

呼吸器感染症における T-3262 の検討

蝶名林直彦・青島正大・野口昌幸・吉村邦彦
中谷龍王・中森祥隆・中田紘一郎・谷本普一
虎の門病院呼吸器科*

杉 裕 子
虎の門病院細菌検査室

Pyridonecarboxylic acid 誘導体である T-3262 (以下本剤) を呼吸器感染症 29 例に 1 回 150 ~ 300 mg, 1 日 2 ~ 3 回経口投与し, その臨床効果及び副作用を検討した。基礎疾患の内訳は, 気道中間領域感染症として, びまん性汎細気管支炎 11 例, 肺気腫症 1 例, 気道感染症として, 気管支拡張症 12 例, 慢性気管支炎 1 例, 気管支喘息 2 例が含まれ, その他は 2 例である。

臨床の有効率は, 気道中間領域感染症で, 有効 3 例, やや有効 4 例, 無効 5 例で有効率 25%, 気道感染症では著効 1 例, 有効 7 例, やや有効 1 例, 無効 6 例で有効率 53% であった。その他の 2 例は, いずれも有効であったが全体の有効率は 45% にとどまった。

起炎菌別にみると, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 17 株中 1 株消失, 2 株減少, *Haemophilus influenzae* 2 株中 1 株消失, *Escherichia coli* 2 株中 1 株が *P. aeruginosa* に菌交代, *Streptococcus pneumoniae* 1 株は消失したが, 他は菌不変であり全体として除菌率は低値であった。しかし *P. aeruginosa* 17 株, 17 症例中 7 症例には既に他の新キノロン剤が投与され無効と判定された症例であり, それらの症例についての本剤の臨床効果は, 他のキノロン剤より若干優れた成績であった。

一方, 本剤投与前後で喀痰から分離できた *P. aeruginosa* の本剤に対する MIC を測定したが, 他の新キノロン剤より 1 ~ 2 管すぐれており, また投与後にも MIC の上昇はなく, 本剤の抗菌力の強さが認められた。

なお副作用として明らかなものはなく, 臨床検査値の異常もなかったことから安全性については, 特に問題はないと考えられた。

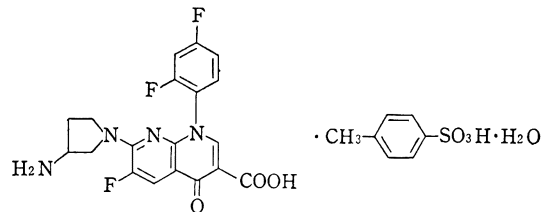
Key words : T-3262, 呼吸器感染症 *Pseudomonas aeruginosa*

T-3262 は富山化学工業 (株) で開発され, 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-アミノピロリジール基を有するピリドンカルボン酸系抗菌剤に属するものである。今回, 我々は, 呼吸器感染症, なかでも難治とされる緑膿菌による下気道感染症を中心とした気道及び中間領域感染症¹⁾ 等に対し, 本剤の臨床効果及び副作用について検討し, またその成績の一部と他の新キノロン剤との比較評価も若干行いえたので報告する。

I. 対象

対象患者は, 昭和 61 年 7 月から昭和 62 年 3 月まで当科へ通院または入院した 29 例の呼吸器感染症患者である。性別は, 男性 17 例, 女性 12 例, 年齢は平均 61.9 ± 14.4 歳 (16 歳 ~ 78 歳) である。基礎疾患の内訳

は, 気道中間領域感染症として, びまん性汎細気管支炎



(±)-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
C₁₉H₁₅F₃N₄O₃·C₇H₉O₃S·H₂O
MW 594.56

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

Table 1-1. Clinical results of T-3262

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Isolated organisms*			Effect		Side effects	Remarks
				Daily dose (mg × times)	Duration (day)	Total dose (g)	Species	Count	MIC (μ g/ml)	Clinical	Bacteriological		
1	K. U.	16 M	RTI DPB	150 × 2	8	2.4	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	+ afew afew	0.78	Good	Unknown	—	
2	R. S.	69 M	RTI DPB	150 × 2	12	3.6	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	# #	3.13	Good	Persisted	—	
3	S. F.	45 F	RTI DPB	150 × 2	28	8.4	<i>P. aeruginosa</i> (Mucoïd) GNF-GNR (Mucoïd)	# #	1.56 1.56	Fair	Persisted	—	
4	I. M.	70 F	RTI DPB	150 × 2	14	4.2	N.F. N.F.	# #	—	Fair	Unknown	—	
5	Y. T.	46 M	RTI DPB	150 × 2	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	# #	1.56	Poor	Persisted	—	
6	H. H.	46 F	RTI DPB	150 × 3	14	6.3	<i>H. influenzae</i> <i>H. influenzae</i>	# #	6.25	Poor	Persisted	—	
7	H. F.	55 M	RTI DPB	150 × 3	8	3.3	<i>P. aeruginosa</i> (Mucoïd) <i>P. aeruginosa</i> (Mucoïd) <i>P. aeruginosa</i>	# # +	0.39 0.05 0.2	Poor	Persisted	—	
8	K. K.	76 M	RTI DPB	150 × 3	21	9.45	<i>P. aeruginosa</i> N.F.	+ —	0.1	Fair	Unknown	—	
9	R. S.	69 M	RTI DPB	300 × 3	5	4.5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	# +	6.25 6.25	Poor	Persisted	—	

