

皮膚科領域における T-3262 の基礎的, 臨床的検討

池田 政身・荒田 次郎**

高知医科大学皮膚科学教室*

(主任: 荒田次郎教授)

(**: 現岡山大学医学部皮膚科学教室)

ピリドンカルボン酸系の新しい合成抗菌剤である T-3262 の *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) に対する抗菌力, 組織内濃度, 皮膚感染症に対する臨床効果, 副作用について検討した。

1. 抗菌力: 皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 252 株に対する MIC を 10^6 cells/ml 接種で測定した。対照として ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), enoxacin (ENX), norfloxacin (NFLX) を用いた。そのピークとしては T-3262 は $0.10 \mu\text{g/ml}$, OFLX と CPFX は $0.39 \mu\text{g/ml}$, ENX と NFLX は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. ラット生体内濃度: 雄ラットに T-3262 100 mg/kg 胃内投与 (空腹時) した場合の 30 分, 1, 2, 4, 8 時間後の血清内, 皮膚内濃度は各 2.43, 2.84, 3.15, 1.84, $0.41 \mu\text{g/ml}$, 0.46, 0.90, 1.43, 1.21, $0.40 \mu\text{g/g}$ (湿重量) ($n=4$) であった。

3. 臨床成績: 癬 5 例, 癩腫症 1 例, 癰 1 例, 蜂窩織炎 1 例, 多発性皮下膿瘍 1 例, 毛包炎 1 例, 尋常性痤瘡 1 例, 感染粉瘤 4 例, 集簇性痤瘡 1 例, 頭部毛包周囲炎 1 例, 二次感染 2 例, 肛門周囲膿瘍 1 例の計 20 例に使用した。使用法は 150 mg から 450 mg を食後 2~3 分服とした。著効 8 例, 有効 5 例, やや有効 4 例, 無効 1 例, 除外・脱落 2 例であった。副作用はなし。臨床検査値異常は好酸球, リンパ球の増加, 血清蛋白, 尿比重の減少が 1 例, 好酸球の増加が 1 例, GOT の上昇が 1 例の計 3 例であった。

Key words: T-3262, 皮膚科領域感染症, 皮膚内移行, 抗菌力

T-3262 は新しく開発されたピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤である。本剤はグラム陽性菌をはじめ, グラム陰性菌, 嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し, 強い抗菌力を示すとされている¹⁾。今回, 皮膚科領域での検討を行う機会を得たので以下に報告する。

I. 材料と方法

1. 皮膚感染病巣より分離された *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) に対する MIC

皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 252 株を使用し, 日本化学療法学会標準法²⁾に準じて, 10^6 cells/ml 接種時の MIC を T-3262, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), enoxacin (ENX), norfloxacin (NFLX) について測定した。増菌用培地として Heart infusion broth (日水), 測定用培地として Heart infusion agar (日水) を用いた。マイクロプランターにて菌接種を行った。

2. ラットにおける T-3262 の血清, 皮膚内濃度の検討

200 g 前後の Wistar 系雄ラットの胃内に T-3262

(100 mg/kg) を金属カテーテルにて空腹時に投与し, 経時的に血清内, 皮膚内濃度を測定した。投与後 30 分, 1, 2, 4, 8 時間後に, 各時間 4 匹を 1 群としてエーテル麻酔下に血液および皮膚を採取した。血液は遠沈した後, 血清を分離しそれを試料とした。皮膚はラットの背を剃毛し, アセトンにて汚れを除去した後採皮し, 皮下脂肪織をハサミにて切除したものを用いた。採皮片をハサミにてできるだけ細切したあと, 2 倍量の 0.1 M Phosphate buffer (pH 7.0) に浮遊させた後, Polytron ホモゲナイザーにてホモゲナイズし 1 時間静置した後, 高速遠沈 (4°C , 22,000 G, 10 分) を行い, その上清を皮膚の試料とした。Bioassay 法としては *Escherichia coli* Kp 株を検定菌とし, Paper disc 法にて測定した。なお皮膚内濃度は材料とした皮膚の単位湿重量あたりに換算した。なお標準曲線用の T-3262 溶液は, 血清内濃度測定の際は正常ラットの血清, 皮膚内濃度測定の際は $1/15 \text{ M}$ Phosphate buffer (pH 8.0) で希釈を行った。

3. 臨床検討

高知医科大学皮膚科で昭和 61 年 8 月から 62 年 9 月

* 〒781-51 南国市岡豊町小蓮

までの間に経験した癰5例、癰腫症1例、癰1例、蜂窩織炎1例、多発性皮下膿瘍1例、毛包炎1例、尋常性痤瘡1例、感染粉瘤4例、集簇性痤瘡1例、頭部毛包周囲炎1例、二次感染2例、肛門周囲膿瘍1例の計20例に使用した。

