

呼吸器感染症における T-3262 の臨床的検討

小田切繁樹・松永敬一郎・鈴木周雄・室橋光宇
沼田博行・高橋健一・山木 泉・石井俊一
神奈川県立長浜病院呼吸器科*

ピリドンカルボン酸系の新合成抗菌剤 T-3262 を呼吸器感染症 33 例に使用した。投与量は 1 日 450~900 mg を食後、2~3 回に分割し、5~56 日間投与した。33 例の疾患内訳は気管支拡張症 20 例、慢性気管支炎 6 例、びまん性汎細気管支炎 6 例、中葉症候群 1 例であった。

臨床効果は著効 1 例、有効 18 例、やや有効 8 例、無効 5 例、不明 1 例で有効率 59.4% であった。

副作用は消化器症状が 3 例に発現、臨床検査値異常は白血球減少が 1 例にみられたが、いずれも臨床的に特に問題となるものはなかった。

Key words : T-3262, ピリドンカルボン酸系抗菌剤, 慢性気道感染症

T-3262 は富山化学工業(株)総合研究所で開発された新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤で、その化学構造は Fig. 1 の如く 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-アミノピロリジン基を有する。本剤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。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のみならず、種々薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を示す。本剤を経口投与した場合、血中濃度は空腹時より食後が高く、主に尿中に排泄される。本剤の各組織への移行は良好であり、連続投与においても蓄積性は認められていない。

今回、我々は呼吸器感染症に対し、本剤の投与を行い

その臨床的有用性について検討したので以下に報告する。

I. 対象および投与方法

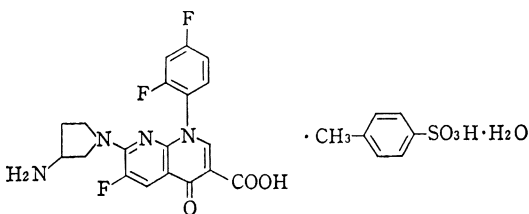
対象症例は昭和 61 年 7 月から昭和 62 年 2 月までに当科を受診した外来患者 29 名と入院患者 4 名の計 33 名(時期を異にした同一患者は複数症例として扱った)であった (Table 1)。疾患の内訳は気管支拡張症 20 例、慢性気管支炎 6 例、びまん性汎細気管支炎 6 例、中葉症候群 1 例であった (Table 2)。

患者背景は Table 3 に示す如くで、慢性呼吸不全の合併が 22 例 (66.7%) と際立って多く、年齢は 35 歳~81 歳 (男性 15 名、女性 18 名) で 50 歳以上が 60.6% を占めた (Table 4)。

T-3262 の用法は 1 日用量 450 mg・分 3 (15 例)、600 mg・分 2 (13 例)、900 mg・分 3 (1 例)、450 mg・分 3→600 mg・分 2 (4 例) と夫々、食後に服薬した。服薬日数は 5~56 日と幅があるが、7~14 日が 57.6% を占めた (Table 5)。

臨床効果の判定は臨床症状および臨床検査所見の改善を基準とし、本剤投与により速やかに改善を認めたものを「著効」(Excellent) とし、速やかでないが、確実に改善を認めたものを「有効」(Good)、やや改善を認めたものを「やや有効」(Fair)、全く改善を認めなかったものを「無効」(Poor) と判定した。

また、本剤投与前後の喀痰からの検出菌の消長をもとにして細菌学的効果を「消失」(Eradicated)、「存続」(Persisted)、「交代」(Changed)、「不明」(Unknown) と判定した。



(±)-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·C₇H₇O₃S·H₂O
MW 594.56

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

Table 1-1. Summary of cases treated with T-3262 on respiratory tract infections

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease and complication	Treatment			Causative organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
						Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	A. K.	57	F	Bronchiectasis	(-)	150×3	21	9.45	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (♯)→(♯)	Good	Persisted	(-)
2	K. I.	81	F	Bronchiectasis	Chronic respiratory failure	150×3	14	6.3	<i>Serratia marcescens</i> (♯)→(♯)	Good	Persisted	(-)
3	T. I.	71	F	Bronchiectasis	Chronic respiratory failure	150×3	8	3.45	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (♯)→(♯)	Poor	Persisted	(-)
4	T. O.	40	F	Bronchiectasis	(-)	150×3	14	6.3	<i>Haemophilus influenzae</i> (♯)→(-)	Good	Eradicated	(-)
5	J. Y.	35	F	Bronchiectasis	Chronic respiratory failure	150×3	7	3.15	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (♯)→(♯)	Poor	Persisted	(-)
6	K. Y.	56	M	Bronchiectasis	Old pulmonary tuberculosis Chronic respiratory failure	150×3	14	6.3	Undetermined	Unknown	Unknown	(-)
7	M. S.	39	M	Bronchiectasis	(-)	150×3	8	3.6	<i>Haemophilus influenzae</i> (♯)→(-)	Excellent	Eradicated	(-)
8	T. K.	37	M	Bronchiectasis	Pulmonary tuberculosis	150×3	14	6.3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (♯)→(♯)	Poor	Persisted	(-)
9	K. O.	57	M	Bronchiectasis	Pulmonary tuberculosis Chronic respiratory failure	150×3	14	6.3	Undetermined	Good	Unknown	Diarrhea
10	H. T.	45	F	Bronchiectasis	Empyema nasi Chronic respiratory failure	300×2	28	16.8	Undetermined	Good	Unknown	(-)
11	C. I.	73	F	Bronchiectasis	Chronic respiratory failure	300×2	14	8.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (♯)→(♯)	Fair	Persisted	Anorexia
12	K. K.	53	F	Bronchiectasis	Chronic respiratory failure	300×3	5	4.5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (♯)→(♯)	Poor	Persisted	(-)