RTI : Respiratory tract infection * Before treatment GNF-GNR : Glucose non fermentative gram negative rod
 DPB : Diffuse panbronchiolitis After treatment N.F. : normal flora

Table 1-2. Clinical results of T-3262

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment		Isolated organisms*			Effect		Side effects	Remarks	
				Daily dose (mg×times)	Duration (day)	Total dose (g)	Species	Count	MIC (μg/ml)	Clinical			Bacteriological
10	M. M.	42 M	RTI DPB	300×2	14	8.4	<i>P. aeruginosa</i> (Mucoid) GNF-GNR (Mucoid)	# #	0.39 0.05	Good	Persisted	-	
11	S. M.	78 M	RTI DPB	150×3	14	6.3	<i>P. aeruginosa</i> GNF-GNR	# #	12.5 6.25	Poor	Persisted	-	
12	Z. H.	74 M	RTI CPE	150×3	13	5.85	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	# #	0.05 0.39	Fair	Replaced	-	
13	K. S.	58 F	RTI BE	150×3	13	5.85	<i>H. influenzae</i> —	#	0.025	Excellent	Eradicated	-	
14	M. T.	51 F	RTI BE	150×3	14	6.3	N.F. GNF-GNR	#	1.56	Good	Replaced	-	
15	K. K.	77 M	RTI BE	300×2	14	8.4	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	# #	0.2	Fair	Persisted	-	
16	K. K.	77 M	RTI BE	150×3	10	4.5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	# +	0.2	Good	Decreased	Eruption	Causal relation with the drug is unknown.
17	K. S.	71 M	RTI BE	150×2	14	4.2	<i>P. aeruginosa</i> (Mucoid) <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> (Mucoid)	# # #	0.39	Poor	Persisted	-	

RTI : Respiratory tract infection
 DPB : Diffuse panbronchiolitis
 CPE : Chronic pulmonary emphysema
 BE : Bronchiectasis

* Before treatment
 After treatment

GNF-GNR : Glucose non fermentative gram negative rod
 N.F. : normal flora

Table 1-3. Clinical results of T-3262

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment		Total dose (g)	Isolated organisms*				Effect		Side effects	Remarks
				Daily dose (mg × times)	Duration (day)		Species	Count	MIC (µg/ml)	Clinical	Bacteriological			
18	K. S.	57 F	RTI BE	150 × 2	14	4.2	<i>P. aeruginosa</i> (Mucoïd)	#	0.39	Poor	Persisted	—	—	
19	S. A.	64 M	RTI BE	150 × 3	13	5.85	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	# 2 colonies	0.05	Poor	Decreased	—	—	
20	K. M.	63 F	RTI BE	150 × 3	14	6.3	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	# # # #	0.78 0.78	Poor	Persisted	—	—	
21	T. F.	64 F	RTI BE	150 × 3	14	6.3	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	# #	—	Good	Persisted	—	—	
22	K. S.	59 F	RTI BE	150 × 3	14	6.3	<i>P. aeruginosa</i> (Mucoïd) <i>P. aeruginosa</i> (Mucoïd)	# #	3.13	Poor	Persisted	—	—	
23	T. N.	47 F	RTI BE	300 × 3	7	6.3	N.F. N.F.	—	—	Good	Unknown	—	—	
24	S. W.	66 M	RTI BE	150 × 3	14	6.3	<i>P. aeruginosa</i> (Mucoïd) GNF-GNR	# #	0.1	Poor	Persisted	—	—	
25	K. Z.	75 M	RTI Chronic bronchitis	150 × 3	20	9.0	<i>S. pneumoniae</i> N.F.	#	0.39	Good	Eradicated	—	—	

RTI : Respiratory tract infection * Before treatment GNF-GNR : Glucose non fermentative gram negative rod

BE : Bronchiectasis After treatment

N.F. : normal flora

Table 1-4. Clinical results of T-3262

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Isolated organisms*			Effect		Side effects	Remarks
				Daily dose (mg × times)	Duration (day)	Total dose (g)	Species	Count	MIC (μ g/ml)	Clinical	Bacteriological		
26	F. Y.	75 F	RTI BA	150 × 3	7	3.15	<i>S. aureus</i> N.F.	a few	—	—	—	—	—
27	K. M.	70 M	RTI BA	150 × 3	14	6.3	<i>P. aeruginosa</i> N.F.	#	0.1	Good	Eradicated	—	—
28	T. W.	78 M	Acute pneumoniae	150 × 2	7	2.1	<i>S. aureus</i> N.F.	a few	—	Good	Unknown	—	—
29	T. K.	56 F	Emphysematous bullae	150 × 2	13	3.9	<i>P. aeruginosa</i> —	+	0.39	Good	Unknown	—	—

RTI: Respiratory tract infection
 BA: Bronchial asthma
 * Before treatment N.F.: normal flora
 After treatment

(以下, DPB) 11 例, 肺気腫症 1 例, 気道感染症として, 気管支拡張症 12 例, 慢性気管支炎 1 例, 気管支喘息 2 例であり, 肺実質感染としては急性肺炎 1 例, その他に, 気腫性嚢胞の感染が 1 例である。

