

老年者慢性呼吸器疾患感染症に対する T-3262 の臨床的検討

山岡 実・福地義之助・松瀬 健・長瀬隆英・折茂 肇

東京大学医学部老年病学教室*

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 を老年者慢性閉塞性肺疾患の急性増悪例の治療に採用し、その臨床効果と副作用について検討し、一部について血清中、喀痰中薬剤濃度についても検討した。

対象は 70 歳以上の男女 8 例であり、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪例で、すべて外来患者である。投与量は 1 回 150 mg、1 日 3 回食後経口投与し、7~14 日間継続した。臨床症状として体温、咳嗽、喀痰、呼吸困難などの自覚症状を評価の対象とした。また一部の例では喀痰細菌培養についても検討した。

喀痰の減少をみたものは 8 例中 6 例であり咳嗽の消失又は減少をみたものは 8 例中 3 例であった。発熱の改善は 1 例に、呼吸困難の改善は 1 例に認めた。8 例中 7 例 (87.5%) で臨床効果は有効以上と判定した。細菌学的には投与前喀痰培養は α -*Streptococcus*, *Neisseria* などが検出されたが、急性増悪の病原菌として確定できたものはなかった。血清中及び喀痰中薬剤濃度は 4 例について測定した。4 例中 3 例で血清濃度 0.245 μ g/ml 以上、喀痰中濃度 0.175 μ g/ml 以上と、1 例を除くといずれも既報の若年対象者に比肩しうる血清、喀痰移行が確認された。副作用は認めなかった。

Key words: T-3262, 老年者, 呼吸器感染症, 一般臨床試験, 喀痰中濃度

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する。特にグラム陽性菌、嫌気性菌に対し強い抗菌力を示す^{1),2)}。今回我々はこれを老年者慢性閉塞性肺疾患の急性増悪例の治療に使用し、その臨床効果と副作用について検討した。健康老年者では壮年成人に比して血清中薬剤濃度が低いことが報告されている。このことに関して検討する目的で一部症例について血清中、喀痰中薬剤濃度についても検討した。

I. 方 法

対象は東京大学医学部老人科外来の慢性閉塞性肺疾患症例とした。昭和 62 年 2 月より 8 月末までの通院中に、安定期に比較して体温、咳嗽、喀痰などの点で急性の変化を示した急性増悪症例を対象とした。基礎疾患の慢性閉塞性肺疾患は軽症ないし中等症の閉塞性換気障害を呈する例であり、急性増悪も中等症以下の症例であった。T-3262 の投与量は 1 回 150 mg、1 日 3 回食後経口投与 7~14 日間継続とした。臨床症状としては体温、咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸部ラ音について検討し、細菌学的検査として喀痰の細菌培養も施行した。

4 例については血清中、喀痰中薬剤濃度も測定した。濃度測定は Bioassay 法として、*Escherichia coli* Kp

を検定菌としたペーパードиск法を用いた。また、HPLC 法を併用した。

II. 結 果

1. 臨床成績

対象患者の年齢、性別及び臨床症状の変化は Table 1 に示すごとくである。男性 5 例、女性 3 例であり、全例 70 歳以上で平均年齢は 77.3 歳であった。喀痰の減少をみたものは 8 例中 6 例であり、咳嗽の消失又は減少をみたものは 8 例中 3 例で、呼吸困難は 1 例で改善、胸部ラ音は 1 例で消失を認めた。発熱の改善は 1 例に認めた。Case 8 をのぞくと臨床症状の少なくとも 1 つの改善がみられた。Case 8 では咳嗽がやや増強したので無効と判定した。

以上より臨床効果は著効 1 例、有効 6 例、無効 1 例であり、8 例中 7 例 (87.5%) で有効以上と判定した。細菌学的には投与前喀痰培養はいずれも α -*Streptococcus*, *Neisseria* などの病原菌とは考えがたい菌のみが培養された。

