

T-3262 にかんする臨床的研究

三木文雄・生野善康・井上英二
村田哲人・谷澤伸一・坂元一夫
田原旭・河瀬吉雄
多根病院内科*

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤, T-3262 を呼吸器感染症患者に投与し, 有効性ならびに安全性の検討を行い, 以下の成績を得た。

慢性気管支炎急性増悪 5 例, 感染をともなった気管支拡張症 2 例, 感染をともなった肺気腫 1 例, 感染をともなった気管支喘息 1 例, 肺炎 1 例, 肺化膿症 1 例, 計 11 例に対して, T-3262 を 1 回 150 mg あるいは 300 mg 宛 1 日 2 回, 7~14 日間経口投与した。

肺癌に合併した肺化膿症の 1 例で無効であった以外, 他の 10 例ではすべて有効の臨床効果が認められた。細菌学的には, 9 例の患者から分離した *Streptococcus pneumoniae* 1 株, *Staphylococcus aureus* 2 株, *Haemophilus influenzae* 3 株, *Klebsiella pneumoniae* 2 株, *Klebsiella oxytoca* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 2 株中, *K. pneumoniae* の 1 株を除いて他はすべて T-3262 投与により除菌された。

1 回 300 mg 宛投与の 1 例において食欲不振, 悪心が認められた以外, 本剤投与に起因した自覚的副作用は認められず, 臨床検査値の異常化として, 2 例に好酸球増多, 1 例に GOT・GPT の上昇, 1 例に顕微鏡的血尿が認められた。

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

T-3262, (±)-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 は富山化学工業株式会社総合研究所において合成された新規のピリドンカルボン酸系抗菌剤であり, 広範囲のグラム陽性ならびに陰性菌, 嫌気性菌に対して強い抗菌力を示し, とくに *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* などのグラム陽性球菌, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌に対する抗菌力が既存のピリドンカルボン酸系合成抗菌剤に比較して優れていることが特徴とされている。動物における感染防御試験においても, これらの菌によるマウス感染の防御効果が既存の合成抗菌剤より優れていることが認められている¹⁾。

今回, この T-3262 を呼吸器感染症患者に投与し, 有効性ならびに安全性の検討を実施したので, その成績を報告する。

I. 研究対象ならびに研究方法

昭和 61 年 8 月から 62 年 4 月の間に, 多根病院内科を

受診した慢性気管支炎急性増悪 5 例, 感染をともなった気管支拡張症 2 例, 感染をともなった肺気腫 1 例, 感染をともなった気管支喘息 1 例, 肺炎 1 例, 肺化膿症 1 例, 計 11 例の呼吸器感染症患者に対して, 1 回 150 あるいは 300 mg 宛 1 日 2 回, 朝夕食後に経口投与した。Table 1 に T-3262 投与症例の年齢, 性別, 感染症診断名, 基礎疾患・合併症, 起炎菌, T-3262 投与量を一括表示した。なお, 対象症例の感染症重症度は, 症例 11 の 1 例が中等症であった以外, 他の 10 例はいずれも軽症例であった。

治療効果の判定に際して, T-3262 投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認め, T-3262 投与中止後も症状の再燃を認めない場合を著効, T-3262 投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効, T-3262 投与後症状の改善傾向を認めた場合, あるいは T-3262 投与により明らかに症状の改善を認めても T-3262 投与中止後症状の再燃をみた場合をやや有効, T-3262 投与によって症状の改善を認めない場合を無効と臨床効果を判定した。また, T-3262 投与前後の起炎菌の消長を基として細菌学的効果を判定した。なお, この場合, T-3262 投

