

T-3262 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における臨床的検討

那須 勝・山崎 透・山崎仁志・黒田芳信
後藤陽一郎・重野秀明・後藤 純・田代隆良
大分医科大学医学部内科*

宮子 博・広岡昌子・菅原弘一・伊東盛夫
大分医科大学医学部付属病院検査部

新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 についての基礎的研究ならびに呼吸器感染症への臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1) 抗菌力：最近各種の臨床材料から分離された 725 株（グラム陽性球菌 154 株，腸内細菌 371 株，ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌 172 株，*Bacteroides fragilis* 28 株）について norfloxacin (NFLX)，ofloxacin (OFLX)，enoxacin (ENX)，ciprofloxacin (CPFX) の抗菌力と比較した。本剤は全般的に他の薬剤と比べ、最も優れた抗菌力を示した。

2) 体内移行濃度：慢性気管支炎（症例 4）の 1 例と肺炎腫＋感染（症例 8）の 1 例に、本剤 150 mg 1 回内服後の血中および喀痰内移行濃度を測定した。最高血中濃度は 2 時間後にそれぞれ 0.51, 0.94 $\mu\text{g/ml}$ を示し、最高喀痰中濃度は 2～3 時間目にそれぞれ 0.31, 0.34 $\mu\text{g/ml}$ の値が得られた。

3) 臨床成績：呼吸器感染症 8 例を対象に本剤 225～450 mg/日，4～14 日間投与を行なった。臨床効果は有効 5 例，やや有効 2 例，無効 1 例で全体の有効率は 62.5% であった。全例自覚的副作用，臨床検査値の異常は認めなかった。

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

T-3262 は新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌物質である。ナフチリジン環の 1 位に 2,4-ジフルオロフェニル基，7 位に 3-アミノピロリジニル基を有するいわゆるニューキノロン剤である (Fig. 1)。

本剤の抗菌力はグラム陽性菌をはじめグラム陰性菌，嫌気性菌に対しても強い活性を示し，また広い抗菌スペクトラムを有し，毒性，一般薬理試験，前臨床試験，臨床第 I 相試験による成績では安全性は極めて高く，本系統薬剤にみられる中枢神経作用，関節毒性は弱いとされている¹⁾。

今回我々は，本剤を入手する機会を得たので，本剤の

各種の臨床分離株に対する抗菌力について，現在のニューキノロン剤と比較した。また，ヒトへ投与した場合の血中濃度，喀痰への移行濃度，呼吸器感染症における臨床効果について検討を加えたので，若干の考察を加えて報告する。

I. 臨床分離株に対する抗菌力

1. 実験材料および方法

最近の臨床材料から分離した 725 株について，日本化学療法学会規定の方法²⁾に従って最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定用平板培地は Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL)，嫌気性菌は GAM 寒天培地 (日水) を使用し，含有薬剤の濃度は 100 $\mu\text{g/ml}$ から 2 倍希釈した 12 系列を作成した。接種菌量は 10^6 cfu/ml とし，マイクロプランター (佐久間製作所) にて接種した。コントロール株は *Staphylococcus aureus* PCI 209 P, *Escherichia coli* NIHJ を用いた。使用した薬剤および菌株は，次の通りである。

使用薬剤：

T-3262, enoxacin (ENX), norfloxacin (NFLX),

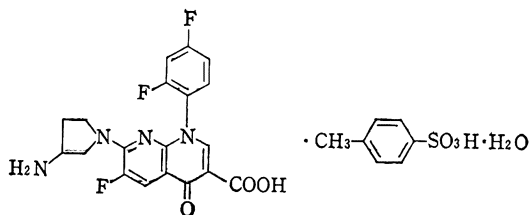


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

* 〒879-56 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1 丁目 1506

ofloxacin (OFLX) ciprofloxacin (CPFV)

測定菌株：

<i>Staphylococcus aureus</i>	48 株
<i>Enterococcus faecalis</i>	54 株
<i>Enterococcus faecium</i>	19 株
<i>Enterococcus avium</i>	27 株
<i>Enterococcus durans</i>	6 株
<i>Escherichia coli</i>	51 株
<i>Citrobacter freundii</i>	52 株
<i>Citrobacter diversus</i>	27 株
<i>Enterobacter cloacae</i>	53 株
<i>Serratia marcescens</i>	53 株
<i>Proteus mirabilis</i>	27 株
<i>Proteus vulgaris</i>	27 株
<i>Morganella morganii</i>	27 株
<i>Providencia rettgeri</i>	27 株
<i>Providencia stuartii</i>	27 株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54 株
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	10 株
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	27 株
<i>Flavobacterium sp.</i>	27 株
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	54 株
<i>Bacteroides fragilis</i>	28 株

