

呼吸器感染症における T-3262 の基礎的・臨床的検討

杉本 勇二・松本 行雄・櫃田 豊・平位 広章・佐々木 孝夫

鳥取大学医学部第三内科*

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 T-3262 の呼吸器感染症に対する基礎的・臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

1. 臨床喀痰分離株 *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* に対する T-3262 の抗菌力を pipemidic acid, norfloxacin, ofloxacin, enoxacin と比較した。T-3262 の抗菌力は他剤に比し優れていた。

2. 慢性気道感染症患者 2 例に本剤 300 mg を経口投与し、血中および喀痰中濃度を測定した。最高血中濃度は各々 2.35 $\mu\text{g/ml}$, 0.58 $\mu\text{g/ml}$ で、最高喀痰中濃度は各々 0.85 $\mu\text{g/ml}$, 0.145 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 呼吸器感染症 16 症例に本剤の臨床効果と副作用を検討した。有効率は 87.5% (著効 4 症例, 有効 10 症例, 無効 2 症例) であった。副作用は顔面紅潮と心窩部不快感 1 症例, 発熱 1 症例であった。

以上の成績より本剤は呼吸器感染症に有用性の高い薬剤と考えられた。

Key words : T-3262, ピリドンカルボン酸, 呼吸器感染症, 喀痰中濃度

T-3262 は富山化学工業(株)で合成された新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤で、ナフチリジン環にジフルオロフェニル基およびアミノピロリジニル基を有する化合物である。グラム陽性・陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、特にグラム陽性菌、嫌気性菌に対して従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤より強い抗菌力を示すとされている¹⁾。今回我々は呼吸器感染症患者に T-3262 を使用し、本剤の基礎的・臨床的検討を行ない若干の知見を得たので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

鳥取大学第三内科を受診した患者の喀痰より分離した *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 19 株, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 26 株, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 25 株, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 27 株, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 27 株, *Branhamella catarrhalis* (*B. catarrhalis*) 17 株を被検菌とし、T-3262 と対照薬剤として pipemidic acid (PPA), norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) の 4 剤を使用した。感受性の測定は日本化学療法学会標準法²⁾に準じて最小発育阻止濃度 (MIC) を平板希釈法にて測定した。測定用培地として、*S. pneumo-*

niae と *B. catarrhalis* には 5% ウサギ脱繊維血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), *H. influenzae* には 5% Fildes enrichment (Difco) 加 Mueller-Hinton agar (BBL), その他の菌種には Mueller-Hinton agar (BBL) を用いた。

2. 血中および喀痰中濃度

慢性気管支炎 (case 1), 慢性細気管支炎 (case 11) の 2 例で初回投与時に測定した。T-3262 を食後 300 mg 経口投与し、血中濃度は投与後 30 分, 1, 2, 4, 9 時間後に採血し、喀痰中濃度は投与後 1 時間毎に 9 時間まで蓄痰し、富山化学工業(株)総合研究所にて *Escherichia coli* Kp 株を検定菌とする bioassay 法により測定した。

3. 臨床症例の検討

対象症例は陳旧性肺結核 1 例, 気管支肺炎 2 例, 慢性気管支炎 5 例, 慢性細気管支炎 6 例, 気管支拡張症 2 例の計 14 例 16 感染症例である。T-3262 はいずれも食後に投与し、投与量は 1 回 300 mg 1 日 2 回 (ただし case 14 のみ 1 回 450 mg), 投与期間は 5~18 日間であった。臨床効果の判定は、自覚症状の改善, 起炎菌の消長に臨床検査所見の改善を加味し総合的に著効・有効・やや有効・無効の 4 段階で行なった。

