74 (86.5) |
| Gram-negative | | | | |
| <i>E. coli</i> | 15 | 11 | 4 | 11/15 (73.3) |
| <i>E. aerogenes</i> | 2 | 2 | | 2/2 |
| <i>E. cloacae</i> | 5 | 4 | 1 | 4/5 |
| <i>E. corrodens</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| <i>H. parainfluenzae</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 10 | 10 | | 10/10 (100) |
| <i>K. oxytoca</i> | 2 | 2 | | 2/2 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 4 | 1 | 3 | 1/4 |
| <i>P. mirabilis</i> | 2 | 2 | | 2/2 |
| <i>P. vulgaris</i> | 2 | 2 | | 2/2 |
| <i>F. meningosepticum</i> | 1 | | 1 | 0/1 |
| <i>A. caviae</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| <i>M. morgani</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| <i>C. freundii</i> | 7 | 6 | 1 | 6/7 |
| <i>S. marcescens</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| <i>X. maltophilia</i> | 1 | | 1 | 0/1 |
| <i>A. xylosoxidans</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| NFR | 2 | 2 | | 2/2 |
| subtotal | 59 | 48 | 11 | 48/59 (81.4) |
| anaerobe | | | | |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp. | 11 | 11 | | 11/11 (100) |
| <i>P. asaccharolyticus</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| <i>P. acnes</i> | 5 | 5 | | 5/5 |
| <i>P. magnus</i> | 3 | 3 | | 3/3 |
| <i>P. micros</i> | 2 | 2 | | 2/2 |
| <i>P. prevotii</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| <i>P. bivia</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| <i>B. fragilis</i> | 6 | 5 | 1 | 5/6 |
| <i>B. distasonis</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| <i>B. thetaiotaomircron</i> | 1 | | 1 | 0/1 |
| <i>B. disiens</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| <i>Clostridium</i> sp. | 1 | 1 | | 1/1 |
| <i>C. paraputrificum</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| <i>Lactobacillus</i> sp. | 1 | 1 | | 1/1 |
| <i>F. varium</i> | 1 | 1 | | 1/1 |
| subtotal | 37 | 35 | 2 | 35/37 (94.6) |
| Total | 170 | 147 | 23 | 147/170 (86.5) |

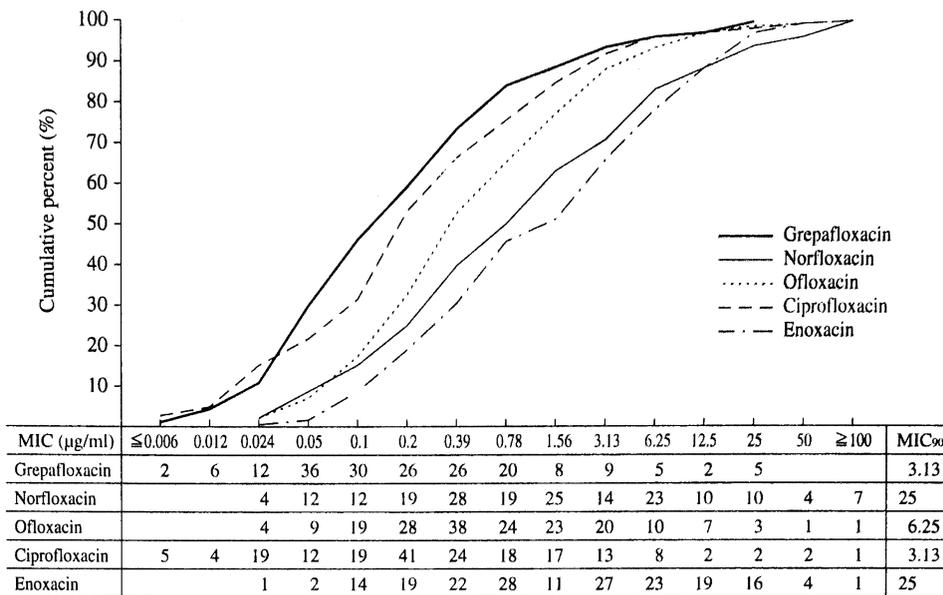
Fig. 3. *In vitro* antibacterial activities against all clinical isolates.

