

呼吸器感染症に対する T-3262 の臨床的検討

佐野 靖之・宮本 康文

同愛記念病院内科*

稲松 孝思・深山 牧子

東京都老人医療センター感染症科

深 谷 一 太

横浜通信病院内科

島 田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

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 26 例に使用し臨床評価を試みた。

対象疾患は肺炎 6 例, 急性気管支炎 7 例, 慢性気管支炎の急性増悪 10 例, 感染を伴った気管支拡張症 2 例, 肺癌の二次感染 1 例であった。投与量は 1 回 75 mg または 150 mg を 1 日 2~3 回経口投与し, 投与期間は 6~14 日間であった。

臨床効果は著効 5 例, 有効 16 例, やや有効 2 例, 無効 3 例, 有効率 80.8% (21/26) であった。細菌学的には *Staphylococcus aureus* 1 株, *Streptococcus pneumoniae* 2 株, *Enterobacter cloacae* 1 株, *Haemophilus influenzae* 3 株, *Pseudomonas fluorescens* 1 株, *Acinetobacter* 1 株は消失し, *Pseudomonas aeruginosa* 2 株中 1 株消失, 他の 1 株は不変で 90.9% (10/11) の消失率であった。

本剤によると思われる副作用, 臨床検査値異常は認められなかった。

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

T-3262 はグラム陽性菌および陰性菌に対し強い抗菌力を有する新ピリドンカルボン酸系抗菌剤¹⁾であり, その構造式を Fig. 1 に示す。

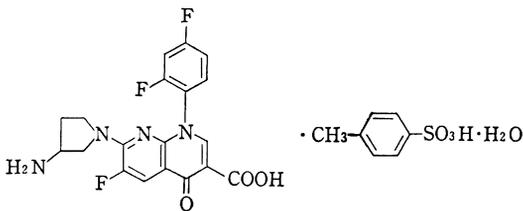


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

今回我々は T-3262 の臨床検討の機会を得たので, その成績を報告する。

I. 対象・方法

対象は昭和 61 年 8 月から 62 年 2 月までに入院または外来に受診した 18~84 歳 (平均 62.4 歳), 男 12 例, 女 14 例の呼吸器感染症患者 26 例であった。

症例の内訳は肺炎 6 例, 急性気管支炎 7 例, 慢性気管支炎の急性増悪 10 例, 感染を伴った気管支拡張症 2

例, 肺癌の二次感染 1 例であった。

起炎菌は急性気管支炎 1 例, 肺炎 3 例, 慢性気管支炎の急性増悪 1 例, 感染を伴った気管支拡張症 1 例の計 6 例で判明した。急性気管支炎では *Streptococcus pneumoniae* の単独菌感染, 肺炎 3 例では *Streptococcus pneumoniae*+*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus influenzae*+*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*+*Enterobacter cloacae*+*Pseudomonas aeruginosa* の複数菌感染であった。慢性気管支炎の急性増悪では *Pseudomonas fluorescens*+*Acinetobacter*, 感染を伴った気管支拡張症では *Haemophilus influenzae* であった。

T-3262 の投与方法は 1 回 75 mg~150 mg を 1 日 2~3 回経口投与し, 投与期間は 6~14 日間 (平均 8.6 日) であった。

臨床効果の判定は 3 日以内に解熱傾向が著明で 1 週間後にはほぼ平熱に復しており, 臨床症状も消失し, 検査所見も正常化したものを著効 (excellent), 臨床症状の消失や検査値の正常化は著効の判定基準より時間的に遅れ

