

Sparfloxacin の基礎的、臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・石丸敏之・高木宏治
 下野信行・三角博康・江口克彦・仁保喜之
 九州大学医学部第一内科学教室、
 医療技術短期大学部*

新しく開発された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌薬である sparfloxacin (SPFX) について基礎的、臨床的検討を行った。九州大学第一内科入院患者の臨床材料から分離された各種菌株について、SPFX と対照薬としての enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPF X) の最小発育阻止濃度を測定した。SPFX の MIC₉₀ は *Staphylococcus aureus* 0.39, *Enterococcus faecalis* 0.78, *Escherichia coli* ≤ 0.05, *Citrobacter freundii* 1.58, *Klebsiella pneumoniae* 0.39, *Enterobacter cloacae* 0.10, *Enterobacter aerogenes* 0.78, *Serratia marcescens* 12.5, *Proteus vulgaris* 0.39, *Proteus mirabilis* 3.13, *Pseudomonas aeruginosa* 100, *Acinetobacter calcoaceticus* 0.20 μg/ml であった。この抗菌力はグラム陽性球菌及び *Acinetobacter calcoaceticus* では他の3剤より優れていたものの、*Proteus spp.* では劣っていた。しかし、その他のグラム陰性桿菌では CPF X と同等かやや劣るもので、他の2剤よりも優れるものが多かった。

肺炎4例、気管支炎6例(急性4例、慢性2例)、気管支炎と膀胱炎の重複例1例(急性)、咽頭炎3例、リンパ節炎(疑)2例、感染性粉瘤1例、膀胱炎6例(急性4例、慢性2例)、細菌性赤痢2例のべ26例に SPFX を使用した。症例は20~92歳の男子5例、女子20例で、基礎疾患を有するものが多かった。起炎菌の明らかであったものは呼吸器感染症では *Haemophilus influenzae*、尿路感染症では *Escherichia coli* が多かった。SPFX を1回50~300 mg、1日1~2回、2~25日間の使用により、著効15例、有効9例、無効1例、判定不能1例で、有効率は96.0%であった。副作用として3例に軟便、食欲不振、下痢・頭痛・発汗が認められたほか、臨床検査値異常として好酸球増加が2例に認められた。

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

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薬で、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。

SPFX 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て幅広い抗菌スペクトラムを有し、従来のキノロン系薬が弱かった肺炎球菌、マイコプラズマ、クラミジア、結核菌、非定型抗酸菌などに強い抗菌力を有するとされている¹⁻³⁾。また、SPFX は経口投与による腸管からの吸収が良好で、血中半減期が約16時間と長い為、1日1~2回の分割投与が可能であるといわれている¹⁾。さらに組織への移行が良好であり、尿中への排泄はグルクロン酸抱合体として約30%で、未変化体としては約10%にすぎない。他方、テオフィ

リンやフェンブフェンとの相互作用のないことが報告されており¹⁾、臨床上的有用性が期待されている。

そこで今回、SPFX の臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに、SPFX を臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無、有用性について検討したので報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から、主として昭和63年8月から平成2年2月までの間に分離された *Staphylococcus aureus* 29株、*Enterococcus faecalis* 23株、*Escherichia coli* 28株、*Citrobacter freundii* 27株、*Klebsiella pneumoniae* 28株、*Entero-*

*〒812 福岡市東区馬出3-1-1

bacter cloacae 17 株, *Enterobacter aerogenes* 12 株, *Serratia marcescens* 7 株, *Proteus vulgaris* 16 株, *Proteus mirabilis* 13 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 15 株について、日本化学療法学会標準法に準じて SPFX の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。同時に、対照薬としての ciprofloxacin (CPF), ofloxacin (OFL), enoxacin (ENX) の MIC を測定して比較検討した。なお、測定用培地として Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を用い、接種菌液は感受性ブイヨン培地 (栄研) で一夜増菌培養したものを滅菌生理食塩液で 100 倍に希釈して用いた。

