

呼吸器感染症における T-3262 の臨床的検討

小花光夫・入交昭一郎・小林芳夫*1・藤森一平*2

川崎市立川崎病院内科*

(*1: 現慶応義塾大学医学部中央臨床検査部)

(*2: 現大口東総合病院内科)

新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤である T-3262 を各種呼吸器感染症に使用し、その臨床効果と副作用を検討した。対象は 17 例で男性 7 例、女性 10 例、年齢は 32 歳から 84 歳までで、平均 55.0 歳であった。感染症の内訳は急性咽頭炎 2 例、急性気管支炎 10 例、急性肺炎 4 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例であった。薬剤投与方法としては原則として T-3262 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与した。投与日数は副作用のため 1 回のみで中止した 1 例を除くと 4~21 日間、平均 8.6 日間であった。

臨床効果の判定不能であった 1 例を除いて急性咽頭炎 2 例、急性気管支炎 10 例、急性肺炎 3 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例ではいずれも有効であり計 16 例全例が有効以上で、有効率は 100.0% であった。起炎菌を同定し得た 3 例ではいずれも菌消失をみた。副作用は 17 例中 1 例 (5.9%) においてみられ、この例では本剤投与 10 分後に眼瞼の浮腫と発疹をみた。本剤投与前後における臨床検査値では GPT の上昇が 2 例 (GPT 15→40 IU, GPT 21→33 IU), LDH の上昇が 1 例 (LDH 321→443 IU) で認められたが、いずれも一過性であった。

これらの結果から本剤は呼吸器感染症において有用な薬剤と考えられた。

Key words: T-3262, 呼吸器感染症, 臨床効果, 副作用

T-3262 は近年、富山化学工業(株)において新しく開発された合成ピリドンカルボン酸系抗菌剤で、ノフロキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシンなどの従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤より強力な抗菌力を有している。T-3262 の化学構造式は Fig. 1 に示した通りである。

T-3262 の *in vitro* における抗菌スペクトラムはグラム陰性菌のみならず、グラム陽性菌、嫌気性菌にもおよんでおり、さらに *in vivo* での感染治療効果も優れている。

我々はこのような基礎的評価をふまえ、内科領域の各種呼吸器感染症において本剤の臨床的検討を行なったので、その成績を報告する。

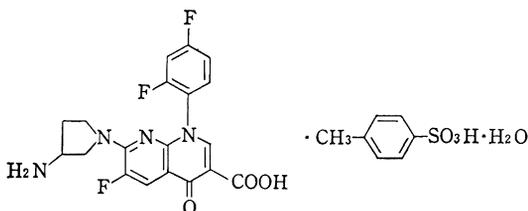


Fig. 1 Chemical structure of T-3262.

I. 対象並びに方法

投与対象は昭和 61 年 7 月から昭和 62 年 3 月までの間に、川崎市立川崎病院内科に通院または新入院した患者で、男性 7 例、女性 10 例の計 17 例、年齢は 32 歳から 84 歳にわたり、平均 55.0 歳であった。

感染症の内訳は急性咽頭炎 2 例、急性気管支炎 10 例、急性肺炎 4 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例であった。

薬剤投与方法としては T-3262 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与した。投与日数は後述する副作用のため 1 回のみで中止した 1 例を除くと 4~21 日間、平均 8.6 日間であった。投与総量は 1,200 mg から 6,300 mg であった。

効果判定は細菌学的には菌の消失をもって有効とし、臨床的には発熱、喀痰性状、喀痰量などの臨床症状および胸部レントゲン所見、血沈、CRP、白血球数などの検査所見の改善から著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に判定した。

II. 成績

症例の一覧表を Table 1 に示した。

症例 1, 2 は急性咽頭炎例で症例 1 は基礎疾患として鉄欠乏性貧血を有していた。いずれも起炎菌を明らかに

Table 1-1. Summary of cases treated with T-3262

No.	Case	Age	Sex	Infection Primary diseases	Isolated organism	Treatment			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
						Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)			
1	T. O.	47	F	Acute pharyngitis Iron deficiency anemia	Not done ↓ Not done	150 × 2	5	1.5	Unknown	Good	(-)
2	Y. S.	65	M	Acute pharyngitis (-)	Normal flora ↓ Not done	150 × 2	7	2.1	Unknown	Good	(-)
3	I. O.	42	F	Acute bronchitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	150 × 2	5	1.5	Unknown	Good	(-)
4	Y. M.	36	M	Acute bronchitis (-)	Normal flora ↓ Not done	150 × 2	7	2.1	Unknown	Good	(-)
5	H. K.	32	M	Acute bronchitis (-)	Normal flora ↓ Not done	150 × 2	4	1.2	Unknown	Good	(-)
6	M. Y.	62	F	Acute bronchitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	150 × 2	7	2.1	Unknown	Good	(-)
7	S. A.	63	F	Acute bronchitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	150 × 2	7	2.1	Unknown	Good	(-)
8	T. C.	50	F	Acute bronchitis Hypertension	Not done ↓ Not done	150 × 2	5	1.5	Unknown	Good	(-)
9	H. G.	50	F	Acute bronchitis DM, Anemia	Normal flora ↓ Normal flora	150 × 2	7	2.1	Unknown	Good	(-)
10	H. I.	58	F	Acute bronchitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	150 × 2	7	2.1	Unknown	Good	(-)

