

## 泌尿器科領域における T-3262 の基礎的・臨床的検討

津川 昌也・山田 大介・那須 良次・岸 幹雄

公文 裕巳・大森 弘之

岡山大学泌尿器科教室\*

(主任:大森弘之教授)

難 波 克 一

岡山市民病院泌尿器科

近 藤 捷 嘉

岡山赤十字病院泌尿器科

片 山 泰 弘

玉野市民病院泌尿器科

赤 枝 輝 明

津山中央病院泌尿器科

赤 澤 信 幸

尾道市民病院泌尿器科

新規合成抗菌剤 T-3262 について基礎的・臨床的検討を行った。

1) 抗菌力: UTI 由来の教室保存株 12 菌種, 189 株に対する本剤の MIC を測定し, norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) と比較検討した。 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* では 80% MIC がそれぞれ 0.05, 0.10, 0.20, 0.39  $\mu\text{g/ml}$  と良好な成績を示し, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* でも 80% MIC はそれぞれ 12.5, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  と良好な成績であり, 他剤との比較では, 各菌種において同等あるいはそれ以上の成績を示した。

2) 前立腺組織ならびに前立腺液 (PF) 移行: 前立腺肥大症 5 名に本剤 150 mg を経口投与し組織内濃度を測定した。組織内濃度は 2 時間で  $0.120 \pm 0.075 \mu\text{g/g}$  (mean  $\pm$  S. E.), 4 時間で  $0.245 \pm 0.079 \mu\text{g/g}$  を示し, 対血清比はそれぞれ  $1.000 \pm 0.707$ ,  $1.087 \pm 0.488$  であった。PF 移行は健康人ボランティア 9 名に本剤 150 mg を経口投与し, PF 内濃度は 1, 2, 4 時間後でそれぞれ  $0.047 \pm 0.014$ ,  $0.111 \pm 0.080$ ,  $0.056 \pm 0.003 \mu\text{g/ml}$  で, 対血清比は  $0.118 \pm 0.039$ ,  $0.157 \pm 0.095$ ,  $0.092 \pm 0.035$  であった。

3) 臨床効果: 各種 UTI 患者 41 例に対して, 本剤を 1 回 75~150 mg, 1 回 2~3 回投与し臨床効果を検討した。主治医判定では急性膀胱炎で有効率 100% (9/9), 複雑性 UTI で有効率 56.7% (17/30) であった。UTI 薬効評価基準では急性膀胱炎ですべて著効 (5/5), 複雑性尿路感染症で有効率 60.0% (15/25) であった。なお, 副作用, 臨床検査値異常は 1 例も認めなかった。

**Key words:** T-3262, 尿路感染症, 抗菌力, 前立腺組織内濃度, 前立腺液内濃度

T-3262 は富山化学工業株式会社で新たに開発された pyridone carboxylic acid 系抗菌剤である。本剤は化学名 (±)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid *p*-toluenesulfonate hydrate,

分子量 594.56, 白色~淡黄色の結晶または結晶性の粉末である (Fig. 1)。

グラム陽性菌をはじめ陰性菌, 嫌気性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し, 強い抗菌力を示す。経口投与した場合, 主として尿中へ排泄される。健康成人に本

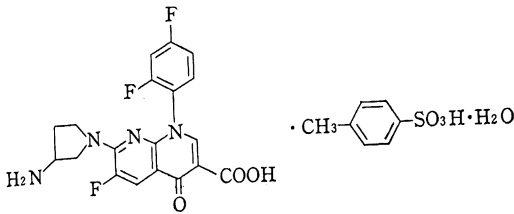


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

剤を 150 mg 経口投与した場合の最高血中濃度は 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% であり, 各組織への移行も良好であり, 連続投与においても蓄積性は認められていない<sup>1)</sup>。今回, 我々は本剤について基礎的・臨床的検討を行ったので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

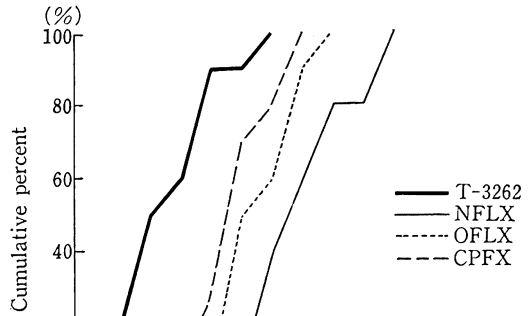
1) 対象および方法

最近の尿路感染症由来の教室保存株, *Staphylococcus epidermidis* 10 株, *Enterococcus faecalis* 12 株, *Escherichia coli* 30 株, *Klebsiella pneumoniae* 20 株, *Enterobacter aerogenes* 6 株, *Enterobacter cloacae* 13 株, *Citrobacter freundii* 19 株, *Proteus mirabilis* 20 株, *Proteus vulgaris* 10 株, *Morganella morganii* 10 株, *Serratia marcescens* 19 株, *Pseudomonas aeruginosa* 16 株および標準株 *E. coli* Kp., *E. coli* ATCC 27166, *E. coli* NIHJ JC-2, *P. mirabilis* TH-4 の 12 菌種, 189 株に対する本剤および同系薬剤である norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPF) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し, 比較検討した。MIC の測定は化療標準法<sup>2)</sup>に従い, 培地に modified Mueller-Hinton agar (ニッスイ) を用いた寒天平板希釈法で行い, 接種菌量は  $10^6$  cfu/ml とした。

2) 結果

各菌種に対する本剤の MIC 分布を Table 1 に示した。尿路感染症の代表的起炎菌である *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* では 80% MIC がそれぞれ 0.05, 0.10, 0.20  $\mu\text{g/ml}$  と良好な成績を示した。また, *E. faecalis* でも 80% MIC は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  と良好な成績を示した。さらに, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* でも 80% MIC はそれぞれ 12.5, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  と良好な成績であった。

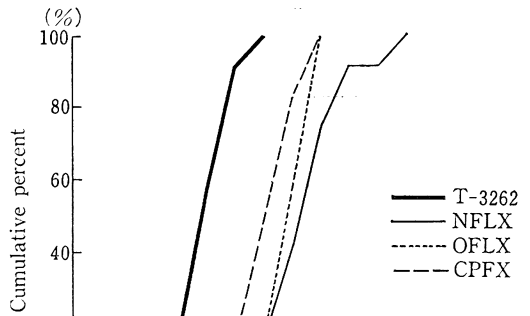
各菌種ごとに他剤と比較した結果を Fig. 2~13 に示した。*S. epidermidis* では NFLX, OFLX, CPF よりも 2~4 管程度優れていた (Fig. 2)。*E. faecalis* でも他の 3 剤よりも 2~3 管程度優れていた (Fig. 3)。



MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	<0.025	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
T-3262		2	3	1	3		1							
NFLX						1	3	2	2		2			
OFLX				1	4	1	3	1						
CPF			1	2	4	1	2							

NFLX:norfloxacin OFLX:ofloxacin  
CPF:ciprofloxacin

Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* ( $10^6$  cfu/ml) 10 strains.



MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	<0.025	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
T-3262	1		1		5	4	1							
NFLX	1					1	3	4	2		1			
OFLX	1				1		5	5						
CPF	2						4	4	2					

NFLX:norfloxacin OFLX:ofloxacin  
CPF:ciprofloxacin

Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterococcus faecalis* ( $10^6$  cfu/ml) 12 strains.

*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes* では CPF とほぼ同程度で, NFLX, OFLX よりも 1~2 管程度優れていた (Fig. 4, 5, 6)。*E. cloacae* では CPF よりも 1 管程度, NFLX, OFLX よりも 2 管程度優れていた (Fig. 7)。*C. freundii*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* では

Table 1. MIC distribution of T-3262

MIC* ( $\mu\text{g/ml}$ )	<0.025	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$	Total
Isolates															
<i>S. epidermidis</i>		2	3	1	3		1								10
<i>E. faecalis</i>	1		1		5	4	1								12
<i>E. coli</i>	3	18	5	1	2			1							30
<i>K. pneumoniae</i>	1	4	10	2	2	1									20
<i>E. aerogenes</i>		3	1		1		1								6
<i>E. cloacae</i>		1	5	5	1		1								13
<i>C. freundii</i>		2	1	2	2			3		3	2	2	1	1	19
<i>P. mirabilis</i>			2	10	5	1		1	1						20
<i>P. vulgaris</i>			4	3	2					1					10
<i>M. morgani</i>			1	2		1	2		2	2					10
<i>S. marcescens</i>							1	6	4	6	2				19
<i>P. aeruginosa</i>						3	5	3	3	1	3	1			16
<i>E. coli</i> Kp		1													1
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2			1												1
<i>E. coli</i> ATCC 27166	1														1
<i>P. mirabilis</i> TH-4			1												1

10<sup>8</sup> cells/ml

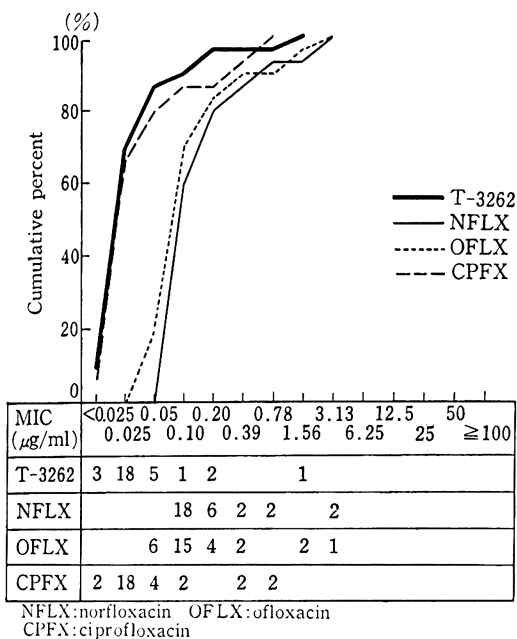


Fig. 4. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Escherichia coli* ( $10^8$  cfu/ml) 30 strains.

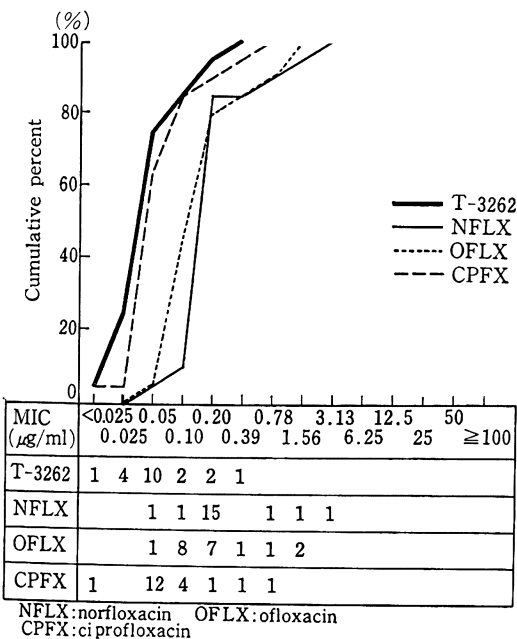


Fig. 5. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* ( $10^6$  cfu/ml) 20 strains.

他剤とはほぼ同等の抗菌力を示していた (Fig. 8, 9, 10)。*M. morgani* では OFLX, CPFX とほぼ同程度で、NFLX より1管程度優れていた (Fig. 11)。*S. marcescens* では OFLX, CPFX より1管程度、NFLX より数管優れていた (Fig. 12)。*P. aeruginosa* では CPFX

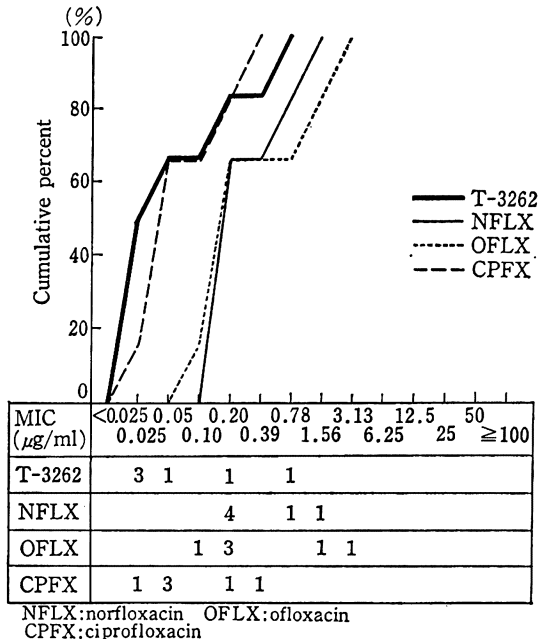


Fig. 6. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterobacter aerogenes* ( $10^6$  cfu/ml) 6 strains.

