

呼吸器感染症における sparfloxacin の基礎的・臨床的検討

松本行雄・杉本勇二・阪田拓哉・寺本英已
千酌浩樹・山本光信・檀田 豊・佐々木孝夫
鳥取大学医学部第三内科*

新しい経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤 sparfloxacin (SPFX) の呼吸器病原菌に対する抗菌力と、呼吸器感染症に対する臨床的効果ならびに有用性について検討し、下記の結果を得た。

呼吸器感染症の臨床分離株に対する本剤の MIC₉₀ は、*Haemophilus influenzae* 0.013 μ g/ml 以下、*Streptococcus pneumoniae* 0.39 μ g/ml、*Branhamella catarrhalis* 0.1 μ g/ml、*Staphylococcus aureus* 0.2 μ g/ml、*Pseudomonas aeruginosa* 8.25 μ g/ml であった。

呼吸器感染症 7 例（気管支拡張症 1 例、慢性気管支炎 6 例）における本剤の臨床効果は著効 2 例、有効 4 例、不明 1 例で有効率は 100% であった。起炎菌が判明した症例は 6 例で *Haemophilus influenzae* 3 例、*Klebsiella pneumoniae* 1 例、*Pseudomonas aeruginosa* 1 例、*Haemophilus influenzae* と *Klebsiella pneumoniae* の混合感染 1 例で本剤によりすべて除菌できた。

副作用は全例に認められず、本剤は呼吸器感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

Key words : Sparfloxacin, MICs, Clinical efficacy, RTI

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬㈱総合研究所で開発された新しい経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤で、構造上の特徴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していることである。

本剤の抗菌スペクトルは *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌、*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* を含むグラム陰性菌、ブドウ糖非発酵菌、嫌気性菌、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い抗菌スペクトルを持ち、既存のピリドンカルボン酸系薬剤の中では最も強い抗菌力を有しているといわれている¹⁻⁴⁾。

今回、我々は呼吸器感染症における本剤の基礎的・臨床的検討を行ったので報告する。

1. 材料と方法

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器感染症患者の喀痰より分離した *Haemophilus influenzae* 20 株、*S. pneumoniae* 25 株、*Branhamella catarrhalis* 20 株、*S. aureus* 20 株、*P. aeruginosa* 14 株を被検菌とし、SPFX と対照薬剤として ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ampicillin (ABPC) の 3 剤を使用した。感受性の測定は日本化学療法学会標準

法⁵⁾ に準じて最小発育阻止濃度 (MIC) を平板希釈法にて測定した。測定培地として、*S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* には 5% ウサギ脱線維血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), *H. influenzae* には 5% Fildes enrichment (Difco) 加 Mueller-Hinton agar (BBL), その他の菌種には Mueller-Hinton agar (BBL) を用いた。

2. 呼吸器感染症における臨床的検討

対象は平成元年 1 月から 6 月にかけて鳥取大学第三内科を受診した 7 例でその内訳は気管支拡張症 1 例、慢性気管支炎 6 例であった。男性 1 例、女性 6 例で年齢は 50~81 歳（平均 68.4 歳）であった。投与法は本剤 1 回 300 mg を朝食後 1 回経口投与した（ただし case no. 7 のみ 1 回 200 mg）。投与期間は 7~14 日間（平均 9.6 日）、総投与量は 2.1~4.2 g（平均 2.7 g）であった。

臨床効果の判定は、自覚的症状の改善、起炎菌の消長に臨床検査所見の改善を加味し総合的に著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定するか、不明とした。

副作用については、本剤に起因するものと思われる症状を厳密に観察するとともに、本剤投与前後における血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, 血小板数, 血液像)、肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P)、腎機能 (BUN, S-Cr)、尿検査を行い本剤との関連性の有無について検討を加えた。

*〒683 米子市西町 36-1

Table 1. Antibacterial activity of sparfloxacin and other antibacterial agents

Organism (no. of strains)	Drug	MIC (μg/ml)		
		range	50%	90%
<i>H. influenzae</i> (20)	sparfloxacin	≤0.013~0.05	≤0.013	≤0.013
	ofloxacin	≤0.03~0.1	0.025	0.05
	enoxacin	0.05~0.39	0.1	0.1
	ampicillin	0.1~12.5	0.2	3.13
<i>S. pneumoniae</i> (25)	sparfloxacin	0.2~0.39	0.39	0.39
	ofloxacin	1.56~6.25	3.13	3.13
	enoxacin	6.25~25	12.5	25
	ampicillin	0.025~0.1	0.05	0.1
<i>B. catarrhalis</i> (20)	sparfloxacin	0.025~0.1	0.05	0.1
	ofloxacin	0.05~0.2	0.2	0.2
	enoxacin	0.1~0.39	0.39	0.39
	ampicillin	≤0.013~6.25	0.39	3.13
<i>S. aureus</i> (20)	sparfloxacin	0.1~12.5	0.1	0.2
	ofloxacin	0.39~50	0.78	1.56
	enoxacin	0.78~>100	1.56	6.25
	ampicillin	0.2~50	3.13	50
<i>P. aeruginosa</i> (14)	sparfloxacin	0.2~6.25	3.13	6.25
	ofloxacin	0.39~12.5	3.13	6.25
	enoxacin	0.78~6.25	3.13	6.25
	ampicillin	50~>100	>100	>100

