

## T-3262 の基礎的、臨床的検討

湯原孝典・本間聡起・福井俊夫・奥井津二・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科\*

安倍 達・高野 慎

埼玉医科大学総合医療センター第二内科

北 原 光 夫

東京都済生会中央病院内科

富山化学工業(株)で開発された新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤である T-3262 に関する基礎的および臨床的検討を行った。基礎的検討では、当院における臨床分離株 28 菌種を使用し、本剤と対照薬剤の MIC を測定した。対照薬剤として Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Minocyclin, Cefixime, Cefaclor, Clavulanate potassium amoxicillin を使用した。また、本剤を3施設の入院または外来患者 23 例に投与し効果と副作用をみた。

その結果、本剤は従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤の内では、グラム陽性球菌に抗菌力は強く、特に *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (各種抗生剤に耐性な株を含む) に対し最も優れた抗菌力を示し、グラム陰性桿菌、嫌気性菌にも強い抗菌力を示した。

臨床的には呼吸器感染症 16 例、尿路感染症 6 例とその他 1 例が対象となった。呼吸器感染症では 16 例中 13 例有効以上 (有効率 81.3%)、尿路感染症では 6 例中 5 例有効以上 (有効率 83.3%) で、全体で 23 例中 18 例が有効以上 (有効率 78.3%) であった。重症度別に効果を見た場合、中等症の疾患に 9 例中 7 例有効以上 (有効率 77.8%) で抗菌剤としては注目すべきものであった。副作用は 1 例もなく、臨床検査値異常として軽い GOT と LDH の上昇が 1 例認められたのみであった。本剤は広範囲の抗菌スペクトラムを有し、中でも *S. aureus* に対して優れており、重篤な副作用もなく临床上、特に *S. aureus* 感染症に対する有力な新ピリドンカルボン酸系抗菌剤と考えられた。

**Key words** : T-3262, ピリドンカルボン酸系抗菌剤, 抗菌力, 感染症

T-3262 は富山化学工業(株)で開発された新しい経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤である。化学構造式を Fig. 1 に示した。本剤は殺菌的に作用し、グラム陽性菌をはじめグラム陰性菌、嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有する。特に *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus*, *Enterococcus* などのグラム陽性菌、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、*Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* に対しては、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<sup>1)</sup>。我々は、本剤の基礎的、臨床的検討を行い、若干の成績を得たので報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 測定方法

当院における臨床分離株に対する本剤および対照薬剤 Norfloxacin (NFLX), Ofloxacin (OFLX), Ciprofloxacin (CPFX), Minocycline (MINO), Cefixime (CFIX), Cefaclor (CCL), Clavulanate potassium amoxicillin (CVA・AMPC) の MIC を日本化学療法学会法により測定し、比較検討した。接種菌量は  $10^6$  cells/ml で実施した。

## 2. 成績

*S. aureus* に対しては、Fig. 2-1 のごとく本剤が最も優れ、全株 (N=40) に  $0.10 \mu\text{g/ml}$  以下であり、ピーク値が  $0.05 \mu\text{g/ml}$  であった。ピーク値で MINO に

