

産婦人科領域における T-3262 の臨床的検討

山元 貴雄・保田 仁介・金尾 昌明・岡田 弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室*

(主任：岡田弘二教授)

新しく開発されたピリドンカルボン酸系の経口合成抗菌剤である T-3262 について、産婦人科領域における臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1) 産婦人科性器感染症 15 例に本剤投与を行ったところ、有効 14 例、無効 1 例で、有効率 93.3% であった。

細菌学的効果は、分離された 28 株中、消失 24 株、存続 1 株、不明 3 株で、除菌率は 96.0% を示した。

2) 本剤投与に起因する自覚的な副作用ならびに臨床検査値異常の発現は全例に認められなかった。

Key words: T-3262, 経口合成抗菌剤, 産婦人科性器感染症

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の経口抗菌剤であり、Fig. 1 に示すように、ナフチリジン骨格の 1 位にジフルオロフェール基、6 位にフッ素、7 位にアミノピロリジニル基を有している¹⁾。

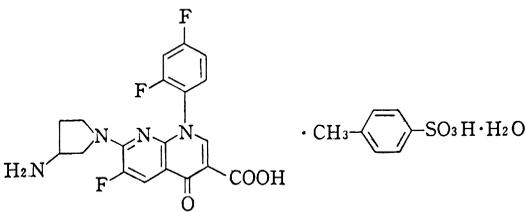


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

本剤の抗菌スペクトラムは広範囲で、*Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella* をはじめ、*Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) を含むグラム陰性菌のみならず、既存の同系統の薬剤の弱点である *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) などのグラム陽性菌に対しても優れた抗菌力を示す。さらに *Acinetobacter* などのブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌、あるいは *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) などの嫌気性菌に対しても良好な抗菌力を有している。

本剤は経口投与により、腸管からすみやかに吸収される。ヒトに本剤 150 mg を食後単回投与した際の血中濃度は、投与後 1.5~2 時間で最高値約 0.6 $\mu\text{g/ml}$ を示

し、以後は 4~5 時間の生物学的半減期で減少する。また本剤は体内ではほとんど代謝を受けることなく、投与後、12 時間までに約 45% が未変化体として尿中に排泄される。さらに連続投与による蓄積性も認められないとの利点を有する¹⁾。

今回、われわれは産婦人科領域における本剤の臨床的有用性の検討を行う機会を得たので報告する。

I. 臨床例に対する検討

1. 投与対象

昭和 61 年 8 月から昭和 62 年 1 月までの間に京都府立医科大学付属病院産婦人科および同関連施設における患者のうち、各種感染症を有する 15 例である。

感染症の内訳は、子宮内膜炎 7 例、子宮付属器炎 4 例およびバルトリン腺膿瘍 4 例、計 15 例の産婦人科性器感染症である。

2. 投与方法

T-3262 1 回 75~150 mg を 1 日 2~3 回、4~8 日間投与した。投与量および投与期間に関しては、疾患の重症度を考慮して行った。1 日投与量の内訳は 225 mg 1 例、300 mg 14 例で、1 症例あたりの総投与量の内訳は 1.125 g 1 例、1.2 g 1 例、1.5 g 2 例、2.1 g 10 例、2.4 g 1 例であった。なお、本剤投与期間中に他の抗菌性薬剤の投与は行っていない。