本検討では, 起炎菌の推定方法として, 治療前に, 喀痰より有意細菌が (++) 以上 (培地の表面 2/3 以上を菌が被う場合) で 1 回以上検出された場合とした。起炎菌の内訳は, 複数菌感染を含め *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 1 株, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 2 株, *Escherichia coli* (*E. coli*) 2 株, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 17 株の計 22 株である。

なお対象症例のうち, すでに他の抗生物質あるいは抗菌剤によって, 治療を受け, 無効と判定されたものが 14 例あり, 内 10 例は前投薬として, 本剤以外の新キノロン系薬剤であった。

II. 研究方法

T-3262 (以下本剤) の投与は, 経口的に 1 回 150 mg (25 例) あるいは 300 mg (4 例) を 1 日 2 回 (11 例) ないし 3 回 (18 例) 投薬し, 投与日数は 5 日から 28 日まで, 平均 12.9 ± 4.7 日間, 総投与量は 5.5 ± 2.0 g (2.1 g~ 9.45 g) であった。なお本剤投与中は, 他の抗生物質の併用は行わなかった。

治療効果判定の基準については, 臨床症状, 炎症所見を反映する検査成績 (血沈・白血球数・CRP など) と共に, 特に気道感染症では 1 日痰量とその性状の変化を, 肺炎では胸部 X 線所見を重視し, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に分け判定した。

副作用に関しては, 発熱, 発疹などの臨床症状の変化の有無を, また臨床検査値の異常の有無を明らかにするため, 本剤投与前後で血液像, 血小板数, 肝, 腎機能などを検討した。

また, 痰中より起炎菌を検索し, その菌の消長, 感受性測定 (MIC) を可能な限り実施した。

III. 臨床成績

Table 1 は, 全症例についての治療状況, 起炎菌の消長, 臨床及び細菌学的効果, 副作用の有無についての一覧表であるが, 本検討では対象を気道中間領域感染症, 気道感染症及びその他に分けて成績を示した。

1. 気道中間領域感染症

Table 2 に示すように, DPB 11 例, 肺気腫症 1 例のうち, 有効 3 例 (症例 1, 2, 10), やや有効 4 例 (症例 3, 4, 8, 12), 無効 5 例 (症例 5, 6, 7, 9, 11) で有効率 25% であった。

一方起炎菌別にみると, *P. aeruginosa* 7 例は全例不変, *H. influenzae* 1 例は不変, *E. coli* 1 例は *P. aeru-*

Table 2. Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis		No. of cases	Evaluation				Efficacy (Excellent + Good)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Airway infection	DPB	11		3	3	5	3/11
	CPE	1			1		0/1
	Bronchiectasis	12	1	4	1	6	5/12
	Chronic bronchitis	1		1			1/1
	Bronchial asthma	2		2			2/2
Acute pneumonia		1		1			2/2 (100%)
Emphysematous bullae		1		1			
Total		29	1	12	5	11	13/29 (45%)

DPB : diffuse panbronchiolitis, CPE : chronic pulmonary emphysema

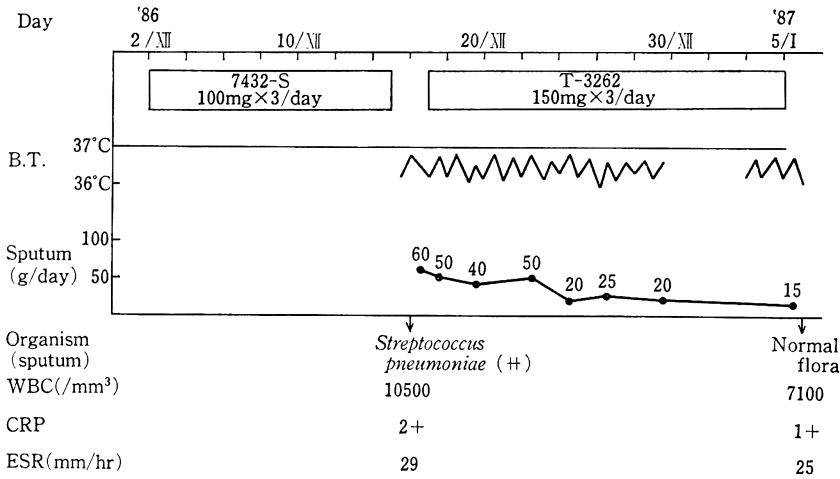


Fig. 2. Case 25, K. Z. 75 y. o. M. Chronic bronchitis

Table 3. Bacteriological response to T-3262

Gram stain	Isolates from sputum	No. of isolates	Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced	Unknown	Clearance rate
(+)	<i>S. pneumoniae</i>	1	1					1/1 (100%)
(-)	<i>H. influenzae</i>	2	1		1			2/4 (50%)
	<i>E. coli</i>	2			1	1		
	<i>P. aeruginosa</i>	17	1	2	14			1/17 (6%)
	Normal flora	3				1	2	
Total		25	3	2	16	2	2	3/22 (14%)

ginosa に菌交代, 他は判定不能であり, 細菌学的には, 本剤の有効性は全く認められなかった。

2. 気道感染症

気管支拡張症 12 例, 慢性気管支炎 1 例, 気管支喘息の気道感染 2 例のうち, 著効 1 例 (症例 13), 有効 7 例 (症例 14, 16, 21, 23, 25, 26, 27), やや有効 1 例 (症例 15), 無効 6 例 (症例 17, 18, 19, 20, 22, 24) で有効率 53% であった。

