

呼吸器感染症に対する T-3262 の臨床的検討

倉澤卓也・久世文幸・鈴木克洋・田中栄作

村山尚子・山本孝吉

京都大学結核胸部疾患研究所内科 1*

稲葉宣雄・小田芳郎・鍵岡 朗・奥井克治

大阪赤十字病院呼吸器内科

辻野博之・坂東憲司

済生会中津病院呼吸器内科

岩田猛邦・種田和清

天理よろづ相談所病院呼吸器内科

T-3262 を急性あるいは慢性の呼吸器感染症 18 例に単独使用した。14 例は何らかの基礎疾患を有する患者であったが、臨床効果は、著効 2 例、有効 8 例、やや有効 7 例、無効 1 例で、有効率(著効+有効)は 18 例中 10 例、55.6%であった。細菌学的効果は判定不能の 11 例を除き、消失 5 例、減少 1 例、不変 1 例であった。副作用は、下痢、悪心を各 1 例に見たが、何れも軽症であった。本剤の投与に関連した臨床検査値の異常は認めなかった。

有効率は比較的低かったが、これは対象症例の多くが、慢性気道疾患などの比較的重度の何らかの基礎疾患を有する症例が多いためと考えられ、本剤は軽症、中等症の呼吸器感染症の治療にも有用であると考えられる。

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

新たに富山化学工業(株)で開発された T-3262 は、Fig. 1 の構造を有するピリドンカルボン酸系の新抗菌物質で、幅広い抗菌スペクトラムを有し、特に *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus* などのグラム陽性菌、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌や *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) などの嫌気性菌に対して、従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤より強い抗菌力を有している¹⁾。その作用は殺菌的

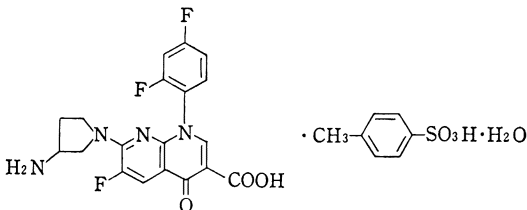
であり、マウス実験的感染症において、*in vitro* 効果と同様の優れた *in vivo* 効果が認められている¹⁾。

今回、私どもは呼吸器感染症の 20 例に本剤を投与し、その治療効果および安全性を検討する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 対象および方法

諸種グラム陽性菌、グラム陰性菌による呼吸器感染症と診断した成人症例 20 例を対象とし、本剤を投与したが、内 1 例は投与開始以後再診なく、また 1 例は適応外投与(肺結核)のため各々脱落例として解析対象から除外した。極めて重篤な症例、重篤な肝機能、腎機能障害を有する症例、妊婦、授乳中の婦人、ピリドンカルボン酸系抗菌剤にアレルギーの既往のある患者、てんかん等の痙攣性疾患の既往のある患者は除外した。

対象となった感染症(Table 1)は、急性気管支炎 6 例、慢性気管支炎の急性増悪 4 例、気管支拡張症の急性増悪 3 例、肺気腫の感染増悪 1 例、肺炎 4 例の計 18 例で、14 例は何らかの基礎疾患を有していた。感染症の重症度は、軽症 4 例、中等症 14 例であり、外来患者 10



(±)-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
 $C_{19}H_{15}F_3N_4O_4 \cdot C_7H_9O_3S \cdot H_2O$
 M W 594.56

