

## 呼吸器感染症に対する sparfloxacin の基礎的・臨床的検討

佐藤篤彦・岡野昌彦・千田金吾・岩田政敏  
浜松医科大学第二内科\*

岡野博一  
榑原総合病院内科

谷口正実・白井敏博  
藤枝市立志太総合病院呼吸器科

岸本 肇・白井正浩  
国立療養所天竜病院内科

ニューキノロン系抗菌剤 sparfloxacin (SPFX) を呼吸器感染症患者に投与し、経時的な血清中・喀痰中移行およびその臨床的有用性について検討した。

本剤 1 回 300 mg 経口投与後の血清中濃度は 2～6 時間後に 0.209～1.97  $\mu\text{g/ml}$  のピークを示し、喀痰中濃度もほぼ同時期に 0.219～2.81  $\mu\text{g/ml}$  のピークを示した。喀痰中への移行率は 63.8～212% と良好であった。

本剤 1 日 1 回 300 mg を 7～15 日間経口投与した際の呼吸器感染症 27 例の臨床効果は著効 10 例、有効 14 例、やや有効 2 例、無効 1 例で有効率は 88.9% であった。特に、びまん性汎細気管支炎の有効率は 87.5% (著効 4 例、有効 3 例、無効 1 例) と良好な成績を示した。

有意病原細菌 (21 株) のうち、細菌学的効果が判定可能であった 19 株 (15 例) 中 *Pseudomonas aeruginosa* 1 株を除きすべてが消失し、その除菌率は 94.7% であった。

臨床的に問題となる副作用ならびに臨床検査値異常は認められなかった。

以上より、SPFX は良好な喀痰中移行を示すとともに、1 日 1 回投与で十分な臨床効果が得られ、安全性にも問題がないことより、呼吸器感染症に対して有用な薬剤であることが示唆された。

**Key words :** Sparfloxacin, 呼吸器感染症, 喀痰内移行, 臨床的検討

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬(株)総合研究所で開発されたニューキノロン系合成抗菌剤であり、その化学構造上、オキソキノリン骨格にアミノ基と 2 個のフッ素ならびにジメチルピペラジニル基を有していることが特徴である。

本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌などに幅広い抗菌スペクトルを有し<sup>1,2)</sup>、特に既存のニューキノロン剤では作用の弱かった肺炎球菌、マイコプラズマ、クラミジアおよび一部のキノロン耐性株も含めたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌<sup>3)</sup> などに対しても強い抗菌作用を示す。また、各種動物を用いた実験的感染症に対しても、優れた抗菌力と良好な組織移行<sup>4)</sup> を反映し、*in vitro* 抗菌力に相応した *in vivo* 効果が得られている。さらに、血中半減期は既存のニューキノロン剤の

中では約 16 時間<sup>5)</sup> と最も長く、1 日 1 回の服用で臨床効果が期待できる薬剤である。

今回、我々は呼吸器感染症患者を対象に、本剤の喀痰内移行を検討するとともに臨床的検討を加えたので報告する。

## I. 対象および方法

### 1. 喀痰内濃度および血清中濃度測定

入院中の慢性下気道感染症患者で試験参加の同意の得られた男 1 例、女 3 例の計 4 例を対象とした。朝食後本剤 300 mg を単回経口投与し、服薬前、服薬後 30 分、2 時間、4 時間、6 時間、12 時間、24 時間の血清および喀痰を同時に採取し、検体は測定時まで -20℃ にて冷凍保存した。濃度測定は大日本製薬(株)総合研究所にて、