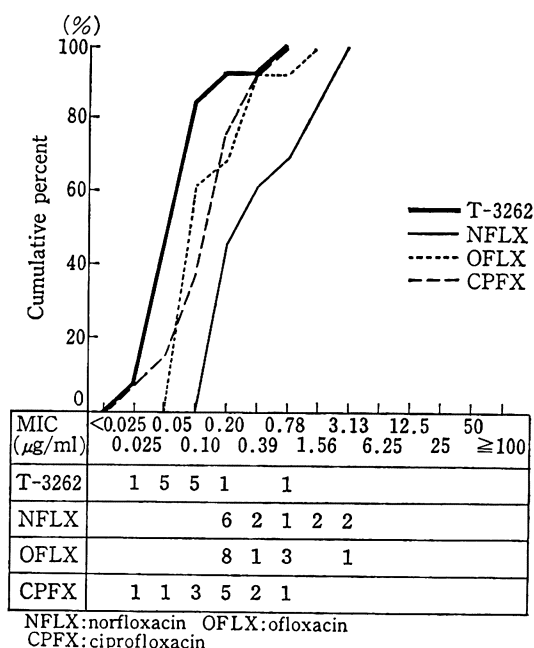


Fig. 7. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterobacter cloacae* ( $10^6$  cfu/ml) 13 strains.

とはほぼ同程度で、NFLX, OFLX より2管程度優れていた (Fig. 13)。

2. 前立腺組織ならびに前立腺液移行

1) 対象および方法

前立腺組織移行は 1986 年 6 月より 1987 年 5 月まで

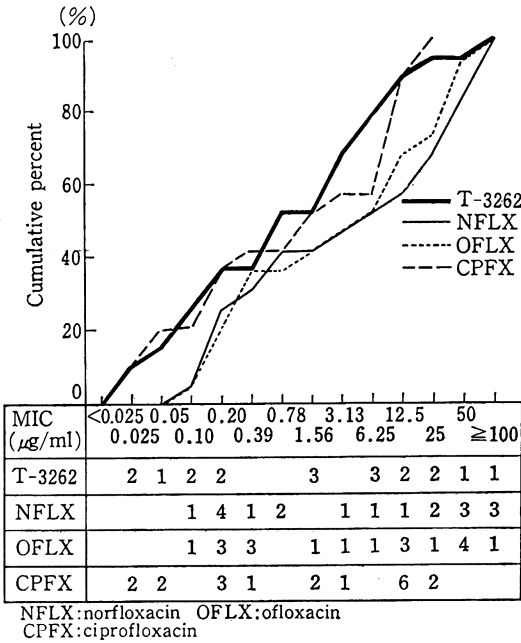


Fig. 8. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Citrobacter freundii* ( $10^6$  cfu/ml) 19 strains.

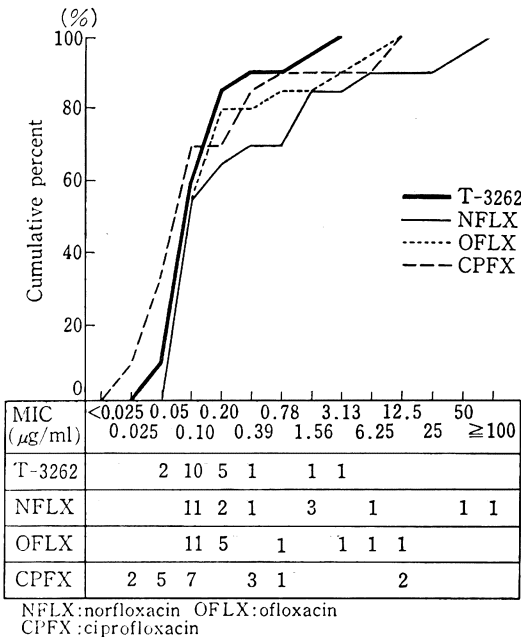


Fig. 9. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Proteus mirabilis* ( $10^6$  cfu/ml) 20 strains.

の期間に、岡山大学および岡山市市民病院泌尿器科に入院した前立腺肥大症手術患者5名を対象として行った (Table 2)。年齢は62歳から82歳で、平均71.0歳、手術前のcreatinine clearance (Ccr)はTable 2に示すごとくであった。手術前48時間はいかなる化学療

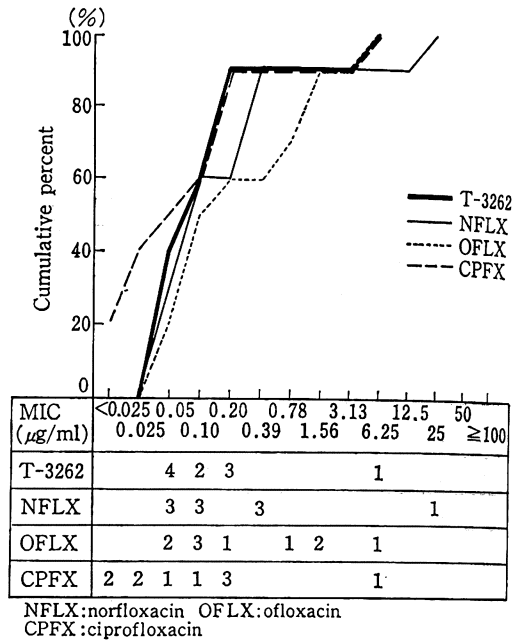


Fig. 10. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Proteus vulgaris* ( $10^6$  cfu/ml) 10 strains.

