

外科領域における sparfloxacin (SPFX) の基礎的・臨床的検討

佐藤 毅・岩井重富・国松正彦・古畑 久
 加藤高明・泉 正隆・千島由朗・田中日出和
 李 吉来・阿久津昌久・新井尚之・田中 隆
 日本大学医学部第二外科学教室*

新しく開発された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤 sparfloxacin (SPFX) について基礎的、臨床的検討を行い以下の結果を得た。

基礎的検討では、当教室保存の臨床分離株 5 菌種に対する本剤の MIC を測定し、ciprofloxacin (CPF), ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), lomefloxacin (LFLX), tosufloxacin (TFLX) と比較検討した (接種菌量 10^6 /ml)。その結果、SPFX の MIC は *Escherichia coli* (20 株) に対しては $0.0063 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 MIC_{50} 、 MIC_{90} はそれぞれ 0.025 、 $0.05 \mu\text{g/ml}$ であり、CPF、TFLX と同様に優れた抗菌活性を示した。また、*Klebsiella pneumoniae* (25 株) については $0.0125 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、*Escherichia coli* と同様に CPF、TFLX とほぼ同等の抗菌活性を示した。*Enterobacter cloacae* (23 株) に対しては $0.025 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 MIC_{50} 、 MIC_{90} はそれぞれ 0.05 、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ であり他剤より優れていた。*Pseudomonas aeruginosa* (25 株) に対しては $0.4 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CPF、TFLX に次ぐ抗菌活性を示し、OFLX、LFLX より優れていた。また、*Bacteroides fragilis* (27 株) に対しては TFLX に次ぐ抗菌活性を示し、その他の薬剤より優れていた。

臨床的検討では、皮膚軟部組織感染を主体とする外科領域感染症 12 例 (瘡 2 例、化膿性粉瘤 3 例、癰疽 2 例、乳腺炎 2 例、皮下膿瘍 2 例、創感染 1 例) に 1 日 $200 \sim 300 \text{ mg}$ (2 ~ 3 回分割) を投与した。その結果、12 例中著効、有効ともに 5 例、やや有効 2 例で 83.3% の有効率 (有効以上の割合) であった。副作用は全く認められなかった。

以上により、本剤は外科領域感染症に対して安全かつ有用な抗菌剤であると考えられた。

Key words : Sparfloxacin, ピリドンカルボン酸系抗菌剤, MIC, 外科領域感染症

Sparfloxacin (SPFX) は、大日本製薬 (株) で開発された新しい経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤である。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌などに対し広範囲の抗菌スペクトルを有し、従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤より強い抗菌力を示すとされている^{1, 2)}。また、消化管からの吸収は良好であり、消失半減期は約 16 時間と長く³⁾、組織移行性も良好である⁴⁾。我々は、当科臨床分離保存株に対する抗菌性を他のピリドンカルボン酸系抗菌剤と比較検討するとともに、外科領域感染症に対して本剤を投与し、以下の結果を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

当科保存の臨床分離株 5 菌種を用い、sparfloxacin

の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法⁵⁾に従って測定した。比較対照薬剤は、ciprofloxacin (CPF), ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), lomefloxacin (LFLX), tosufloxacin (TFLX) である。なお、接種菌量は 10^6 cells/ml とした。

2. 成績

本剤の抗菌活性の成績を Table 1 に示す。

1) *Escherichia coli*

E. coli 20 株に対する本剤の MIC は $0.0063 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 MIC_{50} および MIC_{90} はそれぞれ $0.025 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.05 \mu\text{g/ml}$ であり、CPF、TFLX とほぼ同等の優れた抗菌活性を示した。

2) *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae 25 株については $0.0125 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 MIC_{50} 、 MIC_{90} はそれぞれ $0.05 \mu\text{g/ml}$ 、 0.2