II. 成 績

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力 (Table 1)

1) *H. influenzae*

SPFX の MIC は 0.05 μg/ml 以下に分布しており、MIC₉₀ は 0.013 μg/ml 以下であり OFLX, ENX, ABPC より優れており β-lactamase 産生株に対しても優れた抗菌力を示した。

2) *S. pneumoniae*

SPFX の MIC は 0.2~0.39 μg/ml に分布しており、MIC₉₀ は 0.39 μg/ml であり OFLX, ENX より優れた抗菌力を示した。

3) *B. catarrhalis*

SPFX の MIC は 0.025~0.1 μg/ml に分布しており、MIC₉₀ は 0.1 μg/ml であり OFLX, ENX に比べ優れていた。

4) *S. aureus*

SPFX の MIC は 0.1~12.5 μg/ml に分布しており、その MIC₉₀ は 0.2 μg/ml であり OFLX, ENX, ABPC に比べて非常に優れていた。

5) *P. aeruginosa*

SPFX の MIC は 0.2~6.25 μg/ml に分布しており、MIC₉₀ は 6.25 μg/ml で OFLX, ENX と同程度であった。

2. 呼吸器感染症における臨床的検討

Table 2, Table 3 に臨床効果, 副作用および臨床検査値を示す。

1) 臨床効果

著効 2 例, 有効 4 例, 不明 1 例でその有効率は 100% であった。不明症例の case no. 6 は咳嗽, 喀痰量の増加があったため、慢性気管支炎の二次感染と考え本剤を投与したが、白血球数の増加, 赤沈の亢進, CRP 等の炎症反応も陰性で、喀痰からも起炎菌が同定できず感染症状不明確として効果判定より除外し不明とした。起炎菌が判明した症例は 6 例で、その内訳は *H. influenzae* 3 例, *Klebsiella pneumoniae* 1 例, *P. aeruginosa* 1 例, *H. influenzae* と *K. pneumoniae* の混合感染 1 例であり、本剤の投与によりこれらの菌はすべて除菌された。

2) 症例提示

i) Case no. 1 50 歳, 男性, 気管支拡張症

平成元年 5 月下旬より咽頭痛, 咳嗽, 喀痰の増加, 6 月 1 日 37.8℃の発熱あり, 6 月 2 日当科受診。感染の合併と考え本剤 1 日 1 回 300 mg 7 日間投与により臨床症状ならびに炎症反応の改善を認め、また本剤投与前の喀痰より *H. influenzae* を検出したが本剤投与により除菌され著効とした (Fig. 1)。

Table 2. Clinical efficacy of sparfloxacin

No.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Diagnosis (underlying diseases)	Bacteriological exam. (CFU/ml)	Dose (mg×times×days)	Clinical efficacy	Side-effects
1	50	M	50.0	bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> 4×10^7 ↓ (-)	300×1×7	excellent	(-)
2	78	F	44.0	chronic bronchitis (hypertension)	<i>K. pneumoniae</i> 2×10^7 ↓ (-)	300×1×14	good	(-)
3	73	F	43.0	chronic bronchitis (arteriosclerosis)	<i>H. influenzae</i> 5×10^4 ↓ (-)	300×1×7	good	(-)
4	81	F	42.0	chronic bronchitis (hypertension) (hematuria)	<i>H. influenzae</i> 1×10^4 ↓ (-)	300×1×9	good	(-)
5	51	F	44.0	chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i> 1×10^7 ↓ (-)	300×1×9	excellent	(-)
6	68	F	60.0	chronic bronchitis	normal flora ↓ normal flora	300×1×7	unknown	(-)
7	78	F	44.0	chronic bronchitis (hypertension)	<i>H. influenzae</i> 8×10^4 <i>K. pneumoniae</i> 1×10^4 ↓ (-)	200×1×14	good	(-)

