

皮膚科領域における T-3262 の基礎的・臨床的検討

小原 淳伸・赤木 理・神崎 寛子・金本昭紀子・野原 望

岡山大学医学部皮膚科学教室*

(主任：野原 望教授)

梅 村 茂 夫

岡山市立市民病院皮膚科

新合成抗菌剤である T-3262 について皮膚科領域で基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：皮膚細菌感染病巣より分離した *Staphylococcus aureus* に対する MIC のピーク値が、0.1 $\mu\text{g/ml}$ にあり、ほぼすべての菌の MIC が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。
2. ラット皮膚内・血清中濃度：T-3262 を 20 mg/kg 経口投与し、皮膚内・血清中濃度は共に 2 時間後にそれぞれ 0.6 $\mu\text{g/g}$ 、0.48 $\mu\text{g/ml}$ のピークに達した。皮膚内濃度は投与 1 時間後から血清中濃度より高レベルを保った。
3. 臨床的検討：22 例の皮膚細菌感染症患者に使用し、有効率は 86.4% であった。1 例に軽度の便秘が見られたが、投与中止後速やかに軽快した。

以上より本剤は、皮膚科領域において有効かつ安全な薬剤と考えられる。

Key words : T-3262, ピリドンカルボン酸, 皮膚感染, 基礎, 臨床

T-3262 は富山化学工業(株)で新規合成されたピリドンカルボン酸系抗菌剤で、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および 3-アミノピロリジニル基を有す。グラム陽性球菌に対する抗菌力は、他のピリドンカルボン酸系抗菌剤より優れており、さらにグラム陰性菌、嫌気性菌、種々の薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を示す^{1,2)}。血中濃度は持続的で主に尿中に排泄される。毒性・一般的薬理試験の結果から、安全性は高く、中枢神経作用や、関節毒性は低い¹⁾。

今回、我々は皮膚細菌感染症に対する本剤の有効性と、臨床分離 *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) に対する抗菌力と、ラットでの血清中、皮膚内移行を検討したので以下に報告する。

I. 材料と方法

1. 感受性試験

1986 年 9 月から 1987 年 1 月に当科で、皮膚細菌感染病巣より分離された *S. aureus* 100 株に対するノフロキサシン (NFLX)、オフロキサシン (OFLX)、シプロフロキサシン (CPFX) および T-3262 の抗菌力を検討した。方法は、接種菌量 10^6 個/ml で、日本化学療法学会標準法³⁾で最小発育阻止濃度を測定した。

2. ラット皮膚内・血清中濃度

Wistar 系雄ラット (体重約 200g) の 20 匹に本剤 20 mg/kg を経口投与し、投与後 30 分、1 時間、2 時間および 4 時間に各群 5 匹ずつ、頸動脈を切断し採血した。直ちに、背部を除毛し、皮下脂肪組織を除去した 1g の皮膚を採取した。ハサミにて皮膚を細切し、1/15M Phosphate buffer (pH 7.0) 4 ml を加え、ポリロンホモジナイザーにて磨砕し 4°C で 10000 rpm 30 分遠沈し、上清を検体とした。また血液は室温で 20~30 分放置後 3000 rpm 20 分遠沈し、血清を分離した。

濃度測定は、*Escherichia coli* Kp. 株を検定菌とする Bioassay のディスク法 (東洋濾紙社製 ϕ 8 mm) に行った。標準液の調製は、T-3262 を 0.1N NaOH に溶解し、皮膚内濃度測定用として 1/15 M Phosphate buffer (pH 8.0) で希釈し、血清中濃度測定用としてコンセラ (日水製薬) で希釈し、10 $\mu\text{g/ml}$ から 0.39 $\mu\text{g/ml}$ まで 2 倍希釈系列を作製した。

3. 臨床症例での検討

17 歳以上の皮膚細菌感染症患者に対して、1 回 150 mg、1 日 2 回あるいは 3 回食後に経口投与した。投与期間は 3 日以上 14 日以内とした。原則として投与開始日、3 日目、7 日目、14 日目に自・他覚所見、副作用の有無を観察した。外科的処置は細菌培養のための最小限度の穿

