

産婦人科領域における sparfloxacin の基礎的臨床的検討

伊藤邦彦・三嶋廣繁・玉舎輝彦
岐阜大学医学部産科婦人科学教室*

山田新尚
岐阜県立岐阜病院産婦人科

早崎源基
岐阜市民病院産婦人科

太田俊治
中濃病院産婦人科

新しく開発されたキノロン系経口抗菌剤 sparfloxacin (SPFX) の産婦人科領域感染症における有用性を評価するため、本剤の婦人性器組織移行性ならびに各種産婦人科領域感染症に使用した時の有効性および安全性を検討した。

1. 基礎的検討として本剤 300 mg を 1 回経口投与後、1 時間 13 分から 18 時間 43 分にわたり 33 例において肘静脈血清中、子宮動脈血清中濃度および性器組織内濃度を測定した。肘静脈血清中および子宮動脈血清中濃度は投与 4 時間後に最高濃度となり約 $1.5 \mu\text{g/ml}$ であった。また、各性器組織内濃度は投与 5 時間後に最高濃度となり約 $2 \mu\text{g/g}$ であった。

2. 臨床的検討として産婦人科領域感染症 16 例（子宮内膜炎 6 例、子宮内膜炎と卵管炎の合併症例 3 例、子宮内膜炎と淋菌性子宮付属器炎の合併症例 1 例、バルトリン腺膿瘍 5 例、外陰部膿瘍 1 例）に 1 日 300 mg を 1 日 1～2 回、4～14 日間投与した。臨床効果は有効 14 例、無効 2 例で有効率は 87.5% であった。細菌学的効果は 10 株中 9 株が消失し、消失率は 90.0% であった。本剤投与による自覚的な副作用および臨床検査値の異常変動は全例とも認められなかった。

以上より本剤は産婦人科領域感染症には有用な薬剤と考えられる。

Key words : Sparfloxacin, SPFX, 婦人科組織移行, 産婦人科領域感染症

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬(株)で開発された新しいキノロン系経口抗菌剤であり、オキソキノリン骨格の 5 位にアミノ基、6 位と 8 位にフッ素、7 位に 3,5-ジメチルピペラジニル基を有する¹⁾。

本剤は肺炎球菌、メチシリン耐性ブドウ球菌を含むグラム陽性菌、緑膿菌、セラチアを含むグラム陰性菌、ブドウ糖非発酵菌、嫌気性菌、レジオネラ、マイコプラズマ、クラミジア、結核菌ならびに非定型抗酸菌などに広く抗菌作用を有する²⁻⁴⁾。

本剤の消化管からの吸収は良好であり、ヒトに SPFX 200 mg 1 回経口投与後の血中濃度は内服後 4 時間で $0.63 \mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し、血中半減期は 16.3 時間である。また内服後 72 時間までの尿中排泄は約 40% である⁵⁾。

今回我々は産婦人科領域感染症に本剤を使用するための基礎資料を得るため、基礎的検討として本剤の婦人性器組織への移行性を検討した。また臨床的検討として各種産婦人科領域感染症に本剤を使用し、その有用性および安全性を検討した。

I. 基礎的検討

1. 対象および方法

子宮筋腫などの婦人科疾患のため入院手術となった患者のうち、同意の得られた 33 例を対象とした。全例とも術前の臨床検査では肝・腎機能等に異常を認めなかった。術前に SPFX 300 mg を水 50 ml で服用させ、術中両側の子宮動脈結紮時（子宮への血流停止時）に肘静脈血、子宮動脈血を採取した。術後ただちに子宮腔部、

*〒500 岐阜市詞町 40

Table 1. Serum and tissue concentration of sparfloxacin after oral administration of 300 mg

