

## 呼吸器感染症における sparfloxacin の有用性

大石和徳・松本慶蔵・渡辺貴和雄  
 隆杉正和・宇都宮嘉明・苑田文成・永武 毅  
 長崎大学熱帯医学研究所内科\*

田中宏史・山内壮一郎  
 老岐公立病院内科

呼吸器感染症を場に経口新キノロン系抗菌剤である sparfloxacin の臨床的有用性について検討した。

Sparfloxacin の MIC<sub>90</sub> は *Streptococcus pneumoniae* 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , *Haemophilus influenzae* 0.025  $\mu\text{g/ml}$ , *Branhamella catarrhalis* 0.025  $\mu\text{g/ml}$ , *Klebsiella pneumoniae* 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , *Pseudomonas aeruginosa* 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。慢性下気道感染症の5例で本剤の体内動態について検討した結果、1日1回300mg投与時 (n=4) の血中ピーク値は  $1.50 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$  で、喀痰中ピーク値は  $1.29 \pm 0.37 \mu\text{g/ml}$ 、喀痰中移行率は  $99 \pm 55\%$  であった。1日1回200mg投与時 (n=1) の血中、喀痰中ピーク値はそれぞれ 0.66, 1.60  $\mu\text{g/ml}$  であり、24時間尿中回収率は4.55%であった。3例における血中半減期は10.8~13.4時間と長かった。

Sparfloxacin の呼吸器感染症17症例に対する有効率は88.2%と高い成績であった。細菌学的効果では、*Pseudomonas aeruginosa* (3株) が除菌できなかったものの、他の *Streptococcus pneumoniae* (5株) を含む14株はすべて除菌され、全体の菌消失率は82.4%と高率であった。副作用は1例もみられず、安全性が確認された。

好中球減少マウスに惹起した致死性緑膿菌性肺炎において sparfloxacin (10mg/kg) の1日2回、3日間の経口投与により100%のマウスが生存した。また、本実験モデルにおいて、sparfloxacin の5mg/kg 経口投与時のマウス血漿中および肺内ピーク値は  $0.9 \pm 0.1$ ,  $3.3 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$  であり、血漿中より3.59倍高い肺内移行が認められた。

以上の検討結果より、sparfloxacin は *Streptococcus pneumoniae* を含む細菌性呼吸器感染症に対して、1日1回の経口投与で高い有効性を期待できる、優れた新キノロン系抗菌剤と結論する。

Key words : Sparfloxacin, 呼吸器感染症, 抗菌力, 喀痰中移行, マウス緑膿菌性肺炎

今日、新キノロン剤は呼吸器感染症に対する主要な経口抗菌剤として認識されるようになってきている。とりわけ、これまで新キノロン剤の弱点であった *Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌力を改善した tosfloxacin (TFLX) が開発されてからは<sup>1)</sup>、まさに呼吸器感染症に対する経口抗菌剤としては first choice となった感がある。一方、新キノロン剤開発の最近の動向のひとつに、fleroxacin (FLRX) にみられるような長い血中半減期を有する薬剤があげられる<sup>2)</sup>。

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬(株)総合研究所で開発された新キノロン剤であり、その化学構造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配している。本剤はグラム陽性菌をはじめグラム陰性菌、嫌気性菌などに対し幅広い抗菌力を有している<sup>3)</sup>。本剤を健康成人に経口投与した際の吸収は良好で、血中半減期は約16時間と長い、連続投与時の蓄積性は認められていない<sup>4)</sup>。今回、我々は呼吸器感染症における

\*〒852 長崎市坂本町12-4

SPFX の有用性について基礎的・臨床的検討を行い、新たな知見を得たので報告する。

## I. 方 法

### 1. 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設において、1987年1月から1989年3月までに呼吸器感染症患者喀痰から定量培養にて  $10^7$  CFU/ml 以上に分離され、かつ病原性の明確な *S. pneumoniae* 50株、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 25株、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 23株、*Haemophilus influenzae* 38株、*Branhamella catarrhalis* 49株、*Klebsiella pneumoniae* 23株、*Pseudomonas aeruginosa* 48株の計256株に対する抗菌力を日本化学療法学会標準法に準じて、寒天平板希釈法により、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、これまでに開発された新キノロン剤と他の経口β-ラクタム剤と比較した。接種菌液は *S. pneumoniae*、*H. influenzae* と *B. catarrhalis* は5%馬脱線維血液加 Mueller-Hinton broth (BBL)、*S. aureus*、*K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* には Mueller-Hinton broth を用いて37°C、18時間培養後の菌液を使用した。接種菌液の菌量は同一のタイピングアパラーツD型(武藤器械)を用い、MIC測定用培地として *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*B. catarrhalis* には5%家兔消化血液加 Mueller-Hinton Agar (BBL) を使用し、*S. aureus*、*K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* には Mueller-Hinton Agar を使用した。被検菌液の接種後37°C、18時間培養にて、MICを測定した。

### 2. 臨床症例における体内濃度

慢性気管支炎4例と気管支拡張症1例において、血中、喀痰中および尿中濃度を測定した。喀痰は20% N-acetylcystein を1/5量加えた後、ホモジナイズして、検体とした。濃度測定は、*Escherichia coli* Kp株を検定菌とし、感受性ディスク用培地を検定培地とする bioassay を用いた。血清の標準希釈系列の作製には、Moni-Trol I (DADE) を、喀痰および尿の標準希釈系列の作製には1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

### 3. 臨床的有用性の検討

#### 1) 対象症例

1988年9月から1990年5月までの期間に、当科および関連施設において SPFX を投与した呼吸器感染症患者17例(肺炎1例、慢性気管支炎12例、気管支拡張症

3例、びまん性汎細気管支炎 (DPB) 1例) を対象とした。

#### 2) 投与方法、投与量

全例食後投与とした。投与量は300 mg の1日1回が12例、150 mg の1日2回が4例、200 mg の1日1回が1例であった。投与期間は、7日から14日であった。

#### 3) 臨床効果判定基準

起炎菌の消長、自覚症状、他覚所見、臨床検査所見等に基づき、既報に準じて著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の4段階で判定した<sup>5)</sup>。

