

【原著・臨床試験】

外科領域感染症に対する gatifloxacin の臨床的検討

由良 二郎^{1) a) b)}・岩井 重富^{2) b)}・国松 正彦³⁾・古畑 久⁴⁾・中村 陽一⁵⁾・品川 長夫^{6) b)}
 真辺 忠夫⁶⁾・真下 啓二⁶⁾・神谷 保廣⁶⁾・林 周作⁶⁾・石川 雅一⁶⁾・鈴木 一也⁷⁾
 石川 周⁸⁾・田辺 克彦⁹⁾・松本 一明⁹⁾・船橋 克明⁹⁾・成田 洋¹⁰⁾・花井 拓美¹⁰⁾
 木下 博明^{11) b)}・大杉 治司¹¹⁾・久保 正二¹¹⁾・森本 健¹¹⁾・藤本 幹夫¹²⁾・上田 隆美¹²⁾
 大森 国雄¹⁴⁾・中谷 守一¹⁵⁾・平田 早苗¹⁶⁾・松山 光春¹⁶⁾・谷村 弘^{17) b)}・湯川 裕史¹⁸⁾
 岡 正巳¹⁸⁾・有井 一雄¹⁸⁾・横山 隆^{19) b)}・松浦雄一郎¹⁹⁾・児玉 節¹⁹⁾

¹⁾松波総合病院消化器センター*, ²⁾日本大学医学部第3外科, ³⁾日本通運健康保険組合東京病院外科,

⁴⁾名古屋市厚生院, ⁵⁾名古屋市立大学医学部第一外科, ⁶⁾刈谷総合病院外科, ⁷⁾尾西病院外科,

⁸⁾名古屋市立緑市民病院第2外科, ⁹⁾臨港病院外科, ¹⁰⁾多治見市民病院外科,

¹¹⁾大阪市立大学医学部第2外科, ¹²⁾市立藤井寺市民病院外科, ¹³⁾水野病院外科,

¹⁴⁾東住吉森本病院外科, ¹⁵⁾大阪市立北市民病院外科, ¹⁶⁾大阪市立総合医療センター外科,

¹⁷⁾和歌山県立医科大学第2外科, ¹⁸⁾殿田胃腸肛門病院外科, ¹⁹⁾広島大学医学部総合診療部・第1外科

*論文執筆者, b)小委員会委員

(平成11年4月8日受付・平成11年6月18日受理)

新しく開発されたフルオロキノロン系経口抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) の外科領域における第Ⅲ相臨床試験を行い、以下の成績を得た。外科領域感染症に対する臨床効果は1日200 mg 投与群では、著効21例、有効7例、やや有効1例および無効1例で、有効率は93.3% (28/30)、一方、1日400 mg 投与群では著効19例、有効12例、やや有効1例および無効5例で、有効率は83.8% (31/37) であり、両群を合わせた67例の有効率は88.1% (59/67) であった。消長が確認できた起炎菌130株における菌消失率は、グラム陽性菌89.6% (43/48)、グラム陰性菌100% (23/23) および嫌気性菌89.8% (53/59)、全体では91.5% (119/130) と高い消失率であった。MICが測定された起炎菌141株に対する本薬のMIC₉₀は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、それぞれ3.13 μg/ml, 0.39 μg/ml, 1.56 μg/ml であり、tosufloxacin (TFLX), ciprofloxacin, levofloxacin のMIC₉₀と比較すると、グラム陽性菌、グラム陰性菌では、TFLX とともにもっとも低いMIC値を示し、嫌気性菌に対しては他の比較薬剤より特に優れた抗菌活性が認められた。副作用は3例に、臨床検査値異常は2例に認められたが、いずれも重篤なものではなかった。これらの成績は、第Ⅱ相臨床試験における有効率、副作用発現率と比べて同様の傾向を示し、本薬の外科領域各種感染症に対する有用性が認められた。

Key words: gatifloxacin, AM-1155, フルオロキノロン系抗菌薬, 外科領域感染症

Gatifloxacin (GFLX) は杏林製薬株式会社で創薬された norfloxacin, fleroxacin (FLRX) に続き、キノロン環の8位にメトキシ基が新たに導入されたフルオロキノロン系合成抗菌薬である。本薬は肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌に対する抗菌力がより増強し、嫌気性菌、クラミジア、マイコプラズマ、抗酸菌にも良好な抗菌力を有し、従来のフルオロキノロン系抗菌薬に比べて抗菌スペクトルがより拡大している¹⁻⁹⁾。さらに、各種感染モデル実験においても優れた効果が認められている^{1,3-5,7-9)}。

また、肺炎球菌を用いての基礎的研究において、GFLXはDNA gyraseを第一標的酵素としていることが判明し、ciprofloxacin (CPFX) などの従来のフルオロキノロン系抗

菌薬が topoisomerase IV を標的としていることと異なり、作用機序においての違いも明確になりつつある^{10,11)}。GFLXはDNA gyrase 阻害濃度とほぼ同じ濃度で topoisomerase IV をも阻害し、その阻害活性はフルオロキノロン系抗菌薬のなかでは最強に分類され、キノロン耐性株に対しても有効性が示唆されている。

安全性においても、動物における種々の毒性試験の結果から問題がないことが示されている¹²⁾。特にキノロン環の8位にメトキシ基が導入されたGFLXは光に対する安定性が飛躍的に高まり¹³⁾、この結果動物実験における光毒性が軽減されている¹³⁾。

なお、外科領域感染症における起炎菌には、グラム陽性菌、

グラム陰性菌および嫌気性菌などが多く認められるが¹⁰⁾、従来のフルオロキノロン系抗菌薬に比べ、グラム陽性菌および嫌気性菌に対する抗菌力を高めた本薬は¹¹⁾、外科領域感染症に対し有効な抗菌薬と考えられた。

今回、本薬の外科領域感染症における有効性および安全性を確かめるため、第Ⅲ相臨床試験を実施したので、その成績を報告する。

I. 治験方法

1. 対象患者

1995年5月から1996年8月までの期間に全国16施設で治験を実施した。乳腺炎、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの二次感染、毛嚢炎(毛包炎)、せつ、せつ腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、ひょう疽、化膿性爪周(廓)炎、皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤、慢性膿皮症を対象疾患とし、投与開始前に治験の目的および方法、治験内容、治験薬の治療効果および副作用などについて患者本人に対し十分な説明を行い、本治験への参加について原則として文書により自由意志による同意を得ることとし治験を開始した。なお、やむを得ず口頭で同意を得た場合は、その理由を文書に記載するとともに症例記録に記載することとした。

選択基準は下記の通りとした。

(1) 細菌感染症として症状・所見が明確〔発熱(体温: $\geq 37.0^{\circ}\text{C}$)、自発痛、圧痛、硬結、発赤、局所熱感、腫脹、排膿のうち3項目以上を認める患者〕で、感染症重症度が軽度または中等度の患者

(2) 年齢は20歳以上、80歳以下の患者で、性別は問わない

(3) 入院・外来は問わないが、確実な経過観察が可能な患者

なお、下記の基準に該当する症例は対象から除外した。

(1) 自然治癒もしくは外科的処置のみによる治癒が想定された患者

(2) 他の抗菌薬併用治療を必要とした患者

(3) 本治験の直前(1週間以内)までフルオロキノロン系抗菌薬を使用していた患者

(4) 他の抗菌薬療法により症状が改善しつつあった患者

(5) フルオロキノロン系抗菌薬に無効であった患者

(6) 重篤な基礎疾患、合併症を有し、治験薬の薬効の評価が困難な患者

(7) 重症感染症などで経口薬による治療が不適当と判断された患者

(8) 心、肝、腎機能に高度な障害のあった患者

(9) てんかんなどの痙攣性疾患の合併症、またはこれらの既往のあった患者

(10) キノロン系抗菌薬に対し、アレルギーあるいは重篤な副作用の既往のあった患者

(11) 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

(12) その他、治験担当医師が不適当と判断した患者

2. 投与量および投与方法

1錠中にGFLXを100mg含有する錠剤を使用した。1回100mg(100mg錠1錠)あるいは200mg(100mg錠2錠)を1日2回、朝・夕食後に経口投与した。投与期間は7日間(最低3日間)とした。また、投与開始日は昼食後・夕食後でも可とした。

