

## T-3262 に関する基礎的・臨床的研究

賀来満夫・井上祐一・山下京子・増本英男・石黒美矢子  
 増山泰治・道津安正・須山尚史・林敏明・河野茂  
 山口恵三・広田正毅・原耕平  
 長崎大学医学部第二内科学教室\*

佐々木豊裕・餅田親子・菅原和行・臼井敏明  
 長崎大学医学部附属病院検査部

渡辺講一・堤恒雄  
 長崎市立成人病センター

小田敏郎・大田迪祐・中村功  
 山口県立中央病院内科

力竹輝彦・元永博子・石崎驥  
 五島中央病院内科

新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 について、基礎的および臨床的検討を行い次の結果を得た。

1) 抗菌力：標準株 30 株と 16 菌種 530 株について、MIC 2000 を用いたマイクロブイヨン希釈法にて、Pipemidic acid (PPA), Norfloxacin (NFLX), Ofloxacin (OFLX), Enoxacin (ENX), Ciprofloxacin (CPF), を対照薬として、本剤の最小発育阻止濃度を測定した。本剤は多くの菌種に対して極めて優れた抗菌活性がみられ *Staphylococcus aureus* では OFLX, ENX よりも 4~6 管, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* などでは CPF より 1~3 管, OFLX より 2~4 管優れた抗菌活性が認められた。また、グラム陰性桿菌では、検討した 10 菌種のうち、*Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* を除く 8 菌種に対して本剤が最も優れた抗菌活性を示した。特に *Acinetobacter anitratus* に対する MIC のピーク値は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  であり、0.39  $\mu\text{g/ml}$  で全株の発育が阻止されていた。*Mycoplasma pneumoniae* 標準株及び臨床分離株に対する MIC は 0.313~0.625  $\mu\text{g/ml}$  で、CPF よりも 1 管優れていた。

2) 臨床効果および副作用：呼吸器感染症 17 例（肺炎 6 例，慢性気管支炎 7 例，びまん性汎細気管支炎 3 例，急性気管支炎 1 例）および腸管感染症 3 例（赤痢）の計 20 例を対象とし、本剤の臨床効果と副作用について検討した。著効 3 例，有効 13 例，やや有効 3 例，判定不能 1 例で、全体の有効率は 84.2% であった。

本剤投与による自・他覚的所見および検査値の異常は見られず、副作用は認められなかった。

**Key words** : T-3262, ピリドンカルボン酸系抗菌剤, 抗菌力, 呼吸器感染症, 腸管感染症

T-3262 は富山化学工業(株)総合研究所で開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤である。その化学構造は、Fig. 1 に示したように、基本骨格である 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および 3-アミノピロリジニル基を、4,6 位にそれぞれオキソおよびフッ素を有するパラトルエンスルホン酸塩で

ある。本剤はグラム陽性菌および陰性菌、嫌気性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトルを有し、強い抗菌力を示し、特に *S. 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*, *B. fragilis* に対して従来のニューキノロン系抗菌剤より強い抗菌力を示すことが報告されて

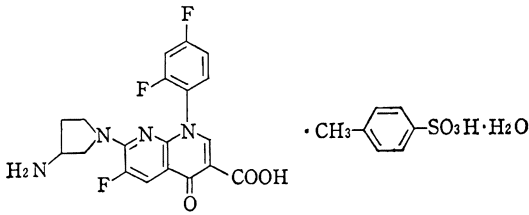


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

いる<sup>1,2)</sup>。

今回私達は、*M. pneumoniae* をはじめとする標準株および各種臨床分離株に対する本剤の抗菌力、さらに呼吸器感染症 17 例および腸管感染症 3 例における本剤の臨床効果と副作用について検討を行った。

### I. 基礎的検討

#### 1. 一般細菌に対する試験管内抗菌力

##### 1) 使用菌株と薬剤

教室保存の標準株 30 株と長崎大学医学部附属病院において各種臨床材料から昭和 61 年 1 月から 12 月までに分離された 16 菌種 530 株 (Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 35, *Staphylococcus agalactiae* 30, *Streptococcus pneumoniae* 29, *Streptococcus pyogenes* 34, *Enterococcus faecalis* 33, *Branhamella catarrhalis* 33, *Haemophilus influenzae* 33, *Escherichia coli* 34, *Klebsiella pneumoniae* 35, *Proteus mirabilis* 34, *Proteus vulgaris* 35, *Enterobacter aerogenes* 35, *Citrobacter freundii* 30, *Morganella morganii* 33, *Acinetobacter anitratus* 35, *Pseudomonas aeruginosa* 32) の計 560 株について、対照薬としていずれもキノロン系抗菌剤の Pipedic acid (PPA), Norfloxacin (NFLX), Ofloxacin (OFLX), Enoxacin (ENX), Ciprofloxacin (CPFV) を用いて MIC 値を測定し、薬剤間での抗菌力について比較検討した。

##### 2) 方法

MIC の測定は MIC 2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロブイオン希釈法を採用し、接種菌量は、すべての菌種で  $10^5$  cfu/well となるように調整して行った。本法と日本化学療法学会規定の寒天平板希釈法<sup>3)</sup>による  $10^6$  cfu/ml 接種時の成績との間には、きわめて良好な相関が認められている<sup>4)</sup>。

##### 3) 成績

##### a) 標準菌株

標準菌株 30 株に対する本剤と PPA, NFLX, OFLX, ENX および CPFV の MIC 測定成績を Table 1 に示した。グラム陽性球菌に対する抗菌力はブドウ球菌に対しては  $0.10 \mu\text{g/ml}$  以下で、マイクロコッカスに対しては

$3.13 \mu\text{g/ml}$  以下で発育を阻止しており、本剤が最も優れていた。グラム陰性桿菌に対しても本剤は著明な抗菌力を示し、*E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* を除いたほとんどの株で  $0.05 \mu\text{g/ml}$  以下で発育を阻止していた。

##### b) 臨床分離株

各種の臨床分離菌株 16 菌種 530 株に対する本剤と PPA, NFLX, OFLX, ENX および CPFV の抗菌活性の成績を、MIC 分布ならびに累積曲線で Fig. 2~17 に示した。

MSSA に対する抗菌力の検討では、本剤の MIC はいずれも  $0.05 \mu\text{g/ml}$  以下の値で、他剤に比しきわめて優れていた (Fig. 2)。

*S. agalactiae* や *S. pneumoniae* に対しては、本剤の抗菌力が最も優れ、MIC はいずれも  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下の値で、CPFV より 1~3 管、OFLX より 2~4 管ほど優れていた (Fig. 3, 4)。

