

外科領域における T-3262 の臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫

天使病院外科*

清水 矩基雄

北央病院外科

新経口合成抗菌剤 T-3262 を用い、胆道系感染症 9 例、肛門周囲炎および膿瘍 4 例、皮膚軟部組織感染症 11 例、急性乳腺炎 6 例、計 30 例に対し 1 回 150 mg、1 日 2~3 回、5~11 日間の投与により著効 10 例、有効 18 例、やや有効 1 例、無効 1 例（有効以上 93.3%）の成績を得た。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常を認めなかった。起炎菌として 25 例より *Staphylococcus aureus* 12 株、*Staphylococcus* 属 4 株、*Enterococcus faecalis* 2 株、*Escherichia coli* 7 株、*Klebsiella pneumoniae* 2 株、*Serratia marcescens* 1 株、*Pseudomonas cepacia* 1 株、*Bacteroides bivius* 1 株、*Propionibacterium granulosum* 1 株、計 31 株を分離した。他に *Candida* 1 株を認めた。これらの菌に対する T-3262 の MIC は一部を除いて 10^6 cells/ml にて $0.025\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ をしめし、大部分は $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。これらの菌は T-3262 の投与により全株が除菌された。

急性乳腺炎の 3 例において T-3262 内服後 90 分の乳汁および膿汁内濃度を経日的に検索した。T-3262 150 mg 内服後 90 分の正常乳汁内濃度は $0.31\pm 0.21 \mu\text{g/ml}$ をしめし、膿汁内濃度は $0.78\pm 0.55 \mu\text{g/ml}$ であった。これらの濃度は起炎菌の *S. aureus* に対する MIC $0.05 \mu\text{g/ml}$ を大幅に上廻っていた。T-3262 の炎症病巣移行は良好であるといえる。

T-3262 は外科的感染症に対する内服抗菌剤として極めて有用な薬剤であるといえる。

Key words: T-3262, 外科領域感染症, 臨床効果, 体内濃度

化学的合成技術の進歩によって、penicillin 類、cephalosporin 類のごとく、微生物がその発育増殖の過程で生合成したものを、化学的に抽出精製して得られていた抗生物質あるいは半合成物質も、現在、その一部は純化学的合成によって製造される時代となっている。しかし、本来、全製造過程が純化学的合成によって得られる抗菌剤が合成抗菌剤であって、狭義の化学療法剤と呼ばれるものである¹⁾。

現在広く使用されている内服抗生剤は、マクロライド系の erythromycin (EM), Josamycin (JM), rokitamycin (RKM) など、テトラサイクリン系の doxycycline (DOXY), minocycline (MINO) など、ペニシリン系の ampicillin (ABPC), amoxicillin (AMPC), bacampicillin (BAPC) などに加え、セファロスポリン系の cephalixin (CEX), cefadroxil (CDX), cefaclor (CCL) などがあるが、一部の薬剤を除いて、主としてグラム陽性菌を対象として使用されている。これに対して、合成抗菌剤は主としてグラム陰性菌による尿路あるいは消化管感染症に対して使用されていた。これらの合

成抗菌剤は 1962 年、LESHER らにより合成された nalidixic acid (NA) を始めとして、piromidic acid (PA), pipemidic acid (PPA) などが開発され、使用されている。これに対して、1978 年よりニューキノロンと呼ばれる norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) などが開発され、グラム陽性菌、ブドウ糖非発酵菌にまで抗菌力が拡大され、その一部は市販されて広く使用されるに至っている^{2,3)}。

今回、グラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する新開発の合成抗菌剤 T-3262 が開発された。若干の感染症に対して本剤を使用し、興味ある結果を得たので報告する。

I. 研究方法

1. 使用薬剤^{4,5)}

T-3262 は富山化学工業株式会社総合研究所で開発された新規なピリドンカルボン酸系抗菌剤で、構造式は Fig. 1 の如くで、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及び 3-アミノピロリジニル基を有している。化学名は(±)-7-(3-amino-1-pyr-

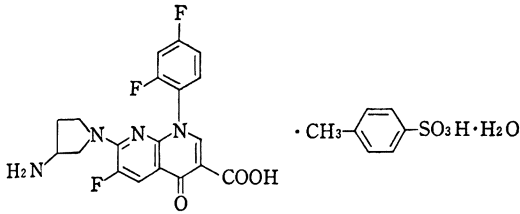


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

rolidiny)-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid-*p*-toluenesulfonate hydrate である。分子式は $C_{18}H_{15}F_3N_4O_8 \cdot C_7H_9O_3S \cdot H_2O$ 、分子量は 594.56 の物質である。白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水、アセトン、クロロホルム、酢酸エチル、エーテル又はヘキサンにはほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試薬に溶けにくい。

T-3262 の抗菌スペクトラムは、グラム陽性菌をはじめ陰性菌、嫌気性菌に対し広範囲であり、極めて強い抗菌力をしめす。特に *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* などのグラム陽性菌、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も強い抗菌力をしめす。さらに種々の薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力をしめす薬剤である。

経口投与した場合、空腹時よりも食後の血中濃度が高く、主として尿中に排泄される。健康成人に T-3262 150 mg を食後経口投与した際の最高血中濃度は 1.9 時間後で $0.55 \mu\text{g/ml}$ 、血中半減期は約 4.6 時間、尿中排泄率は 12 時間で 42.8% である。ヒトにおける血清蛋白結合率は 37.4% をしめす。また各組織への移行も良好で、連続投与においても蓄積性は認められていない。

前臨床試験において、一般薬理、一般毒性、生殖試験、抗原性試験には問題となる所見はなく、安全性の高いことが認められている。

T-3262 の製剤は T-3262 75 mg (遊離体として 51.0 mg) 含有の錠剤と T-3262 150 mg (遊離体として 102.0 mg) 含有の錠剤の 2 種があるが、今回の試験には 150 mg 錠を使用した。本剤の投与は 1 回 150 mg、1 日 2～3 回の食後投与を原則とした。

2. 対象症例

(1) 臨床的検討

昭和 61 年 11 月より昭和 62 年 10 月までの 1 年間に天徳病院外科および北央病院にて治療した患者のうち 30 例を対象とした。年齢は 16 歳より 74 歳、平均 42.4 ± 19.8 歳、体重 $46.0 \sim 70.0$ kg、平均 56.8 ± 6.5 kg であっ

た。性別は男性 8 例、女性 22 例で、入院患者は 10 例、他の 20 例は外来患者であった。入院症例は胆道系感染症 9 例、右大腿の蜂窩織炎兼膿瘍 1 例であった。疾患別では、胆石を有する急性胆嚢炎 4 例、亜急性胆嚢炎 3 例、うち 1 例は幽門部胃癌を合併、1 例は糖尿病と慢性肝炎を合併し、さらに急性膀胱炎を合併していた。さらに、胆嚢十二指腸瘻に併発した亜急性胆嚢胆管炎 1 例と臍頭部胆道痛による閉塞性黄疸に対する総胆管十二指腸吻合術後に惹起した急性胆管炎 1 例の計 9 例が胆道系感染症であった。4 例は肛門周囲炎および肛門周囲膿瘍、11 例は種々の皮膚および軟部組織感染症、さらに 6 例は急性乳腺炎である。

(2) T-3262 の乳汁および膿汁移行への検討

6 例の急性乳腺炎のうち 3 例において、内服後の乳汁および膿汁移行への検索を経日的に施行した。

3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は、自覚、他覚症状を主体として、著効、有効、やや有効、無効の 4 区分とし、おのおの次の基準によった。

著効 (Excellent): 投与 3 日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効 (Good): 4～5 日以内に症状の半数以上が消退または軽快したもの、菌検査にて起炎菌の消失または減少が著明なもの。

やや有効 (Fair): 6～7 日以内に症状の一部が消退または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効 (Poor): 7 日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

これらの基準により各症状についての検討をおこなって臨床効果の判定を施行した。

病巣より得た試料の培養により分離された細菌のうち、常在菌と考えられ、かつ量の少ないものを除いて起炎菌とし、その T-3262 に対する MIC を日本化学療法学会標準法により測定した。

4. 乳汁・膿汁内濃度試料の採取、測定法

(1) 試料採取法

症例 26, 27, 28 の 3 例の急性乳腺炎患者に対して、切開排膿ドレナージを施行後、T-3262 150 mg、1 日 3 回内服治療を施行した。外来通院にて包交時に切開創よりの排出膿汁および他側の乳嘴よりの正常乳汁を直径 6 mm の paper disc (栄研製) により採取した。試料はエッペンドルフのスピッツ管に入れ -20°C にて凍結保存し、凍結状態のまま富山化学工業株式会社総合研究所 (富山県富山市) に送付して測定に供した。なお一部の症例では、末梢血 5 ml を採血し、遠心沈澱により血清

