

Sparfloxacin の産婦人科領域感染症に対する臨床的研究

平野加容子・岸本廉夫・工藤尚文・関場 香
岡山大学医学部産婦人科*

石井良夫
津山中央病院産婦人科

菅原茂昭
岡山労災病院産婦人科

油原 章
玉野市民病院産婦人科

井上 隆・藤森照良
倉敷市立児島市民病院産婦人科

吉野内光夫
水島協同病院産婦人科

多田克彦
日立造船健康保険組合因島総合病院産婦人科

新しいピリドンカルボン酸系の抗菌剤 sparfloxacin について産婦人科感染症に対する臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

投与症例は 29 例で、投与量別に 1 日 300 mg 投与 18 例、200 mg 投与 11 例で施行し、著効 1 例、有効 28 例で有効率は 100% を示した。

細菌学的効果は、推定起炎菌が分離され、その消長が不明であった 1 株を除く 16 株中、消失 13 株、存続 3 株であり、除菌率は 81.3% を示した。

副作用は 4 例に認められたが、これらはいずれも 1 日 300 mg 投与であり、200 mg 投与では全く認められなかった。

以上より臨床効果ならびに安全性を考慮した有用率は 300 mg 投与群で 72.2%、200 mg 投与群で 100% であった。

Key words : Sparfloxacin, Clinical efficacy, Bacterial infection, Gynecology

産婦人科領域における感染症の治療薬として現在まで多数の抗菌剤が登場した。このうち最近ではピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤の開発がめざましく、norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFLEX) などがある。

Sparfloxacin は大日本製薬株式会社で開発された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤であり、その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 位にフッ素を、7 位に 3, 5 - ジメチルピペラジニル基を有

する新しい化合物である。

本剤の作用は殺菌的で抗菌スペクトラムは広く、*Staphylococcus aureus* 等のグラム陽性菌、*Escherichia coli* を始めとするグラム陰性菌、ブドウ糖非発酵菌、嫌気性菌、特に従来合成抗菌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強い抗菌力を有している。本剤は毒性も低く安全性の高いことが認められているほか、経口投与でよく吸収され、血中半減期は約 16 時間であるが、連続投与でも蓄積傾向は認

*〒700 岡山市鹿田町 2 - 5 - 1

められていない。また各種組織への移行も良好で、48時間以内に尿中へは30~40%、糞便中へは46%が排泄される^{1,2)}。

今回、我々は本剤について、産婦人科領域における感染症に対して臨床応用を試みたので、その成績を報告する。

平成元年2月から平成2年3月までに岡山大学医学部附属病院とその関連施設の産婦人科に来院した感染症患者29例を対象とした。

症例の内訳は子宮付属器炎2例、子宮内膜炎6例、卵管炎・卵巣炎4例、バルトリン腺炎・バルトリン腺膿瘍9例、外陰膿瘍3例、卵巣膿瘍、子宮溜膿腫がそれぞれ2例および感染流産が1例である。

投与方法は1回100~300mgを1日1~2回、4~12日間投与した。内訳は1日300mg投与群18例、200mg投与群11例であった。

臨床効果は発熱、自発痛、圧痛、局所発赤・腫脹などの臨床症状およびCRP、白血球数、赤沈1時間値を観察項目とし、これらの主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、その後治癒に至った場合を著効、3日以内に改善傾向を示し、その後治癒に至った場合を有効、3日以内に改善傾向を示さない場合、あるいは治癒に至らなかった場合を無効とした。但し、手術、切開などの外科的処置を併用し著効であったものは著効とせず、有効とした。細菌学的効果は起炎菌の消長より、消失、減少または一部消失、不変、菌交代、不明の5段階とした。また、本剤投与開始時および終了時に、血液学的検査として白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、白血球分画、血小板数、血液生化学検査としてGOT、GPT、Al-P、 γ -GTP、LDH、総蛋白、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、血清電解質(Na、K、Cl)、CRP、赤沈1時間値、尿検査として、蛋白、糖検査を施行し、本剤による影響の有無を観察するとともに、本剤投与中に発現し本剤との因果関係が否定できない症状を副作用とした。投与終了時に臨床効果、副作用などを総合的に考慮して、有用性を極めて有用、有用、やや有用、有用とは思わない、好ましくない、判定不能の6段階で判定した。

