

慢性下気道感染症に対する T-3262 の使用経験

林 泉・大沼 菊夫

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科*

慢性下気道感染症 10 例 (11 エピソード) に T-3262 を投与し次の成績を得た。

T-3262 は 1 日 3 回食後経口投与した。1 回投与量は 75 mg 1 例, 150 mg 7 例, 300 mg 1 例, 450 mg 1 例, 150 mg 7 日間のうち 300 mg に変更したものの 1 例であった。投与日数は 7 日間 5 例, 10 日間 1 例, 14 日間 3 例, 17 日間 1 例, 18 日間 1 例であった。

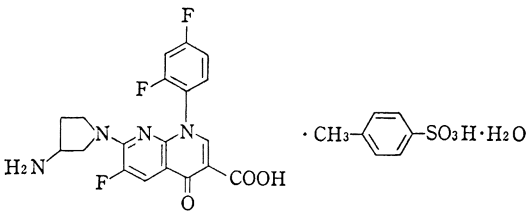
T-3262 投与前, 8 例の喀痰から *Streptococcus pneumoniae* 3 株, *Branhamella catarrhalis* 2 株, *Pseudomonas aeruginosa* 2 株, *Haemophilus influenzae* 1 株, *Acinetobacter lwoffii* 1 株, *Streptococcus pyogenes* 1 株, 合計 10 株が得られたが, 本剤による治療後 9 株が除菌された (除菌率 90%)。A. lwoffii は除菌されなかったが 8×10^7 から 6×10^2 CFU/ml へと減少がみられた。新たな出現菌として *Flavobacterium* 5×10^4 CFU/ml, *H. influenzae* 3×10^5 CFU/ml が各 1 株あったが, 感染症には至っていなかった。

臨床効果は著効 3 例, 有効 8 例であった (有効率 100%)。ただし *P. aeruginosa* によるびまん性汎細気管支炎の急性増悪に対し 1 回 150 mg 1 日 3 回投与 7 日間で無効であったので 1 回 300 mg 1 日 3 回の投与に変更し有効であった。

T-3262 による副作用は認められなかった。1 例に GOT が 24 IU から 32 IU (正常値 8~30 IU) と軽度上昇した外は臨床検査値の異常変動はなかった。

Key words : T-3262, ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤, 慢性下気道感染症

T-3262 は富山化学工業株式会社により開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤で, その化学構造は Fig. 1 の如く 1,8-ナフチリジン環の 1, 7 位にそれぞれ 2, 4 ジフルオロフェニル基および 3-アミノピロリジニル基を有し, フッ素を 3 コ持っている。慢性下気道感染症に本剤を投与し, その有効性・安全性・有用性・忍容性を検討したので報告する。



(±)-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

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

I. 方 法

1. 対 象

昭和 61 年 11 月から 62 年 2 月の間にいわき市立総

合磐城共立病院呼吸器科外来を受診した 45 歳から 76 歳までの成人男性 6 例 (のべ 7 例) と女性 4 例, 合計 10 例 (のべ 11 例) の慢性下気道感染症患者である (Table 1)。症例 1 から 9 まですべてが呼吸器に基礎疾患を有する。その内容は 1) 中葉・舌葉症候群 2) 肺気腫 3) 肺結核+気管支喘息 4) 陳旧性肺結核+肺気腫 5) 陳旧性肺結核+気管支喘息 6) 気管支喘息 7) 肺線維症 8) 気管支拡張症+慢性肝炎 9) 気管支拡張症+陳旧性肺結核であり, 第 10・11 症例は同一患者であり, びまん性汎細気管支炎 (DPB) である。

2. 投与方法・量・期間

T-3262 は 1 日 3 回食後経口投与した。1 回投与量は 75 mg 1 例, 150 mg 7 例, 300 mg 1 例, 450 mg 1 例, はじめ 150 mg を投与し 7 日後 300 mg に変更したものの 1 例である。投与日数は 7 日間 5 例, 10 日間 1 例, 14 日間 3 例, 17 日間 1 例, 18 日間 1 例である (Table 1)。

3. 臨床効果判定基準

起炎菌および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の変化から以下の基準にもとづき本剤投与前, 3 日後, 7 日後, 14 日後に総合臨床効果を判定した。投与が 14 日未満のものあるいは 14 日以上になったものは投与終了時