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

Table 1. Summary of cases treated with T-3262

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Severity of infection	Underlying diseases	Daily dose (mg/day)	Duration (days)	Total dosage (g)
1	M. N.	75	F	Acute bronchitis	Slight		600 (300×2)	7	4.2
2	Y. T.	80	F	Acute bronchitis	Moderate	Hypochromic anemia, Gastritis	450 (150×3)	14	6.3
3	S. K.	81	M	Acute bronchitis	Moderate	Hypertension	450 (150×3)	10	4.5
4	T. S.	67	M	Acute bronchitis	Slight	Old TB, Bronchial asthma	450 (150×3)	14	6.3
5	J. Y.	49	M	Acute bronchitis	Moderate	Old TB, Bronchial asthma, Diabetes mellitus	300 (150×2)	16	4.8
6	Y. M.	76	F	Acute bronchitis	Moderate	Active TB	450 (150×3)	14	6.3
7	T. T.	31	F	Chronic bronchitis	Moderate		600 (300×2)	7	4.2
8	M. Y.	49	M	Chronic bronchitis	Moderate		600 (300×2)	8	4.8
9	S. I.	66	M	Chronic bronchitis	Moderate	Bronchial asthma, Pulmonary bullosis	450 (150×3)	14	6.3
10	T. U.	66	M	Chronic bronchitis	Moderate	TB, Pneumoconiosis	300 (150×2)	11	3.3
11	A. H.	45	F	Bronchiectasis	Moderate	RA, Pulmonary fibrosis	600 (300×2)	15	9.0
12	K. H.	64	M	Bronchiectasis	Slight	Chronic bronchitis	450 (150×3)	14	6.3
13	H. I.	75	F	Bronchiectasis	Moderate		450 (150×3)	28	12.6
14	I. A.	78	F	Emphysema	Slight	Cor pulmonale	300 (150×2)	10	3.0
15	T. S.	61	M	Bronchopneumonia	Moderate	Emphysema	450 (150×3)	14	6.3
16	Y. H.	46	F	Pneumonia	Moderate	SLE	450 (150×3)	11	4.95
17	H. S.	51	M	Pneumonia	Moderate	Lung cancer	900 (300×3)	6	10.2
18	S. K.	63	M	Pneumonia	Moderate	Old TB, Cor pulmonale	600 (300×2)	8	
							450 (150×3)	20	9.0

TB: tuberculosis RA: rheumatoid arthritis SLE: systemic lupus erythematosus

Table 2. Clinical and bacteriological effect of T-3262

Case No.	Name	Age	Chemotherapy before T-3262	Isolated organism		Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect
				Pre-treatment	Post-treatment			
1	M. N.	75		<i>H. influenzae</i>	N.F.	Good	Eradicated	
2	Y. T.	80		N.F.	N.F.	Good	Unknown	
3	S. K.	81		<i>S. pneumoniae</i>	N.F.	Good	Eradicated	
4	T. S.	67		<i>H. influenzae</i>	N.F.	Good	Eradicated	
5	J. Y.	49		<i>P. aeruginosa</i>	N.F.	Excellent	Eradicated	
6	Y. M.	76		N.F.	Not done	Fair	Unknown	
7	T. T.	31		N.F.	Not done	Fair	Unknown	
8	M. Y.	49		N.F.	Not done	Good	Unknown	
9	S. I.	66		N.F.	N.F.	Fair	Unknown	
10	T. U.	66		N.F.	N.F.	Fair	Unknown	
11	A. H.	45		<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	Good	Decreased	Diarrhea
12	K. H.	64		<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	Persistent	
13	H. I.	75	NFLX	<i>Pseudomonas</i> sp.	Not done	Good	Unknown	
14	I. A.	78	Unknown	Not done	Not done	Fair	Unknown	
15	T. S.	61		<i>S. aureus</i>	N.F.	Excellent	Eradicated	
16	Y. H.	46		N.F.	N.F.	Poor	Unknown	
17	H. S.	51		N.F.	N.F.	Fair	Unknown	Nausea
18	S. K.	63		N.F.	N.F.	Good	Unknown	

NF: normal flora NFLX: norfloxacin

例, 入院患者 8 例である。

投与方法は, 経口投与により, 1 回量 150 mg, 300 mg/日が 3 例, 450 mg/日が 10 例で, 1 回量 300 mg, 600 mg/日が 4 例で, 肺癌に合併した肺炎の 1 例では 1 日 900 mg を 6 日間投与後, 副作用のため減量し 1 日 600 mg を 8 日間投与した。投与期間は 14 日間を原則としたが, 経過に応じて 7 日間から 28 日間投与した。

