

## Sparfloxacin の呼吸器感染症に対する 有用性ならびに胸水中濃度の検討

松島敏春・川西正泰・木村 丹・富澤貞夫  
小橋吉博・中村淳一・矢野達俊・原 宏紀  
寒川昌信・田辺 潤・田野吉彦  
川崎医科大学附属川崎病院第二内科\*

Sparfloxacin を急性気管支炎 2 例、肺炎 7 例、下気道感染症 5 例を含む 14 例の呼吸器感染症患者に、1 回 200 mg、1 日 1 回投与を原則とし、平均 10.3 日間使用した。その臨床効果は、著効 5、有効 8、やや有効 1 で、有効以上の有効率は 92.9% (13/14) と極めて優れた結果であった。副作用として発疹が 1 例で、臨床検査値異常変動として好酸球増多が 3 例、血清 Al-P 上昇が 1 例で認められた。また、1 例で胸水中濃度を測定した。

**Key words :** Sparfloxacin, Clinical efficacy, RTI, Serum and pleural fluid level

Sparfloxacin は大日本製薬(株)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、グラム陽性、陰性の細菌はもとより、抗酸菌、クラミジア、マイコプラズマに至る迄の極めて幅広い抗菌域を有し、かつ、安全性の高い薬剤であることが、既に知られていた<sup>1)</sup>。そこで私共は本剤を呼吸器感染症を有する患者に使用し、その有効性、安全性、有用性について検討した。また、その胸水中移行を 1 例の胸水患者で施行した。

対象とした患者は Table 1 に示した呼吸器感染症の 14 症例で、年齢は 17 歳から 80 歳迄、平均 50 歳で、男 6 例女 8 例であった。治療の対象となった呼吸器感染症の内訳は、急性気管支炎 2 例、肺炎 7 例(細菌性肺炎 4 例、非定型肺炎 3 例)、下気道感染症 5 例(気管支拡張症の感染時 2 例、気管支喘息の二次感染 1 例、慢性気管支炎 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例)であった。入院患者 10 名、外来患者 4 名で、基礎疾患または合併症に関しては急性気管支炎の 1 例、非定型肺炎の 2 例では認められなかったが、他の 11 例には何らかの基礎疾患または合併症があり、うち 2 例は重篤であった。Sparfloxacin の使用量、使用方法に関しては、200 mg 1 日 1 回、食後内服を原則とし、11 例で守られていたが、1 回 100 mg 1 日 2 回投与が 2 例、1 回 300 mg 1 日 1 回投与が 1 例あった。すなわち、1 日量としては 200 mg 13 例、300 mg 1 例となり、使用期間は 4 日から 14 日迄で、平均 10.3 日であった。

これらの 14 症例には治療の対象となる感染症があっ

たのは明確で、Table 2 に示した如く、発熱、膿性痰、白血球増多、CRP 陽性、胸部異常陰影のうちの全て、あるいは何れかをきたしており、全ての症例が上記のうちの 3 項目を満足していた。治療効果判定は既に私共が発表している方法<sup>2)</sup>に従ったが、Table 2 上段に治療前のデータを、下段に治療後のデータを示しているので、効果判定は明瞭と考える。安全性、有用性に関する選択基準は、これ迄の治験薬小委員会で一般的に採用されているものに従った<sup>3)</sup>。なお、sparfloxacin の胸水中濃度を測定した患者は左下肺野に肺炎を有し、左胸膜腔に中等量の胸水を有する体重 40 kg の 84 歳の男性例で、微熱は有するものの血圧は正常、尿量 900 ml/日、尿蛋白陰性、血清 BUN、クレアチニンは正常で、末梢血白血球数 9300/mm<sup>3</sup>、CRP 11 mg/dl 以上であった。胸水は黄色で僅かに混濁し、pH 7.8、比重 1.032、リバルタ陽性、CEA 1.4 ng/ml、ADA 22.9 U/l、LDH 147 IU/l、白血球 10~20/HPF、そのうち多核球 79%、単核球 20%、中皮細胞 1%で、培養陰性であった。患者ならびにその妻の承諾にて、sparfloxacin 服用後、1、2、6 時間後の採血、1、2、3、4、5、6、12、24 時間に胸水を採取し、血清ならびに胸水中の濃度を HPLC 法にて測定した。