1. 臨床効果

Table 1に本剤投与症例の年齢、診断名、分離菌、MIC、臨床所見、投与量、臨床効果および副作用を示した。また、Table 2に各症例を疾患別に分類し、それぞれの有効率を示した。

Table 2に示すごとく29例に本剤投与を行ったところ、子宮内感染症9例では子宮内膜炎1例が著効で、そ

の他子宮内膜炎5例と子宮溜膿腫2例および感染流産1例すべてが有効であった。子宮付属器炎では6例ともすべて有効、外生殖器感染症ではバルトリン腺炎・バルトリン腺膿瘍9例と外陰膿瘍3例すべて有効であった。1日300mg投与群、200mg投与群とも有効率は100%であった。

2. 細菌学的効果

Table 3に本剤の細菌学的効果を示した。細菌培養実施21例中培養陰性例と投与後培養できなかった1例の計8例を除く13例から9菌種16株が分離可能であった。分離菌の内訳はグラム陽性菌が4菌種8株、グラム陰性菌が1菌種3株、嫌気性菌は4菌種5株であった。本剤の細菌学的効果は、グラム陽性菌が75.0%、グラム陰性菌が100%、嫌気性菌は80.0%であった。すなわち分離菌16株中、消失13株、不変3株であり、本剤の全体的な細菌学的効果は81.3%であった。

3. 副作用

4例にsparfloxacinによると思われる副作用が認められた。これら4例はすべて1日300mg投与症例であった。症状としては嘔気が1例、手足のかゆみ、熱感、あるいは発赤、痂皮形成などの皮膚症状が3例で、4例中2例は無処置で改善し、1例には対症療法を行い改善に至った。残る1例は途中来院せず経過不明であった。これら4例中2例は、安全性を重視して投与を中止した。なお、血液生化学検査や尿検査などの臨床検査値には300mg投与群、200mg投与群とも本剤と因果関係のある異常は認められなかった。

4. 有用性

投与量別に、1日300mg投与群では72.2%、200mg投与群では100%の有用率であった。

今日、セフェム系、ペニシリン系等の β -ラクタム系抗生剤の繁用による耐性菌あるいは低感受性菌由来の感染症が増加し^{3,4)}治療に困難を来す場合も少なくない。このため多くの化学療法剤の開発、改良がなされているが、なかでもピリドンカルボン酸系抗生剤の進歩はめざましい。

今回検討を行ったsparfloxacinは新しいピリドンカルボン酸系抗生剤であり、いわゆるニューキノロンと称されている。ニューキノロンは、従来の本系統の薬剤では抗菌力を示さなかったグラム陽性菌および嫌気性菌に対しても抗菌力を有しており、グラム陰性菌に対しても抗菌力が強化されている。さらにsparfloxacinには、この系統の薬剤に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作用を示す。

