

T-3262 の臨床試験

武部和夫・中村光男

弘前大学医学部第三内科*

玉沢直樹・馬場恒春・宮沢正

板柳中央病院内科

田村豊一・遠藤勝実・奥島敏美・石丸浩平

北秋中央病院内科

今村憲市

今村クリニック

相楽衛男・岡本勝博

弘前市立病院内科

新しい経口キノロン系抗菌剤である T-3262 を 21 例の呼吸器感染症と尿路感染症に投与した。その内訳は急性扁桃炎 3 例、急性気管支炎 6 例、肺炎 3 例、慢性気管支炎 5 例、気管支喘息+感染 2 例と急性膀胱炎 2 例である。T-3262 は 1 日 300 mg (分 2) と 450 mg (分 3) を 3 日から 15 日間投与した。

臨床効果は著効 6 例、有効 11 例、やや有効 2 例、無効 2 例で、有効率は 81.0% であった。細菌学的効果は、4 株の *Klebsiella pneumoniae*、2 株の *Escherichia coli*、1 株の *Citrobacter freundii*、*Haemophilus aphrophilus* は消失し、1 株の *Pseudomonas aeruginosa* は残存した。

副作用としては 1 例に嘔気がみられた。臨床検査値の異常は 1 例に軽度の好酸球数の増多が認められた。

Key words : T-3262, 呼吸器感染症, 尿路感染症

T-3262 は富山化学工業(株)総合研究所で開発された新しいキノロン系抗菌剤である。本剤はグラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を持っている。これまでの新しいキノロン系抗菌剤に比べて、臨床分離株の *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)、メチシリン耐性 *S. aureus*、*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*)、*Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*)、*Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*)、*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*)、*Acinetobacter calcoaceticus* (*A. calcoaceticus*)、*Branhamella catarrhalis* (*B. catarrhalis*)、*Peptostreptococcus* spp.、*Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*)、*Clostridium difficile* (*C. difficile*) 等に対して本剤は優れた抗菌力を示している。また、本剤の経口投与では空腹時より食後に投与した方が血中濃度が高いとされている。健常人に食後 150 mg の経口投与で最高血中濃度は 1.9 時間後で、0.55 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とされてい

る。本剤は主に尿中に排泄され、尿中回収率は食後 150 mg 投与で 8 時間までで 46% であったとされている¹⁾。

このような特徴のある新しいキノロン系抗菌剤 T-3262 を我々は呼吸器感染症と尿路感染症に対して投与し、本剤の臨床効果、副作用、臨床検査値などに対する影響を検討した。

I. 対象および方法

弘前大学第三内科およびその関連病院を受診した呼吸器感染症と尿路感染症 21 例に本剤を投与した。その内訳は扁桃炎 3 例、急性気管支炎 6 例、肺炎 3 例、慢性気管支炎 5 例、気管支喘息+感染 2 例、急性膀胱炎 2 例であった。症例は男性 12 例、女性 9 例であり、年齢は 18 歳から 78 歳までであり、10 代 1 例、20 代 2 例、30 代 2 例、40 代 1 例、50 代 2 例、60 代 4 例、70 代 9 例であり、比較的高齢者が多かった。基礎疾患を持っていたのは 8 例であり、胆嚢症、腎機能障害、高血圧、慢性関節リウマチ、肝硬変症、脳梗塞、自律神経失調症、食道静

* 〒036 弘前市在府町 5

Table 1-1. Clinical summary of T-3262

Case No	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease & Combined disease	Treatment			Clinical isolate	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	H. S.	26 M	Tonsillitis	—	150 × 3	8	3.6	—	Excellent	Unknown	—
2	K. Y.	32 F	Tonsillitis	—	150 × 3	4	1.8	Normal flora	Poor	Unknown	—
3	K. S.	46 F	Tonsillitis	—	150 × 3	5	2.25	Normal flora	Good	Unknown	—
4	S. N.	75 M	Acute bronchitis	Cholecystitis Decrease of renal function	150 × 2	7	2.1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Good	Eradicated	—
5	T. K.	75 F	Acute bronchitis	Hypertension Decrease of renal function	150 × 2	7	2.1	Normal flora	Fair	Unknown	—
6	S. K.	72 F	Acute bronchitis	RA	150 × 2	7	2.1	<i>Haemophilus aphrophilus</i>	Good	Eradicated	—
7	Y. T.	18 F	Acute bronchitis	—	150 × 3	7	3.15	—	Excellent	Unknown	—
8	K. S.	31 F	Acute bronchitis	—	150 × 3	8	3.6	—	Excellent	Unknown	—
9	S. H.	23 M	Acute bronchitis	—	150 × 3	3	1.2	—	Excellent	Unknown	Nausea
10	S. O.	74 F	Pneumonia	—	150 × 3	15	6.45	Normal flora	Good	Unknown	—
11	M. A.	73 M	Pneumonia	—	150 × 3	8	3.6	Normal flora	Good	Unknown	—
12	H. S.	67 M	Pneumonia	Liver cirrhosis Esophageal varices	150 × 3	7	3.15	—	Excellent	Unknown	—
13	T. F.	66 M	Chronic bronchitis	—	150 × 2	7	2.1	Normal flora	Good	Unknown	—

