

眼科領域における sparfloxacin の基礎的・臨床的検討

大石正夫・坂上富士男・田沢 博・本山まり子・宮尾益也
新潟大学医学部眼科学教室*

大桃明子

県立がんセンター新潟病院眼科

今井 晃

水原郷病院眼科

Sparfloxacin (SPFX) の抗菌スペクトルは norfloxacin, ofloxacin, enoxacin および ciprofloxacin に類似して、グラム陽性菌、陰性菌に広く抗菌作用を示して、より強い抗菌力を示した。臨床分離の *Staphylococcus aureus* 20 株は、0.02~0.09 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示した。*Pseudomonas aeruginosa* 20 株は 0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に 5 株、25.0% があって分布の山を示した。

白色成熟家兔に SPFX 50 mg/kg 1 回経口投与して、前房水内へ 2 時間後に 0.74 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値濃度が移行してみられ、このときの房血比は 22.4% であった。眼組織内へは 2 時間値で外眼部に 1.53~3.64 $\mu\text{g/g}$ 、眼内部に 0.12~3.08 $\mu\text{g/g}$ or ml の移行濃度が認められた。

臨床治験は、眼瞼炎(7)、麦粒腫(4)、瞼板腺炎(6)、眼瞼膿瘍(2)、慢性涙管炎(9)、角膜浸潤(2)、角膜潰瘍(4)、その他(1)の計 45 例に、SPFX 錠を 1 回 100~300 mg、1 日 1~2 回経口投与して、著効 18、有効 18、やや有効 8、無効 1 の成績が得られ、有効率は 80.0% であった。副作用は 1 例 (2.2%) に発疹がみられた。また、眼瞼炎(3)、麦粒腫(3)、慢性涙管炎(3)、角膜浸潤(5)の計 14 例に、SPFX 散剤 1 回 200 mg を 1 日 1 回投与して、著効 5、有効 7、やや有効 2 で、有効率 85.7% の結果が得られた。副作用はみられなかった。

Key words : Sparfloxacin, MIC, 家兔眼前房水内濃度, 家兔眼組織内濃度, 眼科領域感染症

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬(株)総合研究所で開発されたニューキノロン系合成抗菌剤である¹⁾。グラム陽性菌をはじめ、グラム陰性菌、嫌気性菌などに幅広い抗菌スペクトルを有し、従来のニューキノロン剤よりも強い抗菌力を示す²⁾。経口投与により血中および各組織に良好な移行を示し、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ないという特長を有している³⁾。

本剤の眼感染症に対する臨床応用のために、基礎的ならびに臨床的検討を行って得られた成績について、以下に報告する。

1. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存菌株を用いて、本剤の抗菌力を日本化学療法学会標準法により MIC を測定した。接種菌量は、

Tryptosoy broth に一夜培養の菌原液接種である。

2. 臨床分離菌株に対する感受性

眼感染症患者より分離した *Staphylococcus aureus* 20 株、ならびに *Pseudomonas aeruginosa* 20 株に対する本剤の抗菌力を、前記同様にして測定した。

3. 眼内移行

白色成熟家兔(体重 2.5~3.0 kg)を用いて、本剤の眼内動態を検討した。

SPFX 純末を 0.5% トラガント液で懸濁液をつくり、50 mg/kg 量をネラトシカテーテルを用いて家兔腹腔内に投与した。投与後経時的に前房水および血液を採取して、前房水および血清内移行濃度を測定した。また、前房水内濃度の peak 時に眼球を摘出して、眼組織内濃度を測定した。

濃度測定は、*Escherichia coli* Kp 株を検定菌とし、ハートインフュージョン寒天平板を用いるアガーウェル

*〒951 新潟市旭町通一番 757

Table 1. Antimicrobial spectrum

Organism	No. of strains	10 ⁸ CFU/ml				
		Sparfloxacin	Norfloxacin	Ofloxacin	Enoxacin	Ciprofloxacin
<i>H. aegyptius</i>	4	0.39~0.78	1.56	0.78~1.56	6.25	1.56
<i>M. lacunata</i>	7	≤0.2	≤0.2	0.2~0.39	0.2	≤0.1
<i>S. pneumoniae</i>	8	0.39~0.78	3.13~6.25	1.56~6.25	6.25~25	0.78~1.56
<i>C. diphtheriae</i>	4	≤0.2	0.39	0.39	0.78	≤0.1
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	<0.2	<0.2	0.2	<0.2	0.1
<i>S. haemolyticus</i>	2	0.2, 0.78	1.56, 3.13	0.39, 1.56	1.56, 12.5	0.2, 0.78
<i>S. viridans</i>	2	0.2, 0.39	1.56, 3.13	0.78, 1.56	0.78, 12.5	0.39, 1.56
<i>S. aureus</i>	4	<0.2	0.78~1.56	0.2~0.78	0.39~1.56	0.2~1.56
<i>P. aeruginosa</i>	2	0.39, 3.13	0.78, 1.56	1.56, 3.13	1.56, 6.25	0.2, 0.39
<i>S. aureus</i> 209 P	1	<0.2	0.78	0.39	0.78	0.2