2. 臨床的有用性の検討

昭和 63 年 6 月から平成 2 年 2 月までの間に九州大学第一内科で治療を受けた外来および入院患者のうち、本試験参加の同意の得られた肺炎 4 例、気管支炎 6 例 (急性 4 例、慢性 2 例)、気管支炎・膀胱炎 1 例 (急性)、咽頭炎 3 例、リンパ節炎 (疑) 2 例、感染性粉瘤 1 例、膀胱炎 6 例 (急性 4 例、慢性 2 例)、細菌性赤痢 2 例ののべ 26 例に SPFX を投与し、その臨床効果と副作用の有無を観察した。

SPFX の投与方法は 1 回 50~300 mg を 1 日 1~2 回、主として 1 日量 100~200 mg を食後に内服させることとした。投与期間は原則として 2~14 日間としたが、なかには 25 日間と、長期間使用したものもあった。また、他の抗菌薬やステロイド薬は併用しないこととした。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と起炎菌の消失、検査成績の正常化などによった。すなわち、自覚症状の改善とともに起炎菌の消失、検査成績の正常化がみられたものを「有効」とし、とくに 1 週間以内に有効であったものを「著効」とした。自覚症状の改善がみられても検査成績の改善が不充分のときや、自覚症状の改善が充分でなかったとき「やや有効」とした。さらに、自覚症状の改善や検査成績の正常化がみられなかったとき「無効」とした。また、基礎疾患のため、感染症の有無、臨床効果の判定が明確でなかったものを「判定不能」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長を「菌消失」、「菌減少」、「菌不変」、「菌交代」と判定し、起炎菌を明らかにし得なかったときは「不明」とした。なお、喀痰の喀出が止まり、菌検索をし得なかった場合は「菌消失」とした。

副作用については患者の訴えをよく聞き、臨床症状の詳細な観察を行うとともに、血液学的検査、血液生化学

的検査、尿検査などをできるだけ定期的に実施し、その成績の変動を観察した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離株について測定した SPFX, CPF, OFL および ENX の MIC 分布範囲, MIC₉₀, MIC₅₀ 値を Table 1 に示した。

S. aureus 29 株に対する SPFX の MIC はすべて 0.78 μg/ml 以下であった。MIC₉₀ 値は 0.39 μg/ml で、MIC₅₀ 値は 0.10 μg/ml と非常に優れたものであり、CPF, OFL より 2 管、ENX より 4 管優れていた。*E. faecalis* に対する MIC₉₀ 値は 0.78 μg/ml で、MIC₅₀ 値は 0.39 μg/ml とやや高値であったが、他剤より 1~4 管優れた成績であった。

一方、*E. coli* には SPFX はすべて 0.20 μg/ml 以下で、MIC₉₀ 値が 0.05 μg/ml 以下と非常に優れた抗菌力であり、CPF と同等で、OFL, ENX より 1~2 管優れていた。*C. freundii* に対する MIC₉₀ 値は 1.56 μg/ml であり、OFL と同等で、ENX より 2 管優れていた。しかし CPF より 2 管劣っていた。*K. pneumoniae* はすべて 0.39 μg/ml 以下で、MIC₉₀ 値は 0.05 μg/ml 以下であり、CPF と同等で、OFL, ENX より 2~3 管優れていた。*E. cloacae* はすべて 0.10 μg/ml 以下で MIC₉₀ 値は 0.05 μg/ml 以下であり、*E. aerogenes* では MIC₉₀ 値が 0.78 μg/ml で、MIC₅₀ 値は 0.05 μg/ml 以下と優れており、CPF よりやや劣るが他の 2 剤より優れていた。*S. marcescens* では MIC₉₀ 値は 12.5 μg/ml、MIC₅₀ 値も 0.20 μg/ml とやや劣っていたが、OFL, CPF と同等で、ENX より 2 管優れていた。*P. vulgaris*, *P. mirabilis* では SPFX の MIC₉₀ 値はそれぞれ 0.39, 3.13 μg/ml で、MIC₅₀ 値も 0.10, 0.39 μg/ml であり、CPF より 3~4 管、他の 2 剤にも 1 管近く劣っていた。*P. aeruginosa* に対しては SPFX は 0.1~>100 μg/ml に分布し、MIC₉₀ 値は 0.78 μg/ml、MIC₅₀ 値は 100 μg/ml で、100 μg/ml 以上の株が 11.1% に認められた。これは CPF より 2 管劣ったが、他の 2 剤とはほぼ同等であった。*A. calcoaceticus* では SPFX の MIC₉₀ 値は 0.20 μg/ml であり、他の 3 剤と比べ 1~3 管優れた成績であった。

