

呼吸器感染症における sparfloxacin の基礎的・臨床的検討

大野 勲・西岡きよ・丹野恭夫・荻原央子・滝島 任

東北大学医学部第一内科*

新たに開発された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤 sparfloxacin を、6名の呼吸器感染症の患者に使用し、その臨床的有用性を検討した。さらに、近年当科において気道感染症より分離された *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する本剤の抗菌力を、従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤と比較した。

二次感染をきたした5名の慢性呼吸器疾患患者（陳旧性肺結核2例、慢性肺気腫2例、気管支拡張症1例）と急性気管支炎1名に、本剤1回100 mg～300 mgを1日1～2回、5～15日間投与した。その結果、細菌学的効果では、起炎菌4株（*Branhamella catarrhalis* 1株、*Staphylococcus aureus* 2株、*Pseudomonas aeruginosa* 1株）中、2株（*Branhamella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* 各1株）が消失、残りは不変であった。また、臨床効果については症状の改善、検査所見の変化から、有効以上と判定された症例は6例中4例であった。

本剤の上記4菌種に対する抗菌力を、enoxacin (ENX), norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) と比較した。本剤は *Streptococcus pneumoniae* に対して最も優れた抗菌力を示し、*Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* および *Pseudomonas aeruginosa* に対して対照薬と同等あるいはそれ以上の抗菌力を示した。

Key words : Sparfloxacin, 呼吸器感染症, 抗菌力

Sparfloxacin は大日本製薬(株)総合研究所で開発された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤であり、オキソキノリン骨格の5位にアミノ基を、6位と8位にフッ素を、7位に3,5-ジメチルピペラジニル基を有する新しい化合物である。本剤は肺炎球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌、緑膿菌、セラチアを含むグラム陰性菌、さらにブドウ糖非発酵菌、嫌気性菌、レジオネラ、マイコプラズマ、クラミジア、結核菌ならびに非定型抗酸菌などに広く抗菌作用を有する。抗菌力は既存のピリドンカルボン酸系抗菌剤の中では最も強い部類に属し、特に従来この系統の薬剤には低感受性であった肺炎球菌、クラミジアおよびマイコプラズマなどに対しても強い抗菌力を有している¹⁾。また、比較的長時間血中濃度が持続することも特長とされている²⁾。

今回、我々は慢性および急性呼吸器感染症6例に本剤を投与し、その有用性と安全性について検討した。また、臨床分離菌に対する本剤のMICを測定したので併せて報告する。

I. 材料と方法

1. 投与対象

本院に外来通院中の32歳から69歳（平均60歳）までの6名（男性3名、女性3名）の患者で、慢性呼吸器疾患の二次感染5名（陳旧性肺結核2例、慢性肺気腫2例、気管支拡張症1例）および急性気管支炎1名であった。また、喀痰定量培養法³⁾により原則として 10^7 CFU/ml以上の菌数を示す病原性菌を起炎菌として、*Branhamella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* 各1株、*Staphylococcus aureus* 2株が検出された。

2. 投与方法

150 mg または 300 mg を1日1回朝食後（1例は1回100 mg、1例は1回150 mgを1日2回朝夕食後）経口服用した。投与期間は5～15日間（平均11日間）、総投与量は0.75～4.5 g（平均2.9 g）であった。

3. 臨床効果の判定

効果判定の基準は、症状（咳嗽、喀痰の軽減、呼吸困難の軽快、ラ音の消失など）、臨床検査所見（胸部X線像の異常陰影改善、白血球数・赤沈・CRPの正常化）

*〒980 仙台市青葉区星陵町1-1

Table 1. Clinical result of sparfloxacin

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Isolated organisms (before/after)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	64 M	old pulmonary tuberculosis with infection	bronchial asthma	300×1	11	normal flora	unknown	good	none
						normal flora			
2	69 F	old pulmonary tuberculosis with infection	rheumatoid arthritis	100×2	14	normal flora	unknown	good	none
						normal flora			
3	66 M	chr. pulmonary emphysema with infection	liver dysfunction	300×1	14	<i>B. catarrhalis</i>	eradicated	good	none
						normal flora			
4	63 M	chr. pulmonary emphysema with infection		150×1	5	normal flora	unknown	poor	LDH ↑ urinary protein ↑
						normal flora			
5	64 F	acute bronchitis		150×2	6	<i>S. aureus</i>	eradicated	excellent	none
						(-)			
6	32 F	bronchiectasis	anemia chr. sinusitis	300×1	15	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	persisted	fair	none
						<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>			

chr : chronic

および細菌学的効果（起炎菌の減少ないし消失）より決定した。即ち、3日以内に症状・検査所見が改善し、細菌学的に起炎菌が消失した場合を「著効」、1週間以上要した場合を「有効」、症状・検査所見の改善または起炎菌に対する効果のいずれかが認められた場合を「やや有効」、ともに効果がなかった場合を「無効」とした。

