



Title	ピリドンカルボン酸系抗菌薬の7位ピペラジニル置換体に関する実験化学療法的および薬物動態学的研究
Author(s)	黒部, 暢之
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39414
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	黒部暢之
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第 11640 号
学位授与年月日	平成 7 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	ピリドンカルボン酸系抗菌薬の 7 位ピペラジニル置換体に関する実験化学療法のおよび薬物動態学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 眞弓 忠範 (副査) 教授 馬場 明道 教授 三村 務 教授 宮本 和久

論文内容の要旨

抗菌薬は薬効を発現する際、投与部位から病巣組織へ病巣内の細菌に対して抗菌作用を発揮し得る濃度以上に移行することが必要である。従って、抗菌薬創製における化学療法的研究は薬物動態学的研究により体内薬物挙動が明らかにされて始めて創薬科学としての意義をもつことになる。著者はピリドンカルボン酸（PCA）系抗菌薬の創薬研究において *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用を評価する実験化学療法的研究を実施し、上記観点から薬物動態学的研究を施行した。その結果、pipemidic acid (PPA), enoxacin (ENX), sparfloxacin (SPFX) などの piperazinyl 基置換の PCA（ピペラジニル-PCA）を見出し創製することができた。本論文は PCA 系抗菌薬の創薬科学により発見したピペラジニル-PCA の各種特性を論述したものである。

研究の概要

初期の nalidixic acid (NA) や piromidic acid (PA) などは代謝的に失活しやすく、主にグラム陰性菌に作用するため、適用疾患は尿路、胆道、腸管などの局所感染症に限られていた。

PPA は緑膿菌を含むグラム陰性菌や一部のグラム陽性菌に作用するなど広域性抗菌スペクトルを有し、抗菌力は NA, PA より良好であった。また、各種抗生物質と交差耐性を示さず、NA 耐性菌にも作用した。マウス実験的感染症における PPA 経口投与の感染防禦効果は NA, PA より良好であった。PPA は NA 耐性菌感染症にも有効であった。

PPA 経口投与後の血中濃度は大きな動物種で高く、また持続した。PPA は経口投与で良く吸収され、全身の組織に血中濃度と同等か、それよりも高濃度に移行し、大部分が代謝失活を受けることなく尿中に排泄された。PPA の血清蛋白結合率は 20~30% と低かった。ヒト尿中より代謝物として PPA の acetyl 体, formyl 体, oxo 体を検出したが、いずれも尿中総排泄率の 2% 以下であった。

以上の創薬研究を踏まえて PPA は NA などに比較して適用疾患が広がり、良好な臨床効果を示すことが明らかにされた。そこで、PPA の広域性抗菌スペクトル、NA との不完全交差耐性、組織移行性、代謝的安定性、持続性などの性質を継承しつつ抗菌活性を高める方向に研究を進めた。6-fluoro-7-piperazinyl 基を特徴とする ENX は norfloxacin (NFLX) に次いで見出した薬物である。

ENX は抗菌力が PPA の約 10 倍強く、グラム陽性菌、グラム陰性菌、ブドウ糖非発酵菌、マイコプラズマなどに作用し、抗菌スペクトルが拡大した。ENX の *in vitro* の抗菌作用は NFLX に類似したが、ENX 経口投与の感染防禦効果は NFLX より良好であった。感染菌が ENX と NFLX に同等の *in vitro* 感受性を示す場合も、両薬物の *in vivo* の効果には 2~3 倍の隔たりが見られた。

ENX 経口投与後の各種動物における血中濃度は NFLX の約 4~7 倍高かった。ENX と NFLX の組織中濃度は血中濃度より高く、ともに良好な組織移行性を示した。ENX の代謝的安定性は PPA や NFLX と同様であった。ENX 経口投与後の尿中排泄率は約 50% であり、NFLX の約 10 倍高かった。ENX と NFLX は主に経口吸収に違いが認められた。

