

## 複雑性尿路感染症に対する sparfloxacin (SPFX) の使用経験

水谷修太郎・高野右嗣・亀岡 博・三好 進

岩尾典夫・東本順三・塩田憲三

大阪労災病院泌尿器科\*

Sparfloxacin (SPFX) を 20 例の複雑性尿路感染症に対して、1 日 300 mg、5 日間、朝夕食後に分けて内服投与した。副作用のため投与を中止した 1 例を除いた 19 例のうち、著効 7 例、有効 8 例、無効 4 例を認め、79% の総合有効率を認めた。

細菌尿に対しては、陰性化 13 例、菌交代 4 例、不変 2 例であった。副作用は 1 例に情緒不安定が認められたが、発現 6 日目には消失した。また、臨床検査値異常を呈したのは、好酸球増多 1 例だけであった。

**Key words :** Sparfloxacin (SPFX)、複雑性尿路感染症

Sparfloxacin は大日本製薬(株)が開発されたニューキノロン系抗菌剤であり、その特徴は、①抗菌域がグラム陰性菌はもとより、肺炎球菌を含むグラム陽性菌、ひいてはクラミジアや抗酸菌にまでおよぶこと、②臓器移行性と持続性の点で優れていること、③フェンブフェン、テオフィリン等との相互作用が認められないこと、ならびに④ 1 日投与回数が少なくても効果が期待される<sup>1,2)</sup>、などの点を挙げることができる。

我々は最近、本剤の提供をうけて、複雑性尿路感染症に投与し、その効果と安全性について検討したのでその結果を報告する。

平成元年 7 月から 8 月までに、大阪労災病院泌尿器科に受診した複雑性尿路感染症患者に対し、本剤投与の同意を得られた 20 例を対象とした。その内訳は、男子 11 名、女子 9 名であり、年齢分布は 37 歳から 83 歳まで、平均年齢は 58.3 歳であった (Table 1)。

投与方法は、1 日 300 mg を、5 日間連続して、朝夕食後に分 2 経口投与した。ただし初回に限って食後投与の制限をしなかった。本剤を単独で投与し、テオフィリンもフェンブフェンも、またその他の薬剤の併用も避けた。尿中細菌の菌数ならびに分離菌の同定は当院の細菌検査室で施行し、MIC の測定は東京総合臨床検査センターに郵送して、日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従って実施した。

Sparfloxacin を投与した 20 例のうち、情緒不安定のために投与を中止した 1 例を除いて、残り 19 例について効果を検討した。投与前に発熱を呈した 11 例は、全例に体温の正常化を認めており、下部尿路の刺戟症状を

訴えた 8 例ではいずれも自覚症状が消失した。即ち主治医が無効と判定した症例は 1 例もなかった。

本剤の効果を UTI 薬効評価基準第 3 版<sup>4)</sup> に準じて判定したところ、著効 7 例、有効 8 例および無効 4 例の成績を得て、総合有効率は 79% であった (Table 2)。19 例の膿尿に対する効果は、消失が 9 例、改善が 3 例、不変が 7 例であり、他方細菌尿に対する効果は、陰性化が 13 例、菌交代が 4 例、不変が 2 例であった。単独菌感染例は第 3 群と第 4 群の各 5 例ずつ、合計 10 例を数え、全例に有効であった。これに対して無効の 4 例は全てカテーテル留置中の複数菌感染症であり、第 5 群における総合有効率は 33% にとどまった (Table 3)。

投与前に検出された菌株は 33 株あり、そのうち 31 株 (94%) が sparfloxacin によって消失し、残存したのは *Staphylococcus aureus* の 2 株のみであった (Table 4)。交代して出現したのは合計 6 株を数え、そのうち 5 株が Gram-negative rods であり、残り 1 株の Gram-positive cocci は *S. aureus* であった。投与前に検出した細菌に対する sparfloxacin の MIC 値は、enoxacin や ofloxacin のそれよりも、大部分の菌株で低い結果を得た。また、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> でみれば sparfloxacin は ofloxacin や enoxacin よりも低値を示しており、ciprofloxacin とは遜色のない抗菌力を示した (Table 5)。

