

T-3262 の基礎的・臨床的検討

秋野裕信・藤田智洋・三輪吉司・岡野 学
 村中幸二・蟹本雄右・清水保夫・河田幸道**
 福井医科大学泌尿器科学教室*
 (**: 現岐阜大学医学部泌尿器科学教室)

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤である T-3262 について、その有用性を *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力および臨床的効果から検討し以下の結果を得た。

1. 尿路由来の *P. aeruginosa* で 1981 年に分離された 55 株, 1986 年以後に分離された 76 株に対する T-3262 の抗菌力は ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX) に比較し有意に優れていた。
2. T-3262, ofloxacin, norfloxacin に対する 1986 年以後に分離された *P. aeruginosa* の感受性は, 1981 年に分離された *P. aeruginosa* に比較し低下していた。
3. T-3262, ofloxacin, norfloxacin における *P. aeruginosa* の交叉耐性が示唆された。
4. 急性単純性膀胱炎 6 例のうち UTI 判定可能な 5 例に対する総合有効率は 100% であった。
5. 慢性複雑性尿路感染症 10 例に対する総合有効率は 70% であった。また, 細菌学的検討で, 菌消失率は 83.3% であったが, *P. aeruginosa* は 3 株中 2 株が存続した。
6. 副作用と考えられる自覚的副作用はなく, 1 例にのみ AI-P, CRP, 血沈の異常が認められた。

Key words: ピリドンカルボン酸系抗菌剤, 複雑性尿路感染症, 急性単純性膀胱炎, 交叉耐性

T-3262 は新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤であり, 1,8-ナフチリジン環の 1,7 位にそれぞれ新規な 2,4-ジフルオロフェール基および 3-アミノピロリジニル基を有している。この T-3262 はグラム陽性球菌をはじめグラム陰性菌, 嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有しており, 特に *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* などのグラム陽性球菌, *P. aeruginosa* を代表とするブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌, ならびに嫌気性菌の *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* に対して従来ピリドンカルボン酸系抗菌剤より強い抗菌力を示す¹⁾。これらのことより本剤は尿路感染症における有用性が高いことが期待されるので, 本剤の臨床効果を検討した。

また *P. aeruginosa* のピリドンカルボン酸系抗菌剤に対する耐性化が最近注目されているので^{2),3)}, 1981 年および 1986 年以後に尿路より分離された *P. aeruginosa* に対する抗菌力を検討し, 耐性化を示唆する結果が得られるか否か検討を行った。

I. 方 法

1. 基礎的検討

1981 年に尿路より分離された *P. aeruginosa* 55 株,

1986 年以後当院にて尿路より分離された *P. aeruginosa* 76 株に対する本剤の抗菌力を検討した。対照薬剤としては本剤と同系のピリドンカルボン酸系抗菌剤で既に臨床的意義が確立されている ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX) を選択し, 抗菌力を MIC で比較した。使用培地は増菌用に Müller-Hinton Broth (Difco), 薬剤感受性測定用に Müller-Hinton Agar (Difco) を用い, 測定方法は日本化学療法学会標準法⁴⁾に従った。

2. 臨床的検討

1986 年 9 月から 1987 年 7 月にかけて当院泌尿器科を受診した外来患者 15 例, 入院患者 1 例の計 16 例の尿路感染症に対し, 本剤投与の同意を得て T-3262 を投与し, 主治医による薬効判定とともに UTI 薬効評価基準⁵⁾による判定を行った。

T-3262 は 75 mg または 150 mg 含有錠剤を用い, 急性単純性膀胱炎 6 例には 1 日量 150 mg 分 2, 3 日間, 慢性複雑性膀胱炎 10 例には 1 日量 300-450 mg, 分 2-3, 5-7 日間の食後経口投与を行った。なお, 全例, 他の抗菌剤の併用は行わなかった。主治医判定は全例に行えたが, UTI 薬効評価基準に合致する症例は急性単純性膀胱炎では 6 例中 5 例, 慢性複雑性膀胱炎では 10 例

