

呼吸器感染症における sparfloxacin の有用性 および喀痰内移行に関する検討

山田穂積・加藤 収・日浦研哉・青木洋介
黒木茂高・中田晴雄・末岡尚子
佐賀医科大学内科*

我々は呼吸器感染症を対象に、新しい広域スペクトラムのキノロン剤である sparfloxacin の臨床的検討と喀痰内移行について検討し、以下の成績を得た。

1. 呼吸器感染症 8 例に 300 mg の sparfloxacin を 1 日 1 回投与で連日投与した。7 日目の本剤投与後 4 時間における sparfloxacin の喀痰内濃度は $2.39 \pm 1.26 \mu\text{g/ml}$ であり、血中濃度は $1.81 \pm 1.35 \mu\text{g/ml}$ であった。なお、本剤の喀痰内移行率は 1.49 ± 0.45 であった。

2. 薬剤投与前分離菌 20 株中 18 株について sparfloxacin の MIC 値を測定した。MIC 値は *Haemophilus influenzae* 9 株 $0.013 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pneumoniae* 5 株 $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, *Branhamella catarrhalis* 2 株 $0.10 \mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株 $0.78 \mu\text{g/ml}$, *Pasteurella multocida* 1 株 $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。また、本剤投与後に分離された *Haemophilus influenzae* 2 株の MIC 値はそれぞれ $0.05 \rightarrow 1.56 \mu\text{g/ml}$, $0.78 \rightarrow 3.13 \mu\text{g/ml}$ と感受性の低下が認められた。

3. 呼吸器感染症 24 例（急性気管支炎 6 例、肺炎 4 例、気管支拡張症 7 例、びまん性汎細気管支炎 4 例、慢性気管支炎 3 例）に対する sparfloxacin の有効率は 91.7% であり、細菌学的効果は分離菌 20 株中 17 株が消失し、除菌率 85% であった。なお、本剤による重篤な副作用は見られず、1 例に口内炎と舌炎が認められたが、投薬中止のみで速やかに消失した。

Key words : Sparfloxacin, 呼吸器感染症, 喀痰内移行

Sparfloxacin は大日本製薬(株)にて開発された新しい経口用ピリドンカルボン酸系薬剤である。本剤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もつ化合物であり¹⁾、抗菌スペクトラムは極めて広く、グラム陽性菌、グラム陰性菌、マイコプラズマ、クラミジア、緑膿菌、非定型抗酸菌などに抗菌作用を有し、抗菌力は既存の同系薬剤の中では最も強い部類に属する^{2, 3)}。

今回、我々は sparfloxacin の呼吸器感染症に対する有用性と喀痰内移行について検討を行ったので報告する。

I. 対象と方法

1. 喀痰内移行

1) 対象症例：喀痰量が 1 日 20~80 ml 見られた患者 8 例（びまん性汎細気管支炎 (DPB) 3 例、気管支拡張症 3 例、慢性気管支炎 1 例、多発性肺嚢胞の二次感染 1 例）を対象にして急性増悪時に sparfloxacin を投

与した。

2) 投与方法および測定法：sparfloxacin は 1 日 1 回 300 mg を朝食後に内服させ、3~4 時間後に血液と一回喀出痰を採取した。検体採取は連日投与の 7 日目 (8 例) と 14 日目 (3 例) で行い、検体は薬剤濃度測定まで -20°C で凍結保存した。Sparfloxacin の濃度測定は *Escherichia coli* Kp 株を検定菌とするアガーウェル法を用いて、標準希釈系列で得られた検量線から算定した。

2. 分離菌の MIC 測定

全対象患者 24 例より薬剤投与前に分離された 5 菌種 20 株中 18 株および薬剤投与後に分離された 2 菌種 3 株中 2 株について *in vitro* の抗菌力を MIC 値で測定した。分離株 23 株の内訳は *Haemophilus influenzae* 12 株, *Streptococcus pneumoniae* 5 株, *Branhamella catarrhalis* 3 株, *Pseudomonas aeruginosa* 2 株, *Pasteurella multocida* 1 株の合計 23 株であり、この内投与前検出の *H. influenzae* 1 株と *B. catarrhalis* 1