\*〒431-31 浜松市半田町 3600

Table 1 - 1. Clinical efficacy of sparfloxacin therapy

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (severity)	Underlying disease	Isolated organisms	Sparfloxacin treatment			Effect	
					daily dose	days	total dose	clinical	bacteriological
①	67 M	pneumonia (mild)	pneumoconiosis	normal flora	300mg×1	7	2.1 g	excellent	unknown
②	39 M	pneumonia (mild)	(-)	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	300mg×1	8	2.4 g	excellent	eradicated
③	24 M	pneumonia (mild)	(-)	normal flora	300mg×1	8	2.4 g	good	unknown
④	38 M	pneumonia (mild)	(-)	normal flora	300mg×1	8	2.4 g	excellent	unknown
⑤	34 F	pneumonia (mild)	(-)	not tested	300mg×1	8	2.4 g	excellent	unknown
⑥	77 M	pneumonia (mild)	(-)	normal flora	300mg×1	7	2.1 g	good	unknown
⑦	63 M	pneumonia (moderate)	pulmonary emphysema	<i>Haemophilus influenzae</i>	300mg×1	7	2.1 g	excellent	replaced
⑧	69 M	acute bronchitis (mild)	(-)	<i>Branhamella catarrhalis</i>	300mg×1	7	2.1 g	good	unknown
⑨	60 M	acute bronchitis (mild)	healed pulmonary tuberculosis	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	300mg×1	14	4.2 g	good	eradicated
⑩	42 F	acute bronchitis (mild)	bronchiectasis	not tested	300mg×1	13	3.9 g	good	unknown
⑪	39 F	acute bronchitis (mild)	bronchial asthma	normal flora	300mg×1	7	2.1 g	good	unknown
⑫	44 M	bronchiectasis (moderate)	chronic sinusitis	<i>Haemophilus sp.</i>	300mg×1	7	2.1 g	excellent	eradicated
⑬	74 F	bronchiectasis (moderate)	chronic sinusitis	normal flora	300mg×1	10	3.0 g	fair	unknown
⑭	58 F	bronchiectasis (moderate)	chronic sinusitis	<i>Haemophilus influenzae</i>	300mg×1	7	2.1 g	good	unknown
⑮	47 M	bronchiectasis (moderate)	chronic sinusitis	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	300mg×1	7	2.1 g	good	eradicated

*Escherichia coli* Kp 株を用いた bioassay 法 (測定限界 0.01 µg/ml) により実施した。

## 2. 臨床的検討

Table 1 に示す如く、平成元年 2 月から平成元年 12 月までに浜松医科大学第二内科および関連 3 施設によって加療され、喀痰内移行検討例 3 例 (症例⑬, ⑭, ⑮) を含む、試験参加の同意が得られた、主に軽症および中等症の呼吸器感染症患者 28 例を対象とした。年齢は 24

~80 歳 (平均 55.7 歳) であり、性別は男 18 例、女 10 例で入院治療 11 例、外来治療 17 例であった。対象疾患の内訳は、肺炎 7 例、急性気管支炎 4 例、気管支拡張症 7 例、肺気腫 1 例、びまん性汎細気管支炎 8 例、慢性膿胸 1 例であるが、慢性膿胸の症例は対象外疾患と考え、安全性のみの評価とした。治療対象となった呼吸器感染症 18 例は、基礎疾患として他の気道系疾患を伴っていた。基礎疾患としての気道系疾患の内訳は塵肺 2 例、肺