II. 成 績

1. 抗菌力

* 〒683 米子市西町 36-1

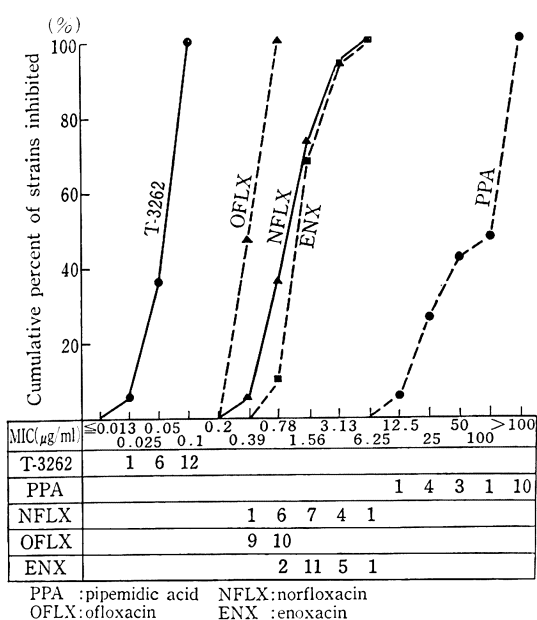


Fig. 1. Sensitivity distribution of clinically isolated *Staphylococcus aureus* 19 strains (10^6 cells/ml).

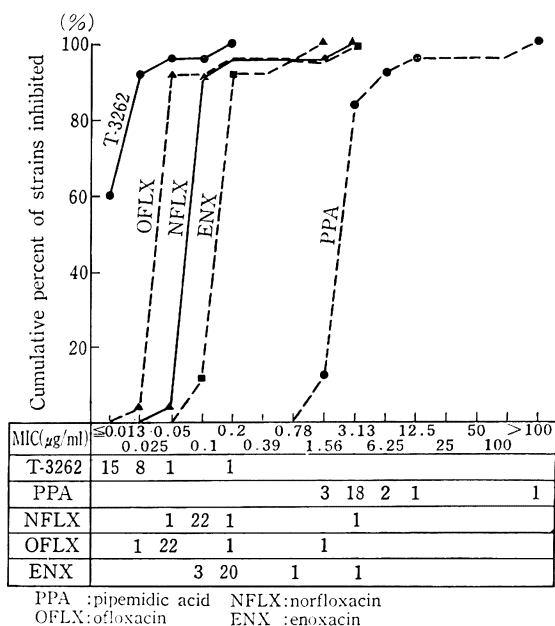


Fig. 3. Sensitivity distribution of clinically isolated *Haemophilus influenzae* 25 strains (10^6 cells/ml).

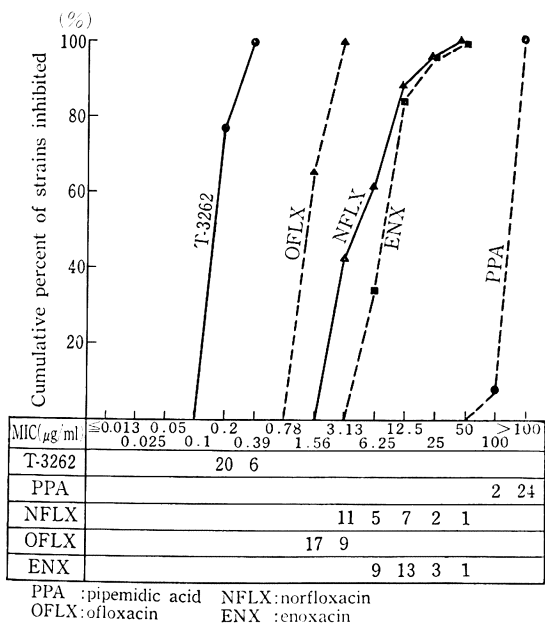


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinically isolated *Streptococcus pneumoniae* 26 strains (10^3 cells/ml).

