泌尿器科領域における sparfloxacin の基礎的および臨床的検討

高木伸介・荒川創一・松本 修・守殿貞夫 神戸大学医学部泌尿器科学教室*

> 広岡九兵衛 関西労災病院泌尿器科

濱見 学 兵庫県立尼崎病院泌尿器科

梅津敬一・石神**襄次** 国立神戸病院泌尿器科

大前博志·原 信二 原泌尿器科病院

片岡頌雄 西脇市立西脇病院泌尿器科 大島秀夫 兵庫県立加古川病院泌尿器科

> 三田俊彦 三田寺杣泌尿器科医院

斉藤宗吾 三聖病院泌尿器科

末光 浩 末光病院泌尿器科

浜口穀樹・龍見 明 龍見泌尿器科病院

片 岡陳正 神戸大学医療技術短期大学部

自他覚的副作用は、発疹1例と上腹部不快感・胃もたれ1例を認めたが、いずれも軽度でかつ一過性であった。臨床検査成績では1例に GPT と BUN の軽度上昇を認めた。以上の成績より、本剤は尿路・性器感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられる。

Key words: Sparfloxacin, MIC, 尿路性器感染症

Sparfloxacin は大日本製薬㈱で開発された新しい経口用ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である。本剤の抗菌力は既存のピリドンカルボン酸系薬剤の中では最も強い部類に属し、グラム陽性菌、グラム陰性菌、クラミジア、結核菌ならびに非定型抗酸菌などに対して広範なスペクトラムを有する。今回我々は泌尿器科領域における本剤の有用性を基礎的および臨床的に検討したのでその成績を報告する。

I. 試 験 方 法

1. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

神戸大学泌尿器科およびその関連病院において 1989 年に sexually transmitted disease (STD) 性尿道炎 患者より分離された Neisseria gonorrhoeae 47 株およ び Chlamydia trachomatis 34 株に対する sparfloxacin (SPFX) の MIC を測定した。対照薬剤として N. gonorrhoeae については ofloxacin (OFLX)と cefixime (CFIX) を、C. trachomatisについては OFLX と minocycline (MINO) を用いた。

MIC の測定法;

1) N. gonorrhoeae

^{*〒650} 神戸市中央区楠町7-5-1

		MIC (μg/ml)								MIC	MIC.										
Drugs	≤0,0008	0. 0016	0. 0031	0. 0063	0. 0125	0, 025	0,05	0.10	0, 20	0, 39	0, 78	1.56	8, 13	6, 25	12.5	25	50	100	100 <	MIC.	MICes
Sparfloxacin	5	14	13	11	2		1	1												0.0031	0, 0063
Ofloxacin		1	6	7	15	10	6	1		1										0, 0125	0. 05
Cefixime	5	4	17	11	6	3			1											0. 0031	0. 0125

Table 1. MICs of sparfloxacin and other antibiotics against Neisseria gonorrhoeae (47 strains)

1%の Yeast Autslysate Supplement (Oxoid) を加えたサイアーマーチン改良基礎培地 (ニッスイ) で N. gonorrhoeae 株を 48 時間培養後、Minitek Neisseria broth (BBL, USA) に suspension した。これを原液(McFarland 1) として 100 倍希釈を行い、接種菌液 (10°CFU/ml) とした。この菌液を薬剤含有同培地に1白金耳接種し、37℃で 24 時間ローソク培養を行い、MICを測定した。

2) C. trachomatis

日本化学療法学会クラミジア感受性測定法¹¹に準じて MICを測定した。

2. 臨床的検討

1) 投与対象と投与方法

1988年5月から1989年11月までに、神戸大学医学 部附属病院およびその協力機関10施設の泌尿器科にて 診断された感染症115例を対象とした。その内訳は急性 単純性膀胱炎2例、複雑性尿路感染症10例、急性前立 腺炎6例、慢性前立腺炎18例、淋菌性尿道炎24例、ク ラミジア(C. trachomatis)性尿道炎21例および非淋 菌性非クラミジア性尿道炎が34例であった。