Table 7-1. Susceptibility of isolated bacteria

| Isolated bacteria (No. of strains) | Antibiotics | MIC (μg/ml) | | |
|---------------------------------------|---------------|--------------|------|------|
| | | range | 50% | 90% |
| <i>S. aureus</i> (14) | Grepafloxacin | 0.024 ~ 0.1 | 0.05 | 0.1 |
| | Norfloxacin | 0.2 ~ 1.56 | 0.39 | 1.56 |
| | Ofloxacin | 0.2 ~ 0.39 | 0.2 | 0.39 |
| | Ciprofloxacin | 0.05 ~ 0.78 | 0.2 | 0.39 |
| | Enoxacin | 0.2 ~ 3.13 | 0.78 | 1.56 |
| MRSA (5) | Grepafloxacin | 0.012 ~ 25 | 0.1 | 25 |
| | Norfloxacin | 0.39 ~ ≥100 | 12.5 | ≥100 |
| | Ofloxacin | 0.2 ~ 12.5 | 0.78 | 12.5 |
| | Ciprofloxacin | 0.1 ~ 25 | 1.56 | 25 |
| | Enoxacin | 0.78 ~ 50 | 6.25 | 50 |
| CNS (16) | Grepafloxacin | 0.05 ~ 25 | 0.1 | 0.2 |
| | Norfloxacin | 0.1 ~ ≥100 | 0.39 | 6.25 |
| | Ofloxacin | 0.1 ~ 50 | 0.39 | 3.13 |
| | Ciprofloxacin | 0.05 ~ ≥100 | 0.1 | 1.56 |
| | Enoxacin | 0.2 ~ 25 | 0.39 | 12.5 |
| <i>S. epidermidis</i> (16) | Grepafloxacin | 0.05 ~ 25 | 0.1 | 6.25 |
| | Norfloxacin | 0.2 ~ ≥100 | 0.39 | 50 |
| | Ofloxacin | 0.05 ~ 12.5 | 0.39 | 12.5 |
| | Ciprofloxacin | 0.1 ~ 50 | 0.2 | 6.25 |
| | Enoxacin | 0.39 ~ 25 | 0.78 | 25 |
| <i>Streptococcus</i> spp. (14) | Grepafloxacin | 0.024 ~ 6.25 | 0.39 | 1.56 |
| | Norfloxacin | 0.1 ~ 25 | 1.56 | 12.5 |
| | Ofloxacin | 0.1 ~ 6.25 | 1.56 | 6.25 |
| | Ciprofloxacin | 0.024 ~ 3.13 | 0.78 | 1.56 |
| | Enoxacin | 0.05 ~ 50 | 12.5 | 25 |
| <i>Enterococcus</i> spp. (12) | Grepafloxacin | 0.05 ~ 25 | 0.39 | 3.13 |
| | Norfloxacin | 0.1 ~ ≥100 | 6.25 | 6.25 |
| | Ofloxacin | 0.2 ~ ≥100 | 3.13 | 12.5 |
| | Ciprofloxacin | 0.05 ~ 50 | 1.56 | 6.25 |
| | Enoxacin | 0.2 ~ ≥100 | 6.25 | 25 |
| <i>Corynebacterium</i> spp. (12) | Grepafloxacin | 0.012 ~ 25 | 0.2 | 12.5 |
| | Norfloxacin | 0.2 ~ 25 | 1.56 | 25 |
| | Ofloxacin | 0.05 ~ 6.25 | 0.78 | 3.13 |
| | Ciprofloxacin | 0.024 ~ 6.25 | 0.78 | 3.13 |
| | Enoxacin | 0.78 ~ 25 | 6.25 | 25 |

MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*

CNS: coagulase-negative staphylococci

*aeruginosa*に対するGPFXのMIC₉₀は3.13 μ g/mlでCPF_XのMIC₉₀は1.56 μ g/mlであった。*Klebsiella* spp. に対するGPFXのMIC₉₀は0.78 μ g/mlで、CPF_Xは0.1 μ g/ml、NFLX, OFLX, ENXは0.39 μ g/mlであった。*Enterobacter* spp. に対するGPFXのMIC₉₀は0.2 μ g/mlであり、CPF_Xと同等で、もっとも低い値を示した。

