

## 呼吸器感染症における sparfloxacin の効果 および喀痰中の薬動力学的検討

中谷龍王・坪井永保・成井浩司  
蝶名林直彦・中森祥隆・中田紘一郎  
虎の門病院呼吸器科\*

杉 裕子  
虎の門病院細菌検査室

谷本普一  
東京慈恵会医科大学第四内科

9例の気道感染症患者に sparfloxacin を投与し、その臨床効果と安全性を検討した。基礎疾患は気管支拡張症6例およびびまん性汎細気管支炎3例であり、投与量は1日200 mg または300 mg を1ないし2回に分割して投与した。また、常時大量の痰を喀出している2症例において、300 mg 1日1回投与後の血清および喀痰中濃度を経時的に測定し、薬動力学的解析を行った。

臨床効果は評価可能な8例中、著効2例、有効5例、やや有効1例で有効率は88%であった。分離菌別の臨床効果は *Haemophilus influenzae* 2例は著効、*Branhamella catarrhalis* 2例は有効、*Pseudomonas aeruginosa*、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌各1例は有効、*Streptococcus pneumoniae* 1例はやや有効であった。副作用は無く、1例に軽度の好酸球増多を認めた。

300 mg 1回投与後の sparfloxacin 濃度のピークは2例ともに、血清と喀痰で同時刻に見られた。喀痰中濃度のピーク値はそれぞれ 5.09  $\mu\text{g/ml}$ 、3.55  $\mu\text{g/ml}$  であり、血清中濃度に対する比率は172%、204%であった。300 mg を連続投与した1例の3日目、9日目の投与直前および4時間後の喀痰中濃度は、投与前後でそれぞれ平均 0.97  $\mu\text{g/ml}$ 、4.68  $\mu\text{g/ml}$  であり、血清中ではそれぞれ平均 0.88  $\mu\text{g/ml}$ 、3.01  $\mu\text{g/ml}$  であった。

Sparfloxacin の良好な喀痰移行性は、呼吸器感染症における本剤の高い治療効果を示唆するものであった。

**Key words:** 呼吸器感染症, Sparfloxacin, 喀痰中濃度, 薬動力学的解析

Sparfloxacin (SPFX) はピリドンカルボン酸系の新しい合成抗菌剤であり、一般細菌のみならず *Chlamydia* や結核菌などにも幅広い抗菌スペクトラムを有し、血中半減期が長いなどの特徴を備えている<sup>1)</sup>。Phase II study において呼吸器感染症患者に本剤を投与し、その臨床効果および副作用について検討し、併せて本剤投与後の血中および喀痰中濃度を測定して薬動力学的解析を行った。

### I. 対象患者

対象患者は1988年7月から1989年9月までの間に当科を受診した16歳から61歳(平均年齢50歳)の男性5例、女性4例の計9例である。全例気道感染症であ

り、疾患の内訳は気管支拡張症6例、びまん性汎細気管支炎3例である(Table 1)。

薬動力学的解析については1日痰量が約50 ml以上の入院症例を対象として、上記以外の肺非定型抗酸菌症、びまん性汎細気管支炎各1例について1990年6月から7月にかけて検討した。

### II. 研究方法

Sparfloxacin の投与量および用法は1回100 mg 1日2回投与2例、150 mg 1日2回投与3例、1回200 mg、300 mg 1日1回投与各2例ずつであった。投与期間は14~21日(平均16日)間、総投与量は2.8~6.3 g (平均4.0 g) であった。

