

呼吸器感染症に対する sparfloxacin の有用性について

三笠桂一・澤木政好・古西 満・竹内章治
 浜田 薫・前田光一・国松幹和・成田巨啓
 奈良県立医科大学第二内科*

Sparfloxacin の呼吸器感染症に対する有用性を検討した。

対象は呼吸器感染症 10 例。年齢 17～76 歳。性別は男性 6 人、女性 4 人。疾患は慢性気管支炎 5 例、急性気管支炎 1 例、気管支拡張症、気管支肺炎、マイコプラズマ肺炎、感染を伴った肺気腫各 1 例。基礎疾患、合併症は全例に認められ、慢性副鼻腔炎 3 例、肺癌 3 例、肺気腫症 3 例など。起炎菌の検出は経気管吸引法 (transtracheal aspiration, TTA) で行った。TTA 検出菌は 7 菌種 15 株検出され、7 例が単独菌、3 例が複数菌検出で菌別には *Haemophilus influenzae* 4 株、*Streptococcus pneumoniae* 2 株、*Branhamella catarrhalis* 2 株、*Mycoplasma pneumoniae* 1 株などであった。本剤投与量は 200 mg または 300 mg を 1 日 1 回、投与期間は 5～19 日であった。

臨床効果は著効 1 例、有効 9 例で、有効以上の有効率は 100% であった。細菌学的には全株消失した。

副作用は 1 例に軽度の皮疹が出現。臨床検査値異常は 1 例に軽度の GPT の上昇、好酸球増多が認められた。

以上より、本剤は呼吸器感染症に有用な薬剤となる可能性が示唆された。

Key words : Sparfloxacin (SPFX), Respiratory infection, TTA (transtracheal aspiration)
 Clinical efficacy

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬(株)総合研究所で開発された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤である。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。本剤の抗菌スペクトルは幅広く *Streptococcus pneumoniae* から *Pseudomonas aeruginosa* まで抗菌力を有するとされている。今回、我々は、本剤の呼吸器感染症に対する有効性と安全性を検討したので報告する。

対象は平成元年 2 月～7 月にかけて、当科に入院した呼吸器感染症 10 例である (Table 1)。年齢は 17～76 歳、性別は男性 6 例、女性 4 例。疾患は慢性気管支炎 5 例、急性気管支炎 1 例、気管支拡張症、気管支肺炎、マイコプラズマ肺炎、感染を伴った肺気腫各 1 例である。基礎疾患、合併症は、全例に認められ慢性副鼻腔炎 3 例、肺癌 3 例、肺気腫症 3 例などであった。感染症の重症度は、軽症の 1 例を除いて全て中等症である。

起炎菌の検出は経気管吸引法 (transtracheal aspiration, TTA) で行った。TTA は頸部をヨードチンキとハイポアルコールで消毒後、甲状軟骨と輪状軟骨の間

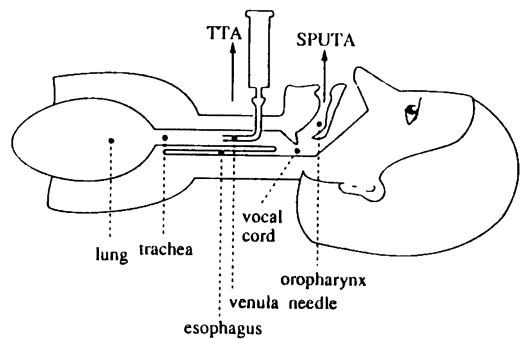


Fig. 1. Schematic procedure of transtracheal aspiration

の表皮を 0.5% キシロカインで麻酔。その後 16 G の Venula 静脈留置針 (内針径 1.1 mm, 外針径 1.6 mm) で穿刺し、外針を気管内に送り、内針を抜去後 50 ml 注射器を接続して気管内分泌物を吸引する方法である (Fig. 1)。採取した検体は、直ちに市販の嫌気ポーターに移した後、グラム染色と細菌培養を行った。

