

Sparfloxacin の体内動態および臨床成績

青木信樹・薄田芳丸・甲田 豊・高沢哲也
信楽園病院内科*

若林伸人・林 静一・新田 功・本間千鶴子
信楽園病院薬剤科

渡辺京子
信楽園病院検査科

慢性気道感染症例 2 例と各種腎機能障害患者 12 例に sparfloxacin 200 mg を朝食後 30 分に経口投与し、前者で血中・喀痰中濃度、後者では血中・尿中濃度を測定した。喀痰中濃度のピーク値は各々 2.05, 1.28 $\mu\text{g/ml}$ 、最高血中濃度がそれぞれ 1.42, 1.71 $\mu\text{g/ml}$ であり血清から喀痰中への薬剤の移行は 144.4%, 74.9% と高いものであった。腎機能障害 12 例は軽度 (I)、中等度 (II)、高度 (III) の 3 群に分類した。薬動学的パラメーターは 3 群間で大差がみられず、最高血中濃度は I 群 7.2, II 群 5.0, III 群 4.7 時間で得られ、それぞれ 1.50, 1.63, 1.54 $\mu\text{g/ml}$ で $T_{1/2\beta}$ も各々 17.5, 20.2, 17.3 時間、AUC は 39.4, 44.7, 39.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。尿中排泄率は 72 時間までで I 群 7.86, II 群 7.15, III 群 2.91% と高度障害例で低値を示した。呼吸器感染症 34 例、尿路感染症 1 例に使用し、有効 32、やや有効 1、無効 2 例、有効率 91.4% の結果を得た。副作用は臨床的には特にみられず、検査成績上 GOT・GPT の上昇、好酸球増多を各々 1 例で認めたが軽度のものであった。

Key words : Sparfloxacin, 喀痰中濃度, 腎機能障害例, 体内動態, 臨床効果

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬株式会社総合研究所で開発されたニューキノロン系合成抗菌剤である。本剤はグラム陽性菌をはじめグラム陰性菌、嫌気性菌などに対し幅広い抗菌スペクトルを有し、特に既存のニューキノロン剤では作用の弱かった *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* などに対し強力な抗菌活性を示す¹⁾。

今回、我々は慢性閉塞性肺疾患患者 2 例に本剤を経口投与した際の血中濃度と喀痰中濃度、腎機能障害患者 12 例に本剤を使用した時の血中濃度と尿中回収率を測定し、又、呼吸器感染症を主とした 35 例の感染症例に本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 血中・喀痰中濃度および腎機能障害患者における血中濃度、尿中回収率

1. 方法

腎機能に著変をみない、膿性痰を喀出する慢性気道感染症 2 例を対象に、朝食後 30 分に sparfloxacin 200 mg を経口投与し血中および喀痰中濃度を経時的に測定した。

1 例は 200 mg 単回投与、他の 1 例は連続投与通算 14 日目 (治療終了時) のものである。血液については投与前および投与後 1, 2, 4, (6), 8, 12, 24 時間に採血したものを、喀痰については 1 例 (症例 A. 慢性気管支炎) では投与前, 0~2, 2~4, 4~6, 6~12, 12~24 時間、他の 1 例 (症例 B. 気管支拡張症) では投与前, 0~1, 1~2, 2~4, 4~8, 8~12, 12~24 時間の喀出痰を採取し、それぞれ測定に供した。

また、軽度から高度まで種々の程度の腎機能障害患者、すなわちクレアチニンクリアランス (以下 Ccr) 50 ml 以上 (以下 I 群) 5 例、Ccr 20~49 ml/min (以下 II 群) 4 例、Ccr 20 ml/min 未満 (以下 III 群) 3 例に分類し、sparfloxacin 200 mg を朝食 30 分後に経口投与した際の未変化体の血中濃度・尿中濃度を測定した。採血は内服前、内服後 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間で行い、採尿は 0~2, 2~4, 4~8, 8~12, 12~24, 24~48, 48~72 時間後に行った。

薬剤濃度の測定は *Escherichia coli* Kp 株を検定菌とする agar well 法で行い、腎機能障害例の血中濃度

*〒950-21 新潟市西有明町 1-27

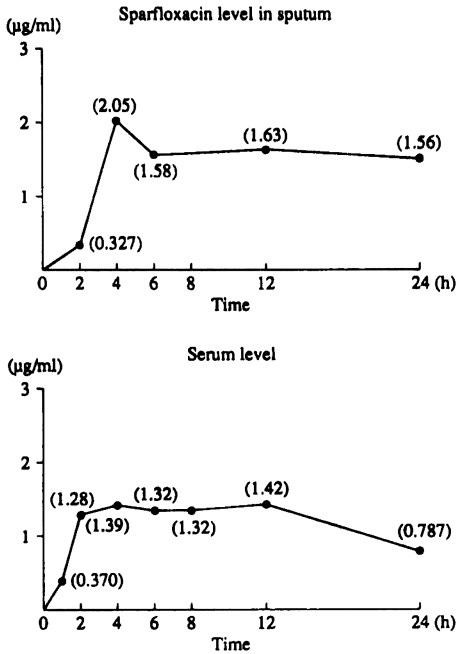


Fig. 1. Sputum and serum levels of sparfloxacin
Case A : 69 y.o.M. 44.0 kg
chronic bronchitis