を分離して血中濃度測定に供した。

(2) 測定方法

試料はゆっくり融解後、精密天秤にて重量を測定し、*Escherichia coli* Kp 株を検定菌とする paper disc 法により濃度測定を施行した。標準液として血中濃度にはヒト血清を用い、膿汁、乳汁中濃度は 1/15 M phosphate buffer solution (PBS) pH 8.0 により作製した標準液系列を使用した。測定限界は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。

II. 検討成績

T-3262 の検討成績を Table 1-1 から Table 6 にしめした。胆道系感染症を Table 1-1 および Table 1-2 に、肛門周囲炎または膿瘍を Table 2 に、皮膚および軟部組織感染症を Table 3-1 および Table 3-2 に、急性乳腺炎の臨床効果を Table 4 にしめした。Table 5 には、急性乳腺炎のうち 3 例における膿汁および正常乳汁内の T-3262 濃度をしめした。Table 6 には T-3262 投与前後における臨床検査値をしめす。

以下項目別に検討成績について述べる。

1. 臨床効果成績

1) 胆道系感染症

Table 1-1 および Table 1-2 に 9 例の胆道系感染症に対する T-3262 の臨床効果をしめした。T-3262 の投与は 1 回 150 mg, 1 日 2 回が 2 例, 他は 1 日 3 回の食後投与で、投与期間は 5~11 日間であった。胆道系感染症の起炎菌は、十二指腸液の培養により 1 例, 経十二指腸逆行性胆管造影 (ERCP) 時の胆汁より 3 例において検索し、*E. coli* 3 株, *Klebsiella pneumoniae* 2 株を得た。この 5 例においての投与前の菌検索はできなかった。T-3262 投与後の菌検索は全例において培養が陰性で、これらの菌は除菌されたものと考えられる。臨床効果は著効 1 例, 有効 8 例で、全例において副作用は認められなかった。また臨床検査値の異常も認めなかった。

以下症例について略記する。

症例 1. 池○修○, 73 歳, 男, 体重 46.0 kg

昭和 62 年 4 月 7 日, 切除不能の膵頭部の総胆管癌による閉塞性黄疸のため総胆管十二指腸吻合を施行した。術後 cefotaxime 2g, 1 日 2 回の点滴静注による治療を施行したが、症状軽快のため 4 月 21 日より cephalothin に変更した。5 月 1 日より発熱 38.9°C に及び、上行性感染による急性胆管炎として、CET は無効であったので T-3262 150 mg, 1 日 3 回 9 日間投与した。4 月 27 日の十二指腸液培養により中等量の *E. coli* を得たが、T-3262 の 10^6 cells/ml における MIC は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。T-3262 投与後 3 日にて発熱等の症状は消失し、菌培養も陰性となり著効と判定した。副作用および臨床

検査値の異常は認められなかった。

症例 2. 佐○ト○, 73 歳, 女, 体重 59.0 kg

5 年前より糖尿病および慢性肝炎を指摘され治療を受けていたが、昭和 62 年 4 月 3 日, 発熱黄疸が現れ, 3 年前には胆石を発見されて入院する。入院時 GOT 54, GPT 120, γ GTP 417 あり, cefmetazole (CMZ) 2g にて治療をおこない軽快し, 肝機能も正常化した。5 月 2 日, 胆嚢炎および急性膀胱炎を併発し, 尿の培養により中等量の *E. coli* を得た。T-3262 の MIC は 10^6 cells/ml にて 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。T-3262 150 mg, 1 日 3 回 7 日間食後投与を施行した。3 日にて膀胱炎, 胆嚢炎症状は消失し, 尿の菌培養も陰性となり, 膀胱炎, 胆嚢炎とも有効と判定した。5 月 14 日, 胆嚢摘出術を施行したが, 胆嚢胆汁の菌培養は陰性で, 中等量の白血球を認めた。T-3262 による副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

症例 3. 野○フ○, 69 歳, 女, 体重 51.0 kg

昭和 62 年 5 月 21 日, 胆石症および胆嚢炎として内科に入院, cefotiam 2g の点滴静注を受け軽快したが, 6 月 2 日 ERCP にて総胆管結石および胆嚢十二指腸瘻を発見された。6 月 10 日外科転科後, 胆嚢炎, 胆管炎が再発し, T-3262 150 mg, 1 日 3 回食後内服を 11 日間施行した。ERCP 施行時の胆汁培養により少量の *E. coli* および *K. pneumoniae* を得た。T-3262 の MIC はともに 10^6 cells/ml にて 0.05 $\mu\text{g/ml}$ をしめした。投与後 4 日にて症状は軽快し有効と判定した。6 月 23 日, 胆嚢摘出, 総胆管切開, T-tube による総胆管ドレナージを施行した。この際の胆嚢, 総胆管胆汁の培養は菌陰性で起炎菌は除菌されたものと考えられる。副作用は認められず, T-3262 投与前中等度の肝機能低下を認めたが投与中に軽快傾向を認めた。

症例 4. 武○照○, 45 歳, 女, 体重 62.0 kg

昭和 62 年 5 月初旬, 右上腹部痛のため内科医院を受診し, 超音波診断により胆石を発見され, 昭和 62 年 6 月 22 日手術を目的として受診した。

CCL 1 日量 750 mg 内服にて治療中, 7 月 13 日上部痛強くなり, 圧痛, 筋性防禦もありて T-3262 450 mg/3 を 6 日間投与, 7 月 16 日入院したが, この際略症状は消失しており, 有効と判定した。7 月 20 日, 胆嚢摘出術を施行した。胆嚢胆汁の培養は陰性であったが, 中等量の白血球を認めた。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 5. 片○香○, 47 歳, 女, 体重 70.0 kg

昭和 62 年 7 月 2 日, 右上腹部痛にて救急病院を受診し胆石を発見される。cefoperazone (CPZ) 4g/2 にて治療し軽快せるも下痢のため 7 月 10 日より CCL 750 mg

Table 1-1. Clinical efficacy of T-3262 after oral administration in biliary tract infection

| Case No., age (yr), sex and body weight | Diagnosis | T-3262 | | Isolated organisms, MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect | Clinical effect | Adverse effects | Remarks |
|--|--|---|--|--|--------------------|--------------------|--|
| | | Daily dose, duration and total dose | | | | | |
| 1. S. I., 73 M, 46.0 kg | Acute cholangitis after choledochoduodenostomy due to intrapaneatic choledochus cancer with chronic hepatitis | 450 mg (150 mg \times 3), 9 days, 4.05 g | | <i>E. coli</i> 0.05 from duodenal juice, (+) \rightarrow (-) eradicated | Excellent | None | Before T-3262 treatment, CTX 2 g i.v.d. twice a day for 14 days, clinical effect good; CET 2 g i.v.d. twice a day for 11 days, clinical effect poor. |
| 2. T. S., 73 F, 59.0 kg | Subacute cholecystitis with cholecystolithiasis and acute cystitis, chronic hepatitis with diabetes mellitus | 450 mg (150 mg \times 3), 7 days, 3.15 g | | <i>E. coli</i> 0.05 from urine, (+) \rightarrow (-) after T-3262 treatment, no growth in B-bile eradicated (UTI) | Good | None | Before T-3262 treatment, CMZ 2 g i.v.d. for 20 days, after which infection recurred. Cholecystectomy after T-3262 treatment. |
| 3. F. N., 69 F, 51.0 kg | Subacute cholecystitis, cholangitis with cholecystoduodenal fistula | 450 mg (150 mg \times 3), 11 days, 4.95 g | | <i>E. coli</i> 0.05 <i>K. pneumoniae</i> 0.05 from ERCP bile both (+) \rightarrow (-) eradicated | Good | None | Before T-3262 treatment, CTM 2 g i.v.d. for 20 days, after which infection recurred. Cholecystectomy, T-tube choledochal drainage after T-3262 treatment. |
| 4. T. T., 45 F, 62.0 kg | Acute cholecystitis with cholecystolithiasis | 450 mg (150 mg \times 3), 6 days, 2.70 g | | Not tested before T-3262 treatment, no growth in gall bladder bile unknown | Good | None | Before T-3262 treatment, CCL 750 mg p.o. for 7 days, after which infection recurred. Cholecystectomy after T-3262 treatment. |
| 5. K. K., 47 F, 70.0 kg | Acute cholecystitis with cholecystolithiasis | 300 mg (150 mg \times 2), 5 days, 1.50 g | | Not tested before T-3262 treatment, no growth in gall bladder bile unknown | Good | None | Before T-3262 treatment, CPZ 2 g i.v.d. twice a day for 8 days was suspended due to diarrhoea; CCL 750 mg p.o. for 6 days, after which infection recurred. |

