

T-3262 の外科領域感染症に対する検討

山本 博・内田敏文・香月正嗣・山崎壮一・志村秀彦

福岡大学医学部第一外科学教室*

外科領域感染症患者 9 例に T-3262 を 1 日 300~450 mg 分 2~3 で使用した。起炎菌を検出したのは 5 例から 6 株であった。 *Staphylococcus aureus* 3 株, coagulase (-) *Staphylococcus* 1 株, *Escherichia coli* 1 株, および *Bacteroides fragilis* 1 株で, *S. aureus* 2 株, coagulase (-) *Staphylococcus*, *E. coli* は除菌された。*S. aureus* の 1 株は菌数の減少をみたが, *B. fragilis* は存続した。

感染症別では癰疽 1 例は有効, 蜂窩織炎 5 例では著効 1 例, 有効 4 例, 肛門周囲膿瘍 1 例は有効, 術後創感染 1 例は有効, 術後腹腔内感染 1 例はやや有効で, 有効率は 9 例中 8 例で 88.9% であった。

副作用および臨床検査値異常はみられなかった。

Key words : T-3262, 外科感染症, 臨床試験

T-3262 は富山化学工業株式会社で新しく開発された new quinolone に属する抗菌物質である。その構造は 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及び 3-アミノピロリジニル基を有している。この物質はグラム陽性菌を始めグラム陰性菌, 嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを持ち, それらの細菌に対して強い抗菌力を示し殺菌的に作用する。内服後の血中濃度は高く, 主に尿中に排泄されるが, この物質は *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, さらに嫌気性菌 *Peptostreptococcus*, *Bacteroides 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示すとされている。また毒性試験, 一般薬理試験では高い安全性が認められる一方, 中枢神経作用, 関節毒性は弱く臨床にもその有用性が期待されている¹⁾。

本剤の化学構造を Fig. 1 に示した。

われわれはこの T-3262 の供与を受け, 外科領域感染症 9 例に使用する機会を得たので報告する。

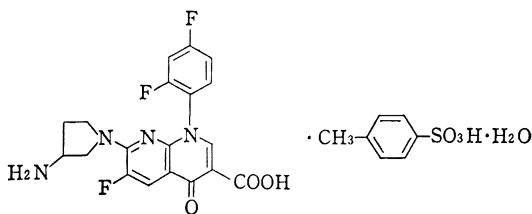


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

I. 実験方法

1) 対象および方法

対象は昭和 62 年 1 月から同年 8 月までに福岡大学第一外科に於いて診療した外科領域感染症患者である。入院 2 例, 外来 7 例で 12 歳から 73 歳の男性 4 例, 女性 5 例の計 9 例であった。投与量は 12 歳の 1 例のみ 1 日 300 mg (分 2), 他の 8 例は 1 日 450 mg (分 3), 投与日数は 5 日から 10 日, 総投与量は 2.25 g から 3.15 g であった。