Table 1 - 2. Clinical efficacy of sparfloxacin therapy

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (severity)	Underlying disease	Isolated organisms	Sparfloxacin treatment			Effect	
					daily dose	days	total dose	clinical	bacteriological
⑩	72 M	bronchiectasis (mild)	(-)	normal flora	300mg × 1	7	2.1 g	fair	unknown
⑪	49 F	bronchiectasis (moderate)	(-)	<i>Haemophilus influenzae</i>	300mg × 1	14	4.2 g	good	eradicated
⑫	73 M	bronchiectasis (moderate)	chronic sinusitis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	300mg × 1	13	3.9 g	good	eradicated
⑬	71 M	pulmonary emphysema (mild)	(-)	<i>Haemophilus influenzae</i>	300mg × 1	7	2.1 g	good	eradicated
⑭	49 F	DPB (moderate)	chronic sinusitis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus sp.</i>	300mg × 1	14	4.2 g	excellent	eradicated
⑮	70 F	DPB (severe)	chronic sinusitis	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	300mg × 1	15	4.5 g	poor	partially eradicated
⑯	52 F	DPB (moderate)	chronic sinusitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	300mg × 1	15	4.5 g	excellent	eradicated
⑰	70 M	DPB (moderate)	chronic sinusitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	300mg × 1	15	4.5 g	excellent	eradicated
⑱	52 M	DPB (mild)	chronic sinusitis diabetes mellitus hypertension	<i>Haemophilus sp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	300mg × 1	14	4.2 g	good	eradicated
⑲	53 M	DPB (mild)	chronic sinusitis	normal flora	300mg × 1	7	2.1 g	good	unknown
㉑	63 M	DPB (moderate)	pneumoconiosis chronic sinusitis	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	300mg × 1	7	2.1 g	excellent	eradicated
㉒	30 F	DPB (moderate)	chronic sinusitis weak-mindedness	<i>Haemophilus influenzae</i>	300mg × 1	14	4.2 g	good	eradicated
㉓	80 M	chronic pyothorax (moderate)	(-)	normal flora	300mg × 1	13	3.9 g	fair	unknown

DPB : diffuse panbronchiolitis

 persisted

気腫 1 例, 慢性副鼻腔炎 13 例, 気管支拡張症, 陳旧性肺結核, 気管支喘息各 1 例の延べ 19 例であった。

投与方法は, SPFX 150 mg 錠を 1 回 2 錠, 1 日 1 回を朝食後経口投与とした (1 日投与量 300 mg)。投与期間は 7~15 日間であった。

臨床効果判定は, 体温, 咳嗽, 喀痰の量と性状, 胸部 X 線所見, 血沈値, CRP, 白血球数とその分画などの自・他覚所見の改善度を指標とし, 著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の 4 段階で判定した。また細菌学的効果は, 起炎菌と推定される検出菌の消長により, 消失 (eradicated), 減少・一部消失

(decreased/partially eradicated), 菌交代 (replaced), 不変 (unchanged), 不明 (unknown) の 5 段階で判定した。

副作用については臨床症状の詳細な観察を行うとともに, 本剤の投与前後において可能な限り臨床検査を実施してその有無を検討した。

## II. 成 績

### 1. 喀痰内濃度および血清中濃度

Fig. 1 には喀痰中および血清中の SPFX の推移を, また Table 2 には喀痰中への移行率を示した。なお,

Table 2. Serum and sputum concentrations of sparfloxacin

Case no.	Dose (mg)	Concentration (sputum/serum ratio) ( $\mu\text{g/ml}$ )					
		30 min	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h
1	300	0.119/0.076 (1.57)	1.04/1.27 (0.819)	0.982/1.02 (0.963)	0.844/0.890 (0.948)	0.556/0.432 (1.29)	0.223/0.213 (1.05)
2		ND/ND	0.350/0.313 (1.12)	1.98/1.97 (1.01)	2.81/1.68 (1.67)	1.60/0.910 (1.76)	0.765/0.572 (1.34)*
3		not tested	0.051/0.080 (0.638)	1.07/0.968 (1.11)	2.33/1.10 (2.12)	0.998/0.926 (1.08)	0.888/1.04 (0.854)**
4		not tested	0.102/0.094 (1.09)	0.211/0.205 (1.03)	0.219/0.209 (1.05)	0.118/0.122 (0.967)	0.125/0.083 (1.51)

