

外科領域における T-3262 の基礎的・臨床的検討

由良二郎・品川長夫・水野 章・真下啓二・保里恵一

名古屋市立大学医学部第一外科*

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である T-3262 について基礎的・臨床的検討を行い、以下の結論を得た。

1) 臨床使用成績：皮膚および軟部組織感染症および胆道感染症 47 例に投与し、その臨床効果と安全性などについて検討した。判定不能例 1 例を除いた。全体の臨床効果は著効 10 例、有効 29 例、やや有効 5 例、無効 2 例であり、有効率は 84.8% であった。細菌学的効果は消失 30 例、減少 3 例、不変 1 例、菌交代 1 例および不明 11 例で、消失率は 88.6% であった。

自覚的副作用として、1 例に軽度の頭重感が認められた。臨床検査値異常は 4 例に認められた。白血球減少、単球の増加の各 1 例および肝機能異常の 2 例であった。

2) 抗菌力：外科病巣から分離された *Staphylococcus aureus* に対する本剤の抗菌力は MIC ピーク値を 0.1 $\mu\text{g/ml}$ に有し、*Escherichia coli* に対する抗菌力は MIC ピーク値を 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下に有し、*Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌力は 20 株すべてが 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、いずれも優れた抗菌活性を示した。

3) 胆汁中移行：14 例に本剤 150 mg または 300 mg を食後経口投与し胆汁中移行を測定した。また 3 例においてはオフロキサシオンとクロスオーバー法で検討した。150 mg 投与 13 例の胆汁中濃度の平均値の最高胆汁中濃度は 1.32 $\mu\text{g/ml}$ 、最高濃度到達時間は 5 時間で半減期は 8.0 時間であった。

Key words : T-3262, ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤, 皮膚軟部組織感染症, 抗菌力, 胆汁中移行

T-3262 は 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る、新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である。グラム陽性菌をはじめグラム陰性菌および嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し、殺菌的に作用する経口用の抗菌剤で、化学構造式(base)は Fig. 1 の如くであり、その代謝産物には T-3262 抱合体、T-3262 A 体および B 体とそれらの抱合体がある。

本剤は急性、亜急性の毒性試験、生殖試験、抗原性試験、変異原性試験等の結果、特に異常な作用は認められ

ず、安全性が確認されている¹⁾。我々は本剤の外科領域における基礎的・臨床的検討を行ない、また 14 例の胆石症術後症例において胆汁中移行を検討した。

I. 対象と方法

1. 臨床的検討

対象症例は 15 歳から 90 歳(平均 52.5 歳)までの男性 23 例、女性 24 例の 47 例であり、疾患の内訳は感染性粉瘤 15 例、癰 7 例、皮下膿瘍 6 例、肛門膿瘍 5 例、癰疽 4 例、蜂巣炎 2 例、創感染 1 例、乳腺炎 1 例、膈炎 1 例、化膿性汗腺炎 1 例、胆嚢炎 2 例、胆管炎 2 例であった (Table 1)。投与方法は 1 回 150 mg、1 日 2 回食後投与が 24 例、1 日 3 回投与が 23 例であり、投与日数は最短 4 日より最長 14 日(平均投与日数 7.96 日)であり、総投与量は 1.2 g より 6.3 g(平均総投与量 2.99 g)であった。

臨床効果の判定は原則として教室の判定基準によった。すなわち、著効は本剤投与 3 日で主要症状の 2/3 以上が消失または改善したもの、有効とは投与 5 日で主要

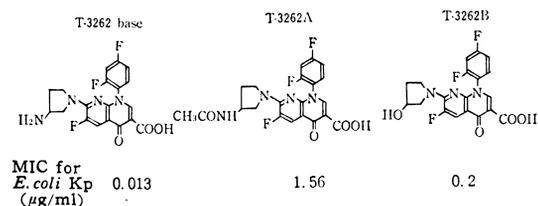


Fig. 1. T-3262 base and its metabolites.

Table 1-1. Clinical results of T-3262 therapy

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Region)	Underlying disease	Severity	Organisms	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Dosis (mg \times times/day \times days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Abnormal laboratory findings	Adverse reactions
1	67 M	Infected atheroma (back)	(-)	Moderate	<i>S. hominis</i> <i>P. magnus</i> ↓ (-)	0.05 0.78	150 \times 3 \times 14	6.3	Excellent	Eradicated	Unknown	(-)
2	31 M	Infected atheroma (r-thigh)	(-)	Mild	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.05	150 \times 3 \times 7	3.15	Good	Eradicated	Unknown	(-)
3	41 M	Infected atheroma (back)	(-)	Mild	<i>P. asaccharolyticus</i> ↓ (-)	0.78	150 \times 3 \times 7	3.15	Good	Eradicated	WBC (7,100 \rightarrow 3,500)	(-)
4	70 M	Infected atheroma (back)	Hypertension Chronic hepatitis	Moderate	<i>S. aureus</i> <i>P. magnus</i> ↓ (-)	0.1 0.1	150 \times 2 \times 14	4.2	Fair	Eradicated	(-)	(-)
5	45 M	Infected atheroma (buttocks)	Cancer of vermiform appendix	Severe	<i>S. hominis</i> ↓ (-)	0.2	150 \times 2 \times 8	2.4	Excellent	Eradicated	Mono. (2% \rightarrow 12%)	(-)
6	42 M	Infected atheroma (l-inguen)	(-)	Moderate	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i> <i>P. magnus</i> ↓ <i>P. acnes</i>	0.1 1.56 0.1 0.78	150 \times 2 \times 7	2.1	Good	Reduced	(-)	(-)
7	37 F	Infected atheroma (r-axilla)	(-)	Mild	<i>B. asaccharolyticus</i> ↓ NT	NT	150 \times 2 \times 8	2.4	Excellent	Unknown	(-)	(-)
8	15 F	Infected atheroma (l-neck)	(-)	Moderate	(-) ↓ NT		150 \times 2 \times 7	2.1	Good	Unknown	(-)	(-)

* MIC: 10^6 cells/ml

Table 1-2. Clinical results of T-3262 therapy

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Region)	Underlying disease	Severity	Organisms	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Dosis (mg \times times/day \times days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Abnormal laboratory findings	Adverse reactions
9 A. I.	82 M	Infected atheroma (l-bosom)	(-)	Moderate	<i>P. magnus</i> ↓ (-)	0.39	150 \times 2 \times 7	2.1	Good	Eradicated	(-)	(-)
10 M. T.	57 F	Infected atheroma (l-axilla)	(-)	Moderate	<i>S. epidermidis</i> <i>P. magnus</i> ↓ (-)	0.1 0.1	150 \times 2 \times 7	2.1	Excellent	Eradicated	Unknown	(-)
11 Y. Y.	73 F	Infected atheroma (back)	(-)	Severe	<i>P. magnus</i> ↓ NT	0.39	150 \times 3 \times 7	3.15	Poor	Unknown	Unknown	(-)
12 K. B.	26 F	Infected atheroma (r-axilla)	(-)	Mild	<i>P. magnus</i> ↓ (-)	0.1	150 \times 3 \times 7	3.15	Excellent	Eradicated	Unknown	(-)
13 Y. O.	56 F	Infected atheroma (back)	(-)	Mild	<i>S. epidermidis</i> <i>P. asaccharolyticus</i> ↓ (-)	0.05 0.39	150 \times 3 \times 10	4.5	Good	Eradicated	Unknown	(-)
14 M. O.	34 M	Infected atheroma (face)	(-)	Mild	<i>S. hominis</i> <i>P. magnus</i> ↓ (-)	0.05 0.39	150 \times 3 \times 7	3.15	Good	Eradicated	Unknown	(-)
15 K. D.	75 F	Infected atheroma (back)	(-)	Mild	<i>S. warneri</i> <i>Corynebacterium</i> sp. ↓ (-)	0.05 0.1	150 \times 3 \times 7	3.15	Good	Eradicated	(-)	Headache dull
16 N. K.	43 M	Furuncle (neck)	(-)	Mild	<i>P. tetradus</i> ↓ (-)	1.56	150 \times 3 \times 7	3.15	Good	Eradicated	(-)	(-)