自覚的副作用や臨床検査値の異常変動に関して、No. 16 の症例では、投与後の好酸球がごくわずかに (12%) 上昇して、その後 1% に低下していることから、「関係があるかもしれない」と考えられたが、投与開始

\*〒591 大阪府堺市長曾根町 1179-3

Table 1 - 1. Clinical summary of complicated UTI treated with sparfloxacin

Case no.	Age	Sex	Diagnosis underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria (before /after)	Bacteriuria species	(before /after count /ml)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a</sup>				Evaluation (UTI /Dr.'s)	Side effect
					dose mg/day	route	duration (day)				sparfloxacin	enoxacin	ofloxacin	ciprofloxacin		
1	37	M	CCP	G-3	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>E. coli</i>	$>10^4$	0.025	0.2	0.1	0.025	excellent	(-)
			cord bladder					(-)								
2	39	F	CCP	G-3	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>E. coli</i>	$>10^4$	0.05	0.1	0.05	0.025	moderate	(-)
			hydronephrosis					±	(-)							
3	40	F	CCP	G-3	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>E. faecalis</i>	$2 \times 10^4$	0.1	1.56	0.78	0.2	excellent	(-)
			nephrolithiasis hydronephrosis					(-)								
4	46	M	CCP	G-3	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>A. calcoaceticus</i>	$>10^4$	3.13	>200	100	50	moderate	(-)
			cord bladder					+	(-)							
5	58	M	CCP	G-3	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>E. faecalis</i>	$>10^4$	0.78	12.5	3.13	1.56	moderate	(-)
			neurogenic bladder vesicoureteral reflux					+	(-)							
6	63	F	CCC	G-4	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>E. coli</i>	$>10^4$	0.1	0.39	0.1	0.05	excellent	(-)
			neurogenic bladder					(-)								
7	45	M	CCC	G-4	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	$>10^4$	0.78	3.13	1.56	0.39	excellent	(-)
			cord bladder					(-)								
8	77	F	CCC	G-4	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>E. coli</i>	$>10^4$	0.025	0.2	0.1	0.025	excellent	(-)
			neurogenic bladder					(-)								
9	54	M	CCC	G-4	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>E. coli</i>	$>10^4$	0.2	0.39	0.1	0.05	moderate	(-)
			urethral stricture					+	(-)							
10	58	F	CCC	G-4	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>P. mirabilis</i>	$>10^4$	0.39	1.56	0.39	0.05	moderate	(-)
			urethral stricture					+	(-)							
11	71	F	CCP	G-5	300 b. i. d.	p. o.	5	+	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	$>10^4$	0.2 0.78	1.56 12.5	0.78 6.25	0.2 1.56	excellent	(-)
			postureterocuta- neostomy					(-)								
12	63	M	CCP	G-5	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>A. calcoaceticus</i> <i>S. aureus</i> **	$>10^4$	0.025 12.5	1.56 100	0.39 25	0.2 25	poor	(-)
			postureterocuta- neostomy					#	<i>S. aureus</i> **	$>10^4$	12.5	100	25	25	fair	
13	58	M	CCP	G-5	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>M. morgani</i> <i>S. agalactiae</i>	$>10^4$	0.1 3.13	0.2 50	0.1 6.25	0.025 6.25	poor	(-)
			cord bladder vesicoureteral reflux					#	<i>F. indologenes</i>	$>10^4$	>200	>200	>200	>200	fair	
14	83	M	CCP	G-5	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>P. vulgaris</i> <i>M. morgani</i> <i>E. faecalis</i>	$>10^4$	0.1 0.2 0.78	0.2 0.1 6.25	0.1 0.1 1.56	0.05 0.05 1.56	moderate	(-)
			postureterocuta- neostomy					#	<i>S. aureus</i> **	$6 \times 10^4$	25	50	50	50	good	
15	65	M	CCP	G-5	300 b. i. d.	p. o.	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>A. viridans</i> <i>S. agalactiae</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. vulgaris</i>	$>10^4$	0.2 12.5 3.13 0.78 $\leq 0.013$	3.13 100 50 0.39 0.2	1.56 25 6.25 0.1 0.1	0.39 12.5 3.13 0.1 0.025	poor	(-)
			cord bladder vesicoureteral reflux					±	<i>P. aeruginosa</i>	$>10^4$	50	100	50	50	fair	

