

外科領域における gatifloxacin の基礎的・臨床的検討

由良二郎^{a1, b1 1)}・岩井重富^{b1 2)}・中村陽一³⁾・品川長夫^{b1 4)}・伊藤昭敏⁵⁾・保里恵一⁵⁾・
大久保 憲⁶⁾・岩井昭彦⁷⁾・三宅 孝⁷⁾・鈴木一也⁸⁾・石川 周⁹⁾・田辺克彦¹⁰⁾・松本一明¹⁰⁾・
成田 洋¹¹⁾・木下博明^{b1 12)}・大杉治司¹²⁾・久保正二¹²⁾・藤本幹夫¹³⁾・上田隆美¹⁴⁾・森本 譲¹⁵⁾・
大森国雄¹⁵⁾・谷村 弘^{b1 16)}・岩倉伸次¹⁶⁾・浦 伸三¹⁷⁾・吹上 理¹⁷⁾・湯川裕史¹⁸⁾・坂本幸具¹⁹⁾・
嶋田浩介¹⁹⁾・横山 隆^{b1 20)}・松浦雄一郎²⁰⁾・児玉 節²⁰⁾

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⁾ 名古屋市立大学医学部第一外科

⁵⁾ 掛川市立総合病院外科

⁶⁾ 刈谷総合病院外科

⁷⁾ 知多厚生病院外科

⁸⁾ 尾西病院外科

⁹⁾ 名古屋市立緑市民病院第2外科

¹⁰⁾ 臨港病院外科

¹¹⁾ 多治見市民病院外科

¹²⁾ 大阪市立大学医学部第2外科

¹³⁾ 市立藤井寺市民病院外科

¹⁴⁾ 服部中央病院外科

¹⁵⁾ 東住吉森本病院外科

¹⁶⁾ 和歌山県立医科大学消化器外科

¹⁷⁾ 宇都宮胃腸肛門病院外科

¹⁸⁾ 殿田胃腸肛門病院外科

¹⁹⁾ 日高総合病院消化器外科

²⁰⁾ 広島大学医学部総合診療部・第1外科

^{a1)} 論文執筆者, ^{b1)} 小委員会委員

新しく開発されたニューキノロン系経口抗菌薬 gatifloxacin (GFLX, AM-1155) の外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 6例についてGFLX 150mg, 200mgまたは300mgを単回経口投与し、体内動態を検討した。その結果、血清中薬物濃度は投与後4時間に最高値を示し1.17~2.31 $\mu\text{g/mL}$ の値であった。胆汁中薬物濃度は投与後24時間までのいずれの測定時間においても血清中薬物濃度を上回り、さらに胆嚢壁内への移行も良好であった。

2) 外科領域感染症に対する臨床効果は著効37例、有効23例、やや有効2例および無効6例の有効率88.2% (60/68)であり、細菌学的効果において陰性化率は89.5% (51/57)であった。また、菌の消長が確認できた129株における菌消失率は、グラム陽性菌で90.0% (45/50)、グラム陰性菌93.1% (27/29)および嫌気性菌100% (50/50)、全体では94.6% (122/129)であった。臨床分離菌132株に対する本剤のMICを測定した結果では、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対するMIC₉₀はそれぞれ3.13 $\mu\text{g/mL}$ 、0.78 $\mu\text{g/mL}$ 、1.56 $\mu\text{g/mL}$ であり、他のニューキノロン系抗菌薬と比べグラム陽性菌、嫌気性菌に対しては特に優れた値であった。副作用は1例(1.1%)に軽度の胃部不快感がみられたのみで、特に問題となるべきものではなかった。臨床検査値異常は1例も認めなかった。

これらの成績より、本薬は外科領域感染症に対して有用性の高い薬物であると考えられた。

Key words : gatifloxacin, AM-1155, ニューキノロン系抗菌薬, 外科領域感染症, 体内動態

力高め、嫌気性菌、マイコプラズマ、抗酸菌にも良好な抗菌力を有し、従来のニューキノロン系抗菌薬に比べて抗菌スペクトラムを拡大している。さらに、各種感染モデル実験においても優れた *in vivo* 効果が認められている。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特に問題は無いことが示唆されている。特にキノロン環の8位にメトキシ基を導入することにより光に対する安定性が飛躍的に高まり、この結果動物実験における光毒性が軽減されている¹⁻³⁾。

なお、外科領域感染症における起炎菌は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に加え嫌気性菌が多く認められており⁴⁾、従来のニュー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¹⁻³⁾、外科領域感染症に対し有効な薬剤と考えられた。そこで今回、本薬の外科領域感染症における有効性および安全性、並びに体内動態について検討したので、その成績を報告する。

I. 試験方法

1. 臨床的検討

1) 対象患者

1993年12月から1994年6月までの期間に全国17施設で試験を実施した。肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの二次感染、乳腺炎、毛嚢炎、癬、癬腫症、癰、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、癩疽、化膿性爪囲炎、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。

選択基準は下記の通りとした。

(1) 感染症状が明確*で、感染症重症度が軽度または中等度の患者

*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

(2) 年齢は下限が16歳、上限は原則として80歳未満の患者

(3) 入院・外来は問わないが、確実な経過観察が可能な患者

(4) 起炎菌が検出可能な患者

なお、下記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る患者

(2) 他の抗菌薬併用治療を必要とする患者

(3) フルオロキノロン系抗菌薬に無効な患者

(4) 他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある患者

(5) 重篤な基礎疾患、合併症を有し、試験薬の薬効の

評価が困難な患者

(6) 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る患者

(7) 高度な心、肝、腎機能障害のある患者

(8) てんかん等の痙攣性疾患の合併症、またはこれらの既往のある患者

(9) 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る患者

(10) 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

(11) 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または150mg含有する錠剤を使用した。1回100mg、150mgあるいは200mgを1日1回または2回、原則として3~7日間経口投与した。投与時期は原則として、1日2回の場合は朝・夕食後、1日1回の場合は朝食後に投与した。

3) 併用薬および処置

他の抗菌剤、副腎皮質ステロイド剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤、 γ -グロブリン製剤およびG-CSF製剤は併用禁止とし、消炎酵素剤および解熱鎮痛剤は原則として併用を行わないこととした。さらに、カルシウム・マグネシウム・アルミニウムを含有する制酸剤、鉄剤、ヒスタミンH₂受容体拮抗剤あるいはテオフィリン製剤も併用を避けることとした。また、投与期間中は、本薬の治療効果に影響を及ぼすと考えられる処置も禁止とした。

4) 投与の中止

以下のような状況が発生した場合には、投与を中止した。

(1) 治験目的を達成し、それ以上の投与が不要と判断された場合

(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(ただし、この判断は3日間以上投与後に判断するのが望ましいとした。)