Table 1. Summary of the cases treated with sparfloxacin

Case no.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases and complication	Organisms from TTA	Dose (mg/day) (times/day)	Duration (day)	Effect		Side effect
									clinical	bacteriological	
1	K.Y.	76	M	bronchopneumonia	interstitial pneumonia lung cancer diabetes mellitus	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	200 (1)	5	excellent	eradicated	eruption
2	B.N.	48	M	acute bronchitis	lung cancer	<i>Bacteroides intermedius</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Neisseria pharyngis</i>	200 (1)	10	good	eradicated	(-)
3	M.U.	42	F	chronic bronchitis	chronic sinusitis	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Neisseria pharyngis</i>	200 (1)	10	good	eradicated	(-)
4	H.K.	68	M	chronic bronchitis	bronchial asthma pulmonary emphysema	<i>Branhamella catarrhalis</i>	200 (1)	13	good	eradicated	(-)
5	H.K.	65	F	chronic bronchitis	lung cancer chronic rheumatoid arthritis	<i>Haemophilus influenzae</i>	200 (1)	19	good	eradicated	(-)
6	M.S.	17	F	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	bronchial asthma	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	200 (1)	10	good	eradicated	(-)
7*	S.T.	76	M	pulmonary emphysema with infection	pulmonary emphysema	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria pharyngis</i>	200 (1)	14	good	eradicated	(-)
8*	A.H.	72	F	bronchiectasis	chronic sinusitis	<i>Haemophilus influenzae</i>	200 (1)	14	good	eradicated	(-)
9*	Y.U.	69	M	chronic bronchitis	pulmonary emphysema	<i>Haemophilus influenzae</i>	300 (1)	14	good	eradicated	eosinophils ↑ (2→11→7%) GPT ↑ (18→5→2 IU/l)
10*	S.O.	60	M	chronic bronchitis	chronic sinusitis	<i>Branhamella catarrhalis</i>	300 (1)	14	good	eradicated	(-)

TTA : transtracheal aspiration

* these cases were treated in the dose-finding study of sparfloxacin

今回、TTAからは7菌種15株が検出され、そのうち単独菌検出が7例、複数菌検出が3例であった。単独菌検出では、7例のうち *Haemophilus influenzae* 3例、*Branhamella catarrhalis* 2例、*S. pneumoniae*、*Mycoplasma pneumoniae*がそれぞれ1例ずつであった。複数菌検出の3例は、*Bacteroides intermedius* + *Streptococcus viridans* + *Neisseria pharyngis*、*H. influenzae* + *S. viridans* + *N. pharyngis*、*S. pneumoniae* + *N. pharyngis* であった。菌別には *H. influenzae* 4株、*S. pneumoniae* 2株、*B. catarrhalis* 2株、*M. pneumoniae* 1株、*B. intermedius* 1株などであった。

本剤200 mgまたは300 mgを1日1回朝食後経口投与した。1日200 mgは8例、300 mgは2例であった。投与日数は5～19日であった。

臨床効果の判定は、咳嗽、喀出痰の量および性状、発熱、呼吸困難などの自覚症状、赤沈、CRP、白血球数、

胸部X線像などの諸検査を指標とし、以下の基準により4段階に区分した。

著効：1週間以内にほとんどすべての症状、所見が改善した場合。

有効：著効基準に達していないが、本剤投与にて十分な治療効果が得られた場合。

やや有効：本剤投与にて何らかの改善が得られた場合。

無効：改善が全く認められなかった場合。

本剤使用中の副作用については、臨床経過を詳細に観察し、薬剤によると思われる随伴症状を見落とさないようにした。また、投与前後における血液検査（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血液像）、肝機能検査（GOT、GPT、ALP、 γ -GTP、T-Bil.）、腎機能検査（BUN、クレアチニン）などの検査を行い、薬剤による影響の有無を調べた。

臨床効果は、著効1例、有効9例で有効以上の有効率

Table 2. Clinical effect of sparfloxacin on respiratory tract infection

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Chronic bronchitis	5		5			
Bronchiectasis	1		1			
Acute bronchitis	1		1			
Bronchopneumonia	1	1				
Mycoplasma pneumoniae	1		1			
Pulmonary emphysema with infection	1		1			100
Total	10	1	9			

Efficacy rate = (excellent + good) / total

Table 3. Organisms isolated by transtracheal aspiration and clinical effect of sparfloxacin

