

呼吸器感染症に対する sparfloxacin (SPFX)  
の基礎的ならびに臨床的検討

吉富祐子・光武耕太郎・東山康仁・松田治子・宮崎義継  
前崎繁文・山田 洋・安岡 彰・笹山一夫・道津安正  
林 敏明・古賀宏延・河野 茂・原 耕平  
長崎大学医学部第二内科学教室\*

餅田親子・菅原和行・賀来満夫  
長崎大学附属病院検査部細菌室

増本英男・浅井貞宏  
佐世保市立総合病院内科

宮崎幸重・坂本 晃  
健康保険諫早総合病院内科

渡辺講一  
長崎市立成人病センター内科

小江俊行  
国立療養所東佐賀病院内科

岡三喜男  
高知県立西南病院内科

新キノロン系抗菌剤 sparfloxacin (SPFX) について、基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床分離株 7 菌種 225 株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、他 4 薬剤 [ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), norfloxacin (NFLX)] と比較検討した。その結果、本剤は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含むグラム陽性球菌に対しては、5 薬剤中最も優れた抗菌活性を示し、グラム陰性桿菌に対しても CPFX とほぼ同等で、他の 3 剤より良好な成績を示した。また、*Mycoplasma pneumoniae* に対しても OFLX より良好な成績であった。

2. 体内濃度：慢性気道感染症患者 5 例において、本剤 200 mg または 300 mg 経口投与後の血中及び喀痰中濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) または bioassay 法にて測定した。本剤は、喀痰中において血清より高い薬剤濃度を示し、最高血中濃度は MRSA を除く 7 菌種の MIC<sub>90</sub> 値を上回った。

3. 臨床的検討：呼吸器感染症 35 例に対し本剤を投与し、臨床効果および副作用について検討した。35 例中、著効 8 例、有効 22 例、やや有効 3 例、無効 2 例で、有効率は 85.7% と良好な成績が示された。副作用は胸やけが 1 例にみられ、臨床検査値異常は好酸球増多が 3 例、GOT および GPT の上昇が 2 例、GPT および LDH の上昇が 1 例、amylase の上昇が 1 例に認められた。いずれも軽度の異常で、本剤の安全性が確認された。

**Key words** : Sparfloxacin, SPFX, 抗菌力, 喀痰中移行, 呼吸器感染症

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬株式会社で開発された新キノロン系抗菌剤で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、多剤耐性の methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対しても有効とされている<sup>1-3)</sup>。

今回私達は基礎的検討として、呼吸器感染症において重要と思われる各種細菌に対する本剤の抗菌力を測定するとともに、本剤投与後の血中および喀痰中濃度を bioassay 法または HPLC 法にて測定した。また臨床的検討として、呼吸器感染症患者 35 例に本剤を投与し、その臨床的効果ならびに副作用について検討したので報告する。

## I. 基礎的検討

### 1. 抗菌力

#### 1) 実験方法

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室において各種臨床材料から分離された、グラム陽性球菌 120 株 [*Streptococcus pneumoniae* 30 株, *Streptococcus pyogenes* 30 株, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 30 株, MRSA 30 株], グラム陰性桿菌 90 株 (*Escherichia coli* 30 株, *Haemophilus influenzae* 30 株, *Klebsiella pneumoniae* 30 株) および *Mycoplasma pneumoniae* 15 株の計 225 株を用いて、SPFX および他 4 剤 (CPFX, OFLX, ENX, NFLX) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し比較検討した。*M. pneumoniae* に対しては OFLX および erythromycin (EM) を比較薬剤とした。MIC の測定は MIC 2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロブイオン希釈法を採用し、接種菌量は  $10^5$  CFU/ml となるよう調整した。なお、本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法による MIC 値測定法との間にはきわめて良好な相関性が認められている<sup>4)</sup>。

#### 2) 実験成績

臨床材料分離株 7 菌種 225 株に対する本剤および他 4 薬剤の抗菌活性の成績を、MIC 域、MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> 値で Table 1 に示した。

グラム陽性球菌では、*S. pneumoniae* に対する MIC 域は 0.2~1.56  $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub> 値は 0.39  $\mu$ g/ml であり、CPFX, OFLX より 2~3 管、ENX, NFLX より 5 管優れていた。*S. pyogenes* に対しても MIC 域 0.2~1.56  $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub> 値 0.78  $\mu$ g/ml と他の 4 剤より優れた成績であった。MSSA に対する MIC 域は  $\leq 0.025$ ~0.1  $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub> 値は 0.1  $\mu$ g/ml であり、他の 4 剤より 3~4 管優れていた。MRSA に対す