3. 効果判定基準

効果判定は以下の基準により行った。

著効：主要自覚症状が 3 日以内に著しく改善し、治癒に至った場合。

* 〒602 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465

Table 1-1. Clinical effect of T-3262

Case No.	Name	Age	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Administration			Isolates	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
					Daily dose (mg×times)	Duration (day)	Total dose (g)				
1	J. T.	17	46	Endometritis	150 × 2	7	2.1	<i>Staphylococcus hominis</i> <i>Staphylococcus colitii</i> <i>Propionibacterium granulosum</i> <i>Streptococcus intermedius</i>	Replaced	Good	—
2	K. I.	36	49	Endometritis	150 × 2	7	2.1	<i>Pseudomonas cepacia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> <i>Moraxella</i> sp. <i>Peptostreptococcus prevotii</i>	Replaced	Good	—
3	E. M.	35	51	Endometritis	150 × 2	7	2.1	—	Unknown	Good	—
4	E. M.	39	46	Endometritis	150 × 2	7	2.1	—	Unknown	Good	—
5	K. A.	34	48	Endometritis	150 × 2	7	2.1	—	Unknown	Good	—
6	K. K.	42	53	Endometritis (postpartum)	150 × 2	7	2.1	<i>Pseudomonas cepacia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> <i>Achromobacter</i> sp.	Replaced	Good	—
7	S. S.	25	50	Endometritis (postpartum)	150 × 2	4	1.2	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	Decreased	Poor	—
8	K. N.	24	49	Adnexitis	150 × 2	7	2.1	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	Eradicated	Good	—

Table 1-2. Clinical effect of T-3262

Case No.	Name	Age	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Administration			Isolates	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
					Daily dose (mg × times)	Duration (day)	Total dose (g)				
9	Y. Y.	23		Adnexitis	150 × 2	7	2.1	—	Unknown	Good	—
10	M. T.	20	42	Adnexitis	150 × 2	7	2.1	—	Unknown	Good	—
11	Y. Y.	23	49	Adnexitis	150 × 2	8	2.4	<i>Staphylococcus hominis</i> <i>Streptococcus equisimilis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>	Unknown	Good	—
12	K. M.	20	51	Bartholin's abscess	75 × 3	5	1.125	<i>Escherichia coli</i>	Eradicated	Good	—
13	T. Y.	30	53	Bartholin's abscess	150 × 2	5	1.5	<i>Streptococcus intermedius</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus tetradicus</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Eradicated	Good	—
14	T. M.	52	54	Bartholin's abscess	150 × 2	5	1.5	<i>Staphylococcus aureus</i>	Eradicated	Good	—
15	N. E.	28	56	Bartholin's abscess	150 × 2	7	2.1	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Peptostreptococcus magnus</i>	Eradicated	Good	—

Table 2. Summary of clinical effect

Type of infection	Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Intrauterine infection	Endometritis	7		6	1	6/7 (85.7)
Adnexitis	Adnexitis	4		4		4/4 (100)
External genital infection	Bartholin's abscess	4		4		4/4 (100)
Total		15		14	1	14/15 (93.3)

Table 3. Clinical effect of T-3262 classified by causative organisms

Isolates	No. of cases	Clinical effect			Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		1		
<i>Escherichia coli</i>	1		1		
Sub total	2		2		2/2 (100)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	1		1		
<i>Staphylococcus hominis</i> <i>Streptococcus equisimilis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>	1		1		
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> <i>Achromobacter sp.</i> <i>Pseudomonas cepacia</i>	1		1		
Sub total	3		3		3/3 (100)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Peptostreptococcus magnus</i>	1		1		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	1			1	
<i>Staphylococcus hominis</i> <i>Staphylococcus cohnii</i> <i>Propionibacterium granulosum</i> <i>Streptococcus intermedius</i>	1		1		
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> <i>Moraxella sp.</i> <i>Peptostreptococcus prevotii</i> <i>Pseudomonas cepacia</i>	1		1		
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus intermedius</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus tetradius</i>	1		1		
Sub total	5		4	1	4/5 (80.0)
Negative	5		5		5/5 (100)
Overall total	15		14	1	14/15 (93.3)