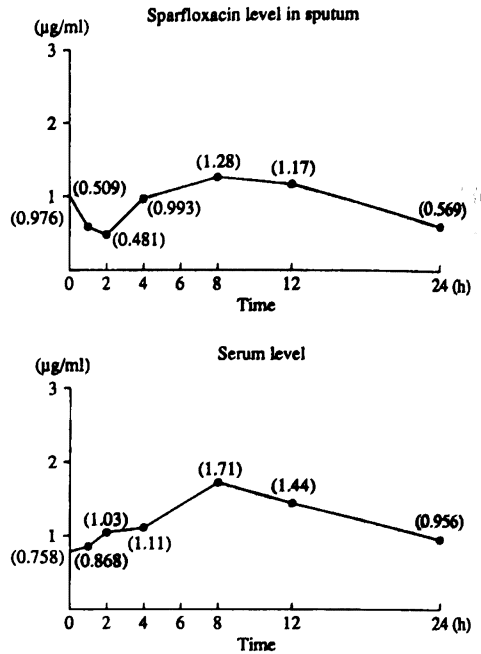


Fig. 2. Sputum and serum levels of sparfloxacin
Case B : 79 y.o.F. 41 kg
bronchiectasis

値をもとに薬動学的定数を算出した。

2. 結果

1) 喀痰中濃度 (Fig. 1, 2)

成績を Fig. 1, Fig. 2 に示した。血中濃度のピークは症例 A (単回投与例) では投与後 12 時間、症例 B (連続投与例) では 8 時間にみられ、それぞれ 1.42 µg/ml, 1.71 µg/ml であった。喀痰中濃度は症例 A では 4 時間後 2.05, 6 時間後 1.58, 12 時間後 1.63, 24 時間後 1.56 µg/ml と最高血中濃度を上まわる値を示した。症例 B では 4 時間後 0.993, 8 時間後 1.28, 12 時間後 1.17, 24 時間後 0.569 µg/ml であった。症例 A, B における最高喀痰中濃度の最高血中濃度比はそれぞれ 144.4%, 74.9% であり、良好な喀痰中への移行を認めた。

2) 腎機能障害患者における血中・尿中濃度 (Table 1, 2, Fig. 3, 4)

血中濃度のピーク値は I 群 7.2 時間、II 群 5.0 時間、III 群 4.7 時間に得られ、それぞれ 1.50, 1.63, 1.54 µg/ml で、その後緩徐に血中濃度は低下し、24 時間後各々 0.644, 0.595, 0.557 µg/ml, 48 時間後 0.279, 0.280, 0.255 µg/ml, 72 時間後 0.149, 0.168, 0.115 µg/ml と各群間に有意な差は認めなかった。血中消失半減期は

I 群 17.5, II 群 20.2, III 群 17.3 時間、AUC も各々 39.4, 44.7, 39.5 µg · h/ml と大差がなかった。未変化体の尿中排泄率は 72 時間までで I 群 7.86%, II 群 7.15%, III 群 2.91% と腎機能高度障害群で低値を示した。

II. 臨床成績 (Table 3, 4)

1. 対象と方法

1) 対象

平成 1 年 2 月から平成 1 年 10 月までの間に信楽園病院において外来あるいは入院治療を行った 35 例 (男性 18 例, 女性 17 例, 33 歳~84 歳まで, 平均 64.6 歳) の呼吸器感染症 34 例, 尿路感染症 1 例に使用した。呼吸器感染症の内訳は急性咽頭炎, 急性気管支炎各 1 例, 肺炎 2 例, 慢性気管支炎の急性増悪 4 例, 感染を伴った気管支喘息 6 例, 肺気腫二次感染 6 例, 気管支拡張症 7 例, 陳旧性肺結核症二次感染 5 例, 非定型抗酸菌症二次感染 1 例, 膿胸 1 例で、尿路感染症の 1 例は急性膀胱炎である。起炎菌は呼吸器感染症では 15 例で判明し、単独菌として *S. pneumoniae* が 4 例, *Haemophilus influenzae* が 5 例, *Haemophilus parahaemolyticus*,

Table 1. Background of patients

Group	No.	Ccr (ml/min)	Age	Sex	Body weight (kg)	Underlying disease
I	1	52.4	80	M	39.0	interstitial pneumonia
	2	52.4	76	M	36.0	pulmonary emphysema
	3	60.1	59	M	68.8	diabetes mellitus
	4	65.6	67	F	43.6	pulmonary atypical mycobacterial disease
	5	79.0	77	F	41.0	chronic bronchitis
II	1	28.5	67	F	46.0	pulmonary emphysema
	2	38.9	93	F	49.0	cerebral infarction
	3	43.7	70	M	45.0	pulmonary emphysema
	4	43.0	74	F	52.5	cerebral infarction
III	1	7.0	77	F	49.8	diabetes mellitus
	2	14.6	47	F	47.2	rapidly progressive glomerulonephritis
	3	15.2	36	M	50.3	IgA glomerulonephritis

Table 2. Pharmacokinetic parameters of sparfloxacin in patients with renal failure after a single oral dose of 200 mg

Group	T _{max} (h)	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-72h} (μg·h/ml)	Urinary excretion of 0-72h(%)
I (n=5)	7.2	1.50	17.5	39.4	7.86
II (n=4)	5.0	1.63	20.2	44.7	7.15
III (n=3)	4.7	1.54	17.3	39.5	2.91