中 8 例であった。慢性複雑性膀胱炎 10 例のうち UTI 薬効評価基準に合致しない 2 例の 7 日間投与症例についても UTI 薬効評価基準に準拠して判定することとした。

II. 結 果

1. 基礎的検討

1981 年に分離された *P. aeruginosa* 55 株に対する本剤の MIC の平均は 1.10 $\mu\text{g/ml}$ で、OFLX の 6.01 $\mu\text{g/ml}$ 、NFLX の 2.89 $\mu\text{g/ml}$ に比較し有意に優れていた (Fig. 1)。1986 年以後に分離された *P. aeruginosa* に対する本剤の MIC の平均は 2.67 $\mu\text{g/ml}$ で、OFLX の 9.65 $\mu\text{g/ml}$ 、NFLX の 6.34 $\mu\text{g/ml}$ に比べ有意に優れていた (Fig. 2)。1981 年に分離された *P. aeruginosa* と 1986 年以後に分離された *P. aeruginosa* の各薬剤に対する感受性を薬剤別で検討した。T-3262 に対する 1986 年以後の *P. aeruginosa* の感受性は 1981 年の *P. aeruginosa* に比べ、MIC の平均で約 1.3 管の低下を示し (Fig. 3)、NFLX に対しても同様に 1986 年以後の *P.*

aeruginosa は約 1.1 管の感受性の低下を示した (Fig. 4)。OFLX に対しては推計学的に有意ではないが、1986 年以後の *P. aeruginosa* は MIC の平均で約 0.7 管の感受性の低下を示し、MIC₅₀ で比較すると 1 管の低下のみ

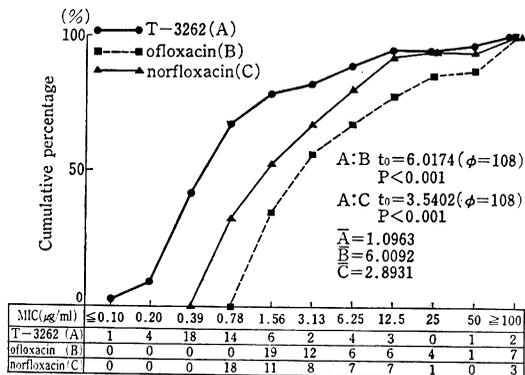


Fig. 1. Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* isolated in 1981 (55 strains, 10^6 cells/ml).

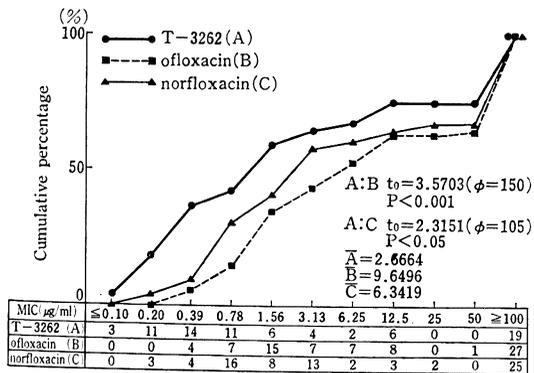


Fig. 2. Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* isolated after 1986 (76 strains, 10^6 cells/ml).

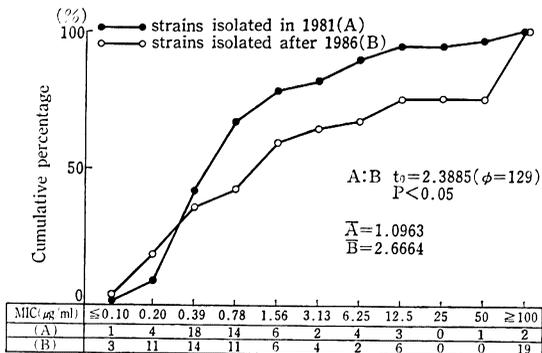


Fig. 3. Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* to T-3262 (10^6 cells/ml).

