

臨床材料より分離した各種病原細菌に  
に対する sparfloxacin の抗菌力について

小栗豊子

順天堂大学付属病院中央臨床検査室\*

林 康之

順天堂大学医学部臨床病理学教室

最近開発された新キノロン剤 sparfloxacin (SPFX) の抗菌力を臨床分離の好気性菌および嫌気性菌 3290 株について測定し, temafloxacin (TMFX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), erythromycin (EM), cefuroxime (CXM), ceftazidime (CAZ), ampicillin (ABPC), その他の抗菌剤の抗菌力と比較検討した。

SPFX はほとんどのグラム陽性菌, グラム陰性菌に対し, 比較に用いた他のキノロン剤よりも強い抗菌力を示した。この傾向は特に *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* 属, *Flavobacterium meningosepticum*, *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter anitratus*, *Bacteroides* 属の *Fragilis* グループにおいて顕著であった。

**Key words :** Sparfloxacin, Quinolone,  $\beta$ -Lactam, Antimicrobial activity, Microbroth dilution method

Sparfloxacin (SPFX) は最近, わが国で開発された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤である。本剤の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-ジメチルビペラジニル基を有し, その抗菌力は既存のものに比べ, 広域かつ強力であるとされている。そこで私どもは最近, 各種臨床材料より分離した好気性菌および嫌気性菌 3290 株を用いて, SPFX の抗菌力を既存のキノロン剤および  $\beta$ -ラクタム剤, マクロライド剤などの抗菌力と比較検討した。

### I. 実験材料および方法

使用菌株は 1987 年 1 月より 1990 年 4 月までに, 当院患者の各種臨床材料より分離した好気性グラム陽性菌 1440 株, 腸内細菌科 651 株, その他の好気性グラム陰性桿菌 1050 株, 嫌気性菌 149 株の合計 3290 株を用いた。

抗菌力の測定は MIC 2000 システム<sup>®</sup>を用いる微量液体希釈法により行った。使用培地は *Streptococcus* 属, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Corynebacterium* spp. は 2% 馬溶血血液加 Trypticase soy broth<sup>®</sup> (BBL) を用い, *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* は Trypticase soy

broth<sup>®</sup> に馬血清 (2%),  $\beta$ -nicotine amide adenine di-nucleotide (NAD, 15 mg/ml), hemin (15 mg/ml), Isovitale X<sup>®</sup> (BBL, 1%) を添加したものを利用した。嫌気性菌は ABCM 寒天培地<sup>®</sup> (栄研) を使用した。*Staphylococcus* 属, *Enterococcus* 属, 腸内細菌科, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌については Mueller Hinton broth<sup>®</sup> (Difco) を用いた。培養は *C. jejuni*, *H. pylori* はアネロカルト C<sup>®</sup> (メルク) を用い, 前者は 37°C, 48 時間, 後者は 37°C, 72 時間培養後判定した。嫌気性菌はアネロカルト A<sup>®</sup> (メルク) を用い, 37°C, 48 時間嫌気培養後判定した。

使用薬剤は SPFX (大日本製薬) のほか temafloxacin (TMFX, 田辺製薬), ofloxacin (OFLX, 第一製薬), ciprofloxacin (CPFX, バイエル薬品), norfloxacin (NFLX, 杏林製薬), benzylpenicillin (PCG, 万有製薬), methicillin (DMPPC, 万有製薬), ampicillin (ABPC, 武田薬品), piperacillin (PIPC, 三共), imipenem (IPM, 万有製薬), ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ), cefloxacine (CXM, 日本グラクソ), cefoperazone (CPZ, ファイザー製薬), cefotaxime (CTX, ヘキストジャパン), erythromycin (EM, 塩野義製薬), clinda-

mycin (CLDM, 日本アップジョン), minocycline (MINO, 日本レダリー), gentamicin (GM, シエリングブラウ), vancomycin (VCM, 塩野義製薬) を用いた。これらの薬剤は菌種により適宜選択して使用した。

対照菌株として *Staphylococcus aureus* 209 P を用いたが、その MIC 値は次の通りである。SPFX ( $\leq 0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), TMFX ( $\leq 0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), OFLX ( $0.20 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), CPFX ( $0.20 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), NFLX ( $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), PCG ( $\leq 0.013 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), DMPPC ( $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), ABPC ( $\leq 0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), PIPC ( $0.025 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), IPM ( $\leq 0.013 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), CAZ ( $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), CXM ( $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), CPZ ( $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), CTX ( $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), EM ( $\leq 0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), CLDM ( $\leq 0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), MINO ( $\leq 0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), GM ( $0.20 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), VCM ( $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ )。

