

## 呼吸器感染症に対する sparfloxacin の使用経験

林 泉\*・大沼菊夫・蓮池美樹  
 いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科  
 (\*現 財団法人癌研究会附属病院内科\*)

呼吸器感染症 30 例 (肺炎 13 例, 急性気管支炎 2 例, 慢性下気道感染症 15 例) に sparfloxacin を投与し, 次の成績を得た。

Sparfloxacin は 1 日 200 mg を 16 例 (分 1 ; 8 例, 分 2 ; 8 例) に, 300 mg を 14 例 (分 1 ; 5 例, 分 2 ; 8 例, 分 2 から分 1 に変更したもの 1 例) に経口投与した。1 日 1 回投与は朝食後に, 1 日 2 回投与は朝食および夕食後に投与した。投与期間は, 目的達成した 29 例では 3 日間から 21 日間であった。

本剤投与前, 喀痰から分離された起炎菌と思われるものは 9 株あった。*Staphylococcus aureus* 1 株, *Streptococcus pyogenes* 1 株, *Streptococcus pneumoniae* 3 株,  $\beta$ -streptococcus 2 株, *Haemophilus influenzae* 2 株であり, すべて消失した (除菌率 100%)。新たに出現した有意菌はなかった。

臨床効果は, 副作用により中止した 1 例を除く 29 例にて判定され, 著効 9 例, 有効 19 例, 無効 1 例 (有効率 96.6%) であった。1 日 200 mg 投与群と 300 mg 投与群では差はなかったが, 著効率で 1 日 1 回投与が 13 例中 7 例, 1 日 2 回投与で 15 例中 2 例と, 1 回投与が優れていた。

本剤によると思われる副作用は 5 例に認められた。腹痛を呈し 3 回の投与で中止したものが 1 例あった。その他に神経過敏症状を来したのも, 手・顔の灼熱感を訴えたものが各 1 例あったが, いずれも 7 日間投与が行われた。その他に日光過敏症状を呈したものが 2 例あり注目された。副作用は 1 日 200 mg 投与群 2 例, 1 日 300 mg 投与群に 3 例認められた。

**Key words :** ニューキノロン剤, Sparfloxacin, 呼吸器感染症

Sparfloxacin は大日本製薬株式会社により開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤で, その化学構造はオキソキノリン骨格の 5 位にアミノ基を, 6 位と 8 位に計 2 ケのフッ素を, 7 位に 3, 5-ジメチルピペラジニル基を有する。また, 1 位にはシクロプロピル基を持っている<sup>1)</sup>。

本剤は, 他のニューキノロン剤と同様グラム陽性菌, 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, クラミジア等に幅広く抗菌作用を示すが, 他のニューキノロン剤より抗菌力が強く, ニューキノロン剤の弱点とされる肺炎球菌や methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) にも有効である。また, 結核菌に対しても rifampicin (RFP) と同程度の抗菌力を有すること, 非定型抗酸菌にも ciprofloxacin (CPFX) と同程度の抗菌力を有することなどが報告されている<sup>1), 2)</sup>。

消化管からの吸収は良く, 200 mg 単回投与で 4 時間

後に  $C_{max}$  0.65  $\mu$ g/ml を示す。半減期 ( $\beta-T_{1/2}$ ) は 16.3 時間と既存のニューキノロン剤の中では最も長く, 本剤の最大の特徴と言えよう<sup>3)</sup>。

排泄は尿と胆汁を通して行われるが, 72 時間までに 40%弱が尿中に排泄される。

フェニル酢酸系非ステロイド消炎鎮痛剤との併用によりケイレン発作を来した報告があるが<sup>4)</sup>, 本剤とフェンブフェンとの相互作用は認められない<sup>5)</sup>。

また, ニューキノロン剤の一部はキサンチン誘導体との併用によりキサンチン誘導体の血中濃度を上昇させるとの報告<sup>6)</sup>があるが, 本剤とテオフィリンとの相互作用も認められない<sup>7)</sup>。