臨床効果は自他覚所見の改善度, 胸部 X 線所見の経過, 臨床検査値の推移などを総合して, 著効 (比較的短期間での自他覚所見, 検査所見などの改善), 有効 (自他覚所見, 検査所見などの改善), やや有効 (自他覚所見, 検査所見などの部分的改善), 無効 (自他覚所見, 検査所見などの部分的改善なし), 不明の 5 段階で判定した (Table 2)。本剤投与前後に各種の臨床検査を行い, その成績を Table 3 に一覽した。

II. 成績

1) 臨床効果 (Table 2)

本剤を投与した 18 例の治療効果は, 著効 2 例, 有効 8 例, やや有効 7 例, 無効 1 例で, 有効率 (著効+有効) は 55.6% であった。

以下に数例の症例の経過を略述する。

症例 15 T. S. 61 歳, 男性。肺気腫に合併した気管支肺炎, 著効例。

肺気腫にて治療中, 膿性痰の増加, 呼吸不全の悪化を来し, 胸部 X 線上下野外側に浸潤影を認め, 気管支肺炎と診断, 本剤を 1 回 150 mg, 1 日 3 回, 14 日間投与した。投与前の喀痰より *S. aureus* (++) が分離された。投与 5 日目より咳嗽, 喀痰量の減少, 肺学的所見の改善が見られ, 8 日目の喀痰培養では *S. aureus* は陰性化した。14 日目の胸部 X 線では, 浸潤影は消失しており, 本剤投与により比較的早期に改善したと考え, 著効と判定した。

症例 5 J. Y. 54 歳, 男性。急性気管支炎, 右胸郭成形術を伴う陳旧性肺結核, 気管支喘息, 糖尿病合併, 著効例。気管支喘息にて入院治療中, 膿性痰の増加を併う喘息発作の悪化, 肺性心を来し, 下気道感染に伴う急性増悪と診断。本剤を 1 回 150 mg, 1 日 2 回, 16 日間投与した。投与前の喀痰より, *Pseudomonas aeruginosa* (+) 分離, 分離菌は NFLX, OFLX に感受性であった。投与開始 7 日目より, 咳嗽, 喀痰量の減少, 呼吸困難, チアノーゼの改善が見られ, 喘息発作も治療を変更することなく軽快した。治療終了時の喀痰検査は,

