

呼吸器感染症における T-3262 の臨床的検討

河合 伸・武田博明・川平昌秀・小林宏行

杏林大学医学部第一内科*

呼吸器感染症 15 例（慢性気管支炎 7 例，気管支拡張症 1 例，肺炎 5 例，急性上気道炎 2 例）に対して T-3262 1 回 75 mg～300 mg 1 日 2～3 回投与による臨床効果を検討した。

その結果，慢性下気道感染症 8 例（慢性気管支炎 7 例，気管支拡張症 1 例）中，有効 6 例，やや有効 2 例。急性上気道炎 2 例中有効 2 例，肺炎は 5 例中有効 3 例，無効 1 例，判定不能 1 例であり，全体の有効率は 79% であった。

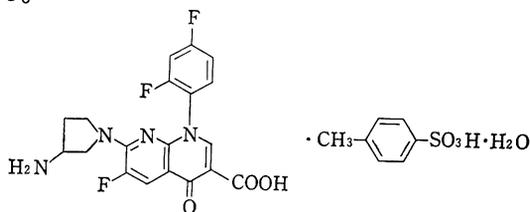
副作用として胃部不快感 1 例，臨床検査値の異常変動として GPT の軽度の上昇 1 例のみみられたが，重篤なものはみられなかった。

以上より本剤は，呼吸器感染症に対してもその有用性が期待できる抗菌剤と考えられた。

Key words: ピリドンカルボン酸，T-3262，呼吸器感染症，リンパ液移行，臨床効果

T-3262 は，新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤であり (Fig. 1)，グラム陽性菌およびブドウ糖非発酵菌を含む広範囲なグラム陰性菌等に強い抗菌作用を有するとされている¹⁾。

著者らは，今回，呼吸器感染症に対して本剤を使用する機会を得，また若干の基礎的検討を行ったので報告する。



(±)-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

$C_{19}H_{15}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_7O_2S \cdot H_2O$

MW 594.56

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

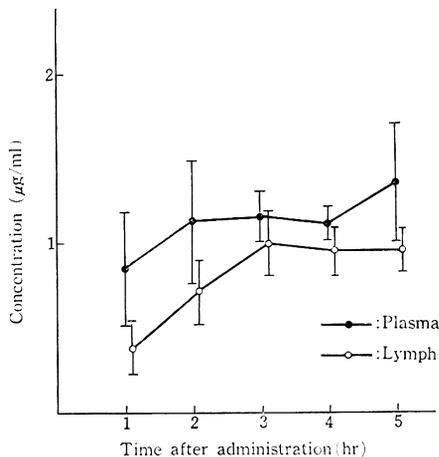
I. 対象と方法

1. 血液中および肺リンパ液中移行

一夜絶食した雄性家兎（日本白色在来種，2.7～3.5 kg，n=4）を静脈麻酔下に気管内挿管し，人工呼吸器にて調節呼吸とした。次に左リンパ本幹を観血的に取り出し，カテーテルを留置しリンパ液を採取した²⁾。また股動脈に留置したカテーテルより血液を採取し，T-3262 100 mg/kg 経口投与後のリンパ液中および血漿中濃度を経時的に観察した。

2. 臨床的観察

呼吸器感染症 15 例（慢性気管支炎 7 例，気管支拡張症 1 例，急性上気道炎 2 例，肺炎 5 例）を対象に本剤 1 回 75 mg 1 日 2 回を 1 例，1 回 150 mg 1 日 2 回投与を 5 例，1 回 150 mg 1 日 3 回投与を 8 例，1 回 300 mg 1 日 2 回投与を 1 例に投与した。原則として，本剤使用



Sample	Plasma and lymph levels ($\mu\text{g/ml}$, mean \pm S.E.) at				
	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr
Plasma (P)	0.85 \pm 0.33	1.13 \pm 0.36	1.16 \pm 0.15	1.12 \pm 0.10	1.36 \pm 0.35
Lymph (L)	0.38 \pm 0.15	0.71 \pm 0.19	1.00 \pm 0.19	0.95 \pm 0.14	0.96 \pm 0.13
Ratio (L/P)	0.45	0.63	0.86	0.85	0.71

Fig. 2. Pulmonary lymph and plasma levels of T-3262 in rabbits (100 mg/kg, p.o., fasting, n=4, mean \pm S.E.).

