

尿路感染症に対する sparfloxacin の基礎的・臨床的検討

伊藤直樹・広瀬崇興・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科学教室*

高塚慶次・佐藤隆志・渋谷秋彦
市立砂川総合病院泌尿器科

新しいピリドンカルボン酸系抗菌薬 sparfloxacin (SPFX) について基礎的、臨床的検討を行った。

基礎的検討として教室保存の尿路感染症からの分離菌 11 菌種 550 株に対する SPFX の MIC 値を ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), enoxacin (ENX) との間で比較した。グラム陽性球菌である *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* に対する SPFX の MIC₉₀ 値は全て 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、他の比較薬と比べて優れた抗菌力を示した。一方、グラム陰性桿菌に対する MIC₉₀ 値は、*Pseudomonas aeruginosa* の 50 $\mu\text{g/ml}$, *Serratia marcescens* の 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を除いては全て 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。他薬剤との比較では *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* に対しては CPFX と同等、その他のグラム陰性桿菌に対しては CPFX よりやや劣るものの OFLX, ENX より優れた抗菌力を示した。

臨床的検討は急性単純性膀胱炎 19 例および複雑性膀胱炎 11 例の計 30 例を対象として行った。急性単純性膀胱炎のうち、17 例が UTI 薬効評価基準により検討され、臨床効果は 3 日間、7 日間投与とも有効率 100% であった。細菌学的効果は 18 株全株が消失し、消失率 100% であった。また、複雑性膀胱炎のうち、7 例が UTI 薬効評価基準により検討され、臨床効果は 5 日目で著効 3 例、有効 3 例で有効率 85.7% であった。さらに 10 日間治療の臨床効果が検討された 3 例では、著効、有効、無効が各 1 例であった。細菌学的効果は 14 株中 12 株が消失し、消失率 85.7% であった。

副作用は 30 例中 1 例にめまいを認めたが、服用中止によって症状は消失した。また、臨床検査値異常も血清クレアチニンの軽度上昇を 1 例に認めたのみであった。

Key words : Sparfloxacin, 抗菌力, 急性単純性膀胱炎, 複雑性膀胱炎

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬(株)総合研究所にて開発された新しい経口用ピリドンカルボン酸系抗菌薬である。本薬は既存のピリドンカルボン酸系抗菌薬に比し、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌、嫌気性菌、クラミジアなどに対し広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有している¹⁾。

今回我々は本薬に対する基礎的・臨床的検討を行う機会を得たので、その結果を以下に報告する。

I. 対象ならびに方法

1. 基礎的検討

尿路感染症症例の尿より分離した当教室保存菌株に対

する最小発育阻止濃度 (MIC) の測定を行った。対象とした菌種ならびに株数は、*Staphylococcus aureus* 50 株, *Staphylococcus epidermidis* 50 株, *Enterococcus faecalis* 50 株, *Enterococcus faecium* 50 株, *Escherichia coli* 50 株, *Klebsiella pneumoniae* 50 株, *Proteus mirabilis* 50 株, Indole (+) *Proteus* spp. 50 株, *Enterobacter* spp. 50 株, *Serratia marcescens* 50 株, *Pseudomonas aeruginosa* 50 株である。

MIC の測定はダイナテック社 MIC-2000 system により、接種菌量 10⁶ CFU/ml にて行った²⁾。また同時に ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX),

*〒060 札幌市中央区南一条西16丁目

Table 1. MIC distribution of sparfloxacin and other quinolones against *Staphylococcus aureus*

Drug	No. of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 ($\mu\text{g/ml}$)
Sparfloxacin	50	24	11	2	5	1	1	0	1	3	1	1	0	0	0
Ofloxacin	50	0	1	0	6	20	13	1	1	2	1	3	1	1	0
Ciprofloxacin	50	0	3	5	13	8	2	0	0	6	5	1	2	0	5
Enoxacin	50	0	1	0	0	9	13	9	7	2	1	2	2	0	4

Table 2. MIC distribution of sparfloxacin and other quinolones against *Staphylococcus epidermidis*

