

## 産婦人科領域における T-3262 の基礎的、臨床的研究

張 南 薫

昭和大学医学部産婦人科学教室\*

張産婦人科医院

福 永 完 吾

国際親善総合病院産婦人科

国 井 勝 昭

国井産婦人科病院

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 について産婦人科領域で、抗菌力、吸収、排泄、組織移行性等の基礎的検討と、産婦人科的感染症に対する臨床効果、副作用等を検討し、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床分離株 18 菌種 355 株について最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFX) および ampicillin (ABPC) と比較した。その MIC<sub>80</sub> は、グラム陽性菌に対しては 0.2~3.13 μg/ml, グラム陰性菌に対しては 0.05~25 μg/ml 嫌気性菌に対しては 1.56~3.13 μg/ml で、多くの菌種に対して比較薬剤より優れた抗菌活性を示した。

2. 吸収、排泄：本剤 150 mg 経口投与後の血清中濃度のピーク値は 4 時間目にあり、0.55±0.31 μg/ml であり、8 時間後に 0.21±0.11 μg/ml が認められた。尿中には 8 時間以内に 16.8±3.8% が排泄された。

3. 組織移行性：150 mg 経口投与後の骨盤内性器組織内濃度を 1~9 時間にわたり測定し、子宮動脈血中に最高 0.81 μg/ml, 組織中に最高 0.58~0.98 μg/g の移行が認められた。

4. 臨床成績：産婦人科的性器感染症及び尿路感染症計 20 例に対し 1 日 150~450 mg 投与で有効率 100% の臨床効果、消失率 94.7% の細菌学的効果を認め、副作用はなかった。

5. 以上の諸成績から産婦人科領域の感染症に対する T-3262 の有用性が認められた。

**Key words** : T-3262, 産婦人科, 組織移行, 吸収・排泄, 抗菌力

T-3262 は富山化学工業(株)総合研究所で開発された新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤で、その化学構造は 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及び 3-アミノピロリジニル基を有する。

本剤は殺菌的に作用し、好気性のグラム陽性、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対し幅広い優れた抗菌力を有し、同系統の他剤より強い抗菌力を示すなど、抗菌力の上で特徴がある<sup>1)</sup>。

吸収、排泄については、空腹時より食後の血中濃度が高く、主として尿中に排泄される。血中半減期は約 4.6 時間、12 時間内尿中排泄率は 42.8% である。連続投

与でも蓄積性は認められていない<sup>1)</sup>。

安全性については特に問題となる所見は認められていない<sup>1)</sup>。

われわれは、本剤について、産婦人科領域で、基礎的、臨床的研究を行い、以下の結果を得たので報告する。

## I. 試験管内抗菌力

### 1. 方法

T-3262 の試験管内抗菌力は、産婦人科感染症由来 (1985~1986 年分離) の臨床分離保存株 18 種、355 株について、好気性菌は 10<sup>8</sup> cfu/ml の菌量を用いた化療標準

\* 〒142 東京都品川区旗の台 1-5-8

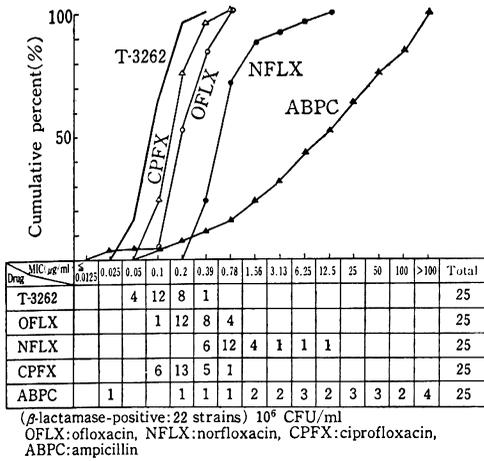


Fig. 1. Antibacterial activity of T-3262 against *Staphylococcus aureus*.

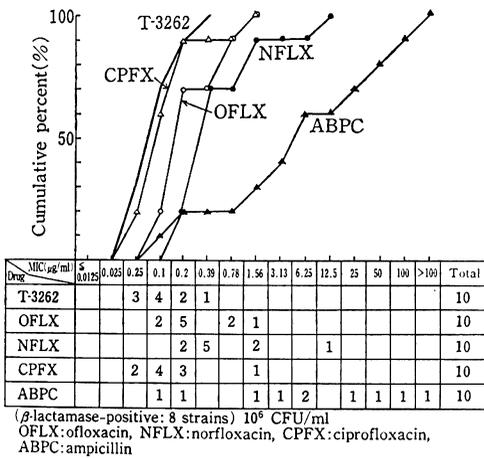


Fig. 2. Antibacterial activity of T-3262 against coagulase-negative staphylococci.

平板希釈法<sup>2)</sup>により MIC 測定用培地 (栄研) を使用し、嫌気性菌は  $10^8$  cfu/ml の菌量を用いた化療嫌気性菌 MIC 測定法<sup>3)</sup> により GAM 寒天培地 (日水) を使用して、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFX), ampicillin (ABPC) を比較薬剤として検討した。 $\beta$ -lactamase の産生能は、penicillin G (PCG), cefazolin (CEZ), を基質とする acidometry 法<sup>4)</sup>, cephalosporin 87/313 を基質とする chromogenic 法<sup>5)</sup> によりチェックした。

## 2. 成績

*Staphylococcus aureus* 25 株中 22 株 (88%) が  $\beta$ -lactamase 産生株であるが、T-3262 の抗菌活性は 5

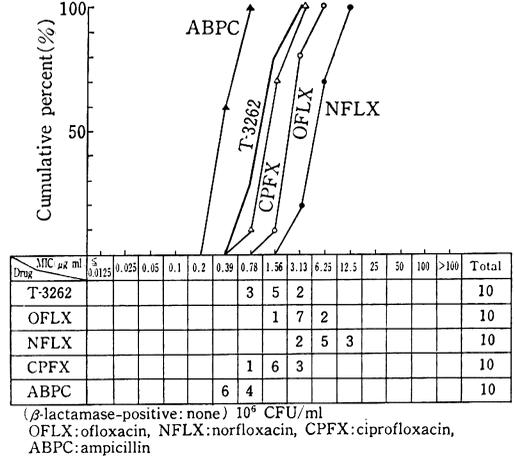


Fig. 3. Antibacterial activity of T-3262 against *Enterococcus faecalis*.

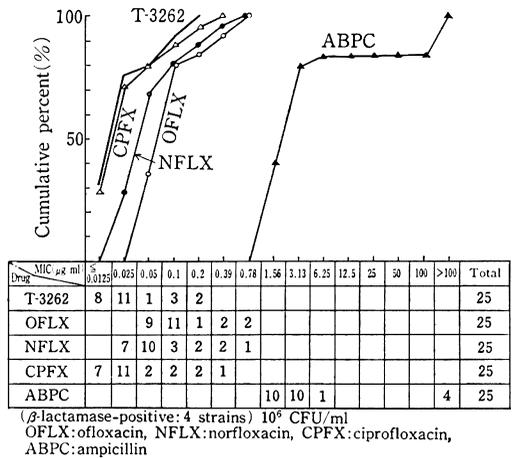


Fig. 4. Antibacterial activity of T-3262 against *Escherichia coli*.

