

## SparfloxacinのPAEを中心とした基礎的検討、および臨床的検討

片平潤一・春木宏介・柴田雄介・長谷川裕美

菊池 賢・戸塚恭一・清水喜八郎

東京女子医科大学内科\*

Sparfloxacin (SPFX) は新しく開発された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤である。既存の同系薬剤の中でも最も強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを有し、かなり長い時間血中濃度が維持され、組織移行性が良いことが本剤の優れた点である。

① *In vitro* での本剤の postantibiotic effect (PAE) は 2~4 MIC で 1~2 時間接触させた場合、大腸菌で 0.8~2.1 時間、肺炎桿菌で 2.2~3.2 時間、緑膿菌で 1.9~2.6 時間であった。*In vivo* における本剤の effective regrowth time (ERT) は ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) よりもかなり長かった。白血球減少肺炎桿菌感染モデルにおいては、2 mg/kg 1 日 2 回と 4 mg/kg 1 日 1 回投与での生菌数の変化は 24 時間後ではほぼ同等であった。

② 主に呼吸器感染症 12 例に本剤を投与したところ、有効率 83% で細菌消失率も優れていた。300 mg 1 日 1 回投与では 150 mg 1 日 2 回投与よりも著効率と忍容性に優れていた。

**Key words :** Sparfloxacin, Postantibiotic effect, Effective regrowth time, Clinical study

抗菌剤を投与する際には、より有効な方法で行うことが必要である。現在は有効血中濃度を維持するという観点から投与されることが多いが、とくに至適投与間隔の設定には、ここに、postantibiotic effect (PAE) の考え方を入れることも必要である。また、組織への薬剤残存の影響も考慮する必要もある。アミノ配糖体やニューキノロン剤では PAE があることがわかっており、それを根拠の一つにして前者では 1 日 1 回投与が試みられようとしている。今回 sparfloxacin の至適投与法検討の一つとして PAE や effective regrowth time (ERT) を測定した。臨床効果との関連性については今後の課題である。

## I. PAE に関する基礎的検討

新キノロン系薬 sparfloxacin (SPFX) の *in vitro* の postantibiotic effect (PAE) を検討した。またマウス大腿感染モデルを使用して、*in vivo* での本剤の殺菌効果を検討した。*In vivo* での PAE は、大腿部での薬剤の残存が長時間認められ、正確に測定し得ないので生菌数が薬剤投与前値まで回復する時間を effective regrowth time (ERT) として求めた。

## 1. 材料と方法

*In vitro* の検討

最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は  $10^6$  CFU/ml の細

菌を使用した液体希釈法にて行った。

*In vitro* 殺菌曲線：肺炎桿菌 BK 株を使用して 1/8~2 MIC の SPFX の *in vitro* 殺菌曲線を 10 時間まで求めた。

PAE の測定：使用菌株は大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌それぞれ 2 株で、緑膿菌の ATCC 27853 以外は臨床分離株を使用した。PAE の測定は SPFX の 2, 4 MIC を 1 および 2 時間接触させた後メンブランフィルターにて薬剤を除去してその後の生菌数を求め、除去後生菌数が 1 log 増殖する時間からコントロールが 1 log 増殖する時間を差し引いた値とした。