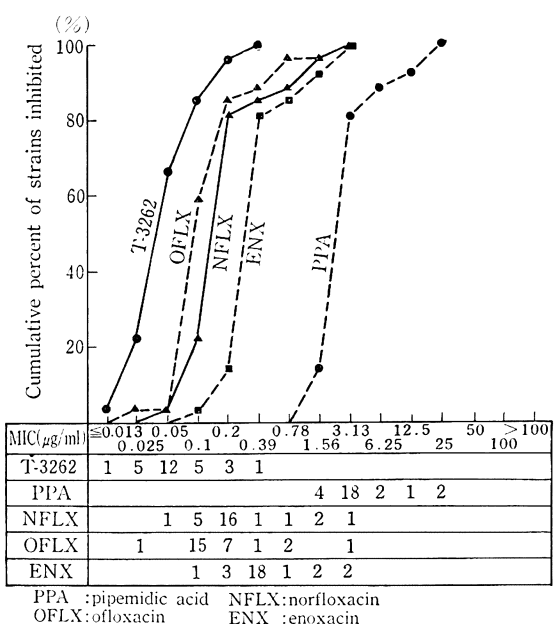


Fig. 4. Sensitivity distribution of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae* 27 strains (10^6 cells/ml).

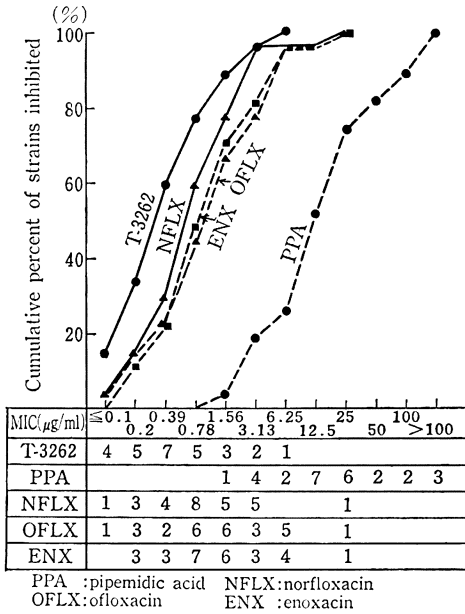


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* 27 strains (10^6 cells/ml).

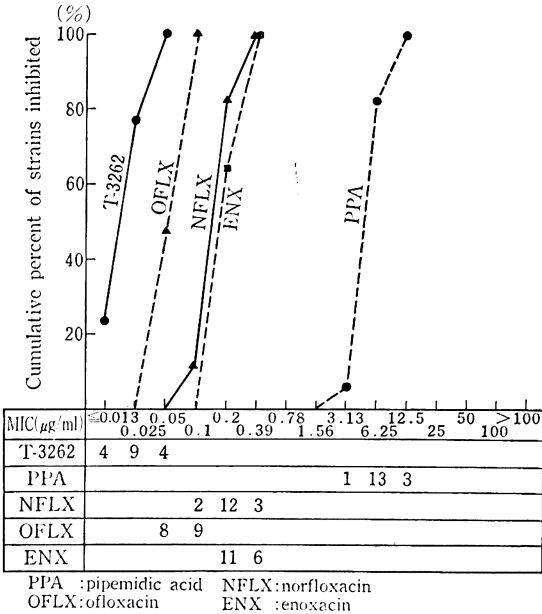


Fig. 6. Sensitivity distribution of clinically isolated *Branhamella catarrhalis* 17 strains (10^6 cells/ml).

- 1) *S. aureus* (Fig. 1)
T-3262 の MIC は 0.025 μg/ml から 0.1 μg/ml に分布しており、本剤は対照薬剤に比し数段優れた抗菌力を示した。
- 2) *S. pneumoniae* (Fig. 2)
T-3262 の MIC は 0.2 μg/ml から 0.39 μg/ml に分布しており、本剤は対照薬剤に比し数段優れた抗菌力を示した。
- 3) *H. influenzae* (Fig. 3)
T-3262 の MIC は 1 株を除き 0.05 μg/ml 以下にあり本剤は対照薬剤に比し優れた抗菌力を示した。
- 4) *K. pneumoniae* (Fig. 4)
T-3262 の MIC は 0.39 μg/ml 以下にあり、0.05

