

T-3262 の臨床的検討

和田光一・鈴木紀夫・星野弘之・嶋津芳典
五十嵐謙一・田崎和之・庭山昌俊・荒川正昭
新潟大学医学部第二内科*

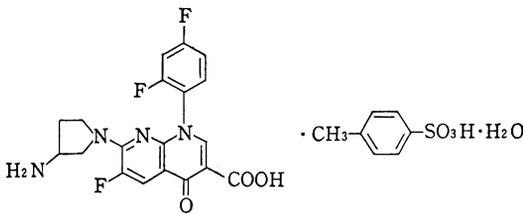
新しいピリドンカルボン酸系の経口抗菌剤である T-3262 を呼吸器感染症 15 例，尿路感染症 3 例の計 18 例に使用し，臨床効果，細菌学的効果，副作用，臨床検査値について検討した。

T-3262 は，経口剤として腎機能正常例では，1日3回にわけて使用した。1日使用量は 300～900 mg，使用日数は 4～14 日，総使用量は 2.1～12.6 g であった。本剤使用による臨床効果は，著効 1 例，有効 15 例，やや有効 1 例，判定不能 1 例で，有効率は 94.1% であった。細菌学的効果は原因と思われる細菌を分離した 9 例について検討し，菌消失 6 例，減少 3 例であった。

本剤使用による副作用としては，1例に嘔気を認めたのみで，臨床検査値の変動は認められなかった。

Key words : T-3262, ピリドンカルボン酸, 呼吸器感染症, 尿路感染症

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の経口用抗菌剤であり，化学構造は Fig. 1 のとおりである。



(±)-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.

本剤は，*Staphylococcus aureus*，*Streptococcus pneumoniae*，*Enterococcus faecalis* などのグラム陽性菌，*Haemophilus influenzae*，*Branhamella catarrhalis*，*Klebsiella pneumoniae*，*Escherichia coli*，*Proteus mirabilis*，*Enterobacter cloacae*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Pseudomonas cepacia*，*Xanthomonas maltophilia*，*Acinetobacter calcoaceticus* などのグラム陰性菌，*Peptostreptococcus* sp.，*Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌に対し強い抗菌力をもつ¹⁾。我々は，T-3262 を使用する機会をえたので，その臨床効果，細菌学的効果，副作用，臨床検査値の変動につ

ての成績を報告する。

I. 症例および方法

昭和 61 年 12 月から 62 年 2 月までの 3 ヶ月間において新潟大学医学部付属病院第二内科で取り扱った症例のうち，呼吸器感染症 15 例，尿路感染症 3 例を対象として，T-3262 を使用し，その効果と副作用について検討した。患者は男 7 例，女 11 例で，年齢は 31 歳から 78 歳までであった。

T-3262 は，腎機能正常例では，経口剤として 1日 450～900 mg (分 3) を 4～14 日間使用し，総使用量は 2.1～12.6 g であった。腎不全例 1 例に対しては，1日 300 mg (分 2) を 7 日間使用した。

効果の判定は，起炎菌の明らかな症例では細菌の消失の有無をみた細菌学的効果と自覚所見の改善度をみた臨床効果の 2 面から実施した。臨床効果は，呼吸器感染症では発熱，喀痰の量，性状，咳嗽等の臨床所見と CRP，白血球数，赤沈等の検査所見について，尿路感染症では排尿痛，残尿感，頻尿などの自覚所見と CRP，白血球数，赤沈等の検査所見について検討し，著効，有効，やや有効，無効の 4 段階にわけて判定した。また，起炎菌の明らかな症例では，その菌に対する T-3262，norfloxacin (NFLX)，ofloxacin (OFLX)，enoxacin (ENX) の MIC を日本化学療法学会標準法²⁾に従い測定した。

副作用については，特に発疹などのアレルギー反応，下痢などの消化器症状，めまいなどの中枢神経症状について注意深く観察し，その有無を確かめた。また，T-3262 によるとと思われる臨床検査値(末梢赤血球数，ヘモ

Table 1-1. Clinical trial with T-3262

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Isolated organism*		Effect		Side effects
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count	Clinical	Bacteriological	
1	56	F	Acute bronchitis Diabetes mellitus	450	7	3.15	N.F. N.F.	—	Good	Unknown	—
2	44	M	Acute bronchitis	450	7	3.15	N.F. N.F.	—	Good	Unknown	—
3	36	M	Acute bronchitis	450	7	3.15	N.F. N.F.	—	Good	Unknown	—
4	36	M	Tonsillitis	450	7	3.15	N.F. N.F.	—	Good	Unknown	—
5	75	F	Pneumonia	450	11	4.95	N.F. N.F.	—	Unknown	Unknown	—
6	78	M	Pneumonia	450	7	3.15	<i>Haemophilus influenzae</i> N.F.	##	Good	Eradicated	—
7	44	M	Bronchial asthma	450	7	3.0	N.F.	—	Good	Unknown	—
8	65	F	Bronchial asthma	450	7	3.15	N.F.	—	Good	Unknown	—
9	49	F	Chronic bronchitis	450	7	3.15	N.F. N.F.	—	Good	Unknown	—