* 〒130 東京都墨田区横綱 2-1-11

Table I-1. Clinical results of T-3262

Case No.	Name Age, Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Dosage (mg × times × days)	Isolated organisms	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/hr)	Clinical effect	Side effects
1	T. I. 45, M	Pneumonia (Bronchial asthma)	150 × 3 × 7	NF → NF	23,900 → 6,600	6 + → -	50 → 31	Excellent	(-)
2	M. H. 45, M	Pneumonia (Chronic nephritis)	150 × 3 × 7	<i>S. pneumoniae</i> → (-) <i>H. influenzae</i>	8,900 → 6,000	4 + → -	113 → 87	Good	(-)
3	S. T. 68, F	Pneumonia	150 × 3 × 7	ND →	11,300 → 6,800	5 + → ±	108 → 72	Good	(-)
4	T. K. 75, F	Pneumonia (Chronic bronchitis)	150 × 2 × 13	<i>H. influenzae</i> → (-) <i>P. aeruginosa</i>	15,900 → 6,900	6 + → -	16 → 8	Excellent	(-)
5	Y. M. 33, F	Pneumonia (Bronchial asthma)	150 × 3 × 7	NF → NF	8,500 → 8,800	2 + → -	46 → 9	Excellent	(-)
6	T. A. 83, F	Aspiration pneumonia (Parkinson's disease)	150 × 2 × 14	<i>S. aureus</i> <i>E. cloacae</i> → <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	4,100 → 4,300	- → -	→	Poor	(-)
7	K. Y. 59, M	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	150 × 3 × 7	NF → NF	9,300 → 9,500	1 + → -	7 → 2	Good	(-)
8	I. N. 59, F	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	150 × 2 × 7	NF → ND	16,900 → 7,900	3 + → -	45 → 20	Good	(-)
9	T. N. 18, M	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	150 × 2 × 7	ND →	17,000 → 8,700	1 + → -	17 → 7	Excellent	(-)
10	A. T. 36, M	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	150 × 2 × 7	ND →	5,400 → 5,800	1 + → -	25 → 12	Good	(-)
11	M. K. 41, F	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	150 × 3 × 7	NF → ND	11,800 →	1 + →	45 →	Good	(-)

NF : Normal flora, ND : Not done

Table 1-2. Clinical results of T-3262

Case No.	Name Age, Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Dosage (mg × times × days)	Isolated organisms	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/hr)	Clinical effect	Side effects
12	M. S. 74, M	Acute bronchitis (Old tbc)	150 × 2 × 7	<i>S. pneumoniae</i> → (-)	7,900 → 7,900	2 + → -	22 → 25	Good	(-)
13	Y. Y. 67, F	Acute bronchitis (Old tbc)	150 × 2 × 7	NF → <i>Acinetobacter</i>	4,400 → 5,300	- → -	25 → 23	Fair	(-)
14	T. Y. 66, M	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	75 × 3 × 7;	NF → NF	6,300 → 5,800	1 + → -	26 → 15	Good	(-)
15	M. K. 75, F	Chronic bronchitis (DM, HT)	150 × 2 × 7	NF → ND	5,900 → 5,000	- → -	→	Good	(-)
16	M. K. 75, F	Chronic bronchitis (DM, HT)	150 × 2 × 7	NF → ND	5,000 →	- →	→	Good	(-)
17	K. M. 67, F	Chronic bronchitis	150 × 2 × 14	ND →	4,000 → 5,000	2 + → 1 +	→	Good	(-)
18	H. K. 68, F	Chronic bronchitis	150 × 2 × 7	NF → NF	14,300 → 13,500	1 + → 1 +	38 → 20	Poor	(-)
19	T. K. 84, M	Chronic bronchitis	150 × 3 × 7	NF → ND	7,800 → 6,500	3 + → -	56 → 16	Good	(-)
20	Y. U. 76, M	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	150 × 2 × 14	NF → NF	6,500 → 7,400	3 + → 1 +	118 → 76	Good	(-)
21	S. S. 54, M	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	150 × 3 × 10	NF → NF	13,300 → 6,600	1 + → -	10 → 3	Good	(-)
22	K. K. 65, F	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	150 × 3 × 14	NF → ND	14,300 → 21,600	- → -	2 → 4	Poor	(-)

