

Sparfloxacin (SPFX) の胆汁・皮膚移行および外科領域感染症に対する臨床使用経験

森本 健・木下博明・中谷守一・李 光春
大阪市立大学医学部第二外科*

酒井克治

田辺中央病院

藤本幹夫・大野耕一

市立藤井寺市民病院外科

上田隆美

服部中央病院外科

平田早苗・村松秀樹・水上健治

大阪市立城北市民病院外科

外科的感染症 37 例に sparfloxacin (SPFX) を使用するとともに総胆管結石術後の T-tube drainage 中あるいは percutaneous transhepatic cholangiodrainage (PTCD) 中の 5 例について本剤の胆汁移行を、膿瘍形成症例 2 例 (延 3 例) について膿汁移行を、さらに乳房生検の対象となった 11 例について皮膚移行を検索し、以下の結果を得た。1) 本剤 300 mg を内服させた 5 例の血漿中濃度は 4 時間から 8 時間で 0.94~2.75 $\mu\text{g/ml}$ のピークレベルとなり、24 時間後で 0.38~0.69 $\mu\text{g/ml}$ 、48 時間で 0.09~0.35 $\mu\text{g/ml}$ にまで低下したのに対し、胆汁中濃度は内服後 4~10 時間で 8.4~16.7 $\mu\text{g/ml}$ のピークレベルに達し、さらに 12~24 時間の分画でも 5.6~11.7 $\mu\text{g/ml}$ 、24~48 時間では 2.5~11.9 $\mu\text{g/ml}$ のレベルを維持していた。胆汁中にはこれら未変化体の他に 2.3~23 倍量の glucuronide 体が検出された。2) 本剤の皮膚移行は 11 例中 8 例で、膿汁中移行は 2 例中 1 例で血漿レベルを上回る移行がみられた。3) 本剤の臨床効果は 37 例で著効 13 例、有効 14 例、やや有効 8 例、無効 2 例で、有効率は 73% であった。4) 細菌学的効果は 28 例で評価され、消失 24 例、菌交代 3 例、不変 1 例であり、消失率は 96%、分離菌別細菌学的効果は 40 株中、消失 39 株、不変 1 株で、消失率 98% であった。5) MIC は 41 株で検討され、全株 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、*Staphylococcus aureus* 4 株ではすべて 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 1 株は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、*Streptococcus haemolyticus* 2 株は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 、*Streptococcus agalactiae* 1 株は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、*Pseudomonas aeruginosa* 3 株は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。6) 副作用としては 24 歳男性に一過性の rash を認めた。

Key words : Sparfloxacin, Quinolones, 外科領域感染症, 胆汁移行, 皮膚移行

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬株式会社総合研究所で開発された new quinolone 剤である。Ciprofloxacin (CPFX) と同様に 1 位に cyclopropyl 基を有する oxoquinoline 骨格からなり、5 位のアミノ基、8 位のフッ素が付け加えられたほか、7 位の piperazinyl 基が 3, 5-dimethyl piperazinyl 基に置き換えられる

などし、肺炎球菌などにも強い効果が期待され、臨床の場に供された。われわれは本剤を外科領域感染症に対して使用する機会を得たのでその成績を報告するとともに、動物実験では十分に検索がなされていなかった胆汁・膿汁・皮膚移行をヒトについて検討し、胆道感染症、膿瘍形成性疾患、皮膚軟部組織感染症に対する有用性が

*〒545 大阪市阿倍野区旭町 1-5-7

Table 1-1. Background of patients in pharmacokinetic study for bile

Case no.	Age	Sex	BW (kg)	Disease bile route	WBC ($\times 10^2$ /mm ³)	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	T. bil (mg/dl)	AST (GOT) (IU)	ALT (GPT) (IU)	Al-P (KAU)
1	78	F	38	choledocolithiasis T-tube	55	384	10.1	0.3	43	58	14
2	71	F	50	gallbladder ca. PTCD	112	374	11.2	1.0	16	11	21.0
3	71	M	40	gallbladder ca. PTCD	33	298	10.2	0.9	18	12	5.3
4	58	M	48	choledocolithiasis T-tube	68	438	12.1	0.3	96	80	14.0
5	68	M	45	pancreas ca. PTCD	69	316	10.5	2.6	30	18	10.9

ca. : carcinoma PTCD : percutaneous transhepatic cholangiodrainage

期待される結果を得たので、その成績について報告する。

1. 胆汁・胆汁・皮膚移行に関する検討

1. 対象と方法

大阪市立大学医学部付属病院第2外科および関連施設に入院した肝機能のはぼ正常な percutaneous transhepatic cholangiodrainage (PTCD) あるいは T-tube drainage 施行中5例(男3例, 女2例, 58~78歳)を胆汁移行検討の対象とした(Table 1)。また、胆汁移行は膵瘍形成症例2例(女2例, 34歳, 49歳)延べ3例、皮膚移行は乳房生検の対象となった11例(女11例, 21~60歳)を対象とした。投与方法はSPFX錠150mgを1回2錠1日1回内服させた。胆汁移行検索例では内服後、2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48時間の間に胆汁を全量回収し、その残渣除去物を、また、原則として内服後4, 8, 24, 48時間に採血し、その血漿を、さらに尿は24時間毎に回収、それぞれ短時間のうちに凍結し、測定まで保存した。一方、胆汁検体は加療中外来通院時に、また皮膚検体は内服後で生検操作終了時に採取、凍結し、測定まで保存した。胆汁・皮膚・同時採取血液検体中SPFXの濃度測定は*Escherichia coli* Kp株を検定菌とした bioassay 法を用い、agar well 法にて行った。また、胆汁・血漿・尿

の同時採取検体についてのみ、HPLC法を用いて行った。検体の前処理は内部標準物質を加え、1/15 M phosphate buffer (pH 7.0)を加えて1mlとしてジクロロメタン/エーテル(8:2)5mlにて振盪し、遠心分離の後、4mlの有機層を採取し、減圧濃縮乾固し、残渣を移動相100 μ lに移し、測定に供した。移動相にはA:5%酢酸、B:メタノール/アセトニトリル(1:1)を用い、未変化体を測定すると同時に glucuronide 体を測定した。

なお、本試験は患者の自由な意志に基づく参加協力を旨とするヘルシンキ宣言に沿って進められ、口頭ないし書面による承諾を得、遂行された。

2. 結果

1) 胆汁移行

今回胆汁移行の検討対象となった5例についてその背景因子をTable 1-1に示した。総胆管結石術後でT-tube drainage中の症例2例、PTCD中の胆嚢癌2例、膵頭部癌1例が検討対象となり、本試験実施時、症例2では白血球増多とAl-P値の上昇、症例4では transaminase の軽度の上昇を認めるなどの異常を認めた。胆汁・尿への移行と血漿中濃度についてはTable 2に示した。SPFX未変化体の血漿中濃度は内服後4~8時間で0.94~2.75 μ g/mlのピークレベルとなり、以後漸減し、24時間では0.38~0.69 μ g/ml, 48