剤中最も優れ、その MIC<sub>80</sub> は 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 1)。

coagulase negative staphylococci (CNS) 10 株についてはその 8 株 (80%) が  $\beta$ -lactamase 産生株であるが、本剤の抗菌活性は 5 剤中最も優れ、その MIC<sub>80</sub> は、0.2  $\mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 2)。

*Enterococcus faecalis* 10 株は、全株  $\beta$ -lactamase 非産生株で、ABPC の感受性が最も良く、T-3262 は同系薬剤中最も良い感受性で MIC<sub>80</sub> は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 3)。

*Escherichia coli* 25 株中  $\beta$ -lactamase 産生株は 4 株 (16%) であるが、その抗菌活性は CPFX とほとんど同程度で、その MIC<sub>80</sub> は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  であった (Fig.

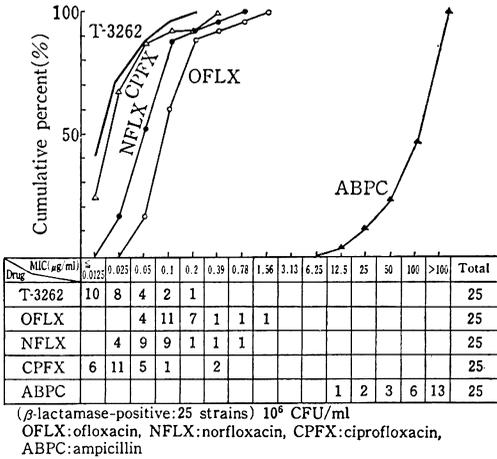


Fig. 5. Antibacterial activity of T-3262 against *Klebsiella pneumoniae*.

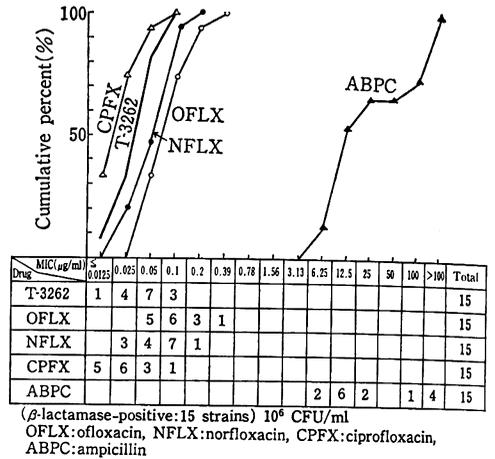


Fig. 7. Antibacterial activity of T-3262 against *Enterobacter cloacae*.

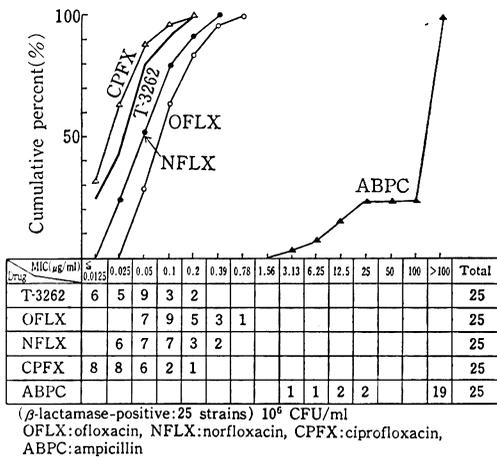


Fig. 6. Antibacterial activity of T-3262 against *Citrobacter freundii*.

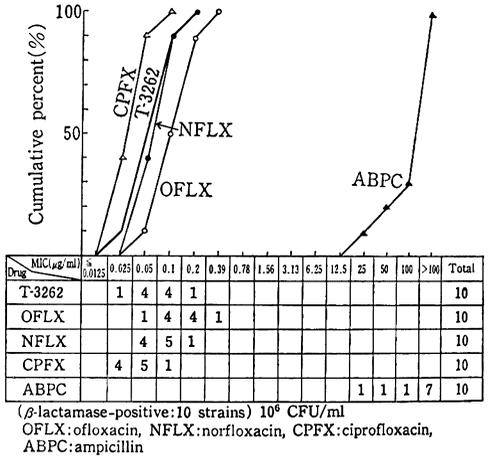


Fig. 8. Antibacterial activity of T-3262 against *Enterobacter aerogenes*.

4).

*Klebsiella pneumoniae* 25 株については 5 剤中 T-3262 の抗菌活性が最も良く、その MIC<sub>80</sub> は 0.05 µg/ml であった (Fig. 5)。

*Citrobacter freundii* 25 株に対しては、本剤の抗菌活性は CPFX に次ぎ、その MIC<sub>80</sub> は 0.05 µg/ml で、一般にすぐれた感受性を示した (Fig. 6)。

*Enterobacter cloacae* 15 株に対しては、本剤の抗菌活性は CPFX に次ぎ、その MIC<sub>80</sub> は 0.05 µg/ml であった (Fig. 7)。

*Enterobacter aerogenes* 10 株についても、本剤の抗菌活性は CPFX に次ぎ、その MIC<sub>80</sub> は 0.1 µg/ml であった (Fig. 8)。

*Serratia marcescens* 25 株に対しては、本剤の抗菌活性は CPFX に次ぎ、OFLX, NFLX とほぼ同程度で、MIC<sub>80</sub> は 25 µg/ml であった (Fig. 9)。

*Proteus mirabilis* 25 株に対しては、本剤の抗菌活性は同系 4 剤中、最も MIC が高いが、その差は僅かで、MIC<sub>80</sub> は 0.39 µg/ml であった (Fig. 10)。

*Proteus vulgaris* 25 株については、本剤の MIC は同系薬剤中最も高く、MIC<sub>80</sub> は 0.39 µg/ml であった (Fig. 11)。

*Morganella morganii* 25 株については、本剤の抗菌活性は OFLX とほぼ同程度で、MIC<sub>80</sub> は 0.2 µg/ml であった (Fig. 12)。

*Providencia rettgeri* 10 株に対する本剤の MIC は同

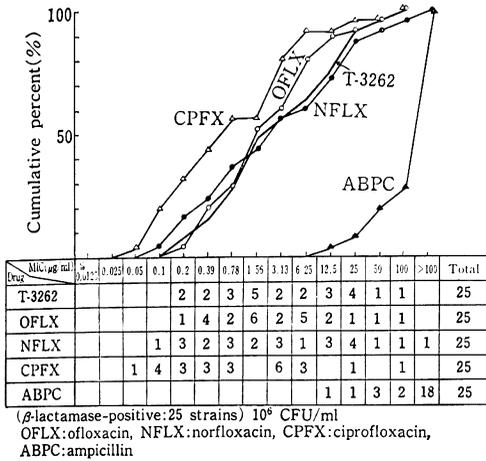


Fig. 9. Antibacterial activity of T-3262 against *Serratia marcescens*.