Table 1. Therapeutic effect of T-3262 to chronic bronchitis

No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration	Organism isolated		Clinical effect	Side effects
					Before	After		
1	Y. S. 71, F	Chronic bronchitis	Middle lobe-lingula syndrome	75 mg×3×10 days	Normal flora	Normal flora	Good	(-)
2	C. W. 65, M	Chronic bronchitis	Chronic pulmonary emphysema	150 ×3× 7	<i>B. catarrhalis</i> 3×10 ⁶	(-)	Excellent	(-)
3	T. S. 56, M	Chronic bronchitis	Lung tuberculosis Asthma bronchiale	150 ×3× 7	Normal flora	Normal flora	Excellent	(-)
4	T. I. 71, F	Chronic bronchitis	Old lung tuberculosis Chronic pulmonary emphysema	150 ×3× 7	<i>H. influenzae</i>	(-)	Excellent	(-)
5	S. Y. 76, M	Chronic bronchitis	Old lung tuberculosis Asthma bronchiale	150 ×3× 7	Normal flora	<i>Flavobacterium</i> 5×10 ⁴	Good	(-)
6	H. Y. 45, M	Chronic bronchitis	Asthma bronchiale	150 ×3×18	<i>S. pneumoniae</i> 1×10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 4×10 ⁶	(-) (-)	Good	(-)
7	K. S. 65, F	Chronic bronchitis	Lung fibrosis	150 ×3×14	<i>S. pneumoniae</i> 9×10 ⁶	(-)	Good	(-)
8	F. O. 72, F	Chronic bronchitis	Bronchiectasis Chronic hepatitis	150 ×3× 7	<i>B. catarrhalis</i>	<i>H. influenzae</i> 3×10 ⁵	Good	(-)
9	T. S. 69, M	Chronic bronchitis	Bronchiectasis Old lung tuberculosis	300 ×3×14	<i>S. pneumoniae</i> 4×10 ⁶ <i>A. lwoffii</i> 8×10 ⁷	(-) <i>A. lwoffii</i> 6×10 ²	Good	(-)
10	S. S. 46, M	Diffuse panbronchiolitis	(-)	150 ×3× 7 300 ×3×10	<i>P. aeruginosa</i> 1×10 ⁶ (mucoid type)	(-)	Good	(-)
11	S. S. 46, M	Diffuse panbronchiolitis	(-)	450 ×3×14	<i>S. pyogenes</i> 5×10 ²	(-)	Good	(-)

に行った。

著効：起炎菌が3日以内に消失し、発熱、咳、痰、などの臨床症状が3日以内に著明改善し、CRP、WBC、ESRなどの臨床検査値が3日以内に著明に改善したものの。

有効：起炎菌が7日以内に消失するか、著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が7日以内に改善するか、14日以内に正常に戻ったもの。

やや有効：起炎菌の減少が認められても、14日たっても消失せず、14日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効：14日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症を来したものの、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないものあるいは悪化したもの。

II. 成績

1. 細菌学的効果

T-3262投与前に喀痰から分離された推定起炎菌は8例で10株あった。*S. pneumoniae* 3株、*Branhamella catarrhalis* 2株、*P. aeruginosa* 2株、*Haemophilus influenzae* 1株、*Acinetobacter lwoffii* 1株、*S. pyogenes* 1株であった。T-3262による治療後9株は除菌されたが、*A. lwoffii*は 8×10^7 CFU/mlから 6×10^2 CFU/mlへと減少したにとどまった。また新たな出現菌として*Flavobacterium* 5×10^4 CFU/ml、*H. influenzae* 3×10^5 CFU/ml各1株がとらえられた(除菌率90%) (Table 1)。

2. 臨床効果

著効3例、有効8例であり無効例はなかった(有効率100%)。但し第10症例のDPBは1回150mgでは無効で、1回300mgに変更し有効であった(Table 1)。

3. 副作用

本剤投与による副作用は認められなかった。臨床検査値の異常として第4症例のGOTが24IUから32IU(正常値8~30IU)と軽微の変動が見られたのみであった(Table 2)。

III. 考察

本剤は、グラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌に対し広い抗菌スペクトラムを有し、強い抗菌力を示す。特に*Staphylococcus aureus*にMIC: 0.025 μ g/ml、*Streptococcus pyogenes*に0.1 μ g/ml、他のニューキノロン剤がやや弱いとされる*Streptococcus pneumoniae*に0.05~0.1 μ g/ml、*Pseudomonas aeruginosa*に0.05~0.1 μ g/mlと一段と強化され、守備範囲が広がった¹⁾。

T-3262は経口投与した場合、空腹時より食後の血中濃度が高く、150mg単回投与で空腹時投与1.77時間後に0.31 μ g/ml、食後投与1.9時間後に0.55 μ g/mlの