また起炎菌別にみると, *S. pneumoniae* 1 例消失, *H. influenzae* 1 例消失, *E. coli* 1 例不変, *P. aeruginosa* は 1 例消失, 2 例減少, 他の 7 例は不変, 2 例は不明であり, また本剤使用前 normal flora であった 1 例に使用後ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の出現を認めた。

以下に有効例 1 例につき症例を提示する。

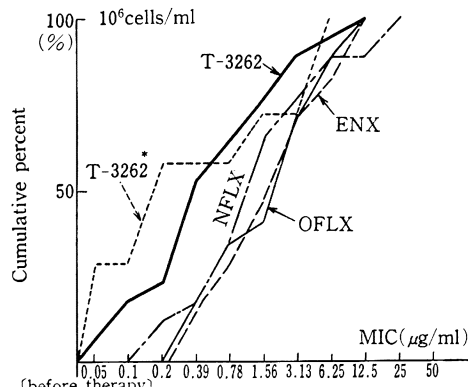
症例 25 K. Z., 75 歳, 男, 慢性気管支炎 (Fig. 2)

昭和 55 年頃より, 主に冬期に咳痰の増加を認め, 間歇的に抗生剤を投与しつつ当科で慢性気管支炎として経過をみていたが, 昭和 61 年 12 月に入り, 痰の膿性化と量の増加 (コップ約 2/3 程度) を認め 7432-S を使用したが, 痰量の減少を認めず, 更に痰より *S. pneumoniae* を検出した。そのため慢性気管支炎を基礎疾患とした気道感染症と考え, 12 月 17 日より本剤 1 回 150 mg 1 日 3 回の経口投与を開始した。投与後, 1 週間目で痰は, 約 1/3 に減少, 投与 21 日目の痰からは, 上記の起炎菌消失, CRP, 白血球等の改善もみられたため, 本剤は, 有効と判定された。なお本剤使用前に検出された *S. pneumoniae* の MIC は, 接種菌量 $10^6, 10^8/ml$ のいずれでも $0.39 \mu g/ml$ の低値を示し, 一方他の抗菌剤の本菌に対する MIC が ofloxacin (OFLX): $1.56 \mu g/ml$, norfloxacin (NFLX): $6.25 \mu g/ml$, enoxacin (ENX): $6.25 \mu g/ml$ であり, 本剤の有効性を裏づける成績と考えられた。

3. その他

急性肺炎 1 例と気腫性嚢胞の嚢胞内感染 1 例に使用し, 起炎菌はいずれも不明であったが臨床的には有効と判定された。

以上 29 例の呼吸器感染症における T-3262 の治療成績は, 著効 1 例, 有効 12 例, やや有効 5 例, 無効 11 例であり, 有効率は 45% であった。一方起炎菌の除菌率をみると (Table 3), *P. aeruginosa* は 17 株中 1 株のみ除菌でき, 極めて低率であった。しかし縁膜菌株が検出された 17 株 17 症例についてみると, 9 症例に抗生剤あるいは抗菌剤が前投与されており, うち 7 例は, 本剤以外の新キノロン系薬剤の前投与でいずれも除菌不能であった症例である (Table 4)。その他の菌株は少数ではあるが, *S. pneumoniae* 1 株は消失, *H. influenzae* 2



	(before therapy)								
T-3262	1	2	1	5	2	2	2	1	1
NFLX			2	1	3	5	2	2	2
OFLX				3	3	1	5	3	2
ENX				3	2	3	4	2	3

T-3262*	2	2	1	2
---------	---	---	---	---

*after T-3262 therapy
P. aeruginosa 4 strains+GNFGNR 3 strains
 ENX : enoxacin
 NFLX: norfloxacin
 OFLX: ofloxacin

Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (17 strains).

株中 1 株消失, *E. coli* 2 株中 1 株は消失したが *P. aeruginosa* への菌交代を認めている。なお菌数が (++) に致らず有意菌とされなかった *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) が 3 株 (症例 1, 26, 28) 存在するが, それらは, いずれも本剤により菌は消失していた。また, 本剤投与前後で喀痰から分離できた *P. aeruginosa* の本剤を含めた数種のキノロン剤に対する MIC を Fig. 3 にまとめて示した。本剤の MIC は他のキノロン剤より 1~2 管すぐれており, また投与後にも MIC の上昇はなかった。

4. 副作用

症例 16 において, 本剤使用後 6 日目に発疹が出現した。患者の自己判断により内服は中止された。発疹は 3 日後には消退したため, 中止 4 日目から再び本剤の内服を再開し, 以後 4 日間服用したが発疹の出現は認めなかった。本剤は, 以前にもセフェム剤あるいはペニシリン剤でアレルギー症状のある患者で, 当初本剤による副作用が疑われたが, 再投与によって薬疹の認められなかったことは, 本剤の副作用と即断するには, 問題があると考えられ, 本剤との因果関係は不明とした。

なお本剤投与前後の臨床検査値の推移を Table 5 に示したが, 本剤によると考えられる検査値異常は認められなかった。

Table 4-1. Comparison of the efficacy of T-3262 with those of other antibacterial drugs including new-quinolone drugs

