

ニューキノロン系抗菌薬である sparfloxacin の基礎的検討と 呼吸器感染症における臨床的検討

伊良部勇栄・普久原浩・中村浩明・兼島 洋

下地克佳・橋川桂三・重野芳輝・斎藤 厚

琉球大学医学部第一内科学教室*

古堅興子・仲宗根勇・平良真幸・草野展周・外間政哲

琉球大学医学部附属病院中央検査部

金城勇徳・盛島明浩

宜野湾記念病院内科

新しい経口ニューキノロン系抗菌薬である sparfloxacin の細菌学的検討と呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 基礎的検討

Sparfloxacin (SPFX) の抗菌力を 14 菌種 309 株について、tosufloxacin (TFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) と比較した。SPFX の抗菌力は OFLX, CPFX より優れており、TFLX と同等の成績であった。

2. 臨床的検討

呼吸器感染症 6 例に対して、SPFX の臨床的検討を行った。その内訳は、細菌性肺炎 1 例、慢性気管支炎の急性増悪 5 例であった。6 例における臨床効果は著効 1 例、有効 5 例であり、全例が有効以上であった。

細菌学的効果については、1 例が判定可能であり、*Haemophilus influenzae* の 1 株は消失した。

全症例において副作用はみられなかった。臨床検査値においても有意な変化はみられなかった。

Key words: Sparfloxacin, 臨床分離菌株感受性, 呼吸器感染症

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬株式会社に
よって開発された新しいニューキノロン系抗菌薬である。グラム陽性菌とグラム陰性菌の両方に対して幅広い強力な抗菌力を発揮する¹⁾。

今回、我々は SPFX の各種臨床分離株に対する抗菌力を tosufloxacin (TFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) と比較しながら検討し、さらに呼吸器感染症 6 例について臨床効果と細菌学的効果、副作用を検討した。

I. 基礎的検討

1) 実験方法

琉球大学医学部附属病院中央検査部において、各種臨床検査材料より 1989 年度に分離された菌種のうち、各種感染症の主要菌 14 菌種 309 株 (methicillin-sensi-

tive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 21 株, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 25 株, *Streptococcus pneumoniae* 25 株, *Streptococcus pyogenes* 6 株, *Enterococcus faecalis* 22 株, *Haemophilus influenzae* 24 株, *Branhamella catarrhalis* 19 株, *Escherichia coli* 22 株, *Klebsiella pneumoniae* 20 株, *Enterobacter cloacae* 21 株, *Citrobacter freundii* 19 株, *Proteus mirabilis* 20 株, *Serratia marcescens* 20 株, *Pseudomonas aeruginosa* 24 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 21 株,) について、MIC 2000 system (ダイナテック社) を用いたマイクロブイヨン希釈法にて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した²⁾。対照薬剤としては、TFLX, OFLX, CPFX を用いた。培地としては一般細菌用として CSMHB (cation-supplement Muller-Hinton

*〒903-01 沖縄県西原町字上原 207

Broth ; Muller-Hinton broth 1 L + Mg^{2+} 25 μ g/L + Ca^{2+} 50 μ g/L) を使用した。また *S. pneumoniae* については CSMHB + 3% LHB (lysed horse blood) を使用し、*H. influenzae* については CSMHB + 3% LHB + NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) (10 μ g/ml) を使用した。薬剤の培地含有濃度系列は、50 μ g/ml を最高濃度として倍數希釈による 12 系列を作成し、接種菌量は、*H. influenzae* のみは 10^4 CFU/ml となるように調整し、他の菌種はすべて 10^8 CFU/ml となるように調整して行った。

2) 実験成績

SPFX と他の対照薬剤の MIC の range, MIC_{50} , MIC_{90} を Table 1 に示した。

MSSA に対する抗菌力は SPFX と TFLX はほぼ同等であり OFLX と CPFX の抗菌力は SPFX に劣っていた。SPFX の MIC_{50} は 0.10 μ g/ml と良好であったが MIC_{90} は 6.25 μ g/ml と不満な値であった。