* 〒181 東京都三鷹市新川 6-20-2

前後における喀痰細菌検査、胸部レ線像、末梢血所見および臨床症状を観察し、成績の判定は、本剤投与終了後にこれを行った。

II. 成績

1. 血液中および肺リンパ液中移行 (Fig. 2)

白色家兎を対象とし、T-3262を経口的に投与し、1時間毎に5時間まで血漿中および肺リンパ液中の薬剤濃度について観察した。Fig. 2に示したように本剤投与後の血漿およびリンパ液濃度は、ほぼパラレルに上昇し、3時間後には血漿中濃度の80%以上が肺内リンパ液中から得られた。

2. 臨床的観察

1) 症例の背景、分析 (Table 1)

集積された症例は男性9例、女性6例、年齢は30~92歳、平均66歳であった。これらのうち、他の抗菌性薬剤が前投与された例は2例 (No. 3, 13.) であり、これらの症例では、いずれも前投与薬剤は無効であった。

2) 臨床症状、所見の変化 (Table 1)

体温、喀痰量とその性状、WBC、血沈値、CRP、および、胸部レ線像の変化を観察し効果判定の根拠とした。

喀痰量は、1日50ml以上を(卅)、50~10mlを(廿)、10ml以下を(+)として記した。また胸部レ線像は、本剤使用前の異常陰影の拡がりに比較し、[I]がその90%以上が消失したものの、[II]を有意な改善がみられるが[I]に満たないもの、[III]を有意な変化がみられないもの、[IV]を悪化したものとした。なお、慢性気管支炎および気管支拡張症の胸部レ線所見は、下肺野の小粒状、小斑状、およびtram lineなどむしろ器質化された非活動性陰影が主体であり、すでに消退は望めないものであったが、これらはすべて有意所見として取りあげた。

i) 有効症例呈示

有効例は、慢性下気道感染8例中6例、肺炎5例中3例、急性上気道炎2例中全例の計11例であった。

症例1.2. ともに急性上気道炎症例で38°C台の発熱で来院した。本剤1回150mg1日3回7日間の投与にて臨床症状、検査所見の改善を認め有効とした。

症例3. 肺炎例であり前投与薬剤としてJosamycin (JM) が投与されていたが無効のため本剤を150mg1日2回投与した。右下肺野にみられた浸潤陰影は本剤投与6日目にはほぼ消失し12日間の投与で検査所見も改善した。

症例4.5. ともに肺炎例。No.4では1回150mg1日2回、No.5では1回150mg1日3回投与にてともに臨床症状、検査上の改善を認め有効とした。なおNo.4での起原菌と考えられた *Klebsiella pneumoniae* は本

剤投与後消失した。

症例8.9.10.11.12. いずれも慢性気管支炎の症例である。No.8は1回75mg1日2回投与にて臨床症状および検査所見の改善がみられ、No.9.10.11.では1回150mg1日3回投与で良好な成績であった。No.12は300mg1日2回投与で行い、検査所見上の改善はいま一つであったが喀痰、咳嗽の改善が認められ有効とした。

症例15. 気管支拡張症再燃例で、血痰を主訴として来院した。本剤150mg1日2回投与後末梢血所見の明らかな改善はみられなかったが、血痰消失、喀痰量、性状ともに改善がみられた。

ii) やや有効、無効および判定不能例呈示

やや有効、無効ないしは判定不能例は、肺炎2例、慢性下気道感染2例の計4例であった。

症例6. 肺炎例。本剤1回150mg1日3回、7日間投与においても臨床症状、検査値の改善がみられず無効とした。

症例7. 肺炎例。本剤1回150mg1日3回、5日間投与時点で39°C台の発熱は38°Cに改善したがその後の経過が把握できず判定不能とした。

症例13. 慢性気管支炎例。Enoxacin (ENX) の投与によっても37°C~37.4°Cの発熱および膿性痰が持続していたため本剤に変更した。本剤使用后、喀痰性状の改善が得られたが、他の所見で明らかな変化は見られずやや有効とした。

症例14. 慢性気管支炎例。本剤1回150mg1日2回投与後解熱傾向がみられたが、膿性痰、白血球、CRPの改善はみられず、やや有効とした。

3) 総合的臨床効果 (Table 2)

以上の成績をまとめると慢性下気道感染(気管支拡張症を含む)に対し8例中有効6例、やや有効2例、有効率75%。肺炎5例中有効3例、無効1例、判定不能1例、有効率75%。急性上気道炎2例では全例有効であった。

