

外科領域における sparfloxacin の基礎的・臨床的検討

由良二郎・品川長夫・石川 周
真下啓二・鈴井勝也・石原 博
名古屋市立大学第1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 について外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果が得られた。

(1) 抗菌力：外科病巣分離の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC₉₀/MIC₅₀ (μg/ml) はそれぞれ 0.39/25, ≤0.05/0.2, 0.1/0.2, 3.13/25 であった。Ofloxacin との比較では *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対しては本剤が勝り、*Pseudomonas aeruginosa* に対しても感受性株がやや多く認められた。

(2) 胆汁中移行：胆汁中濃度は10例の平均で本剤 200 mg 経口投与後 8 時間で 7.24 μg/ml まで上昇し、血漿中濃度に比べ高値を示した。また、24 時間後でも 5.12 μg/ml と高い値を維持した。

(3) 臨床使用成績：外科的感染症 22 例に使用し、著効 10 例、有効 8 例、やや有効 4 例で有効率 81.8% であった。細菌学的には 30 株中 28 株が消失し、93.3% の消失率であった。また、自覚的副作用はなく、臨床検査値の異常変動は 1 例に軽度の好酸球増多を認めたが、臨床的に問題となることはなかった。

Key words : Sparfloxacin, ピリドンカルボン酸系抗菌剤, 抗菌力, 胆汁中移行, 外科的感染症

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬(株)総合研究所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 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) や肺炎球菌を含むグラム陽性菌、緑膿菌やセラチアを含むグラム陰性菌、嫌気性菌、マイコプラズマ、クラミジア、結核菌、非定型抗酸菌などに対し、幅広い抗菌スペクトルを有し、そ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するとされている。また本剤の血中消失半減期は約 16 時間と長い、連続投与時の蓄積性は認められていない。本剤はすでに急性・亜急性・慢性毒性試験、生殖試験、変異原性試験、抗原性試験、一般薬理試験などの前臨床試験および臨床第一相試験によりその安全性が確認されている¹⁾。

今回我々は本剤の提供を受けて外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、その有用性、安全性について若干の結果を得たので報告する。

I. 対象と方法

1. 抗菌力

1988年から1989年にかけて名古屋市立大学第1外科病棟にて得られた病巣分離保存株のうち、*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* について最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。また、ofloxacin (OFLX)²⁾, methicillin (DMPPC)³⁾, minocycline (MINO)⁴⁾ における MIC も同時に測定し、比較検討した。測定方法は Mueller-Hinton broth を用いた broth micro-dilution method であり、最終接種菌量は 10⁵ 個/ml である。

2. 胆汁中移行

胆石症にて総胆管 T チューブドレナージを施行した 10 例において、食後 30 分の本剤 200 mg を経口投与し、経時的胆汁中移行を検討した。検体としては、薬剤投与後 2, 4, 6, 8, 24 時間後にそれぞれ胆汁と血液を採取して測定に供した。各検体の濃度は高速液体クロマトグラフィー法により測定した。

3. 臨床使用

1989年4月より1990年5月までに教室および関連3施設で治験参加の同意を得られた外科的感染症 22 例に

*〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

Table 1. Antimicrobial activity of sparfloxacin and other antibiotic agents

Isolate (no. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		range	50%	90%	peak value
<i>Staphylococcus aureus</i> (22)	sparfloxacin	$\leq 0.2 \sim 50$	0.39	25	≤ 0.2
	ofloxacin	0.39 \sim 100	1.56	50	0.78
	methicillin	0.39 \sim >100	3.13	>100	1.56
	minocycline	$\leq 0.2 \sim 25$	≤ 0.2	3.13	≤ 0.2
<i>Escherichia coli</i> (21)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	≤ 0.05	0.2	≤ 0.05
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 6.25$	0.1	0.78	0.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (19)	sparfloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.39$	0.1	0.2	0.1
	ofloxacin	0.1 \sim 0.78	0.2	0.39	0.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	sparfloxacin	0.39 \sim 100	3.13	25	3.13
	ofloxacin	0.78 \sim >100	3.13	12.5	3.13

