

産婦人科領域における T-3262 の臨床応用

松田 静治・鈴木 正明・宮崎 亮一郎・王 欣暉

順天堂大学医学部産婦人科

江東病院産婦人科*

新合成抗菌剤 T-3262 の産婦人科領域感染症に対する臨床的有用性を検討するため、その臨床応用を試みた。

感染症と診断した 11 例を対象に T-3262 を 1 日 150~450 mg, 4~8 日間投与し、有効率 90.9% の結果を得た。その内訳は、子宮内膜炎 4 例、子宮付属器炎 1 例が有効、バルトリン腺膿瘍 1 例が無効、外陰膿瘍 1 例、腹壁膿瘍 1 例および乳腺炎 3 例が有効であった。

11 例中 5 例が細菌学的効果判定可能であり、陰性化 4 例、不変 1 例で、陰性化率 80.0% であった。

副作用には特記すべきものを認めていない。

Key words: T-3262, 産婦人科感染症, ピリドンカルボン酸系抗菌剤

産婦人科領域における性器および尿路感染症では近年耐性グラム陰性桿菌感染症が主要な位置を占め、現在まで多数の抗菌剤が治療薬として登場した。このうち合成抗菌剤ではナリジクス酸 (NA), ピロミド酸 (PA), ビベミド酸 (PPA), シノキサシン (CINX) につづきノルフロキサシン (NFLX)¹⁾, オフロキサシン (OFLX)²⁾, エノキサシン (ENX)³⁾, シプロフロキサシン (CPFX)⁴⁾ などがあるが、今回新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である T-3262 が富山化学工業(株)で開発された。本剤は、化学構造的には Fig. 1 に示すように ENX に類似しており、その作用は殺菌的で従来の薬剤に比し、*in vitro* の抗菌力が一層強まっている。特に *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* などのグラム陽性菌, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*

fragilis などの嫌気性菌に対して従来のピリドンカルボン酸系抗菌薬より強い抗菌力を示す。また本剤は一般薬理、一般毒性、生殖試験、抗原性試験などには特に問題となる所見はなく第 I 相試験で安全性の高いことが認められている。吸収も良好であり、本剤 150 mg 食後経口投与した際の最高血中濃度は 1.9 時間後で 0.55 μg/ml, 尿中へは 12 時間で 42.8% が回収される⁵⁾。

今回我々は本剤について、産婦人科領域における各種感染症に対する臨床応用を試みたので、その成績を報告する。

I. 方 法

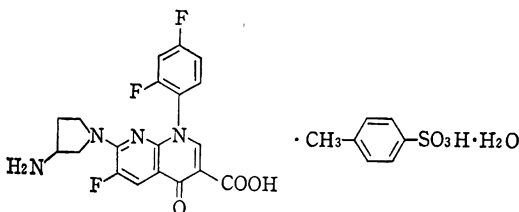
昭和 61 年 9 月から昭和 62 年 4 月までに、江東病院産婦人科を受診した各種感染症 11 症例を対象とし、T-3262 の投与を行った。

症例の内訳は、子宮内膜炎 4 例、子宮付属器炎 1 例、バルトリン腺膿瘍 1 例、外陰膿瘍 1 例、腹壁膿瘍 1 例および乳腺炎 3 例である。

年齢は、19 歳から 45 歳で、投与方法は食後経口投与とした。1 日量の内訳は 150 mg (分 2) 1 例、300 mg (分 2) 7 例、450 mg (分 3) 3 例となり、投与日数は 4~8 日間で、本剤の総投与量は 600~3,150 mg であった。

細菌培養は、子宮内容あるいは膿瘍からその内容物を採取して行った。細菌学的効果は、検出された有意菌の消長をみて、陰性化(消失), 減少, 不変および菌交代に分けて判定した。

