

呼吸器感染症における T-3262 の基礎的・臨床的研究

—*Streptococcus pneumoniae* における有用性—

高橋 淳・松本 慶蔵・宇都宮嘉明

田尾 操・秋山盛登司・森戸俊博

渡辺 貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科*

経口用新 Quinolone 系抗菌剤である T-3262 の呼吸器感染症における基礎的・臨床的研究を行った。

呼吸器病原性明確な呼吸器病原菌に対する本剤の抗菌力を、MIC₅₀、MIC₉₀ 値 (μg/ml) で示すと *Haemophilus influenzae* (48 株) では 0.013, 0.025, *Streptococcus pneumoniae* (46 株) では 0.39, 0.39, *Staphylococcus aureus* (44 株) では 0.1, 0.39, *Branhamella catarrhalis* (56 株) では 0.025, 0.025, *Pseudomonas aeruginosa* (40 株) では 0.39, 0.78 であった。

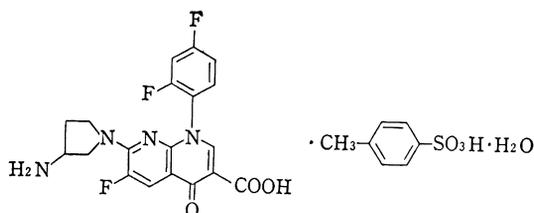
4 症例での最高喀痰中濃度は 0.245~1.13 μg/ml (平均 0.672 μg/ml) を示し、本剤の最高喀痰中濃度/最高血中濃度比は 30.2%, 43.3%, 225.7% と他の新 Quinolone 剤とはほぼ同等であった。

31 症例の呼吸器感染症の患者に本剤を投与し、臨床効果を検討した結果、有効率は 96.8% と優れ、細菌学的効果も、全体の菌消失率は 91.9% と優れた成績であった。投与量別臨床効果では 1 回 150 mg, 1 日 2 回投与, 3 回投与とも差は認められなかった。副作用は認められず、本剤は従来の新 Quinolone 剤では抗菌力の十分でなかった *S. pneumoniae* にも抗菌力を有しており、呼吸器感染症において、優れた臨床効果の期待できる薬剤と結論される。

Key words: T-3262, New quinolone, 呼吸器感染症, 肺炎球菌, 緑膿菌

Pyridone-carboxylic acid 系 (nalidixic acid 系) 抗菌剤として 1962 年, nalidixic acid (NA) が開発され、以後、次々と多くの改良がなされた。1980 年に到り quinoline 環の 6 位にフッ素を 7 位に piperazinyl 基を導入した norfloxacin (NFLX) が開発されるに到った。この NFLX により NA 誘導体としては初めて呼吸器感染症に対する有用性が示唆され、その後 ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX) と呼吸器感染症における同系統の薬剤の評価が確立しつつある。今回、富山化学工業により開発された T-3262 は Fig. 1 に示す様に 1,8-naphthyridine 環の 1,7 位にそれぞれ 2,4-difluorophenyl 基, および 3-amino-1-pyrrolidinyl 基を有する合成抗菌剤である。新 Quinolone 系抗菌剤は β-lactamase に安定で、かつ β-lactam 剤とは耐性機序が異なること、起炎菌の第 1 位を占めて久しい *Haemophilus influenzae* に対する抗菌力が経口剤としては極めて優れていること、さらには近年急増し、最近では慢性気道感染症の主要な起炎菌として定着している *Branhamella catarrhalis*¹⁾ に対しても同様

に強い抗菌力を示すことより、呼吸器感染症に対し、評価されつつある。さらには経口剤では唯一 *Pseudomonas aeruginosa* に抗菌力を有する薬剤でもあることより、特に慢性気道感染症での期待も大きい。しかしながら、現在までの新 Quinolone 系抗菌剤は *Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌力が十分でないという共通の弱点²⁻⁵⁾を有しており、この点での問題が残っていた。今回私共は、当科慢性気道感染症患者由来の呼吸器病原



(±)-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

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

* 〒852 長崎市坂本町 12-4

菌に対して、*in vitro* 抗菌力を検討し、また実際に呼吸器感染症患者に投与し、血中、喀痰中、病巣局所気管分泌物中濃度の測定を行ない、呼吸器感染症における本剤の有用性を検討するとともに、本剤の呼吸器感染症における1回投与量、1日の投与回数について考察を行ない、かつ本剤の *S. pneumoniae* 性呼吸器感染症に対する評価にも検討を加えたので報告する。

I. 方 法

1. 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

呼吸器感染症の患者の喀痰より $10^7/\text{ml}^{(6)}$ 以上に分離された呼吸器病原性明確な菌株のうち、1985 年以後に分離された菌株を用いて T-3262 の *in vitro* 抗菌力を検討した。菌株は *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 48 株、*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 46 株、*Branhamella catarrhalis* (*B. catarr-*

halis) 56 株、*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 44 株、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 40 株を用いて、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。被検菌液は、*H. influenzae* では、5% 馬消化血液加 Mueller-Hinton broth (BBL)、*S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では、5% 馬脱線維血液加 Mueller-Hinton broth (BBL) を使用し、その他の菌種では Mueller-Hinton broth (BBL) を用いて 37°C、18 時間培養にて菌液を調整した。接種菌液の菌量は、各々、同一の broth にて希釈し、 10^6cfu/ml とした。被検菌株の接種にはタイピングパラーツD型を用い、MIC 測定用薬剤含有寒天培地は、*H. influenzae* には、5% 馬消化血液加 Mueller-Hinton agar (BBL)、*S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* には、5% 馬脱線維血液加 Mueller-Hinton agar (BBL)、そ

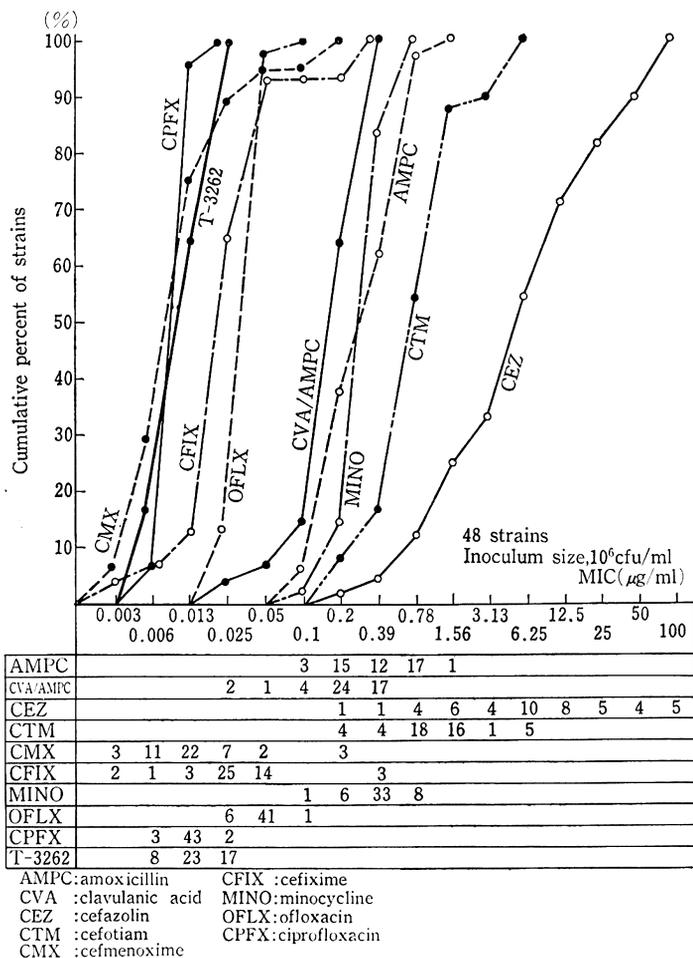


Fig. 2. MICs of T-3262 and other antimicrobial agents against respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae*.