## II. 成 績

### 1) SPFX と他の薬剤との抗菌力の比較

#### (1) グラム陽性菌

好気性グラム陽性菌 1440 株の SPFX およびその他の薬剤の MIC 分布域, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>, MIC<sub>99</sub>を Table 1-1, 1-2 に示した。溶血レンサ球菌は *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, Group C, G *streptococci* についての成績であるが, SPFX の抗菌力は OFLX よりも優れており, その傾向は *S. agalactiae*, Group C, G *streptococci* において強かった。*S. pyogenes* では SPFX の抗菌力は  $\beta$ -ラクタム剤や EM に比べると弱かったが, キノロン剤の間では大差は認められなかった。*Streptococcus pneumoniae* では SPFX の抗菌力は 4 種のキノロン剤中最も優れており, PCG に比べやや劣るもの, CAZ, EM よりも優れており, MIC<sub>99</sub> 値は CXM と同等であった。なお, SPFX は penicillin 低感受性ないし耐性株 (PCG の MIC が  $0.10 \sim 1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) 19 株に対しても優れた抗菌力を示した。*Enterococcus* 属の 3 菌種では SPFX の抗菌力は CPFX, OFLX よりも優れていた。特に *Enterococcus faecalis* では, SPFX の MIC<sub>99</sub> 値は IPM, ABPC, VCM に比べ劣っていたが, MIC<sub>99</sub> 値はこれらの薬剤よりも優れていた。*Staphylococcus* 属は methicillin 耐性 *S. aureus* (MRSA) と methicillin 感性 *S. aureus* (MSSA), それに coagulase 陰性 *staphylococci* (CNS) についての成績である。MSSA では SPFX の MIC<sub>99</sub> 値は  $\leq 0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり, これは MINO の値と等しく,

比較に用いたいずれの薬剤よりも優れていた。しかし, MRSA では MIC<sub>99</sub> 値は SPFX が  $\leq 0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり, 比較に用いたいずれの薬剤よりも優れていたが, MIC<sub>99</sub>, MIC<sub>90</sub> では SPFX は MINO に次いで優れているものの, やや大きい値であった。CNS では SPFX の MIC<sub>99</sub> 値は MINO と同等であり, 他剤に比べ最も優れていたが, MIC<sub>99</sub> および MIC<sub>90</sub> では MINO に次いで優れているものの, やや大きい値であった。*Corynebacterium* spp. では MIC<sub>99</sub> は SPFX が CPFX, OFLX よりも優れていたが, MIC<sub>99</sub>, MIC<sub>90</sub> では 3 剤とも比較的大きい値であった。

#### (2) 腸内細菌科

腸内細菌科の 8 菌種の成績を Table 2 に示した。*Escherichia coli* では ABPC を除く  $\beta$ -ラクタム剤, SPFX を含むキノロン剤とともに MIC<sub>99</sub> 値は  $0.20 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下であり, *Klebsiella pneumoniae* においても CAZ, MINO を除くすべての薬剤の MIC<sub>99</sub> 値は  $0.20 \sim 0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$  と優れていた。*Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* ではキノロン剤 4 剤の成績であるが, *E. cloacae* では SPFX の抗菌力が最も優れていたが, *C. freundii* においては CPFX がやや優れていた。*S. marcescens* はいずれのキノロン剤においても MIC<sub>99</sub> 値が大きく, 耐性菌が多いものと思われた。*Proteus mirabilis* は ABPC と MINO を除き, いずれの薬剤にも強い感受性を示した。*Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* はキノロン剤と CTX の成績であるが, *M. morganii* では CTX の抗菌力が弱かったことを除くと, いずれの薬剤においても MIC<sub>99</sub> 値は  $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下であり, 優れていた。これら *Proteus* 2 菌種と *M. morganii* においては, SPFX は他のキノロン剤に比べやや大きい MIC 値を示した。

#### (3) ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌および栄養要求の厳しいグラム陰性桿菌

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌および栄養要求の厳しいグラム陰性桿菌についての成績を Table 3-1, 3-2 に示した。*Pseudomonas aeruginosa* では SPFX の MIC<sub>99</sub> 値は  $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり, これは IPM の値と同等, CPFX に比較するとやや劣るが, 他のキノロン剤や  $\beta$ -ラクタム剤, GM に比べ優れていた。*Pseudomonas cepacia* は用いた 9 剤のうち CPFX の抗菌力が最も優れていたが, MIC<sub>99</sub> はいずれの薬剤も比較的大きい値であった。*Xanthomonas maltophilia* は用いた 9 剤中 SPFX の抗菌力が最も優れていた。*Acinetobacter anitratus* は SPFX の MIC<sub>99</sub> は MINO

Table 1-1. Antimicrobial activity of sparfloxacin and other antimicrobial agents against Gram-positive organisms

