

呼吸器感染症に対する T-3262 の臨床的研究

河合 健・尾仲章男・豊田丈夫

慶応義塾大学医学部内科*

ピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 を、呼吸器感染症に投与し、臨床評価を試みた。対象疾患は、肺炎 2 例、気管支肺炎 2 例、びまん性汎細気管支炎 3 例、急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、細菌性膿胸 1 例、咽頭炎 1 例の合計 12 例である。起炎菌は、*Pseudomonas aeruginosa* 3 株、*Haemophilus influenzae* 2 株、*Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes*、*Klebsiella* sp.、*Haemophilus parainfluenzae*、*Acinetobacter*、*Enterobacter cloacae* 各 1 株で、複数菌感染症 2 例、正常細菌叢 3 例であった。投与量は 1 日 450~900 mg で、投与日数 7~42 日間で平均 20.6 日間、総投与量は 3.15~21.0g、平均 11.7g で、細菌学的治療効果は、治療による除菌 3 例、菌交代 1 例、菌不変 2 例(いずれもびまん性汎細気管支炎の *P. aeruginosa*)、不明 3 例であった。臨床効果を判定すると、著効 2 例 (16.7%)、有効 5 例 (41.7%)、やや有効 2 例 (16.7%)、無効 3 例 (25.0%) であった。副作用は、上腹部痛と嘔吐が 1 例ずつみられた。

びまん性汎細気管支炎の 2 例に T-3262 を 300mg 投与し喀痰への移行を検討したが、最大喀痰中濃度は 3 および 6 時間後に 0.25 および 0.16 $\mu\text{g/ml}$ であった。それぞれのピーク時の値で血清中濃度に対する比をみると 30 および 42% であり、喀痰への移行の良い薬であることがわかった。

Key words : T-3262, 呼吸器感染症, 喀痰内濃度

呼吸器感染症は、臨床医学の場において、症例数も多く、抗菌剤・抗生剤の発達とともに耐性菌の出現もみられ、いまなお極めて重要な問題である。抗生剤の多くは、投与方法としては血管を介しての静注法あるいは点滴静注法による投与が多く、次いで経口投与、さらに皮下注法ないし筋注法、局所投与などである。

近年、抗菌剤としてピリドンカルボン酸物質が登場したが、これらの製剤は全て経口投与のみで十分な薬物濃度が得られており、外来における投与で十分であることが経験され、入院によるクオリティオブライフの低下が避けられること、医療費の節減、患者の苦痛の軽減に結びついている。

今回、我々は富山化学工業(株)で開発された新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 の呼吸器感染症に対する臨床効果を明らかにすることを目指した。細菌性肺炎の外来治療の可能性および薬剤の気管支腔・肺胞腔への移行を喀痰内薬剤濃度の測定によって推論することも目指した。

I. 方 法

1. 呼吸器感染症に対する効果

慶応義塾大学病院内科外来あるいは病棟で診察された呼吸器感染症症例に対し、T-3262 を 1 日 450 mg~900 mg を分 2 から分 3 で食後経口投与をした。投与日数は

症例によって異なるが、7日から42日間である。

咳嗽、喀痰、胸痛、咽頭痛、呼吸困難、熱感、倦怠感、食欲不振などの自覚症状、咽頭発赤、頻脈、多呼吸、胸部ラ音、体温などの身体所見、咽頭分泌物、喀痰、胸水による細菌学的検査、末梢血、血沈、血漿フィブリノーゲン、血液化学的検査、胸部X線写真などによって、呼吸器感染症の経過・消長を追及した。さらに、安全性についても検討した。

2. 薬剤の気管支腔・肺胞腔への移行

びまん性汎細気管支炎の急性増悪をきたした 2 症例に、T-3262 を経口で 300 mg 投与し、その前後の同薬剤の濃度を、血中および喀痰で測定した。T-3262 の濃度の測定は、*Escherichia coli* kp 株を用いるバイオアッセイ法によった。