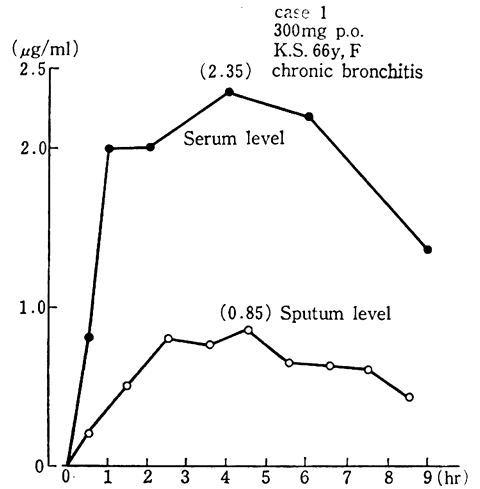


Fig. 7. Sputum and serum levels of T-3262.

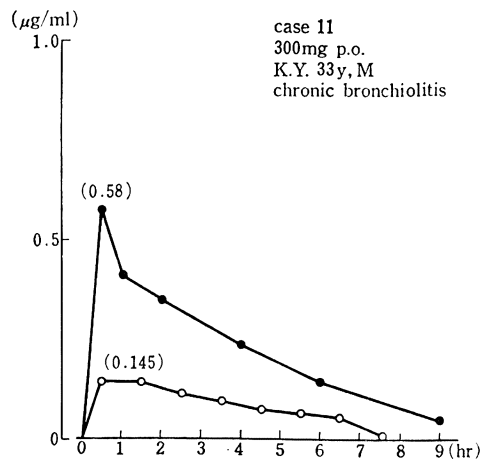


Fig. 8. Sputum and serum levels of T-3262.

Table 1-1. Clinical results of T-3262 in respiratory tract infections

Case Name	Sex	Age	BW	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Administration			Clinical effect	Side effect
								Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (g)		
1 K. S.	F	66	37	Chronic bronchitis	Parkinsonism	<i>S. pneumoniae</i> (2×10^7) ↓ (-)	0.2	300 × 2	7	4.2	Good	None
2 K. D.	F	70	45	Chronic bronchitis	None	<i>B. catarrhalis</i> (4×10^8) ↓ (-)	0.025	300 × 2	7	4.2	Good	None
3 M. S.	F	38	61	Chronic bronchitis	None	<i>S. pneumoniae</i> (6×10^8) ↓ (-)	0.2	300 × 2	7	4.2	Excellent	None
4 Y. Y.	F	62	49	Chronic bronchitis	None	<i>S. pneumoniae</i> (1×10^7) ↓ (-)	0.39	300 × 2	5	3.0	Good	None
5 Y. O.	F	40	52	Chronic bronchitis	Rheumatoid arthritis	<i>B. catarrhalis</i> (8×10^7) ↓ (-)	0.025	300 × 2	7	4.2	Good	None
6-1 M. O.	F	33	38	Bronchiectasis	None	<i>H. influenzae</i> (1×10^8) ↓ (-)	≤ 0.013	300 × 2	7	4.2	Good	None
6-2 M. O.	F	33	38	Bronchiectasis	None	<i>H. influenzae</i> (1×10^7) ↓ (-)		300 × 2	9	5.4	Good	None
7 E. M.	F	48	43	Old pulmonary tuberculosis	None	Unknown		300 × 2	7	4.2	Good	None
8 E. I.	M	70	65	Chronic bronchiolitis	Hypertension	<i>K. pneumoniae</i> (4×10^8) ↓ <i>K. pneumoniae</i> (6×10^8)	0.1	300 × 2	7	4.2	Poor	None

