

産婦人科領域における sparfloxacin の基礎的・臨床的検討

村上朋弘・中原恭子・松尾光将・正岡 亨・藤原 篤
 広島大学医学部産科婦人科学教室*

内藤博之・占部 武
 国立呉病院産婦人科

Sparfloxacin の産婦人科領域感染症に対する有用性を基礎的・臨床的に検討した。

本剤の骨盤内各臓器および乳汁への移行は良好で、産婦人科領域感染症における各種起炎菌の MIC 以上の濃度を長時間維持できた。

臨床的検討においては感染症 34 例に対して 90.9% の有効率が得られた。細菌学的検討では 26 菌株に対して消失率は 80.8% であった。

臨床検査値異常は 1 例で白血球数の減少が認められ、副作用は日光皮膚炎、上半身皮疹、口囲乾燥感がそれぞれ 1 例に認められたが、軽微であった。

Key words : SPFX, Clinical efficacy, New quinolone, Gynecology

Sparfloxacin は大日本製薬(株)で開発された経口用ニューキノロン系抗菌剤である。本剤は、オキソキノリン骨格の 5 位にアミノ基を、6 位と 8 位にフッ素を、7 位に 3,5-ジメチルピペラジニル基を有する。本剤はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌、緑膿菌、グラム陰性菌、嫌気性菌さらにクラミジアにまでおよぶ広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を示すことが知られている。さらに、消化管からの吸収は良好で比較的長時間血中濃度が持続し、組織への移行も良好であるとされている^{1) 2)}。

今回、我々は sparfloxacin の産婦人科領域感染症に対する臨床的有用性を検討する目的で、広島大学附属病院産科婦人科および関連施設において、本剤の子宮、子宮付属器および乳汁への移行性と臨床効果の検討を行ったので報告する。

I. 方 法

1. 基礎的検討

Sparfloxacin の子宮および子宮付属器組織への移行性の検討方法として、広島大学附属病院産科婦人科に入院し開腹手術を行った肝、腎機能の正常な患者 8 例を対象として、術前に本剤 300 mg を投与し、子宮動脈結紮時に肘静脈より採血した。また全摘した子宮および子宮付属器から正常組織と思われる子宮筋層、子宮内膜、子宮頸部、子宮腔部、および卵管、卵巣を採取した。乳汁

への移行は産褥 7 日目の褥婦に本剤 200 mg を投与し、投与 6, 12, 24 時間後に血液と乳汁の採取を行った。

Sparfloxacin の血中濃度、組織内濃度および乳汁中濃度の測定は、検体を測定まで -20°C で凍結保存し、bioassay 法を用い、大日本製薬(株)総合研究所において行った。

2. 臨床的検討

臨床的検討は、1989 年 2 月より 1989 年 11 月の間に、広島大学附属病院産科婦人科とその関連病院 7 施設において、産婦人科感染症と診断した 34 例(年齢 16~83 歳)を対象として行った。感染症例の内訳は、子宮内膜炎 12 例、子宮溜膿腫 4 例、産褥子宮内感染 1 例、子宮付属器炎 9 例、骨盤死腔炎 1 例、バルトリン腺炎・バルトリン腺膿瘍 7 例であった。

投与方法としては、1 日 200 mg (分 2) 投与が 8 例、1 日 300 mg (分 2) 投与が 26 例であり、副作用で途中中止した 1 例を除く 33 例の投与期間は症状に応じて 5 日から 14 日間で、平均総投与量は 2.2 g であった。

感染症に対する臨床効果判定は下記の基準を用いて行った。

著効：3 日以内に主要自覚症状が改善、消失したものの。

有効：3 日以内に主要自覚症状が改善の傾向を示し、その後消失したものの。

*〒734 広島市南区霞 1-2-3

Table 1. Concentration of sparfloxacin in serum and genital tissue after oral administration of 300 mg ($\mu\text{g/ml}$, $\mu\text{g/g}$)

Case no.	Time after administration (h)	Vein	Endometrium	Myometrium	Cervix	Portio	Tube	Ovary
1	2.5	0.23	0.29	0.28	0.23	0.19	0.27	0.42
2	3.0	0.28	0.32	0.22	0.37	0.29	0.33	0.53
3	4.0	-	0.19	0.23	0.31	0.21	0.24	0.30
4	4.0	-	0.35	0.35	0.42	0.26	0.57	0.50
5	5.0	0.57	0.76	0.70	0.56	0.59	0.53	0.57
6	12.5	1.03	1.98	1.11	1.00	1.00	1.18	1.41
7	22.0	0.37	1.30	1.16	0.79	0.77	1.14	1.05
8	23.0	0.35	0.70	0.96	1.78	0.55	0.88	0.86