以上のような sparfloxacin の性質をふまえて薬効評価を行ったので報告する。

種々の呼吸器感染症に対し, 1 日投与量別 (200 mg と 300 mg) および, 投与方法 (分 1 と分 2) により細菌学的効果および臨床効果ならびに安全性について比較

検討した。

対象は昭和 63 年 12 月から平成元年 6 月の間に、いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科外来を受診した 22 歳から 80 歳まで (平均 57.2 歳) の男性 15 例、女性 15 例、合計 30 例の呼吸器感染症である。感染症の内訳は、肺炎 13 例 (うちマイコプラズマ肺炎 1 例、および肺炎に随伴性胸膜炎を呈したものの 1 例を含む)、急性気管支炎 2 例、慢性下気道感染症 15 例であった。

慢性下気道感染症の内容は、狭義の慢性気管支炎 2 例、気管支喘息+感染 9 例、気管支拡張症+感染 1 例、陳旧性肺結核+感染 2 例、肺線維症+感染 1 例であった (Table 1)。

本剤の投与方法および量は来院順に 4 群に分配した。すなわち、1 日投与量 200 mg 群を 1 日 1 回 (朝食後) のものと 2 回 (朝・夕食後) のものに、1 日投与量 300 mg 群を 1 日 1 回 (同) のものと 2 回 (同) のものの 4 群である。

投与期間は、臨床効果判定可能であった 29 例では 3 日間 1 例、4 日間 3 例、7 日間 11 例、8 日間 4 例、11 日間 1 例、14 日間 7 例、17 日間 1 例、21 日間 1 例であった (Table 1)。

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を、以下の基準に基づき本剤投与前、3 日後、7 日後、14 日後に判定した。投与が 14 日未満のものあるいは 14 日以上になったものは、投与終了時に行った。

著効 起炎菌が 3 日以内に消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が 3 日以内に著明改善し、CRP、WBC、ESR などの臨床検査値が 3 日以内に著明に改善したものの。

有効: 起炎菌が 7 日以内に消失するか、著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が 7 日以内に改善するか、14 日以内に正常に戻ったもの。

やや有効: 起炎菌の減少が認められても、14 日たっても消失せず、14 日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効: 14 日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症を来したものの、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないものあるいは悪化したもの。

### 1. 細菌学的効果

Sparfloxacin 投与前に喀痰から分離された推定起炎菌は 9 株あった (Table 1)。*S. aureus* 1 株、*Streptococcus pyogenes* 1 株、*Streptococcus pneumoniae* 3 株、 $\beta$ -streptococcus 2 株、*Haemophilus influenzae* 2 株であり、全て除菌された (除菌率 100%) (Table

2)。

これを用法・用量別に見ると、200 mg×1、100 mg×2、300 mg×1、150 mg×2 のいずれの場合でも除菌されたことになる (Table 3)。

### 2. 臨床効果

Table 3、4 の如く、肺炎 13 例のうち効果判定可能な 12 例中 11 例、急性気管支炎 2 例、慢性下気道感染症 15 例、合計 29 例中 28 例が有効以上 (有効率 96.6%) であった (Table 4)。無効例はマイコプラズマ肺炎の 1 例のみであった。

これを用法・用量別に見ると (Table 5)、200 mg 投与群で 1 例無効であった他は全例有効であったため、投与量別による有意の差はなかったことになる。また、著効率を見ても 200 mg で 4/15、300 mg で 5/14 と有意の差はなかった。しかし、1 日 1 回投与と 2 回投与における著効率を見ると、1 回投与で 7/13、2 回投与で 2/15 と 1 回投与時の著効率が上回った。