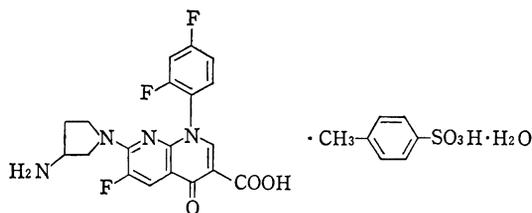


Fig. 1. Chemical structure of T-3262

\* 〒300 茨城県土浦市下高津 2-7-14

Penicillinase producing *Staphylococcus aureus*

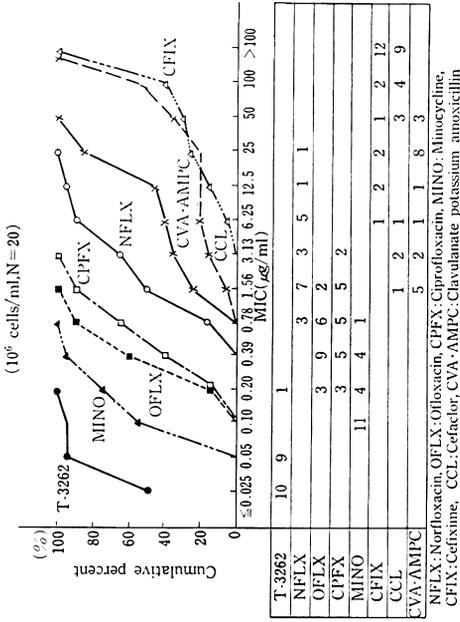


Fig. 2-2. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

*Staphylococcus aureus*

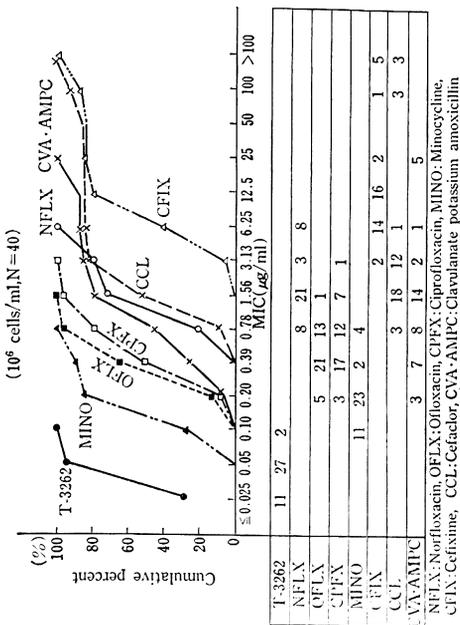


Fig. 2-1. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

GM resistant *Staphylococcus aureus*

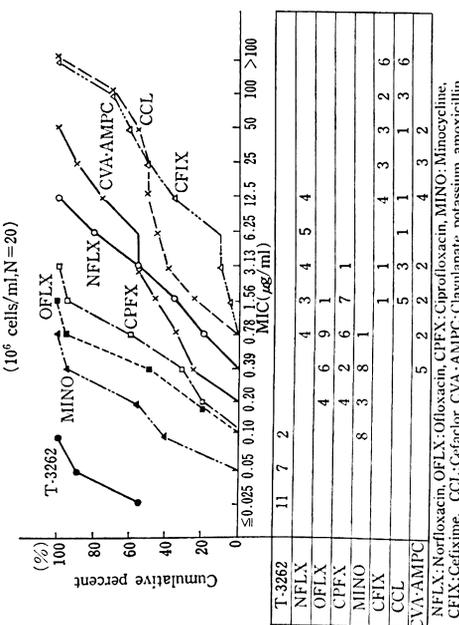


Fig. 2-3. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

NA resistant *Staphylococcus aureus*

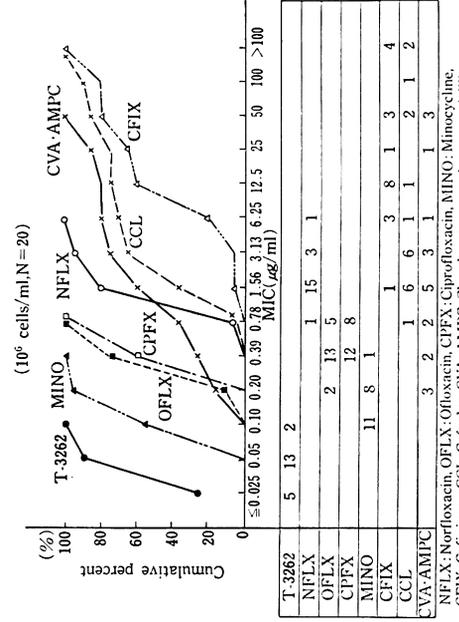


Fig. 2-4. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

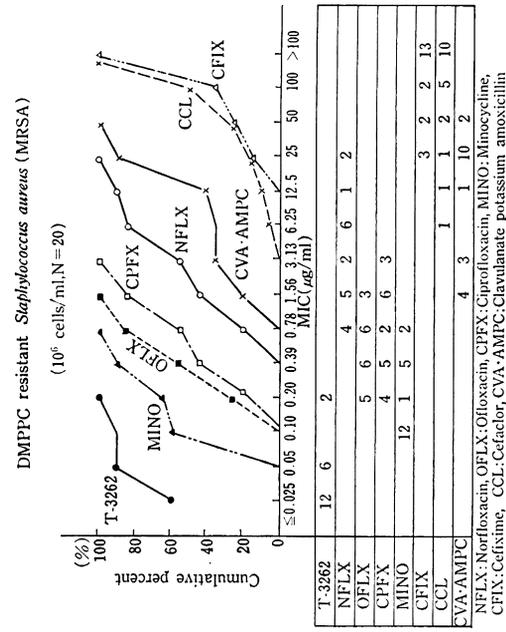


Fig. 2-5. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

NA, DMPPC, GM, CEZ resistant penicillinase producing *Staphylococcus aureus*

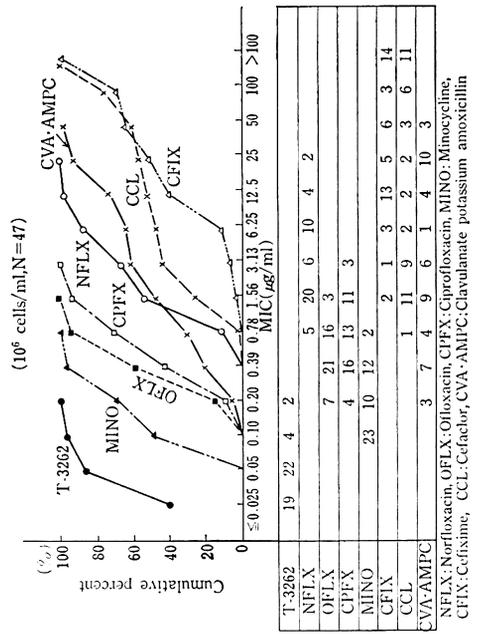


Fig. 2-6. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

NA, DMPPC, GM, CEZ resistant penicillinase producing *Staphylococcus aureus*

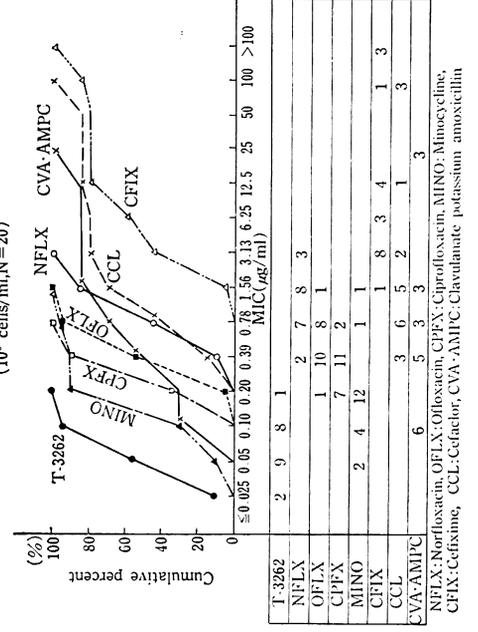


Fig. 2-7. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

*Streptococcus pyogenes*  
(10<sup>6</sup> cells/ml, N=20)

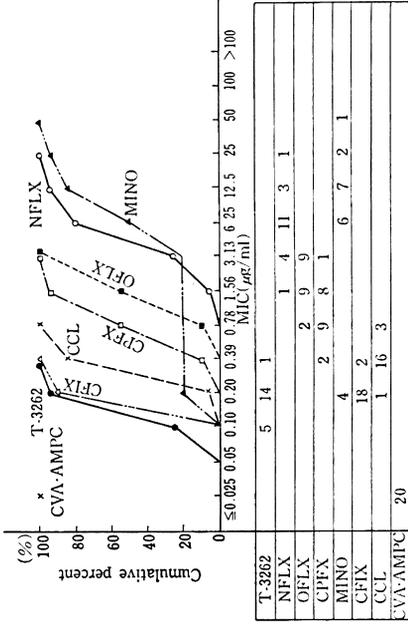


Fig. 2-10. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

*Escherichia coli*  
(10<sup>8</sup> cells/ml, N=20)

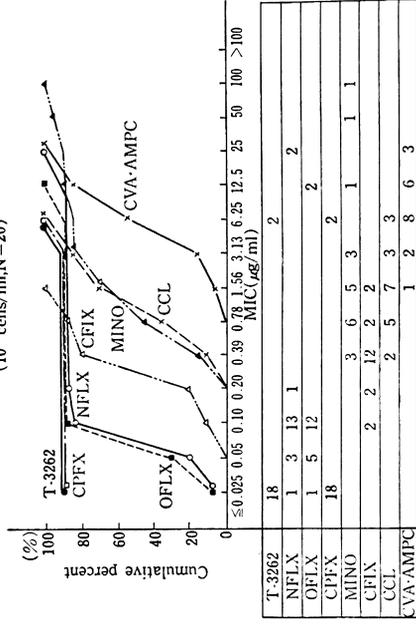


Fig. 2-12. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

*Enterococcus faecalis*  
(10<sup>6</sup> cells/ml, N=20)

