

呼吸器感染症に対する T-3262 の臨床的検討

菅 守隆・安藤正幸・田中不二穂・伊藤清隆

坂田哲宣・杉本峯晴・荒木淑郎

熊本大学第一内科*

新規のピリドンカルボン酸系抗菌剤である T-3262 を呼吸器感染症患者 8 名, うち気管支拡張症の感染 5 例, 慢性気管支炎 1 例, 急性気管支炎 2 例に投与し, その臨床効果, 細菌学的効果, 副作用について検討した。臨床効果は, 著効 1 例, 有効 5 例, 無効 2 例の成績であった。細菌学的効果は, 起炎菌と推定された 6 株, うち *Streptococcus pneumoniae* 2 株, *Staphylococcus aureus* 1 株, *Haemophilus influenzae* 1 株は消失したが, *Pseudomonas aeruginosa* 2 株は不変であった。臨床的副作用は全例認められなかった。臨床検査値において, 本剤との因果関係は明らかではないが 1 例に白血球増加 (好中球増加, リンパ球の減少) とプロトロンビン時間の延長を認めた。以上の成績より, T-3262 は呼吸器感染症に有用な薬剤であり, 特にグラム陽性菌感染症例にはこれまでのピリドンカルボン酸系抗菌剤より優れた効果が期待できると考えられた。

Key words: T-3262, 呼吸器感染症, 一般臨床試験

T-3262 は, 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有する新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤である (Fig. 1)。本剤は経口投与により約 2 時間で血中最高濃度となり, 半減期は約 4.6 時間, 主として尿中に排泄され, 各組織への移行も良好であることが明らかにされている¹⁾。本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌に対して広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示し, 特にグラム陽性菌, ブドウ糖非発酵グラム陰性菌などに対してこれまでのピリドンカルボン酸系抗菌剤より強い抗菌力を有する^{1,2)}ことが明らかにされている。

そこで, 今回我々は呼吸器感染症患者に T-3262 を投与し, 本剤の臨床効果, 細菌学的効果, 副作用および臨床検査値に及ぼす影響を検討したので報告する。

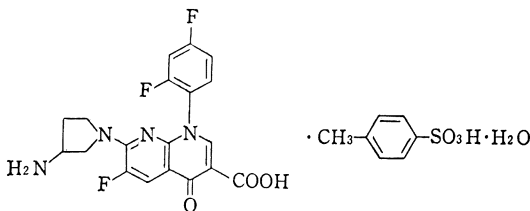


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

I. 対象及び方法

対象症例は熊本大学第一内科を昭和 62 年 1 月から 6 月まで受診した外来患者 5 名, 入院患者 3 名で, 男性 3 例, 女性 5 例, 年齢は 35 歳から 78 歳 (平均年齢 58.5

歳)であった。疾患内訳は気管支拡張症の感染 5 例, 慢性気管支炎 1 例, 急性気管支炎 2 例であった。これらの重症度は軽症 3 例, 中等度 5 例で, 基礎疾患として肺癌に気胸の合併 (症例 3), 慢性腎炎と高血圧 (症例 5), 胃癌から癌性腹膜炎の合併 (症例 7), 気管支喘息とシェーグレン症候群 (症例 8) を有していた。投与量は, 1 日 600 mg を 2 回に分けて投与し, 投与期間は, 7~14 日間であった。

臨床効果の判定は, 自覚症状, 他覚所見が投与後 3 日以内に著明な改善が認められるか, 他剤無効例においては 7 日以内に著明な改善が認められた症例を著効とし, 7 日以内に改善したものを有効, 7 日を過ぎて軽度の改善を見たものをやや有効, 不変及び悪化したものは無効とした。