### 3. 副作用

本剤投与総数は 30 例であるが、そのうち 5 例に何らかの副作用が認められた。

Table 1 の第 4 症例は腹痛を訴えたため 3 回の内服で中止した。下痢、嘔気、血便などはなく、中止した翌朝には正常に戻った。

Table 1 の第 14 症例は、神経過敏を来した症例である。4 月 6 日夕、sparfloxacin 150 mg を内服、翌朝水道水で仕事をしたところ、両手の橈骨神経支配域に灼熱感が生じた。投薬を続けているうち 6 日目から軽減した。7 日間の投薬で終了としたが、更に 7 日後も同灼熱感はわずかに残存した。

Table 1 の第 21 症例も神経過敏を示した症例である。本剤 100 mg 1 日 2 回投与 5 日目の朝、冷水で手を洗ったところ両手背に左右対称に灼熱感を訴えた。布で拭くと灼熱感は消失した。6 日目は更に灼熱感は増強した。また、冷水で顔を洗ったところ、額に灼熱感があった。不眠・幻視・幻聴などはなかった。7 日間の投与で終了としたが、終了 3 日後まで灼熱感は続いた。

次に、日光過敏症の 2 例について述べる。

#### 第 26 症例 68 歳 男

Sparfloxacin 300 mg を平成元年 4 月 6 日から開始した。朝の散歩を習慣としていたが、今回のエピソードのためしばらく休んでいた。病状が改善したので 4 月 21 日 (本剤投与 15 日目) から再開した。陽焼けが進み、4 月 25 日 (本剤投与は 4 月 22 日で終了している) には顔と両手が真っ赤になり、皮が剥けた。4 月 29 日、30 日の連休に外出し、陽焼けが増進した。その後次第に改

Table 1-1. Clinical effect of sparfloxacin to respiratory tract infection

Case no.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration (mg × times × days)	Organism isolates		Clinical effect	Side effects	Bacteriological effect
						before	after			
1	C. I	29 M	pneumonia	funnel breast	200 × 1 × 7	normal flora	normal flora	excellent	(-)	unknown
2	K. H	80 M	pneumonia	(-)	200 × 1 × 7	<i>S. pyogenes</i>	(-)	excellent	(-)	eradicated
3	N. M	65 F	pneumonia	(-)	200 × 1 × 11	normal flora	normal flora	excellent	(-)	unknown
4	M. S	80 M	pneumonia	sleep-apnea syndrome	100 × 2 × 2 (3 times)	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	not valuable	abdominal pain	eradicated
5	H. O	29 F	pneumonia	(-)	100 × 2 × 7	normal flora	normal flora	good	(-)	unknown
6	H. M	68 M	pneumonia	(-)	300 × 1 × 8	β-streptococcus	(-)	good	(-)	eradicated
7	N. K	64 M	pneumonia	(-)	300 × 1 × 8	normal flora	normal flora	excellent	(-)	unknown
8	M. K	58 F	pneumonia	Sheehan syndrome cirrhotic liver old pulmonary tuberculosis	300 × 1 × 14	normal flora	normal flora	good	(-)	unknown
9	I. I	36 F	pneumonia	(-)	150 × 2 × 8	normal flora	normal flora	excellent	(-)	unknown
10	S. N	70 M	pneumonia	pulmonary tuberculosis bronchial asthma	150 × 2 × 14	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	good	(-)	eradicated
11	S. O	51 F	pneumonia	(-)	150 × 2 × 14	<i>S. aureus</i>	(-)	excellent	(-)	eradicated
12	K. S	22 F	mycoplasma pneumonia	(-)	200 × 1 × 3	normal flora	normal flora	poor	(-)	unknown
13	E. S	68 F	acute bronchitis	(-)	100 × 2 × 7	normal flora	normal flora	good	(-)	unknown
14	M. Y	59 F	acute bronchitis	(-)	150 × 2 × 7	normal flora	normal flora	good	hot sensation	unknown
15	T. M	69 F	chronic bronchitis	bronchial asthma	200 × 1 × 4	normal flora	normal flora	excellent	(-)	unknown
16	E. S	50 F	chronic bronchitis	(-)	200 × 1 × 7	normal flora	normal flora	good	(-)	unknown