BW : body weight

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with sparfloxacin

Case no.	RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR (lh)	CRP (mg/dl)	GOT	GPT	Al-P	LDH	BUN	S-Cr
1	B 463	14.1	41.4	13,300	1	23.4	21	3.61	14	14	83	105	9	0.6
	A 437	13.1	39.1	7,200	0	26.2	11	0.17	11	14	81	102	13	0.7
2	B 343	11.2	32.9	16,200	0	30.5	102	9.96	23	18	115	166	21	0.8
	A 352	11.2	33.9	6,400	3	36.2	83	0.1	16	10	113	138	22	0.9
3	B 390	12.8	37.6	4,100	9	27.4	23	0.07	14	14	77	181	15	0.8
	A 388	12.6	36.5	4,700	4	24.2	13	<0.06	19	16	77	163	16	0.8
4	B 309	10.7	31.6	7,100	2	15.4	50	1.98	31	22	134	192	15	0.8
	A 332	11.1	34.0	4,700	3	18.0	51	0.36	39	24	119	199	14	0.9
5	B 441	13.6	40.4	10,800	0	13.1	40	2.82	15	31	102	206	11	0.7
	A 410	12.6	37.7	6,400	3	20.4	27	0.07	32	34	88	178	11	0.8
6	B 435	14.0	41.6	5,400	1	18.1	15	<0.07	28	18	99	228	11	0.6
	A 434	13.7	41.5	5,700	2	17.4	10	<0.07	26	18	86	262	13	0.6
7	B 358	11.1	34.4	14,600		33.1	103	1.62	26	9	126			
	A 335	10.8	32.2	6,000	0	29.9	98	0.47	31	11	115	169	20	1.0

ii) Case no. 2 78 歳, 女性, 慢性気管支炎

平成元年 5 月下旬より咳嗽, 喀痰増加し痰も膿性となり, 5 月 30 日には, 37.5℃の発熱をきたし, 5 月 31 日当科受診。胸部 X 線写真にて右下肺野に陰影の増強を認め, 感染の再燃と考え本剤を投与した。本剤投与により自他覚的所見の改善と起炎菌の *K. pneumoniae* の消失により有効とした (Fig. 2)。

iii) Case no. 5 51 歳, 女性, 慢性気管支炎

平成元年 4 月初旬より咽頭痛, 咳嗽の増加あり上気道炎の合併と考え rokitamycin 1 日 600 mg の経口投与を受けていたが 4 月 8 日より咳嗽, 喀痰の増加ならびに 38℃ 台の発熱をきたしたため 4 月 10 日当科受診。白血球数の増加, 膿性痰より感染の増悪と考え本剤を投与

し, 自他覚的症状の改善と起炎菌と考えられた *P. aeruginosa* が本剤投与により消失したことにより著効とした (Fig. 3)。

3) 副作用

すべての症例において副作用は認めず, 臨床検査値の異常も認めなかった。

Ⅲ. 考 察

呼吸器感染症, 特に慢性気道感染症の起炎菌として, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *B. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* の 6 菌種は重要である。しかし, 既存のニューキノロン剤では *S. pneumoniae* に対する作用は弱く呼吸器感染症に対す