3. 併用薬および処置

他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド薬、 γ -グロブリン製剤、G-CSF製剤および非ステロイド性消炎鎮痛薬は併用禁止とし、消炎酵素薬および解熱鎮痛薬、カルシウム・マグネシウム・アルミニウムを含有する制酸薬、鉄製剤、チアジド系降圧利尿薬、スルフォニルウレア系経口糖尿病薬、フェノチアジン誘導体(向精神薬、向ヒスタミン薬)および抗腫瘍薬の併用は避けることとした。テオフィリン製剤を使用する場合は慎重に投与することとした。また、投与期間中は、本薬の薬効評価に影響をおよぼすと考えられる処置もできるだけ避けることとした。

4. 投与の中止

以下のような状況が発生した場合には、投与の中止とした。

(1) 治癒または改善し、それ以上の投与が不要と判断した場合

(2) 症状・所見の改善が認められず(悪化を含む)、継続投与が不適当と判断した場合

(3) 重篤な副作用、臨床検査値異常変動が出現した場合

(4) 合併症の増悪または偶発症の発生(不慮の事故を含む)した場合

(5) 治療方針の変更を必要とした場合

(6) 上記以外の理由で治験実施計画書の遵守が不可能になった場合

(7) 治験開始後に、対象疾患および患者の選択基準に違反していることが判明した場合

(8) 患者による同意の撤回がなされた場合

(9) その他治験担当医師の判断により中止が必要とされた場合

5. 観察および検査項目

1) 臨床症状

投与開始時、投与小および投与終了時に体温、自発痛、圧痛、硬結、発赤、局所熱感、腫脹および排膿について観察した。なお、体温は $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ 、 $37.5 \sim < 38.0^{\circ}\text{C}$ 、 $37.0 \sim < 37.5^{\circ}\text{C}$ 、 $< 37.0^{\circ}\text{C}$ の4段階に分類し、自他覚所見は高度(+++)、中等度(++)、軽度(+)およびなし(-)の4段階で評価した。

2) 細菌学的検査

投与開始時および投与終了時に病巣より細菌学的検査材料を採取し、東京総合臨床検査センターに送付して集中測定(細菌の分離・同定、菌量測定およびMIC測定)を行うとともに、各医療機関において細菌の分離・同定および菌量測定を行った。MIC測定と比較対照薬剤はtosufloxacin (TFLX)、CPFX、levofloxacin (LVFX)とした。

3) 副作用

本薬投与開始後に自覚的異常所見を認めた場合は、その内容、程度、発現日、処置、経過などを症例記録に記載することとした。程度については日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準(1991)」¹⁰⁾にしたがって軽度、中等度、重度の3段階に評価した。本薬との因果関係は、患者の状態、基礎疾患・合併症、併用薬剤、投薬と発症との時間的關係などを勘案し、以下の5段階で判定した。

「明らかに関係あり」: たとえば投薬中止により症状が消失し、再投薬により再出現した場合など

「多分関係あり」: 50%以上の確率で関係ありと思われた場合

「関係あるかもしれない」: 関係ありの確率は50%以下と思われた場合

「関係ないらしい」: 関係を完全には否定できないが、その確率は非常に低いと思われた場合

「関係なし」: 関係を完全に否定できた場合

このうち「明らかに関係あり」、「多分関係あり」および「関係あるかもしれない」と判定された自覚的異常所見を副作用として取り扱うこととした。

4) 臨床検査

投与開始時および投与終了時に下記の項目について実施することとした。なお本薬投与開始後に悪化したと考えられる異常値(異常変動)の採扱は、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準(1991)」¹⁰⁾にしたがった。異常として判断した場合には、本薬との因果関係について、患者の基礎疾患、合併症などを勘案した上で、自覚的異常所見の因果関係と同様に5段階で判定し、このうち「明らかに関係あり」、「多分関係あり」および「関係あるかもしれない」と判定された項目を臨床検査値異常として取り扱うこととした。

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、白血球分画、血小板数、網状赤血球

肝機能: S-GOT, S-GPT, AL-P, LDH, γ -GTP, LAP, 総ビリルビン、直接ビリルビン

腎機能: BUN, 血清クレアチニン

尿所見: 蛋白, 糖, ウロビリノゲン, 尿沈渣, 潜血

その他: 血清電解質(Na, K, Cl), CPK, ミオグロビン, 血糖, CRP, ESR(1時間値)

6. 評価方法およびその基準

1) 臨床効果

臨床効果は臨床症状の改善の程度をもとに、以下に示す基準にもとづき、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。

著効: 治験開始時の臨床症状の2/3以上が投与開始3日後までに、消失あるいは2段階改善した場合

有効: 治験開始時の臨床症状の2/3以上が投与開始5日後までに、消失あるいは2段階改善した場合

やや有効: 治験開始時の臨床症状の2/3以上が投与開始7日後までに、消失あるいは2段階改善した場合

無効: 投与7日以内に治験開始時の臨床症状の2/3の消失あるいは2段階改善を認めない場合

2) 細菌学的効果

細菌学的効果は起炎菌の消長および交代菌の有無をもとに、以下に示す基準にもとづき、「陰性化」、「一部消失」、「菌交代」、「不変」の4段階および「判定不能」で判定した。

陰性化: A→Negative

投与終了時に、治療・改善により、検査材料が認められなくなった場合

一部消失: A, B→B

A, B→B, C

菌交代: A→C

不変: B→B

判定不能: 投与開始時にNegative、細菌学的検査が未実施であった場合。投与終了時に排膿を認めるも細菌学的検査が未実施であった場合。

(A: 消失菌, B: 存続菌, C: 投与後出現菌)

3) 有用性

臨床効果、副作用、臨床検査値異常を総合的に勘案し、「きわめて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用でない」の4段階および「判定不能」で判定した。

7. 症例の取り扱い

治験終了後、治験総括医師は小委員会を開催し、治験実施計画書違反例(不完全例)などの取り扱いおよび症例記録記載事項の妥当性について検討を行い、治験担当医師との協議の上最終決定とした。

II. 治験成績

1. 症例の構成

評価対象症例の内訳をFig. 1に示した。総投与症例は81例で、このうち対象外疾患4例、投与前の臨床症状が3項目以上認められなかった2例、年齢違反1例、真菌感染症1例、本薬投与直前に別のフルオロキノロン系抗菌薬を使用した2例の計10例を除外症例とし、副作用の発現にて投与中止の1例、投与開始2日後以降来院のなかった1例および評価日に来院のなかった2例の計4例を脱落症例とし、あわせて14例を除く67例を臨床効果の評価対象症例とした。このうち、起炎菌

が判明しなかった2例および投与後の菌検査が行われなかった7例を除く58例が起炎菌の消長を確認し得た症例として、細菌学的効果の評価対象症例とした。副作用の評価対象症例数は、投与開始2日後以降来院のなかった1例を除く80例とした。また、臨床検査の評価対象症例数は、投与前または投与後の検査ができなかった22例を除く59例であった。

臨床効果評価対象症例67例の患者背景をTable 1に示した。性別では男性48例および女性19例と男性が多く、年齢では40歳～59歳が22例、60歳～79歳が22例、20歳～39歳が20例と多かった。病型は急性が65例と圧倒的に多く、重症度は中等症が48例と多かった。疾患別内訳は、肛門周囲膿瘍13例、二次感染20例(外傷の二次感染3例、熱傷の二次感染2例、手術創の二次感染15例)、浅在性化膿性疾患として感染性粉瘤23例、皮下膿瘍2例(毛巣洞感染1例を含む)、せつ3例、ひょう疽、蜂巣炎それぞれ1例、毛嚢炎2例および乳腺炎2例であった。