Table 1-2. Clinical effect of sparfloxacin to respiratory tract infection

Case no.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration (mg×times×days)	Organism isolates		Clinical effect	Side effects	Bacteriological effect
						before	after			
17	H. S	74 F	chronic bronchitis	old pulmonary tuberculosis	200×1×8	normal flora	normal flora	good	(-)	unknown
18	H. H	71 M	chronic bronchitis	old pulmonary tuberculosis	200×1×14	normal flora	normal flora	good	(-)	unknown
19	S. K	65 M	chronic bronchitis	bronchial asthma	100×2×7	normal flora	normal flora	good	(-)	unknown
20	N. N	64 F	chronic bronchitis	bronchial asthma	100×2×7	normal flora	normal flora	good	(-)	unknown
21	H. Y	41 M	chronic bronchitis	bronchial asthma	100×2×7	normal flora	normal flora	good	ardor of hands and face	unknown
22	T. K	43 F	chronic bronchitis	bronchial asthma	100×2×14	normal flora	normal flora	good	(-)	unknown
23	M. O	59 M	chronic bronchitis	bronchial asthma	100×2×21	normal flora	normal flora	good	(-)	unknown
24	K. O	65 F	chronic bronchitis	(-)	150×2×4	normal flora	normal flora	good	(-)	unknown
25	H. K	55 F	chronic bronchitis	fibrosis of the lung, rheumatism	150×2×14	normal flora	normal flora	good	(-)	unknown
26	T. N	68 M	chronic bronchitis	bronchial asthma	150×2×4 300×1×13	normal flora	normal flora	good	solar dermatitis	unknown
27	H. A	68 M	chronic bronchitis	bronchial asthma	300×1×4	<i>H. influenzae</i> <i>β-streptococcus</i>	(-)	excellent	(-)	eradicated
28	S. S	59 M	chronic bronchitis	bronchial asthma	150×2×14	normal flora	normal flora	good	solar dermatitis	unknown
29	Y. H	32 M	pneumonia with pleurisy	(-)	300×1×7	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	excellent	(-)	eradicated
30	T. T	53 M	bronchiectasis + infection	bronchiectasis	150×2×7	<i>H. influenzae</i>	(-)	good	(-)	eradicated

善し、5月15日には正常の皮膚に戻ったが、陽焼けによる色素沈着は残った。

第28症例 59歳 男

Sparfloxacin 300 mg を平成元年3月30日から4月12日まで投与した。以前3回の感染エピソードに nor-

floxacin (NFLX) 600 mg/日の投与を行ったが、異常はなかった。4月9日(本剤10日目)自家用車の助手席に乗って1時間30分位太陽に向かって走った。そのあと顔・耳・両手背が真っ赤になり、皮が剥げ、強い陽焼けの状態となった。その後なるべく太陽にあたらな

Table 2. Bacteriological effect of sparfloxacin

Diagnosis	Total	Bacteriological effect					Eradication ratio* (%)
		eradicated	decreased	replaced	unchanged	unknown	
Pneumonia	11	5				6	100.0
Mycoplasma pneumonia	1					1	
Pneumonia + pleurisy	1	1					
Acute bronchitis	2					2	
Chronic RTI	15	2				13	
Total	30	8				22	100.0

RTI : respiratory tract infection

\* eradicated+replaced/total-unknown

Table 3. Bacteriological effect of sparfloxacin

Daily dose	mg × times	Total	Bacteriological effect					Eradication ratio* (%)
			eradicated	decreased	replaced	unchanged	unknown	
200 mg	200 × 1	8	1				7	
	100 × 2	8	1				7	
300 mg	300 × 1	5	3				2	
	150 × 2	8	3				5	
	$\left[ \begin{array}{l} 150 \times 2 \\ 300 \times 1 \end{array} \right]$	1					1	
Total		30	8				22	100.0