本剤を使用し、その臨床および細菌学的効果と安全性を検討した。なお、試験に先立ち患者に薬物に対するアレルギー既往歴のないことを確認した。対象症例は男性15例、女性7例の計22例で、年齢は16歳から84歳まで、平均50.6歳であった。投与方法は全例1日200mg経口投与とし、1回200mgの1日1回投与が20例、1回100mgの1日2回投与が2例であった。総投与量は800mgから2000mgまで、平均1323mgであった。疾患別にみた症例の内訳は皮下膿瘍5例、感染性粉瘤4例、外傷・熱傷・手術創の二次感染4例、肛門周囲膿瘍3例、癰疽2例、癩2例、乳腺炎1例、蜂巣炎1例である。

臨床効果判定は教室の判定基準にしたがって行った。すなわち、外科的処置の有無に関わらず、著効とは本剤投与3日で主要症状の2/3以上の消失または改善したものの、有効とは投与5日で主要症状の過半数が消失または改善したもの、やや有効とは投与7日で症状になんらかの改善がみられたものとし、無効とは7日間以上の投与にても症状の改善しないもの、あるいは悪化したものとした。細菌学的効果は投与前後に病巣より分離された検出菌を勘案のうえ、起炎菌を推定し、その消長により消失、減少、不変、菌交代の4段階で判定した。なお、排膿が消失し、菌検出が不能となった場合には消失と判定した。

II. 結 果

1. 抗菌力 (Table 1)

S. aureus に対して本剤は2峰性のMICカーブを示

し、22株中13株は0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止されたが、残る9株は6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを呈した。MRSAは22株のうちの9株を占め、これらに対するMICはOFLXでは全株1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上であるのに対し、本剤では5株が0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示した。全体のMIC₅₀は0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は25 $\mu\text{g/ml}$ で、OFLX、DMPPCより優れているが、MINOには劣っていた。

E. coli ではMIC₅₀は0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下、MIC₉₀は0.2 $\mu\text{g/ml}$ で、OFLXのほぼ倍の優れた抗菌力を示した。

K. pneumoniae に対しても本剤は優れた抗菌力を示し、MIC₅₀は0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は0.2 $\mu\text{g/ml}$ で、やはりOFLXのほぼ倍の抗菌活性であった。

P. aeruginosa に対しては本剤のMICは0.39 $\mu\text{g/ml}$ から100 $\mu\text{g/ml}$ までと幅広く分布し、MIC₅₀は3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は25 $\mu\text{g/ml}$ で、OFLXと比較すると本剤の方が感受性株がやや多く認められた。

2. 胆汁中移行 (Fig. 1)

本剤の最高血漿中濃度は投与後4ないし6時間後に0.88から1.80 $\mu\text{g/ml}$ に到達し、10例の平均では、2時間後で0.93 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後で1.15 $\mu\text{g/ml}$ のピークに達し、以後6時間後が1.07 $\mu\text{g/ml}$ 、8時間後が0.91 $\mu\text{g/ml}$ と漸減し、24時間後には0.39 $\mu\text{g/ml}$ を示した。これに対し最高胆汁中濃度は4ないし8時間後に4.2から13.0 $\mu\text{g/ml}$ の値が得られ、10例の平均では2時間後1.43 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後5.83 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後6.45 $\mu\text{g/ml}$ 、8時間後7.24 $\mu\text{g/ml}$ と上昇を続け、24

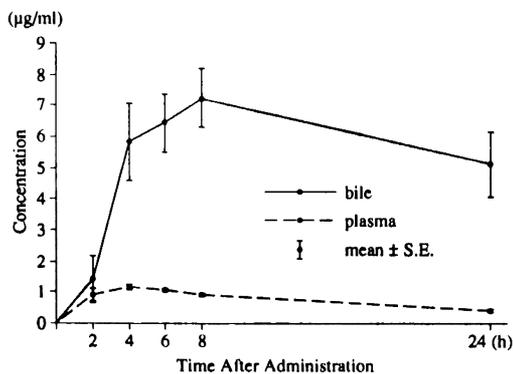


Fig. 1. Plasma and bile levels of sparfloxacin after oral administration of 200 mg (n=10)

時間後でも $5.12 \mu\text{g/ml}$ と比較的高い値を示した。ピーク値の対血漿中濃度比では 3.6 から 13.4 倍, 平均 6.3 倍と血漿中濃度が低いわりに比較的高い胆汁中移行を示した。