Organism (no. of strains)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
		range	50%	80%	90%
<i>Streptococcus pyogenes</i> (56)	sparfloxacin	0.39~1.56	0.78	0.78	1.56
	temafloxacin	0.10~0.78	0.39	0.78	0.78
	ciprofloxacin	0.10~0.78	0.78	0.78	0.78
	ofloxacin	0.78~1.56	0.78	1.56	1.56
	ampicillin	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	ceftazidime	≤ 0.05~0.20	0.10	0.20	0.20
	cefuroxime	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Streptococcus agalactiae</i> (275)	sparfloxacin	0.10~1.56	0.39	0.39	0.39
	ciprofloxacin	0.39~3.13	0.78	0.78	1.56
	ofloxacin	0.39~3.13	1.56	1.56	1.56
Group C streptococci (20)	sparfloxacin	≤ 0.10~0.39	0.20	0.39	0.39
	ciprofloxacin	0.20~0.78	0.39	0.78	0.78
	ofloxacin	0.39~1.56	0.78	1.56	1.56
	norfloxacin	0.78~3.13	3.13	3.13	3.13
	imipenem	≤ 0.013~0.025	≤ 0.013	0.025	0.025
Group G streptococci (52)	minocycline	≤ 0.025~12.5	0.20	0.39	0.78
	sparfloxacin	≤ 0.10~0.39	0.20	0.39	0.39
	ciprofloxacin	0.20~1.56	0.39	0.78	0.78
	ofloxacin	0.39~1.56	0.78	1.56	1.56
	norfloxacin	0.78~12.5	1.56	3.13	3.13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (248)	imipenem	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013
	minocycline	≤ 0.025~12.5	0.05	6.25	6.25
	sparfloxacin	0.05~6.25	0.20	0.20	0.20
	temafloxacin	0.20~25	0.39	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.20~50	0.78	1.56	1.56
	ofloxacin	0.78~≥ 200	1.56	1.56	1.56
	benzylpenicillin	≤ 0.013~1.56	≤ 0.013	0.05	0.05
<i>Enterococcus faecalis</i> (162)	cefuroxime	0.025~3.13	0.025	0.10	0.20
	ceftazidime	0.05~25	0.20	1.56	1.56
	erythromycin	≤ 0.05~≥ 200	0.05	3.13	≥ 200
	sparfloxacin	≤ 0.10~50	0.20	0.39	6.25
	temafloxacin	0.20~100	0.78	1.56	12.5
	ciprofloxacin	0.20~100	0.78	0.78	25
	ofloxacin	0.39~100	1.56	3.13	25
<i>Enterococcus faecium</i> (20)	ampicillin	0.20~3.13	0.78	0.78	1.56
	imipenem	≤ 0.10~3.13	0.78	0.78	0.78
	vancamycin	0.39~1.56	0.78	1.56	1.56
<i>Enterococcus avium</i> (43)	erythromycin	≤ 0.10~≥ 200	1.56	≥ 200	≥ 200
	sparfloxacin	≤ 0.10~50	0.20	0.39	0.78
	ciprofloxacin	≤ 0.10~50	0.39	0.78	1.56
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (71)	ofloxacin	0.20~≥ 200	1.56	3.13	3.13
	sparfloxacin	≤ 0.10~12.5	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
	temafloxacin	≤ 0.10~25	0.20	0.39	0.39
	ciprofloxacin	≤ 0.10~50	0.39	0.39	0.78
	ofloxacin	≤ 0.10~50	0.39	0.39	0.39
	cefuroxime	0.20~≥ 200	1.56	1.56	1.56
	ceftazidime	3.13~≥ 200	6.25	6.25	12.5
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (200)	minocycline	≤ 0.10~6.25	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
	erythromycin	≤ 0.10~≥ 200	0.20	0.39	≥ 200
	sparfloxacin	≤ 0.10~50	≤ 0.10	12.5	12.5
	temafloxacin	≤ 0.10~≥ 200	0.78	25	25
	ciprofloxacin	≤ 0.10~≥ 200	3.13	50	50
	ofloxacin	≤ 0.10~≥ 200	1.56	50	50
	cefuroxime	1.56~≥ 200	≥ 200	≥ 200	≥ 200
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (200)	ceftazidime	6.25~≥ 200	≥ 200	≥ 200	≥ 200
	minocycline	≤ 0.10~12.5	0.39	6.25	6.25
	erythromycin	≤ 0.20~≥ 200	≥ 200	≥ 200	≥ 200

Table 1-2. Antimicrobial activity of sparfloxacin and other antimicrobial agents against Gram-positive organisms

Organism (no. of strains)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
		range	50%	80%	90%
Coagulase-negative <i>staphylococci</i> (130)	sparfloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$	$\leq 0.10$	3.13	6.25
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim \geq 200$	0.20	6.25	25
	ofloxacin	$0.20 \sim \geq 200$	0.39	6.25	12.5
	norfloxacin	$0.20 \sim \geq 200$	0.78	50	100
	methicillin	$0.20 \sim \geq 200$	25	$\geq 200$	$\geq 200$
	imipenom	$\leq 0.10 \sim \geq 200$	0.20	3.13	12.5
	minocycline	$\leq 0.10 \sim 12.5$	$\leq 0.10$	0.20	0.39
	gentamicin	$\leq 0.10 \sim 100$	6.25	12.5	25
	erythromycin	$\leq 0.10 \sim \geq 200$	0.20	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>Corynebacterium</i> spp. (154)	sparfloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$	1.56	12.5	25
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 100$	3.13	12.5	50
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim \geq 200$	6.25	12.5	50

に比べやや劣るもの、IPM と同等であり、他剤に比べ優れていた。*Alcaligenes faecalis* は IPM の抗菌力が最も優れており、一方、キノロン剤およびその他の薬剤の抗菌力は弱かった。*Achromobacter xylosoxidans*においてもキノロン剤、CTX の抗菌力は弱かった。*Flavobacterium meningosepticum* は SPFX の MIC<sub>90</sub> 値は  $\leq 0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり、10 剤中最も優れていた。

栄養要求の厳しい菌は *M. (B.) catarrhalis*, *H. influenzae*, *C. jejuni*, *H. pylori* についての成績である。*M. (B.) catarrhalis* では ABPC, CXM 以外の薬剤、すなわちキノロン剤、CAZ, EM に優れた抗菌力を示した。*H. influenzae* はキノロン剤の抗菌力が最も強く、次いで CAZ が優れていた。ABPC 耐性株は故意に多く加えたのであるが、SPFX などのキノロン剤に強い感受性を有していた。*C. jejuni* は MINO, ABPC に比べキノロン剤の抗菌力が優れており、とくに SPFX が優れていた。*H. pylori* では MIC<sub>90</sub> 値はキノロン剤、MINO, GM では  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり、ABPC, IPM に比べやや劣るもの CAZ よりも優れていた。