Table 1-1. Clinical results of sparfloxacin

No.	Name	Age	Diagnosis (underlying disease)	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical findings				Symptoms		Dose (mg \times times \times days)	Clinical efficacy	Side effects
						fever	WBC	CRP	ESR	pain	tenderness			
1	H.Y	19	right adnexitis	not tested			8,600 ↓ 8,300	- ↓ -	17 ↓ 22	# ↓ -	# ↓ -	300 \times 1 \times 12	good	nausea
2	S.Y	38	bartholinitis	CNS ↓ (-)	≤ 0.013	38.5 ↓ ?	5,200 ↓ 4,800	+ ↓ +	8 ↓ 14	+ ↓ -		300 \times 1 \times 11	good	
3	S.I	37	endometritis	(-) ↓ (-)			4,200 ↓ 5,300	- ↓ -	? ↓ 10	# ↓ -		300 \times 1 \times 7	good	
4	J.O	37	endometritis	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> ↓ (-)	0.025 0.39		4,100 ↓ 3,400	- ↓ -		# ↓ ±		300 \times 1 \times 9	good	
5	E.I	23	vulvar abscess	CNS <i>P. prevotii</i> ↓ (-)	≤ 0.013 0.78	36.3 ↓ 36.2	? ↓ 8,200	- ↓ -	26 ↓ 5	+ ↓ -		300 \times 1 \times 7	good	
6	N.I	24	endometritis	not tested		36.8 ↓ 36.2	5,500 ↓ 4,500	- ↓ -	8 ↓ 6	# ↓ -		300 \times 1 \times 7	good	
7	M.M	44	Bartholin's abscess	<i>Peptostreptococcus</i> sp. ↓ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	12.5 12.5	36.4 ↓ 36.7	- ↓ +	? ↓ 9	- ↓ -			300 \times 1 \times 7	good	
8	R.O	37	Bartholin's abscess	<i>S. constellatus</i> ↓ (-)	1.56	36.7 ↓ 36.2	8,900 ↓ 5,200	- ↓ -		+ ↓ -		300 \times 1 \times 7	good	hot feeling of extremities
9	S.N	32	endometritis	(-) ↓ (-)		36.3 ↓ 36.3	5,200 ↓ 6,600	- ↓ -	3 ↓ ?	# ↓ -	# ↓ -	300 \times 1 \times 7	excellent	
10	Y.T	43	Bartholin's abscess	(-) ↓ (-)		37.5 ↓ 36.4	7,400 ↓ 10,300	- ↓ -		± ↓ -		300 \times 1 \times 7	good	
11	S.N	40	vulvar abscess	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.025	38.0 ↓ 36.6	5,500 ↓ 3,800	↓ ↓ -	5 ↓ 3	↓ ↓ -		300 \times 1 \times 7	good	
12	K.Y	24	endometritis	<i>S. intermedius</i> ↓ not tested	0.78	36.6 ↓ 36.4	7,400 ↓ 3,400	+ ↓ -	5 ↓ 9	+ ↓ -		300 \times 1 \times 4	good	itchy of extremities