Table 1-2. Clinical efficacy of T-3262 after oral administration in biliary tract infection

| Case No., age (yr), sex and body weight | Diagnosis | T-3262 | | Isolated organisms, MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect | Clinical effect | Adverse effects | Remarks |
|--|--|--|--|---|--------------------|--------------------|---|
| | | Daily dose, duration and total dose | | | | | |
| 6. S. T., 58 F, 50.0 kg | Acute cholecystitis with cholecystolithiasis | 450 mg (150 mg \times 3), 7 days, 3.15 g | | <i>E. coli</i> 0.025 from ERCP bile, (+) \rightarrow (-) eradicated | Good | None | Before T-3262 treatment, CMZ 2 g i.v.d. for 9 days, clinical effect good. |
| 7. S. S., 68 F, 53.5 kg | Acute cholecystitis with cholecystolithiasis | 450 mg (150 mg \times 3), 7 days, 3.15 g | | Not tested before T-3262 treatment, no growth in gall bladder bile unknown | Good | None | Before T-3262 treatment, CPZ 2 g i.v.d. twice a day for 4 days was suspended due to diarrhoea. |
| 8. T. I., 70 M, 61.0 kg | Subacute cholecystitis with cholecystolithiasis and pyloric gastric cancer | 300 mg (150 mg \times 2), 5 days, 1.50 g | | Not tested before T-3262 treatment, no growth in gall bladder bile unknown | Good | None | Gastrectomy (Billroth I), cholecystectomy after T-3262 treatment. |
| 9. R. T., 72 M, 67.0 kg | Subacute cholecystitis with cholecystolithiasis, | 450 mg (150 mg \times 3), 5 days, 2.25 g | | <i>K. pneumoniae</i> 0.05 from ERCP bile, no growth in gall bladder bile, (+) \rightarrow (-) eradicated | Good | None | Before T-3262 treatment, CEZ 2 g i.v. or i.v.d. twice a day for 21 days, after which infection recurred. |

Case 5 to 7 and 9 were cholecystectomy after T-3262 treatment.

Table 2. Clinical efficacy of T-3262 after oral administration in periproctitis and periproctal abscess

| Case No., age (yr), sex and body weight | Diagnosis | T-3262 | | Isolated organisms, MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect | Clinical effect | Adverse effects | Remarks |
|--|---------------------|--|--|--|--------------------|--------------------|------------------------------------|
| | | Daily dose, duration and total dose | | | | | |
| 10. Y. Y., 16 F, 50.0 kg | Periproctal abscess | 450 mg (150 mg \times 3), 7 days, 3.15 g | | <i>E. coli</i> 0.025 (#) \rightarrow (-) <i>E. faecalis</i> 0.78 (#) \rightarrow (-) | Excellent | None | Outpatient, incision with drainage |
| 11. A. T., 19 M, 60.0 kg | Acute periproctitis | 300 mg (150 mg \times 2), 7 days, 2.10 g | | <i>Propionibacterium granulosum</i> (+) \rightarrow (-) 0.78 appearing during T-3262 treatment, <i>S. saprophyticus</i> (+) 0.05 | Excellent | None | Outpatient, incision with drainage |
| 12. M. M., 19 F, 53.0 kg | Acute periproctitis | 450 mg (150 mg \times 3), 5 days, 2.25 g | | <i>E. coli</i> 0.05 (#) \rightarrow (-) eradicated | Good | None | Outpatient, no incision |
| 13. A. K., 35 M, 57.0 kg | Periproctal abscess | 450 mg (150 mg \times 3), 5 days, 2.25 g | | <i>E. coli</i> 0.05 (#) \rightarrow (-) <i>E. faecalis</i> 0.78 (#) \rightarrow (-) eradicated | Good | None | Outpatient, incision with drainage |

Table 3-1. Clinical efficacy of T-3262 after oral administration in skin and soft tissue infection

| Case No., age (yr), sex and body weight | Diagnosis | T-3262 | | Isolated organisms, MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect | Clinical effect | Adverse effects | Remarks |
|--|--|---|--|---|--------------------|--------------------|---|
| | | Daily dose, duration and total dose | | | | | |
| 14. S. S., 74 F, 58.0 kg | Left lower leg ulcer infection with bilateral varicosis of legs | 450 mg (150 mg \times 3), 10 days, 4.50 g | | <i>Candida</i> (+) \rightarrow (-) | Poor | None | Outpatient, washing by saline solution |
| 15. T. U., 58 M, 65.0 kg | Infected bilateral lower leg ulcer with arteriothrombosis of abdominal aorta | 450 mg (150 mg \times 3), 10 days, 4.50 g | | <i>S. marcescens</i> 3.13 (#) \rightarrow (-) <i>S. simulans</i> 0.1 (+) \rightarrow (-) eradicated | Fair | None | Outpatient, washing by saline solution |
| 16. Y. I., 51 M, 64.0 kg | Inflammatory atheroma of right hip | 450 mg (150 mg \times 3), 6 days, 2.70 g | | <i>S. auricularis</i> 0.39 (#) \rightarrow (-) eradicated | Excellent | None | Outpatient, incision with drainage |
| 17. F. A., 23 F, 50.0 kg | Infected wound of right little finger | 450 mg (150 mg \times 3), 6 days, 2.70 g | | <i>S. aureus</i> 0.05 (#) \rightarrow (-) <i>P. cepacia</i> 1.56 (+) \rightarrow (-) <i>S. saprophyticus</i> 0.2 (+) \rightarrow (-) eradicated | Excellent | None | Outpatient, drainage |
| 18. A. H., 31 F, 62.0 kg | Carbuncle of right upper leg | 450 mg (150 mg \times 3), 6 days, 2.70 g | | <i>S. aureus</i> 0.05 (#) \rightarrow (-) eradicated | Excellent | None | Outpatient, incision with drainage |
| 19. M. K., 19 M, 58.0 kg | Inflammatory atheroma on nape | 450 mg (150 mg \times 3), 5 days, 2.25 g | | <i>S. aureus</i> (#) \rightarrow (-) eradicated | Good | None | Excision of atheroma, outpatient |

Table 3-2. Clinical efficacy of T-3262 after oral administration in skin and soft tissue infection

| Case No., age (yr), sex and body weight | Diagnosis | T-3262 | | Isolated organisms, MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect | Clinical effect | Adverse effects | Remarks |
|--|--|--|--|--|--------------------|--------------------|--|
| | | Daily dose, duration and total dose | | | | | |
| 20. K. O., 30 F, 52.0 kg | Face carbuncle | 450 mg (150 mg \times 3), 6 days, 2.70 g | | Not tested before and after T-3262 treatment, unknown | Good | None | Outpatient, cold pack |
| 21. S. H., 42 F, 57.0 kg | Felon of right thumb | 450 mg (150 mg \times 3), 5 days, 2.25 g | | <i>S. aureus</i> (+) \rightarrow (-) eradicated | Excellent | None | Outpatient, cold pack |
| 22. S. M., 54 F, 58.0 kg | Phlegmon and abscess of right upper leg | 450 mg (150 mg \times 3), 7 days, 3.15 g | | <i>S. aureus</i> (Penicillinase +) (+) \rightarrow (-) eradicated | Excellent | None | Before T-3262 treatment, CCL 750 mg p.o. for 8 days and CMZ 2 g i. v.d. twice a day for 5 days, after which infection recurred. |
| 23. Y. S., 20 F, 58.0 kg | Infected abrasion wounds of left elbow and knee | 300 mg (150 mg \times 2), 5 days, 1.50 g | | <i>S. aureus</i> 0.05 (+) \rightarrow (-) eradicated | Good | None | Outpatient |
| 24. K. T., 30 F, 67.0 kg | Abscess on nape | 450 mg (150 mg \times 3), 5 days, 2.25 g | | <i>B. bivius</i> 3.13 (+) \rightarrow (-) <i>S. epidermidis</i> 0.2 (+) \rightarrow (-) eradicated | Good | None | Outpatient, puncture of abscess |