次に著効を示したと思われる例を提示する。

症例: 6

玉〇静〇 74 歳女性

50 歳頃より冬期に湿性咳嗽と労作時呼吸困難を呈す

Table 1. Clinical results with T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment mg×time days	Cough*	Sputum*		Dyspnea*	Chest* rales	Sputum culture	Clinical effect	Side effect
					volume	appearance					
1 K.S.	74 F	Chronic bronchitis	150×3 14	+ ↓ +	40 ↓ 18	PM ↓ PM	- ↓ -	- ↓ -	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	Good	None
2 Y.I.	75 M	Chronic bronchitis	150×3 14	+ ↓ +	5 ↓ 2	PM ↓ PM	+ ↓ +	- ↓ -	NF	Good	None
3 T.U.	73 F	Chronic bronchitis	150×3 14	+ ↓ +	4 ↓ 2	PM ↓ PM	- ↓ -	- ↓ -	NF	Good	None
4 S.A.	79 M	Chronic bronchitis	150×3 7	+ ↓ -	+ ↓ +	M ↓ M	- ↓ -	- ↓ -	NF	Good	None
5 M.Y.	80 M	Chronic bronchitis	150×3 10	# ↓ +	# ↓ +	PM ↓ PM	- ↓ -	- ↓ -	NF	Good	None
6 S.T.	74 F	Chronic bronchitis	150×3 14	# ↓ -	# ↓ -	PM ↓ -	# ↓ -	+ ↓ -	NF	Excellent	None
7 M.Y.	81 M	Chronic bronchitis	150×3 14	+ ↓ +	6 ↓ 5	P ↓ M	- ↓ -	- ↓ -	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	Good	None
8 M.K.	82 M	Chronic bronchitis	150×3 14	# ↓ +	+ ↓ +	PM ↓ PM	# ↓ +	# ↓ +	NF	Poor	None

* Top : Before, Bottom : After

NF : Normal flora

Table 2. Serum and sputum levels of T-3262

Case	Levels of T-3262 ($\mu\text{g/ml}$)			
	Serum		Sputum	
1	5 hr	1.1	11 hr	0.33
2	4 hr	0.78	2 hr	0.175
3	17 hr	0.245	11 hr	0.53
4	16.5hr	<0.039	11 hr	<0.039

るようになった。近医を受診し慢性気管支炎と診断され、断続的に投薬を受けていた。昭和62年7月初め咳嗽が続き、嘔吐も見られたので7月21日当科外来を受診した。身体所見は特に異常をみとめなかった。胸部レ線に右肺尖部の陳旧性肺結核像を認めた。8月3日著明な乾性湿性ラ音が全胸部に聴取され、T-3262の投与を受ける。翌日より湿性咳嗽減少、服用6日目には全くなかった。呼吸困難は消失。胸部ラ音も聴取しなくなった。末梢白血球数は14,000から7,300に減少した。以上より臨床効果は著効と判定した。

2. 血清中および喀痰中濃度

血清中及び喀痰中薬剤濃度を4例について測定した (Table 2)。症例1では血清中濃度1.1 $\mu\text{g/ml}$ (服用後5時間経過) 喀痰中濃度0.33 $\mu\text{g/ml}$ (服用後11時間経過)、症例2では血清0.78 (4時間) 喀痰0.175 (2時間)、症例3では血清中濃度0.245 (17時間) 喀痰0.53 (11時間)、症例4では血清0.039以下 (16.5時間)、喀痰0.039以下 (11時間) と、症例4を除くと、いず

れも現在までに報告されている、若年者と比肩しうる高い血清および喀痰移行が確認された。

3. 副作用

臨床症状は投与前と比較して特に異常を認めなかった。検査成績をTable 3に示す。BUN高値を4例 (No. 4, 5, 7, 8), Cr高値を1例 (No. 4) に認めるがいずれも投与前より異常の認められた症例でT-3262投与による悪化は認められなかった。従って自覚症状、臨床検査所見ともにT-3262によると思われる副作用は認めなかった。