\* eradicated+replaced/total-unknown

Table 4. Clinical efficacy of sparfloxacin

Diagnosis	Total	Clinical effect					Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	not valuable	
Pneumonia	11	6	4			1	100.0
Mycoplasma pneumonia	1				1		
Pneumonia + pleurisy	1	1					
Acute bronchitis	2		2				
Chronic RTI	15	2	13				
Total	30	9	19		1	1	96.6

\* excellent+good/total-not valuable

Table 5. Clinical effect of sparfloxacin

Daily dose	mg×times	Total	Clinical effect					Efficacy rate* (%)
			excellent	good	fair	poor	not valuable	
200mg	200×1	8	4	3		1		
	100×2	8		7			1	
300mg	300×1	5	3	2				
	150×2	8	2	6				
	150×2 300×1	1		1				
Total	30	9	19		1	1	96.6	

\* excellent+good/total-not valuable

ようにしていたところ、発現 14 日後に色素変化を残し改善した。

臨床検査値についても各症例毎に検討したが、好酸球増多を示したもの (10% = 実数 670, 12% = 実数 720) 2 例を認めたほかは異常を示したものはなかった。

NFLX, enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), CFX の 4 剤はすでに広く臨床に供され、一般医療に浸透しつつあり、臨床上的有用性が確認されつつある。更に lomefloxacin (LFLX), tosufloxacin (TFLX) が間もなく発売になる予定であるが、本剤も含め、いわゆるニューキノロン剤は抗菌剤としての重要な位置をしめつつある。

ニューキノロン剤は抗菌力およびスペクトラムの点で  $\beta$ -lactam 剤やマクロライド剤に比し優れていること、組織移行性が良いことから、経口剤としての守備範囲を拡大しつつあり、呼吸器感染症 (RTI) の領域においても慢性下気道感染症や、中等度以下の肺炎でも外来治療を可能にした。特に pseudomonas 感染症に対しても他剤に比べ有意に優れていることもあり、下気道感染症に対しては first choice とされる傾向にある。

このように抗菌剤としてのニューキノロン剤の役割は大きなものがあるが、安全性において注意を要する点は忘れてはならない。

フェニル酢酸系消炎鎮痛剤であるフェンブフェンとニューキノロン剤との併用によるケイレン発作の発現<sup>4)</sup>や、不眠、幻覚の発現<sup>5)</sup>など中枢神経系への影響、キサンチン誘導体との併用によるキサンチン誘導体血中濃度の上昇など、注意を要するいくつかの点が問題とされる。

実際の臨床の場で非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAIDs) との併用や、キサンチン誘導体との併用を余儀なくされる場合が多く、薬剤選択と併用薬剤の検討が要求される。一つの成績としてフェニル酢酸系以外の NSAIDs と ENX 以外のニューキノロン剤の常用量での併用はほとんど心配ないとの報告<sup>6)</sup>もある。しかし、 $\beta$ -lactam 剤が動物細胞には無い細菌の細胞壁合成を阻害するという選択毒性の面で優れているのに対し、ニューキノロン剤は細胞核のジャイレースに働きかけるという作用機序の面から、やはり安全性については慎重であるべきである。

このような理由から、ニューキノロン剤の開発にあたっては、安全性を十分考慮に入れた検討がなされるべきで、抗菌力に合わせ投与量、投与方法についても検討されなければならない。

Sparfloxacin が抗菌力、組織移行に優れ、NSAIDs やテオフィリンとの相互作用がないとのことから、有効性、安全性に優れているとの推定はされるものの、更に良い投与方法、至適投与量などを我々は検討した。

1 日 200 mg 投与と 300 mg 投与との間に 1 回および 2 回投与で有効性に差はなく、いずれも良好な成績であった。しかし、著効を示した例を見ると、1 回投与で 7/13, 2 回投与で 2/15 と 200 ないし 300 mg の 1 日 1 回投与の方が優れているという印象 (統計学的には有意差なし) であった。