*〒849 佐賀市鍋島 5-1-1

Table 1. Penetration of sparfloxacin into sputum

Age	Sex	Diagnosis	Body weight (kg)	Doses (mg)	Penetration of sparfloxacin into sputum sputum/serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)		Case no.
					7 days	14 days	
50	M	diffuse panbronchiolitis	44	300	2.84/1.16 (2.45)	3.82/not tested	No.11
60	M	acute bronchitis with cystic lung	59	300	0.66/0.43 (1.53)	0.57/0.24 (2.38)	No.8
48	F	bronchiectasis	52	300	1.66/1.14 (1.46)	2.13/1.17 (1.82)	No.7
60	M	chronic bronchitis	53	300	2.04/1.39 (1.47)		No.9
40	M	bronchiectasis	55	300	1.37/1.02 (1.34)		No.4
64	F	bronchiectasis	47	300	2.86/2.81 (1.02)		No.6
70	F	diffuse panbronchiolitis	47	300	4.78/4.66 (1.03)		No.1
62	F	diffuse panbronchiolitis	44	300	2.93/1.85 (1.58)		No.2

(): penetration ratio

株および投与後検出の *P. aeruginosa* 1 株を除き、sparfloxacin に対する MIC 値を測定した。MIC 測定は日本化学療法学会標準法に基づいて $1 \times 10^6/\text{ml}$ の菌に対する MIC 値を測定した。

3. 臨床検討

1) 対象症例: 佐賀医科大学内科にて治療した入院または外来患者で、呼吸器感染症を有する 24 例を対象とした。対象患者は男 10 例、女 14 例で、年齢は 19~82 歳 (平均 52.6 歳) であった。疾患別では急性気管支炎 6 例、肺炎 4 例、気管支拡張症急性増悪 7 例、慢性気管支炎急性増悪 3 例、DPB 急性増悪 4 例であり、急性気管支炎には肺嚢胞症と気管支喘息の二次感染各 1 例が含まれる。また、合併症は慢性副鼻腔炎 3 例、肺嚢胞症 2 例、気管支喘息、アレルギー性肺アスペルギルス症 (ABPA)、肝障害の各 1 例であり、喀痰分離菌は前述のごとくであった。

2) 投薬方法: Sparfloxacin は 300 mg を 1 日 1 回経口投与した。投与期間は 5~15 日間 (平均 10.7 日間) であった。

3) 臨床評価: 臨床効果判定は投薬後の①発熱、咳嗽、膿性痰などの自覚所見、②白血球数、CRP、血沈など急性炎症所見、③胸部 X 線写真、④原因菌に対する効果を基準にして著効、有効、やや有効、無効の判定を行った。なお、原因菌に対する効果は除菌率で評価した。また、有効以上の症例で有効率 (%) を算定した。副作用発現については、アレルギー症状 (皮疹、発熱など)、消化器症状 (食欲不振、胃不快感、下痢など)、その他の自覚症状の発現の有無を厳重に観察し、投薬前後で行った血液検査、尿検査の成績で臨検値異常変動の発現の有無を確認した。最終的臨床評価は臨

床効果と副作用から本剤の呼吸器感染症に対する有用性を判定した。

II. 成 績

1. 喀痰内移行

慢性気道疾患患者 8 例での sparfloxacin 300 mg の 1 日 1 回連日投与における血中濃度と喀痰内濃度の結果を Table 1 に示した。投与開始 7 日目の測定値は内服後 3~4 時間で血中濃度 $1.81 \pm 1.35 \mu\text{g/ml}$ (平均 \pm SD, $n=8$)、喀痰内濃度 $2.39 \pm 1.26 \mu\text{g/ml}$ (平均 \pm SD, $n=8$) であり、喀痰内移行率は 1.49 ± 0.45 (平均 \pm SD, $n=8$) であった。また 14 日目では血中濃度 $0.71 \mu\text{g/ml}$ (平均, $n=2$) と喀痰内濃度 $2.17 \mu\text{g/ml}$ (平均, $n=3$) であり、喀痰内移行率は 2.10 (平均, $n=2$) であった。