#### (4) 嫌気性菌

嫌気性菌は *Bacteroides* 5 菌種の成績を Table 4 に示した。SPFX の抗菌力はほぼ TMFX と同等であり、CPFX, OFLX に比べると優れているものの、MIC<sub>90</sub> は  $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$  と比較的大きい値であり、9 剤中では IPM が最も優れていた。

#### 2) SPFX ( $\leq 0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) と OFLX ( $\leq 0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ , $\leq 1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) の抗菌力の比較

一般に MIC は、ある菌種のある薬剤に対する臨床効果を予測するのに役立つ重要な因子の 1 つである。そこで SPFX 投与時の最高血中濃度において、各菌種がど

の程度発育を阻止されるかを検討した。SPFX の臨床第 I 相試験の成績によれば、100, 200, 400 mg の空腹時単回投与時の血漿中未変化体濃度は、投与後約 4 時間でそれぞれ  $0.38$ ,  $0.63$ ,  $1.27 \mu\text{g}/\text{ml}$  の最高濃度に達したとされている<sup>1)</sup>。そこで SPFX の MIC が  $\leq 0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$  における各菌種の頻度を、レーダーチャートに表示してみた。なお、対照薬剤として OFLX (濃度は  $\leq 0.78$ ,  $\leq 1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$  の 2 点を採用<sup>2)</sup>) を用いた。

グラム陽性菌は Fig. 1-a, 1-b に示した。Streptococcus 属では SPFX の成績は OFLX の  $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$  とほぼ同等であり、*S. pyogenes* を除き、99~100%の株がこの範囲に入っていた。なお、*S. pyogenes* では SPFX が 82%, OFLX が  $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度では 100%の株が発育を阻止されている。*Enterococcus* 属 3 菌種は、*E. faecalis* では SPFX が 85%の株の発育を阻止したのに対し OFLX ( $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) では 79%, *Enterococcus faecium* では SPFX が 80%であったのに対し OFLX ( $0.78$ ,  $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) ではわずか 10%, *Enterococcus avium* では SPFX が 93%に対し OFLX ( $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) が 79%と、SPFX の成績が特に優れていた。*S. aureus* では SPFX, OFLX とも同じ頻度であり、MSSA が 94%であったのに対し MRSA では 50%であった。*Coagulase* 隆性 *staphylococcus* 属では、SPFX が 81%の株の発育を阻止したのに対し OFLX では 2 種の濃度とも 69%であった。*Corynebacterium* spp. では SPFX が 49%, OFLX の  $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$  が 43%であった。

腸内細菌科の 8 菌種は Fig. 1-c に示したが、*S. marcescens* を除く 7 菌種では SPFX が 94~100%, OFLX が 80~100%と優れた抗菌力を示し、*C. freundii*においては SPFX がやや優れていた。*S. marcescens*

Table 2. Antimicrobial activity of sparfloxacin and other antimicrobial agents against Enterobacteriaceae

Organism (no. of strains)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
		range	50%	80%	90%
<i>Escherichia coli</i> (185)	sparfloxacin	$\leq 0.10 \sim 25$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
	temafloxacin	$\leq 0.10 \sim 25$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 25$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
	norfloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
	ampicillin	$0.78 \sim \geq 200$	1.56	$\leq 200$	$\leq 200$
	imipenem	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (144)	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim 1.56$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	0.20
	sparfloxacin	$\leq 0.10 \sim 1.56$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	0.39
	temafloxacin	$\leq 0.10 \sim 3.13$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	0.20
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.78$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	0.39
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 3.13$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	0.20
	imipenem	$\leq 0.10 \sim 0.78$	$\leq 0.10$	0.20	0.20
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim \geq 200$	0.20	0.78	3.13
<i>Enterobacter cloacae</i> (50)	minocycline	$\leq 0.10 \sim 50$	0.78	1.56	12.5
	gentamicin	$\leq 0.10 \sim \geq 200$	0.39	0.39	0.78
	sparfloxacin	$\leq 0.10 \sim 3.13$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	0.20
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.78$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	0.39
<i>Serratia marcescens</i> (50)	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 3.13$	$\leq 0.10$	0.39	1.56
	norfloxacin	$\leq 0.10 \sim 6.25$	$\leq 0.10$	0.78	1.56
	sparfloxacin	$\leq 0.10 \sim 12.5$	0.20	1.56	6.25
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 6.25$	$\leq 0.10$	0.39	3.13
<i>Citrobacter freundii</i> (50)	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 25$	0.20	1.56	12.5
	norfloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$	0.20	1.56	25
	sparfloxacin	$\leq 0.10 \sim 3.13$	0.20	0.78	1.56
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 3.13$	$\leq 0.10$	0.20	1.56
<i>Proteus mirabilis</i> (125)	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 12.5$	0.20	0.78	6.25
	norfloxacin	$\leq 0.10 \sim 25$	0.20	0.78	6.25
	sparfloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.78$	0.20	0.39	0.78
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.39$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	0.20
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.39$	0.10	0.20	0.20
	ampicillin	$0.20 \sim \geq 200$	0.78	25	$\geq 200$
	imipenem	$\leq 0.10 \sim 6.25$	1.56	3.13	3.13
<i>Proteus vulgaris</i> (17)	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim 0.20$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
	minocycline	$6.25 \sim \geq 200$	25	50	50
	gentamicin	$\leq 0.10 \sim 100$	0.39	0.78	0.78
	sparfloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.39$	$\leq 0.10$	0.20	0.39
<i>Morganella morganii</i> (30)	ciprofloxacin	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
	ofloxacin	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
	norfloxacin	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
	cefotaxime	$\leq 0.10 \sim 0.78$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
	sparfloxacin	$\leq 0.10 \sim 3.13$	$\leq 0.10$	0.20	0.20
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.78$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 3.13$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	0.20
	norfloxacin	$\leq 0.10 \sim 3.13$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
	cefotaxime	$\leq 0.10 \sim 25$	$\leq 0.10$	0.78	12.5