No	Age (y)	Body weight (kg)	Time after administration (h : min)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue ($\mu\text{g/g}$)					
				antecubital vein	uterine artery	portio vaginalis	cervix uteri	myometrium	endometrium	ovary	oviduct
1	41	53.4	1 : 13	0.040	0.045	ND		ND	0.052		
2	41	54.0	1 : 25	0.508	0.467	0.347		0.482	0.635		
3	46	55.4	1 : 39	0.172	0.210	0.203		0.191			
4	52	51.5	1 : 45	0.708	0.732	0.689	0.650	1.05	0.856	0.671	0.776
5	54	58.0	2 : 02	1.28	1.41	0.859		0.731		0.686	0.923
6	51	55.0	2 : 08	0.775	0.989	0.721		0.850			
7	38	47.6	2 : 25	0.500	0.641	0.445		0.427	0.545		
8	41	50.0	2 : 31	0.290	0.284	0.293	0.290	0.778	0.580	0.600	0.546
9	44	52.0	2 : 45	0.267	0.254	0.239	0.234	0.284	0.762	0.338	0.378
10	50	45.0	2 : 48	1.66	1.63	1.81	2.11	2.31	2.21	2.75	2.02
11	50	53.5	3 : 13	0.765	0.688	0.425		0.556		0.533	0.417
12	56	72.0	3 : 31	0.261	0.237	0.181		0.104		0.192	0.184
13	49	55.0	3 : 36	1.16	1.30	1.68	1.54	1.51	1.70	1.68	1.87
14	40	50.0	3 : 37	1.35	1.50	1.44	1.33	1.01	5.87	2.93	2.33
15	48	45.0	3 : 57	0.427	0.347	0.434	0.362	0.522	0.890	1.39	0.642
16	48	68.8	4 : 25	1.82	1.84	1.29		1.43		1.81	1.18
17	46	52.0	4 : 40	1.83	1.83	2.06	2.62	1.72	3.42	4.45	3.06
18	44	62.8	4 : 50	0.991	0.978	0.821		0.958	1.23	0.811	0.875
19	47	55.0	4 : 52	1.69	1.73	1.68	1.74	1.76	2.85	3.40	2.19
20	52	50.6	5 : 26	1.80	1.80	1.42		1.42		1.75	1.67
21	51	47.6	6 : 32	0.987	0.923	0.824		0.899	0.809	0.893	0.844
22	50	54.6	7 : 20	1.12	1.27	1.17		1.21		1.56	1.05
23	41	50.0	7 : 32	0.191	0.171	0.212		0.214			
24	50	61.2	8 : 19	1.14	1.29	1.129		1.17	1.01	1.34	1.11
25	45	48.6	8 : 25	0.807	0.899	0.830		1.03		0.912	0.724
26	47	54.8	8 : 30	1.26	1.12	1.19		1.31	1.07	1.17	1.15
27	40	53.0	8 : 45	1.21	1.31	1.28		1.69	1.53	1.63	1.43
28	47	56.8	9 : 35	1.27	1.98	0.884		0.726		0.965	0.750
29	48	60.0	10 : 52	1.11	1.08	0.989		1.21		1.25	1.09
30	53	64.0	12 : 49	1.52	1.52	1.05		1.01		1.64	1.07
31	50	42.5	13 : 40	1.16	1.28	1.08		0.846		1.86	1.23
32	47	67.0	14 : 08	0.976	0.912	0.762		0.726		0.972	0.630
33	46	52.0	18 : 43	0.563	0.606	0.605		0.628		0.662	0.823

ND : not detected

子宮頸部、子宮底部筋層、子宮内膜、卵巣、卵管のうち比較的健常と思われる部分を切り出して -80°C にて凍結保存した。肘静脈血、子宮動脈血は血清分離後同様に -80°C にて凍結保存した。検体の採取時間は本剤服用時から両側子宮動脈結紮時までとした。SPFXの濃度測定は大日本製薬(株)にてHPLC法で行った。