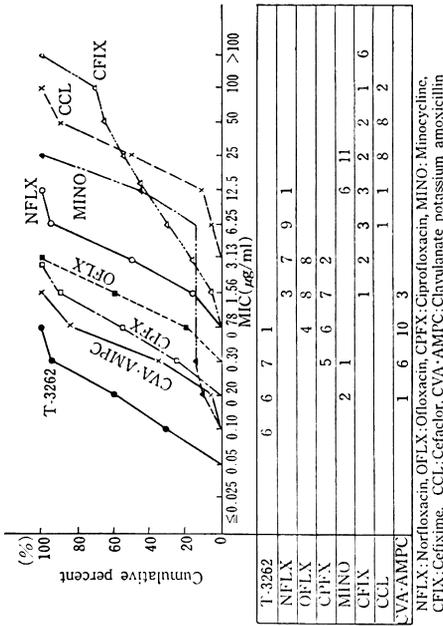


Fig. 2-9. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

*Streptococcus pyogenes*  
(10<sup>6</sup> cells/ml, N=20)

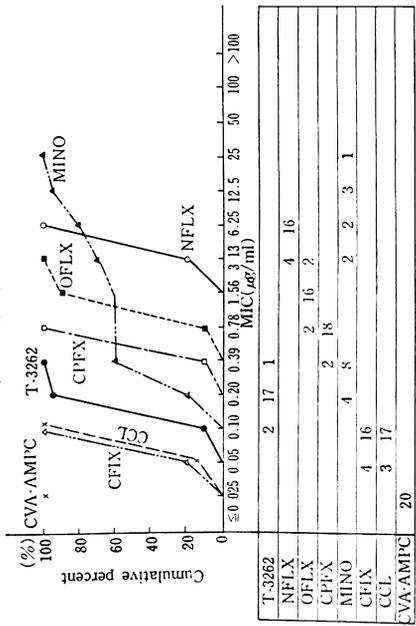


Fig. 2-11. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

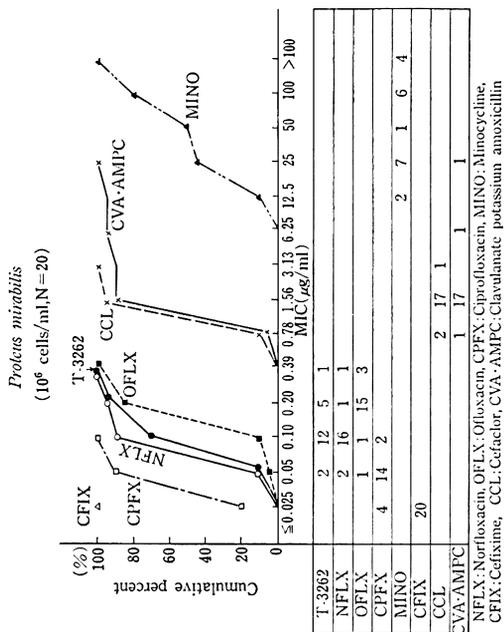


Fig. 2-14. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

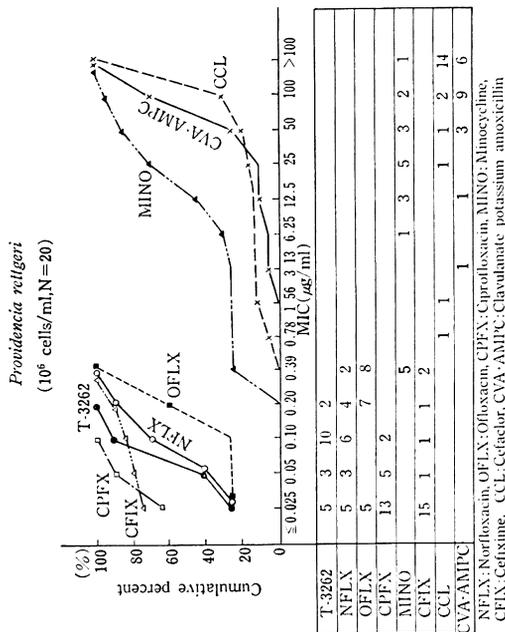


Fig. 2-16. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

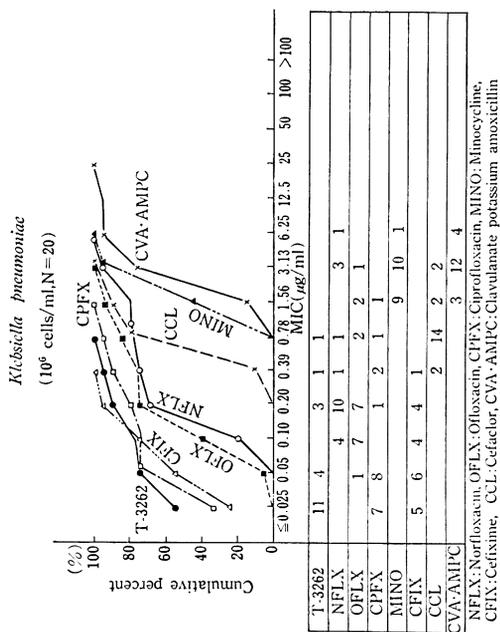


Fig. 2-13. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

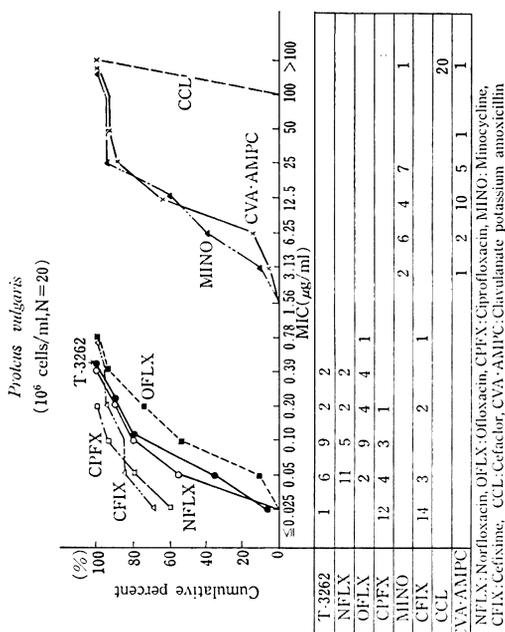


Fig. 2-15. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

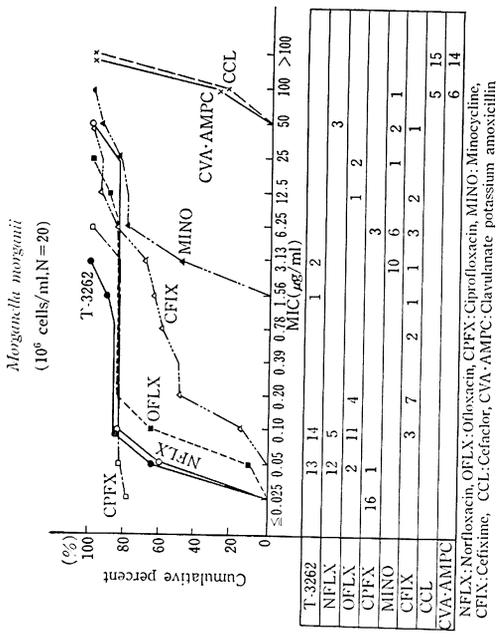


Fig. 2-17. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

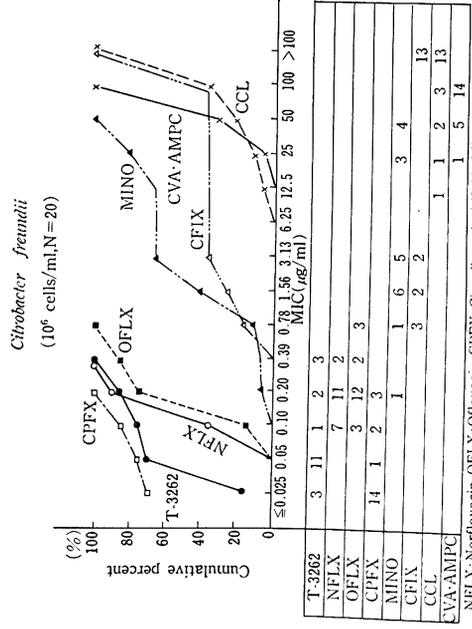


Fig. 2-19. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