る MIC 域は  $\leq 0.025$ ~12.5  $\mu$ g/ml と幅広く分布していたが、MIC<sub>50</sub> 値は 3.13  $\mu$ g/ml で、他の 4 剤より 2~4 管優れていた。以上のように、グラム陽性球菌に対する本剤の MIC は他 4 剤と比較すると最も優れた成績であった。

グラム陰性桿菌では、*E. coli* に対する MIC 域は  $\leq 0.025$ ~0.78  $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub> 値は 0.2  $\mu$ g/ml で、CPFX と同等であり、他の 3 剤より 2~3 管優れていた。*H. influenzae* に対しては MIC 域、MIC<sub>50</sub> 値とも  $\leq 0.025$   $\mu$ g/ml であり、CPFX と共に最も優れた成績であった。*K. pneumoniae* に対する MIC 域は  $\leq 0.025$ ~1.56  $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub> 値は 0.05  $\mu$ g/ml であり、この成績は CPFX より 1 管劣るものの、他の 3 剤より 2~3 管優れていた。以上のように、グラム陰性桿菌に対する MIC は CPFX とほぼ同等の優れた成績であった。*M. pneumoniae* に対しても、MIC 域 0.05~0.2  $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub> 値 0.2  $\mu$ g/ml と良好で、EM より 3 管劣るものの OFLX より 3 管優れていた。

### 2. 血中および喀痰中濃度

#### 1) 測定方法

慢性気道感染症患者 5 例 (びまん性汎細気管支炎 2 例, 慢性気管支炎 2 例, 閉塞性肺炎 1 例) に対して、本剤 200 mg (びまん性汎細気管支炎 2 例) または 300 mg (他 3 例) を経口投与し、投与後 1 時間, 2 時間, 4 時間, 8 時間, 12 時間, 24 時間に採血した。また同時に、投与後 8 時間までは 1 時間毎に、その後は 12 時間, 24 時間後に喀痰を採取した。これら血清中および喀痰中の本剤の濃度を HPLC 法 (300 mg 投与群) または bioassay 法 (200 mg 投与群) を用いて測定した。

#### 2) 測定成績

平均血中濃度のピーク値は、200 mg 投与群において 0.54  $\mu$ g/ml (投与後 8 時間), 300 mg 投与群において 2.59  $\mu$ g/ml (投与後 8 時間) で、24 時間後にはそれぞれ 0.24  $\mu$ g/ml, 1.2  $\mu$ g/ml であった (Table 2, Fig. 1)。喀痰中濃度の平均値は、200 mg 投与群では 8 時間後に 0.88  $\mu$ g/ml, 300 mg 投与群では 12 時間後に 2.67  $\mu$ g/ml のピークを示し、24 時間後ではそれぞれ 0.44  $\mu$ g/ml, 1.4  $\mu$ g/ml の濃度であった。Penetration ratio は、105.2~183.3% (平均 138.1%) であった。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象症例、投与量

長崎大学医学部第二内科および関連施設における入院

Table 1. Antibacterial activities of sparfloxacin and reference compounds against clinical isolates