1日使用量(食後)は150mgを2分服が4例、300mgを2分服が6例、450mgを3分服が9例、300mg2分服から450mg3分服に増量したものが1例であった。

効果判定は臨床的变化を主治医の主観的な判断により判定された。判定基準として、癰、癰腫症、癰、蜂窩織炎、毛包炎、二次感染では5日目までに著明改善を著効、改善を有効、やや改善をやや有効、改善なまたは増悪を無効とし、7日目(5日目に判定されたものは除く)までに著明改善を有効、改善をやや有効、それ以外を無効とした。尋常性痤瘡、多発性皮下膿瘍、感染粉瘤、集簇性痤瘡、頭部毛包周囲炎、肛門周囲膿瘍では7日目までに著明改善を著効、改善を有効、やや改善をやや有効、改善なまたは増悪を無効、14日目(7日目に判定されたものを除く)までに著明改善を有効、改善をやや有効、それ以外を無効とした。また同時に本剤投与による自覚的副作用および投与前後の臨床検査値の変動についても検討した。

II. 結 果

1. 皮膚感染病巣より分離された *S. aureus* に対する MIC

Fig. 1 に T-3262, OFLX, CPFX, ENX, NFLX の MIC (10^6 cells/ml 接種) を示す。T-3262 は ≤ 0.05 から 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは 0.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。OFLX は 0.10 から 25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。CPFX は 0.20 から 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。ENX は 0.20 から 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。NFLX は 0.39 から >100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. ラットにおける T-3262 の血清、皮膚内濃度

Table 1 および Fig. 2 にラットにおける本剤の血清、皮膚内濃度を示す。30分、1、2、4、8時間後の血清内濃度は4匹平均でそれぞれ2.43、2.84、3.15、1.84、0.41 $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚内濃度は0.46、0.90、1.43、1.21、0.40 $\mu\text{g/g}$ (湿重量) であり、ピークは血清、皮膚内濃度ともに2時間後にあった。

3. 臨床検討

Table 2 に臨床成績一覧を示す。20例に使用し、効果解析対象は18例であり、著効8例、有効5例、やや有効4例、無効1例であった。除外・脱落2例の内訳は、症例8は基礎疾患に好中球機能不全があったため除外とし、症例17は初回来院のみで以後来院せず脱落とした。

1日使用量別でみると、150mg(分2)内服4例では、著効1例、有効2例、脱落1例、有効率100%、300mg(分2)内服6例では、著効5例、有効1例(症例18は

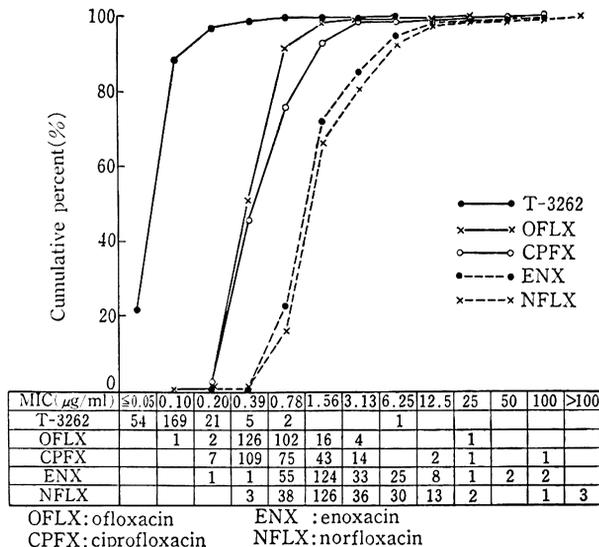


Fig. 1. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (252 strains, 10^6 cells/ml).

Table 1. Serum and skin levels of T-3262 after oral administration of 100 mg/kg to rats (n=4)

Item	No.	Time (hr)				
		1/2	1	2	4	8
Serum concentrations ($\mu\text{g/ml}$)	1	2.30	2.25	3.00	1.50	0.66
	2	—	3.10	3.10	1.14	0.30
	3	2.70	3.10	3.30	2.90	0.30
	4	2.30	2.90	3.20	1.80	0.36
	Mean \pm SD		2.43 \pm 0.23	2.84 \pm 0.40	3.15 \pm 0.13	1.84 \pm 0.76
Skin concentrations ($\mu\text{g/g}$)	1	0.46	0.80	1.76	0.68	0.54
	2	—	0.48	1.40	1.48	0.42
	3	0.50	1.16	1.30	1.76	0.29
	4	0.42	1.14	1.24	0.90	0.34
	Mean \pm SD		0.46 \pm 0.04	0.90 \pm 0.32	1.43 \pm 0.23	1.21 \pm 0.50

Test organism: *Escherichia coli* Kp.