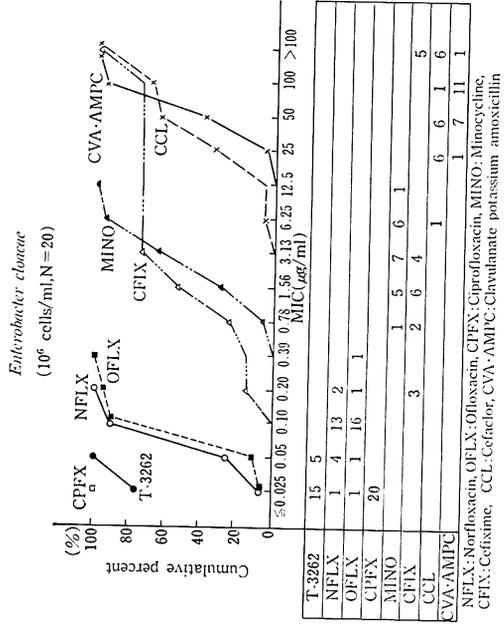


Fig. 2-18. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

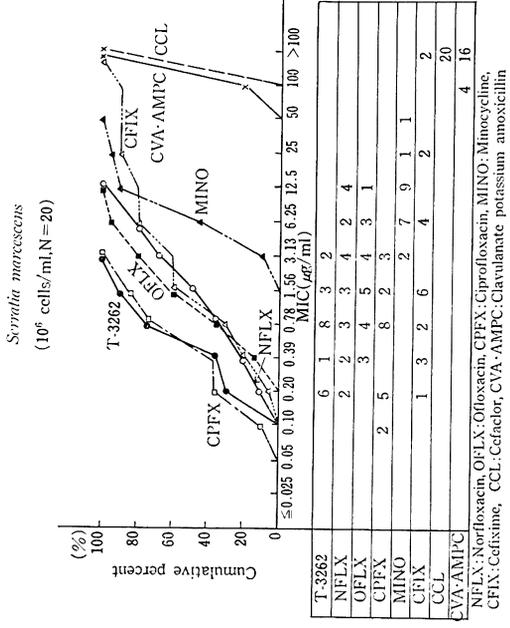


Fig. 2-20. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.



*Banhamella cataribalis*  
(10<sup>6</sup> cells/ml, N=20)

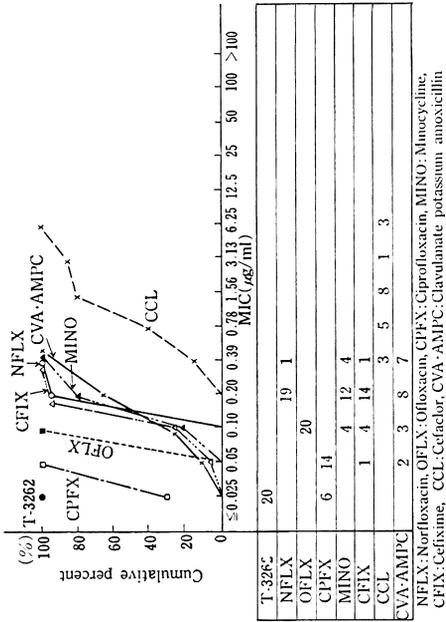


Fig. 2-26. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

*P. phloeocheococcus* sp.  
(10<sup>6</sup> cells/ml, N=20)

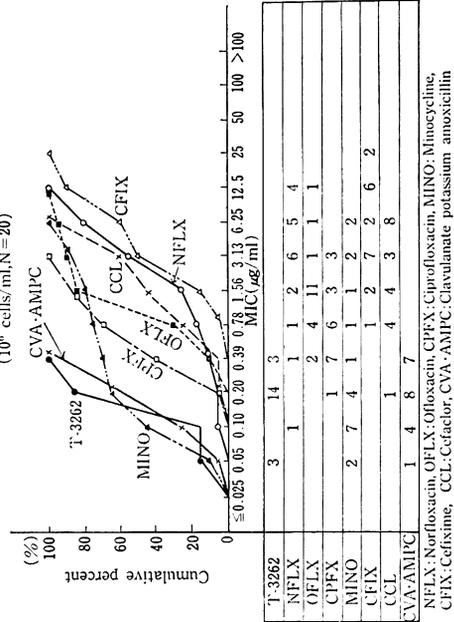


Fig. 2-28. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

*Campylobacter jejuni*  
(10<sup>6</sup> cells/ml, N=15)

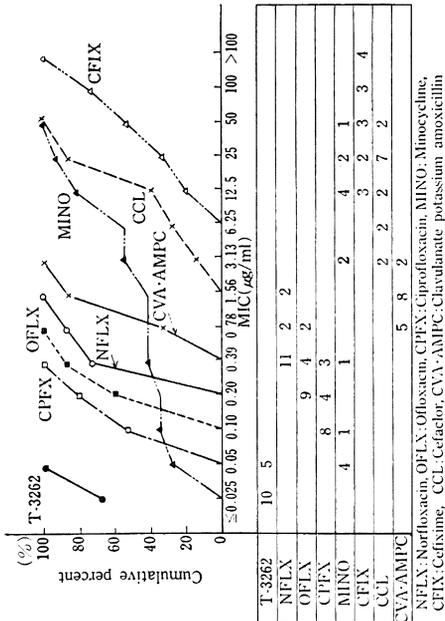


Fig. 2-25. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

*Escherichia fragilis*  
(10<sup>6</sup> cells/ml, N=20)

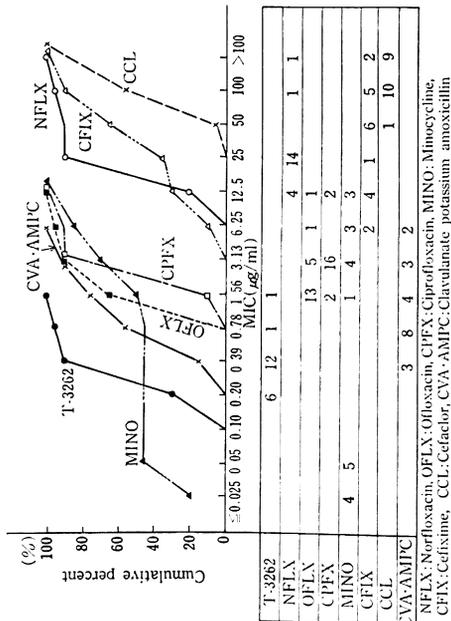


Fig. 2-27. Sensitivity distribution of clinical isolates to T-3262.