投与方法は、急性単純性膀胱炎(acute uncomplicated cystitis, AUC)には1回50~100 mg を、複雑性尿路感染症(complicated urinary tract infection, C-UTI)には1回100~300 mg をともに1日1回経口投与した。また急性前立腺炎(acute prostatitis, AP)には1回100~200 mg を、慢性前立腺炎(chronic prostatitis, CP)には1回100~300 mg をともに1日1~2回経口投与した。さらに尿道炎に対しては淋菌性尿道炎(gonococcal urethritis, GU), クラミジア性尿道炎(chlamydial urethritis, CU), その他の尿道炎のいずれも1回150 mgを1日1回投与した。投与期間はAUCで3~7日, C-UTIで5~14日, APで7~27日, CPで14~43日, GUで4~16日, CUで3~28日, その他の尿道炎で4~22日であった。

2) 臨床効果,安全性の評価

臨床効果は UTI 薬効評価基準(第3版および第3版

追補、以下 UTI 基準とする)²⁾ に準じて判定した。すなわち、原則として AUC では 3 日、C - UTI では5 日、AP では7日、CP では14 日、GU では3 日、C U では7日および14 日、その他の尿道炎では投与7日または14 日後に薬効を評価した。安全性については、自他覚的副作用および投与開始前と終了後の末梢血一般検査、生化学検査値の変動により評価した。なお、尿道炎では再発の有無につき検討した。

Ⅱ. 結 果

1. N. gonorrhoeae および C. trachomatis に対する MIC

1) N. gonorrhoeae に対するMIC (Table 1)

SPFX の MIC は \leq 0.0008 μ g/ml から 0.10 μ g/ml に分布し、その MIC $_{50}$ は 0.0031 μ g/ml, MIC $_{50}$ は 0.0063 μ g/ml であった。一方,OFLX の MIC $_{50}$ は 0.0125 μ g/ml,MIC $_{50}$ は 0.0125 μ g/ml,MIC $_{50}$ は 0.0125 μ g/ml,CFIX ではそれぞれ 0.0031 μ g/ml と 0.0125 μ g/ml であり,SPFX は OFLX より 4 ~ 8 倍,CFIX より 1 ~ 2 倍優れていた。

2) C. trachomatis に対するMIC (Table 2)

SPFX の MIC は $0.031~\mu$ g/ml から $0.063~\mu$ g/ml に分布し、MICsoおよび MICsoともに $0.063~\mu$ g/ml であった。OFLX の MICsoは $0.5~\mu$ g/ml、MICsoは $1~\mu$ g/ml、MINO ではいずれも $0.031~\mu$ g/ml であり、SPFX は MINO よりやや劣るものの、OFLX より $8\sim16~$ 倍強い抗菌力を示した。

2. 臨床効果

1)急性単純性膀胱炎

AUC 2 例の一覧を Table 3 に示す。 1 例のみ UTI 基準に合致し、その総合臨床効果は有効であった。

2) 複雑性尿路感染症

C-UTI 10 例中 UTI 基準合致例は 6 例で、複雑性腎盂腎炎 1 例、複雑性膀胱炎 5 例であった。そのうち、膿尿が正常化または改善した症例は 3 例、細菌尿が陰性化、減少または菌交代した症例は 4 例であった。総合臨

Table 2. MICs of sparfloxacin and other antibiotics against Chlamydia trachomatis (34 strains)

Drugs			MI	C (µg/	ml)			MIC	MIC
	0, 016	0. 031	0. 063	0. 125	0. 25	0.5	1	W11C 5 0	WIIC ₉₀
Sparfloxacin		8	26					0.063	0.063
Ofloxacin						25	9	0. 5	1
Minocycline	13	20	1					0. 031	0. 031