| Organism<br>(no. of strains) | Drug          | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |              |              |
|------------------------------|---------------|--------------------------|--------------|--------------|
|                              |               | range                    | 50%          | 90%          |
| <i>S. pneumoniae</i> (30)    | sparfloxacin  | 0.2~1.56                 | 0.2          | 0.39         |
|                              | ciprofloxacin | 0.78~6.25                | 0.78         | 1.56         |
|                              | ofloxacin     | 1.56~12.5                | 1.56         | 3.13         |
|                              | enoxacin      | 3.13~25                  | 6.25         | 12.5         |
|                              | norfloxacin   | 3.13~25                  | 6.25         | 12.5         |
| <i>S. pyogenes</i> (30)      | sparfloxacin  | 0.2~1.56                 | 0.39         | 0.78         |
|                              | ciprofloxacin | 0.2~3.13                 | 0.78         | 1.56         |
|                              | ofloxacin     | 0.78~6.25                | 1.56         | 3.13         |
|                              | enoxacin      | 1.56~50                  | 6.25         | 25           |
|                              | norfloxacin   | 0.78~25                  | 3.13         | 6.25         |
| MSSA (30)                    | sparfloxacin  | $\leq 0.025\sim 0.1$     | 0.1          | 0.1          |
|                              | ciprofloxacin | 0.1~1.56                 | 0.39         | 0.78         |
|                              | ofloxacin     | 0.2~0.78                 | 0.39         | 0.78         |
|                              | enoxacin      | 0.78~6.25                | 0.78         | 1.56         |
|                              | norfloxacin   | 0.39~6.25                | 0.78         | 1.56         |
| MRSA (30)                    | sparfloxacin  | $\leq 0.025\sim 12.5$    | 0.05         | 3.13         |
|                              | ciprofloxacin | 0.2~100                  | 0.78         | 12.5         |
|                              | ofloxacin     | 0.2~25                   | 0.39         | 12.5         |
|                              | enoxacin      | 0.78~100                 | 1.56         | 50           |
|                              | norfloxacin   | 0.39~>100                | 1.56         | 50           |
| <i>E. coli</i> (30)          | sparfloxacin  | $\leq 0.025\sim 0.78$    | $\leq 0.025$ | 0.2          |
|                              | ciprofloxacin | $\leq 0.025\sim 0.2$     | $\leq 0.025$ | 0.2          |
|                              | ofloxacin     | 0.05~1.56                | 0.05         | 0.78         |
|                              | enoxacin      | 0.05~3.13                | 0.1          | 1.56         |
|                              | norfloxacin   | 0.05~0.78                | 0.1          | 0.78         |
| <i>H. influenzae</i> (30)    | sparfloxacin  | $\leq 0.025$             | $\leq 0.025$ | $\leq 0.025$ |
|                              | ciprofloxacin | $\leq 0.025$             | $\leq 0.025$ | $\leq 0.025$ |
|                              | ofloxacin     | $\leq 0.025\sim 0.1$     | 0.05         | 0.05         |
|                              | enoxacin      | 0.05~0.2                 | 0.1          | 0.2          |
|                              | norfloxacin   | $\leq 0.025\sim 0.1$     | 0.05         | 0.1          |
| <i>K. pneumoniae</i> (30)    | sparfloxacin  | $\leq 0.025\sim 1.56$    | 0.05         | 0.05         |
|                              | ciprofloxacin | $\leq 0.025\sim 3.13$    | $\leq 0.025$ | $\leq 0.025$ |
|                              | ofloxacin     | 0.05~6.25                | 0.1          | 0.2          |
|                              | enoxacin      | 0.1~25                   | 0.2          | 0.39         |
|                              | norfloxacin   | 0.05~12.5                | 0.1          | 0.2          |
| <i>M. pneumoniae</i> (15)    | sparfloxacin  | 0.05~0.2                 | 0.1          | 0.2          |
|                              | ofloxacin     | 0.78~1.56                | 0.78         | 1.56         |
|                              | erythromycin  | 0.0125~0.025             | 0.0125       | 0.025        |

あるいは外来の呼吸器感染症患者 35 例 (男性 17 例, 女性 18 例) を対象として, 本剤の有効性を検討した。Table 3 に示した如く, 症例の内訳は, 肺炎 16 例, 気管支拡張症 6 例, 慢性気管支炎 5 例, びまん性汎細気管支炎 2 例, マイコプラズマ肺炎 4 例, 急性気管支炎 2 例であった。投与方法は, 1 回 100 mg から 300 mg を 1

日 1 回から 3 回経口投与し, 投与期間は 4~15 日間, 総投与量は 700~5600 mg であった。

## 2. 効果判定基準

臨床効果の判定は, 本剤投与前後の自覚症状, 喀痰中細菌検査, 白血球数, CRP, 血沈, 胸部 X 線などの検査所見を参考にして, 総合的に, 著効 (excellent),

Table 2. Penetration ratio of sparfloxacin

| Dosage (mg) | Case no. | Sample          | Peak levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Penetration ratio (%) |
|-------------|----------|-----------------|----------------------------------|-----------------------|
| 200         | 1        | serum           | 0.6                              | 146.7                 |
|             |          | sputum          | 0.88                             |                       |
|             | 2        | serum<br>sputum | 0.48<br>0.88                     | 183.3                 |
| 300         | 3        | serum           | 2.87                             | 105.2                 |
|             |          | sputum          | 3.02                             |                       |
|             | 4        | serum           | 2.84                             | 126.4                 |
|             |          | sputum          | 3.59                             |                       |
|             | 5        | serum<br>sputum | 1.64<br>2.11                     | 128.7                 |