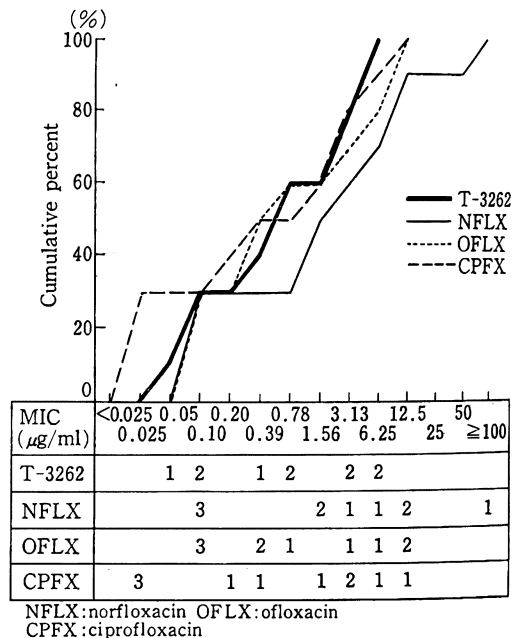


Fig. 11. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Morganella morganii* ( $10^6$  cfu/ml) 10 strains.

法剤も使用せず、腺腫摘出2、4時間前にT-3262 150 mgをそれぞれ経口投与した。全例に恥骨上式前立腺摘出術を施行し、左右両葉より組織内濃度測定用ブロックを採取し、 $-20^{\circ}\text{C}$ に凍結保存した。

前立腺液移行は健康人ボランティア9名を対象とし

Table 2. Case summary of prostatic tissue and serum levels of T-3262 after oral administration at 150 mg (fasting)

Case No.	Age (Years)	Time after administration (hr)	Serum level (μg/ml)	Prostatic tissue					Ccr (ml/min)
				Right lobe		Left lobe		P/S (R+L/2S)	
				Tissue level (μg/g)	P/S	Tissue level (μg/g)	P/S		
1	71	2	0.065	<0.100*	—	<0.100*	—	—	97
2	72	2	0.120	0.310	2.583	0.170	1.417	2.000	73
3	62	4	<0.039*	<0.100*	—	<0.100*	—	—	70
4	82	4	0.320	0.420	1.313	0.350	1.094	1.203	60
5	68	4	0.170	0.310	1.824	0.330	2.294	2.058	80

All patients are cases of benign prostatic hypertrophy

\* : Regard as zero

P/S : Prostatic tissue level/Serum level

Ccr : Creatinine clearance

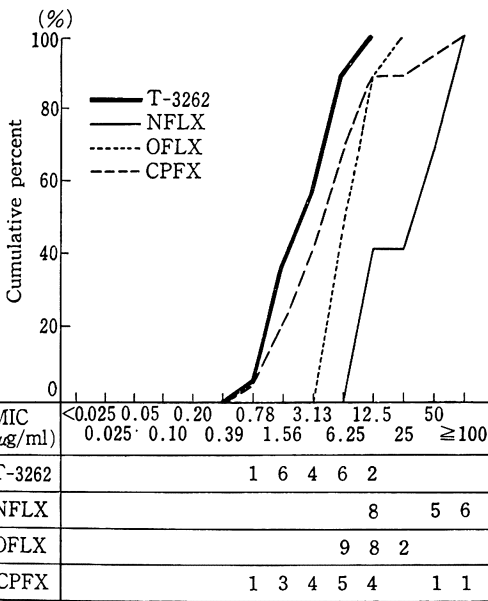


Fig. 12. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Serratia marcescens* (10<sup>8</sup> cfu/ml) 19 strains.

(Table 3), 1時間群 4例, 2時間群 4例, 4時間群 5例計 13例に T-3262 をそれぞれ 150 mg 経口投与し, 各時間経過後に前立腺マッサージを行い前立腺液を採取して -20°C に凍結保存した。

尚, 血中濃度測定のため, 前立腺組織移行では腺腫摘出時, ならびに前立腺液移行では前立腺マッサージ施行時に採血し, 血清分離後, -20°C に凍結保存した。

薬剤濃度の測定は *E. coli* Kp を検定菌とする bioassay 法で行った。前立腺組織内濃度は, 組織を計量の後, 細切し, 1/15 M リン酸塩緩衝液 (pH 8.0) を組織

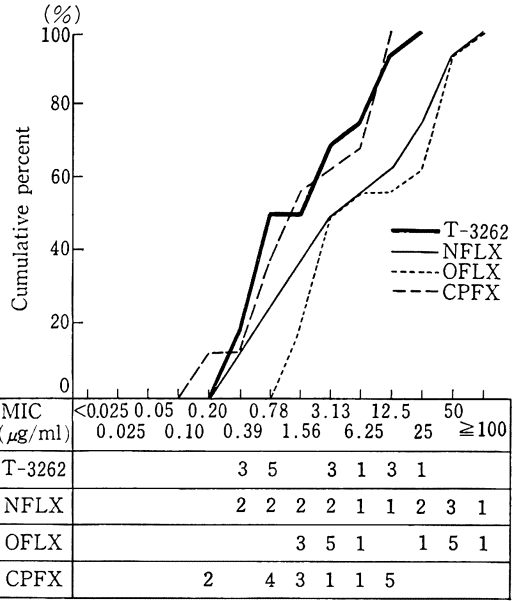


Fig. 13. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (10<sup>8</sup> cfu/ml) 16 strains.

重量の4倍量加え, ホモジナイズした。次いで, これを 3000 rpm, 4°C で 15 分間遠心分離し, その上清を検体とし, 血清ならびに前立腺液と同様に paper disk 法にて測定した。

2) 結果

前立腺組織内濃度は 2 時間で, 1 例は測定限界以下, 1 例の左右組織の平均は 0.240 μg/g であったが, 測定限界以下の 1 例を 0 μg/g として便宜的に計算すると, 0.120±0.075 μg/g (mean±S.E.) であった。同様に 4

Table 3. Case summary and prostatic fluid and serum level of T-3262 after oral administration at 150mg (Non-fasting)