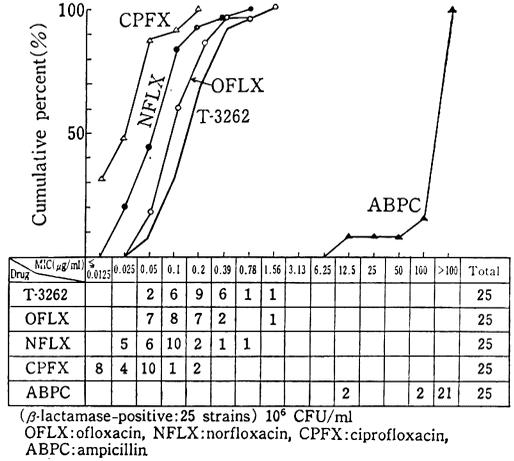


Fig. 11. Antibacterial activity of T-3262 against *Proteus vulgaris*.

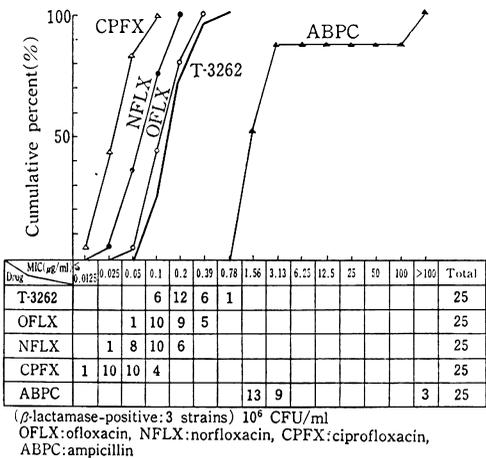


Fig. 10. Antibacterial activity of T-3262 against *Proteus mirabilis*.

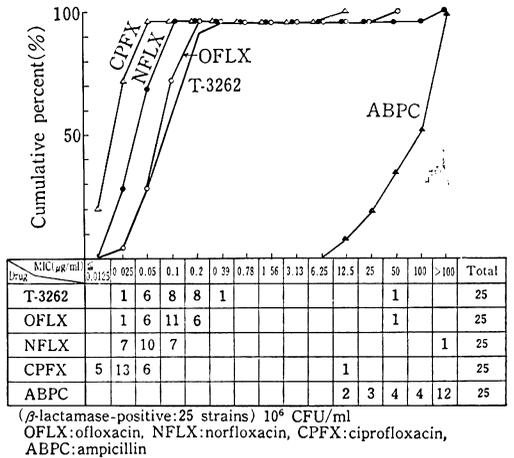


Fig. 12. Antibacterial activity of T-3262 against *Morganella morganii*.

系薬剤とはほとんど同程度で、MIC<sub>80</sub> は 0.05 µg/ml であった (Fig. 13)。

*Providencia stuartii* および *Providencia alcalifaciens* 15 株に対する本剤の MIC は同系薬剤中で最も高いが、その差は僅かであり、MIC<sub>80</sub> は 0.2 µg/ml であった (Fig. 14)。

*Pseudomonas aeruginosa* 25 株に対する本剤の抗菌活性は同系薬剤中、最も優れ、MIC<sub>80</sub> は 0.1 µg/ml であった (Fig. 15)。

anaerobic gram positive cocci (GPC) 10 株 (*Streptococcus intermedius* 6 株, *Streptococcus constellatus* 2 株, *Streptococcus morbillorum* 2 株) は全株 β-lactamase 非産生株で、本剤の抗菌活性は同系薬剤中では

最も良く、MIC<sub>80</sub> は 1.56 µg/ml であった (Fig. 16)。

*Peptostreptococcus* spp. 25 株も全株 β-lactamase 非産生株で、本剤の MIC 分布は同系薬剤中で最も優れ、MIC<sub>80</sub> は 1.56 µg/ml であった (Fig. 17)。

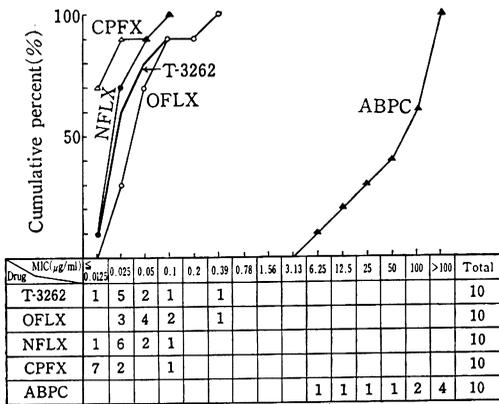
*Bacteroides* spp. 25 株は全株 β-lactamase 産生株で、本剤の抗菌活性は最も優れ、MIC<sub>80</sub> は 3.13 µg/ml であった (Fig. 18)。

本剤の MIC<sub>30</sub> は 0.05~25 µg/ml に分布したが、18 菌種中 13 菌種が 0.78 µg/ml 以下であった。

## II. 吸収, 排泄

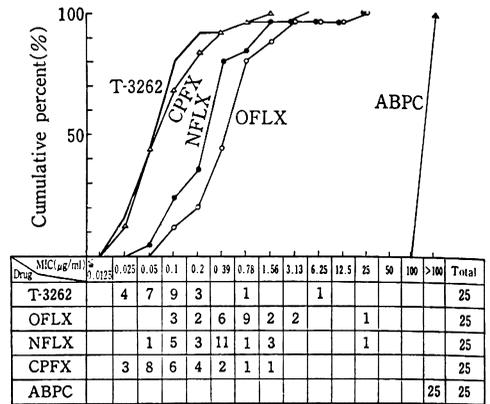
### 1. 方法

肝・腎機能正常な入院患者 6 名に本剤 150 mg を食後 30 分に経口投与し、血清、尿中濃度を測定した。



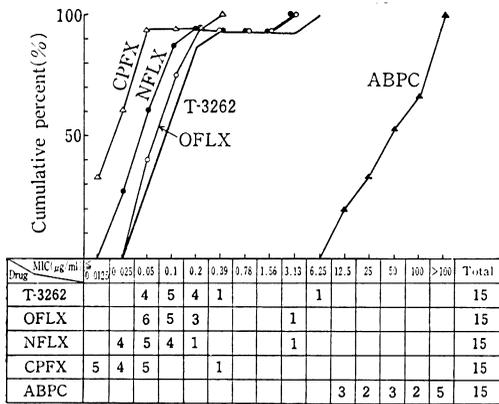
(β-lactamase-positive: 10 strains) 10<sup>8</sup> CFU/ml  
 OFLX: ofloxacin, NFLX: norfloxacin, CPFX: ciprofloxacin,  
 ABPC: ampicillin

Fig. 13. Antibacterial activity of T-3262 against *Providencia rettgeri*.



