

尿路感染症に対するニューキノロン系抗菌剤 sparfloxacin の臨床的検討

平塚市民病院泌尿器科 (部長: 鈴木恵三)

鈴木 恵三, 堀場 優樹

藤田学園保健衛生大学泌尿器科学教室 (主任: 名出頼男教授)

名出 頼男, 篠田 正幸, 日比 秀夫

静岡赤十字病院泌尿器科 (部長: 置塩則彦)

置塩 則彦, 柳岡 正範

立川共済病院泌尿器科 (部長: 長久保一郎)

長久保 一 朗

CLINICAL STUDY OF SPARFLOXACIN, A NEW QUINOLONE DERIVATIVE, ON URINARY TRACT INFECTION

Keizo Suzuki and Masaki Horiba

From the Department of Urology, Hiratsuka City Hospital

Yorio Naide, Masayuki Shinoda and Hideo Hibi

From the Department of Urology, School of Medicine, Fujita-Gakuen University

Norihiko Okishio and Masanori Yanagioka

From the Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

Ichiro Nagakubo

From the Department of Urology, Tachikawa Kyosai Hospital

Sparfloxacin (SPFX) was evaluated for its clinical efficacy in 22 patients with acute uncomplicated cystitis (AUC) and 51 with chronic complicated urinary tract infection (CC-UTI).

SPFX was administered in a single oral daily dose of 100 mg for 3 days to the patients with AUC. According to the UTI criteria, the efficacy rate was 100% (excellent rate was 78.9%).

SPFX was also administered in a single oral dose of 200 to 300 mg mostly for 5 days to patients with CC-UTI. The efficacy rate according to the UTI criteria in the evaluable 22 cases was 45.5%. The efficacy rate according to the physicians in charge, evaluated as either excellent or good for the 23 cases treated with SPFX for 7 and 14 days was 65.2%, the overall efficacy rate in 49 cases including the administration for 5 days being 55.1%.

In safety profile, subjective side effects were observed in 9 cases (12.3%), in 2 of which the medication was discontinued (2.7%). These side effects, however, recovered without any treatment to normal at the completion or discontinuation of the medication.

The clinical laboratory values showed a slight elevation of BUN in 2 cases.

SPFX was the most potent antimicrobial drug with a long blood elimination half life among the existing current new quinolones (NQs), indicating a possibility of once-a-day treatment regimen. In safety, side effects of SPFX were similar in general to those of other current NQs. Thus, SPFX is regarded as a highly useful antimicrobial drug when the drug is administered with consideration for its unique characteristics.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1749-1757, 1991)

Key words: Sparfloxacin, UTI, New quinolone

緒 言

Sparfloxacin (開発コード, AT-4140; 略称, SP-FX) は, 最近大日本製薬(株)で新たに開発されたいわゆるニューキノロン系抗菌剤(NQ)である. 本剤が一般臨床試験に先立って行われた段階での試験成績¹⁻⁴⁾では, 既存, 既開発の同系統と比較して, 特徴としてあげられることは以下の3点である. すなわち, (1)血中半減期(T_{1/2})が約16時間ときわめて長いこと, (2)試験管内抗菌活性がグラム陽性球菌(GPC), グラム陰性桿菌(GNB)のいずれに対しても数管以上優れていること, とくにNQの弱点とされてきた *Streptococcus pneumoniae* に強い抗菌活性を示すこと, (3)一般の細菌以外の *Mycoplasma*, *Chlamydia* 等の他に, 結核菌や非定型抗酸菌等の特異的細菌にも抗菌作用をもつことである.

われわれはこうした特徴をもったSPFXを単純性と複雑性尿路感染症の患者に投与して有効性と安全性の評価を行うとともに, NQの中でSPFXの位置づけについて考察を試みた.

