

呼吸器感染症における sparfloxacin の 使用経験ならびに薬物動学的検討

高本正祇・北原義也・石橋凡雄・篠田 厚

国立療養所大牟田病院内科*

新しく開発されたニューキノロン系合成抗菌剤 sparfloxacin を 8 名の呼吸器感染症の患者に使用し、その臨床的有用性を検討した。さらに、比較的高齢者における本剤の血中濃度を測定した。

対象とした呼吸器感染症は 26~80 歳、男性 4 例、女性 4 例の計 8 例である。その内訳は肺炎 3 例、慢性気管支炎 3 例、気管支拡張症 2 例であり、本剤 1 回 200 mg を 1 日 1 回、7~28 日間服用させた。

その結果、臨床効果は著効 1 例、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 1 例で有効率は 75.0%であった。起炎菌として *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 1 株が検出されたが、いずれも本剤投与により除菌された。1 例に Al-P の軽度上昇が認められた他は、本剤によると思われる副作用は認められなかった。

高齢者における血中濃度については、66~84 歳の慢性呼吸器疾患 6 例に本剤 200 mg を食後内服時に経時的に測定した。その結果、 C_{max} は $0.90 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ 、 T_{max} は 6.0 ± 1.3 時間、 $T_{1/2}$ は 17.8 ± 5.1 h、 $AUC_{0-\infty}$ は $23.6 \pm 6.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

Key words: Sparfloxacin, SPFX, ニューキノロン剤, 呼吸器感染症, 血中濃度

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の合成抗菌剤¹⁾、グラム陽性菌をはじめグラム陰性菌、嫌気性菌などに幅広い抗菌スペクトルを有し、強い抗菌力を示す。また本剤は血中濃度の半減期が非常に長い ($T_{1/2}$, 約 16~17 h) という特長を有し、1 日 1 回の投与で治療が可能でありコンプライアンスの面より考えても使用しやすい。

今回われわれは本剤を呼吸器感染症に使用する機会を得、また本剤の血中濃度の推移を検討する機会を得たので報告する。

I. 対象と方法

1) 臨床的検討

平成 1 年 12 月より平成 2 年 10 月の間に国立療養所大牟田病院にて治療を受けた呼吸器感染症のうち 8 例に本剤を使用した。男性 4 例、女性 4 例、年齢は 26 歳より 80 歳、感染症病名は肺炎 3 例、慢性気道感染症 5 例 (慢性気管支炎 3 例、気管支拡張症 2 例) で重症度分類では軽症 6 例、中等症 2 例であった。

本剤 1 日 1 回 200 mg 投与、投与期間は 7 日より 28 日、総投与量は 1.4 g より 5.6 g であった。臨床的に判

定された起炎菌は、単独菌として *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* が分離された。本剤投与の前後に RBC, Hb, Ht, WBC, 白血球分類 (Stab., Seg., Eosino., Baso., Lymph., Mono.), Plt. などの血液検査, GOT, GPT, Al-P, LDH, γ -GTP, d-Bil, t-Bil, Cholest. などの肝機能検査, BUN, S-creatinine などの腎機能検査, 血清電解質 (Na, K, Cl), 尿所見などを可能な限り測定した。効果判定は咳嗽, 喀痰, 発熱, 胸部 X 線所見, WBC, CRP などの自覚所見を総合的に判定した。

2) Sparfloxacin 血漿中濃度測定

慢性呼吸器疾患で入院中の患者で現在感染所見を有せず、抗菌性薬剤を使用していない症例 6 例について本剤 200 mg を投与し、投与後 2, 4, 6, 8, 24 時間後に採血し、*Escherichia coli* Kp 株を検定菌とする agar well 法に準じて測定した。また本剤投与前に血清 Alb, GOT, GPT, BUN, S-creatinine を測定し肝機能および腎機能と本剤の血漿中濃度との関係も検討した。

II. 成績

1) 臨床成績 (Table 1)