\*30min after second administration, \*\*2h after second administration

ND: not detected

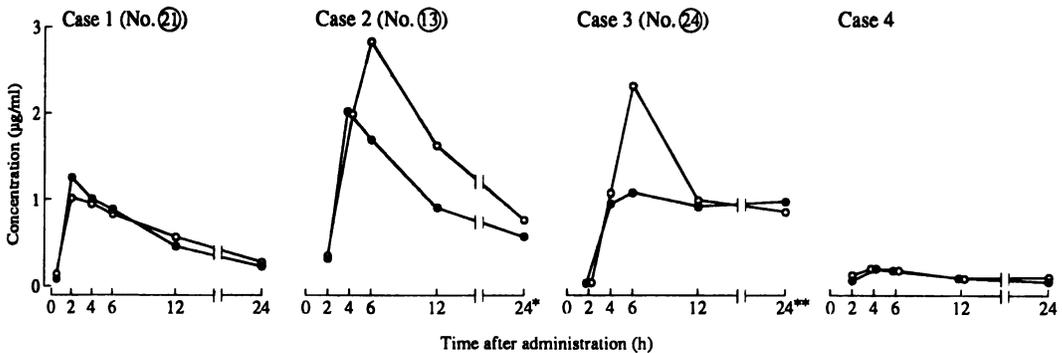


Fig. 1. Concentrations of sparfloxacin in serum (●) and sputum (○) after oral administration of 300 mg in 4 cases with respiratory infection (\*30 min after second administration, \*\*2h after second administration)

case 2 および 3 では 24 時間後の成績は 2 回目投与後それぞれ 30 分, 2 時間の成績である。最高血清中濃度は投与 2~6 時間後に 0.209~1.97  $\mu\text{g/ml}$  を示し, 24 時間後でも 0.083~0.213  $\mu\text{g/ml}$  (case 1, 4) であった。喀痰中濃度は case 1 を除く 3 例では 6 時間後に 0.219~2.81  $\mu\text{g/ml}$  のピークを認めた。Case 1 では 2 時間後に 1.04  $\mu\text{g/ml}$  と最高値を示し, 4 時間後および 6 時間後でもこれに近いそれぞれ 0.982, 0.844  $\mu\text{g/ml}$  であった。24 時間後の喀痰中濃度は 0.125~0.223  $\mu\text{g/ml}$  (case 1, 4) であった。喀痰中への SPFX の移行率は 63.8~212% であったが, ほとんどの時点で血清中濃度とほぼ同程度の濃度が喀痰内に認められた。

## 2. 臨床的検討

慢性膿胸を除いた 27 例の臨床効果は著効 10 例, 有効 14 例, やや有効 2 例, 無効 1 例で有効率は 88.9% であった (Table 3)。やや有効の 2 例はいずれも気管支

拡張症例であり, 無効例はびまん性汎細気管支炎の重症例であった。疾患別にみると肺炎は著効 5 例, 有効 2 例で有効率 100%, 急性気管支炎は 4 例とも有効であった。気管支拡張症は著効 1 例, 有効 4 例, やや有効 2 例 (有効率 71.4%), 肺気腫の 1 例は有効, びまん性汎細気管支炎では, 著効 4 例, 有効 3 例, 無効 1 例で有効率は 87.5% であった。基礎疾患の有無による臨床効果を検討した結果は Table 4 に示した。基礎疾患のない 9 例では著効 3 例, 有効 5 例, やや有効 1 例 (有効率 88.9%) であるのに対し, 気道系の基礎疾患を有する症例 18 例でも, 著効 7 例, 有効 9 例, やや有効 1 例, 無効 1 例で有効率は 88.9% であった。また, 疾患の重症度別の臨床効果は Table 5 に示した如くであり, 重症の 1 例は無効であったものの, 軽症および中等症の有効率はそれぞれ 92.9, 91.7% と高率であった。

起炎菌の検索は喀痰を用いて行い, Table 6 に示す如

Table 3. Clinical efficacy of sparfloxacin therapy classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	7	5	2			
Acute bronchitis	4		4			
Bronchiectasis	7	1	4	2		
Pulmonary emphysema	1		1			
Diffuse panbronchiolitis	8	4	3		1	
Total	27	10	14	2	1	88.9

\* Excellent and good cases / No. of cases

Table 4. Clinical efficacy of sparfloxacin therapy on respiratory tract infection with various underlying diseases

Underlying diseases	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Without	9	3	5	1		
With respiratory disease	18	7	9	1	1	88.9
Total	27	10	14	2	1	88.9