*In vivo* の検討

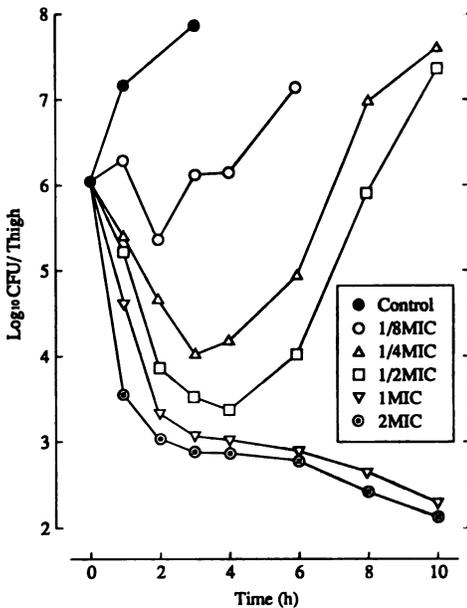
ERT の測定：菌株は肺炎桿菌 BK 株、大腸菌 ATCC 25922 株、緑膿菌 ATCC 27853 株を使用した。雌 ICR マウス (24~27 g) を使用した。感染前 4 日にサイクロフォスファミド 150 mg/kg、1 日前に 100 mg/kg を腹腔内投与して白血球数を減少させた。前日より液体培養した対数増殖期の細菌約  $10^6$  CFU を両大腿に接種して 2 時間後に SPFX を背部皮下に 1 回投与した。経時的に 2 匹のマウスを屠殺して大腿を除去し、10% ホモジェネートを作製して生菌数を求めた。肺炎桿菌については SPFX は 2 mg/kg, OFLX, ENX の 4 mg/kg について検討した。大腸菌については SPFX, OFLX の 4 mg/kg を使用した。緑膿菌では SPFX の

\*〒162 東京都新宿区河田町 8-1

Table 1. *In vitro* PAE of sparfloxacin against Gram-negative rods

Exposure		<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
Time	Conc.	No. 3	No. 7	Black	BK	ATCC27853	B 2
1 h	2 MIC	1.1	0.8	2.2	2.4	1.9	2.4
	4 MIC	2.1	1.8	2.3	2.6	2.6	
2 h	2 MIC	1.6	1.5	2.5	2.2	2.4	2.4
	4 MIC	2.0	1.8	3.0	3.2		

(h)

Fig. 1. *In vitro* time kill curve of sparfloxacin against *K. pneumoniae* BK

8 mg/kg と 16 mg/kg を比較した。肺炎桿菌については SPFX の 4 mg/kg 1 回投与と 2 mg/kg 2 回投与における生菌数の変化を比較した。SPFX 投与時の大腿中残存薬剤の有無を検討する目的で、SPFX 2 mg/kg 投与後 150 分から 435 分まで 15 分間隔で経時的に新鮮な対数増殖期の肺炎桿菌 BK 株  $10^8$  CFU を両大腿に接種して、2 時間後までの増殖を調べコントロールの増殖と比較した。

## 2. 成績

### *In vitro* の成績

MIC は大腸菌 2 株で 0.01  $\mu$ g/ml, 肺炎桿菌 2 株で 0.2  $\mu$ g/ml, 緑膿菌 ATCC 27853 株で 6.3  $\mu$ g/ml, B 2

株で 1.6  $\mu$ g/ml であった。

SPFX は肺炎桿菌 BK 株に対して 1/8~2 MIC の範囲で比較的短時間に濃度依存性の殺菌曲線を示した (Fig. 1)。

それぞれの菌種 2 株の 2, 4 MIC で 1 時間接触での PAE は大腸菌で 0.8~2.1 時間, 肺炎桿菌で 2.2~2.6 時間, 緑膿菌で 1.9~2.6 時間であった。2 時間接触では 2, 4 MIC で大腸菌で 1.6~2.0 時間, 肺炎桿菌で 2.2~3.2 時間, 緑膿菌で 2.4 時間で、接触時間を延長すると PAE が延長する傾向が見られた。緑膿菌では 4 MIC で接触中に除菌されたため測定不能であった (Table 1)。