の他の菌種では Mueller-Hinton agar (BBL) を使用した。

2. T-3262 の体内濃度測定法

T-3262の濃度測定を, *Escherichia coli* Kp 株を検定菌とし, Heart infusion agar (BBL) を検定培地とする cup 法にて行なった。標準希釈系列の作製には, Moni-trol I (DADE) および 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) を用い, 血中濃度と喀痰中濃度の測定には, 前者を用いた。なお, 喀痰は, 20% N-acetyl cystein 溶液を喀痰量の 1/5 量加えて homogenize した後に検体として使用した。また, 既知の濃度の本剤と薬剤を使用していない患者の喀痰とを同様に処理し, 同処理にて濃度低下のないことを確認した。

3. 臨床的有用性の検討

1) 対象症例

T-3262 経口投与の対象とした症例は, 呼吸器感染症

31 症例 (急性気管支炎 5 例, 肺炎 2 例, 慢性気管支炎 16 例, 気管支拡張症 5 例, びまん性汎細気管支炎 2 例, 肺気腫 1 例) である。

2) 投与量・投与方法

前記対象患者に対する T-3262 の投与は, 本剤の *in vitro* 抗菌力, 喀痰中移行性等を考慮して投与方法・投与量を決定した。1 回 150 mg, 1 日 2 回, または 3 回投与による臨床的検討も行なった。

3) 効果判定基準

既報⁷⁾に基づき, 著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の 4 段階で判定した。

4) 副作用・臨床検査値異常の検討

臨床症状の詳細な検討を行なうとともに, 血液学的検査, 肝機能検査, 腎機能検査等を実施し, 副作用・臨床検査値異常の検討を行なった。

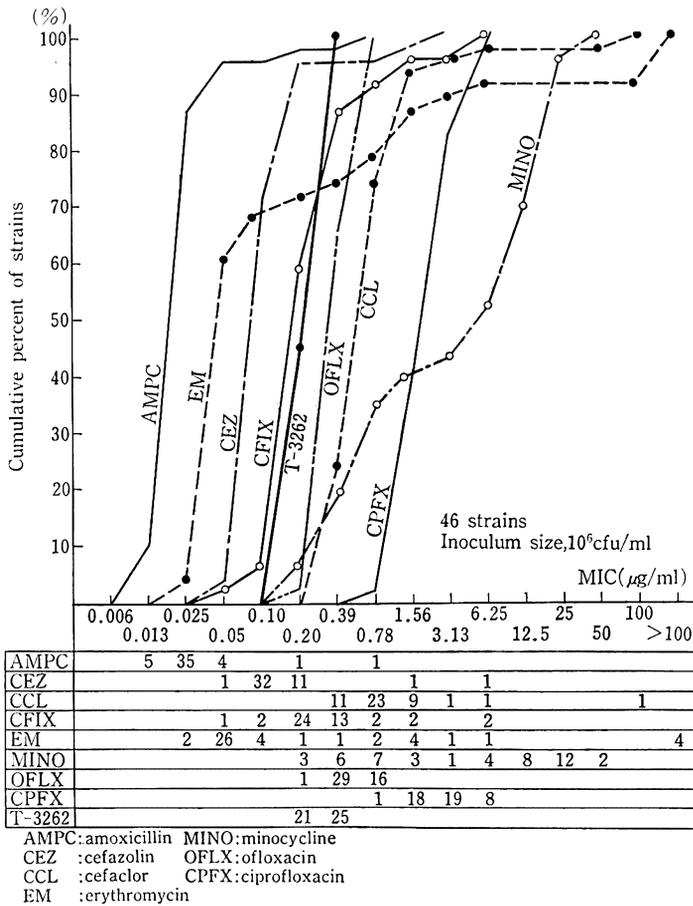


Fig. 3. MICs of T-3262 and other antimicrobial agents against respiratory pathogenic *Streptococcus pneumoniae*.

II. 成 績

1. 呼吸器病原菌に対する T-3262 および他の抗菌剤の MIC 成績

T-3262 と呼吸器感染症に使用される既存の代表的抗菌剤との *in vitro* 抗菌力を検討した。MIC を比較検討した薬剤は Fig. 2~6 に示した通りである。

1) *H. influenzae*

T-3262 の MIC (Fig. 2) は 0.006~0.025 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, ciprofloxacin (CPFX) とほぼ同等, ofloxacin (OFLX) より, 約 4 倍優れた極めて強い抗菌力を示した。

2) *S. pneumoniae*

T-3262 の MIC (Fig. 3) は 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ の狭い範囲に分布し, cefixime (CFIX) とほぼ同等, OFLX より約 2 倍, CPFX より約 8 倍優れた抗菌力を示した。また, erythromycin (EM) に対して MIC>100 $\mu\text{g/ml}$ を示した 4 株のうち 1 株は CCL 100 $\mu\text{g/ml}$, AMPC

0.78 $\mu\text{g/ml}$, Fig. には示していないが ABPC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の多剤耐性株であった。この株を含め, 他の 3 株に対しても本剤はすべて 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止した。

3) *B. catarrhalis*

T-3262 の MIC (Fig. 4) は 0.006~0.05 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, latamoxef (LMOX) に匹敵, OFLX より peak 値において 8 倍優れた抗菌力であった。

4) *S. aureus*

T-3262 の MIC (Fig. 5) は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株が 4 株 (9.1%) 存在するものの, 40 株は 0.025~0.39 $\mu\text{g/ml}$ と感受性側では MINO (0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$) より優れ, 同系統の CPFX ($\geq 0.39 \mu\text{g/ml}$) と比べても明確に優れていた。また, 今回の被検菌株のうち methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が 19 株含まれているが, この MRSA に対しては 15 株で MIC $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$, 4 株が $\geq 3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

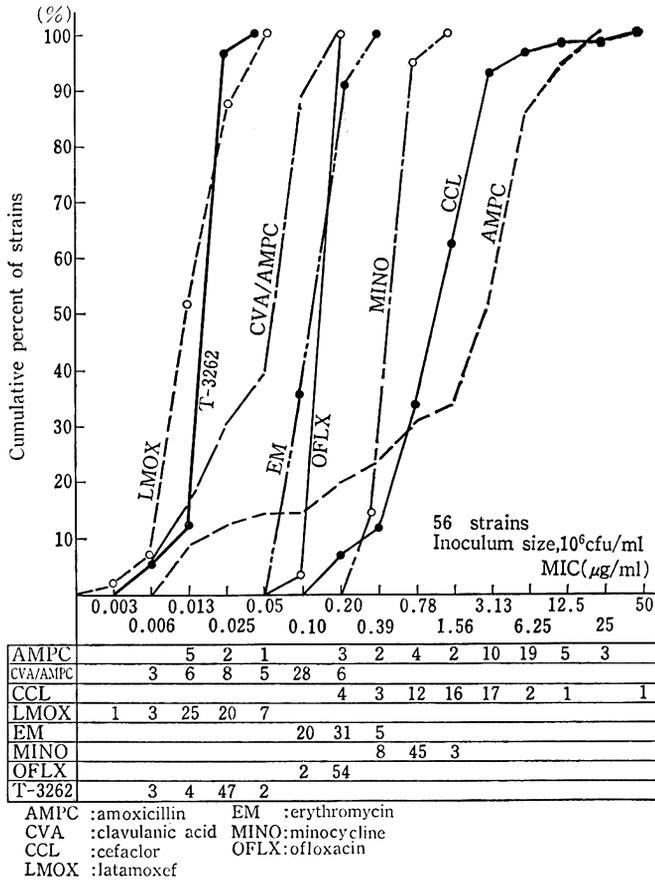


Fig. 4. MICs of T-3262 and other antimicrobial agents against respiratory pathogenic *Branhamella catarrhalis*.

本剤に耐性を示した4株は全て MRSA であった。

5) *Pseudomonas aeruginosa*

T-3262 の MIC (Fig. 6) は全株が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, CFX とほぼ同等の成績であった。

2. 慢性呼吸器感染症患者における喀痰中濃度, 血中濃度の測定成績

本剤を投与した3症例で血中濃度を, 4症例で喀痰中濃度を, 1症例で経気管支的病巣局所気管支分泌物中濃度を測定した。なお, 濃度測定限界は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。

1) 血中濃度

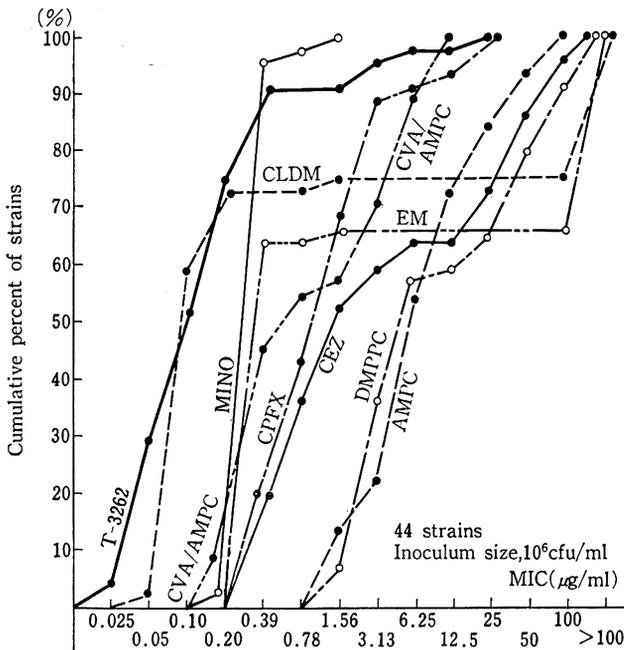
本剤投与後の, 血中濃度を Fig. 7 に示す。本剤投与方法はすべて朝食後である。図に示す3例はいずれも 150 mg 投与であり, 最高値はそれぞれ, 1.21 $\mu\text{g/ml}$ (Case No. 3), 0.81 $\mu\text{g/ml}$ (Case No. 7), 0.35 $\mu\text{g/ml}$ (Case No. 23) であった。また, このうち, Case No. 3 では投与8時間後に 0.40 $\mu\text{g/ml}$, Case No. 7 では7時間後に

