

## Sparfloxacin のヒト髄液中移行について -他ニュー・キノロン5剤との比較において-

川原和也・川原元司・後藤俊弘・大井好忠  
鹿児島大学医学部泌尿器科\*

ニュー・キノロン系合成抗菌剤である sparfloxacin (SPFX) のヒト髄液中移行について検討するとともに、他ニュー・キノロン5剤と移行性を統計学的に比較検討した。

腰椎麻酔を必要とした手術症例で中枢神経系 (CNS) の疾患の無い 81 例を対象とし、SPFX 投与後の血清と髄液を採取しその濃度を bioassay 法で測定した。

本剤 200 mg 単回投与後 3 時間の髄液中濃度は  $0.155 \pm 0.039 \mu\text{g/ml}$  であり、fleroxacin (FLRX), ofloxacin (OFLX) に比し低値であるが、enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPF), norfloxacin (NFLX) よりは高値を示した。Duncan の多重比較検定により、FLRX, OFLX と本剤との髄液中濃度には有意差が認められた ( $p < 0.01$ )。

本剤 200 mg を 1 日 1 回、3 日間連続投与した群の髄液中濃度は  $0.403 \pm 0.053 \mu\text{g/ml}$  であった。他ニュー・キノロン5剤との比較では、単回投与群と同様に FLRX, OFLX の 2 剤に比し低値であった ( $p < 0.01$ )。髄液・血清濃度比は本剤が  $0.346 \pm 0.029$  と最も高値を示したが、統計上有意差は認められなかった。

本剤 300 mg を単回・連続投与して移行性を検討した結果、髄液中濃度は投与量に依存して高値を示したが、髄液・血清濃度比は殆ど差を認めなかった。

本剤 200 mg を 31 例に、300 mg を 27 例に単回投与し、投与 24 時間後までの血清中ならびに髄液中での体内動態を薬力学的に解析した。髄液中濃度は投与後約 8 時間でピークに達し、その後緩徐に減衰した。

**Key words:** ニュー・キノロン剤, Sparfloxacin, 髄液中移行, 薬力学的解析

ニュー・キノロン剤は強い抗菌力と幅広いスペクトラムを有し、現在の化学療法剤の中で最も繁用されている。化学療法剤としては非常に優れている一方、既存のペニシリン系薬、セフェム系薬、アミノ配糖体薬に比べ、めまい・頭痛・ふらつき等の中枢神経系の副作用が高率に出現する点が問題となっている。

ニュー・キノロン剤の脳室内への移行性は、動物実験やヒトでの開頭術時に検討はされている<sup>1-3)</sup>。しかしながら、脳・脊髄疾患の無いヒトでの髄液中移行性は検討されていない。我々は本剤のヒト髄液中移行性について検討し、著者がこれまでに報告してきた他ニュー・キノロン5剤<sup>4)</sup>との統計学的な比較と、髄液中での薬力学的解析についても検討を加えたので報告する。

### I. 対象と方法

1988年11月から1990年3月までの期間に泌尿器科疾患のために腰椎麻酔下手術を必要とした入院患者で中

枢神経系 (CNS) の疾患の無い症例を対象とした。Sparfloxacin (SPFX) が投与された対象の一覧を Table 1 に示す。女性 14 例、男性 67 例と男性が多く、平均年齢は 59.2 歳で平均体重は 57.8 kg であった。背景疾患の主な内訳は、膀胱腫瘍 45 例、前立腺肥大症 18 例、その他 18 例であった。投与時間を設定し、腰椎麻酔時に髄液と血清を採取した。経時的な髄液中への移行性を検討する目的で、本剤投与後の各時間にそれぞれ 2 例以上の症例を設定し、各薬剤の髄液中濃度と血清中濃度をプロットし、投与後 24 時間までの濃度を測定して薬力学的解析を行った。