6-fluoro-7-piperazinyl 置換の PCA は優れた臨床効果によりフルオロキノロン (FQ) などと称されている。FQ は使用頻度の増加に伴い、稀に薬物相互作用の生じることが明らかとなった。また、主作用の面で連鎖球菌などのグラム陽性菌に対する抗菌作用が必ずしも充分ではなかった。SPFX は薬物相互作用を示さず、グラム陽性菌に対する抗菌作用が改善された。

SPFX のグラム陽性菌、ブドウ糖非発酵菌、マイコプラズマ、クラミジア、抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌力は ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX), ENX より良好であった。また、グラム陰性菌やレジオネラに対する抗菌力は CPFX に類似し、ENX、OFLX より強かった。SPFX 経口投与の感染防禦効果は CPFX, OFLX, ENX より良好であった。感染菌が SPFX より CPFX に高い感受性を示しても *in vivo* 効果は SPFX の方が優れていた。

SPFX 経口投与後の各種動物におけるピーク血中濃度は CPFX より高く、消失半減期は CPFX の 3~4 倍と著明に長かった。SPFX の経口吸収率は CPFX の約 2 倍であった。SPFX の組織中濃度は血中濃度の 2~11 倍高く、CPFX の組織中濃度より 4~9 倍高かった。組織移行率では CPFX も良好であった。SPFX 経口投与後の主体内抗菌活性物質は未変化体であった。SPFX は体内で一部グルクロン酸抱合を受け、主に胆汁を介して糞中に排泄された。SPFX と CPFX は経口吸収や持続性に違いが見られた。

結 論

ピペラジニル-PCA の実験化学療法的研究から抗菌作用特性として、1) 広域性抗菌スペクトルを有すること、2) NA 耐性菌との交差が不完全であること、3) 経口投与で優れた感染防禦効果を示すこと、また、薬物動態学的研究から体内動態特性として、4) 持続性に優れること、5) 組織移行性が良好なこと、6) 代謝的に失活されにくいこと等を見出した。これら基礎的知見によりピペラジニル-PCA は *in vitro* 抗菌作用の強さに、体内動態特性が相伴って優れた感染防禦効果を発揮することを明かにした。

論文審査の結果の要旨

ピリドンカルボン酸 (PCA) 系抗菌薬は Leshner らが 1962 年に発表した nalidixic acid (NA) をプロトタイプとする薬物であり、細菌の DNA gyrase 活性を阻害して抗菌作用を発現する。当時の経口抗菌薬は tetracycline chloramphenicol 等の抗生物質やサルファ剤が主流であったが、いずれも R プラスミド性の薬剤耐性菌が問題となっていた。さらに、主な感染症の原因菌がグラム陽性菌からグラム陰性菌へと変貌しつつあった。この点、NA は簡単な化学構造を有し、これら耐性菌を含むグラム陰性菌に抗菌作用を示すため注目されていた。しかし NA は経口投与後のヒトにおける体内動態において、消失が速く組織移行性も乏しいなど、多くの欠点を有していた。その後、種々の PCA 系抗菌薬が開発されたが、本質的には NA と変わらなかった。

著者は、これら初期のものに取って変わる新しい PCA 系抗菌薬は、抗菌作用的に広域性抗菌スペクトルと強い抗菌力を有することはもちろん、体内動態的に持続性、代謝的安定性、組織移行性を備えることが重要であり、これらにより適応症を拡大し有用性を高め得るものと考えた。この様な観点に立つと、抗菌薬の創薬研究における実験化学療法的研究は、薬物動態学的研究により体内薬物挙動が明らかにされて初めて創薬科学としての意義を持つことになる。そこ

で著者は各種細菌に対する *in vitro* 抗菌作用をもとに、マウス実験的感染症により感染防御効果を評価する実験化学療法的研究を実施すると同時に、上記の観点に基づき薬物動態学的研究を行った。その結果、pipemidic acid, enoxacin および sparfloxacin などの piperazinyl 基置換の PCA が、生体内で従来のものと比較して飛躍的に有効な活性を発現することを見だし、創製することに成功した。

以上、創製した抗菌薬は非常に強い抗菌作用を有すること、その結果は体内動態的特性が相伴って良好な感染防御効果を発揮することを示しており、博士（薬学）の学位を授与するにふさわしいと考える。