III. 考 案

T-3262はグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌に対し広範な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を示す。特に *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* などのグラム陽性菌、グラム陰性菌、ブドウ糖非発酵グラム陰性菌に対して従来のピリドンカルボン酸よりも強い抗菌力を示す²⁾。T-3262は経口投与した場合、空腹時より食後投与の血液中濃度が高く、主として尿中に排泄される。健康成人にT-3262を150mg食後経口投与した際の最高血中濃度は1.9時間前後で0.55 $\mu\text{g/ml}$ 、血中半減期は約4.6時間、そして尿中排泄率は12時間で42.8%であった。各組織への移行も良好で、連続投与においても蓄積性は認められていない。老年者に関しては体重53.8kgの女性 (73歳) に150mg空腹時経口投与したところ最高血中濃度を1.5時間に認め0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、半減期4.5時間と報告されている。また血清中濃度の推移をみると壮年成人の空腹時投与例より僅か

Table 3. Laboratory findings of patients treated with T-3262

No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	GOT (K.U.)	GPT (K.U.)	ALP (U/l)	LDH (W.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	Before	437	6,500	24	15	174	154	8	1.0	137	3.3	104
	After	431	5,800	17	11	196	123	18	0.9	139	4.0	107
2	Before	401	6,200	13	8	182	145	14	0.9	138	4.0	104
	After	415	5,900	18	18	216	159	16	0.8	136	4.4	102
3	Before	—	—	22	7	185	145	15	0.7	138	4.1	104
	After	444	7,300	23	7	152	138	13	0.7	135	4.0	102
4	Before	480	6,300	17	11	156	144	22	1.2	141	4.4	106
	After	469	5,600	17	12	130	151	25	1.4	139	3.9	107
5	Before	460	7,400	26	27	172	163	25	0.9	136	4.1	102
	After	478	6,600	27	22	197	148	24	1.0	137	4.0	102
6	Before	449	14,000	27	17	114	177	12	0.9	138	4.4	101
	After	(431)	(7,300)	(21)	(15)	(154)	(127)	(17)	(0.9)	(140)	(4.4)	(106)
7	Before	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	After	—	—	24	21	167	134	22	1.0	141	4.5	107
8	Before	505	6,900	21	13	130	125	22	1.1	143	4.5	106
	After	567	8,700	22	17	135	130	19	1.3	143	4.1	105

() : during dose

に各時点で下回ることが報告されている。当科の症例について見ると、症例4を除いていずれの時間においても壮年成人の食後投与例の血清値以上に高い値を示した。この原因については、老年者においても食後投与時のT-3262の吸収は良好であること、また潜在的な腎機能の低下が関与するものと推定された。

次にT-3262の喀痰中濃度を若年者単独投与例の投与後1時間から8時間についてみると、0.1 $\mu\text{g/ml}$ から0.3 $\mu\text{g/ml}$ の間で推移していることが報告されている。また56歳女性の連続投与例では、薬剤濃度は0.15 $\mu\text{g/ml}$ から0.5 $\mu\text{g/ml}$ の間で推移しており、当科における老年者症例でも同様の範囲にある。すなわち老年者においても薬剤の喀痰移行は良好と考えられる。

IV. 結 論

- 1) T-3262 は老年者慢性閉塞性肺疾患患者の急性増悪8例中7例(87.5%)で有効であった。
- 2) 老年者におけるT-3262の血清、喀痰移行は良好で若年者と比肩する値を示した。
- 3) T-3262 は1日150 mg, 1日3回, 計450 mgの使用量および使用方法で臨床効果が期待できる。

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) 成田弘和, 他: ピリドンカルボン酸系抗菌剤の研究. 薬学雑誌 106: 802~807, 1986

T-3262 IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

MAKOTO YAMAOKA, YOSHINOSUKE FUKUCHI, TAKESHI MATSUSE
TAKAHIDE NAGASE and HAJIME ORIMO

Department of Geriatrics, Faculty of Medicine, University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

T-3262, a new oral quinolone antimicrobial agent, was administered to 8 elderly patients with chronic obstructive lung disease at a daily dose of 450 mg for 7-14 days, and the following results were obtained.

- 1) Clinical efficacy of T-3262 was excellent in 1 case and good in 6, the efficacy rate being 87.5%.
- 2) Serum concentration of T-3262 ranged from 0.245-1.1 $\mu\text{g/ml}$ 4-17 h after administration. Sputum concentration ranged from 0.175-0.53 $\mu\text{g/ml}$ 2-11 h after administration. Absorption of T-3262 in the elderly patients was as good as in the young.
- 3) No adverse reaction was observed.