#### 4) 副作用の検討

臨床症状の詳細な観察を行うとともに、血液学的検査、生化学的検査、尿検査等を実施し、副作用および臨床検査値異常の有無を検討した。

#### 4. 好中球減少マウスに惹起した致死的緑膿菌性肺炎を場とした治療実験

5週齢、雌の SPF-ICR マウスに cyclophosphamide (塩野義製薬) の200 mg/kg を隔日、2回皮下注射し、好中球減少マウスを作成した。Cyclophosphamide 投与終了2日後に、経気管的に *P. aeruginosa* Fisher immunotype 1 (It-1) 株の  $10^8$  CFU/マウスを接種し、致死的肺炎を惹起した。治療は SPFX を0.5% gum tragacanth 懸濁液にし、ゾンデを用いて菌接種2時間後から、12時間毎に3日間経口投与とした。なお、SPFXの本菌に対するMICは0.39 μg/mlであった。また、SPFXの Maus 血漿中および肺内濃度は前述の bioassay にて測定した。Maus 肺は、肺重量の5倍量の phosphate buffered saline を加えて、ホモジナイズした後に80°C、15分間加熱して検体とした。

## II. 成 績

### 1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器病原菌に対する SPFX を含む3剤の新キノロン系抗菌剤と3剤の経口β-ラクタム剤の抗菌力の成績を Table 1 に示した。

#### 1) *S. pneumoniae*

*S. pneumoniae* 50株に対する本剤の MIC<sub>90</sub> 値は0.39 μg/ml であり、ciprofloxacin (CPFX)、ofloxacin (OFLX) の MIC<sub>90</sub> 値 (3.13 μg/ml) よりはるかに優れ、ampicillin (ABPC) の MIC<sub>90</sub> 値とほぼ同等の結果であった。

Table 1. Comparative *in vitro* activity of 3 quinolones and 3  $\beta$ -lactam antibiotics against respiratory causative organisms

Organism (n)	Drug	$\mu\text{g/ml}$		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S. pneumoniae</i> (50)	sparfloxacin	0.013~6.25	0.20	0.39
	ciprofloxacin	0.20~12.5	0.78	3.13
	ofloxacin	0.39~25	1.56	3.13
	ampicillin	0.006~0.78	0.025	0.20
	cefaclor	0.20~6.25	0.78	1.56
	cefixime	0.013~6.25	0.10	0.39
<i>S. aureus</i> (MSSA) (25)	sparfloxacin	0.05~6.25	0.10	3.13
	ciprofloxacin	0.39~100	0.78	6.25
	ofloxacin	0.39~50	0.78	6.25
	ampicillin	0.10~25	3.13	25
	cefaclor	0.78~100	1.56	25
	cefixime	100~>100	>100	>100
<i>S. aureus</i> (MRSA) (23)	sparfloxacin	0.05~12.5	6.25	12.5
	ciprofloxacin	0.39~>100	100	>100
	ofloxacin	0.39~100	25	100
	ampicillin	0.78~100	50	100
	cefaclor	0.78~>100	100	>100
	cefixime	>100	>100	>100
<i>H. influenzae</i> (38)	sparfloxacin	0.003~0.20	0.013	0.025
	ciprofloxacin	0.006~0.05	0.013	0.013
	ofloxacin	0.013~0.10	0.025	0.05
	ampicillin	0.20~50	0.20	6.25
	cefaclor	1.56~25	3.13	12.5
	cefixime	0.006~0.05	0.025	0.025
<i>B. catarrhalis</i> (49)	sparfloxacin	0.006~0.025	0.013	0.025
	ciprofloxacin	0.025~0.10	0.025	0.05
	ofloxacin	0.05~0.10	0.05	0.10
	ampicillin	0.003~12.5	3.13	6.25
	cefaclor	0.39~12.5	3.13	12.5
	cefixime	0.006~0.20	0.10	0.20
<i>K. pneumoniae</i> (23)	sparfloxacin	0.05~0.78	0.10	0.39
	ciprofloxacin	$\leq$ 0.025~0.39	0.05	0.10
	ofloxacin	0.20~1.56	0.20	0.39
	ampicillin	25~>100	100	>100
	cefaclor	0.78~3.13	0.78	3.13
	cefixime	0.10~>100	0.39	0.78
<i>P. aeruginosa</i> (48)	sparfloxacin	0.20~25	3.13	6.25
	ciprofloxacin	$\leq$ 0.025~50	0.39	1.56
	ofloxacin	0.20~25	3.13	12.5
	ampicillin	25~>100	>100	>100
	cefaclor	>100	>100	>100
	cefixime	0.39~>100	>100	>100

## 2) MSSA

MSSA 25 株に対する本剤の MIC<sub>90</sub> 値は 3.13 μg/ml であり, CPMX, OFLX のそれより 1 管優れた成績であり, 経口 β-ラクタム剤よりはるかに優れていた。

## 3) MRSA

MRSA 23 株に対する本剤の MIC 値は 0.05~12.5 μg/ml に分布し, MIC<sub>90</sub> 値は 12.5 μg/ml であった。これに対し, 他の新キノロン系抗菌剤および経口 β-ラクタム剤の MIC<sub>90</sub> 値はすべて 100~>100 μg/ml と高度耐性であった。

4) *H. influenzae*

*H. influenzae* 38 株に対する本剤の MIC<sub>90</sub> 値は 0.025 μg/ml で, CPMX より 1 管劣り, cefixime (CFIX) と同等, OFLX より 1 管優れた成績であり, ABPC, cefaclor (CCL) のそれよりはるかに優れていた。

5) *B. catarrhalis*

*B. catarrhalis* 49 株に対する本剤の MIC<sub>90</sub> 値は 0.025 μg/ml で, CPMX, OFLX, CFIX のそれより 1~3 管優れた成績であり, ABPC, CCL のそれよりはるかに優れていた。

6) *K. pneumoniae*

*K. pneumoniae* 23 株に対する本剤の MIC<sub>90</sub> 値は 0.39 μg/ml で, CPMX のそれより 2 管劣り, OFLX と同等, CFIX より 1 管優れていた。