Table 2. Concentration of sparfloxacin in milk after oral administration of 200 mg ($\mu\text{g/ml}$)

Time(h)	6.0	12.0	24.0
Vein	0.90	0.70	0.35
Milk	1.32	0.89	0.51

無効：3日経過しても主要自覚症状の改善の傾向が認められなかったもの。

なお、ドレナージ、切開等の外科的処置を併用したものは著効であっても有効と判定した。

本剤投与前後における臨床症状については、自覚症状として下腹部痛、外陰部痛や帯下感などを、また他覚症状として発熱や圧痛の有無やその程度を観察した。また臨床検査項目として、血液一般の検査はRBC, Hb, Ht, WBC, 肝機能検査はGOT, GPT, 腎機能検査はBUN, クレアチニン, その他CRPなどを可能な限り実施した。さらに薬剤使用中の過敏症およびアレルギー症状(発疹, じん麻疹), 消化器障害, 神経症状などの副作用の出現の有無も観察した。なお細菌検査は腔分泌物や子宮腔内容物および穿刺液などを症例に応じて適宜採取し, 起炎菌を同定した。

II. 結 果

1. 基礎的検討

まず血中濃度については, 300 mgを投与後, 子宮動脈結紮時肘静脈より採血したものは, Table 1に示したように, 投与後12.5時間で $1.03 \mu\text{g/ml}$ であり, 23時間でも $0.35 \mu\text{g/ml}$ と高い血中濃度を示してい

た。

骨盤内組織濃度は, 投与後2.5時間で $0.19\sim 0.42 \mu\text{g/g}$ で, 12.5時間後には $1.00\sim 1.98 \mu\text{g/g}$ となり, 23時間後においても $0.55\sim 1.78 \mu\text{g/g}$ と高い組織移行性が認められた。各組織別でも子宮内膜, 子宮筋層, 子宮頸部, 子宮腔部および卵管, 卵巣の各組織ともほぼ同様で, 血中濃度以上の組織内濃度を示していた。

乳汁中濃度はTable 2のごとく, 200 mg投与後6時間で1.32, 12時間で0.89, 24時間で $0.51 \mu\text{g/ml}$ といずれも血中濃度の0.90, 0.70, 0.35 $\mu\text{g/ml}$ より高い濃度となっていた。

2. 臨床的検討

産婦人科感染症34例の臨床成績の一覧をTable 3に示した。その臨床効果は主治医判定では著効9例, 有効21例, 無効3例, 判定不能1例であったが, 判定基準に従って統一的に判定しなおすと著効2例, 有効28例, 無効3例で, 判定不能1例を除外すると, 著効, 有効を併せた有効率は90.9%であった。無効と判定した3例は子宮内膜炎1例と子宮溜膿腫2例であった。判定不能の1例は副作用のため投与を中止した症例であった。

疾患別臨床効果をTable 4に示した。子宮溜膿腫で

Table 3- 1. Clinical result of sparfloxacin

No.	Age	Diagnosis	Underlying disease	Administration of sparfloxacin (mg×times×days)	Organisms isolated	MIC (before/after)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	43	salpingitis		100×2×7	<i>E. coli</i>	0.025	good	replaced	-
					<i>S. sanguis</i> II	3.13			
2	69	pyometra	cervical cancer	100×2×14	-		poor	unknown	
					-				
3	29	salpingitis	-	150×2×7	<i>S. aureus</i> *	0.025	good	eradicated	
					-				
4	32	inflammation of pelvic dead space	-	150×2×14	<i>B. fragilis</i>	0.39	good	unchanged	-
					<i>B. fragilis</i>	0.39			
5	22	Bartholin's abscess	-	150×2×7	<i>E. coli</i>	≤0.013	excellent	eradicated	-
					<i>S. morbillorum</i>	0.39			
6	65	endometritis	-	150×2×7	-		excellent	unknown	-
					not tested				
7	40	salpingitis	-	150×2×7	CNS	0.025	excellent	eradicated	-
					-				
8	59	endometritis	-	150×2×7	not tested		good	unknown	-
					not tested				
9	23	bartholinitis	-	150×2×7	<i>E. coli</i>	≤0.013	good	unknown	-
					CNS	≤0.013			
					not tested				
10	65	endometritis		150×2×7	CNS	≤0.013	good	replaced	-
					<i>E. faecalis</i>	0.39			
					<i>S. morbillorum</i>	12.5			
11	61	endometritis	prolapse of uterus	100×2×7	<i>S. agalactiae</i>	3.13	excellent	unchanged	-
					<i>S. agalactiae</i>	3.13			
					<i>S. aureus</i> *	12.5			
12	30	endometritis		150×2×7	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1.56	excellent	replaced	-
					<i>S. salivarius</i>	0.2			
13	37	salpingitis	-	100×2×7	<i>P. anaerobius</i>	0.78	excellent	eradicated	-
					-				
14	42	Bartholin's abscess	-	150×2×7	<i>H. influenzae</i>	≤0.013	excellent	unknown	-
					not tested				
15	16	salpingitis	-	150×2×7	<i>C. trachomatis</i>		good	eradicated	-
					-				
16	36	endometritis	-	100×2×8	<i>E. coli</i>	≤0.013	good	eradicated	
					<i>E. faecalis</i>	0.39			
					-				