#### 1) 投与方法と投与量

SPFX の投与量は 200 mg または 300 mg とし、各単回投与群と 3 日間連続投与群とに群別した。単回投与群では、内服後 3 時間目に腰椎穿刺し髄液を採取した。同時に採血し、血清を分離した後ただちに  $-20^{\circ}\text{C}$  に凍結保存した。3 日間連続投与群では本剤を 1 日 1 回投与し、

\*〒890 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

Table 1-1. Serum and CSF levels after the administration of sparfloxacin, 200 mg

No.	Sex/Age	Weight (kg)	Diagnosis	Operation	Ccr (ml/min)	Time (h)	Concentration (µg/ml) serum	CSF
1	F/73	43	bladder tumor	TUR-BT	65.6	1.0	0.145	ND
2	F/56	56	bladder tumor	TUR-BT	71.2	1.0	n.d.	ND
3	M/72	55	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	79.1	2.0	0.880	0.210
4	M/55	55	bladder tumor	TUR-BT	55.5	2.0	0.488	0.041
5	M/43	61	ureteral stone	TUUL	72.1	2.0	0.101	0.026
6	M/49	58	bladder tumor	TUR-BT	52.1	2.5	0.999	0.242
7	M/73	43	bladder tumor	TUR-BT	65.0	3.0	0.460	0.061
8	M/66	76	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	85.1	3.0	0.414	0.094
9	M/26	58	ureteral stone	TUUL	57.8	3.0	0.090	0.019
10	F/65	45	bladder tumor	TUR-BT	53.1	3.0	1.22	0.505
11	M/39	63	ureteral stone	TUUL	-	3.0	0.722	0.124
12	M/21	66	retentio testis	orchiopexy	99.0	3.0	0.231	0.042
13	M/65	47	bladder tumor	TUR-BT	52.1	3.0	0.583	0.223
14	M/30	70	varicocele	resection	71.2	3.0	0.403	0.122
15	M/63	68	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	83.3	4.0	0.654	0.228
16	M/61	63	urethral stone	TUUL	69.2	4.0	0.727	0.158
17	M/20	81	urethral stenosis	urethrotomy	102.1	4.0	0.401	0.047
18	M/49	80	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	103.2	6.0	0.663	0.228
19	M/60	56	bladder tumor	TUR-BT	59.4	7.0	0.968	0.479
20	M/65	43	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	58.2	7.0	1.685	0.604
21	M/65	48	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	92.4	12.0	0.812	0.434
22	M/64	52	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	82.8	12.0	0.815	0.465
23	F/73	50	bladder tumor	TUR-BT	62.3	12.0	0.852	0.467
24	M/61	68	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	110.4	18.0	0.527	0.167
25	M/62	67	bladder tumor	TUR-BT	91.7	18.0	0.781	0.232
26	M/78	60	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	80.7	18.0	0.634	0.378
27	M/71	70	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	105.6	18.0	0.427	0.295
28	M/65	55	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	91.9	24.0	0.443	0.049
29	M/62	69	bladder tumor	TUR-BT	92.6	24.0	0.273	0.184
30	M/72	51	bladder tumor	TUR-BT	83.2	24.0	0.427	0.180
31	M/73	84	bladder tumor	TUR-BT	-	24.0	0.513	0.291
32	M/59	66	bladder tumor	TUR-BT	-	3.0*	0.999	0.502
33	M/51	52	bladder tumor	TUR-BT	91.2	3.0*	1.36	0.286
34	F/63	60	bladder tumor	TUR-BT	83.5	3.0*	0.401	0.135
35	M/78	60	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	44.2	3.0*	0.726	0.272
36	F/74	41	bladder tumor	TUR-BT	28.5	3.0*	2.17	0.726
37	M/20	82	bladder tumor	TUR-BT	101.2	3.0*	0.553	0.180
38	M/74	50	bladder tumor	TUR-BT	63.3	3.0*	0.845	0.458
39	M/90	56	bladder tumor	TUR-BT	23.2	3.0*	1.55	0.388
40	M/38	51	bladder tumor	TUR-BT	57.1	3.0*	1.76	0.479
41	M/73	84	bladder tumor	TUR-BT	63.2	3.0*	1.55	0.451
42	M/68	49	bladder tumor	TUR-BT	51.0	3.0*	1.58	0.690
43	M/61	53	bladder tumor	TUR-BT	42.1	3.0*	0.996	0.271