Table 4. Clinical efficacy of T-3262 after oral administration in acute mastitis

| Case No., age (yr), sex and body weight | Diagnosis | T-3262 | | Isolated organisms, MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect | Clinical effect | Adverse effects | Remarks |
|--|--|--|--|--|--------------------|--------------------|--|
| | | Daily dose, duration and total dose | | | | | |
| 25. A. T., 27 F, 53.0 kg | Left acute mastitis | 450 mg (150 mg \times 3), 5 days, 2.25 g | | <i>S. aureus</i> 0.05 (penicillinase +) (#) \rightarrow (-) eradicated | Good | None | Outpatient, incision with drainage. Before T-3262 treatment, CCL 750 mg p.o. for 4 days, effect poor. |
| 26. K. N., 30 F, 47.0 kg | Right acute mastitis | 450 mg (150 mg \times 3), 8 days, 3.60 g | | <i>S. aureus</i> 0.05 (#) \rightarrow (-) eradicated | Good | None | Outpatient, incision with drainage. Before T-3262 treatment, CCL 750 mg p.o. for 13 days, after which infection recurred; SCE2174 600 mg p.o. for 3 days, effect poor. |
| 27. N. M., 29 F, 49.0 kg | Left acute mastitis, depressed mamilla | 450 mg (150 mg \times 3), 7 days, 3.15 g | | <i>S. aureus</i> 0.05 (penicillinase +) (#) \rightarrow (-) eradicated | Excellent | None | Outpatient, incision with drainage. Before T-3262 treatment, CCL 750 mg p.o. for 2 days, effect poor. |
| 28. Y. H., 29 F, 48.0 kg | Left acute mastitis | 450 mg (150 mg \times 3), 5 days, 2.25 g | | <i>S. aureus</i> 0.05 (penicillinase +) (#) \rightarrow (-) eradicated | Good | None | Outpatient, incision with drainage. Before T-3262 treatment, CCL 750 mg p.o. for 4 days, effect poor. |
| 29. M. H., 29 F, 54.0 kg | Left acute mastitis | 450 mg (150 mg \times 3), 6 days, 2.70 g | | <i>S. aureus</i> 0.05 (penicillinase +) (#) \rightarrow (-) eradicated | Good | None | Outpatient, incision with drainage. Before T-3262 treatment, CCL 750 mg p.o. for 5 days, effect poor. |
| 30. Y. K., 33 F, 63.0 kg | Right acute mastitis, right depressed mamilla, no lactation | 300 mg (150 mg \times 2), 5 days, 1.50 g | | <i>S. aureus</i> 0.05 (#) \rightarrow (-) eradicated | Excellent | None | Outpatient, puncture of abscess. |

Table 5. T-3262 concentration in serum, milk and purulent milk of patients with acute mastitis after oral administration of 150 mg of T-3262 tablet

| Case No. in Table 4, age, sex and body weight | Diagnosis, remarks | Date of sampling | T-3262 concentration at indicated time after oral administration | | |
|---|---|---|--|----------------------------------|------------------------------------|
| | | | Serum ($\mu\text{g/ml}$) | Normal milk ($\mu\text{g/ml}$) | Purulent milk ($\mu\text{g/ml}$) |
| 26. K. N., 30 F, 47.0 kg | Right acute mastitis, <i>S. aureus</i> (#) MIC 0.05 $\mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml), incision with drainage (6 th Jan) | 10th Jan 1987 12th Jan 1987 14th Jan 1987 | | 0.23 at 90 min | 0.82 at 90 min |
| | | | | 0.30 at 90 min | 0.37 at 90 min |
| | | | | | 0.59 at 90 min |
| 27. N. M., 29 F, 49.0 kg | Left acute mastitis with bilateral depressed mamilla, <i>S. aureus</i> (penicillinase +) (#) MIC 0.05 $\mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml), incision with drainage (17 th Mar) | 18th Mar 1987 20 th Mar 1987 | 0.84 at 90 min | 0.15 at 90 min | 1.64 at 90 min |
| | | | | 0.68 at 90 min | 1.34 at 90 min |
| | | | | | |
| 28. Y. H., 29 F, 48.0 kg | Left acute mastitis, <i>S. aureus</i> (penicillinase +) (#) MIC 0.05 $\mu\text{g}/$ ml (10^6 cells/ml) incision with drainage (2 nd May) | 4 th May 1987 5 th May 1987 | | 0.21 at 90 min | 0.05 at 90 min |
| | | | | | 0.64 at 90 min |

Table 6. Laboratory findings of patients before and after oral administration of T-3262

| Case No. | Name | Age | Sex | RBC (10 ⁴ /mm ³) | | Hb (g/dl) | | Ht (%) | | WBC | | S-GOT (u) | | S-GPT (u) | | Al-P (u) | | BUN (mg/dl) | |
|----------|-------|-----|-----|---|-------|-----------|-------|--------|-------|--------|--------|-----------|-------|-----------|-------|----------|-------|-------------|-------|
| | | | | before | after | before | after | before | after | before | after | before | after | before | after | before | after | before | after |
| 1 | S. I. | 73 | M | 436 | 401 | 15.4 | 13.5 | 44.5 | 40.0 | 10,000 | 7,000 | 23 | 25 | 39 | 30 | 10.2 | 9.6 | 12.0 | 18.5 |
| 2 | T. S. | 73 | F | 408 | 407 | 13.5 | 13.6 | 40.5 | 37.5 | 7,600 | 6,800 | 23 | 17 | 21 | 13 | 8.1 | 6.9 | 9.6 | 10.3 |
| 3 | F. N. | 69 | F | 378 | 362 | 12.4 | 11.9 | 38.0 | 36.5 | 8,700 | 6,200 | 96 | 65 | 86 | 87 | 77.8 | 56.6 | 21.5 | 14.5 |
| 4 | T. T. | 45 | F | 437 | 435 | 13.2 | 13.1 | 39.5 | 38.5 | 9,800 | 5,400 | 35 | 38 | 25 | 28 | 8.1 | 7.6 | 15.1 | 18.5 |
| 5 | K. K. | 47 | F | 422 | 463 | 11.6 | 12.3 | 35.5 | 38.5 | 12,200 | 5,400 | 27 | 24 | 29 | 18 | 6.3 | 9.5 | 9.3 | 14.2 |
| 6 | S. T. | 58 | F | 384 | 353 | 12.5 | 11.8 | 38.0 | 35.5 | 8,700 | 5,200 | 22 | 33 | 18 | 24 | 8.3 | 7.7 | 7.4 | 9.5 |
| 7 | S. S. | 68 | F | 374 | 363 | 11.5 | 11.2 | 36.7 | 35.7 | 10,700 | 6,800 | 59 | 27 | 39 | 23 | 8.3 | 5.9 | 10.2 | 7.7 |
| 8 | T. I. | 70 | M | 373 | 386 | 11.8 | 12.6 | 35.7 | 38.5 | 8,300 | 6,200 | 41 | 15 | 28 | 7 | 7.1 | 6.8 | 25.1 | 19.1 |
| 9 | R. T. | 72 | M | 470 | 421 | 13.7 | 12.1 | 40.5 | 36.4 | 9,000 | 3,900 | 28 | 20 | 25 | 15 | 10.5 | 8.7 | 21.3 | 19.3 |
| 10 | Y. Y. | 16 | F | 456 | 403 | 9.8 | 8.6 | 34.1 | 30.0 | 9,100 | 8,500 | 14 | 11 | 10 | 9 | 6.8 | 5.1 | 13.6 | 11.9 |
| 11 | A. T. | 19 | M | 543 | 567 | 15.9 | 16.8 | 46.4 | 48.2 | 12,000 | 10,400 | 24 | 22 | 20 | 25 | 7.6 | 15.1 | 15.8 | 19.7 |
| 12 | M. M. | 19 | F | 460 | 455 | 14.6 | 14.5 | 40.5 | 39.0 | 9,700 | 4,000 | | 15 | 10 | 10 | | 6.5 | 15.1 | 11.3 |
| 13 | A. K. | 35 | M | 505 | 495 | 16.3 | 15.8 | 40.5 | 39.5 | 9,300 | 4,200 | | 20 | 8 | 8 | | 5.7 | 11.3 | 11.3 |
| 14 | S. S. | 74 | F | 386 | 402 | 11.7 | 11.8 | 38.5 | 37.5 | 8,500 | 5,500 | 35 | 31 | 25 | 18 | 7.3 | 6.5 | 11.3 | 9.6 |
| 15 | T. U. | 58 | M | 410 | 407 | 12.7 | 12.6 | 38.0 | 38.0 | 8,100 | 4,000 | 45 | 40 | 60 | 40 | 7.9 | 6.8 | 19.5 | 15.8 |
| 16 | Y. I. | 51 | M | 505 | 510 | 15.3 | 16.3 | 40.0 | 39.5 | 9,300 | 3,900 | 25 | 18 | 18 | 10 | 6.7 | 7.1 | 16.1 | 11.3 |
| 17 | F. A. | 23 | F | 445 | 451 | 13.4 | 13.5 | 41.0 | 38.5 | 9,100 | 4,100 | 18 | 15 | 15 | 10 | 6.3 | 5.3 | 15.1 | 11.3 |
| 18 | A. H. | 31 | F | 435 | 450 | 12.9 | 13.3 | 40.0 | 38.5 | 8,300 | 4,000 | 20 | 18 | 15 | 10 | 4.3 | 5.1 | 15.3 | 11.3 |
| 19 | M. K. | 19 | M | 505 | 501 | 15.5 | 15.4 | 39.5 | 38.5 | 10,300 | 4,600 | 25 | 25 | 20 | 18 | 7.6 | 6.8 | 15.1 | 11.3 |
| 20 | K. O. | 30 | F | 453 | 450 | 13.7 | 13.6 | 40.0 | 38.5 | 9,400 | 4,600 | 25 | 18 | 20 | 10 | 3.9 | 5.1 | 11.8 | 9.6 |
| 21 | S. H. | 42 | F | 424 | 430 | 13.7 | 13.7 | 38.5 | 39.0 | 8,700 | 5,100 | 15 | 10 | 8 | 8 | 7.1 | 6.8 | 11.3 | 9.6 |
| 22 | S. M. | 54 | F | 430 | 445 | 13.3 | 13.5 | 38.0 | 38.5 | 6,000 | 4,000 | 8 | 10 | 13 | 8 | 8.0 | 7.1 | 10.4 | 11.3 |
| 23 | Y. S. | 20 | F | 458 | 455 | 14.1 | 14.0 | 40.0 | 39.5 | 8,500 | 5,100 | 18 | 20 | 15 | 8 | 6.3 | 7.1 | 11.3 | 11.1 |
| 24 | K. T. | 30 | F | 460 | 455 | 13.5 | 13.4 | 40.3 | 39.5 | 8,700 | 4,300 | 75 | 60 | 80 | 66 | 7.1 | 6.5 | 22.5 | 21.3 |
| 25 | A. T. | 27 | F | 430 | 435 | 13.5 | 13.5 | 39.5 | 39.0 | 10,400 | 5,500 | 25 | 15 | 20 | 10 | 5.6 | 6.2 | 11.6 | 13.0 |
| 26 | K. N. | 30 | F | 445 | 441 | 12.2 | 12.4 | 39.0 | 39.5 | 10,100 | 4,200 | 30 | 25 | 25 | 20 | 7.1 | 7.3 | 18.5 | 11.3 |
| 27 | N. M. | 29 | F | 459 | 450 | 13.7 | 13.6 | 41.0 | 38.0 | 11,300 | 4,500 | 25 | 18 | 20 | 10 | 5.6 | 5.1 | 11.8 | 9.6 |
| 28 | Y. H. | 29 | F | 435 | 438 | 13.6 | 13.7 | 39.5 | 38.5 | 17,000 | 6,000 | 25 | 10 | 20 | 8 | 5.6 | 6.1 | 11.6 | 9.3 |
| 29 | M. H. | 29 | F | 425 | 430 | 12.1 | 12.3 | 39.5 | 40.0 | 14,000 | 5,500 | 25 | 15 | 10 | 10 | 5.6 | 5.5 | 11.6 | 11.3 |
| 30 | Y. K. | 33 | F | 455 | 453 | 14.3 | 14.3 | 39.5 | 38.5 | 10,100 | 4,300 | 35 | 30 | 20 | 21 | 6.8 | 6.5 | 15.1 | 11.3 |

