

産婦人科領域における T-3262 の臨床的検討

林 博[†]・章・萬 豊・石川陸男・山下幸紀・清水哲也

旭川医科大学産婦人科学教室*

芳 賀 宏 光

旭川赤十字病院産婦人科

牟 禮 一 秀

日鋼記念病院産婦人科

溝 口 久 富

北海道健康保険北辰病院産婦人科

斎 藤 聡 史

名寄市立総合病院産婦人科

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤である T-3262 の産婦人科領域における臨床的検討を行い、次のような結果を得た。

1) 本剤 1 回 150 mg, 1 日 2 ないし 3 回を 4~14 日間, 16 例に投与し, 12 例で臨床的に有効以上と判定された (著効 1 例, 有効 11 例, 無効 2 例, 不明 2 例)。

2) 細菌学的効果は 6 例で検討し, その結果, 4 例が菌消失, 1 例が一部消失, 1 例が菌交代であった。

3) 副作用は 1 例に皮膚発疹と痒, 臨床検査値異常は 1 例に軽度の好酸球増加がみられた。

以上より T-3262 は, 産婦人科領域感染症に対して有用と判断された。

Key words : T-3262, 臨床的検討, 産婦人科領域

ピリドンカルボン酸系薬剤は, グラム陰性菌に抗菌力をもつ合成抗菌薬として研究開発が行われてきた。今回, グラム陽性菌をはじめグラム陰性菌, 嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し, 強い抗菌力を示すとされ, また, 1,8-ナフチリジン環の 1,7 位にそれぞれ新規に 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 T-3262 (Fig. 1)¹⁾ を婦人科性器感染症に対して投与し若干の知見を得たので報告する。

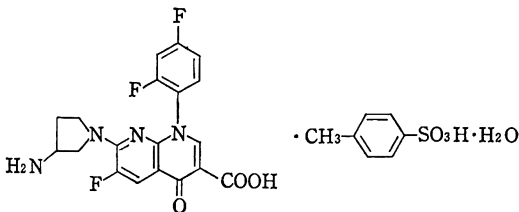


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

I. 研究方法

1. 対象および投与方法

昭和 61 年 11 月から昭和 62 年 4 月までの間に, 旭川医科大学付属病院産婦人科およびその関連施設で主に外来にて治療した産婦人科領域における感染症患者に, 患者の同意を得て T-3262 を投与した。投与量は 1 回 150 mg を 1 日 2 ないし 3 回, 4 ないし 14 日間の食後投与を行った。投与期間は, 病態に応じ主治医の判断により決定された。また, 原則として併用薬剤は使用しなかった。対象疾患は, 内性器感染症として, 子宮内膜炎 5 例, 卵管炎 4 例, 卵管留膿腫 1 例, 外性器感染症としてバルトリン腺炎 1 例, 外陰部膿瘍 2 例, 尿道周囲膿瘍 1 例, その他として膀胱炎 1 例, 陰道端炎 1 例の合計 16 例であった (Table 1)。

2. 検討項目および効果判定

臨床効果は主として症状の推移から主治医が判定し, 体温, 白血球数, CRP, 血沈などの検査値も参考として用いられ, 著効, 有効, 無効の 3 段階で判定した。細菌