DM : Diabetes mellitus

Table 1-2. Summary of cases treated with T-3262

No.	Case	Age	Sex	Infection Primary diseases	Isolated organism	Treatment			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
						Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)			
11	M. H.	40	F	Acute bronchitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	150 × 2	7	2.1	Unknown	Good	(-)
12	M. S.	56	M	Acute bronchitis (-)	Normal flora ↓ Normal flora	150 × 2	14	4.2	Unknown	Good	(-)
13	U. W.	69	M	Acute pneumonia (-)	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	150 × 2	21	6.3	Eradicated	Good	(-)
14	Y. F.	84	F	Acute pneumonia Diabetes mellitus	Normal flora ↓ Normal flora	150 × 2	14	4.2	Unknown	Good	(-)
15	T. O.	62	F	Acute pneumonia Hypertension Chronic nephritis	Normal flora ↓ Not done	150 × 1	1	0.15	Unknown	Unknown	Palpebral edema and eruption
16	H. W.	44	M	Acute pneumonia Chronic bronchitis, Chronic hepatitis	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	150 × 2	14	4.2	Eradicated	Good	(-)
17	K. N.	75	M	Acute exacerbation of chronic bronchitis Heart failure	<i>K. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	150 × 2	7	2.1	Eradicated	Good	(-)

することはできなかったが、臨床的には有効であった。症例3から症例12は急性気管支炎例で症例8は高血圧を、症例9は糖尿病と貧血を基礎疾患として有していた。いずれも喀痰培養では常在菌のみ検出され、起炎菌は不明であったが、臨床的には有効であった。症例13, 16は急性肺炎症例で症例16は基礎疾患として慢性気管支炎と慢性肝炎を有していた。いずれも喀痰培養では *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) が検出されたが、本剤投与にて除菌され、細菌学的にも臨床的にも有効であった。症例14は同じく急性肺炎症例で基礎疾患として糖尿病を有していた。喀痰培養では常在菌のみ検出され、起炎菌を明らかにすることはできなかったが、臨床的には有効であった。症例15は高血圧と慢性腎炎を基礎疾患として有する急性肺炎症例で、本剤初回投与約10分後に左眼瞼の著明な浮腫と膨隆疹、掻痒感、眼球結膜の充血が出現したため、直ちに本剤の投与を中止した。したがって、本例は臨床効果判定からは除外した。症例17は心不全を基礎疾患として有する慢性気管支炎の急性増悪例で喀痰培養にて *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) が検出されたが、本剤投与にて除菌され、細菌学的にも臨床的にも有効であった。

臨床効果の判定において急性咽喉炎2例、急性気管支炎10例、急性肺炎3例、慢性気管支炎の急性増悪1例の計16例の臨床的評価は全例有効で有効率は100.0%であった。

代表的な症例を2例示す。

症例11 M.H., 40歳, 女(急性気管支炎)

昭和62年2月26日より39°C台の発熱、咳嗽、喀痰が出現し、2月28日当院受診。胸部レ線では異常なく、急性気管支炎と診断された。T-3262 1回 150 mg, 1日

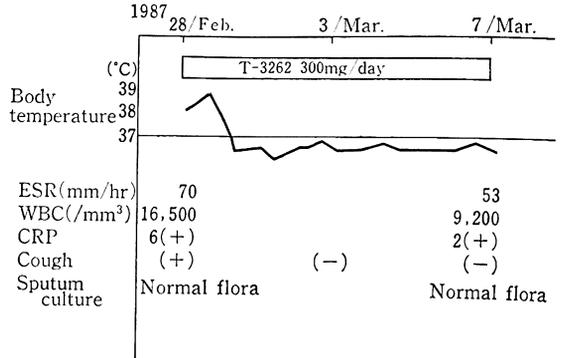


Fig. 2. Case 11 M.H. 40 y. o. female : acute bronchitis.