(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) 上記以外の理由で試験実施計画書の遵守が不可能になった場合

(7) 試験開始後に、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) 患者または法定代理人等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、投与中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、軽度及びなしの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おいて集中測定(細菌の分離・同定およびMIC測定)を行うとともに、各医療機関において細菌の分離・同定および菌数測定を行った。MIC測定と比較対照薬剤はtosufloxacin (TFLX)、ciprofloxacin (CPFX)、ofloxacin (OFLX)とした。

(3) 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-Pase、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、沈渣、潜血

その他：血清電解質(Na, K, Cl)、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基に、以下に示す基準に基づき、「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。

著効：治験開始前の臨床症状の2/3以上が3日以内に、消失あるいは2段階改善した場合

有効：治験開始前の臨床症状の2/3以上が5日以内に、消失あるいは2段階改善した場合

やや有効：治験開始前の臨床症状の2/3以上が7日以内に、消失あるいは2段階改善した場合

無効：投与7日以内に治験開始前の臨床症状の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

細菌学的効果は推定起炎菌の消長を基に、以下に示す基準に基づき、「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、治癒・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)

7) 副作用

本薬投与開始後に随伴症状が出現した場合は、その症状、程度、発現日、処置、経過などを症例記録に記載し、本薬との因果関係を「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」および「関係なし」の5段階に分類し、「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」と判定された随伴症状を副作用として取り扱うこととした。

8) 臨床検査値異常

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)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」⁹⁾に従った。異常変動と判断した場合には、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、随伴症状の因果関係と同様に5段階で分類し、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。

9) 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、「極めて有用」、「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。

10) 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、試験実施計画書違反例(不完全例)等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。

2. 体内動態

1994年3月から1994年7月の期間に、刈谷総合病院外科、大阪市立大学医学部第2外科および市立藤井寺市民病院外科において、体液(胆汁、門脈血)、組織(胆嚢壁、皮下脂肪)および血清の採取可能な患者を対象に体内動態を検討した。GFLX 150mg、200mgまたは300mgを単回経口投与し、検体の採取は原則として投与後2~4時間目に1回とした。ただし、胆汁に関しては胆管内に留置したチューブより経時的に24時間目まで採取した。なお、本試験においても十分な説明のもとに文書または口頭により同意を得て実施した。また、薬剤の測定はHPLC法により一括して行った。

II. 試験成績

1. 臨床的検討

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 89 例で、このうち対象外疾患 3 例 (胆管炎)、投与前の臨床症状が 3 項目以上認められなかった 4 例、本薬投与直前にフルオロキノロン系抗菌薬を使用し効果が無効の 3 例、本薬投与直前に抗菌薬療法を行い効果が不明の 2 例および腹腔内膿瘍を併発していた 1 例の計 13 例を除外症例とし、1 日投与量の規定を違反し過剰に投与した 1 例、併用薬違反 4 例、初診日以降および投与開始 1 日後以降または評価日まで来院しなかった各 1 例の計 8 例を脱落症例とし、併せて 21 例を除く 68 例を臨床効果の評価対象症例とした。さらに菌の消長を確認し得た 57 例を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は、初診日以降来院しなかった 1 例を除く 88 例であった。また、臨床検査値異常の評価対象症例は、投与前または投与後の検査ができなかった 27 例を除く 62 例であった。

臨床効果評価対象症例 68 例の患者背景を Table 1 に示した。性別では男性 47 例および女性 21 例と男性が多く、年齢では 40 歳～59 歳が 27 例、20 歳～39 歳が 23 例と多かった。病型は急性が 58 例と圧倒的に多く、重症度は中等症が 51 例と多かった。疾患別内訳は、肛門周囲膿瘍 23 例、二次感染 17 例 (外傷 4 例、手術創 12 例および皮膚潰瘍部 1 例)、乳腺炎 2 例、浅在性化膿性疾患として感染性粉瘤 11 例、皮下膿瘍 8 例 (毛巣洞感染 1 例を含む)、癰、瘰癧、蜂巣炎それぞれ 2 例、化膿性爪囲炎 1 例であった。

