腹膜透析患者における sparfloxacin (SPFX) の 薬物動態学的検討

箴 島 明 彦 穴 井 博 史 田 中 弘 加 藤 浩 明
芹 野 良 太 梶 島 成 利 田 村 雅 仁 瀬 川 賀 世 子
高 杉 昌 幸 中 島 康 秀
産業医科大学第2内科

key words : スパルフロキサシン, 腹膜透析患者, 薬物動態

〈要旨〉

肝排泄型ニューキノロン系抗菌剤である sparfloxacin (SPFX) の腹膜透析患者における体内動態を検討した。明らかな肝胆道系障害のない腹膜透析患者8名に本剤200 mgを朝食後に経口投与し、血漿中濃度、透析液中濃度および尿中濃度をHPLC法にて経時的に測定した。個人差が大きかったが、最高血漿中濃度 (C_{max}) は $1.24 \mu\text{g/ml}$ 、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は5.5時間、血漿中消失半減期 ($T_{1/2}$) は34.0時間、血漿中濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は $46.4 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった。健常成人を対象とした場合に比べ、 C_{max} および T_{max} に大差は認めなかったが、 $T_{1/2}$ は延長していた。特に、心機能の低下した症例や高齢者では $T_{1/2}$ や $AUC_{0-\infty}$ の著明な延長および増大を認めた。投与後24時間までの透析液中における回収率は投与量の1%程度と少なく、透析性は極めて低かった。また、自尿を有する症例での48時間尿中回収率は1%程度であり、排泄への寄与はほとんど無視できるものと考えられた。

以上の結果より、腹膜透析患者に SPFX の常用量を単回投与した場合、 $T_{1/2}$ の延長を認めるものの有効かつ安全域血漿中濃度の得られることが明らかとなった。しかしながら、本剤には腹膜透析性がほとんど認められないことより、長期間投与する場合や高齢者および心機能の低下した患者に投与する場合には蓄積性に注意する必要があると考えられた。

Pharmacokinetics of sparfloxacin in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients

Akihiko Osajima, Hirofumi Anai, Hiroshi Tanaka, Hiroaki Kato, Ryota Serino, Narutoshi Kabashima, Masahito Tamura, Kayoko Segawa, Masayuki Takasugi, Yasuhide Nakashima
Second Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, School of Medicine

The pharmacokinetics of sparfloxacin (SPFX) were investigated in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. Doses of 200 mg of SPFX were orally administered to 8 CAPD patients after breakfast, and the time-courses of the drug concentration in the plasma, dialysate and urine were monitored by high-performance liquid chromatography. The pharmacokinetic parameters obtained in this study were as follows: C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$ and $AUC_{0-\infty}$ were $1.24 \mu\text{g/ml}$, 5.5 hr, 34.0 hr and $46.4 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$, respectively. The C_{max} and T_{max} of CAPD patients were not significantly different from those of normal volunteers. However, the $T_{1/2}$ and $AUC_{0-\infty}$ of the patients, especially who were elderly or had heart disease, were markedly prolonged or increased compared to those of normal volunteers. The recovery rate in dialysate was only 1% within the first 24 hr, while the urinary recovery rate in 3 patients was also only 1% within the first 48 hr, suggesting that peritoneal and urinary loss for this drug were minimal.

In conclusion, although effective and safe concentrations of the drugs were obtained when 200 mg of SPFX was orally administered to CAPD patients, its excretion was significantly prolonged. Therefore, drug monitoring is recommended for safe and effective treatment, if administered for a long period.

緒 言

スパルフロキサシン (SPFX; 商品名スパラ, 大日本製薬) は好気性のグラム陽性・陰性菌, 嫌気性菌に対して広範な抗菌スペクトルを有し, 特に既存のニューキノロン系抗菌剤では弱点であった肺炎球菌, マイコプラズマ, クラミジア, 抗酸菌などに対しても強力な抗菌活性を示す¹⁾. 本剤を健康成人に経口投与した際の吸収は良好で, 血中濃度は用量依存性に上昇し, 200 mg 1 回投与時で血中濃度半減期はおよそ 14~16 時間と長い^{2,4)}. また, 他のニューキノロン剤はいずれも腎排泄型であるが, 本剤の主たる排泄経路は肝であることが特徴とされている³⁾.