Table 1-2. Summary of cases treated with T-3262 on respiratory tract infections

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease and complication	Treatment			Causative organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
						Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)				
13	A. K.	57	F	Bronchiectasis	(-)	300×2	14	8.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (##)→(##)	Good	Persisted	(-)
14	J. Y.	36	F	Bronchiectasis	Empyema nasi	300×2	21	12.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (##)→(##)	Fair	Persisted	(-)
15	T. K.	38	M	Bronchiectasis	Chronic respiratory failure	300×2	14	8.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (##)→(##)	Fair	Persisted	(-)
16	T. N.	73	M	Bronchiectasis	Chronic respiratory failure	300×2	28	16.8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (##)→(##)	Good	Persisted	(-)
17	A. K.	57	F	Bronchiectasis	(-)	300×2	14	8.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (##)→(##)	Good	Persisted	(-)
18	Y. K.	58	F	Bronchiectasis	(-)	300×2	14	8.4	<i>Haemophilus influenzae</i> (##)→(-)	Good	Eradicated	(-)
19	F. I.	60	F	Bronchiectasis	Chronic respiratory failure	150×3 300×2	28	13.65	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (##)→(##)	Fair	Persisted	(-)
20	T. N.	72	M	Bronchiectasis	Empyema nasi Chronic respiratory failure	150×3 300×2	56	29.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (##)→(##)	Fair	Persisted	(-)
21	C. O.	71	F	Chronic bronchitis	Bronchial asthma Chronic respiratory failure	150×3	14	6.3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (##)→(##)	Fair	Persisted	(-)
22	F. N.	56	F	Chronic bronchitis	(-)	150×3	7	3.15	<i>Haemophilus influenzae</i> (##)→(-)	Good	Eradicated	Stomach-ache Nausea Vomiting
23	M. N.	45	M	Chronic bronchitis	Chronic respiratory failure	150×3	14	6.3	Undetermined → <i>Streptococcus pneumoniae</i> (##)	Good	Unknown	(-)

Table 1-3. Summary of cases treated with T-3262 on respiratory tract infections

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease and complication	Treatment			Causative organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
						Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)				
24	I. C.	75	M	Chronic bronchitis	Chronic respiratory failure	150×3	14	6.3	<i>Haemophilus influenzae</i> (♯)→(-)	Good	Eradicated	(-)
25	C. O.	71	F	Chronic bronchitis	Bronchial asthma Chronic respiratory failure	300×2	14	8.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (♯)→(♯)	Good	Persisted	(-)
26	C. O.	70	F	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	150×3 300×2	34	17.1	<i>Enterobacter cloacae</i> (♯)→ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (♯)	Fair	Changed	(-)
27	S. O.	37	M	Diffuse panbronchiolitis	Chronic respiratory failure	150×3	21	9.45	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (♯)→(♯)	Good	Persisted	(-)
28	S. O.	37	M	Diffuse panbronchiolitis	Chronic respiratory failure	150×3	21	9.45	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (♯)→(♯)	Good	Persisted	(-)
29	H. T.	45	M	Diffuse panbronchiolitis	Chronic respiratory failure	300×2	35	21.0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (♯)→(♯)	Good	Persisted	(-)
30	H. T.	45	M	Diffuse panbronchiolitis	Chronic respiratory failure	300×2	22	13.2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (♯)→(♯)	Poor	Persisted	(-)
31	H. T.	45	M	Diffuse panbronchiolitis	Chronic respiratory failure	300×2	14	8.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (♯)→(♯)	Good	Persisted	(-)
32	T. I.	65	M	Diffuse panbronchiolitis	Chronic respiratory failure	150×3 300×2	56	29.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (♯)→(♯)	Fair	Persisted	(-)
33	M. O.	62	F	Middle lobe syndrome	(-)	300×2	21	12.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (♯)→(♯)	Good	Persisted	(-)

Table 2. Cases classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases
Bronchiectasis	20
Chronic bronchitis	6
Diffuse panbronchiolitis	6
Middle lobe syndrome	1
Total	33

Table 4. Cases classified by age and sex

Age \ Sex	Male	Female	Total	%
30~<40	5	2	7	39.4
40~<50	4	2	6	
50~<60	2	6	8	60.6
60~<70	1	2	3	
70~<80	3	5	8	
80~<90	0	1	1	
Total	15	18	33	100.0

Table 3. Background of patients

Item	Content	No. of cases	%	
Age (years)	≥50	20	60.6	
	≥60	12	36.4	
	Average 55.1			
Sex	♂ 15 : ♀ 18			
Underlying disease	⊖	9	27.3	
	⊕			
Complication	Underlying disease	Pulmonary tuberculosis (V)	3	9.1
	Complication	Chronic respiratory failure	22	66.7
		Bronchial asthma	3	9.1
		Empyema nasi	3	9.1
Total		33		

Table 5. Distribution of dose and duration

Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	No. of cases	%
150×3	7	3.15	2	45.5
	8	3.45	1	
	8	3.6	1	
	14	6.3	8	
	21	9.45	3	
150×3→300×2	21→7	13.65	1	
	22→12	17.1	1	
	28→28	29.4	2	
300×2	14	8.4	7	39.4
	21	12.6	2	
	22	13.2	1	
	28	16.8	2	
	35	21.0	1	
300×3	5	4.5	1	
Total	5	3.15	33	
	56	29.4		