4. 抗菌力

対象菌株は、*Streptococcus pneumoniae* 49株、*B. catarrhalis* 33株、*Haemophilus influenzae* 53株および*P. aeruginosa* 92株で、いずれも1988年に呼吸器感染症患者の喀痰定量培養により 10^7 CFU/ml以上の菌数で分離されたものである。被験薬剤は本剤の他に对照薬としてenoxacin(ENX)、norfloxacin(NFLX)、ofloxacin(OFLX)およびciprofloxacin(CPFX)を用いた。感受性測定は日本化学療法学会標準法による寒天平板希釈法に従った¹⁾。測定培地はMueller-Hinton agarを用いたが、発育支持のため*H. influenzae*には5% Fildes enrichment、*B. catarrhalis*には2% Fildes enrichment、*S. pneumoniae*には5%羊血液を加えた。すべての菌種について 10^6 CFU/mlに調整して接種した。

II. 結 果

1. 臨床的検討

Sparfloxacinを投与された6例の試験成績をTable

1に、本剤投与前後の臨床検査データをTable 2に示した。

症例1は64歳の男性で陳旧性肺結核症の二次感染をきたし、呼吸困難の増悪を認めた症例である。起炎菌は認められなかったが、1日1回300mgの投与により、6日目に呼吸困難が軽快し、赤沈の正常化を認めたため「有効」と判定した。

症例2は69歳の女性で陳旧性肺結核症の二次感染をきたし、喀痰の増加を認めた症例である。起炎菌は認められなかったが、1回100mg1日2回の投与により、15日目に喀痰の減少とともに白血球数の正常化を認めたため「有効」と判定した。

症例3は66歳の男性で慢性肺気腫に*B. catarrhalis*による二次感染をきたした症例である。1日1回300mgの本剤投与により、8日目ではあるが、菌消失と赤沈の改善、CRPの正常化を認めたため「有効」と判定した。

症例4は83歳の男性で慢性肺気腫に二次感染をきたし全身倦怠感、喀痰の膿性化が認められた症例である。1日1回150mgの投与を開始したが、4日目より発熱、呼吸困難の増悪がみられ、6日目にはCRPも悪化してきたため「無効」と判定し、本剤の投与を中止した。

症例5は64歳の女性で*S. aureus*による急性気管支炎の症例である。1日2回300mgの投与により、3日

Table 2. Laboratory findings before and after administration of sparfloxacin

Case no.	B or A ¹	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential count (%)					Plat. (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-p (KAU)	γ-GTP (U)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)			Urinalysis	
						baso.	eosino.	neutro.	lympho.	mono.									Na	K	Cl	protein	sugars
1	B	454	13.5	41.7	5700	3	1	55	36	5	23.2	45	96	147	63	491	11	0.6	147	4.1	108		
	A	461	14.0	42.8	4500	1	0	57	32	10	26.9	35	71	140	81	462	11	0.6	146	4.1	109		
2	B	452	13.0	40.5	12100						29.2	21	14	174	12	424	26	0.7	144	3.6	109		
	A	454	13.3	40.8	6700						19.0	36	26	156	12	483	27	0.7	144	3.7	108		
3	B	469	14.7	44.4	6300	0	5	51	38	6	17.4	36	17	114	53	428	14	0.7	144	4.1	105		
	A	457	14.3	43.0	6100	1	1	53	36	9	15.4	35	19	102	65	440	13	0.6	147	4.1	108		
4	B	580	17.0	52.1	8500	0	2	78	14	6	21.6	13	13	106	28	430	21	0.7	147	4.1	106	±	-
	A	535	16.4	50.0	7400	2	2	74	11	10	20.1	23	13	81	40	453	17	0.9	143	4.3	101	#	-
	A'											28	32	90	23	351	15	0.8	145	4.0	105	±	-
5	B	386	11.0	33.9	5200	2	1	50	39	8	26.0	39	20	178	24	448	12	0.5	142	4.3	109		-
	A	378	10.8	33.1	4500						24.8	19	11			377	9		145	3.8			-
6	B	453	10.5	32.7	18700	0	2	85	9	4	58.2	8	4	111	14	273	7	0.5					
	A	456	10.4	33.0	13700	0	0	77	17	6	53.1	12	5	74	14	270	7	0.5	138	4.6	103		

1) B: before administration A: after administration A': follow-up

Table 3. Sensitivity distribution of 49 strains of clinically isolated *S. pneumoniae*