*S. pyogenes* や *E. faecalis* に対し、本剤は最も優れた抗菌力を示し、*S. pyogenes* では  $0.2 \mu\text{g/ml}$  以下で、*E. faecalis* では  $0.78 \mu\text{g/ml}$  以下で全株の発育を阻止した。CPFV より約 2 管、OFLX より 3~4 管優れた成績であった (Fig. 5, 6)。

グラム陰性桿菌群に対しては、検討した 10 菌種のうち、*P. mirabilis* と *P. aeruginosa* を除く 8 菌種において、本剤が最も優れた抗菌力を示した。

*B. catarrhalis* に対しては、本剤は  $0.025 \mu\text{g/ml}$  に MIC のピークを有し、CPFV より 1 管、OFLX より 2 管、ENX および NFLX より 4 管優れていた (Fig. 7)。

*H. influenzae* や *E. coli* に対しては、本剤が CPFV と同様に、 $0.025 \mu\text{g/ml}$  以下で全株の発育を阻止した (Fig. 8, 9)。

*K. pneumoniae* に対しては、本剤は  $0.05 \mu\text{g/ml}$  に MIC のピークを有し、CPFV とほぼ同等の、OFLX や NFLX より 1 管、ENX より 2 管優れた抗菌力を示した (Fig. 10)。

*P. mirabilis* に対しては、NFLX と CPFV が最も優れ、 $0.05 \mu\text{g/ml}$  に MIC のピークを有した。本剤は  $0.1 \mu\text{g/ml}$  にピークを有し、OFLX とほぼ同等で、ENX より 1 管優れていた (Fig. 11)。

*P. vulgaris* や *E. aerogenes* に対しては、本剤は  $0.05 \mu\text{g/ml}$  に MIC のピークを有し、いずれも  $0.2 \mu\text{g/ml}$  以下の範囲に分布し、CPFV と同等、NFLX と同等ないし 1 管、OFLX より 1~2 管、ENX より 2 管優れていた (Fig. 12, 13)。

*C. freundii* に対しては、本剤は CPFV や NFLX と同様に最も優れ、MIC のピークを  $0.05 \mu\text{g/ml}$  に有

Table 1. MICs of T-3262 and other antimicrobial agents against standard strains

Species	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	T-3262	PPA	NFLX	OFLX	ENX	CPFX
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	$\leq 0.025$	6.25	0.20	0.20	0.39	0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	0.10	50	1.56	0.78	1.56	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.05	50	1.56	0.39	1.56	0.39
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0.10	25	0.78	0.39	0.78	0.20
<i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	1.56	>50	25	6.25	25	3.13
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	3.13	>50	25	6.25	12.5	3.13
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	$\leq 0.05$	12.5	0.78	0.39	0.78	0.20
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.10	3.13	0.10	0.20	0.20	$\leq 0.05$
<i>Escherichia coli</i> BHN	$\leq 0.05$	0.78	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
<i>Escherichia coli</i> Kp	$\leq 0.05$	1.56	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	$\leq 0.05$	1.56	0.10	$\leq 0.05$	0.20	$\leq 0.05$
<i>Shigella dysenteriae</i> EW 3	$\leq 0.05$	0.78	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW 10	$\leq 0.05$	1.56	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.10	$\leq 0.05$
<i>Shigella flexneri</i> 3a EW 14	$\leq 0.05$	1.56	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.10	$\leq 0.05$
<i>Shigella boydii</i> EW 29	$\leq 0.05$	0.78	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
<i>Shigella sonnei</i> EW 35	$\leq 0.05$	0.78	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
<i>Salmonella typhi</i> H 901	$\leq 0.05$	3.13	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.10	$\leq 0.05$
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	$\leq 0.05$	1.56	0.10	0.10	0.20	$\leq 0.05$
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	$\leq 0.05$	1.56	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.10	$\leq 0.05$
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN	$\leq 0.05$	1.56	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.10	$\leq 0.05$
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	$\leq 0.05$	6.25	0.20	0.20	0.39	$\leq 0.05$
<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 23355	0.20	6.25	0.20	0.39	0.39	$\leq 0.05$
<i>Serratia marcescens</i> ATCC 8100	0.78	3.13	0.78	0.39	0.39	0.10
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100-1	$\leq 0.05$	1.56	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.10	$\leq 0.05$
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	0.10	3.13	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.10	$\leq 0.05$
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	$\leq 0.05$	0.39	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	0.78	25	0.78	1.56	1.56	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.20	3.13	0.39	0.39	0.39	0.10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0.20	25	1.56	1.56	1.56	0.39
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	$\leq 0.05$	1.56	0.10	$\leq 0.05$	0.10	$\leq 0.05$

PPA : pipemidic acid    OFLX : ofloxacin    CPFX : ciprofloxacin  
NFLX : norfloxacin    ENX : enoxacin

するものの、0.05~12.5  $\mu\text{g/ml}$  と幅広い分布を示した (Fig. 14)。

*M. morgani* に対しては、本剤は NFLX, OFLX, CPFX と同様に 0.05  $\mu\text{g/ml}$  に MIC のピークを有し、0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布し、ENX より1管優れていた (Fig. 15)。

*A. anitratus* に対しては、本剤が最も優れた抗菌力を示し、MIC のピークを 0.05  $\mu\text{g/ml}$  に有し、0.39  $\mu\text{g/ml}$

ml で全株の発育を阻止した。CPFX より1管、OFLX より2管、ENX より4管、NFLX より5管優れていた (Fig. 16)。

*P. aeruginosa* に対しては、本剤の MIC は 0.2  $\mu\text{g/ml}$  にピークを有するものの、0.05~12.5  $\mu\text{g/ml}$  と幅広い分布を示した。これは CPFX より1管劣っていたが、NFLX より1管、OFLX や ENX より2管優れていた (Fig. 17)。

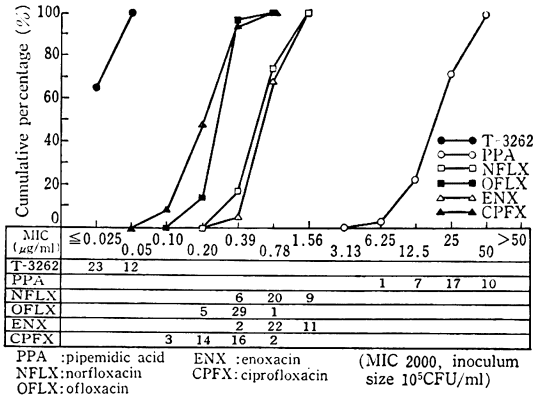


Fig. 2. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* (MSSA) (35 strains).