CNS : coagulase-negative staphylococci

Table 1-2. Clinical results of sparflloxacin

No.	Name	Age	Diagnosis (underlying disease)	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical findings				Symptoms		Dose (mg \times times \times days)	Clinical efficacy	Side effects
						fever	WBC	CRP	ESR	pain	tenderness			
13	K.K	33	pyoovarium	not tested		37.0 ↓ 36.8	9,200 ↓ 2,800	# ↓ -	18 ↓ 8	+ ↓ -	# ↓ ±	300 \times 1 \times 5	good	
14	M.K	47	salpingitis	not tested		36.4 ↓ 36.4	11,600 ↓ 9,200	# ↓ -	? ↓ 23	# ↓ -	# ↓ -	300 \times 1 \times 7	good	
15	S.Y	30	infectious abortion	<i>S. agalactiae</i> ↓ <i>S. agalactiae</i>	3.13 3.13	36.8 ↓ 36.5	6,500 ↓ 8,800	# ↓ -	18 ↓ 15	+ ↓ -	+ ↓ -	300 \times 1 \times 5	good	
16	T.H	25	Bartholin's abscess	(-) ↓ (-)		36.7 ↓ 36.6	3,900 ↓ 4,300	- ↓ -	8 ↓ 10	+ ↓ -		300 \times 1 \times 7	good	
17	F.H	36	salpingitis	not tested		36.8 ↓ ?	10,900 ↓ 7,000	- ↓ -	10 ↓ 10	# ↓ -	# ↓ -	300 \times 1 \times 7	good	
18	M.M	39	Bartholin's abscess	(-) ↓ (-)		35.8 ↓ 36.0	5,600 ↓ 4,500	↓ ↓ ↓	9 ↓ 2	+ ↓ ↓		300 \times 1 \times 6	good	facial redness and flushing
19	A.K	52	bartholinitis	<i>E. coli</i> ↓ (-)	≤ 0.013	36.1 ↓ ?	12,900 ↓ 6,600	↓ ↓ -	15 ↓ 9	# ↓ -		100 \times 2 \times 10	good	
20	Y.M	44	adnexitis (uterine myoma)	not tested		? ↓ 37.0	6,800 ↓ 4,800	# ↓ ↓	34 ↓ 9	# ↓ -	# ↓ ↓	100 \times 2 \times 8	good	
21	M.Y	26	salpingitis	<i>S. agalactiae</i> CNS ↓ CNS	1.56 0.05 0.1	36.4 ↓ 36.4	4,400 ↓ 3,500	- ↓ -		+ ↓ -		200 \times 1 \times 7	good	
22	S.O	38	vulvar abscess	<i>S. constellatus</i> ↓ (-)	0.39		6,500 ↓ 5,800	- ↓ -		+ ↓ -		200 \times 1 \times 5	good	
23	R.I	66	pyometra	(-) ↓ (-)		37.0 ↓ 36.9	8,800 ↓ 8,600	+ ↓ ↓	22 ↓ 16	± ↓ -	+ ↓ ±	100 \times 2 \times 8	good	
24	Y.T	64	pyometra	<i>E. faecalis</i> ↓ (-)	1.56	37.2 ↓ 36.8	9,600 ↓ 8,200	+ ↓ ↓	24 ↓ 24	+ ↓ -	+ ↓ -	100 \times 2 \times 7	good	

Table 1-3. Clinical results of sparfloxacin

No.	Name	Age	Diagnosis (underlying disease)	Isolated organisms	MIC (μ g/ml)	Clinical findings				Symptoms		Dose (mg \times times \times days)	Clinical efficacy	Side effects
						fever	WBC	CRP	ESR	pain	tenderness			
25	E.M	72	pyoovarium (right ovarian tumor)	(-) ↓ (-)		37.2	8,000	+	20	+	+	100 \times 2 \times 8	good	
						↓	↓	↓	↓	↓	↓			
						36.8	8,200	-	20	-	-			
26	A.S	41	oophoritis	not tested		36.2	4,700	#	125	+		200 \times 1 \times 7	good	
						↓	↓	↓	↓	↓	↓			
						37.0	5,000	-	55	-				
27	K.W	46	endomyometritis (uterine myoma)	not tested		38.3	14,100	+	10	#		200 \times 1 \times 7	good	
						↓	↓	↓	↓	↓	↓			
						36.8	10,300	#	115	±				
28	T.S	41	Bartholin's abscess	<i>E. coli</i> ↓ (-)	≤ 0.013	36.7	5,600	-	25	+		200 \times 1 \times 7	good	
						↓	↓	↓	↓	↓	↓			
						36.5	5,200	-	23	-				
29	Y.S	43	Bartholin's abscess	<i>B. ovalis</i> ↓ (-)	0.2	36.5	9,500	-	4	+		200 \times 1 \times 7	good	
						↓	↓	↓	↓	↓	↓			
						36.6	6,900	-	10					

Table 2. Clinical efficacy of sparfloxacin on diagnosis

Type of infection	Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Intrauterine infection	endometritis	6	1	5		
	pyometra	2		2		
	infectious abortion	1		1		
	sub-total	9	1	8		
Adnexitis	adnexitis	2		2		
	oophoritis and salpingitis	4		4		
	sub-total	6		6		
Ovarian tumor	pyoovarium	2		2		
	sub-total	2		2		
External genital infection	Bartholin's abscess and bartholinitis	9		9		
	vulvar abscess	3		3		
	sub-total	12		12		100
Total		29	1	28		100