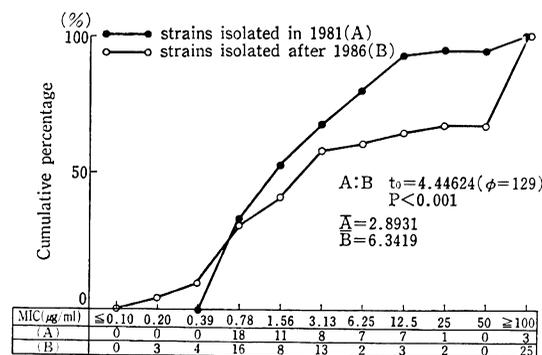


Fig. 4. Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* to norfloxacin (10^6 cells/ml).

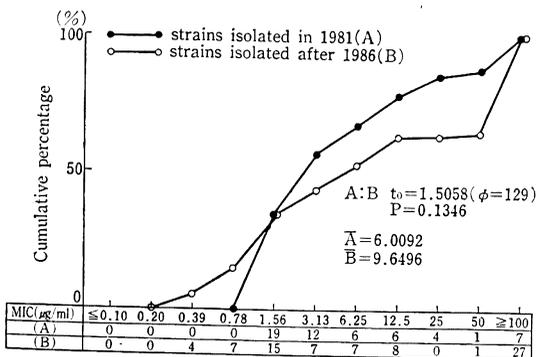


Fig. 5. Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* to ofloxacin (10^6 cells/ml).

Table 1. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
			Dose (mg x/day)	Route	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁵ /ml (μg/ml)	UTI	Dr		
1	56 F	A.U.C.	75 × 2	P.O.	3	+	+	<i>Escherichia coli</i>	> 10 ⁵	0.05	Excellent	Excellent	-	-
2	66 F	A.U.C.	75 × 2	P.O.	3	+	+	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁵	≤ 0.05	Excellent	Excellent	-	-
3	45 F	A.U.C.	75 × 2	P.O.	3	+	+	N.G.	-	-	-	Good	-	-
4	53 F	A.U.C.	75 × 2	P.O.	3	+	+	<i>Escherichia coli</i>	> 10 ⁵	≤ 0.05	Moderate	Good	-	-
5	31 F	A.U.C.	75 × 2	P.O.	3	+	+	<i>Escherichia coli</i>	> 10 ⁵	≤ 0.05	Excellent	Excellent	-	-
6	23 F	A.U.C.	75 × 2	P.O.	3	+	+	<i>Escherichia coli</i>	> 10 ⁵	≤ 0.05	Excellent	Excellent	-	-

* Before treatment

** UTI : Criteria by the UTI committee

A.U.C. : Acute uncomplicated cystitis

N.G. : No growth

Dr : Dr's evaluation

Table 2. Overall clinical efficacy of T-3262 in acute uncomplicated cystitis (75mg×2/day, 3-day treatment)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	4			1						5 (100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		4 (80%)			1 (20%)						Patient total 5
Effect on pyuria		5 (100%)									
<input type="checkbox"/> Excellent		4 (80%)						Overall effectiveness rate 5/5 (100%)			
<input type="checkbox"/> Moderate		1									
<input type="checkbox"/> Poor (including Failure)											

であるが、MIC₇₀ では3管の低下が認められた (Fig. 5)。また T-3262 の MIC が 100 µg/ml 以上を示す高度耐性菌は全て OFLX, NFLX においても 100 µg/ml 以上の MIC を示した。

2. 臨床成績

急性単純性膀胱炎6例の成績は主治医判定で著効4例、有効2例で有効率は100%であった (Table 1)。UTI 薬効評価基準に合致した5例での総合臨床効果は著効4例、有効1例で有効率100%であった (Table 2)。投与前分離菌は全て *Escherichia coli* であり投与後に全株消失した。