\* consecutive doses ND : not detected

TUR-BT : transurethral resection of bladder tumor

TUR-P : transurethral resection of prostate

TUUL : transurethral ureterolithotomy

Table 1-2. Serum and CSF levels after the administration of sparfloxacin, 300 mg

No.	Sex/Age	Weight (kg)	Diagnosis	Operation	Ccr (ml/min)	Time (h)	Concentration (μg/ml) serum	CSF
44	M/18	46	retentio testis	orchiopexy	102.1	2.0	0.030	0.015
45	M/85	55	bladder tumor	TUR-BT	69.1	2.75	0.210	0.040
46	M/31	65	testicular tumor	orchietomy	45.2	3.0	0.394	0.070
47	F/40	38	bladder tumor	TUR-BT	74.5	3.0	0.863	0.212
48	M/64	74	bladder tumor	TUR-BT	106.0	3.0	0.578	0.123
49	M/67	55	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	88.3	3.0	0.363	0.040
50	M/57	59	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	118.0	3.0	1.18	0.569
51	M/70	52	neurogenic bladder	cystomy	-	3.0	0.398	0.020
52	F/29	51	neurogenic bladder	cystostomy	91.2	3.0	1.65	0.751
53	M/79	75	bladder stone	TU-lithotomy	80.0	3.0	0.881	0.083
54	F/53	53	neurogenic bladder	cystostomy	-	3.0	1.81	0.307
55	M/54	64	bladder tumor	TUR-BT	92.1	3.0	0.704	0.250
56	M/66	56	bladder tumor	TUR-BT	58.5	4.0	1.38	0.439
57	M/68	79	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	-	4.0	0.741	0.222
58	M/78	52	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	49.5	4.5	0.857	0.386
59	M/68	45	bladder tumor	TUR-BT	95.0	7.0	0.810	0.311
60	M/48	42	bladder tumor	TUR-BT	-	7.0	1.51	0.664
61	F/58	57	urethral tumor	laser	63.5	8.0	0.450	0.084
62	M/36	59	bladder tumor	TUR-BT	75.6	10.0	1.13	0.460
63	F/61	44	bladder stone	TU-lithotomy	67.7	12.0	1.22	0.904
64	F/40	38	bladder tumor	TUR-BT	74.5	12.0	0.716	0.218
65	M/48	56	ureteral stone	TUUL	68.5	12.0	1.01	0.649
66	M/63	78	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	-	12.5	0.779	0.500
67	M/75	52	bladder tumor	TUR-BT	-	18.0	0.722	0.494
68	F/65	56	bladder tumor	TUR-BT	59.7	19.0	0.626	0.444
69	M/80	65	benign prostatic hypertrophy	TUR-P	48.1	24.0	0.525	0.230
70	M/61	48	bladder tumor	TUR-BT	71.2	24.0	0.619	0.376
71	F/77	39	bladder tumor	TUR-BT	-	3.0*	1.21	0.378
72	M/57	55	bladder tumor	TUR-BT	81.3	3.0*	1.46	0.539
73	M/65	57	bladder stone	TU-lithotomy	-	3.0*	1.98	0.656
74	M/70	52	bladder tumor	TUR-BT	62.1	3.0*	2.34	0.814
75	M/66	52	bladder tumor	TUR-BT	71.2	3.0*	1.44	0.633
76	M/57	65	bladder tumor	TUR-BT	-	3.0*	1.20	0.482
77	M/62	59	bladder tumor	TUR-BT	65.7	3.0*	1.08	0.322
78	M/48	56	ureteral stone	TUUL	68.5	3.0*	0.775	0.298
79	M/69	60	bladder tumor	TUR-BT	68.8	3.0*	2.11	0.764
80	M/53	51	bladder tumor	TUR-BT	103.6	3.0*	1.97	0.867
81	M/66	56	bladder tumor	TUR-BT	75.6	3.0*	1.18	0.423