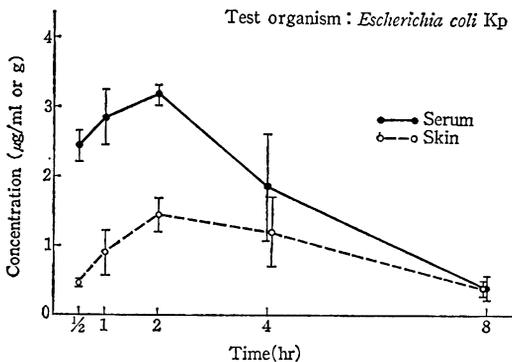


Fig. 2. Serum and skin levels of T-3262 after oral administration of 100 mg/kg to rats (n=4).

疾患が重複したため2例と計算), 有効率 100%, 450 mg (分3) 内服9例では, 著効2例, 有効2例, やや有効3例, 無効1例, 除外1例, 有効率 50%, 増量例ではやや有効1例, 有効率 0% であった。

分離菌としては *S. aureus* が5株, *Staphylococcus epidermidis* が4株, *Staphylococcus hominis* が1株, *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) が6株, *Peptostreptococcus magnus* が2株, *Morganella morganii* が2株, *Acinetobacter calcoaceticus* が2株, *Proteus vulgaris* が1株, *Enterococcus faecalis* が1株, *Streptococcus equisimilis* が1株, *Enterococcus avium* が1株, *Bacteroides fragilis* が1株検出された。副作用はみられなかったが, 症例 10 で好酸球 (0→9→3%) およびリンパ球 (28→53→48%) の増加があり本剤との関係は不明, 血清蛋白 (7.0→5.8→6.6 g/dl) および尿比重 (1.027→

1.014) の減少があり本剤との関係は疑わしい。症例 14 で好酸球 (2→11→4%) の増加, 症例 19 で GOT (17→29 IU/l) のわずかの上昇を認め共に本剤との関係は疑わしいが, 症例 14 はその後の検査で正常に復した。

III. 考 察

T-3262 の *S. aureus* に対する MIC (10^6 cells/ml) は ≤ 0.05 から 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは 0.10 $\mu\text{g/ml}$ にあり, OFLX や CPFX に比し約 2~3 管, ENX や NFLX に比し約 4 管ほど良好であり, 他のピリドンカルボン酸系の抗菌剤よりはるかにすぐれていた。

T-3262 をラットに 100 mg/kg 胃内投与した時の血清内, 皮膚内濃度は共に2時間後にピークがみられ, 血清内濃度に対する皮膚内濃度の比は 0.19~0.98 (ピーク時 0.45) であった。CPFX はピーク時 1.13 (20 mg/kg 投与時, 皮膚内濃度 0.45 $\mu\text{g/g}$)³⁾, OFLX はピーク時 0.77 (20 mg/kg 投与時, 皮膚内濃度 2.61 $\mu\text{g/g}$)⁴⁾ であり, T-3262 は他剤に比較し相対的皮膚内移行も悪いと言える。しかし, *S. aureus* に対する MIC の分布を考え合わせると, 臨床効果発現に十分量の T-3262 が皮膚に移行していると思われる。

臨床成績では除外・脱落2例を除く18例中著効8例, 有効5例で有効以上の有効率は 72.2% であった。今回の成績では 150 mg (分2) および 300 mg (分2) 投与群では有効率が 100% であるのに対し, 450 mg (分3) 投与群で有効率がわずか 44.4% とかなりの低率となった。これはやや有効および無効5例中, 重症例1例および *P. acnes* を含む混合感染例3例があり, *P. acnes* は T-3262 も MIC が 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と他の分離株に比し悪く, このことが有効率を低下させた一因と思われる。