Table 2. Susceptibility distribution of *S. aureus*

(20 strains)

MIC μg/ml	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5
Sparfloxacin	20 (100.0)						
Norfloxacin			5 (25.0)	13 (65.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	
Ofloxacin	7 (35.0)	10 (50.0)	3 (15.0)				
Enoxacin		2 (10.0)	4 (20.0)	12 (60.0)	2 (10.0)		
Ciprofloxacin	7 (35.0)	10 (50.0)	1 (5.0)	2 (10.0)			

10⁸CFU/ml, () %

法により施行した。検体の希釈および standard curve には 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

4. 臨床治験

SPFX 錠および散剤を投与して臨床治験を行った。

SPFX 錠の症例は、眼瞼炎(7)、麦粒腫(4)、瞼板腺炎(6)、眼瞼膿瘍(2)、慢性涙囊炎(9)、角膜浸潤(2)、角膜潰瘍(4)、その他(1)の計 45 例である。これらの症例に本剤 1 回 100~300 mg、1 日 1~2 回食後に経口投与した。

SPFX 散剤は眼瞼炎(3)、麦粒腫(3)、慢性涙囊炎(3)、角膜浸潤(5)の計 14 例に、1 回 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。

それぞれに臨床効果と安全性につき検討した。

効果判定は主治医により、眼感染症学会制定の判定基準⁴⁾を参照して、著効、有効、やや有効、無効、不明で判定した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

Table 1 に示すように SPFX の MIC は *Haemophilus aegyptius* (4) 0.39~0.78 μg/ml, *Moraxella lacunata* (7) ≤0.2 μg/ml, *Streptococcus pneumoniae* (8) 0.39~0.78 μg/ml, *Corynebacterium diphtheriae* (4) ≤0.2 μg/ml, *Neisseria gonorrhoeae* (1) <0.2 μg/ml, *Streptococcus haemolyticus* (2) 0.2, 0.78 μg/ml, *Streptococcus viridans* (2) 0.2, 0.39 μg/ml, *S. aureus* (4) <0.2 μg/ml, *P. aeruginosa* (2) 0.39, 3.13 μg/ml, *S. aureus* 209P(1) <0.2 μg/ml であった。本剤は併記の norfloxacin (NFLX)⁵⁾, ofloxacin (OFLX)⁶⁾, enoxacin (ENX)⁷⁾ および ciprofloxacin (CPFX)⁸⁾ に類似して、グラム陽性、陰性菌にわたり広い抗菌スペクトルを示した。抗菌力は大部分の菌種で、本剤がより優れていた。

2. 臨床分離菌株の薬剤に対する感受性

Table 3. Susceptibility distribution of *P. aeruginosa*

(20 strains)

MIC $\mu\text{g/ml}$	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
Sparfloxacin		4 (20.0)	3 (15.0)	5 (25.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	
Norfloxacin			5 (25.0)	8 (40.0)	4 (20.0)	3 (15.0)		
Ofloxacin				11 (55.0)	6 (30.0)	3 (15.0)		
Enoxacin				12 (60.0)	2 (10.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	
Ciprofloxacin	8 (40.0)	8 (40.0)	4 (20.0)					