さて、sparfloxacin の急性気管支炎患者に対する臨床効果は、症例 1 では発熱、咳・痰、CRP の改善がえられており、症例 2 では咳・痰、白血球増多、CRP の改善がえられていることから、共に有効である。

肺炎 7 例のうち、症例 3 から 6 迄は細菌性肺炎であ

\*〒700 岡山市中山下 2-1-80

Table 1. Clinical effect of sparfloxacin

Case no.	Body weight (kg)	Name age sex (y)	Objective disease underlying disease	Single dose times × days	Clinical effects	Side effects	
						laboratory abnormality	
1	75	HM 19 M	acute bronchitis bronchial asthma	300 mg 1 × 7	good	rash Eo ↑	
2	73	IT 17 M	acute bronchitis (-)	200 mg 1 × 4	good	- -	
3	40.5	SF 80 F	bacterial pneumonia PSD	100 mg 2 × 14	excellent	- -	
4	-	YH 79 M	bacterial pneumonia CVD, amputation	200 mg 1 × 14	good	- -	
5	45	YT 67 F	bacterial pneumonia hypertension	200 mg 1 × 7	good	- -	
6	49	KC 63 F	bacterial pneumonia gastric ulcer	200 mg 1 × 14	excellent	- Eo ↑	
7	51	KM 34 M	atypical pneumonia cerebral palsy	200 mg 1 × 10	good	- -	
8	48	KY 23 F	atypical pneumonia (-)	200 mg 1 × 11	excellent	- Al-P ↑	
9	36	IN 19 F	atypical pneumonia (-)	200 mg 1 × 14	excellent	- -	
10	62	NK 68 M	LRTI bronchiectasis hypertension fatty liver	200 mg 1 × 7	good	- -	
11	46	KH 39 F	LRTI bronchiectasis	200 mg 1 × 7	good	- -	
12	52.5	SH 51 F	LRTI bronchial asthma	200 mg 1 × 13	good	- -	
13	-	KK 80 F	chronic bronchitis tracheotomy	100 mg 2 × 12	excellent	- -	
14	50.0	NS 61 M	DPB sinusitis	200 mg 1 × 10	fair	- Eo ↑	

PSD : psychosomatic disorder  
CVD : cerebrovascular disease

LRTI : lower respiratory tract infection  
DPB : diffuse panbronchiolitis

り、症例 7～9 は非定型肺炎と診断した症例である。まず細菌性肺炎に対する sparfloxacin の臨床効果は、症例 3 では解熱、CRP の陰性化、拡がり 2 の肺炎像の消

失がえられているため、著効である。症例 4, 5 では発熱、咳・痰の改善、CRP の改善、肺炎像の改善はえられたものの、部分的に不十分な改善に終わったものがある

Table 2. Basic data to evaluate the clinical effect

Case no.	BT (°C)	Cough/Sputum	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP (mg/dl)	Chest X-ray	Isolated bacteria
1	38.0	#	7,100	2.04	WNL**	normal flora
	36.0	±	6,800	0.20	WNL	normal flora
2	36.4	#	10,400	2.04	WNL	not done
	36.2	±	7,300	0.43	not done	not done
3	38.2	+	5,900	>11	#	normal flora
	36.6(3)	-	5,100	0.10	-	normal flora
4	38.0	+	6,500	>11	#	<i>P. aeruginosa</i>
	37.1(7)	±	7,000(7)	0.65	+	<i>S. aureus</i>
5	36.8	+	7,100	5.32	+	normal flora
	36.9	-	4,300	1.79	±	normal flora
6	37.8	+	6,000	6.13	#	<i>S. pneumoniae</i>
	36.7(3)	-	4,500	≤0.10	-	normal flora
7	37.7	+	6,700	3.05	+	not done
	37.4	-	5,900	0.18	-	not done
8	38.3	#	8,200	8.21	#	normal flora
	36.6(3)	-	6,000	0.38	-	normal flora
9	39.4	#	7,300	>11	#	not done
	36.8(3)	-	6,600	0.13	-	not done
10	36.3	+	5,000	10.45	±	normal flora
	36.4	-	6,800	1.33	-	normal flora
11	WNL*	#	8,200	0.21	#	<i>H. influenzae</i>
	WNL	+	3,700	0.10	#	normal flora
12	38.2	#	9,100	2.70	+	normal flora
	36.6	±	5,500	≤0.10	+	normal flora
13	39.0	+	9,500	3.33	+	<i>P. cepacia</i>
	36.8	-	5,900	0.26	+	<i>P. aeruginosa</i> (-)
14	36.4	#	14,000	>11	#	<i>P. aeruginosa</i>
	36.3	#	11,900	2.81	#	<i>P. aeruginosa</i>