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

C					ment			Ва	cteriuria		Evalu	ation	6:1
Case no.	Age	Sex	Diagnosis	dose mg×/day	duration (day)	Symptoms Pyuria	species	count	MIC	UTI	Dr	Side effect	
					_	#	#	E. coli	10 ⁷	0.0125≧			7 1
1	24	F	AUC	50×1	7	-	-	S. agalactiae	104	0.1	moderate*	excellent	(-)
•		173	4770	100.41		#	#	(-)					()
2	80	F	AUC	100×1	3	-	-	(-)				excellent	(-)

evaluated on Day-3

AUC: acute uncomplicated cystitis

Table 4. Overall clinical efficacy of sparfloxacin in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	2		1	3
Decreased				
Replaced		1		1
Unchanged			2	2
Effect on pyuria	2	1	3	patient total
Excellent		2	overall	efficacy rate
Moderate		2		4/6 × 1/4.
Poor (or f	ailure)	2		66.7%)

床効果は,著効 2 例,有効 2 例,無効 2 例であった (Table 4)。

UTI 基準による病態群別にみると2群1例, 4群2例, 6群3例であり,総合臨床効果は,単独菌感染3例

中2例,複数菌感染3例中2例が有効以上であった。な おカテーテル留置症例はなかった(Table 5)。

これら C-UTI 6 例における細菌学的効果をみると、 投与前分離菌は 9 菌種 12 株で、うち菌消失率は 75%で

Table 5.	Overall clinical	efficacy of	sparfloxacin	classified b	by type of	infection
----------	------------------	-------------	--------------	--------------	------------	-----------

	Group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
	group 1 (indwelling catheter)	,				
	group 2 (post-prostatectomy)	1			1	0/1
infection _	group 3 (upper UTI)					
	group 4 (lower UTI)	2	1	1		2/2
	sub-total	3	1	1	1	2/3
	group 5 (indwelling catheter)					
Polymicrobial infection	group 6 (no indwelling catheter)	3	1	1	1	2/3
sub-total		3	1	1	1	2/3
	Total	6	2	2	2	4/6

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to sparfloxacin treatment in complicated UTI

71-4-		M	IC (μg	(ml)	Inocul	lum siz	e 10 ⁶ ba	acteria/	ml		Not	
Isolate	≦0.39	0. 78	1. 56	3. 13	6. 25	12. 5	25	50	100	>100	done	Total
S. epidermidis				0/1								0/1
S. haemolyticus				1/1								1/1
E. faecalis	1/1											1/1
E. faecium								0/1				0/1
E. coli	3/3											3/3
C. freundii	1/1											1/1
K. pneumoniae	1/1			0/1								1/2
S. marcescens						1/1						1/1
A. faecalis									1/1			1/1
Total	6/6			1/3		1/1		0/1	1/1			9/12 (75.0%)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

あり Staphylococcus epidermidis. Enterococcus faecium および Klebsiella pneumoniae 各 1 株が存続した。MIC と歯消失との関係をみると、12 株が 100 μ g/ml 以下に分布し、半数の 6 株の MIC が 0.39 μ g/ml 以下であったが、存続していた 3 株の MIC は、S. epidermidisと K. pneumoniae が 3.13 μ g/ml、E. faecium が 50 μ g/ml であった(Table 6)。投与後出現歯は 6 例中 2 例(S. epidermidis 1 株と

Pseudomonas aeruginosa 1株) に認められた。

3)急性前立腺炎

AP 6 例中 UTI 基準合致例は 3 例であり、総合臨床効果は、著効 2 例、有効 1 例であった。起炎菌は 3 例とも Escherichia coli でMIC はそれぞれ 12.5、0.05、0.025 μ g/ml であり、全株除菌されていた。なお UTI 基準に合致しない 3 例の主治医判定は著効 2 例、有効 1 例であった。

In alaka		M	IC (µg	(ml)	Inoculum size 10 ⁸ bacteria/ml						Not	
Isolate	≤ 0,39	0.78	1.56	3. 13	6. 25	12.5	25	50	100	>100	done	Total
S. aureus	1/1											1/1
S. epidermidis				0/1								0/1
S. agalactiae			2/2	1/1								3/3
E. coli	0/1											0/1
E. aerogenes	0/1											0/1
Total	1/3		2/2	1/2								4/7

Table 7. Relation between MIC and bacteriological response to sparfloxacin treatment in chronic prostatitis