\*〒105 東京都港区虎ノ門2-2-2

Table 1. Clinical results of sparfloxacin on respiratory infections

Case no.	Name	Age Sex	Diagnosis		Treatment			Isolated organisms			Effect		Adverse effect	Abnormal laboratory findings
			underlying disease	daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose (g)	before after	count	MIC (μg/ml)	clinical	bacteriological			
1	K.K.	54 M	RTI	100×2	14	2.8	<i>S. pneumoniae</i> (M)	#	0.78	fair	persisted	-	-	
			bronchiectasis				<i>B. catarrhalis</i>	+						
							<i>S. pneumoniae</i> (M)	#	0.78					
2	K.O.	58 F	RTI	100×2	14	2.8	GNF-GNR	#	good	persisted	-	-		
			DPB				GNF-GNR	#						
3	M.T.	54 F	RTI bronchiectasis	150×2	14	4.2	<i>H. influenzae</i>	#	excellent	eradicated	-	-		
4	N.F.	57 M	RTI	150×2	21	6.3	<i>P. aeruginosa</i> (M)	#	6.25	good	persisted	-	-	
			DPB				<i>P. aeruginosa</i> (M)	#	1.58					
							<i>P. aeruginosa</i>	#	6.25					
							<i>P. aeruginosa</i>	+	12.5					
5	M.T.	61 M	RTI	150×2	14	4.2	normal flora	-	good	unknown	-	-		
			bronchiectasis				normal flora	-						
6*	K.H.	52 M	RTI	200×1	14	2.8	<i>H. influenzae</i>	#	unknown	unknown	-	not done		
			DPB				<i>P. aeruginosa</i>	+						
							not done	-						
7*	M.H.	16 F	RTI	200×1	14	2.8	<i>B. catarrhalis</i>	#	good	eradicated	-	eosinophilia		
			bronchiectasis				<i>S. aureus</i>	+						
							normal flora	-						
8*	M.N.	44 M	RTI	300×1	14	4.2	<i>H. influenzae</i>	#	≤0.025	excellent	eradicated	-	-	
			bronchiectasis				<i>P. aeruginosa</i>	a few						3.13
							<i>P. aeruginosa</i>	a few						
9	T.T.	56 F	RTI	300×1	21	6.3	<i>B. catarrhalis</i>	#	good	eradicated	-	-		
			bronchiectasis				normal flora	-						

RTI : respiratory tract infection DPB : diffuse panbronchiolitis GNF-GNR : glucose-nonfermenting Gram-negative rod

\*These cases were treated in the dose-finding study of sparfloxacin

薬動力学的解析においては300 mg 1日1回投与2例で検討した。食後経口投与とし、アルミゲル等の制酸剤の併用は行わなかった。投与後0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間まで経時的に静脈血の採血および喀痰の採取を同時に行い、検体は測定時まで-20℃で凍結保存した。喀痰の採取にあたっては直前に口腔内の唾液を排出しないしは蒸下させ、なるべく唾液の混入を少なくするように努めた。薬剤濃度は大日本製薬(株)総合研究所において high-performance liquid chromatography (HPLC) によって測定した。測定限界は0.005 μg/mlであった。実測値より one compartment open model による解析を行い、血清および喀痰中の薬

物動態を検討した。

臨床成績の治療効果判定は、1日痰量、痰性状、痰中細菌、臨床所見、血沈、CRP、白血球数などを指標として以下の基準により判定した。なお、喀痰中細菌は培地の3分の2(+)以上検出されたものを有意と見なした。

著効：痰量3分の2以上減少、菌消失、臨床所見改善。

有効：痰量3分の1以上減少、菌量減少、臨床所見改善または痰量3分の2以上減少、臨床所見改善。

やや有効：有効と無効の間のもの。

無効：痰量不変、菌量不変、臨床所見不変。

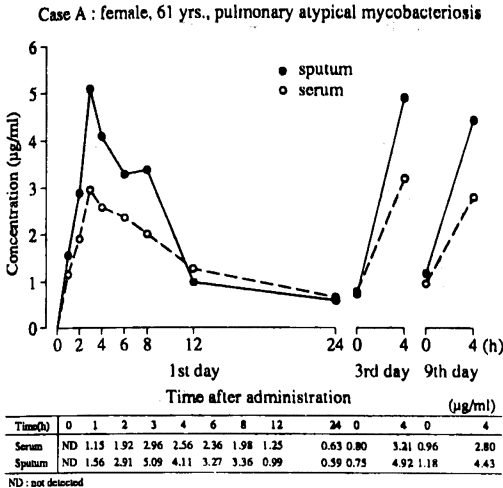


Fig. 1. Serum and sputum levels of sparfloxacin after a consecutive administration of 300 mg once a day

III. 臨床成績

症例 6 は投与後 2 週後に来院せず 3 週後に来院したため、効果判定から除外した。

評価可能な 8 例中、著効 2 例、有効 5 例、やや有効 1 例で有効率は 88% であった。分離菌別の臨床効果は *Haemophilus influenzae* 2 例は著効、*Branhamella catarrhalis* 2 例は有効、*Pseudomonas aeruginosa*、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌各 1 例は有効、*Streptococcus pneumoniae* 1 例はやや有効であった。細菌学的効果は *H. influenzae* と *B. catarrhalis* 各 2 例はいずれも消失、*P. aeruginosa*、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、*S. pneumoniae* 各 1 株は存続した (Table 1)。