Drug	No. of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 ($\mu\text{g/ml}$)
Sparfloxacin	50	4	15	13	1	0	4	8	4	0	0	0	0	0	1
Ofloxacin	50	0	0	1	6	13	7	3	6	7	3	2	1	0	1
Ciprofloxacin	50	0	9	12	6	1	2	3	10	2	1	3	0	0	1
Enoxacin	49	0	1	0	5	5	13	2	1	6	2	6	5	2	1

enoxacin (ENX) の MIC を測定し、比較検討を行った。

2. 臨床的検討

1) 対象

1988年7月より1989年7月まで札幌医科大学附属病院泌尿器科および市立砂川総合病院泌尿器科外来を受診した女子急性単純性膀胱炎19例(年齢:19~79歳), 複雑性膀胱炎11例(男子9例, 女子2例, 年齢:30~83歳)の計30例を対象とした。

2) 薬剤投与方法

急性単純性膀胱炎では1回50mgを1日1回朝食後3日間投与2例, 7日間投与11例, 1回100mgを1日1回朝食後3日間投与2例, 5日間投与1例, 7日間投与2例, 1回50mgを1日2回朝夕食後7日間投与1例である。

複雑性膀胱炎では1回200mgを1日1回朝食後10日間投与3例, 1回300mgを1日1回朝食後2日間投与1例, 5日間投与7例である。

臨床効果の判定は急性単純性膀胱炎では投与開始3日目と7日目に, 複雑性膀胱炎では投与開始5日目と10日目にUTI薬効評価基準(第3版)³⁾に準じて行った。また今回の臨床的検討で分離された細菌のMIC測定は, 日本化学療法学会標準法⁴⁾によった。

副作用に関しては, 投与終了後に自他覚的副作用の有無を調査し, さらに本薬投与前後の血液, 生化学的所見を検討した。

II. 結 果

1. 基礎的検討成績(抗菌力)

1) *S. aureus* (Table 1)

S. aureus に対する MIC 値は43株(86%)が0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し, そのピーク値は0.025 $\mu\text{g/ml}$ であり, 他の3薬剤に比して非常に優れた抗菌力を有した。

2) *S. epidermidis* (Table 2)

S. epidermidis に対する MIC 値は16株(32%)が0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布したが, 33株(66%)は0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下で二峰性に分布した。CPFX も近似した分布を示したが, SPFX が1段階優れた抗菌力を有した。

3) *E. faecalis* (Table 3)

E. faecalis に対する MIC 値は36株(72%)が0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し, ピーク値は0.2 $\mu\text{g/ml}$ と他の3薬剤に比し低い値に分布し, 優れた抗菌力を有した。

4) *E. faecium* (Table 4)

E. faecium に対する MIC 値は37株(74%)が0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し, ピーク値は0.39 $\mu\text{g/ml}$ で, 他の3薬剤より低い値に偏っており, 優れた抗菌力を有した。

5) *E. coli* (Table 5)

E. coli に対する MIC 値は25 $\mu\text{g/ml}$ に1株認められるものの, 残りはすべて0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下で CPFX, OFLX とほぼ同等の優れた抗菌力を有した。

6) *K. pneumoniae* (Table 6)

K. pneumoniae に対する MIC 値は, 48株が0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下で, そのピーク値は0.025 $\mu\text{g/ml}$ と

Table 3. MIC distribution of sparfloxacin and other quinolones against *Enterococcus faecalis*

Drug	No. of strains	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 ($\mu\text{g/ml}$)
Sparfloxacin	50	22	14	8	0	0	0	2	4	0	0	0
Ofloxacin	49	0	0	5	23	13	2	1	0	4	1	0
Ciprofloxacin	50	5	10	24	4	0	1	0	3	3	0	0
Enoxacin	50	0	0	1	0	21	16	4	3	5	0	0

Table 4. MIC distribution of sparfloxacin and other quinolones against *Enterococcus faecium*

Drug	No. of strains	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 ($\mu\text{g/ml}$)
Sparfloxacin	50	3	7	22	5	1	5	2	1	1	3	0	0
Ofloxacin	50	0	0	0	2	6	26	6	1	2	4	1	2
Ciprofloxacin	50	0	2	3	3	18	11	2	1	6	4	0	0
Enoxacin	50	0	0	0	1	1	4	22	8	4	10	0	0

Table 5. MIC distribution of sparfloxacin and other quinolones against *Escherichia coli*

Drug	No. of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 ($\mu\text{g/ml}$)
Sparfloxacin	50	47	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Ofloxacin	50	41	5	1	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Ciprofloxacin	50	47	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Enoxacin	50	3	29	13	1	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0

CPF_Xと同程度の優れた抗菌力を有した。

7) *P. mirabilis* (Table 7)

P. mirabilis に対する MIC 値は、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に 1 株認められたが、他はすべて 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下でありそのピーク値は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ と OFL_X とは同等であったが、CPF_X より 2 段階抗菌力が劣っていた。