NF : Normal flora, ND : Not done

Table 1-3. Clinical results of T-3262

Case No.	Name Age, Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Dosage (mg×times×days)	Isolated organisms	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/hr)	Clinical effect	Side effects
23	M. I. 66, F	Chronic bronchitis	150×2×7	<i>P. fluorescens</i> → <i>Acinetobacter</i> → (-)	5,800→6,100	1+→-	25→10	Excellent	(-)
24	S. Y. 78, M	Bronchiectasis	150×2×9	NF→NF	13,000→6,500	1+→-	12→5	Fair	(-)
25	Y. M. 66, F	Bronchiectasis	150×3×10	<i>H. influenzae</i> →(-)	4,800→5,600	1+→-	50→27	Good	(-)
26	S. S. 79, M	Lung cancer + infection	150×2×6	NF→NF	→5,900	→	↑	Good	(-)

NF: Normal flora, ND: Not done

たものの、投与中止時には治癒と判定できたものを有効 (good)、臨床症状や検査所見の部分的改善は得られたが、治癒には至らなかったものをやや有効 (fair)、改善を得られなかったものを無効 (poor) とした。

細菌学的効果は起炎菌と推定される菌の消長により消失 (eradicated)、減少 (decreased)、不変 (persisted)、菌交代 (replaced)、不明 (unknown) とした。

II. 成績

各症例の一覧表を Table 1 に示す。

臨床効果は肺炎の6例で著効3例、有効2例、無効1例であった。急性気管支炎の7例では著効1例、有効5例、やや有効1例であった。慢性気管支炎の急性増悪10例では著効1例、有効7例、無効2例であった。気管支拡張症の2例は有効、やや有効各々1例であった。肺癌の二次感染は有効であった。

以上をまとめると著効5例、有効16例、やや有効2例、無効3例で有効率(著効+有効/症例数)は80.8%であった (Table 2)。

細菌学的効果は肺炎例の *S. aureus*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* の複数菌感染例で *P. aeruginosa* が存続した以外、他の全ては除菌された (Table 3)。

以下に著効を示した5例と無効と判定された3例について簡単に示す。

症例 1 T. I., 45 歳, 男性, 肺炎

気管支喘息に併発した肺炎で発熱 (38°C 台)、咳嗽 (+)、膿性痰を認め、WBC 23900, CRP(6+), 胸部X線上陰影があり、本剤 150 mg×3/日, 7日間投与した。投与5日後には平熱となり、1週間後には臨床症状消失, WBC 6600, CRP(-), 胸部X線の陰影著明改善を認め著効と判定した。なお、喀痰中の有意菌は認められなかった (Fig. 2)。

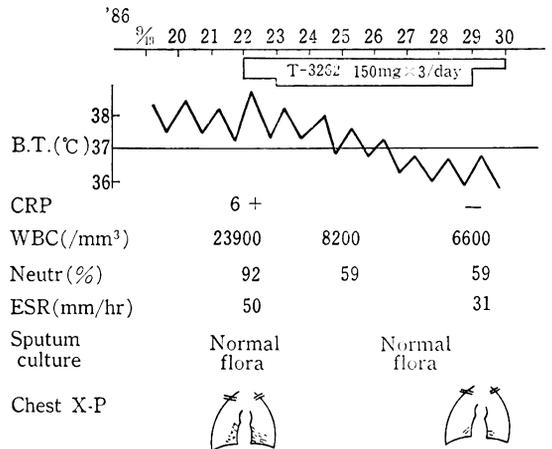


Fig. 2. Case No. 1. 45 y. o. M. Pneumonia.

Table 2. Clinical effects of T-3262

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Pneumonia	6	3	2		1	83.3
Acute bronchitis	7	1	5	1		85.7
Chronic bronchitis	10	1	7		2	80.0
Bronchiectasis	2		1	1		50.0
Lung cancer + infection	1		1			100
Total	26	5	16	2	3	80.8

Table 3. Bacteriological effects of T-3262

Isolated organisms	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	3	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	1	
<i>Acinetobacter</i>	1	1	
Total	11	10	1

症例 4 T.K., 75 歳, 女性, 肺炎

4 日前より悪寒, 発熱, 喀痰, 咳嗽を来し, 症状の改善がみられず外来受診した。初診時, 37.6°C, 咳嗽(++)、膿性痰を認め, WBC 15900, CRP 6+, 胸部 X 線上陰影があり, 喀痰より *H. influenzae*, *P. aeruginosa* が検出された。本剤 150 mg × 2/日, 13 日間投与により菌消失, WBC 6900, CRP(-), 胸部 X 線の陰影も吸収され, 臨床症状の改善が認められたため, 著効と判定した (Fig. 3)。