Table 1-1. Clinical effect of T-3252

| Case No. | Age | Diagnosis | Underlying disease | Isolated organism (Before/After) | Clinical response | | | | Pre-treatment | Dose (mg×time×day) | Clinical effect | Usefulness | Abnormal laboratory finding Side effect |
|-----------|-----|--------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|--------------|--------------|------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|-----------------------------------------|
| | | | | | Fev. | WBC | CRP | ESR | | | | | |
| 1 K.K. | 23 | Endometritis | - | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 37.4 ↓ 36.8 | 7,300 ↓ 3,500 | 2+ ↓ - | 6 | - | 150×2×5 | Good | Moderately useful | - |
| 2 S.T. | 45 | Endometritis | Diabetes mellitus Ventricular premature contraction | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 36.4 | 5,000 | - | 38 | - | 150×2×1 | Unknown | Unuseful | Eruption Pruritus |
| 3 K.O. | 43 | Endometritis | - | | Normal fever | 10,400 ↓ 8,030 | - ↓ - | 5 ↓ 12 | - | 150×3×4 | Unknown | Moderately useful | - |
| 4 M.S. | 23 | Endometritis | - | <i>Escherichia coli</i> <i>Xanthomonas maltophilia</i> | 36.5 ↓ 36.5 | 5,300 ↓ 5,200 | - ↓ - | 18 ↓ 8 | - | 150×2×7 | Poor | Un-satisfactory | - |
| 5 U.K. | 22 | Endometritis | - | - | 37.6 ↓ 36.8 | 8,400 ↓ 7,500 | - ↓ - | 11 ↓ 8 | - | 150×2×4 | Good | Fairly useful | Eosino 3→11 |
| 6 T.K. | 26 | Salpingitis | - | | 37.3 ↓ 36.4 | 10,600 ↓ 9,240 | - ↓ - | 2 ↓ 4 | - | 150×3×7 | Good | Moderately useful | - |
| 7 R.S. | 34 | Salpingitis | - | | 36.9 ↓ 36.4 | 5,330 ↓ 4,400 | - ↓ - | 5 ↓ 8 | Cefaclor Ampicillin | 150×3×7 | Good | Moderately useful | - |
| 8 T.A. | 34 | Salpingitis | - | | Normal fever | 12,700 ↓ 11,700 | - ↓ - | 13 | Ofloxacin | 150×2×7 | Poor | Un-satisfactory | - |
| 9 E.S. | 40 | Salpingitis | - | <i>Escherichia coli</i> | Normal fever | 7,600 ↓ 7,500 | + ↓ - | 30 | - | 150×2×7 | Excellent | Markedly useful | - |

Table 1-2. Clinical effect of T-3262

| Case No. | Age | Diagnosis | Underlying disease | Isolated organism (Before/After) | Clinical response | | | | Pre-treatment | Dose (mg×time×day) | Clinical effect | Usefulness | Abnormal laboratory finding Side effect |
|------------|-----|-------------------------|--------------------|-------------------------------------------------|--------------------|----------------------|--------------|------------------|-------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|-----------------------------------------|
| | | | | | Fev. | WBC | CRP | ESR | | | | | |
| 10 T.T. | 24 | Pyosalpinx | - | | 37.0 ↓ 8,000 | 10,190 ↓ 8,000 | 6+ ↓ - | 74 ↓ 22 | - | 150×2×14 | Good | Moderately useful | - |
| 11 T.I. | 36 | Bartholinitis | - | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | 36.8 ↓ 36.1 | 7,100 ↓ 4,300 | - ↓ - | | - | 150×2×7 | Good | Moderately useful | - |
| 12 A.K. | 15 | Vulvar abscess | - | - | 36.7 ↓ 36.4 | 10,670 ↓ 7,050 | - ↓ - | 9 ↓ 2 | - | 150×2×8 | Good | Moderately useful | - |
| 13 A.M. | 30 | Suppurative vulvitis | - | <i>Staphylococcus aureus</i> | Normal fever | 10,160 ↓ 6,820 | + ↓ - | 17 ↓ 15 | - | 150×2×7 | Good | Moderately useful | - |
| 14 E.H. | 40 | Peri-urethral abscess | - | <i>Bacteroides</i> sp. | 36.5 ↓ 35.8 | 7,810 ↓ 5,780 | ± ↓ - | 31 ↓ 22 | - | 150×3×4 | Good | Moderately useful | - |
| 15 T.F. | 43 | Cystitis | - | <i>Streptococcus agalactiae</i> | Normal fever | 6,700 | | | - | 150×2×5 | Good | Fairly useful | - |
| 16 E.M. | 39 | Vaginal stump infection | - | <i>Enterococcus faecalis</i> 2 sp. Decreased | 38.2 ↓ 37.0 | 8,380 ↓ 6,090 | - ↓ - | 24.5 ↓ 7.7 | Latamoxef Astromicin | 150×3×5 | Good | Moderately useful | - |