CNS : coagulase-negative *Staphylococci**MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)

Table 3 - 2. Clinical result of sparfloxacin

No.	Age	Diagnosis	Underlying disease	Administration of sparfloxacin (mg × times × days)	Organisms isolated	MIC (before after)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
17	23	adnexitis	-	100 × 2 × 5		not tested	good	unknown	-
						not tested			
18	19	endometritis	-	150 × 2 × 7		not tested	poor	unknown	
19	50	bartholinitis	-	150 × 2 × 7		not tested	excellent	unknown	-
						not tested			
20	45	Bartholin's abscess	-	100 × 2 × 7	<i>E. coli</i>	≤ 0.13	good	unchanged	-
					<i>E. coli</i>	≤ 0.13			
21	27	puerperal intrauterine infection	uterine myoma	150 × 2 × 7		-	good	unknown	-
						-			
22	60	salpingitis	hypertension chronic hepatitis	150 × 2 × 3	<i>E. coli</i>	≤ 0.13	unknown	unknown	solar dermatitis
					<i>S. agalactiae</i>	1.56			
						not tested			
23	29	Bartholin's abscess		150 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i>	≤ 0.13	good	eradicated	
						-			
24	73	pyometra		150 × 2 × 7	<i>S. agalactiae</i>	3.13	poor	replaced	
					<i>B. fragilis</i>	0.78			
25	40	adnexitis	-	150 × 2 × 14		-	good	unknown	-
						-			
26	47	Bartholin's abscess	-	150 × 2 × 14	<i>H. influenzae</i>	≤ 0.13	good	eradicated	eruption
27	25	endometritis	abortion	150 × 2 × 7	<i>S. agalactiae</i> (#)	1.56	good	decreased	-
					<i>S. agalactiae</i> (+)	3.13			
28	42	endometritis	abortion	150 × 2 × 7	CNS	0.025	good	eradicated	-
						-			
29	27	adnexitis	-	150 × 2 × 14	<i>C. trachomatis</i>		good	eradicated	-
						-			
30	34	endometritis	-	100 × 2 × 6	<i>S. constellatus</i>	0.39	good	eradicated	dry circumoral
						-			
31	78	pyometra	angina pectoris ovarian tumor	150 × 2 × 7	<i>E. coli</i>	≤ 0.13	good	eradicated	-
						-			
32	83	pyometra	hypothyroidism Parkinson's disease	150 × 2 × 7	<i>C. freundii</i>	100	good	decreased	-
					<i>E. faecalis</i>	0.78			
					<i>C. freundii</i>	100			

Table 3 - 3. Clinical result of sparfloxacin

No.	Age	Diagnosis	Underlying disease	Administration of sparfloxacin (mg×times×days)	Organisms isolated	MIC (before/after)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
33	26	endometritis	-	150×2×5	<i>S. agalactiae</i>	0.78	good	eradicated	-
					-	-			
34	46	endometritis	uterine myoma	150×2×7	-	-	excellent	unknown	
					-	-			

Table 4. Clinical effect of sparfloxacin

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate(%)
		excellent	good	poor	not clear	
Endometritis	12	1	10	1		91.7
Pyometra	4		2	2		
Pelvic cellulitis	1		1			
Puerperal intrauterine infection	1		1			
Adnexitis	9	1	7		1	
Bartholinitis · Bartholin's abscess	7		7			
Total	34	2	28	3	1	90.9