対象と方法

1) 治療対象

尿路系に基礎疾患のない急性単純性膀胱炎(acute uncomplicated cystitis, AUC) 22例と, 基礎疾患のある慢性複雑性尿路感染症(chronic complicated urinary tract infection, CC-UTI) 51例の合計73例である. いずれも外来患者で, 表記した4施設で1988年3月から1990年12月までにSPFXでの治療を行った. 患者の背景は男性28例, 女性45例で平均年齢は55.9±17.6(平均±SD), 男女比は1:1.6で女性が多かったが高齢群(65歳以上)では男性が多かった. 年齢構成では, 20歳代から80歳代まで徐々に数が増していく傾向がみられた. なお, 65歳以上の患者数は32

Table 1. Daily dose and duration of sparfloxacin treatment

Diagnosis	Daily dose (mg×time/day)	Duration (days)				Total
		3~	5~	7~	14~	
AUC	100×1	11				11
	50×2	5				5
	200×1	4				4
	300×1			2		2
CC-UTI	100×1	1	1			2
	200×1	1	11	3		15
	100×2		11			11
	300×1		3	19	1	23
Total		22	26	24	1	73

例で全体の43.8%を占めた.

2) 投与方法

臨床試験なのでさまざまな投与方法を試みた(Table 1). AUCに対しては1日, 50mg×2回, または100mg×1回が大部分を占めた. 投与期間はおおむね3日間である. CC-UTIには100mg×2回, 200mg×1回, 300mg×1回等の投与を行ったが, 本剤の基礎での特徴からみて300mg×1回が適当と判断したので試験の後半ではこれを多用した. 期間はおおむね5~7日間である.

3) 評価の方法

尿中細菌検査はウリカルトで行い, 検体はすべて東京総合臨床検査センター(部長, 出口浩一氏)に送付して, 同定と定量培養を行い, MICを測定した. その他の検査はUTI薬効判定基準⁵⁾(UTI基準)に示されている方法によった. 効果の判定は全例主治医によって行い, このうちUTIに合致する症例はこれにより評価した. 安全性の検討は自覚的異常所見の他に, CC-UTIをおもな対象に, 末梢血, 肝, 腎機能検査等について行った. その上で総合的に有用性を判定した.

成 績

1) AUC

UTI基準で評価しえた19例の成績は, 著効15, 有効4, 無効0で総合有効率は100%, 著効率は78.9%であった(Table 2). 細菌学的にはGPC 6種11株とGNB 3種17株の計28株すべてが除菌され, 除菌率は100%であった. 投与後出現菌は *Candida* 1株, *Lactobacillus* sp. 2株が検出された. MICと除菌成績をみると, 被菌種24株すべてのMICが $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ であり, このうち *E. coli* の12株には $\leq 0.0125 \sim 0.025 \mu\text{g/ml}$ と強い抗菌活性を示した(Table 3).

主治医による効果判定では22例を評価した. 著効16例, 有効6例, やや有効0例, 無効0例で総合有効率は100%, 著効率は72.7%であった(Table 4).

2) CC-UTI

51症例に対してSPFXを投与したうち, UTI基準で評価できたのは22例であった. 除外例29例の内訳は21例が7日間投与, 1例が9日間投与, 1例が14日間投与によるもの, 他に尿路変更により採尿規定違反3例, 投与前Yeast検出例1例, 副作用による中止例2例であった. このうち副作用により3日間投与を中止したものを除いた27例が主治医により効果判定が可能であった.

治療前に患者から分離した細菌の構成は, 単独菌感

Table 2. Overall clinical efficacy of sparfloxacin in acute uncomplicated cystitis evaluated by the UTI criteria

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Clea-red	Decr-eased	Unch-anged	Clea-red	Decr-eased	Unch-anged	Clea-red	Decr-eased	Unch-anged	
Bacteri-uria	Eliminated	15	4								19 (100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		19 (100%)									Patients total 19
Effect on pyuria		15 (78.9%)									
Excellent		15 (78.9%)						Overall effectiveness rate 19/19 (100%)			
Moderate		4 (21.1%)									
Poor											