Table 2-1. Clinical results of T-3262

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dose (mg×day)	Organism	MIC: (10 ⁶ /ml) (μg/ml)	Clinical result	Side effects	Abnormality of laboratory data
1	K. S.	68	M	Folliculitis	300×7	—	—	Excellent	—	N.E.
2	M. I.	23	F	Acne vulgaris	450×14	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	0.05 0.78	Fair	—	—
3	T. N.	73	M	Furuncle	300×5	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.05	Excellent	—	—
4	M. Y.	54	M	Furuncle	150×11	<i>Staphylococcus hominis</i>	0.10	Good	—	—
5	H. K.	26	M	Furuncle	300×8	—	—	Excellent	—	—
6	J. K.	55	M	Furuncle	450×11	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.05	Good	—	—
7	U. S.	77	F	Furuncle	450×7	—	—	Fair	—	N.E.
8	R. K.	40	M	Multiple subcutaneous abscess	450×12	—	—	Exclusion	—	—
9	T. I.	38	M	Furunculosis	450×9	—	—	Poor	—	—
10	M. T.	50	F	Carbuncle	300×9	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.10	Excellent	—	Eosino. (0→9→3%) Lymph. (28→53→48%) s.T.P. (7.0→5.8→6.6g/dl) u.S.G. (1.027→1.014)
11	H. M.	34	M	Cellulitis	450×7	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.10	Good	—	N.E.
12	A. O.	73	M	Infected atheroma	150×7	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.025	Excellent	—	—
13	Y. H.	24	F	Infected atheroma	450×6	<i>Propionibacterium acnes</i>	1.56	Excellent	—	—

N.E.: Not examined

Table 2-2. Clinical results of T-3262

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Dose (mg×day)	Organism	MIC: (10 ⁹ /ml) (μg/ml)	Clinical result	Side effects	Abnormality of laboratory data
14	T. A.	64	M	Infected atheroma	450×4	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> <i>Peptostreptococcus magnus</i>	0.05 0.05 0.39	Excellent	—	Eosino. (2→11→4%)
15	K. S.	23	M	Infected atheroma	300×9 450×11	<i>Peptostreptococcus magnus</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	0.78 3.13	Fair	—	—
16	S. Y.	17	M	Acne conglobata	450×7	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	0.025 1.56	Fair	—	—
17	K. T.	35	M	Perifolliculitis capitis	150×2	<i>Propionibacterium acnes</i>	0.78	Drop out	Unknown	Unknown
18	H. D.	82	F	Secondary infection	300×15	N.E.	—	Good	—	—
				Periproctal abscess		<i>Enterococcus avium</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Bacteroides fragilis</i>	0.39 0.05 0.39	Excellent	—	—
				Secondary infection		<i>Protococcus vulgaris</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Streptococcus equisimilis</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	0.05 0.10 0.05 0.05 0.39 0.10 0.39	Good	—	GOT (17→29 IU/l)

N.E.: Not examined

副作用は見られず、臨床検査値異常も3例にみられたが、うち1例は無処置にて正常に復し、他の2例も軽度の臨床検査値異常にとどまり、T-3262は概して安全な薬剤と思われる。

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) MIC測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度

(MIC)測定法について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

- 3) 山本康生，池田政身，荒田次郎：皮膚科領域におけるBAYo 9867(シプロフロキサシン)の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-7): 966~969, 1985
- 4) 山本康生，池田政身，荒田次郎：皮膚科領域におけるDL-8280の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1): 997~1000, 1984

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON T-3262 IN DERMATOLOGY

MASAMI IKEDA and JIRŌ ARATA*

Department of Dermatology (Director: Prof. J. ARATA), Kochi Medical School,
Kohasu, Oko-cho, Nankoku-shi 781-51, Japan

(*Present address: Department of Dermatology, Okayama University Medical School)

We studied antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, tissue concentration, clinical efficacy in skin bacterial infection and side effects of T-3262, a new pyridone-carboxylic acid.

1) Antibacterial activity: MICs (10^8 cells/ml) of T-3262, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), enoxacin (ENX) and norfloxacin (NFLX) were determined against 252 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from the lesions of skin infections. The MIC peak of T-3262 was 0.10 $\mu\text{g/ml}$, those of OFLX and CPFX were 0.39 $\mu\text{g/ml}$ and those of ENX and NFLX were 1.56 $\mu\text{g/ml}$.

2) Tissue concentrations: Serum and skin levels of T-3262 after oral administration (100 mg/kg, fasting) were determined in rats. Serum levels were 2.43, 2.84, 3.15, 1.84 and 0.41 $\mu\text{g/ml}$, and the corresponding skin levels were 0.46, 0.90, 1.43, 1.21 and 0.40 $\mu\text{g/g}$ (wet weight) at 0.5, 1, 2, 4 and 8 h respectively, after administration ($n=4$).

3) Clinical efficacy: T-3262 was used clinically in 5 cases of furuncle, 1 furunculosis, 1 carbuncle, 1 cellulitis, 1 multiple subcutaneous abscess, 1 folliculitis, 1 acne vulgaris, 4 infected atheroma, 1 acne conglobata, 1 perifolliculitis capitis, 2 secondary infection and 1 periproctal abscess. The dosage ranged from 150-450 mg/day, divided into 2 or 3 doses. Results were excellent in 8 cases, good in 5, fair in 4, poor in 1 and exception in 2. No side effect was observed. Slight abnormalities in clinical data were observed in 3 cases.