2回経口投与で1日後に解熱し、咳嗽、喀痰も3日後に消失、有効と判定された。喀痰培養では常在菌のみ検出され、起炎菌は不明であった (Fig. 2)。

症例16 H.W., 44歳, 男(急性肺炎)

昭和55年から慢性気管支炎にて通院加療中であったが、昭和62年3月5日より咳嗽が増強し、発熱、悪寒、戦慄、膿性痰が出現したため、3月10日当院受診。胸部レ線で右下肺野に浸潤影を認め、急性肺炎と診断され、入院した。入院後マクロライド系抗生剤を投与されたが解熱せず、胸部レ線陰影も悪化したため本剤1回150 mg 1日2回経口投与に変更した。本剤開始2日後に解熱し、4日後には咳嗽、膿性痰も改善して、14日後の胸部レ線では浸潤影はほぼ消失、有効と判定された。喀痰培養では *H. influenzae* が検出されたが、本剤投与にて除菌された (Fig. 3)。

III. 副作用と臨床検査値異常

本剤投与中に本剤によると思われる副作用が17例中

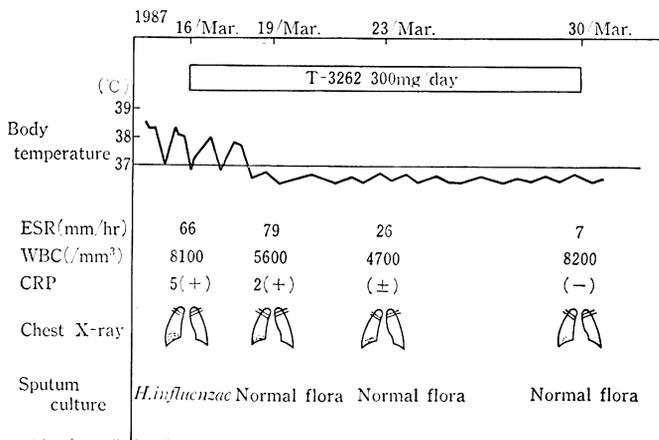


Fig. 3. Case 16 H.W. 44 y. o. male : acute pneumonia (chronic bronchitis, chronic hepatitis).

Table 2-1. Laboratory findings before and after treatment

No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro (%)	Lymph (%)	Mono (%)	Platelets ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	AI-P (IU)	LDH (IU)	T-bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	Before	343	6.2	20.5	9,400	0	0	66	28	6	32.4	17	9	94	305	0.62	7.9	0.9
	After	326	6.0	19.3	5,800	ND	ND	ND	ND	ND	32.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	Before	479	15.4	45.1	7,700	0	0	70	25	5	28.4	23	15	90	309	0.83	19.1	1.1
	After	479	15.5	45.8	6,500	0	0	92	6	2	28.2	23	16	99	306	0.71	22.1	1.1
3	Before	400	13.1	38.8	6,900	1	0	84	9	6	19.2	30	17	54	334	0.36	7.2	0.8
	After	370	11.9	35.0	5,700	0	0	42	54	4	32.3	30	23	71	351	0.28	11.0	0.9
4	Before	513	15.7	45.2	7,500	0	0	65	36	5	33.3	14	17	105	211	0.42	13.8	0.9
	After	526	15.8	46.2	4,800	0	2	69	25	4	35.3	22	25	110	243	0.32	15.0	0.9
5	Before	531	15.0	41.2	4,800	0	1	78	17	4	23.5	30	62	146	237	0.42	13.7	1.0
	After	521	14.5	43.1	4,800	1	1	55	36	7	25.9	20	43	148	243	0.58	20.5	1.0
6	Before	329	10.4	30.8	7,500	0	1	61	28	10	29.3	26	12	104	274	0.18	15.4	0.8
	After	326	10.3	29.9	4,900	0	2	71	22	5	28.1	20	10	100	288	0.28	13.6	0.8
7	Before	451	14.7	43.2	6,600	0	0	43	53	4	22.0	22	21	97	286	0.56	16.1	0.9
	After	442	14.5	42.6	8,400	0	0	63	32	5	24.0	27	33	95	330	0.71	20.5	1.0
8	Before	446	13.0	36.8	9,100	0	0	67	26	7	13.7	18	13	152	242	0.70	13.6	0.9
	After	458	13.2	33.3	6,700	0	0	31	64	5	19.7	19	20	151	244	0.46	16.2	0.9
9	Before	465	9.9	29.5	7,300	0	1	71	24	4	34.0	19	14	80	298	0.50	11.9	0.8
	After	505	10.0	32.2	5,900	0	0	71	25	4	49.3	18	11	74	288	0.65	14.0	1.0
10	Before	447	12.8	38.5	8,600	0	0	67	28	5	24.8	30	47	169	319	0.82	11.5	0.8
	After	423	11.9	36.3	5,300	0	3	52	40	5	37.5	12	12	134	277	0.54	13.2	0.8
11	Before	419	12.6	38.0	16,500	0	0	81	13	7	29.4	12	11	112	321	0.39	9.1	0.8
	After	477	16.6	42.9	9,200	1	2	47	46	4	43.1	22	17	126	443	0.30	17.4	0.8
12	Before	513	14.8	45.4	8,200	0	0	71	24	5	23.5	26	14	87	318	0.43	15.6	0.9
	After	510	14.6	45.9	7,600	0	1	60	34	5	12.3	23	23	110	369	0.85	14.8	0.7
13	Before	543	16.2	48.5	12,700	0	0	77	11	12	20.9	14	15	104	ND	0.59	22.7	1.1
	After	452	13.6	40.3	4,600	0	0	58	37	4	31.7	38	40	133	ND	0.71	16.0	1.0

