

T-3262 の基礎的・臨床的研究

—主として吸気器感染症における有用性の検討—

二木 芳人**・田坂 佳千・中島 正光
 築山 邦規・中川 義久・日野 二郎
 渡辺 正俊・矢木 晋・川根 博司
 副島 林造

川崎医科大学呼吸器内科*

(** : 現 Infectious Disease Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center
 1275 York Avenue, New York, New York 10021, USA)

新しい pyridone-carboxylic acid 系合成抗菌剤 T-3262 について基礎的、臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1) *Staphylococcus aureus* については本剤の MIC のピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ で, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFEX) に勝るものであった。*Escherichia coli* については OFLX と同等で CPFEX には勝る成績であった。*Proteus mirabilis* では OFLX, CPFEX に劣るが, *Klebsiella*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* では CPFEX と同等で OFLX には勝っていた。

2) *Chlamydia psittaci* に対する T-3262 の MIC は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ で, minocycline (MINO) と同等で, erythromycin (EM), CPFEX, OFLX には勝っていた。*Chlamydia trachomatis* では 0.05~0.1 $\mu\text{g/ml}$ の MIC で MINO にはやや劣るが他剤には勝るものであった。

3) 呼吸器感染症 27 例を対象に本剤を 1 日 225~600 mg, 分 2 もしくは分 3 で 3~14 日間投与した結果, 効果判定可能症例 25 例での有効率は, 著効 1 例, 有効 18 例, やや有効 4 例, 無効 2 例の 76.0% であった。

副作用は 27 例中 4 例に認めた。その内訳は不眠および食思不振, 腹部膨満, 前胸部痠痒感, 咳嗽各 1 例である。また, 2 例で軽度の Transaminase 上昇, 1 例で LDH の軽度上昇がみられた。

以上の結果, T-3262 は急性および慢性呼吸器感染症に有用な薬剤と考えられた。

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, クラミジア抗菌力

T-3262 は富山化学工業 (株) 総合研究所で開発された新しい経口 pyridone-carboxylic acid 系合成抗菌剤で, Fig. 1 に示す構造を有する。本剤はグラム陽性, 陰性菌に幅広い抗菌活性を示すが, 特に従来の同系薬剤が比較的活性の低かった *Streptococcus pneumoniae* や *Streptococcus pyogenes* などの連鎖球菌群にも勝れた抗菌力を示し, その他 *Staphylococcus aureus* や *Pseudomonas aeruginosa* を代表とするブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌あるいは *Chlamydia* などにも既存の薬剤を上まわる抗菌活性を示すとされている¹⁾。

第一相試験において吸収性や安全性も満足すべき成績が報告されており¹⁾, 今回我々もこの T-3262 について, 各種臨床分離菌および *Chlamydia* に対する抗菌力を測定し, さらに呼吸器感染症患者 27 例を対象としてその臨床効果ならびに安全性を検討したので以下にその

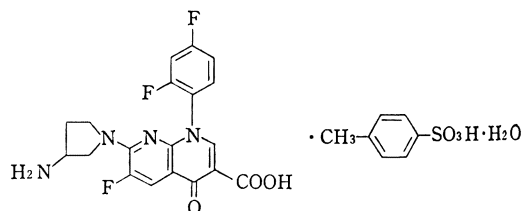


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

成績を報告する。

I. 実験方法

1) 抗菌力 (一般細菌)

使用菌株は標準菌株 *S. aureus* 209 P JC-1 株, TERAJIMA 株, *Escherichia coli* NIHJ JC-2 株, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 27736 株および教室保存の臨床分

離株 *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Serratia marcescens* 各 50 株, *Proteus mirabilis* 47 株, *P. aeruginosa* 49 株, *Pseudomonas cepacia* 9 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 50 株である。CIM の測定は日本化学療法学会標準法に従って、平板希釈法で行い、接種菌量は 10^8 cells/ml とした。同時に ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) の MIC を測定し比較検討した。

2) *Chlamydia* に対する抗菌力

使用株は *Chlamydia psittaci* の標準株 MP 株および患者飼育鳥より分離した IZAWA, NOSE, YOKOYAMA 株の 3 株。 *Chlamydia trachomatis* は標準株 E および L₂ 株を用いた。