0.38 $\mu\text{g/ml}$, Case No. 23 では, 投与9時間後でも 0.18 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を有していた。

2) 喀痰中濃度

1回 150 mg, 1日2回投与での喀痰中濃度を3症例 (Case No. 3, 7, 23), 1回 150 mg, 1日3回投与での喀痰中濃度を1症例 (Case No. 6) で, 1回 150 mg, 1日3回投与での病巣局所気管支分泌物中濃度を1症例 (Case No. 12) で測定した。喀痰中濃度測定成績を Fig. 8 に示す。4症例における最高喀痰中濃度は, それぞれ, 0.524 $\mu\text{g/ml}$ (Case No. 3), 0.245 $\mu\text{g/ml}$ (Case No. 7), 0.79 $\mu\text{g/ml}$ (Case No. 23), 1.13 $\mu\text{g/ml}$ (Case No. 6) であり, うち3症例における喀痰中移行率 (最高喀痰中濃度と最高血中濃度との比) は, 43.3% (Case No. 3), 30.2% (Case No. 7), 225.7% (Case No. 23) であった。この喀痰中移行率は既存の新 Quinolone 系抗菌剤とほぼ同等であった³⁻⁵⁾。

3) 局所気管支分泌物中濃度



AMPC					6	4	14	8	5	4	3
CVA/AMPC		4	16	4	1	6	9	4			
DMPPC					3	13	9	1	3	6	5
CEZ			9	7	7	3	2		4	6	4
EM				28		1					15
CLDM	1	25	6			1					11
MINO		1	41	1	1						
CFPX				9	10	11	9	1	1	3	
T-3262	2	11	10	10	7		2	1			1

AMPC : amoxicillin EM : erythromycin CFX : ciprofloxacin
 CVA : clavulanic acid CLDM : clindamycin
 DMPPC : methicillin MINO : minocycline
 CEZ : cefazolin

Fig. 5. MICs of T-3262 and other antimicrobial agents against respiratory pathogenic *Staphylococcus aureus*.

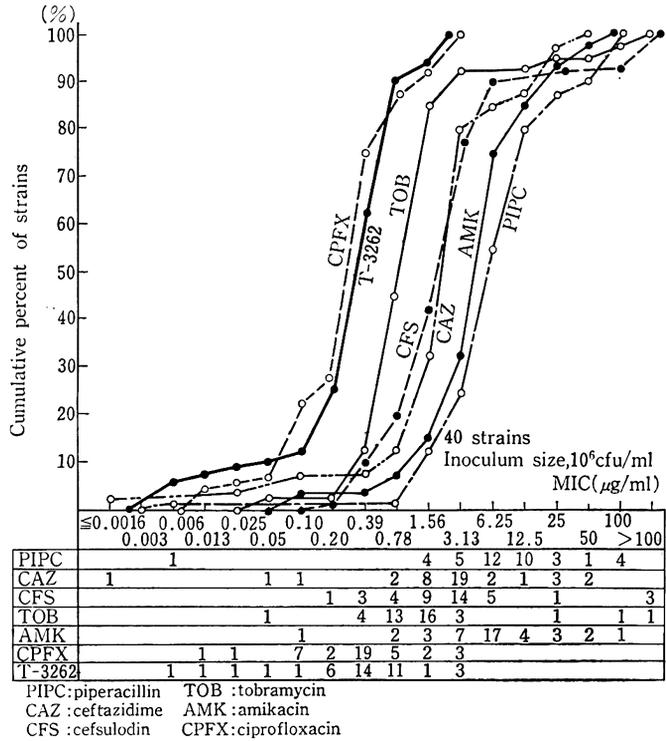


Fig. 6. MICs of T-3262 and other antimicrobial agents against respiratory pathogenic *Pseudomonas aeruginosa*.

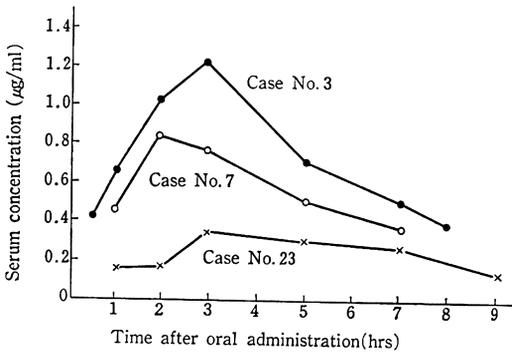


Fig. 7. Serum levels after oral administration of 150 mg of T-3262 to 3 patients.

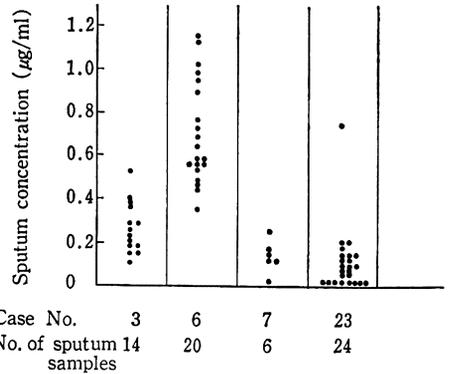


Fig. 8. Sputum concentrations during oral administration of T-3262 to 4 patients with chronic respiratory infections.

Case No. 12 気管支拡張症患者における局所気管支分泌物中濃度を Fig. 9 に示す。局所痰を採取した検体の濃度は、それぞれ 0.22, 0.20, 0.22, 0.26 µg/ml であった。この測定値は本剤投与 7 日目のものであり、その意義については代表的症例の検討にて述べる。

3. 慢性呼吸器感染症における臨床的有用性

臨床的有用性の検討のため T-3262 を投与した 31 症例の概要を Table 1 に、臨床検査成績を Table 2 に示す。

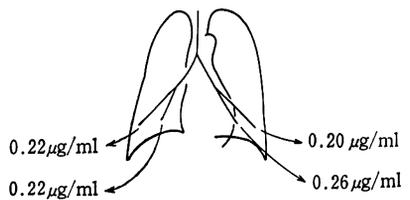


Fig. 9. Concentration of T-3262 in intrabronchial secretion in a patient with bronchiectasis (Case No. 12).

Table 1-1. Results of treatment with T-3262 in respiratory tract infection

Case No.	Name Age Sex, B.W.	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	MICs ($\mu\text{g/ml}$: at 10^6 cfu/ml)		T-3262 per os			Clinical effect	Side effects
					T-3262	OFLX	Daily dose	Duration	Total dose		
1	H. Y. 72 y. o. M., 60.0 kg	Acute bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> 9×10^7 \downarrow <i>S. pneumoniae</i> 4×10^7 (-)	0.2	3.13	150 mg \times 3	7 days	3.15 g	Good	None
2	I. K. 36 y. o. F., 48.0 kg	Bronchiectasis	None	<i>B. catarrhalis</i> 5×10^6 \downarrow (-)	0.006	0.05	150 mg \times 3	7 days	3.15 g	Good	None
3	Y. S. 57 y. o. F., 62.0 kg	Bronchiectasis	None	<i>H. influenzae</i> 1×10^9 \downarrow (-)	0.013		150 mg \times 2	7 days	2.10 g	Good	None
4	H. T. 62 y. o. M., 63.0 kg	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> 7×10^8 \downarrow (-)			150 mg \times 3	7 days	3.15 g	Excellent	None
5	K. O. 67 y. o. M., 56.0 kg	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> 4×10^8 \downarrow (-)	0.006	0.05	150 mg \times 3	7 days	3.15 g	Good	None
6	Y. T. 78 y. o. M., 52.0 kg	Chronic bronchitis	Multiple myeloma	<i>H. influenzae</i> 2×10^8 <i>P. aeruginosa</i> 2×10^8 \downarrow <i>P. aeruginosa</i> 1×10^4	0.006 0.05 0.05	0.05 0.2 0.2	150 mg \times 3	7 days	3.15 g	Good	None
7	K. K. 69 y. o. F., 40.0 kg	Bronchiectasis	None	<i>H. influenzae</i> 9×10^8 \downarrow (-)	0.025	0.1	150 mg \times 2	7 days	2.10 g	Excellent	None
8	T. S. 44 y. o. M., 44.0 kg	Diffuse pneumonitis	None	<i>B. catarrhalis</i> 2×10^8 \downarrow (-)	0.05	0.39	150 mg \times 3	7 days	3.15 g	Good	None