2. 分離菌に対する MIC 値

薬剤投与前分離菌 20 株中 18 株と投与後分離菌 3 株中 2 株に対する sparfloxacin の MIC 値を測定し、結果を Table 2 に示した。投与前分離菌の MIC 値は、*H. influenzae* $\leq 0.013 \mu\text{g/ml}$ 6 株、0.05、0.39、0.78 $\mu\text{g/ml}$ 各 1 株、*S. pneumoniae* $0.39 \mu\text{g/ml}$ 1 株、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ 3 株、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 1 株、*B. catarrhalis* $0.10 \mu\text{g/ml}$ 2 株、*P. aeruginosa* $0.78 \mu\text{g/ml}$ 1 株、*P. multocida* $0.39 \mu\text{g/ml}$ 1 株と優れた抗菌力であった。また、投与後の分離菌については *H. influenzae* 2 株について MIC 値を測定しえたが、症例 4 では $0.78 \rightarrow 3.13 \mu\text{g/ml}$ 、症例 11 では $0.05 \rightarrow 1.56 \mu\text{g/ml}$ と感受性の低下が認められた。

3. 臨床成績

対象患者 24 例の臨床背景 (年齢、性、診断名、基礎

Table 2-1. Clinical results of sparfloxacin in respiratory tract infections

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Daily dose (mg×time)	Duration (days)	Total (g)	Isolated organism (MIC: μg/ml)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Clinical effect	Side effect
1	70	F	diffuse panbronchiolitis	systemic lupus erythematosus tuberculous pleuritis	300×1	7	2.1	<i>H. influenzae</i> (≤0.013) ↓ normal flora	7900 ↓ 3000	3.0 ↓ 0.8	59 ↓ 23	good	(-)
2	62	F	diffuse panbronchiolitis	chronic respiratory failure	300×1	14	4.2	normal flora	4100 ↓ 4600	3.0 ↓ 0.8	8 ↓ 2	good	(-)
3	63	M	chronic bronchitis		300×1	5	1.5	<i>S. pneumoniae</i> (0.78) <i>H. influenzae</i> (≤0.013) ↓ normal flora	9700 ↓ 4700	2.7 ↓ 0.3	26 ↓ 11	good	glossitis stomatitis
4	40	M	bronchiectasis		300×1	15	4.5	<i>H. influenzae</i> (0.78) ↓ <i>H. influenzae</i> (3.13)	9700 ↓ 7900	7.5 ↓ 4.8	36 ↓ 25	fair	(-)
5	39	F	bronchiectasis	chronic sinusitis	300×1	14	4.2	<i>H. influenzae</i> (≤0.013) ↓ normal flora	7500 ↓ 4700	0.8 ↓ 0.3	27 ↓ 20	good	(-)
6	64	F	bronchiectasis		300×1	14	4.2	<i>B. catarrhalis</i> (0.10) <i>S. pneumoniae</i> (0.78) ↓ normal flora	3100 ↓ 2500	0 ↓ 0.4	14 ↓ 11	good	(-)
7	48	F	bronchiectasis		300×1	15	4.5	<i>S. pneumoniae</i> (1.56) ↓ normal flora	7300 ↓ 5900	0.4 ↓ 0.2	9 ↓ 7	good	(-)
8	60	M	acute bronchitis	cystic lung	300×1	15	4.5	<i>P. multocida</i> (0.39) <i>H. influenzae</i> (≤0.013) ↓ normal flora	4400 ↓ 5000	0.4 ↓ 0.5	3 ↓ 4	good	(-)
9	60	M	chronic bronchitis		300×1	8	2.4	<i>H. influenzae</i> (0.39) <i>S. pneumoniae</i> (0.78) ↓ normal flora	6700 ↓ 4200	4.5 ↓ 0.8	50 ↓ 14	good	(-)
10	63	F	pneumonia	liver dysfunction	300×1	7	2.1	<i>H. influenzae</i> (NT) ↓ normal flora	10800 ↓ 4700	7.5 ↓ 1.5	80 ↓ 56	good	(-)
11	50	M	diffuse panbronchiolitis	chronic sinusitis	300×1	14	4.2	<i>S. pneumoniae</i> (0.39) <i>H. influenzae</i> (0.05) ↓ <i>H. influenzae</i> (1.56)	11100 ↓ 7800	6.2 ↓ 0.8	50 ↓ 50	good	(-)
12	45	F	pneumonia		300×1	10	3.0	<i>H. influenzae</i> (≤0.013) ↓ normal flora	12800 ↓ 10100	20.5 ↓ 2.4	56 ↓ 51	good	(-)
13	82	F	pneumonia	malignant mesothelioma	300×1	8	2.4	normal flora	6300 ↓ 7000	10.0 ↓ 4.3	120 ↓ 71	good	(-)
14	56	M	bronchiectasis		300×1	7	2.1	normal flora	6700 ↓ 4600	4.8 ↓ 0.0	3 ↓ 4	excellent	(-)
15	62	M	diffuse panbronchiolitis	cystic lung	300×1	11	3.3	<i>P. aeruginosa</i> (0.78) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (NT)	5200 ↓ 8200	1.3 ↓ 2.4	21 ↓ 27	poor	(-)