* MIC : 10⁶ cells/ml

Table 1-3. Clinical results of T-3262 therapy

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Region)	Underlying disease	Severity	Organisms	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Dosis (mg \times times/day \times days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Abnormal laboratory findings	Adverse reactions
17	78 M	Furuncle (r-axilla)	Gastric cancer	Mild	<i>S. aureus</i> <i>P. acnes</i> ↓ (-)	0.025 0.78	150 \times 2 \times 7	2.1	Excellent	Eradicated	(-)	(-)
18	76 F	Furuncle (r-forearm and abdomen)	(-)	Moderate	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.05	150 \times 2 \times 14	4.2	Good	Eradicated	Unknown	(-)
19	58 M	Furuncle (abdomen)	(-)	Mild	(-) ↓ (-)		150 \times 2 \times 7	2.1	Good	Unknown	(-)	(-)
20	36 M	Furuncle (face)	(-)	Moderate	<i>S. intermedius</i> <i>P. acnes</i> ↓ (-)	0.39 0.78	150 \times 2 \times 7	2.1	Excellent	Eradicated	Unknown	(-)
21	62 F	Furuncle (buttocks)	(-)	Mild	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>P. magnus</i> ↓ (-)	0.05 0.39 0.39	150 \times 2 \times 7	2.1	Fair	Eradicated	(-)	(-)
22	51 F	Furuncle (lower abdomen)	(-)	Mild	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.05	150 \times 2 \times 7	2.1	Good	Eradicated	(-)	(-)
23	64 F	Abscess (l-back of head)	(-)	Moderate	<i>S. aureus</i> <i>P. acnes</i> ↓ (-)	0.05 0.39	150 \times 3 \times 7	3.15	Good	Eradicated	(-)	(-)

* MIC : 10^6 cells/ml

Table 1-4. Clinical results of T-3262 therapy

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Region)	Underlying disease	Severity	Organisms	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Dosis (mg \times times/day \times days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Abnormal laboratory findings	Adverse reactions
24 M. T.	71 F	Abscess (l-third toe)	Parkinson's disease Raynaud's disease	Moderate	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. magnus</i> ↓ (-)	0.05 0.05 0.39	150 \times 3 \times 7	3.15	Unknown	Unknown	(-)	(-)
25 H. T.	25 M	Abscess (l-waist)	(-)	Moderate	<i>S. warneri</i> ↓ <i>S. warneri</i> <i>S. saprophyticus</i>	0.1 0.05 0.025	150 \times 3 \times 9	4.05	Excellent	Persisted	(-)	(-)
26 F. I.	44 F	Abscess (abdomen)	(-)	Moderate	(-) ↓ NT		150 \times 3 \times 7	3.15	Good	Unknown	(-)	(-)
27 M. S.	45 F	Abscess (r-fourth toe)	(-)	Mild	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.05	150 \times 2 \times 7	2.1	Good	Eradicated	(-)	(-)
28 H. M.	30 M	Abscess (lower abdomen)	(-)	Mild	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.05	150 \times 3 \times 10	4.5	Good	Eradicated	(-)	(-)
29 M. M.	38 F	Periproctal abscess	(-)	Severe	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>E. cloacae</i> <i>C. freundii</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>B. fragilis</i> <i>P. asaccharolyticus</i> ↓ NT	0.05 0.05 0.05 0.05 12.5 0.78 1.56	150 \times 2 \times 9	2.7	Good	Unknown	(-)	(-)

* MIC: 10^8 cells/ml

Table 1-5. Clinical results of T-3262 therapy

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Region)	Underlying disease	Severity	Organisms	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Dosis (mg \times times/day \times days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Abnormal laboratory findings	Adverse reactions
30 K. A.	72 M	Periproctal abscess	(—)	Severe	<i>S. epidermidis</i>	≤ 0.025	150 \times 3 \times 8	3.6	Good	Reduced	(—)	(—)
					<i>S. capitis</i>	0.05						
					<i>E. faecalis</i>	0.2						
					<i>E. avium</i>	0.39						
					<i>Corynebacterium</i> sp. ↓ <i>E. faecalis</i>	≤ 0.025 0.78						
31 H. K.	62 M	Periproctal abscess	(—)	Moderate	<i>E. coli</i> ↓ (—)	0.05	150 \times 3 \times 9	4.05	Good	Eradicated	(—)	(—)
					<i>E. coli</i> <i>P. micros</i> ↓ (—)	0.025 0.78	150 \times 3 \times 8	3.6	Good	Eradicated	Unknown	(—)
33 M. Y.	37 F	Periproctal abscess	(—)	Moderate	<i>Corynebacterium</i> sp.	1.56	150 \times 3 \times 7	3.15	Good	Eradicated	(—)	(—)
					<i>E. coli</i>	0.05						
					<i>B. fragilis</i>	0.39						
					<i>Y. parvula</i> ↓ (—)	0.39						
34 K. F.	42 F	Felon (r-thumb)	(—)	Mild	<i>S. aureus</i> ↓ (—)	0.05	150 \times 3 \times 4	1.8	Good	Eradicated	(—)	(—)
					<i>S. equisimilis</i> ↓ (—)	0.2	150 \times 2 \times 7	2.1	Fair	Eradicated	(—)	(—)

* MIC : 10⁶ cells/ml

Table 1-6. Clinical results of T-3262 therapy

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Region)	Underlying disease	Severity	Organisms	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Dosis (mg \times times/day \times days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Abnormal laboratory findings	Adverse reactions
36 M. M.	49 F	Felon (1-ring finger)	(-)	Moderate	<i>S. aureus</i> <i>S. warneri</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> ↓ (-)	0.05 0.05 0.1 0.05	150 \times 2 \times 5	1.5	Excellent	Eradicated	Unknown	(-)
37 T. H.	63 F	Felon (1-ring finger)	(-)	Mild	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.05	150 \times 2 \times 4	1.2	Good	Eradicated	Unknown	(-)
38 A. O.	38 F	Phlegmon (r-foot)	(-)	Moderate	<i>S. epidermidis</i> <i>S. warneri</i> <i>S. auricularis</i> <i>P. magnus</i> ↓ (-)	0.05 0.05 0.05 0.39	150 \times 2 \times 7	2.1	Good	Eradicated	(-)	(-)
39 Y. S.	77 F	Phlegmon (face)	Cerebral infarction	Mild	NT ↓ NT		150 \times 2 \times 5	1.5	Excellent	Unknown	Unknown	(-)
40 O. K.	29 M	Postoperative wound infection	(-)	Moderate	(-) ↓ (-)		150 \times 3 \times 7	3.15	Good	Unknown	Unknown	(-)
41 T. H.	45 M	Omphalitis	(-)	Moderate	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>Moraxella</i> sp. <i>Corynebacterium</i> sp. <i>P. magnus</i> ↓ (-)	0.39 0.1 0.39 0.39	150 \times 3 \times 14	6.3	Fair	Eradicated	(-)	(-)

* MIC: 10^6 cells/ml

Table 1-7. Clinical results of T-3262 therapy

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Region)	Underlying disease	Severity	Organisms	MIC* ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Dosis (mg \times times/day \times days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Abnormal laboratory findings	Adverse reactions
42 K. K.	63 M	Hidradenitis (I-hip)	Diabetes mellitus	Moderate	<i>S. aureus</i> ↓ NT	0.05	150 \times 2 \times 7	2.1	Poor	Unknown	Unknown	(-)
43 S. U.	32 F	Mastitis (I-breast)	(-)	Moderate	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.05	150 \times 2 \times 14	4.2	Fair	Eradicated	(-)	(-)
44 S. T.	58 M	Acute cholecystitis	Diabetes mellitus	Moderate	NT ↓ NT		150 \times 2 \times 7	2.1	Good	Unknown	PLTS (31.2 \rightarrow 50.4 \rightarrow 56.9) GPT (45 \rightarrow 77 \rightarrow 57) ALP (244 \rightarrow 451 \rightarrow 260)	(-)
45 S. K.	90 F	Acute cholecystitis	Encephaloma malacia	Moderate	NT ↓ NT		150 \times 2 \times 7	2.1	Good	Unknown	(-)	(-)
46 K. S.	83 M	Cholangitis	Cholecholethiasis	Mild	<i>E. cloacae</i> ↓ <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	0.05 0.2 1.56	150 \times 3 \times 8	3.6	Good	Replaced	(-)	(-)

* MIC: 10^8 cells/ml

Table 1-3. Clinical results of T-3262 therapy

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Region)	Underlying disease	Severity	Organisms	MIC* ($\mu\text{g/ml}$)	Dosis (mg \times times/day \times days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Abnormal laboratory findings	Adverse reactions
47	42 M	Cholangitis	Intrahepatic cholithiasis	Severe	<i>A. hydrophila</i> <i>S. marcescens</i> <i>K. oxybca</i> <i>Clostridium</i> sp. <i>B. fragilis</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> ↓ <i>S. marcescens</i> <i>P. anaerobius</i>	0.013 0.2 0.025 0.78 0.78 0.39 0.013 0.78 0.78	150 \times 3 \times 10	4.5	Good	Reduced	GOT (83 \rightarrow 177 \rightarrow 205) GPT (95 \rightarrow 180 \rightarrow 262) γ -GTP (111 \rightarrow 233 \rightarrow 272) LAP (339 \rightarrow 517 \rightarrow 504) T-Bil (1.4 \rightarrow 2.4 \rightarrow 7.4) D-Bil (0.4 \rightarrow 1.2 \rightarrow 3.8)	(-)