細菌学的効果は, 投与前, 7 日後, 投与終了後に喀痰培養を行い, 投与前に検出された起炎菌の消長及び菌交代を見た。

副作用の有無は, 自覚症状及び他覚所見より判定し, さらに本剤投与前と後に可能なかぎり血液像, 肝機能, 腎機能などの臨床検査を行った。

II. 成績

呼吸器感染症 8 例における臨床効果及び細菌学的効果 を Table 1 に示した。臨床効果は, 著効 1 例, 有効 5 例, 無効 2 例の成績であった。起炎菌別臨床効果は, *Streptococcus pneumoniae* と *Staphylococcus aureus* の混合感染の気管支拡張症症例 (No. 1) および *S. pneu-*

Table 1. Clinical results of T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Severity)	Underlying disease	Treatment mg×times days	Isolated organism		Sputum* Before After	Clinical effects	Side effects
					Before	After			
1	52 F	Bronchiectasis (Moderate)	(-)	300×2	<i>S. pneumoniae</i> (10 ⁸) <i>S. aureus</i> (10 ⁶)	P (##)	Good	(-)	
				7	(-)	PM (+)			
2	72 F	Bronchiectasis (Moderate)	(-)	300×2	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)	P (##)	Poor	(-)	
				14	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)	PM (##)			
3	53 F	Bronchiectasis (Moderate)	Lung cancer, Pneumothorax	300×2	<i>P. aeruginosa</i> (+)	P (+)	Poor	(-)	
				14	<i>P. aeruginosa</i> (+)	P (+)			
4	78 M	Bronchiectasis (Mild)	(-)	300×2	Normal flora	P (+)	Good	(-)	
				7	Normal flora	PM (+)			
5	52 M	Bronchiectasis (Moderate)	Chronic nephritis, Hypertension	300×2	<i>S. pneumoniae</i> (10 ⁸)	P (##)	Good	(-)	
				7	(-)	PM (##)			
6	63 M	Chronic bronchitis (Mild)	(-)	300×2	<i>H. influenzae</i> (10 ⁹)	P (+)	Excellent	WBC ↑ Pro.T ↑	
				7	(-)	M (+)			
7	35 F	Acute bronchitis (Mild)	Peritonitis carcinomatosa	300×2	Normal flora	P (+)	Good	(-)	
				7	Normal flora	M (+)			
8	63 F	Acute bronchitis (Moderate)	Bronchial asthma, Sjögren syn.	300×2	(-)	(-)	Good	(-)	
				14	(-)	(-)			

* Sputum : P : purulent, PM : purulent and mucoid, M : mucoid (Volume) ; + : <10 ml, # : 10~20 ml, ## : >20 ml

moniae を起炎菌とする気管支拡張症症例 (No. 5) は有効, *Haemophilus influenzae* を起炎菌とする慢性気管支炎症例 (No. 6) は著効であったが, *Pseudomonas aeruginosa* を起炎菌とする気管支拡張症症例 (No. 2, 3) はいずれも無効であった。細菌学的効果は, 起炎菌と推定された6株のうち *S. pneumoniae* 2株, *S. aureus* 1株, *H. influenzae* 1株は消失したが, *P. aeruginosa* 2株は不変であった。臨床的副作用は全例認められなかった。臨床検査値において, 1例に白血球増加 (好中球増加, リンパ球の減少) とプロトロンビン時間の延長を認めた。本剤との関与が疑われるが, その後の経過が不明のため, 因果関係は明らかではない (Table 2)。

次に各症例を提示する。

症例 1 52 歳, 女性

数年来, 気管支拡張症に感染を繰り返す患者である。今回, 発熱, 膿性痰の増加を認めたため本剤の投与を行った。投与4日目より自覚症状の改善をみ, 7日後には膿性痰の減少および投与前の喀痰から分離された *S.*

pneumoniae と *S. aureus* も消失し, 有効と判定した。副作用, 臨床検査値の異常は認めなかった。

症例 2 72 歳, 女性

数年来, 気管支拡張症に感染を繰り返し, 慢性呼吸不全を有する患者である。今回, 発熱, 膿性痰の増加と白血球増多を認めたため本剤を投与した。14日間の投与で白血球数の正常化を認めたが, 自覚症状の改善に乏しく, CRP 悪化, 投与前の喀痰から分離された *P. aeruginosa* も不変であったため無効と判定した。副作用, 臨床検査値の異常は認めなかった。