では SPFX, OFLX ともに約 20% の株が発育を阻止されたにすぎなかった。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌および栄養要求の厳し

いグラム陰性桿菌については Fig. 1-d に示した。A. anitratus, F. meningosepticum, M. (B.) catarrhalis, H. influenzae, C. jejuni, H. pylori では SPFX は

Table 3-1. Antimicrobial activity of sparfloxacin and other antimicrobial agents against glucose non-fermenting Gram-negative bacilli and fastidious Gram-negative bacilli

Organism (no. of strains)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		range	50%	80%	90%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (248)	sparfloxacin	$\leq 0.10 \sim \geq 200$	0.78	1.56	3.13
	temafloxacin	$\leq 0.10 \sim \geq 200$	0.78	3.13	6.25
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim \geq 200$	0.20	0.78	1.56
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim \geq 200$	0.78	3.13	12.5
	imipenem	$\leq 0.10 \sim \geq 200$	0.78	1.56	3.13
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim 100$	1.56	3.13	25
	cefoperazone	$\leq 0.10 \sim \geq 200$	6.25	25	50
<i>Pseudomonas cepacia</i> (118)	gentamicin	$\leq 0.10 \sim \geq 200$	3.13	6.25	12.5
	sparfloxacin	0.78~25	3.13	6.25	6.25
	temafloxacin	1.56~100	6.25	12.5	12.5
	ciprofloxacin	1.56~50	3.13	3.13	3.13
	ofloxacin	1.56~100	6.25	6.25	12.5
	piperaclillin	25~ $\geq 200$	50	50	50
	imipenem	1.56~100	12.5	12.5	12.5
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (45)	ceftazidime	1.56~50	6.25	6.25	6.25
	minocycline	0.78~50	6.25	6.25	12.5
	gentamicin	$\leq 0.10 \sim 12.5$	3.13	3.13	6.25
	sparfloxacin	$\leq 0.10 \sim 12.5$	0.39	0.78	0.78
	temafloxacin	$\leq 0.10 \sim 25$	1.56	3.13	3.13
	ciprofloxacin	0.39~50	1.56	3.13	6.25
	ofloxacin	0.39~50	1.56	3.13	6.25
<i>Acinetobacter anitratus</i> (138)	piperaclillin	6.25~ $\geq 200$	100	100	$\geq 200$
	imipenem	6.25~ $\geq 200$	100	$\geq 200$	$\geq 200$
	ceftazidime	1.56~ $\geq 200$	12.5	50	100
	minocycline	$\leq 0.10 \sim 3.13$	0.20	0.78	0.78
	gentamicin	$\leq 0.10 \sim 25$	12.5	$\geq 25$	$\geq 25$
	sparfloxacin	$\leq 0.10 \sim 6.25$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	0.78
	temafloxacin	$\leq 0.10 \sim 6.25$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	3.13
<i>Alcaligenes faecalis</i> (46)	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$	$\leq 0.10$	0.39	25
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 25$	$\leq 0.10$	0.39	25
	imipenem	$\leq 0.10 \sim 12.5$	0.20	0.39	0.78
	ceftazidime	0.39~100	6.25	12.5	25
	minocycline	$\leq 0.10 \sim 1.56$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	0.39
	gentamicin	0.20~ $\geq 200$	0.78	50	$\geq 200$
	sparfloxacin	0.20~ $\geq 200$	12.5	50	50
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (33)	temafloxacin	0.78~ $\geq 200$	25	100	$\geq 200$
	ciprofloxacin	0.39~ $\geq 200$	12.5	100	$\geq 200$
	ofloxacin	0.39~ $\geq 200$	25	100	$\geq 200$
	piperaclillin	0.39~ $\geq 200$	1.56	25	25
	ceftazidime	0.39~ $\geq 200$	6.25	50	$\geq 200$
	imipenem	0.20~3.13	0.78	0.78	0.78
	gentamicin	0.39~25	3.13	12.5	25
<i>Flavobacterium meningosepticum</i> (68)	ofloxacin	0.10~12.5	3.13	6.25	6.25
	norfloxacin	0.20~50	6.25	12.5	25
	norfloxacin	0.78~ $\geq 200$	50	100	100
	ceftazidime	6.25~ $\geq 200$	50	100	200
	minocycline	$\leq 0.10 \sim 0.78$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
	gentamicin	0.39~ $\geq 25$	1.56	3.13	6.25
	sparfloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.78$	$\leq 0.10$	0.78	1.56
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> (68)	temafloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.20$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.20$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.20$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
	ampicillin	$\leq 0.10 \sim 6.25$	0.20	0.20	0.20
	cefoxime	0.39~6.25	0.78	3.13	3.13
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim 0.39$	1.56	1.56	3.13
	erythromycin	$\leq 0.10 \sim 0.39$	$\leq 0.10$	0.20	0.20