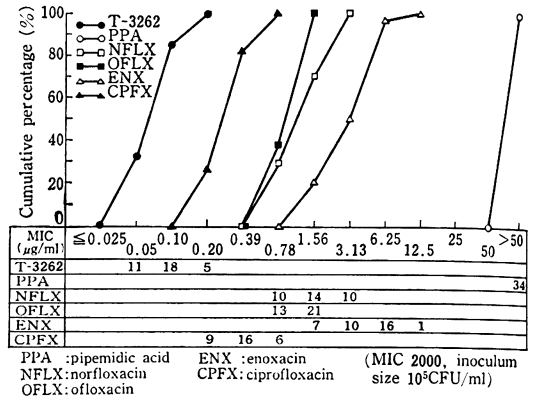


Fig. 5. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Streptococcus pyogenes* (34 strains).

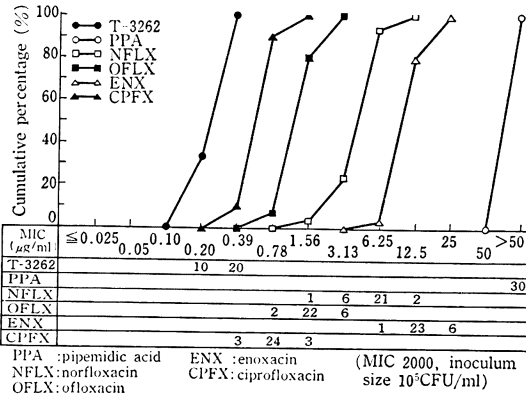


Fig. 3. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Streptococcus agalactiae* (30 strains).

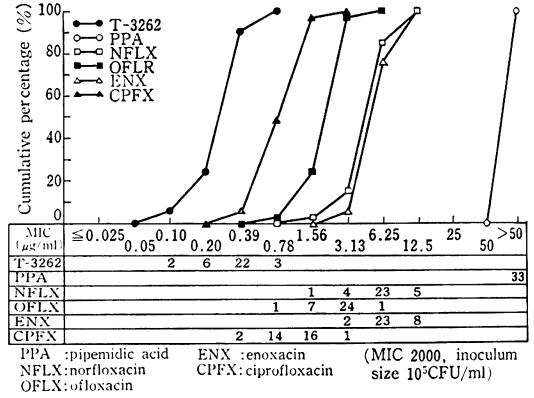


Fig. 6. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Enterococcus faecalis* (33 strains).

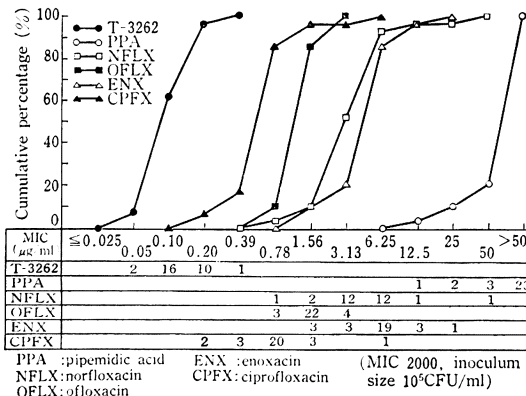


Fig. 4. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae* (29 strains).

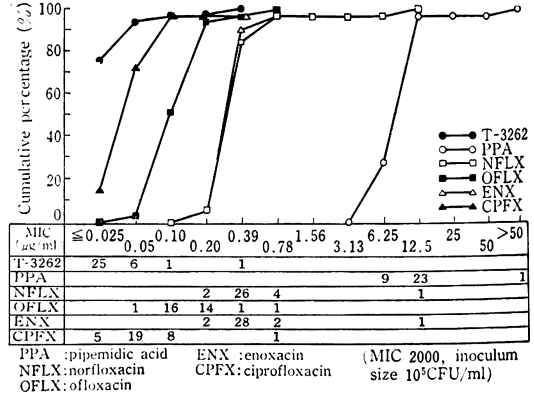


Fig. 7. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Branhamella catarrhalis* (33 strains).

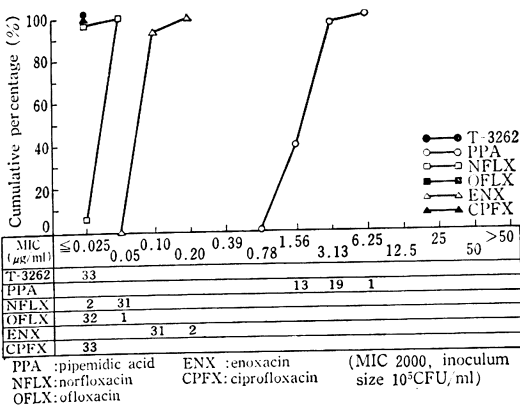


Fig. 8. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Haemophilus influenzae* (33 strains).

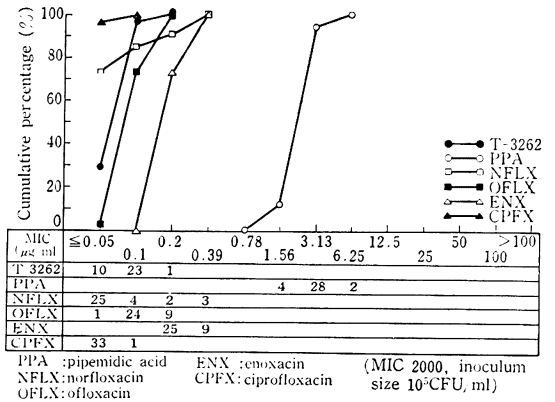


Fig. 11. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Proteus mirabilis* (34 strains).

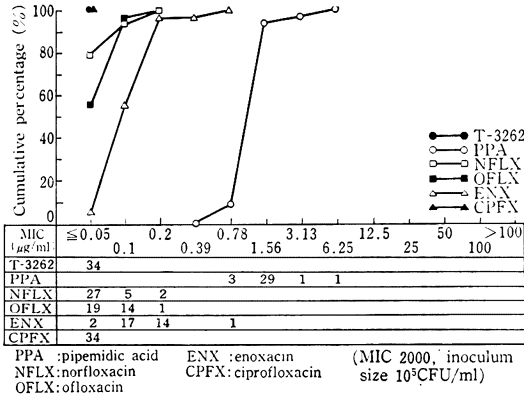


Fig. 9. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Escherichia coli* (34 strains).