Table 3. Relation between MIC and bacteriological response to sparfloxacin on acute uncomplicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^6 cell/ml								Eradication rate (%)
	≤ 0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	Unknown	
<i>S. saprophyticus</i>			1/1	1/1					2/ 2 (100)
<i>S. epidermidis</i>			4/4						4/ 4 (100)
<i>S. agalactiae</i>					1/1				1/ 1 (100)
<i>S. hominis</i>								1/1	1/ 1 (100)
<i>E. faecalis</i>				1/1	1/1				2/ 2 (100)
<i>E. avium</i>						1/1			1/ 1 (100)
Subtotal			5/5	2/2	2/2	1/1		1/1	11/11 (100)
<i>E. coli</i>	7/7	5/5						3/3	15/15 (100)
<i>C. freundii</i>		1/1							1/ 1 (100)
<i>P. mirabilis</i>					1/1				1/ 1 (100)
Subtotal	7/7	6/6			1/1			3/3	17/17 (100)
Total	7/7 (100%)	6/6 (100%)	5/5 (100%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)		4/4 (100%)	28/28 (100)

染17例, 33.3%に対して複数菌感染は34例, 66.7%であった。後者のうち *P. aeruginosa* または *S. marcescens* が分離された症例は10例 (このうち3例は2種の菌を含む) で, 全体の19.6%, 複数菌感染のうち29.4%である。また, *P. aeruginosa* の単独菌感染例は3例であった。さらに, カテーテル留置の有無で患者の条件をみると, 「有」が15例, 29.4%, 「無」が36例, 70.6%であった。*P. aeruginosa*, *S. marcescens* が分離された対象を難治性 UTI とすると, 13例, 25.5%, 留置カテーテルをこれとみなすと29.4%となり, おおよそ20~30%程度がこれに該当するとみてよく, 難治性 UTI が多かった。

UTI 基準で評価した22例の総合成績は, 著効4, 有効6, 無効12で総合有効率は45.5%であった (Table 5)。病態疾患別有効率は単独菌感染群8例中2例, 25%, 複数菌感染群14例中8例, 57%のそれぞれの有効率であった (Table 5)。細菌学的効果はグラム陽性菌が12種23株, グラム陰性菌が10種26株が治療前に分離された。除菌率は前者に70%, 後者に54%, 総合で61%であった。おもな菌種についての効果で目についたことは, *P. aeruginosa* 5株中4株 (除菌率20%) *S. marcescens* 4株すべてが除菌されなかったことである。MIC と除菌効果をみると, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の間に break point があると思われる成績を

Table 4. Overall efficacy of sparfloxacin to UTI (Dr's evaluation)

Diagnosis	No. of cases	Evaluation					Efficacy rate (%)	
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Excellent	Exc. + Good
AUC	22	16	6	0	0	0	16/22 (72.7)	22/22 (100)
5days*	28	5	7	2	12	2**	5/26 (19.2)	12/26 (42.6)
CC-UTI 7days*	21	3	10	5	3	0	3/21 (14.3)	13/21 (61.9)
14days*	2	1***	1	0	0	0	1/2 (50)	2/2 (100)
Sub total	51	9	18	7	15	2	9/49 (18.4)	27/49 (55.1)
Total	73	25	24	7	15	2	25/71 (35.2)	49/71 (69.0)

* : Duration of treatment

** : Discontinuation of the drug for 3 days by side effect

*** : Treatment for 9 days

Table 5. Overall clinical efficacy and efficacy by the type of infection of sparfloxacin in complicated UTI

Pyuria	Bacteriuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	4	3		7 (31.8%)
Decreased	2			2 (9.1%)
Replaced	1			1 (4.5%)
Unchanged	2	2	8	12 (54.5%)
Efficacy on pyuria	9 (40.9%)	5 (22.7%)	8 (36.4%)	Patient total 22
	Excellent	G-6 ¹⁾ 4	Total 4	Overall effectiveness rate 10/22 (45.5%)
	Moderate	G-3 1 G-4 1 G-5 1 G-6 1	6	
	Poor	G-1 2 G-3 1 G-4 3 G-5 4 G-6 2	12	

1) Type of infection

えた。MIC が $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ の感受性を示した菌株は 21 株で、このうち 18 株、85.7% が除菌された。これに対して $\geq 0.39 \mu\text{g/ml}$ の菌株は 16 株中 4 株、25% の低い除菌率であった。他の菌種については総じて優れた除菌効果がみられた (Table 6)。