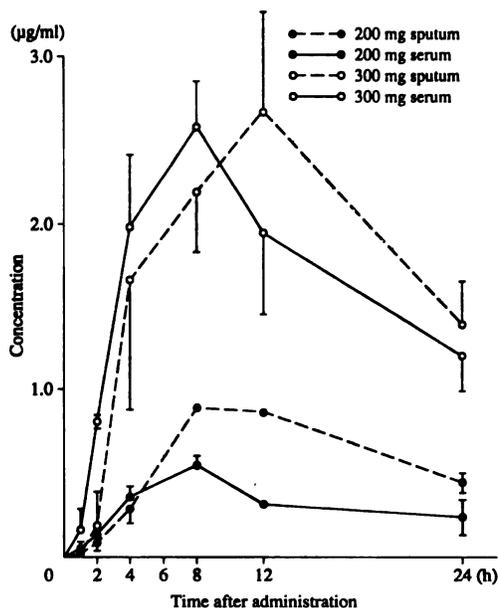


Fig. 1. Serum and sputum concentration of sparfloxacin after a single oral administration of 200 mg or 300 mg

有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の4段階にて判定した。

### 3. 臨床成績

35例の総合的な臨床成績をTable 4に示した。総合的な臨床効果判定は、35例中、著効8例、有効22例、やや有効3例、無効2例で、このうち有効以上は30例、有効率は85.7%であった。疾患別有効率は、肺炎で16例中15例が有効以上(93.8%)、気管支拡張症で6例中

5例が有効以上(83.3%)、慢性気管支炎で5例中3例が有効以上(60.0%)、びまん性汎気管支炎で2例中1例が有効、マイコプラズマ肺炎で4例中4例が有効以上(100%)、急性気管支炎で2例中2例が有効と、いずれの疾患においても良好な有効率が示された。無効例が2例(症例10、症例18)にみられたが、症例10は気管支拡張症で、臨床症状、炎症所見、細菌検査に改善がみられなかったために無効とした。症例18は慢性気管支炎の患者で、本剤投与にても臨床症状の改善がみられず、4日間の投与で中止になった。

細菌学的効果をTable 5に示した。起炎菌を同定できた12例のうち、*H. influenzae*は7例に分離され、6例は除菌されたがそのうち1例は*K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*への菌交代が認められた。*S. pneumoniae*は3例に分離され、全例とも除菌された。*Pseudomonas aeruginosa*が4例に検出されたが、除菌されたのは1例のみで3例は不変であった。また症例35で*E. cloacae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *K. pneumoniae*が分離されたが、本剤投与後すべて消失した。不明例を除いた16株のうち13株が消失し、消失率は81.3%であった。

### Ⅲ. 副作用

Table 3の右端のカラムに、各症例の副作用および臨床検査値異常を示した。自覚症状では胸やけが1例にみられ、臨床検査値異常は好酸球増多が3例、GOTおよびGPTの上昇が2例、GPTおよびLDHの上昇が1例、amylaseの上昇が1例に認められた。いずれも軽度であり、重篤な症状を呈したものはなかった。

