

T-3262 の呼吸器感染症における臨床的検討

大田 健*・石橋弘義・可部順三郎

国立病院医療センター呼吸器科

(*: 現東京大学医学部物療内科)

ピリドンカルボン酸系抗菌剤である T-3262 を呼吸器感染症 14 例に使用した。対象呼吸器感染症は急性上気道炎 3 例、急性気管支炎 2 例、肺炎 3 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、感染性の気管支拡張症 3 例、中葉症候群 2 例であった。

臨床効果は著効 1 例、有効 10 例、判定不能 3 例であった。起炎菌として判明したのは、*Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus* sp. の各 1 例計 4 例であったが、本剤投与後 *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* は除菌され、*Haemophilus* sp. は不明であった。副作用は 1 例に鼻翼部より眼下部にかけて皮膚の軽度発赤が認められた。臨床検査値異常は検査できた 9 例では認められなかった。

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

T-3262 は富山化学工業(株)で開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤で、その構造式を Fig. 1 に示す。

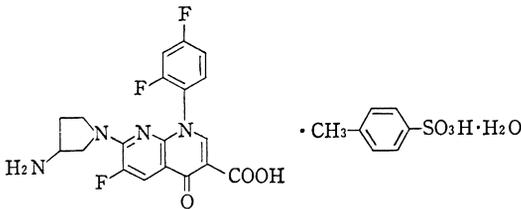


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

T-3262 はナフチリジン環の 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、その抗菌スペクトラムはグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌にまでおよんでいる。特に従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤では若干弱いとされている *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* 等のグラム陽性菌に対し、T-3262 は 2~3 管強い抗菌力を示している¹⁾。

そこで、今回我々は呼吸器感染症に使用する機会を得たので、臨床的、細菌学的効果および副作用について報告する。

I. 方 法

1. 対象及び投与方法

対象は昭和 62 年 2 月より 62 年 8 月までに国立病院医療センター呼吸器科外来を訪れた呼吸器感染症患者である。

年齢は 32 歳から 80 歳 (平均 56.4 歳) の男性 4、女性 10 の計 14 例であった。

疾患の内訳は急性上気道炎 3 例、急性気管支炎 2 例、肺炎 3 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、感染性の気管支拡張症 3 例、中葉症候群 2 例で気管支拡張症の 1 例と慢性気管支炎の 1 例が中等症で、他は全て軽症例であった。

投与量は全例 1 回 150 mg を 1 日 3 回 食後経口投与し、投与期間は 1~21 日間、総投与量は 0.15~9.45 g であった。

2. 効果判定

効果判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討した。

臨床効果は胸部 X 線像、体温、白血球数、赤沈、咳嗽、喀痰の量および性状などの自覚的症状の改善から著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の 4 段階および判定不能に判定した。著効は投与開始 3 日以内に症状の改善がみられた症例、有効は 3 日以降に症状の改善がみられた症例、やや有効は一部の症状のみの改善がみられた症例とし、1 週間目あるいは 2 週間目にも改善がみられない症例を無効とした。

細菌学的効果は起炎菌と推定された菌の消長より、消失 (eradicated)、減少 (decreased)、不変 (persisted)、菌交代 (replaced) の 4 段階および不明 (unknown) に判定した。

II. 成 績

各症例の一覧表を Table 1 に示す。

Table 1-1. Clinical results with T-3262

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Administration			Causative organisms		Effect		Side effect & Remarks
					Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Before	After	Bacteriological	Clinical	
1	K.T.	33	M	Upper airway tract infection (Bronchial asthma)	150×3	7	3.15	Normal flora	N.D.*	Unknown	Good	(-)
2	O.A.	32	F	Upper airway tract infection (Bronchial asthma)	150×3	2	0.9	Normal flora	N.D.	Unknown	N.E.**	(-) L-CEX (Poor)
3	T.S.	61	F	Upper airway tract infection	150×3	9	4.05	Normal flora	N.D.	Unknown	Good	(-)
4	U.F.	68	M	Acute bronchitis (Old pulmonary tbc)	150×3	14	6.3	Normal flora	Normal flora	Unknown	Good	(-)
5	Y.T.	37	F	Acute bronchitis	150×3	7	3.15	Normal flora	Normal flora	Unknown	Good	(-) BAPC (Poor)
6	H.Y.	63	M	Pneumonia (Bronchial asthma)	150×3	7	3.15	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (H)	(-)	Eradicated	Good	(-)
7	O.S.	53	F	Pneumonia (Bronchial asthma)	150×3	7	3.15	<i>Haemophilus sp.</i> (+)	N.D.	Unknown	Good	(-)
8	S.M.	39	F	Pneumonia (Bronchiectasis)	150×3	13	5.85	N.D.	N.D.	Unknown	Good	(-)
9	K.Y.	80	M	Chronic bronchitis (Pulmonary cyst)	150×3	7	3.15	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (H)	(-)	Eradicated	Excellent	(-)
10	I.K.	50	F	Bronchiectasis	150×3	7	3.15	N.D.	N.D.	Unknown	Good	(-)

* N.D. : Not done.