II. 成 績

対象症例は Table 1 に示す。対象疾患は気管支肺炎 2 例、肺炎 2 例、びまん性汎細気管支炎 3 例、急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、細菌性膿胸 1 例、咽頭炎 1 例の 12 例である。対象症例は男 7 例、女 5 例、その平均年齢は 57 歳。基礎疾患を有するものは 7 例で、高血圧が 3 例、そのほか糖尿病兼陈旧性肺結核、肝障害、結核性膿胸、気管支喘息がそれぞれ 1 例ずつであった。投与量は 1 日 450~900 mg、投与日数は 7

* 〒160 東京都新宿区信濃町 35

Table 1. Clinical results with T-3262

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease & Combined disease	Treatment			Clinical isolates		Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
					Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Before	After			
1	S.K.	47 F	Bronchitis	—	150×3	14	6.3	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Klebsiella</i> sp.	Not done	Poor	Unknown	—
2	T.D.	64 M	Bronchitis	DM Old tuberculosis	300×2 150×3	42	21.0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Normal flora	Good	Eradicated	—
3	A.H.	83 M	Chronic bronchitis	Hypertension	150×3	7	3.15	Normal flora	Normal flora	Good	Unknown	—
4	I.S.	73 M	Pneumonia	—	300×2	28	16.8	Normal flora	Normal flora	Excellent	Unknown	—
5	K.T.	65 M	Pneumonia	Hypertension	150×3	28	12.6	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Normal flora	Excellent	Eradicated	—
6	T.M.	35 F	Bronchopneumonia	—	300×2	21	12.6	<i>Haemophilus influenzae</i>	Normal flora	Good	Eradicated	Vomiting
7	M.S.	62 F	Bronchopneumonia	Hypertension	150×3	21	9.45	<i>Actinobacter</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Serratia</i>	Fair	Replaced	Epigastralgia
8	W.Y.	45 M	Diffuse panbronchiolitis	—	300×3	20	18.0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Poor	Unchanged	—
9	S.T.	70 F	Diffuse panbronchiolitis	Liver damage	150×3	28	12.6	Normal flora	Normal flora	Good	Unknown	—
10	K.T.	47 M	Diffuse panbronchiolitis	—	300×3	12	10.8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Poor	Unchanged	—
11	N.T.	61 M	Bacterial pyothorax	Tuberculous pyothorax	300×3	12	10.8	<i>Haemophilus influenzae</i>	Not done	Fair	Unknown	—
12	O.E.	28 F	Pharyngitis	Bronchial asthma	150×3	14	6.3	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Not done	Good	Unknown	—

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

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Lympho (%)	Pt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	441	12.1	9,000	2	19	34.7	10	9	205	7.7	0.8
	A	425	11.8	10,200	10	12	34.8	8	8	185	11.1	0.9
2	B	446	13.6	9,700	0	19	26.3	18	12	218	13.8	1.0
	A							34	25	226	15.8	1.1
3	B	461	14.0	9,700	0	9	26.2	13	7	217	17.8	1.5
	A	422	12.6	6,400	1	28	28.5	14	11	221	20.9	1.4
4	B	410	13.3	4,600	1	28	20.0	24	9	141	19.6	0.9
	A	410	13.0	4,800	5	28	15.8	26	9	140	23.3	0.9
5	B	482	14.6	8,000	9	11	35.9	12	11	179	20.3	1.4
	A	487	14.6	8,500	2	34	25.4	17	17	159	20.3	1.3
6	B	459	13.0	6,700	0	17	21.4	10	5	109	15.3	0.9
	A	450	12.4	6,200	1	29	23.5	11	5	105	14.7	0.5
7	B	458	13.7	7,000	4	43	15.2	14	9	189	19.0	1.1
	A	469	13.4	6,500	1	33	24.0	16	11	163		
8	B	531	14.8	8,500	5	24	53.4	15	8	275	14.3	0.9
	A	511	14.0	8,600	6	16	42.2	8	5	184	15.3	0.9
9	B	428	12.0	5,900	0	36	53.6	21	11	471	18.1	0.9
	A	433	11.9	4,700	1	50	24.4	21	15	304	15.6	0.9
10	B	519	14.9	20,300	1.5	9.5	32.1	11	6	220	8.5	1.0
	A	483	13.6	13,300	3	20	37.2	13	7	210	13.1	1.1
11	B	427	12.5	11,700	2	5	43.2	12	8	138	16.9	0.9
	A	434	12.7	13,600	1	9	58.7					
12	B	464	13.1	4,200	10	42	28.2	9	5	103	12.0	0.9
	A	488	13.9	4,900	7	36	30.0	10	8	110	12.8	1.0

Table 3. Serum and sputum concentration of T-3262 (300 mg p.o.)