\* Excellent and good cases / No. of cases

Table 5. Clinical efficacy of sparfloxacin therapy classified by severity

Severity	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Mild	14	4	9	1		92.9
Moderate	12	6	5	1		91.7
Severe	1				1	
Total	27	10	14	2	1	88.9

\* Excellent and good cases / No. of cases

く17症例より計7種21株を分離した。その内訳は、グラム陽性菌として *Staphylococcus aureus* 1株, *Streptococcus pneumoniae* 3株の計4株, グラム陰性菌として *Haemophilus influenzae* 6株, *Haemophilus parainfluenzae* 3株, *Haemophilus* spp. 3株, *Branhamella catarrhalis* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 4株の計17株であった。細菌学的効果判定可能な15例のうち *S. aureus* と *P. aeruginosa* の2菌が分離された1例(症例④)では、投与後 *S. aureus* は消失したものの *P. aeruginosa* が存続し、細菌学的効果は一部消失であった。その他の症例では投与前に分離された菌はすべて消失したが、症例⑤では *H. influenzae* から *S. aureus* への菌交代が観察された。

副作用、臨床検査値異常変動は本剤を投与した28例すべてに認められなかった。

### Ⅲ. 考 察

大日本製薬㈱で開発されたニューキノロン系合成抗菌剤であるSPFXは、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌などに幅広い抗菌スペクトルを有する<sup>1,2)</sup>。特に既存のニューキノロン剤では作用の弱かった肺炎球菌、マイコプラズマなどに対して強い抗菌力を示すことが特徴である。また、各種動物を用いた実験的感染症においても *in vitro* 同様の優れた治療効果が得られている。今回喀痰より分離された *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* などの起炎菌は *P. aeruginosa*

Table 6. Bacteriological response of sparfloxacin therapy classified by isolated organisms

Organisms	No. of strains	Bacteriological effect			Eradication rate* (%)
		eradicated	persisted	unknown	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	3			
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	5		1	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	3	3			
<i>Haemophilus spp.</i>	3	3			
<i>Branhamella catarrhalis</i>	1			1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	3	1		
Total	21	18	1	2	94.7

\* Eradicated strains / (No. of strains - unknown strains)

1株を除きすべて消失した。これは、優れた抗菌力と相まって良好な組織移行がみられるためであり、今回我々が検討した喀痰内移行においても、その移行が血清中濃度とはほぼ同程度かそれ以上であることから確認された。さらに、健康成人において本剤内服後の血中半減期は約16時間<sup>5)</sup>と既存のニューキノロン剤の中では最も長く、1日1回投与でも十分な臨床効果が得られることも、今回検討された症例の有効率が88.9%であったことから推測された。

呼吸器感染症を治療するうえで、経口治療薬（特にニューキノロン剤）の問題点として、肺実質感染・気道感染の別を問わず、感染病巣への薬剤移行が低く、血中半減期が比較的短いことがあげられるが、本剤は抗菌力の強化もさることながら、これら薬物動態学的な面での改善がなされたことが、本剤の有用性が特に期待される場所である。特に、びまん性汎細気管支炎は難治性であり、気道クリアランスの障害と気管支随伴リンパ組織の過形成による末梢気道の閉塞がみられる病態が知られているが<sup>6)</sup>、今回の検討において本疾患に対する有効率は87.5%と高かった。このことは、今後さらに症例の蓄積を要するところであるが、病態から気道内分泌物の過剰や肺の血流不全による薬剤の病巣移行の遅延があるにもかかわらず、本剤の薬物動態学的な特徴である良好な組織移行性と長い血中半減期により、基礎疾患を有する呼吸器感染症や難治性の呼吸器感染症であっても十分な臨床効果が得られたものと考えられる。しかし、症例④のように約30年に及ぶ病歴をもち肺の線維性変化もみられ、*P. aeruginosa* が存続するような症例もあり、その病態の重症度と起炎菌に対する薬剤感受性については投与量、投与期間など今後十分検討する必要があるこ