2管, OFLX, CPFX に3管優っていた。ペニシリナーゼ産生 *S. aureus* (Fig. 2-2), Gentamicin (GM) 耐性 *S. aureus* (Fig. 2-3), Nalidixic acid (NA) 耐性 *S. aureus* (Fig. 2-4), Cefazolin (CEZ) 耐性 *S. aureus* (Fig. 2-5) でも同様であり最も優れていた。特に注目すべき Methicillin (DMPPC) 耐性 *S. aureus* (MRSA) に対しては (Fig. 2-6), ピーク値が 0.025  $\mu\text{g/ml}$  以下と極めて優れた抗菌力を示した。なお NA, DMPPC, GM, CEZ の4剤耐性でペニシリナーゼ産生 *S. aureus* (Fig. 2-7) 47株に対してもピーク値 0.05  $\mu\text{g/ml}$  で OFLX, CPFX より優れた抗菌力を示した。

*Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) (Fig. 2-8) でも同様であった。*Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) (Fig. 2-9) に対しては全株 (N=20) 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下の好感受性を示し, CFIX, CVA・AMPC など従来本菌に対し抗菌力が強いといわれていたものより優れた MIC を示した。

*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (Fig. 2-10) に対しては, CVA・AMPC が全株に 0.025  $\mu\text{g/ml}$  以下で最も優れ, 本剤はピーク値 (0.20  $\mu\text{g/ml}$ ) で3管の差をもってこれに次ぎ, CPFX より2管, OFLX より3管優れた成績であった。

*Streptococcus pyogenes* (Fig. 2-11) に対しても, CVA・AMPC が全株 (N=20) に対して 0.025  $\mu\text{g/ml}$  以下と最も優れ, CFIX, CCL がこれに次ぎ, それらにピーク値 (0.20  $\mu\text{g/ml}$ ) で1管の差で本剤, 3管の差で CPFX, 4管の差で OFLX であった。*Escherichia coli* (*E. coli*) (Fig. 2-12) に対しては, 本剤と CPFX がピーク値 0.025  $\mu\text{g/ml}$  以下で最も優れ, OFLX, NFLX がこれに次いだ。

*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (Fig. 2-13) では本剤, CPFX, CFIX の順に優れ, NFLX, OFLX より良好な MIC を示した。

*Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) (Fig. 2-14) では CFIX, CPFX が最も優れ, NFLX, 本剤はそれに次いだ。

*Proteus vulgaris* (*P. vulgaris*) (Fig. 2-15), *Providencia rettgeri* (*P. rettgeri*) (Fig. 2-16) では, CFIX, CPFX が最も優れ, 本剤 (全株 *P. vulgaris* 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下, *P. rettgeri* 0.20  $\mu\text{g/ml}$  以下), NFLX がこれに次いで OFLX より優れた成績を示した。

*Morganella morganii* (Fig. 2-17) に対してはいずれも二峰性を示すが, CPFX が最も優れ, 次いで本剤, NFLX が優れ, OFLX とはピーク値で1管の差があった。

ピリドンカルボン酸系薬剤には感受性を示す *Ente-*

*robacter cloacae* (*E. cloacae*) (Fig. 2-18) では CPFX と本剤が共に良好な MIC で, 本剤はピーク値で 0.025  $\mu\text{g/ml}$  以下を示し, ピーク値で NFLX, OFLX に2管の差を認めた。

*Citrobacter freundii* (Fig. 2-19) もほぼ同様であった。*Serratia marcescens* (Fig. 2-20) に対してはピリドンカルボン酸系薬剤はやや幅広い MIC を示したが, 本剤と CPFX が全株 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示し, NFLX, OFLX より良好な成績であった。

*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (Fig. 2-21) に対してもピリドンカルボン酸系薬剤の MIC は優れ, CPFX, 本剤, NFLX, OFLX の順であった。

*Pseudomonas cepacia* (Fig. 2-22) に対してはピリドンカルボン酸系薬剤はいずれも MIC の分布は広くやや傾斜したカーブを示すが, 本剤は最も優れピーク値が 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であり, 全株で 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。次いで CPFX, OFLX の順であり, NFLX は半数が 25  $\mu\text{g/ml}$  以上を示した。

*Acinetobacter calcoaceticus* var. *anitratus* (Fig. 2-23) では MINO が最も優れ, ピリドンカルボン酸系薬剤では, 二峰性を示したが本剤が全株 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下 (ピーク値では 0.025  $\mu\text{g/ml}$  以下で MINO より2管良好であった。) で最も優れ本剤に次ぎ CPFX, OFLX, NFLX の順であった。

*Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) (Fig. 2-24) では本剤, CPFX がピーク値 0.025  $\mu\text{g/ml}$  以下で最も優れ, 次いで OFLX, CFIX, NFLX の順であった。

*Campylobacter jejuni* (Fig. 2-25) では本剤が最も優れピーク値が 0.025  $\mu\text{g/ml}$  以下であり, 次いでピーク値2管の差で CPFX, 3管の差で OFLX の順であった。

*Branhamella catarrhalis* (Fig. 2-26) でも本剤が最も優れほぼ同様であった。

*Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) (Fig. 2-27) では本剤が最も優れ, 次いで CVA・AMPC, OFLX, CPFX の順であった。

*Peptostreptococcus* sp. (Fig. 2-28) では本剤が最も優れ, 次いで CVA・AMPC, MINO, CPFX, OFLX, NFLX の順であった。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象

昭和61年8月から昭和62年3月の間に表記3施設を受診した23例を対象とした。性別は, 男性8例, 女性15例, 年齢は25歳から80歳までであり平均55.3歳であった。疾患は, 呼吸器感染症16例(急性気管支炎15例, 肺炎1例), 尿路感染症6例, 感染性褥瘡1例で