Culture dish well 内の 10% 牛胎仔血清 (FCS) 含有 Eagles MEM 培地で培養した単層 McCoy 細胞に、各々 $10^7 \sim 10^8$ inclusion forming unit/ml の *Chlamydia* を接種し、*C. psittaci* は 3~6 時間の静置吸着、*C. trachomatis* は $600 \times g$ で 1 時間の遠心吸着を行って感染

を成立させた。

感染後、各 well 内へ 2% FCS 含有 Eagles MEM 培地で濃度調整した抗生物質を添加し、*C. psittaci* は 37°C, 5% CO₂ インキュベーター内で 30~48 時間、*C. trachomatis* は 35°C, 5% CO₂ インキュベーター内で 48 時間の培養後、細胞をエタノールで固定し、*C. psittaci* はギムザ染色、*C. trachomatis* はヨード染色で染色し、顕微鏡下で封入体形成の有無を確認し、封入体形成のみられない最小薬剤濃度を MIC と判定した。

同時に minocycline (MINO), erythromycin (EM), norfloxacin (NFLX), OFLX, CPFX の MIC を測定し、比較検討した。

3) 臨床的検討

対象は、1986 年 8 月から 1987 年 8 月までに川崎医科大学呼吸器内科を受診した 27 症例で、男性 15 例、女性 12 例、年齢は 18 歳~74 歳、平均 57.3 歳であった。

Table 1. Susceptibility of T-3262 and related drugs against clinical isolates

Organism	Drugs	No. of strains tested	MIC ($\mu g/ml$)											
			≤ 0.025	0.05	0.1	0.18	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	$25 \leq$	
<i>S. aureus</i>	T-3262	50	23	25		1			1					
	OFLX					29	18	2			1			
	CPFX				2	34	6	6	1		1			
<i>E. coli</i>	T-3262	50	48			1		1						
	OFLX		47	1		1	1							
	CPFX		4	34	10		1	1						
<i>Klebsiella</i> sp.	T-3262	50	4	37	4	3	1			1				
	OFLX		3	1	22	15	4	3	1			1		
	CPFX		15	25	3	4	1	1		1				
<i>S. marcescens</i>	T-3262	50	2	11	31	5		1						
	OFLX			1	11	33	4	1						
	CPFX			13	34	2	1							
<i>P. mirabilis</i>	T-3262	47		1	7	33	3	3						
	OFLX			3	26	16	2							
	CPFX		20	21	5	1								
<i>P. aeruginosa</i>	T-3262	49	2	4	6	15	9	8	1	4				
	OFLX				2	3	3	10	16	8	3	4		
	CPFX			4	5	19	12	3	3	3				
<i>P. cepacia</i>	T-3262	9				4		2		3				
	OFLX						1	2	2	4				
	CPFX				1			4	3	1				
<i>A. calcoaceticus</i>	T-3262	50	16	27	6	1								
	OFLX			1	8	23	12	3	1					
	CPFX			2	4	16	19	6	2	1				

全例外来症例で、疾患の内訳は急性扁桃炎2例、肺炎3例、肺化膿症1例、慢性気管支炎10例、慢性副鼻腔気管支炎2例、びまん性汎細気管支炎2例、肺気腫1例、感染を伴った喘息1例および気管支拡張症の増悪5例のいずれも呼吸器感染症であった。

T-3262 は1回 150 mg の1日3回もしくは1回 150~300 mg の1日2回の食後内服とし、3~14日間投与した。

臨床効果は発熱、咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの臨床症状、胸部X線所見、赤沈値、CRP 値、白血球数の正常化ないしは改善の程度ならびに起炎菌の消失の有無により、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) の4段階に判定した。

さらに本剤投与中の自覚症状、投与前後の臨床検査成績を検討し、安定性についても評価した。

II. 成績

1) 抗菌力 (一般細菌)

S. aureus 209 P JC-1 株, TERAJIMA 株, *E. coli* NIHJ JC-2 株, *K. pneumoniae* ATCC 27736 株に対する T-3262 の MIC は各々 0.025, <0.025, <0.025, 0.025 $\mu\text{g/ml}$ であった。

各種臨床分離株の成績は Table 1 に示した。*S. aureus* 50株 では T-3262 は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 48 株, 96% の発育を阻止し, OFLX, CPFX に2~3段階勝る成績であった。

E. coli についても本剤の MIC のピークは 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下で, OFLX と同様, CPFX には1~2段階勝っていた。

Klebsiella, *S. marcescens* 各 50 株でも MIC のピークは 0.05, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で OFLX より勝れ, CPFX とは同等であった。