Case No.	Age (Years)	Time after administration (hr)	Prostatic fluid level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Serum level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Pf/S
1	19	1	0.044	0.44	0.100
2	21	1	0.030	0.56	0.055
3	22	1	0.088	0.38	0.232
4	20	1	0.026	0.30	0.087
(Mean $\pm$ S.E.)			0.047 $\pm$ 0.014	0.42 $\pm$ 0.055	0.118 $\pm$ 0.039
5	21	2	0.046	0.73	0.063
6	21	2	0.022	0.33	0.067
7	19	2	0.350	0.79	0.443
8	20	2	0.025	0.45	0.056
(Mean $\pm$ S.E.)			0.111 $\pm$ 0.080	0.58 $\pm$ 0.110	0.157 $\pm$ 0.095
9	21	4	<0.039*	0.25	<0.156*
10	20	4	<0.039*	0.52	<0.075*
11	21	4	0.053	0.46	0.115
12	19	4	0.052	0.27	0.193
13	21	4	0.062	0.42	0.148
(Mean $\pm$ S.E.)			0.033 $\pm$ 0.014	0.38 $\pm$ 0.053	0.091 $\pm$ 0.039

All cases are normal volunteers

\* : Regard as zero

Pf/S : Prostatic fluid level/Serum level

時間で  $0.245 \pm 0.079 \mu\text{g/g}$  を示した。同時に測定した血中濃度は2時間で  $0.093 \pm 0.028 \mu\text{g/ml}$  であり4時間で  $0.163 \pm 0.092 \mu\text{g/ml}$  であり、対血清比 (P/S) は、それぞれ  $1.000 \pm 0.707$ ,  $1.087 \pm 0.488$  であった。前立腺液内濃度ならびに血中濃度を Table 3 および Fig. 14 に示した。前立腺液内濃度は、1時間群、2時間群、4時間群でそれぞれ  $0.047 \pm 0.14$ ,  $0.111 \pm 0.080$ ,  $0.033 \pm 0.014 \mu\text{g/ml}$  で、対血清比 (Pf/S) はそれぞれ  $0.118 \pm 0.039$ ,  $0.157 \pm 0.095$ ,  $0.091 \pm 0.039$  であった。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象および方法

1986年9月より1987年1月までの期間に、岡山大学、岡山市市民病院、岡山赤十字病院、玉野市民病院、津山中央病院、尾道市民病院を受診し、臨床試験に対する同意の得られた患者に本剤を使用した。対象は急性単純性膀胱炎11例、複雑性尿路感染症30例(慢性膀胱炎23例、慢性腎盂腎炎7例)であった(Table 4, 5)。

投与方法は急性単純性膀胱炎には本剤を1回75mgないし150mg、1日2回(但し、症例3のみは、1日3回)、複雑性尿路感染症には本剤を1回150mg(但し、

症例1, 2のみは、1回75mg)1日2ないし3回食後投与した。効果判定はUTI薬効評価基準(第3版)<sup>9)</sup>に準じて行った。

なお、UTI薬効評価基準合致症例は急性単純性膀胱炎では5例、複雑性尿路感染症では25例であった。

### 2. 臨床効果

主治医による判定では急性膀胱炎で著効9例、不明2例で有効率100%(9/9)、複雑性尿路感染症で著効5例、有効12例、やや有効5例、無効8例で有効率56.7%(17/30)であった。UTI薬効評価基準による総合臨床効果では急性単純性膀胱炎で、著効5例であり、有効率100%(Table 6)、複雑性尿路感染症で著効6例、有効9例、無効10例で有効率60.0%(15/25)であった(Table 7)。疾患病態群別にみると、第2, 3, 4, 6群で有効率はそれぞれ50.0, 50.0, 90.0, 67.0%であったが、第1群では全例無効であった(Table 8)。

### 3. 細菌学的効果

UTI薬効評価基準合致例の細菌学的効果を以下に示す。急性単純性膀胱炎では投与前分離菌はすべて*E. coli*であり、5株とも消失していた(Table 9)。複雑性尿路

Table 4. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms <sup>1)</sup>	Pyuria <sup>1)</sup>	Bacteriuria			Evaluation <sup>2)</sup>		Side effects
			Dose (mg/day)	Duration (days)			Species	Count (/ml)	MIC <sup>3)</sup> (μg/ml)	UTI	Dr	
1	57 F	AUC	150×2	7	+ —	# —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>5</sup> 0	0.05	Excellent	Excellent	—
2	54 F	AUC	75×2	7	# —	# —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>7</sup> 0	0.05	Excellent	Excellent	—
3	69 F	AUC	75×2	7	+ —	# —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>6</sup> 0	0.05	Excellent	Excellent	—
4	55 F	AUC	75×2	3	# —	# —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>7</sup> 0	0.05	Excellent	Excellent	—
5	37 F	AUC	75×2	3	# —	# —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>5</sup> 0	0.05	Excellent	Excellent	—
6	54 F	AUC	150×3	7	# —	+ —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>7</sup> 0	0.05	Excellent	Excellent	—
7	72 F	AUC	75×2	7	# —	# —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>4</sup> 0	0.05	Excellent	Excellent	—
8	70 F	AUC	75×2	3	# —	# —	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>7</sup> 0	0.025	Excellent	Excellent	—
9	64 F	AUC	75×2	6	# —	# ±	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>7</sup> 0	0.025	Excellent	Excellent	—
10	35 F	AUC	75×2	3	# —	+ #	(—) (—)	0 0	—	Unknown	Unknown	—
11	19 F	AUC	75×2	3	# —	# —	(—) (—)	0 0	—	Unknown	Unknown	Unknown

AUC : Acute uncomplicated cystitis    <sup>1)</sup> Before treatment    <sup>2)</sup> UTI : Criteria by the UTI committee    <sup>3)</sup> 10<sup>6</sup> cells/ml  
 After treatment    Dr : Dr's evaluation