* 〒550 大阪市西区境川 1-2-31

Table 1. Clinical details of patients treated with T-3262

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis | Underlying disease and / or Complications | Causative organisms | Administration of T-3262 (Daily dose, Duration) | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect |
|----------|-----|-----|---------------------------------------|---|--|---|-----------------|-------------------------|--------------------|
| 1 | 75 | M | Chronic bronchitis acute exacerbation | Old pulmonary tbc. | ? | 150 mg × 2, 14 days | Good | ? | - |
| 2 | 60 | F | Chronic bronchitis acute exacerbation | Hypertension Rheumatoid arthritis | ? | 150 mg × 2, 14 days | Good | ? | - |
| 3 | 60 | F | Chronic bronchitis acute exacerbation | Hypertension Rheumatoid arthritis | <i>P. aeruginosa</i> | 150 mg × 2, 14 days | Good | Eradicated | - |
| 4 | 64 | F | Chronic bronchitis acute exacerbation | Paranasal sinusitis | <i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i> | 150 mg × 2, 14 days | Good | Eradicated | - |
| 5 | 60 | M | Chronic bronchitis acute exacerbation | Diabetes mellitus | <i>S. aureus</i> | 150 mg × 2, 7 days | Good | Eradicated | - |
| 6 | 68 | F | Infected bronchiectasis | Hypertension | <i>P. aeruginosa</i> | 150 mg × 2, 14 days | Good | Eradicated | - |
| 7 | 68 | F | Infected bronchiectasis | Hypertension | <i>S. aureus</i> | 150 mg × 2, 14 days | Good | Eradicated | - |
| 8 | 59 | F | Infected pulmonary emphysema | Hypertension | <i>K. oxytoca</i> | 300 mg × 2, 9 days | Good | Eradicated | Anorexia Nausea |
| 9 | 42 | M | Infected bronchial asthma | - | <i>H. influenzae</i> | 150 mg × 2, 14 days | Good | Eradicated | - |
| 10 | 55 | M | Pneumonia | - | <i>S. pneumoniae</i> | 300 mg × 2, 12 days | Good | Eradicated | - |
| 11 | 48 | M | Lung abscess | Lung cancer | <i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i> | 150 mg × 2, 11 days | Poor | Eradicated Persisted | - |

与後喀痰が完全に消失し、喀痰の細菌学的検索が不可能になった場合も起炎菌は消失したものと判断した。いっぽう、治療効果の判定と平行して、T-3262 の副作用有無の検討を目的として、自覚症状の観察を行うとともに、T-3262 投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの臨床検査を実施した。

II. 成績

T-3262 投与 11 例の治療成績は Table 1 に示したとおりである。

肺癌に合併した肺化膿症の 1 例が無効であった以外、すべて有効（有効率 90.9%）の優れた臨床効果が認められた。

起炎菌の判明した 9 例における細菌学的効果は、臨床的に無効であった肺化膿症で、*Haemophilus influenzae* と *Klebsiella pneumoniae* の混合感染のうち、*K. pneumoniae* が T-3262 投与後も残存した以外、*S. pneumoniae* 1 株、*S. aureus* 2 株、*H. influenzae* 3 株、*K. pneumoniae* 1 株、*Klebsiella oxytoca* 1 株、*Pseudomonas aeruginosa* 2 株はいずれも T-3262 投与によって除菌された。

以下、各症例について経過の概要を記載する。

症例 1 75 歳 男 慢性気管支炎急性増悪

かなり以前から咳嗽喀痰が出発していた。約 2 週間前から粘膿性痰の増加、37°C 内外の微熱が持続していた。T-3262 投与により直ちに解熱、約 1 週間後喀痰非膿性となり、有効と判定した。起炎菌は不明であった。

症例 2 60 歳 女 慢性気管支炎急性増悪

高血圧症、リュウマチ様関節炎を基礎疾患にもつ患者。約 1 年 3 ヶ月前肺炎に罹患し、以後ときどき咳嗽喀痰を訴えていた。数日前から膿性痰増加したため T-3262 を投与した。T-3262 投与後喀痰は次第に減少し、約 1 週間後には粘膿性に、2 週間後には粘液性となり、有効と判定した。T-3262 投与前の喀痰細菌検査が手違いで実施されず、起炎菌を確認し得なかった。本症例に於て、T-3262 投与 2 週間後の尿検査で、沈渣に赤血球を多数認めたが、T-3262 投与終了 1 週間後には正常化した。なお、顕微鏡的血尿出現時、尿中に T-3262 の結晶析出はみられなかった。

症例 3 60 歳 女 慢性気管支炎急性増悪

症例 2 と同一患者である。上記 T-3262 投与後感染症状なく経過していたが、約 5 週間後、再び膿性痰が増加し、以後約 2 週間膿性痰が持続し、喀痰から *P. aeruginosa* を分離したため再度 T-3262 投与を行った。T-3262 投与によって喀痰減少し、粘液性となり、2 週間後には喀痰は完全に消失し、有効と判定した。喀痰消失のため *P. aeruginosa* も消失したものと判断したが、T-

3262 投与中止 1 週間後には再び喀痰より *P. aeruginosa* が分離された。この第 2 回目の T-3262 投与に際して、尿中赤血球の出現はみられなかった。

症例 4 64 歳 女 慢性気管支炎急性増悪

約 2 年前から咳嗽喀痰が持続し、ときどき増悪を反復していた。約 2 週間前から膿性痰が増加したため T-3262 を投与した。T-3262 投与により喀痰量減少し、1 週間後に粘液性となり、有効と判定した。T-3262 投与前、喀痰より *H. influenzae* と *K. pneumoniae* を分離したが、T-3262 投与によって消失した。

