

呼吸器感染症における T-3262 の臨床的検討

真宗るり子・大野 勲・井田士朗・滝島 任
東北大学第一内科*

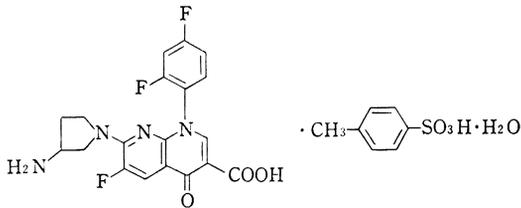
新たに開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 を、8名の呼吸器感染症の患者に使用し、その臨床的有用性を検討した。さらに投与患者における本剤の血中濃度及び喀痰濃度を調べた。

急性増悪を来した8名の慢性呼吸器疾患患者（慢性気管支炎3例、気管支喘息2例、肺気腫3例）に、本剤を1回 150~300 mg、1日2~3回、2~3週間内服させた。その結果、細菌学的効果については、起炎菌の証明された全例で除菌され、症状の軽快、検査所見の改善などの臨床効果を含めて総合判定した結果8例すべて有効であった。又、1例に GOT、GPT の軽度上昇が認められた他は、本剤によると思われる自他覚的副作用は認められなかった。

血中および喀痰中濃度については、2例に本剤 300 mg 食後内服後経時的に測定した。その結果、血中最高濃度は 0.58 $\mu\text{g/ml}$ （2時間後）と 0.3 $\mu\text{g/ml}$ （4時間後）であり、喀痰中最高濃度は 0.115 $\mu\text{g/g}$ （2~4時間）と 2.7 $\mu\text{g/g}$ （4~6時間）であった。

Key words: T-3262, ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤, 呼吸器感染症

T-3262 は富山化学工業（株）で開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤である（Fig. 1）。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有している¹⁾。



(±)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid *p*-toluenesulfonate hydrate

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

今回、我々は、8例の慢性呼吸器感染症に本剤を投与し、その有効性と安全性について検討した。また投与患者における本剤の血中濃度および喀痰濃度も測定したので合わせて報告する。

I. 方 法

1. 臨床的検討

1) 研究対象

治療対象者は 26~78 歳までの 8 名（男 6 名、女 2 名）で、昭和 61 年 2 月から 5 月にかけて入院あるいは外来通院した患者である。

2) 投与方法

T-3262（1錠 150 mg）を1日 450~900 mg、分2~3で食後経口的に投与した。投与日数は2~3週間であった。

3) 喀痰培養

起炎菌を決めるに際し、喀痰定量培養法により原則として 1×10^7 CFU/ml 以上の菌数を示す菌種を起炎菌とみなした²⁾。

4) 総合臨床効果の判定

判定基準は症状の軽快（呼吸困難の消失、喀痰量の減少あるいは消失、胸部 X 線陰影の改善、血沈、CRP、白血球数の正常化など）を指標にして決めた。すなわち、1週間以内に、症状、検査所見が改善し、細菌学的効果も見られた場合「著効」、1週間以上要した場合「有効」、症状、検査所見の改善または起炎菌に対する効果のいずれかが認められた場合「やや有効」、ともに効果がなかった場合「無効」とした。

2. 血中および喀痰中濃度測定

投与患者 2 例について本剤 300 mg を食後に内服後、経時的に静脈採血（2, 4, 6 hr）と蓄痰（0~2, 2~4, 4~6, 6~8 hr）をし、血清中及び喀痰中の T-3262 の濃度を富山化学工業（株）総合研究所に依頼し測定した。測定方法は *Escherichia coli* Kp 株を用いるペーパーディスク法である³⁾。

* 〒980 仙台市星陵町 1-1

II. 結 果

1. 臨床的検討

T-3262 投与 8 例の治験成績を Table 1 に、本剤投与前後の臨床検査データを Table 2 にまとめた。

症例 1 は 68 歳女性で慢性気管支炎の再燃で喀痰中に *Haemophilus influenzae* を検出した例である。本剤 150 mg 1 日 3 回投与にて 7 日後にはまだ起炎菌が検出されていたが、14 日後には消失し、喀痰量の減少などの自覚症状の改善があり「有効」と判定した。