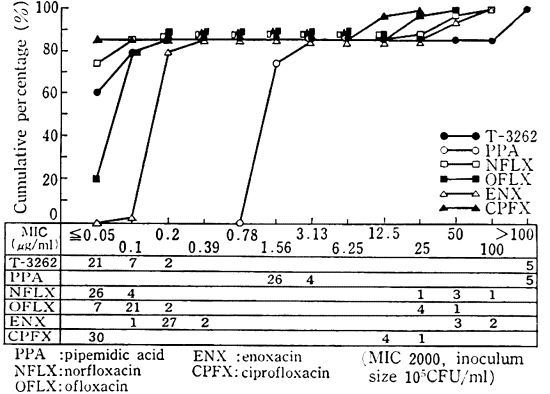


Fig. 12. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Proteus vulgaris* (35 strains).

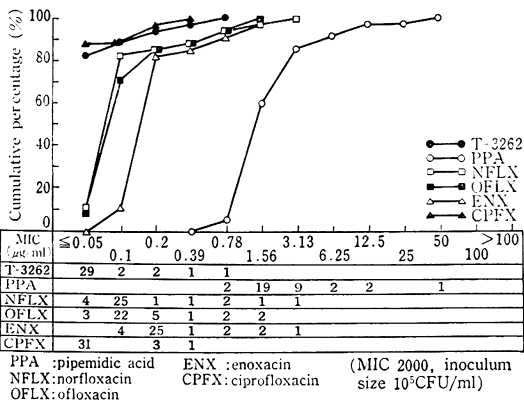


Fig. 10. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Klebsiella pneumoniae* (35 strains).

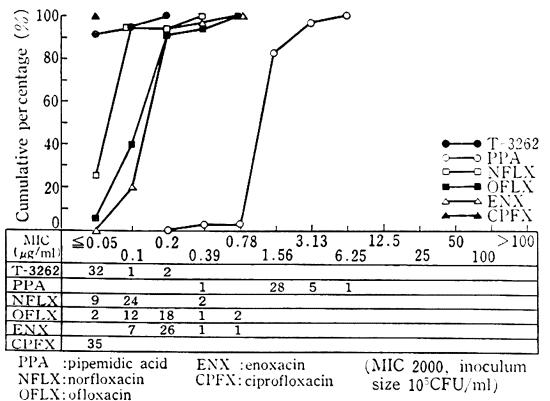


Fig. 13. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Enterobacter aerogenes* (35 strains).

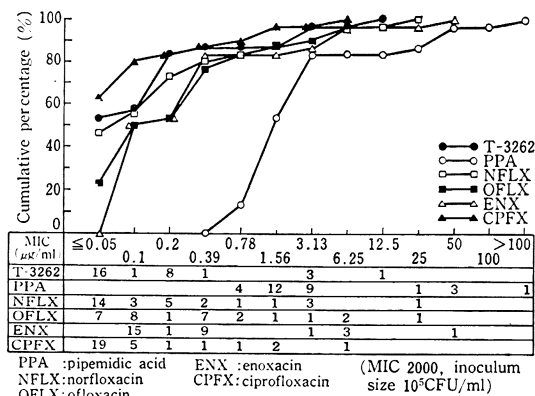


Fig. 14. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Citrobacter freundii* (30 strains).

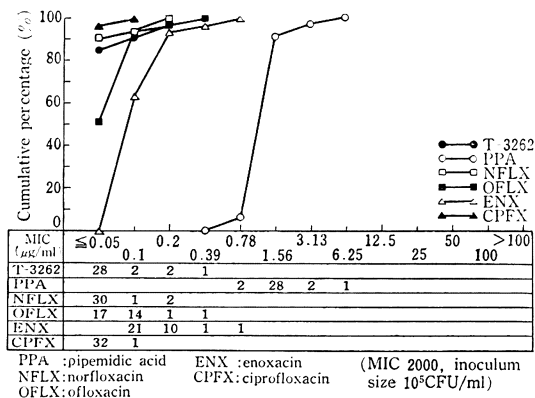


Fig. 15. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Morganella morganii* (33 strains).

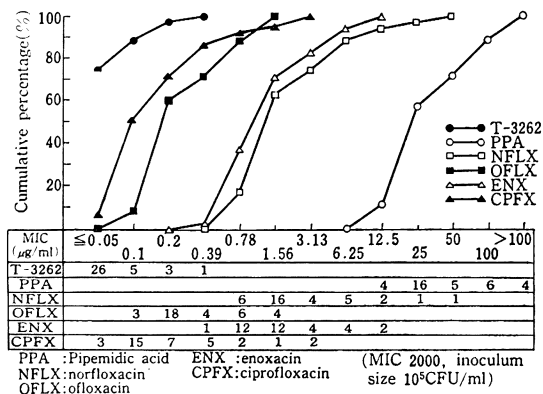


Fig. 16. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Acinetobacter anitratus* (35 strains).

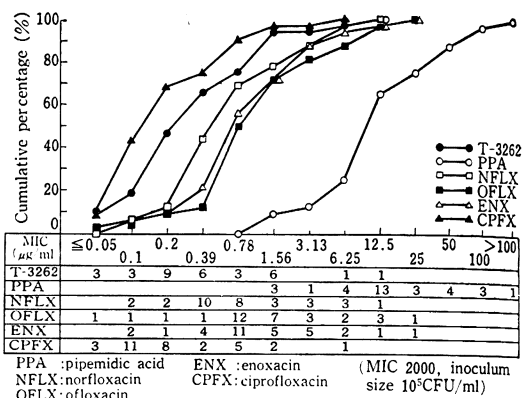


Fig. 17. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa* (32 strains).

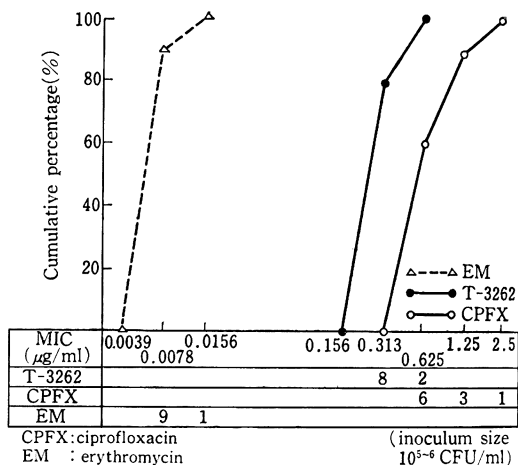


Fig. 18. MIC distribution of T-3262 and other antimicrobial agents against *Mycoplasma pneumoniae* (10 strains).