Table 6. Clinical effect classified by diagnosis

Clinical effect Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total	Efficacy rate (%)	
							Excellent	Excellent + Good
Bronchiectasis	1	9	5	4	1	20	5.3	52.6
Chronic bronchitis		4	2			6	0	66.7
Diffuse panbronchiolitis		4	1	1		6	0	66.7
Middle lobe syndrome		1				1	0	100
Total	1	18	8	5	1	33	3.1	59.4

Table 7. Bacteriological effect on causative organisms

Causative Organisms	No. of strains	Bacteriological effect			Eradication rate (%)
		Eradicated	Persisted	Changed	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22		22		0
<i>Haemophilus influenzae</i>	5	5			100.0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1			1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100.0
<i>Serratia marcescens</i>	1		1		0
Total	29	5	23	1	20.7

Table 8. MICs of causative organisms

Case No.	Before or after treatment	Causative organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
			T-3262		Norfloxacin		Ofloxacin		Enoxacin	
			10^6 cfu/ml	10^8 cfu/ml	10^6 cfu/ml	10^8 cfu/ml	10^6 cfu/ml	10^8 cfu/ml	10^6 cfu/ml	10^8 cfu/ml
2	Before	<i>Serratia marcescens</i>	0.2	0.78	0.2	0.78	0.39	0.78	0.39	1.56
	After	<i>Serratia marcescens</i>	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
20	Before	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12.5	12.5	25	25	25	25	25	25
	After	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
27	Before	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.39	0.78	3.13	12.5	3.13	3.13	3.13	6.25
	After	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.39	0.39	1.56	6.25	6.25	6.25	1.56	6.25

N.D.: Not done

副作用および臨床検査値異常の有無は自覚症状ならびに末梢血, 尿, 血液生化学的肝・腎機能に関する検査を行い判定した。

II. 臨床成績

各症例ごとの臨床成績の一覧表を Table 1, 疾患別臨床効果を Table 6, 原因菌別細菌学的効果を Table 7, 原因菌の MIC を Table 8, 臨床検査値を Table 9 に

示した。

1. 臨床効果

投与症例全体の臨床効果は著効 1 例, 有効 18 例, やや有効 8 例, 無効 5 例, 不明 1 例で著効率 3.1%, 有効率 59.4% であった。これを疾患別にみると, 気管支拡張症 20 例では著効 1, 有効 9, やや有効 5, 無効 4, 不明 1, 同様に, 慢性気管支炎 6 例では有効 4, やや有

Table 9-1. Laboratory findings

Case No.	RBC 10 ⁶ /mm ³	Hb g/dl	Ht (%)	WBC 1/mm ³	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Plate (10 ⁹ /mm ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	AI-Pase (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	U-Pro.	Na ⁺ mEq/l	K ⁺ mEq/l	Cl ⁻ mEq/l	CRP	ESR (60')	
1	B	447	12.4	40.9	9,800	2.5	0.5	69.5	1.0	31.5	11	4	166	0.21	11	0.8	-				1+	51	
	A	445	12.3	40.7	7,600	1.0	1.5	48.0	0.5	32.1	11	4	165	0.42	9	0.9	±				3+	53	
2	B	379	10.6	36.5	10,000	1.5	0	70.0	0.5	32.0	12	7	219	0.22	18	0.7	#				±	52	
	A	394	11.0	37.3	8,800	1.5	1.0	76.0	2.0	31.8	15	6	231	0.30	22	0.6	#				-	47	
3	B	414	11.2	38.2	28,400	0	0	90.0	2.0	21.0	33	13	267	0.37	13	0.8	+	139	5.2	101	6+	87	
	A	390	10.5	35.6	17,500	0	0.5	86.5	13.0	0	41.2	26	13	209	0.46	9	0.7	-	135	5.0	99	6+	115
4	B	439	12.3	40.6	6,400	1.5	0	63.0	34.0	21.0	10	7	145	0.57	9	0.7	-				-	10	
	A	435	12.3	39.9	5,500	2.5	1.0	44.0	50.5	2.0	19.2	9	7	131	0.50	12	0.7	±				-	10
5	B	448	13.3	43.5	6,100	1.0	1.5	54.0	42.0	36.7	10	4	142	0.31	7	0.5					4+		
	A	465	13.8	44.9	11,900	0.5	0	75.5	23.5	0.5	44.1	10	2	178	0.37	8	0.5				3+		
6	B	507	14.6	49.3	9,800	3.5	0.5	54.5	40	17.3	17	6	224	0.53	13	0.7	-				1+		
	A	500	14.6	48.6	11,600	2.5	0	60.0	37	20.8	14	4	235	0.28	13	0.7	-				1+		
7	B	439	13.2	42.8	11,800	0.5	0	62.5	36.5	23.4	8	7	99	0.58	9	0.6	+				3+	36	
	A	430	13.0	43.5	5,700	1.5	0	34.5	63.0	1.0	21.1	11	7	116	0.74	14	0.8	-				-	12
8	B	476	13.6	45.6	14,500	1.5	1.0	78.5	17.5	32.4	12	9	140	0.63	13	0.6	-	138	3.9	102	2+	14	
	A	489	13.9	46.7	16,800	0	0	83.5	16.0	0.5	34.5	17	11	159	0.63	9	0.8	±	142	4.0	100	1+	
9	B	485	11.5	39.9	9,300	3.0	0.5	72.0	21.5	0	21.3	15	15	177	0.66	10	0.5	-	137	4.3	96	2+	17
	A	461	11.2	38.2	3,100	7.5	5.0	28.0	56.5	5.0	23.3	14	3	166	0.59	10	0.6	-	137	4.4	98	1+	10
10	B	483	11.8	40.7	9,900	0	0.5	70.5	27.5	23.4	16	6	122	0.33	11	0.6	-				-	4	
	A	505	12.6	42.7	8,400	1.0	0.5	71.5	26.5	0.5	23.3	13	6	118	0.48	12	0.7	+				-	1
11	B	452	14.2	48.1	4,400	0.5	1.5	48.0	48.5	26.4	23	10	184	0.57	16	0.6	#				-	28	
	A	428	13.6	45.6	4,000	5.5	0.5	49.0	42.5	2.5	24.9	23	6	180	0.44	10	0.7	-				-	40
12	B	426	11.7	39.5	6,800	0	0.5	92.5	7	0	22.9	25	6	201	0.4	14	0.3		136	3.5	84	3+	
	A	409	11.1	38.7	12,400	0	0	83.5	16	0.5	14.9	13	8	164	0.54	16	0.4		138	3.2	75	6+	