Table 1-2. Results of treatment with T-3262 in respiratory tract infection

Case No.	Name Age Sex, B.W.	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	MICs ($\mu\text{g/ml}$: at 10^6 cfu/ml)		T-3262 per os			Clinical effect	Side effects
					T-3262	OFLX	Daily dose	Duration	Total dose		
9	T. E. 38 y. o. M., 66.0 kg	Bronchiectasis	None	<i>S. pneumoniae</i> 2×10^8 ↓ <i>S. pneumoniae</i> 2×10^7	0.39	3.13	150 mg \times 2	8 days	2.1 g	Poor	None
10	J. I. 77 y. o. M., 52.0 kg	Chronic bronchitis	None	<i>B. catarrhalis</i> 7×10^7 ↓ (-)			150 mg \times 2	8 days	2.1 g	Good	None
11	H. M. 79 y. o. M., 63.0 kg	Chronic bronchitis	CPE	<i>B. catarrhalis</i> 1×10^9 ↓ (-)	0.006	0.05	150 mg \times 2	8 days	2.1 g	Good	None
12	S. O. 62 y. o. F., 52.0 kg	Bronchiectasis	None	<i>S. pneumoniae</i> 2×10^7 <i>P. aeruginosa</i> 3×10^7 ↓ <i>P. aeruginosa</i> 1×10^7	0.2 0.05 0.1	3.13 0.78 0.78	150 mg \times 3	8 days	3.15 g	Excellent	None
13	I. N. 62 y. o. F., 56.0 kg	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> 1×10^7 ↓ (-)	0.006	0.05	150 mg \times 2	8 days	2.4 g	Good	None
14	T. N. 76 y. o. M., 50.0 kg	Chronic bronchitis	None	<i>S. pneumoniae</i> 5×10^8 ↓ (-)	0.78	3.13	150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Good	None
15	H. K. 79 y. o. M., 59.0 kg	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> 3×10^8 <i>S. pneumoniae</i> 2×10^7 <i>B. catarrhalis</i> 2×10^7 ↓ (-)	<0.003 0.78 0.05	0.05 3.13 0.2	150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Good	None
16	K. A. 66 y. o. F., 38.0 kg	Pneumonia	Post operation of uterus ca.	<i>H. influenzae</i> 2×10^7 ↓ (-)	0.013	0.05	150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Good	None

Table 1-3. Results of treatment with T-3262 in respiratory tract infection

Case No.	Name Age Sex, B.W.	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	MICs ($\mu\text{g/ml}$: at 10^6 cfu/ml)		T-3262 per os			Clinical effect	Side effects
					T-3262	OFLX	Daily dose	Duration	Total dose		
17	H. I. 67 y. o. M., 53.0 kg	Chronic bronchitis	Post operation of lung ca.	<i>H. influenzae</i> 8×10^7 <i>B. catarrhalis</i> 1×10^7 ↓ (-)	0.013 0.05	0.05 0.2	150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Good	None
18	M. S. 54 y. o. M., 69.0 kg	Acute bronchitis	Diabetes mellitus	<i>H. influenzae</i> 5×10^7 ↓ (-)	0.025	0.1	150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Excellent	None
19	S. M. 63 y. o. M., 48.0 kg	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> 2×10^8 <i>S. pneumoniae</i> 4×10^8 ↓ (-)	0.013	0.05	150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Good	None
20	Y. K. 81 y. o. M., 59.0 kg	Chronic pulmonary emphysema	Bronchial asthma	normal flora ↓ normal flora			150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Good	None
21	K. H. 53 y. o. M., 55.0 kg	Chronic bronchitis	Chronic pulmonary emphysema	normal flora ↓ normal flora			150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Good	None
22	K. S. 35 y. o. F., 48.0 kg	Acute bronchitis	None	normal flora ↓ (-)			150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Good	None
23	M. K. 66 y. o. M., 48.3 kg	Diffuse pan bronchiolitis	Cerebral bleeding Chronic nephritis	<i>B. catarrhalis</i> 5×10^7 ↓ (-)	0.05	0.2	150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Good	Transient elevations of AL-P, LAP, γ -GTP
24	H. K. 75 y. o. F., 68.0 kg	Pneumonia	Chronic bronchitis	<i>B. catarrhalis</i> 8×10^7 ↓ (-)	0.05	0.2	150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Excellent	None

Table 1-4. Results of treatment with T-3262 in respiratory tract infection

Case No.	Name Age Sex, B.W.	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	MICs ($\mu\text{g/ml}$: at 10^6 cfu/ml)		T-3262 per os			Clinical effect	Side effects
					T-3262	OFLX	Daily dose	Duration	Total dose		
25	K. H. 62 y. o. M., 52.0 kg	Chronic bronchitis	Chronic sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> 8×10^8 ↓ (-)	0.2	3.13	150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Good	None
26	T. N. 76 y. o. M., 50.0 kg	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> 5×10^8 <i>B. catarrhalis</i> 5×10^7 ↓ (-)			150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Good	None
27	H. Y. 67 y. o. M., 52.0 kg	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> 2×10^7 <i>S. pneumoniae</i> 3×10^7 ↓ (-)	0.78	6.25	150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Good	None
28	H. Y. 28 y. o. M., 62.0 kg	Acute bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> 3×10^8 ↓ (-)	0.025	0.1	150 mg \times 2	8 days	2.1 g	Good	None
29	K. O. 68 y. o. M., 56.0 kg	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> 2×10^8 <i>S. pneumoniae</i> 1×10^7 ↓ (-)	0.006 0.78	0.05 6.25	150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Good	None
30	Y. H. 71 y. o. M., 54.0 kg	Chronic bronchitis	Chronic pulmonary emphysema	<i>H. influenzae</i> 2×10^7 ↓ (-)			150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Good	None
31	Y. N. 82 y. o. M., 49.0 kg	Acute bronchitis	None	normal flora ↓ normal flora			150 mg \times 2	7 days	2.1 g	Good	None

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

Case No.	Before After	RBC 10 ⁴ /mm ³	Hgb. g/dl	Hct. %	WBC /mm ³	Eo. %	Plate. 10 ⁴ /mm ³	GOT U	GPT U	Al-P K & IU*
1	Before	449	14.6	38.7	9,700	1	25.5	23	15	9.8
	After	469	14.8	40.8	4,700	2	23.5	24	16	10.6
2	Before	428	9.6	30.0	7,300	0	24.9	13	6	125*
	After	416	9.6	29.4	4,200	2		13	8	130*
3	Before	428	13.1	38.1	5,800	2	36.9	24	14	4.8
	After	437	13.4	39.3	5,000	1	36.5	16	14	5.2
4	Before	415	13.6	35.4	5,900	2	16.4	27	22	7.7
	After	431	13.6	37.5	6,200	1	20.5	26	22	10.6
5	Before	434	14.3	41.9	5,400	1	23.5	34	23	6.7
	After	440	14.3	43.1	4,000	4	24.4	33	22	5.9
6	Before	278	8.5	26.2	3,700	6	14.3	16	11	168*
	After	275	8.6	26.2	5,400	1	14.0	19	16	219*
7	Before	375	11.8	34.7	8,700	0	20.4	22	15	5.6
	After	420	13.1	38.7	3,500	3	37.5	28	18	5.5
8	Before	426	13.2	37.9	7,700	4	34.1	17	14	205*
	After	473	14.7	42.1	7,000	5	31.7	17	13	196*
9	Before	470	15.8	45.9	10,100	0	23.2	45	27	165*
	After	475	16.0	46.3	6,900	0	28.3	29	19	151*
10	Before	382	12.3	35.6	7,900	1	23.1	25	12	323*
	After	381	12.1	35.1	2,700	6	25.9	22	10	320*
11	Before	444	14.5	42.5	6,600	3	22.6	13	9	121*
	After	460	15.2	44.2	6,300	1	20.2	14	10	119*
12	Before	367	11.8	33.6	7,500	0	22.0	10	5	230*
	After	373	12.1	34.0	7,300	1	29.0	10	6	247*
13	Before	372	11.3	33.1	4,700	4	27.9	13	9	104*
	After	380	11.6	33.2	4,400	7	27.5	20	17	100*
14	Before	359	12.6	36.2	4,300	0	24.7	33	21	7.0
	After	375	12.6	36.9	3,900	6	28.1	31	20	6.8
15	Before	446	14.7	45.5	6,300	4	13.6	38	30	6.0
	After	433	15.4	42.3	6,300	0	12.7	40	32	5.4
16	Before	362	11.2	33.7	3,200	2	16.1	25	17	6.3
	After	371	11.3	34.0	2,500	3	16.5	27	17	6.2
17	Before	396	13.0	36.6	6,800	3	23.4	27	25	9.7
	After	433	13.9	39.6	4,900	1	25.3	30	19	7.5
18	Before	477	14.9	41.7	7,300	3	30.1	22	20	5.1
	After	501	15.4	42.8	6,100	6	34.4	24	23	6.1
19	Before	520	16.5	46.3	7,400	1	17.7			
	After	506	16.5	45.7	6,800	1	17.5			
20	Before	476	15.3	43.9	6,800	8	20.5			
	After	454	14.2	43.6	7,200	3	22.8	35	22	5.3
21	Before	427	13.0	36.6	6,400	2	43.8	29	23	10.0
	After	463	13.5	43.3	6,500	1	39.3	32	27	9.8
22	Before	448	10.9	34.4	5,900	3	16.0	23	17	5.6
	After	442	10.7	32.7	4,900	7	18.0	22	15	6.0