このことから、RTI に対する sparfloxacin の投与量および投与方法は、我々の成績では 1 回 200 mg 1 日 1 回投与が望ましいと考えられた。

一方、副作用の面から見ると、消化器症状 (腹痛) お

よび神経症状（灼熱感）は1日200 mg投与で見られたものの、もう1例の神経症状（灼熱感）および日光過敏症状が2例300 mg投与において発現していることは注目に値する。

以上から、sparfloxacinの投与量は200 mg/日が良く、300 mg/日投与時には注意を要すると思われた。

ピリドンカルボン酸系薬剤は、以前から日光過敏症の出現の可能性を指摘されているが、過去に薬効評価された6種のニューキノロン剤にはあまり明確な症例は報告されていない。注意深く観察すると本試験で見られたような日光過敏症もあり得ると考えられ、考慮に入れておくべきと思われる。

総じてsparfloxacinは、1日200 mgの投与で高い有効性と安全性を示すことが判明した。今後RTIの治療薬としての地位を確保できるであろうと思われる。

#### 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 isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1980~1988, 1989
- 3) Kanamaru M, Nakashima M, Uematsu T and Takikuchi Y : Pharmacokinetics and safety of new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers. 28th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Los Angeles, Oct. 23~26, 1988
- 4) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報（No.81）。日本医事新報 No. 3263 : 101~102, 1986
- 5) 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, Houston, Sep. 17~20, 1989
- 6) 二木芳人, 他 : 第34回日本化学療法学会総会。倉敷市, 1986
- 7) Okimoto N, Sumi M, Nakahama C, Niki Y and Soejima R : Effect of sparfloxacin on plasma concentration of slow-release theophylline. 3rd Int Symp New Quinolones, Vancouver, July 12~14. 1990
- 8) 大沼菊夫 : OFLX投与中に重い神経症状がみられた呼吸器感染症の2例—大発作用けいれんと幻視 : 第37回日本化学療法学会総会。東京, 1989
- 9) 林 泉, 他 : ニューキノロンの安全性—非ステロイド消炎鎮痛剤, キサンチン誘導体との併用—。化学療法の領域 6 : 351~360, 1990

## CLINICAL EXAMINATION OF SPARFLOXACIN ON RESPIRATORY TRACT INFECTION

Izumi Hayashi\*, Kikuo Onuma\*\* and Miki Hasuike\*\*

\*Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital  
1-37-1 Kamiikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 170, Japan

\*\*Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Clinical evaluation of sparfloxacin, a new quinolone, was performed in 30 patients with respiratory tract infections.

They consisted of 15 males and 15 females aged from 22 to 80 years old. Sparfloxacin was given orally to 16 patients in daily dose of 200 mg (8 patients were given once a day and 8 patients were given divided two portions) and 14 patients in daily dose of 300 mg (5 patients were given once a day and 8 patients were given divided two portions and one patient was given divided two portions and then changed to once a day).

The duration of administration was 3 to 21 days.

Sparfloxacin was discontinued at one time of administration in one case and it was discontinued at 3 times of administration due to side effects.

A total of 9 strains comprising *Staphylococcus aureus* (one strain), *Streptococcus pyogenes* (one strain), *Streptococcus pneumoniae* (three strains),  $\beta$ -streptococcus (two strains) and *Haemophilus influenzae* (two strains) were identified from the sputum before administration. Nine strains were eradicated. (eradication ratio=100%).

The clinical efficacy rate was 96.6% (28/29) : excellent in 9 cases (7/13 cases in the patients administered once a day and 2/15 cases in the patients administered divided two portions), good in 19 cases and poor in one case.

The side effects were observed in 5 cases. One case (200 mg) showed abdominal pain after three administrations.

Red-hot feeling of finger or face were felt in two patients (200 mg and 300 mg) and got sunburnt easily in two cases (300 mg).

It is desirable that sparfloxacin should be administered once a day 200 mg to respiratory tract infection.