

T-3262 の臨床的検討

渡辺一功・小原共雄・浜本恒男・池本秀雄

順天堂大学医学部内科*

新たに富山化学工業株式会社総合研究所で開発されたピリドンカルボン酸系経口合成抗菌剤の T-3262 を呼吸器感染症 11 例に投与し、その臨床効果と副作用などについて検討した。

対象症例は男性 7 例、女性 4 例、年齢分布は 30 歳より 77 歳（平均 60.5 歳）におよび、疾患の内訳は急性気管支炎 7 例、肺炎 2 例、感染を伴った気管支拡張症 2 例の計 11 例である。

投与方法は全例 1 回 300 mg、1 日 2 回、食後投与であり、投与日数は最短 5 日、最長 17 日（平均投与日数 8.7 日）、総投与量は 3.0 g より 10.2 g（平均総投与量 5.24 g）であった。

臨床効果は著効 1 例、有効 10 例。疾患別では急性気管支炎 7 例中 7 例有効、肺炎 2 例中著効 1 例、有効 1 例、感染を伴った気管支拡張症 2 例はともに有効であった。

細菌学的検討は 11 例中 8 例に喀痰培養を試み、インフルエンザ菌（3 例）、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、ブランハメラ・カタラーリス、緑膿菌を各 1 例に分離したが、全例除菌可能であり、菌交代例は認めなかった。

副作用としての消化器症状、アレルギー症状、中枢神経症状などは全例認めず、また本剤投与による臨床検査値の異常も認めなかった。

Key words : T-3262, new quinolone, Infectious respiratory disease

近年新たに開発されたピリドンカルボン酸系の経口合成抗菌剤（new quinolone）は、従来の同系薬剤に比較して飛躍的にその抗菌スペクトルと抗菌活性を増強し、さらに組織移行性が極めて良好であり、今日各種感染症に広く使用されている。

T-3262 は富山化学工業（株）総合研究所で開発された経口用合成抗菌剤で、Fig. 1 にその化学構造式を示すように、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及び 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抗菌剤である。

本剤は殺菌的作用を示し、*in vitro* においてグラム

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ルを有し、強い抗菌力を示す。特に *Staphylococcus 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。

今回、我々は呼吸器感染症々例 11 例に本剤を使用する機会を得たので、その臨床成績、副作用などについて報告する。

I. 対象ならびに方法

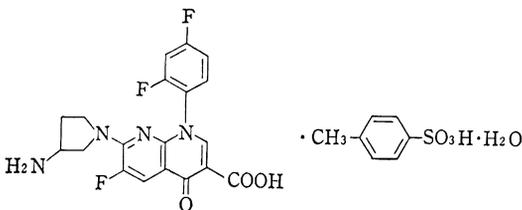
対象患者は順天堂大学医学部内科における Table 1 に示した 11 例の呼吸器感染症々例である。

男女比は男性 7 例、女性 4 例、年齢分布は 30 歳より 77 歳におよび、平均年齢は 60.5 歳である。

対象疾患の内訳は Table 1 に示すごとくで、急性気管支炎 7 例、肺炎 2 例、感染を伴った気管支拡張症 2 例である。

本剤投与前にピリドンカルボン酸系抗菌剤、その他の薬剤に対する薬剤アレルギー既往歴を問診したのちに投与を開始した。

投与方法は全例、1 回 300 mg、1 日 2 回、食後に投与した。投与期間は最短 5 日、最長 17 日であり、平均



(±)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid *F*-toluenesulfonate hydrate

$C_{19}H_{15}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_9O_3S \cdot H_2O$