Table 1-2. Clinical summary of T-3262

Case No	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease & Combined disease	Treatment			Clinical isolate	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)				
14	N. S.	78 M	Chronic bronchitis	Hypertension Decrease of renal function	150 × 2	14	4.2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Good	Eradicated	—
15	K. T.	54 M	Chronic bronchitis	—	150 × 2	14	4.2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Fair	Eradicated	—
16	M. N.	76 M	Chronic bronchitis	—	150 × 2	14	4.2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Poor	Unchanged	—
17	R. M.	69 M	Chronic bronchitis	—	150 × 3	7	3.15	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Good	Eradicated	—
18	A. T.	71 M	Bronchial asthma + Infection	—	150 × 2	7	2.1	Normal flora	Good	Unknown	—
19	K. N.	55 M	Bronchial asthma + Infection	Decrease of renal function	150 × 2	7	2.1	Normal flora	Good	Unknown	—
20	M. A.	75 F	Acute cystitis	Cerebral infarction	150 × 3	7	3.15	<i>Citrobacter freundii</i> 10 ⁵ <i>Escherichia coli</i> 10 ⁴	Excellent	Eradicated	—
21	M. A.	68 F	Acute cystitis	Vegetotivus Ataxie	150 × 3	7	3.0	<i>Escherichia coli</i> 10 ⁵	Good	Eradicated	—

Table 2. Clinical effect of T-3262

Diagnosis	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Tonsillitis	3	1	1		1	66.7
Acute bronchitis	6	3	2	1		83.3
Pneumonia	3	1	2			100
Chronic bronchitis	5		3	1	1	60.0
Bronchial asthma + infection	2		2			100
Acute cystitis	2	1	1			100
Total	21	6	11	2	2	81.0

脈瘤であった。本剤の1回投与量は1回150 mgを1日2回が9例、1日3回が12例であった。本剤の投与期間は3日から15日であった。

臨床効果判定は扁桃炎では発熱、咽頭痛、扁桃の化膿巣などの自覚症状、白血球数増多、CRP、赤沈の亢進などの改善により著効、有効、やや有効、無効の4段階に分類した。急性気管支炎、慢性気管支炎と気管支喘息+感染については、発熱、咳嗽、喀痰量とその性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音などの自覚症状、白血球増多、CRP・赤沈の亢進などの改善により著効、有効、やや有効、無効に分類した。肺炎については、上記の気管支炎の自覚症状と臨床検査成績の他に胸部レ線所見の改善から著効、有効、やや有効、無効に分類した。尿路感染症では、発熱、頻尿、排尿痛、残尿感、腰痛などの自覚症状、尿中蛋白・沈渣・細菌、白血球数増多、CRP亢進などの改善から著効、有効、やや有効、無効に分類した。

II. 臨床成績

各症例の概要をTable 1に示した。起炎菌と推定されたものは急性気管支炎では *K. pneumoniae* 1株と *Haemophilus aphrophilus* (*H. aphrophilus*) 1株、慢性気管支炎では *K. pneumoniae* 3株、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)、1株が検出された。急性膀胱炎では *Escherichia coli* (*E. coli*) 2株、*Citrobacter freundii* (*C. freundii*) 1株が検出された。T-3262投与後では *P. aeruginosa* のみが不変で、他の菌は消失した。細菌学的効果は9株中8株が消失し、*P. aeruginosa* が不変であったことから除菌率は89%であった。

疾患別臨床効果をTable 2に示した。扁桃炎では著効1例、有効1例、無効1例であった。急性気管支炎では著効3例、有効2例、やや有効1例、肺炎では著効1例、有効2例であり、慢性気管支炎では有効3例、やや有効2例、無効1例、気管支喘息+感染では有効2例であった。急性膀胱炎では著効1例、有効1例であった。全体では著効6例、有効11例、やや有効2例、無効2