2) 効果判定基準

臨床的効果判定の基準は次の通りとした。

著効: 自覚的所見の消失, 他覚的所見の正常化および起炎菌の陰性化のいずれもが 5 日以内に認められた場合。

有効: 上記 3 項目のうち 2 項目に改善あるいは正常化, 陰性化がみられた場合。

やや有効: 上記 3 項目のうち 1 項目に改善, 正常化, 陰性化がみられた場合。

無効: 上記 3 項目のいずれにも改善がみられず, または増悪した場合。

II. 成績

1) 臨床効果

臨床症例の一覧を Table 1 に示した。以下に各症例の概略を述べる。

症例 1 Y. I., 61 歳, 女, 右第 1 趾癰疽

5 年前から時に右第 1 趾に疼痛, 腫脹があり抜爪をうけたこともあったが, 昭和 62 年に入り同趾の発赤, 腫

Table 1-1. Clinical cases treated with T-3262

Case No.	Age Sex	Infectious disease (Underlying disease)	Surgical treatment	Dosage	Duration (days)	Isolated* organism	Sensitivity of organisms	Clinical course	Evaluation	Side effects
1	Y. I. 61 F	Felon		150mg ×3	7			Redness (#)→(-) Swelling (#)→(+) Exudate (-)→(+) Pain (#)→(-) Heat (#)→(-)	Good	(-)
2	K. S. 27 F	Phlegmon		150mg ×3	5			Redness (#)→(-) Swelling (#)→(-) Pain (+)→(-) Heat (#)→(-)	Good	(-)
3	S. I. 60 M	Phlegmon	incision	150mg ×3	5	coagulase (-) <u>Staphylococcus</u> (-)		Redness (#)→(-) Swelling (#)→(-) Exudate (#)→(-) Pain (#)→(-) Heat (#)→(-)	Excellent	(-)
4	Y. S. 28 F	Phlegmon		150mg ×3	7			Redness (#)→(-) Swelling (#)→(+) Pain (#)→(-) Heat (#)→(-)	Good	(-)
5	Y. O. 22 F	Phlegmon (S.L.E.)		150mg ×3	7			Redness (#)→(-) Swelling (+)→(-) Pain (#)→(-) Heat (#)→(-)	Good	(-)
6	S. T. 12 M	Phlegmon, Lymphadenitis		150mg ×2	9	<u>Staphylococcus aureus</u> (-)	PCG R DMPPC R ABPC R CER R CEX EM GM R MINO S CLDM R	Redness (#)→(-) Swelling (+)→(-) Exudate (+)→(-) Pain (+)→(-) Heat (#)→(-)	Good	(-)
7	S. H. 29 M	Periproctal abscess	incision	150mg ×3	7	<u>E. coli</u> <u>B. fragilis</u> <u>B. fragilis</u>	ABPC R SBPC R CEX S CEZ S GM S AMK S MINO S LCM R ICG R ABPC S CMZ S DOXY I	Redness (+)→(-) Swelling (+)→(-) Exudate (+)→(-) Pain (+)→(-) Heat (+)→(-)	Good	(-)

* Before treatment
After treatment

{ S : Sensitive
I : Intermediate
R : Resistant

Table 1-2. Clinical cases treated with T-3262

Case No.	Age Sex	Infectious disease (Underlying disease)	Surgical treatment	Dosage	Duration (days)	Isolated* organism	Sensitivity of organisms	Clinical course	Evaluation	Side effects
8	K. K. 73 F	Postoperative wound infection (Pemphigoid, Cholelithiasis)	incision	150 mg ×3	7	<i>Staphylococcus aureus</i> (#) <i>Staphylococcus aureus</i> (+)	PCG I CEX R DMPPC I GM I EM R MINO S	Redness (#) → (+) Swelling (+) → (+) Exudate (+) → (+) Pain (+) → (-) Heat (+) → (-)	Fair	(-)
9	S. M. 57 M	Postoperative intraabdominal infection (Pancreatitis)		150 mg ×3	7	<i>Staphylococcus aureus</i> (-)	PCG I CEX S DMPPC I GM S EM S MINO S	Redness (+) → (-) Swelling (+) → (-) Exudate (+) → (+) Heat (+) → (-)	Good	(-)

• Before treatment
After treatment
{ S : Sensitive
I : Intermediate
R : Resistant

脹, 疼痛を来たした。本剤 450 mg を 7 日間投与した。起炎菌の分離には成功しなかった。7 日目発赤, 疼痛, 局所熱感は消失したが腫脹および分泌物がなお残存した。有効と判定。

症例 2 K. S., 27 歳, 女, 左第 1 趾蜂窩織炎

昭和 62 年 8 月左第 1 趾の発赤, 腫脹, 疼痛があり, 爪の内齶を伴い, その後も時に急性炎症の再燃を見ていた。当科受診時爪外側に不良肉芽があり膿性分泌物をみとめた。同趾は全体として発赤, 腫脹し疼痛を訴えた。本剤 450 mg の投与で 3 日目発赤は著明に改善されたが, 腫脹, 疼痛はほとんど軽快をみなかった。しかし 5 日目には腫脹, 疼痛ともに著明に改善された。有効と判定。

症例 3 S. I., 60 歳, 男, 右第 4, 5 趾間膿瘍, 右足背部蜂窩織炎

右第 4, 5 趾間に疼痛を来たした後次第に拡がり, 足背部まで発赤, 腫脹が及ぶに至り趾間には膿瘍を形成した。膿瘍を切開し本剤 450 mg を投与した。2 日目には著明に改善, 5 日目発赤, 腫脹をみず, 創は治癒に至った。膿からは coagulase (-) *Staphylococcus* を検出した。著効と判定。

症例 4 Y. S., 28 歳, 女, 右第 1 趾蜂窩織炎

昭和 61 年 11 月頃から右第 1 趾の疼痛があり化膿を呈するに至った。他医で一部抜爪を受け, さらに湿布, 包帯交換などを受けていたが 62 年 1 月増悪傾向があり当科を受診した。同趾爪外側に不良肉芽がみられ発赤, 腫脹, 疼痛, 熱感等の急性炎症所見著明であった。本剤 450 mg を 7 日間投与した。局所の発赤, 圧痛は消失し腫脹も軽快した。本例からも起炎菌の分離は成功しなかった。有効と判定。