2. 実験成績

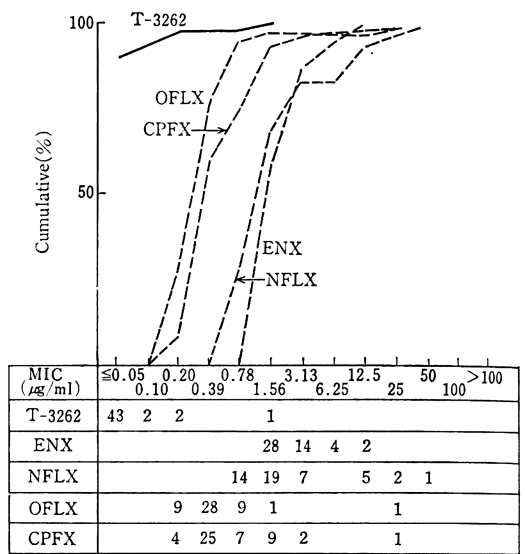
実験成績は Fig. 2~22 に示した。コントロール株とした *S. aureus* PCI 209 P, *E. coli* NIHJ に対する T-3262 の MIC は、いずれも $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

グラム陽性球菌のうち *S. aureus* に対する T-3262 の抗菌力は、48 株中 43 株 (90%) が $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ の濃度で発育が阻止され、他の測定した 4 薬剤よりもはるかに優れた抗菌活性を示した。同様に *E. faecalis* をはじめとする *Enterococcus* 属菌に対してもそのピーク分布は、 $0.10\sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, *E. faecium* では $1.56 \mu\text{g/ml}$ にみられ、CPFV と同等かさらに強い抗菌力を示し、OFLX, NFLX, ENX よりも優れていた。

グラム陰性桿菌のうち *E. coli* をはじめとする腸内細菌に対する抗菌力は、Fig. 7~16 に示すように本剤に対してそのほとんどの菌種が $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ ないし $0.10 \mu\text{g/ml}$ の低濃度にピーク分布がみられ、他の 4 薬剤と同等かそれ以上の抗菌力を示した。

P. aeruginosa および *P. fluorescens* に対しては、T-3262 は CPFV とほぼ同等の抗菌力を示し、ENX, NFLX, OFLX よりも抗菌力は優れ、*X. maltophilia*, *A. calcoaceticus* に対しては今回供試した 5 薬剤のうち最も強い抗菌力を示した。嫌気性菌のうち最も臨床的に重要とされる *B. fragilis* に対する抗菌力は、本剤は他

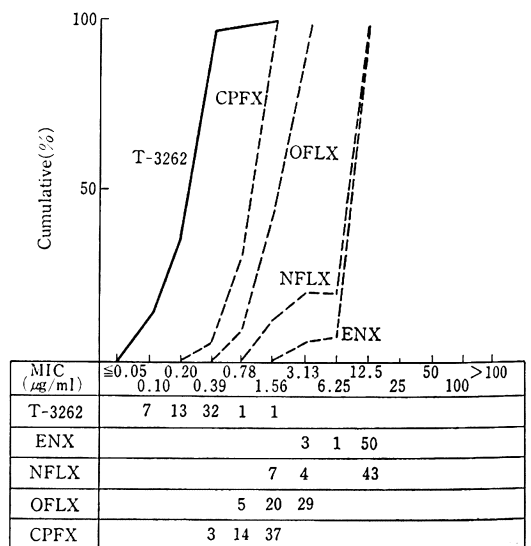
Staphylococcus aureus, 48 strains (10^6cfu/ml)



ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFV:ciprofloxacin

Fig. 2. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

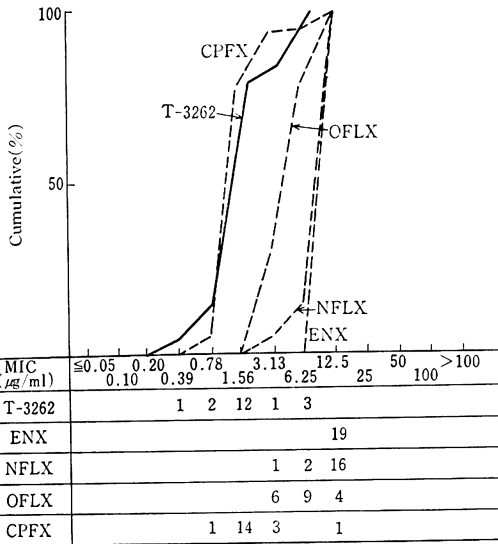
Enterococcus faecalis, 54 strains (10^6cfu/ml)



ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFV:ciprofloxacin

Fig. 3. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

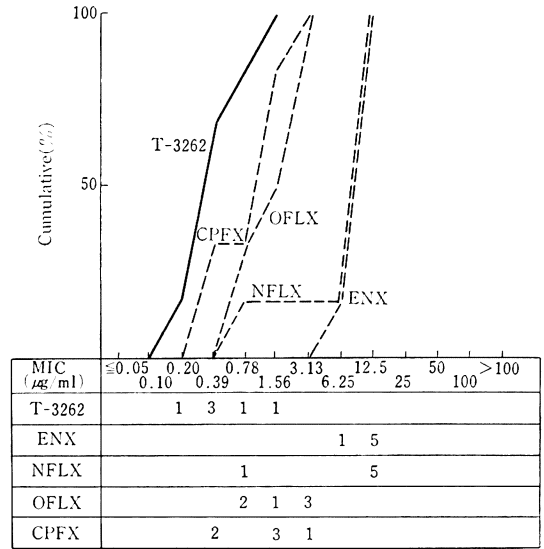
Enterococcus faecium, 19 strains (10⁶cfu/ml)



ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFV:ciprofloxacin

Fig. 4. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

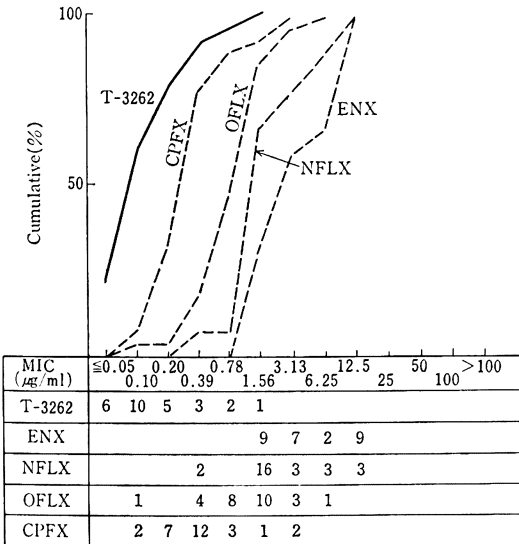
Enterococcus durans, 6 strains (10⁶cfu/ml)



ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFV:ciprofloxacin

Fig. 6. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

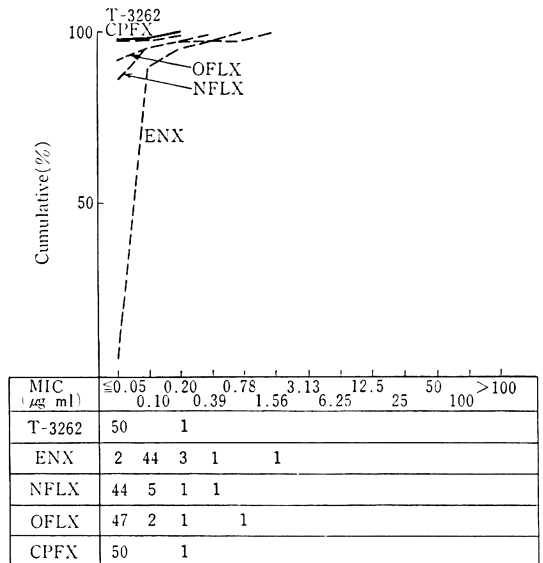
Enterococcus avium, 27 strains (10⁶cfu/ml)



ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFV:ciprofloxacin

Fig. 5. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

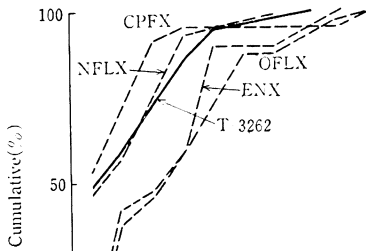
Escherichia coli, 51 strains (10⁶cfu/ml)



ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFV:ciprofloxacin

Fig. 7. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

Citrobacter freundii, 52 strains (10⁶cfu/ml)

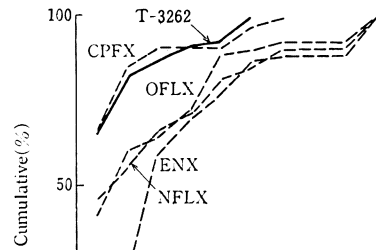


MIC (µg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-3262	24	8	7	6	5	1			1				
ENX	1	19	4	7	16			3	2				
NFLX	24	6	9	10	1					2			
OFLX	3	19	3	6	7	8		2	3	1			
CPFEX	27		21	2		1	1						

ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFEX:ciprofloxacin

Fig. 8. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

Enterobacter cloacae, 53 strains (10⁶cfu/ml)

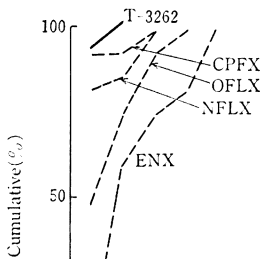


MIC (µg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-3262	34	9	3	2	1	4							
ENX	2	12	17	6	4	6	1			5			
NFLX	24	5	6	2	6	2	3			5			
OFLX	22	10	2	5	8	1	1			4			
CPFEX	35	10	3			4	1						

ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFEX:ciprofloxacin

Fig. 10. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

Citrobacter diversus, 27 strains (10⁶cfu/ml)

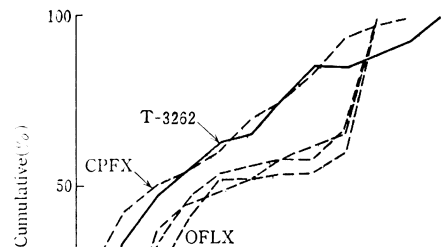


MIC (µg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-3262	25	2											
ENX	2	14	4	2	5								
NFLX	22	1	4										
OFLX	13	7	5	2									
CPFEX	25	2											

ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFEX:ciprofloxacin

Fig. 9. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

Serratia marcescens, 53 strains (10⁶cfu/ml)

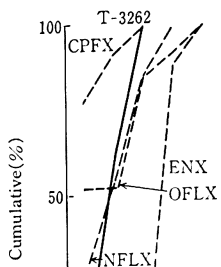


MIC (µg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-3262	4	14	7	5	3	2	5	5		2	2	4	
ENX	1	1	17	8	3	1	1		5	16			
NFLX	5	15	4	2	1	1			3	22			
OFLX	1	12	9	5	4	2	2	18					
CPFEX	15	8	4	1	4	5	3	4	6	2	1		

ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFEX:ciprofloxacin

Fig. 11. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

Proteus mirabilis, 27 strains (10⁶cfu/ml)

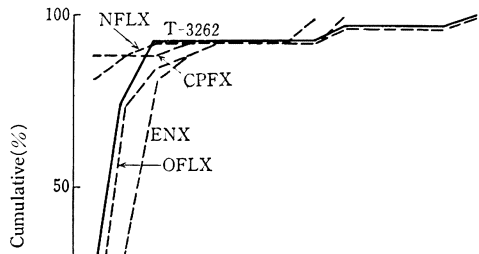


MIC (μg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-3262	1	16	10										
ENX			1	23	3								
NFLX	9	6	8	2	2								
OFLX	14		9	4									
CPFEX	21	4	2										

ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFEX:ciprofloxacin

Fig. 12. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

Morganella morganii, 27 strains (10⁶cfu/ml)

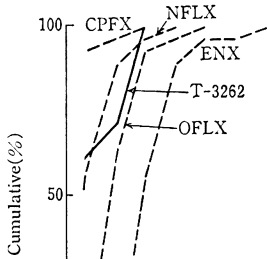


MIC (μg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-3262	6	14	5						1				1
ENX	8	14	2	1				2					
NFLX	22	2		1					2				
OFLX	20	3	1	1				2					
CPFEX	24		1						1				1

ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFEX:ciprofloxacin

Fig. 14. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

Proteus vulgaris, 27 strains (10⁶cfu/ml)

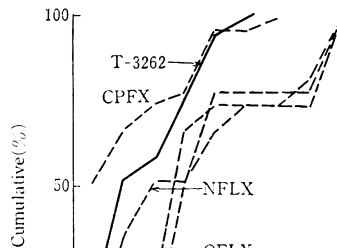


MIC (μg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-3262	16	3	8										
ENX			15	9	2	1							
NFLX	15	9	2	1									
OFLX	17	8	1	1									
CPFEX	25	1	1										

ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFEX:ciprofloxacin

Fig. 13. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

Providencia rettgeri, 27 strains (10⁶cfu/ml)

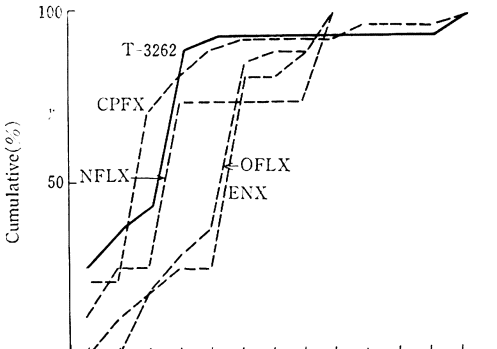


MIC (μg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-3262	4	10	2	4	6	1							
ENX			3	11	4	2	2	5					
NFLX	1	9	4		7			6					
OFLX		6	12	2				7					
CPFEX	14	4	2	1	5	1							

ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFEX:ciprofloxacin

Fig. 15. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

Providencia stuartii, 27 strains (10⁶cfu/ml)

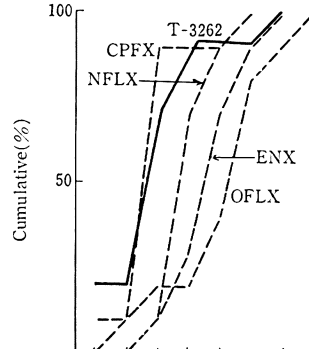


MIC (µg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	6.25	12.5	25	100	>100
T-3262	6	4	2	12	1						2
ENX			5	2	15	2	3				
NFLX	3	4		13			7				
OFLX	3	2	3	2	13	1	3				
CPFX	6		13	3	2	1			1		1

ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFX:ciprofloxacin

Fig. 16. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

Pseudomonas fluorescens, 10 strains (10⁶cfu/ml)