Case	Sample	Time after administration							
		Before	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	8 hr	12 hr
W.Y.	Serum	<0.04	0.26	0.50	0.83	0.83	0.50	0.38	0.27
	Sputum	<0.04	N.T.	<0.04	0.20	0.25	0.24	0.17	0.11
K.T.	Serum	<0.04	<0.04	<0.04	0.08	0.19	0.38	0.17	N.T.
	Sputum	<0.04	N.T.	<0.04	<0.04	<0.04	0.16	<0.04	N.T.

N.T.: Not tested

($\mu\text{g/ml}$)

～42日間、平均20.6日間、総投与量は3.15～21.0g、平均11.7gであった。

起炎菌は、*Pseudomonas aeruginosa* 3株、*Haemophilus influenzae* 2株、*Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes*、*Klebsiella* sp.、*Haemophilus parainfluenzae*、*Acinetobacter*、*Enterobacter cloacae* 各1株で、複数菌2例、正常細菌叢3例であった。細菌学的治療効果は、治療による除菌3例、菌交代1例、菌不変2例（いずれもびまん性汎細気管支炎の*P. aeruginosa*）、不明3例であった。

臨床効果を判定すると、著効2例（16.7%）、有効5例（41.7%）、やや有効2例（16.7%）、無効3例（25.0%）であった。

副作用は、心窩部痛および嘔吐がそれぞれ1例ずつみられたが、これはいずれも軽微で、継続投与を行い、心窩部痛は投与終了後に消失し、嘔吐はナウゼリンの投与により軽快した。また、臨床検査値の異常はみられなかった（Table 2）。

T-3262服用後の血中および喀痰中濃度は、Table 3に示す値であり、血中濃度は、W.Y.で2～3時間後に最高濃度0.83 $\mu\text{g/ml}$ を示し、K.T.は6時間後に最高濃度0.38 $\mu\text{g/ml}$ に達した。喀痰中濃度は、W.Y.、K.T.は3時間後および6時間後に0.25、0.16 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示した。

III. 考 察

呼吸器感染としてここにまとめたが、今回の対象症例は軽症から重症におよんでおり、咽頭炎は患者の疼痛は強いけれども、6日後には痛みもなくなり軽快した。びまん性汎細気管支炎の急性増悪例では呼吸不全に近い障害がみられ、細菌性肺炎の一部も進展すれば生命への脅威となり得るものである。今回の対象例では、びまん性汎細気管支炎3例中の2例が入院例であるが、肺炎の4例を含む10例は外来治療例であり、ピリドンカルボン酸の出現以来、呼吸器感染症のかかりの症例を外来で治療することが可能となったとの見解を支持する成績と考えられた。

T-3262の臨床効果は、著効と有効を合わせて58.3%

の成績であったが、治療がきわめて困難であるびまん性汎細気管支炎の急性悪化の3例を含んでいることから、それ以外の呼吸器感染症に対しては、他の抗菌剤、抗生剤に勝るとも劣らない成績ということが言えるものと考えられる。

細菌学的効果は、*P. aeruginosa* 3株のうち、除菌し得たものは、気管支炎の1例であり、他の2株は持続的感染が続いた。しかしながらこの2株は、びまん性汎細気管支炎であって、本症でみられる*P. aeruginosa*に対する化学療法は、どのように強力に行っても、その除菌率が30～40%程度であることを考慮すれば、やむを得ない成績といえよう。

*P. aeruginosa*を除いて、今回の呼吸器感染の起炎菌である*Acinetobacter*、*E. cloacae*、*H. influenzae*、*S. pyogenes*、*Klebsiella* sp.、*H. parainfluenzae*の全てが除菌されたかあるいは菌交代を来たした成績は、特記されるべき優れたものと考えられる。