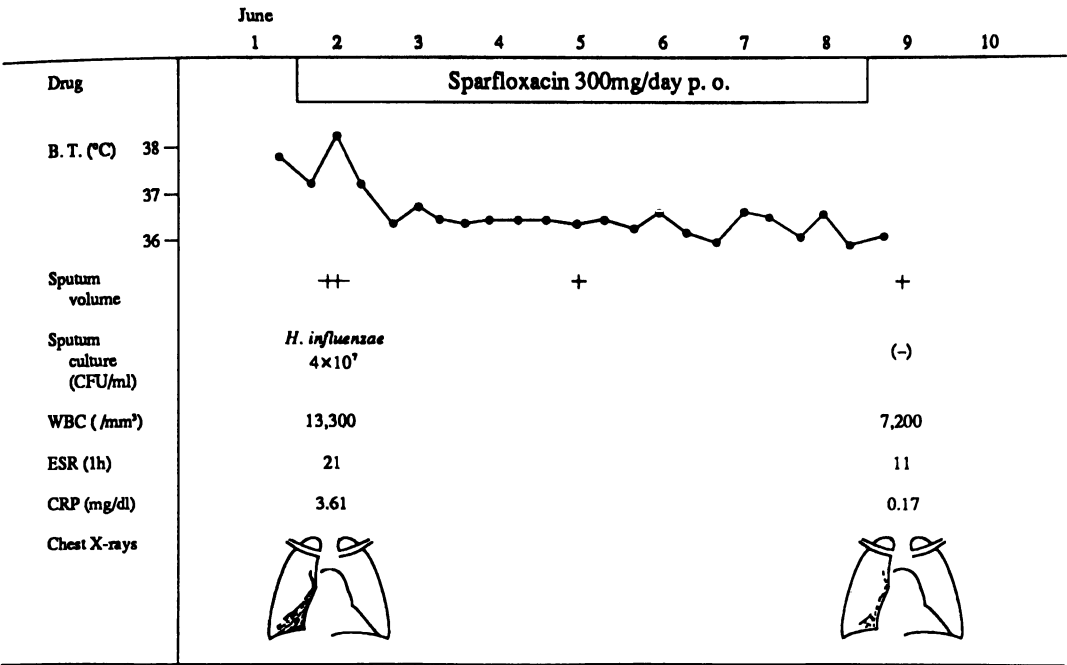


Fig. 1. Clinical course of case no. 1, bronchiectasis

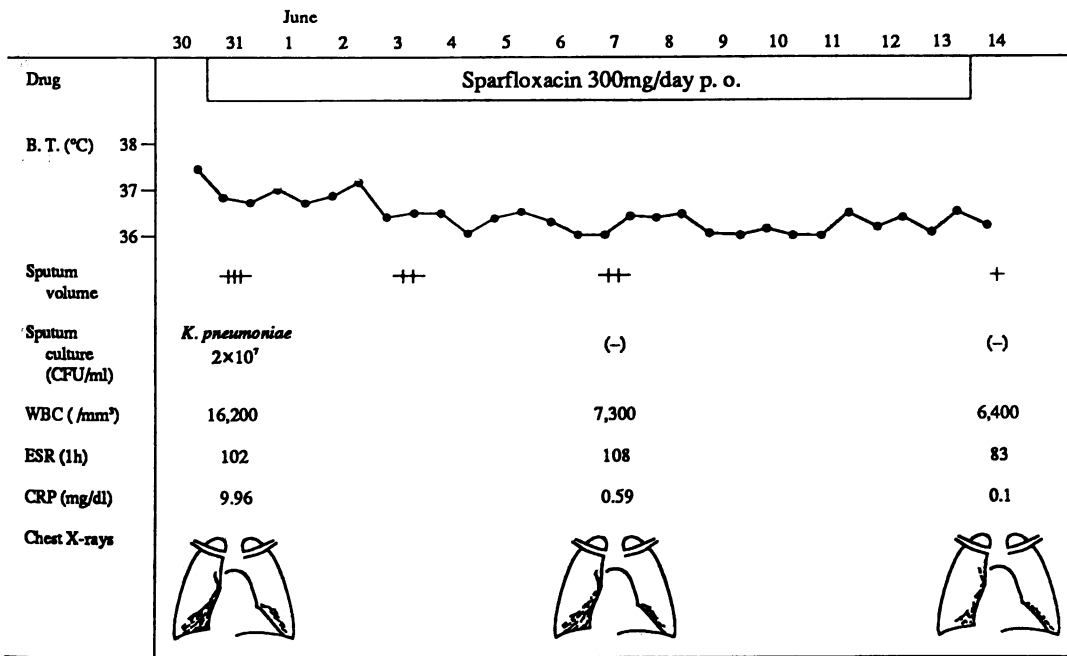


Fig. 2. Clinical course of case no. 2, chronic bronchitis

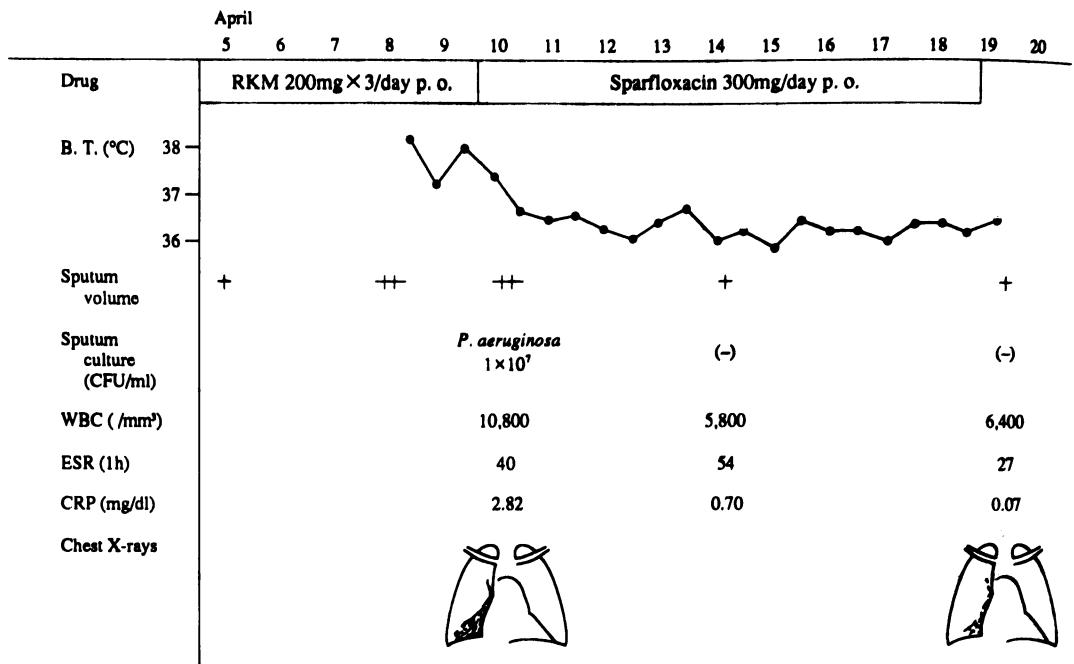


Fig. 3. Clinical course of case no. 5, chronic bronchitis RKM : rokitamycin

る第一選択剤としてはやや難点があった。

Sparfloxacin は、グラム陰性菌をはじめグラム陽性菌、嫌気性菌などに対し幅広い抗菌スペクトルを有し、*S. pneumoniae*、マイコプラズマ、クラミジア、結核菌、非定型抗酸菌などに対しても強い抗菌作用を示すことが報告されており¹⁻⁴⁾、呼吸器感染症に対して非常に有用な薬剤であることが推察される。今回、我々が検討した呼吸器感染症より分離した病原菌に対する本剤の抗菌力も、*S. pneumoniae* において MIC₉₀ は 0.39 µg/ml と ABPC の 0.1 µg/ml に比べて劣るとも OFLX、ENX と比較して非常に優れていた。*H. influenzae*、*B. catarrhalis*、*S. aureus* に対しても本剤は OFLX、ENX、ABPC に比べて非常に優れていた。また、β-lactamase 産生の *H. influenzae* に対しても非常に優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に関しては OFLX、ENX と同程度の抗菌力を示した。

本剤を健康成人に経口投与した際の吸収は良好であり、血中濃度は用量依存的に上昇し、その血中消失半減期は約 16 時間と長いが連続投与時の蓄積性は認められていない⁴⁾。それ故、本剤は呼吸器感染症に対しても 1 日 1 回の投与でも臨床効果が期待できる。我々の成績においても感染症状明確な 6 例の慢性気道感染症 (case no. 6 は感染症状不明確なため効果判定から除外) に対

して本剤 1 日 1 回朝食後 300 mg (case no. 7 のみ 200 mg) を投与し、起炎菌はすべて除菌でき、著効 2 例、有効 4 例と非常に優れた成績であり、また副作用、臨床検査値異常も認めなかった。

以上より、本剤は軽症から中等症の呼吸器感染症に対して 1 日 1 回 300 mg の経口投与にて満足できる臨床効果が得られることが示唆された。

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) 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) 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
5) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測