NT: not tested

Table 2-2. Clinical results of sparfloxacin in respiratory tract infections

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Daily dose (mg×time)	Duration (days)	Total (g)	Isolated organism (MIC: μg/ml)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Clinical effect	Side effect
16	49	F	pneumonia	allergic broncho-aspergillosis (ABPA)	300×1	7	2.1	normal flora	9400 ↓ 8000	7.0 ↓ 0.4	48 ↓ 20	excellent	(-)
17	22	F	bronchiectasis		300×1	14	4.2	<i>B. catarrhalis</i> (NT) ↓ normal flora	7800 ↓ 4100	1.5 ↓ 0.5	14 ↓ 3	good	(-)
18	19	M	bronchiectasis		300×1	14	4.2	normal flora	18800 ↓ 3800	5.6 ↓ 0.1	2 ↓ 1	excellent	(-)
19	59	F	chronic bronchitis	chronic sinusitis	300×1	14	4.2	<i>H. influenzae</i> (≤0.013) ↓ normal flora	7700 ↓ 4400	0.4 ↓ 0.2	63 ↓ 13	good	(-)
20	61	F	acute bronchitis		300×1	7	2.1	normal flora	5100 ↓ 4600	0.6 ↓ 0.1	32 ↓ 25	good	(-)
21	39	F	acute bronchitis		300×1	7	2.1	normal flora	7300 ↓ 4500	1.9 ↓ 0.3	26 ↓ 12	good	(-)
22	21	M	acute bronchitis	bronchial asthma	300×1	7	2.1	normal flora	12700 ↓ 9300	3.8 ↓ 0.0	2 ↓ 1	good	(-)
23	62	M	acute bronchitis		300×1	15	4.5	<i>B. catarrhalis</i> (0.10) ↓ normal flora	6800 ↓ 7800	2.3 ↓ 1.0	7 ↓ 7	good	(-)
24	66	F	acute bronchitis	lung cancer	300×1	7	2.1	NT	6600 ↓ 7500	3.4 ↓ 3.3	76 ↓ 92	good	(-)