Table 3. Laboratory findings before (B) and after (A) T-3262 chemotherapy

Case No.	Name	Before or After	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	S-GOT	S-GPT	Al-P*	LDH*	γ -GTP	BUN (mg/dl)	Creatinin (mg/dl)	MP	CRP (mg/dl)	BSR (mm/hr)
1	M.N.	B	372	11.8	8,100	21	16	1.4	37.8	22	10.1	0.6	0	8.9	
		A	388	12.1	6,200	38	27	2.1	40.1	28	14.2	0.9		0.9	
2	Y.T.	B	325	10.6	8,100	36	21	6.3	325	8	17.4	0.9	< $\times 40$		25
		A	331	11.0	4,900	29	17	5.5	282	7	17.5	0.9			5
3	S.K.	B	482	16.2	12,900	43	39	11.4	339	36	23.4	1.3		2.47	17
		A	458	15.4	8,200	38	32	11.1	350	39	18.9	1.2		< 0.22	5
4	T.S.	B	386	12.5	7,100	16	10	82	363	18	11.7	1.0	$\times 40$	7.5	113
		A	434	14.5	6,200	23	10	86	403	21	16.3	1.1	$\times 40$	0.5	78
5	J.Y.	B	553	16.7	5,600	37	32	8.6	485*	18	14.8	1.1	< $\times 40$	< 0.23	4
		A	536	17.1	5,000	37	29	8.1	433*	16	13.8	1.0	< $\times 40$	< 0.23	
6	Y.M.	B	440	14.6	3,200	24	11	141	404	17	16.2	0.9	< $\times 40$	< 0.4	15
		A													
7	T.T.	B	427	12.0	4,400	18	16	1.8	31.2	31.4	15.0	1.2	< $\times 40$	1.1	
		A	418	11.8	3,100	22	19	2.0	30.0	31.2	21.0	1.1		0.3	
8	M.Y.	B	498	15.6	5,400	19	37	1.8	33.9	67	16.7	1.0		1.2	
		A	488	15.2	4,600	22	38	1.8	31.2	55	18.7	1.2		0.2	
9	S.I.	B	426	14.4		28	16	8.3	279	10	19.1	1.2	< $\times 40$	< 0.22	28
		A	407	13.7	5,400	28	19	11.4	270	11	16.7	1.2		< 0.22	14
10	T.U.	B	421	12.4	5,600	30	24	9.0	189*	14	15.1	1.2		< 0.23	21
		A	447	13.9	7,200	34	27	9.8	214*	11	17.1	1.2		0.27	20
11	A.H.	B	465	8.7	9,500	21	10	145	610*	12	12.5	0.4	< $\times 40$	10.3	
		A	505	9.1	9,600	15	11	130	387	9	7.1	0.5	< $\times 40$	9.1	
12	K.H.	B	402	10.1	4,500	23	18	213	338	21	12.6	0.9		0.4	42
		A	437	11.0	4,700	28	16	240	408	21	12.6	1.0		1.0	38
13	H.I.	B	381	11.6	4,100	20	14	248	335	7	13.6	0.7	$\times 40$	< 0.4	
		A													
14	I.A.	B	385	11.9	4,500	22	13	3.1	413*	9	7.6	0.6		< 0.23	1
		A	415	13.0	5,000	21	11	3.3	328	9	11.7	0.6		< 0.23	3
15	T.S.	B	541	16.2	8,000	13	8	183	533*	9	13.4	0.7		0.4	
		A	505	15.7	7,700	12	6	180	293	10	11.8	0.8		0.4	
16	Y.H.	B	449	14.9	5,600	20	15	188	250	24	15.2	0.8		0.5	18
		A	485	16.1	9,600	19	11	170	225	18	17.7	0.9		0.7	28
17	H.S.	B	332	9.6	6,000	11	8	152	228	8	13.5	0.9		< 0.4	25
		A	352	10.3	7,400	18	11	164	233	7	12.5	1.1		< 0.4	30
18	S.K.	B	489	11.4	6,400	77	78	6.1	467*	20	33.0	1.3	$\times 80$	0.75	15
		A	451	10.3	4,800	32	35	5.3	335	16	18.8	1.0		< 0.23	2

* Abnormal findings (Al-P, LDH)

No abnormal findings on laboratory data were detectable with T-3262 treatment.

normal flora で、*P. aeruginosa* は除菌された。治療前後の臨床検査値上、感染症を示唆する炎症所見に乏しいが、緑膿菌の下気道感染に伴う喘息の急性増悪と考えられ、細菌学的効果及び臨床経過から著効と判定した。

症例 1 M. N. 75 歳，女性。急性気管支炎，有効例。

4 日間持続する咳嗽，発熱を主訴に受診，胸部 X 線上異常陰影は認められないが，聴診上湿性ラ音を聴取し，急性気管支炎と診断，本剤を 1 回 300 mg，1 日 2 回，7 日間投与した。投与前の喀痰より *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) を分離した。投与 8 日目の再受診時には，発熱，咳嗽は軽快し，湿性ラ音も認められない。また，喀痰培養でも *H. influenzae* は消失した。本症例の感染症は比較的軽症と思われ，有効と判定した。