全体の有効率としては79%であった。

4) 副作用および臨床検査値異常

本剤投与中、副作用および臨床検査値異常は各1例に認められた。

症例15. では、投与7日目に胃部不快感を自覚したが、継続投与し、自然消退した。

症例5. ではGPTの軽度の上昇を認めたが退院後来院しないので、その後の経過は不明である。

その他の例では特記すべき副作用および臨床検査値の異常変動はみられなかった。

Table 1-1. Clinical result of T-3262

No.	Case	Disease	Pre-medication	Organisms	Dose (mg X times X days)	Fever (°C)	Sputum	WBC (/mm ³)	CRP	X-ray*	ESR (mm/hr)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U/l)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Side effects	Clinical effect
1	T.W. 92 F	Inflammation of upper air passage	(-)		150×3×7	38.5 36.4	PM M	10,500 9,700	6+ 6+			16 15	13 11	317 236	25.9 24.1	1.0 0.9	(-)	Good
2	S.N. 66 F	Acute tonsillitis	(-)		150×3×7	38.2 37.5	M+ (-)	11,800 6,400	4.1 1.8		53 41	10 11	6 7	153 141	9 10	0.6 0.7	(-)	Good
3	J.G. 57 M	Pneumonia	JM		150×2×12	37.2 37.5	PM M	10,000 5,600	5.0 0.8	I		10	6	192			(-)	Good
4	H.Y. 66 F	Pneumonia	(-)	<i>K. pneumoniae</i> N.F.	150×2×7	37.6 36.5	PM# M+	9,700 4,600	11.0 2.0	I	125 87	16 17	7 9	175 152	20 12	0.7 0.8	(-)	Good
5	A.M. 30 M	Pneumonia	(-)	N.F.	150×3×14	38.4 37.4	PM+ (-)	16,000 7,000	31 0.2	II	57 24	22 32	21 51		14 15	1.1 0.7	(+) GPT↑	Good
6	K.D. 53 M	Pneumonia	(-)		150×3×7	37.2 37.0	PM+ PM	12,800 12,000	12.4 10.6	III	52 68	59 45	49 54	286 259	9	0.9	(-)	Poor
7	S.N. 37 M	Bronchopneumonia	(-)		150×3×6	39.1 38.0		12,100 10,000			92	48	21	180	17	0.9	(-)	Unknown
8	I.K. 87 M	Chronic bronchitis	(-)	N.F.	75×2×7	37.3 36.6	PM# M+	8,400 6,100	8.2 0.3		72 18	21 43	12 29	199 191	16 13	0.9 0.9	(-)	Good
9	N.T. 76 M	Chronic bronchitis	(-)		150×3×7	36.6 36.4	PM M	7,100 6,700	+ +	III		13 17	8 15	121 134			(-)	Good

N.F. : Normal flora, N.S. : Not significant, JM : Josamycin, P : Purulent, M : Mucous, PM : Mucopurulent

X-ray* : I ; More than 90% of abnormal shadow in chest X-ray was improved. II ; A significant improvement was observed but less than that of I.

III ; No significant improvement was observed. IV ; Shadow in chest X-ray aggravated.

Table 1-2. Clinical result of T-3262

No.	Case	Disease	Pre-medication	Organisms	Dose (mg × times × days)	Fever (°C)	Sputum	WBC (/mm ³)	CRP	X-ray*	ESR (mm/hr)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U/l)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Side effects	Clinical effect
10	T.T. 66 F	Chronic bronchitis	(-)	N.F. N.F.	150 × 3 × 13	37.4 36.6	PM+ M+	12,000 6,200	0.4 0.6		42 18	16 15	5 4	194 193	14 17	0.9 0.9	(-)	Good
11	T.K. 81 F	Chronic bronchitis	(-)		150 × 3 × 7	36.4 36.2	PM M	11,500 6,400	6+ 2+	II		11 10	6 7	165 158	17.0 13.9	0.8 0.8	(-)	Good
12	F.F. 83 F	Chronic bronchitis	(-)		300 × 2 × 7	36.6 36.6	PM M	5,600 9,500	3+ 3+	III		21 15	15 14	186 184	20.5 23.5	1.0 1.2	(-)	Good
13	H.H. 76 M	Chronic bronchitis	ENX	N.S.	150 × 2 × 7	37.2 36.8	PM+ M+	5,900 5,500	1.9 1.5	III		35 35	33 38	199 199	11.5 12.8	0.8 0.7	(-)	Fair
14	K.T. 74 M	Bronchiectasis + Chronic bronchitis	(-)		150 × 2 × 13	37.2 36.8	PM PM	9,300 13,300	0.9 1.5	III		10 9	11 6	200 211	9.8 12.9	1.0 1.0	(-)	Fair
15	M.M. 49 M	Bronchiectasis	(-)		150 × 2 × 14		P+ M+	10,700 10,800	0.4 2.3	III		16 16	13 15	203 203	12.1 15.4	0.8 1.0	(+) Epigastric discomfort	Good

N.F. : Normal flora, N.S. : Not significant, ENX : Enoxacin, P : Purulent, M : Mucous, PM : Mucopurulent

X-ray* : I ; More than 90% of abnormal shadow in chest X-ray was improved. II ; A significant improvement was observed but less than that of I.

III ; No significant improvement was observed. IV ; Shadow in chest X-ray aggravated.