MRSA に対しては、SPFX は MIC_{50} では 0.05 μ g/ml と 4 薬剤中最も優れていたが、 MIC_{90} では 12.5 μ g/ml という値であった。 MIC_{90} では TFLX が 6.25 μ g/ml と最も優れていたが、臨床的効果は期待出来ない値であった。

S. pneumoniae に対する抗菌力は MIC_{90} では TFLX, SPFX, CPFX, OFLX の順であったが SPFX の成績は、0.78 μ g/ml と臨床上有効性を期待できる抗菌力であった。

S. pyogenes においては、 MIC_{50} では TFLX, SPFX の順であったが、 MIC_{90} では逆に SPFX, TFLX の順であり、SPFX の抗菌力は MIC_{90} でも 0.39 μ g/ml と臨床上有効性を期待できる抗菌力であった。

E. faecalis においては、 MIC_{50} における抗菌力は SPFX, TFLX と同等で 0.39 μ g/ml であったが MIC_{90} では TFLX, SPFX の順であり、SPFX の抗菌力は 0.78 μ g/ml と臨床上有効な値であった。

H. influenzae に対しては MIC_{90} は 4 薬剤とも 0.025 μ g/ml 以下と優れていた。

B. catarrhalis に対しては 4 薬剤とも MIC_{90} において 0.39 μ g/ml 以下と十分な抗菌力であった。SPFX は 0.20 μ g/ml と強力な抗菌力であった。

E. coli に対しては MIC_{90} でみると SPFX, TFLX, CPFX とともに 0.025 μ g/ml 以下と優れており、OFLX は最も劣っていたが 0.10 μ g/ml と低値を示した。

K. pneumoniae に対しては MIC_{50} では TFLX と CPFX は同等で 0.025 μ g/ml 以下であり SPFX は

0.05 μ g/ml であったが、 MIC_{90} では SPFX, TFLX, CPFX の抗菌力は同等で 0.05 μ g/ml と優れていた。

E. cloacae では MIC_{90} においては SPFX, TFLX, CPFX の抗菌力は同等で 0.025 μ g/ml 以下であった。 MIC_{90} は CPFX, TFLX, SPFX の順であったが SPFX の抗菌力は 0.39 μ g/ml と臨床上是十分な値であった。

C. freundii においては MIC_{50} では CPFX が 0.025 μ g/ml 以下と最も優れており、SPFX と TFLX は 0.05 μ g/ml で同等であった。 MIC_{90} では CPFX が最も優れており TFLX, SPFX の順であり SPFX の MIC_{90} は 1.56 μ g/ml とやや悪い値であった。

P. mirabilis においては MIC_{50} は CPFX, OFLX, TFLX, SPFX の順であったが SPFX の抗菌力は 0.20 μ g/ml と臨床上有効な値であった。 MIC_{90} の抗菌力でも SPFX は最も高い値であったがそれでも 0.39 μ g/ml と臨床問題のない抗菌力であった。

S. marcescens においては、 MIC_{50} で CPFX が最も優れており、TFLX と OFLX, SPFX は 0.20 μ g/ml と同等であった。 MIC_{90} では CPFX が最も優れており、TFLX がこれに次ぎ OFLX と SPFX は同等で 0.39 μ g/ml と臨床上有効な値であった。

P. aeruginosa に対しては MIC_{50} においては CPFX と TFLX は同等で 0.39 μ g/ml, SPFX はこれに次ぎ 1.56 μ g/ml であったが、 MIC_{90} においては 4 薬剤とも 50 μ g/ml 以上と臨床効果を期待出来ない値であった。

A. calcoaceticus に対しては MIC_{50} , MIC_{90} とも SPFX と TFLX は同等で MIC_{50} では 0.025 μ g/ml 以下であり、 MIC_{90} においても 0.20 μ g/ml と優れた値であった。

以上の MIC 上の抗菌力をみると SPFX は TFLX とほぼ同等の抗菌力を有していた。

II. 臨床的検討

1) 対象症例ならびに投与方法、投与量および投与期間

対象症例は琉球大学第一内科およびその関連病院において治療を行った呼吸器感染症 6 症例であった。症例の一覧表を Table 2 に示した。

その内訳は、細菌性肺炎 1 例、慢性気管支炎 5 例であった。

重症度では、軽症 2 例、中等症 4 例であった。年齢は 27 歳から 68 歳に分布し平均年齢は 47.5 歳で、男性 3 人、女性 3 人であった。投与量は、150 mg $\times$ 2 (1 日