2. マイコプラズマに対する試験管内抗菌力

1) 使用株と薬剤

*M. pneumoniae* のFH および Mac 株と、教室保存の臨床分離株の計 10 株を用いた。PPLO agar に最終濃度が 2.5 μg/ml より倍数希釈になるよう本剤を加えた培地を作製し、これに 10<sup>5</sup>~10<sup>8</sup> cfu/ml の菌液を加え、その発育の状況を顕微鏡下に観察した。対照として、Erythromycin (EM) と CPFEX を用い、同様の操作を行なった。

2) 成績

本剤の MIC は、0.313 μg/ml より 0.625 μg/ml の間に分布し、0.625~2.5 μg/ml に分布する CPFEX に

Table 2-1. Clinical and bacteriological effect of T-3262

No.	Name Age, Sex, Wt (kg)	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP	ESR (/1 hr)	Effect*	Side effect and Remarks
1	H. S. 48, M.	Chronic bronchitis	150 mg × 2 (14) 4.2 g	<i>P. aeruginosa</i> ( $8 \times 10^7$ ) ↓ <i>P. aeruginosa</i> ( $2 \times 10^8$ )	36.1 ↓ 36.4	7,800 ↓ 6,000	(+) ↓ (-)	33 ↓ 22	(#)	(-)
2	K. M. 50, M.	Chronic bronchitis	150 mg × 2 (7) 2.1 g	<i>P. aeruginosa</i> ( $2 \times 10^8$ ) ↓ <i>P. aeruginosa</i> ( $1 \times 10^8$ )		↓ 4,100	(+) ↓ (+)		(-)	(-)
3	T. O. 67, F, 58	Chronic bronchitis	150 mg × 3 (14) 6.3 g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora		9,700 ↓ 6,900	(-) ↓ (+)	65 ↓ 59	(#)	(-)
4	K. Y. 69, F, 30	Chronic bronchitis	150 mg × 3 (14) 6.3 g	<i>S. pneumoniae</i> (+) ↓ Normal flora	36.5 ↓ 36.5	4,500 ↓ 3,500	4(+) ↓ (-)	55 ↓ 30	(#)	(-)
5	O. S. 50, F, 47	DPB	150 mg × 3 (13) 5.85 g	<i>H. influenzae</i> (#) <i>P. aeruginosa</i> (3 colony) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	37.8 ↓ 36.6	11,200 ↓ 7,800	(+) ↓ (-)		(#)	(-)
6	Y. N. 56, M, 53	DPB (Bronchial asthma)	150 mg × 2 (7) 2.1 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.6 ↓ 36.6	7,700 ↓ 9,300	(+) ↓ (-)	109 ↓ 73	(+)	(-)
7	K. N. 65, F, 46	DPB	150 mg × 2 (7) 2.1 g	<i>P. aeruginosa</i> ( $4 \times 10^8$ ) ↓ <i>P. aeruginosa</i> ( $4 \times 10^8$ )	37.3 ↓ 36.7	7,900 ↓ 6,700	(+) ↓ (±)	41 ↓ 14	(#)	(-)
8	M. M. 68, F, 43	Pneumonia susp. Primary pulmonary hypertension	150 mg × 2 (7) 2.1 g	<i>K. pneumoniae</i> ( $1 \times 10^6$ ) ↓ <i>K. pneumoniae</i> ( $1 \times 10^6$ )		4,800 ↓ 6,800	2(+) ↓ 2(+)	20 ↓ 26	(?)	(-)

DPB : Diffuse panbronchiolitis \* (#) : Excellent, (+) : Good, (-) : Fair, (-) : Poor

Table 2-2. Clinical and bacteriological effect of T-3262

No.	Name Age, Sex, Wt (kg)	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP	ESR (/1 hr)	Effect*	Side effect and Remarks
9	H. H. 58, M.	Chronic bronchitis	150 mg × 2 (13) 3.9 g	<i>P. aeruginosa</i> ( $3 \times 10^8$ ) ↓ <i>P. aeruginosa</i> ( $1 \times 10^8$ )	36.6 ↓ 36.5	9,900 ↓ 7,900	(+) ↓ (+)	30 ↓ 32	(-)	(-)
10	M. M. 54, F, 54	Chronic bronchitis	150 mg × 2 (10) 3.0 g	Normal flora ↓ Normal flora	38.5 ↓ 36.0	10,500 ↓ 7,400	5 (+) ↓ (-)	48 ↓ 19	(#)	(-)
11	N. K. 33, F, 40	Acute bronchitis	150 mg × 3 (7) 3.15 g	Normal flora ↓ Normal flora	38.0 ↓ 36.8	7,900 ↓ 5,000	3 (+) ↓ (-)	11 ↓	(#)	(-)
12	E. A. 59, F,	Chronic bronchitis	150 mg × 2 (6) 1.8 g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ N.D.	38.0 ↓ 36.0	6,000 ↓ 4,500			(#)	(-)
13	T. K. 67, F, 49	Pneumonia	150 mg × 3 (7) 3.15 g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ (-)	38.0 ↓ 36.0	8,100 ↓ 7,800	(+) ↓ (-)	52 ↓ 34	(#)	(-)
14	Y. N. 42, F, 50	Pneumonia (Bronchiectasis)	150 mg × 3 (14) 6.3 g	<i>S. pneumoniae</i> (+) <i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (#)	38.5 ↓ 36.5	9,700 ↓ 7,000	2 (+) ↓ (-)	24 ↓ 10	(#)	(-)
15	T. M. 59, F, 43	Pneumonia (Bronchiectasis)	150 mg × 3 (7) 3.15 g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ (-)	37.0 ↓ 36.5	4,100 ↓ 5,200	1 (+) ↓ (-)		(#)	(-)
16	Y. I. 82, M.	Pneumonia (DM)	150 mg × 2 (11) 3.3 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.6 ↓ 36.2	14,700 ↓ 5,500	6 (+) ↓ 2 (+)	100 ↓ 80	(#)	(-)