B : Before A : After

Table 9-2. Laboratory findings

Case No.	RBC 10 ⁶ /mm ³	Hb g/dl	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Plate (10 ³ /mm ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	U-Pro.	Na ⁺ mEq/l	K ⁺ mEq/l	Cl ⁻ mEq/l	CRP	ESR (60°)
13	B	434	11.8	42.7	9,200	0.5	1.5	59.5	32.5	6.0	29.5	18	8	187	8	0.9	-				2+	
	A	477	13.1	46.0	8,400	1.5	1.0	56.0	37.0	4.5	37.7	12	5	175	10	0.9	-				1+	56
14	B	478	14.1	45.6	9,900	0	0.5	66.0	31.0	2.5	28.5		8		9	0.5	+				3+	30
	A	505	15.1	49.2	11,900	0	0.5	75.5	24.0	0	40.9		8	176	9	0.5	-				±	45
15	B	536	14.8	50.5	12,800	0.5	0	65.5	33.0	1.0	26.2	18	6	229	9	0.8	±				3+	15
	A	526	14.9	50.1	7,300	3.0	0	68.0	29.0	0	28.4	15	7	214	9	0.7	-				1+	12
16	B	478	14.1	49.2	11,200	1.5	0.5	70.5	25.5	2.0	28.6	14	9	163	20	1.1	±				1+	
	A	459	13.5	43.6	8,800	0.5	0.5	60.0	38.5	0.5	27.1	15	11	131	19	1.0	-				±	10
17	B	466	12.8	42.8	11,400	2.0	0.5	63.5	31.5	2.5	28.5	13	6	160	9	0.9	-				3+	53
	A	478	13.1	44.3	6,100	4.5	2.5	44.0	48.5	0.5	36.1	12	2	162	10	0.9	-				±	43
18	B	445	13.3	43.3	8,800	1.5		77.5	21.0		13.7	19	10	190	15	0.6	-				2+	21
	A	434	12.9	42.2	4,000	3.5	2.0	49.5	41.5	3.5	20.5	16	7	184	16	0.6	-				-	6
19	B	460	14.1	45.5	5,100	5.0	0	61.5	33.0	0.5	29.0	12	8	142	12	0.7	±				-	4
	A	469	14.3	47.3	6,500	6.0	1.0	60.0	32.5	0.5	32.5	9	8	177	10	0.7	-				-	10
20	B	484	13.8	45.6	10,100	0.5	0	62.5	35.5	1.5	25.3	15	5	142	16	1.3	-				±	10
	A	477	13.7	45.9	8,900	2.0	0	64.0	33.0	1.0	29.0	14	6	150	14	1.0	±				±	10
21	B	441	10.9	38.4	11,200	2.0	1.0	70.5	25.5	1.0	27.5	12	7	257	15	0.8	-				3+	52
	A	448	11.3	39.5	9,000	6.5	0	66.5	23.0	4.0	39.7										2+	61
22	B	419	12.9	43.2	8,600	1.5	2.0	53.0	41.5	2.0	11.4	15	6	224	10	0.7	±				2+	43
	A	419	13.1	43.2	4,900	2.5	2.0	34.0	57.5	4.0	32.0	15	10	192	13	0.7	-				-	26
23	B	478	13.7	46.1	17,200	0.5	0.5	81.0	16.5	1.5	27.3	17	8	252	15	0.5	+	138	3.8	100	3+	41
	A	478	13.3	47.3	8,800	1.0	0	65.5	33.0	0.5	28.9	20	9	238	15	0.7	-	139	4.2	102	1+	27
24	B	469	15.0	48.3	11,600	2.5	1.0	81.5	15.0	0	18.2	15	8	157	11	1.0	+	142	3.9	100	6+	62
	A	491	15.3	51.5	5,700	1.5	1.0	73.5	24.0	0	23.7	11	11	157	12	0.9	-	142	4.0	104	-	9