7) *P. aeruginosa*

*P. aeruginosa* 48 株に対する MIC 値は 0.20~25 μg/ml に分布し, CPMX より 2~3 管劣るものの, OFLX とほぼ同等の MIC 分布を示した。

## 2. 臨床症例における体液内濃度測定成績

2 例の慢性気管支炎症例 (症例 No. 14, 15) に本剤の 300 mg を 1 日 1 回連続投与した際の血清中, 喀痰中濃度を Fig. 1 に示した。症例 No. 14 および No. 15 における血清ピーク値は 1.40 および 0.81 μg/ml で, 投与開始 2 日から 5 日目の投与後 22 時間の血中濃度は症例間でほぼ一定であり, 血中における本剤の蓄積性は認められなかった。症例 No. 14 と症例 No. 15 の血中半減期は 13.4 時間, 10.8 時間と長かった。また, 症例 No. 14 と症例 No. 15 における喀痰中移行率 (喀痰中ピーク値/血清中ピーク値×100) はそれぞれ 89%, 174% であった。とくに, 症例 No. 15 においては, 血中濃度推移にはほぼ一致した喀痰中濃度推移が確認された。次に, 1 例の慢性気管支炎症例 (症例 No. 17) に本剤 200 mg を 1 日 1 回投与した際の血清中, 喀痰中ならびに尿中排泄の成績を Fig. 2 に示した。血中ピーク値が

0.66 μg/ml であるのに対し, 喀痰中には 1.60 μg/ml と高い移行 (喀痰中移行率: 242%) が確認された。また, 投与初日の本剤の尿中排泄率は 4.55% であった。Table 2 には今回検討した 5 症例 (前述の 3 症例を含む) における本剤の体内動態のまとめを示した。300 mg 投与時の血中ピーク値は 1.50±0.52 μg/ml, 喀痰中ピーク値は 1.29±0.37 μg/ml, 喀痰中移行率は 99±55%, 血中半減期の平均値は 12.1 時間であった。

## 3. 臨床検討成績

本剤を投与した 17 症例の概要を Table 3 に, 臨床検査成績を Table 4 に示した。

## 1) 臨床効果

疾患別の本剤の臨床効果を Table 5 にまとめて示した。本剤の臨床効果は 17 症例中著効 1 例, 有効 14 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であり, 有効以上の有効率は 88.2% (15/17) と優れた成績であった。臨床効果で有効でなかった 2 症例はいずれも *P. aeruginosa* 感染例であった。

## 2) 細菌学的効果

本剤の細菌学的効果を Table 6 に示した。*S. aureus*

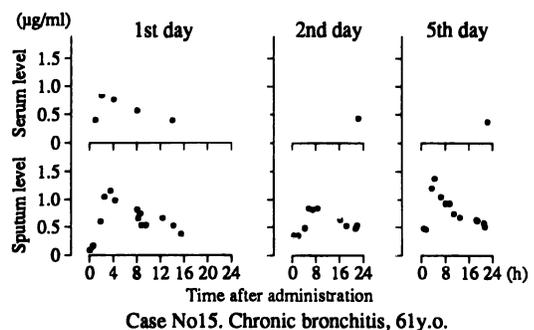
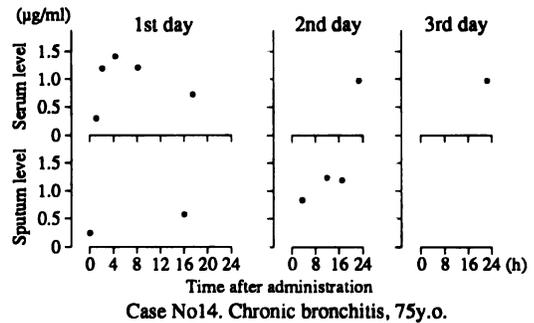


Fig. 1. Serum and sputum concentration of sparfloxacin in two patients with lower respiratory tract infection in a single oral administration of 300 mg daily for 7 days

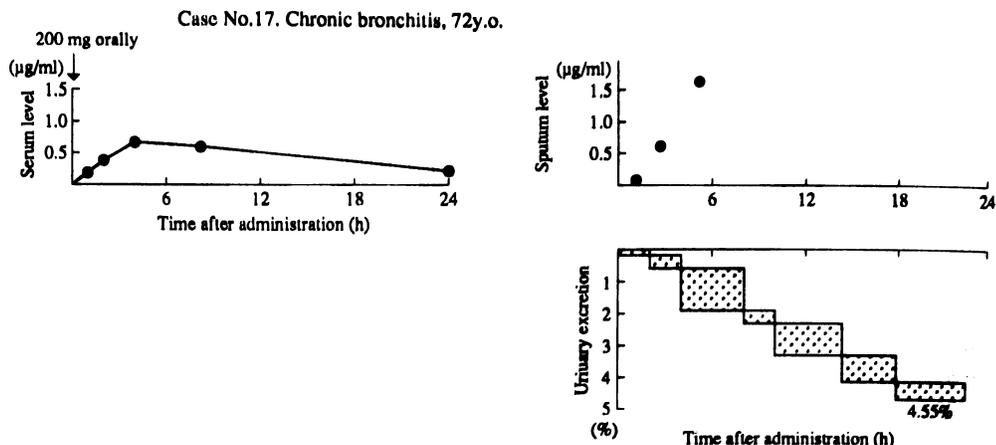


Fig. 2. Serum and sputum concentration, and urinary excretion of sparfloxacin after a single oral administration of 200 mg per day

Table 2. Summary of pharmacokinetics of sparfloxacin in five patients with respiratory tract infections

Case no.	Body weight (kg)	Daily dose	Serum peak level (µg/ml)	Sputum peak level (µg/ml)	Peak ratio	T <sub>1/2</sub> (h)
6	39	300mg × 1	1.81	1.69	0.93	ND
8	56	300mg × 1	1.98	0.81	0.41	ND
14	51	300mg × 1	1.40	1.25	0.89	13.4
15	58	300mg × 1	0.81	1.41	1.74	10.8
mean ± S. D.			1.50 ± 0.52	1.29 ± 0.37	0.99 ± 0.55	12.1
17	48	200mg × 1	0.66	1.60	2.42	13.0