** N.E. : Not evaluated

Table 1-2. Clinical results with T-3262

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Administration			Causative organisms		Effect		Side effect & Remarks
					Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Before	After	Bacteriological	Clinical	
11	S.T.	72	F	Bronchiectasis (Anemia)	150×3	7	3.15	Normal flora	N.D.	Unknown	Good	(-)
12	H.T.	64	F	Bronchiectasis	150×1	1	0.15	Normal flora	N.D.	Unknown	N.E.	Redness
13	F.H.	59	F	Middle lobe syndrome (Bronchiectasis)	150×3	21	9.45	<i>Haemophilus influenzae</i> (H)	(-)	Eradicated	Good	(-)
14	U.M.	79	F	Middle lobe syndrome (Bronchiectasis) (Bronchial asthma)	150×3	14	6.3	Normal flora	Normal flora	Unknown	N.E.	(-)

* N.D.: Not done. ** N.E.: Not evaluated

1. 臨床効果

急性上気道炎3例中2例(症例1と3)が有効であり、他の1例(症例2)は2日間投与後、他科で尿路感染症と診断され、薬剤が変更されたため判定不能とした。急性気管支炎2例(症例4と5)は7、14日間投与で有効であった。肺炎3例(症例6、7および8)は7~13日間投与で有効であった。慢性気管支炎の急性増悪の1例(症例9)は著効であった。感染性の気管支拡張症3例中2例(症例10と11)は有効であり、他の1例(症例12)は副作用出現のためT-32621回服用で投与を中止し、臨床効果は判定不能とした。中葉症候群2例中1例(症例13)は有効であり、他の1例(症例14)は感染症状が不明確なため臨床効果は判定不能とした。

以下に著効を示した慢性気管支炎の急性増悪例(症例9)について簡単に示す。

本例は右肺上葉に肺嚢胞を有し、しばしば感染(気管支炎)を発症する患者であり、今回も喀痰量の増加、膿性痰の咯出あり本剤の投与を開始した。投与開始3日後には咳嗽が消失、膿性痰が正常化し、喀痰より *Pseudomonas aeruginosa* (H) が検出されていたが投与後喀痰が出なくなり消失と判定し、臨床効果は著効とした。

2. 細菌学的効果

14例中起炎菌不明が10例あった。他は、肺炎例で *Streptococcus pneumoniae* (H) と *Haemophilus* sp が各1例(症例6と7)に、慢性気管支炎例(症例9)で *P. aeruginosa* (H) が、中葉症候群例(症例13)で *H. influenzae* (H) が検出された。*S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* は1週間後の検査で全て消失しており、*Haemophilus* sp. は投与後の採痰がなされなかったため不明とした。

3. 副作用

14例中1例(症例12)に本剤150mg1回投与後鼻翼部より眼下部にかけて皮膚に軽度の発赤が出現し投与を中止した。本例は以前にも他抗菌剤(ペニシリン系、ピリドンカルボン酸系)使用で同様な副作用が出現している患者であった。

臨床検査は9例で検討されたが本剤に起因すると思われる異常は認められなかった(Table 2)。

III. 考案

T-3262はピリドンカルボン酸系抗菌剤であり、最近臨床で繁用されている同系の抗菌剤と比較すると *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus* 等に対し2~3管抗菌力が優れ、グラム陰性菌に対しては同等かやや優れた感受性を持つという薬剤である。

我々は、この薬剤を呼吸器感染症14例に使用する機

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

Case	B/A	WBC (/mm ³)	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Ht (%)	Hb (mg/dl)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Al-p (U/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP	ESR (mm/hr)
1	B	5,700	508	47.0	16.1	23.5	15	14	67	17	1.1	0.3	3
	A	6,100	473	44.0	15.0	26.9	19	14	66	15	1.0	0.4	3
2	B	6,000	425	38.1	12.7	22.1	36	30	49	11	1.0	0.2	9
	A												
3	B	4,800	432	39.4	13.1	24.6	19	13	91	10	0.8	0.7	30
	A	4,900	453	40.7	13.5	22.7	28	27	77	13	0.7	0.3	
4	B	5,000	407	40.7	13.6	31.0	17	12	51	14	0.9	0.2	3
	A	5,300	458	45.5	15.4	27.3	21	20	50	11	0.8	0.3	1
5	B	3,800	468	34.6	11.1	32.2	25	11	49	13	0.8	0.4	4
	A												
6	B	10,900	429	41.5	14.0	29.4	42	5	101	15	1.2	17.4	84
	A	4,200	371	35.3	11.9	49.4	33	6	76	13	1.0	0.3	50
7	B	10,500	490	44.4	14.6	41.9	23	18	147	10	0.9	2.7	65
	A	8,900	471	41.8	14.1	45.4	21	9	127	14	0.8	(0.3)	30
8	B	7,100	463	41.6	13.9	25.9	17	11	86	12		0.2	10
	A	5,700	458	41.3	13.8	29.8						0.2	10
10	B	9,200	431	38.4	13.1	25.1	17	25	75	13	0.9	1.2	65
	A	6,100	436	38.9	13.2	26.4						0.2	20
11	B	8,600	358	31.8	10.7	37.7	10	6	77	13	1.0	17.6	131
	A	9,400	363	32.1	10.6	45.2						2.9	93
12	B	7,800	496	43.2	14.6	32.9	35	49	109	11	1.0	0.3	21
	A												
13	B	8,200	423	36.5	12.3	22.3	26	15	111	17	0.9	0.2	37
	A	7,100	416	36.1	12.0	19.4	27	12	101	17	1.0	0.3	33
14	B	6,300	413	39.7	12.9	23.0	44	13	102	17	1.4	0.2	7
	A	(5,600)	(420)	(40.6)	(13.3)	(22.5)						(0.2)	(4)