内服に変更，7月17日より再発のため T-3262 150 mg，1日2回5日間内服に変更した。4日にて症状は消失し有効と判定した。7月23日，胆嚢摘出術を施行したが，胆嚢胆汁の培養は陰性であったが，中等量の白血球を認めた。T-3262 による副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 6. 竹○ソ○，58歳，女，体重 50.0 kg

急性胆嚢炎として他医により CMZ 治療を施行していたが，昭和62年8月20日，胆石により手術をすすめられて来院，入院時軽度の筋性防禦，圧痛があり急性胆嚢炎として T-3262 450 mg/3 を7日間食後投与した。8月19日の ERCP にて少量の *E. coli* を得たが，T-3262 の MIC は 10^6 cells/ml で $0.025 \mu\text{g/ml}$ であった。4日にて症状は消失，有効と判定した。8月31日，胆嚢摘出術を施行したが，この際の胆嚢胆汁の菌培養は陰性で中等量の白血球を認めた。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 7. 佐○ス○，68歳，女，体重 53.5 kg

昭和62年8月20日，胆石を発見されて入院する。CPZ 4g/2 にて治療していたが，下痢のため中止し8月24日より T-3262 450 mg/3 内服を7日間施行する。4日にて症状消失し有効と判定する。9月1日，胆嚢摘出術を施行したが，胆嚢は白色胆汁が充満しており，菌培養は陰性であったが多数の白血球を認めた。副作用はなく，T-3262 投与前 GOT 59，GPT 39 と軽度の肝機能低下を認めたが，投与後は正常値に回復した。

症例 8. 岩○伯○，70歳，男，体重 61.0 kg

高血圧症にて内科医院にて治療中，胆石を発見され，更に胃精検にて胃幽門部の癌が発見され，昭和62年9月24日入院した。入院時軽度の右上腹部圧痛，筋性防禦があり，胆嚢炎併発として T-3262 300 mg/2 内服を5日間施行した。3日にて症状は略消失し有効と判定した。10月1日手術を施行し，Billroth I 法による胃切除を施行するとともに，胆嚢摘出術を併施した。胆嚢胆汁の培養は陰性で，少数の白血球を認めた。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 9. 田○良○，72歳，男，体重 67.0 kg

昭和62年2月より糖尿病にて治療中，9月10日右上腹部痛が現れ，11日内科に入院する。cefazolin (CEZ) 2g，1日2回点滴静注により治療し，一時軽快したが，9月28日 ERCP による胆汁の培養により少量の *K. pneumoniae* を得た。T-3262 の MIC は 10^6 cells/ml で $0.05 \mu\text{g/ml}$ をしめた。10月2日，右上腹部圧痛，筋性防禦が現れ，再発として T-3262 450 mg/3 内服を5日間施行した。3日にて症状は略消失し，有効と判定した。10月8日，胆嚢摘出術を施行した。胆嚢胆汁の培養

は菌陰性で中等量の白血球を認めた。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

2) 肛門周囲炎，膿瘍

Table 2 に肛門周囲部の感染性炎症疾患をしめした。全例外来通院にて治療し，3例には切開排膿を併用したが，T-3262 内服により2例に著効，2例に有効の成績を認めた。

以下症例について略記する。

症例 10. 山○や○，16歳，女，体重 50.0 kg

昭和61年11月23日より肛門部の発赤腫脹，圧痛があり，11月25日受診した。切開排膿を施行し T-3262 150 mg，1日3回食後内服を7日間投与した。膿より起炎菌として多量の *E. coli* および *Enterococcus faecalis* を認めた。T-3262 の MIC は 10^6 cells/ml にて 0.025 および $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。6日後の分泌液の培養では起炎菌は消失した。排膿は2日にて消失し，臨床効果は著効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 11. 田○昭○，19歳，男，体重 60.0 kg

昭和62年3月15日より肛門周囲の発赤，腫脹があり，圧痛が強くなって3月23日受診し，穿刺によって膿汁を証明し切開を施行した。3月24日より T-3262 150 mg，1日2回7日間朝夕食後内服せしめた。3月24日の膿の培養により中等量の *Propionibacterium granulosum* を認めた。T-3262 の MIC は 10^6 cells/ml で $0.78 \mu\text{g/ml}$ をしめた。3日後の3月27日の分泌液の培養では少量の *Staphylococcus saprophyticus* を得た。T-3262 の MIC は 10^6 cells/ml にて $0.05 \mu\text{g/ml}$ をしめた。T-3262 内服後1日にて排膿は停止し，症状も軽快したので著効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 12. 真○陸○，19歳，女，体重 53.0 kg