ND: Not determined

1 株, *S. pneumoniae* 5 株, *B. catarrhalis* 4 株, *H. influenzae* 4 株の計 14 菌株はすべて除菌された。*P. aeruginosa* では 3 株中 2 株が減少, 1 株は不変であった。菌交代は 1 例も見られなかった。全体の除菌率は 82.4% (14/17) と高率であった。

### 3) 臨床症例の解析

#### ①有効であった *P. aeruginosa* 感染症

症例 No. 16 (Fig. 3) は 68 歳, 男性で, *P. aeruginosa* 持続感染を伴う慢性気管支炎症例である。平成 2 年 5 月上旬より咳嗽と膿性痰の増加を認めた。喀痰グラム染色ではグラム陰性菌のみが観察され, *P. aeruginosa* による急性増悪と考えられた。そこで, 本剤の 300 mg 1 日 1 回の 7 日間投与を行ったところ, 明らかな咳嗽と膿性痰の減少, 臨床検査値では急性炎症所見の改善を認めた。喀痰中の *P. aeruginosa* は本剤投与前  $10^8$  CFU/ml

が検出されたが, 投与後には  $10^6$  CFU/ml まで減少した。以上の結果から, 本症例における臨床効果は有効と判定した。また, 起炎菌の SPFX に対する MIC は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  であったが, 投与後に分離した菌株の MIC も  $1.56 \mu\text{g/ml}$  と耐性化を認めなかった。

#### ②無効であった *P. aeruginosa* 感染症

症例 No. 4 (Fig. 4) は 64 歳, 女性, *P. aeruginosa* 持続感染を伴う DPB 症例である。昭和 63 年 10 月上旬より  $37^\circ\text{C}$  程度の微熱が持続し, 膿性痰は 1 日 60 ml に増加した。このため *P. aeruginosa* による急性増悪が疑われ, 本剤の 150 mg, 1 日 2 回 7 日間の投与を開始した。細菌学的には治療前の喀痰中 *P. aeruginosa* は  $10^8$  CFU/ml であったが, 投与後には  $4 \times 10^7$  CFU/ml と減少した。しかしながら, 微熱は改善せず, 喀痰量も不変であり, また臨床検査値の改善も認められないこと

Table 3. Clinical evaluation of treatment with sparfloxacin for respiratory infection

No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism (CFU/ml)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Dose ( $\text{mg} \times \text{time} \times \text{days}$ )	Clinical efficacy	Side effect
1	64	F	chronic bronchitis	(-)	<i>S. aureus</i> $2 \times 10^4 \rightarrow (-)$		$150 \times 2 \times 7$	good	(-)
2	61	M	chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^4 \rightarrow (-)$		$150 \times 2 \times 7$	good	GOT 102 GPT 37 LDH 565
3	86	M	bronchiectasis	myelodysplastic syndrome	<i>H. influenzae</i> $2 \times 10^4 \rightarrow (-)$ <i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^4 \rightarrow (-)$	0.013 0.10	$150 \times 2 \times 7$	good	(-)
4	64	F	diffuse panbronchiolitis	(-)	<i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^4 \rightarrow 4 \times 10^7$	12.5	$150 \times 2 \times 7$	poor	(-)
5	72	M	chronic bronchitis	emphysema	<i>S. pneumoniae</i> $7 \times 10^7 \rightarrow (-)$	0.013	$300 \times 1 \times 7$	excellent	(-)
6	64	F	bronchiectasis	bronchial asthma	<i>B. catarrhalis</i> $5 \times 10^4 \rightarrow (-)$		$300 \times 1 \times 7$	good	(-)
7	77	M	chronic bronchitis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> $5 \times 10^7 \rightarrow (-)$	0.2	$300 \times 1 \times 8$	good	(-)
8	78	M	chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $29 \times 10^4 \rightarrow (-)$	0.013	$300 \times 1 \times 7$	good	(-)
9	35	F	bronchiectasis	(-)	normal flora		$300 \times 1 \times 7$	good	(-)
10	86	F	chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^4 \rightarrow (-)$	0.006	$300 \times 1 \times 7$	good	(-)
11	73	M	pneumonia	old pulmonary tuberculosis	normal flora		$300 \times 1 \times 12$	good	(-)
12	29	F	chronic bronchitis	ventricular septal defect	<i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^7 \rightarrow 7 \times 10^7$	3.13	$300 \times 1 \times 14$	fair	(-)
13	73	M	chronic bronchitis	pneumoconiosis	<i>B. catarrhalis</i> $2 \times 10^4 \rightarrow (-)$	0.025	$300 \times 1 \times 7$	good	(-)
14	75	M	chronic bronchitis	pneumoconiosis	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^7 \rightarrow (-)$ <i>B. catarrhalis</i> $2 \times 10^4 \rightarrow (-)$	0.2 0.025	$300 \times 1 \times 7$	good	(-)
15	61	M	chronic bronchitis	pneumoconiosis	<i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^4 \rightarrow (-)$	0.2	$300 \times 1 \times 7$	good	(-)
16	68	M	chronic bronchitis	(-)	<i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^4 \rightarrow 1 \times 10^6$	1.56	$300 \times 1 \times 7$	good	(-)
17	72	M	chronic bronchitis	pneumoconiosis bronchial asthma	<i>B. catarrhalis</i> $14 \times 10^4 \rightarrow (-)$		$200 \times 1 \times 7$	good	(-)

から、臨床効果は無効と判定した。起炎菌の MIC 値は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  であり、本剤耐性菌であった。また、DPB という疾患背景にも本感染症に対する治療の困難性がうかがわれた。

#### 4) 副作用

17 症例中副作用は 1 例も認められなかったが、症例 No. 2 に軽度の GOT, GPT, LDH 値の上昇が観察された。この生化学的異常は 3 週間後には無治療で正常化した。