Table 5-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria <sup>1)</sup>	Bacteriuria <sup>1)</sup>			Evaluation <sup>2)</sup>		Side effects
					Dose (mg × /day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC <sup>3)</sup> (μg/ml)	UTI	Dr	
1	65 F	CCP Bil. renal stone	-	G-3	75 × 2	5	# +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	1.56 3.13	Poor Fair	Fair	-
2	63 F	CCC Urethral tumor	-	G-4	75 × 2	5	# +	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	0.39 0.78	Poor Fair	Fair	-
3	56 F	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	150 × 2	7	# -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>4</sup> 0	0.39	Excellent	Excellent	-
4	60 F	CCC VUR	-	G-3	150 × 2	7	# ±	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> 0	0.025	Moderate	Moderate	-
5	80 F	CCP Rt. renal stone Bil. renal cyst	-	G-3	150 × 3	7	+ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	25 >100	Poor	Poor	-
6	63 F	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	150 × 3	7	# -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> 0	0.025	Excellent	Excellent	-
7	77 M	CCC Bladder stone	-	G-4	150 × 3	7	# +	<i>E. faecalis</i> -	10 <sup>7</sup> 0	0.78	Moderate	Moderate	-
8	38 F	CCP Rt. renal stone	-	G-3	150 × 3	5	# -	<i>E. faecalis</i> -	10 <sup>6</sup> 0	0.78	Excellent	Excellent	-
9	80 M	CCC BPH TUR-P	-	G-2	150 × 3	5	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	>100 >100	Poor	Poor	-

CCC : Chronic complicated cystitis      VUR : Vesicoureteral reflux      TUR-P : Transurethral resection of prostate,  
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis      BPH : Benign prostatic hypertrophy

<sup>1)</sup> : Before/After    <sup>2)</sup> : UTI : Criteria by UTI committee    <sup>3)</sup> : 10<sup>6</sup> cells/ml

Dr : Dr's evaluation

Table 5-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria <sup>1)</sup>	Bacteriuria <sup>1)</sup>		Evaluation <sup>2)</sup>		Side effects	
					Dose (mg × /day)	Duration (days)		Species	Count ( /ml)	MIC <sup>3)</sup> ( $\mu$ g/ml)	UTI		Dr
10	63 M	CCC BPH, TUR-P Urethral stricture	-	G-2	150 × 3	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup> 0	N.T.	Moderate	Moderate	-
11	75 M	CCC BPH Suprapubic prostatectomy	-	G-2	150 × 3	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 0	0.2	Moderate	Moderate	-
12	63 M	CCC BPH	-	G-4	150 × 3	5	+	GPB <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup> <10 <sup>3</sup>	N.T. N.T.	Excellent	Moderate	-
13	71 M	CCC PC TUR-P	-	G-2	150 × 3	5	# #	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>7</sup>	N.T. 1.56	Poor	Poor	-
14	74 M	CCC BPH	+ (Urethra)	G-1	150 × 3	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	>100 >100	Poor	Poor	-
15	65 M	CCC PC	-	G-6	150 × 3	5	# +	<i>S. aureus</i> $\gamma$ - <i>Streptococcus</i>	10 <sup>6</sup> 0	N.T. N.T.	Moderate	Moderate	-
16	65 M	CCC PC	-	G-4	150 × 3	5	# -	$\gamma$ - <i>Streptococcus</i>	10 <sup>6</sup> 0	N.T.	Excellent	Excellent	-

CCC : Chronic complicated cystitis TUR-P : Transurethral resection of prostate GPB : Gram positive bacteria

BPH : Benign prostatic hypertrophy PC : Prostatic cancer

<sup>1)</sup> : Before/After <sup>2)</sup> : UTI : Criteria by UTI committee <sup>3)</sup> : 10<sup>6</sup> cells/ml

N.T. : Not test

Dr : Dr's evaluation

Table 5-3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria <sup>1)</sup>	Bacteriuria <sup>1)</sup>			Evaluation <sup>2)</sup>		Side effects
					Dose (mg × /day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC <sup>3)</sup> (μg/ml)	UTI	Dr	
17	77 M	CCC BPH	—	G-4	150 × 3	5	# —	<i>S. marcescens</i> —	10 <sup>7</sup> 0	1.56	Excellent	Excellent	—
18	66 F	CCC Neurogenic bladder	—	G-6	150 × 3	5	# #	<i>P. vulgaris</i> <i>α-Streptococcus</i> <i>γ-Streptococcus</i> <i>M. morganii</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>4</sup>	0.1 N.T. N.T. 3.13	Poor	Fair	—
19	75 F	CCC Urethral tumor	+ (Urethra)	G-1	150 × 3	5	+ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	>100 >100	Poor	Poor	—
20	75 M	CCC Neurogenic bladder	—	G-4	150 × 3	5	+ +	<i>K. pneumoniae</i> —	10 <sup>7</sup> 0	1.56	Moderate	Moderate	—
21	74 F	CCC Bladder tumor	—	G-4	150 × 3	5	+ +	<i>X. maltophilia</i> —	10 <sup>6</sup> 0	6.25	Moderate	Moderate	—
22	81 M	CCP Bladder tumor	+ (Urethra)	G-1	150 × 3	5	+ #	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	0.025 >100	Poor	Poor	—
23	74 M	CCP Bladder tumor	+ (Urethra)	G-1	150 × 3	5	+ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	>100 >100	Poor	Poor	—
24	58 F	CCC Neurogenic bladder	—	G-6	150 × 3	7	+ +	<i>Streptococcus</i> sp. <i>C. freundii</i> —	10 <sup>7</sup> 0	N.T. 0.2	Moderate	Moderate	—
25	62 M	CCP BPH	—	G-4	150 × 3	7	+ +	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>2</sup>	0.39 N.T.	Moderate	Moderate	—

BPH : Benign prostatic hypertrophy

CCC : Chronic complicated cystitis CCP : Chronic complicated pyelonephritis

BPH : Benign prostatic hypertrophy

<sup>1)</sup> : Before/After <sup>2)</sup> : UTI : Criteria by UTI committee <sup>3)</sup> : 10<sup>6</sup> cells/ml

Dr : Dr's evaluation N.T. : Not test

Table 5-4. Clinical summary of complicated UTI patients treated with T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria <sup>1)</sup>	Bacteriuria <sup>1)</sup>		Evaluation <sup>2)</sup>		Side effects
					Dose (mg X /day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC <sup>3)</sup> (μg/ml)	UTI	
26	37 F	CCC Bladder leukoplakia	-		150 X 2	7	+ -	- -	0 0	-	Moderate	-
27	70 M	CCC PC	-		150 X 2	4	# +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	> 100 > 100	Fair	-
28	32 M	CCC Bil ureterostomy Retroperitoneal tumor	-		150 X 3	5	# +	- <i>C. albicans</i>	0 10 <sup>3</sup>	- N.T.	Fair	-
29	69 F	CCC Neurogenic bladder	-		150 X 3	14	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>6</sup>	12.5 12.5	Poor	-
30	71 M	CCC BPH	-		150 X 3	5	# ±	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> 0	0.0125	Moderate	-