前日より肛門部痛があり，昭和62年6月5日初診，肛門周囲9時の部に発赤腫脹があり，穿刺にて少量の排膿があり，T-3262 150 mg，1日3回5日間食後投与した。膿の培養により多量の *E. coli* を得た。T-3262 の MIC は 10^6 cells/ml にて $0.05 \mu\text{g/ml}$ をしめた。特に切開等の処置は加えず，1日にて排膿は消失，4日にて症状軽快し有効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

症例 13. 木○彰○，35歳，男，体重 57.0 kg

前日より肛門部痛があり，昭和62年8月4日初診，肛門周囲3時の部に発赤，腫脹があり，穿刺により少量の排膿があり，切開排膿し，ドレナージを施行した。膿の培養により大量の *E. coli* と *E. faecalis* を得た。T-3262 の MIC は 10^6 cells/ml にて 0.05 および 0.78

μg/mlであった。T-3262 150 mg, 1日3回5日間食後内服せしめた。4日にて症状消失し、菌も陰性となり有効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

3) 皮膚および軟部組織感染症

Table 3-1およびTable 3-2に11例の皮膚、軟部組織感染症に対するT-3262の効果をしめた。1例を除く10例より起炎菌を分離したが、うち3例は複数菌感染であった。計14株のうち*S. aureus*は6株をしめたが、T-3262のMICは 10^8 cells/mlにて0.05 μg/mlを認めた。その他の*Staphylococcus*属は*S. simulans* (T-3262のMIC, 10^6 cells/mlにて0.1 μg/ml) 1株, *S. auricularis* (MIC 0.39 μg/ml) 1株, *S. saprophyticus* (MIC 0.2 μg/ml) 1株, *S. epidermidis* (MIC 0.2 μg/ml) 1株, 計4株であった。グラム陰性菌では*Serratia marcescens* (MIC 3.13 μg/ml) 1株, *Pseudomonas cepacia* (MIC 1.56 μg/ml) 1株の2株が分離された。他に嫌気性菌の*Bacteroides bivius* (MIC 3.13 μg/ml) の1株さらに*Candida* 1株が認められた。これらの菌はT-3262の使用後全株が消失している。臨床効果は著効5例, 有効4例, やや有効1例, 無効1例であった。全例において副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

以下一部の興味ある症例について略記する。

症例 14. 清○鎮○, 74歳, 女, 体重 58.0 kg

昭和53年頃より両下肢静脈瘤による下腿潰瘍の形成があり、軽快増悪をくりかえしている。昭和58年より週2~3回の通院により創部生理食塩液洗浄、軟膏治療を施行していたが、昭和61年11月7日より創感染による排膿、分泌物の増加のためT-3262 150 mg, 1日3回10日間食後内服を施行した。分泌物の培養により少量の*Torulopsis candida* が分離された。T-3262使用後分泌物のやや減少を認めたが消失せず無効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

症例 15. 氏○俊○, 58歳, 男, 体重 65.0 kg

昭和56年11月22日、突然激痛とともに両下肢の麻痺とチアノーゼが現れ、肝機能高度障害を合併して入院した。両下腿巨大潰瘍と両脛骨筋の壊死となり、腹部大動脈腎下部の強い狭窄があり、骨盤、下肢の血行障害を認めた。両下腿より大量の排膿が持続したが、昭和59年退院後、通院にて両下腿潰瘍の洗浄、排膿の増加時に抗生剤の投与を施行していた。昭和61年11月10日、排膿の増加を認め、T-3262 150 mg, 1日3回10日間食後内服せしめた。膿の培養により中等量の*S. marcescens* (T-3262のMICが 10^6 cells/mlにて3.13 μg/ml)、少量の*Staphylococcus simulans* (MIC 0.1 μg/ml) が分

離された。T-3262内服後排膿は次第に減少し、5日後も排膿が少量持続し、10日後菌培養も陰性となった。やや有効と判定した。T-3262投与前 GOT 45, GPT 60とやや上昇していたが、投与後は正常値となり、特に副作用は認められなかった。

症例 17. 新○福○, 23歳, 女, 体重 50.0 kg

昭和61年11月15日、右小指基部に切創を受け、他医にて縫合を施行、CCL 250 mg, 1日3回内服投与を受けていたが11月17日、創感染を合併して受診した。一部抜糸して排膿し、膿の培養により中等量の*S. aureus* (MIC 0.05 μg/ml)、少量の*P. cepacia* (MIC 1.56 μg/ml) および*S. saprophyticus* (MIC 0.2 μg/ml) を分離した。T-3262 150 mg, 1日3回6日間食後内服せしめ3日にて症状および菌も消失し著効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 22. 森○静○, 54歳, 女, 体重 58.0 kg

昭和62年4月19日、右大腿部の発赤、疼痛、腫脹があり、切開、排膿、ドレナージを施行、CCL 250 mg, 1日3回内服せしめた。一時排膿は減少せるも再発し、排膿増量したため4月27日より入院しCMZ 2 g, 1日2回の点滴静注を施行した。一時排膿は減少したが再度悪化し排膿が増加した。膿の培養により penicillinase を有する*S. aureus* を中等量分離した。5月2日よりT-3262 150 mg, 1日3回7日間食後内服せしめた。2日にて排膿は著明に減少し菌も陰性化し著効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

4) 急性乳腺炎

Table 4に6例の急性乳腺炎に対するT-3262の効果をしめた。症例30の1例を除いて、全例授乳中の患者であるが、授乳を中止し切開排膿、ドレナージを併用した。起炎菌として全例より*S. aureus* が分離されたが、うち症例25, 27~29の4例で penicillinase が陽性であった。全株においてT-3262のMICは 10^6 cells/mlにて0.05 μg/mlであった。T-3262の投与は1回150 mg, 症例30のみは1日2回、他は1日3回で投与日数は5~8日であった。臨床効果は著効2例, 有効4例を認めた。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

一部の症例について略記する。

症例 26. 中○恵○, 30歳, 女, 体重 47.0 kg

昭和61年11月30日、初産分娩し授乳していたが、12月15日、右乳の発赤疼痛あり、CCL 750 mg 投与により一時軽快したが、昭和62年1月5日より再発し、切開を加えらるとともにSCE 2174 600 mg 投与を受けるも軽快せず、1月8日よりT-3262 150 mg, 1日3回8日間の食後内服投与をおこなった。起炎菌として*S. aureus*

(MIC 0.05 $\mu\text{g/ml}$) を得たが 2 日にて排膿は著明に減少したが 6 日後まで少量の排膿が持続せるために有効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

症例 27. 森〇直〇, 29 歳, 女, 体重 49.0 kg

昭和 62 年 1 月 9 日, 初産分娩, 両側の乳頭陥没のため授乳は困難であった。3 月 14 日, 左乳房の発赤, 腫脹があり CCL 750 mg 投与を受けるも軽快せず, 3 月 16 日より T-3262 150 mg, 1 日 3 回 7 日間食後内服投与, 乳房の穿刺により排膿せるも排膿不良のため 3 月 17 日切開排膿ドレナージを施行, 2 日にて排膿著明に減少し著効と判定した。膿の培養により多量の penicillinase 陽性の *S. aureus* (MIC 0.05 $\mu\text{g/ml}$) を得たが 2 日後の分泌物の培養は陰性で起炎菌の消失を認めた。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 28. 本〇由〇, 29 歳, 女, 体重 48.0 kg

昭和 62 年 4 月 15 日, 第 2 回の分娩後授乳していたが, 4 月 30 日より発熱左乳房の疼痛腫脹があり, 婦人科にて CCL 750 mg 投与を受けるも軽快せず, 5 月 2 日, 外科受診, 切開ドレナージを施行, 下熱せるも排膿著明にて, 5 月 4 日より T-3262 150 mg, 1 日 3 回 5 日間食後内服投与を施行した。起炎菌として penicillinase 陽性の *S. aureus* (MIC 0.05 $\mu\text{g/ml}$) を得たが, 3 日にて排膿停止し, 菌の培養も陰性となり有効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 30. 黒〇由〇, 33 歳, 女, 体重 63.0 kg

未婚患者であるが, 右側陥没乳頭があり, 昭和 62 年 8 月 16 日頃より右乳内下部に腫瘤を触知し圧痛を訴う。8 月 19 日初診, 発赤疼痛腫脹があり, 超音波診断にて腫瘍形成を認め, 穿刺にて 15 ml の排膿があり, T-3262 150 mg, 1 日 2 回 5 日間の食後内服投与を施行する。起炎菌として膿汁の培養により *S. aureus* (MIC 0.05 $\mu\text{g/ml}$) を得たが 1 日にて排膿陰性となり, 3 日にて症状消失し著効と判定する。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