B : Before A : After

Table 9-3. Laboratory findings

Case No.	RBC 10 ³ /mm ³	Hb g/dl	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Plate (10 ³ /mm ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	U-Pro.	Na ⁺ mEq/l	K ⁺ mEq/l	Cl ⁻ mEq/l	CRP	ESR (60°)
25	B	419	10.7	38.9	9,900	3.5	1.0	76.0	13.0	6.5	31.7	19	8	297	16	0.8	-				2+	65
	A	426	10.8	36.9	7,800	8.0	0.5	54.5	35.0	2.0	31.2	18	10	274	15	0.7	-				±	54
26	B	439	10.8	37.3	9,700	13.0	1.5	60.0	25.5	0	44.0	12	6	180	11	0.8	-	136	3.9	87	4+	70
	A	467	11.3	40.1	8,100	6.5	1.5	65.5	25.0	1.5	28.7	14	5	255	14	0.7	-	131	4.1	105	±	52
27	B	509	15.3	48.9	7,600	2.5	0.5	63.0	31.5	2.5	28.6	12	7	103	12	0.8	-	139	4.2	102	2+	13
	A	629	15.8	51.9	7,700	1.5	0	53.0	42.5	3.0	26.2	12	6	130	12	0.6	-	150	3.9	111	1+	4
28	B	547	16.3	52.7	6,700	1.5	1.5	54.0	42.0	1.0	27.1	8	5	130	6	0.8	±	142	3.8	103	2+	1
	A	543	16.3	52.1	6,900	2.0	0	57.5	37.5	3.0	25.0	16	6	134	9	0.8	-	140	3.6	105	1+	2
29	B	483	14	46.4	7,500	5.5	0	60.5	32.5	1.5	32.7	12	6	163	14	0.8	-				3+	
	A	507	14.3	48.4	6,400	0.5	0	59.0	38.5	2.0	32.7	13	4	156	16	0.9	±				1+	
30	B	473	13.5	47.1	9,700	5.0	1.5	70.0	22	1.5	39	12	7	188							6+	65
	A	450	12.5	41.5	15,100	1.5	3.5	81.0	13.0	1.0	42.5	14	9	245	12	0.8	±	140	4.5	104	6+	103
31	B	489	13.8	47	11,400	2.5	0.5	75.5	18	3.5	36.2	10	7	179	16	0.8	-				6+	28
	A	500	14.1	48.7	7,700	2.0	0	57.5	40.5	0	34.6	12	9	172	16	0.8					3+	25
32	B	521	15.2	51.0	10,700	3.0	0	68.5	26.0	2.5	24.4	12	6	167	18	1.0	-					20
	A	493	14.7	48.5	10,100	2.5	1.0	70.5	26.0	0	24.1	12	2	160		0.9						27
33	B	474	12.9	44.3	4,900	0	2.5	61.5	34	2.0	20.3	16	9	126	14	0.6	-	142	3.9	101	-	18
	A	453	12.5	42.9	4,600	3.0	2.5	56.5	36.0	2.0	23.7	13	9	110	8	0.7	-				-	22

B : Before A : After

効2, びまん性汎細気管支炎6例では有効4, やや有効1, 無効1, 中葉症候群1例は有効であった。

2. 原因菌の消長

原因菌は口腔を経て喀出された喀痰を用いて検索し29例より29株を分離同定した。内訳は, *Pseudomonas aeruginosa* 22株, *Haemophilus influenzae* 5株, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* 各1株であった。これら29株に対する本剤の細菌学的効果を見ると, *H. influenzae* 5株は全て消失, *E. cloacae* 1株は消失後 *P. aeruginosa* に菌交代, *P. aeruginosa* 22株と *S. marcescens* 1株は全株不変であり, 消失率は全体では20.7% (6/29)であった。原因菌に対するMIC測定は, わずか3株のみではあったが, 本剤の抗菌力は norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) などの他のニューキノロン剤のいずれに比しても優っていた。尚, 本治験症例群の中に *Streptococcus pneumoniae* が原因菌であったものは認められなかったが, 本剤投与終了後にこれを検出した症例は1例 (No. 23) にみられた。

3. 副作用・臨床検査値異常

副作用は, 3例に発現 (発現率 9.1%) した。いずれも下痢, 食思不振, 胃痛・悪心・嘔吐などの消化器症状で, その程度も軽度~中等度までであり, 更に本系統薬剤の副作用として重要な神経症状は全くみられなかった。これら消化器症状の発現は3例中2例は服用3日目までに, 1例は7日目にみられた。本副作用発現後の処置は, 2例は胃腸薬の服薬にてその症状は容易に消失し, 本剤の継続服薬が可能であったが, 1例では患者自

身の判断で本剤を中止し, その翌日には副作用症状はすみやかに消失した。

臨床検査値異常は, 1例に白血球減少を認めた。これは WBC 9300 (N. 74.5%) (投与直前)→5100 (N. 50) (投与3日目)→3100 (N. 27) (投与終了直後)→3900 (N. 42.5) (本剤投与終了12日後のフォロー)と軽度ではあるが白血球減少 (顆粒球減少) が本剤投与に伴って発現し, 投与終了後に改善傾向を認めたことより本剤に因る可能性が高いと考えられる。

III. 症 例

症例 7 (Fig. 2) M. S., 39 歳, 男子, 気管支拡張症 20 歳頃当院にて上記診断をうく。以後は長期間中断があったが, 7 年前に急性増悪発症にて来院, 以来当科外来で気道のクリーニングを主治療とし, 感染時には化学療法を行ってきた。今回も発熱・膿性痰出現し治療適応病態と診断, Cefaclor 1.5g・分3の投与を行うも奏効しないため, 本剤に変更した。以後の経過は Fig. 2 に示すごとく, 下熱, 喀痰の減少 (30 ml→10 ml 以下) と性状の改善 (P→M) を認め, 更に検査成績の改善 (白血球増多の消失, CRP・赤沈の改善など) を確認した。細菌学的には本剤投与直前に検出した *H. influenzae* (++) は本治療にて消失した。以上より「著効」と判定した。

症例 17 (Fig. 3) A. K., 57 歳, 女子, 気管支拡張症 昭和 60 年 2 月より当科外来に通院す。約 1 週間前より, P 痰増量し, 来院した。来院時体温 37.0°C, P 痰 (++) , 胸部は理学的に両中下部で湿性ラ音 (++) , WBC (至急) 11400。以上より, 本症の感染病態と診断し, 本



Date	22/IX, '86	30/IX
Body Temperature	38 T-3262 150mg ×3/day 8 days 37 36	
WBC	11800	5700
N(%)	62.5	34.5
CRP	3+	1+
ESR(1h)	36	13
Sputum	Property	P PM M M M M M M
	Volume	++ (30ml) ++ ++ ++ ++ ++
	Culture	<i>H. influenzae</i> (+) (-)
Chest X-P		
GOT	8	11
GPT	7	7
BUN	9	14
S-Cr	0.6	0.8

Fig. 2. Case 7 M. S. 39 y. o. Male. Bronchiectasis.