症例 2 は、78 歳の女性で 20 年来慢性気管支炎として当科外来にて治療してきた患者である。今回、気道感染症状が明らかになり、喀痰中に *H. influenzae* 及び *Branhamella catarrhalis* が出現したため本剤投与を開始した。1 回 300 mg 1 日 2 回の内服で 4 日目頃より解熱し、7 日目には喀痰量の減少、膿性度の低下がみられ呼吸困難の緩和など自覚症状の改善が認められた。7 日目の喀痰培養では有意菌は消失、赤沈は正常化しなかったものの CRP は完全に陰性化したため「有効」と判定した。

症例 3 は 58 歳の男性で、慢性気管支炎の再燃例である。膿性痰の培養から *H. influenzae* を分離し、これに対して本剤 1 回 150 mg 1 日 3 回の投与を行った。その結果、起炎菌が消失すると共に、喀痰の膿性度も低下したので「有効」と判定した。

症例 4 は 60 歳男性で慢性肺気腫に *H. influenzae* による二次感染をきたした症例である。本剤 150 mg 1 日 3 回の投与を開始したところ呼吸困難等の自覚症状の改善は定かではなかったが、喀痰中の有意菌が消失し、白血球数も正常に復する改善が認められたため「有効」と判定した。

症例 5 は、73 歳の男性、慢性肺気腫に *B. catarrhalis* による二次感染をきたした症例である。本剤 1 回 300 mg、1 日 3 回の投与にて 7 日後に起炎菌は消失したが、

自覚所見として喀痰の膿性度の改善傾向は著明ではなかったが、量の減少が見られたので「有効」と判定した。尚、本症例で、GOT, GPT の軽度上昇が出現した。

症例 6 は、62 歳男性で、慢性肺気腫の急性増悪例である。本例は喀痰中の有意菌は証明されなかったが、気道感染症状が明らかだったため、本剤を 1 回 300 mg、1 日 2 回の投与を開始した。7 日後、喀痰量、膿性度の改善と、CRP、赤沈などの検査所見の正常化が認められ「有効」と判定した。

症例 7 は 69 歳男性、気管支喘息に二次感染を併発した症例である。喀痰中有意菌として *H. influenzae* を検出したため本剤 1 回 300 mg、1 日 3 回の投与を開始した。3 日後には起炎菌が消失、白血球数も正常化した。が、喀痰量、呼吸困難等の自覚症状の改善はあまり著明でなく「有効」と判定した。

症例 8 は 26 歳男性、本例も気管支喘息に二次感染を併発した症例である。喀痰中の有意菌は証明できなかったが、発熱、膿性痰の喀出など、気道感染症状が明らかに認められたため、本剤 1 回 150 mg、1 日 3 回の投与を開始した。1 週間後には、喀痰の性状、呼吸困難、胸部ラ音など自覚症状の改善がみられ、「有効」と判定した。

いずれの症例においても本剤投与中、自他覚的副作用は認められなかった。臨床検査値異常については、1 例に GOT, GPT の軽度上昇が認められた他、変化はなかった。

2. 基礎的検討

T-3262 内服後の血中濃度並びに喀痰中濃度の推移を Fig. 2 に示した。即ち、症例 5 および症例 7 において本剤 300 mg を食後に経口投与し、経時的に採血、採痰して、本剤の濃度を調べた。

症例 5 においては、血中濃度は 2 時間後に最高値

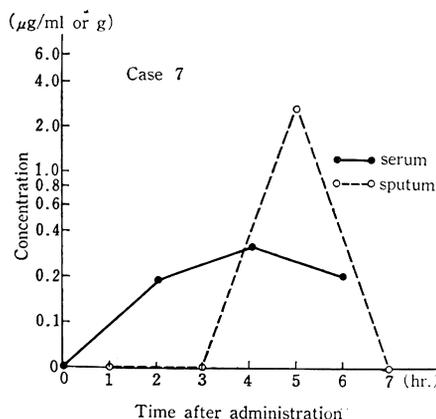
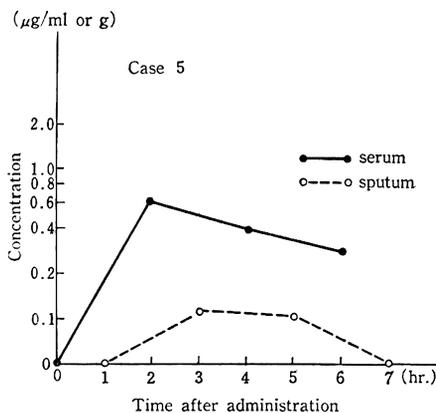


Fig. 2. Serum and sputum concentration of T-3262 after a single administration of 300 mg p. o.

