

Sparfloxacin の *in vitro* 抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的検討

渡辺 彰・青沼清一・北村直人・庄司 聡
 菊地宏明・徳江 豊・本田芳宏・本宮雅吉
 東北大学抗酸菌病研究所内科学部門*

新キノロン系抗菌剤 sparfloxacin (SPFX) の臨床分離株に対する抗菌力を ciprofloxacin (CPFX) および ofloxacin (OFLX) と比較検討し、呼吸器感染症 7 例で本剤の有用性を検討した。Staphylococcus aureus に対する SPFX の抗菌力は CPFX, OFLX より 3 段階優れ、Escherichia coli と Enterobacter cloacae に対する抗菌力は CPFX より 1 段階、OFLX より 2 段階優れていた。Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens および Pseudomonas aeruginosa に対する SPFX の抗菌力は CPFX より 1 段階劣るが、OFLX より 2 段階優れていた。急性気管支炎 1、慢性気道感染症 2、急性肺炎 4 の計 7 例に SPFX を 200 mg/日 (2 例) あるいは 300 mg/日 (5 例)、いずれも分 2 で 3 ~ 17 日間投与した。臨床効果判定可能の 6 例中著効 1、有効 3、無効 2 で有効率は 66.7% であった。喀痰から 3 株の Haemophilus influenzae を分離し、いずれも本剤の投与により消失を得た。副作用として発疹と GPT の上昇を各 1 例に認めたが、いずれも投与終了後に正常化した。以上より、SPFX は最も有用な新キノロン系抗菌剤の 1 つと考えられる。

Key words : Sparfloxacin, 抗菌力, 呼吸器感染症

大日本製薬(株)総合研究所において開発された sparfloxacin (SPFX) は、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キノロン系合成抗菌剤である。本剤の特徴の 1 つは、マイコプラズマやクラミジア、抗酸菌、嫌気性菌をも含むグラム陽性菌からグラム陰性菌に至る広範囲の抗菌スペクトルと強い抗菌力^{1, 2)}であり、今日臨床上の問題となっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対しても既存の新キノロン系薬剤よりも強い抗菌力を有するとされる^{2, 3)}。本剤の特徴はその体内動態にもあり、経口投与時の最高血中濃度は約 4 時間後に得られ、血中半減期は約 16 時間と既存の新キノロン系薬剤と比較して最も長い^{4, 5)}が、その特徴が臨床成績にどのように反映するか、検討に値する問題と思われる。

今回私共は、主に呼吸器由来の種々の臨床分離病原菌に対する SPFX の MIC を測定して、ofloxacin (OFLX) および ciprofloxacin (CPFX) と比較検討し、さらに呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果、細菌学的効果および副作用を検討して、その臨床的位置付けについて考察したので以下に報告する。

I. 対象と方法

1. 抗菌力測定

MIC の測定にはダイナテック MIC 2000 システム (Dynatech Laboratories Inc.) による微量液体培地希釈法を用いた。MIC を測定した薬剤は SPFX, OFLX および CPFX の 3 剤である。MIC 測定の対象は、東北大学抗酸菌病研究所付属病院および仙台厚生病院において 1988 年に分離され、保存されていた以下の 6 菌種、計 120 株である。

Staphylococcus aureus	20 株
Escherichia coli	20 株
Klebsiella pneumoniae	20 株
Enterobacter cloacae	20 株
Serratia marcescens	20 株
Pseudomonas aeruginosa	20 株

Mueller-Hinton broth (MHB, Difco) を用いて各薬剤の倍数希釈系列を作成し、ダイナテック MIC 2000 システムのディスペンサーにより、96 個 (8×12) のウェルを有するマイクロタイター・プレートに無菌的に 0.1 ml ずつ分注した。一方、上記の 120 株を MHB で 37°C、20 時間培養し、その 10 倍希釈液を同システムのイノキュレーターにより各ウェルに 0.0015 ml ずつ

*〒980 宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1

Table 1. MIC ranges, MIC₅₀ and MIC₉₀ of sparfloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin against 20 each strains of six different species