Table 3-2. Antimicrobial activity of sparfloxacin and other antimicrobial agents against glucose non-fermenting Gram-negative bacilli and fastidious Gram-negative bacilli

Organism (no. of strains)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
		range	50%	80%	90%
<i>Haemophilus influenzae</i> (153)	sparfloxacin	≤0.05~3.13	≤0.05	≤0.05	≤0.05
	temafloxacin	≤0.05~1.56	≤0.05	≤0.05	≤0.05
	ciprofloxacin	≤0.05~1.56	≤0.05	≤0.05	≤0.05
	ofloxacin	≤0.05~8.25	≤0.05	≤0.05	≤0.05
	ampicillin	0.05~100	0.39	6.25	50
	cefoxime	≤0.05~12.5	0.39	0.78	1.56
	ceftazidime	≤0.05~8.25	0.10	0.20	0.20
	erythromycin	0.10~50	3.13	6.25	6.25
<i>Campylobacter jejuni</i> * (85)	sparfloxacin	≤0.015~0.06	≤0.015	0.03	0.03
	temafloxacin	≤0.015~0.25	0.03	0.08	0.12
	ciprofloxacin	≤0.015~1	0.06	0.12	0.12
	ofloxacin	0.03~1	0.12	0.25	0.25
	ampicillin	≤0.06~32	2	4	8
	imipenem	≤0.06~0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	minocycline	≤0.06~32	0.5	18	18
<i>Helicobacter pylori</i> * (50)	sparfloxacin	0.5~16	1	1	1
	temafloxacin	0.25~16	0.5	0.5	1
	ciprofloxacin	0.12~16	0.25	0.5	1
	ofloxacin	0.25~32	0.5	0.5	1
	ampicillin	0.06~1	0.12	0.25	0.25
	imipenem	0.06~0.25	≤0.06	≤0.06	0.25
	ceftazidime	0.25~8	2	4	8
	minocycline	≤0.06~2	0.25	0.5	1
gentamicin		0.12~1	0.5	0.5	1

\* The MIC concentration based on one  $\mu\text{g}/\text{ml}$

91~100%の株の発育を阻止したが、OFLX (1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) は 87~100% の発育を阻止した。F. meningosepticum では SPFX のほうが優れていた。P. aeruginosa では SPFX は OFLX の 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と同等であり、約 70% の株が発育を阻止された。

嫌気性菌の成績は Fig. 1-e に示した。Bacteroides fragilis グループ 5 菌種で SPFX では 17~81% の株の発育を阻止したが、OFLX (1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) では 0~40% と低い値であった。

### III. 考 察

近年、キノロン剤の開発はめざましく、次々と新しい薬剤が市販されている。従来のキノロン剤の抗菌力からみた最大の欠点は、レンサ球菌や嫌気性菌に対する抗菌活性が弱いことであった。SPFX はこれらの点に改良が加えられた。すなわち、レンサ球菌、特に S. pneumoniae に対する抗菌活性が著しく強化された。また本剤は H. influenzae, M. (B.) catarrhalis, 腸内細菌科や P. aeruginosa に対しては従来のキノロン剤と同様、優れた抗菌力を示すことから、呼吸器感染症の治療に有望な薬剤であるといえよう。S. pneumoniae では近年、penicillin 耐性株が増加傾向にあるが<sup>3)</sup>、SPFX はこれらの菌株に対しても優れた抗菌力を示した。嫌気性菌に対しては OFLX など従来のキノロン剤に比べる

と、抗菌力はかなり強化されたが、臨床的に有用であるか否かは今後の検討を待たねばならない。

Eterococcus 属は種々の薬剤に耐性株が多く、治療薬剤の選択に苦慮する細菌の一つである<sup>4)</sup>。SPFX はこれらの菌種に優れた抗菌力を有していることから、尿路系や胆道系の感染症への適用が期待される。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の多くは  $\beta$ -ラクタム剤<sup>5)</sup> やアミノグリコシド剤<sup>6)</sup>、それに OFLX など従来のキノロン剤に耐性であるが、SPFX は F. meningosepticum, X. maltophilia, A. anitratius に対し非常に強い抗菌活性を示したことも注目される。C. jejuni は SPFX, OFLX ともに強い感受性を有していたが、現在のところ OFLX 耐性株は認められないようである<sup>7)</sup>。H. pylori については文献では SPFX, CPFX 耐性株は認められないが<sup>8~10)</sup>、今回の私どもの成績では MIC<sub>90</sub> 値は 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  とやや大きい値であり、明らかな耐性株が出現していた。すなわち、50 株中 3 株が耐性株であり、SPFX の MIC は 8~16  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。腸内細菌科のなかでは S. marcescens に対しては SPFX はやや弱いようである<sup>11)</sup>。また、MRSA では SPFX, TMFX, CPFX, OFLX では約半数の株がこれらの薬剤に耐性であると考えられた。

Table 4. Antimicrobial activity of sparfloxacin and other antimicrobial agents against anaerobes