症例 5 60 歳 男 慢性気管支炎急性増悪

約 20 年前から慢性気管支炎持続し、膿性～粘膿性痰が持続していた。昭和 61 年 5 月 ofloxacin (OFLX) 投与によって喀痰は粘液性に改善していたが、9 月はじめから膿性痰を喀出するようになり T-3262 を投与した。T-3262 投与によって 1 週間後には喀痰非膿性となり、有効と判定した。喀痰中 *S. aureus* も T-3262 投与によって消失した。

症例 6 68 歳 女 感染を伴った気管支拡張症

かなり以前から感染増悪を反復している気管支拡張症患者である。約 2 週間前から膿性痰が増加し、胸部ラ音も増加した。発熱なし。T-3262 投与により喀痰減少、非膿性化がみられた。T-3262 投与 10 日後には喀痰が全く消失したため、起炎菌の *P. aeruginosa* は消失したものと判断した。

症例 7 68 歳 女 感染を伴った気管支拡張症

症例 6 と同一患者である。上記 T-3262 投与約 2 ヶ月後再び膿性痰が増加し、呼吸困難も出現した。T-3262 投与により 2 週間後には喀痰は完全に消失したため有効と判定し、起炎菌の *S. aureus* も消失したものと判定した。

症例 8 59 歳 女 感染を伴った肺気腫

4～5 日前から咳嗽膿性痰が出現、37.5°C 内外の発熱も加わったため T-3262 を投与した。T-3262 投与後喀痰量減少し、1 週間後には粘液性痰に改善がみられたが、食欲不振、悪心出現のため 9 日間で T-3262 投与を中止した。T-3262 投与中止により 2 日後には食欲不振、悪心は消失した。T-3262 投与中止時喀痰消失していたため臨床的には有効、起炎菌の *K. oxytoca* も消失したと判断した。

症例 9 42 歳 男 感染を伴った気管支喘息

15 歳頃から気管支喘息が持続し、ときどき感染症状を合併していた。約 1 カ月前から膿性痰が増加し、呼吸困難も増強したため、T-3262 を投与した。T-3262 投与 1 週間後には喀痰は粘液性に改善し、CRP も (+)→(-) と改善したため有効と判断した。喀痰中 *H. influe-*

Table 2. Laboratory findings before and after administration of T-3262

| Case No. | Before After | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | WBC ($/\text{mm}^3$) | Eosino (%) | GOT (KU) | GPT (KU) | ALP (KA-U) | BUN (mg/dl) | Creatinine (mg/dl) |
|----------|-----------------|--------------------------------------|--------------|---------------------------|---------------|-------------|-------------|---------------|----------------|-----------------------|
| 1 | Before | 452 | 11.5 | 6,700 | 2 | 21 | 8 | 5.0 | 12 | 1.1 |
| | After | 431 | 10.6 | 7,400 | 11 | 24 | 11 | 4.3 | 9 | 0.9 |
| 2 | Before | 435 | 12.6 | 4,000 | 3 | 16 | 7 | 5.7 | 20 | 0.7 |
| | After | 424 | 12.6 | 6,000 | 5 | 14 | 7 | 5.7 | 21 | 0.8 |
| 3 | Before | 486 | 13.0 | 6,600 | 1 | 15 | 8 | 5.9 | 16 | 0.8 |
| | After | 444 | 12.9 | 6,200 | 0 | 14 | 4 | 5.6 | 19 | 0.8 |
| 4 | Before | 402 | 12.2 | 7,000 | 2 | 15 | 11 | 5.5 | 10 | 0.8 |
| | After | 404 | 12.2 | 4,200 | 1 | 24 | 17 | 6.3 | 11 | 0.7 |
| 5 | Before | 484 | 14.4 | 5,000 | 1 | 13 | 8 | 5.3 | 10 | 0.9 |
| | After | 500 | 14.9 | 4,900 | 2 | 12 | 8 | 5.8 | 13 | 0.9 |
| 6 | Before | 448 | 13.5 | 8,700 | | 23 | 8 | 6.2 | 10 | 0.8 |
| | After | | | | | | | | | |
| 7 | Before | 427 | 12.7 | 5,900 | 1 | 16 | 7 | 5.1 | 12 | 0.8 |
| | After | 456 | 13.0 | 6,600 | 9 | 22 | 9 | 5.8 | 11 | 0.9 |
| 8 | Before | 453 | 14.2 | 6,100 | 0 | 15 | 9 | 5.2 | | |
| | After | 405 | 13.0 | 5,000 | 0 | 18 | 7 | 4.7 | 15 | 1.1 |
| 9 | Before | 436 | 14.6 | 4,900 | 2 | 44 | 29 | 7.6 | 10 | 0.9 |
| | After | | | | | 55 | 33 | 6.6 | 12 | 0.8 |
| 10 | Before | 456 | 13.8 | 9,300 | 2 | 14 | 7 | 3.5 | 13 | 1.0 |
| | After | 447 | 14.2 | 5,200 | 1 | 15 | 10 | 3.6 | 16 | 1.1 |
| 11 | Before | 365 | 10.1 | 10,000 | 1 | 28 | 23 | 18.6 | 13 | 0.8 |
| | After | 367 | 10.5 | 9,300 | 0 | 86 | 73 | 24.7 | 10 | 0.7 |