Before treatment  
After treatment

BT : body temperature

\* WNL = <37.0°C

\*\* WNL = clear

ため、有効とした。症例6では微熱、咳、CRP陽性、肺炎像の全てが消失したので著効である。非定型肺炎3例のうち、症例7では肺炎像、CRP陽性、咳は消失し

たものの、微熱が消失しなかったもので、有効とした。症例8、9では、高い熱、強い咳嗽、CRP陽性、肺炎像ともに消失したので、著効である。以上、肺炎7例に対

する sparfloxacin の臨床効果は、著効 4、有効 3 と極めて良い結果であった。

次に症例 10 から 14 迄の下気道感染症 5 例に対する臨床効果は、症例 10 の気管支拡張症の感染時では咳、膿性痰、CRP 陽性が消失したため有効とした。同じく症例 11 では膿性痰の改善、白血球増多の改善、インフルエンザ菌の消失が認められており、有効とした。症例 12 の気管支喘息患者の二次感染では、発熱、咳・痰、白血球増多、CRP 陽性等が消失しており、有効とした。本例は著効としても良いように思われるが、喘息発作の改善に伴うものが加味される可能性を考え、有効にとどめた。類天疱があり、慢性気管支炎で気管切開の状態にある症例 13 では、高熱、膿性痰、白血球増多、CRP 陽性が全て消失したので著効とした。気管切開状態で感染を繰返しており、緑膿菌が分離されている本症例に対する sparfloxacin の有効性は注目するに値する。緑膿菌を喀痰から常時分離し、広汎な小粒状形を呈するびまん性汎細気管支炎の症例 14 に対しては、CRP が改善したのみであり、やや有効であるにすぎなかった。以上の下気道感染症 5 例に対しては、著効 1、有効 3、やや有効 1 という結果であった。

今回私共が sparfloxacin を使用した呼吸器感染症 14 症例全例に対する臨床効果は、著効 5、有効 8、やや有効 1 という結果であった。

喀痰から菌の分離された症例は 5 例、7 株であった。肺炎球菌 1 株、黄色ブドウ球菌 1 株、インフルエンザ菌 1 株、緑膿菌 1 株、*Pseudomonas cepacia* の 1 株は消失しており、緑膿菌 2 株が残存であった。

Sparfloxacin の安全性に関しては、急性気管支炎の 19 歳男性例において、手・足・体幹に痒疹を伴う発疹が投与 4 日目に出現した。この発疹は薬剤投与続行にも拘らず、翌日には消失しており、その因果関係は少ないものかと考えられた。しかし同時に、投与前 5% であった末梢血好酸球が 12% に上昇していたので、“関係あるかも知れない”ものとした。

Sparfloxacin 使用前後の臨床検査値を Table 3 に示した。上段が使用前、下段が使用終了時の値である。異常なものとして末梢血好酸球増多が症例 1、6、14 の 3 例で、それぞれ 5→12%、0→11%、3→12% と上昇していた。症例 8 では 191 IU/l であったアルカリフォスファターゼが 264 IU/l と異常値をとった。本症例の Al-P は、その追跡検査では正常値に復していた。症例 13 においては BUN のみが 14 mg/dl から 23 mg/dl と僅かに異常値をとった。しかし受診医は患者全体像の観察から、BUN の上昇は食事摂取不十分に基因するもの