10^6CFU/ml , () %

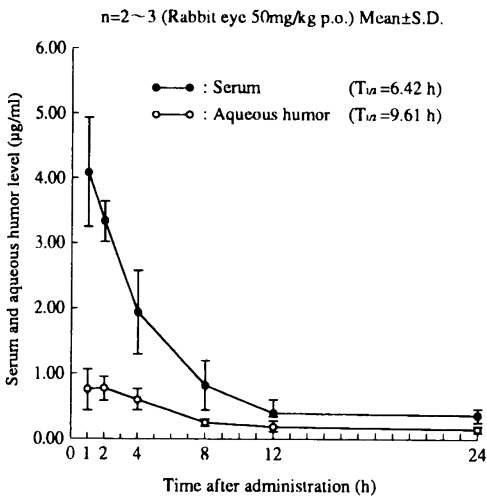


Fig. 1. Aqueous humor and serum concentrations of sparfloxacin

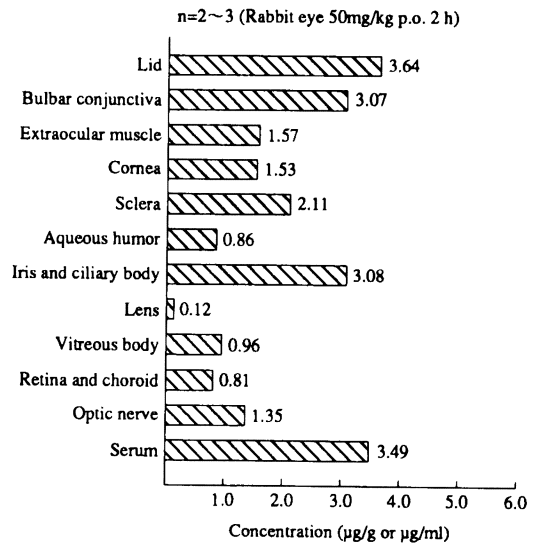


Fig. 2. Mean ocular tissue concentrations of sparfloxacin

1) *S. aureus* (Table 2)

全株が SPFX の $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下 ($0.02\sim 0.09\mu\text{g/ml}$) に分布を示した。NFLX, OFLX, ENX, CPFX に比べて最も強い抗菌力を示した。

2) *P. aeruginosa* (Table 3)

SPFX の $0.39\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ に分布して、 $1.56\mu\text{g/ml}$ に分布の山があり、5株、25.0%がこれを占めた。CPFX よりやや弱く、NFLX, OFLX, ENX より優れた抗菌力を示した。

3. 眼内移行

成績はすべて2~3眼の平均値で表した。

1) 前房水内濃度 (Fig. 1)

前房水内への移行濃度は、投与後2時間で $0.74\mu\text{g/ml}$ と peak 値に達し、以後4時間 $0.57\mu\text{g/ml}$ 、8時間 $0.23\mu\text{g/ml}$ 、12時間 $0.16\mu\text{g/ml}$ と漸減し、24時間後にもなお $0.15\mu\text{g/ml}$ の移行濃度を証明した。同時に測定した血清濃度は、1時間が peak で $4.05\mu\text{g/ml}$ を示し、24時間後は $0.36\mu\text{g/ml}$ であった。前房水内濃度/血清内濃度 (房血比) は2時間値で22.4%であった。

2) 眼組織内濃度 (Fig. 2)

投与後2時間に測定した眼組織内濃度は、外眼部組織には $1.53\sim 3.64\mu\text{g/g}$ で、眼瞼>球結膜>強膜>外眼筋>角膜の順であった。眼球内部組織では $0.12\sim 3.08\mu\text{g/g}$ or ml が認められ、虹彩毛様体>視神経>硝子体

Table 4-1. Clinical results of sparfloxacin (tablet)

No.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	74 · M	blepharitis	OD	<i>P. acnes</i>	200×1	7	1.4	-	-
2	82 · M	blepharitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	100×2	7	1.4	#	-
3	77 · F	blepharitis	OD	<i>E. cloacae</i>	100×2	7	1.4	#	-
4	85 · F	blepharitis	OD	<i>S. sanguis</i>	100×2	7	1.4	+	-
5	80 · F	blepharitis	OD	<i>S. capitis</i>	100×2	7	1.4	#	-
6	64 · F	blepharitis	OD	<i>Moraxella sp.</i> <i>S. epidermidis</i>	100×2	7	1.4	#	-
7	25 · F	blepharitis angularis	OS	<i>Moraxella sp.</i> <i>S. aureus</i>	100×2	7	1.4	#	-
8	12 · M	external hordeolum	OD	<i>S. epidermidis</i>	100×2	13	2.6	+	-
9	55 · M	external hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i>	100×2	7	1.4	+	-
10	32 · F	external hordeolum	OS	<i>S. sanguis</i>	100×2	7	1.4	+	-
11	16 · M	external hordeolum	OD	<i>S. epidermidis</i>	100×2	7	1.4	#	-
12	48 · F	external hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i> <i>Moraxella sp.</i> <i>A. anitratus</i>	100×2	3	0.6	#	-
13	11 · M	external hordeolum	OD	<i>S. epidermidis</i>	100×2	7	1.4	±	-
14	33 · M	external hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i>	300×1	6	1.8	+	-
15	25 · M	external hordeolum	OS	<i>P. cepacia</i>	150×2	14	4.2	+	-
16	53 · F	external hordeolum	OD	<i>S. epidermidis</i> <i>X. maltophilia</i>	150×2	5	1.5	+	rash
17	35 · M	external hordeolum	OD	<i>S. epidermidis</i>	150×2	7	2.1	#	-
18	63 · M	external hordeolum	OD	<i>S. epidermidis</i>	150×2	7	2.1	+	-
19	36 · F	external hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium sp.</i> <i>P. acnes</i>	150×2	7	2.1	+	-
20	19 · M	external hordeolum	both	<i>S. aureus</i> <i>Moraxella sp.</i>	150×2	7	2.1	±	-
21	36 · F	external hordeolum	OS	<i>S. aureus</i>	100×2	7	1.4	+	-
22	16 · F	meibomianitis	OS	<i>S. epidermidis</i>	200×1	6	1.2	#	-
23	61 · F	meibomianitis	OS	(-)	100×2	7	1.4	+	-
24	30 · F	meibomianitis	OS	<i>Corynebacterium sp.</i>	100×2	7	1.4	#	-
25	24 · M	meibomianitis	OS	<i>S. epidermidis</i> <i>Moraxella sp.</i>	100×2	14	2.8	±	-