\* consecutive doses

手術当日に単回投与群と同様に検体を採取した (Table 2)。本剤の各検体中濃度は、*Escherichia coli* Kp 株を検定菌とする agar microwell 法で bioassay により測定した。測定限界は 0.01 μg/ml であった。

## 2) 薬動学的解析

SPFX の投与量を 200 mg あるいは 300 mg とし、投与後 24 時間までの一定時間で検体を採取し濃度測定に供した。解析対象症例は健常成人に比べると高齢者が多く、やや腎のクレアチニンクリアランスが低い傾向を示したが、極端に腎機能の低下した症例は含まれていな

Table 2. Schedule

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6
Single	↑*					
	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑*		
			(norfloxacin, enoxacin, ofloxacin)			
Consecutive	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑*
			(ciprofloxacin)			
	↑	↑	↑	↑*		
			(fleroxacin, sparfloxacin)			

\* collected samples

Table 3. Drug levels in cerebrospinal fluid (CSF) and serum 3 hours after 200 mg single dose

Drugs	N	Concentration (μg/ml)		CSF/serum	Duncan's test	
		CSF	serum		CSF	CSF/serum
Sparfloxacin	12	0.155 ± 0.039	0.575 ± 0.091	0.246 ± 0.028		
Norfloxacin	11	0.050 ± 0.004	0.788 ± 0.068	0.070 ± 0.008		
Enoxacin	12	0.109 ± 0.019	1.382 ± 0.128	0.089 ± 0.018		
Ofloxacin	15	0.363 ± 0.034	2.395 ± 0.181	0.166 ± 0.021		
Ciprofloxacin	17	0.056 ± 0.009	0.816 ± 0.045	0.067 ± 0.009		
Fleroxacin	11	0.405 ± 0.063	2.470 ± 0.272	0.181 ± 0.033		

Each value is mean ± SE

\*p < 0.05    \*\*p < 0.01

かった (Table 1)。本剤の血清中濃度の推移は one compartment open model に従い、また髄液中濃度は著者が報告した low flux の組織内移行式を用いて解析した<sup>4)</sup>。プログラムは [Multi]<sup>5)</sup> を用い、各測定 weight は等量誤差として計算した。

II. 成績

1) 髄液中移行

SPFX 200 mg 単回投与後 3 時間での髄液中濃度 (mean ± SE) は、0.155 ± 0.039 μg/ml であり、髄液・血清濃度比は 0.246 ± 0.028 であった。Table 3 には他ニュー・キノロン 5 剤の成績も列記した。

3 日間連続投与群での髄液中濃度は 0.403 ± 0.053 μg/ml で、髄液・血清濃度比は 0.346 ± 0.029 であっ

た (Table 4)。

SPFX 300 mg 単回投与後 3 時間および 3 日間連続投与後の髄液中濃度はそれぞれ 0.240 ± 0.063 μg/ml、0.561 ± 0.060 μg/ml であり、その際の髄液・血清濃度比はそれぞれ 0.243 ± 0.037、0.368 ± 0.014 であった (Table 5)。

A) 統計学的解析

a) 血清中濃度と髄液中濃度の相関関係

SPFX 200 mg の単回投与群と連続投与群における血清中濃度と髄液中濃度の相関性を求めた。相関係数は単回投与群 0.73、連続投与群 0.79 であった。相関係数 0.70 以上を有意水準とすると、単回投与群では SPFX 以外は相関を認めなかった<sup>4)</sup> 髄液中濃度を、連続投与群では norfloxacin (NFLX) と ciprofloxacin