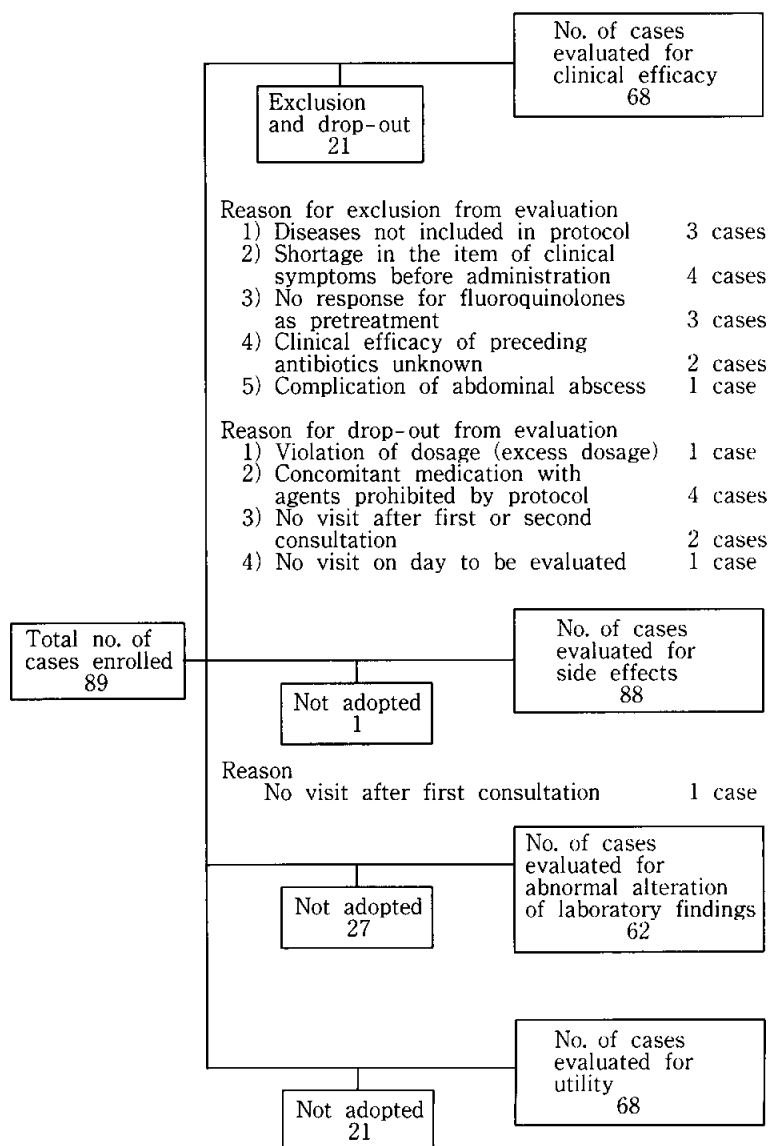


Fig 1. Number of cases evaluated

Table 1. Background of patients evaluated for clinical efficacy

		Periproctal abscess	Secondary infection	Infected atheroma	Subcutaneous abscess ¹	Furuncle	Felon ²	Phlegmon	Mastitis	Total
No. of cases		23	17	11	8	2	3	2	2	68
sex	male	20	11	6	5	1	3	1		47
	female	3	6	5	3	1		1	2	21
age (year)	20~39	9	2	3	5	1	2		1	23
	40~59	10	5	5	2	1	1	2	1	27
	60~79	4	8	3	1					16
	≥80		2							2
type	acute	20	13	9	8	2	3	2		58
	chronic		2							2
	acute exacerbation of chronic	3	2	2					1	8
severity	mild	2	7	3	1	1	2	1		17
	moderate	21	10	8	7	1	1	1	2	51
surgical treatment	with	19	12	11	8	2	3	2	2	59
	without	4	5							9

¹ One case with infected pilonidal sinus is included

² One case with onychia periungualis is included

Table 2. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Clinical efficacy (%)
		excellent	good	fair	poor	
periproctal abscess	23	12	8	1	2	20/23 (87.0)
secondary infection	17	11	6			17/17 (100)
infected atheroma	11	4	5		2	9/11 (81.8)
subcutaneous abscess	8	6	2			8/8
furuncle	2		2			2/2
felon	3	3				3/3
phlegmon	2	1			1	1/2
mastitis	2			1	1	0/2
total	68	37	23	2	6	60/68 (88.2)

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

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23例においては、著効12例、有効8例、やや有効1例、無効2例で、著効と有効をあわせた有効率は87.0%、二次感染17例においては、著効11例、有効6例で有効率は100%であった。その他の疾患では、感染性粉瘤11例において著効4例、有効5例、無効2例、皮下膿瘍8例において著効6例、有効2例、癰2例において有効2例、癰疽3例（化膿性爪囲炎1例を含む）において著効3例、蜂巣炎2例において著効1例、無効1例であり、浅在性化膿性疾患として有効率は88.5%（23/26）であった。乳腺炎は、やや有効1例および無効1例であった。全体では68例中、著効37例、有効23例、やや有効2例、無効6例で、有効率は88.2%であった。

1日投与量別臨床効果をTable 3に示した。1回150mgの1日2回投与症例が59例と圧倒的に多く、有効率は88.1%（52/59）であった。その他の投与量は、1回150mgの1日1回投与症例1例で著効1例、1回100mgの1日2回投与症例4例で著効2例、有効1例、無効1例、1回200mgの1日2回投与症例4例で著効1例、有効3例で

あった。疾患別投与量別にみると、二次感染および皮下膿瘍ではいずれの投与量においても有効以上であり、肛門周囲膿瘍では1回150mgの1日2回投与で有効率88.2%（15/17）であった。

分離菌別臨床効果はTable 4に示した。病巣より菌が分離された62例のうち単独菌感染は23例、複数菌感染は39例であった。グラム陽性菌単独菌感染では、著効8例、有効7例、やや有効1例、無効1例で有効率88.2%であり、その内 *Staphylococcus aureus* 単独菌感染としては著効2例、有効2例、Coagulase-negative staphylococci (CNS) 単独菌感染としては著効3例、有効5例、やや有効1例、無効1例であった。グラム陰性菌単独菌感染では、著効2例、有効2例であり、嫌気性菌単独菌感染では、有効1例、無効1例であった。単独菌感染全体としては著効10例、有効10例、やや有効1例、無効2例で有効率は87.0%であった。複数菌感染は著効25例、有効11例、無効3例で有効率は92.3%であった。全体では62例中、著効35例、有効21例、やや有効1例、無効5例で、有効率は90.3%であった。

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	2		1		1	1/2
	150 × 2	17	11	4	1	1	15/17 (88.2)
	200 × 2	4	1	3			4/4
secondary infection	100 × 2	2	2				2/2
	150 × 2	15	9	6			15/15 (100)
infected atheroma	150 × 2	11	4	5		2	9/11 (81.8)
subcutaneous abscess	150 × 1	1	1				1/1
	150 × 2	7	5	2			7/7
furuncle	150 × 2	2		2			2/2
felon	150 × 2	3	3				3/3
phlegmon	150 × 2	2	1			1	1/2
mastitis	150 × 2	2			1	1	0/2
total	150 × 1	1	1				1/1
	100 × 2	4	2	1		1	3/4
	150 × 2	59	33	19	2	5	52/59 (88.1)
	200 × 2	4	1	3			4/4

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

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>	4	2	2			4/4
<i>S. epidermidis</i>	1	1				1/1
CNS	10	3	5	1	1	8/10 (80.0)
<i>S. pyogenes</i>	1	1				1/1
<i>E. faecalis</i>	1	1				1/1
subtotal	17	8	7	1	1	15/17 (88.2)
gram-negative						
<i>E. coli</i>	2	1	1			2/2
<i>P. aeruginosa</i>	1	1				1/1
<i>P. putida</i>	1		1			1/1
subtotal	4	2	2			4/4
anaerobe						
<i>P. magnus</i>	1				1	0/1
anaerobic GPB	1		1			1/1
subtotal	2		1		1	1/2
subtotal	23	10	10	1	2	20/23 (87.0)
polymicrobial infection						
2 species	17	13	4			17/17 (100)
3 or more species	22	12	7		3	19/22 (86.4)
subtotal	39	25	11		3	36/39 (92.3)
total	62	35	21	1	5	56/62 (90.3)

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

CNS: coagulase negative staphylococci

GPB: gram-positive bacteria

Table 5. Bacteriological efficacy by isolated bacteria

Isolated bacteria	No. of cases	Bacteriological effect			Eradication rate (%)
		eradicated	partially eradicated	replaced	
monomicrobial infection					
gram-positive					
<i>S. aureus</i>	4	3			3/4
<i>S. epidermidis</i>	1	1			1/1
CNS	8	8			8/8
<i>S. pyogenes</i>	1	1			1/1
<i>E. faecalis</i>	1	1			1/1
subtotal	15	14		1	14/15 (93.3)
gram-negative					
<i>E. coli</i>	2	2			2/2
<i>P. aeruginosa</i>	1	1			1/1
<i>P. putida</i>	1		1		1/1
subtotal	4	3		1	4/4
anaerobic GPB	1	1			1/1
subtotal	20	18		1	19/20 (95.0)
polymicrobial infection					
2 species	16	12	3	1	13/16 (81.3)
3 or more species	21	18	2	1	19/21 (90.5)
subtotal	37	30	5	2	32/37 (86.5)
total	57	48	5	3	51/57 (89.5)