*〒173 東京都板橋区大谷 1 丁目 30-1

Table 1. Antibacterial activities of sparfloxacin and reference compounds

Organisms (number)	Agents	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>E. coli</i> (20)	sparfloxacin	0.0063~0.1	0.025	0.05
	norfloxacin	0.025~0.1	0.1	0.1
	ofloxacin	0.025~0.1	0.1	0.1
	ciprofloxacin	0.0125~0.05	0.025	0.025
	lomefloxacin	0.05~0.4	0.1	0.2
	tosufloxacin	0.0063~0.1	0.025	0.05
<i>K. pneumoniae</i> (25)	sparfloxacin	0.0125~1.56	0.05	0.2
	norfloxacin	0.05~3.13	0.1	0.2
	ofloxacin	0.05~3.13	0.1	0.8
	ciprofloxacin	0.0125~1.56	0.05	0.2
	lomefloxacin	0.05~3.13	0.2	0.8
	tosufloxacin	0.0125~1.56	0.05	0.1
<i>E. cloacae</i> (23)	sparfloxacin	0.025~12.5	0.05	0.2
	norfloxacin	0.025~3.13	0.2	0.4
	ofloxacin	0.05~3.13	0.1	0.4
	ciprofloxacin	0.0125~1.56	0.05	0.8
	lomefloxacin	0.1~6.25	0.2	6.25
	tosufloxacin	0.0125~3.13	0.05	0.8
<i>P. aeruginosa</i> (25)	sparfloxacin	0.4~3.13	0.8	1.56
	norfloxacin	0.4~3.13	0.8	1.56
	ofloxacin	0.8~6.25	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.1~0.8	0.2	0.4
	lomefloxacin	0.8~6.25	1.56	3.13
	tosufloxacin	0.1~0.8	0.4	0.8
<i>B. fragilis</i> (27)	sparfloxacin	0.4~3.13	1.56	1.56
	norfloxacin	25.0~>50.0	50.0	>50.0
	ofloxacin	3.13~12.5	3.13	6.25
	ciprofloxacin	3.13~50.0	6.25	25.0
	lomefloxacin	6.25~50.0	12.5	25.0
	tosufloxacin	0.2~1.56	0.4	0.8

$\mu\text{g/ml}$ であり、CPF_X、TFL_X とほぼ同等の抗菌活性を示した。

3) *Enterobacter cloacae*

E. cloacae 23 株に対する本剤の MIC は 0.025~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ および MIC₉₀ はそれぞれ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。CPF_X、TFL_X の MIC₅₀ は共に 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ は各々 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、本剤の方が優れていた。

4) *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa 25 株に対する本剤の MIC は 0.4~

3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀ および MIC₉₀ はそれぞれ 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 、1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。これは、CPF_X (MIC₅₀: 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀: 0.4 $\mu\text{g/ml}$)、TFL_X (MIC₅₀: 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀: 0.8 $\mu\text{g/ml}$) に次ぐ成績であり、OFL_X、LFL_X より優れ、NFL_X と同等であった。

5) *Bacteroides fragilis*

B. fragilis 27 株に対しては 0.4~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀ は共に 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。これは TFL_X (MIC₅₀: 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 、

Table 2. Clinical efficacy of sparfloxacin

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dosage (mg×times)	Duration (days)	Organisms	Incision	Efficacy	Side effects
1	T.N.	22	M	furuncle	100×2	3	Staph. coag. (-) Anaerobic GPC → (-) Anaerobic GPR	(+)	good	(-)
2	K.S.	52	M	furuncle	100×3	5	Staph. coag. (+) α-Streptococcus Veillonella spp. → (-) Anaerobic GPC	(+)	good	(-)
3	M.F.	23	F	purulent atheroma	100×2	7	Micrococcus spp → NT Anaerobic GPC	(+)	good	(-)
4	K.S.	51	M	purulent atheroma	100×2	5	GPC Corynebacterium spp. → NT	(+)	fair	(-)
5	S.E.	63	M	purulent atheroma	150×2	5	Anaerobic GPC → NT	(+)	good	(-)
6	T.K.	19	M	felon	100×2	5	Staph. coag (+) → (-)	(+)	good	(-)
7	S.H.	54	M	felon	150×2	5	NT	(-)	excellent	(-)
8	M.N.	60	F	abscess	150×2	5	NT	(-)	excellent	(-)
9	K.H.	28	M	periproctal abscess	150×2	7	NT	(-)	excellent	(-)
10	Y.T.	32	F	wound infection	100×3	5	Staph. coag. (-) → Staph. coag (+) Staph. coag. (+)	(-)	fair	(-)
11	F.K.	41	F	mastitis	100×3	5	NT	(-)	excellent	(-)
12	Y.K.	39	F	mastitis	100×3	5	Staph. coag. (+) → NT	(+)	excellent	(-)