Table 2. Laboratory findings before and after T-3262 administration

| Case No. | RBC ($\times 10^4$) | | Hb (g/dl) | | Ht (%) | | WBC | | Eosino (%) | | Platelet ($\times 10^4$) | | GOT (U) | | GPT (U) | | Al-P (IU) | | BUN (mg/dl) | | s-Creatinine (mg/dl) | |
|----------|-----------------------|-----|-----------|------|--------|------|--------|--------|------------|-----|----------------------------|------|---------|----|---------|----|-----------|-------|-------------|------|----------------------|-----------|
| | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A |
| 1 | 486 | 480 | 13.5 | 13.9 | 40.4 | 39.7 | 7,300 | 3,500 | 0 | | | | 18 | | 14 | | 184 | | 12.7 | | | 0.68 |
| 2 | 445 | | 12.7 | | 37.2 | | 5,000 | | 8 | | 18 | | 27 | | 21 | | 135 | | | | | |
| 3 | 462 | 462 | 13.0 | 12.7 | 42.8 | 41.5 | 10,400 | 8,030 | 1.8 | | 57.4 | 46.2 | 24 | | 45 | | 52 | | 12 | | | 0.7 |
| 4 | 446 | 455 | 14.1 | 14.1 | 39.7 | 40.3 | 5,300 | 5,200 | 1 | | 31.1 | 28.8 | 15 | 14 | 9 | 9 | 12.9* | 14.4* | 13.6 | 12.9 | | 0.83 0.94 |
| 5 | 489 | 468 | 14.7 | 13.8 | 43.7 | 41.5 | 8,400 | 7,500 | 3 | 11 | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 479 | 482 | 15.6 | 14.5 | 38.7 | 42.1 | 10,600 | 9,240 | 5.8 | 7.9 | 33.4 | 28.3 | 13 | 12 | 13 | 11 | 41 | 50 | 12 | 10 | | 0.8 0.6 |
| 7 | 434 | 428 | 14.0 | 13.5 | 40.3 | 40.4 | 5,330 | 4,400 | 1.3 | 1.8 | 19.3 | 23.7 | 18 | 21 | 12 | 12 | 50 | 50 | 9 | 10 | | 0.6 1.0 |
| 8 | 454 | 472 | 14.8 | 15.3 | 42 | 44 | 12,700 | 11,700 | | | 43 | 47 | | 13 | | 11 | | 96 | | 14 | | 0.8 |
| 9 | 428 | 488 | 13.8 | 15.5 | 39.8 | 45.7 | 7,600 | 7,500 | | | 29.8 | 36.6 | | | | | | | | | | |
| 10 | 459 | 412 | 13.8 | 12.5 | 41.9 | 36.8 | 10,190 | 8,000 | 1.4 | 2.5 | 52.7 | 39.4 | 6 | | 9 | | 110 | | 11 | | | 0.8 |
| 11 | | | | | | | 7,100 | 4,300 | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | 455 | 453 | 13.0 | 13.4 | 40.9 | 39.5 | 10,670 | 7,050 | 3.5 | 6.5 | 24.9 | 26.7 | 18 | 13 | 14 | 8 | 88 | 89 | 10 | 11 | | 0.7 0.7 |
| 13 | 460 | 485 | 13.2 | 12.8 | 40.3 | 42.1 | 7,810 | 5,780 | 0.8 | 1.0 | 35.3 | | 14 | 12 | 14 | 12 | 52 | 52 | 15 | 14 | | 0.8 0.9 |
| 14 | 389 | | 12.2 | | 35.8 | | 10,160 | 6,820 | 0.6 | | 32.2 | | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | 6,700 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16 | 334 | 345 | 10.5 | 10.6 | 30.3 | 30.6 | 8,380 | 8,070 | 2.1 | 2.3 | 48.2 | 38.9 | 10 | 6 | 9 | 4 | 197 | 181 | 10 | 11 | | 0.8 1.0 |

* (K.A.)