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

Case No.	Before	LDH U	γ -GTP U	LAP U	BUN mg/dl	S-Cr. mg/dl	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	CRP	ESR mm/h
	After										
1	Before	299	12	74	21.4	1.6	143	6.0	98	2+	22
	After	175	12	64	20.1	1.4	144	4.2	100	-	11
2	Before	342	7	59	8	0.6	137	4.0	103	1+	55
	After	314			11	0.6	139	3.9	104	-	35
3	Before	288	13	177	19.3	0.79	144	4.4	102	1+	26
	After	289	15	176		0.89	143	4.0	108	-	14
4	Before	316	12	59	17.1	1.1	145	3.6	98	4+	37
	After	296	17	76	14.2	1.2	145	4.0	105	-	13
5	Before	208	36	82	16.6	1.4	143	4.3	100	-	26
	After	196	34	74	17.1	1.5	144	4.9	100	-	28
6	Before	230	20	53	23	1.5	138	4.1	104	3+	92
	After	228	30	61	28	1.8	135	4.1	103	1+	66
7	Before	231	13	62	13.6	0.8	141	3.4	102	6+	120
	After	316	16	48	13.7	0.7	138	4.5	102	1+	54
8	Before	370	15	63	8	0.8	142	3.6	104	2+	10
	After	333	15	65	9	0.8	142	3.7	106	-	4
9	Before	374	41	88	11	0.7	139	3.7	97	2+	33
	After	330	34	84	18	0.9	142	4.0	103	-	12
10	Before	391			22	1.0	142	4.3	102	2+	41
	After	364			16	0.9				1+	56
11	Before	377	12	75	16	0.9	142	4.3	105	1+	35
	After	403	13	79	12	0.9	142	3.9	103	-	15
12	Before	279	9	59	14	0.8	141	4.0	100	4+	42
	After	307	11	59	18	0.7	142	4.8	102	1+	43
13	Before	311	19	65	13	0.7	143	4.3	106	\pm	20
	After	249	19	68	13	0.6	144	4.5	107	-	18
14	Before	316	22	74	22.4	1.1	142	4.3	105	2+	24
	After	346		77	21.7	1.1	144	4.3	104	1+	19
15	Before	251	47	87	15.0	1.2	144	4.1	102	-	17
	After	279	39	89	16.8	1.3	142	4.0	100	-	3
16	Before	285	14	77	9.5	0.9	145	3.7	105	1+	84
	After	297	13	65	15.7	1.0	144	3.8	104	\pm	53
17	Before	247	34	77	18.3	1.5	142	4.0	104	3+	41
	After	247	40	80	19.7	1.8	142	4.2	102	-	15
18	Before	277	21	83	12.8	1.3	141	4.1	100	6+	24
	After	279	25	81	13.6	1.2	145	4.3	102	-	17
19	Before									-	3
	After									-	4
20	Before						141	4.1	104	2+	13
	After	318	19	73	16.8	1.6	142	4.3	98	1+	38
21	Before	307	26	100	16.9	1.0	144	4.2	102	1+	48
	After	308	28	102	17.0	1.1	141	4.0	100	-	24
22	Before	227	11	68	8.8	1.2	144	4.0	100	3+	39
	After	236	12	52	10.0	1.1	146	4.0	100	-	27

Table 2-3. Laboratory findings before and after the treatment with T-3262

Case No.	Before	RBC 10 ⁴ /mm ³	Hgb. g/dl	Hct. %	WBC /mm ³	Eo. %	Plate. 10 ⁴ /mm ³	GOT U	GPT U	Al-P K
	After									
23	Before	438	13.6	41.3	7,200	3	26.3	71	33	10.0
	After	416	12.4	38.0	5,800	6	23.7	53	22	34.2
24	Before	367	12.0	34.1	13,900	0	22.7	24	11	4.7
	After	410	12.7	39.0	6,600	4	32.4	27	20	5.6
25	Before	429	11.9	37.7	5,800	3	36.5	35	19	7.1
	After	410	11.6	34.8	5,900	9	34.1	27	20	5.3
26	Before	347	12.2	33.3	4,600	1	32.2	30	20	6.0
	After	370	12.7	36.1	2,900	2	28.7	33	21	5.4
27	Before	391	12.3	35.3	7,800	1	26.7	20	14	5.1
	After	395	12.4	33.7	4,400	0	25.0	26	23	5.4
28	Before	504	14.3	42.1	8,100	0	26.5	30	27	5.8
	After	541	15.0	46.0	5,000	1	31.1	24	33	6.9
29	Before	408	14.0	39.8	5,800	7	24.3	30	18	5.0
	After	427	14.9	38.8	4,900	2	23.4	35	22	6.2
30	Before	506	15.9	46.5	6,400	4	26.2	23	17	8.1
	After	470	15.2	42.6	3,100	2	22.1	25	19	7.8
31	Before	451	16.7	40.0	4,100	0	15.1	34	21	5.3
	After	431	14.4	41.0	3,800	2	21.8	25	20	4.4

Table 2-4. Laboratory findings before and after the treatment with T-3262

Case No.	Before	LDH U	γ -GTP U	LAP U	BUN mg/dl	S-Cr. mg/dl	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	CRP	ESR mm/h
	After										
23	Before	271	29	118	7.6	1.0	144	3.7	102	3+	
	After	373	737	332	10.9	1.0	143	4.2	95	2+	
24	Before	308	22	47	14.7	1.0	140	4.0	94	4+	36
	After	261	20	57	14.3	1.0	142	4.3	95	2+	15
25	Before	256	32	79	17.6	1.0	141	3.8	102	2+	25
	After	276	29	69	22.9	1.1	143	3.8	105	—	26
26	Before	310	21	78	21.2	1.1	144	4.3	103	1+	48
	After	358	21	67	18.4	1.1	142	4.2	102	1+	24
27	Before	233	17	73	14.3	1.1	142	3.8	100	5+	27
	After	270	27	69	16.6	1.2	143	4.0	98	—	9
28	Before	206	40	82	10.3	1.1	142	4.2	101	1+	24
	After	219	45	85			139	3.7	100	—	7
29	Before	201	40	87	16.5	1.3	143	3.8	100	—	37
	After	240	42	85	15.6	1.4	142	3.8	100	—	15
30	Before	251	40	62	18.5	1.2	140	3.9	100	1+	8
	After	310	15	59	20.8	1.8	139	4.0	98	—	6
31	Before	329	40	86	16.8	1.4	141	3.7	100	3+	15
	After	303	29	62	19.0	1.3	144	3.7	104	—	8

Table 3. Bacteriological results of treatment with T-3262

Causative organisms	No. of isolates	Bacteriological effect			% of bacteriological effect
		Eradicated	Decreased	Persisted	
<i>H. influenzae</i>	17	17			100 %
<i>S. pneumoniae</i>	9	8		1	88.9%
<i>B. catarrhalis</i>	9	9			100 %
<i>P. aeruginosa</i>	2		1	1	0 %
Total	37	34	1	2	91.9%

1) 投与量, 投与日数

31 症例のうち 1 回 150 mg, 1 日 2 回投与が 24 症例, 1 日 3 回投与が 7 症例である。投与日数は, 全症例ともすべて 6~8 日であり, また総投与量は 2.1~3.15 g であった。

2) 臨床効果の検討

① 起炎菌および細菌学的効果

起炎菌不明の症例を除き, 喀痰定量培養法により起炎菌の推定された 27 症例, 37 株の菌種別細菌学的効果を Table 3 に示す。起炎菌として *H. influenzae* 17 株, *S. pneumoniae* 9 株, *B. catarrhalis* 9 株, *P. aeruginosa* 2 株であり, このうち, *S. pneumoniae* 1 株, *P. aeruginosa* 2 株が細菌学的に無効であったが, 全体では 91.9% の菌消失率を示した。また, 菌交代症, 菌交代現象を含め, 本剤使用中に交代菌の出現は見られなかった。37 株の起炎菌のうち MIC を測定し得た 29 株について OFLX と比較検討し, その結果を Table 1 に示す。*H. influenzae* 12 株に対する本剤の抗菌力は全株とも MIC 値 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (OFLX : 0.05~0.1 $\mu\text{g/ml}$), *S. pneumoniae* 8 株で 0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ (OFLX : 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$), *B. catarrhalis* 7 株で 0.006~0.05 $\mu\text{g/ml}$

ml (OFLX : 0.05~0.39 $\mu\text{g/ml}$), *P. aeruginosa* 2 株とも 0.05 $\mu\text{g/ml}$ (OFLX : 0.2, 0.78 $\mu\text{g/ml}$) と病原性明確な呼吸器感染症由来の保存菌株を用いた抗菌力試験と同様に, 優れた抗菌力を有していた。