(β-lactamase-positive: 22 strains) 10<sup>8</sup> CFU/ml  
 OFLX: ofloxacin, NFLX: norfloxacin, CPFX: ciprofloxacin,  
 ABPC: ampicillin

Fig. 15. Antibacterial activity of T-3262 against *Pseudomonas aeruginosa*.



(β-lactamase-positive: 15 strains) 10<sup>8</sup> CFU/ml  
 OFLX: ofloxacin, NFLX: norfloxacin, CPFX: ciprofloxacin,  
 ABPC: ampicillin

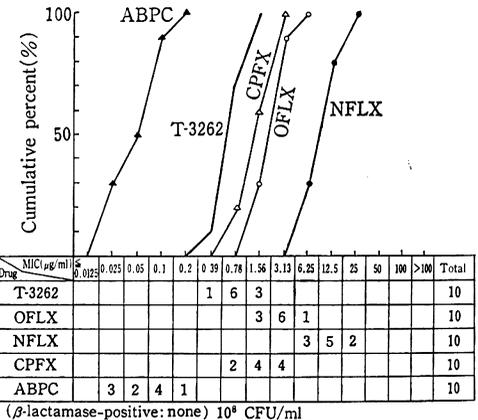
Fig. 14. Antibacterial activity of T-3262 against *Providencia stuartii* and *Providencia alcalifaciens*.

濃度測定法は、*E. coli* Kp 株を検定菌とするペーパーディスク法<sup>5)</sup>により測定した。

2. 成績

血清中濃度は Table 1 及び Fig. 19 に示すように、投与後 30 分～1 時間内には吸収にバラツキがあるが、2 時間以降はそれがなくなり、ピーク値は 4 時間の 0.55 ± 0.31 µg/ml であり、8 時間後には 0.21 ± 0.11 µg/ml が認められた。

尿中排泄は Table 1 及び Fig. 19 に示すように 2～4 時間内の排泄量が最も多く、血清中濃度の推移に一致し、8 時間内の排泄率は 16.8 ± 3.8% であった。



(β-lactamase-positive: none) 10<sup>8</sup> CFU/ml  
 OFLX: ofloxacin, NFLX: norfloxacin, CPFX: ciprofloxacin,  
 ABPC: ampicillin

Fig. 16. Antibacterial activity of T-3262 against anaerobic Gram positive cocci. (*Streptococcus intermedius* 6, *Streptococcus constellatus* 2, *Streptococcus morbillorum* 2)

III. 骨盤内性器組織内濃度

1. 方法

子宮各部位、付属器等の骨盤内性器組織内移行を測定するため、子宮筋腫で子宮全摘術施行患者 12 名に術前 T-3262 150 mg を経口投与して、一定時間後に臓器を摘出した。投与後の時間は、投与後、両側子宮動脈結紮時とし、同時に、子宮動脈、肘静脈から採血して測定に供した。臓器は摘出後、各部位を分離採取し、-20°C に凍結保存した。

測定時、秤量後 1/15 M (pH 8.0) のリン酸緩衝液を加え、ホモジナイザーで組織攪剤となし、遠心後上清を

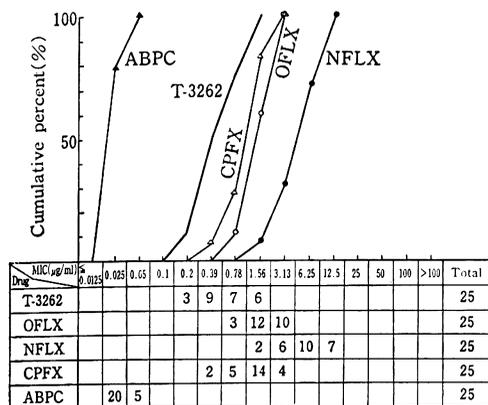


Fig. 17. Antibacterial activity of T-3262 against *Peptostreptococcus* spp.

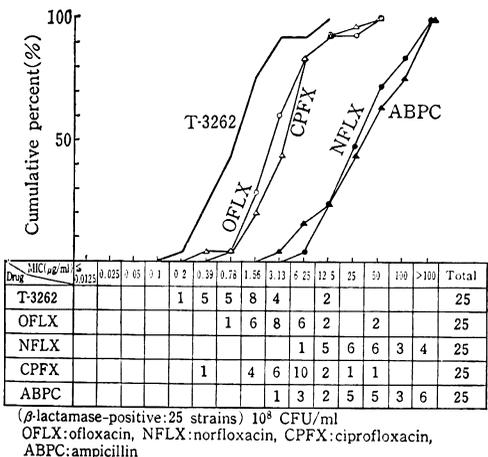


Fig. 18. Antibacterial activity of T-3262 against *Bacteroides* spp.

測定に供した。

T-3262 の濃度測定法は、*E. coli* Kp 株を検定菌とするペーパーディスク法<sup>5)</sup>により行なった。

2. 成績

肘静脈血と子宮動脈血の血清中濃度及び、子宮、付属器各部位の組織内濃度を Table 2, Fig. 20 に示した。肘静脈血と子宮動脈血の血清中濃度はほぼ一致しており、そのピーク値は3時間 09 分の肘静脈血 0.90 µg/ml, 子宮動脈血 0.81 µg/ml であった。組織内濃度は、1時間前後で <0.1~0.58 µg/g が検出され、最高値は3時間 09 分の 0.58~0.98 µg/g であり、6時間以降は多くは 0.10 µg/g 以下となった。

IV. 臨床試験

1. 対象及び方法

昭和 61 年 6 月より 62 年 5 月までの間に昭和大学産婦人科関連施設に来院した産婦人科的感染症 20 例に使用した。そのうちわけは子宮内膜炎 9 例、子宮内膜炎兼付属器炎 1 例、バルトリン腺膿瘍 1 例、卵管炎 1 例、外陰膿瘍 2 例、乳腺炎 3 例、急性単純性膀胱炎 3 例である。投与方法は 1 回 150 mg, 1 日 2~3 回食後投与を基準としたが、軽症および膀胱炎は 1 回 75 mg, 1 日 2~3 回食後投与とした。他の抗菌剤は併用しなかった。

2. 効果判定基準

急性膀胱炎の判定は UTI 薬効評価基準<sup>6)</sup>に従った。他の婦人科的内性器、外性器感染症は、起炎菌の消長、自他覚症状、検査成績などから総合的に判定し、3 日以内に菌の消失および症状、検査所見が著明に改善された場合を著効とし、症状の改善にそれ以上の日数を要したものを有効、自他覚症状の改善の明らかでないものを無効とした。細菌学的効果は、陰性化、一部消失(減少)、菌交代、不変、不明の 5 段階で判定した。副作用は投与前後の自他覚症状および血液学的検査結果によって判定した。

3. 疾患別臨床効果 (Table 3, 4)