No. of strains cradicated/no. of strains isolated

Table 8. Overall clinical efficacy of sparfloxacin in gonococcal urethritis (at 3rd day)

WBC in smear or VB,	Cleared	Unchanged	Effect on N. gonorrhoeae
Eliminated	10	7	17 (100%)
Unchanged			
Effect on WBC	10 (58.8%)	7 (41.2%)	patient total 17
Excellent		10 (58. 8%)	
Moderate		7	overall efficacy rate 17/17 (100%)
Poor (or fail	ure)	0	,

4)慢性前立腺炎

CP 18 例中 UTI 基準合致例は 4 例であり、総合臨床 効果は、著効 1 例、有効 2 例、無効 1 例であった。

起炎菌は 5 菌種 7 株が分離され、そのうち S. epidermidis, E. coli, Enterobacter aerogenes 各 1 株が除菌されず、除菌率は 57.1%であった。MIC と菌の消失率との関係をみると、全株とも MIC は 3.13 μ g/ml 以下に分布していたが、存続していた 3 株のMIC は S. epidermidis 3.13 μ g/ml, E. coli 0.025 μ g/ml, E. aerogenes 0.1 μ g/ml という結果であった(Table 7)。なお UTI 基準に合致しなかった 14 例の主治医判定では著効 1 例、有効 8 例、やや有効 4 例,無効 1 例で有効率は 64.3%であった。

5) 淋菌性尿道炎

GU 24 例の 3 日目の UTI 基準合致例は 17例であり、 総合臨床効果は、著効 10 例、有効 7 例で有効率は 100 % であった (Table 8)。なお UTI 基準に合致しな かった 7 例の主治医判定では著効 5 例、有効 1 例、やや 有効 1 例であった。

またこのうちクラミジア混合感染例が8例あり、これらの症例についてはクラミジアの消長についても検討した。その結果、7日目(8例)、14日目(3例)とも全例でクラミジアは消失していた。またスミアまたは初尿中の白血球も消失していた。

6) クラミジア性尿道炎

CU 21 例の7日目の UTI 基準合致例は 17 例であ

Table 9. Overall clin	ical efficacy o	f sparfloxacin	in chlamydia	l urethritis	(at 7th day)
-----------------------	-----------------	----------------	--------------	--------------	-------------	---

	• -	<u>=</u>		
WBC in smear or VB ₁	Cleared	Unchanged	Effect on C. trachomatis	
Eliminated	10	7	17 (100%)	
Unchanged				
Effect on WBC	10 (58.8%)	7 (41.2%)	patient total 17	
Excellent		10 (58. 8%)		
Moderate		7	overall efficacy rate 17/17 (100%)	
Poor (or fai	lure)	0		

Table 10. Overall clinical efficacy of sparfloxacin in chlamydial urethritis (at 14th day)

WBC in smear or VB ₁	Cleared	Unchanged	Effect on C. trachomatis	
Eliminated	8	4	12 (100%)	
Unchanged				
Effect on WBC	8 (66.7%)	4 (33. 3%)	patient total 12	
Excellent		8 (66. 7%)		
Moderate		4	overall efficacy rate 12/12 (100%)	
Poor (or fai	lure)	0	(100/0)	

り, 総合臨床効果は, 著効 10 例, 有効 7 例で有効率は 100%であった (Table 9)。なお UTI 基準に合致しなかった 4 例の主治医判定は有効 3 例, 不明 1 例であった。

14 日目の UTI 基準合致例は 12 例であり、総合臨床効果は、著効 8 例、有効 4 例で有効率は 100%であった (Table 10)。

7) クラミジア性尿道炎の再発

タラミジアが検出された症例について自覚症状、 WBC、菌検出の有無から再発について検討した。クラミジア性尿道炎 21 例のうち投与終了後 7 日目前後に検 討されている症例が 9 例あり、いずれも再発はなかった (うち1例菌検索なし)。また、投与終了後14日前後に 検討されている症例は8例あり、いずれも再発はみられ なかった(うち7例菌検索なし)。