* Before treatment
After treatment

N.F. : Normal flora

Table 1-2. Clinical trial with T-3262

No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism*		Effect		Side effects
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count	Clinical	Bacteriological	
10	75	M	Chronic bronchitis	450	7	3.15	<i>Haemophilus influenzae</i> N.F.	#	Good	Eradicated	—
11	65	F	Bronchiectasis	450	7	3.15	N.F.	—	Good	Unknown	—
12	57	F	Bronchiectasis	900	14	12.6	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	# # #	Good	Decreased	—
13	35	F	Bronchiectasis	900	7	6.3	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Branhamella catarrhalis</i> N.F.	# #	Good	Eradicated	—
14	47	F	Bronchiectasis	450	7	3.15	<i>Staphylococcus aureus</i> (-)	#	Good	Eradicated	—
15	31	F	Diffuse panbronchiolitis	900	4	3.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	# # +	Excellent	Decreased	Nausea
16	68	F	Acute cystitis Diabetes mellitus	450	7	3.15	<i>Escherichia coli</i> (-)	>10 ⁷	Good	Eradicated	—
17	61	F	Acute cystitis Diabetes mellitus Chronic hepatitis	450	7	3.15	<i>Escherichia coli</i> <i>Escherichia coli</i>	>10 ⁷ 10 ³⁻⁴	Fair	Decreased	—
18	44	M	Acute cystitis Chronic renal failure	300	7	2.1	<i>Enterococcus faecalis</i> (-)	>10 ⁷	Good	Eradicated	—

* Before treatment
After treatment

N.F. : Normal flora

Table 2-1. Laboratory findings before and after T-3262 treatment

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Monoc. (%)	Thrombocyte ($\times 10^4$)	S-GOT (IU/L)	S-GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	T-Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Urine protein
1	B	362	12.5	36.6	4	2	53	37	4	15.5	31	29	191	0.6	15	0.5	142	4.8	108	-
	A	350	11.9	35.1	3	0	42	46	7	14.6	26	23	173	0.7	18	0.4	143	3.7	106	-
2	B	463	14.7	42.6	0	1	63	26	10	17.6	32	30	196	0.5	11	0.9	144	4.0	106	+
	A	471	14.4	42.9	0	0	70	20	10		25	35	212	0.5	12	0.9	142	4.1	102	-
3	B	446	13.3	41.2	2	1	77	14	6	14.5	19	25	131	0.5	22	0.9	144	4.1	106	-
	A	444	13.9	41.1	3	1	70	18	8	14.9	15	23	133	0.5	22	0.9	145	4.5	103	-
4	B	456	13.5	39.1	5	0	55	32	4	21.1	21	33	167	0.2	14	0.7	147	4.1	107	-
	A	503	13.7	42.4	1	1	53	40	5	25.3	20	27	216	0.3	12	0.7	145	4.0	104	-
5	B	425	13.3	38.8	0	1	64	28	7	17.1	28	13	144	0.6	9	0.6	145	5.2	107	-
	A	432	12.9	39.0	1	1	69	21	8	16.2	29	14	143	0.5	10	0.5	144	4.3	106	-
6	B	401	12.7	37.3	0	0	65	29	6	27.9	22	8	272	0.7	18	0.6	142	4.0	104	-
	A	395	12.2	36.5	3	0	43	41	13	23.0	30	12	243	0.3	16	0.6	139	4.1	101	-
7	B	495	15.3	45.4	4	2	48	32	14	23.7	20	18	239	0.6	13	0.9	143	3.9	102	-
	D	466	14.5	42.4						15.2										
8	B	418	13.7	39.8	4	0	77	12	7	29.3	22	16	331	0.3	11	0.7	144	4.5	101	-
	A	423	13.6	40.9	1	5	70	14	10	32.8	26	19	366	0.4	15	0.7	146	4.1	102	-
9	B	424	12.0	35.0	0	0	59	35	6	25.8	29	20	177	0.8	10	0.5	140	4.3	105	-
	A	436	11.3	35.3	2	2	37	45	14	21.7	24	16	180	0.5	15	0.6	142	3.8	102	-
10	B	502	15.2	47.1	0	0	50	42	8	22.2	44	13	161	0.7	13	0.8	144	4.4	108	-
	A	480	15.1	44.5	1	1	41	47	10	18.0	40	19	160	0.5	9	0.7	140	3.6	97	±
11	B	400	12.2	36.4	2	1	50	39	8	15.2	16	7	130	0.5	10	0.6	142	4.1	101	2+
	A	340	10.7	31.3						21.6	18	7	112	0.7	6	0.6	142	4.0	104	+
12	B	408	11.5	36.5	1	0	53	35	11	20.5	18	15	156	0.4	11	0.5	143	4.1	107	-
	A	406	12.1	36.0	3	2	55	31	9	19.8	29	19	159	0.6	13	0.6	142	4.2	105	-
13	B	508	15.3	46.2	3	1	67	25	3	18.1	21	13	170	0.4	9	0.5	142	4.3	103	-
	A	495	15.0	44.6	3	0	62	26	8	25.2	29	12	169	0.4	9	0.5	142	4.3	101	-