嫌気性菌である*Bacteroides* spp., *P. acnes*に対するGPFXのMIC₉₀は、それぞれ3.13 μ g/ml, 0.39 μ g/mlであった。OFLXと同等でもっとも低い値を示した。*Peptostreptococcus* spp. に対するGPFXのMIC₉₀は3.13 μ g/mlで、比較薬剤中もっとも低い値を示した。全分離菌株187株に対するGPFX, NFLX, OFLX, CPF_X, ENXのMIC₉₀はそれぞれ3.13, 25, 6.25, 3.13, 25 μ g/mlで、CPF_XのMIC₉₀と同等であったが、OFLXより2倍、NFLX, ENXより4倍優れ、強い抗菌活性を示した。

5. 副作用

副作用の内訳をTable 8に示した。副作用判定対象症例179例のうち本剤投与に起因すると考えられる副作用は口腔内苦味3例、舌の苦味、発疹、感冒様症状、嘔気各1例の計7例(3.9%)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 8. Side effects

| No. of patients evaluated | | 179 |
|-----------------------------------|----------------------------|-----|
| No. of patients with side effects | | 7 |
| Incidence of side effects (%) | | 3.9 |
| Item | bitter taste in the mouth | 3 |
| | bitter taste in the tongue | 1 |
| | eruption | 1 |
| | common symptom like cold | 1 |
| | nausea | 1 |

Table 7-2. Susceptibility of isolated bacteria

| Isolated bacteria (No. of strains) | Antibiotics | MIC (μ g/ml) | | |
|---------------------------------------|---------------|------------------------|-------|------|
| | | range | 50% | 90% |
| <i>E. coli</i> (10) | Grepafloxacin | $\leq 0.006 \sim 0.39$ | 0.024 | 0.2 |
| | Norfloxacin | 0.024 \sim 1.56 | 0.05 | 0.78 |
| | Ofloxacin | 0.05 \sim 1.56 | 0.05 | 0.78 |
| | Ciprofloxacin | $\leq 0.006 \sim 0.78$ | 0.024 | 0.39 |
| | Enoxacin | 0.05 \sim 3.13 | 0.1 | 0.39 |
| <i>P. aeruginosa</i> (8) | Grepafloxacin | 0.1 \sim 3.13 | 0.39 | 3.13 |
| | Norfloxacin | 0.39 \sim 6.25 | 1.56 | 6.25 |
| | Ofloxacin | 0.78 \sim 6.25 | 1.56 | 6.25 |
| | Ciprofloxacin | 0.05 \sim 1.56 | 0.2 | 1.56 |
| | Enoxacin | 0.2 \sim 25 | 1.56 | 25 |
| <i>Klebsiella</i> spp. (7) | Grepafloxacin | 0.024 \sim 0.78 | 0.05 | 0.78 |
| | Norfloxacin | 0.05 \sim 0.39 | 0.1 | 0.39 |
| | Ofloxacin | 0.024 \sim 0.39 | 0.1 | 0.39 |
| | Ciprofloxacin | 0.024 \sim 0.1 | 0.024 | 0.1 |
| | Enoxacin | 0.1 \sim 0.39 | 0.2 | 0.39 |
| <i>Enterobacter</i> spp. (6) | Grepafloxacin | 0.05 \sim 0.2 | 0.05 | 0.2 |
| | Norfloxacin | 0.024 \sim 0.39 | 0.1 | 0.39 |
| | Ofloxacin | 0.1 \sim 0.39 | 0.1 | 0.39 |
| | Ciprofloxacin | 0.024 \sim 0.2 | 0.024 | 0.2 |
| | Enoxacin | 0.1 \sim 0.78 | 0.2 | 0.78 |
| <i>Bacteroides</i> spp. (10) | Grepafloxacin | 0.024 \sim 3.13 | 0.78 | 3.13 |
| | Norfloxacin | 0.1 \sim ≥ 100 | 25 | 50 |
| | Ofloxacin | 0.05 \sim 3.13 | 1.56 | 3.13 |
| | Ciprofloxacin | 0.012 \sim 6.25 | 3.13 | 6.25 |
| | Enoxacin | 0.1 \sim 25 | 6.25 | 25 |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp. (18) | Grepafloxacin | 0.1 \sim 3.13 | 0.78 | 3.13 |
| | Norfloxacin | 0.2 \sim 25 | 6.25 | 12.5 |
| | Ofloxacin | 0.2 \sim 25 | 0.78 | 25 |
| | Ciprofloxacin | 0.1 \sim 6.25 | 0.39 | 6.25 |
| | Enoxacin | 0.78 \sim 12.5 | 3.13 | 12.5 |
| <i>P. acnes</i> (7) | Grepafloxacin | 0.1 \sim 0.39 | 0.2 | 0.39 |
| | Norfloxacin | 0.78 \sim 1.56 | 1.56 | 1.56 |
| | Ofloxacin | 0.2 \sim 0.39 | 0.39 | 0.39 |
| | Ciprofloxacin | 0.1 \sim 0.39 | 0.2 | 0.39 |
| | Enoxacin | 3.13 \sim 6.25 | 3.13 | 6.25 |