*Inoculum size : 10^8 cells/ml

Table 1-2. Clinical results of T-3262 in respiratory tract infections

Case	Name	Sex	Age	BW	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Administration			Clinical effect	Side effect
									Daily dose (mg)	Duration (day)	Total dose (g)		
9	Y. M.	M	60	66	Chronic bronchiolitis	None	<i>S. pneumoniae</i> (4×10^7) ↓ (-)	0.2	300 × 2	14	8.4	Good	Flush, Epigastric discomfort
10	S. O.	F	56	45	Chronic bronchiolitis	None	<i>H. influenzae</i> (3×10^7) <i>P. aeruginosa</i> (1×10^6) ↓ (-)	0.025 0.2	300 × 2	7	4.2	Excellent	None
11	K. Y.	M	33	47	Chronic bronchiolitis	None	<i>P. aeruginosa</i> (1×10^8) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (1×10^8)	1.56	300 × 2	18	10.8	Poor	None
12-1	H. S.	F	29	45	Chronic bronchiolitis	None	<i>H. influenzae</i> (1×10^8) ↓ (-)	≤ 0.013	300 × 2	14	8.4	Excellent	None
12-2	H. S.	F	29	45	Chronic bronchiolitis	None	<i>H. influenzae</i> (5×10^7) ↓ (-)	0.025	300 × 2	7	4.2	Good	None
13	T. M.	M	71	45	Bronchopneumonia	Collagen disease	<i>B. catarrhalis</i> (1×10^8) ↓ (-)	≤ 0.013	300 × 2	7	4.2	Good	Fever
14	S. H.	M	53	55	Bronchopneumonia	Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i> (1×10^7) ↓ (-)	0.025	450 × 2	7	6.3	Excellent	None

* Inoculum size : 10^6 cells/ml

Table 2-1. Laboratory findings before and after administration of T-3262

Case	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Hct (%)	WBC (/mm ³)	Eo. (%)	Platelet (10 ³ /mm ³)	CRP	ESR (mm/hr)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	BUN (mg/dl)	S-Creat. (mg/dl)
1	B	340	10.9	31.8	7,400	5	8.7	5+	39	48	75	171	14	0.7
	A	376	11.9	35.0	3,000	8	15.9	±	26	34	78	149	17	1.0
2	B	439	13.7	39.7	7,800	1	30.1	-	21	17	110	181	13	0.8
	A	431	13.1	38.6	5,200	9	27.2	±	21	16	106	183	15	0.9
3	B	475	14.2	40.8	7,000	2	25.7	2+	14	23	97	167	13	0.9
	A	497	14.6	42.2	7,000	3	25.9	-	24	36	93	204	14	0.9
4	B	424	13.0	37.7	3,700	4	16.0	-	4	20	69	223	25	0.7
	A	424	12.8	38.1	3,400	0	15.5	-	4					
5	B	403	11.4	33.6	14,000	1	25.3	5+	31	42	182	127	9	0.7
	A	405	11.3	33.8	9,800	0	26.9	2+	32	30	190	123	8	0.7
6-1	B	386	11.3	33.4	6,600	0	18.6	±	15	13	57	160	10	0.8
	A	411	11.8	35.6	5,500	0	18.8	-	11	13	62	144	12	0.8
6-2	B	383	11.1	32.8	7,200	1	24.8	-	16	13	61	153	10	0.7
	A	365	10.3	31.1	3,700	0	18.8	-	19	18	61	117	11	0.7
7	B	457	13.8	42.2	4,600	2	10.6	-	25	14	76	200	10	0.6
	A	467	14.3	42.5	4,100	1	11.2	-	23	22	77	192	13	0.6
8	B	522	14.0	44.0	6,400	0	22.5	±	28	27	105	280	24	1.0
	A	518	14.6	44.2	7,800	0	22.4	+	17	31	106	266	27	1.1
9	B	598	15.9	49.5	9,300	3	22.8	±	23	24	62	250	16	0.8
	A	581	15.9	48.8	6,500	6	19.3	±	27	22	58	240	14	1.0
10	B	425	13.2	38.7	20,200	0	23.9	2+	19	21	123	247	12	0.8
	A	418	13.1	38.0	8,100	2	31.6	±	22	18	98	289	13	1.0
11	B	480	13.8	41.6	10,800	2	19.2	2+	20	16	71	141	12	0.8
	A	483	14.2	41.8	6,200	10	21.6	2+	17	11	74	143	8	0.9