慢性複雑性膀胱炎の成績は主治医判定では著効4例、有効3例、やや有効1例、無効2例であり有効率70%であった (Table 3)。UTI 薬効評価基準に準拠する判定では著効4例、有効3例、無効3例で有効率70%であった (Table 4)。これをUTI 疾患病態群別にみると、単独菌感染では有効率66.7%であり、複数菌感染では症例数は1例のみであるが著効であった。カテーテル留置症例は第1群および第5群の各々1例、計2例と少ないが、著効1例、有効1例で有効率100%であった。第4群の無効2例はともに投与前分離菌が *P. aeruginosa* であり、細菌尿不変であった (Table 5)。細菌学的効果ではグラム陽性球菌が3株、*P. aeruginosa* 3株を含むグラム陰性桿菌9株の計6菌種12株が投与前に分離されたが、そのうち10株 (83.3%) が消失し、きわめて高

い消失率であった (Table 6)。投与後出現菌は10例中3例 (30%) から3株認められたが、その内訳は *Staphylococcus epidermidis*, *Flavobacterium* sp., *Candida* の各々1株であった。

3. 副作用

本剤を投与した16例の自覚的副作用について検討したが、自覚的副作用は全く認められなかった。1例 (Table 3, No. 2) において血液生化学的検査を施行したが血沈の亢進 (21→70 mm/hr.), CRP の陽性化 ((±)→(5+)) および Al-P の上昇 (270→324 IU/l) が認められ本剤との関係は多分あると思われたが、他の血液生化学的検査に全く異常を認めず、本剤の投与終了後、血沈、CRP、Al-P ともに正常に復した。

III. 考 察

ピリドンカルボン酸系抗菌剤に対する *P. aeruginosa* の耐性化が問題となっており、岡野ら⁹⁾ は OFLX, NFLX, enoxacin (ENX) の3剤に対する *P. aeruginosa* の耐性獲得に関して *in vitro* で検討しており3剤の間において交叉耐性があること、いったん獲得された耐性は安定であることを報告している。そこで尿路由来の *P. aeruginosa* に対する T-3262, OFLX, NFLX の抗菌力を NFLX, OFLX が市販される以前の1981年に分離された *P. aeruginosa* と、NFLX, OFLX が市販された後の1986年以後に分離された *P. aeruginosa* に分けて検討した。1986年以後の *P. aeruginosa* に対する

Table 3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
					Dose (mg × /day)	Route	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁶ /ml (μg/ml)	UTI	Dr		
1	71 M	C.C.C. Post-prostatectomy	-	G-2	150 × 2	P.O.	5	-	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 × 10 ⁴	0.78	Poor	Fair	-	
2	77 F	C.C.C. Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-5	150 × 2	P.O.	5	-	±	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Proteus rettgeri</i>	> 10 ⁵ > 10 ⁵ > 10 ⁵	0.39 0.025 0.78	Excellent	Excellent	-	Al-P ↑ CRP ↑ ESR ↑
3	53 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	150 × 2	P.O.	5	-	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 10 ⁵	25	Poor	Poor	-	
4	57 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	150 × 2	P.O.	5	-	#	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	> 10 ⁵ > 10 ⁵	0.05 0.39	Moderate	Good	-	
5	78 M	C.C.C. Bladder neck sclerosis	+ (Urethra)	G-1	150 × 3	P.O.	7	-	#	<i>Escherichia coli</i>	> 10 ⁵	≤ 0.05	Moderate	Good	-	
6	54 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	150 × 2	P.O.	5	+	+	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵	3.13 3.13	Poor	Poor	-	
7	72 F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	150 × 2	P.O.	5	-	#	<i>Escherichia coli</i> <i>Flavobacterium</i> sp.	> 10 ⁵ 2 × 10 ³	≤ 0.05	Moderate	Good	-	
8	65 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	150 × 3	P.O.	5	-	#	<i>Staphylococcus aureus</i>	5 × 10 ⁴	≤ 0.05	Excellent	Excellent	-	
9	65 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	150 × 3	P.O.	7	-	±	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	> 10 ⁵	0.39	Excellent	Excellent	-	
10	71 F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	150 × 2	P.O.	5	+	#	<i>Escherichia coli</i>	> 10 ⁵	0.01	Excellent	Excellent	-	