2. 臨床的有用性

SPFX を臨床応用した症例は Table 2 に示すように、肺炎 4 例、気管支炎 6 例、気管支炎と膀胱炎の重複

Table 1. Antimicrobial activity of sparfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin and enoxacin

Organisms (n)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (29)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.10	0.39
	ciprofloxacin	0.2~1.56	0.78	1.56
	ofloxacin	0.39~3.13	0.78	1.56
	enoxacin	0.78~12.5	1.56	6.25
<i>Enterococcus faecalis</i> (23)	sparfloxacin	0.39~1.56	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.39~1.56	0.78	1.56
	ofloxacin	1.56~3.13	3.13	3.13
	enoxacin	3.13~25	6.25	12.5
<i>Escherichia coli</i> (28)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	≤ 0.05
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	≤ 0.05
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.10	0.10
	enoxacin	0.1~1.56	0.20	0.20
<i>Citrobacter freundii</i> (27)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 12.5$	0.39	1.56
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.10	0.39
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 6.25$	0.39	1.56
	enoxacin	0.1~12.5	0.39	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (28)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.39$	≤ 0.05	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.78$	≤ 0.05	0.39
	ofloxacin	0.1~1.56	0.20	0.78
	enoxacin	0.1~6.25	0.39	3.13
<i>Enterobacter cloacae</i> (17)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.1$	≤ 0.05	0.10
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.1$	≤ 0.05	≤ 0.05
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.39$	0.20	0.39
	enoxacin	0.1~0.78	0.20	0.78
<i>Enterobacter aerogenes</i> (12)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 6.25$	≤ 0.05	0.78
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 6.25$	≤ 0.05	0.20
	ofloxacin	0.1~12.5	0.20	1.56
	enoxacin	0.2~50	0.20	1.56
<i>Serratia marcescens</i> (7)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 12.5$	0.20	12.5
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 6.25$	0.10	6.25
	ofloxacin	0.1~12.5	0.20	12.5
	enoxacin	0.1~50	0.20	50
<i>Proteus vulgaris</i> (16)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.39$	0.10	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.1$	≤ 0.05	≤ 0.05
	ofloxacin	0.1~0.39	0.20	0.39
	enoxacin	0.1~0.39	0.20	0.39
<i>Proteus mirabilis</i> (13)	sparfloxacin	0.1~3.13	0.39	3.13
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.39$	≤ 0.05	0.20
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.20	0.78
	enoxacin	0.1~3.13	0.20	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27)	sparfloxacin	0.1~100<	0.78	100
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 100$	0.20	50
	ofloxacin	0.2~100<	1.56	100
	enoxacin	0.39~100<	1.56	100<
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (15)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.39$	≤ 0.05	0.20
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.39$	0.20	0.39
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.39$	0.39	0.39
	enoxacin	0.1~3.13	1.56	1.56