NT : not tested GPC : Gram-positive cocci GPR : Gram-positive rods

MIC₉₀ : 0.8 μg/ml) に次ぐ成績であり、その他の薬剤より 4～32 倍優れていた。

II. 臨床的検討

1. 対象

平成元年 3 月から 11 月までに当科を受診した感染症患者で同意の得られた 12 症例を対象とした。

2. 方法

本剤 1 回 100～150 mg を 1 日 2～3 回経口投与した。

3. 判定基準

臨床効果は、自覚症状としての疼痛、他覚所見としての発赤、腫脹、熱感、排膿、硬結および体温の推移により、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階または「判定不能」で判定した。

4. 成績

症例の内訳を Table 2 に示す。性別は男性 7 例、女性 5 例、年齢は 19 歳から 63 歳であり平均 40.3 歳で

あった。投与期間は 3～7 日であった。疾患の内訳は、癰 2 例、化膿性粉瘤 3 例、癰疽 2 例、乳腺炎 2 例、皮下膿瘍 2 例、創感染 1 例であった。

用量別では 200 mg/日が 4 例、300 mg/日が 8 例であり、1 日投与回数別では 2 回が 8 例、3 回が 4 例であった。

臨床効果判定の成績を Table 3 に示す。著効 5 例、有効 5 例、やや有効 2 例であり、有効率は 83.3% (10 例/12 例) であった。

さらに臨床効果を切開の有無別で検討した結果を Table 4 に示す。切開「有り」の 7 例中有効以上は 6 例、有効率 85.7% であったのに対し、「無し」では 5 例中 4 例が著効であり、著効例の割合も高かった。

SPFX 投与症例から分離された起炎菌は 9 種 16 株であり、*Staphylococcus coagulase* (+) 4 株、*Staphylococcus coagulase* (-) 2 株、*α-Streptococcus* 1 株、Gram-positive cocci (GPC) 1 株、Anaerobic GPC 4 株、Anaerobic GPR 1 株、*Veillonella* sp. 1

Table 3. Clinical efficacy of sparfloxacin

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy		
		excellent	good	fair
Furuncle	2		2	
Purulent atheroma	3		2	1
Felon	2	1	1	
Abscess	2	2		
Wound infection	1			1
Mastitis	2	2		
Total	12	5	5	2

Table 4. Clinical efficacy of sparfloxacin to the cases treated with or without incision

Incision	No. of cases	Clinical efficacy		
		excellent	good	fair
with	7	1	5	1
without	5	4		1
Total	12	5	5	2

株, *Micrococcus* sp. 1 株, *Corynebacterium* sp. 1 株であった。本剤投与によるこれらの菌の消長を検討した結果, *Staphylococcus coagulase*(+) は消失 2 株, 不変 1 株, 不明 1 株であり, *Staphylococcus coagulase* (-), α -*Streptococcus*, Anaerobic GPR, *Veillonella* sp. は全て消失であった。また, Anaerobic GPC は消失 2 株, 不明 2 株であり, *Micrococcus* sp., *Corynebacterium* sp., GPC は両株とも不明であった。従って消長が不明の 6 株を除いた消失率は 90.0% (9 株/10 株) であった。