全症例の総合臨床成績は、著効 1 例、有効 5 例、やや

*〒837 大牟田市大字橋 1044-1

Table 1. Clinical results of sparfloxacin

Case	Age Sex	BW (kg)	Diagnosis		Severity	Treatment			Isolated organism*	BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP* (/mm ³)	WBC* (/mm ³)	Evaluation		Adverse reactions
			Underlying disease or complication			daily dose (mg×time)	duration (days)	total dose (g)						bacteri- ological	clinical	
1	80 F	44	chronic bronchitis (acute exacerbation)	mild	200×1	13	2.6	⊙ <i>P. aeruginosa</i>	36.9	—	1+	4700	eradicatd	good	none	
			myeloma (IgA)					(-)	36.6	—	—	3000				
2	28 F	54	bronchiectasis	mild	200×1	14	2.8	⊙ <i>S. aureus</i>	37.3	—	1+	7900	eradicatd	good	none	
			middle lobe syndrome					normal flora	<37.0	—	—	5400				
3	76 M	64	chronic bronchitis (acute exacerbation)	moderate	200×1	14	2.8	<i>P. aeruginosa</i>	<37.0	—	3+	6200	unknown	good	none	
			chronic bronchitis					<i>P. aeruginosa</i>	<37.0	11	1+	4300				
4	63 M	54	pneumonia	mild	200×1	14	2.8	normal flora	<37.0	21	1+	4800	unknown	good	none	
			chronic bronchitis					not done	<37.0	14	—	4400				
5	55 F	50	pneumonia	mild	200×1	14	2.8	<i>S. marcescens</i>	<37.0	17	±	4700	unknown	poor	AI-P†	
			chronic bronchitis					<i>S. marcescens</i>	<37.0	9	±	3400				
6	68 M	49	pneumonia	mild	200×1	14	2.8	normal flora	37.2	38	4+	7100	unknown	excellent	none	
			chronic bronchitis					<i>P. cepacia</i>	36.6	29	—	5700				
7	63 F	42	chronic bronchitis (acute exacerbation)	mild	200×1	28	5.6	normal flora	37.4	10	1+	5300	unknown	fair	none	
			bronchial asthma					<i>S. marcescens</i>	36.8	11	—	4800				
8	56 M	52	bronchiectasis	moderate	200×1	7	1.4	not done	—	31	2+	9000	unknown	good	none	
			chronic bronchitis					not done	—	22	-	4900				

*before therapy

⊙ causative organism

after therapy

有効1例、無効1例で有効率は75%であった。肺炎の3例では、著効1例、有効1例、無効1例であった。慢性気道感染症5例では、有効4例、やや有効1例であった。臨床的に判定された分離起炎菌は、*S. aureus*と*P. aeruginosa*であり、ともに消失した。副作用は全例に認められず、臨床検査値異常は(Table 2)、1例にAI-Pの軽度上昇が見られたが(215→234)、本剤投与終了1ヵ月後には正常(182)に復していた。

以上を総合した有用性では、非常に満足1例、満足5例、まずまず満足1例、不満1例であった。

本剤は軽症または中等症の呼吸器感染症に有用な薬剤であると思われた。

2) Sparfloxacin 血漿中濃度 (Table 3, 4, 5)

6例全体の平均年齢は75.2歳(66~84歳)で比較的高齢者の成績であるが、全体の平均で見ると、投与2時間後は0.21±0.19 μg/ml、4時間後は0.67±0.22 μg/ml、6時間後は0.87±0.26 μg/ml、8時間後は0.76±0.21 μg/ml、24時間後は0.39±0.09 μg/mlで

ピークは6時間後に見られる。症例2はBUN; 33, S-creatinine; 1.3で軽度の腎機能不全が存在するが、ピーク値は4時間後に見られ、排泄の遅延は見られない。

C_{max} は0.90±0.25 μg/ml, $T_{1/2}$ は17.8±5.1 h, AUC_{0-24} は13.4±3.4 μg·h/ml, $AUC_{0-∞}$ は23.6±6.1 μg·h/mlであった。

III. 考 案

近年ニューキノロン系抗菌薬の開発が盛んであり、これら薬剤の特長で、β-ラクタム系薬剤に無効の感染症に使用可能なことに加え、最近では抗菌スペクトラムが広がり肺炎球菌を含むグラム陽性菌にも抗菌力を有する薬剤の開発や、血中半減期を長くし、より副作用を少なくすることに開発の方向が向けられている。

Sparfloxacin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、その抗菌力は中村ら¹⁾によると、グラム陽性菌に対するMIC₉₀は0.1~0.78 μg/ml またグラム陰性菌に対しては、0.0125~