腎不全患者を対象とした体内動態の検討で, 血液透析患者に投与した場合には保存期腎不全の患者に比較して血中半減期の明らかな延長を認めており, 投与の際には注意を要することが報告されている³⁾. しかし, 腹膜透析 (CAPD) 患者における SPFX の体内動態については知られていない. 今回 CAPD 患者 8 症例を対象にその検討を加えたので報告する.

I. 対象と方法

産業医科大学第 2 内科入院中の CAPD 患者で, 試験の参画に同意の得られた 8 例を対象とした. 年齢, 体重, BUN, クレアチニン, AST, ALT の平均はそれぞれ 52 歳, 57.5 kg, 48 mg/dl, 9.8 mg/dl, 17 IU/l, 13 IU/l であり, 肝障害を認める症例および他の抗菌

剤や消炎鎮痛剤などの本剤の薬物動態に影響を及ぼす薬剤を投与中の症例は除外した (表 1). 方法は朝食後 SPFX 200 mg を服用させ, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間後に採血し血漿中濃度を測定した. また, SPFX 投与直前にバッグ交換を行い, CAPD 排液一部を当日の昼, 夕, 就寝前, 翌日朝, 翌々日朝のバッグ交換時に採取し, その排液中濃度を測定した. 自尿を有する 3 例 (症例 3, 7, 8) においては, 蓄尿の一部を採取し尿中濃度を測定した. 血漿中の SPFX 濃度, 透析液中の SPFX 濃度および尿中 SPFX 濃度は大日本製薬 (株) 開発研究所で HPLC 法にて測定した. 各時間の測定結果および各種薬動力学パラメータについて, 8 名の平均値±標準偏差で表した (文中では平均値のみを示す).

II. 結 果

1. 血漿中濃度の推移

SPFX 単回服用時の血漿中濃度の推移を図に, またその解析より得られた薬動力学パラメータを表 2 に示す. 服用後 4 時間で 1.06 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度に達し, 以後漸減して 24 時間では 0.60 $\mu\text{g/ml}$, 48 時間では 0.33 $\mu\text{g/ml}$ に低下した. 最高血漿中濃度 (C_{max}) は 1.24 $\mu\text{g/ml}$, 最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 5.5 時間, 血漿中消失半減期 ($T_{1/2}$) は 34.0 時間, 血漿中濃度曲線下面積 ($\text{AUC } 0-\infty$) は 46.4 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった. 心疾患を有する症例や高齢者では (症例 2, 5 および 1, 5), 著明な $T_{1/2}$ の延長あるいは $\text{AUC } 0-\infty$ の増大を認めた.

表 1 Characteristics of CAPD patients

Case	Age (year)	Sex	Primary disease	Duration of CAPD (months)	BW (kg)	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	73	F	unknown	1	37.5	20	10	64	6.7
2 ¹⁾	55	F	CGN	55	59.5	17	7	45	13.2
3	38	M	CGN	13	66.5	14	8	35	7.4
4	63	M	unknown	17	64.0	19	11	22	9.0
5 ²⁾	76	M	NS	51	47.0	18	14	54	8.9
6	22	M	CGN	22	70.0	17	23	51	15.7
7	43	M	CGN	1	54.5	18	23	63	12.1
8	49	M	CGN	1	61.0	14	7	52	5.4
mean±SD	52.4±18.3			20.1±21.8	57.5±10.8	17±2	13±6	48±14	9.8±3.5

1) ; with old myocardial infarction 2) ; with dilated cardiomyopathy

CGN ; chronic glomerulonephritis NS ; benign nephrosclerosis

図 Plasma concentrations of sparfloxacin in CAPD patients after a single oral administration of sparfloxacin 200 mg