副作用は見られず、1 例に軽度の好酸球増多 (2 → 7%) を認めた。

IV. 薬動学的解析

2 例で本剤 300 mg を朝食後内服させ、血清および喀痰中濃度を経時的に測定した (Fig. 1, 2)。薬剤濃度のピークは血清と喀痰で同時刻に見られ、症例 A では 3 時間、症例 B では 6 時間であった。喀痰中濃度のピーク値はそれぞれ 5.09 µg/ml, 3.55 µg/ml であり、いずれも血清中濃度に対する比率は 172%, 204% であった。

実測値より one-compartment open model による薬動学的解析によって得られたパラメータと simulated curve を Fig. 3, 4 に示す。最高濃度到達時間

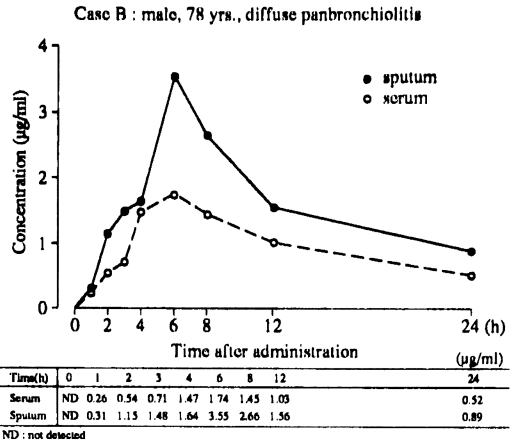


Fig. 2. Serum and sputum levels of sparfloxacin after a single administration of 300 mg

$T_{max}$  は症例 B で約 7 時間とやや延長していたが、それぞれの例で血清と喀痰の値は良く一致していた。喀痰中最高濃度  $C_{max}$  は平均 3.42 µg/ml、血清のそれは平均 2.05 µg/ml であり、濃度-曲線下面積  $AUC_{0-24}$  も喀痰でより高値であった。半減期  $T_{1/2}$  は約 10 時間であったが、症例 A の喀痰では 6.5 時間とやや短かった。

症例 A においては連続投与 3 日目、9 日目の投与前および 4 時間後の血清、喀痰中濃度も測定した。血清中濃度は投与前後でそれぞれ平均 0.88 µg/ml, 3.01 µg/ml であり、喀痰中濃度はそれぞれ平均 0.97 µg/ml, 4.68 µg/ml であった。

V. 考察

今回の検討では、気道感染症の主要起炎菌である *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* に対して本剤を投与し 88% の有効率であった。特に前者 2 菌種について良好な臨床的ならびに細菌学的効果が得られた。症例 1 は *S. pneumoniae* が検出され、本剤 100 mg を 1 日 2 回投与し、臨床的にやや有効であったが除菌されなかった。分離菌に対する本剤の MIC は 0.78 µg/ml であり、決して高値ではないが、本剤 100 mg 投与時の血清濃度ピーク値が 0.39 µg/ml 程度であること<sup>1)</sup>を考慮すると、100 mg 1 日 2 回投与では不十分であり 200 mg ないし 300 mg 1 回投与が必要と思われた。

気道感染症に対する化学療法の評価にあたっては薬剤の抗菌力、血中動態とともに病巣局所の気管支分泌物中

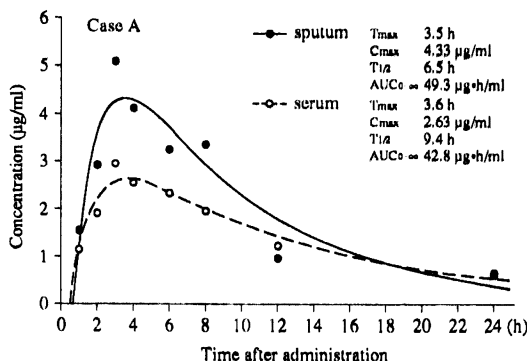


Fig. 3. Simulated curves and pharmacokinetic parameters of sparfloxacin after a single administration of 300 mg

Pharmacokinetic analysis of sparfloxacin using the one-compartment open model

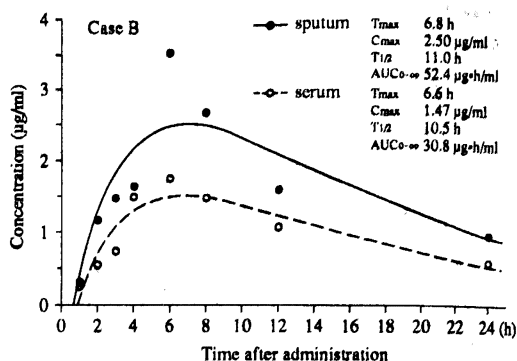


Fig. 4. Simulated curves and pharmacokinetic parameters of sparfloxacin after a single administration of 300 mg