Table 1-1. Clinical effect of T-3262

| No. | Case | Age<br>Sex | Outpatient<br>or<br>Inpatient | Diagnosis        | Underlying disease   | Severity | Daily dose<br>(mg/time) | Duration<br>(days) | Isolated organisms<br>(MIC 10 <sup>6</sup> cells/ml : µg/ml) | Clinical<br>effect | Bacteriological<br>effect | Side<br>effects |
|-----|------|------------|-------------------------------|------------------|----------------------|----------|-------------------------|--------------------|--|--------------------|---------------------------|-----------------|
| 1   | Y.T. | 62<br>M    | Out                           | Acute bronchitis | -                    | +        | 150×2                   | 12                 | N.F.<br>↓<br>N.F.  | Poor               | Unknown                   | -               |
| 2   | K.S. | 62<br>F    | Out                           | Acute bronchitis | -                    | #        | 150×2                   | 17                 | N.D.<br>↓<br>N.D.  | Good               | Unknown                   | -               |
| 3   | O.S. | 54<br>F    | Out                           | Acute bronchitis | -                    | #        | 150×2                   | 7                  | N.F.<br>↓<br>N.D.  | Good               | Unknown                   | -               |
| 4   | S.Y. | 60<br>F    | Out                           | Acute bronchitis | Sjögren syndrome     | #        | 150×2                   | 6                  | N.F.<br>↓<br>N.D.  | Good               | Unknown                   | -               |
| 5   | K.T. | 34<br>F    | Out                           | Acute bronchitis | -                    | #        | 150×2                   | 10                 | N.F.<br>↓<br>N.D.  | Good               | Unknown                   | -               |
| 6   | K.U. | 30<br>M    | Out                           | Acute bronchitis | Chronic hepatitis    | #        | 150×2                   | 14                 | N.F.<br>↓<br>N.D.  | Good               | Unknown                   | -               |
| 7   | N.M. | 64<br>F    | Out                           | Acute bronchitis | -                    | #        | 150×2                   | 10                 | N.F.<br>↓<br>N.D.  | Fair               | Unknown                   | -               |
| 8   | A.N. | 49<br>F    | Out                           | Acute bronchitis | Rheumatoid arthritis | #        | 150×2                   | 10                 | N.F.<br>↓<br>N.D.  | Good               | Unknown                   | -               |
| 9   | K.U. | 25<br>M    | Out                           | Acute bronchitis | -                    | +        | 150×2                   | 7                  | N.F.<br>↓<br>N.D.  | Good               | Unknown                   | -               |
| 10  | N.S. | 38<br>F    | Out                           | Acute bronchitis | -                    | #        | 150×2                   | 12                 | N.D.<br>↓<br>N.D.  | Poor               | Unknown                   | -               |

Severity : Moderate #, Mild + N.F. : Normal Flora N.D. : Not Done

Table 1-2. Clinical effect of T-3262

| No. | Case | Age<br>Sex | Outpatient<br>or<br>Inpatient | Diagnosis            | Underlying disease                          | Severity | Daily dose<br>(mg×time) | Duration<br>(days) | Isolated organisms<br>(MIC 10 <sup>6</sup> cells/ml : μg/ml)   | Clinical<br>effect | Bacteriological<br>effect | Side<br>effects |
|-----|------|------------|-------------------------------|----------------------|---|----------|-------------------------|--------------------|--|--------------------|---------------------------|-----------------|
| 11  | K.Y. | 52<br>F    | Out                           | Acute bronchitis     | —   | +        | 150×2                   | 7                  | N.F.<br>↓<br>N.D.  | Good               | Unknown                   | —               |
| 12  | T.K. | 51<br>M    | Out                           | Acute bronchitis     | Bronchial asthma                            | +        | 150×2                   | 7                  | N.F.<br>↓<br>N.D.  | Good               | Unknown                   | —               |
| 13  | M.Y. | 65<br>F    | Out                           | Acute bronchitis     | Chronic bronchitis                          | +        | 150×3                   | 7                  | N.F.<br>↓<br>N.D.  | Good               | Unknown                   | —               |
| 14  | E.R. | 74<br>M    | In                            | Acute bronchitis     | Chronic bronchitis                          | #        | 150×2                   | 8                  | <i>Staphylococcus aureus</i> (0.05)<br>↓<br>—  | Excellent          | Eliminated                | —               |
| 15  | T.K. | 64<br>F    | In                            | Acute bronchitis     | SLE<br>Diabetes mellitus<br>Liver cirrhosis | +        | 150×2                   | 4                  | N.D.<br>↓<br>N.D.  | Good               | Unknown                   | —               |
| 16  | M.T. | 40<br>M    | Out                           | Pneumonia            | —   | +        | 150×2                   | 14                 | N.F.<br>↓<br>N.D.  | Good               | Unknown                   | —               |
| 17  | Y.K. | 80<br>F    | In                            | Acute pyelonephritis | Chronic renal failure<br>Hepatic cyst       | +        | 150×2                   | 7                  | <i>Pseudomonas auriginosa</i><br>(0.39) 10 <sup>7</sup><br>↓<br><i>Pseudomonas auriginosa</i><br>(3.13) 10 <sup>6</sup>                            | Fair               | Unchanged                 | GOT ↑<br>LDH ↑  |
| 18  | K.Y. | 70<br>F    | In                            | Acute pyelonephritis | —   | +        | 150×2                   | 7                  | <i>Escherichia coli</i> 10 <sup>7</sup><br>↓<br>—  | Excellent          | Eliminated                | —               |
| 19  | T.Y. | 65<br>F    | In                            | Acute pyelonephritis | Cerebral infarction                         | +        | 150×2                   | 7                  | <i>Proteus mirabilis</i> (0.2) 10 <sup>7</sup><br><i>Escherichia coli</i> (0.025) 10 <sup>7</sup><br>↓<br><i>Proteus mirabilis</i> 10 <sup>5</sup> | Good               | Decreased                 | —               |

Severity : Moderate #, Mild + N.F. : Normal Flora N.D. : Not Done SLE : Systemic lupus erythematosus