疾患あるいは合併症)と sparfloxacin 投与成績(投与量、分離菌、臨床効果、副作用)の一覧を Table 2 に示した。

臨床効果: Sparfloxacin 投与 24 例での臨床効果は著効 3 例、有効 19 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、有効率は 91.7% であった。なお、やや有効例は症例 4 の *H. influenzae* 検出の気管支拡張症の患者、無効例は症例 15 の慢性緑膿菌感染を伴う DPB の患者であった。細菌学的効果では、投与前分離菌 20 株に対する除菌率は 85% であった。菌種別では、*H. influenzae* 8/10 (80%), *S. pneumoniae* 5/5 (100%), *B. catarrhalis* 3/3 (100%) であり、他の 2 菌種では、*P. multocida* は消失し、*P. aeruginosa* は残存した。

副作用および臨床検査値異常: 対象 24 例中副作用としての自覚症状が認められたのは 1 例 (4.2%) のみであった。症例 3 は内服後 3 日目より口内炎と舌炎が出現し、漸次悪化したため副作用と考え、5 日目に投薬を

中止した。しかし投薬中止後は特に治療せずに症状は消失した。また投薬前後で行った検査値 (RBC, Ht, Hb, Eo, PL, PT, GOT, GPT, ALP, T-Bil., BUN, S-Cr, クームス試験)の結果を Table 3 に示した。Sparfloxacin 使用に関連した異常変動は認めなかった。症例 1 で好酸球が 6% から 16% に増加したが、本症例ではこれまでも好酸球増多がしばしば見られており、sparfloxacin との関連性はないと判定した。また、症例 12 でみられた Hb の 12.1 g/dl から 10.7 g/dl への低下もこれまでの検査成績の経過より、脱水症状の改善に伴うものと考え、本剤との関連性はないと判定した。

III. 考 察

ピリドンカルボン酸系薬剤は β-ラクタム剤に比較して喀痰内移行が優れているといわれている。今回は新しいピリドンカルボン酸系薬剤である sparfloxacin の喀