Table 2. Clinical effect of T-3262

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect					Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
Chronic respiratory tract infection (C.B.+B.E.)	8		6	2			75
Pneumonia	5		3		1	1	75
Acute respiratory tract infection	2		2				100
Total	15		11	2	1	1	79

C.B. : Chronic bronchitis B.E. : Bronchiectasis

III. 考 察

T-3262 は, *in vitro* における最小発育阻止濃度 (MIC) の成績から, ブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性菌はもとより, グラム陽性菌においても, ブドウ球菌に対して $0.1 \mu\text{g/ml}$ で 87.4%, 肺炎球菌においても $0.2 \mu\text{g/ml}$ で 74.5% の菌の発育が阻止され, 比較的強い抗菌力を有し, さらにマイコプラズマやクラミジアなどに対しても抗菌性が期待できるピリドンカルボン酸系抗菌錠剤とされている¹⁾。

今回の成績では, 肺炎に対する治療成績は 75% の有効率, 慢性気道感染症においても 75% と比較的良好な成績が得られており, これら慢性下気道感染症が比較的難治例と考え得る症例であるという背景を考慮すれば満足できる成績といえよう。本治療例においては必ずしも全例に有意細菌が検出されていたわけではないが, 一般に慢性気道感染症は菌側要因からいえば複雑性感染症といわれており, インフルエンザ菌や緑膿菌その他ブドウ糖非発酵菌など局在する病原菌も多彩であると考えられる。したがって, 本剤の *in vitro* における広域性ということは, 呼吸器感染症の面ではかかる疾患に対して有用性が期待出来るわけであり, 本治療からの慢性気道感染症での有効率が 75% という成績もこれらのことが反映されたものと考えることが出来る。

一方, ラット 50 mg/kg 1 回投与後 1 時間の血中濃度は $1.57 \mu\text{g/ml}$, 肺内濃度は, $4.02 \mu\text{g/g}$ であったとされている¹⁾。さらに, 本剤の体内動態をみると, ヒトに 150 mg 食後単回投与で血清中濃度 (C_{max}) $0.57 \mu\text{g/ml}$, 血中半減期 4.6 hr , 血中濃度下面積 (AUC) $4.83 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 同じく 300 mg $1.1 \mu\text{g/ml}$, 4.5 hr , AUC $8.97 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であり, 難治性呼吸器疾患に対しては 150

mg 単回投与ではあまり期待できない量とも考えられよう。一方, 著者らの *in vivo* における家兎を用いた血中およびリンパ液への本剤の移行は, 100 mg/kg という大量投与にもかかわらず両者とも比較的 low 値にとどまった。このことは本剤のみならず一般薬剤も含めて全身麻酔下における消化管よりの吸収という条件下で観察が行なわれた結果によるものと考えられる。

しかしながら本成績にみられるごとく, 血中濃度に対しリンパ液中濃度が比較的高値であったこと, すなわち血中濃度の 80% 以上が肺内リンパ液に移行するという事実は本剤の良好な組織移行を示すものと考えられよう。

以上の実験的成績から見ても, 臨床的成績とくに慢性気道感染症を対象にした場合, 肺胞気道系の器質的変化も加わり, 薬剤の局所への移行性も少なからず阻害されることが考えられよう。したがって 150 mg 単回投与では, 慢性者を対象とした場合ヒト血中濃度のパターンからみて, 300 mg 単回投与の方がより望ましいと考えられよう。本剤は実験成績にみられるごとき血中濃度が上昇すれば肺内移行性もさほど問題でないようであり, したがって本剤の有する広域抗菌性も臨床的に反映でき, 慢性気道感染症のごとき複雑性感染症に対して, 十分な臨床的有用性を期待できうる薬剤であろうと考える。

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) 河合 伸: Septic shock lung にかんする臨床的および実験的研究—とくにステロイドの有用性にかんして—。感染症学雑誌 58: 1144~1160, 1984

T-3262 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SHIN KAWAI, HIROAKI TAKEDA, MASAHIDE KAWAHIRA and HIROYUKI KOBAYASHI

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University
6-20-2 Shinkawa, Mitaka-city, Tokyo 181, Japan

We studied T-3262, a new pyridone-carboxylic acid, for its clinical efficacy in 15 cases of respiratory tract infection (7 cases of chronic bronchitis, 1 of bronchiectasis, 5 of pneumonia, 1 of upper air way inflammation and 1 of acute tonsillitis) in a daily dose of 150-600 mg in two or three divided oral doses.

The therapeutic responses in the 8 cases of chronic respiratory tract infection (chronic bronchitis 7 and bronchiectasis 1) was good in 6 and fair in 2 cases. The therapeutic responses in the 2 cases of acute upper respiratory tract infection was good in both cases, and in the 5 cases of pneumonia, good in 3, poor in 1 and unknown in 1. The overall clinical efficacy rate was 79%.

As side effects, one case of epigastric discomfort and one of slight elevation of GPT during or after treatment were observed, but these were not severe.

The above results suggest the usefulness of this drug for the treatment of respiratory tract infections.