P. mirabilis については T-3262 の MIC は 0.05~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークは 0.18 $\mu\text{g/ml}$ で他剤に2~3段階劣っていた。

P. aeruginosa 49 株では MIC は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布を示し, CPFX とほぼ同等の成績で

Table 3. Susceptibility of T-3262 against *Chlamydia trachomatis*

Drug \ Strain	E	L ₂
T-3262	0.1	0.05
CPFX	1.56	0.78
OFLX	0.78	0.39
NFLX	12.5	12.5
EM	0.78	1.56
MINO	<0.025	<0.025

(McCOY Cells) $10^7 \sim 10^8$ IFU/ml

あった。

P. cepacia では 0.18~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の分布がみられ, *A. calcoaceticus* では MIC のピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ で OFLX, CPFX に2~3段階勝っていた。

2) *Chlamydia* に対する抗菌力

C. psittaci に対する T-3262 の MIC は Table 2 に示す如く, いずれも 0.025 $\mu\text{g/ml}$ であり, MINO とほぼ同等の強い活性を示し, EM や OFLX, CPFX には4段階以上勝る成績であった。*C. trachomatis* でも E株で 0.1 $\mu\text{g/ml}$, L₂ 株で 0.05 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し, MINO には若干劣るが, 他剤には同じく3~4段階以上勝っていた (Table 3)。

3) 臨床的検討

T-3262 投与症例の年齢, 性, 診断名, 起炎菌, 投与量ならびに細菌学的, 臨床的效果を Table 4 に示した。

症例 1, 2 の急性扁桃炎の2例は, いずれも咽頭培養で起炎菌を明らかにできなかったが, 前者では1日 450 mg, 6日間の投与で有効であった。しかし後者は扁桃の発赤, 腫脹の局所所見も改善せず, 38°C 台の発熱も持続のため無効と評価した。本剤はその後 MINO の投与で改善を得た。

症例 3~5 の肺炎は, 1例で1回 150 mg, 1日3回, 2例で1回 300 mg 1日2回の投与としたが, 著効 1, 有効 2 の 100% の有効率であった。ただ症例 3 では T-

Table 2. Susceptibility of T-3262 against *Chlamydia psittaci*

Drug \ Strain	MP	Izawa	Nose	Yokoyama
T-3262	0.025	0.025	0.025	0.025
CPFX	0.39	0.39	0.39	0.18
OFLX	0.78	0.78	0.78	0.78
NFLX	3.13	3.13	3.13	3.13
EM	1.56	1.56	N.T.	N.T.
MINO	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025

(McCOY Cells) $10^7 \sim 10^8$ IFU/ml

Table 4-1. Clinical efficacy of T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying diseases	Isolated organism	Dose Duration	Evaluation		Side effects
							Bacteriological	Clinical	
1 M.N.	46 F	Acute tonsillitis	Mild	Old pul. tuberculosis	N.F.	150 mg×3×6 days	Unknown	Good	Itching of anterior chest wall
2 M.F.	26 F	Acute tonsillitis	Mild	None	N.F.	150 ×3×3	Unknown	Poor	(-)
3 T.M.	72 M	Pneumonia	Mild	None	<i>X. maltophilia</i>	150 ×3×4 150 ×2×8	Unknown	Good	Anorexia Insomnia
4 T.I.	28 M	Pneumonia	Moderate	None	<i>H. parainfluenzae</i>	300 ×2×14	Unknown	Good	(-)
5 K.M.	69 M	Pneumonia	Moderate	COPD	N.F.	300 ×2×7	Unknown	Excellent	(-)
6 K.K.	58 M	Pulmonary abscess	Moderate	Lung cancer	N.D.	150 ×3×5	Unknown	Fair	(-)
7 K.M.	55 M	Chronic bronchitis	Mild	None	N.F.	150 ×3×14	Unknown	Good	(-)
8 T.Y.	61 M	Chronic bronchitis	Mild	Asthma giant bullae	N.F.	150 ×3×7	Unknown	Good	(-)
9 T.Y.	61 M	Chronic bronchitis	Mild	Asthma giant bullae	N.F.	150 ×3×13	→ <i>S. pneumoniae</i>	Good	(-)
10 Y.I.	67 F	Chronic bronchitis	Mild	Old pul. tuberculosis	<i>S. aureus</i>	150 ×2×10	Eradicated	Good	(-)
11 M.H.	72 M	Chronic bronchitis	Mild	None	<i>H. influenzae</i>	150 ×3×4	Unknown	Good	(-)
12 K.O.	72 M	Chronic bronchitis	Mild	Chronic sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	150 ×3×14	→ <i>S. pneumoniae</i>	Fair	(-)
13 K.O.	72 M	Chronic bronchitis	Mild	Chronic sinusitis	<i>P. fluorescens</i>	150 ×2×14	Eradicated	Good	(-)
14 E.I.	57 F	Chronic bronchitis	Mild	Pemphigus vulgaris	N.F.	150 ×2×6	Unknown	Good	(-)