7 および 14 日間投与で主治医により効果判定を行った 23 例では、著効 4、有効 11、やや有効 5、無効 3 で有効率は 65.2% であった。さらに 51 例の総合的な主治医の評価は、有効率で 55.1% であった (Table 4)。

3) 安全性

①臨床検査値の変動：73 例のうち 42 例で測定した成績では、末梢血、肝機能に本剤によると思われる検査

値の変動をみなかった。腎機能では、正常者 (Scr. 1.3 mg/dl 以下) での 35 症例では全例に変動をみなかった。潜在的腎機能障害のパラメーターとして SCr. が 1.3 mg/dl を越えた症例は 6 例あった。このうち治療後に Scr. が上昇した例が 1 例 BUN が上昇した例が 1 例に認められた (Table 7)。この他の 4 例には変動をみなかった。

②自覚的副作用：SPFX によると思われる自覚的副作用は 9 例 (発現件数は 10 件)、12.3% に認められた (Table 8)。その内容は消化器系 3 件、神経系 4 件、アレルギー 2 件、その他 1 件であった。このうち投与を中止した例は 2 例で全体の 2.7% であった。性

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to sparfloxacin on complicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											Inoculum size : 10^6 cell/ml				
	≤ 0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	Unknown	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>															0/1	0/1
<i>S. epidermidis</i>			1/1		0/1											1/2 (50)
CNS															0/1	0/1
<i>S. simulans</i>															1/1	1/1 (100)
<i>S. bovis</i>					1/1											1/1 (100)
<i>S. agalactiae</i>				0/1											1/1	1/2 (50)
α -streptococcus															1/1	1/1 (100)
<i>E. faecalis</i>					3/3			1/1							2/3	6/7 (85.7)
<i>E. faecium</i>				1/1											1/2	2/3 (66.7)
<i>Bacillus</i> sp.		1/1														1/1 (100)
<i>Corynebact.</i> spp.						1/1				0/1						1/2 (50)
GPR															1/1	1/1 (100)
Subtotal		1/1	1/1	1/2	4/5	1/1		1/1	0/1						7/11	16/23 (69.6)
<i>E. coli</i>	2/2	2/2		1/1	2/2	0/1									1/1	8/9 (88.9)
<i>C. freundii</i>														0/1		0/1
<i>K. pneumoniae</i>			1/1													1/1 (100)
<i>E. aerogenes</i>				1/1												1/1 (100)
<i>E. cloacae</i>					0/1											0/1
<i>S. marcescens</i>						0/1			0/1	0/1	0/1					0/4
<i>P. mirabilis</i>					2/2											2/2 (100)
<i>P. aeruginosa</i>						1/3	0/1	0/1								1/5 (20)
<i>Pseudomonas</i> sp.									1/1							1/1 (100)
<i>A. faecalis</i>									0/1							0/1
Subtotal	2/2	2/2	1/1	2/2	4/5	1/5	0/1	0/1	1/3	0/1	0/1			0/1	1/1	14/26 (53.8)
Total (%)	2/2 100	3/3 100	2/2 100	3/4 75	8/10 80	2/6 33.3	0/1	1/2 50	1/3 33.3	0/2	0/1			0/1 66.7	8/12 66.7	30/49 61.2

Table 7. Laboratory values of renal function on renal impaired cases

No.	Sex Age	Serum creatinine (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Remarks of Dr's in charge
1	F, 72	2.9 → 3.0	30 → 49	not related to SPFX
2	M, 71	3.6 → 3.6	48 → 47	
3	M, 72	1.4 → 1.5	16 → 13	
4	M, 70	1.3 → 1.4	14.7 → 15.0	
5	F, 53	1.3 → 1.2	24.2 → 24.5	
6	F, 45	3.0 → 4.0	31.0 → 32.5	not related to SPFX