症例 5 Y.M., 33 歳, 女性, 肺炎

3 日前より風邪気味で, 黄褐色痰が多量に喀出し, 胸部 X 線上中肺野に陰影を認め, 肺炎と診断し, 本剤 150 mg × 3/日, 7 日間投与した。咳嗽(++→-), 喀痰(P 痰→M 痰), CRP(2+→-)の改善が認められ, 胸部 X 線の陰影著明に改善し, 著効と判定した。

症例 6 T.A., 83 歳, 女性, 肺炎

パーキンソン氏病のため四肢屈曲拘縮, 寝たきりの患者でありしばしば誤嚥を繰り返している。今回も誤嚥性肺炎の診断で本剤 150 mg × 2/日, 14 日間投与した。喀痰より *S. aureus*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* が検出され, 1 週間後の検査で *S. aureus*, *E. cloacae* は消失したが, 2 週間目の検査でも *P. aeruginosa* は存続

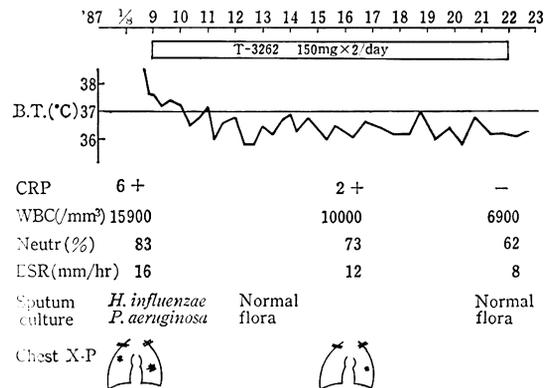


Fig. 3. Case No. 4. 75 y. o. F. Pneumonia.

した。熱も 37.6~38.4°C を推移し, 臨床症状の改善も認められず, 無効と判定した。

症例 9 T.N., 18 歳, 男性, 急性気管支炎

気管支気息に併発した急性気管支炎であり咳嗽(++)、膿粘性痰, WBC 17000, CRP(1+)を示し本剤 150 mg × 2/日, 7 日間投与した。投与 3 日後には咳嗽なく, 喀痰は粘性となり, 1 週間後 WBC 8700, CRP(-)とな