N.F.: normal flora, N.D.: not done

Table 4-2. Clinical efficacy of T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying diseases	Isolated organism	Dose Duration	Evaluation		Side effects
							Bacteriological	Clinical	
15 K.O.	68 F	Chronic bronchitis	Mild	Pulmonary mycobacteriosis	N.F.	150 mg × 2 × 7 day	Unknown	Good	(-)
16 Y.O.	64 F	Chronic bronchitis	Moderate	Respir. failure Heart failure	<i>H. parainfluenzae</i>	150 × 3 × 11	Unknown	Good	Abdominal fullness
17 T.T.	55 M	Chronic sino-bronchitis	Mild	Chronic hepatitis	Aerobic GPC	150 × 2 × 11	Eradicated	Good	(-)
18 Y.K.	61 F	Chronic sino-bronchitis	Moderate	COPD	<i>H. influenzae</i>	150 × 3 × 7	Eradicated	Good	(-)
19 A.M.	73 F	Diffuse panbronchiolitis	Mild	None	<i>S. pneumoniae</i>	150 × 2 × 1 75 × 3 × 2	Eradicated	Good	Cough
20 T.H.	63 F	Diffuse panbronchiolitis	Moderate	None	<i>P. aeruginosa</i>	150 × 3 × 7	Persisted	Fair	(-)
21 N.T.	74 M	Pulmonary emphysema	Moderate	Respir. failure	<i>Flavobacterium</i> sp.	150 × 3 × 14	Eradicated	Good	(-)
22 T.S.	68 M	Asthma with infection	Mild	Liver cirrhosis	N.F.	150 × 3 × 7	Unknown	Unevaluable	(-)
23 H.Y.	30 F	Bronchiectasis	Mild	None	N.F.	150 × 3 × 7	→ Aerobic GPC	Poor	(-)
24 K.S.	20 M	Bronchiectasis	Mild	None	N.D.	150 × 3 × 7	Unknown	Unevaluable	(-)
25 T.Y.	64 F	Bronchiectasis	Mild	None	<i>P. aeruginosa</i>	150 × 3 × 14	Persisted	Good	(-)
26 T.A.	73 F	Bronchiectasis	Mild	None	<i>H. influenzae</i> <i>Klebsiella</i>	150 × 3 × 7	Eradicated	Fair	(-)
27 K.S.	18 M	Bronchiectasis	Moderate	None	<i>P. aeruginosa</i>	150 × 3 × 7	Persisted	Good	(-)

N.F. : normal flora, N.D. : not done

3262 服用開始後、翌日より食思不振、2日目より不眠の訴えがあり、いずれも軽度であったが4日目より本剤の投与量を減量(150 mg, 1日2回)し、その後これらの症状は速やかに消失している。本剤の副作用と考えられた。

症例6の肺化膿症は、T-3262 1日450 mg で5日間治療した結果、解熱、CRP 値の改善は得られたが、胸部X線、赤沈値、白血球数などは不変であり、結局入院治療に至り、本剤の評価はやや有効にとどめた。入院後、肺癌の存在も確認され、当初から注射剤による治療が適応であったと考えられる症例であった。

症例7~16の慢性気管支炎の10例および症例17, 18の慢性副鼻腔気管支炎の2例では、本剤1日300~450 mg の投与で、有効11、やや有効1の優れた成績が得られている。やや有効の1例(症例12)は、*P. aeruginosa* による感染増悪例で、本剤1日450 mg 14日間の治療で症状は改善したが十分でなく、投与後の喀痰より *S. pneumoniae* が 10^8 コ認められたためやや有効と評価した。その他、症例9でも、臨床効果は有効であったが、投与後の喀痰中に *S. pneumoniae* の出現を認めていた。