Table 1-2. Background of patients in pharmacokinetic study for pus or breast skin disease

Case no.	Sex	Age	BW (kg)	Disease of the breast or axilla	WBC ($\times 10^2$ / $\sqrt{\text{mm}^3}$)	RBC ($\times 10^4$ / $\sqrt{\text{mm}^3}$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	TC ($\times 10$ / $\sqrt{\text{mm}^3}$)	TProt (g/dl)	AST (GOT) (IU)	ALT (GPT) (IU)	ALP (KAU)	ChE (U/dl)	γ -GTP (U/l)	LDH (WU)	ZTT (U)	BUN (mg/dl)
1*	F	34	62	mastitis	86	431	12.1	36.1	25.1	6.6	11	7	5.9	1.14	12	194	6.4	16
2	F	49	58	tuberculous lymphadenitis (axillary nodes)	63	430	12.5	38	31.6	7.3	16	5	5.8	0.60	4	322	11.8	8
3*	F	34	62	mastitis	89	449	12.3	37.3	26.9	7.5	11	7	7.8	1.31	10	214	7.3	14
4	F	41	63	intraductal papilloma														
5	F	41		mastitis	72	425	13.6	41.2	32.1	7.0	13	7	5.5	0.85	6	259	6.6	15
6	F	43		fibroadenoma	76	471	13.9	41.3	27	7.7	16	11	4.8	0.86	5	320	9.4	8
7	F	43	54	fibroadenoma	52	428	14.1	40.7	19.6	6.7	21	12	4.8	0.66	11	296	8.1	11
8	F	49	48	intraductal papilloma	44	402	12.2	35.6	31.4									14
9	F	37	54	cancer	61	411	12.1	36.7	28.1	6.8	23	20	5.7	0.56	8	264	8.0	16
10	F	21	53	mastopathy	63	422	11.9	36.4	34.2									
11	F	41	46	fibroadenoma														
12	F	48	65	fibroadenoma	44	393	11.8	35.1	33.3	6.9	13	4	5.4	0.90	11	254	3.6	20
13	F	60		fibrosis	64	405	12.3	37.4	31.1	7.5	20	14	19.2	1.39	8	341	9.0	16
14	F	39		intraductal papilloma	45	383	12.5	36.8	26.0	7.1	22	9	4.0	0.71	6	283	7.4	9

*same patient

時間でも 0.09~0.35 $\mu\text{g/ml}$ のレベルを維持していた。胆汁移行では各症例とも内服後 12 時間目までに第一のピークレベルを認め、2~10 時間の間で 8.4~20.4 $\mu\text{g/ml}$ のレベルに達していた。しかし、症例 4, 5 を除いた各症例で 12~24 時間の分画では再上昇する傾向を認め、症例 1 と 2 では 12 時間までのピークレベルを越えていた。24~48 時間の蓄積胆汁では 2.5~11.9 $\mu\text{g/ml}$ と低下傾向を認めたが、症例 1 ではなお高値で 11.9 $\mu\text{g/ml}$ のレベルを維持していた。また、症例 5 を除いて未変化体のレベルを遥かに越えた glucuronide 体が胆汁中に分泌され、その量は未変化体の 2.3~23 倍に及んでいた。

2) 胆汁・皮膚移行

検討対象となった 13 例 14 件についてその背景因子を Table 1-2 に示した。膿瘍形成症例 2 例について胆汁移行を 3 回検討した。胆汁移行の検索対象となった症例 1, 3 は同一症例で、糖尿病を合併した乳腺炎の症例であり、試験期間中に 2 回のエピソードがあり、本剤の治験対象となったもので、症例 2 は後日結核性リンパ節炎と判明した例である。皮膚移行の検索対象は乳癌 1 例を含む乳腺疾患である。血球数については 12 件、肝機能、BUN についてはそれぞれ 10 件、11 件が薬物動態試験時に調査できているが、いずれも貧血、肝機能障害、腎機能障害、低蛋白血症などを認めなかった。

胆汁移行は 1 回 300 mg 内服後 6 時間で 0.94 $\mu\text{g/ml}$ 、20 日間内服後では 1.13 $\mu\text{g/ml}$ 、24 時間後で

Table 2. Plasma, bile and urine levels ($\mu\text{g/ml}$) of sparfloxacin (SPFX) after oral intake of 300mg tablets

Case no.	Plasma	Bile		Urine		Urine		Urine		
	2h 0-2h	4h 2-4h	6h 4-6h	8h 6-8h	10h 8-10h	12h 10-12h	24h 12-24h	48h 24-48h	0-24h	24-48h
1	Plasma SPFX		1.468		1.420			0.647	0.348	
	Bile SPFX	1.2	8.2	10.0	8.1	6.6	7.0	11.7	11.9	25.0
	glucuronide	11.0	161.7	166.4	126.6	113.2	104.3	73.2	27.0	103.2
2	Plasma SPFX		1.514		1.946			0.687	0.236	
	Bile SPFX	0.2	1.4	7.2	6.0	8.4	7.4	11.6	5.2	11.9
	glucuronide	2.4	8.1	54.0	72.5	49.6	38.7	33.1	11.9	89.1
3	Plasma SPFX		2.745		2.424			0.683	0.116	
	Bile SPFX	0.5	6.7	10.0	7.8	8.3	6.6	7.7	2.5	14.2
	glucuronide	11.6	131.3	168.7	122.6	101.3	77.3	64.1	14.9	65.3
4	Plasma SPFX		1.679		1.267			0.414	0.104	
	Bile SPFX	6.9	20.4	13.8	14.2	12.7	14.5	9.3	4.9	31.3
	glucuronide	79.5	227.3	163.1	136	114.5	93.8	54.5	17.1	204.2
5	Plasma SPFX	0.42	0.68	0.81	0.94	0.78	0.63	0.38	0.09	
	Bile SPFX	5.3	9.8	14.3	16.7	12.8	7.3	5.6	3.3	18.3
	glucuronide	1.5	8.2	4.6	7.7	5.3	5.3	1.3	1.2	78.7

は $0.44 \mu\text{g/ml}$ に達したのに対して皮膚移行は 11 例のうち 8 例で血漿レベル以上になり、組織中濃度/血漿中濃度比は $0.31 \sim 55.7$ 倍となっていた (Table 3)。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

1989年1月から1990年12月までに大阪市立大学医学部第2外科およびその関連施設に入院中あるいは外来受診中の外科的感染症36症例の37件を対象として、原則としてSPFX 150 mg錠2錠を1日1回、3日間以上投与し、臨床的効果、細菌学的効果、および安全性を検討した。以下1感染症1症例として示した。対象37例(男性19例、女性18例)の年齢は14~87歳、平均

52歳、男性平均48歳、女性平均56歳であった。

臨床効果の判定は37例で評価され、大阪市立大学第2外科の抗生剤の感染症治療効果判定基準に従った。すなわち、著効:投与開始3日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合、有効:5日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合、やや有効:7日以内に何らかの炎症症状の消失がみられた場合、無効:全く炎症症状の消失がみられないか、増悪した場合とした (Table 4)。