Organism (no. of strains)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		range	50%	80%	90%
<i>Bacteroides fragilis</i> (87)	sparfloxacin	0.39~25	1.56	1.56	3.13
	temafloxacin	0.20~25	1.56	1.56	3.13
	ciprofloxacin	3.13~ $\geq$ 200	6.25	25	50
	ofloxacin	0.78~100	3.13	3.13	6.25
	imipenem	$\leq$ 0.10~ $\geq$ 200	0.10	0.78	1.56
	cefuroxime	3.13~ $\geq$ 200	100	$\geq$ 200	$\geq$ 200
	ceftazidime	6.25~ $\geq$ 200	25	$\geq$ 200	$\geq$ 200
	clindamycin	$\leq$ 0.10~ $\geq$ 200	0.39	$\geq$ 200	$\geq$ 200
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (25)	erythromycin	0.78~ $\geq$ 200	6.25	$\geq$ 200	$\geq$ 200
	sparfloxacin	0.78~12.5	1.56	3.13	3.13
	temafloxacin	1.56~25	3.13	6.25	6.25
	ciprofloxacin	12.5~ $\geq$ 200	25	100	$\geq$ 200
	ofloxacin	6.25~100	12.5	12.5	25
	imipenem	0.20~6.25	0.39	0.78	1.56
	cefuroxime	50~ $\geq$ 200	$\geq$ 200	$\geq$ 200	$\geq$ 200
	ceftazidime	100~ $\geq$ 200	$\geq$ 200	$\geq$ 200	$\geq$ 200
<i>Bacteroides vulgatus</i> (21)	clindamycin	0.20~ $\geq$ 200	3.13	$\geq$ 200	$\geq$ 200
	erythromycin	1.56~ $\geq$ 200	6.25	$\geq$ 200	$\geq$ 200
	sparfloxacin	0.39~25	0.78	0.78	1.56
	temafloxacin	0.20~50	0.78	1.56	1.56
	ciprofloxacin	1.56~ $\geq$ 200	50	50	$\geq$ 200
	ofloxacin	1.56~ $\geq$ 200	3.13	6.25	6.25
	imipenem	$\leq$ 0.10~1.56	0.39	0.39	0.78
	cefuroxime	0.78~ $\geq$ 200	3.13	$\geq$ 200	$\geq$ 200
<i>Bacteroides distasonis</i> (10)	ceftazidime	12.5~ $\geq$ 200	25	$\geq$ 200	$\geq$ 200
	clindamycin	$\leq$ 0.10~ $\geq$ 200	$\leq$ 0.10	0.39	100
	erythromycin	0.78~ $\geq$ 200	1.56	6.25	$\geq$ 200
	sparfloxacin	0.78~3.13	1.56	1.56	3.13
	temafloxacin	0.78~3.13	1.56	3.13	3.13
	ciprofloxacin	6.25~ $\geq$ 200	12.5	25	25
	ofloxacin	1.56~100	3.13	3.13	3.13
	imipenem	0.39~3.13	0.78	1.56	1.56
<i>Bacteroides ovatus</i> (6)	cefuroxime	3.13~ $\geq$ 200	6.25	$\geq$ 200	$\geq$ 200
	ceftazidime	3.13~ $\geq$ 200	25	$\geq$ 200	$\geq$ 200
	clindamycin	$\leq$ 0.10~ $\geq$ 200	1.56	3.13	3.13
	erythromycin	3.13~ $\geq$ 200	12.5	25	25
	sparfloxacin	0.78~3.13			
	temafloxacin	1.56~6.25			
	ciprofloxacin	12.5~50			
	ofloxacin	3.13~50			

Fig. 1-a. Gram-positive organisms (1)

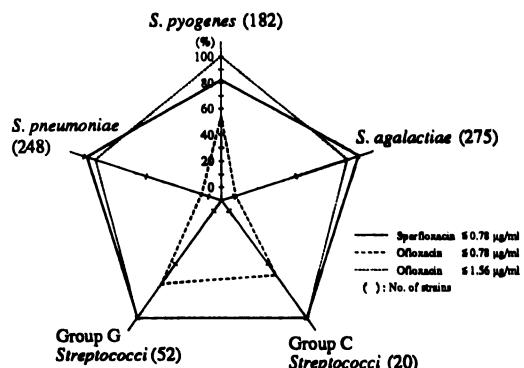


Fig. 1-b. Gram-positive organisms (2)

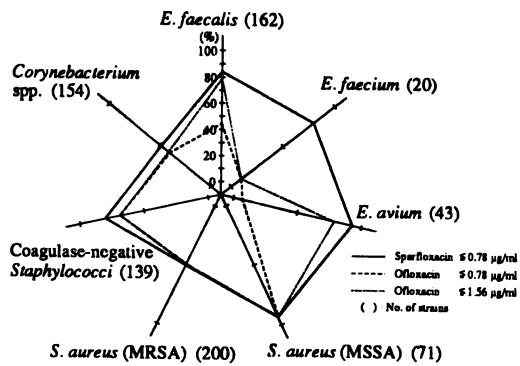


Fig. 1-c. Enterobacteriaceae

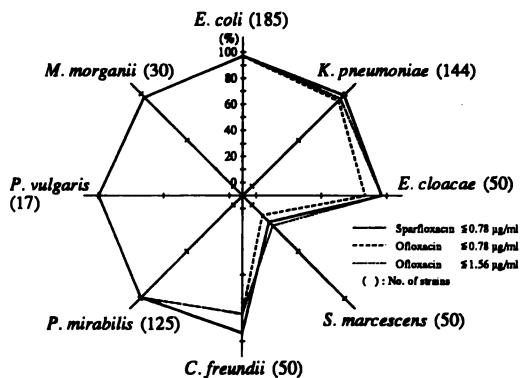


Fig. 1-d. Glucose non-fermenting Gram-negative bacilli and fastidious Gram-negative bacilli