Table 2-1. Clinical results of cases treated with sparfloxacin

No	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Dose of sparfloxacin (mg×days)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	M.A.	74	M	pneumonia	pleurisy	<i>H. influenzae</i>	100×2×8	good	eradicated	—
2	S.T.	58	F	pneumonia	—	normal flora	200×1×15	good	unknown	—
3	F.Y.	61	F	pneumonia	—	<i>E. cloacae</i>	200×1×25	good	eradicated	—
4	S.U.	77	F	pneumonia	chronic bronchitis, hypertension	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. aerogenes</i>	200×1×21	poor	eradicated	—
5	T.S.	68	F	1) acute bronchitis 2) acute cystitis	depressive psychosis, hypertension	1) not done 2) <i>K. pneumoniae</i>	100×2×4	excellent	1) unknown 2) eradicated	anorexia
6	M.W.	20	F	acute bronchitis	—	not done	200×1×5	excellent	unknown	—
7	M.K.	36	F	acute bronchitis	—	not done	200×1×5	excellent	unknown	—
8	M.I.	25	F	acute bronchitis	—	normal flora	100×2×5	excellent	unknown	—
9	T.N.	55	F	acute bronchitis	pleural adhesion	<i>S. aureus</i>	100×2×12	good	eradicated	—
10	K.S.	58	F	chronic bronchitis acute exacerbation	pulmonary cyst M.'s syndrome	<i>H. influenzae</i>	200×1×3 200×1×10	good	eradicated	—
11	M.S.	78	F	chronic bronchitis acute exacerbation	rheumatoid arthritis	<i>P. aeruginosa</i>	100×1×7	good	unknown	—
12	K.M.	50	F	acute pharyngitis	SLE	normal flora	100×1×2	excellent	unknown	—
13	A.S.	43	F	acute pharyngitis	—	not done	200×1×3	excellent	unknown	—
14	T.Y.	37	M	acute pharyngitis	diabetes mellitus	normal flora	200×1×5	good	unknown	—
15	H.S.	24	F	lymphadenitis	—	not done	100×1×2	excellent	unknown	—
16	Y.H.	58	M	lymphadenitis susp.	malignant lymphoma	not done	200×2×6 100×2×4	unknown	unknown	—
17	T.K.	69	M	infectious atheroma	chronic bronchitis, hyperuricemia	not done	200×1×19	good	unknown	—
18	U.S.	67	F	acute cystitis	urethral stone	<i>E. faecalis</i>	100×1×4	excellent	eradicated	—
19	F.S.	92	F	acute cystitis	arteriosclerosis, masked depression	<i>E. coli</i>	100×2×5	excellent	eradicated	—

M.: Menier SLE: systemic lupus erythematosus

Table 2-2. Clinical results of cases treated with sparfloxacin

No	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Dose of sparfloxacin (mg×days)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
20	K.W.	62	F	acute cystitis	progressive systemic sclerosis, bronchitis	normal flora	50×2×7	excellent	unknown	—
21	A.S.	42	F	acute cystitis	diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	50×2×10	good	eradicated	—
22	M.I.	71	F	chronic cystitis	hydronephrosis	<i>E. coli</i> B group streptococci	100×2×7	excellent	eradicated	headache, diaphoresis, diarrhea
23	K.I.	67	F	chronic cystitis	—	<i>E. coli</i>	50×2×4 50×1×14	excellent	eradicated	soft stool
24	M.O.	77	M	bacillary dysentery	cerebral infarction, corneal herpes	<i>S. flexneri</i> II a	300×1×5	excellent	eradicated	—
25	T.U.	42	F	bacillary dysentery	—	<i>S. flexneri</i> II a	300×1×5	excellent	eradicated	—

例1例, 咽頭炎3例, リンパ節炎(疑)2例, 感染性粉瘤1例, 膀胱炎6例, 細菌性赤痢2例のべ26例であった。症例は20~92歳の男子5例, 女子20例で, 平均年齢は56.4歳であった。これら症例の多くは何らかの基礎疾患を有しており, 感染症の誘因, 難治性要因となっているものであった。

起炎菌として明らかにできたものは, 呼吸器感染症では *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa* で, 正常菌叢のみであったものが4例, 検査出来なかったものが4例であった。膀胱炎例では *E. coli* が3例, *E. faecalis* 1例, *K. pneumoniae* 1例, *E. coli* と B 群 streptococci の複数菌によるものが1例であった。1例は正常菌叢であった。その他の感染症では赤痢の2例に *Shigella flexneri* II a が認められた。SPFX の使用量は, 1日量 50~400 mg, 分1~2であったが, 多くは1日量 100~200 mg の投与であった。

臨床効果は, 肺炎の4例では有効3例, 無効1例で, 起炎菌が *H. influenzae*, *E. cloacae* および正常菌叢であった各1例は有効で, *K. pneumoniae* と *E. aerogenes* の複数菌による例が無効であった。急性気管支炎の5例では, 著効4例, 有効1例で, 慢性気管支