表 2 Pharmacokinetic parameters of sparfloxacin

Case	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC 0- ∞ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)
1	2.18	4	24.2	72.0
2	1.83	4	30.5	59.9
3	0.80	8	27.4	28.8
4	1.04	12	29.2	50.2
5	0.39	6	96.4	52.0
6	1.03	4	16.2	25.8
7	1.47	2	20.1	33.8
8	1.15	4	27.8	48.5
mean $\pm$ SD	1.24 $\pm$ 0.57	5.5 $\pm$ 3.2	34.0 $\pm$ 25.7	46.4 $\pm$ 15.6
※healthy volunteers	0.865 $\pm$ 0.039	5.3 $\pm$ 0.7	14.7 $\pm$ 0.7	21.1 $\pm$ 1.4

※：文献 4) より引用

表 3 Peritoneal and urinary recovery of sparfloxacin in CAPD patients after a single oral administration of sparfloxacin 200 mg

Case	Dialysate concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)					Cumulative recovery rate (0~24 hr) (%)	Urinary recovery rate (0~48 hr) (%)
	朝~昼	昼~夕	夕~就寝前	就寝前~翌朝	翌就寝前~翌々朝		
1	0.67	0.50	0.65	0.33	—	1.9	—
2	0.43	0.64	0.36	0.56	0.34	2.3	—
3	0.36	0.28	0.23	0.11	0.12	0.7	0.70
4	N.D.	0.43	0.45	0.41	0.44	1.0	—
5	0.18	0.21	0.24	0.25	0.19	0.8	—
6	0.37	0.33	0.25	0.21	0.10	1.3	—
7	0.82	0.61	0.44	0.16	0.17	1.0	0.78
8	0.51	0.43	0.41	0.33	0.13	1.0	1.70
mean $\pm$ SD	0.42 $\pm$ 0.26	0.43 $\pm$ 0.15	0.38 $\pm$ 0.14	0.29 $\pm$ 0.15	0.21 $\pm$ 0.13	1.25 $\pm$ 0.56	1.06 $\pm$ 0.56

2. 透析液中濃度の推移と尿中排泄

SPFX 単回服用後の透析液中濃度の推移、透析液中の回収率および尿中排泄率を表3に示す。投与後昼、夕、就寝前、翌朝のバッグ交換時の濃度はそれぞれ0.42, 0.43, 0.38, 0.29 $\mu\text{g/ml}$ であり、投与後24時間までの回収率は投与量の1%程度と少なかった。翌々日朝の透析液中濃度は0.21 $\mu\text{g/ml}$ であり排泄は持続していた。また、自尿を有する3症例(症例3, 7, 8)で24時間までの尿中排泄は1.30 $\mu\text{g/ml}$ であり、48時間までの尿中回収率は1%程度であった。

III. 考 察

ニューキノロン系抗菌剤であるSPFXは、幅広い抗菌スペクトルを有し、既存の同系薬剤では作用が弱かった肺炎球菌、マイコプラズマ、クラミジア、結核菌、非定型抗酸菌さらにメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対しても強力な抗菌活性を示すといわれている¹⁾。健常成人における本剤の薬動力学的パラメータは、200 mg 食後投与でCmax 0.865 $\mu\text{g/ml}$ 、Tmax 5.34 時間、 $T_{1/2}$ 14.7 時間と $T_{1/2}$ が長く⁴⁾他のニューキノロン剤がいずれも腎排泄型であるのに対し、本剤は主たる排泄が肝であることが特徴とされている³⁾。