* MIC : 10^6 cells/ml

Table 2. Background of patients

Age (y)	Male	Female	Total
0-19	0	1	1
20-29	2	1	3
30-39	4	5	9
40-49	6	4	10
50-59	3	3	6
60-69	3	4	7
70-79	3	5	8
80~	2	1	3
Total	23	24	47

症状の過半数が消失または改善したものの、やや有効とは投与7日で主要症状の過半数が消失または改善したものとし、無効とは7日以上投与しても症状の改善しないもの、あるいは症状が悪化したものとした。臨床検査値異常の判定は異常値から異常値に悪化した場合は、2倍以上の変動を取り上げ、正常値から異常値への変動は主治医の判断の基に、誤差範囲を除いた。

細菌学的効果判定では、原則として投与終了後に排膿が消失し、検体の採取できなかつたものは菌の陰性化した。

2. 抗菌力

当教室の外科病棟から分離された *Staphylococcus aureus* 10 株, *Escherichia coli* 20 株, *Klebsiella pneumoniae* 20 株について、本剤の抗菌力を MIC-2000 システムを用いたマイクロブイヨン希釈法により 10^8 個/ml 接種にて、その最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定し検討した。

3. 胆汁中移行

胆石症および胆管炎術後の総胆管 T-チューブドレナージ施行症例 8 例, 膵頭部癌および胆管癌での外胆嚢嚢造設症 2 例および総胆管嚢腫の経皮経肝胆道ドレナージ症例 1 例の計 11 例に本剤の胆汁中移行を測定した。測定時期は胆汁分泌の比較的安定する術後 2 週間以上と

し、本剤 150 mg を食後経口投与し胆汁中移行を血中濃度とともに測定した。さらに胆石症の 2 例においては本剤 150 mg とオフロキサシン (OFLX) 100 mg をクロスオーバー法で、1 例においては本剤 300 mg と OFLX 200 mg をクロスオーバー法で比較検討した。検体は採取後すみやかに遠心分離し、 -20°C にて冷凍保存した。

濃度測定は *E. coli* kp 株を検定菌とする paper disc による Bioassay 法で、培地は Heart infusion agar (栄研) を使用した。希釈液として血清はプールヒト血清、胆汁および尿は 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 8.0) を用いた。ただし、本剤 300 mg と OFLX 200 mg をクロスオーバー法で検討した 1 例の濃度測定は HPLC 法により行なった。

II. 結 果

1. 臨床使用成績

総投与症例 47 例中、抗生剤併用の為効果判定不能な 1 例 (症例 24) を除き 46 例を解析対象症例とした。男女比はほぼ等しく 30 歳代から 70 歳代にわたり、幅広く分布していた (Table 2)。疾患別には、感染性粉瘤 15 例, 癰 7 例, 皮下膿瘍 5 例, 肛門膿瘍 5 例, 癰疽 4 例, 蜂巣炎 2 例, 創感染 1 例, 乳腺炎 1 例, 膈炎 1 例, 化膿性汗腺炎 1 例, 胆嚢炎 2 例, 胆管炎 2 例に投与し、全体の臨床効果は著効 10 例, 有効 29 例, やや有効 5 例, 無

Table 3. Clinical response to T-3262 therapy classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Infected atheroma	15	5	8	1	1	13/15 (86.7)
Furuncle	7	2	4	1		6/7 (85.7)
Abscess	5	1	4			5/5 (100)
Periproctal abscess	5		5			5/5 (100)
Felon	4	1	2	1		3/4 (75.0)
Phlegmon	2	1	1			2/2 (100)
Post-operative wound infection	1		1			1/1 (100)
Omphalitis	1			1		0/1 (0)
Hidradenitis	1				1	0/1 (0)
Mastitis	1			1		0/1 (0)
Cholecystitis	2		2			2/2 (100)
Cholangitis	2		2			2/2 (100)
Total	46	10	29	5	2	39/46 (84.8)

効2例であり、有効率は84.8%であった (Table 3)。

宿主の感染防御能を低下せしめる糖尿病を基礎疾患としてもった症例は46例中3例あり、その臨床効果は有効1例、やや有効1例、無効1例で有効率33.3%であった。疾患別では、乳腺炎、臍炎、化膿性汗腺炎では3例全例がやや有効以下であったが、感染性粉瘤、癰、皮下膿瘍では88.9% (24/27例)の有効率であり、肛門膿瘍、蜂巣炎、術後創感染および胆道感染症では100% (12/12例)の有効率であった (Table 3)。また150 mg 1日2回投与群と1日3回投与群の臨床効果を比較検討した (Table 4)。前者は24例中、著効7例、有効12例、やや有効4例、無効1例で、有効率79.2% (19/24例)であった。一方、後者は22例中、著効3例、有効17例、やや有効1例、無効1例で、有効率90.9% (20/22例)となり、前者と比較し、やや良好な成績であった (Table 4)。重症度別にみると、軽症例では19例のうち著効4例、有効13例、やや有効2例で有効率89.5% (17/19例)であり、中等症では22例のうち著効5例、有効13例、やや有効3例、無効1例で有効率81.8% (18/22例)であり、重症では5例のうち著効1例、有効3例、無効1例で有効率80.0% (4/5例)であり、軽症例のほうが治療成績が良好であった (Table 5)。

46例中43例に細菌学的検査が施行され、81株が分離された (Table 6)。感染病巣から分離された好気性グラム陽性球菌は37株で主として *S. aureus* 13株、*S. epidermidis* 6株、*S. warneri* 4株、*S. hominis* 3株であった。グラム陰性桿菌は16株分離され、主として *E. coli* 3株、*Enterobacter cloacae*が4株、*K. pneu-*

moniae, *K. oxytoca* が各2株であった。嫌気性菌は28株分離され、*Peptostreptococcus magnus* 11株、*Propionibacterium acnes* 4株、*P. asaccharolyticus* および *Bacteroides fragilis* 各3株などであった。

菌株の消失率は好気性グラム陽性球菌では不明を除く36株中34株 (94.4%)の消失率で *S. warneri* (MIC 0.1 µg/ml) の1株、*E. faecalis* (MIC 0.2 µg/ml) の1株が存続した。好気性グラム陰性桿菌では12株中11株 (91.7%)の消失率で、*S. marcescens* (MIC 0.2 µg/ml) の1株が存続した。嫌気性菌では23株中22株 (95.7%)の消失率で *P. acnes* (MIC 1.56 µg/ml) の1株が存続した。

全体の細菌学的効果は81株中、不明の10株を除き、94.4% (67/71株)の消失率であり、本剤投与後出現菌には *S. saprophyticus* 1株 (MIC 0.025 µg/ml)、*E. faecalis* 1株 (MIC 0.2 µg/ml)、*E. faecium* 1株 (MIC 1.56 µg/ml)、*P. anaerobius* 1株 (MIC 0.78 µg/ml) の4株が認められた (Table 6)。

細菌学的効果は消失30例、減少3例、不変1例、菌交代1例および不明11例で、消失率は88.6% (31/35例)であった (Table 7)。疾患別にみると皮下膿瘍では75.0% (3/4例)、肛門膿瘍では75.0% (3/4例)、その他の感染性粉瘤、癰、癩疽、蜂巣炎、臍炎、胆管炎では不明を除く26例中24例 (92.3%)に細菌学的消失を認めた (Table 7)。また、細菌別臨床効果は単独菌感染では著効4例、有効12例、やや有効2例、無効2例で有効率は80.0% (16/20例)となり、*S. aureus* の2例、*S. equisimilis* の1例、*P. magnus* の1例において効果が

Table 4. Clinical efficacy of T-3262 therapy classified by daily dose

Daily dose	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
300 mg	24	7	12	4	1	19/24 (79.2)
450 mg	22	3	17	1	1	20/22 (90.9)
Total	46	10	29	5	2	39/46 (84.8)

Table 5. Clinical efficacy of T-3262 therapy classified by severity

Severity	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Mild	19	4	13	2		17/19 (89.5)
Moderate	22	5	13	3	1	18/22 (81.8)
Severe	5	1	3		1	4/5 (80.0)
Total	46	10	29	5	2	39/46 (84.8)