Table 4. Drug levels in cerebrospinal fluid (CSF) and serum 3 hours after 200 mg consecutive dose

Drugs	N	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )		CSF/serum	Duncan's test	
		CSF	serum		CSF	CSF/serum
Sparfloxacin	12	0.403 $\pm$ 0.053	1.208 $\pm$ 0.155	0.346 $\pm$ 0.029		
Norfloxacin	10	0.059 $\pm$ 0.008	0.733 $\pm$ 0.061	0.083 $\pm$ 0.011		
Enoxacin	13	0.661 $\pm$ 0.085	2.302 $\pm$ 0.241	0.289 $\pm$ 0.028		
Ofloxacin	13	0.919 $\pm$ 0.120	2.814 $\pm$ 0.191	0.319 $\pm$ 0.025		
Ciprofloxacin	14	0.129 $\pm$ 0.012	1.011 $\pm$ 0.048	0.126 $\pm$ 0.010		
Fleroxacin	10	0.825 $\pm$ 0.142	2.735 $\pm$ 0.300	0.296 $\pm$ 0.029		

Each value is mean  $\pm$  SE

\*\*p < 0.01

Table 5. Drug levels in cerebrospinal fluid (CSF) and serum 3 hours after 300 mg single and consecutive dose

Dose	Drugs	N	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )		CSF/serum	t-test for 2 samples	
			CSF	serum		CSF	CSF/serum
Single	sparfloxacin	13	0.240 $\pm$ 0.063	0.858 $\pm$ 0.141	0.243 $\pm$ 0.037		
	fleroxacin	10	0.568 $\pm$ 0.087	2.832 $\pm$ 0.312	0.196 $\pm$ 0.015		
Consecutive	sparfloxacin	11	0.561 $\pm$ 0.060	1.522 $\pm$ 0.151	0.368 $\pm$ 0.014		
	fleroxacin	11	1.258 $\pm$ 0.149	3.799 $\pm$ 0.411	0.329 $\pm$ 0.017		

Each value is mean  $\pm$  SE

\*\*p < 0.01

(CPF)を除いて相関性が認められたため髄液・血清濃度比を解析に用いた方が妥当であると判断された。

#### b) Bartlett の検定による分散分析

単回投与群の髄液中濃度では NFLX, enoxacin (ENX), CPF の 3 剤が、連続投与群の髄液・血清濃度比では NFLX と CPF が著しく分散が異なるために除外された。

#### c) Duncan の多重比較検定

単回投与群における OFLX, fleroxacin (FLRX),

SPFX の髄液中濃度は、Duncan の多重比較検定の結果、OFLX, FLRX と SPFX の間に、有意差が認められた (p < 0.01)。

連続投与群における ENX, OFLX, FLRX, SPFX 4 剤の髄液・血清濃度比には有意差は認められなかった。

#### d) 単回投与群と連続投与群の比較

SPFX 連続投与群は単回投与群と比較して、200 mg および 300 mg 投与時ともに有意に髄液中濃度、髄液・血清濃度比が高値を示した。200 mg 投与群と 300 mg

Table 6. Drug levels in cerebrospinal fluid (CSF) and serum 3 hours after 200 mg or 300 mg single and consecutive dose

