

## Sparfloxacin の臨床検討

武部和夫・中村光男  
弘前大学医学部第三内科\*

相楽衛男・岡本勝博  
弘前市立病院内科

中畑 久・小川吉司・宮沢 正  
板柳中央病院内科

今村憲市  
今村クリニック

新しい経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤である sparfloxacin (SPFX) を急性肺炎 2 例, 慢性気管支炎 2 例, 化膿性扁桃炎 3 例, 咽頭炎 1 例の合計 8 例に, 1 日 300 mg (分 2) を 4 日から 14 日間投与した。分離菌は *Staphylococcus aureus* 3 株および *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* がそれぞれ 1 株であった。

臨床効果は著効 4 例, 有効 2 例, 無効 2 例で有効率は 75.0% であった。細菌学的効果は消失 2 例, 減少 2 例, 菌交代 1 例, 不変 1 例であり, 投与後出現菌は急性肺炎例の coagulase-negative staphylococci 1 株であった。

副作用としては 1 例に肝機能異常 (GOT, GPT, Al-P,  $\gamma$ -GTP の上昇) が見られた。

**Key words** : Sparfloxacin, SPFX, 呼吸器感染症, 臨床的検討

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬株式会社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り, 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。本剤の作用形式は殺菌的であり, 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し, 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, 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, 結核菌, ならびに非定型抗酸菌などに幅広く作用する。特に, 従来この系統の薬剤には低感受性であった肺炎球菌, クラミジアおよびマイコプラズマなどに対しても強い抗菌力を有している<sup>1, 2)</sup>。健康人に本剤 200 mg を経口投与したとき, 最高血中濃度は 4 時間で約 0.6  $\mu$ g/ml に達し, その血中消失半減期は約 16 時間である。尿中には投与後 72 時間以内で, 未変化体およびグルクロン酸抱合体を合わせて 36~40% 回収されるとされている<sup>3)</sup>。

このような特徴を持つ SPFX の呼吸器感染症に対する臨床効果および安全性を検討した。

平成元年 5 月から 6 月末までの間に, 弘前大学第三内科およびその関連病院を受診した呼吸器感染症 8 例に本剤を投与した。その内訳は急性肺炎 2 例, 慢性気管支炎 2 例, 化膿性扁桃炎 3 例, 咽頭炎 1 例であった。性別は男性 4 例, 女性 4 例であり, 年齢は 10 代が 1 例, 20 代 2 例, 30 代 1 例, 40 代 1 例, 70 代 1 例, 80 代 2 例であった。基礎疾患は肝結石, 脳梗塞, 糖尿病がそれぞれ 1 例でパーキンソン症候群が 2 例に見られた。これらの対象に対して, 本剤 150 mg を 1 日 2 回, 4~14 日間投与した。

臨床効果は, 扁桃炎, 咽頭炎では発熱, 咽頭痛, 扁桃の化膿などの自他覚症状, 白血球数, CRP, 赤沈などの改善程度により, また慢性気管支炎では, 発熱, 咳嗽, 喀痰量とその性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音などの自他覚症状, 白血球数, CRP, 赤沈などの動きを指標とし, 著効, 有効, やや有効, あるいは無効と判定し

\*〒036 弘前市在府町 5

Table 1. Clinical effect of sparfloxacin to respiratory tract infection

Case no.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Treatment			Clinical isolate		Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
					daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose(g)	before	after			
1	K. S.	80 F	chronic bronchitis	parkinsonism	150×2	11	3.3	<i>S. aureus</i> (+) <i>S. aureus</i> (2+)	poor	unchanged		
2	K. S.	80 F	chronic bronchitis	parkinsonism	150×2	8	2.4	<i>S. aureus</i> (2+) <i>P. aeruginosa</i> (+) <i>S. aureus</i> (2+)	good	decreased	-	
3	Y. I.	34 F	pyogenic tonsillitis		150×2	6	1.65	<i>S. pyogenes</i> (3+) <i>H. influenzae</i> (3+) <i>S. pyogenes</i> (2+)	excellent	decreased		
4	K. Y.	21 M	pyogenic tonsillitis		150×2	6	1.8	<i>B. catarrhalis</i> (2+) -	excellent	eradicated		
5	K. Y.	19 F	pyogenic tonsillitis		150×2	4	1.2	<i>S. pneumoniae</i> (2+) not done	poor	unclear		
6	K. M.	28 M	pharyngitis	-	150×2	5	1.5	<i>S. agalactiae</i> (3+)	excellent	eradicated		
7	T. I.	72 M	pneumonia	cerebral infarction diabetes mellitus	150×2	14	4.2	<i>K. pneumoniae</i> (2+) <i>S. aureus</i> (±) CNS (+)	good	replaced		
8	T. S.	45 M	pneumonia	liver calculus	150×2	14	4.2	normal flora normal flora	excellent	unclear	hepatic <sup>†</sup> dysfunction	