8) Indole (+) *Proteus* spp. (Table 8)

Indole (+) *Proteus* spp. に対する MIC 値は、3.13, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 1 株ずつ認められたが、残り 48 株はすべて 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下でそのピーク値は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。最も抗菌力が強いのは CPF_X で 41 株が 0.025 $\mu\text{g/ml}$ であった。

9) *Enterobacter* spp. (Table 9)

Enterobacter spp. に対する MIC 値は、0.025~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布し、ピーク値は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と OFL_X, EN_X とほぼ同等、CPF_X は 48 株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下でピーク値は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と他の 3 薬剤より抗菌力が優れていた。

10) *S. marcescens* (Table 10)

S. marcescens に対する MIC 値は、ピーク値が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と CPF_X とほぼ同等で、OFL_X, EN_X より優れた抗菌力を有した。

11) *P. aeruginosa* (Table 11)

P. aeruginosa に対する MIC 値は、0.025 $\mu\text{g/ml}$ から >100 $\mu\text{g/ml}$ まで広く分布するがピーク値は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で CPF_X には劣るものの OFL_X, EN_X よりも低く、抗菌力が優れていた。

12) MIC₅₀, MIC₉₀での抗菌力の比較 (Table 12)

S. aureus, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium* に対する MIC₅₀, MIC₉₀ はともに他の 3 薬剤より低い値であり、グラム陽性球菌群に対する優れた臨床効果が期待された。一方、グラム陰性桿菌群においては *P. aeruginosa* に対しての MIC₅₀ が 50 $\mu\text{g/ml}$ であった以外は MIC₅₀, MIC₉₀ とも 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下と、やはり優れた抗菌力を示した。他の 3 薬剤との比較でも OFL_X, EN_X より優れ、また CPF_X とは *P. mirabilis*,

Table 6. MIC distribution of sparfloxacin and other quinolones against *Klebsiella pneumoniae*

Drug	No. of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 ($\mu\text{g/ml}$)
Sparfloxacin	50	22	9	6	8	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Ofloxacin	50	12	18	8	4	1	4	0	1	1	0	0	1	0	0
Ciprofloxacin	50	28	4	7	8	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Enoxacin	50	0	9	19	8	4	5	4	1	0	0	0	0	0	0

Table 7. MIC distribution of sparfloxacin and other quinolones against *Proteus mirabilis*

Drug	No. of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 ($\mu\text{g/ml}$)
Sparfloxacin	50	8	3	28	6	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Ofloxacin	49	7	9	16	14	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Ciprofloxacin	50	47	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Enoxacin	50	2	0	15	24	8	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Table 8. MIC distribution of sparfloxacin and other quinolones against Indole (+) *Proteus* spp.

Drug	No. of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 ($\mu\text{g/ml}$)
Sparfloxacin	50	8	10	18	6	4	2	0	1	1	0	0	0	0	0
Ofloxacin	50	14	14	8	6	0	0	3	2	0	0	1	2	0	0
Ciprofloxacin	50	41	2	1	0	2	1	0	1	0	0	1	1	0	0
Enoxacin	50	1	7	25	9	0	1	1	2	0	1	0	1	0	2

Table 9. MIC distribution of sparfloxacin and other quinolones against *Enterobacter* spp.

Drug	No. of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 ($\mu\text{g/ml}$)
Sparfloxacin	50	6	3	1	6	6	21	2	1	1	3	0	0	0	0
Ofloxacin	50	4	8	1	2	2	19	8	2	2	0	0	2	0	0
Ciprofloxacin	50	8	5	4	16	10	3	2	0	0	1	0	1	0	0
Enoxacin	50	0	2	7	3	3	23	5	1	3	1	1	1	0	0

Table 10. MIC distribution of sparfloxacin and other quinolones against *Serratia marcescens*

Drug	No. of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 ($\mu\text{g/ml}$)
Sparfloxacin	50	0	0	3	7	8	5	13	5	7	1	1	0	0	0
Ofloxacin	50	0	0	1	3	2	3	7	10	6	9	7	2	0	0
Ciprofloxacin	50	2	2	3	3	5	4	9	13	7	2	0	0	0	0
Enoxacin	50	0	2	2	2	2	0	2	1	13	9	13	4	0	0

Table 11. MIC distribution of sparfloxacin and other quinolones against *Pseudomonas aeruginosa*

