

産婦人科領域における T-3262 の基礎的・臨床的検討

友松守彦・中村英世**・岩田嘉行・林 茂

川崎市立川崎病院産婦人科*

(**: 現東京都済生会中央病院産婦人科)

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である T-3262 の婦人性器組織移行性ならびに婦人性器感染症に対する臨床効果について検討した。

T-3262 150 mg 経口投与後 1～5 時間の血清中濃度は肘静脈で測定限界以下 ($<0.039 \mu\text{g/ml}$)～ $0.35 \mu\text{g/ml}$, 子宮動脈血で測定限界以下～ $0.43 \mu\text{g/ml}$ を示し、ピークは投与後約 2 時間であった。各組織内濃度はそれぞれ, 子宮内膜で測定限界以下 ($<0.2 \mu\text{g/g}$)～ $0.83 \mu\text{g/g}$, 子宮頸部で測定限界以下～ $0.525 \mu\text{g/g}$, 子宮腔部で測定限界以下～ $0.60 \mu\text{g/g}$, 子宮筋層で測定限界以下～ $0.455 \mu\text{g/g}$, 卵巣で測定限界以下～ $0.75 \mu\text{g/g}$, 卵管で測定限界以下～ $0.60 \mu\text{g/g}$ であった。ピークは投与後 3 時間で, その値は血清中濃度より高かった。

子宮付属器炎の 1 例に本剤 1 回 150 mg, 1 日 2 回, 7 日間投与したところ臨床効果は著効であった。副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

Key words: T-3262, 血清中濃度, 性器組織移行, 臨床効果

T-3262 は富山化学工業(株)で開発された新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である (Fig. 1)。

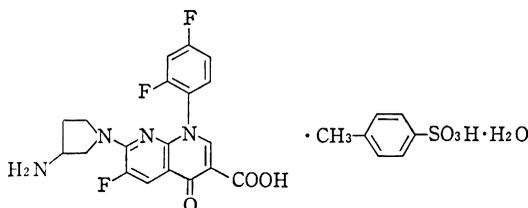


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

本剤はグラム陽性菌をはじめ陰性菌, 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。特に *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* 等のグラム陽性菌, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* に対して従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤より強い抗菌力を示す¹⁾。

今回, 我々は T-3262 について婦人性器組織への移行性および臨床効果について検討する機会を得たので, その成績を報告する。

I. 性器組織移行の検討

1. 対象および方法

対象は単純子宮全摘術を施行した患者 8 例で, その年齢は 42～52 歳に分布していた。

術前に本剤 150 mg を経口投与 (空腹時) し, 一定時

間後に採血および臓器を摘出して測定に供した。

子宮動脈および肘静脈より採血した血液は, 遠沈により血清を分離後それを採取し, -20°C に凍結保存して測定に供した。臓器は摘出後各部位の健常組織を約 1 g 採取し, 生理食塩液で洗浄し, ガーゼにて軽く拭いて, 同様に凍結保存した。

組織の場合の採取時間は, 投与後の両側子宮動脈を結紮した時点とした。

2. 薬剤濃度測定法

T-3262 の血清および各組織中濃度測定は *Escherichia coli* (*E. coli*) Kp 株を検定菌とする Bioassay 法で, 富山化学工業(株)総合研究所にて行った。

検定用培地は Heart infusion agar を使用し, 標準液の調製は血清ではヒト血清, 組織では 1/15 M リン酸塩緩衝液 (pH 8.0) を用いた。

3. 成績

肘静脈血清, 子宮動脈血清および各組織中の濃度測定値を採取時間とともに Table 1 に示した。

血清中濃度は投与後 1 時間 10 分では検出されず, 1 時間 49 分で最高値 (肘静脈血: $0.35 \mu\text{g/ml}$, 子宮動脈血: $0.43 \mu\text{g/ml}$) を示した。それ以後の濃度推移にはバラッキがみられるが, 投与 5 時間後の血清中濃度は測定限界以下であった。また, 肘静脈血と子宮動脈血の濃度は近似していた。

各性器組織内濃度は, 測定限界以下の例が多くみられ

Table 1. T-3262 concentrations in genital organ tissues after a single oral dose of 150 mg