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

CNS: coagulase negative staphylococci

GPB: gram-positive bacteria

3) 細菌学的効果

菌の消長を確認した57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陰性化率は95.0% (19/20)であった。このうちグラム陽性菌が多く、陰性化率は93.3% (14/15)であった。複数菌感染例は37例で、陰性化率は86.5% (32/37)であった。全体では89.5% (51/57)の陰性化率であった。

分離菌株毎に検討した菌消失率をTable 6に示した。57例から分離された129株について消長を判定し、菌消失率は94.6% (122/129)であった。グラム陽性菌ではCNSが19株と多く検出され、消失18株、存続1株であった。*S. aureus*は8株中消失7株、存続1株であり、*Enterococcus faecalis*は6株中消失6株であった。グラム陽性菌全体の菌消失率は90.0% (45/50)であった。グラム陰性菌では*Escherichia coli*が18株と多く検出され、消失16株、存続2株であった。グラム陰性菌全体の菌消失率は93.1% (27/29)であった。嫌気性菌は検出菌全てで消失しており、菌消失率100% (50/50)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の投与前分離菌のうち、MICを測定し得た132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53株に対するMIC₅₀は3.13 μg/mL、グラム陰性菌28株に対するMIC₅₀は0.78 μg/mL、嫌気性菌51株に対するMIC₅₀は

1.56 μg/mLであった。比較薬剤としたTFLXのMIC₉₀はそれぞれ6.25 μg/mL、0.2 μg/mL、12.5 μg/mL、CPFXは25 μg/mL、0.2 μg/mL、25 μg/mL、OFLXは12.5 μg/mL、1.56 μg/mL、12.5 μg/mLであり、グラム陽性菌および嫌気性菌に対してGFLXが最も低い値であった。

主な分離菌についてみると、*S. aureus* 8株に対するGFLXのMIC分布は0.05~12.5 μg/mLであり、TFLXは≤0.025~6.25 μg/mL、CPFX、OFLXは0.2~50 μg/mLおよび0.2~25 μg/mLであった。CNS 22株ではGFLXのMIC分布は≤0.025~3.13 μg/mLであり、TFLX、CPFX、OFLXは≤0.025~>25 μg/mL、0.05~50 μg/mL、0.05~25 μg/mLであった。CNSのMIC₅₀を比較した場合、GFLXは1.56 μg/mLであり、比較薬剤中最も低い値を示した。*E. coli* 17株ではGFLXのMIC分布はTFLXと同様≤0.025~0.1 μg/mLであり、CPFXは≤0.025~0.05 μg/mL、OFLXは0.05~0.2 μg/mLであった。*Peptostreptococcus magnus* 6株ではGFLXのMIC分布はTFLXと同様0.05~0.39 μg/mLであり、CPFXは0.39~0.78 μg/mL、OFLXは0.78~1.56 μg/mLであった。*P. magnus* 6株を含め*Peptostreptococcus*属全13株にてMIC₅₀を比較した場合、GFLX 0.39 μg/mL、TFLX 0.39 μg/mL、CPFX 0.78 μg/mL、OFLX 1.56 μg/mLであり、GFLXはTFLXとともに比較薬剤中最も低い値を示した。

Table 6. Eradication rate by isolated bacteria

Isolated bacteria	No. of strains	Bacteriological effect		Eradication rate (%)	
		eradicated	persisted		
gram-positive	<i>S. aureus</i>	8	7	1	7/8
	<i>S. epidermidis</i>	2	1	1	1/2
	CNS	19	18	1	18/19 (94.7)
	<i>S. pyogenes</i>	1	1		1/1
	<i>S. agalactiae</i>	3	1	2	1/3
	<i>S. anginosus</i>	1	1		1/1
	<i>S. canis</i>	1	1		1/1
	α -streptococcus	1	1		1/1
	<i>S. oralis</i>	2	2		2/2
	<i>Streptococcus</i> sp.	1	1		1/1
	<i>L. lactis</i> subsp. <i>cremoris</i>	1	1		1/1
	<i>G. morbillorum</i>	2	2		2/2
	<i>E. faecalis</i>	6	6		6/6
	<i>E. avium</i>	1	1		1/1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1		1/1
subtotal	50	45	5	45/50 (90.0)	
gram-negative	<i>Neisseria</i> sp.	1	1		1/1
	<i>E. coli</i>	18	16	2	16/18 (88.9)
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	1	1		1/1
	<i>K. oxytoca</i>	1	1		1/1
	<i>P. mirabilis</i>	1	1		1/1
	<i>M. morganii</i>	1	1		1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	3	3		3/3
	<i>P. putida</i>	1	1		1/1
	<i>A. baumannii</i>	1	1		1/1
	GNR	1	1		1/1
	subtotal	29	27	2	27/29 (93.1)
subtotal	79	72	7	72/79 (91.1)	
anaerobe	<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1		1/1
	<i>P. magnus</i>	5	5		5/5
	<i>P. micros</i>	1	1		1/1
	<i>P. anaerobius</i>	1	1		1/1
	<i>P. prevotii</i>	1	1		1/1
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	3	3		3/3
	<i>S. constellatus</i>	1	1		1/1
	<i>S. intermedius</i>	7	7		7/7
	<i>E. lentum</i>	1	1		1/1
	<i>P. acnes</i>	3	3		3/3
	<i>A. odontolyticus</i>	1	1		1/1
	anaerobic GPB	4	4		4/4
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	1		1/1
	<i>B. ovatus</i>	1	1		1/1
	<i>B. ureolyticus</i>	1	1		1/1
	<i>B. uniformis</i>	2	2		2/2
	<i>B. fragilis</i>	7	7		7/7
	<i>Bacteroides</i> sp.	1	1		1/1
	<i>P. melaninogenica</i>	1	1		1/1
	<i>P. bivia</i> (<i>P. bivi</i>)	1	1		1/1
	<i>P. asaccharolytica</i>	1	1		1/1
	<i>Fusobacterium</i> sp.	1	1		1/1
	<i>Veillonella</i> spp.	2	2		2/2
anaerobic GNB	2	2		2/2	
subtotal	50	50		50/50 (100)	
total	129	122	7	122/129 (94.6)	