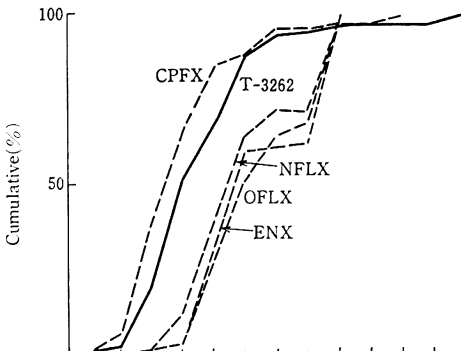


MIC (µg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	6.25	12.5	25	100	>100
T-3262	2		5	2		1					
ENX			1	2	4	2	1				
NFLX		1	6	2	1						
OFLX		1	1		2	4	1	1			
CPFX	1		8			1					

ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFX:ciprofloxacin

Fig. 18. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

Pseudomonas aeruginosa, 54 strains (10⁶cfu/ml)

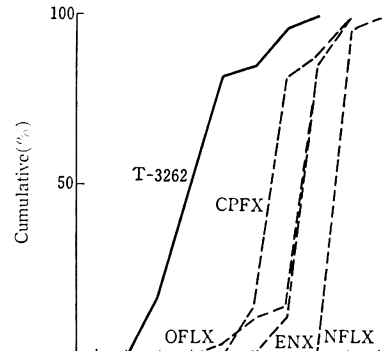


MIC (µg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	6.25	12.5	25	100	>100
T-3262	1	1	9	16	10	11	3	1	1		1
ENX			2	15	15	1	1	20			
NFLX		1	6	15	13	4	15				
OFLX		1	1	13	13	7	2	17			
CPFX	1	2	19	15	10	2	3	1	1		

ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFX:ciprofloxacin

Fig. 17. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

Xanthomonas maltophilia, 27 strains (10⁶cfu/ml)

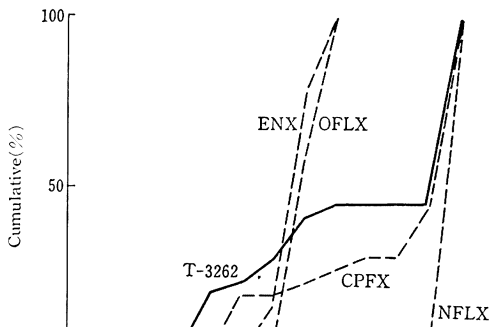


MIC (µg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	6.25	12.5	25	100	>100
T-3262			5	9	8	1	3	1			
ENX					3	21	3				
NFLX							26	1			
OFLX				1	2	1	19	4			
CPFX					4	18	1	4			

ENX : enoxacin NFLX:norfloxacin
OFLX:ofloxacin CPFX:ciprofloxacin

Fig. 19. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

Flavobacterium sp, 27 strains (10⁶cfu/ml)

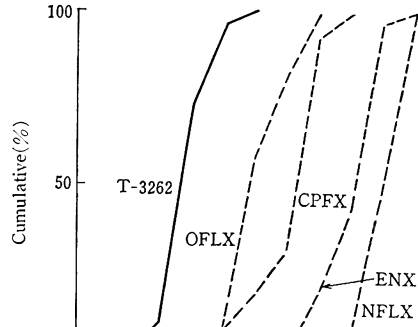


MIC (μg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-3262					5	1	2	3	1				15
ENX							4	17	6				
NFLX													27
OFLX								16	11				
CPFX					5		1	1	1			4	15

ENX : enoxacin NFLX:norfloxacine
OFLX:ofloxacin CPFX:ciprofloxacin

Fig. 20. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

Bacteroides fragilis, 28 strains (10⁶cfu/ml)

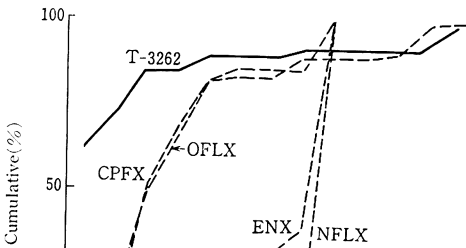


MIC (μg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-3262			3	17	7	1							
ENX								5	7	15	1		
NFLX									1	1	12	14	
OFLX					2		14	7	5				
CPFX					2		3	4	17	2			

ENX : enoxacin NFLX:norfloxacine
OFLX:ofloxacin CPFX:ciprofloxacin

Fig. 22. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

Acinetobacter calcoaceticus, 54 strains (10⁶cfu/ml)



MIC (μg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-3262	33	7	6	2					1				5
ENX	1		1	12	3	4	33						
NFLX	1			1	3	49							
OFLX	1	9	17	9	8	2	8						
CPFX	1	5	22	9	7	1	3				1	4	1

ENX : enoxacin NFLX:norfloxacine
OFLX:ofloxacin CPFX:ciprofloxacin

Fig. 21. MIC distribution of T-3262 and four other new quinolones.