MW 594.56

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

Table 1. Clinical trials of T-3262

| No. | Case | Age, Sex | Diagnosis Underlying disease | Daily dose (g×times) | Duration (days) | Total dose (g) | Isolated organism Before ↓ After | Effect | | Side effects |
|-----|------|----------|--|-------------------------|--------------------|-------------------|---|-----------------|-----------|--------------|
| | | | | | | | | Bacteriological | Clinical | |
| 1. | K.I. | 73, F | Acute bronchitis | 0.3×2 | 7 | 4.2 | N.F. ↓ N.D. | Unknown | Good | — |
| 2. | T.S. | 51, M | Acute bronchitis Lung cancer | 0.3×2 | 7 | 4.2 | <i>Haemophilus influenzae</i> (#) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (#) <i>Staphylococcus aureus</i> (#) ↓ N.F. | Eradicated | Good | — |
| 3. | J.F. | 57, M | Acute bronchitis | 0.3×2 | 7 | 4.2 | <i>Haemophilus influenzae</i> (#) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (—) ↓ N.F. | Eradicated | Good | — |
| 4. | I.S. | 77, M | Acute bronchitis Bronchial asthma | 0.3×2 | 7 | 4.2 | <i>Escherichia coli</i> (#) ↓ N.F. | Unknown | Good | — |
| 5. | T.I. | 67, F | Acute bronchitis | 0.3×2 | 5 | 3.0 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+) ↓ N.F. | Unknown | Good | — |
| 6. | F.M. | 59, F | Acute bronchitis Bronchial asthma | 0.3×2 | 7 | 4.2 | <i>Haemophilus influenzae</i> (#) ↓ N.D. | Unknown | Good | — |
| 7. | T.H. | 72, M | Acute bronchitis Bronchial asthma | 0.3×2 | 7 | 4.2 | <i>Banahanella catarrhalis</i> (#) ↓ N.F. | Eradicated | Good | — |
| 8. | Y.M. | 60, M | Pneumonia Diabetes mellitus | 0.3×2 | 7 | 4.2 | N.D. ↓ N.D. | Unknown | Good | — |
| 9. | I.T. | 45, M | Pneumonia Diabetes mellitus Bronchiectasis | 0.3×2 | 11 | 6.6 | N.D. ↓ N.D. | Unknown | Excellent | — |
| 10. | A.I. | 30, M | Bronchiectasis | 0.3×2 | 14 | 8.4 | N.F. ↓ N.D. | Unknown | Good | — |
| 11. | T.M. | 75, F | Bronchiectasis | 0.3×2 | 17 | 10.2 | N.D. ↓ N.D. | Unknown | Good | — |

N.D. : Not done, N.F. : Normal flora

投与日数は 8.7 日、総投与量は 3.0g から最大 10.2g で、平均総投与量は 5.24g であった。

臨床効果の判定は自・他覚症状のほかに、白血球数、CRP、赤沈値 (Table 2, 3) などの臨床成績、また気道感染症ではこの他に喀痰中起炎菌の消失ないし減少、肺実質感染症では胸部X線陰影の消失ないし縮小などを参考にして総合的に判断し、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) とした。

II. 成績

臨床成績は Table 1 に示すごとくで、著効 1 例、有効 10 例と全例有効以上の成績であった。この理由の 1 つには今回の対象症例に慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎の症例がなく、また緑膿菌を起炎菌とする症例が少なかったことが考えられる。

疾患別の成績は急性気管支炎 7 例は全例が有効、肺炎 2 例は 1 例が著効、1 例が有効、感染を伴った気管支拡張症の 2 例はともに有効であった。

細菌学的検討は本剤投与前に 8 例に喀痰培養を試みたが、起炎菌と考えられたものは症例 2 の *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, 症例 3 の *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, 症例 6 の *H. influenzae*, 症例 7 の *Branhamella catarrhalis* の 4 例であり、症例 4 の *Escherichia coli*, 症例 5 の *P. aeruginosa* は起炎菌とはしがたく、その他の 3 例は正常細菌叢のみであった。T-3262 の投与により症例 2, 3, 7 では全て除菌可能であった。症例 6 では本剤投与後喀痰が消失したため喀痰培養は施行できなかったが、除菌されたものと考えられた。また本剤投与後に菌交代をきたした症例はなかった。