比では男性 1 に対して女性 8 で、女性に多い傾向がみられた。程度別にみると、軽症 (+)7, 中等症 (++)1, 中止を必要としたものが 2 件である。発現日は投与開始日が 4 例, 2~4 日間が 5 例であった。比較的特異的なものは、軽症ながら手のシビレや異和感を訴えた女性の 3 例である。しかし、これらは投与終了後いずれも無処置で数日中に元に復した。中止した 2 例のうち 1 例は、45 歳女性で内服 4 日後に口唇に発疹を生じたので、本人が自主的に内服を止めたものである。他

の 1 例は 76 歳の女性で、膀胱癌で膀胱全摘後腎瘻のある症例で、肝機能障害 (SGOT 395, SGPT 186) と水腎症に伴う軽度の腎機能を合併していた。本剤初回 200 mg を内服したところ約 3 時間後に足のふらつき、意識が朦朧として寝てしまったとの訴えであった。2 日, 3 日目には内服後意識に異常はないものの、足のふらつきを訴えた。この症例では 3 日目で投与を中止した。中止 3 日目に無処置で軽快した。中止 2 日後の腎機能指標値は、BUN 20→23 (mg/dl), SCr. 1.1→

Table 8. Side effects observed in the treatment with sparfloxacin

No.	Sex Age.	Side effect	Group*	Severity of symptom	Relation to drug	Day of appearance (days)
1	F 37	Chest burning	GI	+	Probable	2
2	F 27	Flank myalgia	Oth	+	Probable	1
3	F 30	Nausea	GI	+	Possible	1
4*	F 45	Eruption on lip	AI	#	Definiue	4
5	F 38	Itching/numbness on palms	AI/NS	+/#	Probable/Definite	3
6	F 72	Abnormal feel on hands	NS	+	Definite	3
7	F 43	Numbness, abnormal feel on hands	NS	+	Probable	3
8	M 55	Chest burning	GI	+	Probable	1
9*	F 76	Dizziness/drowsiness	NS	#	Definite	1

*Group: GI; gastrointestinal disorder, AI; allergy, NS; nervous system disorder, Oth; others

#: Discontinuance of the drug

Rate of appearance; 9/73 (12.3%), Rate of discontinuance of the drug treatment; 2/73 (2.7%)

1.4 (mg/dl) と軽度の上昇を認めた。

考 察

Norfloxacin (NFLX) が NQ の最初の薬剤として市販に供されてすでに10年近くの日時を経過しようとしている。NQ はその後相次いで新たな薬剤が開発されて、現在では経口抗菌剤の支柱であった経口β-ラクタム剤と比肩するまで、臨床家の間で繁用されている。その大きな背景には、NQ の特徴である抗菌活性の強さ、抗菌スペクトラムの広さ、postantibiotic effect (PAE) を反映して切れ味のよいこと⁹⁾等が評価されている証左である。こうした一方で、NQ の安全性に対する諸問題、耐性菌の増加に伴う有効性の評価の見直し等が大きくクローズアップされてきた⁷⁻⁹⁾。

さて、最近開発される NQ の特徴は、これまでの薬剤とは異なって、より抗菌活性が強いこと、T_{1/2} がより長いこと等をもつ傾向があげられる。前者の代表的な薬剤は tosufloxacin tosilate (TFLX) であり¹⁰⁾、後者では feroxacin (FLRX) (T_{1/2} 約10時間) である¹¹⁾。この成績がそのまま臨床に反映されるとすると、より少量の投与量と、より投与回数が少なくてすむ治療方法 (single dose treatment または once a day treatment) が臨床的に可能ということになり、コンプライアンスが高いという大きなメリットがえられる。

SPFX はこれまで開発された同系統のうちでは、もっとも試験管内抗菌活性が強い薬剤である。また T_{1/2}

は約15~17時間ともっとも長く、1回内服後3日まで有効血中濃度、尿中濃度が測定可能である^{12,13)}。従って、TFLX と FLRX の両剤の特徴を兼ね合わせもち、これを上回るものをもっているといえる。ただ尿中回収率は ofloxacin (OFLX) の約90%¹⁴⁾、lomefloxacin (LFLX) の約80%¹⁵⁾にはおおよぼ、約40%である^{12,13)}。