* 〒700 岡山市鹿田町 2-5-1

刺以外は行わず、外用療法も行わなかった。臨床効果は、投与終了時に主治医により、著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair), 無効 (Poor), 判定不能 (Unknown) にて判定した。原則として、投与開始時、投与終了時に一般細菌培養を行い、細菌学的効果は、消失 (Eliminated), 減少 (Decreased), 不変 (Unchanged), 菌交代 (Replaced), 不明 (Unknown) で判定し、各分離菌の MIC も測定した。可能な場合は、投与前と後で臨床検査を行った。

II. 結果

1. 感受性試験

臨床分離した *S. aureus* 100 株に対する NFLX, OFLX, CPFX, T-3262 の MIC 分布を Fig. 1 に示した。各薬剤のピーク値は、1.56, 0.39, 0.78, 0.10 $\mu\text{g/ml}$ に有り、MIC₉₀ は、12.5, 1.56, 3.13, 0.20 $\mu\text{g/ml}$ で T-3262 が最も優れていた。

2. ラット皮膚内・血清中濃度

T-3262 を 20 mg/kg 投与した時のラット血清中・皮膚内濃度の推移を Fig. 2 に示した。血清中・皮膚内濃度共に投与 2 時間後にそれぞれ、0.48 $\mu\text{g/ml}$, 0.6 $\mu\text{g/g}$ のピークに達し比較的緩徐に低下した。皮膚内濃度/血清中濃度比は投与 1 時間後より、1 以上となった。

3. 臨床成績

T-3262 を 23 例に投与したが内 1 例は 2 日間の投与で

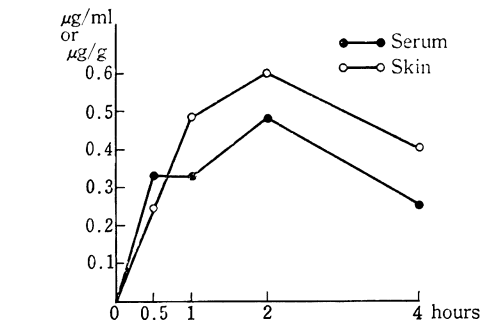


Fig. 2. Skin and serum levels of T-3262 20 mg/kg p.o. in rats (male Wistar, n=5, non-fasting).

除外し 3 日間以上投与した 22 例の患者で判定した。22 例の一覧を Table 1 に示した。年齢は 17 歳から 73 歳、男性 14 例、女性 8 例であった。感染症診断名は、毛囊炎 2 例、癬 1 例、癰腫症 2 例、伝染性膿痂疹 1 例、蜂窩織炎 3 例、化膿性爪囲炎 2 例、皮下膿瘍 2 例、感染性粉瘤 3 例、集簇性瘡瘡 1 例、慢性膿皮症 1 例、2 次感染 4 例であった。1 日 300 mg 投与群は 10 例、450 mg 投与群は 12 例であった。

臨床効果は著効 10 例、有効 9 例、やや有効 3 例で有効率は 86.4% (19/22) であった。1 日 300 mg 投与群および 450 mg 投与群の有効率は 80.0% (8/10), 91.7% (11/12) であった。

分離菌は *S. aureus* が 8 例、*Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) が 3 例、*Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Propionibacterium acnes* がそれぞれ 1 例から得られた。いずれの分離菌に対しても、T-3262 の MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で耐性菌は見られなかった。細菌学的効果を判定し得た症例の菌消失率は 80.0% (8/10) であった。

副作用は、1 例 (症例 20, 69 歳女性) に軽度の便秘を生じたが、特別な処置なしで内服継続は可能で、投与終了後便秘は速やかに消失した。臨床検査値異常は、1 例 (症例 3, 53 歳女性) に LDH の上昇 (300→508 IU/l) をみた (Table 2)。

III. 考察

皮膚細菌感染症からの分離菌は⁴⁾、グラム陽性球菌が 85~90%、グラム陰性菌が 6~8%、嫌気性菌が 6~8% を占め、グラム陽性球菌では *S. aureus* が 70~90%、その他は *S. epidermidis* が多く、*Streptococcus* は特別な疾患から分離される。最近の報告によると⁵⁾、皮膚科領域においても β -ラクタム剤、アミノ配糖体に対する耐性菌の増加が見られる。最近問題となっている MRSA は、皮膚科領域では現在その分離頻度は低いが⁶⁾、将来増加してくる可能性がある。そこで、グラム