DM : Diabetes mellitus \* (#) : Excellent. (+) : Good. (++) : Fair. (-) : Poor



Table 2-3. Clinical and bacteriological effect of T-3262

No.	Name Age, Sex, Wt (kg)	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP	ESR (/1 hr)	Effect*	Side effect and Remarks
17	M. S., 74, M.	Pneumonia (Chronic bronchitis)	150 mg × 3 (8) 3.6 g	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	37.4 ↓ 36.0	13,200 ↓ 7,600	6 (+) ↓ (+)	114 ↓ 116	(#)	(-)
18	H. H., 61, M, 46	Dysentery	300mg × 2 (5) 2.7 g	<i>S. flexneri</i> II a ↓ (-)	37.0 ↓ 36.6	4,100 ↓ 4,200	(-) ↓ (-)	19 ↓ 7	(+)	(-)
19	Y. U., 29, F,	Dysentery	300mg × 3 (3) 2.1 g	<i>S. flexneri</i> II a ↓ (-)	37.2 ↓ 36.7	2,300 ↓ 4,200	4 (+) ↓ (-)	25 ↓	(+)	(-)
20	T. M., 77, F, 45	Dysentery	300mg × 3 (4) 2.4 g	<i>S. flexneri</i> II a ↓ (-)	37.1 ↓ 37.5	9,200 ↓ 4,400	5 (+) ↓ 3 (+)	110 ↓ 118	(+)	(-)

\* (#) : Excellent, (+) : Good, (±) : Fair, (-) : Poor

比し、1管優れていたが、EMより4管ほど劣っていた (Fig. 18)。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象と方法

#### 1) 対象症例

対象症例は、長崎大学医学部第二内科およびその関連病院における入院および外来の呼吸器感染症 17 例および腸管感染症 3 例の計 20 例 (慢性気管支炎 7 例, 肺炎 6 例, びまん性汎細気管支炎 3 例, 急性気管支炎 1 例, 赤痢 3 例) とした。対象症例の年齢は、29 歳から 82 歳に分布し、男性 8 例, 女性 12 例であった。

#### 2) 投与方法

投与方法は、本剤 150 mg の 1 日 2~3 回の経口投与を原則としたが、赤痢の症例では、本剤 300 mg を 1 日 1~3 回の経口投与とした。投与期間は 3~14 日にわたり、総投与量は 1.8~6.3 g であった。

#### 3) 有効性の検討

本剤の有効性については、臨床的および細菌学的効果を総合的に検討して判定を行った。臨床的には、発熱、咳嗽、喀痰 (量, 性状), 下痢などの症状と胸部レントゲン上の改善度を、検査値では、末梢白血球数, CRP, 血沈などの炎症所見の改善度を参考とし、さらに起炎菌が判明した症例では、菌の消長を重視した。

総合的效果判定は、以上のことを重視した上で、本剤投与後、速やかに自覚症状が改善し、起炎菌が消失したものを著効 (卅), 本剤投与後 3~4 日で自覚症状が軽減し投与終了時には起炎菌の消失または減少をみ、炎症所見も正常化したものを有効 (卍) とした。自覚症状は、改善したものの治癒に至らず、検査所見にも軽度の改善が認められて無効といえないものをやや有効 (+), 自覚症状、検査所見ともに不変また増悪したものを無効 (-) とした。

### 2. 臨床的使用成績

#### 1) 総合的臨床効果

Table 2 に総合的臨床成績を中心として、症例ごとに投与量や検査成績の一部、副作用などを一括して示し、Table 3 に各疾患別による総合臨床効果を示した。全体では判定不能の 1 例 (肺野の異常陰影は精査の結果、肺塞栓によるものと判明した) を除いた 19 例中 16 例 (著効 3 例, 有効 13 例) が有効以上となり、有効率は 84.2% であった。呼吸器感染症 16 例中で有効以上の症例は 13 例であり、有効率は 81.3%, 腸管感染症 3 例における有効率は 100% であった。

#### 2) 細菌学的効果

分離菌別の細菌学的効果を Table 4 に示した。呼吸器感染症症例においては、*S. pneumoniae* では 2 株のうち

1株が消失, 1株が不変であり, *H. influenzae* では7株中6株が消失し, 消失率 85.7% であった。*P. aeruginosa* では4株が分離されたが, 2株が減少し, 2株が不変であった。腸管感染症症例においては, *S. flexneri* 3株すべてが消失し, 消失率 100% であった。全体的な菌の消失率をみてみると 17 株中除菌されたものは 10 株で (62.5%), 減少あるいは変化がみられなかったものがそれぞれ 2 株 (12.5%) と 4 株 (25.0%) であった。

### 3) 症例

次に検討症例の中から良好な経過をとった 2 症例を呈示する。

症例 14. Y. N., 42 歳, 女性

臨床診断: 肺炎

昭和 62 年 3 月 14 日頃より 38°C 台の発熱, 咳嗽, 喀痰などが出現するようになり山口県立中央病院を受診。胸部レントゲン像では両下肺野に浸潤影を認めた。検査所見では CRP 2+, 血沈 1 時間値 24 mm, 白血球数 9700/mm<sup>3</sup> と炎症所見が認められ, 喀痰の細菌学的検査では, *H. influenzae* (卅), *S. pneumoniae* (+) が検出されていたため, T-3262 1 回投与量 150 mg を 1 日 3 回, 14 日間 (総量 6.3g) 投与した。臨床経過は, Fig. 19 に示したように, 胸部レントゲン上浸潤影は改善し, 咳嗽, 喀痰, 発熱および炎症所見の改善がみら

れ, *S. pneumoniae* は存続したものの *H. influenzae* は完全に消失したため有効と判定した。副作用および臨床検査の異常は特に認められなかった (Fig. 19)。

症例 20. T. M., 77 歳, 女性

臨床診断: 細菌性赤痢

昭和 61 年 7 月 26 日, 血便, 下痢, 腹痛などが出現したため近医を受診。便培養より *S. flexneri* IIa が検出されたため, 7 月 30 日に長崎市立成人病センターに入院。入院時, 腹痛ならびに悪心などの自覚症状があり, 検査所見では CRP 5+, 血沈 1 時間値 110 mm, 白血球数 9200/mm<sup>3</sup> と炎症所見が認められたため, T-3262 1 回投与量 300 mg を 1 日 1 回もしくは 1 日 3 回, 計 4 日間 (総量 2.4g) 投与した。Fig. 20 に示したように, 投与開始後 3 日目には, *S. flexneri* IIa の消失が認められたため, 有効と判定した。副作用および臨床検査の異常は特に認められなかった (Fig. 20)。

### 3. 副作用

#### 1) 安全性の検討

安全性に関しては, 本剤投与後の自他覚的所見, 発熱, 発疹, 掻痒感, 下痢, 軟便, 出血傾向, 中枢神経症状などの発現に注意を払うとともに臨床検査値では赤血球, ヘモグロビン, 血小板などの血液学的検査, GOT, GPT, ALP, ビリルビンなどの肝機能検査, さらに,