とし、薬剤との関係はないものとしていた。以上安全性に関しては副作用 1 件、臨床検査値異常変動 4 件で、4 例の症例でみられていた。

臨床効果、安全性から勘案した sparfloxacin の有用性は、非常に満足 2、満足 10、まずまず満足 1、非常に不満 1 となった。

肺炎に伴った胸水貯留患者の胸水中濃度を Fig. 1 に示した。投与 1 時間後は測定限界以下であったが、2 時間で 0.11、3 時間で 0.28、4 時間で 0.43、5 時間で 0.56、6 時間で 0.86、12 時間で 1.29、24 時間で 0.97 と投与 12 時間後に 1.29 のピークを示し、24 時間後でも極めて高い濃度を維持していた。なお血清中濃度も投与 6 時間後に 2.01 と極めて高く、これは患者の体重が極めて軽く、老齢であることが関係しているものと考えられる。

Sparfloxacin の *in vitro* における抗菌力は強く、抗菌域は極めて広いことが知られており<sup>1)</sup>、その血中濃度半減期が極めて長いことも、臨床第 I 相試験で知られていた<sup>1)</sup>。従って、その臨床効果には十分な期待が持たれ、今日私共も呼吸器感染症 14 症例に対してその使用を試みた。その結果、著効 5 例、有効 8 例、やや有効 1 例で、有効以上の有効率は 92.9% (13/14) であった。私共は抗菌薬の効果の比較をより明らかにする為の、著効例が多くなるような、独自の判定基準を使用しており、そのため著効例が多くなっていることは明らかである。しかし、有効率の選択は他施設の基準と差はないものとするし、これ迄の抗菌薬第 II 相試験の判定には、この基準を用いてきた。その上での臨床効果 92.9% は極めて優れたもので、これ迄の最近のどの経口薬剤

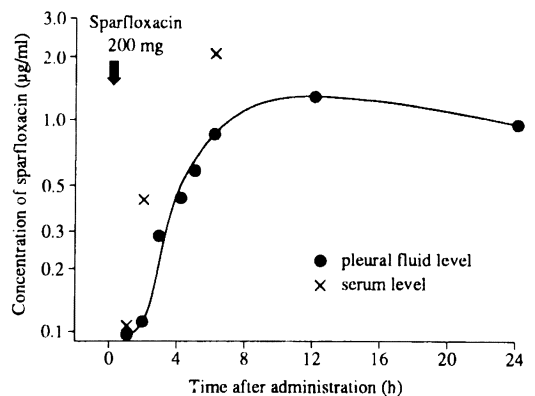


Fig. 1. Pleural fluid concentration of sparfloxacin after a single oral administration of 200 mg

Table 3. Laboratory findings of patients treated with sparflaxacin

Case no.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\times 10^2/\text{mm}^3$ )	Eo (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	$\gamma$ -GTP (IU/l)	Br (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Proteinuria
1	531	16.2	51.1	71	5	22	34	179	26	0.6	9	0.9	±
	539	17.1	52.0	68	12	26	30	183	27	0.6	11	0.9	not done
2	490	16.1	46.5	104	1	15	18	190	24	0.6	13	0.9	-
	507	16.0	48.0	73	1	17	20	196	20	0.6	13	1.0	-
3	385	12.8	36.5	51	1	22	20	242	45	0.4	11	0.8	-
	371	12.4	35.3	51	2	14	4	193	ND	0.4	10	0.9	-
4	339	11.7	34.1	65	9	17	10	201	34	0.3	17	1.0	-
	340	11.4	35.1	65	11	20	8	176	30	0.7	17	1.0	-
5	381	12.4	36.1	71	1	19	16	157	15	0.8	3.5	0.6	-
	344	11.4	32.8	43	1	15	9	141	13	0.6	15	0.7	-
6	314	10.7	30.7	48	0	19	15	135	21	0.3	13	0.6	-
	339	11.6	33.5	45	11	23	20	130	ND	0.3	20	0.5	-
7	439	13.8	42.3	67	1	15	24	145	36	0.3	15	0.8	-
	445	13.8	42.3	59	5	14	19	138	38	0.3	16	1.0	-
8	427	11.6	34.9	82	0	12	10	191	7	0.5	11	0.7	-
	438	11.8	34.9	54	0	22	17	264	ND	0.5	16	0.6	-
9	392	13.1	37.4	73	0	17	7	158	12	0.4	12	0.8	2+
	375	12.2	35.3	66	0	16	6	157	11	0.7	12	0.9	-
10	467	13.9	44.4	50	0	34	37	388	138	2.3	18	0.7	-
	520	15.8	48.4	68	0	34	32	419	187	0.6	17	0.6	-
11	386	10.7	34.7	82	1	16	10	82	15	0.4	11	0.6	-
	390	11.1	34.5	37	1	23	21	69	19	0.4	14	0.5	-
12	348	11.7	33.0	91	1	17	7	124	10	0.6	10	0.5	-
	384	11.6	36.4	55	4	29	24	97	7	0.5	14	0.6	-
13	326	9.8	34.1	95	24	19	23	167	ND	0.4	14	0.4	-
	354	10.5	35.8	59	1	19	12	146	ND	0.9	23	0.6	±
14	427	13.0	40.9	140	3	14	8	171	31	0.6	10	1.0	+
	400	12.3	38.1	119	12	17	12	147	26	0.3	10	0.8	-