CNS: coagulase-negative staphylococci

\* GOT (21→33→74\*→66\*)

† GPT (18→40→132\*→110\*)

‡ AI-P (257→385\*→353\*→447\*)

§ γ-GTP (54→106\*→111\*→129\*)

た。肺炎については、上記の気管支炎の自覚症状と臨床検査成績の他に胸部 X 線所見の推移から、著効、有効、やや有効、あるいは無効と判定した。

各症例の概要を Table 1 に示した。その疾患別臨床効果は急性肺炎では、著効、有効が各 1 例、慢性気管支炎では、有効、無効が各 1 例、扁桃炎では、著効 2 例、無効 1 例、咽頭炎では、著効が 1 例であった。全体では、著効 4 例、有効 2 例、無効 2 例であり、有効率は 75.0% であった。また、起炎菌と推定されたものは、急性肺炎では 1 例が *Klebsiella pneumoniae* と *Staphylococcus aureus* であり、慢性気管支炎では 1 例が *S. aureus*、他の 1 例が *S. aureus* と *Pseudomonas aeruginosa* であった。扁桃炎では 1 例が *Streptococcus*

*pneumoniae*、1 例が *Branhamella catarrhalis*、他の 1 例が *Streptococcus pyogenes* と *Haemophilus influenzae* であり、咽頭炎では *Streptococcus agalactiae* であった。その細菌学的効果は 7 例中 2 例が消失、1 例が菌交代、2 例が減少、1 例が不変、1 例が不明であった。またこれら起炎菌に対する本剤および他のニューキノロン剤、メチシリンの MIC を Table 2 に示した。本剤の *S. aureus*、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、*S. agalactiae* などグラム陽性菌に対する MIC は 0.05~12.5 μg/ml で、*B. catarrhalis*、*K. pneumoniae*、*H. influenzae*、*P. aeruginosa* などグラム陰性菌に対する MIC は ≤0.013~0.39 μg/ml であった。一方、SPFX 投与後存続していたのは *S. aureus*、*S. pyogenes*

Table 2. MICs of sparfloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin and methicillin against causative organisms

No.	Isolates	sparfloxacin	enoxacin	ofloxacin	ciprofloxacin	methicillin
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	12.5	100	12.5	12.5	>100
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2	25	3.13	3.13	>100
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.39	0.78	0.78	0.2	
3	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.39	6.25	1.56	0.78	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0.013	0.05	0.025	≤0.013	
4	<i>Branhamella catarrhalis</i>	0.05	0.39	0.2	0.05	
5	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.78	12.5	3.13	1.56	
6	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1.56	25	6.25	3.13	-
7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.05	0.78	0.39	0.05	-
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.05	0.78	0.39	0.39	0.78

Table 3. MICs of sparfloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin and methicillin against isolates after treatment with sparfloxacin

No.	Isolates	sparfloxacin	enoxacin	ofloxacin	ciprofloxacin	methicillin
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	12.5	100	12.5	12.5	>100
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	12.5	100	12.5	12.5	>100
3	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.39	6.25	1.56	0.78	-
4	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7	coagulase-negative staphylococci	12.5	50	12.5	12.5	-

であり、交代菌として coagulase-negative staphylococci (CNS) が出現した。それらに対する本剤の MIC は Table 3 に示すように 0.39~12.5 μg/ml であった。

本剤の副作用は症例 8 で肝機能異常 (GOT, GPT, Al-P, γ-GTP の上昇) が見られたが、この症例は基礎疾患として肝結石を持っており、本剤によるものかは不明である。

Nakamura ら<sup>11)</sup>の報告によると、グラム陽性菌である *S. aureus* や *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* に対する SPFX の MIC<sub>90</sub> 値は 0.1 および 0.78 μg/ml であり、グラム陰性菌の *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* に対する MIC<sub>90</sub> 値はそれぞれ 0.0125, 0.0125, 0.1, 1.56 μg/ml であり、その程度は ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), norfloxacin (NFLX) に比べ有意に高

く、ciprofloxacin (CPFX) と同程度である。特にマイコプラズマ、クラミジア、肺炎球菌に対する抗菌力は CPFX に優っている。今回の我々の症例における検出菌に対する MIC 値もほとんどこの報告と同程度であり、*S. aureus*, *S. pyogenes* については菌が残存したが、近年呼吸器感染症において注目されている *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* については菌の消失を見た。