細菌学的効果は病巣から分離された菌の消長をもって、消失、菌交代、減少、不変の4段階で評価した。なお排膿がなくなるなど治癒軽快により、菌同定のための検体が採取できなくなった場合は消失とした。

臨床検査値は投与前後で検討することとしたが、投与

Table 3. Skin and pus levels ($\mu\text{g/g}$ or ml) of sparfloxacin after oral intake of 300 mg tablets

Case no.	Dose (g)	Duration (day)	Hours after administration	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)	Material	Skin or pus level ($\mu\text{g/g}$ or ml)
1	0.3	20	6	0.751	pus	1.13
2	0.3	1	24	0.734	pus	0.444
3	0.3	3	6		pus	0.942
4	0.3	1	3	1.31	skin	0.407
5	0.3	1	4	1.73	skin	not detectable
6	0.3	1	2.8	1.90	skin	2.29
7	0.3	1	3	0.916	skin	1.09
8	0.3	1	4	ND	skin	0.100
9	0.3	1	4.3	1.06	skin	1.14
10	0.3	1	6.5	1.44	skin	1.76
11	0.3	1	3.5	1.70	skin	5.91
12	0.3	1	3.8	0.014	skin	0.780
13	0.3	1	7.3	1.57	skin	2.84
14	0.3	1	3.8	0.265	skin	0.150

Table 4. Classification of response to therapy for surgical infection

Excellent : Two thirds or more of signs or symptoms disappeared within 3 days after onset of treatment

Good : Two thirds or more of signs or symptoms disappeared within 5 days after onset of treatment

Fair : Any one of signs or symptoms disappeared within 7 days after onset of the treatment

Poor : None of the signs or symptoms disappeared or they were aggravated, after 7 days

中であっても3日以上の内服後の検査値であれば投与後に準じて評価の対象とした。

なお、本試験は薬物動態研究と同様、患者の自由な意志に基づく参加協力を旨とするヘルシンキ宣言に沿って進められ、口頭ないし書面による承諾を得、遂行された。

2. 結果

37例に本剤を投与し、全例で臨床効果、臨床検査値の変動を含む安全性を、28例で細菌学的効果を評価した。投与期間は4~29日、平均8.4日であった。本剤の総投与量は1.2~8.7gで平均2.5gであった。

1) 臨床効果

各症例ごとの要約はTable 5に示した。臨床効果判定の行われた37例中13例が著効、14例が有効、8例がやや有効、無効2例で、著効と有効を合わせた有効率は73%であった。

疾患別の臨床効果はTable 6に示した。肛門周囲膿瘍8例では有効6例、やや有効2例、乳腺炎・乳輪炎3例ではやや有効2例、無効1例、術後の創感染8例では著効2例、有効3例、やや有効2例、無効1例、創傷・熱傷などの2次感染4例では著効3例、有効1例、胆管炎5例では著効3例、有効2例、胆嚢炎1例は有効、瘻疽2例では有効1例、やや有効1例、毛炎2例では2例とも著効、感染性粉瘤3例では著効2例、やや有効1例、乳癌術後のリンパ管炎1例は著効であった。

2) 分離菌別の臨床効果

分離菌別の臨床効果は単数菌感染19例のうち著効10例53%、有効3例、やや有効4例、無効2例で有効率は68%であった。複数菌感染11例では著効2例、有効5例、やや有効4例であった。*Pseudomonas aeruginosa*の分離された3例のうち2例は単数菌感染で、他の1例は*Alcaligenes* sp.との複数菌感染であり、これらの臨床効果は著効1例、やや有効2例であった。*Staphylococcus aureus*の分離されたのは7例で、methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA)の分離された4例を含む単数菌感染5例では著効3例、有効1例、無効1例で、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 1例では著効を示した。(Table 7)。

3) 細菌学的効果

各症例毎に判定された起炎菌と細菌学的効果は単数菌感染19例のうち16例(84%)が消失、2例で菌交代、1例で不変、複数菌感染9例では8例が消失、1例で菌交代と判定された。全体では28例中24例消失(86%)、3例で菌交代、1例で不変となり、消失率は96%であった(Table 8)。

分離菌ごとに判定された細菌学的効果を見ると、40株中39株が消失、1株のみ不変であり、消失率は98%であった。*S. aureus*は5株分離され、5株が消失し、MRSAの1株も消失した。Coagulase-negative staphylococci (CNS) 8株では8株とも消失した。*E. coli* 4株中4株が消失、*P. aeruginosa*は3株分離され、2株が消失し、1株不変、また、*Citrobacter freundii* 2株、*Klebsiella pneumoniae* 2株、*Acinetobacter calcoaceticus*の2株はそれぞれ、すべて消失した(Table 9)。

4) 分離菌種別のMIC

分離された菌種のMICは41株で検討され、全株6.25 µg/ml以下のレベルにとどまった。*S. aureus* 4株ではすべて0.2 µg/ml以下のMICにとどまり、MRSA 1株でも0.1 µg/mlであった。*Staphylococcus epidermidis*を含めたCNS 9株のなかにMIC 6.25 µg/mlを示す1株を認め、他は0.39 µg/ml以下であった。*Streptococcus haemolyticus* 2株は0.025 µg/ml、*Streptococcus agalactiae* 1株は1.56 µg/mlであった。*E. coli* 4株では1株0.2 µg/ml、3株で0.025 µg/ml以下であった。*P. aeruginosa* 3株はそれぞれ、0.78 µg/ml、0.2 µg/ml、0.1 µg/mlであった。グルコース非発酵菌である*A. calcoaceticus* 2株でのMICはそれぞれ、0.05、0.025 µg/ml、*Achromobacter xylosoxidans* 1株は1.56 µg/ml、*Flavobacterium* sp. 1株は0.78 µg/mlであった。今回対象となった唯一のグラム陰性の嫌気性菌である*Bacteroides fragilis* 1株のMICは0.78 µg/mlであった(Table 10)。

5) 副作用および臨床検査値の異常変動

本剤の投与による自他覚的副作用としては1例にrash(症例19, 24歳男性)を認めた。感染性粉瘤の術後に創感染を発症し、本剤が投与され、9日目まで内服し、10日目に発現したもので、その日は内服を続け、翌日には治癒軽快したとのことで内服が中止され、発現後3日目では全く消失するといった経過をたどった。主治医は因果関係について、関係あるかも知れないとしていた。