Date	9/I, '87	16/I	23/I
Body °C	T-3262 300mg ×2/day 14 days		
Temperature			
WBC	11400	7900	6100
N(%)	63.5	59.0	42.0
CRP	3+	1+	±
ESR(1h)	53	57	43
Sputum	Property	P P PM PM M M M M M M MP M M M	
	Volume	‡ (60ml) (20ml) (15ml) (12ml)(10ml)	
	Culture	<i>P. aeruginosa</i> (‡) <i>P. aeruginosa</i> (‡) <i>P. aeruginosa</i> (‡)	
Chest X-P			
GOT	13		12
GPT	6		2
BUN	9		10
S-Cr	0.9		0.9

Fig. 3. Case 17 A. K. 57 y. o. Female, Bronchiectasis.

Date	19/I, '87	26/I	2/II
Body °C	T-3262 150mg ×3/day 14 days		
Temperature			
WBC	11600	4100	5700
N(%)	81.5	51.5	73.5
CRP	6+	±	9
ESR(1h)	62	23	9
Sputum	Property	PM PM M M M M M M M M M M M M M	
	Volume	‡ ‡	
	Culture	<i>H. influenzae</i> (‡) (-)	
Chest X-P			
GOT	15	17	11
GPT	8	10	11
BUN	11	12	12
S-Cr	1.0	0.8	0.9

Fig. 4. Case 24 I. C. 75 y. o. Male, Chronic bronchitis.

剤投与を開始した。以後の経過は Fig. 3 に示すごとく、喀痰の減少 (60 → 10 ml) と性状の改善 (P → M) 更に、白血球増多の消失, CRP の改善 (3+ → ±) などを認めた。細菌学的には本剤投与直前に検出した *P. aeruginosa* (‡) は本治療にても不変であった。以上より、本治療の臨床効果は「有効」、細菌学的効果は「存続」と判定した。

症例 24 (Fig. 4) I. C., 75 歳, 男子, 慢性気管支炎 上記診断にてこれまで入院を繰り返してきた。今回

は 5 日前より、発熱, 咳嗽, 喀痰の増加あり, 更に呼吸困難も加わり来院した。来院時体温 38.2°C, PM 痰 (‡), WBC (至急) 11600。以上より、慢性気管支炎の急性増悪と診断し、本剤の投与を開始した。これにて、Fig. 4 に示すごとく、下熱, 喀痰の改善 (‡ → +, PM → M) を認め、更に検査成績と胸部レ線所見の改善も確認した。本剤投与直前に検出した *H. influenzae* (‡) も本治療にて消失した。以上より「有効」と判定した。

症例 16 (Fig. 5) T. N., 73 歳, 男子, 気管支拡張症

Date	12/XII,'86	26/XII						9/I,'87						
Body Temperature	38 37 36	T-3262 300mg ×2/day 28 days												
WBC	11200	12000						8800						
N(%)	70.5	73.0						60.0						
CRP	1+	1+						±						
ESR(1h)		17						10						
Sputum	Property	PM PM PM PM PM PM PM PM PM PM PM PM PM PM												
	Volume (ml)	70	70	60	60	70	70	70	60	60	60	60	60	60
	Culture	<i>P. aeruginosa</i> (#)						<i>P. aeruginosa</i> (#)						
Chest X-P														
GOT	14							15						
GPT	9	5						11						
BUN	20							19						
S-Cr	1.1	1.2						1.0						

Fig. 5 Case 16 T. N. 73 y. o. Male, Bronchiectasis.

Date	7/XI,'86	14/XI						21/XI								
Body Temperature	38 37 36	T-3262 300mg ×2/day 14days														
WBC	11400	9200						7700								
N(%)	75.5	52.5						57.5								
CRP	6+	1+						3+								
ESR(1h)	28	30						25								
Sputum	Property	P P PM PM PM PM PM PM PM PM PM PM PM PM PM PM														
	Volume (ml)	400	350	350	300	330	320	280	300	320	330	340	340	350	300	300
	Culture	<i>P. aeruginosa</i> (#)						<i>P. aeruginosa</i> (#)								
Chest X-P																
GOT	10							12								
GPT	7	16						9								
BUN	16							16								
S-Cr	0.8	0.8						0.8								

Fig. 6. Case 31 H. T. 45 y. o. Male, Diffuse panbronchiolitis.

昭和 58 年より気管支拡張症にて当科外来通院，気道のクリーニングを主治療とし，感染時には化療を行ってきた。本症例は気道の器質的変化が広範且高度であり，これまでの反復感染の修復により線維化が進展，緑膿菌が colonizing す。従って本菌に因る感染病態に容易に進展す。この際は，入院下で本菌に対する感受性を考慮しながら parenteral combination chemotherapy (多くはβラクタム+アミノ配糖体) を行うも良好な臨床効果は必ずしもえられず，細菌学的には全く不変に終始し