Table 4. Laboratory findings before and after T-3262 therapy

Case No.	RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Eosino (%)		Neutro (%)		Plat ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (KU)		GPT (KU)		ALP (KAU or IU/L [*])		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	505	489	15.5	14.9	23,900	6,600	0	4	92	59	28.7	35.4	61	25	39	32	11.1	13.8	9	13	1.3	1.2
2	373	441	11.2	12.8	8,900	6,000	3	3	70	51	27.2	28.8	17	20	23	20	9.2	6.8	21	28	1.7	1.5
3	379	414	11.0	12.0	11,300	6,800	0	1	86	68	23.4	37.0	12	14	7	8	8.9	8.8	11	11	0.7	0.7
4	430	436	12.8	12.9	15,900	6,900	0	6	83	62	20.4	28.9	7	11	4	6	120*	128*	17	22	0.7	0.7
5	450	437	13.5	13.0	8,500	8,800	7	7	67	64	21.5	26.3	25	12	26	15	4.1	3.3	12	15	0.6	0.9
6	363	386	8.6	8.8	4,100	4,300	3	5	56	42	31.1	35.9	13	16	10	18	269*	248*	14	14	0.5	0.5
7	501	521	15.7	16.4	9,300	9,500	1	1	74	73	32.6	40.9	25	24	10	12	6.7	6.1	13	11	1.0	1.0
8	477	488	13.5	13.8	16,900	7,900	1	0	74	66	28.6	40.0	12	17	9	13	7.5	7.6	11	15	1.0	1.0
9	598	603	17.3	18.3	17,000	8,700	1	7	79	44	27.2	23.5		15	17	17		7.5		10		0.9
10	537	537	15.6	15.5	5,400	5,800	1	0	74	59	26.4	30.9	9	12	5	11	7.0	6.1	9	10	1.1	1.0
11	535		14.5		11,800		1		79		39.2		38		29		8.5		10		0.9	
12	486	470	14.9	14.3	7,900	7,900	0	3	69	60	18.0	26.3	25	16	20	22	200*	219*	18	18	1.0	0.9
13	428	412	13.2	12.6	4,400	5,300	0	1	64	61	19.5	32.9	16	16	8	7	137*	134*	23	22	0.8	0.9
14	473	475	14.1	14.6	6,300	5,800	2	4	58	51	29.1	30.0	23	29	22	25	6.6	7.0	12	15	1.2	1.2
15	411	365	12.1	11.0	5,900	5,000		1		59	22.9	20.3	11	14	7	6	147*	138*	24	19	0.9	0.9
16	365		11.0		5,000		1		59		20.3		14		6		138*		19		0.9	
17	345	356	10.9	11.1	4,000	5,000	0	0	53				12	12	6	4	204*	218*	18	23	1.0	1.0
18	484	509	12.0	13.1	14,300	13,500	1	0	65	73	34.8	46.8	18	18	7	10	9.1	10.3	11	10	0.9	0.9
19	439	463	13.2	14.6	7,800	6,500	1	2	79	67			28		12		6.7	10.4	10		1.2	
20	401	413	10.9	11.0	6,500	7,400	1	1	60	69	31.4	28.7	10	13	3	4	9.4	6.9	22	18	1.2	1.1
21	522	505	15.9	15.9	13,300	6,600	1	2	58	51	32.1	26.7	11	17	7	12	6.1	(11.2)	13	11	1.0	1.1
22	556	(525)	16.0	(16.3)	14,300	(21,600)	1	(0)	84	(80)	29.6	(24.0)	8	(16)	13	(7)	11.1	145*	9	(10)	0.8	(0.9)
23	416	392	12.3	11.8	5,800	6,100	0	1	53	70			13	10	7	8	144*	5.3	10	11	0.6	0.6
24	445	429	15.2	14.6	13,000	6,500	24	16	55	49	23.8	20.5	17	12	9	6	5.7	5.9	20	18	1.3	1.3
25	405	398	11.2	11.6	4,800	5,600	1	1	64	50	26.6	24.6	21	20	10	9	7.7	179	17	13	1.0	0.9
26	400		12.7		5,900		3	1	66				13	16	6	7	163*	176*	15	18	1.1	0.9

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

り著効と判定した。

症 例 18 H. K., 68 歳, 女性, 慢性気管支炎

3 日前より咳嗽, 膿性痰, 微熱が続き外来受診した。初診時, 咳嗽 (++) , 膿性痰, 微熱を認め, WBC 14300, CRP(1+) を示し, 本剤 150 mg×2/日, 7 日間投与した。投与 1 週間後, 咳嗽 (++) , 喀痰性状 (P 痰→PM 痰) とやや改善したが, 微熱が続き WBC, CRP も 13500, (1+) と改善が認められず, 無効と判定した。なお, 喀痰の菌検索を実施したが有意菌は認められなかった。

症 例 22 K. K., 65 歳, 女性, 慢性気管支炎

長年来の慢性気管支炎+気管支喘息の患者であり, ここ 10 日ほど前より咳が強く, 黄色痰の喀出, 歩行時の息切れを認めた。胸部 X 線上喀痰増量に伴う陰影の増悪を認め, 急性増悪とし本剤 150 mg×3/日, 14 日間投与したが, 臨床所見の不变, WBC 14300→21600 であり, 無効と判定した。