Species (no. of strains)	Agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (MSSA) (10)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	0.2
	ofloxacin	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.39	0.78
<i>S. aureus</i> (MRSA) (10)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	0.1
	ofloxacin	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.39	0.78
<i>E. coli</i> (20)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	≤ 0.05	0.39
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 3.13$	≤ 0.05	1.56
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	≤ 0.05	0.78
<i>K. pneumoniae</i> (20)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	0.1
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.39$	0.1	0.2
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.1$	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>E. cloacae</i> (20)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.39$	≤ 0.05	0.39
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.39	1.56
	ciprofloxacin	0.05 ~ 0.78	0.1	0.39
<i>S. marcescens</i> (20)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.39	0.78
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.2	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.1$	≤ 0.05	0.1
<i>P. aeruginosa</i> (20)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.78	1.56
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 12.5$	1.56	6.25
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.1	0.78

Inoculum size : 10^6 CFU/ml except for *S. aureus* (10^8 CFU/ml)

つ接種した。この方法での接種菌量はグラム陽性球菌では 10^5 CFU/ml、グラム陰性桿菌の場合 10^8 CFU/ml となる。菌液を接種後、 37°C 、20 時間培養して各ウェル内の混濁を肉眼的に観察し、感受性を判定した。なお、*S. aureus* 20 株のうち 10 株はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) であり、他の 10 株は MRSA である。

2. 臨床的検討

1) 対象と薬剤投与方法・量

昭和 63 年 5 月から平成 1 年 5 月までに当科を受診、あるいは入院中の種々の呼吸器感染症で、試験参加の同意の得られた 7 例に SPFX を経口投与して、その臨床効果、細菌学的効果および副作用について検討した。本剤の投与対象の内訳は、急性気管支炎 1 例、気管支拡張症二次感染 1 例、肺炎腫二次感染 1 例および急性肺炎 4 例の計 7 例である。なお、病原細菌が分離されなかった例が 4 例あったが、これらの例は膿性痰の出現や赤沈値亢進、白血球数増多、CRP 陽性化等の所見から細菌感染の存在が確実であると考えられた例である。

症例の年齢分布は 19 歳から 73 歳、平均 46.3 歳で

あり、性別は男 4 例、女 3 例であった。入院例が 3 例、外来例が 4 例であった。SPFX の 1 日投与量別症例数は 200 mg が 2 例、300 mg が 5 例であるが、全例 1 日 2 回に分割して投与した。投与日数は 3 日から 17 日にわたり、平均 11.1 日であった。総投与量は 600 mg から 4200 mg にわたり、平均 3029 mg であった。本試験前に他の抗菌性薬剤の投与が確認された例および本剤投与中に他の抗菌性薬剤を併用した例はなかった。

2) 臨床効果判定の基準

臨床効果の判定に際して、臨床症状 (咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音など) および臨床検査成績 (細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、胸部 X 線写真所見等) の改善を指標としたが、従来から私共は、細菌学的効果を重視して呼吸器感染症の判定基準を次のように設定している。

著効：喀痰から病原細菌が消失し、臨床症状の改善が速やかでかつ著しく、投与開始 3 日以内に改善傾向が強く認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効：喀痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始 5 日以内に認められたも

Table 2. Therapeutic effect of sparfloxacin on respiratory tract infection

No.	Age(y.) Sex BW(kg)	Diagnosis underlying disease	Daily dose × duration (total dose)	Bacteriological response	Body temperature (°C)	Cough	Properly & volume of sputum	BSR (mm/h)	CRP	WBC (/mm ³)	Clinical effect	Side effect
1	19 M 60.0	acute bronchitis bronchial asthma	150mg × 2/day × 7 days (2,100mg)	normal flora ↓ ND	38.2 ↓ 36.6	2+ ↓ ↓	PM, 2+ ↓ ↓	3 ↓ 2	1+ ↓ -	5,700 ↓ 3,800	good	
	2	40 F 37.0	bronchiectasis plus infection (-)	150mg × 2/day × 14 days (4,200mg)	<i>H. influenzae</i> + + + + ↓ (-)	39.5 ↓ 36.5	1+ ↓ -	PM, 2+ ↓ M, 1+	81 ↓ 20	6+ ↓ -	13,500 ↓ 10,500	excellent
3		55 M 65.0	pulmonary emphysema plus infection (-)	150mg × 2/day × 13 days (3,900mg)	<i>H. influenzae</i> + + + ↓ (-)	37.2 ↓ ND	2+ ↓ 1+	P, 1+ ↓ M, 1+	10 ↓ 5	1+ ↓ 2+	7,300 ↓ ND	good
	4	31 F 64.8	acute pneumonia (-)	100mg × 2/day × 3 days (600mg)	ND ↓ ND	37.0 ↓ 37.3	2+ ↓ 2+	PM, 1+ ↓ PM, 1+	17 ↓ ND	ND ↓ -	ND ↓ 4,800	poor
5		73 M 51.5	acute pneumonia diabetes mellitus	100mg × 2/day × 17 days (3,200mg)	ND ↓ ND	36.5 ↓ 35.5	- ↓ -	- ↓ -	23 ↓ 45	- ↓ 2+	5,000 ↓ 5,400	excluded from evaluation
	6	63 M 66.0	acute pneumonia bronchiectasis old pulmonary tuberculosis	150mg × 2/day × 14 days (4,200mg)	<i>H. influenzae</i> + + + + ↓ (-)	37.2 ↓ 36.8	2+ ↓ -	PM, 2+ ↓ ↓	77 ↓ 45	5+ ↓ ↓	10,500 ↓ 8,200	good
7		43 F 44.0	acute pneumonia bronchiectasis, atypical mycobacteriosis	150mg × 2/day × 10 days (3,000mg)	normal flora ↓ <i>P. aeruginosa</i> + +	37.2 ↓ 37.0	1+ ↓ 1+	PM, 1+ ↓ PM, 1+	22 ↓ ND	1+ ↓ 1+	6,300 ↓ 8,400	poor