Drug	No. of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100 ($\mu\text{g/ml}$)
Sparfloxacin	50	1	1	0	3	10	4	7	4	5	5	1	7	1	1
Ofloxacin	49	0	0	1	0	4	11	3	7	3	3	3	7	7	0
Ciprofloxacin	50	5	7	4	5	4	1	5	5	4	2	6	2	0	0
Enoxacin	50	0	0	1	0	12	4	6	5	3	2	5	1	2	9

Table 12. MIC₅₀ and MIC₉₀ of sparfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin and enoxacin ($\mu\text{g/ml}$)

Isolates	Drug	Sparfloxacin	Ofloxacin	Ciprofloxacin	Enoxacin
		MIC ₅₀			
<i>S. aureus</i>	MIC ₅₀	0.05	0.39	0.39	1.56
	MIC ₉₀	3.13	12.5	50	50
<i>S. epidermidis</i>	MIC ₅₀	0.1	0.78	0.2	1.56
	MIC ₉₀	1.56	12.5	6.25	50
<i>E. faecalis</i>	MIC ₅₀	0.39	1.56	0.78	6.25
	MIC ₉₀	12.5	50	25	25
<i>E. faecium</i>	MIC ₅₀	0.39	3.13	1.56	6.25
	MIC ₉₀	6.25	50	25	50
<i>E. coli</i>	MIC ₅₀	0.025	0.025	0.025	0.05
	MIC ₉₀	0.025	0.05	0.025	0.1
<i>K. pneumoniae</i>	MIC ₅₀	0.05	0.05	0.025	0.1
	MIC ₉₀	0.2	0.78	0.2	0.78
<i>P. mirabilis</i>	MIC ₅₀	0.1	0.1	0.025	0.2
	MIC ₉₀	0.2	0.2	0.025	0.39
Indole-positive <i>Proteus</i> spp.	MIC ₅₀	0.1	0.05	0.025	0.1
	MIC ₉₀	0.39	1.56	0.39	3.13
<i>Enterobacter</i> spp.	MIC ₅₀	0.78	0.78	0.2	0.78
	MIC ₉₀	1.56	3.13	0.78	6.25
<i>S. marcescens</i>	MIC ₅₀	1.56	3.13	1.56	12.5
	MIC ₉₀	6.25	25	6.25	25
<i>P. aeruginosa</i>	MIC ₅₀	1.56	3.13	0.39	3.13
	MIC ₉₀	50	100	25	100<

Enterobacter spp., *P. aeruginosa* で劣っているものの、他のグラム陰性桿菌に対しては同等の抗菌力を有した。

2. 臨床的検討

1) 急性単純性膀胱炎

各症例の詳細と臨床成績を Table 13 に示した。

Table 13-1. Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with sparfloxacin

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
			dose (mg×/day)	route	duration (day)			species	count	MIC	UTI	Dr.		
1	64 F	acute cystitis	50mg×1	p.o.	7	+	+	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁶	0.05	excellent	excellent	—	—
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
2	79 F	acute cystitis	50mg×1	p.o.	7	+	+	<i>E. coli</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁷	≤0.0125 0.2	excellent	excellent	—	—
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
3	62 F	acute cystitis	50mg×1	p.o.	7	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.0125	excellent	excellent	—	—
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
4	20 F	acute cystitis	50mg×1	p.o.	7	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.0125	excellent	excellent	—	—
						-	-	<i>S. epidermidis</i>	<10 ⁶	0.1	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
5	47 F	acute cystitis	50mg×1	p.o.	7	#	#	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	0.05	excellent	excellent	—	—
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
6	74 F	acute cystitis	50mg×1	p.o.	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.0125	excellent	excellent	—	—
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
7	73 F	acute cystitis	50mg×1	p.o.	7	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.0125	excellent	excellent	—	—
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
8	57 F	acute cystitis	50mg×1	p.o.	7	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.0125	excellent	excellent	—	—
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		

* before
day 3
day 7
day 14

** day 3
day 7
day 14

Table 13-2. Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with sparfloxacin