* Before treatment ** UTI : Criteria by the UTI committee C.C.C. : Chronic complicated cystitis

• After treatment •• Dr : Dr's evaluation N.G. : No growth

Table 4. Overall clinical efficacy of T-3262 in complicated UTI

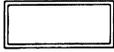
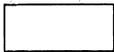
Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	4	1	
Decreased				
Replaced	1	1	1	3 (30%)
Unchanged			2	2 (20%)
Effect on pyuria	5 (50%)	2 (20%)	3 (30%)	Patient total 10
 Excellent	4		Overall effectiveness rate 7/10 (70%)	
 Moderate	3			
 Poor	3			

Table 5. Overall clinical efficacy of T-3262 classified by the type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)	1		1		100 %
	2nd group (Post prostatectomy)	1			1	0 %
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)	7	3	2	2	71.4%
	Sub total	9	3	3	3	66.7%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	1	1			100 %
	6th group (Catheter not indwelling)					
	Sub total	1	1			100 %
Total		10	4	3	3	70.0%

Table 6. Bacteriological response to T-3262 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1 (100 %)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1 (100 %)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1 (100 %)	
<i>Escherichia coli</i>	5	5 (100 %)	
<i>Proteus rettgeri</i>	1	1 (100 %)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	1 (33.3%)	2
Total	12	10 (83.3%)	2

* Regardless of bacterial count

MIC の平均は、T-3262 および NFLX では、1981 年の *P. aeruginosa* に対して有意に高い値を示し、OFLX においても有意差はないが 1986 年以後の *P. aeruginosa* に高い MIC を示す株が増加しており、耐性が近年獲得されつつあることが示唆された。T-3262 の MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す高度耐性菌は OFLX, NFLX でも全て 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し、T-3262 は OFLX, NFLX と交叉耐性を有すると考えられた。しかし本剤の *P. aeruginosa* に対する抗菌力は OFLX, NFLX と比較し優れており、他の、グラム陰性桿菌、グラム陽性球菌に対しても他の 2 剤に比べ良好な抗菌力を有している¹⁾。このように本剤は wide spectrum で、かつ尿路感染症から分離されることの多い全ての菌種に対して強い抗菌力を示す経口抗菌剤として注目に値すると考えられた。

このような強い抗菌力が臨床効果にどのように反映されているかを検討したところ、急性単純性膀胱炎で 5 例中 5 例 (100%)、複雑性尿路感染症で 10 例中 7 例 (70%) の有効率を示し、経口抗菌剤としては非常に優れた成績であると思われた。急性単純性膀胱炎の成績は本剤の強い抗菌力と疾患の病態からみて納得できる結果であると考えられた。複雑性尿路感染症の総合有効率 70% は全国集計¹⁾の 70.7% (300 mg/日, 分 2 投与群), 75.4% (450 mg/日, 分 3 投与群), 77.3% (600 mg/日, 分 2 投与群) と比較し、ほぼ同等と思われるが、3 例の無効症例の投与前分離菌は全て *P. aeruginosa* であった。これらの 3 例から分離された *P. aeruginosa* に対する本剤の MIC は各々 0.78, 25, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、0.78 $\mu\text{g/ml}$ の株は投与後菌交代したが、25, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株は存続した。存続した 2 株の MIC が比較的低値であるにもかかわらず消失しなかったのは、1 日 300 mg, 分 2 の投与が行われていたことが関係すると考えられ、全国集計でも *P. aeruginosa* の消失率は 300 mg/日 で 41.2%, 450 mg/日 で 55.9%, 600 mg/日 で 77.3%