Drug	MIC (μg/ml)										MIC ₅₀	MIC ₉₀	
	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50			
Sparfloxacin	6	36	6	1								0.2	0.39
Enoxacin						8	36	5				6.25	12.5
Norfloxacin					6	16	23	3		1		6.25	6.25
Ofloxacin				1	41	7						1.56	3.13
Ciprofloxacin			8	27	12	2						0.78	1.56

目に喀痰消失(菌消失), 7日目の検査では赤沈が改善したため「著効」と判定した。

症例6は32歳の女性で気管支拡張症の症例である。喀痰が膿性となり呼吸困難が出現し, また, 喀痰培養にて *S. aureus* と *P. aeruginosa* を認めたため, OFLX を投与したが効果がみられず, 本剤の投与を開始した。1日1回300mgを15日間投与した結果, 起炎菌および検査所見は不変であったが, 症状の改善がみられたため「やや有効」と判定した。

臨床的效果では有効以上が6例中4例(陳旧性肺結核症2例, 慢性肺気腫1例, 急性気管支炎1例)であった。

本剤投与中には自覚的副作用は全例に認められな

かった。検査値異常については, 症例4でLDHの上昇と尿蛋白の出現をみたが, 中止後速やかに正常に復した。

2. 基礎的検討

Sparfloxacin の *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae* および *P. aeruginosa* に対する抗菌力測定結果を, 対照薬の結果と共に示した。

S. pneumoniae 49株に対するMICは従来のキノロン系薬剤では大きな値を示しており, CPMXにおいても0.39~3.13 μg/mlであったが, 本剤では≤0.1~0.78 μg/mlであり, 本菌に対する強い抗菌力が示された(Table 3)。*B. catarrhalis* 33株では全ての薬剤においてMICが0.2 μg/ml以下であったが, 本剤と

Table 4. Sensitivity distribution of 33 strains of clinically isolated *B. catarrhalis*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Sparfloxacin	33						≤ 0.05	≤ 0.05
Enoxacin		26	7				0.1	0.2
Norfloxacin		18	15				0.1	0.2
Ofloxacin	29	4					≤ 0.05	0.1
Ciprofloxacin	33						≤ 0.05	≤ 0.05

Table 5. Sensitivity distribution of 53 strains of clinically isolated *H. influenzae*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Sparfloxacin	52		1					≤ 0.05	≤ 0.05
Enoxacin	6	38	8		1			0.1	0.2
Norfloxacin	42	10		1				≤ 0.05	0.1
Ofloxacin	51	1	1					≤ 0.05	≤ 0.05
Ciprofloxacin	52	1						≤ 0.05	≤ 0.05

Table 6. Sensitivity distribution of 92 strains of clinically isolated *P. aeruginosa*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Sparfloxacin	2	14	21	23	7	10	5	8	2		1.56	25
Enoxacin		10	15	24	11	12	7	8	4	1	1.56	25
Norfloxacin		12	16	23	18	4	9	9	1		1.56	25
Ofloxacin			15	25	21	12	6	10	1	2	3.13	25
Ciprofloxacin	23	25	15	9	9	6	5				0.39	6.25

CPFX は 33 株すべてに対して $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であった (Table 4)。*H. influenzae* 53 株に対する MIC は、本剤、OFLX および CPFX で大部分が $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、ENX および NFLX ではその分布がやや幅広くなっていた (Table 5)。*P. aeruginosa* 92 株に対して全ての薬剤で MIC は幅広い分布を示していた (Table 6)。

III. 考 察

今回、慢性呼吸器疾患に伴う気道感染症 5 例および急性気管支炎 1 例に sparfloxacin の経口投与を試み、個々の症例について細菌学的効果および臨床的效果を検討するとともに、臨床分離株に対する抗菌力も評価した。

症例 2, 5 以外は 1 回投与であったが、症例 1, 3 にお

いては臨床効果がいずれも「有効」という結果が得られた。これは本剤の良好な喀痰への移行性および血中濃度、喀痰中濃度の半減期が従来のキノロン系抗菌剤よりも比較的長いという特長²⁾を反映したと思われる。症例 4 も 1 回投与ではあったが投与量が 150mg と少なかった点が、有効な効果を得られなかった理由かもしれない。症例 6 は 300mg 1 回投与でありながら、除菌できず「やや有効」に終わったが、緑膿菌がムコイド型であり、静注用薬剤を含めた他の抗生剤に対しても耐性であること、喀痰量が多く喀痰中濃度の低下が予想されることなど、菌株や宿主側にも原因があったと思われる。

S. pneumoniae は *B. catarrhalis*, *H. influenzae* および *P. aeruginosa* とともに以前より呼吸器感染症の原因菌として重要な位置を占めており、近年、ニューキノロン系薬剤に対する耐性化が目立っている⁵⁾。今