Table 3-1. Clinical and bacteriological effect of sparfloxacin treatment

| No. | Name<br>Age Sex | Diagnosis                   | Dose<br>(days)                | Isolated organism   | BT<br>(°C)          | WBC<br>(/mm <sup>3</sup> ) | CRP               | ESR<br>(mm/h)  | Efficacy  | Side effects              |
|-----|-----------------|-----------------------------|-------------------------------|---|---------------------|----------------------------|-------------------|----------------|-----------|---------------------------|
| 1   | N. W.<br>15M    | diffuse<br>panbronchiolitis | 100×3<br>(7)                  | normal flora<br>↓<br>normal flora   | 36.7<br>↓<br>36.7   | 5100<br>↓<br>6700          | 3+<br>↓<br>-      | 7<br>↓<br>2    | good      | GOT 18→41<br>GPT 11→50    |
| 2   | R. K.<br>56F    | bronchiectasis              | 300×1<br>(13)                 | <i>H. influenzae</i> (4×10 <sup>4</sup> )<br>↓<br>not examined                        | 37.9<br>↓<br>36.9   | 8500<br>↓<br>7500          | 13.6<br>↓<br>2.3  | 125<br>↓<br>98 | good      | (-)                       |
| 3   | M. T.<br>42M    | diffuse<br>panbronchiolitis | 100×1<br>(14)                 | <i>H. influenzae</i> (2×10 <sup>4</sup> )<br>↓<br>normal flora                        | 36.5<br>↓<br>36.5   | 3900<br>↓<br>5100          | 0.55<br>↓<br>0.49 | 35<br>↓<br>25  | fair      | (-)                       |
| 4   | T. H.<br>67M    | bronchiectasis              | 300×1<br>(14)                 | <i>H. influenzae</i><br>↓<br>normal flora   | <37.0<br>↓<br><37.0 | 6900<br>↓<br>3100          | 1.99<br>↓<br>1.9  | 100<br>↓<br>58 | good      | (-)                       |
| 5   | K. S.<br>60M    | pneumonia                   | 100×2<br>(15)                 | normal flora<br>↓<br>normal flora   | 38.5<br>↓<br>36.0   | 11200<br>↓<br>7400         | 5.7<br>↓<br>0     | 42<br>↓<br>15  | excellent | amylase<br>248→367        |
| 6   | A. I.<br>61F    | pneumonia                   | 100×2<br>(14)                 | <i>H. influenzae</i> (+)<br>↓<br>normal flora   | 36.8<br>↓<br>37.8   | 13000<br>↓<br>5300         | 8.3<br>↓<br>2.8   | 96<br>↓<br>55  | fair      | (-)                       |
| 7   | S. A.<br>53M    | pneumonia                   | 100×2<br>(14)                 | normal flora<br>↓<br>normal flora   | 39.2<br>↓<br>36.6   | 5900<br>↓<br>6500          | 7.3<br>↓<br>0     | 66<br>↓<br>20  | good      | (-)                       |
| 8   | M. M.<br>25M    | pneumonia                   | 100×2<br>(14)                 | normal flora<br>↓<br>not examined   | 38.0<br>↓<br>36.6   | 5300<br>↓<br>6000          | 3.68<br>↓<br>0.92 | 41<br>↓<br>2   | good      | (-)                       |
| 9   | I. A.<br>59M    | chronic<br>bronchitis       | 100×2<br>(15)                 | <i>P. aeruginosa</i> (+)<br><i>S. pneumoniae</i> (+)<br>↓<br><i>P. aeruginosa</i> (#) | 37.2<br>↓<br>38.6   | 12200<br>↓<br>7000         | 3+<br>↓<br>↓      | 43<br>↓<br>↓   | fair      | (-)                       |
| 10  | N. N.<br>69F    | bronchiectasis              | 200×1<br>(13)<br>300×1<br>(2) | <i>P. aeruginosa</i><br>↓<br><i>P. aeruginosa</i>                                     | 36.9<br>↓<br>37.7   | 9900<br>↓<br>4800          | 1+<br>↓<br>↓      | 10<br>↓<br>↓   | poor      | (-)                       |
| 11  | R. S.<br>59F    | pneumonia                   | 100×2<br>(11)                 | normal flora<br>↓<br>normal flora   | 37.1<br>↓<br>36.5   | ↓<br>↓<br>8000             | 3+<br>↓<br>2+     | ↓<br>↓<br>↓    | good      | (-)                       |
| 12  | I. A.<br>59M    | chronic<br>bronchitis       | 200×1<br>(14)                 | <i>S. pneumoniae</i> (#)<br><i>P. aeruginosa</i> (+)<br>↓<br><i>P. aeruginosa</i> (#) | 36.9<br>↓<br>36.6   | 10200<br>↓<br>↓            | 3+<br>↓<br>↓      | ↓<br>↓<br>↓    | good      | (-)                       |
| 13  | K. S.<br>37F    | pneumonia                   | 100×2<br>(12)                 | not examined  | 37.0<br>↓<br>36.0   | 5800<br>↓<br>↓             | 1+<br>↓<br>↓      | ↓<br>↓<br>↓    | good      | (-)                       |
| 14  | T. M.<br>41F    | pneumonia                   | 100×2<br>(9)                  | not examined  | 37.0<br>↓<br><37.0  | 2100<br>↓<br>↓             | 1+<br>↓<br>↓      | 42<br>↓<br>↓   | good      | (-)                       |
| 15  | K. T.<br>34M    | mycoplasma<br>pneumonia     | 100×2<br>(7)                  | normal flora<br>↓<br>not examined   | 39.7<br>↓<br><37.0  | 11700<br>↓<br>5900         | 5+<br>↓<br>1+     | ↓<br>↓<br>↓    | excellent | GPT 27→66<br>LDH 911→1156 |