No.	Name	Age	Body weight (kg)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Tissue ($\mu\text{g/g}$)					
				Antecubital vein	Uterine artery	Endometrium	Uterine cervix	Portio vaginalis	Myometrium	Ovary	Oviduct
1	H.H.	48	47	ND (1'10')	ND (1'10')	ND (1'10')		ND (1'10')	ND (1'10')	ND (1'10')	ND (1'10')
2	H.F.	52	49	0.35 (1'49')	0.43 (1'49')	0.20 (2'05')	0.22 (2'05')	0.22 (2'05')	0.28 (2'05')		0.23 (2'05')
3	K.T.	43	56	0.26 (2'00')	0.32 (2'00')	0.46 (2'00')	0.30 (2'00')		0.33 (2'00')		0.34 (2'00')
4	S.N.	51	70	ND (2'20')	ND (2'20')	ND (2'20')	ND (2'20')		ND (2'20')	ND (2'20')	ND (2'20')
5	Y.I.	43	49	0.049 (2'40')	0.053 (2'40')	ND (2'40')	ND (2'40')	ND (2'40')	ND (2'40')		ND (2'40')
6	K.U.	42	48	0.059 (2'42')	0.069 (2'42')	ND (2'42')	ND (2'42')	0.60 (2'42')	ND (2'42')	ND (2'42')	ND (2'42')
7	M.K.	43	41.5	0.35 (3'00')	0.37 (3'00')	0.83 (3'00')	0.525 (3'00')	0.50 (3'00')	0.455 (3'00')	0.75 (3'00')	0.60 (3'00')
8	H.F.	52	47	ND (5'00')	ND (5'00')	ND (5'00')	ND (5'00')		ND (5'00')	ND (5'00')	ND (5'00')

ND: Not detected ($<0.039 \mu\text{g/ml}$ in serum; $<0.2 \mu\text{g/g}$ in tissue)

たが、その最高値はほとんどが投与後3時間にあり、子宮内膜で $0.83 \mu\text{g/g}$ 、子宮頸部で $0.525 \mu\text{g/g}$ 、子宮腔部で $0.60 \mu\text{g/g}$ 、子宮筋層で $0.455 \mu\text{g/g}$ 、卵巣で $0.75 \mu\text{g/g}$ 、卵管で $0.60 \mu\text{g/g}$ であった(子宮腔部のみ投与後2時間42分)。また、同時間における血清中濃度に対する組織内濃度の割合は約50%から、良好な例では200%以上にまで及んでいたが、子宮腔部では約10倍の値を示した例もみられた。

II. 臨床検討

1. 対象および方法

昭和62年5月に当科を受診・入院した子宮付属器炎の1症例を対象とした。年齢は27歳で、体重は不明であった。T-3262を1回150mg、1日2回、7日間経口投与し、総投与量は2.1gであった。

2. 成績 (Fig. 2)

当症例は重症例で、受診時に 38.2°C の発熱がみられ、血液検査の成績では白血球数 19200、CRP (7+)、また、下腹部痛および付属器部位の圧痛も著明(卅)であった。細菌学的な検索は検体の採取が不能であったので実施できなかった。本剤1回150mg、1日2回の投与を開始したところ、下腹部痛および圧痛は翌日より改善傾向を示し、投与4日後には消失した。体温も投与3日後には平熱に復し、投与5日後に実施した血液検査では、白血球数 6400、CRP (+)と著しく改善していた。

したがって、臨床効果は著効と判定した。細菌学的には不明であった。副作用および臨床検査値異常は認められなかった (Table 2)。

III. 考察

近年のピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の開発はセフェム系抗生剤と並んで目覚ましく、norfloxacin (NFLX)、ofloxacin (OFLX)などのニューキノロン剤と呼ばれる薬剤が登場し、以後多数の薬剤が開発されている。今回検討したT-3262もニューキノロン剤に属するもので、本邦の富士化学工業(株)で開発されたものである。これらの薬剤はグラム陽、陰性菌から嫌気性菌にまで及ぶ広い抗菌スペクトルと強い抗菌力、さらに良好な組織移行性を有し、現在各科領域の感染症に繁用されつつある。一方、産婦人科領域感染症から分離される菌種は *E. coli*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* 等が多く²⁾、つまり、グラム陽、陰性菌から嫌気性菌と多様な菌が分離されることが特徴である。したがって、ニューキノロン剤はその抗菌力と組織移行性から当科領域感染症の治療に適した薬剤であると思われるが、OFLXが適応を有するに過ぎない。T-3262は、従来のニューキノロン剤ではやや抗菌力の弱いブドウ球菌、連鎖球菌、腸球菌などのグラム陽性菌に対する抗菌力が増強され¹⁾、一層有効性が期待される薬剤である。

基礎的検討として、8例についてT-3262、1回150

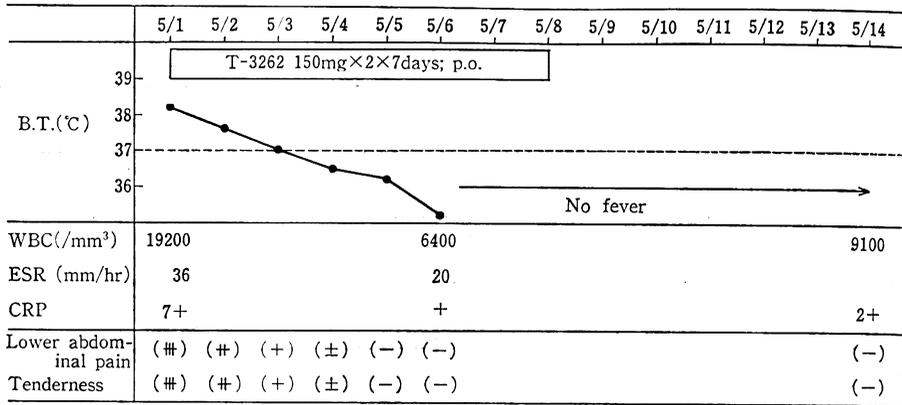


Fig. 2. Case H. T. (27 years) Adnexitis.