5) 臨床効果検討例のまとめ

新経口合成抗菌剤 T-3262 により, 胆道系感染症 9 例, 肛門周囲の感染症 4 例, 皮膚および軟部組織感染症 11 例, 急性乳腺炎 6 例, 計 30 例に対して 1 回 150 mg, 1 日 2~3 回の食後内服により 5~11 日間投与して治療をおこなった。

起炎菌として 25 例より 31 株を得たが, グラム陽性球菌群は *S. aureus* 12 株を始めとして, *Staphylococcus* 属 4 株, *E. faecalis* 2 株を含め, 計 18 株を認めた。グラム陰性桿菌群では *E. coli* 7 株を始め, *K. pneumoniae* 2 株, *S. marcescens* および *P. cepacia* 各 1

株, 計 11 株を認めた。嫌気性菌は *B. bivius* 1 株, *P. granulorum* 1 株であったが他に *candida* 1 株を認めた。T-3262 の MIC は一部を除いて 0.025~3.13 $\mu\text{g/ml}$ をしめし, 大部分は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。これらの全株は T-3262 の投与により除菌消失された。

臨床効果は著効 10 例, 有効 18 例, やや有効 1 例, 無効 1 例で有効以上 93.3% の好成績であった。

副作用として, アレルギー, 消化器系症状, 循環器系, 呼吸器系, 泌尿器系等の副作用は認められず, また Table 6 にしめす如く, 本剤によると思われる臨床検査値の異常も認められなかった。また症例 3, 7, 15 および 24 にみられる如く, GOT, GPT 等の上昇例においても特に悪化した症例は認められなかった。

2. T-3262 の乳汁および膿汁内濃度

急性乳腺炎の症例のうち症例 26~28 の 3 例において膿汁および正常乳汁への移行濃度の測定結果を Table 5 にしめた。全例外来通院例であり, T-3262 の投与は 1 回 150 mg, 1 日 3 回食後内服にて施行したが, 外来診療時内服後約 90 分に試料を採取した。試料の採取は経日的に施行した。直径 6 mm の paper disc による試料の採取はなるべく 2~3 枚を作製し, 測定時に平均をとるように心掛けた。また 1 例において同時に末梢血を採取し血中濃度を検索して参考とした。

乳汁を混じた膿汁内の T-3262 濃度は 0.05~1.64 $\mu\text{g/ml}$ (平均 0.78 \pm 0.55 $\mu\text{g/ml}$) を認め, 正常乳汁内濃度の 0.15~0.68 $\mu\text{g/ml}$ (平均 0.31 \pm 0.21 $\mu\text{g/ml}$) よりも高濃度をしめた。症例 27 にて同時に測定した血中濃度は 0.84 $\mu\text{g/ml}$ であった。この濃度は, これらの患者より分離された起炎菌 *S. aureus* に対する T-3262 の MIC 0.05 $\mu\text{g/ml}$ よりも高濃度をしめた。

III. 考 按

細菌性感染症に対する抗生剤の使用において, 起炎菌を検索し, 有効性を有する薬剤を選択して使用することは理想的であるが, 起炎菌および感受性を検索する時間的余裕のないことも多く, むしろ, 比較的出現することの多い起炎菌を想定して治療を開始せねばならぬことが, 临床上通常のことといえる。したがって使用し易い有用な抗生剤は, 幅広い抗菌スペクトラムと, 少量で有効性を発揮する強い抗菌力, 高投与量が可能な高い安全性を兼ね備えた薬剤ということになる。

内服用抗生剤は, 注射剤特に静注剤に比べて, 体内吸収の面では不利であるが, 一部の重症例を除き, 特に外来症例では手軽に投与が可能であり, 又, 数回にわたり内服させることにより, 高濃度には至らなくても, 持続的に血中濃度を維持することが可能であり, 重篤なアレルギー反応を示すことが少ない反面, 食欲不振, 嘔吐,

下痢等の消化器障害を起こす欠点があると言える。

近年開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤は、グラム陽性、陰性両菌種におよぶ広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、とくにグラム陰性菌に対する抗菌力が強い。ほかの系統の抗菌剤とは交差耐性をしめさない。また組織移行性が良好である。Rプラスミドによる耐性伝達が認められず、プラスミドの伝達阻害作用や脱落誘起作用も報告されている。この抗菌剤の作用は細菌のDNA複製を特異的に阻害し、分子レベルにおける作用点はDNAジャイレースというDNAをスーパーコイル化する酵素であって、このDNAジャイレースは細菌の生存に必須の酵素であるが、動物細胞の如き真核細胞に存在する同様の酵素に対しては酵素活性を阻害せず、これがこの抗菌剤の選択毒性の理由とされている⁵⁾。

一方ピリドンカルボン酸系抗菌剤の問題点は、中枢性の副作用で、薬剤によっては注意を要することがある。幼若動物における関節発育障害作用があり、小児への応用が原則として中止されている原因である。またテオフィリンとの相互作用も認められるとされている。

近年におけるcephem系抗生剤の進歩、発達普及は目ざましく、とくに第三世代と呼ばれるcephem系注射用抗生剤が広く使用されるようになり、このものはグラム陽性球菌とくに*S. aureus*に対する抗菌力がペニシリン系抗生剤、第一、第二世代のcephem剤に比して弱いことより起炎菌の様相も変わりつつあり、とくにメチシリン・セフェム耐性ブドウ球菌(methicillin and cephem-resistant *S. aureus*; MRSA)の増加が指摘されMRSAとの他種の菌の混合感染が問題となりつつある。MRSAに対してはピリドンカルボン酸系抗菌剤の有用性が期待されるようになって来た⁶⁾。

T-3262は富山化学工業株式会社総合研究所で開発合成された新規なpyridonecarboxylic acid誘導体であり、幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する内服合成抗菌剤である。

本剤は殺菌的に作用し、グラム陽性菌から緑膿菌、セラチアを含むグラム陰性桿菌、嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し、とくに*S. aureus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*などのグラム陽性菌、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、*Peptostreptococcus*, *B. fragilis*など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しめす。さらに種々の薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力をしめす薬剤である。MRSAに対しても臨床分離菌株にて100% MICは0.78 µg/mlをしめし90% MICでも0.2 µg/mlの強い抗菌力をしめしている。臨床分離株における90% MICは10⁶ cells/mlにて*S. aureus* 0.1 µg/ml, *E. coli* 0.2 µg/ml, *K. pneu-*

moniae 0.1 µg/ml, *H. influenzae* 0.025 µg/ml 以下, *E. faecalis* 0.78 µg/ml, *P. aeruginosa* 1.56 µg/ml, *B. fragilis* 0.78 µg/ml, *S. marcescens* 3.13 µg/mlと報告されている⁵⁾。

空腹時よりも食後内服の方が吸収は良好で、150 mg食後内服の血中濃度はC_{max}が0.55 µg/ml, T_{max}は1.90 hr, T_{1/2}が4.56 hr, AUCは4.83 µg·hr/mlである。蛋白結合率はヒトで37.4%である。尿中排泄率は12時間で42.8%である。本剤は神経系とくに中枢神経系の副作用が極めて少ない安全性の高い薬剤である⁵⁾。

一般に感染症の治療における薬剤の選択に当たっては、起炎菌に抗菌性を有する薬剤を選ぶことは勿論であるが、感染病巣への移行が良好な薬剤を選ぶことが基準とされている。胆道系感染症に対しては、総胆管胆汁への移行が良好な薬剤が有用であるとされている⁷⁻¹⁰⁾。ピリドンカルボン酸系抗菌剤の胆汁移行は、βラクタム系内服抗生剤に比して投与量も少ないために必ずしも良好とは言えないが、T-3262の新薬シンポジウムの報告によれば、血中濃度の2~4倍の移行をしめすとされている。T-3262 150 mg内服後4~6時間で1.0~2.0 µg/mlの総胆管胆汁移行を認め、0.2~3.0 µg/gの胆嚢壁移行をしめしている。胆道系感染症に多く認められる起炎菌の*E. coli*, *K. pneumoniae*に対するT-3262の10⁶ cells/mlでの90% MICは0.1~0.2 µg/mlであるから、今回の検索における胆道系感染症の有効性が極めて良好であったのは当然であるといえる。乳腺炎に対しては、乳汁移行の良好な薬剤が有用であるとされ、一般にはマクロライド系の抗生剤が多く使用されている。近年乳腺炎の起炎菌にも薬剤耐性ブドウ球菌が多く認められるようになり、この対策が問題となって来た。Table 5にしめす如く、T-3262の正常乳汁内濃度は0.31±0.21 µg/mlをしめし、膿汁内濃度は0.78±0.55 µg/mlと高濃度を認めた。これらの濃度は起炎菌である*S. aureus*に対するT-3262のMICの0.05 µg/mlを大幅に上廻っており、T-3262の感染病巣に対する移行性のよさをしめしたのと言えよう。しかしピリドンカルボン酸系抗菌剤は、乳児に対する副作用の関節発育障害があるため、乳腺炎においては授乳を中止すべきであると言える。我々の症例でも全例授乳は中止して投与し臨床効果を検討している。