定法再改訂について (1968 年制定, 1974 年改訂)。
Chemotherapy 29: 76~79, 1981

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON SPARFLOXACIN IN RESPIRATORY INFECTIONS

Yukio Matsumoto, Yuji Sugimoto, Takuya Sakata, Hidemi Teramoto,
Hiroki Chikumi, Mitsunobu Yamamoto, Yutaka Hitsuda and Takao Sasaki
Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University
36-1 Nishi-machi, Yonago 683, Japan

We performed basic and clinical studies on sparfloxacin (SPFX), a new oral pyridonecarboxylic acid, in respiratory infections, with the following results.

1. The MICs of SPFX for causative organisms were measured using the agar dilution method with an inoculum size of 10^5 CFU/ml.

The MICs for 20 strains of *Haemophilus influenzae* were under $0.05 \mu\text{g/ml}$; for 25 strains of *Streptococcus pneumoniae*, $0.2-0.39 \mu\text{g/ml}$; for 20 strains of *Branhamella catarrhalis*, $0.025-0.1 \mu\text{g/ml}$; for 20 strains of *Staphylococcus aureus*, $0.1-12.5 \mu\text{g/ml}$; for 14 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, $0.2-6.25 \mu\text{g/ml}$.

2. Clinical evaluation of SPFX in 7 patients with respiratory infections was excellent in 2, good in 4 and unknown in 1, the efficacy rate being 100%. In all cases, neither side effects nor abnormal laboratory findings were observed.

These results suggest that SPFX is a useful oral antibacterial agent in respiratory infections.