Before treatment  
After treatment

ND: not done

よりも高い<sup>2, 4, 5)</sup>。急性気管支炎の2例、非定型肺炎3例が含まれるとはいえ、びまん性汎細気管支炎1例を含む下気道感染症が5例もあり、基礎疾患あるいは合併症のある患者も多く、症例選択が軽症の方へ著しく偏って

いるとは考え難い。

安全性に関しては、副作用は1例のみであったが、臨床検査値異常変動が4例にみられており、症例数が少ないがこの値は少し高い可能性がある。

何れにせよ、呼吸器感染症に対する sparfloxacin の臨床効果は極めて優れていたため、今後更に検討してゆく価値のある薬剤と考える。なお、sparfloxacin の胸水中移行も他のニューキノロン剤同様極めて優れているものと考えられる<sup>8)</sup>。

#### 文 献

- 1) 大日本製薬株式会社：AT-4140 の概要
- 2) 松島敏春，他：Cefdinir の臨床的検討。Chemotherapy 37 (S-2)：525～535, 1989
- 3) 島田馨，他：呼吸器感染症に対する lomefloxacin (NY-198) と cefaclor の薬効比較試験。Chemotherapy 37：616～645, 1989
- 4) 松島敏春，他：呼吸器感染症に対する BMY-28100 の使用経験。Chemotherapy 37 (S-3)：385～389, 1989
- 5) 松島敏春，他：呼吸器感染症に対する NY-198 の臨床成績。Chemotherapy 36 (S-2)：690～695, 1988
- 6) Matsushima T, Nakamura J and Kawanishi M：Clinical study on concentrations of lomefloxacin in pleural fluid. Kawasaki Med J 15：97～104, 1989

## CLINICAL STUDY OF SPARFLOXACIN IN RESPIRATORY INFECTIONS AND ITS CONCENTRATION IN PLEURAL FLUID

Toshiharu Matsushima, Masayoshi Kawanishi, Makoto Kimura, Sadao Tomizawa,  
Yoshihiro Kobashi, Junichi Nakamura, Tatsutoshi Yano, Hiroki Hara,  
Masanobu Samukawa, Jun Tanabe and Yoshihiko Tano  
Internal Medicine (II), Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital  
2-1-80 Nakasange, Okayama 700, Japan

Clinical efficacy and safety of sparfloxacin were studied in 14 patients with respiratory infections.

Clinical response was excellent in 5, good in 8, and fair in 1. The overall efficacy rate was 92.9%. Mild rash, elevation of eosinophil and alkaline phosphatase were transiently recognized.

The pleural fluid concentration of sparfloxacin after a single oral administration of 200 mg were studied in a 84-year-old, lean male with parapneumonic pleurisy. The high pleural fluid levels were maintained from three hours (0.28  $\mu\text{g/ml}$ ) to 24 hours (0.97  $\mu\text{g/ml}$ ) after administration, and the peak concentration was 1.29  $\mu\text{g/ml}$  at twelve hours after administration.