Table 1. Clinical results of T-3262

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organisms		Bacteriological effect	Overall clinical effect	Side effects
							Before	After			
1	68	F	Chronic bronchitis	450	14	6.3	<i>H. influenzae</i> 5×10^6 /ml	Normal flora	Eradicated	Good	(-)
2	78	F	Chronic bronchitis	600	14	8.4	<i>B. catarrhalis</i> 1×10^7 /ml <i>H. influenzae</i> $> 1 \times 10^8$ /ml	Normal flora	Eradicated	Good	(-)
3	58	M	Chronic bronchitis	450	15	6.75	<i>H. influenzae</i> 1×10^9 /ml	Normal flora	Eradicated	Good	(-)
4	60	M	Pulmonary emphysema + Infection	450	21	9.45	<i>H. influenzae</i> 6×10^7 /ml	Normal flora	Eradicated	Good	(-)
5	73	M	Pulmonary emphysema + Infection	900	14	12.6	<i>B. catarrhalis</i> 1×10^9 /ml	Normal flora	Eradicated	Good	GOT 28→55 GPT 18→49
6	62	M	Pulmonary emphysema + Infection	600	15	9.0	Normal flora	Normal flora	Unknown	Good	(-)
7	69	M	Bronchial asthma + Infection	900	14	12.6	<i>H. influenzae</i> 3×10^6 /ml	Normal flora	Eradicated	Good	(-)
8	26	M	Bronchial asthma + Infection	450	21	9.45	Normal flora	Normal flora	Unknown	Good	(-)

Table 2. Laboratory findings before and after administration of T-3262

Case No.	Before (B) & After (A) administration	Peripheral blood						Liver function						Renal function			CRP	ESR (mm/h)
		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	GOT (IU/l)	.GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	LDH (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)					
1	B	488	14.0	41.6	6,400	1	22	19	179	373	13	7	0.7	-	45			
	A	479	13.4	40.6	4,900	7	30	19	188	363	12	12	0.9	-	35			
2	B	375	11.3	34.3	9,400	0	14	9	326			13	0.7	6+	77			
	A	369	10.9	33.7	3,100	3	15	5	114	358	14*	8	0.7	-	45			
3	B	455	15.5	44.9	5,600	0	22	21	97	375	26	16	1.0	-				
	A	471	15.8	46.0	6,300	1	32	36	104	365	31	15	1.2	-				
4	B	438	14.2	42.6	9,000	1	23	14	86	406	15	11	0.7	-	80			
	A	456	15.0	43.9	6,700	3	28	19	110	458	44			-	50			
5	B	518	11.5	36.1	7,100	6	28	18	90	329	25			-	6			
	A	529	11.5	36.5	5,000	3	55	49	103	308	32			-	7			
6	B	468	13.8	41.6	8,500	3	17	22	81	410	40			4+	86			
	A	496	14.6	41.6	5,600	5	19	19	104	395	28	14	0.7	-	21*			
7	B	429	13.2	39.5	10,700	15	21	15	96	362	18	6	0.8	\pm	7			
	A	430	13.5	40.1	5,600		16	11	79	358	17	13	0.8	-	4			
8	B	598	13.8	43.0	6,000	0	27	25	152	419	13	9	0.9	1+				
	A	572	14.4	43.5	8,800	0			91*		10*	14	1.1	-*				

* During

(0.58 $\mu\text{g/ml}$) に達し、喀痰中への移行は2～4時間がピークで、0.115 $\mu\text{g/g}$ であった。

症例7においては、血中濃度は4時間後に最高値に達し、その値は0.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、喀痰中濃度は、4～6時間がピークであり、その値は2.7 $\mu\text{g/g}$ に達した。

