

## Sparfloxacin (SPFX) の基礎的, 臨床的検討

青木ますみ・斧 康雄・野末則夫・芳賀敏昭  
 大谷津功・宮司厚子・宮下 琢・山口守道  
 西谷 肇・国井乙彦・宮下英夫  
 帝京大学医学部第二内科\*

新しく開発されたニューキノロン系抗生物質 sparfloxacin (SPFX) の臨床分離株に対する抗菌力を norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFX) と比較し, また呼吸器感染症に対する臨床的有用性について検討した。

臨床分離株 methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 10 株に対しては全株 0.4  $\mu\text{g/ml}$  以下で阻止され他の 2 剤より優れていた。Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 10 株についての  $\text{MIC}_{90}$  は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で 3 剤中最も優れていた。*Escherichia coli* 10 株の  $\text{MIC}_{90}$  は  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$  で他の 2 剤より優れていた。*Klebsiella pneumoniae* 10 株に対する抗菌力は CPFX と同等で NFLX よりも優れていた。*Pseudomonas aeruginosa* 20 株では CPFX より劣り NFLX とほぼ同等であった。*Acinetobacter* sp. 9 株に対しては CPFX と同等以上, NFLX より明らかに優れた抗菌力を示した。

臨床的には, 気管支炎 3 例, 肺炎 2 例, 気管支拡張症の二次感染 1 例の計 6 例に本剤を 1 回 150~300 mg, 1 日 1 回 7~12 日間経口投与した。臨床成績は著効 1 例, 有効 3 例, やや有効 1 例で, 細菌感染症の明らかでなかった気管支炎 1 例は判定不能とした。細菌学的に効果を判定し得たのは 2 例で, *Haemophilus influenzae* の 1 例は消失, MRSA の 1 例は残存した。副作用は一過性に軽度の頭痛が 1 例にみられたが, 減量により消失した。本剤との因果関係は否定できないと思われる。臨床検査値の異常はいずれの症例にも認められなかった。

**Key words :** Sparfloxacin, 抗菌力, 臨床効果, 副作用

Sparfloxacin (SPFX) は新しく開発されたニューキノロン系抗菌剤である。本剤はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌, 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力を示す<sup>1-3)</sup>。消化管からの吸収は良好で, 健康成人に本剤 200 mg を経口投与した場合の最高血中濃度は 0.63  $\mu\text{g/ml}$ , 血中半減期は 17 時間であり, 72 時間までの尿中回収率は 42.5% であると報告されている<sup>4)</sup>。今回我々は, 各種臨床分離株に対する抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的有効性と安全性について検討したので報告する。

## I. 感受性試験

### 1. 方法

当院中央検査部検査室にて各種臨床材料より分離され

た methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 10 株, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 10 株, *Escherichia coli* 10 株, *Klebsiella pneumoniae* 10 株, *Pseudomonas aeruginosa* 20 株, *Acinetobacter* sp. 9 株に対する本剤の感受性を, 日本化学療法学会標準法に準じて施行し, norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFX) の感受性と比較した。培地は heart infusion agar を使用し, 接種菌量は  $10^8$  CFU/ml で行った。

### 2. 成績

MSSA 10 株に対する本剤の MIC は全て 0.4  $\mu\text{g/ml}$  以下であり, 他の 2 剤より優れていた (Table 1)。

MRSA 10 株に対する本剤の  $\text{MIC}_{50}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  は各々 1.6  $\mu\text{g/ml}$ , 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で, 他剤には 90% 以上が高度耐性であったのに比し, 3~5 段階優れた抗菌力を示した。

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates ( $10^8$  cells/ml)