#### 4. 好中球減少マウスに惹起した致死性緑膿菌性肺炎を場とする SPFX による治療実験成績

*P. aeruginosa* It-1 株の  $10^5$  CFU/マウスを好中球減少マウスに経気管的に接種した場合、18 時間後には菌血症をとまう重篤な肺炎を発症し、マウスは 2 日以内に 100% 死亡した。SPFX の  $5 \text{ mg/kg}$  の治療では、マ

ウスの死亡までの時間は延長するものの、5 日以内に 100% のマウスが死亡した。これに対し、SPFX の  $10 \text{ mg/kg}$  を投与した場合マウスは 100% 生存した (Fig. 5)。つぎに、この感染モデルにおいて、SPFX の  $5 \text{ mg/kg}$  を投与した際のマウス血漿中濃度と肺内濃度を示した (Fig. 6)。血漿中ピーク値は  $0.9 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ 、半減期は 0.9 時間であり、連続投与による薬剤の蓄積性は認められていない。これに対し、肺内濃度はピーク値で  $3.3 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$  と血漿中ピーク値より 3.59 倍高かった。

### III. 考 察

本剤の抗菌力はグラム陰性菌、グラム陽性菌、嫌気性菌のみならず、既存の新キノロン剤では効果の弱かったマイコプラズマ、クラミジア、結核菌、非定型抗酸菌等

Table 4. Laboratory findings before and after treatment with sparfloxacin

Case no	Before After	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino (%)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	CRP	ESR (mm/h)
1	B	447	11.5	35.7	6900	1	13	11	192	0.4	18	0.9	142	4.2	105	2+	50
	A	475	12.2	37.8	5200	0	15	11	181	0.5	21	0.9	140	4.6	102	1+	44
2	B	426	12.9	41	5900	8	33	11	5.8	1.2	14.7	1.0	145	3.9	103	±	15
	A	449	13.1	41	3800	9	102	37	6.2	1.2	15.3	1.0	145	3.9	100	(-)	9
3	B	318	9.0	28	2300	2	15	5	2.1	0.5	25.8	1.3	140	4.6	103	4+	113
	A	327	9.0	29	1600	1	18	11	2.3	0.5	28.8	1.6	141	4.6	100	±	127
4	B	428	12.7	38.7	7200	0	20	18	136	0.4	22	0.9	143	4.5	106	1+	37
	A	432	13.2	39.2	7300	5	18	13	134	0.4	19	0.9	146	4.2	107	1+	32
5	B	463	14.6	41.7	3300	8	20	15	8.6	0.9	19.5	1.3	-	-	-	(-)	5
	A	484	15.1	43.0	4700	2	24	17	8.9	0.9	23.9	1.4	-	-	-	(-)	-
6	B	481	11.8	37.2	9100	6	16	15	9.5	0.5	18.8	1.1	144	4.6	106	4+	96
	A	439	11.3	34.1	9000	12	19	16	8.1	0.5	18.1	1.6	144	4.5	100	3+	60
7	B	367	12.5	38.8	4300	3	32	21	7.5	0.7	20.8	1.2	139	4.0	103	2+	27
	A	357	12.4	35.3	5200	4	30	23	6.7	0.5	20.2	1.4	141	4.3	102	2+	19
8	B	379	13.6	38.6	6200	4	25	14	8.8	0.8	17.2	1.9	142	4.3	104	1+	30
	A	356	12.4	36.0	5300	4	22	17	8.3	0.6	19.9	2.0	145	4.2	107	(-)	16
9	B	365	11.4	33.5	9900	1	15	14	111	0.5	15	0.8	143	4.3	109	1+	16
	A	357	10.7	32.7	3000	4	12	11	94	0.3	17	0.9	145	4.0	108	(-)	6
10	B	389	13.2	38.7	3500	2	17	11	138	0.6	17	0.9	-	-	-	(-)	21
	A	415	13.5	41.7	4100	1	19	17	146	0.6	21	1.0	-	-	-	(-)	13
11	B	410	12.7	39.1	4500	1	27	24	139	0.8	16	0.8	144	5.2	101	3+	37
	A	405	13.2	38.7	3300	0	26	20	126	0.6	17	0.9	143	5.2	101	(-)	11
12	B	418	13.0	38.6	6600	0	17	7	140	0.7	9	0.7	142	3.8	105	1+	30
	A	418	13.0	38.2	8300	0	20	9	161	0.8	7	0.7	142	4.3	103	1+	33
13	B	454	16.0	46.4	6000	3	22	12	7.5	0.6	18.0	1.2	141	4.2	102	1+	33
	A	458	15.9	46.8	4600	2	21	9	7.2	0.4	14.8	1.3	140	3.9	104	(-)	-
14	B	363	13.3	39.9	5700	0	13	11	5.9	0.5	12.8	1.0	142	3.9	108	(-)	32
	A	359	13.1	39.5	5700	2	12	15	6.4	0.5	17.6	1.1	142	3.9	103	(-)	15
15	B	465	15.3	47.2	11500	1	8	6	6.7	0.6	18.8	1.1	139	4.2	-	1+	33
	A	451	15.3	45.7	13000	1	9	8	8.5	0.6	11.9	1.1	139	4.4	-	(-)	45
16	B	421	13.1	39.4	7000	8	12	6	217	0.5	20	1.1	143	4.5	109	3+	63
	A	429	13.3	39.9	6800	8	14	9	234	0.5	15	1.2	144	4.4	107	1+	41
17	B	463	13.5	42.7	6100	1	15	9	197	0.4	20	0.9	146	4.9	105	1+	20
	A	409	12.2	38.0	4900	5	11	6	164	0.4	19	0.8	143	4.2	107	1+	23

B : before A : after

Table 5. Clinical results of sparfloxacin for the treatment of respiratory infection

Diagnosis	No. of patients	Clinical evaluation				Efficacy rate (excellent and good)
		excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	1		1			1/1
Chronic bronchitis	12	1	10	1		11/12
Bronchiectasis	3		3			3/3
Diffuse panbronchiolitis	1				1	0/1
Total	17	1	14	1	1	15/17 (88.2%)