Table 2. Laboratory findings of cases treated with sparfloxacin

Case no.		RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential count of WBC					Platelet ($\times 10^4$ / mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	D.Bil. (mg/dl)	T.Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
						baso. (%)	eosino. (%)	neutro. (%)	lymph. (%)	mono. (%)											
1	B	338	10.3	31.2	4700	0	4	74	17	5	20.7	28	11	183	0.1	0.2	13	0.7	143	4.5	104
	A	363	12.0	33.5	3000	0	3	48	42	7	20.4	30	9	180	0.1	0.2	14	0.7	ND	ND	ND
2	B	423	12.4	36.7	7900	0	2	73	24	1	18.4	16	11	133	0.2	0.3	16	0.3	ND	ND	ND
	A	441	12.7	38.9	5400	0	0	59	35	6	20.8	22	15	135	0.3	0.4	14	0.7	ND	ND	ND
3	B	522	16.5	50.2	6200	1	2	72	13	12	18.4	17	11	158	0.4	0.6	16	1.0	ND	ND	ND
	A	486	15.6	47.6	4300	0	1	70	22	7	17.0	21	13	147	0.4	0.7	14	0.8	ND	ND	ND
4	B	381	13.8	41.6	4800	1	2	49	40	8	23.5	25	17	168	0.1	0.3	12	0.4	ND	ND	ND
	A	393	14.4	44.1	4400	0	9	47	35	9	18.2	21	9	135	0.1	0.2	11	0.5	ND	ND	ND
5	B	404	12.4	38.3	4700	0	1	57	37	5	25.2	21	12	215	0.1	0.2	18	0.7	ND	ND	ND
	A	427	14.0	40.5	3400	0	1	66	24	6	20.4	29	15	234	0.2	0.3	16	0.6	ND	ND	ND
6	B	349	11.4	35.5	7100	0	1	68	17	14	22.1	32	19	116	0.2	0.4	11	0.9	144	3.6	111
	A	328	10.4	32.2	5700	2	0	78	18	1	26.9	36	19	101	0.2	0.3	18	1.1	142	4.2	107
7	B	417	14.3	41.8	5300	0	4	72	20	4	17.4	20	18	149	0.2	0.3	17	0.6	141	3.9	104
	A	364	12.1	36.0	4800	0	4	52	43	2	26.3	25	22	103	0.3	0.4	15	0.5	139	4.2	106
8	B	418	13.7	39.5	9000	1	1	80	16	2	23.3	23	15	154	0.1	0.3	15	0.5	138	4.0	105
	A	437	14.1	40.8	4900	0	2	46	49	3	26.1	23	14	146	0.1	0.2	18	0.6	144	4.1	109

ND: not done.

B: before treatment

A: after treatment

Table 3. Profile of elderly patients

Case no.	Age · Sex	Alb (g/dl)	GOT (U)	GPT (U)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	78M	3.6	24	16	20	0.6
2	77M	4.1	15	8	33	1.3
3	66F	4.1	20	10	9	0.6
4	84F	3.6	25	16	15	0.6
5	78F	4.1	26	10	13	0.5
6	68F	3.4	13	8	12	0.5
Mean ±SD	75.2 ±6.8	3.82 ±0.32	20.5 ±5.47	11.33 ±3.72	17.0 ±8.65	0.68 ±0.31

Table 4. Plasma levels of sparfloxacin in elderly patients after a single oral administration of sparfloxacin 200 mg

Case no.	Age	Sex	Plasma level (μ g/ml)				
			2h	4h	6h	8h	24h
1	78	M	0.38	0.94	1.18	0.96	0.47
2	77	M	0.31	0.70	0.68	0.61	0.42
3	66	F	0.43	0.87	1.03	0.72	0.40
4	84	F	0.02	0.39	0.69	0.81	0.32
5	78	F	0.06	0.68	1.11	0.98	0.50
6	68	F	0.05	0.45	0.55	0.45	0.25
Mean ±SD			0.21 ± 0.19	0.67 ± 0.22	0.87 ± 0.26	0.76 ± 0.21	0.39 ± 0.09

Table 5. Pharmacokinetic parameter of sparfloxacin

Case no.	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/ml)	AUC _{0-∞} (μg·h/ml)
1	1.18	6	15.6	17.4	27.9
2	0.70	4	27.2	12.2	28.6
3	1.03	6	19.1	14.3	25.4
4	0.81	8	12.1	12.0	17.7
5	1.11	6	15.9	16.5	27.8
6	0.55	6	17.0	8.2	14.3
Mean ±SD	0.90 ±0.25	6.0 ±1.3	17.8 ±5.1	13.4 ±3.4	23.6 ±6.1

1.56 μg/ml の範囲にあると報告している。もちろんこれらの菌には *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., *Branhamella* spp., *Campylobacter* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp. が含まれている。