臨床効果は、自覚所見の推移により、以下の基準で



(±)-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

C₁₉H₁₈F₃N₄O₅ · C₇H₉O₃S · H₂O

MW 594.56

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

Table 1-1. Clinical effect of T-3262

| Case No. | Name | Age | Diagnosis (Underlying disease) | Dose | | | Organisms | Note | Clinical effect | Side effects |
|----------|------|-----|-----------------------------------|------------|-----|------------|---|--|-----------------|--------------|
| | | | | Daily (mg) | Day | Total (mg) | | | | |
| 1 | M.N. | 27 | Endometritis (Post abortion) | 300 | 5 | 1,500 | N.D. | Fever ↘ Lower abdominal pain ↘ Tenderness of uterus ↘ WBC 11,300 → 8,300 | + | - |
| 2 | T.S. | 38 | Endometritis (Post abortion) | 300 | 5 | 1,500 | Uterus : <i>K. pneumoniae</i> (#) <i>E. coli</i> (+) <i>α-Streptococcus</i> (+) | Lower abdominal pain ↘ Tenderness of uterus ↘ WBC 10,000 → 7,600, CRP 2(+) → (-) | + | - |
| 3 | M.M. | 29 | Endometritis | 300 | 6 | 1,800 | Uterus : <i>E. coli</i> (+) <i>Peptostreptococcus</i> (+) | Lower abdominal pain ↘ Tenderness of uterus ↘ WBC 8,400 → 5,500, CRP 2(+) → (-) | + | - |
| 4 | Y.K. | 40 | Endometritis | 450 | 4 | 1,800 | Uterus : (-) | Lower abdominal pain ↘ Tenderness of uterus ↘ WBC 7,700 → 5,000, CRP 4(+) → (+) | + | - |
| 5 | A.A. | 33 | Adnexitis | 450 | 4 | 1,800 | N.D. | Fever ↘ Lower abdominal pain ↘ Tenderness of adnexa ↘ WBC 8,800 → 5,100 | + | - |
| 6 | T.H. | 27 | Bartholin's gland abscess | 300 | 4 | 1,200 | Pus : <i>Enterobacter</i> sp. (+) <i>S. epidermidis</i> (+) | Redness and swelling of the thumb's head sized Forming abscess, Incision | - | - |
| 7 | A.K. | 19 | Vulvar abscess | 150 | 4 | 600 | Pus : <i>Peptostreptococcus</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+) <i>E. faecalis</i> (+) | Redness and swelling of the little finger's head sized ↘ Forming abscess, Incision WBC 8,700 → 5,900 | + | - |
| 8 | Y.T. | 45 | Abdominal wall abscess | 300 | 7 | 2,100 | Pus : <i>P. aeruginosa</i> (+) <i>Actinobacter</i> sp. (+) | Abscess of the little finger's head sized ↘ (with incision) | + | - |

N.D. : Not done

Table 1-2. Clinical effect of T-3262

| Case No. | Name | Age | Diagnosis (Underlying disease) | Dose | | Organisms | Note | Clinical effect | Side effects |
|----------|------|-----|--------------------------------|------------|------------|-------------------------------|--|-----------------|--------------|
| | | | | Daily (mg) | Total (mg) | | | | |
| 9 | T.S. | 32 | Puerperal mastitis | 300 | 2,100 | N.D. | Fever ↘ Mastodynia ↘ Redness and swelling (Hen's egg sized) ↘ WBC 16,900 → 5,200, CRP 6(+) → (+) | + | - |
| 10 | Y.O. | 33 | Puerperal mastitis | 300 | 2,400 | N.D. | Fever ↘ Mastodynia ↘ Redness and induration ↘ WBC 11,200 → 6,400 | + | - |
| 11 | M.O. | 31 | Puerperal mastitis | 450 | 3,150 | Pus : <i>S. aureus</i> (+) | Fever ↘ Mastodynia ↘ Redness and swelling (of Breast) WBC 7,000 → 5,300 | + | - |

N.D.: Not done

Table 2. Laboratory findings

| Case No. | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | | Hgb (g/dl) | | Ht (%) | | WBC (/mm ³) | | Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | | S-GOT (KU) | | S-GPT (KU) | | AIP (KU) | | BUN (mg/dl) | |
|----------|-----------------------------------|-----|------------|------|--------|------|-------------------------|-------|---|------|------------|----|------------|---|----------|-----|-------------|---|
| | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A |
| 1 | 309 | 311 | 10.7 | 10.9 | 33.1 | 32.6 | 11,300 | 8,300 | 22.4 | 23.0 | 12 | 10 | 7 | 8 | 1.2 | 1.1 | 11 | |
| 2 | 438 | | 13.5 | | 40.5 | | 10,000 | | 19.3 | | | | | | | | | |
| 3 | 403 | 397 | 12.1 | 12.1 | 38.1 | 37.6 | 8,400 | 5,500 | 24.0 | 22.6 | | 18 | | 9 | | 1.4 | | |
| 4 | 316 | 324 | 10.9 | 11.0 | 34.2 | 33.9 | 7,000 | 5,000 | 23.0 | 22.4 | | | | | | | | |
| 5 | 365 | 358 | 11.6 | 11.4 | 33.5 | 34.0 | 8,800 | 5,100 | 23.0 | 24.2 | | 14 | | 9 | | 1.2 | | 9 |
| 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 423 | 436 | 12.3 | 12.6 | 37.0 | 38.1 | 8,700 | 5,900 | 21.4 | 19.1 | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | 7,900 | 6,200 | | | | | | | | | | |
| 9 | 417 | 384 | 12.9 | 11.9 | 39.7 | 36.3 | 16,900 | 4,800 | 18.5 | 27.6 | | | | | | | | |
| 10 | 438 | 427 | 13.1 | 13.2 | 39.2 | 38.3 | 11,200 | 6,400 | 24.5 | 25.4 | | | | | | | | |
| 11 | 447 | 443 | 12.9 | 12.6 | 39.0 | 39.8 | 7,000 | 5,300 | 23.1 | 27.5 | | | | | | | | |