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
			dose (mg x/day)	route	duration (day)			species	count	MIC	UTI	Dr.		
9	59 F	acute cystitis	50mg x 1	p.o.	7	#	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.0125	excellent	excellent	—	—
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
10	59 F	acute cystitis	50mg x 1	p.o.	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.0125	moderate	excellent	—	—
						-	-	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	0.78	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
11	53 F	acute cystitis	100mg x 1	p.o.	7	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	excellent	excellent	—	—
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
12	60 F	acute cystitis	50mg x 2	p.o.	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.0125	excellent	excellent	—	—
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
13	54 F	acute cystitis	100mg x 1	p.o.	7	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.0125	excellent	excellent	—	not visited on day 14
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
14	63 F	acute cystitis	100mg x 1	p.o.	5	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.0125	excellent	excellent	—	not visited on day 14
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
15	19 F	acute cystitis	50mg x 1	p.o.	3	#	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.0125	excellent	excellent	—	not visited on day 14
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
16	55 F	acute cystitis	50mg x 1	p.o.	3	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.0125	excellent	excellent	—	not visited on day 7
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		
						-	-	—	-	-	excellent	excellent		

* before
day 3
day 7
day 14

** day 3
day 7
day 14

Table 13-3. Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with sparfloxacin

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
			dose (mg×/day)	route	duration (day)			species	count	MIC	UTI	Dr.		
17	20 F	acute cystitis	100mg×1	p.o.	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁸	≤0.0125	moderate	good	—	not visited on day 7, 14
						+	+	—	—	—				
18	54 F	acute cystitis	100mg×1	p.o.	3	#	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁸	0.05		excellent	—	testing incomplete
						—	—	—	—	—				
19	27 F	acute cystitis	50mg×1	p.o.	7	#	+	—	—	—		good	—	exclude due to bacteria negative
						—	—	—	—	—				
						—	—	—	—	—				

* before
day 3
day 7
day 14

** day 3
day 7
day 14

SPFXにより治療した19例中UTI薬効評価基準による薬効評価可能な症例は症例No.1~17の17例で、症例No.18, 19は除外脱落例である。Table 14は3日間投与後の総合臨床効果である。排尿痛消失率は94.1% (16/17)、膿尿正常化率は94.1% (16/17)、細菌尿陰性化率は94.1% (16/17)であり総合臨床効果は著効88.2% (15/17)、有効11.8% (2/17)で、総合有効率は100%であり良好な臨床効果が認められた。

特に1回50mgの少量を1日1回投与でも著効率が91.6% (11/12)で、優れた臨床効果が得られた。

7日間投与後の総合臨床効果をTable 15に示す。13例が7日間投与後での臨床効果判定が可能であった。排尿痛消失率、膿尿正常化率、細菌尿陰性化率はすべて100%で、総合臨床効果は著効100%と非常に良好な臨床効果が得られた。

同一症例の3日目の成績と比較すると、総合有効率はいずれも100%であるが3日目での有効例1例が著効化している。

再発検討はUTI薬効基準に準じ7日間投与後に著効であった症例で7日間休業後に検討可能であった12症例について行った。その結果再発率は0%であった。

3日間投与後の細菌学的効果と分離された細菌に対するSPFXのMICとの関係をTable 16に示す。検討可

能であった17症例から起炎菌として分離された4菌種18株のMICはすべて0.2μg/ml以下で、菌消失率は100%であった。投与後出現菌として*E. faecalis*, *S. epidermidis*が各1株認められた。

2) 複雑性尿路感染症

各症例の詳細をTable 17に示す。SPFXを投与した複雑性膀胱炎11例中UTI薬効評価基準による薬効評価可能症例は7例であった。病態群別では4群(その他の下部尿路感染症)が3例、6群(カテーテル非留置複数菌感染症例)が4例であった。

(1) 5日間投与での薬効評価

5日間投与での総合臨床効果をTable 18に示すが、著効3例、有効3例、無効1例であった。病態群別では4群の3例では全例、6群の4例では3例が有効以上であった。

7症例で分離された9菌種14株に対する細菌学的効果とMICとの関係をTable 19に示す。*Enterobacter cloacae*の2株、*E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter lwoffii*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*の各1株ではすべて消失したが、*S. epidermidis*の3株中1株(MIC 3.13μg/ml)、*E. faecalis*の3株中1株(MIC 0.39μg/ml)が残存し、消失率はMIC 100μg/ml以上の高度耐性株1株を含め85.7% (12/14)

Table 14. Overall clinical efficacy of sparfloxacin in acute uncomplicated cystitis (day 3)
(50 mg×1/day, 100 mg×1/day, 50 mg×2/day)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	15					1				16(94.1%)
	decreased (replaced)	1									1(5.9%)
	unchanged										
Effect on pain on micturition		16 (94.1%)			1 (5.9%)						patient total 17
Effect on pyuria		16 (94.1%)						1 (5.9%)			
<input type="checkbox"/>	Excellent				15 (88.2%)			overall efficacy rate 17/17 (100%)			
<input type="checkbox"/>	Moderate				2						
<input type="checkbox"/>	Poor (including failure)				0						