症例 3 53 歳, 女性

3年前より気管支拡張症の診断を受け, 年に2~3回の急性増悪を繰り返していた。2年前に新たに扁平上皮癌が出現, 低肺機能のため手術ができず放射線療法を受け, 経過良好で外来治療中であった。今回, 気胸を起こして入院となり, 同時に微熱, 咳, 膿性痰を認めたため本剤の投与を開始した。14日間の投与にても, 自覚症状の改善が少なく, 血沈, CRP が悪化し, 本剤投与前の

Table 2-1. Laboratory findings

Case No.	Age	Sex	Hemanalysis											CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	
			RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Ba (%)	Eo (%)	St (%)	Seg (%)	Ly (%)	Mo (%)	Plat ($\times 10^4$)			Pro.T (sec.)
1	52	B	410	13.3	39.6	6,200	0	0	6	67	22	5	21.4	11.7	0.5↓	52
	F	A	414	13.8	40.0	5,600	1	0	9	54	30	6	20.0	11.8	0.5↓	35
2	72	B	456	13.0	39.2	10,300	1	0	12	65	20	2	26.9	11.3	0.7	10
	F	A	412	12.2	35.3	8,600	1	1	14	48	29	7	27.4	12.3	1.41	6
3	53	B	385	11.3	34.7	4,400	0	0	14	27	49	10	26.3	12.4	0.5	80
	F	A	384	11.1	34.1	4,800	0	0	11	54	29	6	35.2	12.4	1.99	114
4	78	B	380	12.5	36.3	8,500	0	3	8	66	17	6	14.6	12.0	1.85	NT
	M	A	351	12.1	33.8	8,000	0	1	8	60	24	7	17.6	NT	0.5↓	NT
5	52	B	389	11.5	34.0	10,900	3	0	3	74	16	4	82.2	NT	0.5↓	27
	M	A	377	11.0	32.6	9,200	1	2	3	70	22	2	63.7	NT	0.5↓	22
6	63	B	521	16.1	48.1	10,800	0	3	5	64	23	5	18.6	11.2	0.5↓	4
	M	A	515	15.9	47.9	13,500	0	1	11	78	4	6	20.6	37.4	0.5↓	1
7	35	B	374	11.2	32.8	6,100	0	4	7	72	14	3	28.6	NT	2.42	52
	F	A	279	8.2	24.4	4,900	0	4	9	70	14	3	24.3	NT	1.49	28
8	63	B	397	13.1	38.5	6,100	0	0	0	92	7	1	NT	NT	2.99	30
	F	A	368	12.3	35.8	5,700	0	1	1	58	38	3	16.5	NT	1.89	42