Case No.	Diagnosis Underlying disease	Pathogen	Preceded drug		T-3262			Clinical effect
			mg/day×Duration (day)	Effect	mg/day×Duration (day)	Bacteriological effect		
2	RTI DPB	<i>P. aeruginosa</i> #	Pefloxacin 400×8	Poor	300×12	Persisted	Good	
3	RTI DPB	<i>P. aeruginosa</i> + (Mucoid)	Pefloxacin 600×8	Poor	300×28	Persisted	Fair	
4	RTI DPB	N.F.	Ofloxacin 600×34	Poor	300×14	Unknown	Fair	
6	RTI DPB	<i>H. influenzae</i> #	Pefloxacin 600×42	Fair	450×14	Persisted	Poor	
8	RTI DPB	<i>P. aeruginosa</i> +	Amoxicillin 1500×90	Poor	450×21	Unknown	Fair	
9	RTI DPB	<i>P. aeruginosa</i> #	Ofloxacin 600×84	Poor	900×5	Persisted	Poor	
10	RTI DPB	<i>P. aeruginosa</i> # (Mucoid)	Enoxacin 600×28	Poor	600×14	Persisted	Good	
11	RTI DPB	<i>P. aeruginosa</i> #	Doxycycline 200×16	Poor	450×14	Persisted	Poor	
15	RTI Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> +	NY-198 600×8	Poor	600×14	Persisted	Fair	
18	RTI Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> #	NY-198 600×8	Poor	300×14	Persisted	Poor	
19	RTI Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> #	Bacampicillin 1500×14	Poor	450×14	Decreased	Poor	

RTI : Respiratory tract infection DPB : Diffuse panbronchiolitis N.F. : normal flora

Table 4-2. Comparison of the efficacy of T-3262 with those of other antibacterial drugs including new-quinolone drugs

Case No.	Diagnosis Underlying disease	Pathogen	Preceded drug		T-3262		
			mg/day×Duration (day)	Effect	mg/day×Duration (day)	Bacteriological effect	Clinical effect
23	RTI Bronchiectasis	N.F.	AM-833 400×10	Poor	900×7	Unknown	Good
24	RTI Bronchiectasis	<i>P.aeruginosa</i> # (Mucoid)	Ofloxacin 600×145	Relapse	450×14	Persisted	Poor
25	RTI Chronic bronchitis	<i>S.pneumoniae</i> #	7432-S 300×14	Poor	450×20	Eradicated	Good

RTI: Respiratory tract infection
N.F.: normal flora

IV. 考 察

T-3262 は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し、強い抗菌力を示す新しいピリドンカルボン酸系抗菌物質である。特にその抗菌力の感受性分布 (MIC) を、他のキノロン系薬剤やセフェム系薬剤と比較すると、*S. aureus*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌には極めて感受性が良好であり、また *H. influenzae* や、特に臨床的に難治感染症の原因となる *P. aeruginosa* においては ciprofloxacin (CPFX) とほぼ同等であるが、他の OFLX や ENX より 1~2 管良好な MIC 分布をとることが明らかにされている²⁾。

今回、我々の施設で、主に *P. aeruginosa* による気道感染症および気道中間領域感染症を中心に、その効果を期待して本剤を使用した。

結果としてみず、*P. aeruginosa* の除菌率からみると、本剤により 17 株中除菌 1 株 (6%)、菌数減少 2 例 (11.7%) であり、著者らの施設での他の新キノロン剤の治験成績における除菌率と比較すると、本菌に対し OFLX : 13.0% (減少 26.1%)³⁾, CPFX : 16.7% (減少 28.5%)⁴⁾, ENX : 除菌なし、減少 40%⁵⁾ 等、従来のものより更に劣る成績であった。

一方、臨床効果からみると、*P. aeruginosa* を含めた気道感染症及び気道中間領域感染症で、有効率 41% であり、これは、上記と同様に、他のキノロン剤と比べると、OFLX : 47%³⁾, CPFX : 46%⁴⁾, ENX : 40%⁵⁾ であり、ほぼ同等の成績と考えられる。

さらに他のキノロン剤の効果と比較する目的で、今回本剤を使用する直前に他の薬剤が使用された症例を抽出したが、これからみると、やはり、細菌学的にはその効果は期待できないが、本剤使用前に、約半数の患者に、他の抗生剤等が使用されており、さらにその半数は、本剤以外の新キノロン剤がすでに使われており、それが無効であった症例に本剤が使用されたことになる。そのため除菌率の低値は、その影響も含まれていると考えられるが、臨床効果は他の新キノロン無効例 7 例中 2 例有効、3 例やや有効であり、評価しえると思われる。

以上述べたように、今回の本剤の成績はグラム陽性菌を除くと *in vitro* におけるその抗菌力と臨床成績の間にかかなりの相違が感じられる結果であるが、その原因として、臓器移行の問題がまず考えられる。

本剤 1 回 150 mg 1 日 3 回連日投与による本剤の喀痰中濃度のピークは、1.1 µg/ml 前後であり²⁾、これに反し、OFLX の痰中移行度を調べた山口らの成績⁶⁾によると、OFLX 200 mg 投与 2 時間後の喀痰中濃度のピークは 4~5 µg/ml であり、極めてすぐれた成績である。