臨床検査値は投与前後で29例に実施された(Table 11)。投与後にSPFXによると考えられる異常変動を示した症例はなかった。

III. 考 察

大日本製薬(株)ではいわゆるnew quinoloneであるenoxacin (ENX)を臨床の場に供給してきた¹⁾。並列

Table 5-1. Summary of patients treated with sparfloxacin

Case no.	Age	Sex	Disease underlying disease complication	Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects
1	25	M	periproctal abscess	<i>E. coli</i> <i>S. agalactiae</i> ↓ -	0.2 1.56	0.3×1	7	2.1	eradicated	fair	-
2	39	M	periproctal abscess	CNS <i>P. vulgaris</i> <i>E. coli</i> ↓ -	0.39	0.3×1	5	1.5	eradicated	good	-
3	21	M	periproctal abscess	CNS ↓ -	≤ 0.013	0.3×1	7	2.1	eradicated	good	-
4	48	M	periproctal abscess	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.	0.1 0.025 0.78	0.3×1	5	1.5	unknown	fair	-
5	31	M	periproctal abscess	<i>E. coli</i> CNS ↓ -	0.025 0.025	0.3×1	13	3.9	eradicated	good	-
6	41	M	periproctal abscess	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> <i>M. morgani</i> ↓ -	0.39 0.05 0.05	0.3×1	7	2.1	eradicated	good	-
7	60	M	periproctal abscess diabetes mellitus	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> ↓ -	0.05 ≤ 0.013 0.78	0.3×1	14	4.2	eradicated	good	-
8	66	M	periproctal abscess			0.3×1	12	3.6	unknown	good	-
9*	34	F	mastitis or areolitis left breast diabetes mellitus	<i>E. lentum</i> ↓ -	0.78	0.3×1	9	2.7	eradicated	fair	-
10*	35	F	mastitis or areolitis left breast diabetes mellitus	<i>E. limosum</i> ↓ -	0.1	0.3×1	20	6.0	eradicated	fair	-

*same patient CNS : coagulase-negative staphylococci

して開発された new quinolone 剤が市販され、臨床使用されている²⁻⁸⁾。この ENX の naphthyridine 環を quinoline 環と、6, 8 位の 2 カ所にフッ素を結合させ、1 位には CPFX 同様の cyclopropyl 基を、7 位に

は dimethyl piperazinyl 基を導入し、streptococcal group に対する抗菌力の増強や、長時間にわたる高い血中濃度の維持、優れた胆汁移行が期待される本剤を臨床試験に供した。本剤の特徴は長時間維持される高い血

Table 5-2. Summary of patients treated with sparfloxacin

Case no.	Age	Sex	Disease underlying disease complication	Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects
11	50	F	mastitis or arcolitis breast	<i>S. haemolyticus</i>	0.025	0.3 \times 1	5	1.5	replaced	poor	-
				<i>Corynebacterium</i> sp.	0.1						
12	66	M	wound infection (po) back (atherom po)			0.3 \times 1	5	1.5	unknown	good	-
13	49	F	wound infection (po) lower median incision	<i>P. aeruginosa</i>	0.78	0.3 \times 1	10	3.0	replaced	fair	-
				<i>Alcaligenes</i> sp.	1.56						
				<i>P. prevotii</i>	0.39						
14	61	M	wound infection (po) right leg	<i>S. aureus</i> ↓ -	0.1	0.3 \times 1	10	3.0	eradicated	poor	-
15	52	F	wound infection (po) upper midline incision	CNS <i>S. aureus</i> ↓ -	6.25	0.3 \times 1	10	3.0	eradicated	good	-
16	80	F	wound infection (po) midline incision	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	0.2	0.3 \times 1	7	2.1	persisted	fair	-
17	87	F	wound infection (po) around colostomy	<i>Flavobacterium</i> sp. ↓ -	0.78	0.3 \times 1	6	1.8	eradicated	good	-
18	63	M	wound infection (po) buttock (atherom po)	<i>S. aureus</i> ↓ -	0.2	0.3 \times 1	8	2.4	eradicated	excellent	-
19	24	M	wound infection (po) (atherom po)	<i>S. aureus</i> ↓ -	0.05	0.3 \times 1	10	3.0	eradicated	excellent	rash
20	78	M	wound infection left wrist (burn)	<i>S. aureus</i> ↓ -		0.3 \times 1	7	2.1	eradicated	good	-

po : event occurred postoperatively

漿中濃度、良好な胆汁移行である。今回、検索できた菌株 41 株の中では MIC の最高値が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対して、個人差は大きいものの胆汁移行は 12 時間までのピークレベルは 10 $\mu\text{g/ml}$ を越えている。しかも

24~48 時間においても 2.5~11.9 $\mu\text{g/ml}$ の高いレベルを維持していた。このような長時間の高濃度は、大量の glucuronide 体が同時に胆汁内へ排泄されることから見て、腸肝循環に由来し、高い長時間持続性の血中濃度

Table 5-3. Summary of patients treated with sparfloxacin

Case no.	Age	Sex	Disease underlying disease complication	Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose (μg)	Duration (days)	Total dose (g)	Baerteriological response	Clinical efficacy	Side effects
21	78	M	wound infection right hand	CNS ↓ -	0.025	0.3×1	7	2.1	eradicated	excellent	
22	15	M	wound infection abdominal wall	<i>P. aeruginosa</i> ↓ -	0.1	0.3×1	7	2.1	eradicated	excellent	-
23	57	F	wound infection left auricle	MRSA ↓ -	0.1	0.3×1	4	1.2	eradicated	excellent	-
24	72	F	cholangitis cholangioma PTCD	<i>A. calcoaceticus</i> ↓ -	0.05	0.15×3	5	2.25	eradicated	excellent	-
25	38	F	cholangitis stomach carcinoma (peritonitis)			0.3×1	29	8.7	unknown	good	-
26	71	F	cholangitis cholangioma			0.3×1	10	3.0	unknown	good	-
27	81	F	cholangitis cholangioma diabetes mellitus	<i>C. freundii</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> <i>P. paucimobilis</i>	0.1 0.2 3.13	0.3×1	7	2.1	replaced	excellent	-
28	69	F	cholangitis diabetes mellitus			0.15×2	7	2.1	unknown	excellent	-
29	58	M	cholecystitis			0.3×1	7	2.1	unknown	good	-
30	59	M	felon right middle finger	<i>E. aerogenes</i> <i>K. oxytoca</i>	0.05 0.05	0.3×1	5	1.5	unknown	fair	-
31	14	M	felon first finger of left foot			0.3×1	5	1.5	unknown	good	-

PTCD: percutaneous transhepatic cholangiodrainage

Table 5 - 4. Summary of patients treated with sparfloxacin

Case no.	Age	Sex	Disease underlying disease complication	Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects
32	37	F	folliculitis right axilla	<i>S. haemolyticus</i> <i>S. epidermidis</i> ↓ -	0.025 0.05	0.3×1	5	1.5	eradicated	excellent	
33	53	F	folliculitis right breast (montgomery)	<i>A. xylosoxidans</i> ↓ -	1.56	0.3×1	7	2.1	eradicated	excellent	
34	38	M	infectious atherom back	CNS ↓ -	0.025	0.3×1	12	3.6	eradicated	fair	
35	46	F	infectious atherom left inguinal region	<i>P. mirabilis</i> ↓ -	0.39	0.3×1	7	2.1	eradicated	excellent	-
36	44	F	infectious atherom chest	CNS ↓ -	0.025	0.3×1	5	1.5	eradicated	excellent	-
37	54	F	lymphangitis left arm	CNS <i>A. calcoaceticus</i> ↓ -	≤ 0.013 0.025	0.3×1	5	1.5	eradicated	excellent	-