CCC : Chronic complicated cystitis BPH : Benign prostatic hypertrophy PC : Prostatic cancer

<sup>1)</sup> : Before/After <sup>2)</sup> : UTI : Criteria by UTI committee <sup>3)</sup> : 10<sup>6</sup> cells/ml

Dr Dr's evaluation N.T. : Not test

Table 6. Overall clinical efficacy of T-3262 in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	5									5 (100%)
	Decreased (Replaced)										0 (0%)
	Unchanged										0 (0%)
Effect on pain on micturition		5 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			Patient total 5
Effect on pyuria		5 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			
<input type="checkbox"/> Excellent		5 (100%)			Overall effectiveness rate 5/5 (100%)						
<input type="checkbox"/> Moderate		0									
<input type="checkbox"/> Poor (including Failure)		0									

Table 7. Overall clinical efficacy of T-3262 in complicated UTI

Pyuria \ Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	6	3	6	15 (60.0%)
Decreased				
Replaced			3	3 (12.0%)
Unchanged		2	5	7 (28.0%)
Efficacy on pyuria	6 (24.0%)	5 (20.0%)	14 (56.0)	Patient total 25
<input type="checkbox"/> Excellent		6 (24.0%)		Overall effectiveness rate 15/25 (60.0%)
<input type="checkbox"/> Moderate		9 (36.0%)		
<input type="checkbox"/> Poor (including Failure)		10 (40.0%)		

感染症では投与前分離菌は 14 菌種、28 株であり、そのうち 21 株 (75.0%) が消失し、7 株 (25.0%) が残存していた。残存菌の内訳は *E. faecalis* 1 株、*P. aeruginosa* 6 株であった (Table 10)。投与後出現菌としては、Table 11 に示すごとく、*S. epidermidis* 2 株をは

じめとし 6 菌種 7 株であった。

4. 副作用

総投与症例 40 例において自覚的副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Table 8. Overall clinical efficacy of T-3262 classified by the type of infection

Group		No. of (Shared patient rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)	4 ( 16.0%)			4	0 %
	2nd group (Post prostatectomy)	4 ( 16.0%)		2	2	50.0%
	3rd group (Upper UTI)	4 ( 16.0%)	1	1	2	50.0%
	4th group (Lower UTI)	10 ( 40.0%)	5	4	1	90.0%
	Sub total	22 ( 88.0%)	6	7	9	59.1%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	0 ( 0 %)				
	6th group (Catheter not indwelling)	3 ( 12.0%)		2	1	66.7%
	Sub total	3 ( 12.0%)		2	1	66.7%
Total		25 (100 %)	6	9	10	60.0%

Table 9. Bacteriological response to T-3262 in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	5	5 (100%)	
Total	5	5 (100%)	

\* Persisted : Regardless of bacterial count

### III. 考 察

T-3262 は新規合成化学療法剤であり, pipemidic acid (PPA), NFLX, OFLX, enoxacin (ENX), CPFX と近縁の抗菌剤である。本剤はグラム陽性菌をはじめ陰性菌, 嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し, 強い抗菌力を示すと報告されている。今回の抗菌力の検討でも, 尿路感染症の代表的起炎菌である *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* では 80% MIC がそれぞれ 0.05, 0.10, 0.20  $\mu\text{g/ml}$  と良好な成績であった。また, NFLX, OFLX, CPFX との比較においては, グラム陽性球菌である *S. epidermidis*, *E. faecalis* では, 他の3剤よりも 2~4 管程度優れていた。グラム陰性菌については, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes* では CPFX とほぼ同程度で, NFLX, OFLX よりも 1~2 管程度優れていた。*E. cloacae* では CPFX よりも 1

管程度, NFLX, OFLX よりも 2 管程度優れていた。

*C. freundii*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* では他剤とほぼ同等の抗菌力を示していた。*M. organii* では OFLX, CPFX とほぼ同程度で, NFLX より 1 管程度優れていた。*S. marcescens* では OFLX, CPFX より 1 管程度, NFLX より数管優れていた。*P. aeruginosa* では CPFX とほぼ同程度で, OFLX, NFLX より 2 管程度優れていた。

以上より, 抗菌スペクトルは NFLX, OFLX, CPFX と同様, あるいはそれ以上に, グラム陽性菌からグラム陰性菌に広く及んでいた。

前立腺組織移行の検討では症例により測定結果のばらつきが大きく, 今回の検討からだけでは本剤の細菌性前立腺炎に対する治療効果について言及出来ず, さらに症例を重ね検討する必要があると考えられる。なお, 前立

Table 10. Bacteriological response to T-3262 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100 %)	
<i>E. faecalis</i>	4	3 (75.0%)	1
$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	1	1 (100 %)	
$\gamma$ - <i>Streptococcus</i>	2	2 (100 %)	
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1 (100 %)	
GPB	1	1 (100 %)	
<i>E. coli</i>	4	4 (100 %)	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100 %)	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100 %)	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. aeruginosa</i>	7	1 (14.3%)	6
<i>X. maltophilia</i>	1	1 (100 %)	
Total	28	21 (75.0%)	7

\* Persisted: Regardless of bacterial count

Table 11. Strains\* appearing after T-3262 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	2 (28.6%)
$\gamma$ - <i>Streptococcus</i>	1 (14.3%)
<i>S. marcescens</i>	1 (14.3%)
<i>M. morgani</i>	1 (14.3%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (14.3%)
<i>C. albicans</i>	1 (14.3%)
Total	7 (100 %)

\* Persisted: Regardless of bacterial count

腺液内濃度は、1時間群、2時間群、4時間群でそれぞれ  $0.047 \pm 0.014 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.111 \pm 0.080 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.033 \pm 0.014 \mu\text{g/ml}$  で、2時間で Peak に達しており、血中濃度とはほぼ同様の推移を示していた (Fig. 14)。Fig. 15 に今回検討した各菌種に対する 60% MIC ならびに 80% MIC と前立腺液内濃度との関係を示した。MEARES らによれば、前立腺炎の起炎菌の約 80% は *E. coli* で残りは *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* であり<sup>4)</sup>、