の4剤よりも強い抗菌力を示し、供試した28株がすべて1.56 μg/ml以下の濃度でその発育が阻止された。

II. 血中濃度および喀痰中移行濃度

1. 実験材料および方法

慢性気管支炎例(症例4, T.F., 女66歳55kg)と肺気腫の感染合併例(症例8, Y.S., 男66歳45kg)の計2例に本剤150mg1回食後経口投与した場合の血中濃度, 喀痰内移行濃度を測定した。投与後1, 2, 3, 4, 6, 8時間目に採血し, また投与後1時間以内, 1~2時間目, 2~3時間目, 3~4時間目, 4~6時間目, 6~8時間目の間に蓄痰し, 濃度測定に供した。

濃度測定法は, *E. coli* Kp株を検定菌としたディスク法で行ない, 標準液は血中濃度はヒト血漿を, 喀痰内濃度は1/15M pH7.2リン酸緩衝液を用いた。

2. 実験成績

実験成績はTable 1, Fig. 23に示した。血中濃度は内服後2時間目に0.51 μg/ml, 0.94 μg/mlとそれぞれピーク値に達し, 以後漸減して8時間後には0.26 μg/ml, 0.40 μg/mlの濃度が得られた。

喀痰内移行濃度は, 内服後2~3時間目の痰に0.31 μg/ml, 0.34 μg/mlの移行濃度が得られ, 6~8時間後の喀痰にも0.20 μg/ml前後の濃度が認められた。最高血中濃度に対する最高喀痰内移行濃度の比は0.36~0.61

Table 1. Serum and sputum levels of T-3262, 150mg administered orally after meal

Time (h)		0	1	2	3	4	6	8
Case No. 4	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	<0.08	0.34	0.51	0.51	0.50	0.40	0.26
	Sputum ($\mu\text{g/ml}$)	—	0.22	0.31	0.26	0.18	0.25	
Case No. 8	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	<0.02	0.34	0.94	0.87	0.74	0.51	0.40
	Sputum ($\mu\text{g/ml}$)	<0.04	0.06	0.34	0.24	0.28	0.15	

Case No. 4: T.F. 66 y.o. female, BW 55 kg

Chronic bronchitis

Case No. 8: Y.S. 66 y.o. male, BW 45 kg

Pulmonary emphysema with infection

— : not tested

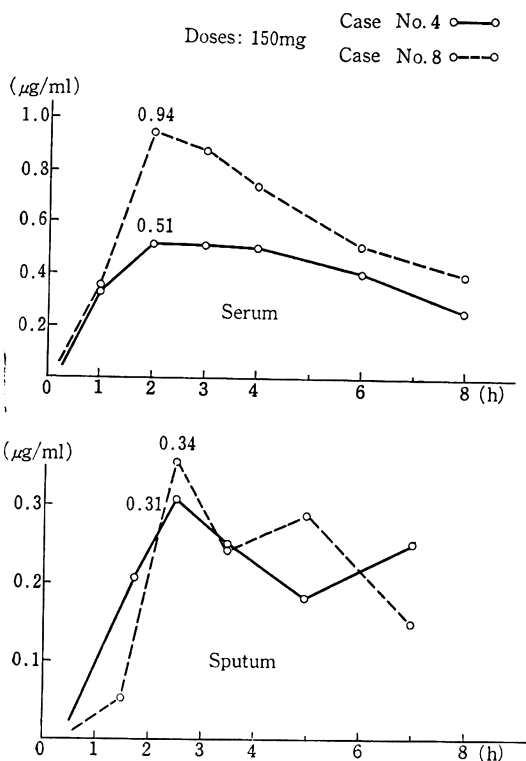


Fig. 23. Serum and sputum levels of T-3262 after oral administration.

であった。

III. 呼吸器感染症に対する臨床的検討

1. 対象症例

疾患の内訳は、急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎 2 例、気管支肺炎 1 例、気管支拡張症の感染合併例 1 例、じん肺の感染合併例 1 例、肺気腫の感染合併例 1 例の計 8 例に使用した。男性 6 例、女性 2 例、年齢は 21 歳から 75 歳であった。

2. 投与量、投与方法、投与期間

1 日投与量は、4 例は 450 mg 分 3 毎食後投与、2 例は 300 mg 朝夕食後分 2 投与、2 例は 225 mg 食後分 3 投与にて行なった。投与期間は 4 日から 14 日間、総投与量は 1.575 g から 3.15 g であった。

3. 臨床効果および副作用の判定

効果判定は、各主治医が行った。喀出痰の量と性状、咳嗽、胸痛などの呼吸器症状、胸部レントゲン写真所見、体温、白血球数（好中球 %）、CRP、血沈値などの推移、喀痰中の起炎菌の消失の有無から、総合的に著効（卅）、有効（卅）、やや有効（+）、無効（-）の 4 段階に区分して判定した。