一般に腎機能の低下した患者においては、血中半減期の延長など体内動態が健常者と異なることが知られている⁵⁾。本剤の血中濃度および尿中排泄率を腎機能障害を有する症例を対象に検討した結果、 $T_{1/2}$ に大差は認めていないがCcr 20 ml/min 未満の保存期末期腎不全症例においては尿中排泄率の低下を認めている⁶⁾。特に、潜在的腎機能の低下した高齢者では少なくとも1日1回以上の投与間隔とすることが望ましいとされている⁶⁾。さらに血液透析患者に本剤を投与した場合には、 $T_{1/2}$ は非透析日で25.7 時間と高度腎機能障害例に比較して明らかな延長を認め、肝排泄系の薬剤とはいえ投与量の考慮が必要とされている³⁾。CAPD患者を対象とした我々の検討では、血漿中濃度の推移は服用後2~12 時間で最高濃度に達し、以後漸減して24 時間では0.60 $\mu\text{g/ml}$ 、48 時間では0.33 $\mu\text{g/ml}$ に低下した。薬物動態学的パラメータでは、Cmax は1.24 $\mu\text{g/ml}$ 、Tmax は5.5 hr、 $T_{1/2}$ は34.0 hrであった。健常者を対象とした場合に比べると、Cmax とTmax は軽度増加したが、 $T_{1/2}$ は著明に延長しており、薬剤の排泄遅延を認めた⁴⁾。しかしながら、心機能の低下した症例(症例2, 5)を除いて考慮すると $T_{1/2}$ は24.1 hrであり、血液透析患者を対象とした場合³⁾と同程度

の延長を示した。また、投与後24 時間までの透析液中の回収率は1%未満であり、腹膜透析性は極くわずかであった。以上のことより、CAPD 患者においては常用量を単回投与した場合に $T_{1/2}$ の延長は認めるもののほぼ有効かつ安全域血漿中濃度が得られ、従来のofloxacin⁷⁾や pazufloxacin⁸⁾などのニューキノロン剤に比較すると使用量、使用間隔の考慮の必要性は少ないと考えられた。しかしながら、この点に関しては連続投与時の蓄積傾向の有無についてさらに検討を要するものと思われる。また、今回の我々のデータからも本剤には腹膜透析性はほとんどないが、有効かつ安全域血漿中濃度が得られたことより、本薬剤の主排泄が肝胆道系であることが確認された。

今回の研究結果よりCAPD 患者の薬物動態学的パラメータに個人差が認められた。一般に、肝代謝を受ける薬剤を使用する際、その代謝は肝細胞内の薬物代謝酵素活性量と肝血流量に規定され、心不全の患者では代謝酵素活性の低下および肝血流量の低下より代謝クリアランスが低下し血中濃度が高くなることが知られている⁹⁾。本研究においても心機能の低下した例(症例2, 5)では著しい $T_{1/2}$ の延長を認めている。高齢者(症例1, 5)においても $T_{1/2}$ の延長傾向が認められ、松浦ら¹⁰⁾も同様の報告を行っているが、加齢に伴う代謝酵素活性の低下および肝血流量の低下に起因するものと推測される。一方、併用される頻度の高い制酸剤がニューキノロン剤の吸収障害を起こすと報告されており¹¹⁾、それは体内動態の個体間変動要因となりうるが、SPFXについては同系他剤より制酸剤による吸収障害の程度が小さいと報告されている⁴⁾。また、残存腎機能も一要因であると思われるが、自尿を有する症例と無尿の症例とで血漿中濃度の推移に明らかな差を認めず、また尿中排泄も48 時間で1%程度と極くわずかであることよりほとんど無視できるものと考えられた。その他、消化管粘膜の浮腫、胃腸管血流量および胃腸管運動量などの程度にも個体差の原因があると思われるが、詳細は不明である。個人間の差が著明であることより、本剤をCAPD 患者に投与する場合には、さほど投与量に変更の必要性がないとはいえ、慎重な配慮と経過観察が必要と考えられる。

CAPD の最重要合併症である腹膜炎の発生率は継続システムの改良などで減少傾向にあるが、依然重要な感染症の一つである。これまでに腹膜炎に対して、ofloxacin¹²⁾や ciprofloxacin¹³⁾などの経口抗菌剤を用いて治癒せしめたとの報告が散見される。しかしながら、従来のニューキノロン系抗菌剤は腎排泄型であるため常用量の内服では著しく血中濃度が上昇し痙攣等