### *In vivo* の成績

SPFX の 2 mg/kg を背部皮下に投与後、経時的に肺炎桿菌 BK 株を接種して 2 時間後の増殖を見ると、435 分まで増殖の抑制が見られ薬剤が残存していると考えられた (Fig. 2)。SPFX の肺炎桿菌 BK 株に対する ERT は 9.4 時間で OFLX の 4.4 時間, ENX の 2.4 時間に比較して長い傾向が見られた (Fig. 3)。大腸菌 ATCC 25922 に対する SPFX の ERT は 20 時間以上であり、OFLX は 13.4 時間であった (Fig. 4)。緑膿菌 ATCC 27853 に対して SPFX の 8 mg/kg 投与では殺菌力は弱くコントロールとほぼ同じであった。16 mg/kg 投与でも殺菌力は弱く短時間増殖抑制が見られたのみであった (Fig. 5)。肺炎桿菌感染実験において SPFX 4 mg/kg 1 回投与と 2 mg/kg を 12 時間間隔で 2 回投与した場合の生菌数の変化をみると、24 時間後ではほぼ等しい値を示した (Fig. 6)。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象および投与方法

対象症例は昭和 63 年 4 月から平成 2 年 1 月までに来院して、同意の得られた患者 12 名である。男性 4 名, 女性 8 名で、年齢は 23 歳から 74 歳, 平均 59.6 歳で

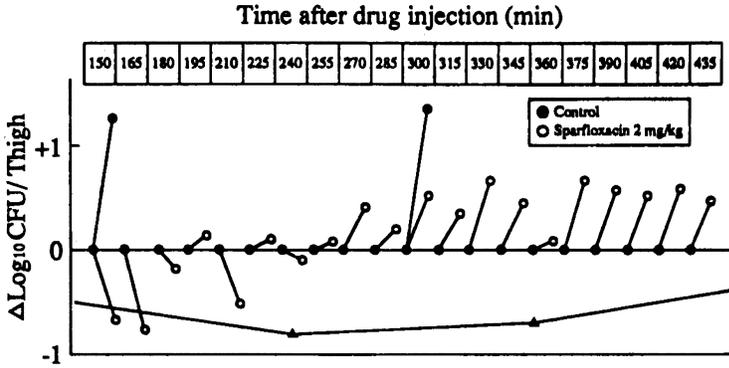


Fig. 2. Growth of *K. pneumoniae* BK in thigh of mouse given sparfloxacin

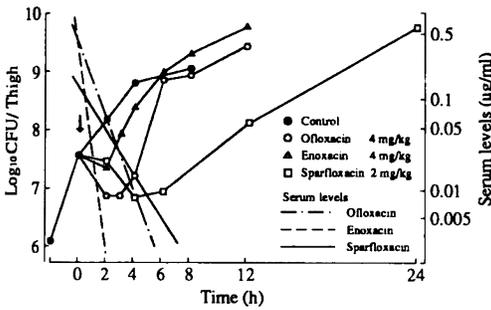


Fig. 3. *In vivo* time kill curve of quinolons against *K. pneumoniae* BK in neutropenic mouse thigh infection model

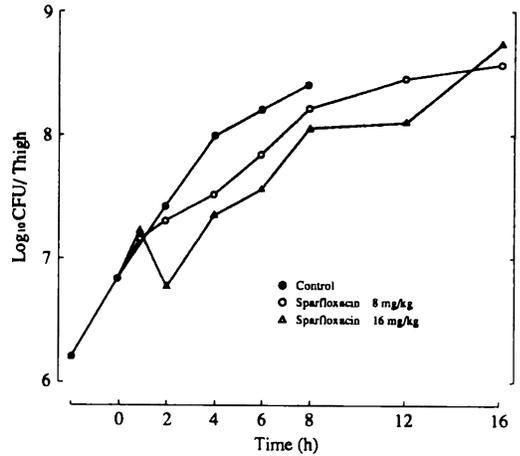


Fig. 5. *In vivo* time kill curve of sparfloxacin against *P. aeruginosa* ATCC 27853 in neutropenic mouse thigh infection model