2. 臨床効果

疾患別臨床効果をTable 2に示した。肛門周囲膿瘍13例においては、著効10例、有効3例で、著効と有効を

あわせた有効率は100%であり、二次感染20例においては、著効12例、有効6例、やや有効1例、無効1例で有効率は90.0% (18/20)であった。二次感染における内訳は外傷二次感染3例中著効2例、無効1例で、熱傷二次感染2例中著効1例、有効1例、手術創二次感染15例中著効9例、有効5例、やや有効1例であった。浅在性化膿性疾患として有効率は84.4% (27/32)であり、その内訳は感染性粉瘤23例において著効11例、有効8例、やや有効1例、無効3例、皮下膿瘍2例において著効1例、無効1例、せつ3例においては著効2例、有効1例を認め、ひょう疽1例において著効1例、蜂巣炎1例においては有効1例、毛嚢炎2例においては著効2例であった。乳腺炎は、著効1例および無効1例であった。全体67例では著効40例、有効19例、やや有効2例、無効6例で、有効率は88.1% (59/67)であった。

1日投与量別臨床効果をTable 3に示した。1回100mgの1日2回投与症例が30例で、著効21例、有効7例、やや有効1例、無効1例で、有効率は93.3% (28/30)であった。一方、1回200mgの1日2回投与症例37例では著効19例、有効12例、やや有効1例、無効

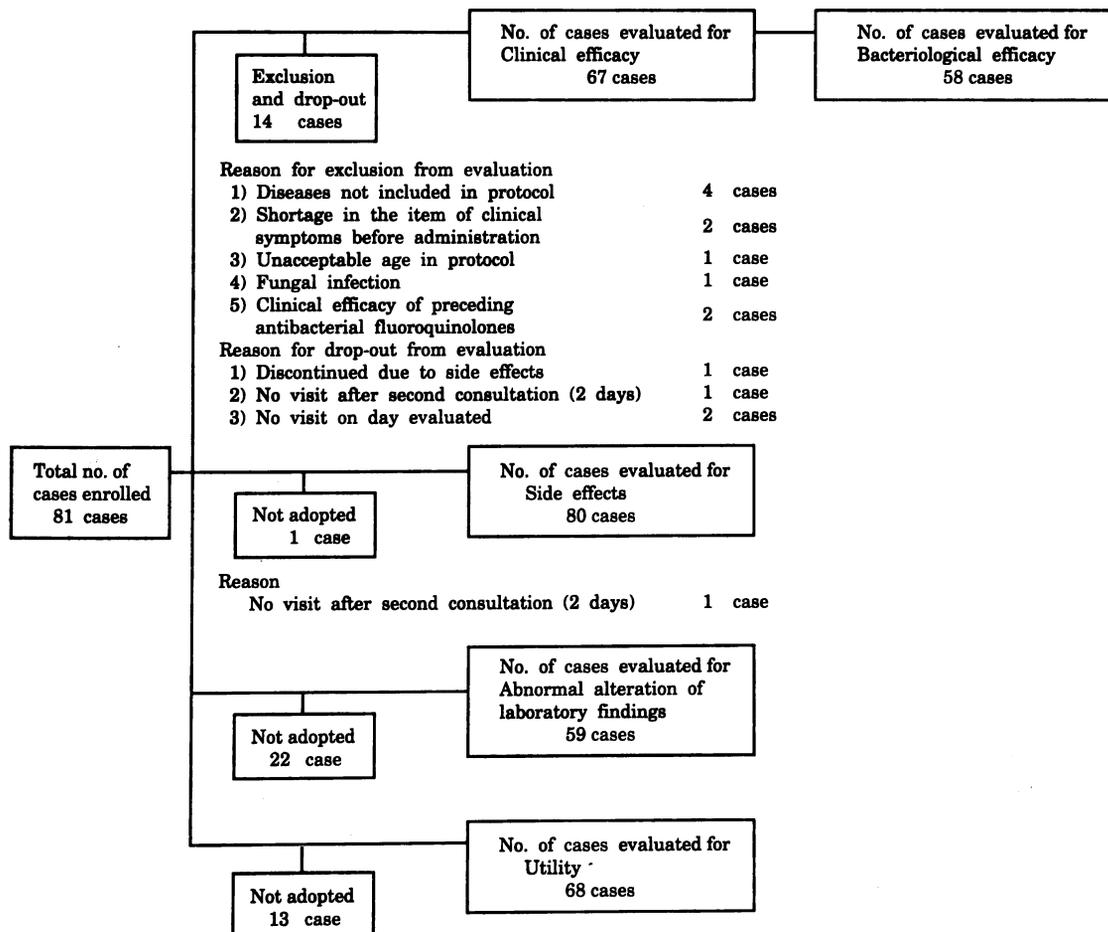


Fig. 1. Number of cases evaluated.

Table 1. Background of patients evaluated for clinical efficacy

	periproctal abscess	secondary infection	infected atheroma	subcutaneous abscess ¹⁾	furuncle	felon	phlegmon	folliculitis	mastitis	Total
No. of cases	13	20	23	2	3	1	1	2	2	67
Sex	male	12	14	16	2	2	1	1		48
	female	1	6	7		1	1	1	2	19
Age (year)	20~39	6	2	7	1	1	1	1	1	20
	40~59	5	3	10		2		1	1	22
	60~79	2	12	6	1		1			22
	80≤		3							3
Type	acute	13	20	23	1	3	1	2	2	65
	chronic				1					1
	acute exacerbation of chronic						1			1
Severity	mild		14	2	1		1		1	19
	moderate	13	6	21	1	3	1	2	1	48
Surgical treatment	with	13	14	22	1	3	1	2	1	57
	without		6	1	1		1		1	10

¹⁾One case with infected pilonidal sinus is included

Table 2. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	No. of case	Clinical effect				Clinical efficacy (%)
		excellent	good	fair	poor	
Periproctal abscess	13	10	3			13/13 (100)
Secondary infection						
wound	3	2			1	2/3
burn	2	1	1			2/2
postoperative wound	15	9	5	1		14/15 (93.3)
subtotal	20	12	6	1	1	18/20 (90.0)
Skin and soft tissue infections						
infected atheroma	23	11	8	1	3	19/23 (82.6)
subcutaneous abscess	2	1			1	1/2
furuncle	3	2	1			3/3
felon	1	1				1/1
phlegmon	1		1			1/1
folliculitis	2	2				2/2
subtotal	32	17	10	1	4	27/32 (84.4)
Mastitis	2	1			1	1/2
Total	67	40	19	2	6	59/67 (88.1)

Efficacy rate (%) = (excellent + good)/no. of cases

5例で有効率は83.8% (31/37)であった。疾患別投与量別にみると、肛門周囲膿瘍では100および200 mgの投与量でいずれも全例に有効以上であり、二次感染症では100, 200 mgのいずれの投与量においても90.0% (9/10; 9/10)を示した。また浅在性化膿性疾患では100 mgの投与量において91.7% (11/12), 200 mgの投与量において80.0% (16/20)の有効率が認められた。

分離菌別臨床効果をTable 4に示した。起炎菌が判明した65例のうち単独菌感染は22例、複数菌感染は43

例であった。グラム陽性菌単独菌感染では、著効9例、有効7例、無効1例で有効率94.1% (16/17)で、*Staphylococcus aureus* 単独菌感染としては著効4例、有効4例、無効1例、このうちmethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 感染症に対しては著効1例、有効2例、無効1例であった。coagulase-negative staphylococci (CNS) 単独菌感染としては著効3例、有効1例を示した。グラム陰性菌単独菌感染では、著効2例であり、嫌気性菌単独菌感染では、有効2例、無効1例であった。単