Table 5-1. Laboratory findings before and after treatment with T-3262

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Differential(%)					Plate ($10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (KU)
						Eosino	Baso	Neutro	Lympho	Mono		
1	Before	478	15.0	42.9	6,300	1	1	56	39	3	26.4	15
	After	460	14.8	41.5	5,800	1	1	39	51	7	23.8	13
2	Before	481	13.3	42.4	13,000	1	0	61	33	5	27.7	13
	After	470	12.8	41.5	11,300	2	1	57	37	3	30.6	11
3	Before	420	13.4	40.4	7,400	0.5	0	72	20	7.5		7
	After	447	13.9	42.8	12,600	0	0	84	12	4		8
4	Before	421	8.8	29.9	8,500	0	0	93	6	1	42.3	27
	After	444	9.0	31.4	10,000	0	0	81	9	10	42.0	22
5	Before	432	13.4	40.9	6,200	2	0	66	29	3	21.4	12
	After	432	13.3	40.8	6,600	5	0	67	23	5	21.1	11
6	Before	381	11.9	36.5	8,700	0	0	64	29	7	16.8	9
	After	380	11.9	36.5	8,000	1	0	56	27	6	23.4	7
7	Before	503	17.5	50.1	6,000	3	0	67	19	11	23.3	7
	After	531	17.9	51.9	9,300	0	0	76	19	5	25.6	7
8	Before	440	13.9	41.1	10,600	0	0	90	5	5	22.1	10
	After	439	13.8	41.4	10,200	0	2	81	10	7	23.0	13
9	Before	467	13.5	42.2	12,700	1	0	76	22	1	27.5	17
	After	468	13.7	42.6	10,500	0	0	68	21	11	26.9	11
10	Before	527	15.7	48.1	10,300	3	2	66	23	6	31.5	12
	After	531	15.7	47.8	12,200	1	0	70	24	5	31.0	11
11	Before	493	15.6	47.3	5,800	2	0	82	14	2	23.5	14
	After	495	15.3	46.4	7,100	3	1	73	18	5	22.2	12
12	Before	545	15.5	48.6	13,500	2	0	74	17	7	24.9	13
	After	519	14.9	46.3	8,900	0	0	87	9	4	21.2	17
13	Before	372	11.6	35.1	8,600	3	0	68	26	3	30.3	8
	After	380	11.8	35.7	6,800	2	0	63	29	6	29.8	9
14	Before	504	14.9	44.4	7,400	2	2	62	32	2	29.4	10
	After	493	14.4	43.2	8,000	2	1	74	19	4		9
15	Before	428	12.4	39.8	7600	1	1	70	27	1	25.8	8
	After	422	12.5	38.8	7300	3	0	64	28	5	21.8	11
16	Before	398	12.0	37.2	10,300	0	0	76	16	8	24.3	9
	After	396	12.1	37.3	7,600	1	0	72	17	10	24.0	10
17	Before	384	12.2	38.1	11,700	1	0	62	24	13	29.3	9
	After	385	12.3	38.2	12,300	1	0	79	18	2	30.8	10
18	Before	447	13.6	42.3	10,600	1	0	53	39	7	23.6	10
	After	423	13.0	40.4	11,000	0	0	68	28	4	31.1	10

Table 5-2. Laboratory findings before and after treatment with T-3262

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential (%)					Plate (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (KU)
						Eosino	Baso	Neutro	Lympho	Mono		
19	Before	452	14.3	42.6	6,400	7	0	65	25	3	21.1	13
	After	451	14.0	41.9	6,100	3	1	66	25	5	21.3	9
20	Before	341	11.3	34.3	11,600	4	0	79	10	7	43.5	14
	After	350	11.5	35.2	8,800	4	1	68	21	6	45.0	10
21	Before	489	12.4	38.9	6,300	1	0	72	20	7	35.1	9
	After	517	12.9	40.9	9,600	1	0	65	30	4	31.2	10
22	Before	468	13.6	43.3	10,700	0	1	63	31	5	26.8	12
	After	442	13.0	41.4	6,800	0	0	54	40	6	28.0	15
23	Before	438	13.2	39.8	6,100	1	1	72	22	4	23.2	13
	After	440	13.4	39.9	6,900	0	1	76	17	6	27.0	12
24	Before	458	12.4	40.7	8,100	1	3	59	24	13	27.4	14
	After	455	12.4	39.3	8,600	3	0	71	20	6	26.6	11
25	Before	437	12.2	38.0	10,500	0	0	71	22	7	22.0	9
	After	427	12.2	37.8	7,100	0	1	66	31	2	21.8	10
26	Before	448	13.8	43.6	9,400	0	0	94	4	1	22.0	21
	After	414	12.7	39.6	4,700	0	0	85	11	4	23.6	24
27	Before	541	13.6	44.0	11,700	0	0	89	9	2	31.6	12
	After	542	13.9	45.1	14,900	0	0	81	14	1	34.2	11
28	Before	442	13.6	41.3	7,800	1	0	45	50	4	31.2	15
	After	456	13.7	42.7	8,200	0	0	68	25	7	36.3	13
29	Before	426	13.2	41.2	8,700	1.5	2	64.5	23.5	8	55.3	15
	After	423	13.2	40.9	7,000	0	1	64	31	4	49.8	12