Organism	MIC ( $\mu$ g/ml) Drugs	MIC ( $\mu$ g/ml)												MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>			
		≤0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100					
<i>S. aureus</i> MSSA (10 strains)	sparfloxacin		8	2												0.2	0.4	
	norfloxacin				1	7	1	1									1.6	3.13
	ciprofloxacin			1	7	1	1										0.8	1.6
<i>S. aureus</i> MRSA (10 strains)	sparfloxacin			1		7		1		1						1.6	6.25	
	norfloxacin					1				1	3	2	3			50	>100	
	ciprofloxacin				1					5	1			3		12.5	>100	
<i>E. coli</i> (10 strains)	sparfloxacin	9			1											≤0.1	≤0.1	
	norfloxacin	3	4	1				2								0.2	3.13	
	ciprofloxacin	8		1		1										≤0.1	0.4	
<i>K. pneumoniae</i> (10 strains)	sparfloxacin	6	3	1												≤0.1	0.2	
	norfloxacin		1	6	2	1										0.4	0.8	
	ciprofloxacin	8	1	1												≤0.1	0.2	
<i>P. aeruginosa</i> (20 strains)	sparfloxacin	1		1	3	13				2						1.6	1.6	
	norfloxacin	1		1	5	5	6		1		1					1.6	3.13	
	ciprofloxacin	2	1	8	5	2		1	1							0.4	1.6	
<i>Acinetobacter</i> sp. (9 strains)	sparfloxacin	6		3												≤0.1	0.4	
	norfloxacin			3	1		4	1								3.13	6.25	
	ciprofloxacin	4		5												0.4	0.4	

*E. coli* 10 株に対しては、MIC<sub>90</sub>が $\leq 0.1 \mu$ g/ml で 3 剤中最も優れていた。

*K. pneumoniae* 10 株では、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>は各々 $\leq 0.1 \mu$ g/ml、 $0.2 \mu$ g/ml で、CPF<sub>X</sub> と同等、NFLX より 2 段階優れていた。

*P. aeruginosa* に対する MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>はいずれも  $1.6 \mu$ g/ml で CPF<sub>X</sub> より劣ったが NFLX と同等だった。

*Acinetobacter* sp. 9 株では全株  $0.4 \mu$ g/ml 以下で阻止され、CPF<sub>X</sub> と同等以上、NFLX より 4 段階優れた MIC を示した。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象及び方法

1989 年 3 月から 9 月に当科外来通院または入院中の肺炎 2 例、急性気管支炎 3 例、気管支拡張症 1 例の計 6 例（男性 3 例、女性 3 例、年齢 35~86 歳、平均 54.2 歳）を対象とし、本剤 150~300 mg を 1 日 1 回、7~12 日間経口投与した。

臨床効果の判定は、自覚的症狀、胸部 X 線像、体温、白血球数、CRP、赤沈等の炎症所見の改善度から著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分類した。喀痰

または咽頭ぬぐい液を材料とし、細菌学的検査も行った。

本剤の安全性を検討する目的で、投与中の患者の狀態および症状を経過を追って観察した。また、本剤投与による臨床検査値異常の有無についても検討した。

### 2. 成績

臨床的効果を Table 2 に示した。成績は、著効 1 例、有効 3 例、やや有効 1 例、判定不能 1 例であった。

細菌学的効果については、起炎菌と考えられる細菌が分離されたのは 2 例のみで、*Haemophilus influenzae* は除菌、MRSA は不変であった。

症例 1 H. T., 35 歳、女性。

少量の喀痰を伴う咳嗽がみられ、気管支炎として本剤の投与を開始したが、CRP 陰性、白血球増多もみられず、細菌感染の存在が明らかでなかったため判定不能とした。

症例 2 K. Y., 70 歳、女性。

気管支拡張症に感染を合併した症例で、微熱、咳嗽、多量の粘膿性の喀痰、左胸痛がみられた。本剤を投与したところ解熱し、咳嗽、喀痰は減少、胸痛は消失し、起炎菌と考えられた *H. influenzae* も消失した。臨床症状の改善、細菌学的効果から、有効と判定した。