nzae も T-3262 投与によって消失した。

症例 10 55 歳 男 肺炎

約 10 日前から咳嗽、粘膿性痰、頭痛が持続し、近医にて治療を受けたが軽快せず受診した。来院時、37.5°C の発熱、胸部レ線像で右下野に浸潤影を認め肺炎と診断した。T-3262 投与により解熱し、胸部レ線像の改善、CRP の陰性化を認め、有効と判定した。T-3262 投与前喀痰から *S. pneumoniae* を分離したが T-3262 投与後喀痰消失し、起炎菌も消失したものと判断した。

症例 11 48 歳 男 肺化膿症

約 2 ヶ月前から食欲不振が持続、約 2 週間前から 38°C 内外の弛張熱が持続し、近医で胸部レ線撮影の結果異常陰影の存在を指摘された。1 日 10 ml 前後の粘液性痰を喀出していた。本院受診時体温 38°C、胸部レ線像で右上野に浸潤影を認めた。CRP 5(+), 赤沈 1 時間値 160 mm, 喀痰から *H. influenzae* と *K. pneumoniae* を分離した。T-3262 投与を行ったが、発熱持続し、CRP、赤沈値の改善もみられなかったため無効と判定した。喀痰中の *H. influenzae* は T-3262 投与により消失したが、*K. pneumoniae* は T-3262 投与後も持続して分離された。本症例は、T-3262 投与中止後 cefmetazole (CMZ)

の投与を行ったが無効、後日、組織学的に肺癌の存在が確認された。

以上、11 例について、T-3262 投与前後に実施した臨床検査成績は Table 2 に示したとおりである。好酸球数が、症例 1 において T-3262 投与前 2% から T-3262 投与後 11% (白血球数 7,400/mm³)、症例 7 において T-3262 投与前 1% から T-3262 投与後 9% (白血球数 6,600/mm³) と軽度の増加を認めた。また、症例 11 で、GOT、GPT がそれぞれ、28 U→86 U、23 U→73 U と増加したが、T-3262 投与中止 10 日後には、GOT 32 U、GPT 43 U と改善が認められた。なお、ALP が T-3262 投与前から 18.6 U と高値を示し、T-3262 投与後 24.7 U と上昇し、T-3262 投与中止 10 日後 27.8 U にまでさらに上昇を示したが、基礎疾患の肺癌と関係があるものと考えられた。また、前述のように、症例 2 において一過性の顕微鏡的血尿が認められたが投与終了後消失した。症例 8 (1 回 300 mg 宛 1 日 2 回投与例) において、前述のように食欲不振、悪心の副作用がみられた以外、T-3262 投与にとまらぬ自覚的異常反応は認められなかった。

III. 総括ならびに考案

T-3262 は、*in vitro* 抗菌活性、動物における感染防御効果が既存の同系合成抗菌剤に比較して優れていることを特長とした新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である。

今回、この T-3262 を 11 例の呼吸器感染症患者に対して、1 回 150 mg または 300 mg 宛 1 日 2 回、7~14 日間経口投与し、有効性と安全性の検討を実施した結果、肺化膿症の 1 例を除いて、他の 10 例はすべて有効（有効率 90.9%）の優れた臨床効果が認められた。また、細菌学的効果も、臨床的に無効であった 1 例に於いて、*H. influenzae* と *K. pneumoniae* のうち、*K. pneumoniae* が残存した以外、*S. pneumoniae* 1 株、*S. aureus* 2 株、*H. influenzae* 3 株、*K. pneumoniae* 1 株、*K. oxytoca* 1 株、*P. aeruginosa* 2 株はすべて T-3262 投与によって除菌された。おな、臨床的に無効で、起炎菌の一部が残存した 1 例は、T-3262 投与中止後使用した cefmetazole によっても改善がみられず、後日胸部陰影の大部分は肺癌によるものであることが判明した症例で、抗菌薬の薬効評価の対象症例として必ずしも適切な症例ではなかったと考えられた。この無効の症例 11 以外はすべて軽症例ではあったが、上記のように臨床的にも細菌学的にも満足すべき成績が得られ、本剤の抗菌力の強さを反映した成績と考えられた。