BW: body weight ND: not determined P: purulent PM: mucopurulent M: mucous

の、およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効: 細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、又は細菌学的効果はなかったが投与開始1週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効: 細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの、あるいは悪化したもの。

なお、細菌学的効果の明確でなかった症例についても上記の判定基準に準じて効果判定を行っている。

II. 成績

1. 抗菌力

個々の菌種に対する SPFX, OFLX および CPFX の MIC の分布範囲と MIC₅₀ および MIC₉₀ を Table 1 に示した。

S. aureus に対する SPFX の MIC は $\leq 0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布し、OFLX と CPFX より3段階強い抗菌力を示した。OFLX や CPFX の場合と同様に、MSSA と MRSA に対する SPFX の抗菌力の差異は認められなかった。*E. coli* と *E. cloacae* に対する SPFX

の MIC はそれぞれ $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ と $\leq 0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布し、OFLX より2段階、CPFX より1段階強い抗菌力を示した。*K. pneumoniae*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* に対する SPFX の MIC はそれぞれ $\leq 0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布して OFLX より2段階強い抗菌力を示したが、CPFX の抗菌力より1段階弱かった。

2. 臨床成績

1) 臨床効果

Table 2 に症例の一覧を示し、Table 3 に疾患別の総合臨床効果を示した。7例中6例で臨床効果の判定が可能であり、その内訳は著効1例、有効3例、無効2例で、有効以上の有効率は66.7%であった。症例5については、肺炎様陰影を認めるものの陳旧性の陰影と考えられ、また、本剤投与開始時の感染症状が不明確であるため、臨床効果の判定から除外した。無効例のうち、症例4はマイコプラズマ肺炎の可能性があるが、第17病日での寒冷凝集反応が256倍、マイコプラズマ CF 抗体

Table 3. Summary of clinical efficacy of sparfloxacin on respiratory tract infections

Diagnosis	Number of cases	Clinical effect				
		excellent	good	fair	poor	unknown
Total	7	1	3	0	2	1
Acute bronchitis	1		1			
Bronchiectasis	1	1				
Pulmonary emphysema	1		1			
Acute pneumonia	4		1		2	1