Table 6. Clinical efficacy in different infections

Disease	Clinical efficacy				Total
	excellent	good	fair	poor	
Periproctal abscess		6	2		8
Mastitis or areolitis			2	1	3
Wound infection (po)	2	3	2	1	8
Wound infection	3	1			4
Cholangitis	3	2			5
Cholecystitis		1			1
Felon		1	1		2
Folliculitis	2				2
Infectious atherom	2		1		3
Lymphangitis	1				1
Total	13 (35%)	14 (38%)	8	2	37

po : occurred postoperatively

Table 7. Clinical efficacy in different organisms for each patient

Organism	Clinical efficacy				Total
	excellent	good	fair	poor	
Monomicrobial infection					
<i>S. aureus</i>	2	1		1	4
MRSA	1				1
CNS	2	1	1		4
<i>S. haemolyticus</i>				1	1
<i>E. lentum</i>			1		1
<i>E. limosum</i>			1		1
<i>C. freundii</i>	1				1
<i>P. mirabilis</i>	1				1
<i>P. aeruginosa</i>	1		1		2
<i>A. calcoaceticus</i>	1				1
<i>A. xylosoxidans</i>	1				1
<i>Flavobacterium</i> sp.		1			1
Sub-total	10 (53%)	3	4	2	19
Polymicrobial infection					
<i>S. aureus</i>					
CNS		1			1
CNS					
<i>A. calcoaceticus</i>	1				1
<i>E. coli</i>					
CNS		1			1
<i>E. coli</i>					
<i>S. agalactiae</i>			1		1
<i>S. haemolyticus</i>					
<i>S. epidermidis</i>	1				1
<i>E. aerogenes</i>					
<i>K. oxytoca</i>			1		1
<i>P. aeruginosa</i>					
<i>Alcaligenes</i> sp.			1		1
<i>K. pneumoniae</i>					
<i>C. freundii</i>		1			1
<i>M. morgani</i>					
<i>K. pneumoniae</i>					
<i>E. coli</i>		1			1
<i>B. fragilis</i>					
<i>S. aureus</i>					
<i>E. coli</i>			1		1
<i>Peptostreptococcus</i> sp.					
CNS					
<i>P. vulgaris</i>		1			1
<i>E. coli</i>					
Sub-total	2 (18%)	5	4	0	11
Total	12 (40%)	8	8	2	30

の維持に関与しているものと推定される。未変化体と glucuronide 体の間で逆の変換が生体内とくに胆管胆汁内あるいは腸管内で起こっているのかどうか、起こっ

ていればそれが生体にとって有利なのかどうか、体内動態調査時に検体採取に際して問題を残していなかったかどうかは本剤の体内動態を検討する上でなお解決されて

Table 8. Bacteriological response by organisms in each patient

Organism	Bacteriological response				Total
	eradicated	decreased	replaced	persisted	
Monomicrobial infection					
<i>S. aureus</i>	4				4
MRSA	1				1
CNS	4				4
<i>S. haemolyticus</i>			1		1
<i>E. lentum</i>	1				1
<i>E. limosum</i>	1				1
<i>C. freundii</i>			1		1
<i>P. mirabilis</i>	1				1
<i>P. aeruginosa</i>	1			1	2
<i>A. calcoaceticus</i>	1				1
<i>A. xylosoxidans</i>	1				1
<i>Flavobacterium</i> sp.	1				1
Sub-total	16 (84%)	0	2	1	19
Polymicrobial infection					
CNS	1				1
<i>S. aureus</i>					
CNS					
<i>A. calcoaceticus</i>	1				1
<i>E. coli</i>					
CNS	1				1
<i>E. coli</i>					
<i>S. agalactiae</i>	1				1
<i>S. haemolyticus</i>					
<i>S. epidermidis</i>	1				1
<i>P. aeruginosa</i>					
<i>Alcaligenes</i> sp.			1		1
<i>K. pneumoniae</i>					
<i>C. freundii</i>	1				1
<i>M. morgani</i>					
<i>K. pneumoniae</i>					
<i>E. coli</i>	1				1
<i>B. fragilis</i>					
CNS					
<i>P. vulgaris</i>	1				1
<i>E. coli</i>					
Sub-total	8	0	1	0	9
Total	24 (86%)	0	3	1	28

いない問題である。しかし、このような体内動態を示す薬剤の開発は1日1回投与による感染症の治療を可能にし、画期的なことである。同様の長時間作用性の new quinolone 剤として森本ら⁹⁾は fleroxacin (FLRX) 300 mg 1回投与での体内動態を検討し、血清中濃度では *P. aeruginosa* の MIC₉₀ レベル (3.13 μg/ml) を

平均値において、4時間以上、胆汁では 200 mg 1回投与ですら8時間以上にわたってそのレベルを越えると報告している。また、酒井¹⁰⁾によると ENX では 200 mg の1回の内服では2~4時間で胆汁でのピークレベル (3.31~7.10 μg/ml) を認めるものの6時間後では明らかな低下傾向を認めたとし、1日数回内服させる必要

Table 9. Bacteriological response by bacterial species

Organism	Bacteriological response		Total
	eradicated	persisted	
<i>S. aureus</i>	5	0	5
MRSA	1	0	1
<i>S. epidermidis</i>	1	0	1
CNS	8	0	8
<i>S. haemolyticus</i>	2	0	2
<i>S. agalactiae</i>	1	0	1
<i>E. lentum</i>	1	0	1
<i>E. limosum</i>	1	0	1
<i>E. coli</i>	4	0	4
<i>C. freundii</i>	2	0	2
<i>K. pneumoniae</i>	2	0	2
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	0	1
<i>P. vulgaris</i>	1	0	1
<i>P. mirabilis</i>	1	0	1
<i>M. morgani</i>	1	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	3
<i>A. calcoaceticus</i>	2	0	2
<i>A. xylosoxidans</i>	1	0	1
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	0	1
<i>B. fragilis</i>	1	0	1
Total	39 (98%)	1	40

性を示している。同様に土屋ら¹¹⁾も ENX 200 mg を 1 回内服させた場合、6 時間で胆汁中濃度のピークレベルを認め、以後漸減することを示している。また、tosufloxacin (TFLX) について酒井ら¹²⁾は 300 mg の 1 回内服後 2 時間から 4 時間で血清中のピークレベル (1.0~2.4 $\mu\text{g/ml}$) を認め、胆汁中では 5~6 時間までにピークレベル (0.5~6.3 $\mu\text{g/ml}$) を認め、以後漸減傾向を認めたと報告している。CPFEX について酒井ら¹³⁾は 1~1.5 時間で血清中濃度のピークレベル (0.8~1.1 $\mu\text{g/ml}$)、3~5 時間で胆汁中濃度のピークレベル (1.9, 5.5 $\mu\text{g/ml}$) を認めると報告している。おそらく、SPFX ではこれらを越える長時間の体内動態が期待できる。