5. 副作用および臨床検査

副作用と考えられる臨床症状は認められなかった。臨床検査については投与後に全例共実施し得なかった。

Ⅲ. 考 察

今回, 著者らは当科保存の臨床分離株を使用し, CPF, OFL, NFL, LFL, TFL を対照薬として本剤の抗菌活性の検討を行った。

その結果, *E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては CPF, TFL とほぼ同等に優れ, *E. cloacae* に対しては最も優れる成績であった。*P. aeruginosa* に対しては CPF, TFL より少し弱く, その他の対照薬と比べて同等以上であった。*B. fragilis* に対しては TFL

の次に優れていた。また, 本剤と TFL を除く対照薬の MIC は 3.13~>50.0 μ g/ml に分布しており, この菌の薬剤抵抗性が窺えた。これらの結果は中村¹⁾や小島²⁾の報告とも一致しており, 本剤の優れた抗菌力が確認できた。

また, 臨床試験では皮膚軟部組織感染を主体とする 12 例に投与し, 有効以上の割合 (有効率) が 83.3% と経口合成抗菌剤としては満足すべき成績が得られた。

著者らは今回 1 日 2~3 分割投与で検討したが, その強い抗菌力や皮膚組織への移行性の良さ⁶⁾や本剤の $T_{1/2}$ が約 16 時間³⁾であることを考えると, 1 日 1 回投与でも十分な効果が期待できると考えられる。

以上のように, 本剤は広範囲の抗菌スペクトルを有し, 臨床的にも満足すべき結果が得られ, 安全性も問題ないことから経口抗菌剤として高い有用性が期待できる。

文 献

- 1) 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

- 2) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S: *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. Antimicrob Agents Chemother 33 : 1980~1988, 1989
- 3) Kanamaru M, Nakashima M, Uematsu T and Takikuchi Y : Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers. 28th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Abstract 1490, Los Angeles, Oct. 23~26, 1988
- 4) 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
- 5) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改正について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 6) Nogita T and Ishibashi Y : The penetration of sparfloxacin into skin tissues. 3rd Int Symp New Quinolones, Abstract 133, Vancouver, July 12~14, 1990

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF SPARFLOXACIN (SPFX) IN THE FIELD OF SURGICAL INFECTIONS

Takeshi Sato, Shigetomi Iwai, Masahiko Kunimatsu, Hisashi Furuhashi, Koumei Kato, Masataka Izumi, Yoshiaki Chishima, Hidekazu Tanaka, Yoshiyuki Ri, Masahisa Akutsu, Naoyuki Arai and Takashi Tanaka
The Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine
30-1 Kami-machi, Oyaguchi, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

We examined the basic and clinical studies of sparfloxacin, a new oral pyridonecarboxylic acid derivative, in the field of surgical infections and obtained the following results.

We compared the antibacterial activities of sparfloxacin against 5 species clinically isolated with those of other oral antimicrobial agents such as ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin, lomefloxacin and tosufloxacin.

The range of MICs of sparfloxacin for *Escherichia coli* was from 0.0063 to 0.1 $\mu\text{g/ml}$, and the MIC₅₀ and MIC₉₀ were 0.025 $\mu\text{g/ml}$ and 0.05 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The range for *Klebsiella pneumoniae* was from 0.0125 to 1.56 $\mu\text{g/ml}$. The antibacterial activities of sparfloxacin for *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were similar to those of ciprofloxacin and tosufloxacin and were superior to norfloxacin, ofloxacin and lomefloxacin. Sparfloxacin showed the best antibacterial activity for *Enterobacter cloacae* among the tested agents. The range for *Pseudomonas aeruginosa* was from 0.4 to 313 $\mu\text{g/ml}$ and the antimicrobial activity was second to ciprofloxacin and tosufloxacin. Next to tosufloxacin, sparfloxacin showed better antibacterial activity for *Bacteroides fragilis*.

Sparfloxacin was administered to 10 patients with skin and soft tissue infections and 2 patients with mastitis. The clinical efficacy was excellent and good in 10 cases and fair in 2, and the efficacy rate was 83.3%. No adverse reactions were shown.