OD : Oculus dexter OS : Oculus sinister

>前房水>網脈絡膜>レンズの順であった。血清濃度は
3.49 µg/mlであった。

4. 臨床成績

1) SPFX 錠剤

成績を Table 4 に示した。

症例 1～7 は眼瞼炎で *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Moraxella sp.* などが検出された。1例に 1日 200 mg 1回, 他はすべて 100 mg×2回 7日間投与して, 5例に著効, 1例に有効, 1例無効の結果が

得られた。

症例 8～21 は麦粒腫である。 *S. aureus*, *S. epidermidis* が大部分で, その他 *Moraxella sp.*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia* などブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (非発酵菌) が検出された。1例は 1日 300 mg 1回, 6例には 150 mg×2回, 7例には 100 mg×2回, 3～14日間投与して, 著効 3例, 有効 9例, やや有効 2例の成績であった。

症例 22～27 は瞼板腺炎で, *S. epidermidis*,

Table 4-2. Clinical results of sparfloxacin (tablet)

No.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Effect	Side effect
26	42・M	meibomianitis	OD	<i>P. acnes</i>	100×2	7	1.4	+	-
27	61・F	meibomianitis	OS	(-)	100×2	7	1.4	+	-
28	71・F	lid abscess	OD	<i>S. aureus</i> <i>S. sanguis</i>	150×2	7	2.1	+	-
29	82・M	lid abscess	OS	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	150×2	7	2.1	#	-
30	47・F	chronic dacryocystitis	OD	(-)	200×1	7	1.4	+	-
31	66・M	chronic dacryocystitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	200×1	7	1.4	+	-
32	39・F	chronic dacryocystitis	OD	<i>S. epidermidis</i>	200×1	7	1.4	+	-
33	55・F	chronic dacryocystitis	OS	(-)	200×1	7	1.4	±	-
34	81・F	chronic dacryocystitis	OD	<i>S. epidermidis</i> <i>P. pickettii</i>	200×1 300×1	6 7	3.3	±	-
35	67・F	chronic dacryocystitis	OD	<i>S. salivarius</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Moraxella</i> sp.	100×2	7	1.4	±	-
36	85・F	chronic dacryocystitis	both	<i>S. intermedius</i> <i>P. fluorescens</i>	100×2	7	1.4	±	-
37	69・F	chronic dacryocystitis	OD	<i>P. cepacia</i> <i>S. saprophyticus</i>	150×2	7	2.1	#	-
38	47・M	chronic dacryocystitis	OS	(-)	150×2	7	2.1	#	-
39	69・F	corneal infiltration	both	<i>Corynebacterium</i> sp.	150×2	14	4.2	±	-
40	48・M	corneal infiltration	OD	<i>S. epidermidis</i>	150×2	7	2.1	#	-
41	56・M	corneal ulcer	OD	<i>Corynebacterium</i> sp.	150×2	7	2.1	#	-
42	38・M	corneal ulcer	OD	<i>S. epidermidis</i>	150×2	4	1.2	#	-
43	44・M	corneal ulcer	OS	<i>S. epidermidis</i>	150×2	4	1.2	#	-
44	41・M	corneal ulcer	OS	<i>Moraxella</i> sp. <i>S. epidermidis</i>	150×2	7	2.1	+	-
45	52・M	conjunctival abscess	OS	<i>Corynebacterium</i> sp.	150×2	7	2.1	#	-

Propionibacterium acnes などが検出された。1例のみ1日200mg1回、他は100mg×2回、6~14日間投与して2例著効、3例有効、1例やや有効であった。