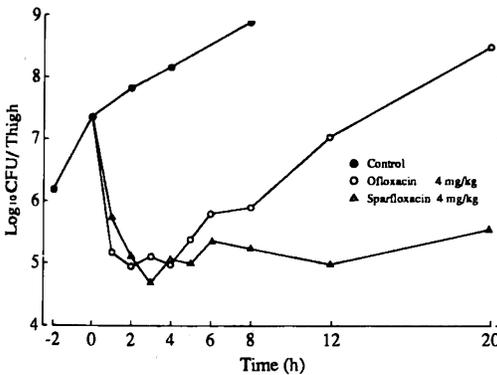


Fig. 4. *In vivo* time kill curve of ofloxacin and sparfloxacin against *E. coli* in neutropenic mouse thigh infection model

あった。疾患の内訳は急性気管支炎3例、慢性気管支炎4例、肺炎1例、化膿性扁桃炎1例、急性膀胱炎2例、大腸炎1例である。SPFXの投与方法は150 mg 1日2回を7例、300 mg 1日1回を5例に5日間から14日間、平均8日間経口投与した。総投与量は1500 mgから4200 mgまでで、平均2475 mgであった。

2. 成績

効果判定は以下のごとく行った。細菌学的には起炎菌が消失し、臨床症状、検査所見の改善が著しかったものを著効、起炎菌が消失または著明に減少し、臨床症状、検査所見に改善が認められたものを有効、起炎菌の消失または減少を認めるが臨床症状、検査所見の改善が少な

Table 2. Clinical results of sparflloxacin

No.	Name	Sex Age	Diagnosis (underlying disease or complication)	Treatment		Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
				daily dose (mg×times)	duration (days)				
1	N.M.	F. 66	acute bronchitis	150×2	7	$\beta$ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	eradicated	excellent	(-)
2	E.I.	M. 70	tonsillitis (malignant lymphoma)	150×2	14	<i>H. parainfluenzae</i>	eradicated	good	(-)
3	F.S.	F. 65	chronic bronchitis (hypersplenism)	150×2	7	normal flora	unknown	good	(-)
4	K.K.	F. 66	chronic bronchitis	150×2	7	$\beta$ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	eradicated	fair	stomach discomfort
5	F.I.	F. 69	chronic bronchitis	150×2	7	normal flora	unknown	fair	(-)
6	H.I.	M. 26	colitis (alcoholic hepatitis)	150×2	7	not done	-	excellent	(-)
7	U.Y.	F. 23	acute cystitis	150×2	14	Gram-positive rods	persisted	good	(-)
8	M.O.	F. 70	acute cystitis (hypertension, hypercholesterolemia, hyperthyroidism)	300×1	5	<i>E. coli</i>	eradicated	excellent	(-)
9	F.S.	F. 67	chronic bronchitis (hypersplenism)	300×1	7	normal flora	unknown	excellent	(-)
10	K.H.	M. 74	acute bronchitis (chronic lymphatic leukemia)	300×1	10	normal flora	unknown	excellent	(-)
11	N.N.	F. 52	acute bronchitis	300×1	7	not done	-	good	(-)
12	S.F.	M. 67	pneumoniae	300×1	7	<i>S. pneumoniae</i>	unknown	excellent	(-)

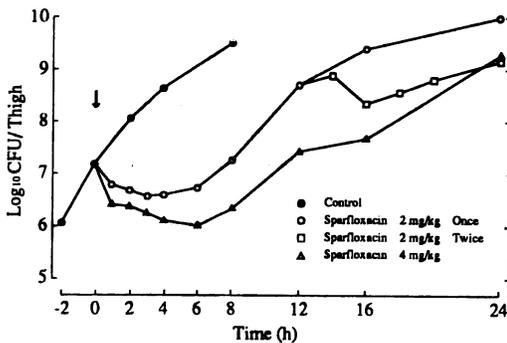


Fig. 6. *In vivo* time kill curve of once a day and twice a day dose of sparflloxacin against *K. pneumoniae* BK in neutropenic mouse thigh infection model