Table 3. Clinical efficacy by diagnosis and dosage

Diagnosis	Dosage (mg×times)	No. of cases	Clinical effect				Clinical efficacy (%)	
			excellent	good	fair	poor		
Periproctal abscess	100×2	8	7	1			8/ 8	
	200×2	5	3	2			5/ 5	
Secondary infection	100×2	10	6	3	1		9/10(90.0)	
	200×2	10	6	3		1	9/10(90.0)	
Skin and soft tissue infections	infected	100×2	7	4	2		1	6/ 7
	atheroma	200×2	16	7	6	1	2	13/16(81.3)
	subcutaneous abscess	100×2	1	1				1/ 1
		200×2	1				1	0/ 1
	furuncle	100×2	2	2				2/ 2
		200×2	1		1			1/ 1
	felon	200×2	1	1				1/ 1
	phlegmon	100×2	1		1			1/ 1
	folliculitis	100×2	1	1				1/ 1
		200×2	1	1				1/ 1
	sub-total	100×2	12	8	3		1	11/12(91.7)
200×2		20	9	7	1	3	16/20(80.0)	
Mastitis	200×2	2	1			1	1/ 2	
Total	100×2	30	21	7	1	1	28/30(93.3)	
	200×2	37	19	12	1	5	31/37(83.8)	

Table 4. Clinical efficacy by isolated bacteria

Isolated bacteria	No. of cases	Clinical effect				Clinical efficacy (%)
		excellent	good	fair	poor	
Monomicrobial infection						
gram-positive						
<i>S. aureus</i>	9	4	4		1	8/ 9
{ MSSA	5	3	2			5/ 5
{ MRSA	4	1	2		1	3/ 4
<i>S. epidermidis</i>	1	1				1/ 1
CNS	4	3	1			4/ 4
<i>E. facium</i>	1		1			1/ 1
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	1	1			2/ 2
sub-total	17	9	7		1	16/17(94.1)
gram-negative						
<i>E. coli</i>	1	1				1/ 1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1				1/ 1
sub-total	2	2				2/ 2
anaerobe						
<i>P. acnes</i>	2		1		1	1/ 2
<i>C. clostridioforme</i>	1		1			1/ 1
sub-total	3		2		1	2/ 3
Total	22	11	9		2	20/22(90.9)
Polymicrobial infection						
2 species	21	12	5	1	3	17/21(81.0)
more than 3 species	22	16	5	1		21/22(95.5)
sub-total	43	28	10	2	3	38/43(88.4)
Total	65	39	19	2	5	58/65(89.2)

CNS: coagulase negative staphylococci

独菌感染全体としては、著効11例、有効9例、無効2例で有効率は90.9% (20/22)であった。複数菌感染は著効28例、有効10例、やや有効2例、無効3例で有効率は88.4% (38/43)であった。このうち *S. aureus* との複数菌感染は5例であり、著効2例、有効2例、無効1例であった。全体65例では、著効39例、有効19例、やや有効2例、無効5例で、有効率は89.2% (58/65)であった。

3. 細菌学的効果

起炎菌が判明し消長が確認できた58例の分離菌別細菌学的効果を Table 5 に示した。単独菌感染例は20例あり、陰性化と菌交代をあわせた菌陰性化率は80.0% (16/20)であった。複数菌感染例では38例で、菌陰性化率は86.8% (33/38)であった。全体では84.5% (49/58)の菌陰性化率を示した。

分離された起炎菌ごとに検討した菌消失率を Table 6 に示した。58例から分離された起炎菌130株について消長を判定し、菌消失率は91.5% (119/130)であった。グラム陽性菌ではCNSが17株と多く検出され、菌消失率は100%であった。*S. aureus* については methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) 8株中消失7株、存続1株であり、MRSA 4株では消失1株、存続3株であった。*Enterococcus faecalis* は2株中消失2株、

Gemella morbillorum は2株中消失2株、*Corynebacterium* spp. 5株では、消失5株であった。グラム陽性菌全体の菌消失率は89.6% (43/48)であった。グラム陰性菌では *Escherichia coli* が16株と多く検出され、消失16株であった。*Klebsiella pneumoniae* 3株では消失3株、*Proteus mirabilis* 2株では消失2株であった。グラム陰性菌全体の菌消失率は100% (23/23)であった。主な嫌気性菌については *Peptostreptococcus magnus* 6株で消失5株、*Streptococcus constellatus* 5株で消失4株、*Bacteroides fragilis* 7株で消失6株、*Prevotella melaninogenica* 5株で消失4株であり、嫌気性菌全体の菌消失率は89.8% (53/59)であった。

4. 投与前分離菌のMIC分布

臨床効果評価対象症例から分離された起炎菌144株のうち、MICを測定し得た起炎菌141株に対するMIC分布、MIC₅₀およびMIC₉₀を Table 7 に示した。GFLXのグラム陽性菌50株に対するMIC₅₀は3.13 μg/ml、グラム陰性菌26株に対するMIC₅₀は0.39 μg/ml、嫌気性菌65株に対するMIC₅₀は1.56 μg/mlであった。比較薬剤としたTFLXのそれぞれの菌に対するMIC₅₀は3.13 μg/ml、0.39 μg/ml、6.25 μg/mlであり、CPF_Xは25 μg/ml、0.39 μg/ml、100 μg/ml、LVFXは12.5 μg/ml、1.56 μg/ml、6.25 μg/mlであった。GFLXは

Table 5. Bacterial efficacy by isolated bacteria

Isolated bacteria	No. of cases	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
		eradicated	partially eradicated	replaced	unchanged	
Monomicrobial infection						
gram-positive						
<i>S. aureus</i>	8	6			2	6/8
MSSA	5	5				5/5
MRSA	3	1			2	1/3
<i>S. epidermidis</i>	1	1				1/1
CNS	4	4				4/4
<i>E. faecium</i>	1				1	0/1
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	2				2/2
sub-total	16	13			3	13/16 (81.3)
gram-negative						
<i>E. coli</i>	1	1				1/1
anaerobe						
<i>P. acnes</i>	2			1	1	1/2
<i>C. clostridioforme</i>	1	1				1/1
sub-total	3	1		1	1	2/3
sub-total	20	15		1	4	16/20 (80.0)
Polymicrobial infection						
2 species	18	14	3		1	14/18 (77.8)
more than 3 species	20	18	1	1		19/20 (95.0)
sub-total	38	32	4	1	1	33/38 (86.8)
Total	58	47	4	2	5	49/58 (84.5)

Eradication rate (%) = (eradicated + replaced) / no. of cases

Table 6. Eradication rate by isolated bacteria

Isolated bacteria	No. of strains	Bacteriological effect		Eradication rate (%)	
		eradicated	persisted		
Gram-positive	<i>S. aureus</i>	12	8	4	8/12 (66.7)
	MSSA	8	7	1	7/8
	MRSA	4	1	3	1/4
	<i>S. epidermidis</i>	1	1		1/1
	CNS	17	17		17/17 (100)
	<i>S. pyogenes</i>	1	1		1/1
	<i>S. agalactiae</i>	1	1		1/1
	<i>S. canis</i>	1	1		1/1
	<i>S. mitis</i>	1	1		1/1
	<i>S. bovis</i>	1	1		1/1
	<i>Enterococcus</i> sp.	1	1		1/1
	<i>E. faecalis</i>	2	2		2/2
	<i>E. faecium</i>	1		1	0/1
	<i>E. avium</i>	1	1		1/1
	<i>Micrococcus</i> sp.	1	1		1/1
	<i>G. morbillorum</i>	2	2		2/2
	<i>Corynebacterium</i> spp.	5	5		5/5
sub-total	48	43	5	43/48 (89.6)	
Gram-negative	<i>N. sicca</i>	1	1		1/1
	<i>E. coli</i>	16	16		16/16 (100)
	<i>K. pneumoniae</i>	3	3		3/3
	<i>P. mirabilis</i>	2	2		2/2
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1		1/1
sub-total	23	23		23/23 (100)	
sub-total	71	66	5	66/71 (93.0)	
Anaerobe	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2	2		2/2
	<i>P. asaccharolyticus</i>	4	4		4/4
	<i>P. magnus</i>	6	5	1	5/6
	<i>P. anaerobius</i>	1	1		1/1
	<i>P. prevotii</i>	4	3	1	3/4
	<i>S. constellatus</i>	5	4	1	4/5
	<i>S. intermedius</i>	2	2		2/2
	<i>P. acnes</i>	3	2	1	2/3
	<i>P. granulosum</i>	1	1		1/1
	<i>C. clostridioforme</i>	1	1		1/1
	Anaerobic GPR	2	2		2/2
	<i>Bacteroides</i> sp.	1	1		1/1
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	1		1/1
	<i>B. capillosus</i>	1	1		1/1
	<i>B. caccae</i>	1	1		1/1
	<i>B. fragilis</i>	7	6	1	6/7
	<i>P. melaninogenica</i>	5	4	1	4/5
	<i>P. loeschei</i>	3	3		3/3
	<i>P. oralis</i>	1	1		1/1
	<i>P. denticola</i>	1	1		1/1
	<i>P. intermedia</i>	1	1		1/1
	<i>P. asaccharolytica</i>	1	1		1/1
	<i>Fusobacterium</i> sp.	1	1		1/1
	<i>F. varium</i>	1	1		1/1
<i>Veillonella</i> spp.	2	2		2/2	
Anaerobic GNR	1	1		1/1	
sub-total	59	53	6	53/59 (89.8)	
Total	130	119	11	119/130 (91.5)	