CCP : chronic complicated pyelonephritis

CCC : chronic complicated cystitis




<sup>a</sup>  $10^4$  cells/ml\*\* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 1-2. Clinical summary of complicated UTI treated with sparfloxacin

Case no.	Age	Sex	Diagnosis		UTI group	Treatment			Pyuria (before/after)	Bacteriuria species	(before/after) count /ml	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a</sup>				Evaluation (UTI Dr.'s)	Side effect
			underlying condition			dose mg/day	route	duration (day)				sparfloxacin	enoxacin	ofloxacin	ciprofloxacin		
16	69	F	CCP	nephrolithiasis postretroculaneostomy	G-5	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>S. aureus</i> , <i>C. freundii</i> **	>10 <sup>4</sup>	0.2 0.1	1.56 0.2	0.78 0.2	0.39 0.05	poor	cosino 1
			+						<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> **	>10 <sup>4</sup>	6.25 100	50 >200	25 >200	3.13 >200	fair		
17	52	M	CCC	cord bladder	G-6	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>C. freundii</i> , <i>A. calcoaceticus</i>	>10 <sup>4</sup>	0.1 3.13	0.2 >200	0.2 25	0.025 100	moderate	(-)
			+						<i>A. xyloxydans</i> , <i>K. pneumoniae</i>	>10 <sup>4</sup>	50 12.5	>200 50	100 25	100 12.5	good		
18	40	F	CCC	neurogenic bladder	G-6	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>E. faecium</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	>10 <sup>4</sup>	6.25 0.78 ≤0.013	50 3.13 0.2	25 3.13 0.1	6.25 0.39 ≤0.013	excellent	(-)
									(-)					excellent			
19	82	F	CCC	urethral stricture	G-6	300 b. i. d.	p. o.	5	#	<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i>	>10 <sup>4</sup>	0.05 0.1	0.78 0.39	0.39 0.1	0.2 0.05	moderate	(-)
			+						(-)					good			
20	65	M	CCP	postureteroculaneostomy	G-5	300 b. i. d.	p. o.	3	#	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i>	>10 <sup>4</sup>	0.78 0.78	1.56 12.5	1.56 3.13	0.39 1.56	unknown	emotional lability
			±						<i>E. faecium</i>	>10 <sup>4</sup>	25	50	50	12.5	unknown		

<sup>a</sup>10<sup>4</sup>cells/ml\*\* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 2. Overall clinical efficacy of sparfloxacin in complicated UTI

Pyuria \ Bacteriuria	Pyuria			Effect on bacteriuria (%)
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	7	3	3	13 (68)
Decreased				
Replaced	2		2	4 (21)
Unchanged			2	2 (11)
Effect on pyuria (%)	9 (47)	3 (16)	7 (37)	patient total 19
	Excellent	7 (37%)		overall efficacy rate 15/19 (79%)
	Moderate	8		
	Poor	4		

時には7%であったことから、他に原因があるかもしれない。

他方、本剤投与中に異常経過を呈した No. 20 の症例では、投与開始から2日後に感情の不安定な状態が出現したので、ただちに服薬を中止し、精神科にて抗精神病薬(ハロペリドール)を投与した。その結果、投与中止6

日後には症状は消失して寛解した。これまでに他のニューキノロン剤を投与した既往はあるが、このような精神異常を含めて全く副作用は認めておらず、また本患者に精神神経的疾患の既往もない。大沼ら<sup>5)</sup>は ofloxacin 投与により精神症状が発現した1例を報告しており、ofloxacin による副作用の可能性を示唆している。

Table 3. Overall clinical efficacy of sparfloracin classified by the type of infection

Group		Cases( % )	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate( % )
Monomicrobial infection	group 1(indwelling catheter)					
	group 2(post-prostatectomy)					
	group 3(upper UTI)	5 (26)	2	3		100
	group 4(lower UTI)	5 (26)	3	2		100
	sub-total	10 (53)	5	5		100
Polymicrobial infection	group 5(indwelling catheter)	6 (32)	1	1	4	33
	group 6(no indwelling catheter)	3 (16)	1	2		100
	sub-total	9 (47)	2	3	4	56
Total		19 (100)	7	8	4	79