子宮内膜炎は 9 例あり、流産後が 1 例、人工妊娠中絶手術後が 6 例含まれている。これに対して本剤 4~9 日使用で全例有効であった。子宮内膜炎兼付属器炎の 1 例は人工妊娠中絶手術後の症例で、本剤 4 日間投与で有効であった。卵管炎 (case No. 7) は、本剤 8 日間投与で自他覚症状が改善され有効であった。外性器感染症ではバルトリン腺膿瘍 1 例 (切開併用)、外陰膿瘍 2 例があり、本剤 4~9 日投与で有効であった。乳腺炎の 3 例は、4~13 日間投与で切開することなく治癒し、有効であった。また、急性単純性膀胱炎は UTI 基準で 3 例とも有効以上であった。以上、Table 4 に示すように、7 種疾患計 20 例に対し、全例有効以上の結果を得た。

4. 疾患別細菌学的効果 (Table 5)

表示のように、20 例中、細菌学的効果を判定できたのは 14 例で、そのうち陰性化 12 例、減少 1 例、菌交代 1 例であり、全体の消失率は 92.9% であった。

5. 起炎菌別細菌学的効果 (Table 6)

投与前に検出された菌は 8 菌種 21 株で、そのうち投与後に菌検査未実施の 2 株を除いた 19 株は表示のように、治療によって陰性化 17 株、菌交代 1 株、不変 1 株で、総括すると陰性化と菌交代を併せた消失率は 94.7% であった。

6. 副作用

本剤使用による、いわゆるアレルギー反応や胃腸障害

Table 1. Serum level and urinary recovery of T-3262 after oral administration of 150 mg

1. Serum levels		Serum level ( $\mu\text{g/ml}$ ) at					
No.	Case	0.5	1	2	4	6	8 hr
1	T.O.	0.35	0.25	0.205	N.T.	0.069	0.047
2	M.I.	0.23	0.24	0.185	0.13	0.089	0.063
3	I.Y.	N.T.	0.225	0.50	0.32	0.195	0.11
4	Y.S.	0.41	0.24	0.22	0.14	0.093	0.063
5	M.O.	N.T.	<0.039	0.048	1.75	1.00	0.72
6	S.K.	N.T.	0.19	0.22	0.39	0.32	0.23
Mean $\pm$ S.E.		0.33 $\pm$ 0.05	0.23 $\pm$ 0.01	0.23 $\pm$ 0.06	0.55 $\pm$ 0.31	0.29 $\pm$ 0.15	0.21 $\pm$ 0.11

N.T. : Not tested

2. Urinary recovery		Urinary recovery (%)				
No.	Case	0-2 hr	2-4 hr	4-6 hr	6-8 hr	Total (0-8 hr)
1	T.O.	3.3	2.4	0.8	1.1	7.6
2	M.I.	3.3	3.4	1.3	1.3	9.3
3	I.Y.	11.7	6.7	3.5	1.3	23.2
4	Y.S.	4.0	2.8	1.2	1.3	9.3
5	M.O.	0.1	7.4	8.7	14.0	30.2
6	S.K.	3.5	6.1	6.5	5.3	21.4
Mean $\pm$ S.E.		4.3 $\pm$ 1.6	4.8 $\pm$ 0.9	3.7 $\pm$ 1.3	4.1 $\pm$ 2.1	16.8 $\pm$ 3.8

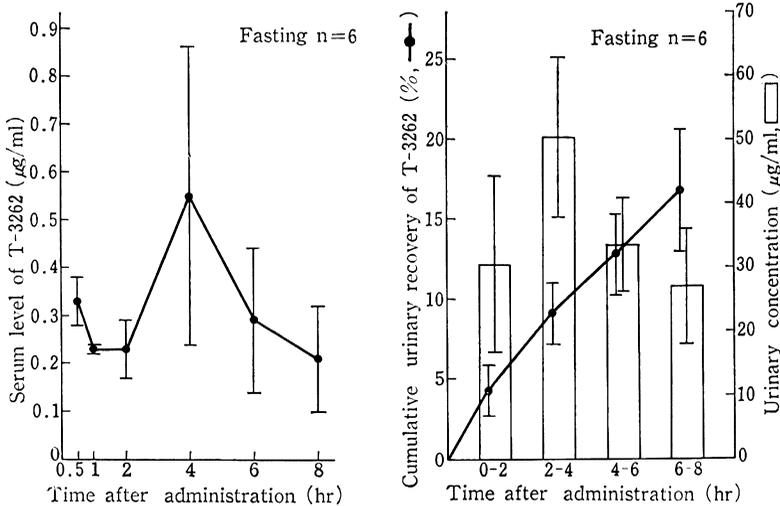


Fig. 19. Serum level and urinary recovery of T-3262 after oral administration of 150 mg.

などの副作用は全例に認めなかった。また、検査値異常化症例もなかった (Table 7)。

以上の臨床成績を総括すると、T-3262 は、産婦人科領域の感染症に対し、臨床効果、細菌学的効果が認められ、副作用はなかった。

## V. 考 察

T-3262 は富山化学工業(株)総合研究所で開発された新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤である。本剤の抗菌力は嫌気性菌を含むグラム陽性菌、陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌力を有し、多くの菌種で

Table 2. Serum and tissue concentration of T-3262 after oral administration of 150mg

No.	Case	Sampling time	Concentration of T-3262 ( $\mu\text{g/ml}$ or $\text{g}$ )							
			Uterine arterial serum	Venous serum	Endometrium	Myometrium	Cervix	Portio vaginalis	Ovary	Oviduct
1	M.S.	1hr 8m	0.13	0.125	0.14	0.58	<0.10	0.16	0.16	<0.10
2	R.S.	1hr 13m	0.05	0.043	N.T.	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	N.T.
3	K.O.	2hr 10m	0.46	0.40	0.46	0.36	0.53	0.28	N.T.	N.T.
4	M.T.	2hr 10m	0.235	0.22	N.T.	0.27	0.215	0.26	N.T.	N.T.
5	T.H.	2hr 43m	0.36	0.32	0.49	0.24	0.20	0.21	N.T.	0.17
6	K.T.	3hr 9m	0.81	0.90	0.83	0.78	0.58	0.73	0.98	0.63
7	M.I.	3hr 14m	0.18	0.18	0.41	0.18	0.16	0.12	N.T.	N.T.
8	K.A.	4hr 30m	0.64	0.64	0.58	0.48	0.44	0.48	0.60	0.39
9	H.S.	5hr 7m	0.135	0.125	0.30	0.17	0.15	0.16	0.11	0.13
10	M.K.	5hr 43m	0.51	0.44	0.58	0.26	0.54	0.27	N.T.	N.T.
11	T.N.	6hr 15m	0.073	0.083	<0.10	<0.10	<0.20	<0.20	<0.10	<0.10
12	M.H.	9hr 3m	0.135	0.130	0.20	0.11	<0.10	0.24	0.24	<0.10