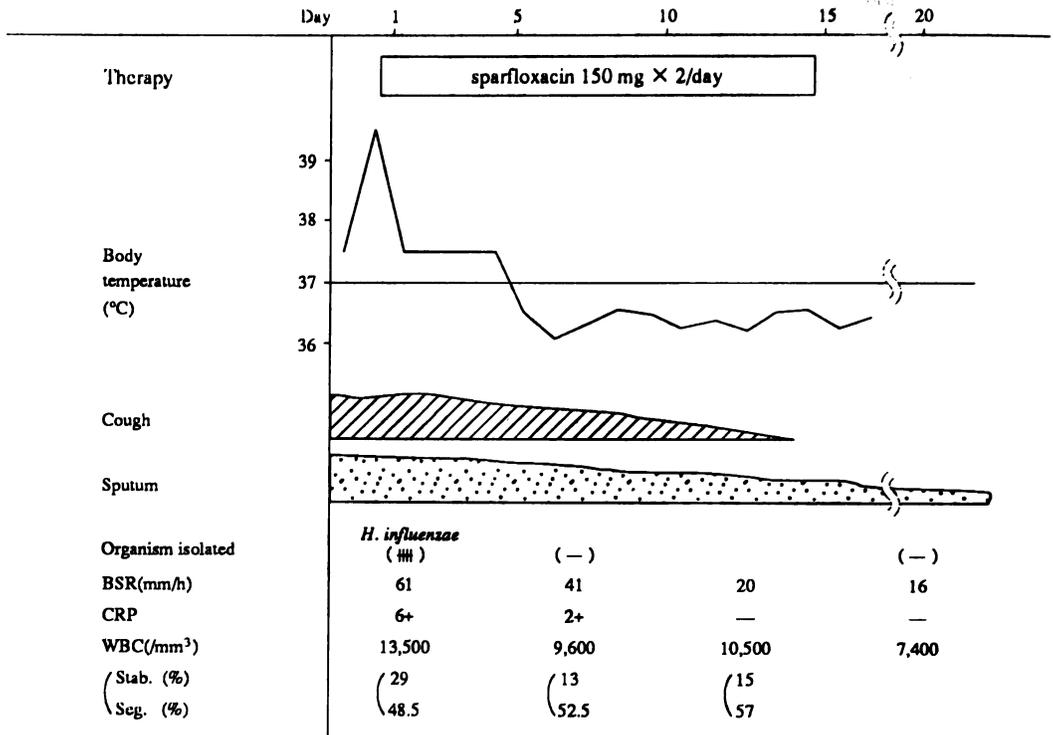


Fig. 1. Clinical course of case no. 2 (40 years old, female, 37.0 kg), infected bronchiectasis

価が 32 倍, 同 HA 抗体価が 160 倍とやや低かった為に診断は確定出来なかった。症例 7 は無効と判定したが, *P. aeruginosa* を以前から分離している例である。また, 今回の受診時に初めて Gaffky 1 号の抗酸菌を分離して, 同定では *Mycobacterium avium-intracellulare complex* と判明しており, 本剤の臨床評価試験に適合する例であるかどうかについては若干疑問が残った例である。