症例19, 20のびまん性汎細気管支炎例は、各々 *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* が起炎菌であったが、いずれも本剤投与で臨床的には有効であった。症例19は本剤1回150 mg 2回内服後、刺激性的咳嗽の増強がみられ、患者自身が感染による咳嗽とは異質であり、薬剤性であると強く主張し、自ら1回量を75 mg に減量し2日間服用を続けたが、同様の傾向がみられるとして3日で中止している。

症例21の肺炎腫の二次感染は、喀痰より *Flavobacterium* sp. が検出されていたが、本剤1日450 mg 14日間の投与で菌消失し、自覚的症狀の改善も明らかで有効と考えられた。

症例22は、下気道感染を伴った喘息であったが、細菌感染の明らかな根拠に乏しく、臨床効果判定からは除外した。

症例23~27の気管支拡張症の感染増悪例は、症例24と同じく細菌感染の根拠に乏しいために判定からは除外したが、他は有効2、やや有効1、無効1の結果であった。有効の2例はいずれも *P. aeruginosa* による感染例であったが、臨床効果に反して菌はいずれも存続していた。逆にやや有効の症例26は、*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* は消失したが、自覚症状の改善が不十分であった。

以上27例中効果判定可能の25例での総合有効率は、著効1例、有効18例、やや有効4例、無効2例の76.0%であった(Table 5)。

副作用は27例中4例にみられた。内訳は症例1での前胸部痒痒感、症例3の食思不振、不眠、症例16での腹部膨満および症例19の咳嗽であるが、いずれも軽度、一過性で、本剤の減量あるいは投与中止で速やかに改善をみている。

Table 6には本剤使用前後の臨床検査成績を示した。症例2でLDHの軽度上昇、症例3でGOTの軽度上昇、症例12でGOT, GPTの軽度上昇を認めたが、それ以外に本剤によると思われる異常変動はみられなかった。症例22での好酸球増多および肝機能障害は、各々喘息および肝硬変症にもとづくものである。

III. 考 察

NFLX以降、相次いで開発された新しい pyridone-carboxylic acid 系合成抗菌剤は、現在既に各科領域において広く使用されており、一時代を築きつつあるものと考えられる²⁾。呼吸器感染症においても、*S. aureus*, *Haemophilus influenzae* あるいは *Branhamella catarrhalis* などのpenicillin や cephem 耐性菌や、従来経口剤での治療を望むべくもなかった *P. aeruginosa* 感染症

Table 5. Overall clinical efficacy of T-3262

Diagnosis	Number of cases	Evaluation				Efficacy rate
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute tonsillitis	2		1			50 %
Pneumonia	3	1	2			100 %
Pulmonary abscess	1			1		0 %
Chronic bronchitis	10		9	1		90 %
Chronic sino-bronchitis	2		2			100 %
Diffuse panbronchiolitis	2		1	1		50 %
Pulmonary emphysema	1		1			100 %
Bronchiectasis	4		2	1	1	50 %
Total	25	1	18	4	2	76.0%