Drugs	Dose		N	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )		CSF/serum	t-test for 2 samples	
				CSF	serum		CSF	CSF/serum
Sparfloxacin	single	200	12	0.155 ± 0.039	0.575 ± 0.091	0.246 ± 0.028	] ** ] ] ** ]	] * ] ] ** ]
		300	13	0.240 ± 0.063	0.858 ± 0.141	0.243 ± 0.037		
	consecutive	200	12	0.403 ± 0.053	1.208 ± 0.155	0.346 ± 0.029		
		300	11	0.561 ± 0.060	1.522 ± 0.151	0.368 ± 0.014		
Fleroxacin	single	200	11	0.405 ± 0.063	2.470 ± 0.272	0.181 ± 0.033	] * ] ] ** ] *	] * ] ] ** ]
		300	10	0.568 ± 0.087	2.832 ± 0.312	0.196 ± 0.015		
	consecutive	200	10	0.825 ± 0.142	2.735 ± 0.300	0.296 ± 0.030		
		300	11	1.258 ± 0.149	3.799 ± 0.411	0.329 ± 0.017		
Norfloxacin	single	200	11	0.050 ± 0.004	0.788 ± 0.068	0.070 ± 0.008		
	consecutive		10	0.059 ± 0.008	0.733 ± 0.061	0.083 ± 0.011		
Enoxacin	single	200	12	0.109 ± 0.019	1.382 ± 0.128	0.089 ± 0.018	] ** ]	] ** ]
	consecutive		13	0.661 ± 0.085	2.302 ± 0.241	0.289 ± 0.028		
Ofloxacin	single	200	15	0.363 ± 0.034	2.395 ± 0.181	0.166 ± 0.021	] ** ]	] ** ]
	consecutive		13	0.919 ± 0.120	2.814 ± 0.191	0.319 ± 0.025		
Ciprofloxacin	single	200	17	0.056 ± 0.009	0.816 ± 0.045	0.067 ± 0.009	] ** ]	] ** ]
	consecutive		14	0.129 ± 0.012	1.011 ± 0.048	0.126 ± 0.010		

Each value is mean ± SE  
 \*p < 0.05    \*\*p < 0.01

投与群を比較すると髄液・血清濃度比は不変であるが、髄液中濃度は投与量に比例して高値に推移する傾向を示した。しかし、統計学的な有意差は認められなかった

(Table 6)。

B) 薬動学的解析

SPFX 投与後の血清中濃度、髄液中濃度の薬動力学

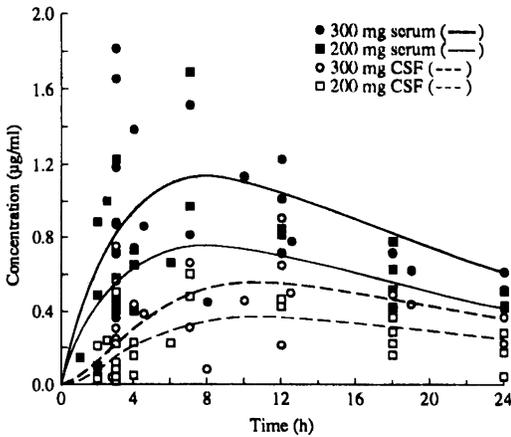


Fig. 1. Time course of sparfloxacin concentrations in serum and cerebrospinal fluid (CSF) after a single oral dose of 200 mg and 300 mg

的解析を行った結果、各パラメーターは以下の如く算出された。なお、200 mg 単独では  $k_{12} = K_{12}$  と条件が悪くなるため、200 mg と 300 mg をあわせて解析した。

#### a) 血清中濃度

Vd (L)	$K_{e1}$ ( $h^{-1}$ )	$t_{1/2}$ (h)	$k_{12}$ ( $h^{-1}$ )
170.58	0.0579	12.0	0.236

Vd: 分布容積  $K_{e1}$ : 消失速度定数

$t_{1/2}$ : 血中消失半減期

$k_{12}$ : 血液画分への移行速度定数

#### b) 髄液中濃度

$k_{12}$ ( $h^{-1}$ )	$t_{1/2}$ (h)	$F_{1c}$
0.477	1.45	0.50

$k_{12}$ : 血液画分から髄液画分への移行速度定数

$F_{1c}$ : 組織係数

実測値と対比させて、血清および髄液中濃度の投与後 24 時間までの理論推移曲線を作成した (Fig. 1)。健康成人における SPFX の血中半減期は 16 時間<sup>6,7)</sup> であるが、今回の検討では 12 時間と短い結果が得られた。一方、髄液中濃度は投与後約 8 時間を経てピークに達し、その後緩徐に減衰した。