2) 細菌学的効果

7 例中 3 例から有意病原細菌 3 株を分離したが, いず

れも *H. influenzae* であった。本剤の投与により全株が消失した。

3) 症例

以下に代表的な症例の経過概要と臨床効果を簡単に記す。

[症例 2] 40 歳 女 37.0 kg
気管支拡張症二次感染

Fig. 1 に本例の臨床経過を示した。

小学 3 年時に結核を発病し, 小学 5 年時に気管支拡張症と診断され, 以後感染症状を繰り返している。昭和

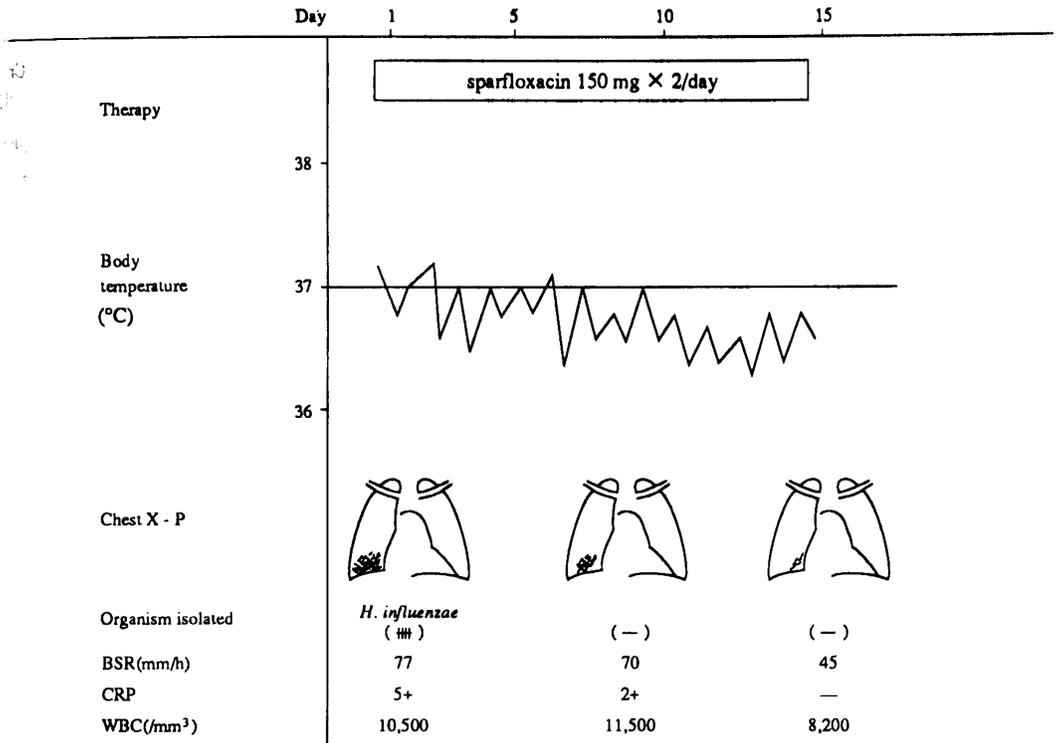


Fig. 2. Clinical course of case no. 6 (63 years old, male, 66.0 kg) acute pneumonia, bronchiectasis and old pulmonary tuberculosis

63年5月28日から37.5°Cの発熱，次いで30日から咳，膿粘性痰が出現した。31日からは胸痛と共に39.5°Cの高熱が出現したため，翌6月1日に当科を受診した。白血球数は13,500/mm³，CRPは6+と高度に亢進し，喀痰からは*H. influenzae*を分離した。当日から本剤1回150mgを1日2回投与したところ，体温は翌日から37°C台になり，咳と痰の減少が見られた。4日後には平熱となり，臨床検査成績の改善と起炎菌の消失も得られて著効と判定した。

〔症例6〕 63歳 男 66.0kg
急性肺炎，気管支拡張症
陳旧性肺結核

Fig. 2に本例の臨床経過を示した。

29歳時に肺結核の既往があり，60歳から気管支拡張症として当科への通院・入院治療歴がある。平成1年2月下旬から咳，膿粘性痰が出現したため3月1日当科を受診した。右下肺野に炎症性浸潤性陰影を認め，炎症反応の亢進も認められた。当日より cefuroxime axetil を14日間投与したが改善せず，喀痰中の*H. influen-*

zae も消失しないため，15日から本剤1回150mg，1日2回の投与に切り替えた。3～4日後には咳と痰の改善が得られ，1週間後の再診時には胸部X線陰影の吸収も順調であった。2週間後の投与終了時には炎症反応はほぼ正常化し，起炎菌の消失も得られて有効と判定した。

4) 副作用

本剤投与に伴う副作用および臨床検査成績に与える影響について検討した。症例7で本剤服用後7日目から両手背に熱感と紅斑が見られた。8日目の受診時にはこの症状を訴えなかったが，11日目に再度受診して初めて訴え，この時点で軽度の色素沈着を認めた。本剤の投与を中止したところ，4日後の来院時には紅斑も色素沈着も消失していた。光線過敏症の疑いもあったが，確定には至らなかった。本剤投与に起因する副作用である可能性が強く考えられたが，特別の処置を必要としなかったことなどからその程度は軽度と判定した。他の例では臨床的副作用は認められなかった。