次に、淋菌との混合感染例 8 例の投与終了後 7 日目前 後に検討された 2 例はいずれも再発はなかった。投与終 了後 14 日前後に検討された 2 例でも再発はみられず (うち 1 例菌検索なし)、1 例については投与終了後 21 日目も再発は見られなかった (菌検索なし) (Table 11)。

8) 非淋菌性非クラミジア性尿道炎

投与開始前に淋菌およびクラミジアが検出されなかった 34 例の主治医判定による臨床効果は著効 15 例, 有効 15 例, 無効 4 例で有効率 88.2%であった。

Table 11. I	Recurrence
-------------	------------

	No. of patients	Recurrence	after 7 days (6~9)	after 14 days (11~16)	after 21 days
Chlamydial urethritis		no recurrence	ð*;	8*2	
	21	recurrence	0 ,	0	
		not tested	12	13	
Gonococcal urethritis (+Chlamydia)		no recurrence	2	2*1	1**
	8	recurrence	0	0	0
		not tested	6	в	7

- *1 bacteriological examination not performed in 1 case
- *2 bacteriological examination not performed in 7 cases
- *3 bacteriological examination not performed

2. 安全性

安全性を検討し得た 115 例中,本剤によると思われる 自他覚的副作用のみられたものは 2 例(1.7%)で発疹 1 例と上腹部不快感・胃もたれ 1 例であった。

臨床検査値を検討し得た9例中,本剤によると思われる検査値の異常変動の認められた症例は1例(11.1%)で,GPTとBUNの軽度上昇がみられた。これらの自他覚的副作用および臨床検査値異常変動は軽度かつ一過性で、臨床上特に問題となるものはなかった。

Ⅲ. 考 察

新しい経口用ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である SPFX は既存のピリドンカルボン酸系薬剤の中では抗菌力が最も強い部類に属し、泌尿器科領域においても優れた効果が期待される薬剤である。特に、本剤はグラム 陽性菌およびグラム陰性菌に対して、従来の同系統剤より抗菌力が増強されているのみならず、N. gonorrhoeae や C. trachomatis に対しても強い抗菌力を有する点が特徴である。また、健常成人における本剤 300 mg 経口単回投与時の薬動力学的パラメーターは C_{max} 0.79 μ g/ml, T_{max} 4.0 h, $T_{1/2}$ 17.9 h³⁾ と吸収はやや遅いが、有効血中濃度の持続時間が長く、1日1回投与が標準用法となり得ると考えられている。さらに本剤は組織移行性が良好で、前立腺の組織移行についても Takeuchiらいの報告によれば、200 mg 単回投与においてピーク時の6時間後には組織濃度 1.35 μ g/g, 血清比 1.37 と

いう高い値が得られている。

このように本剤は尿路感染症、細菌性前立腺炎および各種尿道炎に対する有効性が期待されることから、今回我々は主に N. gonorrhoeae および C. trachomatis に対する抗菌力を検討するとともに、各種の尿路性器感染症に対する臨床的検討を行った。

その結果、本剤の N. gonorrhoeae および C. trachomatis に対する抗菌力は極めて強く、その $MIC_{\bullet 0}$ はそれぞれ $0.0063~\mu g/ml$, $0.063~\mu g/ml$ であり、N. gonorrhoeae に対しては OFLX より 8 倍、CFIX より 2 倍強かった。C. trachomatis に対する抗菌力は MINO にほぼ匹敵し、OFLX よりも 16 倍強かった。

複雑性尿路感染症については、 $1 \oplus 1 \oplus 100 \sim 300$ mg $5 \oplus 100$ H を $1 \oplus$

急性前立腺炎のうち UTI 基準に合致した 3 例の7日目の有効率は 100%であった。そのうち1日1回投与例は1 例であり、臨床効果は有効であった。また、慢性前立腺炎で UTI 基準に合致した 4 例の有効率は 75%であり、そのうち1日1回投与例は 3 例で、著効、有効および無効各1 例であった。これら細菌性前立腺炎について