このような基礎面での特徴をもつ SPFX を73症例の UTI の治療に用いたが、その臨床効果を AUC と CC-UTI とに分けて評価してみたい。AUC に対しては1日1回 100 mg、投与3日間で全例が有効であった。著効率を TFLX と比較すると、SPFX が 78.9%に対して、TFLX は1日 150~450 mg 投与で 78.4%¹⁰⁾であった。すなわち、SPFX の1日 100 mg の投与成績と TFLX とはまったく一致した結果であった。その背景には、分離菌すべてが SPFX に対して $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ の低い MIC を示したこと、特に AUC のおもな起炎菌である E. coli 12株に対して MIC が $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ であったことがあげられる。GNBばかりでなく S. epidermidis を含む GPC 5株にも MIC が低く、全株が除菌されたことも高く評価できた。

これに対して CC-UTI には、UTI 判定で45.5%、主治医判定で55.1%の有効率であった。しかし、7および14日間投与した23例での主治医判定では65.2%の有効率をえた。この成績は epidermidid (ENX) 600 mg と SPFX 300 mg の二重盲検試験時の SPFX の有効率78.0%に比べて若干劣ったが、この要因は細

菌と宿主条件の差によるものと思われる¹³⁾。UTI 判定と主治医判定で有効率に差がみられたおもな要因は7日間投与例では、*P. aeruginosa*を除けばSPFXに対して感受性を示す細菌感染例が多かったことによると思われる。対象に分析する観点から、今回のCC-UTIの基礎疾患の程度を、カテーテル留置例、複数菌感染、*P. aeruginosa*や*S. marcescens*といった難治性要因で分析した。その結果、総体的に経口抗菌剤の治療対象としては適応でないものが多く含まれていたことが分かった。すなわち、全症例に占める率はそれぞれカテーテル留置例29.4%、複数菌感染は66.7%、*P. aeruginosa*や*S. marcescens*を含む例は27.5%であった。従って、治療効果の約20~30%は細菌学的成績や患者背景だけで、SPFXに対しては有効性が低いと予想され、結果としてもこれを反映したものと思われる。その背景には最近の数年間、NQに対する耐性菌の増加が著しく増加していることがあげられる。特に菌種では*P. aeruginosa*や*S. marcescens*、*E. faecalis*等に顕著である^{8,9)}。今回のUTI判定での*P. aeruginosa*と*S. marcescens*に対する除菌効果をみれば明らかで、それぞれ1/5, 20%, 0/4, 0%と劣った。これはMICがいずれも $\geq 0.39 \mu\text{g/ml}$ と高いことが原因の1つと思われた。全体の有効率が低かったことは、この2種の細菌に対する成績が大きく影響した結果である。

OFLXの開発当時の*P. aeruginosa*に対する除菌率は60%、*S. marcescens*には61%と報じられている¹⁴⁾しかし、われわれのこれらに対する最近のFLRXでの成績では¹⁶⁾、SPFXと同様に効果が劣った。これまでのNQに対する耐性機構が共通で、交叉性を持つことがこうした臨床成績を生む要因となっていることがうかがえた。さらにこれまでNQのもっとも大きなターゲットであった*E. coli*にも、AUCの分離株と比べると感受性の劣る株がみられた。すなわち、被菌種8株中4株はAUCと同様に $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ のMICであったが、4株は $0.1 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ のMICを示した。つまりAUCからの分離菌に比べて、MICが3~4管劣る結果であった。MICの絶対値でみればその差は大きくはみえないが、MIC値と除菌効果でみると、かなり歴然とした差がみられた。*E. coli*でみると $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ の5株はすべて除菌されているが、 $0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ の3株では2株しか除菌されていない。さらに全体の分離菌株とMICでみると、MICが $0.2 \mu\text{g/ml}$ と $0.39 \mu\text{g/ml}$ との間でかなりはっきりした除菌率の差がみられた。MICが $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ では85.7%に対し、 $\geq 0.39 \mu\text{g/ml}$