Table 6-1. Bacteriological response to T-3262 therapy

Isolated organisms	No. of strains	Bacteriological effect			Organisms appearing after administration (MIC, $\mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml)
		Eradicated	Persisted	Unknown	
<i>S. aureus</i>	13	12 (100)*		1	
<i>S. epidermidis</i>	6	6 (100)			
<i>S. capitis</i>	1	1 (100)			
<i>S. auricularis</i>	1	1 (100)			
<i>S. saprophyticus</i>					1 (0.025)
<i>S. warneri</i>	4	3 (75.0)	1		
<i>S. hominis</i>	3	3 (100)			
<i>S. equisimilis</i>	1	1 (100)			
<i>E. faecalis</i>	2	1 (50.0)	1		1 (0.2)
<i>E. faecium</i>					1 (1.56)
<i>E. avium</i>	1	1 (100)			
<i>Corynebacterium</i> spp.	5	5 (100)			
Sub total	37	34 (94.4)	2	1	3
<i>E. coli</i>	3	3 (100)			
<i>C. freundii</i>	1			1	
<i>K. pneumoniae</i>	2	1 (100)		1	
<i>K. oxytoca</i>	2	1 (100)		1	
<i>E. cloacae</i>	4	3 (100)		1	
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0)	1		
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1 (100)			
<i>Moraxella</i> sp.	1	1 (100)			
<i>A. hydrophila</i>	1	1 (100)			
Sub total	16	11 (91.7)	1	4	

(*) : Eradication rate = eradicated strains / total strains - unknown strains

悪かった。複数菌感染では著効 5 例，有効 11 例，やや有効 3 例で有効率は 84.2% (16/19 例) となり，優れた成績を示した (Table 8)。皮膚軟部組織感染症および胆道感染症の病巣から得られた 81 株中，本剤の MIC が測定された 80 株を検討すると，0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下は 80 株中 51 株 (63.8%) となり，本剤投与後，存続した菌株が 3 株，不明が 5 株であったので，その消失率は 93.5% [(43/46 株) と良好な成績を残した (Table 9)。すな

わち，本剤の血中濃度値，血中半減期の長さからして，これらの感染症の治療抗菌剤として充分有用であると考えられた。

自覚的副作用として症例 15 に軽度の頭重感が認められた (2.1%)。この症例は投薬 6 日目に頭重感を自覚したが，1 日で消失し，本剤との関係が否定できないので取上げた。また本剤投与前後に臨床検査が施行された 32 症例を対象として調べると (Table 10)，本剤との関連

Table 6-2. Bacteriological response to T-3262 therapy

Isolated organisms	No. of strains	Bacteriological effect			Organisms appearing after administration (MIC, $\mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml)
		Eradicated	Persisted	Unknown	
<i>S. intermedius</i>	1	1 (100)*			
<i>P. anaerobius</i>					1 (0.78)
<i>P. asaccharolyticus</i>	3	2 (100)		1	
<i>P. magnus</i>	11	10 (100)		1	
<i>P. micros</i>	1	1 (100)			
<i>P. tetradius</i>	1	1 (100)			
<i>P. acnes</i>	4	3 (75.0)	1		
<i>B. fragilis</i>	3	2 (100)		1	
<i>B. asaccharolyticus</i>	1			1	
<i>B. thetaiotaomicron</i>	1			1	
<i>V. parvula</i>	1	1 (100)			
<i>Clostridium</i> sp.	1	1 (100)			
Sub total	28	22 (95.7)	1	5	1
Total	81	67 (94.4)	4	10	4

()*: Eradication rate=eradicatd strains/total strains-unknown strains

Table 7. Bacteriological response to T-3262 therapy classified by infection

Infection	No. of cases	Bacteriological effect					Eradication rate (%)
		Eradicated	Reduced	Persisted	Replaced	Unknown	
Infected atheroma	15	11	1			3	11/12 (91.7)
Furuncle	7	6				1	6/6 (100)
Abscess	5	3		1		1	3/4 (75.0)
Periproctal abscess	5	3	1			1	3/4 (75.0)
Felon	4	4					4/4 (100)
Phlegmon	2	1				1	1/1 (100)
Post-operative wound infection	1					1	—
Omphalitis	1	1					1/1 (100)
Hidradenitis	1					1	—
Mastitis	1	1					1/1 (100)
Cholecystitis	2					2	—
Cholangitis	2		1		1		1/2 (50.0)
Total	46	30	3	1	1	11	31/35 (88.6)

Table 8. Clinical response to T-3262 therapy classified by isolated organisms

Isolated organisms	No. of strains	Clinical effect				Efficacy rate (%)	
		Excellent	Good	Fair	Poor		
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	9	7	1	1	7/9 (77.8)	
	<i>S. hominis</i>	1	1			1/1 (100)	
	<i>S. warneri</i>	1	1			1/1 (100)	
	<i>S. equisimilis</i>	1		1		0/1 (0)	
	Sub total	12	2	7	2	1	9/12 (75.0)
	<i>E. coli</i>	1		1			1/1 (100)
	<i>E. cloacae</i>	1		1			1/1 (100)
	Sub total	2		2			2/2 (100)
	<i>P. asaccharolyticus</i>	1		1			1/1 (100)
	<i>P. magnus</i>	3	1	1		1	2/3 (66.7)
	<i>P. tetradius</i>	1		1			1/1 (100)
	<i>B. asaccharolyticus</i>	1	1				1/1 (100)
	Sub total	6	2	3		1	5/6 (83.3)
	Sub total	20	4	12	2	2	16/20 (80.0)
Polymicrobial infection	19	5	11	3		16/19 (84.2)	
Negative or not tested	7	1	6			7/7 (100)	
Total	46	10	29	5	2	39/46 (84.8)	

性が考えられる臨床検査値異常は 32 例中 4 例 (12.5%) に認められた (Table 11)。症例 3 は白血球数が $7,100/\text{mm}^3$ から $3,500/\text{mm}^3$ に減少した。追跡調査がないのでその後の経過は不明であるが主治医は本剤との関連性を指摘している。症例 5 は血液像における単球が 2% ($160/\text{mm}^3$) から 12% ($504/\text{mm}^3$) へ増加した。この症例も追跡調査ができなかったが、単球の単位あたりの個数としてはやや多い程度のものであった。症例 44 と症例 47 は投与前より肝機能異常を認め、本剤投与にて更に悪化したものである。これらの症例の異常値を示した臨床検査値は追跡調査にて軽快しているので本剤との関連性が考えられたが、原疾患が胆嚢炎、胆管炎であり、肝機能値が変動しやすい症例であったといえる (Table 11)。

2. 抗菌力

S. aureus に対する T-3262 の抗菌力は MIC ピーク値を $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ に有し、10 株とも $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった (Fig. 2)。*E. coli* に対する T-3262 の抗菌力は MIC ピーク値を $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に有し、20 株全株が $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった (Fig. 3)。

K. pneumoniae に対する T-3262 の抗菌力は Fig. 4 のごとく直線的なパターンを示し、20 株すべてが $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の感受性を示した。以上の結果は新薬シンポジウムの成績とはほぼ同様であったり。

3. 胆汁中移行

14 歳から 78 歳にわたる平均 55.5 歳の男性 12 例、女性 1 例に本剤 150 mg を食後経口投与し胆汁中移行検査を行なった。ドレナージ処置後、検査までの日数は 15 日から 63 日まで、平均 28.4 日 (Table 12) で、Table 13 はこれらの症例の検査時の血液検査結果である。症例 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11 および症例 12 は検査時に軽度肝機能障害を呈していた。症例 2, 4, 6, 13 は本剤投与後の胆汁中濃度の C_{max} が $2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上となり、良好な胆汁中移行を示した。症例 2 は軽度黄疸も認め、肝機能障害も有していたが、他の 3 例は顕著な貧血、肝機能障害もなく、全身状態も良好な症例であった。症例 8 は、胆汁中濃度の C_{max} が $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上検出されたが、軽度肝機能障害を有していた。以上 5 例の他、症例 1, 11 と 12 を加えた 8 例は本剤の抗菌力の

Table 9-1. Susceptibility of isolated organisms to T-3262

Isolated organisms	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml)										
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	NT
<i>S. aureus</i>	13	1	10 ①	1								
<i>S. epidermidis</i>	6	1	3	2								
<i>S. capitis</i>	1		1									
<i>S. auricularis</i>	1		1									
<i>S. warneri</i>	4		3	1*								
<i>S. hominis</i>	3		2		1							
<i>S. equisimilis</i>	1				1							
<i>E. faecalis</i>	2				1*	1						
<i>E. avium</i>	1					1						
<i>Corynebacterium</i> spp.	5	1		1		2		1				
Sub total	37	3	21	5	3	4		1				
<i>E. coli</i>	3	1	2									
<i>C. freundii</i>	1		①									
<i>K. pneumoniae</i>	2		①	1								
<i>K. oxytoca</i>	2	1	①									
<i>E. cloacae</i>	4	1	2 ①									
<i>S. marcescens</i>	1				1*							
<i>Pseudomonas</i> sp.	1					1						
<i>Moraxella</i> sp.	1			1								
<i>A. hydrophila</i>	1	1										
Sub total	16	4	8	2	1	1						