2. 成績

肘静脈血清中、子宮動脈血清中、子宮腔部、子宮頸部、子宮底部筋層、子宮内膜、卵巣および卵管の各組織内濃度の測定値を検体の採取時間とともに Table 1, Fig. 1 に示した。肘静脈血清中、子宮動脈血清中濃度はほぼ同様の推移を示し、内服後4時間にピークがあり、約 $1.5\mu\text{g/ml}$ であった。各性器組織中濃度は内服

後5時間にピークがあり、約 $2\mu\text{g/g}$ であった。

また各性器組織とも、血清中濃度とはほぼ同等か上回る濃度が移行していた。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

1989年3月から1989年10月までに岐阜大学産科婦人科およびその関連施設を受診した患者のうち同意の得られた産婦人科領域感染症患者16例を対象とした。

症例の内訳は Table 2 に示すとおり子宮内膜炎6例、子宮内膜炎と卵管炎の合併症例3例、子宮内膜炎と淋菌性子宮付属器炎の合併症例1例、バルトリン腺膿瘍5例、外陰部膿瘍1例であった。

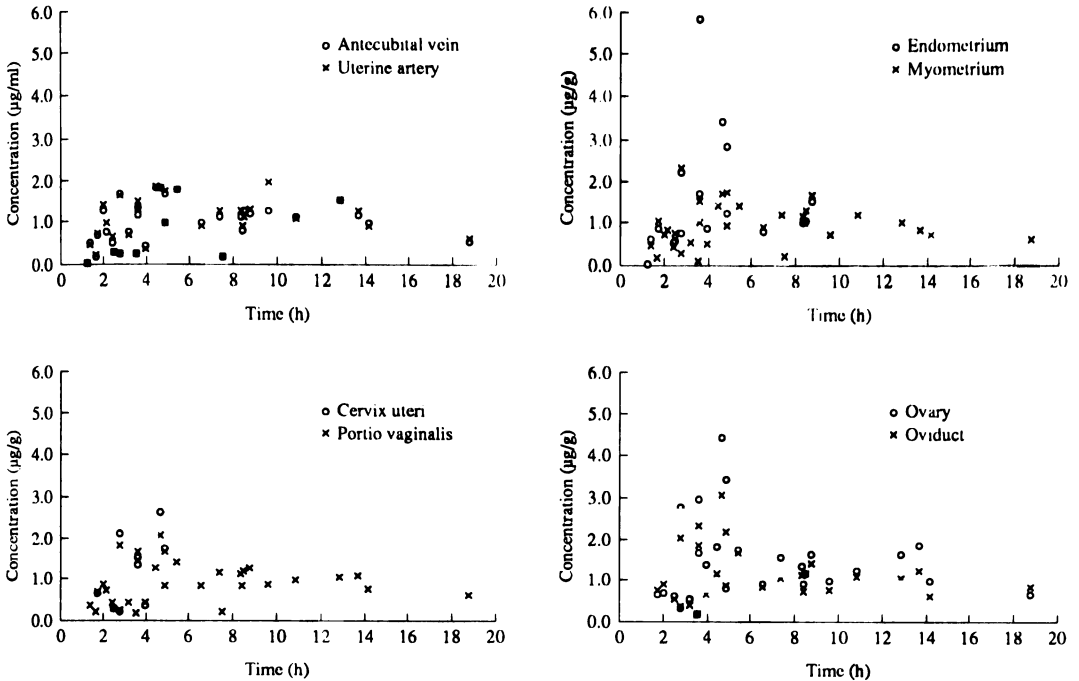


Fig. 1. Serum and tissue concentration of sparfloxacin after oral administration of 300mg

病型は、急性 13 例、慢性 1 例、慢性の急性増悪 2 例であった。

重症度は軽症 14 例、中等症 2 例であった。

投与量は 1 回 300 mg 1 日 1 回投与を原則としたが、1 例が 1 回 150 mg 1 日 2 回投与、1 例が途中患者が 1 日のみ 1 回 300 mg、1 日 2 回服用し、変量となった。また、投与期間は 4～14 日間であり、投与中に他の抗菌剤を併用した症例はなかった。