ND : Not done, ___ : abnormal value

Table 2-2. Laboratory findings before and after treatment

No.		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro (%)	Lymph (%)	Mono (%)	Platelets ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	LDH (IU)	T-bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
14	Before	354	11.5	33.1	8,200	0	1	60	31	8	28.7	21	24	76	228	0.83	23.2	1.0
	After	399	12.4	37.3	6,400	0	0	45	50	5	25.2	18	11	102	219	0.61	17.9	1.0
15	Before	385	12.1	36.2	11,200	0	1	69	18	12	28.0	16	8	130	277	0.66	15.8	1.0
	After	407	12.4	38.3	8,500	0	5	59	32	4	32.0	22	13	125	306	0.48	13.4	0.9
16	Before	463	13.6	40.3	8,100	0	0	81	17	2	31.5	25	70	915	261	0.57	9.8	0.9
	After	480	14.0	42.0	8,200	0	0	54	36	10	17.4	20	20	274	236	0.42	12.8	0.9
17	Before	375	12.2	34.0	4,600	0	2	60	30	8	21.5	23	14	105	311	0.93	15.7	1.2
	After	373	11.5	35.0	4,900	0	0	71	23	6	21.1	14	9	90	337	0.76	15.8	1.2

1例(5.9%)にみられた。症例15の高血圧と慢性腎炎を有する急性肺炎症例において、本剤初回投与約10分後に全身症状は認めなかったが、左眼瞼の著明な浮腫と膨隆疹、掻痒感、眼球結膜の充血が出現した。直ちに本剤投与を中止して、対症療法としてグリチルリチンの内服と静脈注射を施行したところ、約19時間後にこれらの症状は消失した。なお、本例はモノバクタム系抗生剤による薬疹の既往を有していた。その他の症例では本剤によると思われる副作用はみられなかった。

本剤投与前後に施行した末梢血、肝機能、腎機能などの臨床検査値はTable 2に示した通りである。症例7, 13では本剤投与後にGPTの上昇(GPT 21→33 IU, GPT 15→40 IU)が、また、症例11ではLDHの上昇(LDH 321→443 IU)がみられたが、いずれも一過性であった。

IV. 考 案

ピリドンカルボン酸系の経口抗菌剤で殺菌的に作用するT-3262は、これまでの基礎的検討から *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus* sp., *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) を初めとしたグラム陽性菌、さらにはブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌、嫌気性菌などに良好な抗菌力を有している¹⁾ことが知られている。

今回、我々はこのような基礎的評価をふまえた上で、T-3262を急性咽頭炎2例、急性気管支炎10例、急性肺炎4例、慢性気管支炎の急性増悪1例、計17例の各種内科領域呼吸器感染症に投与した。その結果、効果判定の可能であった16例では100.0%という優れた有効率を得た。この成績は本剤が経口剤であるために、投与症例が全て中等症以下であったことを考慮してもきわめて優れたものであったといえる。しかし、17例中1例ではあるが、軽度の即時型アレルギー症状と考えられる副作用が認められたことは今後注意しながら、更に検討を重ねていく必要があるといえよう。なお、本剤投与中における臨床検査値の異常は3例でみられたが、いずれも軽度で一過性であった。

以上より、T-3262は呼吸器感染症において十分有用と考えられ、今後の更なる検討に値する抗菌剤であると思われる。

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

T-3262 IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

MITSUO OBANA, SHOICHIRO IRIMAJIRI, YOSHIO KOBAYASHI*
and IPPEI FUJIMORI**

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
12-1 Shinkawadori, Kawasaki-ku, Kawasaki-shi 210, Japan

(*Present address : Department of Clinical Laboratory, School of Medicine, Keio University)

(**Present address : Department of Internal Medicine, Oguchi Higashi General Hospital)

A new pyridone-carboxylic acid derivative, T-3262, was administered for 4~21 days at a daily dose of 300 mg to 17 patients, cases included 2 of acute pharyngitis, 10 of acute bronchitis, 4 of acute pneumonia and 1 of acute exacerbation of chronic bronchitis.

Clinical effect was good in 16 cases and undetermined in 1. The total efficacy rate was 100.0%.

As regards side effects, palpebral edema and skin eruption were observed in 1 patient with acute pneumonia. Laboratory findings revealed slight elevation of S-GPT in 2 patients and of LDH in 1 patient.