Table 1 - 1. MICs of sparfloxacin and other new quinolones

Organisms (no. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (21)	sparfloxacin	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.10	6.25
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.05	6.25
	ofloxacin	0.20~25	0.39	25
	ciprofloxacin	0.10~>50	0.39	50
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (25)	sparfloxacin	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.05	12.5
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.10	6.25
	ofloxacin	0.20~50	0.78	25
	ciprofloxacin	0.20~>50	0.78	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (25)	sparfloxacin	0.1~0.78	0.39	0.78
	tosufloxacin	0.10~0.39	0.20	0.39
	ofloxacin	1.56~3.13	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.78~6.25	1.56	3.13
<i>Streptococcus pyogenes</i> (6)	sparfloxacin	0.20~0.39	0.39	0.39
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.05	0.78
	ofloxacin	0.39~3.13	0.39	3.13
	ciprofloxacin	0.20~1.56	0.20	1.56
<i>Enterococcus faecalis</i> (22)	sparfloxacin	0.39~0.78	0.39	0.78
	tosufloxacin	0.20~0.39	0.39	0.39
	ofloxacin	1.56~3.13	3.13	3.13
	ciprofloxacin	0.78~1.56	1.56	1.56
<i>Haemophilus influenzae</i> (24)	sparfloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025
	tosufloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	ofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.20$	≤ 0.025	≤ 0.025
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.20$	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Branhamella catarrhalis</i> (19)	sparfloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	≤ 0.025	0.20
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.20$	≤ 0.025	0.05
	ofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.10	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.20$	≤ 0.025	0.10
<i>Escherichia coli</i> (22)	sparfloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025
	tosufloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	ofloxacin	0.05~0.20	0.10	0.10
	ciprofloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	sparfloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.05	0.05
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.20$	≤ 0.025	0.05
	ofloxacin	0.05~0.39	0.10	0.20
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.10$	≤ 0.025	0.05
<i>Enterobacter cloacae</i> (21)	sparfloxacin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	≤ 0.025	0.39
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 6.25$	≤ 0.025	0.20
	ofloxacin	0.05~12.5	0.10	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 6.25$	≤ 0.025	0.05

Table 1 - 2. MICs of sparfloxacin and other new quinolones

Organisms (no. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>Citrobacter freundii</i> (19)	sparfloxacin	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.05	1.56
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.05	0.39
	ofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.20	0.78
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.39$	≤ 0.025	0.20
<i>Proteus mirabilis</i> (20)	sparfloxacin	0.10 $\sim$ 0.78	0.20	0.39
	tosufloxacin	0.05 $\sim$ 0.39	0.10	0.20
	ofloxacin	0.10 $\sim$ 3.13	0.10	0.20
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 1.56$	≤ 0.025	0.10
<i>Serratia marcescens</i> (20)	sparfloxacin	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.20	0.39
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.20	0.20
	ofloxacin	0.05 $\sim$ 1.56	0.20	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.10	0.10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (24)	sparfloxacin	0.1 $\sim$ > 50	1.56	> 50
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim$ > 50	0.39	> 50
	ofloxacin	0.39 $\sim$ > 50	3.13	> 50
	ciprofloxacin	0.05 $\sim$ > 50	0.39	> 50
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (21)	sparfloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.20$	≤ 0.025	0.20
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.20$	≤ 0.025	0.20
	ofloxacin	0.10 $\sim$ 1.56	0.20	1.56
	ciprofloxacin	0.05 $\sim$ 0.78	0.20	0.78

300mg) が 2 例, 300 mg $\times$ 1 (1 日 300 mg) が 4 例であった。投与期間は 7 日から 13 日であった。本剤投与中には、他の抗菌剤、ステロイド剤、 γ -グロブリン製剤などの併用は行わなかった。

2) 臨床効果判定

臨床効果の判定は本薬剤投与前後における喀痰内細菌の消長、臨床検査成績、胸部X線像、自覚症状などを参考にして総合的に判定し、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階と、判定不能に分けた。