症例28、29は眼瞼膿瘍で、眼痛を伴い眼瞼の発赤、腫脹が強く、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*Streptococcus sanguis*が検出された。1日150mg×2回、7日間投与して、1例には著効、1例には有効に作用している。尚、2例とも検出された*S. aureus*はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)であった。

症例30~38は慢性涙管炎で、眼脂、流涙を伴い涙管部から膿性分泌物の逆流が認められた。生食水により涙管洗滌を行い、分泌物の培養で*S. epidermidis*、非発酵菌が検出された。症例34には1日200mg1回を6日間投与したが、膿性分泌物に減少が見られず、7日目

から1日300mg1回に増量して7日間投与、全13日間に3.3gを使用した。症状の軽快をみず、やや有効の判定であった。その他の症例では、1日100mg×2、150mg×2、200mg×1回7日間投与で、2例では膿性分泌物は消失して著効、3例では有効、3例でやや有効の結果であった。

症例39、40は角膜浸潤で、*Corynebacterium* sp., *S. epidermidis*がそれぞれ検出された。眼痛、異物感と、軽度の毛様充血を伴い、角膜表層に混濁を認めた。1日150mg×2回投与で、1例は7日間で著効、他は14日間でやや有効の成績が得られた。

症例41~44は角膜潰瘍である。眼痛、流涙、眼脂分泌と中等度の毛様充血を伴って、角膜に潰瘍を認めた。潰瘍部の擦過物から*S. epidermidis*、*Corynebacterium*

Table 5. Clinical effects of sparfloxacin (tablet)

Diagnosis	No. of cases	Effect			
		excellent	good	fair	poor
Blepharitis	7	5	1		1
		6			
External hordeolum	14	3	9	2	
		12			
Meibomianitis	6	2	3	1	
		5			
Lid abscess	2	1	1		
		2			
Chronic dacryocystitis	9	2	3	4	
		5			
Corneal infiltration	2	1		1	
		1			
Corneal ulcer	4	3	1		
		4			
Conjunctival abscess	1	1			
		1			
Total	45	18 (40.0%)	18 (40.0%)	8 (17.8%)	1 (2.2%)
		36 (80.0%)			

Table 6. Relation between daily dose and clinical effects (tablet)

Daily dose (mg)		No. of cases	Clinical effects				Rate of clinical effects (%)	
			excellent	good	fair	poor		
200	200×1	6	1	3	1	1	66.7	76.9
	100×2	20	8	8	4		80.0	
300	300×1	2		1	1		50.0	84.2
	150×2	17	9	6	2		88.2	
Total		45	18	18	8	1	80.0	

sp., *Moraxella* sp. が検出された。1% atropine 点眼して本剤を1日150 mg×2回、4～7日間投与して、3例に著効、1例に有効であった。

症例45は球結膜下の小膿瘍で、*Corynebacterium* sp. が証明された。1日150 mg×2回、7日間使用して膿瘍は速やかに消退して著効を示した。

副作用として1例(症例16)に投与3日目、前額部に痒疹感を伴う発疹が生じ、5日間投与で中止した。発

疹はとくに処置することなく消退した。本剤と多分関係ありと考えられた。

以上、全45症例の結果を一括表示すると、Table 5 のようである。著効18、有効18、やや有効8、無効1で、著効、有効併せて36例となり、有効率80.0%であった。

次に1日投与量別臨床効果をTable 6に示した。1日200 mg量で1回投与と2回分与ではそれぞれ66.7

Table 7. Bacteriological response to sparfloxacin (tablet)

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Unchanged	Eradication rate (%)
<i>S. epidermidis</i>	23	20	3	87.0
<i>S. aureus</i>	5	4	1	
<i>Corynebacterium</i> spp.	5	3	2	
<i>S. sanguis</i>	3	3		
<i>S. saprophyticus</i>	1	1		
<i>S. capitis</i>	1	1		
<i>S. salivarius</i>	1	1		
Sub-total	39	33	6	84.6
<i>Moraxella</i> spp.	7	5	2	
<i>P. cepacia</i>	2	2		
<i>A. anitratus</i>	1	1		
<i>E. cloacae</i>	1	1		
<i>P. fluorescens</i>	1	1		
<i>P. pickettii</i>	1	1		
<i>X. maltophilia</i>	1		1	
Sub-total	14	11	3	78.6
<i>P. acnes</i>	3		3	
<i>S. intermedius</i>	1	1		
Sub-total	4	1	3	
Total	57	45	12	78.9

%, 80.0%で分2投与例で有効率が高い。1日300mg量でも1回投与より分2投与例でより高い有効率である。全体的に1日200mgより300mg投与例で有効率が高い。