B : Before A : After D : During

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

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Thrombocyte ($\times 10^4$)	S-GOT (IU/L)	S-GPT (IU/L)	AI-P (IU/L)	T-Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Urine protein
14	B	421	13.2	39.0	6,300	0	42	44	13	21.8	19	11	111	0.2	13	0.5	145	4.1	106	-
	A	394	12.3	36.0	8,800	0	66	24	8	23.9	16	8	95	0.5	10	0.4	141	3.9	106	-
15	B	493	12.9	39.4	13,600					27.1	11	5	184	0.6	7	0.5	139	4.7	95	-
	A	467	12.2	36.8	7,600					27.1	14	6	163	0.4	11	0.7	143	3.9	98	-
16	B	456	13.1	39.2	7,100	2	55	38	4	18.5	17	11	107	0.5	16	0.7	143	3.9	103	-
	A	464	13.2	40.1	6,400	1	58	36	5	14.9	15	10	110	0.4	15	0.7	145	4.0	104	-
17	B	486	15.2	45.7	6,200	2	38	50	8	13.3	43	72	255	0.6	12	0.7	145	4.4	102	+
	A										96	136	252	0.6						
18	B	400	12.1	35.3	5,800					24.5	14	8	83	0.4	17	1.4	144	4.4	108	3+
	A	421	12.1	37.2	6,300					23.9	15	14	80	0.6	17	1.5	142	4.0	106	3+

B: Before A: After

グロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、S-GOT、S-GPT、アルカリフォスファターゼ、血清総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、血清Na、K、Cl、尿蛋白)の異常の有無を、本剤使用前後の値を比較することにより確かめた。

II. 成績

各症例についての概要は Table 1 に示した。

1) 呼吸器感染症 (1~15)

呼吸器感染症は急性気管支炎 3 例、扁桃炎 1 例、肺炎 2 例、感染を伴った気管支ぜん息 2 例、慢性気管支炎 2 例、気管支拡張症 4 例、びまん性汎細気管支炎 (DPB) 1 例の計 15 例で検討した。本剤による臨床効果は、著効 1 例、有効 13 例、判定不能 1 例であった。起炎菌の消長を検討すると、*H. influenzae* 4 株、*B. catarrhalis* 2 株、*S. aureus* 1 株は除菌され、*P. aeruginosa* 2 株は減少と不変であった。この結果、細菌学的効果は菌消失 4 例、減少 2 例であった。他の症例の起炎菌は不明であった。

2) 尿路感染症 (症例 16~18)

膀胱炎 3 例の臨床効果は、有効 2 例、やや有効 1 例であった。細菌学的効果は、*E. coli* の 2 例は消失 1 例、減少 1 例で、*E. faecalis* の 1 例は除菌された。

本剤使用によると思われる副作用では、症例 15 の 900 mg 使用例で、3 日目に嘔気が認められたが、本剤中止のみで 4 日後には症状は消失した。本剤使用前後の臨床検査値の変動については Table 2 に示したが、本剤によると思われる異常は認めなかった。

症例 6, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 の起炎菌と考えられた *H. influenzae* 3 株、*B. catarrhalis* 2 株、*S. aureus* 1 株、*P. aeruginosa* 2 株、*E. coli* 2 株、*E. faecalis* 1 株に対する T-3262, NFLX, OFLX, ENX の MIC は、Table 3 に示すとおりであった。T-3262 の *S. aureus* に対する MIC は接種菌量 $10^8, 10^8$ cfu/ml で $0.1 \mu\text{g/ml}$ (症例 14)、*E. faecalis* にはそれぞれ $0.78, 1.56 \mu\text{g/ml}$ (症例 18)、*H. influenzae* 3 株に対しては $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下 (症例 6, 10, 12)、*B. catarrhalis* に対しては $0.025 \mu\text{g/ml}$ (症例 13)、*P. aeruginosa* 2 株に対しては 10^6 接種で $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下、 10^8 接種で $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下 (症例 12, 15)、*E. coli* 2 株各菌に対してはいずれも $0.05 \mu\text{g/ml}$ (症例 16, 17) であった。T-3262 のこれらの起炎菌に対する MIC は、NFLX, OFLX, ENX に比し、いずれも最も低かった。