とも示唆された。

副作用および臨床検査値異常は1例も認められず、また、フェンブフェン<sup>7)</sup>やテオフィリン<sup>8)</sup>との相互作用も認められないことから本剤は安全に使用できる薬剤であると考えられた。

以上より、SPFXは良好な喀痰中移行を示すとともに、1日1回投与で十分な臨床効果が得られ、安全に使用できる薬剤であることから呼吸器感染症の治療に極めて有用であると考えられる。また、1日1回投与は患者のコンプライアンス向上にもなり、さらには慢性難治性呼吸器感染症の急性増悪のコントロールならびに長期的使用によって、呼吸不全のある宿主の感染抑制による予後延長の効果を外来治療において期待できることは、患者の quality of life の向上にもつながることから有用性は高いものと考えられる。

#### 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 Mitsunashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1980~1988, 1989
- 3) Kojima T, Inoue M and Mitsunashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against quinolone and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 34 : 1123~1127, 1990

- 4) Sekine Y, et al. : Absorption, distribution, metabolism and excretion of AT-4140 in animals. 28th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Los Angeles, 1988
- 5) Kanamaru M, Nakashima M, Uematsu T and Takikuchi Y : Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers. 28th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Los Angeles, 1988
- 6) Sato A, Hayakawa H, Okano A, Honda K and Yoshimi T : Pathology and treatment of diffuse panbronchiolitis (DPB) accompanied by hyperplasia in bronchus associated lymphoid tissue (BALT). Jpn J Med 25 : 391, 1986
- 7) Nozaki M, Takeda N, Niwa M and Tsurumi K : No convulsion was observed in mice ; concomitant use of sparfloxacin with biphenylacetic acid or its related compound. 3rd Int Symp New Quinolones, Vancouver, 1990
- 8) Hori S, Shimada J, Saito A, Sasaki O and Matsuda M : Effect of AT-4140, a newly synthesized quinolone, on  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) receptor binding; Comparative study of convulsive activity of new quinolones. 29th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Houston, 1989
- 9) Okimoto N, Sumi M, Nakahama C, Niki Y and Soejima R : Effect of sparfloxacin on plasma concentration of slow release theophylline. 3rd Int Symp New Quinolones, Vancouver, 1990

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON SPARFLOXACIN IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

Atsuhiko Sato, Akihiko Okano, Kingo Chida and Masatoshi Iwata  
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Hamamatsu University  
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

Hirokazu Okano  
Department of Internal Medicine, Haibara General Hospital

Masami Taniguchi and Toshihiro Shirai  
Department of Respiratory Diseases, Fujieda City-Shida General Hospital

Hajime Kishimoto and Masahiro Shirai  
Department of Internal Medicine, National Sanatorium Tenryu Hospital

We evaluated the penetration of sparfloxacin (SPFX), a new oral quinolone, into serum and sputum and its clinical usefulness in respiratory tract infections.

The concentrations of SPFX in the serum of four patients with respiratory tract infections were highest at 2-6 hours after oral administration of 300 mg (0.209-1.97  $\mu\text{g/ml}$ ), and those of the sputum were highest at almost same time (0.219-2.81  $\mu\text{g/ml}$ ). The penetration of SPFX from serum to the sputum was 63.8-212%.

A daily dose of 300 mg of SPFX was given orally for 7-15 days to 27 patients. The clinical efficacy was assessed as excellent in 10, good in 14, fair in 2 and poor in 1 case. The overall clinical efficacy rate was 88.9%, especially that of diffuse panbronchiolitis was 87.5% (as excellent in 4, good in 3 and poor in 1 case).

The bacteriological eradication rate was 94.7% against 19 strains. One strain, *Pseudomonas aeruginosa*, persisted.

No side effects or abnormal laboratory findings were observed in any of the patients.

The above results suggest that SPFX is a valuable and safe antimicrobial agent for once daily administration against respiratory tract infections.