Table 6. Bacteriological effect of sparfloxacin in respiratory infection

Organism isolated	No. of isolates	Eradicated	Decreased	Unchanged	Eradication rate
<i>S. aureus</i>	1	1			1/1
<i>S. pneumoniae</i>	5	5			5/5
<i>B. catarrhalis</i>	4	4			4/4
<i>H. influenzae</i>	4	4			4/4
<i>P. aeruginosa</i>	3		2	1	0/3
Total	17	14	2	1	14/17 (82.4%)

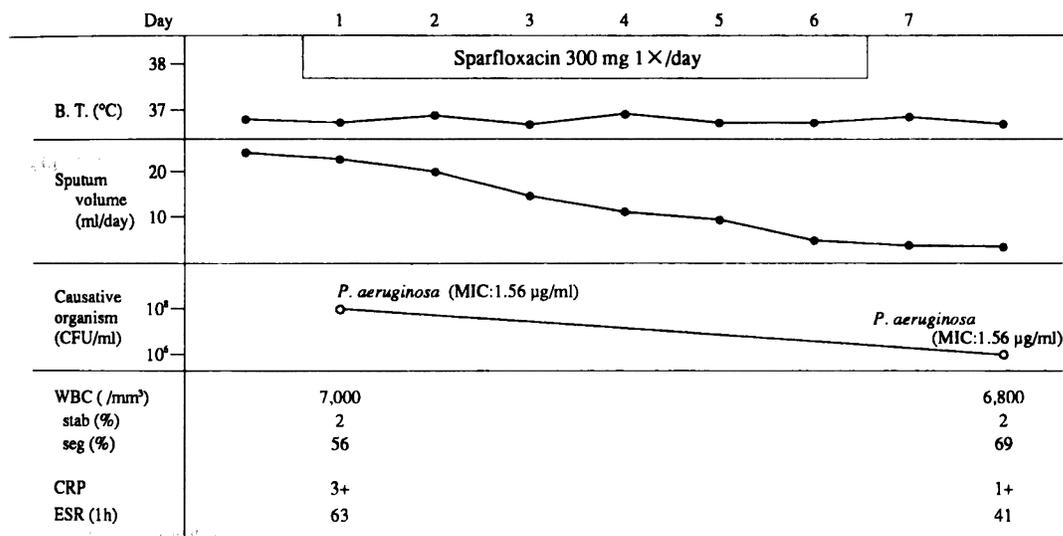


Fig. 3. Case No. 16, Chronic bronchitis, 68 y. o. Male

に対し強い抗菌力を示す<sup>3)</sup>。

本研究において、SPFXの呼吸器病原性の明確な6菌種に対する*in vitro*抗菌力(MIC<sub>50</sub>)は*S. pneumoniae* 0.20 µg/ml, MSSA 0.10 µg/ml, MRSA 6.25 µg/ml, *H. influenzae* 0.013 µg/ml, *B. catarrhalis* 0.013 µg/ml, *K. pneumoniae* 0.10 µg/ml, *P. aeruginosa* 3.13 µg/mlであった。

冒頭で述べた如く、既存の新キノロン剤の呼吸器感染症治療剤としての問題点として残されていた*S. pneumoniae*に対する抗菌力が、本剤において著しく改善されたことは明白である。最近、TFLXが*S. pneumoniae*に対する抗菌力を改善した新キノロン剤として臨床応用可能と

なったが、SPFXの*S. pneumoniae*に対する抗菌力は、対象菌株が異なるものの、TFLXの成績よりMIC<sub>50</sub>で約1管優れている<sup>1)</sup>。本臨床検討においても、*S. pneumoniae* 5株がすべて除菌され、臨床的にも全例有効であった。

また、Kojimaらがさきに報告した如く、MSSAおよびMRSAに対する本剤の抗菌力は既存のキノロン剤に比較して明らかに優れていた<sup>6)</sup>。彼等はCPFXに耐性のMRSAのうち、CPFXあるいはOFLXに中等度の耐性を示す株は本剤に対して感受性であるが、CPFXあるいはOFLXに高度耐性の株にはやはり本剤も耐性であることを指摘している<sup>7)</sup>。今回の検討では、

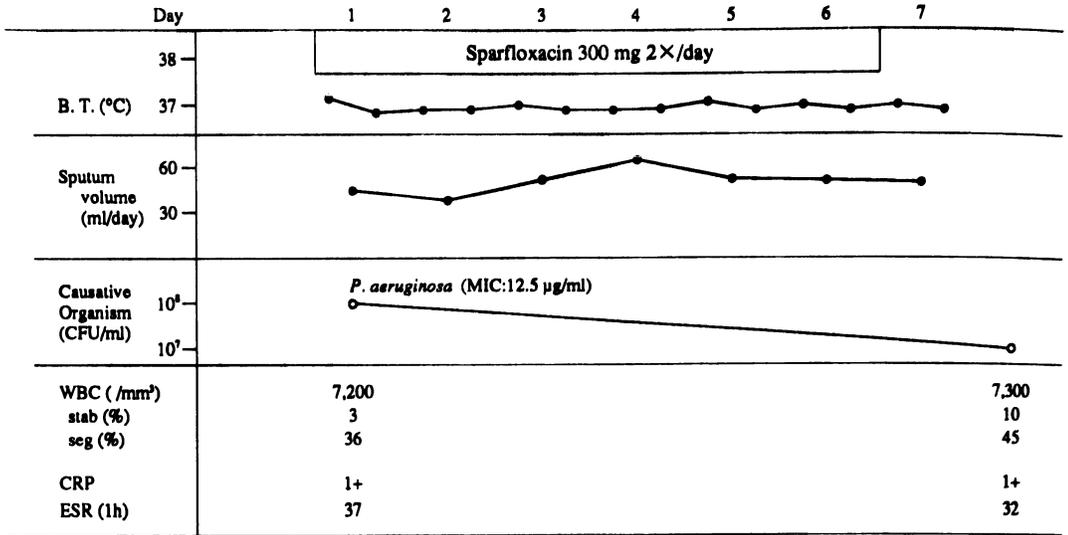
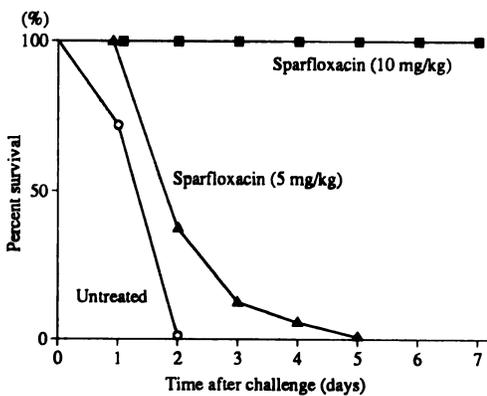
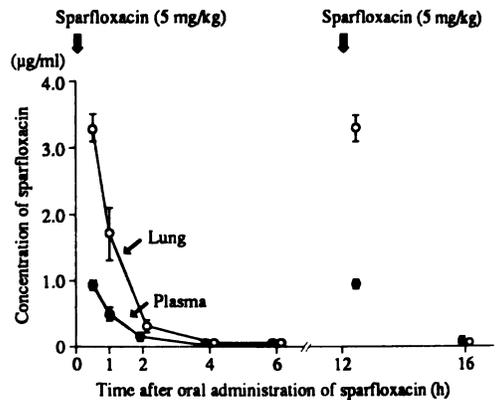