Table 3. Bacteriological response to sparfloxacin

		Isolates	No. of strains*	Eradicated	Persisted	Eradication rate**(%)
Aerobe	G (+)	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1		
		<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2		
		<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	1	1	
		CNS	3	2	1	
		sub-total	8	6	2	
	G (-)	<i>Escherichia coli</i>	3	3		
sub-total	3	3				
Anaerobe		<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1		1	
		<i>P. prevotii</i>	1	1		
		<i>S. constellatus</i>	2	2		
		<i>Bacteroides ovalis</i>	1	1		
	sub-total	5	4	1		
Total			16	13	3	81.3

* Strains were not included in the table when no bacteriological examination was performed after therapy.

**Eradication rate(%)=(eradicated/total)×100

我々は今回、この sparfloxacin を 29 例の産婦人科感染症に投与した。その結果、29 例中著効 1 例、有効 28 例で有効率 100% と極めて優れた成績であった。

次に細菌学的検討であるが、グラム陰性菌では全株消失したものの、グラム陽性菌では 8 株中 2 株が、また嫌気性菌では 5 株中 1 株が不変であり、グラム陽性菌と嫌気性菌に対する本剤の抗菌力は十分とはいえないと思われた。

最後に副作用であるが、4 例に本剤投与に関係すると思われる嘔気および皮膚症状が認められた。しかし、経過不明の 1 例を除きいずれも軽度で無処置あるいは対症療法で速やかに消失した。これら 4 例は全例 1 日 300 mg 投与例であり、1 日 200 mg 投与例でも全例有効であったことより投与量に関して考慮されるべきと思わ

れ、本剤の 1 日投与量は 200 mg で十分と推察された。

以上の臨床検討から sparfloxacin は産婦人科領域における感染症に対し有用な薬剤であると思われた。

文 献

- 1) AT-4140 概要 (大日本製薬資料)
- 2) 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
- 3) 岡田弘二: 産婦人科領域感染症, 難治感染症とその対策。P99 メディカル・ジャーナル社, 東京, 1981
- 4) 岡田弘二, 山本貴雄: 感染症の変貌と化学療法, 婦人科。化学療法の領域 1 : 51~55, 1981

SPARFLOXACIN IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Kayoko Hirano, Yasuo Kishimoto,
Takafumi Kudo and Kaoru Sekiba

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Medical School
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Yoshio Ishii

Department of Obstetrics and Gynecology, Tsuyama Central Hospital

Shigeaki Sugawara

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama Industrial Hospital

Akira Yuhara

Department of Obstetrics and Gynecology, Tamano Municipal Hospital

Ryu Inoue and Teruyoshi Fujimori

Department of Obstetrics and Gynecology, Kojima Municipal Hospital

Mitsuo Yoshinouchi

Department of Obstetrics and Gynecology, Mizushima Kyodo Hospital

Katsuhiko Tada

Department of Obstetrics and Gynecology, Innoshima Hospital

We performed a clinical study on sparfloxacin, a new pyridone carboxylic derivative, and obtained the following results.

Sparfloxacin was administered orally at daily dose of 200-300 mg for 4-12 days to 29 patients with obstetric and gynecological infection (Adnexitis, infected ovarian tumor, intrauterine infections and external genital infections).

The clinical results were evaluated as excellent in 1 case and good in 28. The efficacy rate was 100%.

In a bacteriological study, 16 organisms were isolated from 13 cases. Thirteen organisms were eradicated, the eradication rate being 81.3%.

Side effects were observed in 4 cases which were administered orally at a daily dose of 300 mg. No side effects were observed in any cases which were administered orally at a daily dose of 200 mg.

Our conclusion is that sparfloxacin is a useful drug for the treatment of obstetric and gynecological infections.