副作用として、嘔吐と心窩部痛という上部消化管の症状がみられたが、いずれも軽症であり、本剤の服用の継続は可能であった。ピリドンカルボン酸系抗菌剤で報告されている頭痛、めまい、不眠などの中枢性障害はみられなかった。

びまん性汎細気管支炎の2例において、T-3262 300 mg投与後の血中濃度のピークは2～3時間後および6時間後にそれぞれ0.83および0.38 $\mu\text{g/ml}$ であり、喀痰中濃度は3時間後および6時間後に0.25および0.16 $\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰中濃度は、血清中濃度に対して、それぞれのピーク値の値で比較すると、30%および42%であり、喀痰への移行の良い薬剤であることが明らかとなった。

呼吸器感染症では、起炎菌は咽頭粘膜、気管支粘膜、肺胞壁から肺間質に生存しており、抗菌剤が効果を發揮するためには、薬剤がこれらの起炎菌の存在する病巣へ移行し、到達することが必要である²⁾。この点で、本剤は喀痰移行が十分であり、病巣局所で抗菌活性が得られるものと推論し得る。

細菌性肺炎ことに院内感染性肺炎は、重篤な基礎疾患

のある患者に合併することが多く、しばしば生命の幕を引く終末肺炎となる。したがって院内感染性肺炎に対しては、一般に強力な化学療法が必要で、入院中であるから、薬剤は点滴静注を含めて、いかなる投与方法をも選択し得る。細菌性肺炎のうち“community acquired”の肺炎は、軽重さまざまではあるが、軽症ないし中等症は、可能ならば外来治療がより望ましいことである。外来治療では、薬剤の投与方法として注射法は非現実的であり、経口内服法が最も適切なものと考えられる。この点ピリドンカルボン酸は、経口投与で、常用量が600mgと少なく、外来治療に適しているといえる。この種の薬剤によって、従来入院治療を要した呼吸器感染症とくに細菌性肺炎は、外来治療で十分な効果の得られることが期待されるものであろう。

以上よりピリドンカルボン酸製剤 T-3262 を呼吸器感染症に対して投与を試みた今回の成績から、臨床的效果が優れており、細菌性肺炎の外来治療の可能性が広まり、同剤は組織への移行が十分であるとの成績を得た。

文 献

- 1) 勝 正孝, 松岡康夫: 合成抗菌剤。臨床成人病, 17: 108~115, 1987
- 2) 河合 健, 尾仲章男, 味澤 篤, 加茂 隆, 内田 博: 呼吸器感染症に対するカルバペネム系抗生剤 Imipenem/Cilastatin sodium の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 33(S-4): 470~475, 1985
- 3) 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

CLINICAL STUDIES OF T-3262 IN RESPIRATORY INFECTION

TAKESHI KAWAI, AKIO ONAKA and TAKEO TOYODA

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

We clinically evaluated T-3262, a pyridone-carboxylic acid derivative, in respiratory infection. The subjects were 12 cases: bronchopneumonia 4, diffuse panbronchiolitis 3, acute bronchitis 2 and 1 each of acute exacerbation of chronic bronchitis, bacterial pyothorax and pharyngitis. Causative organisms were 3 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, 2 of *Haemophilus influenzae*, one each of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus aureus*, *Klebsiella* sp., *Haemophilus parainfluenzae*, *Acinetobacter* and *Enterobacter cloacae*. Two cases were superinfected and three were found with normal flora. The daily dose was 450-900 mg, and the duration of the trial was 7-42 days (mean, 20.6 days). The total dose was 3.15-21.0 g and the mean was 11.7 g.

The bacteriological results were eradication in 5 cases, colonization in 1, and persistent infection in 2 of diffuse panbronchiolitis due to *P. aeruginosa*.

Clinical efficacy was excellent in 2 cases (16.7%), good in 5 (41.7%), fair in 2 (16.7%) and poor in 3 (25.0%).

Vomiting and upper abdominal pain was observed in one case each.

For evaluation of drug transfer to sputum, 300 mg of T-3262 was administered to 2 cases of diffuse panbronchiolitis. Maximum sputum concentration was observed at 3 or 6 h at a concentration of 0.25 or 0.16 $\mu\text{g/ml}$, which was 30% or 42% of that in serum. Our data showed that transfer of T-3262 into sputum was relatively good.