Pharmacokinetic analysis of sparfloxacin using the one-compartment open model

の薬物動態の解析が重要である<sup>2, 3)</sup>。しかしながら、気管支分泌物中の薬物動態を同一症例で経時的に検討した報告は少ない。この理由として、気管支内の分泌物を経時的に繰り返し採取することは患者に与える苦痛も大きく、必ずしも容易ではないことが挙げられる。このため、今回われわれは検体として繰り返し採取の容易な喀痰を用いて検討した。患者の喀痰量が少なく採取時刻における検体が十分に採取出来ないため、常時大量の痰を喀出している患者をその対象とした。

今回はわずか2例の検討であるが、本剤の喀痰中濃度は高く、そのピーク値は血清ピーク値の170~200%に達した。本剤の喀痰中濃度ピーク値は、以前にわれわれが報告した ofloxacin や fleroxacin のそれとほぼ同等であった<sup>4)</sup>。一方、血清中濃度ピーク値はこれら2剤と比較すると低値であった。

本剤の血清および喀痰中の薬物動態パラメータを比較すると、 $T_{max}$  は両者で非常に類似していた。 $T_{1/2}$  も症例 B では血清と喀痰でほぼ等しかったが、症例 A では喀痰でより短かった。この理由として12時間目の喀痰中濃度のみが血清濃度より低く出たためと考えられる。 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  は喀痰で血清より高値であった。

以上のことから本剤は血中とほとんど同位相で痰中に

移行し、しかも血中よりも高濃度で推移していると考えられた。今回検討した症例に対する本剤の治療効果は良好なものであったが、薬物動態学的な検討結果は呼吸器感染症における本剤の高い有効性を示唆するものであった。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵: 細菌性呼吸器感染症治療時における抗生物質の体液中濃度測定の意義-β-ラクタム剤について-。Chemotherapy 34: 250~261, 1986
- 3) Bergogne-Berezin E: Penetration of antibiotics into the respiratory tree. J Antimicrob Chemother 8: 171~174, 1981
- 4) 中谷龍王, 成井浩司, 野口昌幸, 蝶名林直彦, 中森祥隆, 中田絃一郎, 杉 裕子, 谷本普一: 呼吸器感染症における fleroxacin の効果および喀痰中濃度の検討。Chemotherapy 38 (S-2): 396~402, 1990

## CLINICAL EFFICACY OF SPARFLOXACIN IN THE RESPIRATORY TRACT INFECTIONS AND ITS PHARMACOKINETICS IN SPUTUM

Tatsuo Nakatani, Eiyasu Tsuboi, Kohji Narui,  
Naohiko Chonabayashi, Yoshitaka Nakamori and Koichiro Nakata  
Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital  
2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Hiroko Sugi  
Department of Clinical Laboratory, Toranomon Hospital

Hiroichi Tanimoto  
The Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine

We evaluated the clinical efficacy and safety of sparfloxacin in a total of nine patients with respiratory tract infections ; 6 with bronchiectasis and 3 with diffuse panbronchiolitis. Sparfloxacin was administered orally at a daily dose of 200 or 300 mg, once or two divided doses. The time course of the serum and sputum concentrations was evaluated after administering a single dose of 300 mg to two patients with copious mucopurulent sputum, and pharmacokinetic analysis was also performed.

The clinical response to the drug was rated as excellent in two cases, good in 5 and fair in one of the 8 evaluable cases, the efficacy rate being 88%. The clinical efficacy on the clinically isolated organisms was excellent in two cases with *Haemophilus influenzae*, good in two cases with *Branhamella catarrhalis*, good in one case each with *Pseudomonas aeruginosa* and glucose-nonfermenting Gram-negative rod, and fair in one case with *Streptococcus pneumoniae*. No adverse reaction was observed except for one case with slight eosinophilia.

The peak concentrations in both the serum and sputum were observed at the same time in the two cases after a single administration of 300 mg. The  $C_{m..}$  of the sputum was 5.09  $\mu\text{g/ml}$  and 3.55  $\mu\text{g/ml}$  which compares to the serum concentration as 172 and 204%, respectively. On the third and ninth day of administering 300 mg of sparfloxacin in one patient, the average concentrations before and 4 hrs after administration were 0.97  $\mu\text{g/ml}$  and 4.68  $\mu\text{g/ml}$  in the sputum, and 0.88  $\mu\text{g/ml}$  and 3.01  $\mu\text{g/ml}$  in the serum, respectively.

Good penetration of sparfloxacin into the sputum suggested the high therapeutic efficacy in respiratory infections.