分離細菌学的効果は、Table 7 のようである。*S. epidermidis* 23株では87.0%, *S. aureus* 5株で80.0%, *Corynebacterium* sp. 5株で60.0%の消失率であった。他のグラム陽性球菌は100%消失し、全体として84.6%の消失率であった。尚、MRSAの2株は1株が消失、1株が不変であった。グラム陰性桿菌では*Moraxella* sp. 7株が71.4%で、全体として78.9%の消失率であった。

2) SPFX 散剤

成績はTable 8に示したようである。

症例1~3は眼瞼炎で、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas fluorescens* がそれぞれ検出された。本剤200mg散剤を1日1回、7日間投与により1例に著効、2例に有効に作用した。

症例4~6は麦粒腫で眼痛と眼瞼の発赤、腫脹を認めた。*S. epidermidis*, *Staphylococcus capitis* などが分離され、1日200mg1回、7日間投与で2例に有効、他の1例にやや有効の結果が得られた。

症例7~9は慢性涙管炎で、涙管部より膿性分泌物の

逆流を認めた。生食水により涙管洗滌した分泌物から*Streptococcus intermedius*, *P. cepacia*, *Moraxella* sp. が分離された。1日200mg1回7日間の投与で2例は逆流液は水様透明となり、有効であったが、他の1例はやや有効であった。

症例10~14の角膜浸潤では、*S. epidermidis*, *S. sanguis*, *Acinetobacter anitratus*, *Flavobacterium meningosepticum*, *P. acnes* などが分離された。1日200mg1回7日間投与で、全例に、角膜所見の改善が見られて有効以上に作用した。

副作用は1例にも認められなかった。

以上、全14症例の結果をまとめたものが、Table 9である。著効5、有効7、やや有効2の成績で、有効率は85.7%であった。

分離菌別細菌学的効果では、*S. epidermidis*, *S. aureus* をはじめとするグラム陽性菌は全株が消失、グラム陰性桿菌では85.7%の菌消失率であった。全体では88.2%の菌消失率が得られた (Table 10)。

Ⅲ. 考 察

以上、SPFXの眼科臨床のために行った基礎的、臨床的検討成績を、従来のニューキノロン剤と比較してみたい。

Table 8. Clinical results of sparfloxacin (powder)

No.	Age Sex	Diagnosis	Eye	Organism	Daily dosage (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Effect	Side effect
1	79 · F	blepharitis	OS	<i>S. epidermidis</i>	200 × 1	7	1.4	+	-
2	65 · F	blepharitis	both	<i>P. fluorescens</i>	200 × 1	7	1.4	+	-
3	79 · M	blepharitis	OD	<i>S. aureus</i>	200 × 1	7	1.4	#	-
4	29 · F	external hordeolum	OD	<i>S. capitis</i>	200 × 1	7	1.4	+	-
5	20 · M	external hordeolum	OD	<i>Bacillus</i> sp.	200 × 1	7	1.4	+	-
6	52 · M	external hordeolum	OS	<i>S. epidermidis</i>	200 × 1	7	1.4	±	-
7	55 · F	chronic dacryocystitis	OD	<i>P. cepacia</i>	200 × 1	7	1.4	+	-
8	69 · F	chronic dacryocystitis	OS	<i>P. cepacia</i>	200 × 1	7	1.4	±	-
9	68 · F	chronic dacryocystitis	OD	<i>S. intermedius</i> <i>Moraxella</i> sp.	200 × 1	7	1.4	+	-
10	63 · M	corneal infiltration	OD	<i>P. fluorescens</i>	200 × 1	7	1.4	#	-
11	67 · M	corneal infiltration	OD	<i>S. epidermidis</i>	200 × 1	7	1.4	+	-
12	14 · F	corneal infiltration	OS	<i>S. epidermidis</i>	200 × 1	7	1.4	#	-
13	63 · M	corneal infiltration	OD	<i>S. epidermidis</i>	200 × 1	7	1.4	#	-
14	75 · F	corneal infiltration	OS	<i>S. sanguis</i> <i>A. antratus</i> <i>F. meningosepticum</i> <i>P. acnes</i>	200 × 1	7	1.4	#	-

Table 9. Clinical effects of sparfloxacin (powder)

Diagnosis	No. of cases	Effect			
		excellent	good	fair	poor
Blepharitis	3	1	2		
		3			
External hordeolum	3		2		
		2		1	
Chronic dacryocystitis	3		2		
		2		1	
Corneal infiltration	5	4	1		
		5			
Total	14	5 (35.7%)	7 (50.0%)	2 (14.3%)	
		12 (85.7%)			

抗菌作用に関しては、本剤はグラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌スペクトルを示したことは、従来のこの種薬剤と同様であった。個々の菌種に対する抗菌力は、大部分がNFLX, OFLX, ENX, CPFX に比べて最も強く、