GPR: gram-positive rod, GNR: gram-negative rod

Table 7-1. Susceptibility of clinical isolates

Organism	No. of strains	Gatifloxacin			Tosufloxacin		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i>	13	<= 0.025~3.13	0.1	3.13	<= 0.025~>25	<= 0.025	3.13
MSSA	9	<= 0.025~0.1	0.05	0.1	<= 0.025~0.05	<= 0.025	0.05
MRSA	4	1.56~3.13	3.13	3.13	1.56~>25	3.13	>25
CNS	18	0.05~12.5	0.1	3.13	<= 0.025~6.25	0.05	6.25
<i>S. pyogenes</i>	1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
<i>S. agalactiae</i>	1	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>S. canis</i>	1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
<i>S. mitis</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.2	0.2	0.2
<i>S. bovis</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>E. faecalis</i>	2	0.39~6.25	0.39	6.25	0.39~3.13	0.39	3.13
<i>E. faecium</i>	1	12.5	12.5	12.5	6.25	6.25	6.25
<i>E. avium</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>Micrococcus</i> sp.	1	<= 0.025	<= 0.025	<= 0.025	<= 0.025	<= 0.025	<= 0.025
<i>G. morbillorum</i>	2	0.2~0.2	0.2	0.2	0.2~0.2	0.2	0.2
<i>Corynebacterium</i> sp.	7	0.2~3.13	0.39	3.13	0.05~>25	1.56	>25
Sub-total of GPB	50	<= 0.025~12.5	0.2	3.13	<= 0.025~>25	0.1	3.13
<i>N. sicca</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.78	0.78	0.78
<i>E. coli</i>	16	<= 0.025~0.05	<= 0.025	0.05	<= 0.025~<= 0.025	<= 0.025	<= 0.025
<i>K. pneumoniae</i>	4	0.05~0.1	0.05	0.1	<= 0.025~0.1	<= 0.025	0.1
<i>P. mirabilis</i>	2	0.05~0.1	0.05	0.1	0.05~0.1	0.05	0.1
<i>P. aeruginosa</i>	2	0.2~0.78	0.2	0.78	0.1~0.39	0.1	0.39
<i>A. xylosoxidans</i>	1	3.13	3.13	3.13	6.25	6.25	6.25
Sub-total of GNB	26	<= 0.025~3.13	<= 0.025	0.39	<= 0.025~6.25	<= 0.025	0.39
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	3	0.05~0.2	0.05	0.2	0.05~0.2	0.1	0.2
<i>P. asaccharolyticus</i>	7	<= 0.025~1.56	0.05	1.56	<= 0.025~6.25	0.05	6.25
<i>P. magnus</i>	6	<= 0.025~12.5	0.2	12.5	0.05~>25	0.1	>25
<i>P. anaerobius</i>	1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1
<i>P. prevotii</i>	4	0.2~0.78	0.2	0.78	0.05~>25	0.1	>25
<i>S. constellatus</i>	5	0.05~0.39	0.39	0.39	0.05~0.39	0.2	0.39
<i>S. intermedius</i>	2	0.1~0.78	0.1	0.78	0.2~0.78	0.2	0.78
<i>P. acnes</i>	3	0.05~0.2	0.1	0.2	0.05~0.39	0.39	0.39
<i>P. granulosum</i>	1	0.2	0.2	0.2	1.56	1.56	1.56
<i>C. clostridioforme</i>	1	0.39	0.39	0.39	3.13	3.13	3.13
anaerobic GPB	3	<= 0.025~0.39	0.05	0.39	<= 0.025~0.78	0.05	0.78
<i>Bacteroides</i> sp.	1	1.56	1.56	1.56	12.5	12.5	12.5
<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	1.56	1.56	1.56	12.5	12.5	12.5
<i>B. capillosus</i>	1	0.1	0.1	0.1	0.39	0.39	0.39
<i>B. caccae</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.78	0.78	0.78
<i>B. fragilis</i>	8	0.2~3.13	0.39	3.13	0.2~>25	1.56	>25
<i>P. melaninogenica</i>	5	<= 0.025~0.05	<= 0.025	0.05	<= 0.025~0.1	<= 0.025	0.1
<i>P. loescheii</i>	3	<= 0.025~0.1	<= 0.025	0.1	<= 0.025~0.39	<= 0.025	0.39
<i>P. oralis</i>	1	0.78	0.78	0.78	3.13	3.13	3.13
<i>P. denticola</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>P. intermedia</i>	1	0.05	0.05	0.05	<= 0.025	<= 0.025	<= 0.025
<i>P. asaccharolytica</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>Fusobacterium</i> sp.	1	<= 0.025	<= 0.025	<= 0.025	<= 0.025	<= 0.025	<= 0.025
<i>F. varium</i>	1	1.56	1.56	1.56	6.25	6.25	6.25
<i>Veillonella</i> sp.	2	<= 0.025~0.05	<= 0.025	0.05	<= 0.025~1.56	<= 0.025	1.56
anaerobic GNR	1	<= 0.025	<= 0.025	<= 0.025	<= 0.025	<= 0.025	<= 0.025
Sub-total of anaerobe	65	<= 0.025~12.5	0.2	1.56	<= 0.025~>25	0.2	6.25
Total	141	<= 0.025~12.5	0.1	1.56	<= 0.025~>25	0.1	6.25

CNS: coagulase-negative staphylococci, GPB: gram-positive bacteria, GNR: gram-negative rod, GNB: gram-negative bacteria