Pseudomonas aeruginosa, *Klebsiella oxytoca* がそれぞれ1例より検出され、複数菌として *S. pneumoniae* + *H. influenzae* + *Branhamella catarrhalis*, *P. aeruginosa* + *Acinetobacter anitratus*, *P. aeruginosa* + *B. catarrhalis* が各々1例から分離された。急性膀胱炎の起炎菌は *K. oxytoca* であった。

2) 使用法, 使用量

全例1日1回朝食後30分に内服し, 100 mg 3例, 200 mg 30例, 300 mg 1例, 100mg から200 mg に増量したもの1例で, 期間は症例35の4日間が最短, 症例4, 25, 27の14日間が最長で, 総使用量は症例35の0.4 g が最少, 症例4, 25, 27の2.8 g が最多であった。

3) 効果判定基準, 副作用の検討

臨床効果の判定は臨床症状, 検査成績, 胸部レントゲ

ン所見の改善度, 起炎菌の消長などをもとに総合的に行い, 著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor), 判定不能 (undetermined) の5段階評価とした。副作用については使用期間中の発熱, 発疹, 悪心, 嘔吐, 下痢, 下血, めまい, けいれんなどの発現に留意し, 本剤使用前後における腎機能 (血清尿素窒素: BUN, クレアチニン: Cr), 肝機能 (血清トランスアミナーゼ: GOT・GPT, アルカリフォスファターゼ: Al-P, 総ビリルビン: T. Bil), 骨髄機能 (末梢血へマトクリット: Ht, 血小板数: Platelet, 白血球数), 末梢血好酸球百分比: Eosino, 直接クームス試験: direct Coombs の変動について検討した。プロトロンビン活性度: P.T. act も可能な限り測定した。

2. 成績

1) 臨床効果

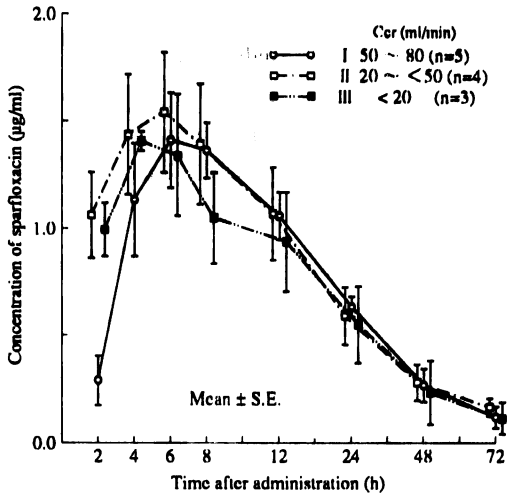


Fig. 3. Serum levels of sparfloxacin in patients with renal failure after a single oral dose of 200 mg

有効 32, やや有効 1, 無効 2 例の結果で, 有効率は 91.4%であった。

呼吸器感染症では有効 31, やや有効 1, 無効 2 例であった。

症例 1 は陳旧性肺結核症に起因する低肺機能にてレスピレーター装着中の患者の急性咽頭炎, 症例 2 は急性気管支炎例でいずれも有効であったが, 起炎菌は不明であった。症例 3, 4 は肺炎例である。症例 3 は基礎に進行性脊髄筋萎縮症を有するため歩行が不能となり長期臥床を余儀なくされている患者で, 胸部 X 線上下中下肺野, 左中肺野に浸潤影の出現をみたものである。本剤 200 mg を 7 日間使用し異常陰影の消失を得ている。症例 4 は頸椎損傷後四肢麻痺となった症例の左下葉の肺炎で, 200 mg 14 日間の内服を行い臨床症状と胸部 X 線所見の改善をみた。この 2 例はいずれも起炎菌は不明であった。症例 5 から 8 までは慢性気管支炎の急性増悪例である。症例 5 は基礎に軽症の重症筋無力症を有している患者で, 咳嗽, 膿性痰の出現に対し, CRP が陰性であったが投与したもので, 治療 5 日目より発熱, CRP も 0.59, 8.64 mg/dl と増悪し無効であった。症例 6 と 7 は同一症例でいずれも起炎菌は *S. pneumoniae* で有効であったが, 症例 6 は消失, 症例 7 は不変であった。症例 8 は *H. parahaemolyticus* が検出され, 本剤により喀痰が全く消失したため菌消失とみなした。気管支喘息例は 6 例であるが全例有効であった。症例 9, 10, 13, 14 はいずれも起炎菌不明であった。症例 11, 12 は同一

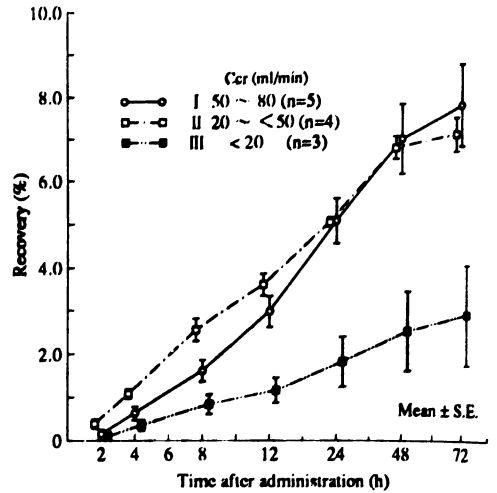


Fig. 4. Urinary excretion of sparfloxacin in patients with renal failure after a single oral dose of 200 mg