は有効率が50%であったが、子宮内膜炎における有効率は91.7%、骨盤死腔炎、産褥子宮内感染、子宮附属器炎およびバルトリン腺炎・バルトリン腺膿瘍ではすべて有効以上の成績で、有効率は100%であった。

細菌学的効果はTable 5に示した。対象症例34例中本剤投与前に細菌検索が施行され、起炎菌が推定された症例は25例でこれより延べ31菌株が分離された。そのうち、投与後に菌検査が施行されず菌の消長が不明であった3症例、5株(症例No.9: *Escherichia coli* + coagulase-negative staphylococci (CNS), 症例No.14: *Haemophilus influenzae*, 症例No.22: *E. coli* + *Streptococcus agalactiae*)を除くとその内訳は22例26株で単独菌感染18例、複数菌感染4例であり、グラム陽性菌が11株、グラム陰性菌が8株、嫌気性菌が5株、クラミジア2株であった。これらの細菌学的効果は消失が13例(59.1%)、減少が2例(9.1%)、不変が3例(13.6%)で菌交代が4例(18.2%)であった。

分離菌別の検討では、グラム陽性菌において*S. agalactiae*に対して消失率が50%であったが、他の株はすべて消失し、消失率は81.8%、グラム陰性菌にお

いて*E. coli* 5株の中で不変が1株あり消失率は80%であったが、グラム陰性菌全体では75.0%の消失率を示した。嫌気性菌においては、*Bacteroides fragilis*の1株が不変であり、消失率は80.0%であった。*Chlamydia trachomatis*は2株と少数であったが消失率は100%で注目に値した。

本剤の投与前および投与後における臨床検査値の異常は、GOT、GPTの異常が2例に認められた。1例はバルトリン腺膿瘍の患者で、GOTが87→120、GPTが138→147と推移し、他の1例は附属器炎の症例でGOTが81→77、GPTが118→108と変化したが、2例とも慢性肝炎で投与前に肝酵素が上昇しており、本剤投与によっても特に悪化することはなく、本剤との因果関係は少ないものと判断された。その他1例で白血球数が7000→3400に減少し臨床的には特に問題はなかったが、本剤との関係は否定できなかった。

また副作用として口囲乾燥感、日光皮膚炎、上半身皮疹(日光に当たった部分)が各1例に認められた。しかし上半身皮疹の1例は前医で処方されたNFLXも併用しており、本剤のみの因果関係かどうかは不明であ

Table 5. Bacteriological effect of sparfloxacin

Isolated organisms	No. of isolated stains	Bacteriological effect			Eradication rate (%)
		eradicated	decreased	unchanged	
Gram-positive bacteria	11	9	1	1	81.8
<i>S. aureus</i>	1	1			
CNS	3	3			
<i>S. agalactiae</i>	4	2	1	1	
<i>E. faecalis</i>	3	3			
Gram-negative bacteria	8	6		2	
<i>E. coli</i>	5	4		1	
<i>H. influenzae</i>	2	2			
<i>C. freundii</i>	1			1	
Anaerobic bacteria	5	4		1	
<i>P. anaerobius</i>	1	1			
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1			
<i>S. morbillorum</i>	1	1			
<i>S. constellatus</i>	1	1			
<i>B. fragilis</i>	1			1	
<i>C. trachomatis</i>	2	2			
Total	26	21	1	4	80.8

た。他の1例は本剤との因果関係が疑われた。

Ⅲ. 考 察

現在、日常臨床に使用されている経口抗菌剤にはペニシリン、セファロスポリン、マクロライド、テトラサイクリンおよびキノロン系薬剤などがある。この中でピリドンカルボン酸構造を持つキノロン系の抗菌剤は、1962年の nalidixic acid に始まり、pipemidic acid, cinoxacin などが開発されたが、それらの抗菌剤は、抗菌スペクトルが狭く、主に大腸菌を代表とするグラム陰性桿菌のみに抗菌力を有し、腸管よりの吸収率が低く血中濃度があまり高くならなかった¹⁾。しかし、その後キノロン系の抗菌剤の開発はめざましく、抗菌スペクトル、抗菌力ともに改善され、さらに血中および組織移行が良好なニューキノロン剤と呼称される norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin などが相次いで開発された。