炎の急性増悪例の2例も有効であった。*S. aureus*, *H. influenzae* および *P. aeruginosa* によるものはいずれも有効であった。急性咽頭炎の3例では著効2例, 有効1例であった。そこで, 呼吸器感染症14例の有効率は92.9%であった。一方, 急性膀胱炎の5例は著効4例, 有効1例であり, 慢性膀胱炎の2例はいずれも著効で, 急性気管支炎を合併した膀胱炎も含めてすべて有効以上であった。また, リンパ節炎(疑)2例のうち1例は著効であったが, 他の1例は感染症の根拠が明確でなく, 判定不能とした。感染性粉瘤の1例は有効であり, 細菌性赤痢2例はいずれも著効であった。SPFX 使用例26例全体での有効率をみると, 著効15例, 有効9例, 無効1例, 判定不能1例となり, 有効率は96.0%であった。また1日使用量による有効率には差がなかった。

細菌学的効果は呼吸器感染症の起炎菌の *H. influenzae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* はいずれも消失し, 尿路感染症の起炎菌の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, B 群 streptococci もすべて消失した。そこで, 全体でみると菌消失13例, 不明13例で, 菌消失率は100%であった。

副作用として食欲不振, 軟便, 下痢・頭痛・発汗の主

Table 3-1. Laboratory findings of cases treated with sparfloxacin

No.	Hemanalysis							CRP	ESR	Liver function					Renal function					CA-T	MpHA	Urinalysis	
	Hb	RBC	Ht	WBC	Neuro	Eosino	Plts			GOT	GPT	AL-P	LDH	γ-GTP	BUN	Cr	Na	K	Cl			protein	sugar
1	11.9	365	36.0	7100	51	7	14.4	1.2	32	19	6	219	479	15	14	1.0	143	3.8	107	64	<20	-	-
	11.8	358	35.6	4700	45	9	20.5	0.2>	8	27	13	212	494		28	1.2						-	-
2	13.2	439	43.0	11300	96	0	18.7	2.8	18	17	8	53	300	8	12.2	0.8	140	4.9	100			±	-
	11.4	408	39.0	3500	44	0		0.1	26	17	9	46	290	4	14.9	0.7	143	4.9	102			-	-
3	10.3	377	32.0	19300	94	0	20.6	15.0	45	19	13	102	433	30	15.4	0.9	142	4.1	105			±	-
	(10.8)	(421)	(35.0)	(3200)	(61)	(1)		(0.5)	(40)	(27)	(21)	(120)	(409)	(41)	(13.0)	(0.8)	(141)	(4.6)	(104)			(-)	(-)
4	11.0	413	36.0	8500	66	1	28.7		22	18	14	92	343	15	20.1	0.9						-	-
	10.0	377	34.0	4200	57	13			12	22	12	104		28	19.6	1.0	140	4.4	106			-	-
5	14.1	494	42.0	11100	85	4	33.3	0.5	22	19	4	268	441	13	15	0.6	144	4.0	105			-	-
	13.9	495	41.6	8300	66	2	36.7	0.2	26	17	10	269	409	10	14	0.7						-	-
6	11.6	380	34.6	6000	67	3	32.6																
7	13.0	420	38.5	5600			20.8	0.9	15	12	14	146	384	8	8	0.6	140	4.0	103	80		-	-
	12.6	404	36.9	4400	58	2	31.8		8	11	12	147	341	7	14	0.7	143	4.0	105			-	-
8	13.3	466	39.5	8270	63	3	26.6	0.7		17	15	227	303	9	9	0.4	141	4.3	104	32	<20	-	-
	12.9	457	38.0	6010	44	7	27.5	0.2>	7													<20	-
9	12.3	393	38.0	10100	78	0	35.9	4.8	75	13	8	228	398	18	16	0.6				<4	<20	-	-
	12.8	405	39.3	6500	67	1	27.7	0.2	20	20	21	248	332	22	15	0.6						8	<20
10	13.6	431	40.1	3600	36	2	14.4	0.2>	7	26	9	156	353	7	10	0.6				8	40	-	-
	12.6	416	38.5	3100	36	3	42.4	0.2>		25	10	128	319	7	14	0.7	144	4.3	102			8	20
11	12.7	497	41.6	12700	86	0	39.1	2.1	39	25	9	258	569	10	21	0.7	144	4.9	101	64	<20	-	-
12	13.5	443	41.7	8900	75	3	23.2	2.5	38	14	7	136	417	18	20	0.8				16	<20	-	-
	12.3	391	37.5	7000	77	2	26.1	0.2>	40	16	7	129	441	15	18	0.7						8	<20
13	10.4	396	33.0	4800	54	1	31.1	0.6	29	15	11	140	390	10	10	0.5	139	4.5	101	32	<20	-	-
	9.3	362	30.2	6000	39	0	38.6	0.2>	9	15	15	134	320	10	12	0.7	139	4.2	102			32	<20
14	15.6	503	44.4	6300	64	3	20.8	0.2>	2	22	29	153	354	66	12	0.7	140	4.2	105	8	<20	±	+
	16.2	497	43.3	6300	71	7	22.4	0.3	3	34	37	190	509	76	10	0.7						<4	<20
15	12.6	393	36.6	7400			22.1	0.2>		12	11	120		15	13	0.6	142	4.2	107	16	80		
16	14.5	490	43.5	10000	74	8	27.3	2.0	48	50	40	321	997	143	16	1.0	141	4.1	104	4	<20	-	-
	14.0	485	43.3	5300	(59)	(24)	22.2	2.3	98	42	20	300	1447	120	16	1.2	(139)	(4.5)	(102)			(8)	(40)
17	15.4	491	45.3	7500	61	2	32.0		10	19	12	188	402	14	22	1.2	144	4.4	103			-	-
	14.9	487	45.3	7400	52	1	28.2		(7)	(23)	(13)	(165)	(389)	(13)	17	1.2						-	-
18	11.6	452	36.1	4400	63	4	27.8	0.3	13	22	16	214	454	14	14	0.9	142	4.6	102	<4		-	-
	10.7	423	34.1	3900	57	7	24.8	0.2>	10	21	12	189	446	12	13	0.7						-	-
19																						#	±