2. 効果判定

臨床効果は、自覚症状、起炎菌の消長をもとに、著効、有効、無効の 3 段階で判定した。細菌学的効果は消失、減少（一部消失）、菌交代、不変、不明の 5 段階で判定した。また、有用性判定は臨床効果、細菌学的効果および副作用、臨床検査をもとに、極めて有用、有用、やや有用、有用とは思わない、好ましくないの 5 段階で判定した。

3. 疾患別臨床効果

疾患別臨床効果を Table 3 に示した。子宮内膜炎 6 例、子宮内膜炎と淋菌性子宮付属器炎の合併例 1 例、バルトリン腺膿瘍 5 例、外陰部膿瘍 1 例はすべて有効であったが、子宮内膜炎と卵管炎の合併例 3 例のうち 2 例は無効であった。したがって、全 16 例での有効率は

87.5% (14/16) であった。

4. 分離菌別臨床効果

分離菌別臨床効果を Table 4 に示した。16 例中疾患部位より起炎菌が検出されたのは 12 例でその臨床効果は coagulase-negative staphylococci の 1 例、*Streptococcus dysgalactiae* の 1 例が無効であったほかは全例有効であり、有効率は 83.3% (10/12) であった。

5. 分離菌別細菌学的効果

分離菌別細菌学的効果を Table 5 に示した。本剤投与前に起炎菌が検出された 12 例で 9 菌種 12 株が認められた。投与後の消長が判定し得た 10 株につき検討を行ったが、*S. dysgalactiae* 1 株が不変であったほかは 8 株が消失、1 株が菌交代であり、菌消失率は 90% (9/10) であった。

6. 副作用および臨床検査値

臨床的検討を行った 16 例の臨床検査値を Table 6 に示す。全例とも、副作用および臨床検査値異常変動は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

今回、われわれが実施した基礎的検討では 300 mg 1 回投与で 4 時間後に肘静脈血清中濃度は約 1.5 μ g/ml

Table 2. Clinical results of sparfloxacin treatment

Case no.	Age (y)	Body weight (kg)	Diagnosis	Administration		Isolates	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
				daily dose (mg × time)	duration (day)				
1	43	45	endometritis	300 × 1	6	<i>Escherichia coli</i> <i>Clostridium baratii</i>	replaced	good	-
2	30	46	endometritis	300 × 1	8	normal flora normal flora	unknown	good	-
3	30	43	endometritis	300 × 1	14	<i>Streptococcus agalactiae</i> -	eradicated	good	-
4	26	52	endometritis	300 × 1	7	not done not done	unknown	good	-
5	55	55	endometritis	300 × 1	7	not done not done	unknown	good	-
6	39	55	endometritis	300 × 1	7	coagulase-negative staphylococci -	eradicated	good	-
7	24	42	endometritis + salpingitis	300 × 1	7	coagulase-negative staphylococci not done	unknown	poor	-
8	47	50	endometritis + salpingitis	300 × 1 300 × 2	4 1	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> <i>Streptococcus dysgalactiae</i>	unchanged	poor	-
9	31	53	endometritis + salpingitis	150 × 2	7	normal flora <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	unknown	good	-
10	40	44	endometritis + gonococcal adnexitis	300 × 1	4	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> not done	unknown	good	-
11	52	50	Bartholin's abscess	300 × 1	4	<i>Staphylococcus aureus</i> -	eradicated	good	-
12	42	55	Bartholin's abscess	300 × 1	11	<i>Gemella morbillorum</i> -	eradicated	good	-
13	31	60	Bartholin's abscess	300 × 1	8	<i>Peptostreptococcus</i> sp. -	eradicated	good	-
14	40	50	Bartholin's abscess	300 × 1	11	<i>Streptococcus constellatus</i> -	eradicated	good	-
15	50	46	Bartholin's abscess	300 × 1	7	<i>Escherichia coli</i> -	eradicated	good	-
16	67	46	vulvar abscess	300 × 1	13	<i>Staphylococcus aureus</i> * -	eradicated	good	-

* methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 3. Overall clinical effect of sparfloxacin

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			Efficacy rate(%)
		excellent	good	poor	
Endometritis	6		6		
Endometritis+salpingitis	3		1	2	
Endometritis+gonococcal adnexitis	1		1		
Bartholin's abscess	5		5		
Vulvar abscess	1		1		
Total	16		14	2	87.5

Table 4. Clinical effect of sparfloxacin classified by causative organisms

Organism	No. of cases	Clinical effect			Efficacy rate(%)
		excellent	good	poor	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2		2		
Coagulase-negative staphylococci	2		1	1	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1		1		
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1			1	
<i>Streptococcus constellatus</i>	1		1		
<i>Gemella morbillorum</i>	1		1		
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1		1		
<i>Escherichia coli</i>	2		2		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1		1		
Total	12		10	2	

Table 5. Bacteriological response of sparfloxacin

Organism	No. of cases	Bacteriological response				Eradication rate(%)*
		eradicated	replaced	unchanged	unknown	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2				
Coagulase-negative staphylococci	2	1			1	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1				
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1			1		
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	1				
<i>Gemella morbillorum</i>	1	1				
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1				
<i>Escherichia coli</i>	2	1	1			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1				1	
Total	12	8	1	1	2	

* (eradicated+replaced) / (no. of cases-unknown)

で最高となった。各性器組織中濃度は投与約5時間後に約2 µg/gとなり、いずれの時間帯も肘静脈血清中濃度をやや上回っていた。また投与14時間後においても約1 µg/gの濃度を認めた。この値は、産婦人科領域感染症から分離される細菌のうち *Pseudomonas aeruginosa* を除くほとんどすべての菌の MIC₉₀ を上回るものであった⁶⁾。臨床的検討での細菌学的効果について起炎菌の MIC をみても、消失あるいは菌交代

化した菌の MIC はすべて ≤0.013~1.56 の間にあり、不変であった1株 (No. 8 *S. dysgalactiae*) は6.25であった。このことは基礎的検討から得られた性器組織中への本剤移行の成績とよく一致していた。

今回の検討では、SPFX は各性器組織移行が良く、その濃度も比較的長時間持続していることから1日1回投与で十分な効果が得られると考えられる。今回検討した臨床的検討においても有効率は87.5%と高く、この