Sparfloxacin は大日本製薬(株)が新しく開発したニューキノロン剤であり、その抗菌スペクトルは肺炎球菌や methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)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、嫌気性菌ばかりでなく、マイコプラズマ、クラミジア、結核菌にもおよび、その抗菌力は既存のニューキノロン系薬剤の中で最も強い部類に属しているとされており、また消化管からの吸収が速やかで、比較的長時間血中濃度が持続するとされている。

今回我々は、sparfloxacin の産婦人科領域における組織移行を検討し、産婦人科感染症に対して本剤を投与し、その有用性や副作用について検討した。

本剤を 300 mg 投与後の血中濃度は投与後 2.5 時間で 0.23 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、以後漸増し 12.5 時間後には 1.03 $\mu\text{g/ml}$ の濃度に達し、23 時間後にも 0.35 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。組織内濃度も血中濃度と平行して上昇し、血中濃度以上の濃度を維持した。そしてその濃度は子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部および卵管、卵巣の各組織ともほぼ同様に推移した。また乳汁への移行も良好で、骨盤内組織とほぼ同じ濃度を示した。これらの組織内および乳汁中の濃度は産婦人科領域各種感染症の多くの原因菌の MIC に対して十分な濃度を長時間維持している。さらに産婦人科感染症 34 例に対する臨床効果の検討においても、子宮内膜炎 12 例に対して 91.7%、子宮溜膿症 4 例に対して 50% の有効率

であったが、骨盤死腔炎1例、産褥子宮内感染1例、子宮付属器炎9例、バルトリン腺炎・バルトリン腺膿瘍7例に対しては100%の有効率を示し、本剤は臨床において極めて高い有用性が期待できることが示唆された。

また細菌学的検討においても、産婦人科領域感染症から分離された好気性グラム陽性菌11株、好気性グラム陰性菌8株、嫌気性菌5株、クラミジア2株の26株に対して、クラミジア2株を含めた21株が消失し、消失率は80.8%であり、広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力が認められた。

臨床検査成績については、慢性肝炎の2例にGOT、GPTの異常が認められたが、投与前にすでにGOT、GPTは上昇しており、本剤との因果関係は少ないものと考えられた。一方、1例の白血球数減少例では本剤との因果関係は否定できなかった。副作用については、口咽乾燥感が1例、日光皮膚炎と上半身皮疹が各1例に認められたが、投与中止によって速やかに軽快し、また同系統の薬剤で報告されている痙攣などの中枢神経症状や消化器症状は認められなかった。

今回我々は34例の産婦人科感染症を対象にして、sparfloxacinの基礎的、臨床的検討を行った。基礎的検討においては、本剤は血中および骨盤内臓器に速やかに移行し、比較的長時間、各種起炎菌のMIC以上の濃度を維持する成績が得られ、臨床成績においても有効率が90.9%と高く、細菌学的効果の検討でも80.8%の菌

消失率であり、広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示した。以上よりsparfloxacinはクラミジア感染を含めた子宮頸管炎、複雑な感染形態でしかも起炎菌の同定が困難なためblind chemotherapyが余儀なくされることの多い内性器感染症およびグラム陽性菌が検出されることが比較的多い外性器感染症などの産婦人科領域感染症に有用な薬剤であることが認められた。

(稿を終えるに臨み、sparfloxacinの治験にご協力頂いた坪倉千鳥(福島生協病院)、中尾行憲(広島総合病院)、上田正典(広島記念病院)、山根公尊(尾道総合病院)、宮岡繁樹(マツダ病院)、河野美代子(土谷病院)、江川健士(JR広島病院)、吉村修(吉田総合病院)の諸先生ならびに関連諸先生方に感謝致します。)

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) 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
- 3) 松本文夫: 新しい抗菌剤の最近の進歩, ピリドンカルボン酸。 *Prog Med* 5: 61~65, 1985

SPARFLOXACIN IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Tomohiro Murakami, Kyoko Nakahara, Mitsumasa Matsuo,
Toru Masaoka and Atsushi Fujiwara
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Hiroshima University
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

Hiroyuki Naito and Takeshi Urabe
Department of Obstetrics and Gynecology, National Kure Hospital

Favorable distribution to blood, pelvic tissue, and milk was observed, and the levels in each were sufficient to cover the MIC for many pathogens.

Sparfloxacin was administered to 34 patients. The efficacy rate was 90.9%, and the bacteriological eradication rate was 80.8%.

Excepting a slight decrease of WBC in one patient, no abnormal laboratory values were obtained, but side effects were observed in 3 patients.