副作用は、本剤投与前後の自覚症状、臨床検査値の変動から検討した。

4. 臨床成績

本剤を投与した 8 例の一覧を Table 2、本剤使用前後の主な臨床検査値を Table 3 に示した。

1) 臨床効果

臨床効果は総合的に有効 5 例、やや有効 2 例、無効 1 例と判定された。（卅）以上を有効とした有効率は 8 例中 5 例、62.5% であった。喀痰から *P. aeruginosa* を検出した 3 例（症例 No. 4, No. 7, No. 8）のうち症例 7 は、*P. aeruginosa* はそのまま存続したが、自覚症状の改善がみられ CRP も陰性化したので有効と判定された。症例 8 は喀痰中の *P. aeruginosa* は消失し、また呼吸困難などの自覚症状や CRP も改善が認められたので有効と判定された。症例 4 は、*P. aeruginosa* を毎回喀痰より検出した慢性気管支炎例であるが、4 日間の使用により、呼吸困難や喀痰量の増加など自覚所見の改善は認められず無効と判定し、第 3 世代セフェム系抗生物質へ変更した。

気管支拡張症例（症例 No. 6）は有意な起炎菌は見出しえなかったが、喀痰などの自覚症状の改善がみられや

Table 2. Clinical response of T-3262 on respiratory tract infection

No.	Name Age, Sex	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dosage		Bacteria in sputum	Laboratory data			Chest x-ray	Response*	Side effects	
			Daily dose (mg×times)	Days		Total dose (g)	WBC (/mm ³)	CRP				ESR (mm/h)
1	K. N. 75, F	Acute bronchitis	150 × 3	7	3.15	normal flora ↓ n.t.	8,320 ↓ 7,640	0.6 ↓ 0.1	24 ↓ 18	unchanged	#	-
2	H. N. 21, M	Acute bronchitis	75 × 3	7	1.575	n.t. ↓ n.t.	9,970 ↓ 5,710	0.3 ↓ 0	n.t. ↓ n.t.	unchanged	#	-
3	K. K. 70, M	Chronic bronchitis	150 × 2	7	2.1	normal flora ↓ normal flora	11,800 ↓ 11,390	2+ ↓ 3+	45 ↓ n.t.	unchanged	+	-
4	T. F. 66, F	Chronic bronchitis	150 × 3	4	1.8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (#) ↓ n.t.	9,080 ↓ n.t.	3+ ↓ 4+	3 ↓ 40	unchanged	-	-
5	K. K. 67, M	Bronchopneumonia (Bronchiectasis)	150 × 2	7	2.1	normal flora ↓ normal flora	7,350 ↓ 7,900	+ ↓ -	27 ↓ 16	improved	#	-
6	I. A. 59, M	Bronchiectasis + infection	75 × 3	14	3.15	normal flora ↓ n.t.	6,070 ↓ 5,950	0.3 ↓ 0.2	n.t. ↓ n.t.	n.t.	+	-
7	S. H. 55, M	Pneumoconiosis + infection	150 × 3	7	3.15	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (#) ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (#)	5,000 ↓ 4,400	2+ ↓ -	119 ↓ 125	unchanged	#	-
8	Y. S. 66, M	Pulmonary emphysema + infection	150 × 3	7	3.15	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (#) ↓ normal flora	6,010 ↓ 5,450	+ ↓ -	23 ↓ 42	unchanged	#	-

n.t.: not tested * #: good, +: fair, -: poor

Table 3. Laboratory findings before and after administration of T-3262

No.	Before ↓ After	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plts (10 ⁴ /mm ³)	Eosino (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	LDH (IU/l)	γ-GTP (IU/ml)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B	394	11.4	28.7	1.6	16	10	100	388	—	15	0.7
	A	394	10.9	30.9	2.0	22	11	99	398	—	12	0.7
2	B	566	16.4	17.3	1.0	26	41	—	459	28	15	1.0
	A	591	17.1	14.9	1.5	29	29	—	354	24	14	0.9
3	B	394	12.1	56.2	3.8	22	12	148	435	49	14	0.8
	A	403	12.0	46.2	2.8	18	14	164	457	65	—	—
4	B	473	14.8	25.0	5.2	17	9	289	481	31	8	0.7
	A	403	12.5	27.4	7.1	13	5	265	417	24	6	0.6
5	B	393	12.3	32.5	1.4	20	9	187	397	18	14	0.9
	A	406	12.3	40.6	—*	18	8	192	—	18	10	0.9
6	B	490	15.4	19.7	1.7	37	19	87	427	20	—	—
	A	493	15.0	22.8	1.4	23	12	83	334	23	—	—
7	B	427	12.0	32.5	11.1	23	9	118	510	20	8	0.8
	A	387	10.7	31.7	11.5	26	16	155	347	23	10	0.8
8	B	392	11.3	19.9	1.8	10	2	77	317	12	13	0.9
	A	392	12.3	27.7	2.4	11	2	72	320	51	16	0.8

* -- : not tested

や有効と判定された。気管支肺炎例（症例 No.5）は自覚症状と炎症所見の改善、および胸部レントゲン像の改善があり、有効と判定された。急性気管支炎の2例（症例 No.1, No.2）は、いずれも自覚症状および炎症所見の改善がみられ、有効と判定された。