臨床分離の *S. aureus* では全株 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布して優れた抗菌作用を示した。*P. aeruginosa* では CPFX にやや劣るが、NFLX, OFLX, ENX より優れた抗菌力を示した。

Table 10. Bacteriological response to sparfloxacin (powder)

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Unchanged	Eradication rate (%)
<i>S. epidermidis</i>	4	4		
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>S. sanguis</i>	1	1		
<i>S. capitis</i>	1	1		
<i>Bacillus</i> sp.	1	1		
Sub-total	8	8		
<i>Moraxella</i> sp.	1		1	
<i>P. cepacia</i>	2	2		
<i>P. fluorescens</i>	2	2		
<i>A. anitratus</i>	1	1		
<i>F. meningosepticum</i>	1	1		
Sub-total	7	6	1	
<i>P. acnes</i>	1	1		
<i>S. intermedius</i>	1		1	
Sub-total	2	1	1	
Total	17	15	2	88.2

第38回日本化学療法学会西日本支部総会における新薬シンポジウム⁹⁾の全国集計によれば、臨床分離の *S. aureus* 622株は SPFX の $\leq 0.025 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、 $0.05 \mu\text{g/ml}$ に分布の山があって593株、95.3%が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示した。そしてNFLX, OFLX, ENX, CPFX より3~5段階低いMIC域に分布して、最も優れた抗菌力を示しており、私どもの成績もこれに類似していた。同様全国集計⁹⁾により *P. aeruginosa* 620株では $\leq 0.025 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に広く分布して、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布の山があり、CPFXよりはやや低感受性でNFLX, OFLX, ENX とほぼ同様の感受性を示した。私どもの検討でも類似の結果が得られた。

本剤の血中ならびに各組織の移行が良好であることが知られている⁹⁾。

私どもが家兎眼を用いて眼内移行の動態について検討したところによれば、50 mg/kg 経口投与して前房水内へ2時間後 $0.74 \mu\text{g/ml}$ の peak 値が得られて、24時間後も $0.15 \mu\text{g/ml}$ の移行濃度が認められた。Peak 時の房血比は22.4%であった。私どもがすでに報告したCPFXの成績⁹⁾では、同様50 mg/kg 経口投与して1時間後に $0.26 \mu\text{g/ml}$ の前房水内 peak 値が得られて房血比は23.6%であった。以後は速やかに減少して6時間後には $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。SPFXの前房水内移行濃度の peak 時はCPFXにおくれるが、濃度は約3倍高値を示した。さらにSPFXでより長時間の濃度持続がみられた。Peak 時の房血比は類似するものであ

た。

眼組織内濃度では投与2時間値で外眼部組織に $1.53 \sim 3.64 \mu\text{g/g}$ 、眼球内部には $0.12 \sim 3.08 \mu\text{g/g}$ or ml の移行濃度が認められた。

以上のSPFXの眼内移行濃度を抗菌作用の面からみてみたい。

先に述べた臨床分離 *S. aureus* は全株が $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布していたので、前房水内濃度は8時間まで *S. aureus* に有効濃度が持続することになり、2時間後の眼組織内濃度では全組織に *S. aureus* に有効濃度が認められたことになる。*P. aeruginosa* の MIC_{90} は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であるから、前房水内濃度では十分な有効濃度が得られなかったが、眼組織の中では有効濃度の移行を示す組織がみられた。

以上の結果から、SPFXの眼内移行が良好で、かつ有効濃度が長時間持続することが知られた。

臨床的にはSPFXの錠剤および散剤の2剤型について検討した。

錠剤の症例では、*S. aureus*, *S. epidermidis* などのグラム陽性菌、*Moraxella* sp. をはじめとするグラム陰性桿菌および *P. acnes* など嫌気性菌が分離された眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、眼瞼膿瘍、慢性涙囊炎、角膜浸潤、角膜潰瘍の各症例について検討された。1回100~300 mg 1日1~2回経口投与して、全45例中著効18、有効18、やや有効8、無効1の結果が得られた。有効率は80.0%であった。投与法別にみると、1日200 mg、300 mg とともに1回投与より2回分与の症例で有効

率が高い結果が得られた。

全国集計⁹⁾の眼感染症症例は133例で、著効44、有効72、やや有効16、無効1で、87.2%の有効率であった。投与方法の有効率では、1日200mg 1回投与で71.4%、分2投与で91.2%、1日300mg 1回で88.0%、分2投与で88.9%の成績であった。私どもの症例では1日1回投与症例が少ないため、分2投与例とを比較することは妥当ではないが、全国集計でも1回投与、分2投与のいずれがより適正であるかは断定し難い。しかし、症例によっては1日1回投与で有効であることは事実であり、本剤の血中濃度の半減期の長いこと(約16時間)、眼内動態で前房水内での有効濃度の持続が長いことと考へ併せて、今後の検討に待ちたい。