### III. 考 察

SPFX のヒト髄液中移行について検討した。200 mg 単回投与における NFLX, ENX, OFLX, CPFX, FLRX の 5 剤との髄液中濃度の比較において、統計学

的に SPFX は OFLX, FLRX に比し有意に低値を示し、この点からニュー・キノロン系薬剤の副作用である中枢神経症状の発現頻度が低いことが予測された。3 日間連続投与群では髄液・血清濃度比において、SPFX が最も高値を示したが他剤との有意差は認められなかった。さらに、今回の検討では SPFX 以外の 5 剤では、単回投与時の髄液と血清濃度に一定の相関が認められなかったことから、ニュー・キノロン系薬剤では投与初期には吸収排泄の個体差が大きいことが判明した。しかしながら、NFLX, CPFX を除くニュー・キノロン 4 剤は 3 日間連続投与すると血清と髄液中濃度には一定の相関が得られ、体内動態も安定することが証明され、髄液移行を検討する際には単回投与の場合は髄液中濃度を、連続投与の場合は髄液・血清濃度比を用いた方が妥当であると思われる。

投与後 24 時間までの SPFX の血清中濃度の推移に関して、健康成人に比し血中半減期が 12 時間と短い結果となったのは、血清のサンプル採取時間が投与後 24 時間と短かった点と、サンプル採取が投与早期に偏ったためである。今後同様の検討を行う際には、サンプルの均等な分布と 48 時間以上の投与時間の設定が必要であると思われる。

ニュー・キノロン系薬剤の中枢神経系副作用発現頻度をみると、服用 3 日目までに約 80% が出現している<sup>1)</sup>。また、副作用と髄液中移行の関連性では、髄液中への移行性が優れているものほど用量依存性にその頻度は増している<sup>1)</sup>。今回行った検討では、SPFX は単回投与ならびに連続投与ともに、髄液・血清濃度比は 6 剤のなかで最も高い値であるが、髄液中濃度は低い値を示している。このことは SPFX の血中濃度が低いにもかかわらず体液、組織中への移行性が優れている点に起因するものと考えられた。新薬シンポジウムにおける本剤の中枢神経系の副作用の発現頻度は 0.62% であり、既存のニュー・キノロン剤に比して低い<sup>6)</sup>。マウスを用いた痙攣誘発実験において、野崎ら<sup>8)</sup> は非ステロイド系消炎鎮痛剤を併用しても ENX, NFLX, CPFX, OFLX, DR-3355 のニュー・キノロン 5 剤と異なり、痙攣は全く誘発されなかったと報告した。また、SPFX は GABA<sub>A</sub> と <sup>3</sup>H-muscimol との特異的結合も 4-biphenylacetic acid (BPAA) の有無にかかわらず阻害されないことが証明され、重篤な中枢神経系の副作用である痙攣に対しては、安全性の高い薬剤であることが基礎的に証明された<sup>8)</sup>。

SPFX は 16 時間という長い血中半減期を有しているため<sup>6,7)</sup>、1 日 1 回投与が可能となった。髄液中への移

行性も考慮すると、1日1回の投与が中枢神経系の副作用発現を抑えるためにも理想的投与方法と考えられた。

ニュー・キノロン系注射剤が、髄膜炎あるいは脳膿瘍など中枢神経系の感染症の治療目的で、欧米では盛んに使用されている<sup>1-3)</sup>。今回行った検討では低い血中濃度にもかかわらずSPFXの髄液中移行性が良好であり、従来の抗菌剤を凌駕する抗菌力を有する利点から<sup>4)</sup>、本邦でも注射剤の開発に期待が持たれる薬剤であると思われる。