3. 臨床使用成績

22 例の臨床効果を疾患別にみると, 皮下膿瘍の 5 例では著効 3 例, 有効 2 例, 感染性粉瘤の 4 例では著効 3 例, やや有効 1 例, 外傷・熱傷・手術創の二次感染 4 例では有効 3 例, やや有効 1 例, 肛門周囲膿瘍の 3 例では有効 1 例, やや有効 2 例, 瘻疽の 2 例は共に著効, 瘻の 2 例では著効 1 例, 有効 1 例, 乳腺炎の 1 例は有効, 蜂巣炎の 1 例は著効で, 全体では著効 10 例, 有効 8 例, やや有効 4 例で無効例はなく, 有効率 81.8% であった (Table 2, 3)。

臨床効果判定でやや有効とされた 4 例について検討を加えると, 感染性粉瘤 1 例, 外傷後の二次感染 1 例, 肛門周囲膿瘍 2 例のいずれもが, 本剤の投与開始後 5 日の時点では十分な効果は認められないが, 他の抗菌剤に変更することなく 7 ないし 10 日後には感染徴候は軽快あるいは消退していた。また, 菌の検索がなされた 3 例では全例消失していることから, これらの症例においては本剤の効果発現に時間を要したものと判断される。

細菌学的効果が判定可能であったのは 19 例で, 消失 15 例, 部分消失 1 例, 存続 1 例, 菌交代 2 例であった。これらの症例から分離された計 30 株の菌の消長を見ると, 好気性グラム陽性球菌の 14 株では 12 株が消失し, 2 株が存続した。好気性グラム陰性桿菌の 6 株と嫌気性菌の 10 株はすべて消失した。全体では消失 28 株, 存続 2 株で消失率 93.3% と極めて良好な結果が得られた (Table 4)。存続したのは皮下膿瘍から分離された

Streptococcus haemolyticus の 1 株と肛門周囲膿瘍の *Enterococcus faecalis* の 1 株で, これらに対する本剤の MIC はそれぞれ $0.025 \mu\text{g/ml}$ と $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり, おおのこの臨床効果は著効, 有効であることから, 常在菌による contamination の可能性は否定できない。一方, 分離された 30 株に対する本剤の抗菌力は MIC $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下が 28 株 93.3% を占めており, 本剤の広範囲にわたる良好な抗菌活性を示している。また, 本剤の投与後に出現した菌は *Streptococcus pyogenes*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Peptostreptococcus anaerobius* の各 1 株ずつで, MIC はいずれも $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。

本剤の投与に際しての自覚的副作用は認められず, また臨床検査値の異常変動は 1 例で好酸球増多を来したがとくに問題となることはなかった。

III. 考 察

新しい経口用ピリトニカルボン酸系抗菌剤である sparfloxacin は, 極めて広範囲にわたる優れた抗菌力と長い血中半減期をその主な特徴とする。

抗菌力については我々の基礎的検討でも, 教室保存の 4 種類の臨床分離株に対して OFLX より良好な結果が得られ, 本剤の優れた抗菌活性が確認された。

一方, 本剤の血漿中濃度は 10 例の平均で 200 mg 投与 4 時間後に $1.15 \mu\text{g/ml}$ の値が得られ, 24 時間後でも $0.39 \mu\text{g/ml}$ が示された。これに対し胆汁中には 10 例の平均で 8 時間後に $7.24 \mu\text{g/ml}$ と血漿中に比べ高い濃度で移行し, また, 長い半減期を反映して 24 時間後でも $5.12 \mu\text{g/ml}$ と十分に抗菌活性の期待できる濃度が維持されていた。

200 mg 1 日 1 回投与例が大部分を占める臨床的検討においても, 総合臨床効果で 81.8% の有効率で無効例はなく, 細菌学的にも 93.3% の消失率と良好な結果が得られた。安全性については, 1 例で軽度の好酸球増多を認めたが自覚的副作用はなく, 今回の検討においてはとくに問題となることはなかった。

以上の結果から sparfloxacin は経口摂取可能な外科領域感染症例に対して広い範囲にわたって, 1 日 1 回投与で良好な臨床効果が期待できる優れた抗菌剤と考えられる。胆道感染に対しても, 今回は臨床例での検討はできなかったが, その優れた抗菌力と良好な胆汁中移行から判断して, よい適応となることが推察される。