(): Eradication rate * : Persisted strains ○ : Unknown strains NT : Not tested

強さ、胆汁中半減期の長さからして、充分、臨床的に有用と考えられよう。しかし、症例 3, 5, 7, 9 は顕著な貧血、肝機能障害もなく、全身状態も良好な症例であったにもかかわらず、胆汁中濃度の C_{\max} が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、極めて不満足な成績であった。これらの全 13 例の胆汁中濃度の平均値の最高胆汁中濃度 (C_{\max}) は $1.32 \mu\text{g/ml}$ 、最高濃度到達時間 (T_{\max}) は 5 時間で、 β 相半減期 ($T_{1/2\beta}$) は 8.0 時間であり、血中濃度曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) は $19.5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。同時に施行された血漿中濃度の平均値の C_{\max} は 0.30

$\mu\text{g/ml}$ 、 T_{\max} は 2 時間であった (Fig. 5)。総胆管結石症の 2 例において、本剤 150 mg とオフロキサシン 100 mg をクロスオーバー法で比較検討した。症例 12 では、血漿中の本剤のピーク値は投与後 8 時間で $0.21 \mu\text{g/ml}$ で徐々に増加してくる傾向であったが、オフロキサシンのピーク値は投与後 1 時間で $1.15 \mu\text{g/ml}$ で徐々に減少する動態を示した。一方、胆汁中の本剤のピーク値は投与後 3 時間で $1.0 \mu\text{g/ml}$ 、 AUC_{0-8} は $5.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ となり、オフロキサシンのピーク値は投与後 1 時間で $4.57 \mu\text{g/ml}$ 、 AUC_{0-8} は $16.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ となって、 C_{\max} およ

Table 9-2. Susceptibility of isolated organisms to T-3262

Isolated organisms	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml)										
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	NT
<i>S. intermedius</i>	1					1						
<i>P. asaccharolyticus</i>	3					1	1	①				
<i>P. magnus</i>	11			4		5 ①	1					
<i>P. micros</i>	1						1					
<i>P. tetradius</i>	1							1				
<i>P. acnes</i>	4					1	2	1*				
<i>B. fragilis</i>	3					1	1 ①					
<i>B. asaccharolyticus</i>	1											①
<i>B. thetaiotaomicron</i>	1										①	
<i>V. parvula</i>	1					1						
<i>Clostridium</i> sp.	1						1					
Sub total	28			4		11	8	3			1	1
Total	81 (94.4)	7 (100)	29 (100)	11 (90.9)	4 (50.0)	16 (100)	8 (100)	4 (66.7)			1 (-)	1 (-)

(): Eradication rate * : Persisted strains ○ : Unknown strains NT : Not tested

び AUC ともにオフロキサシンの方が良好な移行を示した。また投与後 8 時間の尿中回収率は本剤が 5.2%, オフロキサシンが 28.3% で本剤が低値を示した (Fig. 6)。

症例 13 では、血漿中の本剤のピーク値は投与後 6 時間で 0.53 $\mu\text{g/ml}$ で、オフロキサシンのピーク値は投与後 4 時間で 1.60 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、胆汁中の本剤のピーク値は投与後 4 時間で 2.71 $\mu\text{g/ml}$, AUC_{0-8} は 15.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ となり、オフロキサシンのピーク値は投与後 6 時間で 2.33 $\mu\text{g/ml}$, AUC_{0-8} は 10.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ となって、 C_{max} および AUC ともに本剤の方が良好な移行を示した。また投与後 8 時間の尿中回収率は本剤が 5.6%, オフロキサシンが 8.9% で両者とも極めて低値を示した (Fig. 7)。

症例 14 においては本剤 300 mg とオフロキサシン 200 mg をクロスオーバー法で比較検討した。血漿中の本剤のピーク値は投与後 3 時間で 0.53 $\mu\text{g/ml}$ で、オフロキサシンのピーク値は投与後 4 時間で 2.90 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、胆汁中の本剤のピーク値は投与後 8 時間で 1.80 $\mu\text{g/ml}$, AUC_{0-8} は 8.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ となり、オフロキサシンのピーク値は投与後 6 時間で 4.40 $\mu\text{g/ml}$, AUC_{0-8} は 15.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ となって、 C_{max} および AUC

ともにオフロキサシンの方が良好な移行を示した。また投与後 8 時間の尿中回収率は本剤が 12.8%, オフロキサシンが 45.1% で、本剤の回収率は低値を示した (Fig. 8)。

III. 考察

MIC において、教室分離の *S. aureus*, *K. pneumoniae* ではすべてが 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示し、*E. coli* においても 1 株が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であったにすぎず、他の 19 株は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。これらの成績は諸家の報告とほぼ同じで、耐性株を認めず、良好な感受性パターンを示した。臨床的には全体で 84.8% という高い有効率が得られ、単独菌感染では 80.0%, 複数菌感染では 84.2% という、ともに優れた細菌学的臨床効果が得られた。また投与量別、重症度別有効率、ならびに本剤の抗菌力からみた細菌の消失率においては、ともに reasonable な成績が得られたことは、本剤の有効性を示すと同時にこの臨床治験が正しく行なわれたことを裏づけるものである。また上記の外科的感染症の病巣から得られた分離菌の MIC は 63.8% (51/80 株) が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、83.8% (67/80 株) が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。このことは本剤の血中濃度はさほど高く

Table 10-1. Laboratory findings before and after T-3262 therapy

Case No.	Before or After	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	γ -GTP (U/l)	LDH (U/l)	LAP (U/l)	Amylase (U/l)	T-Bil (mg/dl)	D-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
3	B	507	14.9	46.2	7,100	15*	16*	7*	28	374*	143*	50	0.5	0.2	19	0.5
	A	507	14.9	45.4	3,500	19*	16*	7*	31	326*	139*	80	0.7	0.2	22	1.1
4	B	465	14.2	42.8	6,000	51	75	56	22	165			0.5	0.1	14	1.0
	A	477	14.6	43.4	5,500	41	59	56	23	158			0.6	0.1	16	1.1
5	B	427	14.8	43.3	8,000	23	54	103	41	117	48	181	0.9	0.1	9	1.2
	A	426	14.5	42.9	4,200	31	61	88	40	132	39	193	0.5	0.1	9	1.2
6	B	483	15.7	47.3	9,400	27	47	88	114	149			0.6	0.1	9	1.0
	A	460	15.0	45.0	6,300	35	62	80	113	159	50	200	0.4	0.1	17	1.1
7	B	490	13.0	40.3	5,500	14	16	42	18	136			0.3	0.0	14	0.5
	A	509	13.8	41.6	6,900	19	27	59	15	155	30	229	0.3	0.0	10	0.5
8	B	444	13.0	40.5	6,300	21	17	83	6	150	29	246	0.5	0.0	8	0.8
	A	457	13.3	41.3	5,100	18	10	78	7	146	30	278	0.5	0.0	10	0.6
9	B	456	14.7	44.4	4,400	16	14	54	20	184	23	300	1.2	0.2	23	1.0
	A	459	14.5	44.6	4,000	15	15	55	19	188			1.0	0.1	19	1.0
15	B	425	13.8	38.5	9,700											
	A	456	14.7	40.6	9,200											
16	B	493	14.9	45.5	11,500	12*	12*	8*	22	372*	120*	85	0.5	0.1	12	1.1
	A	500	15.1	45.7	11,700	15*	9*	7*	20	408*	118*	74	0.3	0.1	11	1.4
17	B	314	10.7	33.5	4,300	15	6	8.5*	12	250	28	103	0.9		14.5	1.0
	A**	278	9.5	29.2	3,400	19	17	8.0*	11	269	27	117	0.9		14.9	0.9
19	B	426	12.1	38.8	5,900	16	8	7.8*	3	252			0.6		14.1	0.7
	A	470	13.4	42.9	6,000	17	14	8.9*	7	271			0.6		16.9	0.8