であった。一方 5 日間投与後の出現菌は *Corynebacterium* sp. の 1 株のみで、7 例中 1 例に認められ残存菌も含めすべて同一症例であった。従って、菌の残存した症例を含め、菌数にかかわらず投与後の残存菌あるいは交代菌を有する症例は 7 例中 1 例であった。

(2) 10 日間投与時での薬効評価

次に複雑性尿路感染症における 10 日間治療の臨床効果を検討するため、5 日間投与後さらに 5 日間の投与を行い、判定可能であった 3 例について総合臨床効果を検討したところ、10 日目では著効、有効、無効各 1 例であった。同一症例での 5 日目での総合臨床効果は有効 2 例、無効 1 例で、有効の 1 例が 10 日後に著効となっていた。

副作用および臨床検査値異常は本薬を投与した 30 例中、投与 2 日後にめまいを認め服用中止した 1 例 (3.3%) のみであった。なお本症例は服用中止直後より症状は消失した。臨床検査は本薬投与前後に末梢血液 (RBC, Hb, Ht, WBC, platelet, 白血球分画)、肝機能 (GOT, GPT, ALP, bilirubin)、腎機能 (BUN, creatinine) を実施し得た 17 例のうち 1 例 (5.9%) に creatinine の軽度上昇 (1.2→1.7 mg/dl) を経験した。

III. 考 察

近年尿路感染症に対する治療薬としてピリドンカルボン酸系抗菌薬の使用頻度が増加しているが、我々の検討でも耐性菌が出現している⁵⁾。従って、従来のピリドンカルボン酸系抗菌薬耐性菌に対しても抗菌力を有する抗菌薬の開発が求められている。SPFX は既存のピリドンカルボン酸系抗菌剤では必ずしも強くない肺炎球菌、マイコプラズマ、クラミジア、結核菌、非定型抗酸菌に対しても強い抗菌力を示す¹⁾。また尿中濃度はあまり高値とはならないが、血中半減期が 16 時間と長く¹⁾、尿路感染症に対しては 1 日 1 回投与で十分な臨床効果が期待される。

1. 基礎的検討

教室保存の尿中分離株に対する SPFX の抗菌力を MIC₉₀ 値により OFLX, CPFX, ENX との間で比較した。グラム陽性球菌では MIC₉₀ 値はすべて 12.5 μg/ml 以下で、他の 3 薬剤に比して最も低く、グラム陽性球菌に対して優れた抗菌力を有することが示された。グラム陰性桿菌に対しての MIC₉₀ 値は *P. aeruginosa* 50 μg/ml, *S. marcescens* 6.25 μg/ml であり、他のグラム陰性桿菌に対する MIC₉₀ 値はすべて 1.56 μg/ml

Table 15. Overall clinical efficacy of sparfloxacin in acute uncomplicated cystitis (day 7)
(50 mg × 1/day, 100 mg × 1/day, 50 mg × 2/day)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	13									13(100%)
	decreased (replaced)										
	unchanged										
Effect on pain on micturition		13 (100%)									patient total 13
Effect on pyuria		13 (100%)									
Excellent					13 (100%)			overall efficacy rate 13/13 (100%)			
Moderate					0						
Poor (including failure)					0						

3 day's overall clinical efficacy of the above 13 cases

Excellent					12 (92.3%)			overall efficacy rate 13/13 (100%)		
Moderate					1 (7.7%)					
Poor (including failure)					0					

Table 16. Relation between MIC and bacteriological response to sparfloxacin treatment for 3 days in acute uncomplicated cystitis

Isolates	MIC (μg/ml) Inoculum size 10 ⁶ cell/ml														Not done	Total	
	≤ 0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			> 100
<i>E. coli</i>	14/14		1/1														15/15
<i>E. aerogenes</i>			1/1														1/1
<i>E. faecium</i>					1/1												1/1
<i>S. epidermidis</i>			1/1														1/1
Total	14/14 (100%)		3/3		1/1												18/18 (100%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 17-1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with sparfloxacin