Table 4. Bacteriological response to sparfloracin and strains\* appearing after sparfloracin treatment

Isolates		No. of strains	Eradicated( % )	Persisted*	Appeared after treatment
GPC	<i>E. faecalis</i>	5	5		
	<i>E. faecium</i>	1	1		
	<i>S. agalactiae</i>	2	2		
	<i>S. aureus</i>	2		2	1
	<i>A. viridans</i>	1	1		
	sub-total	11	9 (82)	2	1
GNR	<i>E. coli</i>	8	8		
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1		1
	<i>P. mirabilis</i>	2	2		
	<i>M. morgani</i>	2	2		
	<i>P. vulgaris</i>	2	2		
	<i>C. freundii</i>	2	2		
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1		2
	<i>A. xylosoxydans</i>				1
	<i>S. marcescens</i>	1	1		
	<i>F. indologenes</i>				1
	<i>A. calcoaceticus</i>	3	3		
sub-total	22	22 (100)	0	5	
Total		33	31 (94)	2	6

GPC : Gram-positive cocci

GNR : Gram-negative rods

\* regardless of bacterial count

Table 5. Antibacterial activity of sparfloxacin, enoxacin, ciprofloxacin and ofloxacin

	Total	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )															Range	50%	90%	
		$\leq 0.015$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200				>200
Sparfloxacin	33	2	3	2	7	5	1	6		4	1	2						$\leq 0.013 \sim 12.5$	0.2	3.13
Enoxacin	33				2	8	4	1	5	3	1	2		3	2		2	$0.1 \sim >200$	1.56	100
Ciprofloxacin	33	1	6	7	1	4	4		3	1	2	1	1	1	1			$\leq 0.013 \sim 100$	0.2	12.5
Ofloxacin	33			1	10	2	4	3	3	2	3		4		1			$0.05 \sim 100$	0.39	25

ニューキノロン剤でこのような副作用が発現することも考えられ、本症例については精神科医は sparfloxacin との関連性は不明と判断したが、本剤との関連を完全には否定できなかったため、一応副作用として取り上げた。

今回我々が検討した複雑性尿路感染症の 19 例では、79% の総合有効率を示した。全国集計結果<sup>6)</sup>では総合有効率が 64% であり、我々の成績では全国集計よりもやや高値を呈したことになる。脊髄膀胱が 6 例、カテーテル留置中の患者が 6 例、混合感染症が 9 例など、難治性因子の複合する症例が多く含まれているにもかかわらず、本剤の効果が良好であったことは、MIC 分布が低かったためであると考えられる。ことにグラム陰性菌が 100% 消失したことは特筆に値する。

しかし、投与前に検出した *S. aureus* の 2 株がともに残存したことは、今後本剤の投与に際して留意すべきであろう。

#### 文 献

1) Nakamura S, Minami A, Nakata K, Kurobe N, Kouno K, Fujimoto K, Nakamura M, Hashimoto M and Shimizu M: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AT-4140,

a new broad-spectrum quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1167~1173, 1989

- 2) 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, Los Angeles, Oct. 23~26, 1988
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 4) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版). *Chemotherapy* 34: 409~441, 1986
- 5) 大沼菊夫, 蓮池美樹, 林 泉: 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 - 大発作様痙攣と幻視 -. 第 37 回日本化学療法学会総会, 東京, 1989
- 6) 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

CLINICAL EXPERIENCE WITH SPARFLOXACIN (SPFX) IN  
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Shutaro Mizutani, Yuji Takano, Hiroshi Kameoka, Susumu Miyoshi,  
Norio Iwao, Junzo Higashimoto and Kenzo Shiota  
Department of Urology, Osaka Rosai Hospital  
1179-3 Nagasone-cho, Sakai-shi, Osaka 591, Japan

Twenty patients with complicated urinary tract infection were given sparfloxacin (150mg) twice a day orally for 5 days. Clinical effect was excellent in 7 cases, moderate in 8 and poor in 4. The overall efficacy rate was 79%.

As to side effects, emotional lability was observed in one case and as an abnormal laboratory finding, a slight increase in eosinophil was noted in another case.