症 例 23 M. I., 66 歳, 女性, 慢性気管支炎

2 ヶ月前に咳嗽, 膿性痰あり, 近医にて治療を受け改善したが, 服薬中止後咳嗽再燃, 粘稠な喀痰あり, 外来受診した。胸部 X 線上明らかな浸潤影なく, 気管支炎と診断し本剤 150 mg×2/日, 7 日間投与した。投与 3 日目までに咳嗽 (+→-) , 喀痰消失した。喀痰より *P. fluorescens*, *Acinetobacter* が検出されたが 1 週間後の検査で喀出ないため消失と判定した。CRP も (1+→-) と改善し, 著効と判定した。

III. 副 作 用

呼吸器感染症患者 26 名に本剤 1 日 225 mg~450 mg を 6~14 日間, 総投与量 1.575~6.3 g を使用したが, 本剤に起因すると思われる副作用および臨床検査値 (Table 4) の異常は認められなかった。

IV. 考 案

T-3262 は最近広く臨床に供されている Norfloxacin, Ofloxacin, Enoxacin と同系のピリドンカルボン酸系抗菌剤である。T-3262 はこれら 3 薬剤より *S. aureus*

(MRSA を含む), *S. pneumoniae*, *Enterococcus* 等のグラム陽性菌に強い抗菌力を示す薬剤である。また, グラム陰性菌で呼吸器感染症の主要起炎菌である *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *B. catarrhalis* 等に対しては同等かやや強い抗菌力を示している¹⁾。

一方, 本剤の喀痰中移行は 150 mg×2/日連続投与で peak 0.52 µg/ml を示し¹⁾, 呼吸器感染症の主要起炎菌の MIC を十分にカバーできることがうかがえる。事実, 今回使用した臨床例より分離された *S. pneumoniae* 2 株, *H. influenzae* 3 株, *P. aeruginosa* 2 株, *S. aureus*, *E. cloacae*, *P. fluorescens*, *Acinetobacter* の各 1 株の計 11 株中 *P. aeruginosa* の 1 株が不变であった以外, 全て消失し, T-3262 の抗菌力に相応する成績が得られた。

今回の呼吸器感染症 26 例は著効 5 例, 有効 16 例, やや有効 2 例, 無効 3 例の臨床効果であり, 有効率 80.8% は満足できるものであった。但し無効 3 例中 1 例は *P. aeruginosa* を含む混合感染例であり, 投与終了まで本菌は存続した。本例の 1 日投与量は 300 mg であるが, この投与量は Fig. 1 に示したごとく, パラトルエンスルホン酸の 1 水和物を含めた重量表示であり, パラトルエンスルホン酸の 1 水和物は全体の約 1/3 を占め, 抗菌活性本体では 200 mg に相当するため, *P. aeruginosa* が起炎菌の場合はもう少し増量すべきかとも思われた。

安全性の面では, 消化器症状, 発疹, 中枢神経系等の症状は全例にみられなかった。臨床検査値についても検討し得た血液検査, 肝機能検査, 腎機能検査などに本剤に起因すると思われる異常変動は認めなかった。

以上の結果より T-3262 は安全性が高く, 強い抗菌力に相応した臨床効果が得られ呼吸器感染症に対し有用性の高い薬剤と考えられた。

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, 東京, 1987

CLINICAL STUDIES ON T-3262

YASUYUKI SANO and YASUFUMI MIYAMOTO

Department of Internal Medicine, Doai-Kinen Hospital
2-1-11 Yokoami, Sumida-ku, Tokyo 130, Japan

TAKASHI INAMATSU and MAKIKO FUKAYAMA

Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

KAZUFUTO FUKAYA

Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital

KAORU SHIMADA

Department of Infectious Diseases and Applied Immunology,
Institute of Medical Science, University of Tokyo

In this study, we investigated T-3262, a new pyridone-carboxylic acid derivative, for its clinical efficacy and safety.

T-3262 was used to treat 26 patients with bronchopulmonary infections (pneumonia 6, acute bronchitis 7, chronic bronchitis 10, bronchiectasis 2, lung cancer with secondary infection 1).

Clinical effect was excellent in 5, good in 16, fair in 2 and poor in 3 cases. Organisms isolated before administration were eradicated in all strains except one of *Pseudomonas aeruginosa*.

No side effects or abnormal laboratory data were detected.