B: Before A: After

判定を行い著効、有効、無効の3段階で判定した。

(1) 著効：主要自他覚所見が、3日以内に著しく改善し、治癒した場合

(2) 有効：主要自他覚所見が、3日以内に改善傾向を示し、その後治癒に至った場合

(3) 無効：自他覚所見が不変または悪化をみた場合
本剤使用中における副作用については、本剤に起因すると思われる症状を厳密に観察した。また、本剤投与前後における血液検査、肝機能検査、腎機能検査を行い、検査値異常変動を示した症例については、本剤との関連の有・無について検討を加えた。

II. 成績

T-3262を産婦人科領域の性器感染症を中心に11例に使用した。臨床成績の一覧をTable 1に示した。

その成績は、有効10例、無効1例となり、有効率は90.9%であった。

1. 性器感染症

子宮内膜炎4例、子宮付属器炎1例、バルトリン腺膿瘍1例、外陰膿瘍1例、計7例に本剤を使用した。投与量は1日150mg(分2)が1例、300mg(分2)が4例、450mg(分3)が2例で、投与期間は4~6日である。以上のような試験の結果、子宮内膜炎の4例と子宮付属器炎の1例では、いずれも本剤が有効で、投与後軽熱乃至発熱、下腹痛や子宮体部・子宮付属器の圧痛、抵抗などの自・他覚所見の消失、改善をみた。

症例2の子宮内膜炎の症例では投与前に *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, α -*Streptococcus* を分離したが、投与後未検のため細菌学的効果は判定不能であった。症例3の子宮内膜炎の症例では *E. coli*, *Peptostreptococcus* が分離され、投与後に菌の消失を認めた。

次に外性器感染症であるバルトリン腺膿瘍と外陰膿瘍の2例に、それぞれ本剤1日300mg(分2), 150mg(分2), 4日間の投与を行った。臨床効果はバルトリン腺膿瘍が無効、外陰膿瘍が有効であった。症例6のバルトリン腺膿瘍の場合には投与4日後、膿瘍の増大を認めため、無効と判定し切開を加えた。またこの時、膿より *Enterobacter*, *Staphylococcus epidermidis* が分離され、細菌学的には不変と判定した。外陰膿瘍の症例からは膿より *Peptostreptococcus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis* が分離され、切開を併用して臨床的には有効、細菌学的には陰性化と判定した。

2. 産褥乳腺炎ほか

産褥乳腺炎の3例および腹壁膿瘍1例の計4例に本剤1日300mg(分2)~450mg(分3), 7~8日間の投与を行い、すべて有効であった。腹壁膿瘍の症例では

切開を併用し、膿より *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* が分離され、投与終了時に消失を認めた。症例11の産褥乳腺炎では、左乳房部穿刺により少量の濃汁を採取、分離培養により *S. aureus* が検出され、投与終了時に菌の消失を認めた。

3. 臨床成績の総括

以上の成績をまとめると、性器感染症7例、腹壁膿瘍1例、産褥乳腺炎3例の計11例に対し、有効10例、無効1例で有効率90.9%であった。起炎菌は6例で検出され、陰性化4例、不変1例、判定不能1例であり陰性化率80.0%であった。

4. 副作用

本剤の経口投与による胃腸症状などの副作用は認められていない。一部の症例で投与前後の肝機能(S-GOT, S-GPT), 腎機能(BUN, 尿蛋白)を検討したが、特に異常所見を認めなかった。Table 2に本剤を使用した11例の臨床検査値の一覧を示した。

III. 考案

近年ピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤の開発が著しく、Naphthyridine系として1962年のナリジクス酸(NA)の合成以来、グラム陰性桿菌に抗菌作用を発揮する抗菌剤として、類似化合物の研究が進み、ピロミド酸(PA), ビベミド酸(PPA)などが登場した。その後、最近になりquinoline系として抗菌活性が一段と鋭くなったシノキサシン(CINX), ノルフロキサシン(NFLX)の登場につづき、オフロキサシン(OFLX), エノキサシン(ENX), シプロフロキサシン(CPFX)そしてT-3262の出現を見るに至った¹⁻³⁾。T-3262は、抗菌範囲の面ではグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有する。そして従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤に比べて、特に、*S. aureus*, メチリン耐性 *S. aureus*, CNS, *Streptococcus* などのグラム陽性菌, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌, また *Chlamydia* に対し、最も強い抗菌力を示していることが特長である⁵⁾。