の副作用の報告¹⁴⁾もある。SPFX の場合には、CAPD 排液への移行が少なかったことより、CAPD 腹膜炎に単独で投与するには無理があると思われるが、しばしば遭遇する出口部感染などには治療効果の面や安全性の面から有用な薬剤と考えられる。

結 語

1) Sparfloxacin の体内動態を腹膜透析患者 8 名において検討した。

2) 常用量を単回投与した場合、ほぼ有効かつ安全域血漿中濃度が得られた。血漿中半減期は健常成人に比べ延長しており、特に高齢者や心機能の低下した患者において顕著であった。

3) 投与後 24 時間までの透析液中の回収率はわずか 1 % であり、また残存腎機能を有する症例での 48 時間までの尿排泄率も 1 % 程度であった。

4) 腹膜透析では従来の ofloxacin や pazufloxacin などのニューキノロン剤に比べると、SPFX の使用量・使用間隔の考慮の必要性は少ないと考えられたが、高齢者や心不全患者に投与する際には注意が必要である。

文献

- 1) 沖本二郎, 中浜 力, 岸本寿男, 木村雅司, 中川義久, 二木芳人, 副島林造: Sparfloxacin の呼吸器感染症に対する臨床的有用性の検討. *Chemotherapy* 39(S4): 306-312, 1991
- 2) 坂下素子, 横川真喜子, 山口俊和, 関根 豊: Sparfloxacin のヒトにおける体内動態. *薬物動態* 6: 43-51, 1991
- 3) 青木信樹, 甲田 豊, 吉川博子, 薄田芳丸: Sparflox-

acin の血液透析患者における体内動態. *Jap J Antibiotics* 48: 999-1002, 1995

- 4) 島田甚五郎, 斉藤 篤, 柴 孝也, 北条敏夫, 加地正伸, 堀 誠治, 吉田正樹, 酒井 紀, 今井健郎, 松本文夫: Sparfloxacin に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 39(S4): 234-243, 1991
- 5) Epiopouls GM: New quinolones: pharmacology, pharmacokinetics, and dosing in patients with renal insufficiency. *Rev Infect Dis* 10(S1): 102-105, 1988
- 6) 青木信樹, 薄田芳丸, 甲田 豊, 高沢哲也: Sparfloxacin の体内動態および臨床成績. *Chemotherapy* 39(S4): 261-271, 1991
- 7) Chan MK, Chau PY, Chan WWN: Ofloxacin pharmacokinetics in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 28: 277-280, 1987
- 8) 石田祐一郎, 桜井 馨, 今井健郎, 松本文夫: CAPD(持続式携帯型腹膜透析)患者における pazufloxacin 体内動態. *日本化学療法学会誌* 43: 547-549, 1995
- 9) 橋本敬太郎, 辻本豪三: 心不全時の薬物動態, 臨床の実験アプローチ. *臨床薬理の進歩* 9: 45-58, 1989
- 10) 松浦 徹, 足立 暁, 鈴木幹三, 山本俊幸: Sparfloxacin の高齢者における基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 39(S4): 287-290, 1991
- 11) 柴 孝也, 斉藤 篤, 島田甚五郎, 加地正伸, 堀 誠治, 吉田正樹, 酒井 紀: 健常人における Fleroxacin の胃腸管吸収に及ぼす制酸剤の影響. *Chemotherapy* 38(S2): 344-349, 1990
- 12) Chan MK, Chau PY, Chan WWN: Oral treatment of peritonitis in CAPD patients with ofloxacin. *Nephrol Dial Transplant* 2: 194-197, 1988
- 13) Scott AC, Fleming LW, Stewart WK: Efficacy of ciprofloxacin in treatment of CAPD peritonitis. *Eur J Clin Microbiol* 6: 599, 1987
- 14) Hancock K, Hulme B: Treatment of CAPD peritonitis with oral ciprofloxacin. *Nephrol Dial Transplant* 4: 759, 1989