Table 3-2. Clinical and bacteriological effect of sparfloxacin treatment

| No. | Name<br>Age Sex | Diagnosis               | Dose<br>(days) | Isolated organism   | BT<br>(°C)         | WBC<br>(/mm <sup>3</sup> ) | CRP                | ESR<br>(mm/h)  | Efficacy  | Side effects           |
|-----|-----------------|-------------------------|----------------|---|--------------------|----------------------------|--------------------|----------------|-----------|------------------------|
| 16  | Y. N.<br>68F    | pneumonia               | 100×2<br>(15)  | normal flora<br>↓<br>normal flora   | 38.8<br>↓<br>38.8  | 2500<br>↓<br>3100          | 2+<br>↓            | 7<br>↓<br>20   | good      | (-)                    |
| 17  | C. M.<br>23F    | mycoplasma<br>pneumonia | 100×2<br>(14)  | normal flora<br>↓<br>not examined   | 38.9<br>↓<br>38.4  | 5400<br>↓                  | 1+<br>↓            |                | good      | (-)                    |
| 18  | M. K.<br>64M    | chronic<br>bronchitis   | 100×2<br>(4)   | normal flora<br>↓<br>not examined   | 38.7<br>↓<br>38.8  | 6000<br>↓                  | 1+<br>↓            |                | poor      | (-)                    |
| 19  | U. T.<br>63F    | pneumonia               | 100×2<br>(15)  | not examined  | 35.7<br>↓<br>38.4  | 8200<br>↓<br>4300          | 4+<br>↓            |                | good      | eosino 0-13            |
| 20  | T. N.<br>28F    | pneumonia               | 100×2<br>(7)   | normal flora<br>↓<br>not examined   | 38.2<br>↓          | 5800<br>↓<br>6300          | 0.95<br>↓<br>0.27  | 31<br>↓<br>16  | good      | (-)                    |
| 21  | K. I.<br>55M    | pneumonia               | 150×2<br>(7)   | normal flora<br>↓<br>not examined   | 37.1<br>↓          | 14800<br>↓<br>9800         | 2.91<br>↓<br>0.55  | 125<br>↓<br>76 | good      | heart burn             |
| 22  | K. T.<br>15M    | pneumonia               | 200×2<br>(14)  | not examined  | 38.4<br>↓          | 6000<br>↓<br>5800          | ↓<br>↓<br><0.3     |                | good      | (-)                    |
| 23  | K. M.<br>70F    | bronchiectasis          | 200×1<br>(7)   | <i>H. influenzae</i> (+)<br>↓<br>normal flora                               |                    | 8100<br>↓<br>5200          | 0.4<br>↓<br><0.3   |                | good      | (-)                    |
| 24  | H. K.<br>56M    | acute bronchitis        | 300×1<br>(7)   | not examined  | 37.8<br>↓<br><37.0 | 4800<br>↓<br>7500          | 1.25<br>↓<br><0.3  | 42             | good      | (-)                    |
| 25  | M. K.<br>68M    | acute bronchitis        | 300×1<br>(14)  | not examined  | 38.7<br>↓          | 13600<br>↓<br>7700         | 10.7<br>↓<br><0.3  |                | good      | (-)                    |
| 26  | T. Y.<br>64F    | bronchiectasis          | 100×2<br>(7)   | normal flora<br>↓<br>normal flora   | 37.2<br>↓<br>36.6  | 12900<br>↓<br>5000         | 12.9<br>↓<br>0.46  | 74<br>↓<br>33  | good      | (-)                    |
| 27  | S. K.<br>67F    | bronchiectasis          | 150×2<br>(7)   | <i>H. influenzae</i><br>↓<br><i>K. pneumoniae</i><br>↓<br><i>E. cloacae</i> | 37.0<br>↓<br>36.6  | 6500<br>↓<br>6000          | 6.88<br>↓<br>0.29  | 113<br>↓<br>67 | good      | (-)                    |
| 28  | S. M.<br>85F    | chronic<br>bronchitis   | 200×1<br>(14)  | <i>H. influenzae</i><br>↓<br><i>P. aeruginosa</i><br>↓<br>normal flora      | 38.5<br>↓<br>38.3  | 10100<br>↓<br>4900         | 3.02<br>↓<br><0.25 | 75<br>↓<br>52  | excellent | (-)                    |
| 29  | S. H.<br>71F    | chronic<br>bronchitis   | 300×1<br>(14)  | <i>S. pneumoniae</i><br>↓<br>normal flora                                   | 39.6<br>↓<br>36.4  | 18800<br>↓<br>7300         | 8.21<br>↓<br><0.27 | 49<br>↓        | good      | GOT 28-51<br>GPT 26-39 |
| 30  | M. K.<br>64M    | pneumonia               | 150×2<br>(9)   | not examined  | 37.2<br>↓<br>37.3  | 7700<br>↓<br>6200          | 3+<br>↓<br>±       | 121<br>↓<br>74 | excellent | eosino 1-9             |