Fig. 4. Case No. 4, DPB, 64 y. o. Female

Fig. 5. Treatment with oral sparfloxacin in neutropenic mice associated with *P. aeruginosa* pneumoniaFig. 6. Plasma and lung concentrations of sparfloxacin in neutropenic mice associated with *P. aeruginosa* pneumonia

MRSA 23 株中 19 株は CPF<sub>X</sub> 高度耐性株 (MIC ≥ 50 µg/ml) であったが、このうち 16 株の本剤に対する MIC は 3.13 ~ 12.5 µg/ml で、3 株は感受性株 (MIC : 1.56 µg/ml) であった。このことは、CPF<sub>X</sub> に高度耐性株であっても SPFX 感受性株が存在することを実証したものである。さらに、Kojima らは臨床分離のキノロン耐性 MRSA の耐性パターンが spontaneous quinolone-resistant mutants の耐性パターンに酷似することも指摘している。すなわち、新キノロン剤で誘導した spontaneous single-step mutants は

SPFX を除く新キノロン剤に中等度から高度耐性であるものの、SPFX には耐性ではない。これに対し、新キノロン剤で誘導した spontaneous second-step mutants は SPFX を含む新キノロン剤に中等度あるいは高度耐性であったとしている<sup>7)</sup>。

*H. influenzae*, *B. catarrhalis* に対する本剤の抗菌力は他剤を凌ぐ強い抗菌力を示し、Nakamura らの成績と一致した<sup>9)</sup>。本臨床検討でも両菌種各 4 株ずつが 100% 除菌され、臨床効果もすべて有効であった。

*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力は

OFLX より優れるものの、CPFEX に約 2 管ほど劣る成績であった。本臨床検討では、3 症例の *P. aeruginosa* 感染症に本剤による治療を試みたが、3 症例における細菌学的効果は 2 株で減少、1 株で不変であり、臨床効果は 1 例で有効（症例 No. 16, 起炎菌の MIC : 1.56  $\mu\text{g/ml}$ ）、1 例でやや有効（症例 No. 12, 起炎菌の MIC : 3.13  $\mu\text{g/ml}$ ）、1 例で無効（症例 No. 4, 起炎菌の MIC : 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ）という成績であった。当教室のこれまでの解析においても、MIC 値 1.56 ~ 3.13  $\mu\text{g/ml}$  の範囲に新キノロン剤の限界があると考えており<sup>9)</sup>、この意味においても *P. aeruginosa* に対する新キノロン剤の抗菌力としては、少なくとも CPFEX 程度のもの (MIC<sub>90</sub> : 1.56  $\mu\text{g/ml}$ ) が求められよう。

本剤の体内動態に関して、本剤 1 日 1 回 300 mg 投与時 (n=4) の血中ピーク値は 1.50  $\pm$  0.52  $\mu\text{g/ml}$  で、喀痰中ピーク値は 1.29  $\pm$  0.37  $\mu\text{g/ml}$ 、喀痰中移行率は 99  $\pm$  55% であった。1 日 1 回 200 mg 投与時 (n=1) の血中、喀痰中ピーク値はそれぞれ 0.66, 1.60  $\mu\text{g/ml}$  であった。これらの本剤の喀痰中移行の成績は ENX 1 日, 200 mg, 3 回投与時の成績には劣るものの<sup>9)</sup>、lomefloxacin (LFLX) 1 日, 200 mg, 3 回投与時あるいは FLRX 1 日, 300 mg, 1 回投与時とほぼ同等<sup>2, 10)</sup>、TFLX 1 日, 150 mg, 3 回あるいは OFLX, CPFEX 1 日, 200 mg, 3 回投与時より優れた成績であった<sup>1, 11, 12)</sup>。3 症例における血中半減期は 10.8 ~ 13.4 時間と長く、この値は FLRX とほぼ同等であり、1 日 1 回投与が可能であることを裏付けている<sup>2)</sup>。

本研究において、我々は SPFX に感受性の *P. aeruginosa* It-1 株 (MIC : 0.39  $\mu\text{g/ml}$ ) による好中球減少マウス肺炎モデルを作成した。本モデルにおいて、SPFX の 10 mg/kg, 1 日 2 回の経口投与はマウスの致死性肺炎による死亡を 100% 阻止することができた。この感染マウスにおいて SPFX 5 mg/kg を感染 2 時間後に経口投与した際の血中および肺内動態を検討したところ、血中ピーク値は 0.9  $\pm$  0.1  $\mu\text{g/ml}$  と、健常マウスでの成績 (0.25  $\mu\text{g/ml}$ ) より高い成績であった<sup>13)</sup>。また、肺内ピーク値は 3.3  $\pm$  0.2  $\mu\text{g/ml}$  であり、肺内移行率 (肺内ピーク値/血中ピーク値の比  $\times$  100) は 359% と高値であった。このことは、本剤が感染を伴う肺病巣に高率に移行することを示唆しているものと考えられる。