症例 5 Y. O., 22 歳, 女, 左下腿蜂窩織炎

昭和 57 年から S. L. E. でステロイド投与を開始, 現在プレドニン 1 日 30 mg を維持量として投与されていたが, 1 週間前から左下腿に小さな癬を形成し, 次第に増悪するため当科を受診した。受診時, 左下腿に 6×4 cm の著明な発赤と中心部に 3×2 cm の硬結があり, 局所の熱感, 疼痛高度であった。本剤 450 mg を 7 日間投与した。3 日目軽度の波動を認め切開, 少量の排膿があったが, 起炎菌を検出し得なかった。5 日目分泌物を少量認めるも発赤, 硬結とも著明に改善し疼痛もみとめなくなった。有効と判定。

症例 6 S. T., 12 歳, 男, 右股部蜂窩織炎, 右股リンパ節炎

右鼠径部の腫瘤形成と疼痛を主訴として来院した。股部に 3.5×3 cm の硬結があり, 同部の発赤, 疼痛をみとめた。股リンパ節炎を伴う股部蜂窩織炎として本剤

Table 2. Laboratory findings before and after T-3262 treatment

Case No.	B or A	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	LDH (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
8	B	341	11.0	32.9	6,600	26.2	41	40	140	458	0.5	14	0.5
	A	358	11.1	34.8	6,600	17.8	67	78	145	453	0.5	12	0.4
9	B	368	12.3	35.1	12,300	45.3	27	32	484	290	0.5	21	0.5
	A	337	10.4	31.8	8,800	30.3	25	15	336	312	0.3		0.3

B: Before A: After

300 mg を投与した。4 日目リンパ節はなお腫脹を認めるも圧痛は消失し股部の発赤、腫脹は著明な改善をみた。分泌物から *S. aureus* を検出したが、投与後除菌された。検出菌はメチシリン耐性菌であったことが注目される。有効と判定。

症例 7 S.H., 29 歳, 男, 肛門周囲膿瘍

1 週間前から肛門部痛があり、次第に増強するため受診した。肛門 7 時方向に 2×1 cm の波動を呈する腫脹がみられ周辺の発赤、疼痛が高度であった。切開排膿し本剤 450 mg を 7 日間投与した。5 日目分泌は陰性化し腫脹、疼痛とも軽快した。膿からは *Escherichia coli* 及び *B. fragilis* が検出された。有効と判定。

症例 8 K.K., 73 歳, 女, 術後創感染

昭和 61 年 7 月全身に皮疹が出現し、類天疱瘡と診断され、それ以来ステロイドの投与を受けていた(総量: プレドニンとして 1,415 mg) が胆嚢内および総胆管内に結石を発見され、ステロイドを暫減し、内視鏡的な十二指腸乳頭切開術を受けたあと 12 月 26 日胆嚢摘出術を施行した。術後創感染のため皮下膿瘍を形成、切開排膿を行ない本剤 450 mg を 7 日間投与した。ステロイドの影響のためか創の治癒も遷延した。投与前 *S. aureus* (++) を検出、投与後 *S. aureus* (+) と菌量の減少をみとめた。局所所見は軽度改善に止まった。検出された黄色ブドウ菌は Table 1 に示す様に多剤耐性であった。やや有効と判定。

症例 9 S.M., 57 歳, 男, 術後腹腔内感染

慢性膵炎で開腹したが、創の治癒状態は不良で創感染とともに腹腔内感染を来たした。*S. aureus* を検出し、本剤 450 mg を 7 日間投与した。腹腔内からの分泌物は残ったが、菌は陰性化した。有効と判定。

2) 副作用・臨床検査値

本剤投与時臨床症状を呈する如き副作用は全くみとめられなかった。

臨床検査値については外来治療が多く、入院の 2 例についてのみ検索が可能であった。投与前後の値は Table 2 に示した。

症例 8 で本剤使用前後 GOT 41→67, GPT 40→78 IU/l

と上昇した(正常値 GOT 40 IU/l 以下, GPT 40 IU/l 以下)。使用前いずれの値も正常上限近くであったものが本剤使用后軽度上昇をみたものである。本症例では手術前から原疾患である胆嚢胆管結石症によると思われる変動がみられており本剤の関与は否定的と考えている。その後正常範囲に復した。