Case no.	Age (y.o.) sex	Diagnosis underlying disease	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				dose (mg×/day)	route	duration (day)		species	count	MIC	UTI	Dr.		
1	70 F	CCC bladder tumor	G-6	200×1	p.o.	10	#	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁵	0.025 ≤0.0125 0.1	moderate	good	—	
							+	negative						
							-	negative			excellent	excellent		
2	67 M	CCC bladder tumor	G-6	200×1	p.o.	10	+	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>A. lwoffii</i>	10 ⁷	0.39 0.05 ≤0.0125	moderate	good	—	
							±	negative						
							±	negative			moderate	good		
3	67 M	CCC BPH	G-6	200×1	p.o.	10	#	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	0.39 3.13	poor	poor	—	
							#	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	10 ⁶	0.39 1.56 25				
							#	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	10 ⁵	25 12.5	poor	poor		
4	71 M	CCC BPH	G-4	300×1	p.o.	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	200	excellent	excellent	—	
							-	negative						
							-	negative			excellent	excellent		

CCC : chronic complicated cystitis
BPH : benign prostatic hypertrophy

* before
day 5
day 10

** day 5
day 10

以下であった。他の3薬剤との比較では *E. coli*, *S. marcescens* に対しては CPMX と同等、他のグラム陰性桿菌に対しては CPMX より劣るものの OFLX, ENX より優れていた。以上の結果からグラム陽性、陰性菌の両者に対して広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を

有することが認められた。従って、近年尿路感染症起炎菌として増加してきたグラム陽性球菌や既存ピリドンカルボン酸系抗菌薬耐性菌による尿路感染症に対しても良好な治療成績が期待されると考えられる。

Table 17-2. Clinical summary of complicated UTI cases treated with sparfloxacin

Case no.	Age (y.o.) sex	Diagnosis underlying disease	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks			
				dose (mg×/day)	route	duration (day)		species	count	MIC	UTI	Dr.					
5	43 M	CCC NGB	G-6	300×1	p.o.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁴	1.56 1.56 0.39	excellent	excellent					
							-	negative									
							-	negative									
6	75 M	CCC urethral stricture	G-4	300×1	p.o.	5	#	<i>E. cloacae</i>	10 ⁶	0.1	excellent	excellent					
							-	negative									
							-	negative									
7	61 M	CCC BPH	G-4	300×1	p.o.	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	0.78	moderate	good					
							±	negative									
							-	negative									
8	50 M	CCC NGB		300×1	p.o.	5	#	<i>E. coli</i>	<10 ³	0.78		poor		exclude due to bacteria negative			
							#	(not evaluated)									
							#	(not evaluated)									

NGB: neurogenic bladder

* before
day 5
day 10** day 5
day 10

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎では3日間または7日間投与とともに有効率100%と良好な成績であった。また再発例は検討可能12例中1例も認められず、本疾患に対しては1日1回50mg投与でも十分な臨床効果が得られた。こ

の結果は本薬の新薬シンポジウム¹⁾で報告された結果と同様であり、急性単純性膀胱炎に対しては既存のピリドンカルボン酸系抗菌剤と同様に優れた治療成績が得られるものと考えられた。

一方、複雑性尿路感染症では5日間投与7例中6例が

Table 17-3. Clinical summary of complicated UTI cases treated with sparfloxacin

Case no.	Age (y.o.) sex	Diagnosis underlying disease	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				dose (mg×/day)	route	duration (day)		species	count	MIC	UTI	Dr.		
9	83 M	CCC prostatic cancer		300×1	p.o.	5	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	0.78			testing time inappropriate	
														excellent
							-	negative						
10	30 F	CCC NGB		300×1	p.o.	5	±	negative				poor	exclude due to bacteria negative	
							±	negative						
11	51 M	CCC BPH		300×1	p.o.	2	#	negative				unknown	dizziness exclude due to bacteria negative	
							+	(not evaluated)						

* before
day 5
day 10

**day 5
day 10

有効以上であり、複雑性膀胱炎に対して1日1回200mg 5日間投与で十分な臨床効果が得られると考えられた。

新薬シンポジウムでは、複雑性尿路感染症に対して1日1回200mg 5日間投与で63.4%、1日1回300mg 5日間投与で70.3%の総合有効率が示されており、少ない投与回数で十分な臨床効果が得られるとされている¹⁾。また10日間投与例は3例と少ないが、著効、有効、無効各1例であった。このうち著効の1例は5日目では有効例であった。しかし、一方10日目での残存菌、交代菌のMIC値はそれぞれ25 µg/ml, 12.5

µg/mlの耐性菌であり、長期投与は慎重に行うべきと考えられた。

副作用はめまいのため服用中止を余儀なくされた1例(3.3%)のみで、新薬シンポジウム¹⁾で報告された4.83%と同様に低率であった。臨床検査値異常も1例のみ(血清クレアチニンの軽度上昇)で、とくに処置を要するものではなく、安全性の点に問題はなかった。