Table 4. Bacteriological response to T-3262

Isolates		No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)	
Aerobe	G (+)	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1		
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	3		
		<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	1		
		<i>Staphylococcus cohnii</i>	1	1		
		<i>Staphylococcus hominis</i>	2	1 (1)		
		<i>Streptococcus equisimilis</i>	1	0 (1)		
		<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0 (1)		
		<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2		
	Sub total	12	9 (3)		9/9 (100)	
	G (-)	<i>Escherichia coli</i>	1	1		
		<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1		
		<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	2	2		
		<i>Achromobacter</i> sp.	1	1		
		<i>Moraxella</i> sp.	1	1		
<i>Pseudomonas cepacia</i>		2	2			
Sub total	8	8		8/8 (100)		
Anaerobe	G (+)	<i>Streptococcus intermedius</i>	2	2		
		<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	1		
		<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1	1		
		<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	1	1		
		<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	1	1		
		<i>Propionibacterium acnes</i>	1		1	
		<i>Propionibacterium granulosum</i>	1	1		
	Sub total	8	7	1	7/8 (87.5)	
Overall total		28	24 (3)	1	24/25 (96.0)	

(): Unknown

有効：主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合。

無効：主要自覚症状が3日を経過しても改善されない場合。

なお、手術、切開等の外科的処置を併用した場合は、著効とはせず、すべて有効と判定した。

4. 臨床成績

Table 1 に本剤投与症例の年齢、体重、診断名および基礎疾患、1日投与量、投与期間、総投与量、分離菌、細菌学的効果、臨床効果ならびに副作用の有無を示した。

また、Table 2 に各症例を疾患群別に分類し、それぞれ有効率を示した。

Table 2 に示すごとく、産婦人科性器感染症 15 例に本剤投与を行ったところ、子宮内膜炎 7 例では 1 例を除く全例が有効であったが、子宮付属器炎 4 例およびバルトリン腺膿瘍 4 例ではいずれも全例が有効であった。すなわち、産婦人科性器感染症に対する本剤の有効率は 93.3% と満足すべき成績を示した。

5. 分離菌別臨床効果

本剤の分離菌別臨床効果を Table 3 に示した。

単独感染は 2 例で *S. aureus* あるいは *E. coli* によるものであり、いずれも有効であった。

複数菌感染は 8 例で、うち 3 例は好気性グラム陽性菌どうしあるいは好気性グラム陰性菌どうしによるものであり、全例有効であった。他の 5 例は好気性グラム陽性菌または好気性グラム陰性菌に嫌気性グラム陽性菌の加わったものである。これら 5 例に対する本剤の臨床効果は *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) の関与した 1 例以外のすべての症例に認められ、有効率は 80% であった。

起炎菌不明例は培養陰性の 5 例で、これらに対しても本剤は優れた臨床効果を示し、全例に有効であった。

6. 細菌学的効果

Table 4 に本剤の細菌学的効果を示した。培養陰性例 5 例を除く 10 例から 21 菌種 28 株が分離可能であった。

分離菌の内訳は、好気性菌ではグラム陽性菌が 8 菌種

Table 5. Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		ESR (mm/hr)		CRP		S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		BUN (mg/dl)		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	B
1	442	438	8,200	6,300	20.5	13.2	12.8	41.6	40.5	22	16	-	A	A	5	7	10.9						0.7
2	472	529	9,200	7,100	38.6	11.1	10.3	34.8	34.7	22	16	-	B	A	2	2							
3	382	373	8,800	6,400	36.8	12.7	12.5	35.9	35.0	28	16	-	B	A	2	2							
4	386	381	8,200	6,300	22.2	11.8	11.7	36.2	35.4	26	12	-	B	A	2	2							
5	444	438	8,300	6,200		12.8	12.6	39.6	39.2	26	14	-	B	A	2	2							
6	452	448	8,300	6,500	22.6	11.0	10.5	35.9	34.7	18	6	-	B	A	2	2	12	14	12.0	11.8	0.8	0.7	
7	413	447	9,700	10,600	21.6	11.6	11.8	34.4	36.7	20	62	6+	B	A	6	6	12.2	14.2	11	11	0.78	0.83	
8	461	428	10,100	6,400	24.9	13.3	12.9	41.0	39.8	16	32	2+	B	A	2	2	18	18	18	18	0.4	0.4	
9	464	451	8,100	5,600	23.1	14.0	13.6	42.8	41.6			±	B	A	±	±	14	14	18	18	0.4	0.4	
10	410	421	9,500	6,300	36.4	13.0	13.2	40.5	42.0			+	B	A	+	+	16	15	14	16	0.8	0.5	
11	412	445	6,400	4,400	28.6					11.5	28.5	±	B	A	±	±							
12	430	474	11,700	4,800	22.3	13.3	14.4	41.0	44.5			3+	B	A	3+	3+	20	26	10	10	16	0.8	
13	385	430	4,800	4,800	22.9	9.4	10.3	30.2	33.5	48	14.5	2+	B	A	2+	2+	10	10	5	5	16	0.8	
14	470	445	9,200	6,000	36.5	13.5	13.0	41.5	40.0			2+	B	A	2+	2+	16	16	9	9	14	0.4	
15	442	436	8,500	6,200	17.6	12.8	12.9	41.2	40.4	22	8	2+	B	A	2+	2+							