症例で, 症例 11 では喀痰より *H. influenzae* が分離され, 症例 12 はそのおよそ 3 ヶ月後に *S. pneumoniae* により再度気道感染をきたしたものである。症例 15 から 20 は肺気腫二次感染例で全例有効であった。症例 17 からは *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* が, 症例 19 からは *H. influenzae* が分離され, その消失をみている。症例 20 は 100 mg を 5 日間使用したが膿性痰と微熱が持続するため 200 mg に増量後病状の好転を得た。気管支拡張症例の 7 例は有効 6, やや有効 1 例であった。症例 21, 24 からは *H. influenzae* が検出され, 本剤 200 mg を 7 日間使用し菌消失を得, 有効であった。症例 22 と 26 は同一症例である。症例 22 では有意な菌は検出されず, 200 mg を 7 日間使用したがわずかな臨床症状の改善を得たとどまりやや有効とした。症例 26 からは *S. pneumoniae* が検出され, 300 mg を 7 日間使用し, 臨床症状, 胸部 X 線所見の改善, 菌の消失を得, 有効であった。症例 27 は有効であったが, 喀痰から分離された *P. aeruginosa* は減少したにとどまった。症例 23, 25 は有効であった。陳旧性肺結核症の 5 例はいずれも有効であった。症例 28 は肺機能低下が高度で, 頻回に気道感染を反復し, 時には重篤な呼吸不全状態に陥り人工呼吸器による呼吸管理を要することもある。微熱, 膿性痰の出現に対し本剤 200 mg を使用したところ, 速やかに臨床症状の改善と菌消失をみた。症例 29 はレスピレーター装着中の患者で, CRP は 0.27 mg/dl と (±) であったが, 膿性痰の出現に対し

Table 3-1. Clinical results of sparfloxacin

Case	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis underlying disease & complication	Isolated* organisms	Invalid preceding therapy	Administration			BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP*	WBC* (/mm ³)	Evaluation		Remarks
						daily dose	dura- tion (days)	total dose (g)					bact. effect	clinical effect	
1.E.M.	56 F	40	acute pharyngitis old tuberculosis	normal flora <i>P. aeruginosa</i>	(-)	100×1 (mg)	7 (days)	0.7 (g)	$\frac{37.5}{36.6}$	$\frac{42}{40}$	$\frac{+}{\pm}$	$\frac{4300}{4100}$	unknown	good	
2.R.S.	37 F	49	acute bronchitis (-)	normal flora normal flora	(-)	100×1	7	0.7	$\frac{37.1}{<37.0}$	$\frac{34}{12}$	-	$\frac{12100}{8700}$	unknown	good	
3.T.H.	63 M	52	pneumonia heart failure & spinal progressive muscular atrophy	normal flora normal flora	(-)	200×1	7	1.4	$\frac{37.2}{36.7}$	$\frac{20}{20}$	$\frac{3+}{2+}$	$\frac{17200}{15000}$	unknown	good	
4.T.Y.	41 M	43	pneumonia tetraplegia	normal flora normal flora	CFIX	200×1	14	2.8	$\frac{38.5}{36.6}$	$\frac{40}{10}$	$\frac{6+}{-}$	$\frac{12900}{4100}$	unknown	good	
5.H.K.	60 F	50	chronic bronchitis + pleurisy myasthenia gravis	normal flora normal flora	(-)	200×1	5	1.0	$\frac{<37.0}{37.8}$	$\frac{4}{8}$	$\frac{-}{+}$	$\frac{6600}{8700}$	unknown	poor	
6.I.A.	84 F	40	chronic bronchitis chronic hepatitis, hypertension & chole lithiasis	⊙ <i>S. pneumoniae</i> normal flora	(-)	200×1	7	1.4	$\frac{37.3}{36.4}$	$\frac{11}{8}$	$\frac{\pm}{-}$	$\frac{2800}{1900}$	eradicated	good	
7.I.A.	84 F	41	chronic bronchitis chronic hepatitis, hypertension & chole lithiasis	⊙ <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i>	(-)	200×1	7	1.4	$\frac{37.0}{36.6}$	$\frac{9}{8}$	$\frac{-}{-}$	$\frac{1900}{1800}$	persisted	good	
8.M.S.	33 F	42	chronic bronchitis (-)	⊙ <i>H. parahaemolyticus</i> (-)	(-)	200×1	7	1.4	$\frac{37.1}{36.3}$	$\frac{26}{16}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{7100}{9800}$	eradicated	good	
9.M.S.	55 F	49	bronchial asthma + RTI (-)	normal flora normal flora	(-)	200×1	6	1.2	$\frac{36.9}{36.4}$	$\frac{35}{27}$	$\frac{3+}{-}$	$\frac{7700}{11300}$	unknown	good	
10.M.K.	62 M	74	bronchial asthma + RTI hypertension, diabetes mellitus & fatty liver	normal flora normal flora	(-)	200×1	7	1.4	$\frac{36.9}{36.0}$	$\frac{6}{3}$	$\frac{\pm}{-}$	$\frac{5600}{5400}$	unknown	good	
11.H.W.	66 M	45	bronchial asthma + RTI (-)	⊙ <i>H. influenzae</i> normal flora	(-)	200×1	7	1.4	$\frac{37.2}{36.6}$	$\frac{2}{3}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{8500}{7100}$	eradicated	good	
12.H.W.	66 M	46	bronchial asthma + RTI (-)	⊙ <i>S. pneumoniae</i> normal flora	(-)	200×1	7	1.4	$\frac{38.2}{36.4}$	$\frac{8}{6}$	$\frac{3+}{-}$	$\frac{11300}{7500}$	eradicated	good	
13.K.H.	79 M	49	bronchial asthma + RTI heart failure & old tuberculosis	normal flora normal flora	(-)	200×1	7	1.4	$\frac{37.8}{36.3}$	$\frac{23}{22}$	$\frac{2+}{-}$	$\frac{12100}{7700}$	unknown	good	
14.J.I.	74 M	46	bronchial asthma + RTI old tuberculosis bronchial asthma	normal flora normal flora	(-)	200×1	7	1.4	$\frac{37.1}{36.4}$	$\frac{14}{10}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{9400}{8400}$	unknown	good	
15.K.K.	61 F	40	pulmonary emphysema + RTI (-)	normal flora normal flora	(-)	200×1	7	1.4	$\frac{37.3}{36.7}$	$\frac{4}{3}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{6200}{5600}$	unknown	good	
16.T.M.	70 M	55	pulmonary emphysema + RTI cerebral infarction	normal flora normal flora	(-)	200×1	7	1.4	$\frac{38.5}{<37.0}$	$\frac{6}{7}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{5000}{5100}$	unknown	good	