では25%の除菌率であった。この成績からみると、SPFXのCC-UTIに対するbreak pointは $0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ にあるものと考えられた。この成績はciprofloxacin (CPFX)¹⁷⁾やTFLX¹⁰⁾とほぼ同じである。従来の一般的な考え方として、MICの絶対値が小さいと有効性が高いと考えがちであるが、NQは各薬剤で体内動態が異なるのでこの点を治療上考慮する必要がある¹⁸⁻²⁰⁾。

以上臨床成績に関するSPFXについての知見を述べたが、要約すると以下のごとくである。AUCに対しては1日1回、100mgの投与でTFLXの効果と同じ成績で優れた著効率であった。しかし、CC-UTIでは、MICが $\geq 0.39 \mu\text{g/ml}$ と高くなると、除菌効果が劣る。特に*P. aeruginosa*、*S. marcescens*といった菌種には、一般にMICが高く、かつ留置カテーテル等の難治性要因が加わることで多いので有効性が劣る。従って、SPFXの治療対象はこうした症例を除くことが肝要である。対象の選択は今日ではSPFXについてはばかりでなく、NQ全般について共通にいえることである。

安全性についての検討では臨床検査値の変動で2例に僅かに腎機能値が上昇した例がみられたが、主治医のコメントでは本剤との関係はないであろうとのことであった。しかし、SPFXの排泄は腎機能によって排泄動態が左右される²¹⁾ので、腎機能障害者、さらに潜在的腎機能障害の多いとされる高齢者には、特に投与量を十分に考慮する必要がある。

自覚的副作用では、9例(10件)、12.3%に本剤によると思われる副作用を認めた。内容は消化器系3件、神経系4件、アレルギー2件、その他1件であった。これらの訴えはすでに同系統の薬剤の副作用としては多くの報告があり^{10,11,14,15,17)}、一般によく知られているものである。このうちやや特異的なものでは、手のシビレや異和感を訴えた3例である。これらの原因は明らかでない。いずれも投与終了後数日で無処置で元に復しているのに特に問題となる点はなかった。しかし、こうした原因については今後NQ全般に対する安全性の追求の1つとして検討を要するものと思われた。投与を中止した2例のうち1例は発疹であった。これもNQの副作用としては比較的頻度は少ないものの、一般によく知られており、こうしたアレルギー症状をみた場合は、薬剤を中止する必要がある。今回の例では、軽症で中止後数日で自然に回復した。ふらつき感と意識障害を訴えた例は3日目で投与を中止した。こうした中枢神経に影響を与えたと思われる副作用はNFLXで0.1%、OFLXで0.2%、CPFX

で0.3%と報告されている⁶⁾。Hsu 等の temafloxacin 4212例の副作用報告²²⁾では中止例が157例, 3.7%である。今回のわれわれの成績では2.7%で, 若干この報告より下回っていた。こうした背景には高齢者で, 肝, 腎機能障害があること, さらに, 女性に多いことが指摘されている。最近の報告のうち, 発現頻度の比較では, FLRX が1182例中53例, 4.5%である¹¹⁾のに対して, われわれの成績では12.3%であるから, 単純な比較では SPFX が FLRX を上回っていた。しかし, 全国集計の検討¹²⁾では2754例中, 133例, 4.83%で FLRX と同じ発現頻度であった。これからみるとわれわれの成績は多少偏ったものであった可能性もある。

NQ の共通した副作用で, β -ラクタム剤にはほとんどみられないものは, 中枢系への影響であり⁷⁾, SPFX も例外ではないと思われた。特に高齢者, 腎や肝に障害のある例では副作用の発現率が高いと考えられ, 通常の1日投与量に対して, 相応の減量を考慮する必要がある。

結 語

SPFX を AUC 22例と CC-UTI 51例の治療に投与して以下の成績をえた。

1) AUC 1日1回 100mg, 3日間投与を主とした結果, UTI 判定基準 (19例) で100%の有効率 (著効率78.9%) をえた。

2) CC-UTI 1日1回 200~300 mg, 5日間投与を主とした成績では UTI 判定基準 (22例) で45.5%の有効率であった。7日間投与 (21例) の主治医判定では61.9%の有効率を示した。総合的には55.1%の有効率であった。