このような長時間作用性の薬剤が 1 日 1 回投与を可能にすることは確実であろうが、臨床効果において new quinolone のような菌種によっては強い postantibiotic effect (PAE)¹⁴⁾ の見られる従来の薬剤に勝っているか

どうかは更に検討を要するであろう。

外科領域感染症で経口剤の治療対象として外来患者の皮膚・軟部組織感染症は最も大きな比重を占めている。すなわち、皮膚への移行は十分でなければならない。本剤内服後 2.8 時間から 7.3 時間の間に採取された皮膚中の濃度は、計測不能レベルから 5.9 $\mu\text{g/g}$ までの大きなばらつきはあるものの 11 例中 8 例までが同時に計測された血漿中レベルを上回っており、皮膚・軟部組織感染症に対する有効性を確信させてくれる。また、膿瘍形成性疾患においても従来胆汁中への薬剤移行は期待できないとされていたが、0.444~1.13 $\mu\text{g/ml}$ 程度に移行していることが判明した。膿瘍形成性疾患であっても症例によっては外科処置を穿孔排膿程度にとどめて内服治療を優先して行える可能性を示唆している。皮膚移行については酒井ら¹⁵⁾の CPFEX に関する研究がある。200 mg の 1 回内服後に 48 分から 3 時間後に皮膚・血漿の CPFEX レベルを検討したもので、皮膚では計測不能レ

Table 10. Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$) of sparfloxacin for each organism

Organism	MIC									
	6.25	1.56	0.78	0.39	0.2	0.1	0.05	0.025	≤ 0.013	total
<i>S. aureus</i>					1	2	1			4
MRSA						1				1
<i>S. epidermidis</i>							1			1
CNS	1			1				4	2	8
<i>S. haemolyticus</i>								2		2
<i>S. agalactiae</i>		1								1
<i>Peptostreptococcus</i> sp.			1							1
<i>E. lentum</i>			1							1
<i>E. limosum</i>						1				1
<i>E. coli</i>					1			2	1	4
<i>C. freundii</i>						1	1			2
<i>K. pneumoniae</i>				1			1			2
<i>K. oxytoca</i>							1			1
<i>E. aerogenes</i>							1			1
<i>P. mirabilis</i>				1						1
<i>M. morgani</i>							1			1
<i>P. aeruginosa</i>			1		1	1				3
<i>A. calcoaceticus</i>							1	1		2
<i>A. xylosoxidans</i>		1								1
<i>Alcaligenes</i> sp.		1								1
<i>Flavobacterium</i> sp.			1							1
<i>B. fragilis</i>			1							1
Total	1	3	5	3	3	6	8	9	3	41

ベルから $2.1 \mu\text{g/g}$ までの濃度を示し、同時に血漿レベルを計測した例 21 例について 4 例で血漿レベルを上回る値を観測している。また、藤田ら¹⁶⁾は同様の検討を ENX の 200 mg 1 回内服させ、2 時間後に皮膚・血清中濃度を 18 例について検討している。その結果、血清中濃度は $0.27 \sim 2.10 \mu\text{g/ml}$ で、皮膚レベルが血清レベルを越えていた例は 6 例であったと報告している。皮膚レベルが血漿レベルを越えて上昇していた例はむしろ本剤投与例で多く、皮膚軟部組織感染症に対する有効性を保証する根拠を与えるものである。

MIC は薬剤自身が持っている抗菌作用を示す最も信頼できるパラメーターである。本剤ではキノロン系の薬剤としては血清中濃度が長時間高濃度となるが、今回明らかにした体内動態より、血漿中のピークレベルが $0.94 \mu\text{g/ml}$ の例もあることより、MIC $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以上の起炎菌が関与する感染症では有効性に問題がある。

S. aureus 5 株では MRSA 株を含めて全株が MIC $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で、その守備範囲に入っている。MRSA についても本剤が低い MIC を示しているのに対して、MSSA でそれ以上の MIC を示していた株が存在していたことは本剤の耐性は β -lactam 剤とは全く異なった耐性機構であることを示していると考えられる。

Coagulase-negative staphylococci (CNS) では 8 株中 1 株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示しており、既に耐性菌の存在がわかる。CNS については細菌学的にはすべて消失の判定であったが、宿主の状態によっては注意を要する。

本剤は *Streptococcus* 属に対しても有効性が拡大されているが、*S. haemolyticus* 2 株では 2 株とも MIC $0.025 \mu\text{g/ml}$ といずれも十分な治療効果が期待できるのに対して、*S. agalactiae* 1 株では MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$ と本剤が適応されるには問題がある。*P. aeruginosa* 3

Table 11-1. Laboratory data before (B) and after (A) treatment

Case no.		RBC ($\times 10^4$) (/mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^2$) (/mm ³)	Eos. (%)	TC ($\times 10^4$) (/mm ³)	AST (GOT) IU	ALT (GPT) IU	Al P (KAU)	BUN (mg/dl)	S Cr (mg/dl)
1	B	550	15.1	48.9	84.5	6	24.7	16	12	6.5	20.7	0.89
	A	516	14.6	46.4	84	5.4	25.2	14	11	6.5		
3	B	502	14.5	44.7	47	0	27.1	14	7	4.6	9.2	1.01
	A	530	15.4	46.6	66	0	27.2	21	13	9.4	10.9	1.08
5	B	510	15.0	45.6	74		26.6	30	22	8.6	8.2	
	A*	498	14.6	42.1	56		20.8	22	24	7.6	11.5	
6	B	506	15.5	45.4	56	4	16.8	20	23	8.3		
	A	501	14.6	42.5	54	2	19.2	25	30	8.2		
7	B	556	15.0	48.9	166	0	28.5	15	19	11.2	20.4	0.89
	A	521	15.3	46.5	69.5	3.2	24.2	23	27	10.5		
8	B	443	12.6	38.8	87		19.1	20	18	6.0	18.8	1.45
	A	425	12.5	37.2	55	4	20.0	15	32	5.7		
9	B	455	12.7	37.7	91	0	25.2				17	0.9
	A	469	13.0	39.3	91	0	31.1	8	8	7.4		
10	B	449	12.3	37.3	89	0	26.9				16	0.9
	A*	431	12.1	36.1	86	4	25.1	11	7	5.9		
11	B	413	13.9	42.0	81	2	17.2	19	11	8.2	10	0.6
12	B	512	15.0	45.0	60	2	18.4	23	20	4.5	24.1	1.33
13	B	408	11.2	34.6	83	0	33.2	20	8	5.6	10	0.8
	A	390	10.7	32.6	83	0	35.4	19	8	6.3	11	0.8
14	B	407	13.1	40.7	87	1	19.5	16	15	4.3	15	1.0
	A*	433	14.3	43.1	59	1	20.0	12	13	4.7	15	1.2
15	B	305	10.0	32.4	84	1	19.9	38	40	10.7	16	0.5
	A	332	11.1	35.2	58	0	37.0	29	35	7.2	20	0.5