以上より本薬はグラム陽性球菌、陰性桿菌を起炎菌とする単純性および複雑性尿路感染症に対する治療薬として有効、かつ安全であると考えられた。

Table 18. Overall clinical efficacy after 5-day treatment with sparfloxacin in complicated UTI

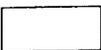
Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	3	2	1	6/7
Decreased				0/7	
Replaced				0/7	
Unchanged			1	1/7	
Effect on pyuria	3/7	2/7	2/7	patient total 7	
 Excellent		3/7	overall efficacy rate 6/7		
 Moderate		3/7			
 Poor (including failure)		1/7			

Table 19. Relation between MIC and bacteriological response to 5-day treatment with sparfloxacin in complicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6cell/ml															Not done	Total	
	\leq	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			$>$
<i>S. epidermidis</i>			1/1						0/1								1/1	2/3
<i>E. faecalis</i>						1/2	1/1											2/3
<i>E. faecium</i>				1/1														1/1
<i>E. coli</i>	1/1																	1/1
<i>K. pneumoniae</i>		1/1																1/1
<i>A. lwoffii</i>	1/1																	1/1
<i>E. cloacae</i>				1/1		1/1												2/2
<i>P. aeruginosa</i>								1/1										1/1
<i>S. marcescens</i>								1/1										1/1
Total	2/2	1/1	1/1	2/2		2/3	1/1	2/2	0/1								1/1	12/14 (85.7%)

文 献

- 1) 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
- 2) 藤井元広, 樹知果夫, 中野忠実, 畑地康助, 仁平

寛巳: MIC 2000 システムと日本化学療法学会標準法による最小発育阻止濃度 (MIC) 測定値の比較検討。Chemotherapy 29: 1424, 1981

- 3) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34: 408~441,

- 1986
- 4) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 5) 中條俊博, 広瀬崇興, 熊本悦明, 塚本泰司, 上原信之, 丸田 浩, 小六幹夫, 松田啓子：尿路分離菌におけるニューキノロン系抗菌薬に対する耐性菌出現状況—その使用量と耐性出現率の年次推移について—。感染症誌 64 : 1416~1424, 1990

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON SPARFLOXACIN AGAINST URINARY TRACT INFECTIONS

Naoki Itoh, Takaaki Hirose and Yoshiaki Kumamoto
Department of Urology, Sapporo Medical College
16 Minami-ichijo-nishi, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

Keiji Takatsuka Takashi Sato and Akihiko Shibuya
Department of Urology, Sunagawa Municipal Sunagawa General Hospital

Sparfloxacin (SPFX), a new pyridone carboxylic acid antimicrobial was evaluated not only for the MIC values against clinical isolates but also for clinical efficacy in patients with urinary tract infections (UTI).

The MIC values for 550 strains consisting of 11 species isolated from patients with UTI were compared against ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) and enoxacin (ENX). The MIC₉₀ values of SPFX for *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* were all below 12.5 µg/ml, and lower than those of the other 3 quinolones. The MIC₉₀ values of SPFX for Gram-negative bacteria were all below 1.56 µg/ml except 50 µg/ml for *Pseudomonas aeruginosa* and 6.25 µg/ml for *Serratia marcescens*. The MIC values of SPFX were comparable to those of CPFX for *Escherichia coli* and *Serratia marcescens*, and slightly higher than those of CPFX, while lower than those of OFLX and ENX, for other Gram-negative bacteria.

The clinical efficacy of SPFX was evaluated for a total of 30 patients, 19 with acute uncomplicated cystitis (AUC) and 11 with chronic complicated cystitis (CCC). The efficacy was judged according to the criteria of the Japanese UTI committee.

The clinical efficacy rate in the 17 evaluable cases with AUC was 100% with both 3 and 7 day regimens. Bacteriologically, all 18 strains (100%) were eradicated.

The clinical response in the 7 evaluable cases with CCC was excellent in 3 and moderate in 3 cases at day 5, the efficacy rate being 85.7%, and the response in the 3 remaining cases was excellent, moderate and poor in one case each at day 10. Bacteriologically, 12 of 14 strains (85.7%) were eradicated.

As a side effect of SPFX, dizziness was observed in one of the 30 cases, but disappeared upon discontinuation of SPFX. Clinical laboratory analysis revealed a slight rise serum creatinine in one case.