本剤の吸収、排泄については血中濃度がやや低値を示す傾向がみられるものの、集計発表では150mg1回経口投与(食後)でピークは1.9時間で0.55 μ g/mlを示し、300mg投与では1.06 μ g/mlとなり、投与量と用量依存の関係が見られる。また本剤は、空腹時より食後投与のほうが高い血中濃度を示す傾向がある。尿中排泄も150mg食後経口投与8時間で約34%, 12時間までの累積尿中排泄率は約43%と報告されている。そのほか本剤の組織内移行も良好とされており、生殖器内移行(子宮, 卵巣, 卵管など)も認められている⁵⁾。

臨床成績であるが、我々は今回外来患者を主とする性

器感染症、産褥乳腺炎など計 11 例に本剤の臨床応用を試み 10 例に有効であった。投与量は 1 日量として 150 mg (分 2), 300 mg (分 2), 450 mg (分 3) と疾患の重篤度に応じて使用した。無効であったバルトリン腺膿瘍の 1 例は 150 mg 1 日 2 回の投与で膿瘍の増大を認めただけだが、本剤の抗菌力から考え、経口投与後の吸収が不十分かあるいは投与量が不足していたものと考えられる。本剤の血中半減期が約 4.6 時間であり、また本剤の組織移行と、NFLX, OFLX, ENX, CPFX に対する我々の臨床応用の経験から⁷⁻¹⁰⁾、産婦人科領域感染症に対する本剤の投与量は 450 mg (分 3) が最も適当ではないかと思われる。結局本剤が幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌効果並びに良好な体内移行を示す成績からみて、各種の性器感染症が使用対象疾患と考えられ、中等度まで幅広い感染症に対し経口剤としての特色が発揮されよう。副作用については特記すべきものは認められなかった。

文 献

- 1) AM-715 論文特集号, Chemotherapy 29 (S-4), 1981
- 2) DL-8280 (OFLOXACIN) 論文特集号, Chemotherapy 32 (S-1), 1984
- 3) AT-2266 (ENOXACIN) 論文特集号, Chemotherapy 32 (S-3), 1984
- 4) BAYo 9867 (CIPROFLOXACIN) 論文特集号, Chemotherapy 33 (S-7), 1985
- 5) 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
- 6) 西野武志: キノロン系 (ピリドンカルボン酸系) 抗菌薬の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について。臨床と微生物 14: 143~152, 1987
- 7) 松田静治, 柏倉 高, 丹野幹彦, 福田 勝, 鈴木正明, 清田明憲, 古谷 博: 産婦人科領域における AM-715 の臨床応用。Chemotherapy 29 (S-4): 705~714, 1981
- 8) 松田静治, 柏倉 高, 国保健太郎, 高瀬幸子, 野島美知夫: DL-8280 の産婦人科領域における臨床応用。Chemotherapy 32 (S-1): 900~907, 1984
- 9) 松田静治, 柏倉 高, 野島美知夫, 平山博章: AT-2266 の産婦人科領域における基礎的検討と臨床応用成績。Chemotherapy 32 (S-3): 919~925, 1984
- 10) 松田静治, 柏倉 高, 鈴木正明, 野島美知夫: BAYo 9867 (Ciprofloxacin) の産婦人科領域における臨床応用。Chemotherapy 33 (S-7): 803~809, 1985

T-3262 IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, MASAOKI SUZUKI, RYOICHIRO MIYAZAKI and KINKI OH

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine,
Juntendo University

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital*

* 6-8-5 Ojima, Koto-ku, Tokyo 136, Japan

T-3262, a new synthetic antibacterial agent, was investigated for its clinical usefulness against infections in obstetrics and gynecology.

A total of 11 patients with infectious diseases were treated with T-3262 at a daily dose of 150-450 mg for 4-8 days, and an overall efficacy rate of 90.9% was obtained. The breakdown of the efficacy rate was: good, in endometritis (4) and adnexitis (1); poor in Bartholin's abscess (1); good, in vulvar abscess (1), abdominal wall abscess (1), and mastitis (3).

Of 11 cases, bacteriological evaluation was possible in 5, of which 4 were judged as eradicated and 1 as unchanged, an eradication rate of 80.0%.

With regard to side effects and laboratory values, no remarkable finding was observed.