Table 3. Clinical efficacy of T-3262

Clinical diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Not evaluated	Efficacy rate (%)
Pneumonia	6	3	2			1	5/5 (100)
Chronic bronchitis	7		5		2		5/7 (71.4)
DPB	3		2	1			2/3 (66.7)
Acute bronchitis	1		1				1/1 (100)
Sub total	17	3	10	1	2	1	13/16 (81.3)
Dysentery	3		3				3/3 (100)
Total	20	3	13	1	2	1	16/19 (84.2)

Table 4. Bacteriological effect of T-3262

Causative organism	Bacteriological effect				No. of strains
	Eradicated	Decreased	Persisted	Unknown	
<i>S. pneumoniae</i>	1		1		2
<i>H. influenzae</i>	6			1	7
<i>K. pneumoniae</i>			1		1
<i>P. aeruginosa</i>		2	2		4
<i>S. flexneri</i>	3				3
Total	10 (62.5%)	2 (12.5%)	4 (25.0%)	1	17

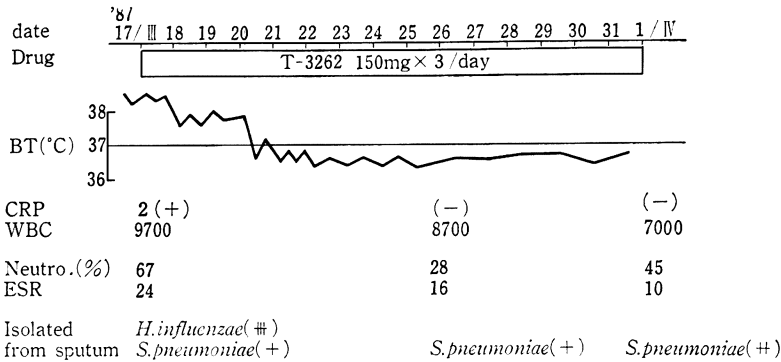


Fig. 19. Clinical course of patient with pneumonia (Case 14, Y. N., female, 42 y. o.).

BUN, クレアチニン, 電解質などの血清生化学所見および尿所見などについても異常値の出現の有無を観察した。

## 2) 副作用の出現

本剤投与後における自覚的副作用の有無を検討するとともに (Table 2), 血液生化学的検査を実施し, その推移を Fig. 21, 22, 23 に示した。自覚的には, どの症例においても異常は認められなかった。また, 本剤の投与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。

## III. 考 察

ピリドンカルボン酸系の抗菌剤は 1962 年, まずグラム陰性桿菌のみしか抗菌力を示さない Nalidixic acid (NA), Piromidic acid (PA) が開発され, 1970 年代に入り吸収の面で改善された Pipemidic acid (PPA) などが登場してきた。これらのオールドキノロン剤に対し 1978 年以後, ピリドンカルボン酸の 6 位にフッ素, 7 位にピペラジン環を有する新しい誘導体の開発によりグラム陽性菌および緑膿菌にも抗菌活性を有するニューキノロン剤が登場し, その優れた抗菌活性に加え, 経口剤ということもあり, 臨床の各科領域で広く用いられるようになってきている<sup>3)</sup>。

T-3262 は, 富山化学工業(株)総合研究所で新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤で, 基本骨格のナフチリジン環の 1, 7 位にそれぞれ 2, 4-ジフルオロフェニル基および 3-アミノピロリジニル基を, 4, 6 位にそれぞれオキソおよびフッ素を有する構造を持ち, 1, 7 位に側鎖を導入することによりグラム陽性菌をはじめ, グラム陰性菌, 嫌気性菌に対し優れた抗菌活性を有すると報告されている<sup>2, 6)</sup>。本剤の抗菌活性については, 教室保存の標準菌株と臨床分離株 16 菌種を対象として, *in vitro* での MIC 測定の成績を基に検討した。

その結果, 本剤はすべての菌種に対して極めて優れた

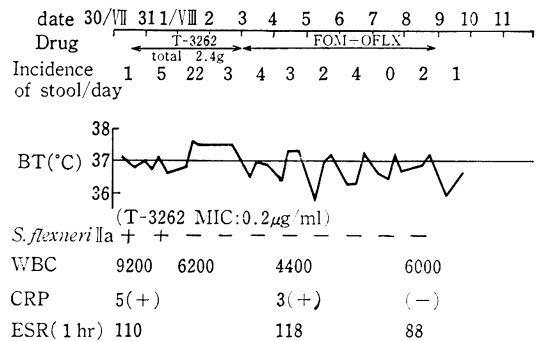


Fig. 20. Clinical course of patient with dysentery (Case 20, T. M., female, 77 y. o.).

抗菌活性がみられ, MSSA では, OFLX より 4~5 管, ENX より 5~6 管程度優れた成績であった。また同様に *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. faecalis* などのグラム陽性菌に対する抗菌力が優れており, CFX より 1~3 管, OFLX より 2~4 管程度優れた成績であり, 特に呼吸器感染症の主要起炎菌の一つである *S. pneumoniae* に対する抗菌力が優れていることが注目された。このほか, グラム陰性桿菌では, 検討した 10 菌種のうち, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* を除く 8 菌種に対して, 本剤が最も優れた抗菌力を示し, 特に *A. anitratus* に対する MIC のピークは, 0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり, 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で全株の発育を阻止していた。

*M. pneumoniae* 標準株および臨床分離株, 合計 10 株に対する本剤の MIC は 0.313~0.625  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に分布し, EM より劣っていたものの CFX より 1 管優れていた。

臨床的には 17 例の呼吸器感染症, 3 例の腸管感染症の計 20 例に本剤 1 回 150~300 mg, 1 日 1~3 回, 3~14 日間経口投与し, 有効性および安全性について検討をおこなった。総合的臨床効果は, 1 例の判定不能例を除く 19 例中著効 3 例, 有効 13 例で, その有効率は 84.2