Table 6. Laboratory findings of patients treated with T-3262

Case No.	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Eosino (%)		S-GPT (I.U.)		S-GOT (I.U.)		Al-Pase (I.U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	
1. M.N.	38.6	37.0	13.0	12.3	413	403	8,800	4,100	0	0	5	6	10	10	42	38	9	14	0.7	0.8	
2. M.F.	42.9	41.6	14.1	13.7	493	480	7,400	6,800	1	4	7	9	11	12	32	32	9	12	0.9	0.9	
3. T.M.	35.8	34.1	11.4	11.1	381	363	4,700	3,100	2	8	9	24	14	31	70	65	23	14	1.2	0.9	
4. T.I.	44.1	48.5	14.5	15.8	503	536	8,100	7,500	0	4	—	12	—	13	—	59	—	12	—	0.9	—
5. K.M.	38.5	38.8	12.4	12.8	428	438	6,400	5,700	0	2	7	5	8	8	91	82	13	12	0.7	0.7	
6. K.K.	35.1	36.3	11.6	12.1	347	382	11,100	10,200	3	—	42	40	19	18	98	90	11	14	0.9	1.1	
7. K.M.	44.7	43.7	14.9	14.8	483	470	5,200	6,100	12	15	14	18	16	22	55	57	15	17	0.8	1.0	
8. T.Y.	42.2	41.4	14.4	13.7	448	435	8,900	8,300	1	2	17	15	17	16	88	86	14	13	1.2	1.0	
9. T.Y.	41.8	41.5	14.8	13.8	451	441	8,000	7,700	0	0	18	14	17	17	82	78	16	14	1.1	1.1	
10. Y.I.	37.0	36.0	11.8	11.6	405	396	4,100	4,300	5	2	9	9	13	13	78	73	14	16	0.9	0.8	
11. M.H.	39.9	38.1	13.5	12.8	442	417	7,000	7,400	3	4	19	14	19	15	80	72	13	12	0.7	0.8	
12. K.O.	46.5	45.4	16.0	15.1	482	461	5,500	4,200	2	2	19	36	22	35	41	41	16	15	1.0	1.1	
13. K.O.	45.4	49.9	16.1	17.0	479	509	4,500	4,900	4	3	—	25	—	21	—	43	—	15	—	1.3	—
14. E.I.	38.2	37.7	12.7	12.6	399	392	7,800	8,800	2	0	12	11	14	13	77	75	23	24	1.2	0.9	
15. K.O.	33.9	33.1	11.3	11.0	342	340	14,700	8,800	0	1	—	11	—	15	—	50	—	17	—	0.7	—
16. Y.O.	42.2	43.3	13.3	13.1	475	480	12,300	6,300	3	5	14	20	16	18	60	58	14	13	0.7	0.7	
17. T.T.	38.5	37.5	13.0	12.3	424	406	4,700	3,900	9	7	35	34	29	27	87	76	15	18	0.8	0.8	
18. Y.K.	37.9	36.5	12.6	11.7	443	421	9,600	6,600	0	3	7	7	11	10	77	68	9	11	0.7	0.7	
19. A.M.	40.0	37.6	13.3	12.1	454	424	10,200	3,700	0	4	10	11	16	14	—	—	10	10	0.9	0.9	
20. T.H.	43.1	42.6	14.2	13.7	442	438	10,300	12,300	6	2	7	8	12	10	59	61	13	12	0.8	0.7	
21. N.T.	36.4	37.6	11.2	11.9	380	393	5,800	4,200	1	1	7	7	7	10	47	49	18	21	0.9	0.8	
22. T.S.	39.6	41.5	13.7	14.6	435	463	5,400	5,500	25	32	45	65	33	46	104	75	14	18	0.9	1.0	
23. H.Y.	39.0	37.7	12.7	12.6	430	411	6,300	7,800	1	1	7	—	13	—	40	—	11	—	0.8	—	
24. K.S.	44.0	45.3	14.5	14.8	500	504	5,300	7,000	2	4	12	10	12	14	35	34	8	9	0.8	0.9	
25. T.Y.	33.2	34.3	10.6	11.2	341	360	4,600	5,200	1	1	8	8	13	12	—	—	14	18	0.7	0.7	
26. T.A.	38.3	39.9	12.5	13.2	406	423	7,500	7,300	0	2	10	9	14	17	56	63	16	17	0.9	0.8	
27. K.S.	41.7	39.7	13.6	12.9	469	443	9,200	7,800	6	2	5	6	10	12	66	60	11	13	0.9	0.9	

にその有用性は極めて高い²⁾。

今回検討した T-3262 は、*Proteus* sp. など一部を除いてその抗菌力は既存の OFLX や CPFX と同等かそれを上まわる成績を示し、特に methicillin 耐性株を含む *S. aureus* や、従来本系統の薬剤の弱点とも考えられてきた *S. pneumoniae* や *Streptococcus pyogenes* などにも十分な抗菌活性が示されている。

さらに我々の成績でも明らかな様に *Chlamydia* に対する抗菌力も強く、特に *C. psittaci* では tetracycline にも匹敵する成績が得られていた。近年 *Chlamydia* 呼吸器感染症も注目されており、グラム陽性球菌群での勝れた抗菌活性に加えて、この点からも本剤の呼吸器感染症に対する有用性は期待し得るものと考えられる。

我々の今回の臨床成績では、グラム陽性球菌が起炎菌と確定し得たのはわずか2例のみであったが、そのいずれも菌陰性化も得られ有効であった。全国集計成績¹⁾でも *S. aureus*, *S. pneumoniae* による呼吸器感染症に各々 100, 89.2% の菌消失率が示されており注目に値する。しかし我々の症例では2例に *S. pneumoniae* の出現が認められており、T-3262 は NFLX や OFLX に比し *S. pneumoniae* に対する抗菌活性が勝れているが、矢張り本系統の薬剤を投与する際には *S. pneumoniae* の消長には注意が必要である。さらに *P. aeruginosa* 感染症では有効率 45.7%, 除菌率 22.1% と低率で、我々の成績でも4例の *P. aeruginosa* 感染症で50% の有効率と25% の除菌率にすぎない。