と投与量に比例して消失率が高くなる傾向があった¹⁾。このように *P. aeruginosa* が投与前分離菌である場合に若干有効性が低い印象をうけるが、*in vitro* での *P. aeruginosa* に対する抗菌力は他剤より優れており本剤を使用することの意義を低下せしめるものではないと考えられた。また全国集計における本剤の有効率は、OFLX⁶⁾, NFLX⁷⁾ の 80.8%, 71.1% と比較するとほぼ同等であった。

細菌学的効果では 6 菌種 12 株が投与前に分離され、*P. aeruginosa* の 2 株を除く 6 菌種 10 株が消失し 83.3% の高い消失率を得ており、グラム陰性桿菌のみならずグラム陽性球菌 3 菌種 3 株が消失したことは特筆すべきことであり、本剤が wide spectrum を有していることを示したと思われた。

副作用は 16 例中本剤によると思われる自覚的副作用を認めたものは 1 例もなく、臨床検査値では Al-P, CRP, 血沈に変化を認めた症例が 1 例存在したものの特に投与を中止せしめる程のものではなかった。

以上の結果から T-3262 は臨床的にも優れた成績を示し安全性も高く、有用性は高く評価できる薬剤と考えられた。

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) 平井敬二：キノロン（ピリドン）カルボン酸系薬剤耐性。臨床と微生物 14: 135~142, 1987
- 3) 岡野 学, 村中幸二, 蟹本雄右, 清水保夫, 河田幸道：緑膿菌の新キノロン剤耐性について。第 35 回日本化学療法学会（盛岡），1987
- 4) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法再改訂について（1968 年制定，1974 年改訂）。Chemotherapy 29(1): 76~79, 1981
- 5) UTI 研究会（代表：大越正秋）：UTI 薬効評価基準（第 3 版）。Chemotherapy 34(5): 408~441, 1986
- 6) 岸洋一ほか（6 施設）：複雑性尿路感染症に対す

る DL-8280 の薬効評価。泌尿紀要 30(9) : 1307
~1355, 1984
7) 守殿貞夫ほか (9 施設) : 複雑性尿路感染症に対

する Norfloxacin(AM-715) と Pipemidic acid
の 2 重盲検試験法による比較検討。Chemothe-
rapy 30 : 1182~1211, 1982

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-3262

HIRONOBU AKINO, TOMOHIRO FUJITA, YOSHIJI MIWA, MANABU
OKANO, KOJI MURANAKA, YUSUKE KANIMOTO, YASUO SHIMIZU
and YUKIMICHI KAWADA*

Department of Urology, Fukui Medical School
23 Shimoaizuki, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui 910-11, Japan
(*Present address : Department of Urology, School of Medicine, Gifu University)

We studied the usefulness, *in vivo* and *in vitro* activity against *P. aeruginosa* and clinical efficacy of T-3262, a new oral antimicrobial derived from pyridone-carboxylic acid, and obtained the following results.

- 1) T-3262 had significantly stronger antimicrobial activity against two groups of *P. aeruginosa* isolated in 1981 and after 1986, from the urinary tract, than those of ofloxacin and norfloxacin, with which it was compared.
- 2) The sensitivity of *P. aeruginosa* strains isolated after 1986 to T-3262, ofloxacin and norfloxacin, was lower than those of *P. aeruginosa* in 1981.
- 3) Cross-resistance among T-3262, ofloxacin and norfloxacin was suggested.
- 4) Overall efficacy rate of T-3262 in 5 cases of acute uncomplicated cystitis was 100%.
- 5) The overall efficacy rate of T-3262 in 10 cases of chronic complicated urinary tract infection was 70%. In a bacteriological study, the eradication rate was 83.3%, and 2 of 3 strains of *P. aeruginosa* isolated before treatment persisted.
- 6) No subjective side effects were observed, and changes of Al-P, CRP and blood sedimentation rate appeared in only one case.