* GOT and GPT: KU, ALP: KAU, LDH: KAU, LDH: WU, LAP: GRU ** During therapy

Table 10-2. Laboratory findings before and after T-3262 therapy

Case No.	Before or After	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	γ -GTP (U/l)	LDH (U/l)	LAP (U/l)	Amylase (U/l)	T-Bil (mg/dl)	D-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
21	B	452	13.0	40.6	7,800	13		214		254*			0.6		15.2	
	A	454	13.2	40.5	6,100	10		203		274*			0.4		14	
22	B	386	12.5	37.8	4,700	11		114		283*			0.6		14.1	
	A	380	12.3	37.2	6,500	12		108		334*			0.6		19.2	
23	B	397	12.6	37.1	8,200	23	10	5.6*	16	430*		101	0.3		25.1	1.14
	A	386	12.9	36.1	3,300	25	13	6.5*	17	444*		161	0.25		22.5	1.07
24	B	370	11.6	34.5	8,000	13	6	8.6*	17	488*		61	0.3		22.8	1.07
	A	377	11.9	35.4	6,400	17	10	10.1*	18	559*		110	0.2		24.2	1.12
25	B	522	16.6	47.7	5,300	16*	17*	31	13	218*		282	0.5		16.5	1.2
	A	546	17.2	49.1	5,100	15*	9*	31	13	220*		265	0.6		13.3	1.2
26	B	414	11.9	36.5	7,900	22	10	5.4*		202*			0.6		11	0.7
	A	391	11.5	34.3	5,100	15	6	4.5*		191*			0.5		9	0.8
27	B	435	12.2	38	3,500	15		104		297*			0.5		10.4	
	A	440	11.7	39	4,400	17		106		314*			0.4		9.6	
28	B	506	16.0	47.2	4,700	14	9	93	11				0.75	0.22	12.6	1.0
	A	498	16.4	46.3	4,800	16	13	97	9				0.72	0.30	12.5	1.1
29	B	456	11.4	36.3	15,600	18	21	88	30	254	36	168	0.2	0.0	16	0.7
	A	456	11.4	36.4	14,900	14	20	79	28	227	36	228	0.3	0.1	21	0.7
30	B	433	13.3	40.7	13,000	20	13	11.1*	41	225*	219*		0.5	0.1	34.8	1.1
	A	426	12.7	40.1	7,700	17	4	6.9*	14	162*	131*		0.5	0.1	14.8	1.0
31	B	482	14.2	42.1	8,000	14*	8*	61	10	309*		117	0.4		11.7	1.1
	A	473	14.1	41.0	6,900	12*	12*	63	11	294*		136	0.4		12.1	1.3

* GOT and GPT : KU, ALP : KAU, LDH : WU, LAP : GRU

Table 10-3. Laboratory findings before and after T-3262 therapy

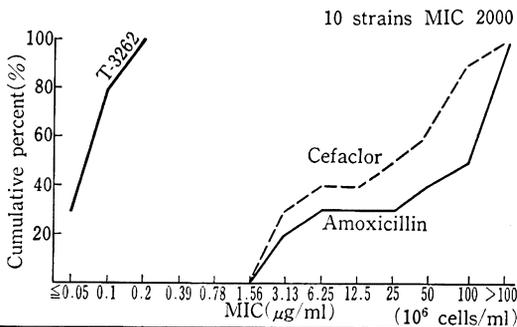
Case No.	Before or After	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-P (U/l)	γ -GTP (U/l)	LDH (U/l)	LAP (U/l)	Amylase (U/l)	T-Bil (mg/dl)	D-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
33	B	454	14.3	41.5	12,800											
	A	451	14.4	40.1	9,400											
34	B	480	13.8	43.4	6,600	30	18	11.3*	35	306*		51	0.35		12.5	0.98
	A**	455	13.5	39.5	4,300	13	15	11.0*	42	362*		121	0.5		14	0.94
35	B	395	11.2	34.1	7,100	7*	6*	7*	6	276*	128*	102	0.4	0.15	17	1.1
	A	404	11.4	34.9	5,200	14*	9*	8*	8	318*	131*	125	0.3	0.1	17	1.2
38	B	369	11.7	35.8	5,400	6*	5*	4*	8	256*	87*	68	0.4		10	1.5
	A	404	12.9	38.5	4,600	8*	6*	5*	7	294*	85*	113	0.4		8	0.9
41	B	423	14.0	37.1	9,000	18	17	7.3*	38	368*		75	0.2		9.1	1.07
	A	419	14.0	37.6	6,700	24	15	8.1*	29	339*		58	0.2		11.8	1.21
43	B	435	12.2	37.1	6,600	15	6	122	8	156			0.3	0.0	9	0.7
	A	419	12.0	36.1	6,000	13	12	96	10	172			0.4	0.1	9	0.8
44	B	429	13.9	41.9	16,000	34	45	244	302	170	120	193	1.8	1.1	24	0.9
	A	403	12.9	38.9	10,100	31	57	260	206	168	94	303	0.4	0.2	24	1.0
45	B	345	11.1	35.2	6,100	15	4	7.3*	3	219	20	92	0.9		29.1	1.1
	A	412	13.5	42.9	9,400	14	4	8.1*	6	264	22	119	0.6		30.2	1.1
46	B	315	9.9	29	5,100	28	40	356	46	259*	176*	137	1.1		9.6	0.9
	A	355	11.0	33	4,100	17	13	203	22	309*	128*	158	0.7		9.5	0.9
47	B	454	14.2	42.4	6,200	83	95	15.6*	111	312*	339*	86	1.4	0.4	7.9	0.8
	A	484	15.4	46.7	6,700	205	262	17.2*	272	348*	504*	89	7.4	3.8	6.8	0.9

* GOT and GPT: KU, ALP: KAU, LDH: WU, LAP: GRU ** During therapy

Table 11. Cases with abnormal laboratory findings during or after T-3262 therapy

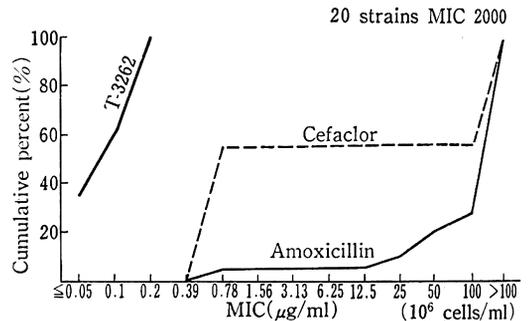
Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose (mg×times/day×days)	Total dose (g)	Abnormal laboratory findings*
3	41	M	Infected atheroma	150 × 3 × 7	3.15	WBC (7,100 → 3,500)
5	45	M	Infected atheroma	150 × 2 × 8	2.4	Mono (2 → 12)
44	58	M	Cholecystitis	150 × 2 × 7	2.1	PLT (31.2 → 50.4 → 56.9) GPT (45 → 77 → 57) ALP (244 → 451 → 260)
47	42	M	Cholangitis	150 × 3 × 10	4.5	GOT (83 → 177 → 205) GPT (95 → 180 → 262) γ-GTP (111 → 233 → 272) LAP (339 → 517 → 504) T-Bil (1.4 → 2.4 → 7.4) D-Bil (0.4 → 1.2 → 3.8)

* Before → During → After WBC : /mm³, Mono : %, PLT : ×10⁴/mm³, GOT, GPT, ALP, γ-GTP : U/l, LAP : GRU, T-Bil, D-Bil : mg/dl



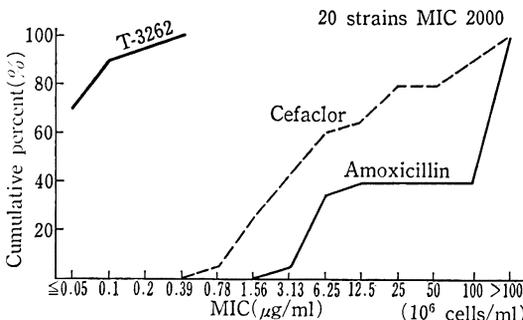
MIC (μg/ml)	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-3262	3	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefaclor	0	0	0	0	0	0	3	1	0	1	1	3	1
Amoxicillin	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	1	5

Fig. 2. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to T-3262.



MIC (μg/ml)	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-3262	7	5	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefaclor	0	0	0	0	11	0	0	0	0	0	0	0	9
Amoxicillin	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	1	15

Fig. 4. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to T-3262.



MIC (μg/ml)	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-3262	14	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefaclor	0	0	0	0	1	4	6	1	1	3	0	2	2
Amoxicillin	0	0	0	0	0	0	1	6	1	0	0	0	12

Fig. 3. Susceptibility of *Escherichia coli* to T-3262.