た。今回は 63 年 10 月下旬より喀痰量増加して来院，WBC (至急) 11000 にて化療の適応と診断，最近の感受性成績より ST 6 錠・分 3 を投与するも無効のため，OFLX 0.9・分 3 に変更す。この 14 日の服薬にて病態改善，以後再燃防止のためこれを 0.4・分 2 に減量して継続服薬していたところ，17 日後 (0.4・分 2 開始から 17 日後) 頃より喀痰再び増量す。来院時 PM 痰 (++)，WBC (至急) 11200 と化療剤の変更を要する病態であり，これまでの経過より入院下での parenteral chemo-

therapy が望ましかったが、患者が入院を希望しないこと、この頃の緑膿菌に対する薬剤感受性成績ではニューキノロンに優るものがなく、本剤 (T-3262) の本菌に対する抗菌力は OFLX より優れていること等より、同系統の薬剤ではあったが、あえて、本剤の投与 (外来) にふみきった。その後の経過は Fig. 5 に示すごとくで、喀痰量は、70 ml → 60 ml、その性状も不変であったが、検査成績では WBC 11200 → 8800, N(%) 70.5 → 60, CRP 1+ → ± と改善があり、胸部レ線的にも両下肺野で改善が認められた。細菌学的には *P. aeruginosa* (卅) はやはり不変であった。本治療は既述の症例背景を考慮して、その臨床効果は「有効」と判定した。

症例 31 (Fig. 6) H. T., 45 歳, 男子, びまん性汎細気管支炎

昭和 48 年より上記診断にて筆者が担当、理学療法を中心に、感染時には化療を行ってきた。本例も気道の器質の変化高度で、喀痰は非感染時にも 300~350 ml あり、緑膿菌が colonizing し、感染時に十分な治療効果をおさめることは容易ではなく、細菌学的効果は全くえられていない。今回は 61 年 9 月下旬、外出後に体温上昇 (37.3 → 38.3°C), しばらく自宅で様子をみていたが、一向に下熱しないため 10 月中旬に当科受診す。喀痰は平常時にも 300~350 ml と多量にあり、この時、特にこの増量はなかったが、症状的にも理学的にも発熱の原因は DPB に求めざるをえず、この感染病態と考へ OFLX 0.9・分3 を投与した。この服薬にて逆に体温は上昇 (38.0~39.2°C), 喀痰量も 100 ml 位増加した (OFLX の緑膿菌に対するこの頃の感性は +)。以上より、OFLX は無効のため他剤に変更し、これを入院下で投与することが望ましいわけであるが、患者が入院を望まず、已むをえず、同じ系統の本剤を投与することとした (この頃の薬剤感受性成績では内服薬では緑膿菌に感性を有するものがないこと、本剤の緑膿菌に対する抗菌力は OFLX より優れていることなどを考慮)。以後の経過は、Fig. 6 に示すごとく、下熱、喀痰量の減少 (400 ml → 300 ml) と性状の改善 (P → PM) を認め、検査成績でも白血球増多・好中球増多の消失 (W. 11400 → 7700, N. 75.5 → 57.5), CRP の改善 (6+ → 1+ → 3+) を確認した。細菌学的には *P. aeruginosa* はやはり不変であった。本症例は既述の如く難治化性のびまん性汎細気管支炎の感染病態であり、本剤使用にて感染増悪前のレベルまで改善したことより、症例背景も考慮してこの臨床効果は「有効」と判定した。

IV. 考 察

呼吸器感染症における本剤の既述の治験症例は実質的には 33 全例が慢性気道感染である (“実質的”とは、

慢性気道感染というカテゴリーに属さない中葉症候群が 1 例あるが、これとても気管支拡張などの気道の器質的变化を有し、これを基盤として気道内蓄痰より感染へと反復性に進展するので、臨床的には慢性気道感染と同様であるという意である)。もとより、本感染は気道の器質的变化を基礎に感染が反復性に続発し、この修復による線維化の進展により全身投与では薬剤の十分な病巣濃度がえられ難い疾患背景がある。本感染はかかる背景を基礎として陳旧化に伴い緑膿菌を中心とする弱毒グラム陰性桿菌による感染が発症するために、呼吸器感染の中で難治群の一面を占めているわけである。

本治験 33 症例の background の中で、慢性呼吸不全は Table 3 にみる如く 22 例 (66.7%) と際立って多い。そもそも本感染における慢性呼吸不全の存在は、気道の既存構造破壊の高度進展 → 頻回の反復感染 → 各感染時の修復による線維化の増加 (累積)・進展を意味する。従って、かかる症例群に於ては、治療面では全身の化療に際し薬剤の有効病巣濃度が特にえられ難く、細菌学的面では緑膿菌の関与が大となる。事実、本治験でも本菌を 22 株と全症例中の 2/3 症例より分離し、これは全分離菌株 29 株中の 3/4 強を占めた。加えて、本治験の患者年齢は Table 3, 4 にみる如く、平均年齢 55.1 歳と中高年者が多かった。

本治験における臨床効果の有効率 59.4% は数字的には不良であるが、既述の background を有する慢性気道感染症例群という観点からみれば、むしろ良好な成績とみるべきであろう。

新薬シンポジウムに於ける本剤の緑膿菌に対する抗菌力は、標準株では NFLX, OFLX, ciprofloxacin (CPF) のいずれに対しても優り、臨床分離株 (309~607 株) では、NFLX, OFLX, ENX のいずれよりも優るが、CPF に対しては同等ないし若干劣った。本治験における本菌分離株のニューキノロンに対する抗菌力の測定・比較はわずか 2 株ではあったが、同様に、本剤は NFLX, OFLX, ENX のいずれに対しても優っていた (Table 8)。本菌に対する抗菌力のこの優位性が既述の background を有する症例群の臨床成績の裏付けともみることができよう。特に、症例を呈示した case No. 16・31 の 2 症例は、その項で述べた如く、内服化療剤では本剤にしてはじめて斯様な成果をあげることができたわけである。