CA-T: cold agglutination test MpHA: mycoplasma indirect hemagglutination test

(): values in parenthesis are obtained during therapy

Table 3-2. Laboratory findings of cases treated with sparfloxacin

No.	Hemanalysis							CRP	ESR	Liver function					Renal function					CA-T	MPhA	Urinalysis	
	Hb	RBC	Ht	WBC	Neutro	Eosino	Plts			GOT	GPT	AL-P	LDH	γ -GTP	BUN	Cr	Na	K	Cl			protein	sugar
20	14.3	474	43.7	19900	96	0	24.4	0.2>	4	24	24	134	630	11	26	0.7	142	4.2	99			#	-
	13.6	444	40.9	12000	90	0	21.6			17	6	114	593	12	20	0.8							#
21	10.9	385	34.2	4900	57	0	28.6			13	13	140	373	10	9	0.7							-
	10.5	379	33.2	5000	42	1	25.2			17	13	138	393	10	11	0.7							-
22	11.5	409	35.6	4800	59	4	18.8	0.2>	14	20	10	255	416	12	36	2.3	144	4.3	106			#	-
	11.0	393	34.5	4700	54	5	17.2			15	8		334		30	2.3	143	4.7	106				#
23	11.2	364	33.5	4800	53	2	20.3	0.2>	3	19	11	201	374	18	20	0.6							-
	10.9	349	32.2	3900	52	0	19.3			19	14	200	346	18	16	0.6	142	4.1	106				
24	11.9	367	35.4	7800	67	0	37.9	5+	34	19	25	99	566	3	12	1.1	141	4.2	102				-
	13.2	413	39.9	8500	57	7	37.0			23	31	140	408	3	20	1.4	140	4.2	97				
25	14.0	452	41.8	6400	58	1	18.5	6+	15	13	10	111	344	3	14	1.1	142	4.3	101				+
	12.6	407	38.5	7700	64	1	25.2			17	19	115	361	1	15	0.9	141	4.9	100				

として消化器症状が3例、12.0%に認められた。いずれも症状としては重篤なものではなく、中止あるいは投与継続中にすみやかに消失した。臨床検査値異常としてTable 3にみられるように、2例に好酸球増加を認め、発現率は8%であった。