なお、投与量、投与期間と臨床効果の関連は、症例数が少なく明らかにすることはできなかった。

2) 副作用

自他覚的副作用は全例認められなかった。臨床検査値の変動についても、本剤投与前後において異常は認められなかった。

VI. 考 察

キノロン（ピリドンカルボン酸）系抗菌剤は、nalidixic acid (NA) が1962年に合成され、1964年に臨床に登場したのが最初である。ピリドンカルボン酸を共通構造とし、6員環の縮環した基本構造を有するもので、ナフチリジン環をもつ NA、ピリドピリミジン環をもつ pipemidic acid (PPA)、piromidic acid (PA)、シンノリン環をもつ cinoxacin (CINX) が開発された。しかしこれらの薬剤は、生体内代謝を受け血中濃度は低く、また抗菌活性も弱い欠点があった。

その後キノリン環をもつものを中心にこの基本構造の1,6,7,8位の側鎖に種々の置換基を導入し、とくに6位にフッ素、7位にピペラジン環をもつものが開発された。これらは新しい抗菌活性を持ち、代謝的にも安定な、いわゆるニューキノロン剤と一般に呼ばれている。

今回検討した T-3262 はナフチリジン環をもち、市販されているニューキノロン剤としては enoxacin (ENX) がこれに属する。

本剤の抗菌力は、従来のニューキノロン剤の中では強いほうに属し、*S. aureus*, *Enterococcus*, 腸内細菌に対しては、現在市販されている薬剤の中では最も強い抗菌力を示し、*P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* 等の日和見病原体、嫌気性菌感染症での重要な起炎菌として注目される *B. fragilis* に対しても、本剤はかなり良好な抗菌力を持ち、他のニューキノロン剤よりも一般に優れた成績が得られた。この様な優れた抗菌力を示す薬剤は、耐性獲得の点が臨床に問題となるが、本剤の臨床使用による耐性菌の出現には十分に注意しておく必要がある。

本剤を呼吸器感染症に投与し、2例について血中濃度と喀痰内移行濃度を測定したが、いずれも現在のニューキノロン剤と同様の移行濃度を示し³⁾、体内動態はほぼ同様であることが推察された。

本剤を呼吸器感染症8例に投与した臨床効果は62.5%の有効率であった。中でも本剤が強い抗菌力を示す *P. aeruginosa* を喀痰から検出した3例は、1例は除菌され有効と判定され、本剤の抗菌力を反映したものと考えられた。

今回検討した症例には、明らかにグラム陽性球菌が起炎菌として関与した症例はみられなかったが、本剤の抗菌力と抗菌域および体内動態¹⁾からみて *Streptococcus*

pneumoniae, *S. aureus* 等のグラム陽性菌感染症にも使用されうる薬剤と思われた。すなわち、グラム陰性桿菌が関与する慢性気道感染症のみではなく、市井で感染を起こすグラム陽性球菌による急性肺炎にも本剤は有用であることが示唆された。今回の臨床検討では、副作用は全くみられず、本剤は経口剤であるので難治性呼吸器感染症の外来患者にも投与し易い薬剤と思われる。

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) 五島 瑳智子, 他：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968 年制定, 1974 年改訂)。Chemotherapy 29(1) : 76~79, 1981
- 3) 那須 勝, 後藤 純：臓器内濃度および分泌物内濃度の測定とその意義—喀痰と分泌物—。化学療法の領域 3 : 825~830, 1987

T-3262 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MASARU NASU, TOHRU YAMAZAKI, HITOSHI YAMAZAKI, YOSHINOBU KURODA
YOICHIRO GOTO, HIDEAKI SHIGENO, JUN GOTO and TAKAYOSHI TASHIRO

Department of Medicine, Medical College of Oita
1-1506 Hazama-cho, Oita 879-56, Japan

HIROSHI MIYAKO, SHOKO HIROOKA, KOICHI SUGAWARA
and MORIO ITO

Clinical Laboratory, Medical College Hospital of Oita

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

1) Antimicrobial activity : MICs of T-3262 were determined for 725 clinically isolated strains (154 strains of Gram-positive cocci, 371 of Enterobacteriaceae, 172 of glucose-nonfermenting Gram-negative rods and 28 of *Bacteroides fragilis*) and compared with those of norfloxacin, ofloxacin, enoxacin and ciprofloxacin. On the whole T-3262 showed the highest activity among these drugs.

2) Serum and sputum levels in respiratory tract infections : Serum and sputum concentrations of T-3262 were studied in 1 patient with chronic bronchitis and in 1 with pulmonary emphysema and infection after a single oral administration of 150 mg. The maximum serum levels were 0.51 and 0.94 $\mu\text{g/ml}$, respectively, at 2 h after administration, and sputum peak levels were 0.31 and 0.34 $\mu\text{g/ml}$, 2~3 h after administration.

3) Clinical results : eight patients with respiratory tract infection were given 225 to 450 mg of T-3262 daily for 4~14 days. The clinical effect was good in 5, fair in 2 and poor in 1, and the efficacy rate was 62.5%. No adverse reactions were observed.