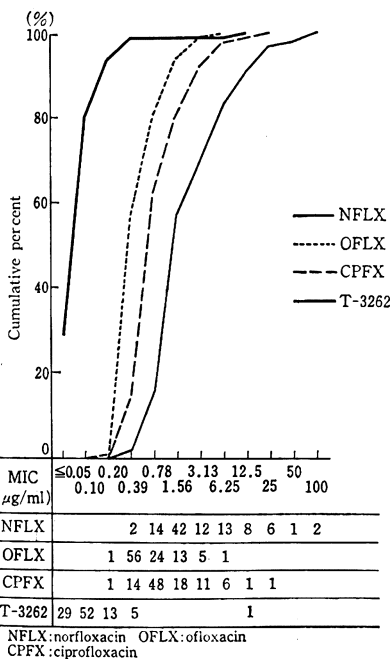


Fig. 1. Sensitivity distribution of clinical isolate *Staphylococcus aureus* (100 strains, 10⁶ cells/ml).

Table 1-1. Clinical summary of T-3262

No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment (Dose)		Isolated organisms		MIC ($\mu\text{g/ml}$)*		GIR**	Bacteriological response	Side effect
			(mg) \times (times) \times (days)	Total (g)	Before After	Before After	Before After				
1	35 F	Folliculitis (cheek) —	150 \times 3 \times 3	1.35	<i>E. faecalis</i> —	0.39 —	— —	Excellent	Eliminated	—	
2	58 M	Folliculitis (head) Rosacea like dermatitis	150 \times 3 \times 7	3.15	<i>S. saprophyticus</i> —	0.05 —	— —	Good	Eliminated	—	
3	53 F	Furuncle (neck) —	150 \times 2 \times 8	2.40	<i>S. epidermidis</i> —	0.10 —	— —	Excellent	Eliminated	LDH 300-508	
4	17 F	Furunculosis (trunk) —	150 \times 2 \times 7	2.10	<i>S. aureus</i> —	0.05 —	— —	Good	Eliminated	—	
5	41 F	Furunculosis (trunk) —	150 \times 3 \times 7	3.15	N.G. —	— —	— —	Excellent	Unknown	—	
6	73 M	Impetigo contagiosa (chin) —	150 \times 3 \times 4	1.80	N.G. —	— —	— —	Excellent	Unknown	—	
7	58 M	Phlegmon (forehead) Neurodermatitis	150 \times 2 \times 5	1.50	N.G. —	— —	— —	Excellent	Unknown	—	
8	44 F	Phlegmon (foot) —	150 \times 2 \times 7	2.10	N.G. N.G.	— —	— —	Fair	Unknown	—	
9	44 M	Phlegmon (elbow) Werner's syndrome	150 \times 3 \times 14	6.30	<i>S. aureus</i> —	0.39 —	— —	Excellent	Eliminated	—	
10	42 M	Suppurative paronychia (toe) Contact dermatitis	150 \times 2 \times 7	2.10	<i>S. aureus</i> —	0.05 —	— —	Fair	Unknown	—	
11	50 M	Suppurative paronychia (finger) Diabetes mellitus	150 \times 3 \times 4	1.80	<i>S. aureus</i> —	0.05 —	— —	Excellent	Eliminated	—	