これらの菌は呼吸器感染症の起炎菌のほとんどが含まれている。

大石ら²⁾は下気道感染症に本剤を投与し、喀痰への移行を検討し、本剤は喀痰への移行が非常に良いと報告している。

今回われわれは呼吸器感染症8例に本剤を使用し、有効率75%を得た。臨床的に判定された分離起炎菌は、*S. aureus* と *P. aeruginosa* であり、ともに消失した。有用性の判定では75%に満足以上が得られた。以上の成績より本剤は軽症ないし中等症の呼吸器感染症には有用な薬剤であると考えられる。

慢性呼吸器疾患の6症例に対して、本剤200mg1回投与時の血漿中薬剤濃度を経時的に測定し、薬物動力学的に検討した。健康成人の成績は報告されているが、これと比較することはいささか問題がある。T_{max} や T_{1/2} の成績が、若年健康成人と比較して延長し、また C_{max} や AUC はやや高値を示しているが、これらの違いが年齢だけによるものかは不明であり、更に検討する必要がある。

金丸ら³⁾は、健康なボランティアに本剤100mgより400mgを投与し、薬物動力学的検討を行っている。それによると、本剤200mg1回投与の場合、C_{max} は、0.65±0.09 μg/ml、T_{max} は 3.83±0.54 h、T_{1/2} は 16.28±0.96 h、AUC_{0-∞} は 15.60±1.93 μg·h/ml と報告している。

また高沢ら⁴⁾はクレアチニン・クリアランスによって腎不全を分類し、それぞれの群について AUC、T_{max}、

C_{max}、T_{1/2}、尿中排泄率を検討し、腎不全群でも上記パラメータに変化は見られず、本剤は主として胆汁中に排泄されるので腎不全症例でも投与量を変更する必要はないと報告している。

今回の症例にも軽度の腎障害を示す例があったが、各パラメータは他の症例との間に変化は見られず、上記報告と一致した成績を得た。今回の症例に肝障害を示す例がなかったため肝障害時の本剤の薬物動力学的検討はされなかった。

以上の成績より本剤は軽症ないし中等症の呼吸器感染症に有用な薬剤であり、また血中半減期が16~17時間と非常に長いので1日1回の投与で十分治療可能であり、コンプライアンスの点より考えても非常に使用しやすい薬剤であると思われる。

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) Oishi K, Matsumoto K, Nagatake T, Sonoda F and Watanabe K. *In vitro* activity and pharmacokinetics of AT-4140; A therapeutic potential in the lower respiratory tract infection. 30th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Atlanta, Oct., 1990
- 3) Kanamaru M, Nakashima M, Uematsu T and Takikuchi Y : Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers, 28th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Los Angeles.

Oct., 1988

4) Takazawa T, Aoki N and Kouda Y ; Pharmacokinetic study of sparfloxacin in pa-

tients with impaired renal function. 30th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Atlanta, Oct., 1990

CLINICAL TRIAL EXPERIENCE WITH SPARFLOXACIN AGAINST RESPIRATORY INFECTIONS AND PHARMACOKINETIC ANALYSIS

Masahiro Takamoto, Yoshinari Kitahara,
Tsuneo Ishibashi and Atsushi Shinoda
Department of Internal Medicine, National Ohmuta Hospital
1044-1 Tachibana, Ohmuta 837, Japan

Clinical efficacy of sparfloxacin (SPFX), a new quinolone antimicrobial, was evaluated in 8 patients with respiratory infections. The blood concentrations of the agent in elder patients were also measured.

The patients were aged from 26 to 80 years and consisted of 4 males and 4 females. Three had pneumonia, 3 had chronic bronchitis and the rest 2 had chronic bronchiectasis. SPFX was orally administered in a single daily dose of 200 mg for 7 to 28 days.

The clinical response was excellent in 1 case, good in 5, fair in 1, and poor in 1, the efficacy rate being 75%.

One strain each of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* was clinically isolated, but the strains were eradicated by treatment with the agent.

The side effect related to the agent could not be found except a slight elevation in alkaline phosphatase in one case.

To determine the pharmacokinetics in the elderly, 200 mg of SPFX was orally administered to 6 patients aged 66 to 84 years with chronic respiratory diseases, and the blood concentrations were measured periodically after meals. The following pharmacokinetic parameters were obtained: C_{max} , $0.90 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$; T_{max} , 6.0 ± 1.3 hours; $T_{1/2}$, 17.8 ± 5.1 hours, and $AUC_{0-\infty}$ $23.6 \pm 6.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.