Organisms	No. of patients	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
<i>Haemophilus influenzae</i>	3		3			100
<i>Branhamella catarrhalis</i>	2		2			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1				
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1		1			
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Neisseria pharyngis</i>	1		1			
<i>Bacteroides intermedius</i> + <i>Streptococcus viridans</i> + <i>Neisseria pharyngis</i>	1		1			
<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Streptococcus viridans</i> + <i>Neisseria pharyngis</i>	1		1			
Total	10	1	9			

Efficacy rate = (excellent + good) / total

は100%であった。疾患別に臨床効果を見ると慢性下気道感染症である慢性気管支炎では5例中5例に有効、感染を伴った肺気腫の1例も有効、気管支拡張症の1例も有効、急性気管支炎の1例も有効であった。肺炎では、気管支肺炎の1例では著効、マイコプラズマ肺炎の1例では有効で、有効率は100%であった (Table 2)。

検出菌別の有効率をみると *H. influenzae* 検出例4例中4例に有効、*S. pneumoniae* 検出例2例中1例に著効、1例に有効、*B. catarrhalis* 検出例2例中2例に有効であった。その他では *B. intermedius*、*M. pneumoniae* の1例もそれぞれ有効であった (Table 3)。

検出された7菌種15株のうち、起炎菌と考えられる

S. pneumoniae, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *B. intermedius* の計10株は全て除菌された (Table 4)。

副作用は1例 (症例1) に皮疹が出現した。皮疹は本剤投与後2日目に出現、そのまま本剤投与を続行し、治療のため6日後に本剤の投与を中止したところ、すみやかに消失し本剤との因果関係が考えられた。また、臨床検査値の変動では症例9に軽度の好酸球増多、GPTの軽度上昇が認められたが、本剤投与終了後に改善し、本剤との因果関係が考えられた。

Fig. 2に示した症例は76歳、男性、間質性肺炎、肺癌、糖尿病の精査・治療のため当科に入院中であった。平成1年2月初めより感冒罹患。その後2月8日より

Table 4. Bacteriological effect of sparfloxacin

Organisms	No. of strains	Bacteriological effect				Eradication rate(%)
		eradicated	decreased	unchanged	replaced	
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	4				100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2				
<i>Branhamella catarrhalis</i>	2	2				
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1	1				
<i>Bacteroides intermedius</i>	1	1				
Total	10	10				

Eradication rate = (eradicated + replaced) / total

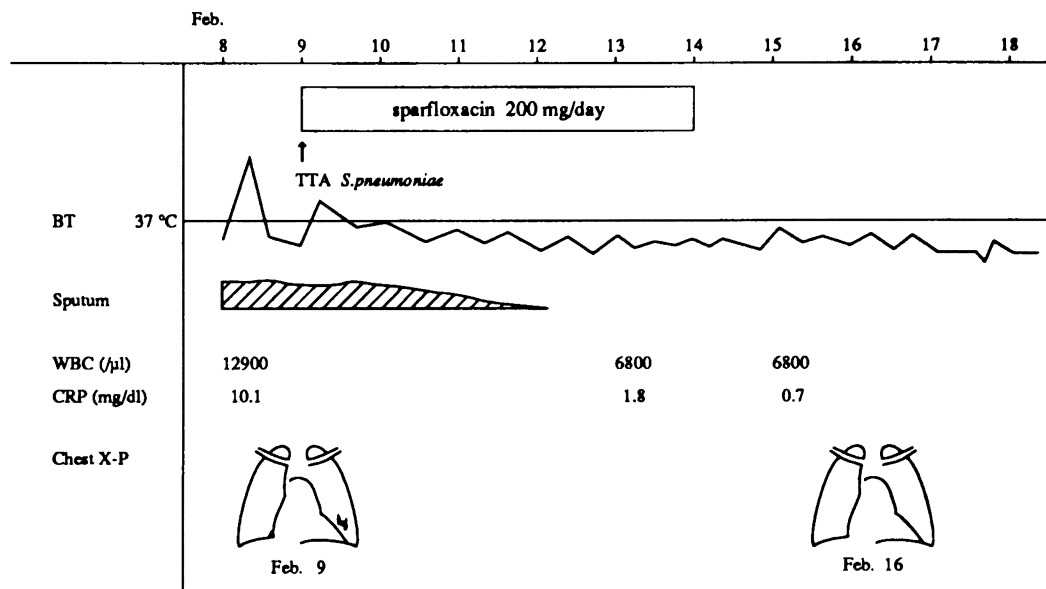


Fig. 2. Clinical course of case no. 1 (76 yrs., male, bronchopneumonia)