B : Before A : After

NT : Not tested

Table 2-2. Laboratory findings

Case No.	Age	Sex	Liver function					Renal function			Electrolyte			Urinalysis		
			GOT (u/l)	GPT (u/l)	Al-P (u/l)	LDH (u/l)	γ -GTP (u/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Pro.	Sug.	Uro.
1	52	B	27	26	54	157	19	0.6	15	0.8	144	4.0	103	-	-	±
	F	A	28	21	57	155	19	0.5	13	0.8	144	4.1	103	-	-	±
2	72	B	13	5	121	157	12	0.5	13	0.8	143	4.2	104	-	-	±
	F	A	14	7	102	158	18	0.6	12	0.9	147	3.6	102	-	-	±
3	53	B	17	11	82	134	24	0.3	7	0.7	141	4.9	99	-	-	±
	F	A	21	12	82	132	16	0.3	9	0.8	142	4.9	103	-	-	±
4	78	B	15	19	58	184	43	0.4	32	1.3	144	5.2	111	+	-	±
	M	A	21	14	51	195	45	0.5	32	1.3	144	4.8	111	+	-	±
5	52	B	31	44	164	478	234	0.5	22	1.5	142	5.0	107	##	-	±
	M	A	32	37	154	473	227	0.5	22	1.4	141	4.9	110	##	-	±
6	63	B	20	19	77	135	31	0.7	11	0.8	143	4.1	104	+	-	±
	M	A	22	25	83	135	39	0.5	15	0.9	144	4.2	108	-	-	±
7	35	B	16	20	43	125	5	0.4	14	1.1	141	4.0	101	-	-	±
	F	A	12	7	43	108	8	0.3	17	1.3	141	3.5	103	-	-	±
8	63	B	15	18	72	233	39	0.8	13	1.1	138	2.4	101	-	-	±
	F	A	21	11	76	230	40	0.8	12	0.9	145	2.9	102	-	-	±

B : Before A : After

喀痰から分離された *P. aeruginosa* も不変であったため無効と判定した。副作用、臨床検査値の異常は認めなかった。

症例 4 78 歳, 男性

数年前より、咳、痰の増悪、軽快を繰り返す気管支拡張症患者である。今回、膿性痰の増加があり、本剤の投与を開始した。投与 7 日間で自覚症状の改善と CRP の正常化により有効と判定した。なお喀痰から有意な起炎菌を分離しなかった。副作用、臨床検査値の異常は認めなかった。

症例 5 52 歳, 男性

基礎疾患に慢性腎炎と高血圧があり、10 年前より 1 日喀痰量が 100 ml を越え、急性増悪時には呼吸困難を伴う気管支拡張症患者である。今回、喀痰量の増加と膿性化、呼吸困難を認めたため本剤を投与した。投与 6 日目より膿性痰の改善を来し、起炎菌である *S. pneumoniae* も消失したため有効と判定した。副作用、臨床検査値の異常は認めなかった。

症例 6 63 歳, 男性

慢性気管支炎患者である。今回、咳嗽、膿性痰の増加を認めたため本剤を投与した。投与 2 日目より自覚症状の著明な改善を認め、投与前の喀痰から分離された *H. influenzae* も消失したため著効と判定した。臨床的副作用は認めなかったが、臨床検査値において、投与 7 日後には自覚症状の著明な改善を認め、CRP、血沈などの炎症所見が陰性であるにもかかわらず、白血球数の増加（好中球の増加、リンパ球著減：4%、絶対数：540/ mm^3 ）とプロトロンビン時間の延長を認めた。しかし、その後来院せず、経過を追跡し得なかったため本剤との因果関係を明らかにすることができなかった。

症例 7 35 歳, 女性

基礎疾患に胃癌があり、癌性腹膜炎で入院治療中に、咳、膿性痰が出現したため本剤の投与を開始した。投与 4 日目より臨床症状の改善を認め、CRP も改善したため有効と判定した。喀痰中から有意な起炎菌は分離しなかった。副作用は認めず、臨床検査値において赤血球、血色素量、ヘマトクリットの減少を来したが、これらは基礎疾患によるものと考えられた。

症例 8 63 歳, 女性

基礎疾患にシェーグレン症候群と気管支喘息を有し、ステロイド投与中の患者であったが、乾性咳嗽、呼吸困難が出現し、CRP 陽性となったため本剤の投与を開始した。投与 5 日目よりステロイドの減量にもかかわらず自覚症状と CRP の改善がみられたため有効と判定した。副作用はなく、臨床検査値に異常を認めなかった。