* before therapy
after therapy

⊙ : causative organism(s) RTI : respiratory tract infection

Table 3 - 2. Clinical results of sparflloxacin

Case	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis underlying disease & complication	Isolated* organisms	Invalid preceding therapy	Administration			BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP* (mm ³)	WBC* (/mm ³)	Evaluation		Remarks
						daily dose	dura- tion	total dose					bact. effect	clinical effect	
17. O.I.	62 M	46	pulmonary emphysema + RTI larynx cancer, prostate hypertrophy	⊙ <i>H. influenzae</i> ⊙ <i>B. catarrhalis</i> ⊙ <i>S. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> normal flora	(-)	200×1 (mg)	7 (days)	1.4 (g)	36.6 36.6	6 8	± -	6900 6200	eradicated	good	
18. S.A.	69 M	55	pulmonary emphysema + RTI gastric cancer, diabetes mellitus heart failure	normal flora <i>P. aeruginosa</i>	(-)	200×1	7	1.4	36.9 36.3	7 5	+ -	7500 4900	unknown	good	
19. T.T.	61 M	54	pulmonary emphysema + RTI pulmonary emphysema	⊙ <i>H. influenzae</i> normal flora	(-)	200×1	7	1.4	37.2 <37.0	18 8	3+ -	12800 6700	eradicated	good	GOT ↑ GPT ↑
20. Y.W.	70 M	46	pulmonary emphysema + RTI chole lithiasis	normal flora normal flora	(-)	100×1 200×1	5 5	1.5	37.2 36.8	6 8	+ -	7400 6000	unknown	good	
21. Y.D.	68 F	62	bronchiectasis bronchial asthma	⊙ <i>H. influenzae</i> normal flora	(-)	200×1	7	1.4	37.3 36.8	17 15	+ -	7200 5000	eradicated	good	
22. K.K.	72 M	41	bronchiectasis (-)	normal flora normal flora	(-)	200×1	7	1.4	38.0 37.2	137 90	3+ 2+	9300 6800	unknown	fair	
23. K.K.	64 M	64	bronchiectasis old tuberculosis	not detected normal flora	(-)	200×1	7	1.4	38.0 36.3	114 115	5+ 4+	5500 4600	unknown	good	
24. Y.K.	57 M	53	bronchiectasis (-)	⊙ <i>H. influenzae</i> normal flora	(-)	200×1	7	1.4	37.6 <37.0	20 10	3+ ±	7200 4700	eradicated	good	
25. K.N.	55 F	-	bronchiectasis fatty liver	normal flora not detected	(-)	200×1	14	2.8	37.2 36.7	15 31	± -	6600 5400	unknown	good	
26. K.K.	72 M	42	bronchiectasis (-)	⊙ <i>S. pneumoniae</i> normal flora	(-)	300×1	7	2.1	38.0 <37.0	77 78	3+ 2+	9700 9500	eradicated	good	
27. M.W.	79 F	41	bronchiectasis (-)	⊙ <i>P. aeruginosa</i> ⊙ <i>P. aeruginosa</i>	(-)	200×1	14	2.8	37.3 36.5	148 25	2+ -	9900 4900	decreased	good	
28. K.Y.	56 M	56	old tuberculosis + RTI old tuberculosis heart failure	⊙ <i>K. oxytoca</i> normal flora	(-)	200×1	7	1.4	37.1 36.6	76 71	2+ +	4900 4400	eradicated	good	
29. C.I.	74 F	27	old tuberculosis + RTI heart failure	⊙ <i>P. aeruginosa</i> ⊙ <i>A. anitratus</i> <i>P. aeruginosa</i>	(-)	200×1	7	1.4	37.0 36.3	65 64	± -	7300 6300	decreased	good	
30. J.N.	63 F	39	old tuberculosis + RTI (-)	normal flora normal flora	(-)	200×1	7	1.4	37.9 <37.0	76 40	2+ -	7100 4500	unknown	good	osmo ↑
31. K.M.	70 F	31	old tuberculosis + RTI (-)	⊙ <i>B. catarrhalis</i> ⊙ <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	(-)	200×1	7	1.4	38.5 36.6	80 50	3+ ±	7200 6400	decreased	good	
32. K.I.	60 F	35	old tuberculosis + RTI (-)	⊙ <i>H. influenzae</i> (-)	(-)	200×1	7	1.4	38.3 36.2	53 35	3+ +	10500 6500	eradicated	good	