Table 1-3. Clinical effect of T-3262

| No. | Case | Age<br>Sex | Outpatient<br>or<br>Inpatient | Diagnosis            | Underlying disease  | Severity | Daily dose<br>(mg × time) | Duration<br>(days) | Isolated organisms<br>(MIC 10 <sup>6</sup> cells/ml : µg/ml)   | Clinical<br>effect | Bacteriological<br>effect | Side<br>effects |
|-----|------|------------|-------------------------------|----------------------|---|----------|---------------------------|--------------------|--|--------------------|---------------------------|-----------------|
| 20  | O.T. | 52<br>M    | In                            | Acute pyelonephritis | Diabetes mellitus<br>Cerebral infarction  | +        | 150 × 2                   | 7                  | <i>Enterobacter cloacae</i><br>(0.05) 10 <sup>7</sup><br>↓<br>—  | Excellent          | Eliminated                | —               |
| 21  | K.F. | 53<br>F    | Out                           | Acute cystitis       | Hypertension  | +        | 150 × 2                   | 14                 | <i>Streptococcus agalactiae</i> 10 <sup>5</sup><br>↓<br><i>Streptococcus agalactiae</i><br>(0.2) 10 <sup>3</sup> | Good               | Decreased                 | —               |
| 22  | K.K. | 69<br>F    | In                            | Acute cystitis       | Cerebral infarction   | +        | 150 × 2                   | 7                  | <i>Escherichia coli</i><br>(≤0.0065) 10 <sup>7</sup><br>↓<br>N.D.  | Excellent          | Unknown                   | —               |
| 23  | S.S. | 60<br>M    | In                            | Infectious Decubitus | Interstitial pneumonia<br>Rheumatoid arthritis<br>Gastric ulcer<br>Hypertension | #        | 150 × 2                   | 7                  | <i>Staphylococcus aureus</i><br>↓<br>N.D.  | Poor               | Unknown                   | —               |

Severity : Severe #, Mild + N.D. : Not Done

Table 2. Laboratory data before and after T-3262 administration

| No. | GOT (IU) |     | GPT (IU) |     | A-I-P (IU) |     | LDH (IU) |     | BUN (mg/dl) |    | Cr (mg/dl) |     | RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ ) |      | WBC (/mm <sup>3</sup> ) |        | PLT ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) |      |
|-----|----------|-----|----------|-----|------------|-----|----------|-----|-------------|----|------------|-----|-----------------------------------|------|-------------------------|--------|-----------------------------------|------|
|     | B        | A   | B        | A   | B          | A   | B        | A   | B           | A  | B          | A   | B                                 | A    | B                       | A      | B                                 | A    |
| 1   | 19       | 13  | 18       | 10  | 121        | 124 | 322      | 259 | 19          | 19 | 0.8        | 0.7 | 4.78                              | 4.81 | 8,700                   | 7,800  | 25.4                              | 32.8 |
| 2   | 11       | 13  | 11       | 10  | 117        | 90  | 313      | 364 | 16          | 20 | 0.8        | 0.9 |                                   |      |                         |        |                                   |      |
| 3   | 19       | 18  | 18       | 15  | 126        | 119 | 234      | 223 | 16          | 12 | 0.7        | 0.7 | 4.90                              | 4.91 | 6,900                   | 8,000  | 30.3                              | 23.5 |
| 4   | 21       | 18  | 9        | 8   | 96         | 84  | 357      | 374 | 9           | 13 | 0.7        | 0.7 | 3.66                              | 3.92 | 3,700                   | 6,900  | 37.4                              | 32.6 |
| 5   | 10       | 10  | 5        | 5   | 88         | 96  | 240      | 274 | 8           | 13 | 0.6        | 0.8 | 4.57                              | 4.37 | 7,800                   | 5,200  | 27.0                              | 32.4 |
| 6   | 12       | 12  | 9        | 13  | 66         | 66  | 219      | 173 | 18          | 14 | 0.7        | 1.0 | 5.09                              | 5.24 | 8,000                   | 6,000  | 22.2                              | 21.7 |
| 7   | 17       | 16  | 16       | 15  | 97         | 105 | 316      | 318 | 20          | 16 | 0.6        | 0.7 | 4.56                              | 4.26 | 6,300                   | 5,800  | 44.0                              | 30.7 |
| 8   | 30       | 27  | 16       | 16  | 82         | 90  | 120      | 118 | 20          | 20 | 0.8        | 0.7 | 3.64                              | 3.57 | 7,900                   | 5,600  | 36.2                              | 27.0 |
| 10  | 18       | 15  | 13       | 11  | 76         | 73  | 221      | 204 | 12          | 13 | 0.6        | 0.7 | 4.38                              | 4.28 | 7,900                   | 6,800  | 28.8                              | 22.9 |
| 11  | 38       | 22  | 33       | 19  | 248        | 230 | 494      | 386 | 8           | 9  | 0.9        | 0.8 | 5.06                              | 4.33 | 3,800                   | 4,700  | 16.3                              | 26.0 |
| 12  | 44       | 44  | 79       | 88  | 246        | 224 | 418      | 428 | 11          | 13 | 1.1        | 1.2 | 5.25                              | 4.64 | 11,900                  | 13,100 | 19.9                              | 22.4 |
| 13  | 19       | 23  | 8        | 12  | 213        | 212 | 483      | 418 | 10          | 12 | 0.7        | 0.8 | 4.37                              | 4.20 | 9,200                   | 6,600  | 20.9                              | 21.3 |
| 14  | 24       | 22  | 25       | 19  | 268        | 215 | 295      | 280 | 31          |    | 2.0        |     | 3.46                              | 3.01 | 7,400                   | 4,100  | 20.1                              | 26.5 |
| 15  | 208      | 207 | 235      | 226 | 491        | 457 | 635      | 601 | 19          | 20 | 0.9        | 0.9 | 4.51                              | 4.08 | 12,400                  | 10,100 | 9.6                               | 10.1 |
| 16  | 18       | 27  | 26       | 39  | 126        | 135 | 342      | 310 | 11          | 13 | 0.9        | 0.9 | 5.24                              | 5.17 | 8,100                   | 9,100  | 16.2                              | 20.6 |
| 17  | 26       | 42  | 6        | 9   | 199        | 171 | 392      | 604 |             | 65 |            | 2.1 | 1.40                              | 1.63 | 3,100                   | 3,100  | 9.3                               | 13.8 |
| 18  | 23       | 18  | 12       | 14  | 150        | 141 | 347      | 314 | 15          | 14 | 0.8        | 0.9 | 3.38                              | 3.37 | 6,900                   | 4,500  | 12.9                              | 15.7 |
| 19  | 140      | 133 | 56       | 60  | 193        | 168 | 519      | 430 | 8           |    | 0.8        |     | 4.05                              | 3.48 | 3,600                   | 3,100  | 14.8                              | 12.8 |
| 20  | 11       | 21  | 10       | 24  | 191        | 160 | 356      | 284 | 16          | 13 | 1.1        | 1.0 | 4.68                              | 4.31 | 9,300                   | 6,200  | 16.6                              | 24.3 |
| 22  | 25       | 19  | 12       | 16  | 154        | 165 | 355      | 303 | 10          | 14 | 0.9        | 0.9 | 3.93                              | 3.87 | 4,000                   | 4,400  | 16.4                              | 20.4 |
| 23  | 38       | 38  | 31       | 35  | 305        | 202 | 600      | 589 | 8           | 9  | 0.7        | 0.8 | 3.54                              | 3.51 | 6,500                   | 5,500  | 30.4                              | 26.7 |