安全性にかんしては、好酸球増多を 2 例に、GOT・GPT 上昇を 1 例に、顕微鏡的血尿を 1 例に認めたが、いずれも軽度で一過性であった。これら以外、本剤投与に起因したと考えられる臨床検査値の異常化は認められなかった。

T-3262 は水にほとんど溶けないという溶解度の低さと関連して、ラットおよび犬を用いた亜急性、慢性毒性試験において、大量投与群で腎尿管腔あるいは尿中に結晶の析出が認められており¹⁾、ヒトに投与した場合においても、この点についての注意が必要と考えられた。今回顕微鏡的血尿を認めた症例を含め、T-3262 を投与

した全例において、T-3262 投与にともなって、尿中に T-3262 の結晶析出は認められず、本薬剤の臨床第 I 相試験²⁾においても排尿直後の尿中には T-3262 の結晶析出が認められてはいないことから、今回認められた顕微鏡的血尿が、尿管での T-3262 結晶析出にともなった腎障害によるものとはいえないが、T-3262 投与を中止した後に血尿も消失したことで、また、血尿を招来する原因が他に認められないことより、症例 2 において認められた顕微鏡的血尿と T-3262 投与との関連を否定することは困難と考えられた。ちなみに、ciprofloxacin を 1 回 500 mg 宛 1 日 2 回と、かなり大量投与された cystic pulmonary fibrosis の *P. aeruginosa* 感染患者において、ciprofloxacin 投与 1 カ月後に赤血球円柱とともに無症候性血尿が出現し、投与中止 5 日後には消失したとの報告（この場合も尿中結晶析出は認められていない³⁾）も見られるので、ピリドンカルボン酸系抗菌剤の使用に当たっては、尿所見にも注意する必要があるものと考えられた。

自他覚的異常反応としては、1 例において食欲不振と悪心が認められたのみであった。

食欲不振、悪心の副作用が認められた 1 例は 1 回 300 mg 宛 1 日 2 回投与例であり、1 回 150 mg 宛 1 日 2 回投与例においても上記の有効性が認められたことより、すくなくとも軽症例における投与量は、1 回 150 mg 宛 1 日 2 回が適切ではないかと考えられた。

（本論文の要旨は第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した）。

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
- 2) 中島光好、植松俊彦、金丸光隆、保田 隆、渡辺泰雄、田井 賢：T-3262 の臨床第 I 相試験。Chemotherapy 36 (S-9) : 158~180, 1988
- 3) GARLAND F, TÄUBER MG, JOOS B, OELZ O, LÜTHY R : Ciprofloxacin-induced hematuria. Case Report. Infection 13 : 177~178, 1985

CLINICAL STUDY ON T-3262

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE,
AKIHITO MURATA, SHINICHI TANIZAWA, KAZUO SAKAMOTO,
AKIRA TAHARA and YOSHIO KAWASE
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
1-2-31 Sakaigawa, Nishi-ku, Osaka 550, Japan

T-3262, a new pyridone-carboxylic acid antibacterial agent, was administered orally to patients with respiratory tract infection for the evaluation of its clinical efficacy and safety, and the following results were obtained.

T-3262 was administered orally to 11 patients with acute exacerbation of chronic bronchitis (5), infected bronchiectasis(2), infected pulmonary emphysema(1), infected bronchial asthma(1), pneumonia (1) and lung abscess (1), at a dose of 150 or 300 mg twice a day for 7-14 days after meals. In one case of lung abscess complicating lung cancer, no clinical efficacy was observed, but in all other 10 cases effective clinical results were obtained.

In 9 patients the causative organisms were isolated *S. pneumoniae* (1 strain), *S. aureus* (2), *H. influenzae* (3), *K. pneumoniae* (2), *K. oxytoca* (1) and *P. aeruginosa* (2). Bacteriologically, all strains were eradicated by the administration of T-3262, with the exception of one strain of *K. pneumoniae*.

As side effects, anorexia and nausea were observed in one case receiving the 300 mg dose. As clinical laboratory abnormalities, eosinophilia in 2 cases, elevation of GOT/GPT in 1 and microscopic haematuria in 1 were observed.