Table 3-3. Clinical and bacteriological effect of sparfloxacin treatment

| No. | Name<br>Age Sex | Diagnosis               | Dose<br>(days) | Isolated organism  | BT<br>(°C)        | WBC<br>(/mm <sup>3</sup> ) | CRP           | ESR<br>(mm/h)  | Efficacy  | Side effects |
|-----|-----------------|-------------------------|----------------|--|-------------------|----------------------------|---------------|----------------|-----------|--------------|
| 31  | T. W.<br>65F    | pneumonia               | 150×2<br>(12)  | not examined   | 36.9<br>↓         | 12900<br>↓<br>4800         | 3+<br>↓<br>1+ | ↓<br>80        | excellent | (-)          |
| 32  | S. Y.<br>74F    | pneumonia               | 100×2<br>(11)  | not examined   | 36.4<br>↓         | 8600<br>↓<br>4000          | 4+<br>↓       | 103<br>↓<br>54 | excellent | (-)          |
| 33  | H. S.<br>33M    | mycoplasma<br>pneumonia | 150×2<br>(10)  | not examined   | 38.1<br>↓<br>36.0 | 10400<br>↓<br>6100         | 4+<br>↓<br>-  | 125<br>↓<br>14 | good      | (-)          |
| 34  | N. T.<br>34F    | mycoplasma<br>pneumonia | 100×2<br>(10)  | not examined   | 37.2<br>↓<br>36.5 | 8800<br>↓                  | 4+<br>↓<br>-  | 83<br>↓        | excellent | (-)          |
| 35  | Y. E.<br>68M    | pneumonia               | 150×2<br>(15)  | <i>E. cloacae</i><br><i>A. calcoaceticus</i><br><i>K. pneumoniae</i><br>↓<br>(-) | 38.7<br>↓<br>36.9 | 15100<br>↓<br>10700        | 6+<br>↓<br>-  | 73<br>↓<br>18  | excellent | eosino 0→7   |

Table 4. Clinical efficacy of sparfloxacin

| Diagnosis                | Excellent | Good | Fair | Poor | Efficacy rate(%)* |
|--------------------------|-----------|------|------|------|-------------------|
| Pneumonia                | 5         | 10   | 1    |      | 15/16(93.8)       |
| Bronchiectasis           |           | 5    |      | 1    | 5/6               |
| Chronic bronchitis       | 1         | 2    | 1    | 1    | 3/5               |
| Diffuse panbronchiolitis |           | 1    | 1    |      | 1/2               |
| Mycoplasma pneumonia     | 2         | 2    |      |      | 4/4               |
| Acute bronchitis         |           | 2    |      |      | 2/2               |
| Total                    | 8         | 22   | 3    | 2    | 30/35(85.7%)      |

\* (excellent+good)/total

Table 5. Bacteriological efficacy of sparfloxacin

| Isolated organism       | Eliminated | Persisted | Replaced | Unknown | Elimination rate(%)* |
|-------------------------|------------|-----------|----------|---------|----------------------|
| <i>H. influenzae</i>    | 5          |           | 1        | 1       | 6/6                  |
| <i>S. pneumoniae</i>    | 3          |           |          |         | 3/3                  |
| <i>P. aeruginosa</i>    | 1          | 3         |          |         | 1/4                  |
| <i>E. cloacae</i>       | 1          |           |          |         | 1/1                  |
| <i>A. calcoaceticus</i> | 1          |           |          |         | 1/1                  |
| <i>K. pneumoniae</i>    | 1          |           |          |         | 1/1                  |
| Total                   | 12         | 3         | 1        | 1       | 13/16(81.3%)         |

\* (eliminated+replaced)/total

## IV. 考 察

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬株式会社で開発された新キノロン系抗菌剤で、経口投与により速やかに吸収され、特に組織移行が良いこと、血中半減期が約

16 時間と長いことが特徴である。代謝経路は、投与量の 10% が 72 時間内にそのままの形で、25% が glucuronide として尿中に排泄され、56% はそのままの形で糞中に排泄される<sup>5)</sup>。また本剤は、グラム陽性菌

からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有すると同時に、*Bacteroides fragilis*、レジオネラ、マイコプラズマ、クラミジア、抗酸菌に対してもその有効性が報告されている<sup>1,2)</sup>。さらに従来の新キノロン耐性のMRSAに対してもその有効性が認められている<sup>3)</sup>。本剤の抗菌活性に関する我々の検討でも良好な成績が得られ、すべての菌種に対して極めて優れた抗菌活性がみられた。グラム陽性球菌においては、今回検討した全菌種に対しても最も優れた抗菌力を示した。特に多剤耐性のMRSAに対しても感受性が示されたことは注目すべき点であろう。グラム陰性桿菌に対しても強い抗菌力を有し、比較検討した他の新キノロン剤と同等あるいはそれ以上の成績であった。マイコプラズマに対しては、EMよりは劣るもののOFLXよりは明らかに優れた抗菌活性が認められた。