3) 臨床成績

Table 2 に症例ごとの診断名、用法・用量、細菌検査成績、臨床効果、副作用、Table 3 に臨床検査値の一覧を示した。

臨床効果においては、著効 1 例、有効 5 例で、全例有効以上という優れた成績であった。

4) 細菌学的効果

Table 2 で示したように、1 症例において *H. influenzae* が同定され、除菌された。

5) 副作用と臨床検査値異常

Table 2 に示したように、副作用はみられなかった。

Table 3 で臨床検査値の一覧表を示した。臨床検査値異常は認められなかった。

III. 考 察

本薬剤の抗菌力における特徴は *S. pneumoniae* に対する良好な抗菌力である。これまでのニューキノロン剤は *S. pneumoniae* に対して抗菌力において充分でなかった。このため従来はニューキノロン剤は基礎疾患を持たない急性気管支炎に対しては第一選択薬とはならなかった。しかしながら本薬剤は MIC₉₀ では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり血中濃度からみると十分な効果が期待できるものと思われる。

体内動態においては本薬剤は、腸肝循環により高い血中濃度の維持を可能にしており、本薬剤の優れた抗菌力と相まって高い有効率を期待出来るものと思われる。実際に臨床的検討において、我々の試みた 6 症例においては全例有効以上であった。

特に、1 日 1 回 300 mg の投与で十分な効果が得られることは日常臨床上の投与においては特筆すべき特徴である³⁻⁵⁾。

Table 2. Clinical and bacteriological effect of sparfloxacin

No.	Initial Age Sex BW(kg)	Clinical diagnosis	Dose (days) total	Isolated organism	BT (°C)	WBC (/mm ³)	CRP	Sputum	Chest X-ray	Effect	Side effect, remarks
1	S.N 68y.o M	acute pneumonia	150mg×2 (13 days) 3.9 g	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	36.9 ↓ 36.4	10,000 ↓ 4,800	5(+) ↓ 4(+)	P(+) ↓ (-)	improved	excellent	(-)
2	T.K 44y.o F 50.0kg	acute exacerbation of CB	150mg×2 (7 days) 2.1 g	normal flora ↓ (-)	36.7 ↓ -	8,500 ↓ 8,000	(-) ↓ (-)	P(++) ↓ (-)	no change	good	(-)
3	S.T 45y.o M 62.0kg	acute exacerbation of CB	300mg×1 (7 days) 2.1 g	normal flora ↓ (-)	36.7 ↓ 36.6	13,000 ↓ 13,900	(+) ↓ (-)	PM(+) ↓ (-)	no particular	good	(-)
4	S.N 55y.o F 46.5kg	acute exacerbation of CB	300mg×1 (7 days) 2.1 g	normal flora ↓ (-)	36.0 ↓ 36.7	5,500 ↓ 5,700	(+) ↓ (-)	PM(++) ↓ (-)	no particular	good	(-)
5	S.O 27y.o F 50.0kg	acute exacerbation of CB	300mg×1 (7 days) 2.1 g	normal flora ↓ (-)	36.8 ↓ 36.4	7,200 ↓ 7,300	(+) ↓ (-)	PM(+) ↓ (-)	no particular	good	(-)
6	M.F 46y.o M 58.0kg	acute exacerbation of CB	300mg×1 (8 days) 2.4 g	normal flora ↓ normal flora	38.4 ↓ 36.6	7,000 ↓ 6,200	(6+) ↓ (-)	PM(++) ↓ M(+)	no change	good	(-)

CB : chronic bronchitis BW : body weight BT : body temperature

P : purulent PM : mucopurulent M : mucoid

Table 3-1. Clinical laboratory findings of sparfloxacin

No.	RBC (×10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (×10 ³ /mm ³)		Differential count of WBC										Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	
									baso. (%)		eosino. (%)		neutro. (%)		lympho. (%)		mono. (%)			
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	451	421*	13.7	12.7*	42.0	38.0*	100	46	0	1*	2	3*	68	67*	26	28*	4	1*		
2	497	475	14.0	13.2	42.0	40.0	65	60	-	-	-	-			-	-	-	-	-	-
3	553	578	15.1	15.6	45.8	48.9	130	139	0	0	6	4	71	78	21	15	2	3	32.9	27.5
4	387	388	12.5	12.4	38.9	39.2	55	57	1	1	2	6	75	62	17	27	5	4	22.4	20.6
5	444	412	12.8	13.2	40.3	38.0	72	73	0	2	3	3	59	49	36	44	2	2	40.0	36.2
6	428	450	14.3	14.9	43.0	45.2	70	62	0	0	1	2	75	56	15	37	8	5	24.8	37.1