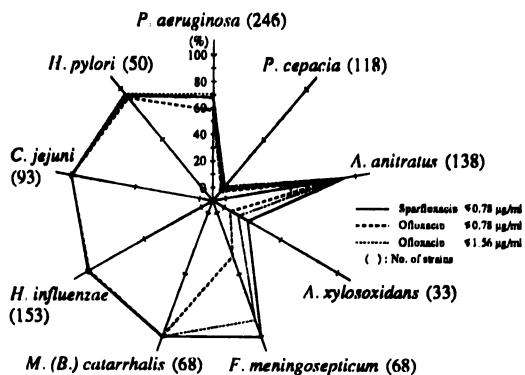
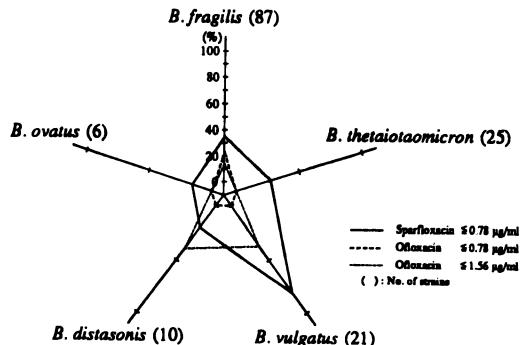


Fig. 1-e. Anaerobes

Fig. 1. Frequencies of inhibition on the definite MICs of sparfloxacin ( $\leq 0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) and ofloxacin ( $\leq 0.78, \leq 1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ )

## 文 献

- 1) 中島光好, 金丸光隆, 植松俊彦, 鎌口祥令: ピリドンカルボン酸系抗菌剤 sparfloxacin の臨床第I相試験。臨床医薬 7巻8号掲載予定
- 2) National committee for clinical laboratory standards: Approved standard M 7-A 2. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 2nd Ed., NCCLS, Villanova, Pennsylvania, 1990
- 3) 小栗豊子: 肺炎球菌の臨床細菌学的研究。臨床材料からの検出状況、菌型分布、薬剤感受性の推移、特に $\beta$ -ラクタム剤耐性菌について。Jap J Antibiotics. 39: 783~806, 1986
- 4) 小栗豊子: 腸球菌、耐性の現状。日本臨牀 36: 209~219, 1988
- 5) 小栗豊子、林康之: 臨床材料から分離した各種病原細菌に対する Carmonam の抗菌力の Aztreonam その他抗菌剤との比較。Chemotherapy 35 (S-2): 46~59, 1987
- 6) 小栗豊子、林康之: 臨床材料分離株に対する HBK の抗菌力について。Chemotherapy 34 (S-1): 41~57, 1986
- 7) 深見トシエ、他: 散発下痢患者を対象とした *Campylobacter* 属菌の検出状況と *Campylobacter jejuni* に対する 37 薬剤の抗菌力について。感染症学雑誌 58: 613~627, 1984
- 8) McNulty C A M, Dent J and Wise R: Susceptibility of clinical isolates of *Campylobacter pyloridis* to 11 antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother 28: 837~838, 1985
- 9) Andreasen J J and Andrsen L P: In vitro susceptibility of *Campylobacter pyloridis* to cimetidine, sucralfate, bismuth and sixteen antibiotics. Acta Path Microbiol Immunol Scand Sect B 95: 147~149, 1987
- 10) 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
- 11) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S: In vitro activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. Antimicrob Agents Chemother 33: 1980~1988, 1989

## IN VITRO ACTIVITY OF SPARFLOXACIN AGAINST CLINICAL ISOLATES

Toyoko Oguri

Clinical Laboratories, Juntendo University Hospital  
3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

Yasuyuki Hayashi

Department of Clinical Pathology, School of Medicine,  
Juntendo University

We evaluated the antibacterial activity of sparfloxacin (SPFX), a new quinolone, in comparison with temafloxacin (TMFX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), erythromycin (EM), cefuroxime (CXM), ceftazidime (CAZ), ampicillin (ABPC) and other antimicrobials against 3290 clinical strains isolated in the Clinical Laboratory of Juntendo University Hospital.

Antimicrobial susceptibility was measured by the microbroth two-fold dilution method in the MIC 2000 system using Mueller Hinton broth (Difco). For fastidious organisms and anaerobes, supplemented Trypticase soy broth (BBL) and ABCM broth (Eiken), respectively were used as the test medium.

SPFX had a broad antibacterial spectrum against almost all Gram-positive and Gram-negative organisms. Fifty percent of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were inhibited by SPFX at the concentration of less than 0.1  $\mu$ g/ml. The antibacterial activity of SPFX against *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter anitratus* and *Bacteroides fragilis* was superior to that of OFLX, TMFX and CPFX. Its activity against *Haemophilus influenzae* and *Bacteroides fragilis* was also superior to that of CXM, CAZ, ABPC and EM.