Table 2. Laboratory findings before, during and after treatment

	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate (×10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (IU)	LDH (IU)	T.Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
Before	439	12.6	37.6	19,200	20.9	8	8	123	259	0.74	7.9	0.4
During	444	12.7	37.7	6,400	24.8	22	33	122	268	0.26	11.9	0.7
After	469	13.3	40.0	9,100	31.7	8	9	120	259	0.47	10.1	0.7

mg 投与後の血清中濃度と各性器組織への移行について検討した。採取時間は薬剤投与後1～5時間にわたっていたが、今回の血清中濃度の測定成績と新薬シンポジウムでの本剤150mg投与時の血中濃度推移の報告からみると、8例中5例(No.1,4,5,6,8)は吸収不良の患者であったと考えられ、それらの例では各組織内濃度も1検体を除いてすべて測定限界以下であった。他の3例の血清中濃度はその報告¹⁾と近似しており、各組織においても本剤が検出され、各組織内濃度のピークは投与後3時間で約0.5～0.8μg/gであった。本剤の上記4菌種に対するMIC₉₀は、*E. coli*: 0.2μg/ml, *Enterococcus*: 0.78μg/ml, *Bacteroides*: 0.78μg/ml, *Peptostreptococcus*: 0.39μg/mlである¹⁾ので、本剤の有効性は十分に期待できると思われた。また、各組織内濃度の血清中濃度に対する比は、約50～200%に及んでおり、OFLX³⁾やciprofloxacin(CPFX)⁴⁾などの他のニューキノロン剤と同様に良好な組織移行性が認められた。No.6の例において、子宮腔部内濃度が血清中濃度の約10倍という移行がみられたが、この例の他の組織内濃度は測定限界以下であり、子宮腔部にのみ高濃度に移行した原因は不明である。

以上、本剤は基礎的な面から臨床上的有効性が期待されたが、臨床的検討は子宮付属器炎1例しか実施できなかった。しかし、成績の項でも記したが、この例は入院の重症例であったにもかかわらず、T-3262 150mg×2/日7日間の投薬で、臨床症状および血液検査成績(白血球数、CRP)は速やかに改善し、著効であった。また、新薬シンポジウムの集計でも産婦人科領域感染症180例に対し、94.4%の高い有効率が得られており¹⁾、本剤は当科領域において有用な薬剤になり得ると考えられた。

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, 東京, 1987
- 2) 二宮敬宇, 長谷川幸生: 産婦人科領域の感染症。臨床と微生物 14: 187~191, 1987
- 3) 早崎源基, 近藤英明, 伊藤邦彦, 野田克己: 産婦人科領域におけるDL-8280の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32(S-1): 934~943, 1984
- 4) 張南薫, 福永完吾, 国井勝昭: 産婦人科領域におけるBAYO 9867(Ciprofloxain)の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 33(S-7): 810~834, 1985

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON T-3262 IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

MORIIHIKO TOMOMATSU, HIDEYO NAKAMURA*, YOSHIYUKI IWATA and SHIGERU HAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital
12-1 Shinkawadori, Kawasaki-ku, Kawasaki-shi 210, Japan

(*Present address: Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo
Metropolitan Saiseikai Central Hospital)

We performed studies on the transfer of T-3262, a new pyridone-carboxylic acid derivative, into female genital organ tissues and on the drug's clinical efficacy in gynecology.

Serum levels of T-3262 at 1-5 h after oral administration of 150 mg ranged from less than the assay limit ($<0.039 \mu\text{g/ml}$) to $0.35 \mu\text{g/ml}$ in the antecubital vein and from less than the assay limit to $0.43 \mu\text{g/ml}$ in the uterine artery. The peak values were noted at about 2 h after administration. Tissue concentrations of T-3262 at 1-5 h after administration were less than the assay limit ($<0.2 \mu\text{g/g}$) - $0.83 \mu\text{g/g}$ in endometrium, less than the assay limit - $0.525 \mu\text{g/g}$ in uterine cervix, less than the assay limit - $0.60 \mu\text{g/g}$ in portio vaginalis, less than the assay limit - $0.455 \mu\text{g/g}$ in myometrium, less than the assay limit - $0.75 \mu\text{g/g}$ in ovary, less than the assay limit - $0.60 \mu\text{g/g}$ in oviduct. The peak values in each tissue were noted at 3 h after administration and tissue concentrations were higher than those of the serum.

T-3262 was administered at 150 mg twice a day for 7 days to a patient with adnexitis. The clinical effect was excellent and neither side effects nor abnormal laboratory findings due to T-3262 were observed.