もちろんこの事実は薬剤の最高血中濃度 (C_{max}) の影響も考えられ、新キノロン系薬剤の中で現在治験中のものも含め空腹時単回投与した際の C_{max} は、OFLX が最も高く (C_{max} 3.22 $\mu\text{g/ml}$)、続いて、AM-833, NY-198, ENX, NFLX の順で、本剤の C_{max} はわずか 0.37 $\mu\text{g/ml}$ である⁷⁾。なお、OFLX, AM-833, NY-198, ENX, NFLX の投与量は 200 mg であり、T-3262 は 150 mg である。また T-3262 は食後投与の方が良好でその場合 C_{max} は 0.65 $\mu\text{g/ml}$ である²⁾。しかし、いずれにしても、このように本剤の除菌率が低値であった原因の1つとして、この血中濃度や気道内分布濃度の低さが考えられる。

第2に菌の耐性化の問題であるが、今回検討された症例で、本剤使用直前の喀痰より検出された17株の *P. aeruginosa* の臨床分離株と、本剤使用後に採取された痰から検出された7株の *P. aeruginosa* とブドウ糖非発

酵グラム陰性桿菌について、本剤を含めた数種の新キノロン剤に対する MIC を測定した。本剤使用前の太い実線で示した T-3262 の MIC 曲線は、他剤に比し1~2管良好な成績であり、本株の75% に対する本剤の MIC は、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。更に本剤使用後の T-3262 の MIC を破線で示しているが、使用前の MIC に比して、優るとも劣らない成績であった。使用後に検体を採取しえた6例の臨床効果は、有効1例、やや有効2例、無効3例であり、それらの無効例については、無効の原因は少なくとも菌の耐性化によるためではないことが推定される。

最後に副作用については、今回の検討では本剤との関連が不明とされた「発疹」1例のみであった。本剤の安全性に関して、新薬シンポジウムでの本剤治験例 3010例については、主に消化器症状を主体とする副作用があり、その発現率は 2.9% と低く²⁾、私共の成績を裏づけ

Table 5-3. Laboratory findings before and after treatment with T-3262

Case No.	Before or after treatment	S-GPT (KU)	γ -GTP (mIU)	Al-P (KAU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)	Urinalysis	
											Protein	Glucose
1	Before	18	11	11.7	0.5	9	0.9	139	4.1	102	-	-
	After	16	10	13.0	0.8	9	1.0	140	3.8	103	-	-
2	Before	6	31	7.3	0.5	21	1.2	139	4.9	98	-	-
	After	6	25	6.5	0.4	20	1.2	139	5.2	101	-	-
3	Before	3	6	5.8	0.5	13	0.7	140	4.0	105	-	-
	After	4	6	5.6	0.8	14	0.8	138	4.3	105	-	-
4	Before	19	26	7.7	0.5	17	0.8	143	3.3	103	-	-
	After	11	24	7.4	0.4	16	0.8	141	3.7	102	-	-
5	Before	6	8	4.6	0.5	21	1.4	140	4.8	106	-	-
	After	5	10	4.6	0.6	19	1.3	140	4.3	106	-	-
6	Before	2	9	3.4	0.6	9	0.8	141	3.9	106	-	-
	After	1	9	3.4	0.5	15	0.9	140	3.9	109	-	-
7	Before	2	7	6.1	0.8	9	1.0	143	4.0	105	-	-
	After	2	7	6.4	0.8	12	1.1	140	4.0	104	-	-
8	Before	8	15	6.8	0.5	17	0.9	134	4.2	93	-	-
	After	12	14	7.2	0.5	18	0.9	135	4.4	94	-	-
9	Before	8	18	6.0	0.4	21	1.0	139	4.2	100	-	-
	After	9	22	6.4	0.5	17	1.0	137	3.9	97	-	-
10	Before	11	27	6.7	0.4	16	0.9	140	4.0	102	-	-
	After	10	30	6.5	0.4	19	0.9	141	4.3	102	-	-
11	Before	8	12	7.2	0.6	29	0.9	143	4.4	104	-	-
	After	7	11	7.3	0.6	27	1.0	141	4.0	107	-	-
12	Before	8	16	3.8	0.6	29	1.8	143	3.8	100	-	-
	After	12	14	3.7	0.3	27	1.9	145	4.1	110	-	-
13	Before	4	8	4.6	0.4	11	0.7	141	4.1	105	-	-
	After	5	7	4.0	0.6	14	0.8	142	3.6	108	-	-
14	Before	3	6	6.7	0.6	9	0.7	141	4.1	106	-	-
	After	2	6	6.7	0.5	11	1.0	143	3.8	104	-	-
15	Before	3	16	5.7	0.4	23	1.4	142	4.5	105	-	-
	After	6	17	5.2	0.4	22	1.3	142	4.7	105	-	-
16	Before	3	13	5.0	0.5	23	1.4	141	4.2	107	-	-
	After	3	13	4.6	0.3	26	1.3	140	4.7	104	-	-
17	Before	6	5	5.3	0.6	19	1.5	141	3.6	101	±	-
	After	5	6	5.7	0.4	20	1.7	139	3.8	101	±	-
18	Before	5		5.8	0.3	12	0.7	145	4.2	105	-	-
	After	5		5.7	0.3	12	0.7	141	4.2	105	-	-