* before therapy
after therapy

⊙ : causative organism(s)

Table 3-3. Clinical results of sparfloxacin

Case	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis underlying disease & complication	Isolated* organisms	Invalid preceding therapy	Administration			BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP* (/mm ³)	WBC* (/mm ³)	Evaluation		Remarks
						daily dose	dura- tion (days)	total dose (g)					bact. effect	clinical effect	
31.S.S.	77 F	37	atypical mycobacterial disease+RTI (-)	not detected normal flora	(-)	200x1 (mg)	7 (days)	1.4 (g)	37.5 36.8	35 22	3+ ±	8200 5400	unknown	good	
34.B.N.	69 M	41	pyothorax old tuberculosis	normal flora normal flora	(-)	200x1	7	1.4	38.1 38.2	14 18	5+ 5+	5800 4700	unknown	poor	
35.K.A.	73 F	40	acute cystitis cerebral infarction, renal failure, osteoporosis	⊙ <i>K. oxytoca</i> (-)	(-)	100x1	4	0.4	36.9 36.6	5	+ -	4700 4500	eradicated	good	

* before therapy
after therapy ⊙ : causative organism(s)

て本剤を投与したもので、*P. aeruginosa* は残存したものの、*A. anitratus* は消失した。症例 31 もレスピレーター装着中の患者で、発熱、膿性痰が出現し、喀痰からは *B. catarrhalis* と *P. aeruginosa* が検出されたものであったが、*P. aeruginosa* は残存したが有効であった。症例 32 は *H. influenzae* による急性増悪で、治療終了時全く痰は喀出されず菌消失とした。症例 33 は非定型抗酸菌症に気道感染をきたしたもので有効であった。症例 34 は肺結核症にて左上葉切除後、慢性的膿胸となったもので、本剤 200 mg 7 日間使用したが 38°C 以上の発熱と膿性痰が持続し、胸部 X 線所見の増悪もみため、無効とした。起炎菌は不明であった。

尿路感染症の症例 35 は慢性腎不全にて管理中に脳梗塞を発症し、それ以後体動不能となった老人の急性膀胱炎で、本剤 100 mg 4 日間の使用で、臨床症状の改善と分離された *K. oxytoca* の消失を得、有効であった。

疾患別の効果をみると Table 5 のごとく有効以上の有効率は呼吸器感染症 91.2%、全体で 91.4% と極めて高い結果となった。慢性気道感染症においても 30 例中 27 例、90.0% と高い有効率となった。

起炎菌判明 16 例の細菌学的効果は消失 12、減少 3、不変 1 で除菌率は 75.0% であった。*H. influenzae* 6 株、*K. oxytoca* 2 株、*B. catarrhalis* 2 株、*H. parahaemolyticus* 1 株、*A. anitratus* 1 株はすべて消失し、*S. pneumoniae* 5 株中 4 株消失、1 株存続、*P. aeruginosa* 3 株中 1 株減少、2 株不変という結果であった。

2) 副作用

臨床的な副作用は特になく、検査成績上 GOT・GPT の上昇 (症例 19)、好酸球増多 (症例 30) をそれぞれ 1

例で認めたがいずれも軽度のものであった。

症例 3, 10, 25 で肝機能障害がみられるが、治療前から存在し本剤との関連はないと考えられる。症例 19 と 33 で好酸球が各々 0→7%, 2→9% と上昇しているが、実数で 500/mm³ 未満であり異常とはしなかった。症例 10, 21 の好酸球増多は基礎疾患 (気管支喘息) に伴うものである。症例 35 の腎機能障害も基礎疾患 (慢性腎不全) によるものである。症例 6, 7 の白血球数は常時低値を示しており、本剤によるものではない。

III. 考 按

SPFX を慢性気道感染症例 2 例に対し 200 mg を経口投与した場合の最高血中濃度はそれぞれ 1.42 μg/ml (12 時間後)、1.71 μg/ml (8 時間後) で、新薬シンポジウムにおける他施設の成績²⁾ と変わらないものであった。これはニューキノロン剤としては中等度の血中濃度といえる。一方、その最高喀痰中濃度は各々 2.05 μg/ml、1.28 μg/ml で最高血中濃度に対する比率は、144.4%、74.9% で極めて高いものであった。この事は気道感染症の治療に対して極めて有用であると考えられ、われわれの臨床成績を裏付けるものである。

又、種々の腎機能障害患者に本剤 200 mg を経口投与した際の血中濃度、尿中排泄率を測定し Ccr 50 ml/min 以上 (I 群)、Ccr 20~49 ml/min (II 群)、Ccr 20 ml/min 未満 (III 群) に分類し検討したが、最高血中濃度は I 群 7.2 時間、II 群 5.0 時間、III 群 4.7 時間に得られ、それぞれ 1.50、1.63、1.54 μg/ml で、T_{1/2} β は各々 17.5、20.2、17.3 時間、AUC も 39.4、44.7、39.5 μg・h/ml と各群間に大差がみられなかった。尿中排泄率は 72 時間までで I 群 7.86%、II 群 7.15%、III