はないものの、抗菌活性を発揮するに十分な濃度であり、作用機序および体内半減期の長さを考慮すれば皮膚軟部組織感染症の治療抗菌剤として有用と考えられる。

経口用抗菌剤の胆汁中移行に関しては、症例の病態により吸収および胆汁中排泄に個体差があり、その解析が複雑である。すなわち症例の栄養状態、肝硬変あるいは肝機能障害の有無、黄疸の期間などにより、薬剤の吸収および胆汁中排泄率が異なり、血中および胆汁中移行は様々である。さらにこの検査症例は術後の症例で、Tチューブ挿入状態での検査値であり、生理的な状態での胆汁中移行を反映しているとは言い難い。このように個々の症例について胆汁中濃度にある程度の差は認められるが本剤については、極めて胆汁中移行の良好な症例も認められた反面、全く移行の不良な症例も認められた。

Table 12-1. Plasma and bile levels of T-3262 (150mg p.o. after meal)

No.	Name	Sex Age	BW (kg)	POD* (day)	Diagnosis	Bile drainage	Hepatic dysfunction	Sample	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)								Urinary recovery (%)
									1/2	1	2	3	4	5	6	8 hr	
1	N. H.	M 51	56	25	Cholelithiasis	T-tube	GOT : 309 GPT : 921 γ -GTP : 186 ALP : 283	Plasma	N.D.	N.D.	0.145	-	0.130	-	0.11	0.078	6.9% (0-8hr)
								Bile	-	N.D.	0.95	1.10	0.74	-	0.54	0.45	
2	T. K.	M 14	45	63	Choledochocoele	PTBD	GOT : 54 GPT : 78 γ -GTP : 234 T-Bil : 2.8 D-Bil : 2.1	Plasma	-	-	0.42	-	-	-	0.47	-	26.8% (0-8hr)
								Bile	-	N.D.	0.22	0.80	1.55	-	2.15	2.41	
3	Y. I.	F 64	61	20	Choledocholithiasis Gallstone in common bile duct	T-tube	GPT : 51	Plasma	-	-	0.5	-	-	-	0.34	-	19.0% (0-8hr)
								Bile	-	N.D.	-	-	N.D.	-	N.D.	N.D.	
4	S. H.	M 35	69	15	Gallstone Choledocholithiasis	T-tube	GPT : 145	Plasma	-	-	N.D.	-	0.285	-	-	-	-
								Bile	-	-	N.D.	-	0.46	-	2.93	2.23	
5	K. I.	M 75	41	35	Choledocholithiasis	T-tube		Plasma	-	0.35	0.225	-	-	-	0.14	-	-
								Bile	-	N.D.	-	-	-	-	-	0.07	
6	S. H.	M 66	59	34	Cholelithiasis	T-tube	γ -GTP : 77	Plasma	-	0.165	0.47	-	-	-	0.31	-	-
								Bile	-	0.058	0.82	2.98	2.81	2.76	1.56	0.96	
7	J. S.	M 71	44	27	Choledocholithiasis	T-tube		Plasma	-	N.D.	N.D.	0.061	0.14	-	0.155	0.175	-
								Bile	-	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.033	0.09	0.076	

* POD : Post operative day N.D. : Not detected

Table 12-2. Plasma and bile levels of T-3262 (150 mg p.o. after meal)

No.	Name	Sex Age	BW (kg)	POD* (day)	Diagnosis	Bile drainage	Hepatic dysfunction	Sample	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)								Urinary recovery (%)
									1/2	1	2	3	4	5	6	8 hr	
8	T. K.	M 37	63.5	16	Cholelithiasis	T-tube	GOT : 49 GPT : 101 γ -GTP : 90	Plasma	-	0.12	0.145	0.17	0.215	-	0.185	0.145	-
								Bile	-	0.26	1.23	0.91	0.89	1.79	1.54	1.33	-
9	E. H.	M 42	53	41	Cholangitis	T-tube	γ -GTP : 76	Plasma	-	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-	0.17	0.155	-
								Bile	-	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.027	0.41	-
10	Y. C.	M 62	70	27	Pancreas cancer	Cholecysto- stomy	GOT : 48 GPT : 119 ALP : 339 γ -GTP : 135 T-Bil : 5.0	Plasma	-	0.18	0.25	0.25	0.25	-	0.14	0.105	-
								Bile	-	N.D.	0.51	0.62	0.50	-	0.50	0.39	-
11	M. I.	M 62	46.5	21	Bile duct cancer	Cholecysto- stomy	GOT : 45 GPT : 83 ALP : 519 γ -GTP : 239 T-Bil : 2.0	*** Plasma	-	N.D.	N.D.	N.D.	0.03	-	0.07	0.11	-
								*** Bile	-	N.D.	0.38	0.53	0.86	0.68	0.61	1.11	-
12	K. M.	M 78	50	19	Cholelithiasis	T-tube	GPT : 54	Plasma	-	0.096	0.15	-	0.16	-	0.20	0.21	12.8% (0-24 hr)
								Bile	-	0.1	0.91	1.0	0.67	-	0.74	0.73	-
13	Y. Y.	M 65	59	26	Cholelithiasis	T-tube		Plasma	-	0.34	0.38	0.38	0.50	-	0.53	0.48	5.64% (0-8 hr)
								Bile	-	1.24	2.16	2.23	2.71	-	2.1	1.9	-
14**	M. M.	F 59	50	21	Cholelithiasis	T-tube	GPT : 64 ALP : 297	Plasma	-	-	0.07	0.53	0.47	-	0.37	0.35	12.8% (0-8 hr)
								Bile	0.30	0.46	0.44	-	-	1.6	1.8	-	

* POD : Post operative day

N.D. : Not detected

** 14 : 300 mg p.o.

*** These values were determined HPLC method

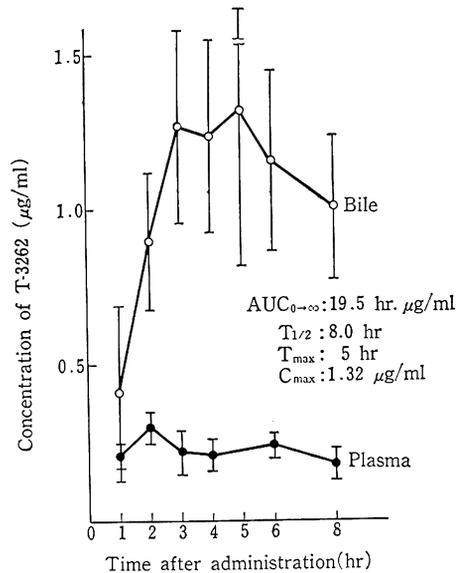
Table 13. Laboratory findings of patients given T-3262(150mg, p.o. after meal) to test biliary excretion of the drug

Case No.	WBC (/mm ³)	RBC (×10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	PLTS (×10 ⁹ /mm ³)	TP (g/dl)	T-Bil (mg/dl)	D-Bil (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Al-P (U/l)	Cho-E (U/dl)	γ-GTP (U/l)	LDH (U/l)	ZTT (KU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	-	-	-	-	-	6.4	0.7	0.2	309	921	283	442	186	257	5.4	12	0.9
2	9,300	429	12.5	36.3	20.5	6.5	2.8	2.1	54	78	146	269	234	342	3.6	10.2	0.8
3	4,400	366	11.8	35.4	21.5	5.9	0.4	-	31	51	90	384	20	273	2.6	14.5	0.8
4	5,800	430	13.9	40.1	34.4	6.5	0.5	-	36	145	53	377	44	249	8.0	10.6	1.1
5	8,300	383	9.8	30.5	36.3	6.3	0.5	-	18	8	242	-	58	355	-	10.1	0.8
6	7,000	397	12.6	36.4	19.6	6.3	1.1	-	34	27	177	-	77	305	-	11.2	0.6
7	7,200	351	11.0	32.6	51.0	7.0	0.7	0.4	27	27	56.3	477	204	289	11.8	14.7	1.2
8	6,000	461	14.2	40.7	45.7	6.7	0.6	0.2	49	101	26.3	527	90	256	4.3	13.3	1.0
9	7,400	470	14.7	43.3	28.0	7.6	1.3	0.2	26	27	10.4	505	76	261	7.3	7.8	1.0
10	-	-	-	-	-	6.7	5.0	-	48	119	339	238	135	302	1.7	17.0	0.8
11	8,900	417	12.8	40.0	34.0	6.4	2.0	-	45	83	519	350	239	255	4.6	14.4	0.9
12	8,000	436	13.5	40.7	40.9	7.3	1.0	-	29	54	14.6	2.8	65	289	4.2	14.0	1.4
13	5,700	293	8.9	27.4	31.7	5.3	0.4	0.1	17	33	142	92	64	125	4.8	15.0	1.5
14*	3,900	354	10.3	32.2	19.2	6.0	0.5	0.1	24	64	297	276	11	121	10.9	7.0	0.7