B : Before, A : After, () : During

会を得、その臨床的有効性と副作用について検討した。投与対象疾患は急性上気道炎3例、急性気管支炎2例、肺炎3例、慢性気管支炎の急性増悪1例、感染症の気管支拡張症3例、中葉症候群2例であった。これら疾患のうち急性上気道炎の1例は本剤3日間投与するも尿路感染症の併発を認め urologist により他抗生剤に変更、中葉症候群の1例は発熱、白血球増多が認められず、CRPも0.2と炎症症状がなく本剤投与の対象外と考えた。また気管支拡張症の1例はペニシリン系、ピリドンカルボン酸系抗菌剤にアレルギー既往を有していたが、本剤を投与した。しかし本剤1回150mg投与約1時間後に皮膚の発赤が出現し投薬を中止した。以上、他剤変更例、感染症状が不明確例、副作用のため中止の計3例を臨床効果の判定より除外した。

急性上気道炎で臨床効果が判定された2例はともに臨床症状の改善が認められ、T-3262は急性上気道炎に対しまずまずの成績が得られた。

急性気管支炎の2例は有効であり、その1例は前投薬BAPC無効例であり、本剤が他剤より優れる場合もあることを示し得た。

肺炎の3例は全て胸部X-Pの改善が認められ、菌検出された *S. pneumoniae* の1例も除菌され、肺炎でのT-3262の成績は良好であった。

慢性気管支炎の1例は *P. aeruginosa* が検出され、T-3262投与後除菌された。また臨床症状の早期改善が認められ、*P. aeruginosa* 感染に対しても有効な薬剤と考えられた。

気管支拡張症で臨床効果が判定された2例はともに臨床症状の改善がみられ、気管支拡張症でのT-3262の成

績はまずまずと考えられた。

中葉症候群で臨床効果が判定された1例は臨床症状の改善、*H. influenzae* の消失を認め、*H. influenzae* に対して良好な薬剤と考えられた。

今回我々の経験し得た14例中起炎菌が判明した例数は4例と少ないが、呼吸器感染症の主要起炎菌である *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* の各1株が除菌されたことは呼吸器感染症に対し期待できるものと思われる。一方、臨床的有效率の面からみれば11例全例有効以上を示し、100%の有効率は、経口抗菌剤の成績としては優れたものであった。

安全性に関しては1例に皮膚の発赤が認められ、本剤の投与を中止したが、同系の薬剤にアレルギーの既往歴があり、本来なら投与対象外と思われる症例であった。その他ピリドンカルボン酸系抗菌剤で注目される中枢神経系の副作用、また経口剤に多い消化器系の副作用も本治験では認められなかった。臨床検査は9例で施行し得たが本剤に起因すると思われる異常は認められなかった。

本剤の特徴の一つである空腹時より食後投与の方が血中濃度が高く推移する事実¹⁾は一般に経口剤投与で問題となる胃腸障害を予防でき、また薬剤のみ忘れも少なくでき、経口抗菌剤として有利な特徴を備えていると考えられる。

以上のことより、全体的にみてT-3262は、呼吸器感染症において有用性の高い薬剤と考えられる。

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

KEN OHTA*, HIROYOSHI ISHIBASHI and JUNZABURO KABE

Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital
1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku Tokyo 162, Japan

(*Department of Medicine and Physical Therapy, University of Tokyo
School of Medicine)

T-3262 was used to treat 14 patients with broncho pulmonary infection.

Clinical response was excellent in 1 case, good in 10 and unassessable in 3 cases.

Causative organisms were *Streptococcus pneumoniae* (1 case), *Haemophilus influenzae* (1), *Pseudomonas aeruginosa* (1), and *Haemophilus* sp. (1). After T-3262 treatment, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *P. aeruginosa* were eradicated.

As to adverse reactions, erythema was observed in 1 patient. No other adverse reactions or abnormal changes in laboratory examinations were observed.