III. 考 察

近年、ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の開発は目ざましいものがあり、とりわけフッ素を導入したニューキノロン剤の開発が顕著である。ニューキノロン剤の特徴としては、その幅広い抗菌力と優れた抗菌力、良好な組織移行によって多くの感染症を適応疾患としうが、グラム陽性球菌とくに肺炎球菌に対する抗菌力が弱いこと、解熱鎮痛剤との併用での副作用の発現が問題となることなどが欠点とされている¹⁾。SPFXはこれらの欠点を克服すべく開発された薬剤で、構造上からはアミノ基と2個のフッ素原子を有し、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌のみならずマイコプラズマ、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力を有するのが特徴である。

我々の検討した臨床分離菌に対する抗菌力をみてみると、MIC₉₀は*S. aureus* 0.39, *E. faecalis* 0.78, *E. coli* ≤ 0.05, *C. freundii* 1.56, *K. pneumoniae* 0.39, *E. cloacae* 0.10, *E. aerogenes* 0.78, *S. marcescens* 12.5, *P. vulgaris* 0.39, *P. mirabilis* 3.13, *P. aeruginosa* 100, *A. calcoaceticus* 0.20 μg/mlであり、優れた成績であった。とくにグラム陽性菌には

CPF_X, OFL_X, EN_Xよりも非常に優れたものであった。なかでも*S. aureus*のMIC₉₀は0.39 μg/mlであり、近年問題となっている methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)にも優れた抗菌力があると考えられる⁵⁾。これらの成績は他施設での成績ともほぼ一致している¹⁾。さらに我々の検討し得なかった呼吸器感染症の起炎菌として多い *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Branhamella catarrhalis*, *H. influenzae* に対する SPFX の MIC₉₀ を全国集計でみてみると、それぞれ 0.39, 0.78, 0.05, 0.025 μg/ml であり、非常に優れた抗菌力が認められている¹⁾。小島ら²⁾は *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, MRSA に対する SPFX の MIC₉₀ を 0.2, 0.2, 0.39 とほぼ同様の成績を報告している。

グラム陰性菌については殆どの菌株が ≤ 0.05~0.78 μg/ml で発育阻止されたが、*C. freundii*, *S. marcescens* では 12.5 μg/ml の株が 1~2 株認められた。また、*P. aeruginosa* では 100 μg/ml 以上の株が SPFX, CPF_X, OFL_X, EN_X に対してそれぞれ 3 株が認められ、現在問題となっているキノロン耐性緑膿菌の増加がうかがわれた。今後の薬剤感受性分布の動向に注意する必要がある。これらのグラム陰性菌に対する SPFX の抗菌力は同時に測定した CPF_X, OFL_X, EN_X と比較すると、*A. calcoaceticus* では他の 3 剤より優れたものの *Proteus* spp. では劣っていた。しかしその他のグラム陰性桿菌では CPF_X と同等かやや劣るものの、他の 2 剤よりも優れるものが多かった。さ

らに、*Salmonella* spp. や *Shigella* spp. に対する SPFX の抗菌力がすべて $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止しており¹⁾、腸管感染症に対しても十分に有用であるといえる。

つぎに SPFX の吸収、排泄については検討できなかったが、健康成人に 200 mg および 300 mg を食後投与したときの SPFX の C_{max} はそれぞれ 0.72 、 $1.10 \mu\text{g/ml}$ 、血中半減期 $T_{1/2}$ が 16.4 、 17.1 時間、尿中排泄率は 13.7 、 10.2% と報告されている¹⁾。この成績からみると尿中排泄率が低いものの抗菌力から考えると十分な濃度が得られており、1日1～2回の投与法を可能にするものである。

SPFX の臨床応用は呼吸器感染症 14 例、尿路感染症 7 例 (1 例重複例)、リンパ節炎 (疑)、腸管感染症各 2 例、感染性粉瘤 1 例のべ 26 例に行った。SPFX の使用量は 1 日 $50\sim 400 \text{ mg}$ 、2～25 日間であったが、臨床効果は著効 15 例、有効 9 例、無効 1 例、判定不能 1 例で有効率は 96.0% と優れたものであった。疾患別では呼吸器感染症が 92.9% であったが、尿路感染症やその他の感染症では 100% であった。全国集計の内科領域の成績では呼吸器感染症全体で 84.4% 、尿路感染症で 88.9% という成績¹⁾ が出ており、我々の成績はより優れたものといえる。また、マイコプラズマ、クラミジア肺炎でも 87.5% の有効性が得られているのは注目に値する。しかし、びまん性汎細気管支炎では 60.7% の有効性とどまっているのは、疾患の性質上仕方ないことかもしれない。