* MIC : 10^6 cells/ml ** GIR : Global improvement rating N.G. : No growth

Table 1-2. Clinical summary of T-3262

No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment (Dose)		Isolated organisms		MIC ($\mu\text{g/ml}$)*		GIR**	Bacteriological response	Side effect
			(mg) \times (times) \times (days)	Total (g)	Before After	Before After	Before After				
12	62 F	Underlying disease Subcutaneous abscess (finger) Chronic eczema	150 \times 3 \times 7	3.15	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	0.05 0.025	Fair	Unchanged	—		
13	24 M	Subcutaneous abscess (chest) —	150 \times 3 \times 11	4.95	N.G. —	— —	Excellent	Unknown	—		
14	45 M	Infected atheroma (chest) —	150 \times 2 \times 5	1.50	<i>S. epidermidis</i> N.D.	N.D. —	Good	Unknown	—		
15	30 M	Infected atheroma (forehead) Allergic conjunctivitis	150 \times 2 \times 4	1.05	N.G. N.G.	— —	Good	Unknown	—		
16	36 M	Infected atheroma (head) —	150 \times 3 \times 5	2.25	N.G. —	— —	Excellent	Unknown	—		
17	31 M	Acne conglobata (cheek) —	150 \times 2 \times 12	3.60	N.D. —	— —	Good	Unknown	—		
18	50 M	Chronic pyoderma (buttock) Diabetes mellitus	150 \times 3 \times 11	4.95	N.G. —	— —	Good	Unknown	—		
19	71 F	Secondary infection (leg) Rheumatoid arthritis	150 \times 2 \times 8	2.40	<i>S. aureus</i> N.D.	0.05 —	Good	Unknown	—		
20	69 F	Secondary infection (leg) —	150 \times 2 \times 14	4.20	<i>S. aureus</i> N.D.	0.10 —	Good	Unknown	Constipation		
21	64 M	Secondary infection (toe) —	150 \times 3 \times 7	3.15	<i>S. epidermidis</i> —	0.05 —	Excellent	Eliminated	—		
22	59 M	Secondary infection (lip) Psoriasis vulgaris	150 \times 3 \times 6	2.70	<i>S. aureus</i> <i>P. acnes</i> —	0.20 1.56 —	Good	Eliminated	—		

* MIC: 10^6 cells/ml ** GIR: Global improvement rating N.D.: Not done N.G.: No growth

Table 2. Laboratory findings of T-3262

No.	Treatment	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Plate. ($10^4/\text{mm}^3$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (I.U.)	LDH (I.U.)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)	CRP (mg/dl)
1	Before	431	6,300	2	22.7	12	9	108	231	0.28	10	136	4.0	104	0.1
	After	437	5,400	1	24.1	12	8	113	219	0.40	13	142	3.9	103	0.5
2	Before	460	3,800	2	23.7	23	17	145	279	0.58	16	145	4.1	106	0.1
	After	423	3,100	3	23.0	21	14	137	279	0.59	9	140	4.2	107	—
3	Before	469	6,400	1	35.6	14	11	78	300	1.05	13.3	144	5.1	106	0.4
	After	453	6,500	2	36.0	16	15	79	508	1.10	10.6	139	4.5	103	0.1
6	Before	447	7,800	3	24.9	21	11	162	289	0.44	18	138	4.2	107	0.4
	After	449	6,700	6	25.7	24	10	165	265	0.73	19	139	3.9	106	0.3
9	Before	381	6,000	3	22.6	35	84	219	294	—	12.3	139	4.1	105	—
	After	458	7,200	0	24.9	23	67	142	274	—	16.9	141	4.5	105	—
10	Before	484	8,800	2	26.4	20	31	70	290	0.44	12.4	141	4.0	105	0.9
	After	458	7,900	0	33.1	16	23	65	297	0.47	13.5	140	3.7	104	—
12	Before	486	12,400	—	—	47	27	132	613	0.46	22.4	139	4.8	104	—
	After	425	11,100	3	19.5	51	25	118	586	0.37	19.4	144	4.6	110	—
16	Before	498	7,900	5	32.9	27	38	122	208	0.57	12	141	4.3	101	0.1
	After	498	7,300	2	32.0	20	31	125	230	0.93	13	142	4.4	103	0.1
20	Before	408	4,400	0	28.3	15	15	151	380	0.52	14	141	4.7	103	—
	After	411	4,900	1	29.9	19	12	156	415	0.48	17	139	4.4	102	—
21	Before	480	6,100	1	20.0	21	28	120	321	0.53	15	142	4.1	107	0.1
	After	477	6,200	1	21.4	27	35	124	321	0.44	15	143	3.9	107	0
22	Before	393	7,800	4	19.8	15	12	124	194	0.68	12	142	4.3	105	2.2
	After	423	9,100	0	24.0	20	15	132	273	0.25	14	140	4.6	103	0.1

陽性菌をはじめグラム陰性菌、嫌気性菌に対して広範なスペクトルを有し、多剤耐性 *S. aureus* にも強い抗菌力を示すピリドンカルボン酸系抗菌剤が、皮膚科領域においても有用な薬剤として注目されている。

新しい合成抗菌剤である T-3262 も広い抗菌スペクトルを持ち、特にグラム陽性球菌には他の新ピリドンカルボン酸系薬剤より優れた抗菌力を有す¹⁾。すなわち、T-3262 の *S. aureus* に対する MIC はピーク値が 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、MIC₉₀ は 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で OFLX、CPF_X より 2~3 管程度優れている。MRSA に対して T-3262 は耐性菌はなく、ほとんどが 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の感受性菌である¹⁾。