B : before A : after

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

Case	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Hct (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eo. (%)	Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	CRP	ESR (mm/hr)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	BUN (mg/dl)	S-Creat. (mg/dl)
12-1	B	414	13.3	37.7	0	20.1	7+	75	22	19	72	204	7	0.7
	A	431	12.9	38.3	2	25.7	-	19						
12-2	B	373	13.4	34.8	0		5+	63						
	A	408	12.9	37.5	0		2+	67						
13	B	449	14.5	42.8	2	23.5	1+	55	25	28	102	148	18	0.9
	A	422	13.6	40.4	0	20.3	3+	51	28	32	100	138	18	1.1
14	B	457	13.6	40.4	0	14.3	4+	30	9	9	56	115	13	0.9
	A	438	12.8	38.0	2	15.5	±	10	21	27	48	121	9	0.9

B: before A: after

$\mu\text{g/ml}$ にピークがみられた。本剤は対照薬剤より優れた抗菌力を示した。

5) *P. aeruginosa* (Fig. 5)

T-3262 の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ にピークがみられた。PPA に比し数段優れた抗菌力で、NFLX, OFLX, ENX よりやや抗菌力は優れていた。

6) *B. catarrhalis* (Fig. 6)

T-3262 の MIC は $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり、本剤は対照薬剤に比し優れた抗菌力を示した。

2. 血中および喀痰中濃度

Fig. 7, Fig. 8 に case 1, case 11 の血中・喀痰中濃度を示す。Case 1 の血中濃度は 4 時間後に $2.35 \mu\text{g/ml}$ とピークを示し、9 時間後は $1.35 \mu\text{g/ml}$ となった。喀痰中濃度は 4~5 時間で $0.85 \mu\text{g/ml}$ のピークとなり、8~9 時間では $0.43 \mu\text{g/ml}$ となり、喀痰中移行率は 36% であった。Case 11 の血中濃度は 30 分後に $0.58 \mu\text{g/ml}$ のピークとなり、9 時間で $0.047 \mu\text{g/ml}$ となった。喀痰中濃度は 0~1, 1~2 時間で $0.145 \mu\text{g/ml}$ のピークとなり、7 時間以降は検出できず、喀痰移行率は 25% であった。

3. 臨床症例の検討

Table 1, Table 2 に臨床効果、副作用および臨床検査成績を示す。細菌学的効果は 15 症例に起炎菌を決定し、*H. influenzae* 6 株、*S. pneumoniae* 4 株、*B. catarrhalis* 3 株は全て消失したが、*P. aeruginosa* では 2 株中 1 株、*K. pneumoniae* 1 株は不変であった。臨床効果は著効 4、有効 10、無効 2 で有効率は 87.5% であった。Caes 9 では投与中顔面紅潮、心窩部不快感があったが内服を継続した。

Caes 13 は *B. catarrhalis* 消失、咳嗽、喀痰、胸部レ線写真の改善を認め有効と判定したが、本剤投与終了時(投与後 6 日目)に 37.3°C の発熱、および投与終了後に CRP の悪化を生じた。本症例は抗咳抗体陽性で 1 ヶ月後セフェム系薬剤でも、発熱、CRP 悪化を生じ、基礎疾患として膠原病が疑われた症例であった。Case 11 では本剤投与より軽度の好酸球増多を認めたが、中止後正常に復した。