14* : One patient received 300 mg - : Not tested

症例 10 は隣頭部痛, 症例 11 は胆管癌で, 両者とも閉塞性黄疸を認めたため, 外胆嚢瘻が造設してあり, 胆汁成分が体外に排出されて胆汁酸プールが不足した症例と推察される。さらに軽度肝機能障害も伴い, 胆汁中移行が低下していると考えられる。他の 11 例で, 胆汁中移行の良否と症例の背景因子を年齢, 貧血, 低蛋白血症, 肝機能および腎機能において検討したが, 胆汁中移行を左右する背景因子は見出せなかった。

オフロキサシンとのクロスオーバー法による胆汁中移行比較検査では, 1 例は本剤がオフロキサシンより良好な成績であったが 2 例は不良な成績であった。この原因の一つには, 本剤の健常者における 8 時間尿中回収率は 30% 前後であり¹⁾, オフロキサシンでは約 60% である²⁾。この差は, すなわち吸収率の差であり, 胆汁中移行へも影響していると考えられる。しかしながら 4 例の胆道感染症例の臨床効果がすべて有効であったように, 本剤の臨床上で高い有用性が示された。本剤は DNA 合成阻害という作用機序³⁾であるので, その抗菌活性は起炎菌に対する MIC 以上の濃度と接触時間の長さが意義を持つと考えられる。本剤の胆汁中での濃度はさほど高くはないが, 各分離菌に対する抗菌活性の強さ, 胆汁中半減期の長さからみて, 胆道感染の経口治療剤として

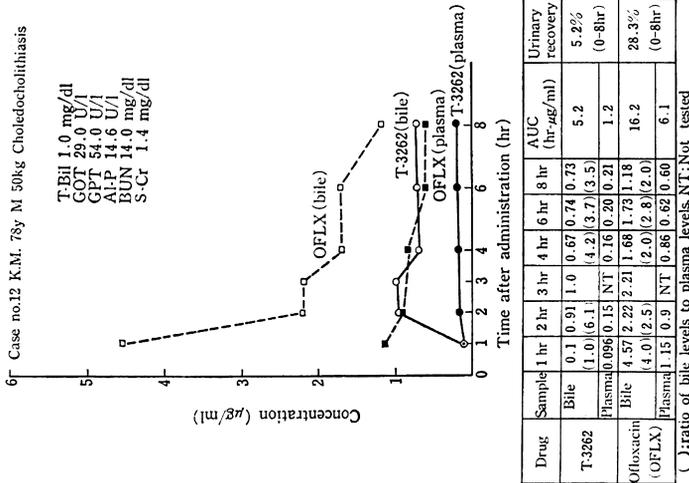


Sample	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	8 hr
Bile	0.41 ± 0.28	0.90 ± 0.22	1.27 ± 0.31	1.24 ± 0.31	1.32 ± 0.60	1.16 ± 0.29	1.01 ± 0.23
Plasma	0.21 ± 0.04	0.30 ± 0.05	0.22 ± 0.07	0.21 ± 0.05	0.21 ± 0.05	NT	0.18 ± 0.05

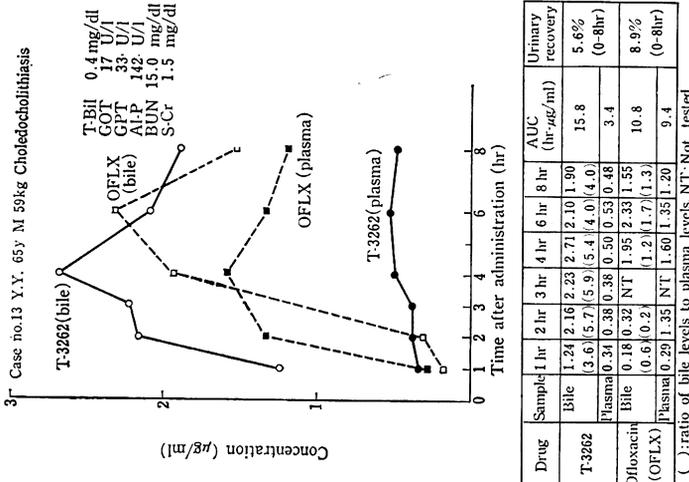
Mean ± SE, NT: Not tested

Fig. 5. Plasma and bile levels of T-3262 after oral administration of 150 mg (after meal).

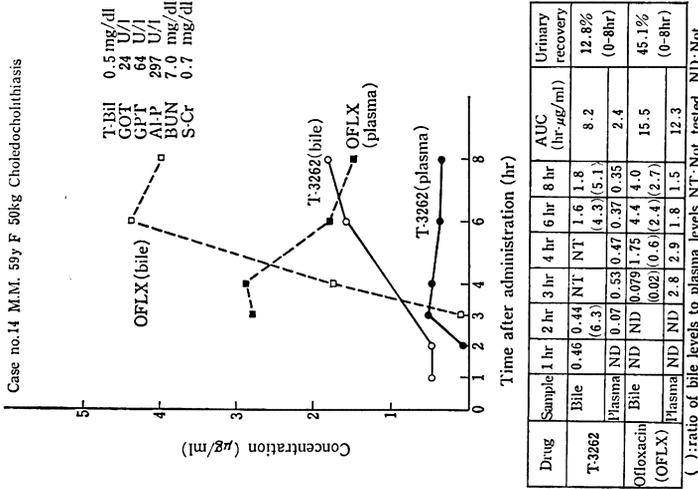
AUC_{0-∞}: 19.5 hr. µg/ml
 T_{1/2}: 8.0 hr
 T_{max}: 5 hr
 C_{max}: 1.32 µg/ml



Case No. 12 K. M. 78y M 50 kg Choledocholithiasis
Fig. 6. Plasma and bile levels of T-3262 (150 mg) and ofloxacin (OFLX, 100 mg) after oral administration (after meal).



Case No. 13 Y. Y. 65y M 59 kg Choledocholithiasis
Fig. 7. Plasma and bile levels of T-3262 (150 mg) and ofloxacin (OFLX, 100 mg) after oral administration (after meal).



Case No. 14 M. M. 59y F 50 kg Choledocholithiasis
Fig. 8. Plasma and bile levels of T-3262 (300 mg) and ofloxacin (OFLX, 200 mg) after oral administration (after meal).

も十分有効な薬剤であると考える。

IV. 結 語

外科領域感染症に対する T-3262 の基礎的・臨床的検討を行ない、優れた臨床効果および細菌学的効果が得られた。またピリドンカルボン酸系合成抗菌剤に比較的多いとされる副作用も少なく、本剤の有用性が認められた。

協力関連施設 緑市民病院外科、厚生院付属病院外科、孤野厚生病院外科、員弁厚生病院外科、掛川市立総合病院外科、刈谷総合病院外科、国立浜松病院外科、臨

港病院外科、東海通信病院外科、高浜市立病院外科、知多厚生病院外科、公立森町病院外科、尾西病院外科

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) 一原規方, 立澤晴男, 津村光義, 采 孟, 佐藤敬喜: DL-8280 の第一相臨床試験。Chemotherapy 32(S-1): 118~149, 1984
- 3) 田中真由美, 采 孟: ピリドンカルボン酸系抗菌剤の作用機作。臨床と微生物 14(2): 127~133, 1987

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON T-3262 IN THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, AKIRA MIZUNO,
KEIJI MASHITA and KEIICHI HORI

First Department of Surgery, Medical School, Nagoya City University
Kawazumi 1-1, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

We performed basic and clinical studies on T-3262, a new pyridone-carboxylic acid derivative for oral use, and obtained the following results.

1) Clinical results: T-3262 was administered to 47 patients with soft tissue and biliary tract infections. The clinical effect was excellent in 10, good in 29, fair in 5 and poor in 2 cases. The efficacy rate was 84.8%. Isolated organisms were eradicated in 30 cases, decreased in 3, persisted in 1 and replaced in 1 case. In 11 cases, the bacteriological effect was not assessed.

As side effect, a mild dull headache was found in 1 case. Abnormal laboratory findings were found in 4 cases: slight decrease of WBC, slight elevation of monocytes and mild hepatic failure (2cases).

2) Antimicrobial activity: MIC peak values against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* from clinical materials were 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and lower than 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively. All 20 strains of *Klebsiella pneumoniae* were inhibited at concentrations lower than 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

3) Biliary excretion: T-3262 was orally administered to 14 patients at 150 or 300 mg after meals. In 3 of these cases, biliary excretion of T-3262 was compared with that of ofloxacin by the cross-over method. The peak mean level of T-3262 was 1.32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 5 h after administration. The half-life was 8.0 hr.