N.T. : Not tested

10% or 20% homogenate

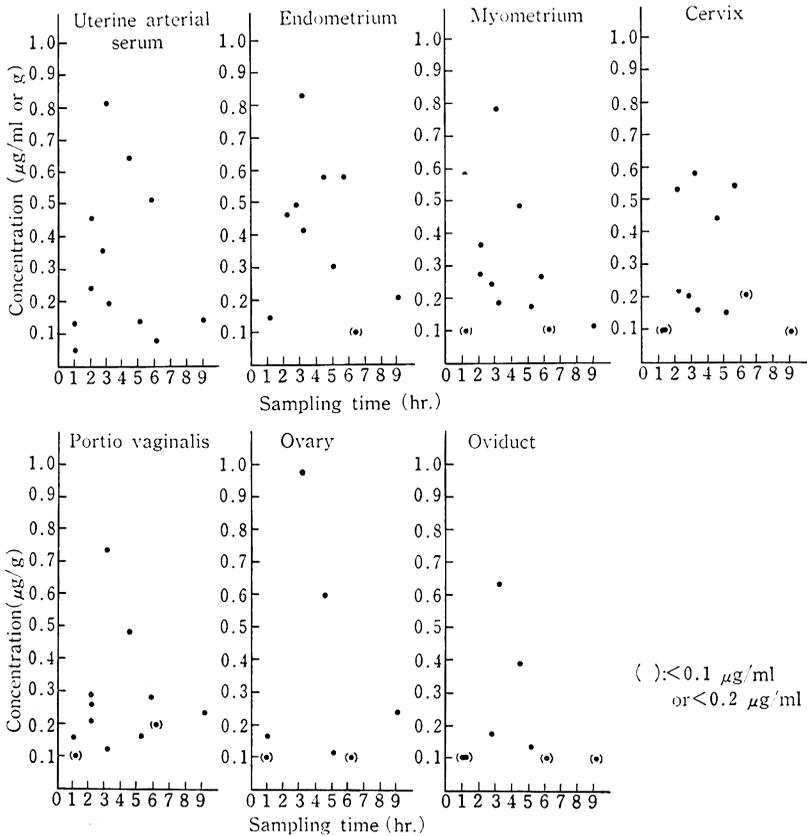


Fig. 20. Serum and tissue concentration of T-3262 after oral administration of 150 mg.

Table 3-1. Clinical results of T-3262

No Case (Age)	B.W (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms (Before → After)	Examined materials	Clinical finding (Before → After)						Dose (mg × times/ day × days)	Clinical effect	Bacteriological effect				
						Fev.	WBC	CRP	ESR	L-abd. pain	Tender- ness				O-pain			
1 T.T. (23)	43	Endometritis	D&C	<i>Escherichia coli</i> ↓ <i>Enterococcus faecalis</i>	Uterine Content	39.3 ↓ 36.5	10,700 ↓ 5,000	+	20 ↓ 12	+	+	+	+	+	+	150 × 2 × 4	Good	Replaced
2 S.S. (35)	56	Endometritis	—	<i>Enterobacterium limosum</i> ↓ (-)	Uterine Content	37.5 ↓ 36.5	8,000 ↓ 5,900	+	16 ↓ 9	+	+	+	+	+	+	150 × 2 × 5	Good	Eradicated
3 T.A. (26)	44	Endometritis	D&C	(-) ↓ (-)	Uterine Content	37.9 ↓ 36.5	7,800 ↓ 5,100	+	24 ↓ 6	+	+	+	+	+	+	150 × 2 × 4	Good	Not clear
4 W.M. (35)	43	Endometritis	D&C	(-) ↓ <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	Uterine Content	37.7 ↓ 36.4	8,000 ↓ 5,000	+	28 ↓ 7	+	+	+	+	+	+	150 × 2 × 7	Good	Not clear
5 K.A. (42)	55	Endometritis	D&C	<i>Enterococcus faecalis</i> ↓ (-)	Uterine Content	37.4 ↓ 36.5	7,900 ↓ 6,100	-	10 ↓ 8	+	+	+	+	+	+	150 × 3 × 4	Good	Eradicated
6 K.K. (23)	50	Endometritis	Abortion	<i>Enterococcus faecalis</i> ↓ (-)	Uterine Content	38.4 ↓ 36.5	8,400 ↓ 6,200	+	14 ↓ 12	+	+	+	+	+	+	150 × 3 × 5	Good	Eradicated
7 M.M. (23)	50	Endometritis	D&C	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterococcus faecalis</i> ↓ (-)	Uterine Content	38.4 ↓ 37.0	3,600 ↓ 5,800	+	21 ↓ 12	+	+	+	+	+	+	150 × 2 × 9	Good	Eradicated
8 W.K. (24)	48	Endometritis	—	<i>Enterococcus faecalis</i> ↓ (-)	Uterine Content	37.2 ↓ 36.6	13,600 ↓ 6,000	8+	88 ↓ 27	+	+	+	+	+	+	150 × 3 × 6	Good	Eradicated
9 M.E. (30)	52	Endometritis	D&C	(-) ↓ (-)	Uterine Content	37.0 ↓ 36.5	7,800 ↓ 5,100	±	20 ↓ 11	+	+	+	+	+	+	150 × 3 × 9	Good	Not clear

Fev.: Fever (C), L-abd. pain: lower abdominal pain, O-pain: oppressive pain, D&amp;C: dilatation and curettage

Table 3-2. Clinical results of T-3262

No Case (Age)	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms (Before → After)	Examined materials	Clinical finding (Before → After)						Dose (mg × times/day × days)	Clinical effect	Bacteriological effect
						Fev.	WBC	CRP	ESR	L-abd. pain	Tender-ness			
10 I.T. (33)	47	Endometritis + I-salpingitis	D&C	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ <i>Streptococcus agalactiae</i>	Uterine Content	37.2 ↓ 36.6	8,500 ↓ 7,000	+ ↓ -	41 ↓ 27	+ ↓ -	+ ↓ -	150 × 2 × 4	Good	Decreased
11 K.T. (27)	57	Salpingitis	-	(-) ↓ <i>Streptococcus agalactiae</i>	Cervical secretion	36.2 ↓ 36.4	8,900 ↓ 7,400	+ ↓ -	17 ↓ 10	+ ↓ -	# ↓ -	150 × 3 × 8	Good	Not clear
12 S.N. (31)	56	Bartholin's abscess	-	<i>Xanthomonas malleophila</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ (-)	Pus	37.4 ↓ 36.4	8,600 ↓ 5,800	+ ↓ -	26 ↓ 6	Swelling ↓ -	+ ↓ -	75 × 2 × 4	Good	Eradicated
13 Y.Y. (32)	50	Vulva abscess	-	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas putida</i> <i>Actinobacter calcoaceticus</i> ↓ (-)	Pus	37.2 ↓ 36.5	8,100 ↓ 6,800	+ ↓ -	12 ↓ 9	Swelling ↓ -	+ ↓ -	150 × 3 × 9	Good	Eradicated
14 O.Y. (21)	50	Vulva abscess	-	(-) ↓ (-)	Pus	37.2 ↓ 36.6	8,900 ↓ 6,300	- ↓ -	12 ↓ 4	Swelling ↓ -	+ ↓ -	150 × 3 × 4	Good	Not clear
15 S.Y. (25)	43	Mastitis	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ (-)	Milk	38.6 ↓ 36.6	9,000 ↓ 6,000	# ↓ +	25 ↓ 12	Swelling ↓ -	+ ↓ -	75 × 2 × 6	Good	Eradicated
16 I.T. (27)	51	Mastitis	Cesarean section	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ (-)	Milk	39.7 ↓ 36.5	19,600 ↓ 6,300	+ ↓ #	100 ↓ 80	Swelling ↓ -	# ↓ -	150 × 3 × 4	Good	Eradicated
17 N.Y. (40)	42	Mastitis	-	(-) ↓ (-)	Milk	37.7 ↓ 36.3	10,600 ↓ 6,400	+ ↓ -	26 ↓ 12	N T ↓ -	# ↓ -	150 × 3 × 13	Good	Not clear