かったもの、あるいは起炎菌の消失は認められないが、臨床症状、検査所見に改善が認められたものをやや有効、起炎菌および臨床症状、検査所見に改善が認められ

なかったものを無効とした。結果の概要は表の如くである (Table 2)。急性気管支炎は著効2例、有効1例、慢性気管支炎は著効1例、有効2例、やや有効2例、肺炎の1例は著効、化膿性扁桃炎の1例は有効、膀胱炎は著効1例、有効1例、大腸炎の1例は著効であった。全体として、著効6例、有効4例、やや有効2例で有効率は83%であった。細菌学的に、起炎菌は6株検出され、 $\beta$ -haemolytic *Streptococcus* の2株と *Haemophilus parainfluenzae*, *Escherichia coli* の各1株が消失し、Gram-positive rods の1株が残存した。肺炎で検出された *Streptococcus pneumoniae* は本剤投与により喀痰が消失したため、消失したものと推定される。投与方法からみると、本剤150 mgを1日2回と300 mgを1日1回とを比較すると、有効率では差がないものの著効が後者では多い。細菌消失率には差がない。副作用では前者で1例見られた。これは投与翌日より胃部不快感が持続したもので、他剤に変更して改善した。臨床検査値では1例で血尿、1例でS-Crの上昇、1例で好酸球の増加が見られた (Table 3)。血尿

Table 3. Laboratory findings

No.		WBC (/ $\mu$ l)	Eosino. (%)	Platelet ( $\times 10^4$ / $\mu$ l)	Hb (g/dl)	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-P (KAU)	LDH (mU/ml)	BUN (mg/dl)
1	B	6400	0	30.1	13.4	12	7	271	193	14.6
	A	4000	2	31.4	13.3	12	8	264	200	16.3
2	B	6000	11	21.2	13.0	15	9	241	134	17.1
	A	7600	8	20.8	13.1	26	17	245	127	20.1
3	B	4200	5	27.4	11.7	8	12	207	237	12.8
	A	2800	1	25.4	11.1	20	14	190	232	14.1
4	B	6900	5	26.6	13.2	16	9	172	204	15.5
	A	7100	1	26.4	13.4	16	10	178	197	19.6
5	B	7200	4	26.4	13.0	15	22	170	182	13.6
	A	6500	12.5	23.8	12.5	15	11	130	175	15.4
6	B	9400	0	33.1	18.1	39	73	137	128	11.7
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	B	6100	4	—	11.0	17	8	115	146	13.6
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	B	6300	—	—	14.2	17	14	263	192	19.1
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	B	3400	0	22.7	12.0	20	12	236	226	15.6
	A	3000	4	25.1	11.6	17	11	220	223	14.2
10	B	28000	—	17.6	13.8	16	9	179	204	18.8
	A	26100	—	15.6	14.2	15	7	163	182	17.7
11	B	8600	3	32.0	14.5	13	13	212	206	17.7
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12	B	12500	0.5	16.9	12.2	28	18	701	185	23.6
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—

No. 1 : hematuria, No. 2 : S-Cr  $\uparrow$  (1.3  $\rightarrow$  1.5 mg/dl), No. 5 : eosino.  $\uparrow$  (4  $\rightarrow$  12.5%)

B : before therapy A : after therapy

の例は、急性気管支炎で基礎疾患の無い患者で、本剤投与終了時の尿検査で赤血球が11~20/F観察されたが、無症候性であり、以前の検査では1度も認められておらず、その後の経過観察が無いが、関連性があることは否定できない。S-Cr上昇の例は化膿性扁桃炎の患者で、基礎疾患に悪性リンパ腫があり、リンパ節炎も合併していた。S-Crは投与前が1.3 mg/dlで、投与7日目が1.5 mg/dl、14日目が1.4 mg/dl、以後1.3 mg/dlに戻った。BUNの変動も17.1 mg/dlから20.1 mg/dlと僅かながらあった。本剤投与前後にはこのような変動は見られておらず、本剤との因果関係は否定できない。好酸球増加の1例では本剤投与後に絶対数700/ $\mu$ l以上に増加したもので、その前後に十分な検索をしていないので断定は出来ないが、関連性を否定できない。