B: Before A: After

12株、グラム陰性菌が6菌種8株、嫌気性菌ではグラム陽性菌が7菌種8株であった。

本剤の細菌学的効果は、好気性グラム陽性菌、好気性グラム陰性菌ではいずれも100%であり、嫌気性グラム陽性菌では87.5%であった。すなわち分離菌28株中、消失24株、存続1株、不明3株であり、本剤の全体的な細菌学的効果は96.0%と高値であった。なお存続の1株は嫌気性グラム陽性菌のみであった。

7. 副作用ならびに臨床検査値異常

副作用については特に留意して観察を行い、また本剤投与前後に血液一般、腎機能および肝機能検査を実施し、臨床検査値異常の発現の有無をあわせて検討した。

Table 5に本剤投与前後の臨床検査値の変動を示した。本剤投与を行った全例に自他覚的な副作用ならびに臨床検査値異常の発現は認められなかった。

II. 考 察

現在、産婦人科領域における細菌感染症の治療に際しては、ペニシリン、セフェム等の β -lactam系抗生剤が第一選択剤とされる機会が多い。しかしこれらの薬剤の使用頻度、使用量の増加に伴い、耐性菌由来の感染症が年々増加傾向を示し²⁻⁴⁾、治療に苦慮することも少なくない。

これらの耐性菌に有効な種々の抗菌剤の開発、改良がなされ、とりわけ最近の経口抗菌剤の進歩には著しいものがある⁵⁾。まず既存のペニシリン剤に β -lactamase阻害剤を付加した薬剤、ついで β -lactamaseに安定で、抗菌力は第三世代注射剤に匹敵するセフェム剤や新キノロン剤と呼ばれる新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤などが開発されるに至った。

新キノロン剤であるNorfloxacin (NFLX), Ofloxacin (OFLX), Enoxacin (ENX), Ciprofloxacin (CPFX)は、多くのグラム陰性菌に加え、グラム陽性菌にも抗菌力を発揮する。また抗菌力自体も著しく強化され、第三世代セフェム剤とほぼ同等である⁶⁾。

今回検討を行ったT-3262は新キノロン剤の一つであり、本剤の基礎ならびに内科・泌尿器科・外科系領域における成績は第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¹⁾において発表された。

その中で臨床分離菌に対する本剤の抗菌力は、MRSAを含む*S. aureus*に対しては他の新キノロン剤に比して4倍以上優れており、MIC₉₀値は0.1 μ g/ml以下である。しかも大多数の β -lactam⁻剤が無効である*E. faecalis*やその他のグラム陽性菌に対してもMIC₉₀値が0.78 μ g/ml以下と強力な抗菌活性を示す。また、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*等のグラム陰性菌に対してはCPFXとほぼ同等であるが、ブドウ糖非発酵菌で

ある*Acinetobacter*や嫌気性菌である*Peptostreptococcus*, *B. fragilis*に対してはCPFX, OFLXよりも若干優れている。

本剤の体内動態であるが、健康成人に1回150mgを食後経口投与した際の最高血中濃度は約0.6 μ g/mlであり、OFLX 200mg投与時に比して低値ではあるが、NFLX 200mg投与時とほぼ同等であった。