III. 副作用

本剤投与に関連すると思われる発熱、発疹、嘔気、嘔吐、心窩部痛、下痢などのアレルギー症状および消化器症状、また、めまい、ふらつき、不眠などの中枢神経系の副作用は全例に認められなかった。

血液生化学的検査は Table 2 に示すごとくであり、本剤投与前後特に肝機能、腎機能に異常な変動を示した症例は認めなかった。

末梢血液検査は Table 3 に示すが、本剤投与前後で特記すべき変動は認めなかった。

IV. 考 按

ピリドンカルボン酸系抗菌剤の歴史は 1962 年 Winthrop Laboratories の LESHER¹⁾ らにより合成された nalidixic acid に始まるが、その後の開発により piroimidic acid, pipemidic acid と着実に抗菌力を増強させてきており、1978 年以後はその抗菌力を飛躍的に高めたものとして norfloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, NY-198 などがあり、これらの新キノロン剤はいずれも代謝的安定性、抗菌スペクトルの顕著な拡大をはじめ、いくつかの特徴を有している²⁾。

T-3262 は富山化学工業(株)総合研究所で開発された新規のピリドンカルボン酸系抗菌剤で、その化学構造式は Fig. 1 に示すごとく 1,8-ナフチリジン環の 1,7 位に各々 2,4-ジフルオロフェニル基及び 3-アミノピロリジニル基を有している。

T-3262 も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ルを有し、強い抗菌力を示し、特に *S. aureus* (メチシリン耐性 *S. aureus* を含む)、*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*, *B. fragilis* に対して従来のピリドンカルボン

Table 2. Laboratory findings before (B) and after (A) administration of T-3262 (1)

| No. Case | Age | Sex | S-GOT (IU/l) | | S-GPT (IU/l) | | Al-P (K-AU) | | BUN (mg/dl) | | Creat. (mg/dl) | | ESR (mm/hr) | | CRP | |
|-----------|-----|-----|--------------|----|--------------|----|-------------|------|-------------|------|----------------|-----|-------------|----|------|-----|
| | | | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | | |
| 1. K. I. | 73 | F | 22 | 22 | 11 | 11 | 9.5 | 11.3 | 20.6 | 21.6 | 1.0 | 1.0 | 10 | 7 | 1(+) | (-) |
| 2. T. S. | 51 | M | 18 | 16 | 12 | 10 | 7.9 | 8.9 | 13.0 | 11.0 | 0.8 | 0.9 | 9 | 5 | 1(+) | (-) |
| 3. J. F. | 57 | M | 22 | 27 | 7 | 8 | 7.4 | 7.9 | 18.0 | 19.0 | 0.9 | 1.0 | 52 | 15 | 1(+) | (-) |
| 4. I. S. | 77 | M | 21 | 21 | 19 | 20 | 7.5 | 7.5 | 20.0 | 11.0 | 1.0 | 0.9 | 20 | 8 | 5(+) | (-) |
| 5. T. I. | 67 | F | 28 | 20 | 16 | 9 | 9.6 | 8.4 | 19.0 | 14.0 | 0.6 | 0.5 | 55 | 32 | 3(+) | 0.6 |
| 6. F. M. | 59 | F | 17 | 18 | 8 | 9 | 6.0 | 6.8 | 13.7 | 14.0 | 0.9 | 0.8 | 23 | | 1(+) | (-) |
| 7. T. H. | 72 | M | 20 | 18 | 9 | 11 | 8.1 | 7.1 | 15.5 | 14.9 | 1.1 | 0.9 | 20 | 43 | 1(+) | (±) |
| 8. Y. M. | 60 | M | 12 | 15 | 13 | 11 | 6.6 | 5.5 | 19.3 | 15.9 | 1.4 | 1.3 | 36 | 27 | 3(+) | (-) |
| 9. I. T. | 45 | M | 28 | 24 | 23 | 17 | 10.2 | 7.8 | 23.0 | 17.0 | 0.7 | 0.8 | 58 | 25 | 25.2 | 0.6 |
| 10. A. I. | 30 | M | 19 | 20 | 20 | 13 | 7.2 | 6.7 | 13.0 | 13.0 | 0.8 | 0.9 | 9 | 4 | 1(+) | (-) |
| 11. T. M. | 75 | F | 20 | 16 | 5 | 3 | 8.5 | 8.2 | 13.0 | 14.0 | 0.8 | 0.8 | 60 | 38 | 0.8 | 0.5 |