本剤の安全性に関して、本研究では一過性の臨床検査値の異常を 1 例に認めたものの、副作用の発現は 1 例もなかった。また、全国集計においても副作用の発現頻度は 4.83% で、重篤なものは認めておらず、本剤の安全

性についても問題はない<sup>14)</sup>。

以上の研究成績から、SPFX は *S. pneumoniae* を含む細菌性呼吸器感染症に対して、1 日 1 回投与で高い有効性が期待できる、最も優れた経口新キノロン剤であると結論できる。今後、本剤は呼吸器感染症における経口抗菌剤の first choice となるものと考えられるが、新キノロン剤の耐性化の問題がクローズアップされている今日、長期連用をさける等の十分な耐性化防止策をもって臨床応用にあたるべきと考え<sup>9)</sup>。

## 文 献

- 1) 高橋 淳, 松本慶蔵, 宇都宮嘉明, 田尾 操, 秋山盛登司, 森戸俊博, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症における T-3262 の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 36 (S-9): 675~693, 1988
- 2) 大石和徳, 松本慶蔵, 力富直人, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 苑田文成: 呼吸器感染症における fleroxacin の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 38 (S-2): 437~445, 1990
- 3) 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
- 4) Kanamaru M, Nakashima M, Uematsu T and Takikuchi Y: Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers [Abstract 1490]. 28th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Los Angeles, 1989
- 5) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 穴戸春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34: 316~330, 1986
- 6) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S: *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. Antimicrob Agents Chemother 33: 1980~1988, 1989
- 7) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S: *In vitro* activity against quinolone- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 34: 1123~1127, 1990
- 8) 秋山盛登司, 他: 呼吸器病原性が明確であった菌株に対する新キノロン系抗菌剤の抗菌力と臨床背景。日本胸部疾患学会雑誌 28: 1174~1180,

- 1990
- 9) 松本慶蔵, 土橋賢治, 鈴木 寛, 宮崎昭行, 中島ひとみ, 渡辺貴和雄, 河内安二, 河野俊之, 詰坂純子: 呼吸器感染症における AT-2266 の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32 (S-3): 602~612, 1984
- 10) 永武 毅, 他: 呼吸器感染症を場とする NY-198 の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 36 (S-2): 763~773, 1988
- 11) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 原田和行, 坂本翔, 貝田繁雄, 渡辺貴和雄: Oxazine 系合成抗菌剤 DL-8280 の *in vitro* 抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 32 (S-1): 509~525, 1984
- 12) 宍戸春美, 他: 慢性呼吸器感染症における BAYo 9867 (Ciprofloxacin) の *in vitro* 抗菌力, 喀痰移行, ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 33 (S-7): 533~547, 1985
- 13) Nakamura S, Kurobe N, Ohue T, Hashimoto M and Shimizu M: Pharmacokinetics of a novel quinolone, AT-4140, in animals. Antimicrob Agents Chemother 34: 89~93, 1990
- 14) 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

IN VITRO ACTIVITY, PHARMACOKINETICS AND  
THERAPEUTIC EFFICACY OF SPARFLOXACIN,  
A NEW QUINOLONE : USEFULNESS IN  
LOWER RESPIRATORY INFECTIONS

Kazunori Oishi, Keizo Matsumoto, Kiwao Watanabe, Masakazu Takasugi,  
Yoshiaki Utsunomiya, Fuminari Sonoda and Tsuyoshi Nagatake  
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University  
12-4 Sakamoto-Machi, Nagasaki 852, Japan

Hirofumi Tanaka and Souichiro Yamauchi  
Department of Internal Medicine, Iki Public Hospital

We evaluated the usefulness of sparfloxacin, a new quinolone derivative, in lower respiratory infections. Its antimicrobial activity (90% minimum inhibitory concentration : MIC<sub>90</sub>) against major respiratory pathogens was 0.39  $\mu\text{g/ml}$  against *Streptococcus pneumoniae*, 3.13  $\mu\text{g/ml}$  against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, 12.5  $\mu\text{g/ml}$  against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 0.025  $\mu\text{g/ml}$  against *Haemophilus influenzae*, 0.025  $\mu\text{g/ml}$  against *Branhamella catarrhalis*, 0.39  $\mu\text{g/ml}$  against *Klebsiella pneumoniae*, and 6.25  $\mu\text{g/ml}$  against *Pseudomonas aeruginosa*.

The maximum serum and sputum level of sparfloxacin in four patients with chronic respiratory tract infections during oral administration of 300 mg once per day was  $1.50 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$  and  $1.29 \pm 0.37 \mu\text{g/ml}$ , respectively. The peak ratio (maximum sputum level/maximum serum level) was determined to be  $0.99 \pm 0.55$ . The maximum serum and sputum level of sparfloxacin in one patient with chronic respiratory tract infection during oral administration of 200 mg once per day was 0.66, and 1.60  $\mu\text{g/ml}$ . Urinary excretion rate of sparfloxacin within 24 hours was 4.55%. The serum half-lives of sparfloxacin in three patients were as long as 10.8-13.4 hours.

In 17 cases of lower respiratory tract infections, sparfloxacin was clinically evaluated. The drug was given orally at 200-300 mg per day for 7-14 days. Causative organisms were *Streptococcus pneumoniae* (5 cases), *Staphylococcus aureus* (1 case), *Branhamella catarrhalis* (4 cases), *Haemophilus influenzae* (4 cases), *Pseudomonas aeruginosa* (3 cases). The rate of clinical response was 88.2%. The rate of bacterial elimination in sputum samples was 82.4%. No reversed effect was observed.

In a neutropenic mouse model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia, oral administration of sparfloxacin (MIC against challenge strain : 0.39  $\mu\text{g/ml}$ ) at a dose of 10 mg/kg, twice per day, protected 100% of mice against an otherwise uniformly fatal outcome. The maximum plasma and lung level of sparfloxacin in neutropenic mice with *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia during oral administration of 5 mg/kg was determined to be  $0.9 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ , and  $3.3 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ , respectively. A high penetration of sparfloxacin into the infected lung parenchyma of mice was documented.

These results support that sparfloxacin is a very useful oral antimicrobial agent in the treatment of lower respiratory infections.