eradication rate (%) = eradicated/no. of strains

CNS : coagulase negative staphylococci

GNR : gram-negative rod

GPB : gram-positive bacteria

GNB : gram-negative bacteria

Table 7-1. Susceptibility of clinical isolates

Organism	No. of strains	GFLX			TFLX		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i>	8	0.05 ~ 12.5	0.1	12.5	≤ 0.025 ~ 6.25	≤ 0.025	6.25
CNS	22	≤ 0.025 ~ 3.13	0.2	1.56	≤ 0.025 ~ > 25	0.05	6.25
<i>S. pyogenes</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>S. agalactiae</i>	4	0.2 ~ 3.13	0.39	3.13	0.2 ~ > 25	0.39	> 25
<i>S. anginosus</i>	1	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78
<i>S. canis</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>S. oralis</i>	2	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56
<i>Streptococcus</i> sp.	2	1.56 ~ 3.13	1.56	3.13	3.13 ~ 6.25	3.13	6.25
<i>L. lactis</i> subsp. <i>cremoris</i>	1	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78
<i>G. morbillorum</i>	2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
<i>E. faecalis</i>	6	0.39 ~ 6.25	0.78	6.25	0.2 ~ 6.25	0.39	6.25
<i>E. faecium</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.2	0.2	0.2
<i>E. avium</i>	1	1.56	1.56	1.56	0.78	0.78	0.78
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	0.1	0.1	0.1	0.39	0.39	0.39
Subtotal of GPB	53	≤ 0.025 ~ 12.5	0.39	3.13	≤ 0.025 ~ > 25	0.2	6.25
<i>Neisseria</i> sp.	1	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>E. coli</i>	17	≤ 0.025 ~ 0.1	≤ 0.025	0.1	≤ 0.025 ~ 0.1	≤ 0.025	0.05
<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	1	0.1	0.1	0.1	0.05	0.05	0.05
<i>K. oxytoca</i>	1	0.1	0.1	0.1	0.05	0.05	0.05
<i>P. mirabilis</i>	1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
<i>M. morgani</i>	1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1
<i>P. aeruginosa</i>	3	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56	0.2 ~ 0.39	0.2	0.39
<i>P. putida</i>	1	> 100	> 100	> 100	> 25	> 25	> 25
<i>A. baumannii</i>	1	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
GNR	1	0.1	0.1	0.1	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
Subtotal of GNB	28	≤ 0.025 ~ > 100	≤ 0.025	0.78	≤ 0.025 ~ > 25	≤ 0.025	0.2
<i>P. asaccharolyticus</i>	2	0.05 ~ 0.39	0.05	0.39	0.05 ~ 0.39	0.05	0.39
<i>P. magnus</i>	6	0.05 ~ 0.39	0.2	0.39	0.05 ~ 0.39	0.2	0.39
<i>P. micros</i>	1	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>P. anaerobius</i>	1	0.2	0.2	0.2	0.39	0.39	0.39
<i>P. prevotii</i>	1	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	2	0.2 ~ 0.39	0.2	0.39	0.39 ~ 1.56	0.39	1.56
<i>S. constellatus</i>	1	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78
<i>S. intermedius</i>	7	0.2 ~ 0.39	0.39	0.39	0.2 ~ 0.39	0.39	0.39
<i>E. lentum</i>	1	0.05	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1
<i>P. acnes</i>	3	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39	0.1 ~ 0.39	0.39	0.39
<i>A. odontolyticus</i>	1	0.78	0.78	0.78	12.5	12.5	12.5
anaerobic GPB	5	0.1 ~ 1.56	0.2	1.56	0.2 ~ 3.13	1.56	3.13
<i>Bacteroides</i> sp.	1	3.13	3.13	3.13	6.25	6.25	6.25
<i>B. ovatus</i>	1	3.13	3.13	3.13	12.5	12.5	12.5
<i>B. ureolyticus</i>	1	0.2	0.2	0.2	0.39	0.39	0.39
<i>B. uniformis</i>	2	0.78 ~ > 100	0.78	> 100	12.5 ~ > 25	12.5	> 25
<i>B. fragilis</i>	6	0.2 ~ 1.56	0.39	1.56	0.39 ~ > 25	0.78	> 25
<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	0.2	0.2	0.2	0.39	0.39	0.39
<i>P. melanogenica</i>	1	0.1	0.1	0.1	1.56	1.56	1.56
<i>P. bivia</i> (<i>P. bivius</i>)	1	1.56	1.56	1.56	> 25	> 25	> 25
<i>P. asaccharolytica</i>	1	0.05	0.05	0.05	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Fusobacterium</i> sp.	1	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05	0.05	0.05
<i>Veillonella</i> sp.	2	≤ 0.025 ~ 0.05	≤ 0.025	0.05	≤ 0.025 ~ 0.39	≤ 0.025	0.39
anaerobic GNB	2	≤ 0.025 ~ 0.39	≤ 0.025	0.39	0.05 ~ 1.56	0.05	1.56
Subtotal of anaerobe	51	≤ 0.025 ~ > 100	0.2	1.56	≤ 0.025 ~ > 25	0.39	12.5

CNS : coagulase negative staphylococci

GPB : gram-positive bacteria

GNR : gram-negative rod

GNB : gram-negative bacteria

MIC : ($\mu\text{g}/\text{mL}$: $10^6\text{CFU}/\text{mL}$)

Bacteroides fragilis 6株ではGFLXのMIC分布は0.2~1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、TFLX、CPFX、OFLXはそれぞれ0.39~>25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、6.25~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1.56~6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。*B. fragilis* 6株を含めた*Bacteroides*属全12株にてMIC₅₀を比較した場合、GFLX 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、TFLX > 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、CPFX > 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、OFLX 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、GFLXが比較薬剤中最も低い値を示

した。

5) 副作用

副作用をTable 8に示した。300mg/日投与の1例(皮下膿瘍, 29歳, 女)で投与開始後2日目に胃部不快感が認められたが、程度は軽度であり、投与継続可能であった。症状は本薬の投与終了翌日に消失した。その他副作用は何ら認められず、発現率は1.1% (1/88)であった。