Table 6. Laboratory findings before and after treatment of sparfloxacin

Case no.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelet ($\times 10^4$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (IU,KAU)	BUN (mg/dl)	S-creatinine (mg/dl)	CRP
1	B	453	13.9	41.4	10,600		30.2	15	10	214	14.4	0.6	0.93
	A	413	12.5	36.7	8,300			20	8	136	3.5	0.5	
2	B	417	13.1	38.6	8,500	1.2	24.7	13	8	169	7.1		0.75
	A	442	13.5	40.4	8,200	1.6	31.5	14	10		8.2		<0.15
3	B	461	13.4	39.5	7,000		27.1						0.15
	A	456	13.3	39.5	4,800	5.5	27.8						
4	B	389	11.1	33.9	5,400	3	23.3	19	16		8.7	0.6	0.2
	A	395	12.0	34.5	6,400	1	25.0	21	15		11.0	0.9	0.0
5	B	525	14.8	44.9	10,800	3	26.9	19	15		12.0	0.9	0.2
	A	504	13.8	42.7	5,700	3	22.3	31	24		17.0	1.0	0.2
6	B	415	12.5	38.2	4,600	2	17.1	8	3	6.0	14.8	0.8	(-)
	A	423	12.6	38.8	4,200	8	16.5	8	3	5.6	11.4	1.1	(-)
7	B	436	13.6	40.2	4,200		17.8	11	7	139	8.5	0.7	0.16
	A	432	13.4	39.7	6,300		18.9						0.16
8	B	503	13.4	40.3	7,500	1.4	21.1	19	22	192	9.8	0.7	0.17
	A												
9	B	439	13.2	39.3	4,400	2.7	15.3	14	8	114	7.9	0.4	5.52
	A												
10	B	404	13.3	41.1	17,600	0	23.1	10	4		10.1	0.6	6.3
	A												
11	B	432	12.7	38.5	5,600		31.4						0.38
	A												
12	B	438	13.6	39.4	9,000	2	35.0	15	9		7.1	0.5	0.8
	A	406	12.8	37.2	8,800	4	28.0	12	7		6.4	0.5	
13	B	483	14.9	46.2	9,700	0	29.4	19	11		9.7	0.7	0.0
	A	473	15.0	44.9	7,500	1	28.2	20	15		10.0	0.9	0.0
14	B	451	14.2	41.6	6,900	0	25.5	16	12		8.6	0.8	0.0
	A	429	13.4	40.2	5,000	1	23.9	16	12		8.0	0.9	0.0
15	B	485	15.1	43.8	10,400	0	29.4	13	6	7.4	8.6	0.5	(-)
	A	482	14.8	43.7	6,800	0	30.2	10	6	6.7	11.0	0.6	(-)
16	B	441	13.6	40.6	10,900	0.3	15.0	15	11	236	18.3	0.9	5.25
	A	417	12.6	37.5	5,500	1.6	18.2						

B: before treatment

A: after treatment

ことが裏づけられている。また、副作用や臨床検査値の異常変動も認めなかったことから産婦人科領域感染症に対して本剤は有用な薬剤であると思われる。

文 献

- 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
- 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
- Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1980~1988, 1989
- Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In*

- in vitro* activity of AT-4140 against quinolone- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 34 : 1123~1127, 1990
- 5) Kanamaru M, Nakashima M, Uematsu T and Takikuchi Y : Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers. 28th Intersci Conf Anti-microb Agents Chemother, Los Angeles, 1988
- 6) 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), 岐阜, 1990

SPARFLOXACIN IN THE OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL FIELD

Kunihiko Ito, Hiroshige Mikamo and Teruhiko Tamaya
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Gifu University.
40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

Yoshitaka Yamada
Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Prefectural Gifu Hospital

Motoki Hayasaki
Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Municipal Hospital

Toshiharu Ota
Department of Obstetrics and Gynecology, Chuno Hospital

Sparfloxacin (SPFX), a new oral quinolone antimicrobial, was evaluated for its genital tissue penetration, and clinical efficacy and safety for patients in the obstetrical and gynecological field.

1. Pharmacokinetic evaluation :

SPFX was administered in a single oral dose of 300 mg to the 33 cases, and the serum concentrations in the antecubital vein and uterine artery at approximately 1-19 h after dosing were measured. The serum concentrations in both the vein and artery reached the maximum (C_{max}) of about $1.5 \mu\text{g/ml}$ at 4 h after administration. The concentrations in various genital tissues reached the maximum of about $2 \mu\text{g/g}$ at 5 h after administration.

2. Clinical evaluation :

SPFX was administered in dose of 300 mg daily for 4 to 14 days to 16 patients (6 with endometritis, 3 with combined endometritis and salpingitis, 1 each with combined endometritis and gonococcal adnexitis, 5 with Bartholin's abscess and 1 with vulvar abscess). The clinical response was good in 14 and poor in 2, the efficacy rate being 87.5%. Bacteriologically, 9 of the 10 strains were eradicated, the eradication rate being 90.0%. The clinical side effects and abnormalities in laboratory values were not observed in any of the cases treated with SPFX.

Thus, SPFX is considered to be a useful antimicrobial in obstetrical and gynecological infections.