(なお、本論文の要旨は、第3回ニュー・キノロンシンポジウム(1990年7月、バンクーバー)において発表した<sup>10)</sup>。)

#### 文 献

- 1) Wolff M, Regnier B, Daldoss C, Nkahn M and Vachon F : Penetration of pefloxacin into cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 26 : 289~291, 1984
- 2) Wolff M, Boutron L, Singalas E, Clair B, Dacazes J M and Regnier B : Penetration of ciprofloxacin into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 31 : 899~902, 1987
- 3) Stubner G, Weinrich W and Brands U : Study of the cerebrospinal fluid penetrability of ofloxacin. *Infection* 14 : 250~253, 1986
- 4) 川原和也 : ニュー・キノロン剤のヒト髄液中移行に関する研究. *Chemotherapy* 38 : 461~476, 1990
- 5) Yamaoka K, Tanigawa Y, Nakagawa T and Uno T : A pharmacokinetic analysis program (Multi) for microcomputer. *J Pharmacobiodyn* 4 : 879~885, 1981
- 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, Sparfloxacin (AT-4140), 岐阜, 1990
- 7) Kanamaru M, Nakashima M, Uematsu T and Takikuchi T : Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers. *Proceeding 28th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Los Angeles, Oct. 23~26, 1989*
- 8) Nozaki M, Takeda N, Niwa M and Tsurumi K : No convulsion was observed in mice ; concomitant use of sparfloxacin with biphenylacetic acid or its related compound. *Proceeding 3rd Int Symp New Quinolones, Vancouver, July 12~14, 1990*
- 9) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1980~1988, 1989
- 10) Kawahara K, Kawahara M, Goto T and Ohi Y : Penetration of sparfloxacin (AT-4140) into the human spinal fluid, a comparative study to 5 other fluoroquinolones. *Proceeding 3rd Int Symp New Quinolones, Vancouver, July 12~14, 1990*

PENETRATION OF SPARFLOXACIN  
INTO THE HUMAN SPINAL FLUID :  
A COMPARATIVE STUDY WITH  
5 OTHER FLUOROQUINOLONES

Kazuya Kawahara, Motoshi Kawahara,  
Toshihiro Goto and Yoshitada Ohi  
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University  
8-35-1 Sakura-ga-oka, Kagoshima 890, Japan

Penetration of sparfloxacin (SPFX) into the human spinal fluid was examined and compared to that of 5 other fluoroquinolones including norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) and fleroxacin (FLRX). The serum and cerebrospinal fluid (CSF) from 271 patients with urological diseases were collected during operation under lumbar anesthesia 3 hours after giving fluoroquinolones.

They were divided into 2 groups : a single dose group, and consecutive dose group treated for 3 days before operation. SPFX was given to 81 cases. Pharmacokinetics of SPFX after a single 200 or 300 mg administration was also studied. Samples were measured by an agar microwell method.

SPFX level in CSF after giving a single dose of 200 mg was  $0.155 \pm 0.039 \mu\text{g/ml}$  (mean  $\pm$  SE) and consecutive dose was  $0.403 \pm 0.053 \mu\text{g/ml}$ , a single dose of 300 mg was  $0.240 \pm 0.063 \mu\text{g/ml}$  and consecutive dose was  $0.561 \pm 0.060 \mu\text{g/ml}$ . As a result of Bartlett's test, OFLX, FLRX and SPFX were found competent for Duncan's test in the single dose group. The CSF levels of OFLX and FLRX were higher than that of SPFX ( $p < 0.01$ ). In the consecutive dose group, CSF to serum ratios were available for Duncan's test. There is no statistical difference among the drugs.

Although dose dependency of the CSF level was evident between a single and consecutive dosage of 200 mg and 300 mg of both FLRX and SPFX, the CSF to serum ratio of SPFX did not change.

In a pharmacokinetic study based on a low flux peripheral compartment model, the CSF level of SPFX reached a peak at approximately 8 hours after the administration and gradually decreased.