② 臨床の効果

T-3262 の効果判定は, 31 症例中, 著効 5 例, 有効 25 例, 無効 1 例で著効と有効を含めた有効率は 96.8% の優れた成績であった。無効症例は, 起炎菌が *S. pneumoniae* であった 1 例である。その全症例の効果判定結果を疾患別に Table 4 に, 1 日投与量別の臨床効果を有効率として Table 5 に示す。本剤を 1 回 150 mg, 1 日 2 回投与した 24 症例中 23 症例で有効以上 (有効率 95.8%), 1 回 150 mg, 1 日 3 回投与した 7 症例中 7 症例で有効以上 (有効率 100%) と 1 日投与回数における有効率には差は認められなかった。

3) 副作用の検討

全 31 症例に副作用と考えられる症状は認められなかった。症例 23 で AL-P, LAP, γ -GTP の上昇が認められた。この症例はびまん性汎細気管支炎で入院中の患者であり, 基礎疾患に慢性肝炎を有するものの, 入院後よりこれらの検査値に異常を示したことはなく, 本剤投

Table 4. Clinical effect of the treatment with T-3262

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				% of satisfactory clinical response
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute bronchitis	5	1	4			100
Pneumonia	2	1	1			100
Chronic bronchitis	16	1	15			100
Bronchiectasis	5	2	2		1	80
Diffuse panbronchiolitis	2		2			100
Chronic pulmonary emphysema	1		1			100
Total	31	5	25		1	96.8

Table 5. Clinical effect of the treatment with differential dose of T-3262

Diagnosis	300mg/day		450mg/day	
	No. of cases	No. of satisfactory clinical response	No. of cases	No. of satisfactory clinical response
Acute bronchitis	4	4	1	1
Pneumonia	2	2		
Chronic bronchitis	13	13	3	3
Bronchiectasis	3	2	2	2
Diffuse panbronchiolitis	1	1	1	1
Chronic pulmonary emphysema	1	1		
Total	24	23	7	7

与後に検査値異常が出現したことより本剤によるものと考えられた。この患者においては、特別な処置を要さなかったものの、正常に復するまでに4ヵ月を要した。なおこの検査値異常に伴う症状は認められなかった。その他の症例には、本剤投与によると考えられる臨床検査値異常は認められなかった。

4) 代表的症例の検討

① *H. influenzae* 感染症 (Fig. 10)

症例 7 Bronchiectasis 69歳, 女性

7年前より *H. influenzae* を中心に急性増悪を起こしている嚢状気管支拡張症の患者である。最近では、急性増悪時に、化学療法を行なうと5~6日目頃より *P. aeruginosa* が交代菌として出現して来るようになった。1987年1月5日、39°Cの発熱と共に咳嗽、膿性喀痰の増悪、呼吸困難が出現した。喀痰より *H. influenzae* 9×10^8 /ml を検出したため、本剤1回150mg 1日2回にて化学療法を開始した。投与2日目には完全に解熱し呼吸困難も消失、膿性痰の改善、起炎菌の消失を認め著効と判定した。また本剤投与翌日には喀痰中より起炎菌は消失していた。本剤の起炎菌 *H. influenzae* に対するMICは0.025 µg/ml、本患者における最高喀痰中濃度は0.245 µg/mlとMICを大きく凌駕していた。

② *B. catarrhalis* 感染症 (Fig. 11)

症例 24 Pneumonia, Chronic bronchitis 75歳, 女性

数年前より *H. influenzae* の繰り返し感染状態⁹⁾にある患者である。1987年4月30日、38.3°Cの発熱と膿性痰の悪化、呼吸困難にて来院、胸部X線写真上、右下肺野に肺炎像を認め入院となった。喀痰グラム染色所見にて *B. catarrhalis* と推定され本剤の1回150mg、1日2回投与を開始した。投与翌日には喀痰より既に *B.*

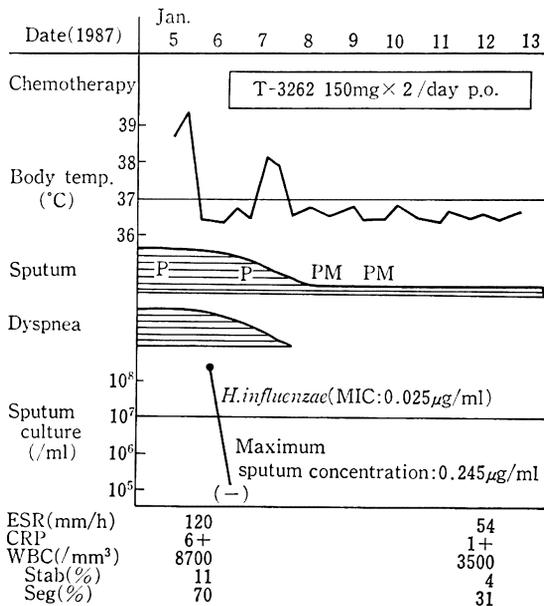


Fig. 10. *Haemophilus influenzae* infection (Case No. 7 Bronchiectasis, K. K., 69 y. o., F).

catarrhalis は消失しており、完全な解熱、呼吸困難の速やかな改善を認め著効と判定した。本剤の起炎菌 *B. catarrhalis* に対するMICは0.05 µg/mlと優れた抗菌力を示した。

5) 無効症例の検討並びに興味ある症例

① *S. pneumoniae* + *P. aeruginosa* の複数菌感染症 (Fig. 12)

症例 12 Bronchiectasis 62歳, 女性

昭和57年より、持続的緑膿菌性呼吸器感染症となっている嚢状気管支拡張症の患者に1986年10月29日、

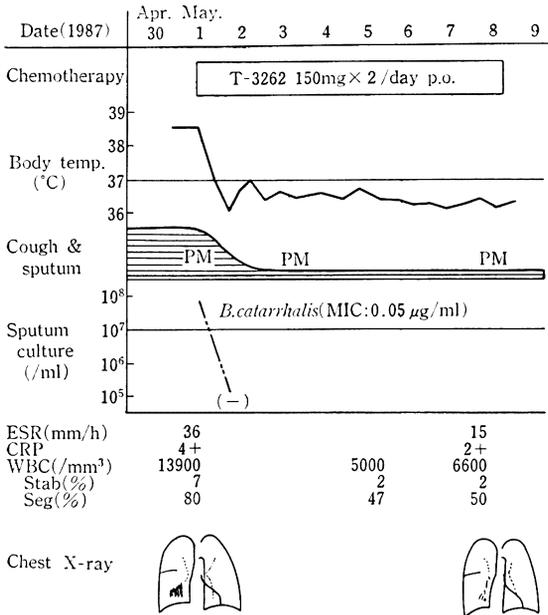


Fig. 11. *Branhamella catarrhalis* infection (Case No. 24, Pneumonia, Chronic bronchitis, H. K., 75 y. o., F).

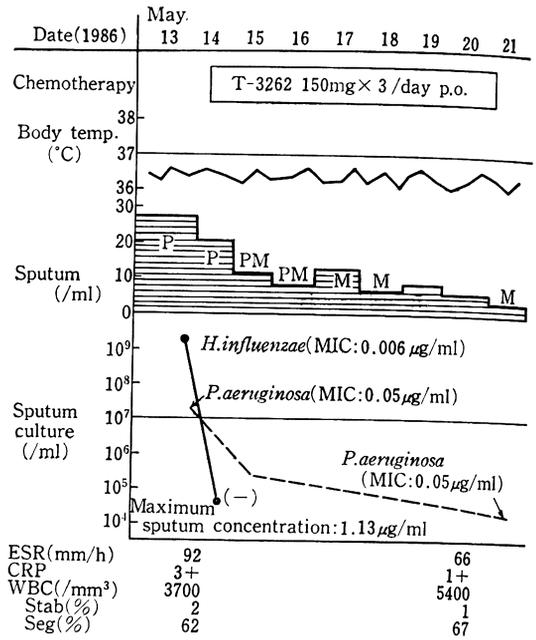


Fig. 13. *Haemophilus influenzae*+*Pseudomonas aeruginosa* infection (Case No. 6 Chronic bronchitis, Multiple myeloma, Y. T., 78 y. o., M).