Table 4 - 1. Laboratory findings of sparfloxacin treatment

Case no.		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (I.U.)	T. Bil (mg/dl)	Ht (%)	Platelets (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Direct Coombs
1	B	14	0.5	16	8	475	0.2	30.1	34.7	4300	1	(-)
	A	18	0.5	18	10	550	0.2	30.2	31.3	4100	6	
2	B	11	0.6	14	9	200	0.2	34.2	25.9	12100	0	(-)
	A	11	0.5	20	14	201	0.2	37.4	30.4	6700	3	
3	B	18	0.3	127	48	431	0.8	32.9	34.0	17200	0	(-)
	A	20	0.5	187	70	564	2.0	33.0	31.4	15000	0	
4	B	10	0.3	25	10	174	0.5	37.4	11.8	12900	0	(-)
	A	17	0.5	17	15	232	0.3	40.4	21.1	4100	3	
5	B	18	0.5	18	16	310	0.5	39.2	23.6	6600	3	(-)
	A	12	0.6	16	12	283	0.7	40.2	23.3	8700	1	
6	B	14	0.5	31	6	127	0.5	32.9	12.0	2600	1	(-)
	A	17	0.5	26	7	127	0.2	33.0	14.7	1900	5	
7	B	16	0.5	28	8	148	0.2	33.4	11.8	1900	4	(-)
	A	17	0.5	28	7	136	0.2	31.1	14.2	1800	4	
8	B	11	0.6	44	42	256	0.3	42.6	18.9	7100	0	(-)
	A	13	0.7	17	13	194	0.4	41.9	23.8	9800	0	
9	B	21	0.8	24	14	159	0.8	39.4	15.4	7700	1	(-)
	A	19	0.8	30	20	169	0.3	39.0	26.1	11300	0	
10	B	13	0.8	36	42	138	0.4	40.9	12.3	5600	8	(-)
	A	20	1.0	38	50	144	0.6	45.6	15.5	5400	12	
11	B	11	0.5	12	2	174	0.7	41.9	25.1	8500	3	(-)
	A	16	0.8	13	7	163	0.8	44.7	27.4	7100	0	
12	B	15	0.6	31	42	237	0.9	41.6	28.5	11300	4	(-)
	A	16	0.8	27	36	260	0.4	42.2	28.8	7500	1	
13	B	21	0.8	17	6	166	0.6	42.8	15.7	12100	0	(-)
	A	18	0.7	19	2	138	0.4	42.0	27.3	7700	2	
14	B	17	0.7	18	10	187	0.5	51.1	20.6	9400	6	(-)
	A	13	0.8	13	12	128	0.5	45.9	17.0	8400	5	
15	B	16	0.5	27	8	220	0.4	44.7	27.1	6200	0	(-)
	A	16	0.5	23	9	190	0.6	41.6	29.2	5600	1	
16	B	21	0.7	15	13	130	0.4	43.2	17.4	5000	3	(-)
	A	21	0.8	18	16	170	0.4	42.8	22.0	5100	5	
17	B	23	0.9	21	13	191	0.7	39.4	24.6	6900	7	(-)
	A	24	1.0	17	14	174	0.4	39.0	27.2	6200	0	
18	B	13	0.5	17	8	205	0.3	42.7	12.9	7500	2	(-)
	A	14	0.6	16	7	175	0.3	40.7	11.6	4900	3	
19	B	9	0.8	19	17	281	1.1	46.7	18.4	12800	0	(-)
	A	17	0.8	49	53	255	0.3	40.7	25.3	6700	7	
20	B	18	0.7	27	12	161	0.4	34.4	18.3	7400	2	(-)
	A	19	0.9	22	18	148	0.2	35.1	21.8	6000	0	
21	B	16	0.3	18	8	117	0.3	34.3	26.8	7200	4	(-)
	A	13	0.6	18	9	117	0.2	37.3	28.0	5000	11	
22	B	23	0.6	16	3	220	0.5	36.1	18.7	9300	2	(+) (+)
	A	21	0.7	17	3	216	0.3	35.8	19.3	6800	6	

B : before therapy A : after therapy

Table 4-2. Laboratory findings of sparfloxacin treatment

Case no.		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (I.U.)	T. Bil (mg/dl)	Ht (%)	Platelets (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Direct Coombs
23	B	13	0.6	12	12	163	0.2	33.9	36.2	5500	4	
	A	10	0.5	15	16	153	0.2	31.8	33.8	4600	5	(-)
24	B	16	0.8	19	8	246	0.4	41.3	20.7	7200	0	(-)
	A	16	0.9	21	9	244	0.4	41.3	24.8	4700	0	(-)
25	B	18	0.6	21	35	296	0.2	39.8	21.1	6600	2	(-)
	A	14	0.6	19	31	343	0.3	38.5	22.5	5400	2	(-)
26	B	21	0.9	25	6	230	0.4	38.5	22.6	9700	1	(-)
	A	24	1.2	27	7	218	0.2	36.9	23.5	8500	0	(-)
27	B	34	0.7	16	7	176	0.1	36.2	26.2	9900	1	(-)
	A	22	0.5	18	5	159	0.2	33.5	25.9	4900	2	(-)
28	B	9	0.6	15	9	256	0.3	38.0	11.6	4900	0	
	A	10	0.6	16	10	271	0.2	36.9	11.5	4400	2	(-)
29	B	19	0.4	28	23	260	0.2	37.2	25.1	7300	2	(-)
	A	19	0.4	22	11	254	0.2	34.7	23.2	6300	3	(-)
30	B	14	0.6	22	11	217	0.4	35.2	16.9	7100	3	
	A	14	0.5	21	12	229	0.3	32.8	17.2	4500	17	(-)
31	B	26	0.7	13	6	189	0.6	25.3	26.5	7200	1	(-)
	A	22	0.8	13	5	189	0.2	24.8	29.3	6400	4	(-)
32	B	24	0.5	14	6	241	0.3	36.3	25.0	10500	0	
	A	16	0.5	13	8	236	0.2	36.2	28.0	6500	1	(-)
33	B	17	0.4	13	10	161	0.1	30.5	28.6	8200	2	
	A	16	0.5	14	2	157	0.1	32.3	35.3	5400	9	(-)
34	B	18	0.8	20	11	169		30.3	18.2	5800	3	(-)
	A	20	0.9	14	6	172		31.0	21.8	4700	6	(-)
35	B	39	3.1	19	8	254	0.2	30.1	30.7	4700	2	
	A	42	3.2	18	12	242	0.3	29.9	29.7	4500	1	(-)