### III. 考 察

PAEについては、2および4 MICで1および2時間接触の範囲では大腸菌に比べて肺炎桿菌、緑膿菌でやや長い傾向が認められた。特に大腸菌では2株ともMICが0.01  $\mu$ g/mlと低いことから、血中濃度から勘案した同一濃度での比較も必要と考えられた。

*In vivo*においてはSPFXの2 mg/kgを投与後7時間以上も細菌の増殖を抑制できる濃度の薬剤がマウスの大腸中に残存しており、細菌の再増殖を抑制しているのはSPFXのPAE作用ではないと考えられた。*In vitro*の殺菌曲線の成績で短時間においてsubMICでも殺菌作用を有していることから、微量に残存している薬剤の作用と考えられた。キノロン系薬は組織移行性が優れているとされるが、血中濃度推移から考えると著明な延長であり、血中濃度とほぼ並行して推移するとされる組織

間液中よりはむしろ細胞質内への残留の可能性が考えられた。ヒトにおいても SPFX の血中半減期は長く、本実験で示されたように長時間細菌の再増殖を抑制していることから 1 日 1 回投与の可能性が考えられた。マウスにおいて 1 回投与と 2 回投与を比較したところ 24 時間後の生菌数はほぼ同じであった。しかし 4 mg/kg 1 回投与は十分な効果を示したとはいえなかった。ヒトにおいては血中濃度半減期が長いことから 1 日 1 回投与により有効性の得られる可能性を示す動物実験の成績であった。

臨床的検討については投与症例数が少ないために多くを述べることは出来ないが、本剤ではグラム陽性菌、陰性菌の双方に優れた臨床効果が得られた。しかも著効率がよく、いわゆる切れ味の良さが感じられた。副作用も

一過性の胃腸症状が 1 例に見られたのみで、忍容性も良好であった。また、投与方法では 150 mg 1 日 2 回よりも 300 mg 1 日 1 回の方が、著効率、忍容性の点から優れていることが想定された。

#### 文 献

- 1) 上野一恵, 原 耕平, 河田幸道: 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
- 2) Kanamaru M, et al.: Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers. 28th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Los Angeles, Oct. 1988

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON POSTANTIBIOTIC EFFECT OF SPARFLOXACIN

Jun'ichi Katahira, Kohsuke Haruki, Yusuke Shibata, Hiromi Hasegawa,  
Ken Kikuchi, Kyoichi Totsuka and Kihachiro Shimizu  
Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College  
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

Sparfloxacin (SPFX) is a newly developed oral pyridonecarboxylic acid antimicrobial agent. Among the current quinolone derivatives, SPFX is characterized as the most potent antimicrobial with a broad spectrum of activity and a long plasma elimination life. SPFX has also the advantage of extensive tissue penetration.

1) The *in vitro* postantibiotic effect of SPFX by exposing isolates at the 2 to 4 fold MIC for 1 to 2 hrs was 0.8 to 2.1 hrs for *Escherichia coli*, 2.2 to 3.2 hrs for *Klebsiella pneumoniae*, and 1.9 to 2.6 hrs for *Pseudomonas aeruginosa*. The *in vitro* effective regrowth time (ERT) of SPFX was longer than that of ofloxacin and enoxacin. In *Klebsiella pneumoniae* BK in a neutropenic mouse thigh infection model, the change in viable counts at 24 hrs was almost the same with dosage regimens of 2 mg/kg twice-a-day, and 4 mg/kg once-a-day.

2) SPFX was administered to 12 patients mainly with respiratory tract infections, the efficacy rate being 88% with efficient bacterial eradication. The dose regimen of 300 mg once-a-day was better than that of 150 mg twice-a-day in terms of the rate of "excellent" and the safety.