B : before A : after

*during therapy

Table 3-2. Clinical laboratory findings of sparfloxacin

No.	GOT (IU/l)		GPT (IU/l)		AL-P (IU/l)		D-Bil (mg/dl)		T-Bil (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		Cl (mEq/l)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	12	32*	17	19*	-	-	-	-	0.3	0.3*	16	15*	-	-	133	140*	4.5	4.0*	101	103*
2	17	18	13	13	-	4.4	-	-	0.4	-	12	15	-	-	-	-	-	-	-	-
3	16	13	7	12	218	199	0.15	0.23	0.5	0.7	12	15	0.7	0.8	143	141	3.6	4.3	103	103
4	22	19	28	11	149	143	0.1	0.06	0.4	0.4	19	20	0.8	0.8	145	145	4.3	4.1	105	107
5	25	23	50	25	167	159	0.09	-	0.3	0.3	12	11	0.7	0.6	142	143	4.3	4.1	105	105
6	16	12	18	15	190	247	0.6	0.1	0.9	0.4	15	27	0.89	1.01	142	141	3.9	4.4	106	103

細菌学的効果では *H. influenzae* の 1 株が分離されたが除菌された。

副作用と臨床検査値異常は 1 例も見られなかった。

以上、本薬剤は基礎的にも臨床的にも従来のニューキノロン剤に比して、優れた薬剤と考えられた。

文 献

1) 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, 岐阜, 1990
2) 山口恵三：マイクロブイヨン希釈法 (MIC 2000)

による細菌感受性試験。Chemotherapy 30 : 1515 ~1516, 1982

3) 松本文夫, 他：感染症の化学療法 1. 抗菌薬, g. フルオロキノロン。日本臨牀特別号 46 : 84 ~ 90, 1988
4) 渡辺 彰：急性呼吸器感染症。化学療法の領域 2 : 1203~1214, 1986
5) 嶋田甚五郎 編：キノロン系薬剤の使い方。医薬ジャーナル社, 1989

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF SPARFLOXACIN

Yuei Irabu, Hiroshi Fukuhara, Hiroaki Nakamura, Hiroshi Kaneshima,
Katsuyoshi Simoji, Keizou Kitsukawa, Yoshiteru Sigeno and Atsushi Saito
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,

The University of the Ryukyus
207 Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa 903-01, Japan

Kyouko Furugen, Isamu Nakasone, Shinko Taira,
Nobuchika Kusano, and Seitetsu Hokama
Central Clinical Laboratory, The University of the Ryukyus Hospital

Yuutoku Kinjo, Akihiro Morishima
Department of Internal Medicine, Ginowan Memorial Hospital

We performed laboratory and clinical evaluations of sparfloxacin, a new oral quinolone, with the following results.

1) Antimicrobial activity

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of sparfloxacin for a total of 309 clinically isolated strains were determined and compared with those of tosufloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin, using the MIC-2000 system.

Sparfloxacin had wide antimicrobial activities to clinically isolated strains except methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa*. Especially, sparfloxacin showed better MICs to *Streptococcus pneumoniae* than the compared antimicrobial agents.

2) Clinical efficacy

Sparfloxacin (300 mg/day) was administered to 1 patient with bacterial pneumonia and 1 patient with chronic bronchitis two times per day. Four patients with chronic bronchitis were treated with sparfloxacin (300 mg) in once a day medication.

Clinical responses were excellent in 1 patient, and good in 5 patients. Clinical efficacy rate was 100%. One strain of *Haemophilus influenzae* was isolated and eradicated.

Side effects, and abnormally altered laboratory findings were not observed in all patients.