症例 3 S. K. 81 歳，男性。急性気管支炎，有効例。

湿性咳嗽，微熱，食思不振を訴えて来院。胸部 X 線上，両側下肺野の肺紋理の増強が見られ，聴診上も湿性ラ音が聴取され，急性気管支炎と診断した。本剤を 1 回 150 mg，1 日 3 回，10 日間投与した。投与前の喀痰培養にて，*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (+) を分離した。投与 3 日目には発熱も軽快し，6 日目には，咳，痰ともほぼ消失，11 日目の胸部 X 線所見は肺紋理増強は改善しており，有効と判定し，治療を終了した。

症例 14 I. A. 78 歳，女性。慢性肺気腫感染増悪，やや有効例。

慢性肺気腫にて入院加療中，発熱，咳嗽，喘鳴を伴う呼吸困難など自己覚所見の悪化を認め，感染に伴う急性増悪と診断し，本剤を 1 回 150 mg，1 日 2 回，11 日間投与した。本剤投与開始以後も呼吸困難，喘鳴は持続したが，咳嗽は 3 日で消失し 9 日目より微熱が軽快した。喀痰は当初より咯出されず，細菌検査は出来なかった。本例においては，治療前の諸検査値に炎症を示唆する異常値に乏しく，下気道感染症と断定し得ないが，上記のように，気道感染症と診断し得る自己覚所見を認め，本剤投与以後も比較的長期間微熱が持続したため，やや有効と判定した。

症例 16 Y. H. 46 歳，女性。全身性紅斑性狼瘡 (SLE) に合併した肺炎，無効例。

約 1 ヶ月間持続する微熱，湿性咳嗽のため受診，胸部 X 線上，左下肺野に浸潤影を認め，肺炎と診断した。本剤を 1 回 150 mg，1 日 3 回，11 日間投与した。投与前の喀痰細菌検査は常在菌叢のみであった。しかし，当初より認められた軽度の呼吸困難，胸痛，湿性咳嗽などの自覚症状，微熱および胸部 X 線所見は何れも改善が得られず，無効と判定し，他の抗生剤に変更した。

2) 細菌学的効果

本剤投与前の喀痰一般細菌検査で，原因菌と思われる細菌を分離し得た症例は，*H. influenzae* 3 例 (No. 1, 4, 11)，*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 2 例 (No. 5, 12)，*S. pneumoniae* (No. 3)，*S. aureus* (No. 15)，*Pseudomonas* sp. (No. 13) 各 1 例で，検査不能の 1 例 (No. 14) を除き，9 例は常在細菌のみであった。本剤投与後の喀痰一般細菌検査は未施行の 5 例を除き，*H. influenzae* の減少 (卅→+) の 1 例 (No. 11) および *P. aeruginosa* の増悪 (卅→卅) の 1 例 (No. 12) の他は常在細菌のみとなり，除菌率は *Pseudomonas* sp. の 1 例 (No. 13) を除き，5/7 (71.4%) であった。

3) 副作用および臨床検査値の異常

本剤の投与に関連のあると思われる副作用が 2 例に見られた。症例 11 では，投与 4 日目より，下痢が出現，次第に悪化し，10 日目には水様便となったが，腹痛など他の症状はなく，感染症の自覚症状の改善も得られたため，止痢剤を併用し，本剤の投与を継続 (15 日間) した。投与終了後 4 日目に下痢は軽快した。また，症例 17 は本剤を 1 回 300 mg，1 日 3 回投与したが，5 日目より悪心を来し，1 回 300 mg，1 日 2 回投与に減量すると共に，メトクロプロミドの経口投与を併用し，11 日目以後軽快した。この 2 例とも副作用は自覚的には軽症で，継続投与可能であったが，これらの副作用は本剤投与に関連したものと思われる。本剤投与前後の臨床検査値を Table 3 に一覧した。本剤投与に関連のあると思われる検査値の異常は認められなかった。