III. 考 案

今回、我々は新規のピリドンカルボン酸系抗菌剤である T-3262 を呼吸器感染症 8 例に投与し、著効 1 例、有効 5 例、無効 2 例の成績を得た。今回検討した症例のうち無効 2 例は、いずれも *P. aeruginosa* を起炎菌とする気管支拡張症症例であった。第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会における本剤の総合成績によれば¹⁾、全呼吸器感染症 591 例の有効率は 80% であるが、そのうち気管支拡張症の有効率は 66.2% であり、また *P. aeruginosa* を起炎菌とする症例の有効率は 45.7% と、他の細菌を起炎菌とする有効率と比較すると劣っている。細菌学的にも喀痰中の *P. aeruginosa* の消失率は 22.1% と他の細菌に比較すれば劣っている¹⁾。従って、我々の無効例はこれらの成績を反映しており、*P. aeruginosa* を起炎菌とする慢性気道感染症における本剤の使用にあたっては、呼吸不全などのない軽症例に限られると考えられた。しかし、これらの *P. aeruginosa* に対する臨床及び細菌学的効果は他のピリドンカルボン酸系抗菌剤とはほぼ同程度の成績であり^{3)~5)}、現時点では経口ピリドンカルボン酸系抗菌剤の限界と考えられる。

今回の検討で、*S. pneumoniae*、*S. aureus* のグラム陽性菌を起炎菌とする気管支拡張症 2 例は臨床的にも細菌学的にも有効であり、従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤より抗菌作用が強い印象を受けた。第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会における本剤の総合成績でも¹⁾、グラム陽性菌に対する臨床効果は 88.2% であり、細菌学的効果も除菌率 93.5% と優れた成績である。最近の他のピリドンカルボン酸系抗菌剤と比較して明らかに抗菌作用が強いことは^{3)~5)}、本剤の特筆すべき特徴と考えられた。

安全性に関しては、1 回 300 mg を 1 日 2 回投与したが、検討した 8 例とも臨床的副作用は認められなかった。臨床検査値に関しては、1 例に白血球増加（好中球増加、リンパ球減少）とプロトロンビン時間の延長を認めたが、その後の経過が不明なため本剤との因果関係およびその機序に関しては不明である。

以上の成績から、本剤は呼吸器感染症の治療薬に有用な薬剤であり、特に、グラム陽性菌の感染に対してはこれまでのピリドンカルボン酸系抗菌剤より優れた効果が期待される。また、*P. aeruginosa* を起炎菌とする慢性気道感染症についてはこれまでのピリドンカルボン酸系抗菌剤と同様に症例の選択が必要と考えられた。

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) 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(9): 802~807, 1986
- 3) 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, NY-198, 1987, 盛岡
- 4) 第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280, 1982, 名古屋
- 5) 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, BAYO 9867, 1984, 岡山

CLINICAL STUDIES OF T-3262 IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

MORITAKA SUGA, MASAYUKI ANDO, FUJIHO TANAKA, KIYOTAKA ITO
TETSUNORI SAKATA, MINEHARU SUGIMOTO and SHUKURO ARAKI

First Department of Internal Medicine, Medical School, Kumamoto University
1-1-1 Honjo, Kumamoto 860, Japan

We clinically investigated T-3262, a new oral antibacterial agent derived from pyridone-carboxylic acid, in 8 patients with respiratory tract infection, including 5 with exacerbation of bronchiectasis, 1 with chronic bronchitis and 2 with acute bronchitis.

Clinical response to T-3262 was excellent in 1, good in 5 and poor in 2 cases.

The causative organisms of 6 strains (*Streptococcus pneumoniae* 2, *Staphylococcus aureus* 1, *Haemophilus influenzae* 1 and *Pseudomonas aeruginosa* 2) were isolated from these patients. All strains isolated, except 2 of *P. aeruginosa*, were eradicated.

No side effects or abnormal laboratory findings were observed except for one patient who showed increased WBC (increase in neutrophils and decrease in lymphocytes) and prolongation of prothrombin time.

These results show that T-3262 is a useful antimicrobial agent against respiratory tract infection and that it is more useful than other pyridone-carboxylic acid derivatives against Gram-positive bacterial infections.