Table 5-4. Laboratory findings before and after treatment with T-3262

Case No.	Before or after treatment	S-GPT (KU)	γ -GTP (mIU)	Al-P (KAU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)	Urinalysis	
											Protein	Glucose
19	Before	6	11	5.6	0.5	13	1.0	143	4.2	105	-	-
	After	4	9	5.3	0.5	14	1.0	141	4.1	104	-	-
20	Before	5	10	5.0	0.2	12	0.7	138	4.5	101	-	-
	After	3	7	4.9	0.4	17	0.8	141	4.3	102	-	-
21	Before	4	6	7.1	0.9	20	0.8	143	4.1	107	-	-
	After	2	6	6.6	0.9	20	0.9	146	4.0	105	-	-
22	Before	4	7	7.5	1.0	11	0.6	141	4.2	100	-	-
	After	7	8	7.6	1.0	10	0.6	142	4.0	101	-	-
23	Before	7	6	5.6	0.3	8	0.7	140	4.3	106	-	-
	After	7	6	4.9	0.3	7	0.7	141	4.2	109	-	-
24	Before	6	25	3.4	0.4	20	1.2	142	5.2	106	-	-
	After	6	28	3.5	0.4	19	1.2	142	5.4	106	-	-
25	Before	8	17	4.9	0.5	21	1.5	142	4.4	108	-	-
	After	5	16	4.6	0.5	20	1.4	143	3.7	106	-	-
26	Before	15	7	7.6	0.7	13	1.1	142	3.9	104	-	-
	After	19	7	7.9	0.6	12	0.9	144	3.7	107	-	-
27	Before	10	16	6.7	0.3						-	-
	After	13	20	7.0	0.2						-	-
28	Before	7	36	4.7	0.5	11	0.8	141	4.3	99	-	+
	After	7	35	4.9	0.6	9	0.8	140	4.2	99	-	+
29	Before	29	123	22.0	0.3	16	0.8	142	4.2	101	-	-
	After	7	46	10.7	0.3	18	0.9	144	4.1	104	-	-

るものと考え。

文 献

- 1) 谷本普一：慢性気道感染症の特徴。呼吸 4 (7) : 827~835, 1985
- 2) 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
- 3) 中森祥隆, 吉村邦彦, 中谷龍王, 蝶名林直彦, 立花昭生, 中田紘一郎, 谷本普一, 野沢京子：呼吸器感染症における DL-8280 の検討。Chemotherapy 32 (S-1) : 263~271, 1984
- 4) 中森祥隆, 吉村邦彦, 中谷龍王, 蝶名林直彦, 中田紘一郎, 谷本普一, 杉 裕子：呼吸器感染症における BAY o 9867 (ciprofloxacin) の検討。Chemotherapy 33 (S-7) : 294~304, 1985
- 5) 蝶名林直彦, 中森祥隆, 立花昭生, 吉村邦彦, 中谷龍王, 中田紘一郎, 谷本普一, 杉 裕子：呼吸器感染症における AT-2266 の検討。Chemotherapy 32 (S-3), 448~456, 1984
- 6) 山口恵三, 中里博子, 斎藤 厚, 原 耕平, 他 (4 施設 22 名) : DL 8280 の基礎的研究と呼吸器感染症における臨床的評価。Chemotherapy 32 (S-1) : 487~508, 1984
- 7) 嶋田甚五郎：今後の新キノロン剤の方向。化学療法の領域 3 (4) : 52~58, 1987

T-3262 IN RESPIRATORY INFECTIONS

NAOHIKO CHONABAYASI, MASAHIRO AOSIMA, MASAYUKI NOGUCHI
KUNIHICO YOSHIMURA, TATSUO NAKATANI, YOSHITAKA NAKAMORI
KOICHIRO NAKATA and HIROICHI TANIMOTO

Department of Chest Diseases, Toranomom Hospital
2-2-2 Toranomom, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

HIROKO SUGI

Department of Bacteriology, Toranomom Hospital

Twenty nine patients with respiratory infection were treated with T-3262, one of the new pyridone-carboxylic acid derivatives at a daily oral dose of 150-300 mg b.i.d. or t.i.d.. The diseases consisted of 15 cases of airway infection, 12 of small airway infection including 11 of diffuse panbronchiolitis and 1 of chronic emphysema, 1 case of pneumonia and 1 of infected bullae.

T-3262 was effective in 53% of the airway infection cases, including 12 of bronchiectasis and 1 of chronic bronchitis. However, the efficacy rate for the small airway infections was only 25%, and though the other 2 cases had good results with the drug, the overall efficacy rate was 45%.

Bacteriologically, 22 pathogens were isolated from sputum before the treatment. With this drug, *Pseudomonas aeruginosa* was eradicated in only 1 of 17 cases and decreased in 2. *Haemophilus influenzae* was eradicated in 1 of 2 cases, *Escherichia coli* was replaced by *P. aeruginosa* in 1, and *Streptococcus pneumoniae* eradicated in 1. Other pathogens remained, however, after therapy.

One reason why this drug had a poor effect against *P. aeruginosa* infection was thought to be that 7 of 17 patients had already been treated with other new quinolones, to little effect.

No side effects or abnormal laboratory findings were observed.