Table 3. Laboratory findings of patients treated with sparflloxacin

Case No.	Age Sex	Time	RBC (x10 ⁴ /ml)	Ht (%)	Hb (g/dl)	Eo (%)	PL (x10 ⁴ /ml)	PT (sec)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Coombs' test
1	70 F	B	410	34.8	11.5	6	32.3	13.8	25	14	183	0.3	13.1	0.49	
		A	400	34.2	11.4	16	33.0	14.4	20	11	164	0.3	10.6	0.58	
2	62 F	B	490	42.1	14.1	9	27.2	13.2	14	9	163	0.7	11.9	0.58	
		A	461	40.5	13.2	4	27.8	13.4	13	12	164	0.8	14.5	0.52	
3	63 M	B	422	38.0	12.3	0	25.3	14.9	23	12	171	0.5	20.4	0.81	(-)
		A	426	38.2	12.2	1	25.5	14.5	23	11	148	0.4	22.1	0.84	(-)
4	40 M	B	455	41.1	14.0	0	34.9	14.3	17	10	185	0.6	14.5	0.48	(-)
		A	460	41.8	14.1	0	46.8	14.0	19	9	188	0.7	15.2	0.56	(-)
5	39 F	B	461	39.3	13.3	0	29.1	13.8	16	17	222	0.6	14.1	0.59	(-)
		A	444	37.7	12.7	1	21.0	14.4	19	12	194	0.5	13.1	0.48	(-)
6	64 F	B	374	37.5	12.3	3	20.3	13.8	21	17	150	0.4	16.5	0.41	(-)
		A	370	37.3	12.3	3	14.2	14.0	25	20	163	0.9	18.7	0.53	(-)
7	48 F	B	408	39.0	13.4	0	31.1	14.3	21	13	148	0.4	10.8	0.53	(-)
		A	411	40.5	13.5	1	30.8	13.3	16	10	135	0.3	14.0	0.61	(-)
8	60 M	B	462	43.5	15.1	4	31.3		24	20	116	0.7	17.6	0.62	
		A	476	44.7	16.0	4	26.6		27	24	120	0.7	17.5	0.75	(-)
9	60 M	B	381	36.5	12.5	1	20.9	14.2	18	8	86	0.5	14.9	0.69	(-)
		A	367	34.9	11.8	3	20.1	14.1	24	11	82	0.4	16.0	0.71	(-)
10	63 F	B	379	35.5	12.1		32.0		74	76	715	0.5	14.8	0.39	(-)
		A	395	37.4	12.4	2	45.7	14.5	21	22	531	0.4	18.8	0.46	(-)
11	50 M	B	472	39.4	13.4	0	37.8	15.0	15	14	99	0.4	13.5	0.53	(-)
		A	470	39.2	13.2	1	40.1	14.1	17	13	99	0.4	13.2	0.68	(-)
12	45 F	B	433	37.4	12.1	0	36.2		13	12			7.8	0.42	
		A	380	33.1	10.7	5	67.2		13	11			12.1	0.53	
13	82 F	B	349	31.2	10.0	2	64.4	15.3	9	7	177	0.2	13.2	0.42	(-)
		A	397	35.8	11.2	5	69.3	15.5	17	9	179	0.2	13.4	0.59	(-)
14	56 M	B	455	44.1	14.2	3	29.9	14.9	24	16	247	0.7	16.1	0.79	(-)
		A	424	40.6	13.6	4	29.5	14.7	27	19	220	0.7	21.1	0.83	(-)
15	62 M	B	439	41.1	13.2	2	21.2	14.4	37	25	134	0.4	23.1	1.31	(-)
		A	416	38.5	12.7	4	37.9	14.9	26	15	128	0.6	19.7	1.26	(-)
16	49 F	B	449	44.3	15.0	22	16.6	15.5	27	23	178	0.6	10.4	0.66	(-)
		A	421	42.4	14.2	17	18.0	15.4	40	36	155	0.4	10.4	0.78	(-)
17	22 F	B	484	40.5	13.4	0	32.7	14.1	15	7	130	0.5	9.4	0.59	(-)
		A	497	42.0	13.7	1	23.0	14.6	15	13	111	0.7	9.9	0.59	(-)
18	19 M	B	477	43.4	15.2		24.4		15	14	197	1.9	12.3	0.74	(-)
		A	505	46.4	15.9	1	23.4	15.3	21	15	193	1.4	12.7	0.77	(-)
19	59 F	B	393	40.9	13.3	0	33.0	13.8	23	10	197	1.0	13.7	0.60	(-)
		A	380	38.8	12.9	1	28.0	14.5	24	7	186	1.0	15.1	0.65	(-)
20	61 F	B	449	40.7	13.6	8	17.4	14.3	28	12	239	0.7	18.0	0.78	(-)
		A	472	42.6	14.1	6	20.3	14.0	26	9	232	0.8	16.5	1.00	(-)
21	39 F	B	407	33.4	10.0	0	28.0	15.1	9	7	119	0.5	12.2	0.42	(-)
		A	370	30.5	9.3	0	26.7	14.6	15	9	102	0.5	13.8	0.54	(-)
22	21 M	B	546	49.9	17.2	0	21.6	14.5	18	11	279	0.5	15.1	0.68	(-)
		A	544	49.7	17.0	6	29.9	13.9	23	21	319	0.7	9.2	0.75	(-)
23	62 M	B	464	45.4	15.4	1	30.7	15.1	18	7	235	0.3	12.2	0.66	(-)
		A	438	43.3	14.9	5	15.3		35	12	176	0.9	15.9	0.74	(-)
24	66 F	B	308	27.0	8.9	0	29.7	14.4	14	8	184	0.3	18.9	0.43	(-)
		A	336	29.7	9.4	0	28.9	15.2	16	7	196	0.2	18.5	0.59	(-)