III. 考 察

近年 new quinolone と呼ばれるピリドンカルボン酸系の抗菌物質が次々と開発されているが T-3262 は、1,8-ナフトリジン環の 1,7 位に 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する新しいピリドンカルボン酸系抗菌物質である。この物質は経口投与により腸管から吸収され、高い血中濃度を保ち long acting で主に腎から尿中に排泄される。また広い抗菌スペクトルを持つことも特長の一つでグラム陽性菌をはじめグラム陰性菌、嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示している¹⁾。

その抗菌力は同系のニューキノロン系薬剤である CPFX, NFLX, OFLX 等と比較して *S. aureus*, MRSA, *Streptococcus* を始めとするグラム陽性菌群に対してすぐれており^{2,3)}、グラム陰性菌群に対しては CPFX とほぼ同等の優れた感受性を有している²⁾。

我々は本剤を 9 例の外科領域感染症に対して使用した。すなわち瘻疽 1 例、蜂窩織炎 5 例、肛門周囲膿瘍 1 例、術後創感染 1 例、術後腹腔内感染 1 例である。これらの症例から細菌を検出したのは蜂窩織炎 2 例、肛門周囲膿瘍 1 例、術後創感染 1 例、術後腹腔内感染 1 例の計 5 例であった。蜂窩織炎の 1 例、術後創感染、術後腹腔内感染の例では *S. aureus* を検出した。このうち 2 例は除菌され、残る 1 例では菌数の減少を見た。総合臨床的には除菌された 2 例では有効、菌数減少の創感染例ではやや有効であった。しかしこの症例は類天疱瘡の診断で約 3 ヶ月の間にプレドニン 1,415 mg が投与され、手術のため投与量を暫減し中止して後に胆石症のため内視鏡的十二指腸乳頭切開を行い、その後胆嚢摘出術を施行したもので、創の治癒傾向も不良であった症例である。

蜂窩織炎の他の 1 例からは coagulase (-) *Staphylo-*

coccus を検出したが、この例では除菌され臨床的には著効であった。肛門周囲膿瘍の例では *E. coli* を検出したが、切開を加え本剤の投与により除菌されて臨床的にも有効であった。

瘻疽の1例では菌検出は不成功であったが、臨床的には有効であった。蜂窩織炎の他の3例でも菌は分離出来なかったが、臨床的には何れも有効であった。このうち1例は S. L. E. で長年ステロイドの投与を受けていたもので、本剤使用時にも維持量としてプレドニンを1日量 30 mg 内服していたにもかかわらず、本剤はよく効果を示したのが注目される。

我々が経験した症例は少ないが、総合臨床的には9例中8例が有効以上で、有効率は 88.9% であった。細菌学的には *S. aureus* 3株中2株が消失、coagulase (-) *Staphylococcus*, *E. coli* 各1株も消失した。残存した *S. aureus* も菌数の減少がみられた。我々が検出した

S. aureus の3株のうち methicillin に対し1株は耐性、2株は中等度感受性を示していた。これらの株に対して消失2、菌数減少1を示したのは評価してもよいと思われる。*B. fragilis* の1株は不変であった。

本剤は副作用の点でも問題はなく、外科領域感染症に対して有用な薬剤であろうと考えられる。

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) 藤巻一雄, 能見寿彦, 浜名洋子, 三橋 進, 井上松久: 新ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 T-3262 の細菌学的評価。Chemotherapy 36 (S-9): 1~18, 1988
- 3) 西野武志, 大槻雅子, 高畑正裕: 新しいキノロン系抗菌剤 T-3262 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について。Chemotherapy 36 (S-9): 68~88, 1988

T-3262 IN SURGICAL INFECTION

HIROSHI YAMAMOTO, TOSHIFUMI UCHIDA, MASATSUGU KATSUKI,

SOICHI YAMASAKI and HIDEHIKO SHIMURA

First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University
7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-01, Japan

T-3262, a newly developed quinolone, was administered orally to patients with surgical infection at a daily dose of 300-450 mg and clinically evaluated.

The results are summarized as follows.

1) T-3262 was given to 9 patients: 1 with felon, 5 with phlegmon, 1 with periproctal abscess, 1 with postoperative wound infection and 1 with postoperative intraabdominal infection. Clinical results were excellent in 1, good in 7 and fair in 1. The efficacy rate was 88.9%.

2) Bacteriologically, 3 strains of *Staphylococcus aureus*, 1 of coagulase (-) *Staphylococcus*, 1 of *Escherichia coli* and 1 of *Bacteroides fragilis* were isolated. Two strains each of *S. aureus*, coagulase (-) *Staphylococcus* and *E. coli* were eradicated. One strain of *S. aureus* decreased and *B. fragilis* was persisted.

3) No side effect was observed.