学的効果は、本剤投与前後に可能な限り細菌学的検索を行い判定した。また、安全性は、投与中および投与後の自覚症状ならびに肝機能、腎機能などの検査値の異常の有無から、検討を行った。以上より、主治医が有用性を、極めて有用、有用、やや有用、有用とは思わない、好ましくないの5段階で判定した。

II. 研究成績

産婦人科領域感染症 16 例に T-3262 を投与し、その成績の概要を Table 1 に示した。

臨床効果は、内性器感染症 10 例中 1 例が著効、5 例が有効、2 例が無効、2 例が不明であった。不明と判定された 2 例は、副作用出現による投与中止例と、投与 4 日目に来院時症状改善がみられたが、投薬継続後来院せず、最終的には判定ができなかった例である。外性器感染症 6 例は、全例有効であった。投与中に症状の増悪した症例は認められなかった。

細菌学的効果では、治療前に起炎菌と思われる細菌が検出されたものは 9 例で、細菌学的効果を判定し得たのは 6 例で、4 例が陰性化、1 例が一部消失、1 例が菌交代であった。

副作用は、1 例 (No. 2) に皮膚発疹と痒が見られたが、投与中止後、抗ヒスタミン剤の投与により、すみやかに消失した。また、臨床検査値異常は、1 例 (No. 5) に好酸球の軽度の増加を認めた以外、異常変動は認められなかった (Table 2)。

有用性は、16 例中 11 例 (69%) が有用以上であった。

III. 考察

産婦人科領域の感染症、特に内性器感染症においては当該部位から直接細菌を分離し、起炎菌を同定すること

は困難である。また、起炎菌も、好気性から嫌気性菌さらに混合感染と広い範囲におよぶので、治療目的で抗生剤、抗菌剤を投与する場合、薬剤は、広い抗菌スペクトルを有することが望ましい。臨床分離株に対する T-3262 の抗菌力を norfloxacin (NFLX)、ofloxacin (OF LX) および ciprofloxacin (CPFX) と比較検討した報告¹⁾では、本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを示し、多くの菌種で対照薬より優れた抗菌力を示すとされている。特にメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性菌, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus* および *Bacteroides fragilis* に対し、T-3262 は著しく優れた抗菌力を示すといわれている。今回、T-3262 の産婦人科領域感染症に対する臨床的検討を行った。臨床効果は 14 例について検討でき、うち 12 例に有効以上と判定され、有効率は 86% と優れた成績であった。細菌学的効果の検討が可能であったのは 6 例で、うち 4 例が菌消失、うち 1 例が一部消失、1 例が菌交代という結果を示した。以上のように検討症例は少なかったが、産婦人科領域における効果が期待できる成績であった。

副作用としては、1 例の皮膚発疹と痒、臨床検査値異常としては、1 例の好酸球増多以外には認められなかった。

以上より、T-3262 は極めて安全性の高い、外来投与に有用な薬剤と思われた。

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、東京、1987

T-3262 IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

HIROAKI HAYASHI, YUTAKA YOROZU, MUTSUO ISHIKAWA,
KOHKI YAMASHITA and TETSUYA SHIMIZU

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College
3-11 4-Sen, 5-Gou, Nishikagura, Asahikawa-shi 078, Japan

HIROMITSU HAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Red Cross Hospital

KAZUhide MURE

Department of Obstetrics and Gynecology, Nikko Memorial Hospital

HISATOMI MIZOGUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido Health
Insurance Hokushin Hospital

SATOSHI SAITO

Department of Obstetrics and Gynecology, Nayoro
Municipal General Hospital

We performed clinical studies on T-3262, a new oral quinolone-carboxylic acid derivative antimicrobial agent, in the field of obstetrics and gynecology, and obtained the following results.

1) When T-3262 was administered in doses of 150 mg two or three times a day for 4-14 days to 16 cases, the therapeutic effect was good or better 12 (excellent 1, good 11, poor 2, unknown 2).

2) The bacteriological response was studied on 6 cases. The causative organisms were eliminated in 4 cases, partially eliminated in 1, and replaced in 1.

3) As to adverse reactions, eruption and pruritus were noted in one case, and in laboratory findings slight elevation of eosinophils in another.

From our results, we believe that T-3262 is useful against infections in obstetrics and gynecology.