我々の成績でも、T-3262 の *S. aureus* に対する MIC は OFLX、CPF_X より 2~3 管、NFLX より 4 管程度優れた結果であった。コアグラゼ陰性 *Staphylococci*、*Streptococci* に対しても他の新ピリドンカルボン酸系薬剤より MIC が 1~3 管優れている¹⁾。ただグラム陰性桿菌に対してはほぼ同等の抗菌力である。

ラットを用いた T-3262 の吸収・排泄試験では、血清から皮膚への移行は良好で、投与 1 時間後から皮膚内濃度は血清中濃度を上回り、消褪速度も緩徐であった。しかし、以前我々が OFLX の同量投与で行ったラット皮膚への移行試験²⁾と比較すると T-3262 の皮膚内濃度の方が低値を示す。嶋田によると³⁾、T-3262 の蛋白結合率は 37.4% で他の新ピリドンカルボン酸系薬剤より高く、血中半減期は長い、組織移行は悪いという。恐らく、ヒトにおいても同様の傾向はあると思われる。ただ、連続投与し、皮膚内濃度の上昇がみられている¹⁾。いずれにしても、皮膚内への T-3262 の移行の問題を、良好な抗菌力がどこまでカバーするかが今後の課題となろう。

22 例の皮膚細菌感染症患者に T-3262 を 1 日 300~

450 mg 投与し、86.4% と良好な有効率を得た。急性感染症のみならず、集簇性瘡瘍、慢性膿皮症など慢性感染症に対しても優れた効果が得られた。やや有効にとどまった 3 例は、その起炎菌は感受性菌であったが、基礎に接触性皮膚炎および慢性湿疹があり、宿主側に治癒を遅延させる要素があったと思われる。

副作用は 1 例に便秘が見られたが、軽度であり、投薬中止後速やかに消失した。臨検値異常は 1 例に LDH の軽度の上昇がみられた。副作用、臨検値異常共に臨床上さほど問題とならなかった。本系統薬剤の特徴とされる中枢神経症状等は生じなかった。

以上より、新しい合成抗菌剤である T-3262 は皮膚組織感染症に対し、有用な薬剤と思われる。

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) 嶋田甚五郎：今後の新キノロン剤の方向。化学療法の領域 3：536~542、1987
- 3) 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 29：76~79、1981
- 4) 野波英一郎：皮膚科領域の抗菌剤。皮膚科の臨床 29：1055~1067、1987
- 5) 松本鏖一、服部邦之：富山市民病院皮膚科における分離細菌、特にグラム陽性菌の種類およびブ菌の薬剤感受性について。皮膚科の臨床 27：291~296、1985
- 6) 西嶋燾子、赤松浩彦、朝田真木、久保桂子、名村章子、白井絹江、増田理恵、朝田康夫：関西医科大学皮膚科におけるメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌の現状。皮膚 29：385~390、1987
- 7) 梅村茂夫、野原 望：皮膚科領域における DL-8280 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1)：991~996、1984

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION
OF T-3262 IN DERMATOLOGY

ATSUNOBU OHARA, OSAMU AKAGI, HIROKO KANZAKI

AKIKO KANAMOTO and NOZOMI NOHARA

Department of Dermatology (Director : prof. N. NOHARA),
Okayama University Medical School
2-5-1 Shikada, Okayama-shi 700, Japan

SHIGEO UMEMURA

Department of Dermatology, Okayama City Hospital

A new synthetic antibacterial agent, T-3262, was evaluated basically and clinically. Results obtained were as follows.

1) We examined the MICs of T-3262 against *Staphylococcus aureus* isolated from the lesions of cutaneous infections. The peak MIC value was 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, and most of the strains showed MICs less than 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

2) We administered T-3262 orally to rats and determined the serum and skin concentrations. The peak value (0.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ and 0.48 $\mu\text{g}/\text{ml}$) was obtained after 2 in both skin and serum. The concentration of T-3262 in skin was higher than that in serum.

3) T-3262 was orally administered to 22 patients suffering from cutaneous infection. The efficacy rate was 86.4%. One patient complained of slight constipation.

These data show that T-3262 is useful in the field of dermatology.