III. 考察

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤の T-3262 は、*E. coli*, *K. pneumoniae* などのグラム陰性菌に対して良好な抗菌力を示すとともに、*S. aureus*, *E. faecalis*,

Table 3. MICs of T-3262, norfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX) and enoxacin(ENX) to the isolated organisms

Case No.	Organisms	10 ⁶ cfu/ml				10 ⁸ cfu/ml			
		T-3262	NFLX	OFLX	ENX	T-3262	NFLX	OFLX	ENX
6	<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0.0065	0.05	0.025	0.1	≤0.0065	0.05	0.025	0.2
10	<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0.0065	0.05	0.025	0.2	≤0.0065	0.05	0.025	0.2
12	<i>Haemophilus influenzae</i>	0.025	0.1	0.05	0.2	0.025	0.1	0.05	0.39
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.025	0.39	0.39	0.2	0.05	0.78	0.39	0.39
13	<i>Branhamella catarrhalis</i>	0.05	0.2	0.1	0.39	0.05	0.2	0.1	0.39
14	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.1	3.13	0.39	1.56	0.1	3.13	0.39	1.56
15	<i>Branhamella catarrhalis</i>	0.025	0.2	0.1	0.2	0.025	0.2	0.1	0.39
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.1	1.56	0.78	0.78	0.2	3.13	1.56	0.78
16	<i>Escherichia coli</i>	0.05	0.39	0.1	0.2	0.05	0.39	0.1	0.2
17	<i>Escherichia coli</i>	0.05	0.2	0.1	0.1	0.05	0.39	0.1	0.2
18	<i>Enterococcus faecalis</i>	0.78	25	6.25	25	1.56	25	6.25	50

(μg/ml)

Streptococcus 属などのグラム陽性菌および *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *A. calcoaceticus*, *X. maltophilia* などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌には、従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤より良好な抗菌力を示すといわれている¹⁾。したがって、これまで本系統の薬剤がやや弱かった *S. pneumoniae* の感染にもよい効果が期待される。これらの特徴は今回の検討でも明らかである。即ち、今回の症例の起炎菌、*H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis* に対し、T-3262 は他のピリドンカルボン酸系抗菌剤より良好な抗菌力を示していた。これらの基本的な抗菌力の強さを反映して、慢性気道感染症を含め呼吸器感染症では、*P. aeruginosa* 以外の起炎菌は全て除菌されていた。尿路感染症でも、*E. coli* の1例は減少にとどまったが、*E. faecalis* の1例、*E. coli* の1例は除菌されていた。

臨床効果の検討でも、15例の呼吸器感染症では1例の判定不能例を除くと全例有効以上の成績が得られ、尿路感染症でも糖尿病症例で再発を繰り返している1例以外は有効であった。新薬シンポジウムにおける本剤の成績でも呼吸器感染症に対する有効率は80.0%、尿路感

染症に対する有効率は92.3%と良好であった。これらの結果は、細菌学的効果と同様に本剤の抗菌力の強さに基づくものと考えられる。

副作用に関する検討では、900 mg 使用例の1例で、嘔気が認められたのみであった。本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。本系統の薬剤は、中枢神経系の副作用が問題となることもある²⁾が、T-3262 のように抗菌力の強い薬剤は、たとえ組織内濃度を低く保っても、効果が期待され、副作用防止のうえでも有利である。

以上より、T-3262 は抗菌力の強さを反映して、呼吸器感染症に対して有効であり、今後難治性の慢性気道感染症に対しても十分に効果が期待される。

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, 1987
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 大泉耕太郎：キノロン、ピリドンカルボン酸系薬剤の副作用。臨床と微生物 14(2): 205~208, 1987

CLINICAL STUDY OF T-3262

KOICHI WADA, NORIO SUZUKI, HIROYUKI HOSHINO, YOSHINORI SHIMAZU,
KENICHI IGARASHI, KAZUYUKI TASAKI, MASATOSHI NIWAYAMA
and MASAOKI ARAKAWA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Niigata University
1-757 Asahimachidori, Niigata-shi 951, Japan

T-3262, a new quinolone-carboxylic acid antimicrobial agent, was given to 15 patients with respiratory and 3 with urinary tract infections. The patients received T-3262 for 4-14 days in a dose of 300-900 mg per day.

Clinical effect was excellent in 1 case, good in 15, fair in 1, and unknown in 1, showing an efficacy rate of 94.1%.

There were no abnormal laboratory findings related to the drug during treatment. Concerning adverse reactions, nausea was observed in one case.