III. 考 察

H. influenzae, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* は呼吸器感染症において分離される頻度の高いものである。これら 6 菌種に対する T-3262 とピリドンカルボン酸系薬剤である PPA, NFLX, OFLX, ENX の抗菌力を比較するといずれも本剤の抗菌力が優れており、特にこれまでのピリドンカルボン酸系薬剤の抗菌力の劣っている^{3,4)} *S.*

pneumoniae に対しても良い抗菌力を示した点が注目される。

本剤を 300 mg 経口投与時の血中・喀痰中濃度は、慢性気管支炎症例では各々ピーク値が 2.35 $\mu\text{g/ml}$ 、0.85 $\mu\text{g/ml}$ 、喀痰移行率 36% であったが、慢性細気管支炎症例では各々 0.58 $\mu\text{g/ml}$ 、0.145 $\mu\text{g/ml}$ 、喀痰移行率 25% と低値であった。OFLX と乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒の併用⁹⁾、ciprofloxacin とアルミニウムを含む制酸剤との併用⁹⁾により抗菌剤の吸収性低下が知られており、本症例にスクラルファートの併用の影響があったものと思われた。

臨床効果は有効率 87.5% と優れた成績であって、*H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*B. catarrhalis* 感染症は全て有効以上の成績が得られた。本剤無効例の 1 例は *P. aeruginosa* 持続感染症例で、この菌の MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に比し最高喀痰中濃度は 0.145 $\mu\text{g/ml}$ と低値であった。他の無効例は *K. pneumoniae* の持続感染症例で MIC は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であったが消失せず、病巣への本剤の移行が悪いものと考えられた。副作用はいずれも軽度で重篤なものは無かった。

本剤はこれまでのピリドンカルボン酸系抗菌剤に比し

呼吸器感染症の主要起炎菌に対する抗菌力が一段と優れ、特に *S. pneumoniae* 感染症に対する有効性が期待できる抗菌剤であり、呼吸器感染症に有用性の高い薬剤と考えられた。

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). 1987
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968 年制定, 1974 年改訂). *Chemotherapy* 29 : 76~79, 1981
- 3) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 坂本 翔, 貝田繁雄, 渡辺貴和雄 : Oxazin 系合成抗菌剤 DL-8280 の *in vitro* 抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する検討. *Chemotherapy* 32 (S-1) : 509~525, 1984
- 4) 松本慶蔵, 土橋賢治, 鈴木 寛, 宮崎昭行, 中島ひとみ, 渡辺貴和雄, 川内安二, 河野俊之, 詰坂純子 : 呼吸器感染症における AT-2266 の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 32 (S-3) : 602~612, 1984
- 5) PREHEIM LC, CUEVAS TA, ROCCAFORTS JA, MELLENCAMP MA and BITTNER MJ : Ciprofloxacin and antacids. *Lancet* 8497 : 48, 1986

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON T-3262 IN RESPIRATORY INFECTIONS

YUJI SUGIMOTO, YUKIO MATSUMOTO, YUTAKA HITSUDA,

HIROAKI HIRAI and TAKAO SASAKI

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University
36-1 Nishi-machi Yonago-shi 683, Japan

Laboratory and clinical studies on T-3262, a new pyridone-carboxylic acid derivative, were carried out and the following results were obtained.

1. The antibacterial activity of T-3262 against the bacterial strains clinically isolated (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*) was higher than those of pipemidic acid, norfloxacin, ofloxacin and enoxacin.

2. Two patients with chronic respiratory tract infections were given 300 mg of T-3262 orally. The peak serum levels were 2.35 $\mu\text{g/ml}$ and 0.58 $\mu\text{g/ml}$. The peak sputum levels were 0.85 $\mu\text{g/ml}$ and 0.145 $\mu\text{g/ml}$.

3. Sixteen patients with respiratory infection were treated with T-3262 at a daily dose of 600 mg. The overall efficacy rate was 87.5% (excellent 4, good 10, poor 2). As a side effect, flushing and epigastric discomfort was observed in 1 patient and fever in 1. As an abnormal laboratory finding, a light increase of eosinophils was noted in 1 case.

These results suggest that T-3262 is a useful oral antibacterial agent.