Table 3. Laboratory findings before (B) and after (A) administration of T-3262 (2)

| No. Case | Age | Sex | RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$) | | Hb (g/dl) | | Htc (%) | | Pl ($\times 10^4/\mu\text{l}$) | | WBC ($/\mu\text{l}$) | | Eosino (%) | |
|-----------|-----|-----|--------------------------------------|-----|--------------|------|------------|------|-------------------------------------|------|---------------------------|--------|---------------|-----|
| | | | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A |
| 1. K. I. | 73 | F | 394 | 401 | 11.8 | 11.6 | 35.1 | 36.1 | 13.2 | 21.6 | 5,200 | 4,500 | 2 | 4 |
| 2. T. S. | 51 | M | 332 | 331 | 10.2 | 10.1 | 30.0 | 29.9 | 12.0 | 18.1 | 2,200 | 3,000 | 1.5 | 3 |
| 3. J. F. | 57 | M | 395 | 398 | 12.3 | 12.7 | 37.8 | 38.3 | 44.0 | 23.8 | 6,500 | 6,100 | 0 | 2 |
| 4. I. S. | 77 | M | 482 | 478 | 14.2 | 14.0 | 42.6 | 42.6 | 17.4 | 19.4 | 9,200 | 6,400 | 0.5 | 0.5 |
| 5. T. I. | 67 | F | 406 | 419 | 12.9 | 13.2 | 38.8 | 39.9 | 24.9 | 30.1 | 6,100 | 5,700 | 0 | 3 |
| 6. F. M. | 59 | F | 456 | 469 | 13.1 | 13.6 | 41.1 | 41.5 | | | 11,700 | 8,800 | 2 | 2 |
| 7. T. H. | 72 | M | 388 | 401 | 12.8 | 13.0 | 37.2 | 38.0 | | 37.4 | 14,700 | 10,400 | 0 | 1 |
| 8. Y. M. | 60 | M | 504 | 485 | 14.6 | 15.0 | 46.8 | 43.3 | 17.4 | 18.6 | 6,900 | 7,300 | 2 | 1 |
| 9. I. T. | 45 | M | 457 | 481 | 13.9 | 14.2 | 40.9 | 43.5 | 23.8 | 29.1 | 24,000 | 6,100 | 0 | 3 |
| 10. A. I. | 30 | M | 387 | 443 | 12.5 | 13.7 | 36.8 | 43.0 | 33.6 | 23.0 | 6,100 | 5,700 | 2 | 1 |
| 11. T. M. | 75 | F | 401 | 398 | 11.9 | 11.4 | 36.9 | 35.6 | 39.4 | 38.0 | 6,400 | 7,800 | 0.5 | 4 |

酸系抗菌剤より強い抗菌力を示し、さらに種々の薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を示す。

用量依存的に血中濃度は上昇し、血中半減期は約4時間で、各組織への移行も良好で、連続投与でも蓄積性は認められていない。また本剤は経口投与した場合、空腹時より食後の血中濃度が高く、主として尿中に排泄される³⁾。