近年、*P. aeruginosa* の NFLX や OFLX 耐性菌の増加が話題になっているが^{2,3)}、これらが本剤にも交差耐性を示す事もその理由の1つと考えられる。しかし、*in vitro* の勝れた抗菌力からはあまりにも低い有効率、除

菌率である。本剤の 150 mg 食後服用時の最高血中濃度は、0.55 µg/ml と報告¹⁾されているが、これは OFLX 200 mg 食後服用の場合に比し、1/4~1/5 程度とやや低く、全国集計成績¹⁾の本剤の *P. aeruginosa* に対する MIC, 0.78 µg/ml を下まわっている。従って *P. aeruginosa* 感染症に対する本剤の1回投与量 150 mg はやや不足であると考えられる。幸い本剤は血中濃度半減期が約 4.5 時間と長く、この点からも1回 300 mg 1日2回投与を主に *P. aeruginosa* 感染症には適応すべきではないかと考えられる。1日 600 mg 投与例は全国で244例の検討がなされており¹⁾、副作用出現率も 4.9% と 450 mg 投与群の 3.5% に比し著差もみられないようである。

T-3262 は呼吸器感染症の主要病原体である *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* あるいは *S. aureus* に対しより強力な抗菌活性を有し、また、*Chlamydia* に対しては tetracycline に準ずる MIC を示すなど、pyridone-carboxylic acid 系合成抗菌剤の可能性をさらに高める薬剤と評価されるが、*P. aeruginosa* 感染症に対しては、さらに詳細な基礎的・臨床的検討を行う必要もあると考えられた。

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, 1987, 東京
- 2) 副島林造, 二木芳人, 渡辺正俊: 経口抗菌剤の現状と展望. *Progress in Medicine* 7(S-1): 2157~2165, 1987
- 3) 内田昌宏, 近藤俊夫, 黒川幸徳, 上田 智, 二木芳人, 副島林造: 川崎医科大学付属病院における抗生物質の使用状況と臨床分離菌の変遷. *化学療法の領域* 3(7): 94~99, 1987

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON T-3262
WITH SPECIAL REFERENCE TO
RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

YOSHIHITO NIKI*, YOSHIKAZU TASAKA, MASAMITSU NAKAJIMA,
KUNINORI TSUKIYAMA, YOSHIHISA NAKAGAWA, JIRO HINO,
MASATOSHI WATANABE, SUSUMU YAGI, HIROSHI KAWANE
and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki-shi 701-01, Japan

*Present address : Infectious Disease Service,
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

1275 York Avenue, New York, New York 10021, USA

We carried out bacteriological and clinical studies on T-3262, a new oral pyridone-carboxylic acid derivative and obtained the following results.

1) The peak MIC of T-3262 against *S. aureus* was 0.05 $\mu\text{g/ml}$, which was superior to those of OFLX and CPF. The antibacterial activity against *E. coli* was almost equal to those of OFLX and CPF. Except *P. mirabilis*, MICs of T-3262 against Gram-negative bacteria, such as *Klebsiella*, *S. marcescens* or *P. aeruginosa*, were almost equal to those of CPF and superior to those of OFLX.

2) The MIC of T-3262 against some strains of *C. psittaci* was 0.025 $\mu\text{g/ml}$, which was almost equal to that of MINO, and superior to those of EM, OFLX and CPF. MICs against *C. trachomatis* were also as low as 0.05-0.1 $\mu\text{g/ml}$.

3) T-3262 was administered to 27 patients with respiratory tract infection at a daily dose of 225-600 mg, b. i. d. or t. i. d., for 3-14 days, and clinical efficacy was evaluated in 25 cases. The efficacy rate was 76.0% (Excellent 2, Good 17, Fair 4 and Poor 2).

4) As side effects, anorexia and insomnia, itching of the anterior chest wall, abdominal fullness and cough were noted in one case each; and, as abnormal laboratory findings, slight elevation of liver enzymes (GOT, GPT, LDH) in 3 cases.