A* : Data at the time when treatment was continuing

株ではいずれも効果が期待できる MIC 0.78 μ g/ml 以下のレベルを示したにもかかわらず、細菌学的には 1 株は不変であった。同様にグルコース非発酵菌である *A. xylooxidans* や *Alcaligenes* sp. では MIC 1.56 μ g/ml で本剤による治療効果は期待しがたいが細菌学的効果は消失であった。41 株中 4 株が本剤に対する耐性菌であり、起炎菌既知の場合には本剤の適応を避ける

べきである。起炎菌別にみた臨床効果からみると無効例が 2 例みとめられた。これは *S. haemolyticus* あるいは *S. aureus* によるもので、起炎菌と抗菌薬以外の関与によっていたものと推定される。しかし、抗菌力の拡大は治療効果につながることは明らかで、荒田ら¹⁷⁾は CPFx と norfloxacin (NFLX) を浅在性化膿性疾患に対して二重盲検法を用いて割り付けを行い、有用性、

Table 11-2. Laboratory data before (B) and after (A) treatment

Case no.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$ /mm ³)	Eos. (%)	TC ($\times 10^4$ /mm ³)	AST (GOT) IU	ALT (GPT) IU	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
16	B	388	12.6	39.7	95	2	18.0	18	6	6.6	8.5	0.77
	A	364	11.7	36.8	60	4	13.5	10	8	4.7	10.6	0.77
17	B	339	10.3	31.5	59.8		31.6	18	6	4.9	11.2	0.96
	A	351	11.0	32.9	76.8		26.7	18	7	6.4	15.9	0.89
18	B	471	14.9	44.9	120	1	22.2	21	28	6.6	14.9	1.19
	A	486	15.2	45.6	89	2	21.5	25	30	4.5	12.3	0.98
19	B	468	15.7	44.3	74.5	6.4	22.7	15	12	6.2	12.5	0.91
	A*	500	15.2	46.9	68.2		26.9	18	23	7.3	13.7	0.99
21	B	412	15.7	45.5	51	6	14.5	52	18	4.5	10.8	0.93
22	B	465	11.4	36.0	86	6	42.4	20	10	15.9	14	0.8
	A	494	11.4	40.7	68	0	46.1	19	10	13.4	9	0.8
23	B*	383	12.7	39.0	34	4	28.8	23	22	7.6	12	0.7
	A	356	11.9	36.2	34	4	27.6	27	20	7.1	10	0.7
24	B	303	11.0	33.6	46	0	8.7	45	31	8.5	12	1.0
	A	317	11.4	34.7	46	2	12.1	59	34	10.8	15	0.8
25	B	237	8.0	23.4	318.2	0.4	110.6	32	23	55.2	24.3	0.58
	A	265	8.5	26.5	78.9	1.5	60.7	38	33	30.7	18.5	0.46
26	B	374	11.2	33.2	112	2	20.9	16	11	21.0	8	0.8
	A	304	9.0	28.9	86	1	20.7	15	12	16.8	8	0.7
27	B	282	8.1	26.1	31		9.0	38	17	10.6	24.6	1.06
	A	278	8.3	26.3	24		12.8	13	14	9.0	20.7	0.85
28	B	377	10.9	32.6	99	3	37.5	74	92	217*	9.5	0.9
	A	386	10.5	32.7	48	1	27.8	75	104	219*	8.4	1.0
29	B	378	12.1	37.8	122	3		94	64	37.9	18.8	0.97
	A	415	13.5	41.0	98	2		40	43	26.2	21.1	1.29
30	B	454	14.9	43.9	79	9	28.5	17	11	9.1	11	1.1

A* : Data at the time when the treatment was continuing

* : IU

B* : Data of two months before treatment

10日目の全般改善度、細菌学的効果においてCPFXが優れていたことを示している。

最近、new quinolone 剤にも耐性菌の出現が報告されている。後藤ら¹⁸⁾は1986~1988年にかけて全国19

施設から14菌種4622株を集め、ofloxacin (OFLX) に対する耐性菌の出現状況を検討し、増加のみられたのは *S. aureus* で11% (このうち94%はMRSA)、*P. aeruginosa* で44%であり、検体の如何によらな

Table 11-3. Laboratory data before (B) and after (A) treatment

Case no.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$ /mm ³)	Eos (%)	TC ($\times 10^4$ /mm ³)	AST (GOT IU)	ALT (GPT IU)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	S Cr (mg/dl)
32	B	385	12.6	38.2	46	6	25.1	17	9	3.4	12	0.8
	A	394	13.1	38.8	55	2	25.1	16	8	3.3	14	0.9
33	B	407	13.1	39.8	57	3	19.8	27	19	5.9	12	0.9
	A	442	14.2	43.2	56	1	20.1	22	15	6.4	11	0.9
34	B	518	14.9	43.4	69		18.3	21	20	7.6		
	A*	531	15.2	45.3	76		18.5					
35	B	389	12.3	37.3	22	3	17.2	19	10	6.6	16	0.9
	A	377	12.1	35.7	25	5	17.4	19	13	6.6	17	0.9
36	B	446	13.6	41.7	81	1	28.8	17	5	4.9	11	0.8
	A	405	12.4	37.7	70	1	29.8	17	4	4.6	11	0.9
37	B	283	11.0	32.5	35	0	14.4	22	18	17.3	14	0.8
	A	293	11.1	33.7	28	2	16.2	38	29	19.1	13	0.7

A* : Data at the time when treatment was continuing

かったと報告している。中條ら¹⁹⁾は new quinolone, 主に OFLX を中心として disc 法で尿路分離菌を 1986 年から 4 年間にわたって調査し, *S. aureus*, *P. aeruginosa* において耐性出現率の上昇をみとめたと報告している。加藤ら²⁰⁾は 1987~1988 年の間に群馬大学付属病院において分離された緑膿菌について NFLX に対する耐性菌の出現状況を検討し, 1.2% から 21% までの増加を認め, 血清型, ファージ型など特定はできず, 院内感染を示唆するデータは得られなかったと報告している。出口ら²¹⁾は 1985 年, 1988 年で new quinolone 耐性の多くは MRSA にみられたが, 増加は MSSA にもみられ, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* に対する MIC も 2~4 倍に上昇し, 同シリーズ²²⁾で *P. aeruginosa* の耐性化は顕著かつ高度で, 多剤耐性が進行していることを示している。本剤に対する耐性菌出現は未だ明らかでないが, 現在進行している各菌種の耐性化は薬剤の抗菌活性や体内動態以上に大きな障壁となるであろう。