左乳腺症の1例に於いて、左乳腫瘍の試験切除に際して、術後30分にT-3262 150 mgを頓用せしめ、術中摘出した皮膚および皮下脂肪のT-3262濃度を検索した。皮膚内濃度は0.2 µg/g以下をしめし、皮下脂肪内濃度は0.1 µg/g以下であった。この数値は投与後30

分の数値であり、時間の経過により移行はもっと良好となるものと考えられる。T-3262 新薬シンポジウムの報告では 100 分後以降では 0.25~1.6 $\mu\text{g/g}$ の移行を認めている。

皮膚、軟部組織感染症のうち、症例 14 の両下肢静脈瘤による左下腿潰瘍感染症では本剤の効果は無効であった。起炎菌として T-3262 の無効な *candida* が分離された他に、下腿の血行障害があり、薬剤の移行が不良なことが一つの原因であると推定される。しかしこの原因菌は投与中に消失し、培養も陰性となった。一方症例 15 は、腹部大動脈の狭窄および閉塞による両下腿の巨大潰瘍感染の症例であるが、T-3262 の臨床効果はやや有効と判定された。起炎菌として分離された *S. marcescens* および *S. simulans* は、T-3262 使用後減少および消失を認めた。しかし排膿が続きやや有効となったわけであるが、この患者は下肢の血行障害が著明であり、このために薬剤の移行が不十分であったと考えられる。その他の症例においては血行障害もなく、有効以上の良好な成績を認めている。

肛門部の炎症性感染症疾患においては少数例であったが全例有効以上の成績を認めた。

副作用としてアレルギー、消化器症状、その他の特異なる症状はなく、Table 6 にしめす如く本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

したがって本剤は、胆道系感染症、皮膚、軟部組織感染症、肛門周囲膿瘍、急性乳腺炎等に使用して有用な薬剤の一つであるといえる。

文 献

- 1) 上田 泰, 眞下啓明編: 今日の化学療法, 合成抗菌剤 (塩田憲三), 352~361 頁, ライフサイエンス社, 1980
- 2) 清水喜八郎他編: 抗生物質療法, 各種抗生剤の種類と特徴 3, テトラサイクリン, マクロライド, ビリドンカルボン酸系剤 (松本文夫), 日本医師会雑誌 94 (8): 111~119, 1985
- 3) 石神襄次, 松本文夫編: 感染症治療指針 '87, ビリドンカルボン酸系抗菌剤開発の動向 (清水富尚), 20~29 頁, スタンダード・マッキンタイヤ社, 1987
- 4) T-3262 概要, 富山化学工業株式会社, 1985
- 5) 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
- 6) 横田 健, 松本慶蔵編: MRSA 感染症, MRSA の耐性機構をめぐって (横田 健) 1-11, ライフサイエンス社, 1986
- 7) NAKAMURA T, HASHIMOTO I, SAWADA Y, MIKAMI J, BEKKI E: Dibekacin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 26 : 377~378, 1978
- 8) NAKAMURA T, HASHIMOTO I, SAWADA Y, MIKAMI J, BEKKI E: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 27 (Suppl. 4) : 202~205, 1979
- 9) NAKAMURA T, HASHIMOTO I, SAWADA Y, MIKAMI J, NAKANISHI M, KASAI Y, SAHASHI Y: Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. *Current Chemoth. Inf. Dis., Proc. 11 th ICC and 19 th ICAAC, Amer. Soc. Microb., Vol. I : 236~238, Oct. 1~5, 1979 (Boston)*
- 10) NAKAMURA T, HASHIMOTO I, SAWADA Y, MIKAMI J, BEKKI E, HIRASAWA S, ABE H, WATANABE Y: Cefoperazone concentration in bile and gall bladder wall after intravenous administration. *Antimicrob. Agents and Chemoth.* 18 : 980~982, 1980
- 11) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄: Cefoperazone の人組織内濃度について (特に組織内動態について)。 *Chemotherapy* 29 : 637~645, 1981
- 12) HASHIMOTO I, SAWADA Y, NAKAMURA T, MIKAMI J, BEKKI E, FUJITA H, SAITOH M, NISHINDAI H, NAKANISHI Y, KASAI Y: Cefmenoxime concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. *Current Chemoth. & Immunoth. Proc. 12 th ICC, Amer. Soc. Microb. Vol. I : 358~360, July 19~24, 1981 (Florence)*
- 13) NAKAMURA T, HASHIMOTO I, SAWADA Y, MIKAMI J, BEKKI E, FUJITA H, SAITOH M, NISHINDAI H, NAKANISHI Y, KASAI Y: Dibekacin concentration in infected tissues from patients after intramuscular injection and intravenous drip infusion. *Current Chemoth. & Immunoth. Proc. 12 th ICC, Amer. Soc. Microb. Vol. II : 815~817, July 19~24, 1981 (Florence)*
- 14) BEKKI E, SAITOH M, TSUJISAKI M, SAWADA Y, HASHIMOTO I, NAKAMURA T, MIKAMI J: Ceftazidime concentration in infected tissues and body fluids from patients following intravenous administration. *Proc. 13 th Internat. Congr. Chemoth. Part 101, PS 4.2/4~9, Aug. 28-Sept. 2, 1993 (Vienna)*
- 15) NAKAMURA T, HASHIMOTO I, SAWADA Y, MIKAMI J, SAITOH M, BEKKI E, TSUJISAKI M: Tissue concentration and clinical efficacy of MT-141 on acute peritonitis and biliary tract infection following intravenous administration. *Proc. 13 th Internat. Congr. Chemoth. Pat 58, SE 4.2/5~6, Aug. 28-Sept.*

- 2, 1983 (Vienna)
- 16) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 戸次英一, 齊藤美知子, 吉本正典, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一: AT-2266 の基礎的・臨床的研究 (臨床効果と組織内濃度), *Chemotherapy* 32 (Suppl 3): 936~948, 1984

CLINICAL STUDIES ON T-3262 IN THE SURGICAL FIELD

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO and YASUO SAWADA

Department of Surgery, Tenshi General Hospital
(Franciscan Missionaries of Mary)

Kita 12, Higashi 3-31, Higashi-ku, Sapporo-shi 065, Japan

KUKIO SHIMIZU

Department of Surgery, Hokuoh Hospital

T-3262, a newly synthesized antimicrobial drug for oral administration, derived from pyridone-carboxylic acid, has a broad spectrum of antibacterial activity against various species, including *Enterococcus faecalis* and *Pseudomonas aeruginosa*. It was administered orally in a dose of 150 mg 2 or 3 times a day for 5-11 days to 30 patients with surgical infections. They were 9 cases of biliary tract infection, 4 of proctitis and periproctal abscess, 11 of skin and soft tissue infection and 6 of acute mastitis. The clinical response was rated excellent in 10 cases, good in 18, fair in 1 and poor in 1, the efficacy rate being 93.3%. No adverse effects were observed.

Thirty-one strains of organisms were isolated from 25 cases. They included 12 strains of *Staphylococcus aureus*, 4 of the *Staphylococcus* group, 2 of *E. faecalis*, 7 of *Escherichia coli*, 2 of *Klebsiella pneumoniae* and 1 each of *Serratia marcescens*, *Pseudomonas cepacia*, *Bacteroides bivius* and *Propionibacterium granulosum*. The MICs of T-3262 were 0.025-3.13 $\mu\text{g/ml}$ with an inoculum size of 10^6 cells/ml.

In 3 cases, T-3262 concentrations in purulent milk and healthy milk were measured by paper disc bioassay with *E. coli* Kp as the test organism. The T-3262 concentration ranged from 0.15-0.68 $\mu\text{g/ml}$ (mean $0.31 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$) in healthy milk 90 min after 150 mg p.o. and from 0.05-1.64 $\mu\text{g/ml}$ (mean $0.78 \pm 0.55 \mu\text{g/ml}$) in purulent milk. T-3262 concentration in purulent milk was higher than in healthy milk and was also higher than the MICs of T-3262 against isolated organisms.

In conclusion, We consider T-3262 a very useful drug against surgical infections.