我々の11例の呼吸器感染症に対する臨床成績は軽症ないし中等症の症例が多かったが、急性気管支炎7例中7例有効、肺炎2例中著効1例、有効1例、感染を伴った気管支拡張症2例中2例有効と全例有効以上の成績であったが、第34回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウムの内科領域での成績³⁾では、呼吸器感染症591例中著効81例、有効392例、やや有効68例、無効50例で有効率は80% (473/591) であった。

主な疾患別の有効率では肺炎85.4% (82/96)、急性気管支炎83.6% (112/134)、慢性気管支炎82.4% (131/159)、びまん性汎細気管支炎56.5% (26/46)、感染を伴った気管支拡張症66.2% (51/77) の成績であった。また分離菌別の臨床効果は *S. aureus* 96% (24/25)、*S. pneumoniae* 94.7% (36/38)、*H. influenzae* 95.7% (88/92)、*B. catarrhalis* 100% (15/15) と高く、*P. aeruginosa* には45.7% (37/81) の成績であり、菌消失率も *S. aureus* 100%、*S. pneumoniae* 89.2%、*H. influenzae* 96.6%、*B. catarrhalis* 100%、*P. aeru-*

ginsosa 22.1% の成績であり、*P. aeruginosa* を除き *in vitro* の成績を反映する結果であった。我々の症例でも検出した *H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*B. catarrhalis*、*S. aureus*、*P. aeruginosa* は除菌可能であった。

副作用に関しては、我々の11例の検討では自・他覚的副作用、臨床検査値の異常は認めなかったが、新薬シンポジウム³⁾の検討症例3010例でも、消化器症状2.3% (70/3010)、アレルギー症状0.8% (23/3010)、中枢神経症状0.6% (13/3010) などが報告されており、臨床検査値の異常も GOT、GPT 上昇、好酸球増多が主なものでその頻度も0.8~1.6% と比較的少なかった。

これ迄の抗菌剤の開発の主流は β -ラクタム剤、アミノ配糖体系抗菌剤であったが、ピリドンカルボン酸系の開発は近年これらを凌駕しており、T-3262 も呼吸器感染症をはじめとする感染症に有用な抗菌剤であるが、その使用に際しては同系の薬剤でも報告されているような副作用、薬剤間相互作用には十分な配慮が必要であろう。

文 献

- 1) 嶋田甚五郎：今後の新キノロンの方向。化学療法の領域 3：536~542, 1987
- 2) 清水富尚：ピリドンカルボン酸系薬剤の構造と活性。臨床と微生物 14：123~126, 1987
- 3) 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 STUDY ON T-3262

KAZUYOSHI WATANABE, TOMOO KOHARA, TSUNEO HAMAMOTO
and HIDEO IKEMOTO

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University
3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

T-3262, a new quinolone, was developed by the Research Laboratory of Toyama Chemical Co., Ltd. We carried out the present study to examine the clinical and side effects of T-3262 given to 11 patients with respiratory infection.

The subjects were 7 males and 4 females aged 30-77 years (mean 60.5 years). Diseases were acute bronchitis in 7 cases, pneumonia in 2 and bronchiectasis with infection in 2.

The dosage of T-3262 was 300 mg twice a day for 5-17 days (mean 8.7 days), a total of 3.0-10.2 g (mean total dose 5.24 g).

Clinically, the effect was excellent in 1 and good in 10 cases. Classified by diseases, T-3262 was good in all 7 cases of acute bronchitis, excellent in 1 and good in 1 of 2 cases of pneumonia, and good in both cases of bronchiectasis with infection. For the bacteriological examination, sputum from 9 patients was cultured. *Haemophilus influenzae* (3), *Staphylococcus aureus* (1), *Streptococcus pneumoniae* (1), *Branhamella catarrhalis* (1) and *Pseudomonas aeruginosa* (1) were isolated, and after the administration all isolated microorganisms were be eradicated.

No side effects such as drug eruption, fever, nausea, vomiting or diarrhoea were observed and laboratory values were normal before and after the administration of T-3262.