もとより、“安定的な臨床効果”を維持するためには “Eradicated” なる細菌学的効果が必要であるが、この点については、既述の如く、本剤も全く無力であった。我々は本治験以前にも、慢性気道感染を中心とする呼吸器感染症に対し OFLX²⁾, ENX³⁾, CPF⁴⁾, lomefloxacin NY-198⁵⁾ などの治験を行っているが、その際、これら

薬剤の臨床効果は十分有用ではあったが、緑膿菌に対する細菌学的効果は同様に不良であった。しかし、本菌感染に於ては、宿主側・菌側の両側に基本的な問題点があるところでもあり、薬剤側の問題のみで議論すべきではなかろう。唯、本菌の除菌はできなくとも、本菌による感染病態の鎮静化は十分に期待できうるので、種々の事情で入院できない本菌感染患者では本剤の臨床的存在価値はそれなりに大きいわけである。

尚、①本剤の緑膿菌に対する抗菌力はニューキノロンの中でも優位性がある。②本剤の血中濃度の上昇はほぼ用量依存性である。③本剤の安全性はニューキノロンの中では高いと思われる(副作用の項で後述)。などに着眼すれば、本剤の1日用量の増量により本菌に対する臨床効果ならびに細菌学的効果の向上は期待できよう。

また、慢性気道感染の中で、既存構造の破壊が広範囲高度で頑固な緑膿菌感染が頻発し、強力な全身的化学療法(Parenteral)によっても除菌がえられ難く、化療中止により容易に感染病態に復する症例群に対し、ニューキノロン剤の長期連投の有用性が期待されるが⁶⁻⁸⁾、この正否は多数の症例の集積とその慎重な解析・検討を待たねばならない。

以上、本治験では、慢性呼吸不全を合併する症例が極めて多数あったため、必然的に緑膿菌感染例がこれまた極めて多数であったことより、本菌感染に焦点をあてて述べたわけである。一般には、本感染の主要原因菌はグラム陰性桿菌、就中インフルエンザ菌が最も多く、症例の陳旧化に伴い緑膿菌の関与が増加し、球菌では肺炎球菌が多いが、最近ではブランハメラの増加が指摘されている。この中、緑膿菌以外の菌で比較的頻度が高く、ニューキノロン剤の weak point である菌としては肺炎球菌があるが、本剤は他のニューキノロン製剤と異なりこの菌に対しても良好な抗菌力を有するので、本剤は慢性気道感染の主要原因菌の全てに良好な抗菌力を有するわけである。本治験では肺炎球菌感染例はなかった(本剤投与終了後に本菌の出現を認めた1例はあったが)、治験例で本剤の本菌に対する *in vivo* 効果につい

て云々することはできないところである。

副作用は、その項で述べた如く、3例に発現したが、いずれも消化器症状で臨床的に特に問題となるものはなかった。本系統薬剤の副作用として最も重要な神経症状は1例たりとも認められなかったが、Table 1 に示す如く、1日用量 450~600 mg・投与日数 21~56 日・総量 9.45~29.4 g の使用例が 12 例と多かった事実を考慮するならば、これまでの本系統薬剤の中では、少なくとも神経症状に関しては最も安全な薬剤といえるのではないだろうか。

以上より、本剤は慢性気道感染における外来化療剤の中で、比較的安心して使用できる first choice の有用な薬剤の一つといえよう。

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
- 2) 小田切繁樹ほか: 呼吸器感染症における DL-8280 の臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1): 353~367, 1984
- 3) 小田切繁樹ほか: 呼吸器感染症における AT-2266 の臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-3): 472~482, 1984
- 4) 小田切繁樹ほか: 呼吸器感染症における BAYo 9867 の臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-7): 405~422, 1985
- 5) 小田切繁樹ほか: 呼吸器感染症における NY-198 の臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-2): 593~614
- 6) 小田切繁樹ほか: 難治性・易反復性の慢性気道感染例に対するニューキノロン製剤長期投与の試み。第 21 回神奈川県感染症研究会, 1987, 2, 横浜。第 74 回日本胸部疾患学会関東地方会, 1987, 5, 東京
- 7) 小田切繁樹ほか: 感染を伴った慢性呼吸器疾患におけるオフロキサシンの臨床的検討。第 35 回日本化学療法学会総会, 1987, 5, 盛岡
- 8) 小田切繁樹ほか: 難治性・緑膿菌性・慢性気道感染に対するニューキノロン長期連続投与症例の臨床的検討。第 36 回日本化学療法学会総会, 1988, 6, 神戸

CLINICAL STUDY OF T-3262 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SHIGEKI ODAGIRI, KEIICHIRO MATSUNAGA, KANEO SUZUKI, KOU MUROHASHI
HIROYUKI NUMATA, KENICHI TAKAHASHI, IZUMI YAMAKI and SHUNICHI ISHII
Department of Respiratory diseases, kanagawa Prefectural Nagahama Hospital
6-16-1 Tomiakahigashi, kanazawa-ku, Yokohama-shi 236, Japan

T-3262, a new pyridone carboxylic acid antimicrobial agent, was used in 33 patients with respiratory tract infections. The daily dose of 450-900 mg was given in 2~3 divided doses after meals for 5~56 days. The diagnosis consisted of bronchiectasis 20 cases, chronic bronchitis 6 cases, diffuse panbronchiolitis 6 cases and middle lobe syndrome 1 case.

Clinical effects were excellent in 1, good in 18, fair in 8, poor in 5 and unknown in 1. The efficacy rate was 59.4%.

Side effects were observed in 3 cases. All cases had gastrointestinal symptoms. Abnormal changes in clinical laboratory examination were observed in 1 cases with slight elevation of WBC.