6. 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動の内訳をTable 9に示した。臨床検査値異常変動対象症例134例のうち本剤投与に起因すると考えられる臨床検査値異常変動はs-GPT(12→38)に1例(0.7%)認められた。

7. 有用性

有用性の内訳をTable 10に示した。「非常に満足」と「満足」をあわせた有用率は、疾患別にみると浅在性化膿性疾患85.9%(61/71)、乳腺炎(乳輪下膿瘍を含む)73.3%(11/15)、肛門周囲膿瘍93.8%(15/16)、二次感染81.2%(27/33)、胆嚢炎・胆管炎94.7%(36/38)などであり、全体では85.9%(152/177)であった。

Ⅲ. 考 察

GPFXは新しく合成されたニューキノロン系合成抗菌薬で、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルを示し、殺菌的に作用する。また経口投与後の吸収も良好で、 $T_{1/2}$ は10~12時間と長く、1日1回投与が可能と考えられた。

今回、我々は本剤の外科領域感染症177例における臨床成績を検討したので、その考察を以下に述べる。

まず試験投与前に分離された、グラム陽性菌 *S. aureus*, CNS に対し、GPFXのMIC₉₀はそれぞれ0.1, 0.2μg/mlであった。既存同系薬に比べ最も低い値を示し、基礎試験と同様な結果が得られグラム陽性菌に抗菌力が強化されたことが示唆された。

分離菌別臨床効果は、単独菌感染のグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対し、それぞれ69.0%, 92.3%, 87.5%であった。グラム陽性菌で基礎試験の成績が分離菌別臨床効果に反映しなかった理由としては、*S. aureus*, CNSの2例は二次感染、MRSAの1例は瘰癧であり、完治しにくい症例であった為と思われる。

Table 9. Abnormal alterations of laboratory findings

| | | |
|-----------------------------------|--------|-------|
| No. of patients evaluated | | 134 |
| No. of patient with abnormalities | | 1 |
| Incidence of abnormalities (%) | | 0.7 |
| Item | s-GPT↑ | 12→38 |
| | | 1 |

分離菌別細菌学的効果は、単独菌感染のグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対し、それぞれ88.0%, 84.6%, 100%, 単独菌感染全体でも90.6%であった。

分離菌の消長をみた消失率は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対し、それぞれ86.5%, 81.4%, 94.6%, 全体でも86.5%であった。存続した分離菌の内訳は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌で、それぞれ10株、11株、2株の合計23株であり、そのうち18株(78.3%)が、胆嚢炎・胆管炎症例で、特に複数菌感染症例が中心であった。胆嚢炎・胆管炎の菌分離材料はPTCDドレナージ等による胆汁であり、一般的に、存続するケースが多い為と考えられた。