慢性気道感染症患者5例における本剤の血中および喀痰中濃度の測定では、最高血中濃度が200 mg投与群において0.54  $\mu\text{g/ml}$ 、300 mg投与群において2.59  $\mu\text{g/ml}$ で、最高喀痰中濃度は、それぞれ0.88  $\mu\text{g/ml}$ 、2.67  $\mu\text{g/ml}$ を示し、良好な肺内移行あるいは喀痰中移行が示唆された。

呼吸器感染症患者35例に本剤を投与し、その有効性を検討した結果、急性の肺実質感染症あるいは慢性の気道感染症のいずれに対しても、良好な有効率を認めた。細菌学的な効果をもてみると、グラム陽性菌および緑膿菌を除くグラム陰性菌に対し、速やかな除菌効果が認められた。

副作用としては胸やけが1例にみられ、臨床検査値異常は好酸球増多が3例、GOTおよびGPTの上昇が2

例、GPTおよびLDHの上昇が1例、amylaseの上昇が1例に認められた。いずれも軽度であり、重篤な症状をきたしたものはなく、本剤の安全性が示唆された。

以上述べたごとく、SPFXはグラム陽性菌とグラム陰性菌およびマイコプラズマ等、幅広い菌種に対して優れた抗菌活性を有する薬剤であり、安全性も高く、呼吸器感染症の治療において極めて有用性の高い優れた抗菌剤であると思われた。

#### 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, et al. : *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1980~1988, 1989
- 3) Kojima T, et al. : *In vitro* activity of AT-4140 against quinolone- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 34 : 1123~1127, 1990
- 4) 山口恵三 : ミクロブイオン希釈法 (MIC 2000) による細菌感受性試験。 *Chemotherapy* 30 : 1515~1516, 1982
- 5) Nakamura S, et al. : Pharmacokinetics of a novel quinolone, AT-4140, in animals. *Antimicrob Agents Chemother* 34 : 89~93, 1990

LABORATORY AND CLINICAL  
STUDIES ON SPARFLOXACIN (SPFX)

Yuko Yoshitomi, Koutaro Mitsutake, Yasuhito Higashiyama, Haruko Matsuda,  
Yoshitsugu Miyazaki, Shigefumi Maesaki, Hiroshi Yamada, Akira Yasuoka,  
Kazuo Sasayama, Yasumasa Doutsu, Toshiaki Hayashi,  
Hironobu Koga, Shigeru Kohno and Kohei Hara  
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine  
7 - 1 Sakamoto-cho, Nagasaki 852, Japan

Chikako Mochida, Kazuyuki Sugawara and Mitsuo Kaku  
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Hideo Mashimoto, Sadahiro Asai, Takashige Miyazaki, Akira Sakamoto,  
Kouichi Watanabe, Toshiyuki Oe and Mikio Oka  
Co-Studied Hospital of The Second Department of Internal Medicine,  
Nagasaki University, School of Medicine

The newly developed broad-spectrum fluoroquinolone, sparfloxacin (SPFX), was evaluated *in vitro* and *in vivo* in comparison with ciprofloxacin, ofloxacin, enoxacin and norfloxacin. The results were as follows :

1. Antimicrobial activity : Minimal inhibitory concentrations (MICs) against 225 clinical isolates including 7 different species were determined by the microbroth dilution method.

Sparfloxacin showed excellent antimicrobial activity against Gram-positive and negative bacteria. The MIC values of sparfloxacin for Gram-positive bacteria including MRSA were superior to those of the other quinolones tested. The MIC values of sparfloxacin for Gram-negative bacteria were comparable to those of ciprofloxacin and superior to those of ofloxacin, enoxacin and norfloxacin. The MIC value of sparfloxacin for *Mycoplasma pneumoniae* was superior to ofloxacin.

2. Sparfloxacin concentration in serum and sputum : Sparfloxacin was orally administered in a single dose of 200 mg or 300 mg to five patients with chronic lower respiratory diseases, and its concentrations in serum and sputum were measured at intervals by HPLC or bioassay. The mean peak concentrations of sparfloxacin in the serum and sputum of patients administered 200 mg were 0.54 and 0.88  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, and those of patients administered 300 mg were 2.59 and 2.67  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. From these data, it was suggested that sparfloxacin had good penetration into the lung.

3. Clinical efficacy and adverse reactions : Thirty-five patients with respiratory tract infections were treated with sparfloxacin, and the overall efficacy ratio was 85.7% (excellent in 8 cases, good in 22, fair in 3, and poor in 2). As the side effect, heart burn in one case was observed. Although the eosinophilia in 3 cases, the elevation of GOT and GPT in 2 cases, the elevation of GPT and LDH in 1, and the elevation of amylase in 1 were observed as laboratory abnormal findings, they were mild and transient, and improved rapidly after completion of sparfloxacin treatment.