Table 4. Laboratory findings before and after administration of sparfloxacin

No.	Age Sex BW	Daily dose × duration (total dose)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plates. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AL-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	19ys. M 60.0kg	150mg×2/day ×7days (2,100mg)	562 ↓ 556	16.8 ↓ 16.4	17.2 ↓ 27.2	5,700 ↓ 3,800	0.0 ↓ 7.0	27 ↓ 17	19 ↓ 17	101 ↓ 106	10.1 ↓ 7.6	1.0 ↓ 0.8
	40ys. F 37.0kg	150mg×2/day ×14days (4,200mg)	436 ↓ 455	13.8 ↓ 13.6	24.2 ↓ 36.2	13,500 ↓ 10,500	0.0 ↓ 4.0	14 ↓ 30	12 ↓ 19	139 ↓ 131	8.0 ↓ 13.1	0.6 ↓ 0.6
3	55ys. M 65.0kg	150mg×2/day ×13days (3,900mg)	389 ↓ ND	13.2 ↓ ND	18.1 ↓ ND	7,300 ↓ ND	2.5 ↓ ND	16 ↓ 21	13 ↓ 17	176 ↓ 193	16.8 ↓ 14.6	0.8 ↓ 0.9
	31ys. F 64.8kg	100mg×2/day ×3days (600mg)	ND ↓ 424	ND ↓ 13.2	ND ↓ 41.6	ND ↓ 4,800	ND ↓ 0.0	ND ↓ 63	ND ↓ 73	ND ↓ 138	ND ↓ 13.8	ND ↓ 0.9
5	73ys. M 51.5kg	100mg×2/day ×17days (3,200mg)	489 ↓ 495	15.1 ↓ 15.4	16.3 ↓ 17.3	5,000 ↓ 5,400	4.0 ↓ 0.5	33 ↓ 29	21 ↓ 32	91 ↓ 94	35.4 ↓ 29.6	1.5 ↓ 1.6
	63ys. M 66.0kg	150mg×2/day ×14days (4,200mg)	394 ↓ 378	12.8 ↓ 11.9	24.1 ↓ ND	10,500 ↓ 8,200	1.0 ↓ 2.5	20 ↓ 16	15 ↓ 14	122 ↓ 126	16.6 ↓ 15.0	1.3 ↓ 1.2
7	43ys. F 44.0kg	150mg×2/day ×10days (3,000mg)	446 ↓ 429	14.5 ↓ 13.9	18.4 ↓ 19.8	6,300 ↓ 8,400	0.0 ↓ 1.5	10 ↓ 12	9 ↓ 10	100 ↓ 119	20.8 ↓ 20.1	0.6 ↓ 0.6

BW : body weight ND : not determined

で軽度の GPT の上昇が見られ、本剤投与との関連が考えられたが、他の例では血液、肝機能、腎機能検査成績における異常変動の所見は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

キノロン系抗菌剤の進歩は著しく、第2、第3世代として分類すべき薬剤が開発されている。しかし、現在実用化されている新キノロン系薬剤の弱点として、グラム陽性球菌に対する抗菌力の不十分性と体内動態の不十分性が挙げられる。今回検討した SPFX においてはその2つの面で大きな進歩が見られ、グラム陽性菌に対しても既存の同系薬剤より優れた抗菌活性¹⁻³⁾が得られると共に、体内動態の面でも飛躍的な改善が得られるに至った。すなわち、健康成人において本剤の最高血中濃度は内服4時間後に得られ、その半減期は約16時間^{4,5)}と既存のキノロン系薬剤と比較して最も長く、良好な bioavailability が示唆される。このような本剤の優れた特性が、私共の主要な研究対象である呼吸器感染症の化学療法にどのように反映するのか、検討に値する興味

ある問題と思われる。

今回の私共の *in vitro* 抗菌力に関する検討では、本剤は既存の新キノロン系薬剤に比し、同等あるいはそれ以上の抗菌力を有すると思われた。特に *S. aureus* に対する抗菌力は OFLX や CPFX より3段階優れ、しかも、本邦で臨床上的の問題となっている MRSA に対しても、MSSA に対すると同等の抗菌力を示すことが確認された。今回は、呼吸器感染症の重要な起炎菌である *S. pneumoniae* や *H. influenzae* に対する検討は行わなかったが、これらの菌種に対する本剤の抗菌力は既存の新キノロン系薬剤より強く^{1,2)}、本剤は呼吸器における主要な起炎菌の多くに対処し得る薬剤と言えよう。

本剤の体内動態に関する多くの報告で、本剤の内服後に血中濃度の長時間の持続が見られ、このことから本剤の1日2回、もしくは1回投与により、既存のキノロン系薬剤の1日2～3回投与と匹敵する、あるいはそれらを凌駕する成績が得られる可能性が示唆される。今回の私共の臨床的検討は全例で1日2回の投与を行ったが、

上気道感染症ではなく、下部気道並びに肺実質感染症を対象として行った。効果判定可能な6例中4例が有効以上であり、有効率は86.7%であったが、対象疾患の性格を考慮すれば満足すべき成績と言える。すなわち、対象例中、気管支炎の例では気管支喘息が、同様に肺炎の4例中2例では気管支拡張症が基礎疾患にあり、したがって7例中5例は慢性気道感染症の概念に含まれ、そのような疾患群における成績としては十分に評価に値するものと言えよう。慢性型の疾患では通常、薬剤の病巣移行が低率であることが多く、臨床の場では、血中濃度の持続によって移行率が高まることを期待出来る本剤のような特性が必要と考えられる。