Table 2. Clinical effect of sparfloxacin to respiratory tract infection

Case no.	Patient	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose	Duration	Total dose	Causative organisms	Clinical efficacy	Adverse reaction
1	H.T. female 35y.o. 61kg	acute bronchitis	(-)	200mg × 1	7 days	1400mg	normal flora	unevaluable	(-)
2	K.Y. female 70y.o. 41kg	bronchiectasis +infection	bronchiectasis	200mg × 1	7 days	1400mg	<i>H. influenzae</i> (+) → (-)	good	(-)
3	H.M. male 36y.o. 59kg	pneumonia	(-)	300mg × 1 150mg × 1	1 days 6 days	300mg 900mg	normal flora	excellent	headache
4	K.T. female 86y.o. 34kg	acute bronchitis	sequelae of cerebral infraction hypertension	300mg × 1	10 days	3000mg	normal flora	good	(-)
5	T.H. male 52y.o. 60kg	acute bronchitis	(-)	200mg × 1	12 days	2400mg	normal flora	fair	(-)
6	K.O. male 46y.o. 67kg	pneumonia	lung cancer atelectasis diabetes mellitus	200mg × 1	7 days	1400mg	MRSA (#) → (#)	good	(-)

症例3 H. M., 36歳, 男性。

肺炎例で, 39°C台の発熱あり, CRP 39.4 mg/dl, 赤沈 40 mm/hの強い炎症所見を認めたが, 本剤投与により解熱し, CRP, 赤沈, 胸部X線像とも速やかに改善した。臨床効果は著効であった。

症例4 K. T., 86歳, 女性。

脳梗塞後遺症にて“寝たきり”の患者で, 微熱, 咳嗽, 喀痰が出現, 胸部X線写真上肺炎像はみられず, 気管支炎の診断のもとにセフチゾキシム 2g/日を投与されたが無効であった。本剤に変更したところ, 上記症状は消失, CRP, 赤沈などの炎症反応も正常化した。

症例5 T. H., 52歳, 男性。

微熱, 白色粘液性の喀痰を伴う咳嗽あり, 気管支炎と診断し本剤を投与したが, 咳嗽が持続し, 有意な炎症所見の改善もみられなかった。投与後8日目より咳嗽が少し減少したのでやや有効とした。

症例6 K. O., 46歳, 男性。

肺癌に肺炎を併発した症例である。本剤投与により, 咳嗽, 喀痰などの臨床症状が改善し, 胸部X線写真上, 肺炎像はほぼ消失したため有効と判定した。喀痰のMRSAは除菌されなかった。

副作用としては, 症例3の1例のみ, 第1日目に本剤 300 mg を服用し頭痛が出現したが, 2日目以降 150 mg に減量し服用を続けたところ, 頭痛は消失した。

臨床検査値の異常変動はいずれの症例にも認められなかった (Table 3)。

### Ⅲ. 考 察

SPFX は MRSA を含むグラム陽性菌から *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌, 更にマイコプラズマ, クラミジア, 抗酸菌にわたる幅広い抗菌力が期待される新しいニューキノロン系抗菌剤である。今回の検討でも, NFLX, CPFX との比較で, 当院新鮮臨床分離株の MSSA, MRSA, *E. coli*, *Acinetobacter* sp. に対しては 3 剤中最も優れた抗菌力を示し, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* に対しては, CPFX に次ぐ成績だった。このように, 本剤は幅広い抗菌スペクトラムを有し, 殺菌的に働き, 血中半減期が長く組織移行性も良好なので, 軽・中等症の多くの細菌感染症に対して, 1日 1回投与でも臨床的有用性が期待できると考えられる。

今回, 呼吸器感染症に対して本剤を投与したところ, 5例中4例に有効以上の成績が得られた。起炎菌の推定された2例の中で, MRSAの検出された肺炎例では除菌できなかったが, 自他覚症状, 肺炎像は改善し, 臨床的には有効であった。本症例は基礎疾患として無気肺を伴う肺癌があり, 器質的変化が除菌を困難にしていると考えられた。

ニューキノロン剤と消炎鎮痛剤の併用による痙攣, 頭痛などの中枢神経系の副作用が近年注目されている。本剤においても軽症であるが頭痛を1例に認め減量により消失しており, 本剤との因果関係を否定できないと思われた。臨床検査値の異常変動はみられなかった。