Table 7-2. Susceptibility of clinical isolates

Organism	No. of strains	Ciprofloxacin			Levofloxacin		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i>	13	0.1~>100	0.2	>100	0.1~>100	0.2	12.5
MSSA	9	0.1~0.78	0.2	0.78	0.1~0.2	0.2	0.2
MRSA	4	12.5~>100	12.5	>100	3.13~>100	6.25	>100
CNS	18	0.05~25	0.2	12.5	0.05~25	0.2	12.5
<i>S. pyogenes</i>	1	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78
<i>S. agalactiae</i>	1	6.25	6.25	6.25	3.13	3.13	3.13
<i>S. canis</i>	1	1.56	1.56	1.56	0.78	0.78	0.78
<i>S. mitis</i>	1	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>S. bovis</i>	1	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>E. faecalis</i>	2	1.56~25	1.56	25	1.56~12.5	1.56	12.5
<i>E. faecium</i>	1	25	25	25	25	25	25
<i>E. avium</i>	1	3.13	3.13	3.13	1.56	1.56	1.56
<i>Micrococcus</i> sp.	1	<=0.025	<=0.025	<=0.025	<=0.025	<=0.025	<=0.025
<i>G. morbillorum</i>	2	0.78~1.56	0.78	1.56	0.78~0.78	0.78	0.78
<i>Corynebacterium</i> sp.	7	0.39~>100	3.13	>100	0.39~100	3.13	100
Sub-total of GPB	50	<=0.025~>100	0.78	25	<=0.025~>100	0.39	12.5
<i>N. sicca</i>	1	0.78	0.78	0.78	1.56	1.56	1.56
<i>E. coli</i>	16	<=0.025~<=0.025	<=0.025	<=0.025	<=0.025~0.05	<=0.025	0.05
<i>K. pneumoniae</i>	4	<=0.025~0.05	<=0.025	0.05	0.05~0.1	0.05	0.1
<i>P. mirabilis</i>	2	<=0.025~0.05	<=0.025	0.05	0.05~0.05	0.05	0.05
<i>P. aeruginosa</i>	2	0.05~0.39	0.05	0.39	0.2~1.56	0.2	1.56
<i>A. xylooxidans</i>	1	3.13	3.13	3.13	3.13	3.13	3.13
Sub-total of GNB	26	<=0.025~3.13	<=0.025	0.39	<=0.025~3.13	0.05	1.56
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	3	0.39~0.78	0.39	0.78	0.1~0.39	0.39	0.39
<i>P. asaccharolyticus</i>	7	0.2~6.25	0.78	6.25	0.2~12.5	0.39	12.5
<i>P. magnus</i>	6	0.39~>100	0.39	>100	0.2~>100	0.39	>100
<i>P. anaerobius</i>	1	1.56	1.56	1.56	0.78	0.78	0.78
<i>P. prevotii</i>	4	0.78~>100	0.78	>100	0.39~3.13	0.78	3.13
<i>S. constellatus</i>	5	0.78~1.56	1.56	1.56	0.78~1.56	0.78	1.56
<i>S. intermedius</i>	2	0.78~3.13	0.78	3.13	0.78~3.13	0.78	3.13
<i>P. acnes</i>	3	0.2~0.78	0.39	0.78	0.2~0.39	0.2	0.39
<i>P. granulosum</i>	1	1.56	1.56	1.56	0.39	0.39	0.39
<i>C. clostridioforme</i>	1	>100	>100	>100	50	50	50
anaerobic GPB	3	0.1~0.78	0.2	0.78	0.1~0.39	0.2	0.39
<i>Bacteroides</i> sp.	1	100	100	100	12.5	12.5	12.5
<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	100	100	100	6.25	6.25	6.25
<i>B. capillosus</i>	1	3.13	3.13	3.13	0.78	0.78	0.78
<i>B. caccae</i>	1	50	50	50	3.13	3.13	3.13
<i>B. fragilis</i>	8	6.25~100	6.25	>100	0.78~>100	1.56	>100
<i>P. melaninogenica</i>	5	0.2~0.78	0.39	0.78	0.1~0.39	0.2	0.39
<i>P. loescheii</i>	3	0.39~25	0.78	25	0.2~3.13	0.2	3.13
<i>P. oralis</i>	1	12.5	12.5	12.5	1.56	1.56	1.56
<i>P. denticola</i>	1	12.5	12.5	12.5	1.56	1.56	1.56
<i>P. intermedia</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.1	0.1	0.1
<i>P. asaccharolytica</i>	1	>100	>100	>100	1.56	1.56	1.56
<i>Fusobacterium</i> sp.	1	<=0.025	<=0.025	<=0.025	<=0.025	<=0.025	<=0.025
<i>F. varium</i>	1	12.5	12.5	12.5	6.25	6.25	6.25
<i>Veillonella</i> sp.	2	0.05~1.56	0.05	1.56	0.1~0.39	0.1	0.39
anaerobic GNR	1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2
Sub-total of anaerobe	65	<=0.025~>100	0.78	100	<=0.025~>100	0.78	6.25
Total	141	<=0.025~>100	0.78	25	<=0.025~>100	0.39	6.25

CNS: coagulase-negative staphylococci, GPB: gram-positive bacteria, GNR: gram-negative rod, GNB: gram-negative bacteria

グラム陽性菌に対して TFLX とともに良好な抗菌活性を示し、グラム陰性菌については比較薬剤と同様な成績であった。嫌気性菌に対しては検討した 4 薬剤中 GFLX がもっとも優れた抗菌活性を示した。

5. 副作用

副作用の内訳を Table 8 に示した。副作用評価対象症例 80 例のうち、本薬投与により考えられる副作用は 3 例に認められ、副作用発現率は 3.8% (3/80) であった。内訳は、不眠 1 例、心窩部痛の悪化と食思不振が認められた 1 例、手足のしびれ感を認めた 1 例であった。いずれも軽度あるいは中等度の副作用であり、重篤なものではなかった。

6. 臨床検査値異常

臨床検査値の異常変動の内訳を Table 9 に示した。本薬によると考えられる臨床検査値異常は 2 例に認められ、臨床検査値異常発現率 3.4% (2/59) であった。内訳は、S-GOT, S-GPT, Al-P の上昇が認められた 1 例、好酸球の上昇が観察された 1 例であったが、問題となるものではなかった。

7. 有用性

有用性の内訳を Table 10 に示した。全体の有用率は 85.3% (58/68) であり、疾患別の有用率では、肛門周囲膿瘍で 92.9% (13/14)、二次感染で 85.0% (17/20) を示し、浅在性化膿性疾患では 84.4% (27/32) と良好

Table 8. Adverse reaction

Symptom	Severity	Age (yr)	Sex	Daily dose (mg × times)	Day of appearance (days)	Administration	Treatment	Day of disappearance (days)	Diagnosis
anhypnosis	mild	67	M	100 mg × 2	2 nd day	continued	none	8 th day	secondary infection
aggravation of epigastralgia anorexia	moderate moderate	66	M	100 mg × 2	2 nd day 2 nd day	discontinued	none	16 th day 16 th day	secondary infection
numbness (manus, leg)	moderate	33	M	100 mg × 1	1 st day	discontinued	none	2 nd day	periproctal abscess

Incidence of adverse effects 3.8% (3/80)

Table 9. Abnormal alterations of laboratory findings

Age (yr)	Sex	Items	Daily dose (mg × times)	Parameters		
				before	after	follow
81	M	S-GOT	200 mg × 2	20	71 (abnormal)	17 (5 th day after treatment)
		S-GPT		18	204 (abnormal)	57 (abnormal) (5 th day after treatment)
		Al-P		191	996 (abnormal)	580 (abnormal) (5 th day after treatment)
66	M	eosinophilia	100 mg × 2	1.8	12.2 (abnormal)	7.2 (7 th day after treatment)

Incidence of abnormalities 3.4% (2/59)

Table 10. Clinical utility classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Utility				Utility rate (%)
		markedly useful	useful	slightly useful	useless	
Periproctal abscess	14	9	4		1	13/14 (92.9)
Secondary infection	20	7	10	2	1	17/20 (85.0)
Infected atheroma	23	7	12	1	3	19/23 (82.6)
Subcutaneous abscess	2	1			1	1/2
Furuncle	3	2	1			3/3
Felon	1		1			1/1
Phlegmon	1		1			1/1
Folliculitis	2	2				2/2
mastitis	2	1			1	1/2
Total	68	29	29	3	7	58/68 (85.3)

Utility rate (%) = (markedly useful + useful) / no. of case

な有用率が認められた。

III. 考 察

外科領域感染症のなかで、肛門周囲膿瘍、外傷二次感染、熱傷二次感染、手術創二次感染、浅在性化膿性疾患などの治療に対しては一般的に経口抗菌薬が使用される。これらの疾患に対しては、MRSA および腸球菌を含むグラム陽性菌に加えて、グラム陰性菌や嫌気性菌に対する強力な抗菌薬が望まれている。