は、検討症例が少なく、さらに症例を増やして検討する 必要があると思われるが、今回の少数例の検討からは、 1日1回投与でその有効性が期待できると思われた。

UTI 基準に合致する淋菌性尿道炎 17 例およびクラミジア性尿道炎 17 例は、全例 1 日 1 回 150 mg 投与により有効率 100%、また淋菌とクラミジアとの混合感染症例においても有効率は 100%であり、本剤は淋菌性およびクラミジア性尿道炎に対し 1 日 1 回投与で充分な効果が期待できると思われた。

副作用に関しては、その発現率が 1.7%と、新薬シンポジウム³⁾ における全体の成績 (4.8%) より低く、その内容に特別なものはみられなかった。臨床検査値異常変動が 1 例みられたが、一遇性であり、特別の問題はないものと考えられた。

以上の結果から、sparfloxacin は UTI や urethritis に対し1日1回投与ですぐれた成績を示し、尿路・性器 感染症に対して有用性の高いかつ他の新キノロン薬と比べ安全な薬剤と考えられる。

文 献

- クラミジア薬剤感受性測定法検討委員会(委員長:熊本悦明):クラミジア薬剤感受性測定マニュアル。Chemotherapy 37:1303~1313, 1989
- 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
- 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
- Takeuchi T, Doi T, Hayashi H, Ito Y, Kanematsu M and Kawada Y: Penetration of sparfloxacin into prostatic tissue. 3 rd Int Symp New Quinolones, Vancouver, July 12~ 14, 1990

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON SPARFLOXACIN IN THE FIELD OF UROLOGY

Shinsuke Takagi, Soichi Arakawa, Osamu Matsumoto and Sadao Kamidono Department of Urology, Kobe University, School of Medicine 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650, Japan

Kyubei Hirooka Department of Urology, Kansai Rosai Hospital

Gaku Hamami Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

> Keiichi Umezu and Joji Ishigami Department of Urology, Kobe National Hospital

> > Hiroshi Omae and Shinji Hara Hara Urological Hospital

Nobuo Kataoka Department of Urology, Nishiwaki City Hospital

Hideo Oshima
Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital

Toshihiko Mita Mita & Terasoma Urological Clinic

Sogo Saito Department of Urology, Sansei Hospital

Hiroshi Suemitsu
Department of Urology, Suemitsu Hospital

Takeki Hamaguchi and Akira Tatsumi Tatsumi Urological Hospital

Nobumasa Kataoka
Department of Medical Technology, Kobe University

Sparfloxacin (SPFX), a new pyridonecarboxylic acid derivative antimicrobial, was measured for the activity against both clinically isolated chlamydial and gonococcal strains, and also evaluated for the clinical efficacy in patients infected with the microbials.

The MIC₀₀ value measured for Neisseria gonorrhoeae was 0.0063 μ g/ml and 0.063 μ g/ml for Chlamydia trachomatis, the values being 8 and 16 times more potent than those of ofloxacin, respectively.

The patients consisted of two with acute uncomplicated cystitis, 10 with complicated urinary tract infection, 6 with acute prostatitis, 18 with chronic prostatitis, 24 with gonococcal urethritis, 21 with chlamydial urethritis and 34 with other urethritis.

The overall effectiveness rate (excellent plus moderate) in the evaluable 48 cases according to the criteria of the Japanese UTI Committee was as follows: 100% in 1 case with acute uncomplicated cystitis (moderate, 1), 66.7% in 6 with complicated urinary tract infection (excellent, 2; moderate, 2; poor, 2), 100% in 3 cases with acute prostatitis (excellent, 2; moderate, 1), 75% in 4 patients with chronic prostatitis (excellent, 1; moderate, 2; poor, 1), 100% in 17 patients with gonococcal urethritis (excellent, 10; moderate, 7), and 100% in 17 patients with chlamydial urethritis (excellent, 10; moderate, 7).

The adverse effects were observed in one case with eruption and in one case with abdominal discomfort and heavy stomach feeling. Slight increases in GPT and BUN values were found in another one case.

These results indicate that SPFX is highly useful in the treatment of urinary tract and genital infections.