Table 7-2. Susceptibility of clinical isolates

Organism	No. of strains	CPFX			OFLX		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i>	8	0.2~50	0.39	50	0.2~25	0.39	25
CNS	22	0.05~50	0.2	6.25	0.05~25	0.39	12.5
<i>S. pyogenes</i>	1	0.78	0.78	0.78	1.56	1.56	1.56
<i>S. agalactiae</i>	4	0.78~50	0.78	50	1.56~12.5	3.13	12.5
<i>S. anginosus</i>	1	3.13	3.13	3.13	6.25	6.25	6.25
<i>S. canis</i>	1	0.78	0.78	0.78	1.56	1.56	1.56
<i>S. oralis</i>	2	3.13~50	3.13	50	6.25~25	6.25	25
<i>Streptococcus</i> sp.	2	6.25~25	6.25	25	12.5~25	12.5	25
<i>L. lactis</i> subsp. <i>cremoris</i>	1	1.56	1.56	1.56	3.13	3.13	3.13
<i>G. morbillorum</i>	2	0.39	0.39	0.39	0.78~1.56	0.78	1.56
<i>E. faecalis</i>	6	0.78~12.5	1.56	12.5	1.56~50	3.13	50
<i>E. faecium</i>	1	3.13	3.13	3.13	1.56	1.56	1.56
<i>E. avium</i>	1	1.56	1.56	1.56	3.13	3.13	3.13
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	3.13	3.13	3.13	1.56	1.56	1.56
Subtotal of GPB	53	0.05~50	0.78	25	0.05~50	1.56	12.5
<i>Neisseria</i> sp.	1	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05	0.05	0.05
<i>E. coli</i>	17	≤ 0.025~0.05	≤ 0.025	0.05	0.05~0.2	0.1	0.2
<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
<i>K. oxytoca</i>	1	0.05	0.05	0.05	0.2	0.2	0.2
<i>P. mirabilis</i>	1	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	0.1	0.1	0.1
<i>M. morgani</i>	1	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	0.1	0.1	0.1
<i>P. aeruginosa</i>	3	0.2~0.39	0.2	0.39	1.56~3.13	1.56	3.13
<i>P. putida</i>	1	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>A. baumannii</i>	1	0.05	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1
GNR	1	0.05	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1
Subtotal of GNB	28	≤ 0.025~> 100	≤ 0.025	0.2	0.05~> 100	0.1	1.56
<i>P. asaccharolyticus</i>	2	0.39~0.78	0.39	0.78	1.56	1.56	1.56
<i>P. magnus</i>	6	0.39~0.78	0.39	0.78	0.78~1.56	0.78	1.56
<i>P. micros</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.78	0.78	0.78
<i>P. anaerobius</i>	1	0.78	0.78	0.78	1.56	1.56	1.56
<i>P. prevotii</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.78	0.78	0.78
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	2	0.78~1.56	0.78	1.56	1.56~3.13	1.56	3.13
<i>S. constellatus</i>	1	1.56	1.56	1.56	3.13	3.13	3.13
<i>S. intermedius</i>	7	0.78~1.56	0.78	1.56	1.56~3.13	1.56	3.13
<i>E. lentum</i>	1	0.2	0.2	0.2	0.39	0.39	0.39
<i>P. acnes</i>	3	0.2~0.39	0.39	0.39	0.39~0.78	0.78	0.78
<i>A. odontolytica</i>	1	12.5	12.5	12.5	3.13	3.13	3.13
anaerobic GPB	5	0.2~12.5	3.13	12.5	0.2~25	3.13	25
<i>Bacteroides</i> sp.	1	12.5	12.5	12.5	50	50	50
<i>B. ovatus</i>	1	> 100	> 100	> 100	25	25	25
<i>B. ureolyticus</i>	1	0.39	0.39	0.39	1.56	1.56	1.56
<i>B. uniformis</i>	2	> 100	> 100	> 100	50~> 100	50	> 100
<i>B. fragilis</i>	6	6.25~50	6.25	50	1.56~6.25	1.56	6.25
<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	25	25	25	6.25	6.25	6.25
<i>P. melaninogenica</i>	1	1.56	1.56	1.56	0.78	0.78	0.78
<i>P. bivia</i> (<i>P. bivius</i>)	1	100	100	100	12.5	12.5	12.5
<i>P. asaccharolytica</i>	1	0.2	0.2	0.2	0.39	0.39	0.39
<i>Fusobacterium</i> sp.	1	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>Veillonella</i> sp.	2	0.1~0.39	0.1	0.39	0.2~0.78	0.2	0.78
anaerobic GNB	2	0.05~6.25	0.05	6.25	0.2~3.13	0.2	3.13
Subtotal of anaerobe	51	0.05~> 100	0.78	25	0.2~> 100	1.56	12.5

CNS: coagulase negative staphylococci

GPB: gram-positive bacteria

GNR: gram-negative rod

GNB: gram-negative bacteria

MIC: ($\mu\text{g}/\text{mL}$: $10^6\text{CFU}/\text{mL}$)

Table 8. Side effects

No. of cases evaluated	88
No. of cases with side effects	1
Incidence of side effects (%)	1.1
Item	gastric discomfort
	1

6) 臨床検査値異常

臨床検査値異常は評価可能な62例に対して1例も認められなかった (Table 9)。

7) 有用性

有用性の内訳を Table 10 に示した。68例中極めて有用26例, 有用34例, やや有用2例および有用でない6例で, 極めて有用と有用をあわせた有用率は88.2% (60/

68)であった。

2. 体内動態

血清中の薬物濃度を Table 11 に示した。150mg 単回投与3例において経時的に検討したが、いずれも投与後4時間に最高となり、薬物濃度は1.17~1.94 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。300mg 単回投与2例の投与後4時間の血清中薬物濃度はそれぞれ1.93 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および2.31 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

胆汁中薬物濃度を Table 12 に示した。150mg 単回投与し、経時的に各時間ポイント毎に胆汁を採取した1例において、投与後6時間に7.37 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最高薬物濃度

(対血清比は7.09)を示し、投与後12時間においても2.86 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (対血清比5.50)と高値を示した。また150mg 単回投与し、経時的に胆汁を蓄積させた2例においては、最高薬物濃度はそれぞれ2~5時間後の6.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、5~12時間後の5.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高値であった。300mg 単回投

Table 9. Abnormal alterations of laboratory findings

No. of cases evaluated	62
No. of cases with abnormalities	0
Incidence of abnormalities (%)	0

Table 10. Utility

Diagnosis	No. of cases	Utility				Utility rate (%)
		markedly useful	useful	slightly useless	useless	
periproctal abscess	23	8	12	1	2	20/23 (87.0)
secondary infection	17	8	9			17/17 (100)
infected atheroma	11	4	5		2	9/11 (81.8)
subcutaneous abscess	8	3	5			8/8
furuncle	2		2			2/2
felon	3	2	1			3/3
phlegmon	2	1			1	1/2
mastitis	2			1	1	0/2
Total	68	26	34	2	6	60/68 (88.2)

utility rate (%) = (markedly useful+useful) / no. of cases

Table 11. GFLX levels in serum

Time after administration	Before	0hr	1hr	2hr	4hr	6hr	8hr	12hr	24hr
Case 1 (150mg)		N.D.	—	0.81	1.17	1.04	1.00	0.52	0.10
Case 2 (150mg)	N.D.	—	0.22	0.33	1.25	—	—	0.65	0.25
Case 3 (150mg)	N.D.	—	0.15	1.21	1.94	—	—	0.95	0.34
Case 4 (200mg)				0.16					
Case 5 (300mg)					1.93				
Case 6 (300mg)					2.31				

unit : $\mu\text{g}/\text{mL}$

N.D. : not detected

Table 12. GFLX levels in bile and ratio to the level in serum

Time after administration	0hr	2hr	4hr	6hr	8hr	12hr	24hr
Case 1 (150mg)	N.D.	2.10 [2.59]	5.07 [4.33]	7.37 [7.09]	4.36 [4.36]	2.86 [5.50]	0.55 [5.50]
Case 4 (200mg)		N.D. [—]					
Case 5 (300mg)			27.1 [14.0]				
Case 6 (300mg)			11.4 [4.94]				