散剤の症例は、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Moraxella* sp., *P. acnes* などによる眼瞼炎、麦粒腫、慢性涙囊炎、角膜浸潤の計14例に、200mgを1日1回投与して、85.7%の有効率が得られた。

副作用は錠剤の症例で1例(2.2%)に発疹がみられ、投薬中止により消退している。

全国集計⁹⁾では全2754症例で133例、4.83%に副作用がみられ、消化器症状(1.96%)が最も多く、アレルギー症状(1.60%)、神経症状(0.62%)などであった。神経症状では、めまい、頭痛、不眠、ふらつきなどがみられている。

ニューキノロン剤の中樞神経系に対する副作用には十分に注意し、とくに消炎鎮痛剤との併用による発現率の高いことに注意すべきである。

以上、SPFXの眼科的応用のために行った基礎的、臨床的検討の成績から、本剤は眼感染症に投与して有用性の高い経口抗菌剤であると考えられた。

文 献

- 1) Miyamoto T, et al. : Synthesis and structure-activity relationships of 5-substituted 6,8-difluoroquinolones, including sparfloxacin, a new quinolone antibacterial agent with improved potency. *J Med Chem* 33 : 1645~1656, 1990
- 2) 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
- 3) Kanamaru M, et al. : Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers. 28th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Oct. 23~26, 1988
- 4) 三井幸彦, 他 : 細菌性外眼部感染症に対する汎用性抗生物質等点眼薬の評価基準 1985. *日眼会誌* 90 : 511~515, 1986
- 5) 大石正夫 : 新キノロン剤の臨床, 7. 眼科感染症. *Medicament News* : 1165号, 1986
- 6) 大石正夫, 他 : 眼科領域におけるDL-8280の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 32 (S-1) : 1050~1055, 1984
- 7) 大石正夫, 他 : 眼科領域におけるAT-2266の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 32 (S-3) : 1088~1093, 1984
- 8) 大石正夫, 他 : 眼感染症に対するBAYo9867 (Ciprofloxacin) の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 33 (S-7) : 1014~1021, 1985
- 9) 上野一恵, 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF SPARFLOXACIN IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

Masao Ooishi, Fujio Sakaue, Hiroshi Tazawa,
Mariko Motoyama and Masuya Miyao
Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine
1-757 Asahimachi-dori, Niigata 951, Japan

Akiko Oomomo
Department of Ophthalmology, Niigata Cancer Center

Akira Imai
Department of Ophthalmology, Suibarago Hospital

Sparfloxacin (SPFX) has a broad spectrum of antimicrobial activity against Gram-positive and negative bacteria similar to norfloxacin, ofloxacin, enoxacin and ciprofloxacin, but was found to exhibit stronger activity than the other quinolones.

The sensitivity distribution for 20 clinically isolated strains of *Staphylococcus aureus* ranged from 0.02 to 0.09 $\mu\text{g/ml}$, and that for 20 isolates of *Pseudomonas aeruginosa* ranged from 0.39 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$, in which the 5 isolates (25%) presented the distribution peak values of 1.56 $\mu\text{g/ml}$.

When SPFX was orally administered once to white adult rabbits at the dose of 50 mg/kg, the peak value in the aqueous humor was 0.74 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours and the aqueous humor / serum concentration ratio was 0.224. The ocular tissue concentration at 2 hours ranged from 1.53 to 3.64 $\mu\text{g/g}$ in the extraocular tissues, and 0.12 to 3.08 $\mu\text{g/g}$ (or per ml) in inner ocular tissues.

A clinical trial was conducted in a total of 45 patients with blepharitis (7), hordeolum (14), meibomianitis (6), lid abscess (2), chronic dacryocystitis (9), corneal infiltration (2), corneal ulcer (4) and conjunctival abscess (1).

Their clinical response in a dosage regimen using SPFX tablets of 100 to 300 mg once or twice daily, was excellent in 18 cases, good in 18, fair in 8 and poor in 1, the efficacy rate being 80.0%. The side effect of a rash was observed in one case (2.2%). When SPFX in a powder form was administered (200 mg) once to a total of 14 patients: 3 cases with blepharitis, 3 with external hordeolum, 3 with chronic dacryocystitis, 5 with corneal infiltration.

The clinical response was excellent in 5, good in 7 and fair in 2 cases; the efficacy rate being 85.7% without side effects.