Fev. : Fever (C), L-abd. pain : lower abdominal pain, O pain : oppressive pain, D&C : dilatation and curettage, NT : not tested

Table 3-3. Clinical results of T-3262

No Case (Age)	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms (Before → After)	Examined materials	Clinical finding (Before → After)			Dose (mg × times/day × days)	Clinical effect	Bacteriological effect
						Pain on urination	Pollakiuria	Residual sensation			
18 S.M. (32)	54	Acute simple cystitis	—	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ↓ (10 <sup>5</sup> ) (—)	Urine	# →	# →	# →	150 × 2 × 6	Good	Eradicated
19 O.M. (31)	N T	Acute simple cystitis	—	<i>Escherichia coli</i> ↓ (10 <sup>5</sup> ) (—)	Urine	# →	# →	# → +	75 × 3 × 6	Good	Eradicated
20 M.H. (24)	N T	Acute simple cystitis	—	<i>Escherichia coli</i> ↓ (10 <sup>5</sup> ) (—)	Urine	# →	# →	# →	75 × 3 × 6	Excellent	Eradicated

NT: not tested

同系統の薬剤より抗菌力が優れている特徴がある<sup>1)</sup>。特に、*S. aureus*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. などのグラム陽性菌、ブドウ糖非酸酵性グラム陰性桿菌、*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. などに対して同系薬剤より優れた抗菌力を示すが、これらの菌種は産婦人科領域でも屢々検出されるものである<sup>2)</sup>。

本剤の吸収、排泄については、ヒトに経口投与した場合、吸収は良好で、投与量に相関した血中濃度が得られ、各組織移行も良好である。

尿中には12時間で42.8%が排泄され、連続投与でも蓄積性は認められていない<sup>3)</sup>。

本剤はこれらの特徴を発揮して、各科領域の感染症に対し、有用な抗菌剤となることが期待される。

これらの諸点について、昭和62年11月、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において、基礎的、臨床的共同研究の成果が報告検討され、その有用性が評価された<sup>4)</sup>。われわれはこのシンポジウムの一環として本剤を産婦人科領域で検討した成績を報告した。

近年の産婦人科的感染症からは、グラム陰性菌と嫌気性菌が多く検出されており、しかも複数菌であることが多い<sup>5)</sup>。また、グラム陽性菌の重要性も依然として存在しており、少なくとも10数パーセントを占めて、複数菌の一部であることが多い。この観点から、T-3262はその抗菌力の特徴から産婦人科領域の感染症に対し、細菌学的適応を有し、効果は期待できるものと考えられる。

抗菌力についてのわれわれの成績は、シンポジウムの成績とほぼ一致し、産婦人科領域で検出頻度の高い諸菌種に対するMIC<sub>50</sub>の大部分は0.05~0.78 μg/mlであり、この成績から細菌学的効果は相当期待できるものと考えられる。

吸収について、シンポジウムでの集計成績では、吸収は良好で、投与後1.7~1.9時間で血中濃度はピークに達し、その半減期は4時間前後である。又、種々の体液や組織への移行が良好なことが報じられた。子宮、付属器等の骨盤内生殖器組織内移行について我々の行った研究結果からは、血中濃度と組織内濃度はほぼ同じであると考えられる。T-3262の最高血中濃度は0.55 μg/mlと報告され<sup>6)</sup>、我々の成績とも一致している。従って本剤のMIC<sub>50</sub>値が0.39 μg/ml以下の菌種に対しては臨床的に有用であることが期待できる。ただし、嫌気性菌については菌の培養上接種菌量10<sup>8</sup> cfu/mlで測定しているため、単純にMIC 0.39 μg/mlの値を臨床的有用性の指標とできない。むしろ嫌気性菌に対しては、T-3262がピリドンカルボン酸系薬剤のなかで最も優れた抗菌力

Table 4. Clinical efficacy of T-3262 by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Clinical efficacy (%)
Endometritis	9		9		100
Endometritis + l-Salpingitis	1		1		100
Salpingitis	1		1		100
Bartholin's abscess	1		1		100
Vulvar abscess	2		2		100
Mastitis	3		3		100
Acute simple cystitis	3	1	2		100
Total	20	1	19		100

Table 5. Bacteriological response to T-3262 by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Eradicated	Decreased	Replaced	Not clear	Eradication* rate (%)
Endometritis	9	5		1	3	100
Endometritis + l-Salpingitis	1		1			0
Salpingitis	1				1	—
Bartholin's abscess	1	1				100
Vulvar abscess	2	1			1	100
Mastitis	3	2			1	100
Acute simple cystitis	3	3				100
Total	20	12	1	1	6	92.9

\* Eradication rate (%) =  $\{(eradicate + replaced) / (total + not\ clear)\} \times 100$

Table 6. Bacteriological response to T-3262 of isolated organisms

Organisms	No. of** strains	Eradicated	Replaced	Persisted	Eradication*** rate (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2			100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	3			100
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1			1	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	4			100
<i>Escherichia coli</i>	3	2	1		100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2			100
Gram-negative rod*	3	3			100
<i>Eubacterium limosum</i>	1	1			100
Total	19	17	1	1	94.7

\* *Xanthomonas maltophilia* 1, *Pseudomonas aeruginosa* 1, *Acinetobacter calcoaceticus* 1

\*\* Strains were not included in the table when no bacteriological examination was performed after therapy.