Time after administration	Before	0~2hr	2~5hr	5~12hr	12~24hr
Case 2 (150mg)	N.D.	< 0.1	3.9	5.2	1.6
Case 3 (150mg)	N.D.	0.4	6.2	5.1	1.8

unit : levels in bile $\mu\text{g}/\text{mL}$

[] : ratio to the level in serum

N.D. : not detected

与の2例では、投与後4時間値はそれぞれ11.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および27.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (対血清比4.94 および14.0) で、血清中濃度を上回っていた。

門脈血中、胆嚢壁内および皮下脂肪内薬物濃度を Table 13 に示した。200mg 単回投与の1例において投与後2時間に測定され、胆嚢壁内薬物濃度0.31 $\mu\text{g}/\text{g}$ (対血清比

1.94)、皮下脂肪内薬物濃度0.05 $\mu\text{g}/\text{g}$ (対血清比0.31)、300mg 単回投与の2例において投与後4時間に測定され、門脈血中薬物濃度2.37 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および2.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、胆嚢壁内薬物濃度2.81 $\mu\text{g}/\text{g}$ および5.31 $\mu\text{g}/\text{g}$ (対血清比1.46 および2.30)、皮下脂肪内薬物濃度0.33 $\mu\text{g}/\text{g}$ および1.04 $\mu\text{g}/\text{g}$ (対血清比0.17 および0.45) であった。

Table 13. GFLX levels in portal vein, bile gallbladder, and subcutis, and ratio to the level in serum

		Portal vein	Bile gallbladder	Subcutis
Case 4 (200mg)	2hr after dosage		0.31 [1.94]	0.05 [0.31]
Case 5 (300mg)	4hr after dosage	2.05	2.81 [1.46]	0.33 [0.17]
Case 6 (300mg)	4hr after dosage	2.37	5.31 [2.30]	1.04 [0.45]

unit : portal vein $\mu\text{g}/\text{mL}$, bile gallbladder $\mu\text{g}/\text{g}$, subcutis $\mu\text{g}/\text{g}$
[] : ratio to the level in serum

Ⅲ. 考 察

外科領域感染症で、皮膚軟部組織感染症、乳腺炎などは経口抗菌薬の適応症となるが、これらに対する治療薬としては methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) および腸球菌を含むグラム陽性球菌ばかりでなく、グラム陰性菌や嫌気性菌に対しても強力な抗菌力を有する薬剤がより望ましいと考えられる。GFLX は新しく合成されたニュー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ラムを有し、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 OFLX 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^{2,3}。今回、我々は肛門周囲膿瘍、二次感染(外傷、手術創および皮膚潰瘍部の二次感染)、浅在性化膿性疾患および乳腺炎を中心とした外科領域感染症89例に本薬を使用して有効性および安全性を検討した。

疾患別臨床効果は全体の有効率が88.2% (60/68) と良好であり、肛門周囲膿瘍、二次感染、浅在性化膿性疾患に対してそれぞれ87.0% (20/23)、100% (17/17)、88.5% (23/26) と高い有効率が得られた。有効以上の症例において著効症例と有効症例を比較した場合、前記疾患においてはいずれも著効症例が60%以上であり、本薬による自覚症状の改善は3日以内の早期に認められることが示唆された。また、乳腺炎2例においては、やや有効1例、無効1例であったが、いずれの症例とも1日投与量は150mg × 2回/日であり、投与量についての検討が望まれる。

分離菌別臨床効果における有効率は、単独菌感染87.0% (20/23)、複数菌感染92.3% (36/39) とそれぞれ

良好な成績であり、全体では90.3% (56/62) であった。分離菌別細菌学的効果における陰性化率では、単独菌感染95.0% (19/20)、複数菌感染86.5% (32/37) と分離菌別臨床効果の有効率と同様な成績であった。また、分離菌別細菌学的効果全体としては陰性化率89.5% (51/57) であり、疾患別臨床効果、分離菌別臨床効果を反映した成績であった。

分離菌の消失率では、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対してそれぞれ90.0% (45/50)、93.1% (27/29)、100% (50/50) であり、本薬の高い抗菌力が認められた。外科領域の主な起炎菌である *S. aureus* についてみると、8株中7株が消失しており、分離菌別臨床効果においても単独菌感染の4例中4例とも有効以上であった。CNSにおいても19株中18株が消失しており、分離菌別臨床効果も単独菌感染10例中有効以上8例であった。*E. coli* においては18株中16株が消失したが、2株が存続した。存続が認められた2例は、ともに肛門周囲膿瘍の複数菌感染症例であり、投与量は100mg × 2回/日であった。投与量が少なく除菌が不十分であったものと考えられる。なお、この症例のうちの1例は菌量は減少しており、臨床効果は有効であった。嫌気性菌での主な起炎菌となる *Peptostreptococcus* 属12株、*Bacteroides* 属13株においては、全株消失した。

分離菌に対するMIC測定においては、GFLXのグラム陽性菌におけるMIC₉₀が3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、グラム陰性菌におけるMIC₉₀が0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、嫌気性菌におけるMIC₉₀が1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。比較薬剤としたTFLXのMIC₉₀でそれぞれ6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、CPFXで25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、OFLX

で 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, グラム陽性菌および嫌気性菌において GFLX が最も低い値であり, 特に嫌気性菌において比較薬剤より優れた抗菌力であった。嫌気性菌の中でも *Peptostreptococcus* 属 13 株については, TFLX の MIC_{50} が 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CPFX が 0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$, OFLX が 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に対して GFLX の MIC_{50} は 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と TFLX とともに低い値であり, *Bacteroides* 属 12 株については, TFLX の MIC_{50} が > 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CPFX が > 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, OFLX が 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に対して GFLX の MIC_{50} は 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と非常に優れた抗菌力であった。グラム陽性菌, 嫌気性菌とともにグラム陰性菌においても良好な抗菌力であり, 本試験の臨床効果, 細菌学的効果を裏付ける成績であった。

GFLX の安全性については副作用として軽度の胃部不快感が 1 例に認められたのみで, 特に問題となるものはなかった。ニュー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⁶⁾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る。