B : before

A : after

痰内移行を測定する目的で、300 mg 1日1回の内服連日投与を行い、血中および喀痰内濃度を測定した。薬剤投与開始7日目では、内服後3～4時間の喀痰内濃度は $2.39 \pm 1.26 \mu\text{g/ml}$ であり、同時に測定した血中濃度は $1.81 \pm 1.35 \mu\text{g/ml}$ で、喀痰内移行率は 1.49 ± 0.45 であった。これまでの本剤の血中濃度に関する報告では、最高濃度は内服後4時間で、200 mg内服時に $0.63 \mu\text{g/ml}$ 、400 mg内服時に $1.27 \mu\text{g/ml}$ に達し、連続投与で上昇することが報告されている⁴⁾。従って、今回の測定値である血中濃度 $1.81 \pm 1.35 \mu\text{g/ml}$ は300 mg 1日1回の内服連日投与時の値としては期待通りの結果といえる。また喀痰内移行率1.49は、本剤が呼吸器感染症の治療薬として体内動態的にも優れていることを示すものと考えられる。

Sparfloxacinは抗菌スペクトラムは極めて広く、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、マイコプラズマ、クラミジア、非定型抗酸菌などに対し優れた抗菌力を有することが報告されている^{2, 3)}。一方、呼吸器感染症の原因菌としては、*S. pneumoniae*、*S. aureus*、*H. influenzae*、*B. catarrhalis*、*P. aeruginosa*、*K. pneumoniae*が重要な菌として挙げられている。今回の投与前の分離菌においては、*H. influenzae* 10株、*S. pneumoniae* 5株、*B. catarrhalis* 3株、*P. aeruginosa* 1株、*P. multocida* 1株であり、20株中19株(95%)が前述の菌種で占められていた。分離菌に対するsparfloxacinの抗菌力はMIC値でみると、*H. influenzae* $\leq 0.013 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ 、*S. pneumoniae* $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、*B. catarrhalis* $0.10 \mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、*P. multocida* $0.39 \mu\text{g/ml}$ といずれの菌に対しても優れた抗菌力を示した。特に*S. pneumoniae*に対する抗菌力の強化はピリドンカルボン酸系薬剤としては大きな進歩といえる。また、本剤の有するメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、マイコプラズマ、クラミジアに対する抗菌力は呼吸器感染症を対象とする場合には大いに期待できるものと考えられる。

しかしながら、今回の*in vivo*の成績では、*H. influenzae*検出の2例(症例4, 11)と*P. aeruginosa*検出例(症例15)は除菌効果が得られず、症例4と症例15は臨床効果も有効ではなかった。これらの投与前分離菌に対する抗菌力をMIC値でみると*H. influenzae* 0.05 、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* $0.78 \mu\text{g/ml}$ と満足すべきものであり、また喀痰内濃度を測定しえた2症例はそれぞれ $1.37 \mu\text{g/ml}$ (症例4)、 $2.84 \mu\text{g/ml}$ (症例11)といずれも喀痰内濃度がMIC値を超えてい

た。これらの症例で、なぜ除菌効果が得られなかったかは不明であるが、おそらく、気道部位による薬剤濃度の違いあるいは薬剤以外の宿主要因が関与しているものと考えられる。なお、*H. influenzae* 2株は本剤投与後にはMIC値が $0.05 \rightarrow 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.78 \rightarrow 3.13 \mu\text{g/ml}$ と感受性の低下が見られ、菌の耐性化が問題となると考えられる。今後、このような症例については詳細な検討が必要と思われる。

今回対象とした全症例に対するsparfloxacinの臨床効果は24例中22例が有効以上で、有効率は91.7%であり、十分満足できる結果であった。疾患別では慢性気道疾患の二次感染を含めた急性気管支炎6/6(100%)、肺炎4/4(100%)、慢性気管支炎急性増悪3/3(100%)、気管支拡張症急性増悪6/7(86%)、DPB急性増悪3/4(75%)であった。また、細菌学的効果は*H. influenzae* 2株、*P. aeruginosa* 1株が治療後も残存したものの、全体では20株中17株が消失し、85%の優れた除菌率であった。