Table 3. Laboratory findings before and after the treatment with sparfloxacin

No.	Before	RBC	Hb	Ht	WBC	Neutro	Neutro	Eosino	Plts	S-GOT	S-GPT	Al-Pase	BUN	S-Cr	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
	After	(10 <sup>4</sup> /μl)	(g/dl)	(%)	(/μl)	stabs. (%)	segs. (%)	(%)	(10 <sup>4</sup> /μl)	(U)	(U)	(U)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mEq/l)	(mEq/l)	(mEq/l)
1	before	484	13.1	40.8	5200	2	55	8	34.5	12	8	141	14.4	0.7	ND	ND	ND
	after	466	13.0	39.6	3900	2	48	8	30.6	13	8	130	13.9	0.8	137	4.1	100
2	before	381	11.5	34.0	3200	21	28	0	8.0	25	17	147	16.6	0.7	147	3.8	107
	after	365	10.6	32.8	4900	0	67	5	18.2	14	11	132	20.0	0.7	144	4.2	110
3	before	504	13.7	44.7	6700	10	57	2	ND	7	12	172	17.2	1.1	145	4.3	105
	after	465	13.0	38.6	5400		62	3	43.1	11	23	144	17.9	1.1	144	4.1	105
4	before	362	9.6	28.8	10000	0	67	1	43.1	17	14	99	35.3	1.3	144	4.7	102
	after	377	10.1	30.9	7600	0	71	2	30.2	15	9	100	28.7	1.1	144	4.2	107
5	before	469	15.1	44.0	4800	0	50	5	20.6	21	30	219	13.7	0.9	142	4.4	106
	after	452	15.0	42.5	4300	0	48	7	21.5	24	29	225	16.8	1.0	ND	ND	ND
6	before	321	10.4	30.4	4600	0	70	1	14.0	8	5	146	13.0	0.7	ND	ND	ND
	after	299	9.6	31.4	5100	0	68	4	17.2	12	7	134	18.1	0.9	ND	ND	ND

ND: not determined

以上の結果より、SPFX は各種呼吸器感染症に対し 1 日 1 回投与で有効性と安全性が期待できるので、外来患者においては服用回数が少なくすむ点でも使用しやすい薬剤である。入院中の患者の喀痰、咽頭培養などより検出頻度が増加している MRSA, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. などの菌種に対しても感受性を有しているため軽・中等症の院内発症の呼吸器感染症に対しても期待できる数少ない経口抗菌剤であると思われる。

#### 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

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON SPARFLOXACIN

Masumi Aoki, Yasuo Ono, Norio Nozue, Toshiaki Haga,  
Isao Ohyatsu, Atsuko Guji, Taku Miyashita, Morimichi Yamaguchi,  
Hajime Nishiya, Otohiko Kunii and Hideo Miyashita  
Department of Internal Medicine, Division 2, Teikyo University, School of Medicine  
2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

Laboratory and clinical studies were performed on a new quinolone derivative, sparfloxacin (SPFX).

The *in vitro* antibacterial activity of SPFX was evaluated against clinically isolated strains, and compared with those of norfloxacin (NFLX) and ciprofloxacin (CPFX). Against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA; 10 strains), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA; 10 strains), and *Escherichia coli* (10 strains), SPFX was the most active. Against MRSA, MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> of SPFX were 1.6  $\mu$ g/ml, and 6.25  $\mu$ g/ml, respectively. Against *Klebsiella pneumoniae*, the activity of SPFX was comparable to that of CPFX and higher than NFLX. Against *Pseudomonas aeruginosa*, SPFX was inferior to CPFX and superior to NFLX. Against *Acinetobacter* sp. SPFX was almost equal to CPFX, and superior to NFLX.

SPFX was administered to 6 patients (2 with pneumonia, 3 with acute bronchitis and 1 with bronchiectasis) orally at the dose of 150 to 300 mg once a day for 7 to 12 days. The results were excellent in 1 case, good in 3, fair in 1 and unevaluable in 1. The causative organism was eradicated in 1 case, persisted in 1 and unevaluable in 4.

As for adverse reactions, a slight headache was observed in 1 case. No abnormal laboratory findings were found in any cases.