また, 例数は少ないが, 本薬の体内動態の検討を胆汁を中心に門脈血, 胆嚢組織および皮下脂肪で行った。血清への薬物移行は 150mg 単回投与の 3 例において経時的に検討され, 最高血中濃度は投与後 4 時間にそれぞれ 1.17 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1.94 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 平均 1.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。第 I 相試験での 100mg 単回投与 (6 例) および 200mg 単回投与 (6 例) の C_{max} は平均でそれぞれ 0.873 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 1.71 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と報告されており, 今回の検討において, 最高血中濃度は第 I 相試験とほぼ同様な結果であった。胆汁への薬物移行を各時間ポイント毎に経時的に検討した 150mg 単回投与の 1 例においては, 投与 6 時間後に最高値 7.37 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。この値は, SPFX での 200mg 単回投与 8 時間後に最高値 7.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と同様な薬物移行濃度であった。TFLX では 150mg 単回投与後 5 時間に最高値 1.32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ⁹⁾, LVFX では 200mg 単回投与後 4 時間に最高値 5.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ¹⁰⁾ であり, GFLX はこれを上回る値であった。GFLX 300mg 単回投与で検討した 4 時間後の胆汁中薬物濃度も 11.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 27.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と胆汁移行は良好であった。胆嚢壁内薬物濃度は, 300mg 単回投与 2 例の 4 時間後で 2.81 $\mu\text{g}/\text{g}$, 5.31 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。LVFX 200mg 単回投与においては投与後 4 ないし 6 時間で最高値 1.13~3.72 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり¹¹⁾, 投与量の違いを考慮した場合, GFLX の胆嚢組織への移行は LVFX と同程度であると言える。今回は臨床的検討を行わなかったが, 優れた抗菌力および良好な胆汁あるいは胆嚢組織への移行から判断し, 胆道感染症に対しても良好な臨床効果が得られるものと推察され, 今後の検討が期待される。

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感染症に対して GFLX は優れた効果を有し, 安全性についても問題となるものもなく, 第一選択薬として有益な薬物と考えられる。なお, 今回の検討では 1 日投与量として 150mg \times 2 回/日投与が多く, 今後 100mg \times 2 回/日および 200mg \times 2 回/日での用量の検討が望まれる。

文 献

- 1) 第 43 回日本化学療法学会総会, シンポジウム。AM-1155 の基礎及び臨床評価 1995
- 2) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, 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
- 3) Hirai K, Hosaka M, Fukuda H, et al.: *In vitro* antibacterial activity of AM-1155, 4th International Symposium on New Quinolones. Munich, 1992
- 4) 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
- 5) 国井乙彦 (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
- 6) 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
- 7) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2635~2640, 1995
- 8) 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-1): 594~600, 1991
- 9) 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
- 10) 水野 章, 鈴木達也, 谷口正哲, 他: Levofloxacin の胆汁中移行。Jpn J Antibiot 45: 569~575, 1992
- 11) 大久保憲, 上田修久, 寺田順二, 他: Levofloxacin の胆道系組織内移行の検討。化学療法の領域 8: 335~340, 1992

Basic and clinical studies of gatifloxacin in the field of surgery

Jiro Yura¹⁾, Shigetomi Iwai²⁾, Yoichi Nakamura³⁾, Nagao Shinagawa⁴⁾, Akitoshi Ito⁵⁾, Keiichi Hori⁶⁾, Takashi Ohkubo⁶⁾, Akihiko Iwai⁷⁾, Takashi Miyake⁷⁾, Ichiya Suzuki⁸⁾, Shu Ishikawa⁹⁾, Katsuhiko Tanabe¹⁰⁾, Kazuaki Matsumoto¹⁰⁾, Hiroshi Narita¹¹⁾, Hiroaki Kinoshita¹²⁾, Haruji Osugi¹²⁾, Shoji Kubo¹²⁾, Mikio Fujimoto¹³⁾, Takayoshi Ueda¹⁴⁾, Yuzuru Morimoto¹⁵⁾, Kunio Ohmori¹⁵⁾, Hiroshi Tanimura¹⁶⁾, Shinji Iwakura¹⁶⁾, Shinzo Ura¹⁷⁾, Osamu Fukiage¹⁷⁾, Hirofumi Yukawa¹⁸⁾, Yukitomo Sakamoto¹⁹⁾, Kohsuke Shimada¹⁹⁾, Takashi Yokoyama²⁰⁾, Yuichiro Matsuura²⁰⁾, Takashi Kodama²⁰⁾

¹⁾ Matsunami General Hospital

185-1 Tashiro, Kasamatsu-cho, Hajima-gun, Gifu 501-6062, Japan

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

³⁾ Department of Surgery, Japan Transport Tokyo Hospital

⁴⁾ First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

⁵⁾ Department of Surgery, Kakegawa Municipal General Hospital

⁶⁾ Department of Surgery, Kariya General Hospital

⁷⁾ Department of Surgery, Chita Kosei Hospital

⁸⁾ Department of Surgery, Bisai Hospital

⁹⁾ Second Department of Surgery, Nagoya City Midori Municipal Hospital

¹⁰⁾ Department of Surgery, Rinko Hospital

¹¹⁾ Tajimi Municipal Hospital

¹²⁾ Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

¹³⁾ Department of Surgery, Fujiidera City Hospital

¹⁴⁾ Department of Surgery, Hattori Central Hospital

¹⁵⁾ Department of Surgery, Higashisumiyoshi Morimoto Hospital

¹⁶⁾ Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical School

¹⁷⁾ Department of Surgery, Utsunomiya Hospital

¹⁸⁾ Department of Surgery, Tonoda Hospital

¹⁹⁾ Department of Surgery, Hidaka General Hospital

²⁰⁾ Department of General Medicine and First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine

Basic and clinical studies of a new quinolone antimicrobial drug, gatifloxacin (GFLX, AM-1155), in the field of surgery were performed, with following results:

1) A single dose of GFLX was orally administered to six patients in the amount of 150, 200, or 300 mg. Levels in serum reached a peak four hours after administration. GFLX levels in bile were higher than those in serum at all the times measured up to 24 hours, so biliary excretion seemed to be good.

2) Clinical responses were excellent in 37 cases, good in 23 cases, fair in two cases, and poor in six cases, an efficacy rate of 88.2%. Bacteriological efficacy rate was 89.5% (51/57). Eradication rate for 129 strains identified was 90.0% (45/50) for gram-positive bacilli, 93.1% (27/29) for gram-negative bacilli, and 100% (50/50) for anaerobes, overall 94.6% (122/129). MIC₉₀ of GFLX against clinical isolates were 3.13 µg/mL against 53 strains of gram-positive bacilli, 0.78 µg/mL against 28 strains of gram-negative bacilli, and 1.56 µg/mL against 51 strains of anaerobes. Against gram-positive bacilli and anaerobes, GFLX showed higher antibacterial activity than other quinolones tested. As for adverse reactions, a slight gastric discomfort was

observed in one case. No abnormal changes were observed on clinical laboratory tests.

In summary, GFLX seems to be a useful drug for the treatment of surgical infection.