疾患別臨床効果は、浅在性化膿性疾患、肛門周囲膿瘍、二次感染および胆嚢炎・胆管炎に対し、それぞれ85.9%, 93.8%, 81.8%, 94.7%と良好な成績であった。肛門周囲膿瘍で、1例のやや有効例は投与5日後に排膿も消失し、自覚症状も改善したが、疼痛のみ改善しない症例であった。評価症例数は16例と少ないが肛門周囲膿瘍で、高い有効率を示した。また、胆嚢炎、胆管炎における有効率を既存同系薬と比較すると tosfloxacin (TFLX)¹⁰ 86.7%, sparfloxacin (SPFX)¹² 83.9%, levofloxacin (LVFX)¹³ 73.1%であり本剤は、94.7%と存続菌が多いものの他剤に比べ高い有効率を示した。その理由として、特に本剤は主に、胆汁を介して排泄され、胆道感染症由来の起炎菌のMIC値以上の胆嚢、胆汁GPFX濃度が認められた為と考えられる⁷⁾。特に、臨床症状の中でも解熱効果で著しく早期に改善が認められたことは、臨床上的意義深い。一方、乳腺炎に対する有効率は66.7%とやや低率であった。

全体の有効率の85.3%は、近年開発されたTFLX¹⁰ 85.4%, fleroxacin (FLRX)¹¹ 85.0%, SPFX¹² 78.3%, LVFX¹³ 79.4%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。

1日投与量と有効率の関係について検討すると、200mg投与例で有効率85.4%(35/41)であり、300mg投与例で有効率87.6%(85/97)と、ほぼ同等であった。よって1日投与量は200 mgで十分な有効性が期待できた。

一方、外科領域感染症の中でも高用量必要と考えられる胆嚢炎、胆管炎に対する1日投与量と解熱作用の関係について検討すると400mg投与群11例における体温は2

Table 10. Utility

| No. of patients | Utility rate | | | | | | Total (%) |
|-----------------|---------------------------------|--------------|---------------------|----------------------|-------------------------------|--------|----------------|
| | skin and soft tissue infections | mastitis | periproctal abscess | secondary infections | cholecystitis and cholangitis | others | |
| 177 | 61/71 (85.9) | 11/15 (73.3) | 15/16 (93.8) | 27/33 (81.8) | 36/38 (94.7) | 2/4 | 152/177 (85.9) |

日目より顕著に低下し5日目に平熱になり、早い解熱効果が認められた。また200mg(4例)・300mg(23例)投与群27例においても同様な結果が得られた。GPFXの胆嚢炎、胆管炎に対する400mg投与は必要ではなく、200mg投与が4例であることを考慮すると300mg投与が必要かもしれない。

副作用は、179例中、口腔内苦味3例、舌の苦味、発疹、感冒様症状、嘔気各1例の計7例(3.9%)に認められたが、いずれも軽度で一過性の症状であった。臨床検査値異常変動は134例中s-GPTの上昇が1例(0.7%)みられたが、軽度なものであった。

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、GPFX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な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Neu H C, Fang W, Gu J and Chin N: *In vitro* activity of OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1310~1315, 1992
- 2) Sader H S, Erwin M E and Jones R N: *In vitro* activity of OPC-17116 compared to other broad-spectrum fluoroquinolones. *Eur J Clin Microbiol* 11: 372~381, 1992
- 3) Imada T, Miyazaki S, Nishida M, Yamaguchi K and Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a new quinolone, OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 573~579, 1992
- 4) Wakebe H and Mitsuhashi S: Comparative *in vitro* activities of a new quinolone OPC-17116, possessing potent activity against Gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2185 ~ 2191, 1992
- 5) Uematsu T, Nagashima S, Takiguchi Y and Nakashima M: OPC-17116, a new quinolone: Phase I study. 31st ICAAC, abstract no. 1481, Chicago, October, 1991
- 6) Akiyama H, Koike M, Nii S, Ohguro K and Odomi M: OPC-17116, an excellently tissue-penetrative new quinolone: Pharmacokinetic profiles in animals and antibacterial activities of metabolites. 31st ICAAC, abstract no. 1477, Chicago, October, 1991
- 7) 谷村 弘, 内山和久, 柏木秀夫, 堂西宏紀, 坂口 聡: 新しいキノロン抗菌薬grepafloxacinの胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度および外科感染症における臨床効果。日化療会誌43(S-1): 443~453, 1995
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 上野一恵, 原 耕平, 河田幸道: 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。Spafloxacin(AT-4140), 岐阜, 1990
- 13) 斎藤 厚: 第39回日本化学療法学会, 新薬シンポジウム。Levofloxacin(DR-3355), 大分, 1991