一方、副作用については症例3で内服開始3日目に口内炎と舌炎が出現し、5日目に投薬を中止した。なお、投薬中止後は無処置で症状は速やかに消失した。他に副作用は認めなかったが、これまでに日光過敏症が若干名報告されており、この点は本剤投与の際には注意する必要があると思われる。また、本剤投与前後に施行した検査値における異常変動は認めなかった。症例1で好酸球が6%→16%、症例12でHbが $12.1 \text{ g/dl} \rightarrow 10.7 \text{ g/dl}$ と変動が認められたが、両症例ともこれまで薬剤とは無関係に同等の異常値が見られており、今回の投薬とは関連性がないと判定した。

今回の検討では、sparfloxacinはその抗菌スペクトラムの広さ、抗菌力の強さ、喀痰内移行率の良さなどから呼吸器感染症の治療薬として優れ、しかも安全性の高い薬剤であることが示された。

文 献

- 1) Miyamoto T, Matsumoto J, Chiba K, Egawa H, Shibamori K and Minamida A: Synthesis and structure-activity relationships of 5-substituted 6, 8-difloroquinolones, including sparfloxacin, a new quinolone antibacterial agent with improved potency. *J Med Chem* 33: 1945~1956, 1990
- 2) Nakamura S, Minami A, Nakata K, Kurobe N, Kouno K and Sakaguchi Y: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AT-

- 4140, a new broad-spectrum quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1167~1173, 1989
- 3) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1980~1988, 1989
- 4) AT-4140の概要 P78, 86 大日本製薬株式会社

CLINICAL EFFECTS OF SPARFLOXACIN ON RESPIRATORY TRACT INFECTIONS AND PENETRATION OF THIS AGENT INTO SPUTUM

Hozumi Yamada, Osamu Katoh, Kenya Hiura, Yosuke Aoki,
Shigetaka Kuroki, Haruo Nakata and Naoko Sueoka
Department of Internal Medicine, Saga Medical School
5 - 1 - 1 Nabeshima, Saga 849, Japan

We have performed a clinical study on sparfloxacin, a new broad-spectrum quinolone, in patients with respiratory tract infections. In addition, we have studied penetration of this agent into sputum. The results obtained were as follows.

1. A dose of 300 mg of sparfloxacin was administered to 8 patients once a day for 7-14 consecutive days. On the 7th day, venous blood and sputum were obtained 4 hr after administration. In these samples, the sputum concentration of sparfloxacin was $2.39 \pm 1.26 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm SD, $n = 8$) and the serum concentration was $1.81 \pm 1.35 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm SD, $n = 8$). The penetration ratio of this agent into sputum was 1.49 ± 0.45 (mean \pm SD, $n = 8$).
2. Antibacterial activity of sparfloxacin against clinical isolates was tested. The MICs of this agent against 18 strains of causative organisms were 0.013-0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *Haemophilus influenzae* (9 strains), 0.39-1.56 $\mu\text{g/ml}$ for *Streptococcus pneumoniae* (5 strains), 0.10 $\mu\text{g/ml}$ for *Branhamella catarrhalis* (2 strains), 0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *Pseudomonas aeruginosa* (1 strain) and 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *Pasteurella multocida* (1 strain). After administration of sparfloxacin, on the other hand, the MICs against two strains of *Haemophilus influenzae* increased from 0.05 to 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and from 0.78 to 3.13 $\mu\text{g/ml}$, respectively.
3. The clinical effects of sparfloxacin were evaluated in 24 patients with respiratory tract infections: 6 with acute bronchitis, 4 with pneumonia, 7 with bronchiectasis, 4 with diffuse panbronchiolitis and 3 with chronic bronchitis. The overall efficacy rate was 91.7% and 17 of 20 clinical isolates (85%) were eradicated with administration of sparfloxacin. And there were no serious side effects of this agent. Only one patient had stomatitis and glossitis after three days administration, but he recovered quickly without treatment for these symptoms.