B: Before A: After

あった。

## 2. 方法

T-3262, 1回 150 mg を1日2回朝, 夕食後あるいは1日3回朝, 昼, 夕食後に経口投与した。投与期間は4日から17日であった。

## 3. 効果判定

臨床効果は, 発熱, 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, チアノーゼ, 脱水症状などの自覚症状の他, 胸部X線像, 血沈, CRP, 白血球数, 尿所見の検査成績と細菌学的効果より総合的に判定し, 著効, 有効, やや有効, 無効, 判定不能の5段階に判定した。細菌学的効果は菌の消失により, 消失または陰性化, 減少または一部消失, 不変, 菌交代, 判定不能の5段階に判定した。副作用については, 自覚症状の他, 投与前中後に可能な限り血液, 尿検査を施行した。

## 4. 成績 (Table 1-1, 1-2, 1-3)

呼吸器感染症は16例であり, そのうち急性気管支炎が15例, 肺炎が1例であった。

なお, 急性気管支炎の症例は, 通常のウイルス感染と考えるには経過が長く, 本剤または他の抗生物質の投与後に増悪しつつあった臨床症状が改善し, 多くの例で起炎菌の同定はできなかったが細菌感染の可能性が強く示唆されたものである。起炎菌として1例 (No. 14) のみで *S. aureus* が検出されているが, 12例では常在菌叢であった。*S. aureus* の例では T-3262 投与後細菌は消失しており, 著効と判定した。全体では著効1例, 有効12例, やや有効1例, 無効2例で, 有効率 81.3% であった。

尿路感染症は6例であり, そのうち急性腎盂腎炎が4例, 急性膀胱炎が2例であった。起炎菌は表に示した。有効率は 83.3% であった。No. 17 の *P. aeruginosa* を検出した例では, 尿中の細菌数が  $10^7$  cells/ml より  $10^6$  cells/ml に減少したものの消失はしなかった。

感染性褥瘡1例に投与したが無効であった。

## 5. 副作用および臨床検査

副作用と考えられる臨床症状を呈した例はなく, GOT と LDH の軽度上昇 (No. 17 GOT : 26 IU → 42 IU, LDH : 392 IU → 604 IU) を1例認めた (Table 1-2, 2)。

## III. 考 察

T-3262 は 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する新しいピリドンカルボン酸系合成経口抗菌剤である。グラム陽性球菌に対する強力な抗菌力が特長で, かつグラム陰性菌に対しても強力な抗菌力がある。薬物動態については, 本剤は食後服用の方が空腹時服用より高い血中濃度を示し,  $C_{max}$  0.6  $\mu$ g/ml (150 mg 服

用) で NFLX にほぼ相当する。尿中排泄率も食後服用の場合の方が高く 45.9% である。血中半減期は約 4.5 hr で  $T_{max}$  1.9 hr, AUC は 4.83  $\mu$ g·hr/ml である。組織移行性は既存の新ピリドンカルボン酸系薬剤同様に好である<sup>1)</sup>。

今回我々は臨床分離株について NFLX, OFLX, CPFX, MINO, CFIX, CCL, CVA・AMPC を対照薬剤として抗菌力を検討した。グラム陽性菌の *S. aureus* ペニシリンーゼ産生 *S. aureus*, GM 耐性 *S. aureus*, NA 耐性 *S. aureus*, CEZ 耐性 *S. aureus*, DMPPC 耐性 *S. aureus* (MRSA), NA, DMPPC, GM, CEZ 耐性ペニシリンーゼ産生 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* に対しては他のどの対照薬剤よりも抗菌力が優れ, *S. pneumoniae* でも CVA・AMPC には劣るものの, 従来のピリドンカルボン酸系薬剤に比べると最も優れた抗菌力であった。特に注目すべき MRSA に対し極めて優れた抗菌力を示した事より, DMPPC 耐性菌感染症に対する本剤の一大特長といえよう。またグラム陰性菌の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* 等に対しても従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤と同等またはそれ以上の抗菌力を有し, *Branhamella catarrhalis* や嫌気性菌の *B. fragilis*, *Peptostreptococcus* sp. にも他の対照薬剤よりも最も優れた抗菌力を示すことより高い臨床効果が期待できる。

臨床的検討では, 有効率は呼吸器感染症で 81.3% (13/16), 尿路感染症で 83.3% (5/6) であったが, 呼吸器感染症の無効例2例, やや有効例1例では起炎菌が不明であった。*S. aureus* を起炎菌とした急性気管支炎では著効を奏しており, MIC は 0.05  $\mu$ g/ml と優れた感受性を示した。*E. coli*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) による尿路感染症に対しては全例有効であった。また呼吸器, 尿路感染症のうち中等症例は外来8例, 入院1例, 計9例で著効1例, 有効6例と有効率は 77.8% であり, 経口抗菌剤としては評価すべき有効率といえよう。

副作用は1例もなく, 臨床検査値異常として軽度の GOT と LDH の上昇 (GOT : 26 IU → 42 IU, LDH : 392 IU → 604 IU) が1例認められたのみであった。

以上のように本剤は, 広範囲な抗菌スペクトラムを有し, 特に *S. aureus* に対して極めて強い抗菌力を示すことと, 他の菌に対しても優れた抗菌力を示し, また臨床的にも経口抗菌剤としては満足すべき効果があり, 重篤な副作用もみられないことより新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤として高い有用性が期待できるものと考えられた。

## 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

*IN VITRO AND IN VIVO CLINICAL EVALUATION OF T-3262*

TAKAMICHI YUHARA, SATOKI HONMA, TOSHIO FUKUI

SHINJI OKUI and MASATAKA KATSU

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital  
2-7-14 Shimotakatsu, Tsuchiura-shi 300, Japan

TOHRU ABE and MAKOTO TAKANO

Second Department of Internal Medicine, General Medical Center, Saitama Medical School

MITSUO KITAHARA

Department of Internal Medicine, Saiseikai Central Hospital

We performed an *in vitro* and *in vivo* clinical evaluation of T-3262, a newly developed pyridone-carboxylic acid, and obtained the following results.

The MICs for clinical isolates of 28 species were compared with those of other antimicrobials (Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Minocycline, Cefixime, Cefaclor, Clavulanate potassium amoxicillin). Of all the compounds studied, T-3262 showed the highest antibacterial activity against Gram-positive cocci, especially *staphylococcus aureus*. T-3262 also showed high antibacterial activity against Gram-negative bacilli and anaerobic organisms.

In the clinical study, a daily dose of 300 or 450 mg of T-3262 was given for 4-17 days to a total of 23 patients, 16 with respiratory tract infection (RTI), 6 with urinary tract infection (UTI) and 1 with decubitus complicated by infection. The efficacy rate was 81.3% (13/16) in RTI, 83.3% (5/6) in UTI, and 0% (0/1) in decubitus.

As abnormal laboratory findings, slight elevation of GOT and LDH was observed in one case. No side effects were observed.