III. 考 案

今回、慢性呼吸器疾患に伴う気道感染症に T-3262 の経口投与を試み、個々の症例について細菌学的、臨床的効果を検討した。喀痰中から起炎菌が同定された6例について、その分離菌の内訳をみると、*H. influenzae* 5例、*B. catarrhalis* 2例(複数菌分離例1例)で、本剤使用により全例で有意菌が消失した。

1986年東北大学第一内科における呼吸器感染の推定原因菌は、*H. influenzae* が27.0%で第1位を占めており⁴⁾、*H. influenzae* の呼吸器感染症における重要性はいまさらいうまでもないが、今回治験した *H. influenzae* の5例について全例で菌が消失し、その有効率は100%であった。一方、*B. catarrhalis* は1980年頃より呼吸器感染症の起炎菌として注目され、増加の傾向にあるが⁵⁾、本剤を投与した2例についても良好な臨床的効果が得られた。

In vitro における本剤の抗菌力を、従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤と比較してみると、*H. influenzae* については ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX) よりも MIC において優れており、

ciprofloxacin (CPFAX) と同等な成績であった¹⁾。又、*B. catarrhalis* についても、OFLX, NFLX, ENX に比して優れており¹⁾、今回の臨床試験においても良好な成績が得られたことを裏づけていると思われる。

又、今回測定した本剤の血中、喀痰中濃度について、従来報告された結果¹⁾ とほぼ同様であり、本剤の良好な喀痰中移行を示している。

今回の検討例は8例中5例が外来通院中の患者(症例1, 2, 3, 4, 6)であり、呼吸器に何らかの器質的、機能的異常を持ち、細菌感染を繰り返しやすい患者にとって、外来通院しながら治療効果のある T-3262 の有用性は高いものと思われた。

文 献

- 1) 第34回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム、T-3262、東京、1987
- 2) 松本慶蔵、宇塚良夫、永武毅、野口行雄、鈴木寛：喀痰内細菌叢定量培養法 $\geq 10^7/\text{ml}$ の意義。日本胸部疾患学会雑誌16(2)：77～89、1978
- 3) 保田隆、渡辺泰雄、南新三郎、熊野克彦、恒田礼子、金山淳子：新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 の体液内濃度測定法。Chemotherapy 36(S-9)：137～142、1988
- 4) 西岡きよ、井田士朗、滝島任：近年の呼吸器感染症原因菌の動向と主要菌の抗生剤感受性。第35回日本化学療法学会総会発表。1987(盛岡)
- 5) 西岡きよ、井田士朗、滝島任：呼吸器感染症における *Branhamella catarrhalis* の意義と抗生物質感受性。Jap J Antibiotics 37(7)：1289～1293、1984

T-3262 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

RURIKO MAMUNE, ISAO OHNO, SHIROH IDA and TAMOTSU TAKISHIMA

First Department of Internal Medicine, School of Medicine,

Tohoku University

1-1 Seiryō-machi, Sendai-shi 980, Japan

T-3262, a synthetic pyridone-carboxylic acid antibacterial agent, was administered to 8 patients with bacterial respiratory tract infection, in some cases complicating chronic pulmonary disease.

In 6 of 8 patients, quantitative culture of sputum revealed significant causative organisms, including *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis*. The drug was given orally at a daily dose of 450-900 mg b. i. d or t. i. d. for 2-3 weeks. Bacterial examination revealed that causative bacteria were completely eradicated in 6 cases in whom pathogens were isolated from sputum, the other 2 showed normal flora.

Global evaluation including clinical efficacy, such as relief of symptoms and improvement of laboratory findings, revealed that all 8 patients had good response to the drug. No undesirable side effects were observed during administration. The slight elevation of GOT and GPT was observed in one case.

In 2 patients, T-3262 concentration in serum and sputum was measured after administration of 300 mg. The peak serum concentration was 0.58 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (after 2 h) and 0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (after 4 h).

The peak in sputum was 0.115 $\mu\text{g}/\text{g}$ (2-4 h) and 2.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ (4-6 h).