例であり、有効率は81.0%であった。

本剤の副作用は症例9で嘔気がみられた。本剤投与2日目に嘔気が出現したが、継続投与し、発現後2日目に軽快し、投与後3日間で下熱、咳嗽など消失し、CRPも正常化した。本剤と嘔気の関係は関係あるかも知れないと判断した。本剤の副作用発現率は4.8%であった。

本剤投与による臨床検査値異常としては、症例10で好酸球数が $512/\text{mm}^3$ と増加していた。症例12では本剤投与前にGOT、GPTが軽度上昇しており、投与後にGOTの上昇がみられたが、この上昇は基礎疾患として合併していた肝硬変症のためと考えられた。以上から本剤による臨床検査値異常は21例中好酸球数増多の1例であり、臨床検査値異常の発現率は4.8%であった(Table 3)。

III. 考察

T-3262はニューキノロン系抗菌剤の一つで、新しく合成されたものであり、ニューキノロン系の中で科学的構造上からナフチリジン環を持っている系に属する。T-3262の抗菌力は本剤の新薬シンポジウムにおける全国の臨床分離株の感受性分布からこれまでのニューキノロン系抗菌剤に比べて *S. aureus*、メチシリン耐性 *S. aureus*、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*、*E. faecalis*、*K. pneumoniae*、*A. calcoaceticus*、*B. catarrhalis*、*Peptostreptococcus* spp.、*B. fragilis*、*C. difficile* では1~3管優れている。本剤の *E. coli* に対する抗菌力については Norfloxacin、Ciprofloxacin (CPFX)、*Enterobacter cloacae* については CPFX、*Serratia marcescens* については CPFX、*P. aeruginosa* については CPFX、*Pseudomonas cepacia* については CPFX、*Haemophilus influenzae* については CPFX と同等の抗菌力を示し、その他のニューキノロン系抗菌剤より優れている。*C. freundii*、*Salmonella* spp.、*Shigella* spp.、インドール陰性変形菌、インドール陽性変形菌に対する本剤の抗菌力は CPFX より1管劣っている。

本剤経口投与時の血中濃度は Ofloxacin (OFLX) に

Table 3-1. Laboratory findings before and after T-3262 treatment

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Γ_t ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1.	B	479	15.5	11,100	0	16.3	21	36	128 *	12	0.4
	A	488	15.2	5,200	6	28.0	21	18	42	11	0.6
2.	B	432	12.5	8,200	2	20.5	18	20	162 *	14	0.4
	A	441	12.9	8,900	0	21.1	16	15	164		
3.	B	420	13.0	7,800		30.0	18	9	100 *		
	A	430	12.4	7,300		29.2	17	7	107		
4.	B	455	12.5	8,700	4	27.3	19.7	10.3	10.5**	27.0	1.0
	A	437	12.3	6,900	3	22.1	16.3	7.1	10.4	22.7	0.9
5.	B	413	11.8	9,100	0	24.9	17.6	5.8	7.2**	20.4	1.5
	A	396	11.6	9,000	1	28.3	12.8	2.6	6.3	28.5	1.6
6.	B	423	10.3	7,400	1	36.9	13.9	5.3	16.6**	15.7	0.9
	A	402	10.0	8,500	0	40.9	16.1	7.4	17.3	18.6	0.8
7.	B	503	15.3	10,000	6		16	15	11.0**	6.8	0.6
	A	498	15.4	11,100	3		29	17	10.8	7.8	0.6
8.	B	456	12.7	4,800	0		16	10	5.4**		
	A	422	12.0	8,300	6		15	10	4.6	11.2	0.6
9.	B	458	14.2	4,600	8		39	49	7.0**	8.9	0.7
	A	484	14.9	6,200	11		24	36	7.4	11.5	0.8
10.	B	370	10.7	5,100	5	16.1	24	12	5.5**	13.8	0.8
	A	377	10.5	6,400	8		21	7	6.0	20.7	0.9
11.	B	437	13.0	11,700	4	22.4	21.0	14.2	8.5**	13.9	1.1
	A	430	13.5	6,300		30.7	17.3	12.3	9.1	11.2	1.0
12.	B	413	8.4	5,500	1	20.1	36	38	496 *	14	0.6
	A	405	8.6	4,900	1	17.7	87	30	553	12	0.4