38°Cの発熱出現、咳嗽の増悪、喀痰の膿性を認めた。胸部 X 線所見上新たな湿潤影出現、検査所見では白血球 12900/μl, CRP 10.1 mg/dl と上昇、2月9日 TTA 施行したところ、*S. pneumoniae* を検出。本菌による気管支肺炎と診断し、2月9日より、本剤1日200 mg の投与を開始した。経過は良好で、本剤投与翌日より平熱に復し、WBC, CRP もすみやかに正常に復し、著効と判定した。

最近ピリドンカルボン酸系抗菌剤の開発は目覚ましく、その抗菌力の良さから日常臨床において繁用されている。しかし、呼吸器感染症においては、これらの薬剤は *S. pneumoniae* に対する抗菌力が弱いため比較的使

にくい薬剤であった。しかし、sparfloxacin は *S. pneumoniae* から *P. aeruginosa* まで幅広い抗菌力を有し、更に *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Mycobacterium* に対しても良好な抗菌力を有するとされ¹⁻⁴⁾、呼吸器感染症の起炎菌となりうる多くの細菌に対し、抗菌力を有することから、臨床においては有用な薬剤となりうると思われる。

今回の我々の検討では、呼吸器感染症 10 例に投与し、著効 1 例、有効 9 例で有効以上の有効率は 100% と満足できる成績であった。今回の起炎菌は *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* などの呼吸器感染症の主要な起炎菌に加えて嫌気性菌の *B. intermedius*, *M.*

pneumoniae も含まれ多彩であったが、本剤の抗菌力が発揮され、すべて除菌され、臨床効果は100%に有効であった。また、本剤は1日1回の投与で良好な臨床効果をあげることが出来たことは特記すべきことであり、今後、quality of life の面から呼吸器感染症の治療を改善できる可能性が示唆された。副作用は1例に皮疹、1例に好酸球増多とGPTの上昇が認められたのみで、いずれも軽度であり安全性も高いと考えられる。

以上より、sparfloxacin は呼吸器感染症の治療に有用な薬剤となることが示唆された。

文 献

- 1) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S :
In vitro activity of AT-4140 against clinical

bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33:1980~1988, 1989

- 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) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against quinolone- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 34:1123~1127, 1990
- 4) 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

CLINICAL EFFICACY OF SPARFLOXACIN IN THE RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Keiichi Mikasa, Masayoshi Sawaki, Mitsuru Konishi,
Shohji Takeuchi, Kaoru Hamada, Koichi Maeda,
Mikikazu Kunimatsu and Nobuhiro Narita
The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical College,
840 Shijo-machi, Kashiwara, Nara 634, Japan

We assessed the clinical efficacy of sparfloxacin, a newly synthesized pyridonecarboxylic acid derivative, in respiratory tract infections.

A total of 10 patients, 17-76 years of age, 6 males and 4 females, with respiratory tract infections were treated with sparfloxacin. The patients were diagnosed as chronic bronchitis in five cases and acute bronchitis, bronchiectasis, mycoplasma pneumonia and pulmonary emphysema with infection in one case each. Underlying diseases and complications were recognized in all of the cases, and they included chronic sinusitis, lung cancer and pulmonary emphysema in three cases each. The number of causative organisms collected by the transtracheal aspiration (TTA) method were 10 isolates consisting of 5 strains. Seven cases were monomicrobial infections and three cases were polymicrobial infections. Four strains of *Haemophilus influenzae*, two of *Streptococcus pneumoniae*, two of *Branhamella catarrhalis* and one of *Mycoplasma pneumoniae* were isolated. 200 or 300 mg of sparfloxacin was administered to the patients once a day for 5 to 19 days.

The clinical efficacy of sparfloxacin was rated as excellent in one case and good in 9 cases, giving an efficacy rate of 100%. All the strains isolated were eradicated. Mild eruption was observed in one case, and a mild elevation of GPT and eosinophils was noticed in one case.

From these results, we conclude that sparfloxacin would prove to be a useful drug to treat respiratory tract infections.