本剤の副作用の発現率は3010例中88例、2.9%であり、そのうち腹部不快感、悪心・嘔吐などの消化器症状が2.3%と最も高頻度であり、他に特に重篤なものあるいは本剤特有のものは1例も認められなかったと報告されている¹⁾。

今回、われわれは15例の産婦人科性感染症、すなわち子宮内膜炎7例、子宮付属器炎4例、バルトリン腺膿瘍4例にT-3262を投与した。

その結果、15例中有効14例、無効1例、有効率は93.3%と満足すべき成績であった。この成績は以前われわれが検討を行ったOFLX⁷⁾, CPFX⁸⁾の有効率に優るとも劣らない成績である。

分離菌別臨床効果を検討すると、単独感染2例では、いずれも有効であった。

複数菌感染8例のうち好気性グラム陽性菌どうしあるいは好気性グラム陰性菌どうしの3例では共に有効であった。嫌気性グラム陽性菌の加わった5例では、*P. acnes*の関与した1例以外のすべての症例が有効で、有効率は80%であった。なお、起炎菌不明例5例に対しても本剤は優れた臨床効果を示し、全例が有効であった。

次に細菌学的効果であるが、好気性グラム陽性菌、好気性グラム陰性菌では、ともに全株が消失、嫌気性グラム陽性菌では*P. acnes*1株をのぞく全株が消失と優れた成績であった。

なお、今回の検討では*B. fragilis*等の嫌気性グラム陰性菌は1株も検出されなかったため、評価を行うことができなかったが、本剤のこれらの菌種に対する抗菌力から判断すると、効果は十分期待できるものと思われる。

最後に副作用であるが、本剤投与に起因する自他覚的な副作用、中でも懸念された中枢神経系症状の発生もなく、また臨床検査値異常の発現も全例に認められなかった。ただし、本系統の薬剤は重篤な中枢神経系症状を惹起するとの共通の危険性を有しているため、本剤使用に際しても非ステロイド系消炎鎮痛剤との併用は避けるべきであろう。

以上の臨床的検討より、T-3262は産婦人科領域における感染症に対し有効性が高く、しかも安全性を有する薬剤であると思われた。

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
- 2) 岡田弘二, 金尾昌明：産婦人科領域における術後感染症とその治療。産婦治療 43：1～5, 1981
- 3) 岡田弘二, 山元貴雄：感染症の変貌と化学療法, 婦人科。化学療法の領域 1：51～55, 1985
- 4) 岡田弘二：産婦人科領域感染症, 難治感染症とその対策。99 頁, メディカルジャーナル社, 東京, 1987
- 5) 岡田弘二：経口抗菌薬の進歩—開発中の薬剤について—。産婦進歩 39：719～720, 1987
- 6) 岡田弘二, 山元貴雄：ニューキノロンと感染症, 産婦人科領域。診断と治療 74：1381～1385, 1986
- 7) 山元貴雄, 保田仁介, 金尾昌明, 岡田弘二：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), 944～949, 1984
- 8) 山元貴雄, 保田仁介, 金尾昌明, 岡田弘二：産婦人科領域における BAYo 9867 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-7), 835～841, 1985

T-3262 IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

TAKAO YAMAMOTO, JINSUKE YASUDA, MASAOKI KANAOKA and HIROJI OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. H. OKADA),

Kyoto Prefectural University of Medicine

Kawaramachi-Hirokoji, Kamikyo-ku, Kyoto 602, Japan

We performed a clinical study on T-3262, a newly developed pyridone-carboxylic derivative, with the following results.

1) T-3262 was administered per os at a daily dose of 225-300 mg for 4-8 days to 15 patients with obstetric and gynecological infection, such as endometritis, adnexitis and Bartholin's abscess.

The clinical results were evaluated as good in 14 cases and poor in 1. The efficacy rate was 93.3%.

2) In a bacteriological study, 28 organisms were isolated from 10 cases, and the eradication rate was 96.0%.

3) No side effects were observed in any of the cases treated with T-3262.