細菌学的効果を見ると、我々の症例では *H. influenzae*、*S. aureus*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. faecalis* などの消失率は良好であった。全国集計は呼吸器疾患で消失率は 78.4% で、*S. pneumoniae*、*S. aureus*、*H. influenzae* は $87\sim 95\%$ の消失率が得られており、SPFX の抗菌力を反映して十分に有効性を発揮しているといえる¹⁾。

副作用として食欲不振、軟便、下痢・頭痛・発汗が 3 例に認められ、発現率は 12.0% であった。全国集計では 2754 例での副作用発現率が 4.8% で、消化器症状が 2% と最も多く、ついで発疹などのアレルギー症状が 1.6% と多くなっている¹⁾。中枢神経系の副作用は 0.6% と低率にとどまっており、不眠、ふらつきといったものも少ないようである。痙攣も認められていない。これらの副作用は 1 回投与量というより、1 日投与量が 300 mg 以上になると増加するようである。臨床検査値異常として好酸球増加が 2 例に認められ、全国集計でも好酸球増加が最も多かったが、そのほかに GOT、GPT の上昇が認められている¹⁾。

以上の成績から SPFX は呼吸器感染症、尿路感染症などに有用な薬剤であると考えられた。

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) Nakamura S, et al.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AT-4140, a new broad-spectrum quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1167～1173, 1989
- 3) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S: *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1980～1988, 1989
- 4) 永武 毅: 新しいキノロン剤治療の現状と将来, 臨床-内科-。化学療法の領域 7: 85～93, 1991
- 5) 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON SPARFLOXACIN

Yoshiro Sawae, Kaoru Okada, Toshiyuki Ishimaru, Koji Takaki,
Nobuyuki Shimono, Hiroyasu Misumi, Katsuhiko Eguchi
and Yoshiyuki Niho

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and
School of Health Science, Kyushu University
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

We performed laboratory and clinical studies on sparfloxacin (SPFX), a new oral pyridonecarboxylic acid antimicrobial, with the following results.

1) Bacteriological evaluation

The MIC₉₀ values of SPFX determined for the clinical isolates were as follows: *Staphylococcus aureus* 0.39; *Enterococcus faecalis* 0.78; *Escherichia coli* \leq 0.05; *Citrobacter freundii* 1.56; *Klebsiella pneumoniae* 0.39; *Enterobacter cloacae* 0.10; *Enterobacter aerogenes* 0.78; *Serratia marcescens* 12.5; *Proteus vulgaris* 0.39; *Proteus mirabilis* 3.13; *Pseudomonas aeruginosa* 100; *Acinetobacter calcoaceticus* 0.20 μ g/ml. These values of SPFX were lower as compared with the other 3 quinolones for Gram-positive cocci and *Acinetobacter calcoaceticus* except for *Proteus* spp. In contrast, the values of SPFX were equal or slightly higher than those of CPMX, but lower than the other 2 quinolones for the other Gram-negative rods.

2) Clinical evaluation

The clinical efficacy of SPFX was evaluated for a total of 25 patients, 4 with pneumonia, 6 with bronchitis, 1 with bronchitis and cystitis, 3 with pharyngitis, 2 with lymphadenitis (suspected), 1 with infectious atheroma, 6 with cystitis and 2 with bacillary dysentery. The patients consisted of 5 males and 20 females aged 20 to 92 years, and most of them had underlying diseases. The main isolated pathogens were *Haemophilus influenzae* in respiratory diseases and *Escherichia coli* in urinary tract infections. The clinical efficacy of SPFX in the dosage regimen of 50 to 300 mg, once to 2 times daily for 2 to 25 days, was: excellent in 15 cases, good in 9, poor in 1, and unknown in 1, the efficacy rate being 96.0%. The side effects observed in 3 cases were soft stool, anorexia and diarrhea/headache/diaphoresis. An increase in eosinophil count was observed in two cases in the laboratory testing.