ピーク値が得られる。血中半減期は食後投与で約4.6時間とやや長い。排泄は尿中に行われ、尿中排泄率は12時間で42.8%である¹⁾。

各組織への移行が良好で、喀痰内移行も良い。150mg単回投与で0.2 μ g/ml前後が長時間続く。300mg投与では0.5~0.8 μ g/mlに達すると報告もある¹⁾。

体内動態はnorfloxacin(NFLX)と近似するが、血清蛋白結合率はNFLXが10.2%であるのに対し¹⁾、T-3262は37.4%でありやや高い。

慢性下気道感染症は*H. influenzae*や*S. pneumoniae*により急性増悪することが多いが、当院呼吸器科外来を受診するものには*P. aeruginosa*を有するものも多い。他に*S. aureus*、*S. pyogenes*等も見られるが、冬期には*B. catarrhalis*の頻度も上昇する。

T-3262の抗菌力は好気性グラム陰性菌に対しNFLX、ofloxacin(OFLX)より優れ、ciprofloxacin(CPFX)にほぼ匹敵する¹⁾。また好気性グラム陽性菌に対しNFLX、OFLX、CPFXより優れている。ニューキノロン剤は、 β -lactam剤に比べ喀痰内移行がやや良いが、それでも呼吸器に基礎疾患を有する慢性下気道感染症の感染部位には移行が良くないことが推定され、難治のことが多い。我々はNFLX、OFLX等はこのような感染症に対しては1回200mg 1日量600mgを投与することが多いが、T-3262は他のニューキノロンに比べ呼吸器感染症(RTI)主要起炎菌に対し抗菌力が優れている¹⁾ことから、1日投与量を150mgとしたものが多かった。最低投与量が1回75mg(1日量150mg)であったが、すべて有効以上であったことは、本剤の有効性が認められたと思われる。ただし、第10症例のDPBに*P. aeruginosa*(ムコイド型)が感染した例では1回150mg 1日3回7日間投与では不十分であったが、1回300mg 1日3回に変更後は除菌効果も良く、臨床的にも有効であったことから、*P. aeruginosa*の感染症には従来のニューキノロンと同程度の投与が必要と思われる。第11症例は第10症例と同一患者で、いつも*P. aeruginosa*の急性増悪を来す症例ゆえ、この時のエピソードもムコイド型*P. aeruginosa*によるものと推測し、1回450mg 1日3回の投与を試みたところ、今回の起炎菌は*S. pyogenes*と判明し、順調に改善した。本剤の*S. pyogenes*に対するMIC値(0.1 μ g/ml)から推定し¹⁾、この時の使用量は1回150mgでも十分であったろうと推定できる。

11エピソードすべてが有効以上であったことから、本剤の1回投与量は*P. aeruginosa*を除き150mgで十分と思われるが、半減期が4.6時間と比較的長いことを考え合わせると、1日2回投与でも良いという可能性は

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

No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Eo (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR (mm/60min)	CRP	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	470	8,400	14.9	0	15.2	9	(-)	26	16	254	17.2	0.5
	428	4,400	13.3	0	14.2	5	(-)	17	14	227	13.7	0.6
2	467	5,900	13.3	1	18.5	18	+6	16	10	99	11.4	0.8
	445	7,600	13.2	0	36.6	8	\pm	30	19	89	7.9	0.8
3	469	5,600	15.3	1	20.3	4	+3	14	19	101	14.9	0.6
	471	6,200	15.1	1	21.6	2	(-)	15	20	100	13.6	0.6
4	460	9,000	13.9	0	22.2	65	+5	24	19	117	16.7	0.8
	466	6,900	14.0	0	34.4	21	+1	32	27	135	22.4	0.7
5	492	6,700	14.9	2	24.2	5	+1	51	88	400	17.7	1.2
	510	6,300	14.8	1	23.6	5	+1	57	51	460	18.5	1.2
6	531	9,600	14.8	0	28.4	16	+1	26	19	105	11.1	1.1
	515	14,100	14.4	3	25.6	32	(-)	25	22	104	15.0	1.0
7	429	11,800	12.7	2	23.4	26	+2	26	9	86	19.3	0.9
	429	9,900	12.8	2	24.1	10	+1	21	12	84	16.2	0.9
8	406	5,400	13.7	0	16.9	16	+1	112	90	119	13.5	0.5
	415	8,400	13.6	0	23.5	15	+1	89	67	127	15.2	0.6
9	372	4,200	11.6	4	22.8	65	+1	20	7	95	25.6	1.0
	394	4,800	12.2	0	25.0	50	(-)	22	9	86	24.0	1.2
10	541	11,800	14.2	0	19.6	28	+2	27	23	150	13.2	0.9
	558	9,800	14.8	3	17.1	25	+1	20	24	125	11.5	0.8
11	560	17,800	15.8	0	22.2	40	+6	19	11	115	13.9	0.7
	584	14,200	16.0	1	22.9	33	+4	14	10	105	8.7	0.9