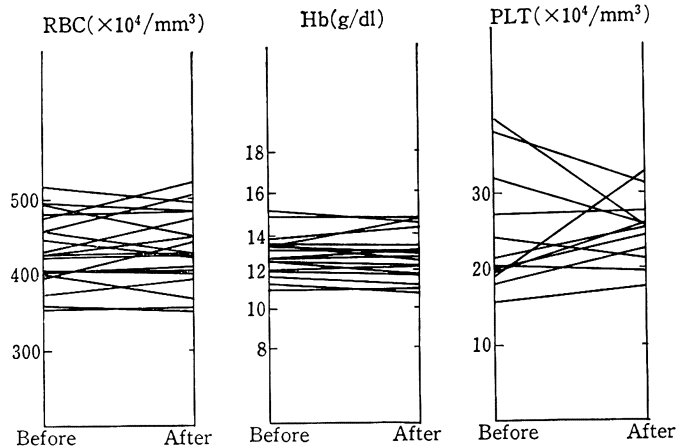


Fig. 21. Laboratory data before and after administration of T-3262

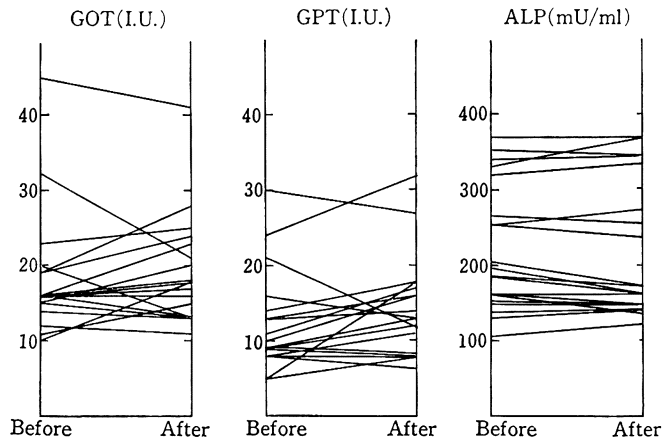


Fig. 22. Laboratory data before and after administration of T-3262.

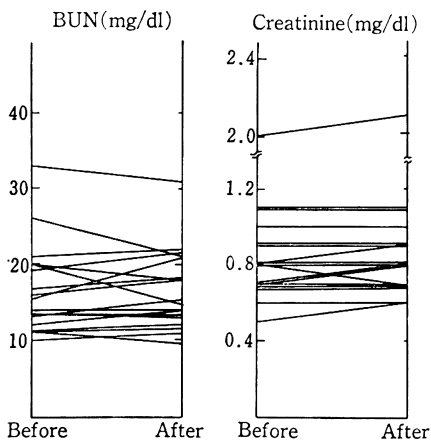


Fig. 23. Laboratory data before and after administration of T-3262.

%と高率であった。疾患別に見てみると、肺炎では判定不能の1例を除く5例すべてが有効であり有効率100%、慢性気管支炎では7例中5例が有効で有効率71.4%で、呼吸器感染症16例中で有効以上の症例は13例であり有効率81.3%であった。また赤痢の3例はすべてが有効であり、有効率100%とすぐれた有効率を示した。

細菌学的効果では、*H. influenzae* では消失率85.7%、*S. flexneri* では3株すべてが除菌され消失率100%であり、全体的な菌の消失率をみても17株中10株が除菌され62.5%と良好な成績であった。ニューキノロン系抗菌剤の副作用としては、胃腸症状、中枢神経症状、一過性の肝機能異常などが指摘されているが<sup>7)</sup>、本剤投与においては自覚的ならびに他覚的所見、検査値の異常はいずれも認められず、その安全性が高く評価された。

以上の成績により、本剤の臨床的および細菌学的効果

は優れたものであり、広く呼吸器感染症や腸管感染症に対して有効かつ安全な経口薬剤として期待されるものと考えられた。

#### 文 献

- 1) T-3262 概要, 富山化学工業株式会社, 1986
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 山口恵三: ミクロブイヨン希釈法 (MIC 2000) による細菌感受性試験。Chemotherapy, 30: 1515~1516, 1982
- 5) 原 耕平: 抗生物質開発の現況, 抗生物質療法—最近の動向—。Prog Med 5 (増刊): 1893~1897, 1985
- 6) 成田弘和, 小西義憲, 新田 純, 北山 功, 宮島三香子, 渡辺泰雄, 四辻 彰, 才川 勇: ピリドンカルボン酸系抗菌剤の研究 (第 5 報) 7-Amino-6-fluoro-1-(fluorophenyl)-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic Acid 類の合成と構造-活性相関。薬学雑誌 106: 802~807, 1986
- 7) 齊藤 厚: ニューキノロン系抗菌薬の副作用, 経口抗菌剤の評価と問題点—特にニューキノロンについて。Prog Med 7 (増刊): 2265~2271, 1987

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON T-3262

MITSUO KAKU, YUICHI INOUE, KYOKO YAMASHITA, HIDEO MASHIMOTO

MIYAKO ISHIGURO, YASU HARU MASUYAMA, YASUMASA DOTSU

TAKASHI SUYAMA, TOSHI AKI HAYASHI, SHIGERU KOHNO

KEIZO YAMAGUCHI, MASAKI HIROTA and KOHEI HARA

Second Department of Internal Medicine,

School of Medicine, Nagasaki University

7-1 Sakamoto-cho, Nagasaki-shi, Nagasaki 852, Japan

TOYOHIRO SASAKI, CHIKAKO MOCHIDA, KAZUYUKI SUGAHARA

and TOSHI AKI USUI

Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

KOICHI WATANABE and TSUNEO TSUTSUMI

Department of Internal Medicine, Nagasaki Municipal Hospital

TOSHIRO ODA, HIROSUKE OHTA and ISAO NAKAMURA

Department of Internal Medicine, Yamaguchi Prefectural Center Hospital

TERUHIKO RIKITAKE, HIROKO MOTONAGA and TAKASHI ISHIZAKI

Department of Internal Medicine, Goto Central Hospital

We carried out laboratory and clinical studies on T-3262, a new antimicrobial agent, and obtained the following results.

1) Antimicrobial activity: the *in vitro* antimicrobial activity of T-3262 was determined against 30 standard strains and 543 clinical isolates of 16 different species by a microbroth dilution method using the Dynateck system MIC 2000 and compared with those of pipemidic acid (PPA), norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) and ciprofloxacin (CPFX).

Results: T-3262 showed excellent activity against both Gram-positive cocci and Gram-negative bacilli of standard strains and clinical isolates.

2) Clinical efficacy and adverse reactions: 17 patients with respiratory infection (pneumonia 6, chronic bronchitis 7, diffuse panbronchiolitis 3, acute bronchitis 1) and 3 patients with dysentery were treated with T-3262.

The overall efficacy rate was 84.2% (excellent 3, good 13, fair 3, not evaluable 1).

No side effect or abnormal laboratory finding was observed.

We therefore conclude that T-3262 is a useful antibiotic in treating patients with respiratory and intestinal infections.