\*\*\* Eradication rate (%) =  $\{(eradicated + replaced) / total\} \times 100$

Table 7. Laboratory findings before and after treatment with T-3262

No.	Before or after treatment	RBC ( $10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Plts ( $10^4/\text{mm}^3$ )	s-GOT (IU)	s-GPT (IU)	Al-Pase (IU)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	Before	392	11.8	39	10,700	11.0	26	13	131	14	1.0
	After	370	11.7	36	5,000	14.2	12	9	128	12	0.9
2	Before	353	12.4	39	8,000	20.2	21	27	155	10	0.8
	After	446	12.3	39	5,900	25.2	30	31	165	9	0.8
3	Before	400	12.1	38	7,800	10.6	12	9	118	16	0.8
	After	382	12.5	40	5,100	12.2	13	8	122	15	0.9
4	Before	345	11.7	34	8,000	12.9	9	8	62	12	0.7
	After	345	11.3	34	5,000	14.2	12	10	67	10	0.7
5	Before	397	11.6	37	7,900	16.7	12	10	186	10	0.8
	After	386	12.1	37	6,100	17.2	14	12	173	11	0.8
6	Before	361	11.5	33	8,400	12.6	10	6	128	13	0.9
	After	396	13.0	34	6,200	14.3	11	5	132	14	0.9
7	Before	414	9.6	29.9	3,600	N.T.	9	6	N.T.	8	0.8
	After	445	9.6	33	5,800	N.T.	11	12	N.T.	8	0.8
8	Before	369	12.2	38	13,600	19.8	21	10	118	12	0.9
	After	316	10.5	30	6,000	17.0	19	9	109	11	1.0
9	Before	382	11.2	36	7,800	18.2	18	10	126	9	0.7
	After	361	10.8	34	5,100	17.6	17	8	134	8	0.6
10	Before	398	11.8	36	8,500	22.6	15	7	159	10	0.9
	After	378	11.3	35	7,000	25.9	13	6	148	9	0.8
11	Before	376	12.9	40	8,600	22.1	15	12	186	12	0.9
	After	360	13.4	42	5,800	25.6	13	9	161	11	0.8
12	Before	411	12.1	37	8,900	25.5	20	16	87	10.0	0.8
	After	436	12.9	39	7,400	34.3	14	15	90	9.9	0.6
13	Before	431	13.5	38	8,100	17.9	15	15	136	11	0.8
	After	400	12.2	37	6,800	28.4	8	6	122	12	0.9
14	Before	424	14.0	40	8,900	19.7	15	9	121	14	0.8
	After	425	13.9	40	6,300	21.2	14	8	114	16	0.9
15	Before	392	12.3	40	9,000	13.4	12	9	126	14	0.8
	After	386	12.1	39	6,000	12.8	15	10	132	16	0.9
16	Before	351	10.5	33	19,600	22.4	15	13	161	9	0.7
	After	283	8.9	31	6,300	29.6	13	11	138	8	0.8
17	Before	448	13.6	42.8	10,600	N.T.	14	7	N.T.	9	0.7
	After	420	12.5	40.0	6,400	N.T.	12	8	N.T.	8	0.7
18	Before After	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.
19	Before After	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.
20	Before After	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.	N.T. N.T.

N.T. : not tested

を持ち、しかも *Peptostreptococcus* の MIC ピーク値が  $0.39 \mu\text{g/ml}$  であることが注目される。

臨床成績については、産婦人科的感染症および尿路感染症に対して、良好な臨床的、細菌学的効果が得られたが、これはシンポジウムにおける集計成績と同傾向であり、抗菌力をはじめとする基礎的成績を反映しているといえることができる。

副作用については、シンポジウムにおける集計では 2.9% の発現頻度で、消化器症状が多いが、他の同系薬剤同様の注意を要するものと考えられる。

近年、産婦人科領域における重症な性器感染症は比較的少なくなってきたとされており、むしろ、外来治療が主となる軽症感染症が多いようである。このため、一次選択剤としての経口抗菌剤は重要な位置を占めているが、この意味から、T-3262 は、これまでの諸成績を勘案すると、産婦人科領域における有用性があるものと考察された。

## VI. む す び

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤、T-3262 について産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。

臨床分離菌に対しては、グラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌に対し、優れた抗菌活性を示した。その  $\text{MIC}_{90}$  は  $0.05 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  であった。

150 mg 経口投与後の血清中濃度のピーク値は  $0.55 \pm 0.31 \mu\text{g/ml}$  が得られた。

尿中排泄率は 8 時間内に  $16.8 \pm 3.8\%$  が認められた。

性器組織内には 1 回 150 mg 投与で、最高  $0.58 \sim 0.98 \mu\text{g/g}$  が認められ、主な感染起炎菌の MIC をカバーする濃度が得られた。

産婦人科的感染症 20 例に対し、1 日 150~450 mg 投与で、100% の臨床効果、消失率 94.7% の細菌学的効果を認め、副作用、臨床検査値異常はなかった。

## 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
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 3) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 29: 559~560, 1979
- 4) SYKES RB, MATTHEW M: Detection, assay and immunology of  $\beta$ -lactamase: HAMILTON-MILLER JM and SMITH JT (ed.) Academic Press, London, PP 17~50, 1979
- 5) 保田 隆, 渡辺泰雄, 南新三郎, 熊野克彦, 恒田礼子, 金山淳子: 新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 の体液内濃度測定法。Chemotherapy 36 (S-9): 137~142, 1988
- 6) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 7) 出口浩一: 臨床細菌学の現場からみた細菌感染症の様相。ピーチャム薬品 (株) 企画部発行, Mar. 1983

## BASIC AND CLINICAL EVALUATION OF T-3262 IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine,  
Showa University  
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142, Japan

KANGO FUKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, International  
Goodwill Hospital

KATSUAKI KUNII

Kunii Hospital

KOICHI DEGUCHI

Tokyo Clinical Research Center

A newly developed synthetic pyridone-carboxylic acid antibacterial agent, T-3262, was investigated for its antibacterial activity, absorption, excretion, tissue penetration and clinical efficacy against obstetric and gynecological infections, and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity: the MICs of T-3262 for 355 strains of 18 species of clinical isolates from the obstetric and gynecological field were examined and compared with those of ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin and ampicillin. The MIC<sub>90</sub> of T-3262 for Gram-positive bacteria was 0.2-3.13  $\mu\text{g/ml}$ , for Gram-negative bacteria 0.05-25  $\mu\text{g/ml}$ , and for anaerobic bacteria 1.56-3.13  $\mu\text{g/ml}$ . The drug manifested stronger antibacterial activity against most of the causative organisms than did other drugs.

2) Absorption and excretion: the serum concentration of the drug reached a peak level of  $0.55 \pm 0.31 \mu\text{g/ml}$  at 4 h and  $0.21 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$  at 8 h after oral administration of 150 mg, and  $16.8 \pm 3.8\%$  of the drug was excreted into urine within 8 h.

3) Tissue penetration: tissue penetration of the drug into the intrapelvic genital organs was found to be good, the peak level in uterine arterial serum being 0.81  $\mu\text{g/ml}$  and in tissue 0.58-0.98  $\mu\text{g/g}$  after oral administration of 150 mg.

4) Clinical results: T-3262 was given to 20 patients with obstetric and gynecological infections at a daily dose of 150-450 mg, and 100% clinical efficacy and 94.7% bacteriological response were obtained.

No side effect was observed.

From these findings, we consider T-3262 to be a useful antibacterial agent in obstetric and gynecological infections.