GFLX はキノロン環の 8 位に新しくメトキシ基が導入された新規なフルオロキノロン系経口抗菌薬で、グラム陽性菌、グラム陰性菌から嫌気性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、特に肺炎球菌、ブドウ球菌、嫌気性菌、マイコプラズマに対しては ofloxacin および CPFX より優れ、sparfloxacin (SPFX) および TFLX とほぼ同様の抗菌力を示すことが報告されている¹⁻⁹⁾。今回、肛門周囲膿瘍、二次感染 (外傷、熱傷、手術創) および浅在性化膿性疾患を中心とした外科領域感染症に対する臨床的検討を行った。

臨床効果評価対象症例 67 例の有効率は 88.1% であり、TFLX¹⁶⁾84.8%、FLRX¹⁷⁾85.2%、SPFX¹⁸⁾81.8%、LVFX¹⁹⁾80.1% とほぼ同程度であった。

疾患別臨床効果は肛門周囲膿瘍、二次感染、浅在性化膿性疾患の有効率でそれぞれ 100% (13/13)、90.0% (18/20)、84.4% (27/32) と高い有効率であった。これら疾患において有効以上と判定された 58 例のうち著効が 39 例で、著効例のしめる割合は 67% と高く、本薬は効果発現が投与開始 3 日後以内に表れる切れ味のよい薬剤であることが示唆された。

1 日投与量としては 1 回 100 mg の 1 日 2 回投与 (100 mg×2 回投与群) および 1 回 200 mg の 1 日 2 回投与 (200 mg×2 回投与群) にて検討を行い、100 mg×2 回投与群 30 例で有効率 93.3%、200 mg×2 回投与群 37 例で 83.8% であり、いずれも高い有効率であった。なお、200 mg×2 回投与群の有効率が 100 mg×2 回投与群の有効率に比べて低かったことについては、200 mg×2 回投与群での無効例の中に抗挫傷 (深部) の二次感染、反復性の乳腺炎、胆嚢癌術後の胆管チューブ周囲の皮下膿瘍と 3 例の難治性の症例が含まれており、このため有効率が低くなったものと考えられる。疾患別の有効率は肛門周囲膿瘍で両群ともに 100%、二次感染でともに 90.0%、浅在性化膿性疾患においては、100 mg×2 回投与群で 91.7%、200 mg×2 回投与群で 80.0% であった。

外科領域の起炎菌については、肛門周囲膿瘍において *E. coli*、*Klebsiella* 属、*B. fragilis* group の分離頻度が高いこと、術後感染症で *E. faecalis*、*B. fragilis* group、*S. aureus* の分離頻度が高いこと、浅在性化膿性疾患で *S. aureus*、*Staphylococcus epidermidis* 次いで嫌気性球菌の分離頻度が高いことが報告されている^{20,21)}。本治療結果においても臨床効果評価対象の 67 例から *S.*

aureus 14 株、*S. epidermidis* および CNS で 19 株、*E. coli* 16 株、嫌気性球菌として *Peptostreptococcus* 属 21 株、*Bacteroides* 属 12 株が分離されており、同様な傾向が認められた。*S. aureus* (MRSA を除く) において、消長が確認できた 8 株の菌消失率は 87.5% (7/8) であり、*S. epidermidis* および CNS の計 18 株では菌消失率 100% (18/18)、*E. coli* 16 株では菌消失率 100% (16/16)、*Peptostreptococcus* 属 17 株では菌消失率 88.2% (15/17)、*Bacteroides* 属 11 株では菌消失率 90.9% (10/11) といずれも良好な成績であった。なお、消長が確認できた MRSA 4 株においては消失 1 株、存続 3 株であり、完全な除菌には至らなかった。消失した MRSA 1 株の MIC 測定は行われなかったが、この症例の臨床効果は有効であった。また、存続した 3 株に対する GFLX の MIC は 3.13 μg/ml で、臨床効果は著効 1 例、有効 1 例、無効 1 例であった。グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌全体としての菌消失率をみた場合はそれぞれ 89.6%、100%、89.8% であり、いずれも高い菌消失率であった。

起炎菌に対する GFLX、TFLX、CPFV、LVFX 各薬剤の MIC₉₀ をみると、グラム陽性菌の主要起炎菌である *S. aureus* 13 株の MIC₉₀ は、GFLX 3.13 μg/ml、TFLX 3.13 μg/ml、CPFV >100 μg/ml、LVFX 12.5 μg/ml、CNS 18 株の MIC₉₀ は GFLX 3.13 μg/ml、TFLX 6.25 μg/ml、CPFV 12.5 μg/ml、LVFX 12.5 μg/ml であり、グラム陽性菌 50 株での MIC₉₀ は、GFLX 3.13 μg/ml、TFLX 3.13 μg/ml、CPFV 25 μg/ml、LVFX 12.5 μg/ml であった。グラム陽性菌に対して、GFLX は TFLX と同等で CPFV、LVFX より 2~3 管強い抗菌力を示した。次に、グラム陰性菌で分離頻度の高い *E. coli* 16 株の MIC₉₀ は、GFLX 0.05 μg/ml、TFLX ≤0.025 μg/ml、CPFV ≤0.025 μg/ml、LVFX 0.05 μg/ml であり、グラム陰性菌 26 株の MIC₉₀ は、GFLX 0.39 μg/ml、TFLX 0.39 μg/ml、CPFV 0.39 μg/ml、LVFX 1.56 μg/ml であった。グラム陰性菌に対して他の 3 薬剤と同様強い抗菌力を示した。また、嫌気性菌で分離頻度の高い *Peptostreptococcus* 属 21 株の MIC₉₀ は、GFLX 1.56 μg/ml、TFLX 6.25 μg/ml、CPFV 12.5 μg/ml、LVFX 6.25 μg/ml、*Bacteroides* 属 12 株の MIC₉₀ は、GFLX 1.56 μg/ml、TFLX 12.5 μg/ml、CPFV 100 μg/ml、LVFX 12.5 μg/ml であり、嫌気性菌 65 株の MIC₉₀ は、GFLX 1.56 μg/ml、TFLX 6.25 μg/ml、CPFV 100 μg/ml、LVFX 6.25 μg/ml であった。嫌気性菌に対しては、比較薬剤中 GFLX がもっとも強い抗菌力を示した。以上のごとく、これら GFLX の優れた抗菌力、MIC₉₀ の成績が、菌消失率の良好な結果として表れていると考えられる。

また、外科領域感染症においては複数菌感染が多く見られることが特徴であるが、本治療においても起炎菌が

判明した65例のうち単独菌感染が22例であるのに対し、複数菌感染43例であった。複数菌感染43例の分離菌別臨床効果は著効28例、有効10例、やや有効2例、無効3例の有効率88.4%と高い値であり、起炎菌の消長が確認できた複数菌感染38例における細菌学的効果においても86.8%と高い菌陰性化率であった。複数菌感染の多くの症例から嫌気性菌の検出が認められており、本薬がグラム陽性菌、グラム陰性菌ばかりでなく、嫌気性菌に対しても強い抗菌力を持つことが複数菌感染に対する良好な成績に表れたと考えられる。

なお、乳腺炎においては、検討症例が2例と少なく、今後さらに多数例についての検討が必要である。

本薬の安全性については、副作用として評価対象80例中3例(3.8%)に認められ、いずれも重篤なものではなかった。臨床検査値異常としては評価対象59例中2例(3.4%)であり、いずれも問題となるものではなかった。フルオロキノロン系抗菌薬では光線過敏症、低血糖作用などが問題になっている²²⁾が、それらを示唆するような症状も認められず、安全性の高い抗菌薬と考えられた。