III. 考 按

T-3262 新薬シンポジウムでは，解析対象 591 例の各種呼吸器感染症に本剤が投与され，1 日投与量では 300 mg が 184 例，450 mg が 250 例，600 mg が 103 例で，私共の症例と同様，大部分の患者がこの投与量で治療されている。

各種呼吸器疾患別の本剤の有効率は，急性気管支炎 83.6%，肺炎 85.4%，慢性気管支炎 82.4%，気管支拡張症 66.2%，びまん性汎細気管支炎 56.5% などであり，呼吸器感染症全体では 80.0% の有効率と報告されている。私共の症例の有効率は 55.6% であり，全国集計に比べかなり低率であるが，全国集計でも慢性の下気道感染症例では，先に述べたようにならかなり低い有効率となっており，私共の症例の多くが，各種の基礎疾患を有する症例であった事も有効率の低い一因と思われる。

一方，分離菌別の細菌学的効果は，本剤の *in vitro* での有力な抗菌力を反映して，*S. aureus*，100%，*S. pneumoniae* 89.2% などグラム陽性菌全体で 89.9%，*Klebsiella* sp. 83.3%，*H. influenzae* 96.6%，*Branhamella catarrhalis* (*B. catarrhalis*) 100%，*P. aeru-*

ginosa 22.8% などグラム陰性菌全体で 74.3% であり、原因菌の分離された症例全体では 75.9% の消失率であり、*P. aeruginosa* など一部のグラム陰性菌を除き、各種の気道感染症の原因菌に対する本剤の有効性が認められている¹⁾。私共の症例でも、*P. aeruginosa* の 1 例のみ無効で、*H. influenzae* の 1 例は減少し、他の起炎菌はすべて消失した。

本剤は、全国集計の段階で 3,000 例を越える症例に投与されているが、副作用は 88 例、109 件みられ、肝機能障害を中心とした臨床検査値異常は 49 例で 73 件と報告されている¹⁾。

集計された副作用の主なものとは他の抗菌剤同様で、腹

痛、下痢、悪心などの消化器症状が 70 件、発疹などのアレルギー症状が 23 件、めまい、頭痛などの神経症状が 13 件などである¹⁾。私共の症例でも、下痢、悪心の各 1 例が見られたが、何れも重度ではなく、本剤の継続投与が可能であった。また、本剤投与に関連した臨床検査値の異常は認められなかった。以上のことより、緑膿菌など一部のグラム陰性菌の感染が疑われる症例を除き、各種の基礎疾患を有する軽症、中等症の呼吸器感染症に対しても、本剤の有用性が期待し得ると思われる。

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, 1987

T-3262 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

TAKUYA KURASAWA, FUMIYUKI KUZE, KATSUHIRO SUZUKI, EISAKU TANAKA

TAKAKO MURAYAMA and KOHKICHI YAMAMOTO

First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University
Seigoin-kawaramachi 53, Sakyo-ku, Kyoto-city Kyoto 606, Japan

NOBUO INABA, YOSHIRO ODA, AKIRA KAGIOKA and KATSUJI OKUI

Osaka Red Cross Hospital

HIROYUKI TSUJINO and KENSHI BANDO

Osaka Saiseikai Hospital

TAKEKUNI IWATA and KAZUKIYO OIDA

Tenri Hospital

T-3262, a new derivative of pyridone-carboxylate, was used in the treatment of 18 patients with acute or chronic respiratory infections, of whom 14 suffered from various underlying disorders.

The clinical effects were excellent in 2 cases, good in 8, fair in 7 and poor in 1, and the efficacy rate was 55.6%.

The bacteriological effect was ; eradication in 5 cases, decrease in 1 and unchanged in 1.

Mild diarrhea and nausea, presumably as side effects, were observed in one case each. No abnormal finding in laboratory data was observed during or after treatment with T-3262.

Our results suggest that this agent is useful for the treatment of mild to moderate respiratory infections in patients with various underlying disorders.