新薬シンポジウム²³⁾時に集積された 2754 例のうち副作用の出現をみたのは 133 例(4.8%)で, 他の new quinolone 剤と大差ない。痙攣発作を認めた例こそなかったが, 光線過敏症を含むアレルギー症状が 1.6% にみられたことは今後の使用において十分注意を払う必要がある。われわれも因果関係を実証することはできない

が, 内服終了時に一過性の rash を経験している。臨床検査値の異常変動は経験しなかった。

今後, new quinolone 剤の耐性菌増加の進む中でこの良好な胆汁移行を示す, 1 日 1 回投与が可能な本剤を如何に使っていくかはなお今後の課題であるとする。

文 献

- 1) 嶋田甚五郎: キノロン剤の使い方, 1. 総論-臨床に際して知っておくべき事柄-(嶋田甚五郎編), 15~18. 医業ジャーナル社, 大阪, 東京, 1989
- 2) AT-2266 (Enoxacin; ENX) 論文特集号. Chemotherapy 32 (S-3), 1984
- 3) AM-715 (Norfloxacin; NFLX) 論文特集号. Chemotherapy 29 (S-4), 1981
- 4) Fleroxacin (FLRX) 論文特集号. Chemotherapy 38 (S-2), 1990
- 5) DL-8280 (Ofloxacin; OFLX) 論文特集号. Chemotherapy 32 (S-1), 1984
- 6) BAYo 9867 (Ciprofloxacin; CIPFX) 論文特集号. Chemotherapy 33 (S-7), 1985
- 7) NY-198 (Lomefloxacin) 論文特集号. Chemotherapy 36 (S-2), 1988

- 8) T-3262 (Tosufloxacin ; TFLX) 論文特集号。Chemotherapy 36 (S-9), 1988
- 9) 森本 健, 他: Fleroxacin の胆汁中移行および外科領域感染症に対する臨床使用経験。Chemotherapy 38 (S-2) : 599~608, 1990
- 10) 酒井克治, 他: 外科領域における AT-2266 臨床使用成績。Chemotherapy 32 (S-3) : 973~984, 1984
- 11) 土屋涼一, 他: 胆道感染症に対する AT-2266 の有効性の検討。Chemotherapy 32 (S-3) : 990~995, 1984
- 12) 酒井克治, 他: 外科領域感染症に対する T-3262 の臨床使用成績。Chemotherapy 36 (S-9) : 804~813, 1988
- 13) 酒井克治, 他: 外科領域の感染症に対する BAYo 9867 (Ciprofloxacin) の臨床使用成績。Chemotherapy 33 (S-7) : 911~926, 1985
- 14) Craig WA and Gudmundsson S : The post-antibiotic effect. In antibiotics in laboratory medicine (Lorian V ed.) chapter 14 p. 515~536 William and Wilkins, New York, 1986
- 15) 酒井克治, 他: 外科領域感染症に対する ciprofloxacin (CPFX) の薬効評価。Chemotherapy 38 : 582~606, 1990
- 16) 藤田恵一, 他: 浅在性化膿性疾患に対する AT-2266 の使用試験。Chemotherapy 32 (S-3) : 1001~1037, 1984
- 17) 荒田次郎, 他: 浅在性化膿性疾患に対する ciprofloxacin と norfloxacin との二重盲検比較試験成績。Chemotherapy 34 : 1272~1301, 1986
- 18) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 島田 馨, 清水喜八郎, 五島達智子, 上野一恵, 原 耕平: 本邦における ofloxacin 耐性菌の現況, 1986 年から 1988 年にかけての分離状況と他の抗菌薬に対する感受性。Chemotherapy 38 : 1~8, 1990
- 19) 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-。感染症学会誌 64 : 1416~1424, 1990
- 20) 加藤広行, 都築 博, 伊豫部志津子: 臨床由来緑膿菌のニューキノロン耐性変異について。Chemotherapy 38 : 1003~1012, 1990
- 21) 出口浩一, 他: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討 I. グラム陽性球菌。Chemotherapy 38 : 1013~1019, 1990
- 22) 出口浩一, 他: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討 IV. グラム陰性桿菌その 3。Chemotherapy 38 : 1033~1038, 1990
- 23) 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, Sparfloxacin (AT-4140), 1990, 岐阜

SPARFLOXACIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SURGICAL INFECTIONS

Ken Morimoto, Hiroaki Kinoshita, Shuichi Nakatani and Kwanchon Lee
Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School
1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545, Japan

Katsuji Sakai
Tanabe Central Hospital

Mikio Fujimoto and Kohichi Ohno
Department of Surgery, Fujiidera City Hospital

Takami Ueda
Department of Surgery, Hattori Central Hospital

Sanae Hirata, Hideki Muramatsu and Kenji Mizugami
Department of Surgery, Osaka City Shirokita Municipal Hospital

We gave sparfloxacin to five patients after biliary surgery for bile study, 11 patients after breast biopsy for skin study, and two patients with three abscesses for pus study, and studied the pharmacokinetics of the drug. We treated 37 surgical infections of 36 patients with the same drug and evaluated its clinical effects. In the pharmacokinetic study, 300 mg was given orally. Levels of the drug were high for long periods in the plasma and bile. The peak levels in the plasma, 0.94-2.75 $\mu\text{g/ml}$, were at 4-8 hours; the level had decreased to 0.38-0.69 $\mu\text{g/ml}$ at 24 hours, and to 0.09-0.35 $\mu\text{g/ml}$ at 48 hours.

The peak levels in the bile, 8.4-16.7 $\mu\text{g/ml}$, were observed at 4-10 hours, decreasing to 5.6-11.7 $\mu\text{g/ml}$ at 12-24 hours, and 2.5-11.9 $\mu\text{g/ml}$ at 24-48 hours. The concentrations of sparfloxacin glucuronide in same sample were 2.3 to 23 times higher than those of sparfloxacin. The skin levels of the drug exceeded the plasma levels in 8 of the 11 patients. Of the 37 surgical infections, the clinical efficacy of the drug was excellent in 13, good in 14, fair in 8, and poor in 2, with an efficacy rate of 73%. The bacteriological response was evaluated in 28 of the 37 infections. The bacteria were eradicated in 24 patients, were replaced in three patients, and persisted in one patient, with an eradication rate of 96%. The MIC levels were examined for 41 of the bacterial strains isolated. All were 6.25 $\mu\text{g/ml}$ or less. For the four strains of *Staphylococcus aureus* isolated, the MIC was 0.2 $\mu\text{g/ml}$ or less, and one of them was methicillin-resistant, with an MIC of 0.1 $\mu\text{g/ml}$. For the two strains of *Streptococcus haemolyticus* isolated, the MIC level was 0.025 $\mu\text{g/ml}$, and for the one strain of *Streptococcus agalactiae* isolated, the MIC level was 1.56 $\mu\text{g/ml}$. For the three strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated, the MIC levels were 0.78 $\mu\text{g/ml}$ or less, but one strain was not eradicated. A transient skin rash was observed in one 24-year-old man.