B: Before * IU/l

A: After ** KAU

Table 3-2. Laboratory findings before and after T-3262 treatment

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Pt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
13.	B	454	14.5	43.0	7,500	1	14.5	2.9	4.3**		
	A	440	14.0	41.5	7,600	1	15.3	7.6	5.3	17.4	0.9
14.	B	488	15.5	46.7	5,400	0	12.5	7.5	8.9**	19	1.0
	A	520	16.1	49.9	5,000	0	16.1	9.5	10.6	20.1	1.0
15.	B	462	11.4	36.1	4,200	1	15.7	10.4	11.6**	14.2	0.9
	A	480	10.8	38.2	4,000	1	13.2	10.5	11.0	14.4	0.9
16.	B	448	13.0	41.1	6,400	4	17.9	5.8	6.2**	12.6	0.7
	A	485	13.8	44.5	5,000	2	15.4	5.7	6.4	15.0	0.8
17.	B	380	12.8	36.8	10,800	0	28.2	12.4	10.8**	12.8	0.8
	A	392	12.2	37.2	7,600	0	21.9	11.9	16.1	18.9	0.8
18.	B	390	12.0	35.8	5,900	2	33	27	11 **	18	1.0
	A	406	12.4	37.4	4,200	6	32.0	16	10.5	21.4	0.9
19.	B	519	16.3	49.0	8,800	0	32.8	22.8	9.4**	20.1	1.4
	A	485	15.2	46.0	6,700	2	34	19.5	10.3	23.4	1.1
20.	B	433	12.6	38.4	4,700	1	12.6	8.5	7.7**	17.6	1.0
	A	434	13.2	38.1	4,600	0	12.3	8.3	7.8	12.4	1.0
21.	B	443	12.6	37.8	5,800	1	17.4	10.8	9.7**	13.2	1.2
	A	416	12.0	35.0	4,800		16.2	13.0	9.5	14.5	1.1

B : Before ** KAU

A : After

比べて低い。本剤の血中での半減期は4.56時間でOFLXとほぼ同じであるが、尿中排泄率はOFLXより低い¹⁾。以上の様な特徴のあるT-3262を内科系感染症、主に呼吸器感染症に投与した。投与例数は21例であり、本剤の臨床効果は著効6例、有効11例、やや有効2例、無効2例で、有効率は81.0%であった。本剤の投与症例は比較的に高齢者が多く、基礎疾患を合併していた症例が8例であったことを勘案すると、この有効率は優れていると思われる。本剤の投与量別有効率であるが、1日300mg(分2)、投与時67%、450mg(分3)で92%であり、1日450mg(分3)投与が優れていた。しかし、新薬シンポジウムでの1日投与量300mgと450mgの間での有効率には差がみられなかった¹⁾。細菌学的に

は9株が検出された。*K. pneumoniae*が4株、*E. coli*が2株、*C. freundii*が1株、*H. aphrophilus*が1株、*P. aeruginosa*1株であるが、本剤投与により*P. aeruginosa*以外の菌は消失した。このことにより本剤が細菌学的にも優れていると言える。

副作用としては1例に嘔気がみられた。臨床検査値異常は1例で好酸球数増多が認められた。

以上、T-3262は内科系感染症に対して優れた臨床効果を示し、副作用、臨床検査値異常も少なく、有用性の高い抗菌剤と考える。

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

CLINICAL STUDIES ON T-3262

KAZUO TAKEBE and TERUO NAKAMURA

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hirosaki University
5 Zaifu-cho. Honmachi, Hirosaki-shi, Aomori-ken 036, Japan

NAOKI TAMAZAWA, TSUNEHARU BABA and TADASHI MIYAZAWA

Department of Internal Medicine, Itayanagi Central Hospital

TOYOICHI TAMURA, KATSUMI ENDO, TOSHIMI OKUSHIMA and KOHEI ISHIMARU

Department of Internal Medicine, Hokushu Central Hospital

KENICHI IMAMURA

Imamura Clinic

MORIO SAGARA and KATSUHIRO OKAMOTO

Department of Internal Medicine, Hirosaki City Hospital

T-3262 is a new oral quinolone antimicrobial agent developed by Toyama Chemical Co., Ltd.

T-3262 was given to 21 patients with respiratory or urinary tract infection. The breakdown of the diseases was tonsillitis in 3 patients, acute bronchitis in 6, pneumonia in 3, chronic bronchitis in 5, asthma bronchiale with infection in 2, and acute cystitis in 2. The daily dose of T-3262 was 300 mg in 2 or 450 mg in 3 divided portions. Duration of the administration ranged from 3 to 15 days. The clinical efficacy was excellent in 6 cases, good in 11, fair in 2, [and poor in 2, with a clinical efficacy rate of 81.0%.

Bacteriological effect was as follows: 4 isolates of *Klebsiella pneumoniae*, of *Escherichia coli*, of *Citrobacter freundii* and 1 of *Haemophilus aphrophilus* were eradicated. However, 1 isolate of *Pseudomonas aeruginosa* persisted.

Nausea was encountered in one patient as a side effect. Laboratory abnormality was limited to a slight elevation of eosinophils.