3) 安全性: 臨床検査値の変動では, 2例に腎機能に軽い影響を与えたと思われた。自覚的副作用では9例 (12.3%) に副作用の発現をみた。このうち投与中止例は2例 (2.7%) であった。いずれも治療終了または中止後, 無処置で正常に復した。

4) SPFX は既存の NQ のうちではもっとも抗菌活性が強く, T_{1/2} が長い抗菌剤である。これを反映して1日1回投与で, 同系統と同等の臨床効果を示した。安全性については多少本剤に特徴のある副作用を認めたが, 総体的には既存の同系薬剤と大きな差はないと考えられた。有効性と安全性の平衡を充分考慮して治療に供与すれば, UTI に対して有用性の高い抗菌剤の1つであると考えられた。

文 献

- 1) Miyamoto T, Matsumoto J, Chiba K, et al.: Synthesis and structure-activity relationships of 5-substituted 6, 8-difluoroquinolones, including sparfloxacin, a new quinolone antibacterial agent with improved potency. *J Medicinal Chemistry* **33**: 1645-1656 1990
- 2) Nakamura S, Minami A, Nakata K, 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 Mitsushashi S: In vitro activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* **33**: 1980-1988, 1989
- 4) Kojima T, Inoue M and Mitsushashi S: In vitro activity of AT-4140 against quinolone and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* **34**: 1123-1127, 1990
- 5) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効判定基準 (第3版). *Chemotherapy* **34**: 408-441, 1986
- 6) 清水喜八郎: 抗菌剤の post-antibiotic effect について. *Infection in modern medicine*. 清水喜八郎編. PP. 89-95, ユニオンエース, 東京, 1989
- 7) 嶋田甚五郎, 堀 誠治: キノロン剤の安全性—その基礎と臨床—。キノロン系薬剤の使い方. 嶋田甚五郎編. 31-49, 医薬ジャーナル, 東京, 1989
- 8) 小野寺昭一: 尿路感染症. キノロン系薬剤の使い方. 嶋田甚五郎編. pp. 96-110, 医薬ジャーナル, 東京, 1989
- 9) 鈴木恵三: ニューキノロン剤に対する耐性菌増加傾向. *感染症* **19**: 97-101, 1989
- 10) 第34回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, T-3262, 東京, 1987
- 11) 第37回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, AM-833, 和歌山, 1989
- 12) Kanamaru M, Nakashima M, Uematsu T, et al.: Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers 28th Interscience on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Los Angeles, October, 1988
- 13) 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
- 14) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280, 愛知, 1982
- 15) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, NY-198, 盛岡, 1987
- 16) 鈴木恵三, 長田恵弘, 堀場優樹, ほか: 新しいキノロン系抗菌剤 Fleroxacin の尿路・性器感染症に対する臨床的検討. *Chemotherapy* **38**: 500-

- 510, 1990
- 17) 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, BAYo 9867, 岡山, 1984
- 18) 鈴木恵三, 堀場優樹: ニューキノロン系抗菌剤と複雑性尿路感染症における *P. aeruginosa* に対する効果の変遷. 第22回緑膿菌研究会講演記録, 69-70, 名古屋, 1988
- 19) 鈴木恵三, 長田恵弘, 四元砂金, ほか: 緑膿菌による尿路感染症の各種ニューキノロン剤の反応の差に対する検討. 第23回緑膿菌研究会講演記録. 78-79, 福岡, 1989
- 20) 鈴木恵三, 長田恵弘. ニューキノロン耐性緑膿菌の背景. 第24回緑膿菌研究会講演記録, 158, 1990
- 21) Spino M: The quinolones: An important new group of drugs for the elderly. *Can Pharm J* **120**: 242-252, 1987
- 22) Hsu P, Pernet A, et al.: Temafloxacin safety-analysis of discontinuation. Abstract 570, 3rd International Symp. New quinolone, Vancouver, 1990

(Received on June 10, 1991)
(Accepted on June 13, 1991)

(迅速掲載)