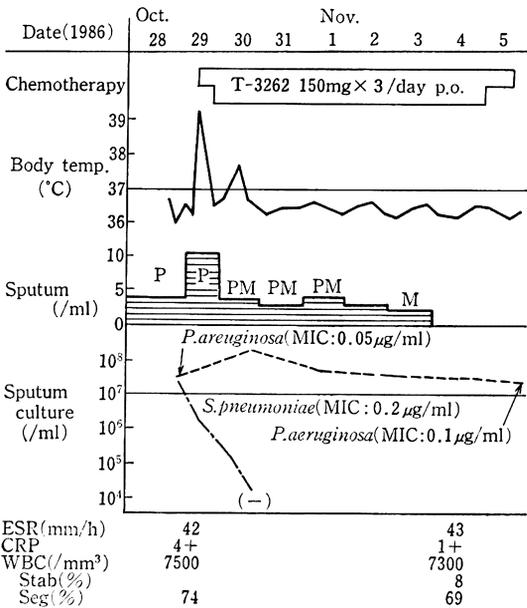


Fig. 12. *Streptococcus pneumoniae*+*Pseudomonas aeruginosa* infection (Case No. 12, Bronchiectasis, S. O., 62 y. o., F).

突然 39.2°C の発熱，膿性痰の悪化を認め，本剤 1 回 150 mg，1 日 3 回投与による化学療法を開始した。投与 2 日目には完全に解熱し，臨床症状の改善も速やかであっ

ため著効と判定した。起炎菌となった *S. pneumoniae* は段階的に減少，3 日目には喀痰中より消失した。本剤の本菌に対する MIC は 0.2 µg/ml であった。一方，持続感染を起こしている *P. aeruginosa* は，本剤投与によっても全く菌数の変動がなく，投与終了時にも 1×10^7 /ml であった。なお，本症例では投与終了時に局所採痰を施行しており (Fig. 9) その局所痰中濃度は 0.2~0.26 µg/ml と投与終了時においても，本剤開始時の *P. aeruginosa* に対する MIC 0.05 µg/ml はもとより，終了時の 0.1 µg/ml を凌駕しているにもかかわらず，本菌を除菌できなかった。

② *H. influenzae*+*P. aeruginosa* の複数菌感染症 (Fig. 13)

症例 6 Chronic bronchitis, Multiple myeloma, 78 歳, 男性

本症例も，持続的緑膿菌感染症を基礎に *H. influenzae* による急性増悪を起こした患者である。本剤 1 回 150 mg，1 日 3 回投与にて治療，*H. influenzae* は翌日には消失したものの，*P. aeruginosa* は初期に減少，以後，不変で，最終的に 1×10^4 /ml に減少したのみであった。起炎菌となった *H. influenzae* に対し，本剤の抗菌力は MIC 0.006 µg/ml と極めて優れていた。一方，*P. aeruginosa* に対するそれは 0.05 µg/ml であり，その

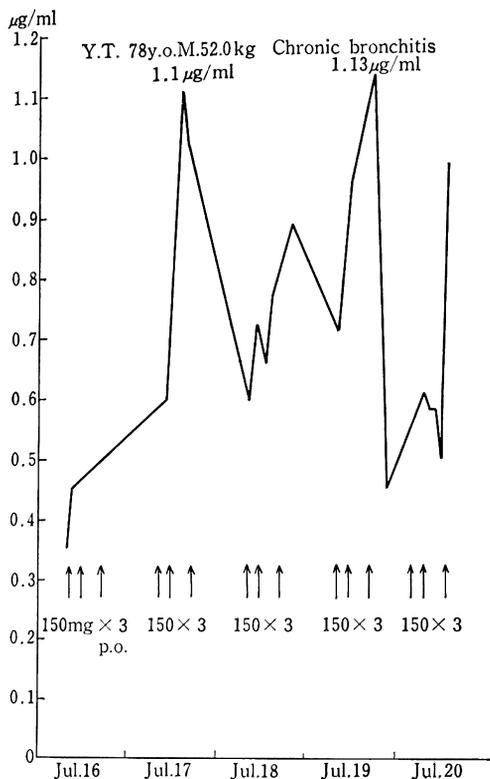


Fig. 14. Sputum concentration of T-3262.

値は終了時でも上昇していなかった。Fig. 14 に本患者における連日5日間の喀痰中濃度の推移を示した。喀痰中濃度は、最高値 1.13 µg/ml, 最低で 0.36 µg/ml である。しかし、*P. aeruginosa* は消失せず、また耐性化もしなかった。

③ *S. pneumoniae* 感染症 (Fig. 15)

症例 9 Bronchiectasis 38 歳, 男性

昭和 55 年より、1~2カ月に一度 *H. influenzae* 急性増悪を繰り返していた。今回の急性増悪に対して、外来にて本剤を1回 150 mg, 1日2回投与したが、喀痰量、膿性状、咳嗽の程度に改善は認められなかった。WBC 10100→6900, ESR 33→12, CRP 2+→(-) へと炎症反応の改善は認められたものの、起炎菌となった *S. pneumoniae* は消失しておらず、臨床症状の改善もなかったために、無効と判定した。なお、この患者は、外来のため喀痰中濃度を測定し得なかったが、本剤投与開始前に得られた本菌に対する本剤の MIC は 0.39 µg/ml, 終了時のそれも 0.39 µg/ml と MIC の上昇はなく経過中の耐性化^{3,5)} や、臨床症状の推移からみても一旦消失後の再出現ではなく、喀痰中濃度が MIC に到達できなかったものと推察された。

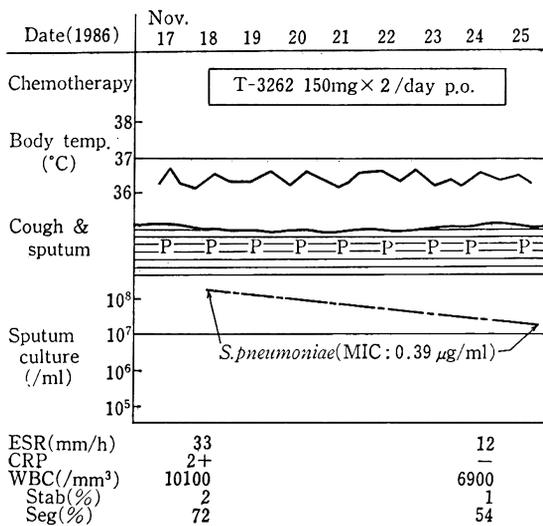


Fig. 15. *Streptococcus pneumoniae* infection (Case No. 9 Bronchiectasis, T. E., 38 y. o., M).

III. 考 察

T-3262 は第2世代の DNA gyrase 阻害剤に属し、この新 Quinolone 系抗菌剤に到り、呼吸器感染症における有用性が確立されつつある。しかしながら、従来の Quinolone 系抗菌剤は、呼吸器感染症に対する適応という面で、大きな弱点を抱えていた。現在の呼吸器感染症の起炎菌は、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, 特に前3者が中心⁹⁾であり、既存の薬剤は、呼吸器感染症において主要な位置を占める *S. pneumoniae* に対し十分な臨床効果が得られなかったからである。本研究ではこれらの菌種に対して強い抗菌力を有する T-3262 が、臨床の場で抗菌力通りの効果を発揮しうるか、また、血中濃度、喀痰中濃度、局所気管支分泌物中濃度から考えて本剤の1回量、1日量を如何に設定すべきかを検討することになった。

教室保存の呼吸器病原性明確な呼吸器病原菌に対する本剤の *in vitro* 抗菌力は、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* の5大呼吸器感染症起炎菌に対して、既存の新 Quinolone 系抗菌剤に較べて明確に優れていた。実際に本剤を投与した呼吸器感染症由来の菌株においても、MIC を測定し得た範囲において *H. influenzae* では全株 0.025 µg/ml 以下、*B. catarrhalis* 0.006~0.05 µg/ml, *S. pneumoniae* で 0.2~0.39 µg/ml と同時に測定した OFLX に較べても明らかに優れた抗菌力を示しており、特に *H. influenzae*, *B. catarrhalis* 感染症では、今回の臨床

的検討でも細菌学的にも臨床的にも無効例が無く、*in vitro* 抗菌力があるまま臨床効果に反映されたものと考えられる。私共は、既に OFLX³⁾、ENX⁴⁾、CPFX⁵⁾ の *S. pneumoniae* に対する *in vitro* 抗菌力は不十分であり、*S. pneumoniae* 感染が持続あるいは本菌へ菌交代することを指摘した。今回、同菌の関与した9症例のうち、8症例が細菌学的、臨床的に有効例であった。さらには治療経過中に、菌交代症、菌交代現象を含め、本菌が交代菌として出現した症例は1例もなく、この点から見ても、本剤の *S. pneumoniae* 感染症における有効性が期待される。