新規薬剤の臨床評価では無効例に関する解析も重要であると考えられるが、今回の無効2例のうち1例では先にも示したようにマイコプラズマ感染症の可能性が高かった。残りの1例も緑膿菌や非定型抗酸菌を分離しており、本剤の臨床評価にはなじまない症例であった可能性が高い。この2例を除いた他の例では十分な臨床効果が得られており、満足すべき成績であった。細菌学的には3例から3株の *H. influenzae* を分離し、全株の菌消失を得て、満足すべき成績であった。

今回の症例は、先に述べた如く慢性気道感染症の範疇に含まれる例が多かったが、本剤に対してはその抗菌スペクトラムと抗菌力から見て、基礎疾患を保有しない急性呼吸器感染症に対する有用性をも期待出来ると思われた。また、本剤の抗菌スペクトラムがマイコプラズマやクラミジア、さらに、抗酸菌にまで拡大されている^{1, 2)}ので、これらを起炎菌とする呼吸器感染症、特に結核症や非定型抗酸菌症に対する有用性も期待されるが、その長期使用に関しては、次項に述べるように副作用の面でまだ解決しなければならない点があると考ええる。本剤の臨床的位置付けをさらに明確にするためにも、今後さらに各種の臨床的検討を重ねる必要があるものと考ええる。

今回の検討例のうち1例で発疹(紅斑)が見られたが、この例では光線過敏症の可能性も完全には否定出来なかった。本剤の副作用のうちで光線過敏症の占める割合は大きく⁴⁾、今後、その発生機序の検討が重要であ

り、臨床使用に関しても十分な注意が必要であると思われた。臨床検査成績の面では重大な異常は認められず、この点では特に問題はないものと考えられた。

以上のことから、1日1回の経口投与も可能なSPFXの呼吸器感染症の分野における役割として、特に慢性気道感染症の外来管理における第一次選択薬剤としての臨床的位置付けが考えられよう。勿論、基礎疾患を認めない原発性の急性呼吸器感染症に対する適応も考えられる。いずれにしろ、起炎菌の正しい決定が感染症診断と治療の基本であり、本剤のような優れた薬剤を臨床応用する場合にも、そのような取り組みを行ってこそ、高い有用性が期待出来るものと考えられる。

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) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1980~1988, 1989
- 3) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against quinolone and methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 34 : 1123~1127, 1990
- 4) 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(2), Sparfloxacin(AT-4140), 岐阜, 1990
- 5) Kanamaru M, Nakashima M, Uematsu T and Takikuchi Y : Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers. *Proceedings of 28th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Los Angeles, Oct. 23~26, 1988*

IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SPARFLOXACIN
AND ITS THERAPEUTIC EFFICACY ON RESPIRATORY INFECTIONS

Akira Watanabe, Seiichi Aonuma, Naoto Kitamura, Satoru Shoji,
Hiroaki Kikuchi, Yutaka Tokue, Yoshihiro Honda and Masakichi Motomiya
Department of Internal Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and
Cancer, Tohoku University
4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

The *in vitro* antimicrobial activity of sparfloxacin, a new quinolone agent for oral use, was measured and its therapeutic efficacy on respiratory infections was evaluated. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of sparfloxacin (SPFX), ofloxacin (OFLX) and ciprofloxacin (CPFX) against 20 strains each of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* were determined by a micro-broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system. As shown by MICs, sparfloxacin was the most active of the 3 agents tested against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae*. Sparfloxacin was less active than ciprofloxacin, but more active than ofloxacin against *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*. A daily dose of 200–300 mg of sparfloxacin was given orally for 3–17 days (mean: 11.1 days) to 7 patients: 1 each with acute bronchitis, infected bronchiectasis and infection secondary to pulmonary emphysema, and 4 with acute pneumonia. The clinical effects were excellent in 1, good in 3 and poor in 2 cases. One case of pneumonia was excluded from clinical evaluation because of lack of symptom and sign of infection. Three strains of *Haemophilus influenzae* were identified as causative organisms. All of them were eradicated by sparfloxacin. Erythema and a transient elevation of the value of GPT were each observed in one patient. These adverse reactions disappeared after completion of the therapy. From the above results, we conclude that sparfloxacin is one of the most useful quinolone agents for oral use, and a first choice in the treatment of respiratory infections, especially in chronic cases.