以上、肛門周囲膿瘍、二次感染および浅在性化膿性疾患を中心とした外科領域感染症を対象に治験を実施した結果、本薬はこれらの感染症起炎菌に対し強い抗菌力を示し、高い臨床効果および優れた安全性を認めた。第II相臨床試験でも同様な成績を得ており²³⁾、今回の成績と合わせ本薬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) Hosaka M, Aoyama H, Hirai K, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2108-2117, 1992
- 2) Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 594-601, 1994
- 3) Ishida K, Kohno S, Hara K, et al.: In-vitro and in-vivo activity of a new quinolone AM-1155 against *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 34: 875-883, 1994
- 4) Hosaka M, Otsuki M, Nishino T, et al.: Antibacterial properties of AM-1155, a new 8-methoxy quinolone. *J. Antimicrob. Chemother.* 36: 293-301, 1995
- 5) Kato N, Kato H, Tanaka-Bandoh K, et al.: Comparative in vitro and in vivo activity of AM-1155 against anaerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 631-637, 1997
- 6) Tomioka H, Saito H, Sato K: Comparative antimicrobial activities of the newly synthesized

- quinolone AM-1155, Sparfloxacin and Ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 1259-1263, 1993
- 7) Tomizawa H, Miyazaki S, Yamaguchi K, et al.: Antibacterial activity of AM-1155 against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 41: 103-106, 1998
- 8) Miyashita N, Nakajima M, Matsushima T, et al.: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamidia* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 1331-1334, 1997
- 9) Miyara T, Gaja M, Saito A, et al.: Antimicrobial activity of AM-1155 against *Legionella*. 3rd western pacific congress on chemotherapy and infectious disease, Bali, Indonesia, 1992
- 10) Xiao-su P, Mehtar S, Fisher L M, et al.: Involvement of Topoisomerase IV and DNA gyrase as Ciprofloxacin Targets in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 2321-2326, 1996
- 11) Fukuda H, Hiramatsu K: Primary targets of fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 410-412, 1999
- 12) 松本文夫, 副島林造: 第43回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, AM-1155, 東京, 1995
- 13) 國西芳治, 永田美由紀, 緒方寛史, 他: Gatifloxacin のモルモット及びマウスにおける光毒性. 薬理と治療 26: 1651-1654, 1998
- 14) 中山一誠, 川村弘志, 川口 広, 他: 外科領域における皮膚・軟部組織感染症の嫌気性菌の種類と頻度. 嫌気性菌感染症研究 15: 28-33, 1985
- 15) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準. *Chemotherapy* 39: 687-689, 1991
- 16) 由良二郎, 品川長夫, 水野 章, 他: 外科領域における T-3262 の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (S-9): 779-803, 1988
- 17) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 他: 外科領域感染症に対する Fleroxacin の臨床的検討. *Jap. J. Antibiotics* 44: 614-624, 1991
- 18) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 他: 外科領域における sparfloxacin の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 39 (S-4): 594-600, 1991
- 19) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 他: 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. *Chemotherapy* 40 (S-3): 270-285, 1992
- 20) 品川長夫: 外科領域感染症. 化学療法の領域 14: 1757-1765, 1998
- 21) 日本化学療法学会臨床評価法制定委員会術後感染症予防委員会: 術後感染発症阻止抗菌薬の臨床評価に関するガイドライン (1997年版). 日化療会誌 45: 553-645, 1997
- 22) 副島林造, 長友安弘, 狩野孝之: ニューキノロン系. 化学療法の領域 11 (S-1): 225-230, 1995
- 23) 由良二郎, 岩井重富, 品川長夫, 他: 外科領域における gatifloxacin の基礎的・臨床的検討. 日化療会誌 47 (S-2): 323-337, 1999

Clinical evaluation of a fluoroquinolone antimicrobial drug (gatifloxacin) in the field of surgical infections

Jiro Yura¹⁾, Shigetomi Iwai²⁾, Masahiko Kunimatsu²⁾, Hisashi Furuhata²⁾, Yoichi Nakamura³⁾, Nagao Shinagawa⁴⁾, Tadao Manabe⁵⁾, Keiji Mashita⁶⁾, Yasuhiro Kamiya⁶⁾, Shusaku Hayashi⁶⁾, Masakazu Ishikawa⁶⁾, Ichiya Suzuki⁷⁾, Shu Ishikawa⁸⁾, Katsuhiko Tanabe⁹⁾, Kazuaki Matsumoto⁹⁾, Katsuaki Funabashi⁹⁾, Hiroshi Narita¹⁰⁾, Takumi Hanai¹⁰⁾, Hiroaki Kinoshita¹¹⁾, Haruji Osugi¹¹⁾, Ken Morimoto¹¹⁾, Shoji Kubo¹¹⁾, Mikio Fujimoto¹²⁾, Takayoshi Ueda¹³⁾, Kunio Ohmori¹⁴⁾, Shuichi Nakatani¹⁵⁾, Sanae Hirata¹⁶⁾, Mitsuharu Matsuyama¹⁶⁾, Hiroshi Tanimura¹⁷⁾, Hirofumi Yukawa¹⁸⁾, Masami Oka¹⁸⁾, Kazuo Arai¹⁸⁾, Takashi Yokoyama¹⁹⁾, Yuichiro Matsuura¹⁹⁾ and Takashi Kodama¹⁹⁾

¹⁾Matsunami General Hospital, 185-1 Tashiro, Kasamatsu-machi, Hashima-gun, Gifu, Japan

²⁾Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine

³⁾Department of Surgery, Japan Transport Tokyo Hospital

⁴⁾Nagoya City Koseiin

⁵⁾First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

⁶⁾Department of Surgery, Kariya General Hospital

⁷⁾Department of Surgery, Bisai Hospital

⁸⁾Second Department of Surgery, Nagoya City Midori Municipal Hospital

⁹⁾Department of Surgery, Rinko Hospital

¹⁰⁾Department of Surgery, Tajimi Municipal Hospital

¹¹⁾Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

¹²⁾Department of Surgery, Fujiidera City Hospital

¹³⁾Department of Surgery, Mizuno Hospital

¹⁴⁾Department of Surgery, Higashisumiyoshi Morimoto Hospital

¹⁵⁾Department of Surgery, Osaka City Kita Municipal Hospital

¹⁶⁾Department of Surgery, Osaka General Hospital

¹⁷⁾Second Department of Surgery, Wakayama Medical School

¹⁸⁾Department of Surgery, Tonoda Hospital

¹⁹⁾Department of General Medicine and First Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine

Clinical evaluation of a fluoroquinolone antimicrobial drug, gatifloxacin (GFLX) in the field of surgical infections were performed. The following results were obtained. GFLX was orally administered to 81 patients at a single dose of 100 mg or 200 mg twice a day for 3 to 7 days. Fourteen patients were excluded or dropped out, leaving 67 patients to be evaluated for clinical effects. The clinical responses at a dose of 100 mg twice a day were excellent in 21 cases, good in 7 cases, fair in 1 case and poor in 1 case, an efficacy rate of 93.3% (28/30), and at a dose of 200 mg twice a day were excellent in 19 cases, good in 12 cases, fair in 1 case and poor in 5 cases, an efficacy rate of 83.8% (31/37). The total efficacy rate was 88.1% in 67 patients with infections in surgery. The bacteriological efficacy rate was 84.5% (49/58). The eradication rate in 130 identified strains was 89.6% (43/48) in gram-positive bacteria, 100% (23/23) in gram-negative bacteria, and 89.8% (53/59) in anaerobes, with a total rate of 91.5% (119/130). MIC₉₀ of GFLX against clinical isolates were 3.13 µg/ml against 50 strains of gram-positive bacteria, 0.39 µg/ml against 26 strains of gram-negative bacteria and 1.56 µg/ml against 65 strains of anaerobes. GFLX showed higher antibacterial activity against gram-positive, gram-negative bacteria and anaerobes. With regard to safety, mild or moderate adverse reactions were observed in 3 cases, and abnormal changes of s-GOT, s-GPT and Al-Pase was observed in one patient and transient elevation of eosinophile was observed in one case. As mentioned above, GFLX is highly useful for infectious diseases in the surgical field.