群 2.91%と腎機能高度障害例で低値を示した。以上のことは本剤の主たる排泄経路は胆道と考えられ、腎機能障害者においてもさほど使用量、使用間隔の考慮は必要ないと思われるが、血液透析導入例の体内動態については不明であり、今後さらに検討を要すると思われる。

呼吸器感染症 34 例、尿路感染症 1 例に使用した結果は有効 32 例、やや有効 1 例、無効 2 例で、全体の有効率は 91.4%であり、慢性気道感染症においても 30 例中 27 例有効、90.0%と極めて高い有効率を示した。慢性気道感染症の主たる起炎菌である *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *P. aeruginosa* に対して強い抗菌力を示し、特に *S. pneumoniae* に対して既存のニューキノロン剤に比して優れており、喀痰中移行も極めて良好で、高い血中濃度、喀痰中濃度が長時間維

持されることなどから妥当な結果と思われる。

副作用として検査成績上 GOT・GPT の上昇、好酸球増多を各々 1 例で認めたが軽度なものであり安全性も高い薬剤といえる。

文 献

- 1) Nakamura S, et al.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AT-4140, a new broad-spectrum quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1167~1173, 1989
- 2) 上野一恵, 原 耕平, 河田幸道: 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

Table 5. Overall clinical efficacy of sparfloxacin

Infection	No. of cases	Global judgement					Overall effectiveness (%)
		excellent	good	fair	poor	undetermined	
RTI	34	0	31	1	2		31/34(91.2)
Acute pharyngitis	1		1				1/1
Acute bronchitis	1		1				1/1
Pneumonia	2		2				2/2
Chronic bronchitis	4		3		1		27/30(90.0)
Bronchial asthma + RTI	6		6				
Pulmonary emphysema + RTI	6		6				
Bronchiectasis + RTI	7		6	1			
Old tuberculosis + RTI	5		5				
Atypical mycobacterial disease + RTI	1		1				
Pyothorax	1				1		
UTI	1	0	1	0	0		1/1
Total	35	0	32	1	2		32/35(91.4)

RTI : respiratory tract infection

UTI : urinary tract infection

CLINICAL PHARMACOLOGY AND EFFICACY OF SPARFLOXACIN

Nobuki Aoki, Yoshimaru Usuda, Yutaka Koda and Tetsuya Takasawa
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
1-27 Nishiariake-cho, Niigata 950-21, Japan

Nobuto Wakabayashi, Seiichi Hayashi, Isao Nitta and Chizuko Honma
Pharmacy, Shinrakuen Hospital

Kyoko Watanabe
Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

We studied a newly developed oral quinolone antimicrobial agent, sparfloxacin (SPFX), and obtained the following results.

1) Serum and sputum levels of SPFX were determined after oral administration of SPFX 200 mg to 2 patients with chronic obstructive pulmonary disease, and serum and urine levels of SPFX were determined after similar administration to 12 patients with various degrees of renal function.

The peak level of the drug in one patient with chronic obstructive pulmonary disease was 1.42 $\mu\text{g/ml}$ in serum and 2.05 $\mu\text{g/ml}$ in sputum, and in the other patient was 1.71 $\mu\text{g/ml}$ in serum and 1.28 $\mu\text{g/ml}$ in sputum. Peak sputum to serum level ratio was 144.4% and 74.9% respectively. The patients with renal failure were classified according to creatinine clearance (Ccr) values into Group I ($n=5$, $50 \leq \text{Ccr} < 80$ ml/min), Group II ($n=4$, $20 \leq \text{Ccr} < 50$ ml/min), and Group III ($n=3$, $\text{Ccr} < 20$ ml/min). The SPFX pharmacokinetic parameters did not differ greatly among the three groups. $T_{m,s}$ ranged from 4.7 to 7.2 h, $C_{m,s}$ from 1.50 to 1.63 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ from 17.3 to 20.2 h, and $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ from 39.4 to 44.7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. The total urinary elimination rate was 7.86% in Group I, 7.15% in Group II and 2.91% in Group III, indicating a renal function-related decrease in a elimination rate.

2) SPFX was used to treat 34 patients with respiratory tract infections and 1 patient with urinary tract infection. Clinical response was good in 32, fair in 1 and poor in 2 patients. Laboratory tests revealed elevation of GOT and GPT in one case, and eosinophilia in another case. No side effects caused by the drug were observed.