Clinical evaluation of a quinolone antimicrobial drug, grepafloxacin,
for oral use in surgical infections

Nagao Shinagawa, Akihiko Iwai, Yoshitaka Shibata and Keiichi Hori

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School
and Affiliated Hospital of the First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Yasuo Sawada, Hisashi Okubo, Tsuyoshi Takahashi, Ikuo Hashimoto and Takashi Nakamura[#]

Department of Surgery, Tenshi General Hospital
(Franciscan Missionaries of Mary)
(*Present address: Teshikaga National Hospital)

Takashi Hirayama

Department of Surgery, Marumori Hospital

Kyuya Ishibiki* and Toshiharu Furukawa

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University
(*Present address: Department of Surgery, Saitama National Hospital)

Takashi Tanaka, Masahiko Kunimatsu, Shigetomi Iwai, Komei Kato, Yuan-Chun Zhang,

Yoshihide Nakagawa, Tamae Kazawa and Mayumi Tabu

Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine
and Affiliated Hospital of the Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine

Yoshinobu Sumiyama, Shinya Kusachi, Yoichi Arima and Takeshi Aoyagi

Third Department of Surgery, Ohashi Hospital, Toho University School of Medicine

Akio Nakayoshi, Kazuo Kimura and Osamu Sakurai

Department of Surgery, Fujigaoka Hospital, Showa University

, Katsuhiko Nohga

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Hospital

Takeaki Shimizu and Osamu Sato

Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

Kazue Ozawa and Taisuke Morimoto

Second Department of Surgery, School of Medicine, Kyoto University

Hiroaki Kinoshita, Ken Morimoto, Shuichi Nakatani, Shoji Kubo and Mikio Fujimoto

Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School
and Affiliated Hospital of the Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

Hiroshi Tanimura, Hideo Kashiwagi, Kazuhisa Uchiyama, Hironori Dounishi
and Satoshi Sakaguchi

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical School

Hiroshi Yamamoto and Hidehiko Shimura

First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University

The clinical effects of a newly developed quinolone antimicrobial drug for oral use, grepafloxacin (GPFX), on infectious diseases in the surgical field were investigated by 13 collaborating organizations and 4 related institutions throughout the country. The results were as follows. GPFX was administered to 183 patients at a dose of 150~400 mg once or twice a day for 3~14 days. Eight patients were excluded or dropped out, leaving 177 patients to be evaluated for clinical effects.

The efficacy rate was 85.9% in the patients with superficial purulent diseases, 66.7% in those with mastitis, 93.8% in those with periproctal abscess, 81.8% in those with secondary infections (19/23 for postoperative wound, 3/3 for wound, 1/1 for burn, and 4/6 for others), and 94.7% in those with cholecystitis and cholangitis. The total efficacy rate was 85.3%.

The efficacy rate in 116 patients in whom bacteria were isolated before the start of administration was 85.3%. Eradication of bacteria could be assessed in 99 patients. The isolates were eradicated or superinfection was observed in 83 patients. The eradication rate was 83.8%. The eradication rate in the 170 strains whose eradication was confirmed was 91.7% (11/12 strains) for *Staphylococcus aureus*, 92.9% (13/14) for coagulase-negative staphylococci, 100% (13/13) for *Staphylococcus epidermidis*, 73.3% (11/15) for *Escherichia coli* and 100% (11/11) for *Peptostreptococcus* spp. The total rate was 86.5% (147/170).

With regard to safety, slight and transient adverse reactions, mainly of bitter taste in the oral cavity, were observed in 7 of the 179 subjects. Abnormal change in s-GPT was observed in one patient on clinical laboratory tests.

The above results suggest that GPFX is highly useful for infectious diseases in the surgical field.