喀痰中濃度は3人の患者において1回150mg投与1日2回投与で、それぞれ最高値0.524 µg/ml、0.245 µg/ml、0.79 µg/ml、1回150mg投与1日3回投与で1.13 µg/mlの値を得た。実際に本剤を投与した呼吸器感染症由来の起炎菌37株のうち、MICを測定し得た29株における成績では、最も高い値は0.78 µg/mlで4株ともすべて *S. pneumoniae* であった。しかし、これら4株とも全て除菌されており、このことは喀痰中濃度成績と併せ、本剤にMIC 0.78 µg/mlを示す菌に対しては十分有効性が期待できることを示唆するものである。現在問題となっているMRSAに対して、新Quinolone系抗菌剤に期待がかけられている¹⁰⁾。今回の私共の症例には *S. aureus* 感染症がなく、明確には言及し得ないものの *in vitro* 抗菌力において44株中40株でMIC ≤ 0.39 µg/mlであり、かつ0.39 µg/ml以下の感受性を示した株の中にはMRSAが15株含まれていることから、*S. aureus* 菌感染症においても、本剤の有効性が期待される。実際に全国集計では本菌による呼吸器感染症に対して、96.0%の高い有効性が示された¹¹⁾。

本剤の投与量を1回150mg、1日2回投与を24症例、1回150mg、1日3回投与を7症例の1日量300mg、450mgで検討した。急性呼吸器感染症、慢性気道感染症ともに投与量における細菌学的、臨床的效果に差はなかったこと、また喀痰中濃度と呼吸器感染症の主要な起炎菌に対する抗菌力から考えて、1回150mg、1日2回投与、1日量300mgで十分であると思われる。

本剤1回150mg投与では、*P. aeruginosa* に対して2株とも除菌不可能であった。症例検討で示した通り、本剤使用前後で、1株は0.05→0.05 µg/ml、もう1株は0.05→0.1 µg/mlと共に本剤に耐性化してはいなかった。この点では、以前報告したOFLX³⁾、CPFX⁵⁾と異なっている。しかしこの2症例での問題は、別のところに存在する。1例は、Fig. 9に示したように、本剤投与7日目に施行した局所採痰濃度が0.2~0.26 µg/mlと、MIC値0.1 µg/mlを超えていたにもかかわらず

P. aeruginosa は除菌できず、複数菌感染菌であった *S. pneumoniae* は0.2 µg/mlと、*P. aeruginosa* よりMIC値が高いにもかかわらず除菌されたこと、もう1例はFig. 14に示したように、本剤連続投与による連続的喀痰中濃度測定において、喀痰中濃度が連日、本菌に対するMIC値0.05 µg/mlを大きく凌駕していたにもかかわらず除菌できなかったことにある。アミノ配糖体剤ではこの様なことを度々経験するが¹²⁾、今回の分離菌のうち、MIC値が0.05 µg/ml以上を示した菌株は、*S. pneumoniae* 8株すべて、*B. catarrhalis* で5株存在し、0.39 µg/mlを示した *S. pneumoniae* を除き13株中12株までが除菌されている。しかるに、*P. aeruginosa* は2株とも除菌不可能であった。2例とも、持続的緑膿菌性呼吸器感染症の患者であり1例(Case No. 12)は今までいかなる抗緑膿菌製剤にても除菌できなかった例である。また1例は基礎に多発性骨髄腫をもった例であり、確かに両者とも治療困難な症例である。この2症例では菌の耐性化も認められないことより、病巣で菌と抗菌剤が接触していない可能性も否定できないが、もしそうであるならば、このような患者に対して本剤の1回量を増やしても *P. aeruginosa* に有効性が期待できるか否かについては疑問であり、またなぜこのような現象が本剤と緑膿菌にのみ認められるのかは今後の検討課題である。

本剤は、現在の呼吸器感染症の主要起炎菌のうち、*P. aeruginosa* には今後の検討が必要としても、MRSAに対しても抗菌力が優れ、また、3大主要菌種のうち *H. influenzae*、*B. catarrhalis* に関しては、確実な臨床効果を有し、かつ同系統の薬剤としては初めて *S. pneumoniae* に十分な有効性が期待し得る薬剤であると結論される。

文 献

- 1) NAGATAKE T: Clinical significance of respiratory infection caused by *Branhamella catarrhalis* with special reference to β -lactamase producing strains. *Tohoku J Exp Med* 147: 1~13, 1985
- 2) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 土橋賢治, 宮崎昭行, 矢戸春美, 野口行雄, 渡辺貴和雄: AM-715基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 29(S-4): 370~378, 1981
- 3) 松本慶蔵, 矢戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 坂本 翔, 貝田繁雄, 渡辺貴和雄: Oxazine系合成抗菌剤DL-8280の*in vitro*抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究. *Chemotherapy* 32(S-1): 509~525, 1984
- 4) 松本慶蔵, 土橋賢治, 鈴木 寛, 宮崎昭行, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症におけるAT-2266の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 32(S-3): 602

- ～611, 1984
- 5) 穴戸春美, 松本慶蔵, 土橋賢治, 力富直人, 宇塚良夫, 田口幹雄, 原田知行, 高橋 淳, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄: 慢性呼吸器感染症における BAYo 9867 (Ciprofloxacin) の *in vitro* 抗菌力, 喀痰中移行, ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 33 (S-7): 533～547, 1985
 - 6) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄: 喀痰内細菌定量培養法 (喀痰定量培養法 $\geq 10^7$ /ml の意義と再検討)。メディヤサークル29: 181～199, 1984
 - 7) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本真志: 慢性気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34: 316～330, 1986
 - 8) 高橋 淳, 松本慶蔵, 穴戸春美, 渡辺貴和雄: *Haemophilus influenzae* 繰り返し感染に対する Macroride 系, Tetracycline 系抗生剤, 新 Quinolone 系抗菌剤の繰り返し感染阻止効果。Chemotherapy 34: 1265～1271, 1986
 - 9) 松本慶蔵: 最近の呼吸器感染症の起炎菌と治療。Annual Review 呼吸器 1986: 157～166, 1986
 - 10) BARRY A L, JONES R N, THORNSBERRY C, AYERS L W, GERLACH E H, SOMMERS H M: Antibacterial activities of ciprofloxacin, norfloxacin, oxolinic acid, cinoxacin and nalidixic acid. Antimicrob Agents Chemother 25: 633～637, 1984
 - 11) 新薬シンポジウム: T-3262, 第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会, 1987
 - 12) 松本慶蔵, 高橋 淳: 呼吸器感染症—気道感染症一。アミノ配糖体薬, 上田 泰編 南江堂, 1985

LAVORATORT AND CLINICAL EVALUATION OF T-3262

—A USEFULNESS IN PNEUMOCOCCAL RESPIRATORY TRACT INFECTIONS—

ATSUSHI TAKAHASHI, KEIZO MATSUMOTO, YOSHIKI UTSUNOMIYA,
MISAO TAO, MORITOSHI AKIYAMA, TOSHIHIRO MORITO,
and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine,
Nagasaki University

12-4 Sakamoto-machi, Nagasaki-shi 852, Japan

T-3262 is a new DNA gyrase inhibitor, which possesses a naphthyridinic ring.

We performed laboratory and clinical studies on the drug to evaluate its usefulness in respiratory tract infections. The antibacterial activity of T-3262 against respiratory pathogenic bacteria was superior to those of other DNA gyrase inhibitor: its MIC₅₀ at 10⁸ cfu/ml was 0.013 μg/ml against *Haemophilus influenzae*, 0.39 μg/ml against *Streptococcus pneumoniae*, 0.025 μg/ml against *Branhamella catarrhalis*, 0.1 μg/ml against *Staphylococcus aureus* and 0.39 μg/ml against *Pseudomonas aeruginosa*.

The maximal sputum levels range from 0.245–1.13 μg/ml in 4 patients with chronic respiratory tract infections, and the ratios of peak sputum to peak sputum levels were 30.2%, 43.3%, and 225.7% in 3 of the 4 patients during oral administration of T-3262.

Thirty-one patients with respiratory infection were studied for clinical evaluation of T-3262, which was administered orally at 300 or 450 mg daily for 6–8 days. Causative organisms were *H. influenzae* (17 strains), *S. pneumoniae* (9), *B. catarrhalis* (9), and *P. aeruginosa* (2). The clinical therapeutic efficacy was 96.8%. T-3262 had high antibacterial activity against *S. pneumoniae* compared with the other DNA gyrase inhibitor, and its clinical efficacy was 88.9% in pneumococcal respiratory tract infection.

From these results, we concluded that T-3262 is an effective and useful oral antimicrobial agent for the treatment of respiratory tract infections.