回、本剤のこれらの菌種に対する抗菌力を、従来のキノロン系抗菌剤と比較したが、耐性化が進んでいる *S. pneumoniae* に対してより優れた、また他の 3 菌種に対しても優るとも劣らない抗菌力を示した。

ピリドンカルボン酸製剤は経口用 β -ラクタム剤に比べ、高い喀痰中濃度が得られるという特長を有しているが⁶⁾、本剤は高い血中濃度および喀痰中濃度がさらに長時間持続し、また、今回示されたように従来のキノロン系抗菌剤にない優れた抗菌力を有することから、 β -ラクタム剤を含めた経口抗生剤の中で、かなり有用な薬剤と言えよう。実際、症例数は少なかったが、今回 6 例中 4 例が「著効」ないし「有効」という結果であり、これは今までのニューキノロン製剤の臨床治験成績⁷⁻¹¹⁾に優るとも劣らず、本剤は外来における呼吸器感染症の治療に充分役立つものと思われる。

最後に、本剤の安全性について、症例 4 において投与中にみられた LDH の上昇や尿蛋白の出現は、投与中止後正常化していることから、本質的には問題ないと思われた。

文 献

- 1) Nakamura S, et al. : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AT-4140, a new broad-spectrum quinolone : *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1167~1173, 1989
- 2) Nakamura S, et al. : Pharmacokinetics of a novel quinolone, AT-4140, in animals. *Antimicrob Agents Chemother* 34 : 89~93, 1990
- 3) 西岡きよ : 喀痰の一般細菌検査。検査と技術 7 : 221~227, 1979
- 4) 三橋 進, 他 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29 : 76~79, 1981
- 5) 西岡きよ, 荻原央子, 井田士朗, 滝島 任 : 近年の呼吸器感染症原因菌の動向と主要原因菌の抗生剤感受性 1984~1986 年の 3 年間の検討。 *Jpn J Antibiotics* 41 : 1212~1222, 1988
- 6) 大野 勲, 井田士朗 : 呼吸器感染症からみた新化学療法剤の開発動向 b. 合成抗菌剤。 *日本臨床* 45 : 131~136, 1987
- 7) 佐藤清紀, 小西一樹, 西岡きよ, 佐藤裕子, 丹野恭夫, 樋渡奈奈子, 井田士朗, 滝島 任 : 呼吸器感染症に対する DL-8280 の臨床的評価。 *Chemotherapy* 32 (S-1) : 173~177, 1984
- 8) 井田士朗, 樋渡奈奈子, 滝島 任 : 呼吸器感染症に対する AT-2266 の臨床試験成績。 *Chemotherapy* 32 (S-3) : 381~384, 1984
- 9) 大野 勲, 井田士朗, 西岡きよ, 滝島 任 : 呼吸器感染症における BAYo-9867 (Ciprofloxacin) の臨床治験成績。 *Chemotherapy* 33 (S-7) : 220~225, 1985
- 10) 井田士朗, 進藤百合子, 滝島 任 : 呼吸器感染症における NY-198 の臨床治験成績。 *Chemotherapy* 36 (S-2) : 480~485, 1988
- 11) 真宗るり子, 大野 勲, 井田士朗, 滝島 任 : 呼吸器感染症における T-3262 の臨床的評価。 *Chemotherapy* 36 (S-9) : 368~373, 1988

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF
SPARFLOXACIN IN PATIENTS WITH
RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Isao Ohno, Kiyō Nishioka, Yasuo Tanno,
Hisako Ogiwara and Tamotsu Takishima

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University
1 - 1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

Sparfloxacin, a newly synthesized pyridone carboxylic acid antibacterial agent, was administered to 6 patients with respiratory tract infections. Quantitative cultures of the sputum revealed 2 strains of *Staphylococcus aureus* and one each of *Branhamella catarrhalis* and *Pseudomonas aeruginosa*.

The drug was administered orally at a daily dose of 150 to 300 mg, distributed once to twice a day, for 5 to 15 days. As a result, one each strain of *Staphylococcus aureus* and *Branhamella catarrhalis* was eradicated, and one each of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* unchanged. Global evaluation including clinical efficacy, such as the relief of symptoms and the improvement of laboratory findings, revealed that 4 of 6 patients had good or excellent responses. The sensitivity distribution of sparfloxacin against 49 strains of *Streptococcus pneumoniae*, 33 strains of *Branhamella catarrhalis*, 53 strains of *Haemophilus influenzae* and 92 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, all clinically isolated in 1988, was compared with that of enoxacin, norfloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin. The data revealed that sparfloxacin was the most sensitive to *Streptococcus pneumoniae*, and almost identically sensitive to others in these drugs.