強い。

新薬シンポジウムの記録によると¹⁾、内科系疾患に対し1日投与量が300mg 207例(28.7%)、450mg 334例(46.3%)という構成での慢性下気道感染症における有効率はそれぞれ73.7%と79.1%であり、かなり高い有効率と思われる。RTIでの分離菌別細菌学的効果を見ると、*S. aureus* 100%、*S. pneumoniae* 89.2%、*H. influenzae* 96.6%、*B. catarrhalis* 100%と良好で、特にNFLX²⁾、OFLX³⁾などにおける*S. pneumoniae*の除菌率に比しT-3262の除菌率は高い。しかし、*P. aeruginosa*は22.8%しか除菌されておらず、我々の経験を考え合わせると、やはり1回300mg 1日3回の投与が必要であるかも知れない。この点に関しては今後の検討を要すると思われる。

ニューキノロン剤は*Mycoplasma*にもかなり有効とされるが、今回の治験では症例がなく、その有効性は検討できなかった。しかし、抗菌力(MIC₈₀: 0.31 $\mu\text{g}/\text{ml}$)⁴⁾からErythromycin (MIC₈₀: 0.0078 $\mu\text{g}/\text{ml}$)には及ばないものの、常用投与量での有用性が期待できると考えられる。

S. aureus、*B. catarrhalis*は70%以上が β -lactamase産生株であると言われる(当院のデータも含め)が、今回の治験でいずれも100%除菌されたこと、MRSAが0.025以下 \sim 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で277株すべてが発育を阻止されることから、これらにかかわる耐性の問題についても心配はない。

以上のことからT-3262は*Chlamydia psittaci* (MICは0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$)¹⁾を含め、大半のRTIに有効であると考えられ、その応用範囲は広いと思われる。

肺結核には無効であるが、非定型抗酸菌症に対する抗菌力もある可能性も考えられ、今後の検討を待ちたい。

我々の11エピソードで、臨床上の副作用は1例も認められず、安全性に問題はないと思われたが、3,010例の治験からニューキノロンとして注目される神経症状は、ふらつき、めまい、頭痛、頭重感、不眠など、軽症のものが13件報告されているのみで、特に問題はないとされた。しかし、この治験は消炎鎮痛剤との併用を避けて行われていることもあり、今後実際の臨床場において消炎鎮痛剤との併用が行われた場合、神経症状が増幅されることも考えられ注意しておく必要がある。

臨床検査値異常出現は、我々は GOT の軽度上昇を1例経験したが、新薬シンポジウムのデータからは GPT 上昇が 1.4% に見られたのが最高で、安全性は高いと考えられる。

以上の成績から T-3262 はニューキノロン剤として優れた薬剤であると言える。

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) 第 28 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, AM-715, 東京, 1980
- 3) 第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280, 名古屋 1982

T-3262 RESPIRATORY TRACT INFECTION

IZUMI HAYASHI and KIKUO OHNUMA

Department of Respiratory Diseases, Iwaki Kyoritsu General Hospital
16 Kusehara, Uchigo mimaya, Iwaki-shi 973, Japan

We clinically evaluated T-3262, a new quinolone, in 10 patients (11 episodes) with respiratory tract infection. They consisted of 6 males and 4 females aged 45-76 years. T-3262 was given orally to 11 patients in daily doses of 225-1350 mg in three divided portions. The duration of administration was 7-18 days.

A total of 10 strains, comprising *Streptococcus pneumoniae* three strains, *Branhamella catarrhalis* 2, *Pseudomonas aeruginosa* 2, and 1 each of, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter lwoffi* and *Streptococcus pyogenes* were identified from the sputum of 8 patients before administration. Nine strains were eradicated and one strain was diminished. With two patients each one strain of *Flavobacterium* (5×10^4 CFU/ml) and *H. influenzae* (3×10^5 CFU/ml) was newly identified after administration, respectively, but the patients with the bacteria had no infections.

The clinical efficacy rate was 100% (11/11): excellent in 3 good in 8 cases.

There were no side effects, though slight elevation of GOT was observed in one case.

From the above results, we conclude that T-3262 is an effective, safe and useful oral new quinolone.