症例 1 から分離された *S. aureus* は MIC が 12.5 μg/ml と SPFX 低感受性であった。そこで *S. aureus* に対する methicillin (DMPPC) の MIC 値を検討してみると、症例 7 の分離株では 0.78 μg/ml と感受性であるのに対し、症例 1, 2 からの分離株では 100 μg/ml 以上とメチシリン耐性株であった。Kojima ら<sup>21)</sup>の報告によると、CPFX, OFLX および NFLX に低感受性

のメチシリン耐性 *S. aureus* の多くが SPFX 感受性であるとされている。症例 2 の *S. aureus* はメチシリン耐性株であるにもかかわらず、SPFX の MIC は 0.2  $\mu\text{g/ml}$  と低く、この報告と同様の結果であった。しかし投与後になると、投与前から SPFX にも低感受性であった症例 1 に加えて症例 2 の *S. aureus* も SPFX 低感受性になっており、この点一般にニューキノロンが若干効きにくいといわれている *S. marcescens* や *P. aeruginosa* に対する抗菌力に加えて今後さらに改良が期待されるところである。

今回我々は 1 日 2 回投与で検討して十分な効果が得られているが、本剤を経口投与した際の吸収は良好で、半減期は 16 時間と極めて長い<sup>3)</sup> ことから 1 日 1 回投与が可能と考えられ、これは本剤の有用な特徴であると考えられる。組織移行性についても極めて良好で、SPFX 投与 1, 2, 4, 6, 8, 24 時間後に採取された喀痰中濃度は血中濃度を常に上回っているという報告もなされており<sup>4)</sup>、呼吸器感染症において本剤が有効であると考えられる。

今回の試験での副作用は、肝結石を持つ 1 症例において肝機能異常が見られたが、本剤との因果関係は不明であった。しかし、他のニューキノロン剤に見られるテオフィリン<sup>5)</sup> やフェンブフェン<sup>6)</sup> との相互作用はほとんどないといわれており、安全性の高い薬剤であると考えられる。

以上、SPFX は呼吸器感染症に対して優れた臨床効果を示し、有用性の高い抗菌剤であると考えられる。

#### 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) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1980~1988, 1989
- 3) Kanamaru M, Nakashima M, Uematsu T and Takikuchi Y : Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers. 28th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Abstract 1490, Los Angeles, 1988
- 4) Hara K, Kaku M, Koga H and Yamaguchi K : *In vitro* activity of sparfloxacin against major clinical pathogens and its penetration into sputum. 30th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Abstract 1254, Atlanta, 1990
- 5) Hasegawa T, Miyatake H, Yamaki K, Takagi K and Satake T : Lack of effect of sparfloxacin on the pharmacokinetics of theophylline in asthmatic patients. 3rd Int Symp New Quinolones, Abstract 422, Vancouver, 1990
- 6) Hori S, Shimada J, Saito A, Sakai O and Matsuda M : Effect of AT-4140, a newly synthesized quinolone, on  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) receptor binding. Comparative study of convulsive activity of new quinolones. 29th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Abstract 1203, Houston, 1989

## CLINICAL STUDIES OF SPARFLOXACIN

Kazuo Takebe and Teruo Nakamura

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hirosaki University  
5 Zaifu-cho, Hirosaki, Aomori 036, Japan

Morio Sagara and Katsuhiro Okamoto

Department of Internal Medicine, Hirosaki City Hospital

Hisashi Nakahata, Yoshiji Ogawa and Tadashi Miyazawa

Department of Internal Medicine, Itayanagi Central Hospital

Kenichi Imamura

Imamura Clinic

Sparfloxacin (SPFX) is a new oral antimicrobial agent which is a pyridone carboxylic acid derivative developed by Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. SPFX was administered to 8 patients with respiratory tract infections. The diagnoses were acute pneumonia in 2 patients, chronic bronchitis in 2, pyogenic tonsillitis in 3 and pharyngitis in 1. The daily dose of SPFX was 300 mg, twice daily, and the duration ranged from 4 to 14 days. The clinical efficacies were excellent in 4 cases, good in 2 and poor in 2, and the rate of clinical efficacy was 75.0%.

The isolates were 3 strains of *Staphylococcus aureus* and each 1 strain of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. The bacteriological responses were eradicated in 2 cases, decreased in 2, replaced in 1 and unchanged in 1. Coagulase-negative staphylococci appeared after treatment of acute pneumonia.

As the side effect of SPFX, hepatic dysfunction occurred in 1 patient.