〈関係協力機関〉

員弁厚生病院外科

Table 2-1. Clinical results of sparfloxacin therapy

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Severity	Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dose ($\text{mg} \times \text{times/day} \times \text{days}$)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Abnormal laboratory findings	Adverse reactions
1 S.Y.	47 M	subcutaneous abscess	(-)	moderate	<i>E. cloacae</i> <i>S. intermedius</i> ↓ (-)	0.1 0.78	100 × 2 × 5	1	good	eradicated	eosino 4 → 12	(-)
2 H.T.	76 M	subcutaneous abscess	(-)	moderate	<i>S. haemolyticus</i> ↓ <i>S. haemolyticus</i>	0.025 0.025	200 × 1 × 7	1.4	excellent	persisted	(-)	(-)
3 S.S.	59 M	subcutaneous abscess	(-)	moderate	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.2	200 × 1 × 5	1	excellent	eradicated	unknown	(-)
4 Y.N.	83 M	subcutaneous abscess	(-)	moderate	<i>C. perfringens</i> ↓ (-)	0.2	200 × 1 × 8	1.6	good	eradicated	(-)	(-)
5 A.K.	75 M	subcutaneous abscess	(-)	mild	<i>S. agalactiae</i> CNS ↓ (-)	1.56 0.025	200 × 1 × 8	1.6	excellent	eradicated	(-)	(-)
6 Y.S.	59 M	infected atheroma	(-)	mild	<i>B. vulgatus</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. ↓ (-)	0.39 0.2	200 × 1 × 7	1.4	fair	eradicated	(-)	(-)
7 A.S.	38 M	infected atheroma	(-)	moderate	CNS ↓ (-)	0.025	200 × 1 × 7	1.4	excellent	eradicated	(-)	(-)
8 S.I.	77 M	infected atheroma	diabetes mellitus hypertension asthma	mild	<i>V. parvula</i> <i>P. prevotii</i> ↓ <i>S. pyogenes</i>	0.05 0.1 1.56	200 × 1 × 8	1.6	excellent	replaced	unknown	(-)
9 E.N.	37 M	infected atheroma	(-)	mild	CNS ↓ (-)	0.025	200 × 1 × 7	1.4	excellent	eradicated	(-)	(-)
10 T.N.	84 M	wound infection	(-)	mild	<i>P. prevotii</i> ↓ (-)	0.39	200 × 1 × 8	1.6	fair	eradicated	(-)	(-)
11 T.H.	17 M	wound infection	(-)	mild	<i>P. prevotii</i> ↓ (-)	0.78	200 × 1 × 7	1.4	good	eradicated	unknown	(-)

CNS : coagulase-negative staphylococci

Table 2 - 2. Clinical results of sparfloxacin therapy

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Severity	Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dose (mg \times times/day \times days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Abnormal laboratory findings	Adverse reactions
12 S.K.	72 F	wound infection	colon cancer	mild	<i>E. faecalis</i> ↓ (-)	0.39	100 \times 2 \times 0.5	1.3	good	eradicated	(-)	(-)
13 M.S.	69 F	post burn infection	cerebral arteriosclerosis	mild	(-) ↓ unknown		200 \times 1 \times 7	1.4	good	unknown	(-)	(-)
14 M.K.	34 M	periproctal abscess	(-)	moderate	unknown ↓ <i>P. anaerobius</i>	1.56	200 \times 1 \times 7	1.4	fair	unknown	(-)	(-)
15 E.N.	43 F	periproctal abscess	(-)	moderate	<i>E. durans</i> <i>E. faecalis</i> ↓ (-)	0.39 3.13	200 \times 1 \times 7	1.4	fair	eradicated	(-)	(-)
16 K.H.	33 M	periproctal abscess	(-)	moderate	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. vulgaris</i> <i>E. faecalis</i> <i>B. fragilis</i> ↓ <i>E. faecalis</i>	0.025 0.05 0.05 0.78 0.39 0.78	200 \times 1 \times 10	2	good	decreased	unknown	(-)
17 T.U.	16 M	felon	(-)	moderate	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.05	200 \times 1 \times 5	1	excellent	eradicated	(-)	(-)
18 K.S.	46 F	felon	gastric cancer	mild	unknown		200 \times 1 \times 5	1	excellent	unknown	(-)	(-)
19 T.B.	40 F	furuncle	(-)	moderate	<i>S. aureus</i> * ↓ <i>A. calcoaceticus</i>	0.025 1.56	200 \times 1 \times 5	1	good	replaced	(-)	(-)
20 I.A.	34 M	furuncle	(-)	mild	<i>S. aureus</i> * ↓ (-)	0.1	200 \times 1 \times 5	1	excellent	eradicated	unknown	(-)
21 N.S.	33 F	mastitis	(-)	moderate	<i>E. coli</i> <i>P. prevotii</i> ↓ (-)	\leq 0.013 0.39	200 \times 1 \times 7	1.4	good	eradicated	unknown	(-)
22 Y.T.	42 F	phlegmon	(-)	mild	CNS <i>P. multocida</i> ↓ (-)	0.025 0.2	200 \times 1 \times 4	0.8	excellent	eradicated	unknown	(-)

* MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)

Table 3. Clinical response of sparfloxacin therapy classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Subcutaneous abscess	5	3	2			
Infected atheroma	4	3		1		
Secondary infection	4		3	1		
Periproctal abscess	3		1	2		
Felon	2	2				
Furuncle	2	1	1			
Mastitis	1		1			
Phlegmon	1	1				
Total	22	10	8	4		81.8

Table 4. Bacteriological response to sparfloxacin therapy

Isolated organisms	No. of strains	Bacteriological effect		Organisms appearing after administration (MIC, $\mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml)
		eradicated (%)	persisted	
<i>S. aureus</i>	4	4		
CNS	4	4		
<i>S. haemolyticus</i>	1		1	
<i>S. agalactiae</i>	1	1		
<i>S. pyogenes</i>				1 (1.56)
<i>E. faecalis</i>	3	2	1	
<i>E. durans</i>	1	1		
sub-total	14	12 (85.7)	2	1
<i>E. coli</i>	2	2		
<i>E. cloacae</i>	1	1		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
<i>A. calcoaceticus</i>				1 (1.56)
<i>P. vulgaris</i>	1	1		
<i>P. multocida</i>	1	1		
sub-total	6	6		1
<i>P. prevotii</i>	4	4		
<i>P. anaerobius</i>				1 (1.56)
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1		
<i>S. intermedius</i>	1	1		
<i>C. perfringens</i>	1	1		
<i>V. parvula</i>	1	1		
<i>B. fragilis</i>	1	1		
<i>B. vulgatus</i>	1	1		
sub-total	10	10 (100)		1
Total	30	28 (93.3)	2	3

高浜市立病院外科
名古屋市立緑市民病院外科

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(AT-4140), 岐阜, 1990
- 2) 由良二郎, 他: 外科領域におけるDL-8280の基

礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32(S-1): 853~864, 1984

- 3) 松本慶蔵, 他: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌。Chemotherapy 32: 344~353, 1984
- 4) 真下啓明, 他: Minocyclineの基礎および臨床的検討。Chemotherapy 18: 339~346, 1970

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON
SPARFLOXACIN IN THE FIELD OF SURGERY

Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Shu Ishikawa,
Keiji Mashita, Katsuya Suzui and Hiroshi Ishihara
First Department of Surgery, Medical School, Nagoya City University
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Sparfloxacin (SPFX), a new oral quinolone antimicrobial agent, was evaluated for its antibacteriological activity, biliary excretion and clinical efficacy in the field of surgery.

1) Antibacterial activity: MIC₅₀/MIC₉₀ values ($\mu\text{g/ml}$) for *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* from surgical foci were 0.39/25, $\leq 0.05/0.2$, 0.1/0.2 and 3.13/25, respectively. SPFX was superior to ofloxacin (OFLX) in the MIC values for *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Pseudomonas aeruginosa* strains were more sensitive to SPFX than to OFLX.

2) Biliary excretion: The mean bile concentration of SPFX in 10 subjects, 8 hrs after administration of 200 mg, reached 7.24 $\mu\text{g/ml}$ which was higher than the blood concentration. In addition, the bile concentration was as high as 5.12 $\mu\text{g/ml}$ after 24 hrs.

3) Clinical efficacy: SPFX was administered to 22 patients with surgical infections. The clinical potency was excellent in 10 cases, good in 8 and fair in 4, the efficacy rate being 81.8%. Twenty eight of 30 strains were eradicated, the eradication rate being 93.3%. No subjective or objective adverse effects were observed except one case with a slight increase in eosinophil count, which was of no clinical significance, and returned to normal after discontinuation of the dosing.