本剤の *E. coli*, *K. pneumoniae* に対する 80% MIC はそれぞれ  $0.05$ ,  $0.10 \mu\text{g/ml}$  と前立腺液内濃度の方が上回った。

臨床的検討では急性単純性膀胱炎 5 例は、全て著効であり、有効率 100% であった。一方、複雑性尿路感染症では著効 6 例、有効 9 例、無効 10 例で有効率 60.0% であった。当教室で行った OFLX, ENX の複雑性尿路感染症に対する検討<sup>5,6)</sup>でのそれぞれの有効率、92.2%、60.0% と比較すると、OFLX には劣るものの ENX と同等の成績であった。今回行った抗菌力の結果からすれば、OFLX と同等の臨床成績が期待されるが、OFLX の検討では、対象が UTI 疾患病態群別の 3 群、4 群、すなわち、複雑性尿路感染症の中でも比較的軽症の症例に偏っていたため、極めて良好な成績であったと考えられ、必ずしも、本剤と OFLX の治療効果に差があるとは考えられない。むしろ、NFLX をはじめとする先発のニューキノロン剤に対し、すでに耐性を獲得した菌の分離頻度が増加しつつある現在、ENX と同等の成績を納めたことで、本剤の複雑性尿路感染症に対する優れた治療効果が期待できる。

副作用、臨床検査値の異常変動は検討した給投与症例 40 例において 1 例も認めておらず、安全性の高い薬剤

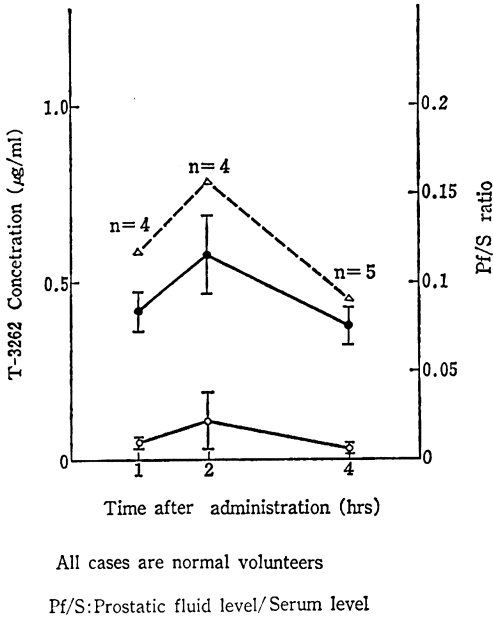


Fig. 14. Prostatic fluid and serum level of T-3262 and Pf/S ratio after oral administration at 150 mg (Non-fasting).

と考えられる。

以上より本剤は尿路感染症に対して有効かつ安全な薬剤であり、尿路感染症の治療において有用性の高い薬剤であると考えられる。

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, 1987
- 2) 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. Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第 3 版) Che-

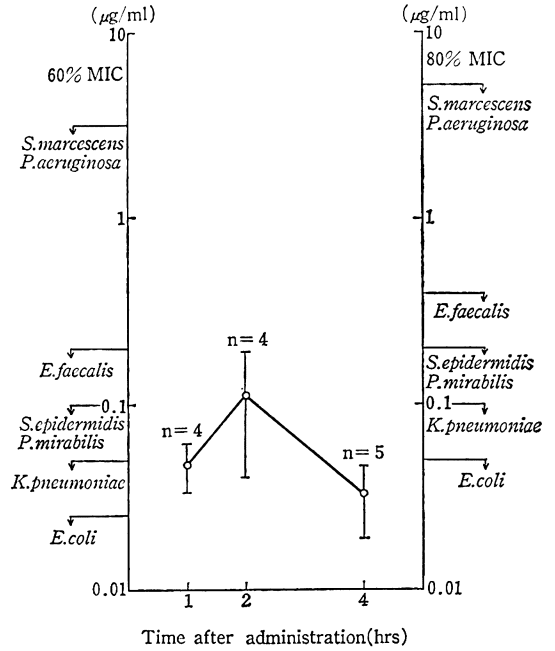


Fig. 15. Relationship between MIC and prostatic fluid level of T-3262 after oral administration at 150 mg (Non-fasting).

motherapy 34 : 408~441, 1986

- 4) MEARES E M, STAMEY T A : The diagnosis and management of bacterial prostatitis. Brit J Urol 44 : 175~179, 1972
- 5) 宮田和豊, 沖宗正明, 石戸則孝, 赤澤信幸, 公文裕巳, 大森弘之: 泌尿器科領域における DL-8280 の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 32(S-1): 698~707, 1984
- 6) 宮田和豊, 古川正隆, 沖宗正明, 石戸則孝, 赤澤信幸, 公文裕巳, 大森弘之, 近藤 淳, 難波克一: 泌尿器科領域における AT-2266 の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 32(S-3) : 796~810, 1984



## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON T-3262 IN UROLOGY

MASAYA TSUGAWA, DAISUKE YAMADA, YOSHITSUGU NASU, MIKIO KISHI

HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Medical School, Okayama University

(Director : Prof. H. OHMORI)

2-5-1 Shikada, Okayama-shi, Okayama 700, Japan

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hospital

KATSUYOSHI KONDO

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

YASUHIRO KATAYAMA

Department of Urology, Tamano City Hospital

TERUAKI AKAEDA

Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

NOBUYUKI AKAZAWA

Department of Urology, Onomichi City Hospital

T-3262, a new pyridone-carboxylic acid, was evaluated basically and clinically in the urological field.

1) Minimal inhibitory concentrations (MICs) of T-3262 were compared with those of norfloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin using 189 clinical isolates from urinary tract infections (UTI). The antibacterial activity of T-3262 was as high as or even higher than those of the three other drugs against all species studied.

2) The concentration of T-3262 in the prostate after oral administration of 150 mg was studied. The concentration in the prostatic tissue, 2 and 4 hours after administration, was  $0.120 \pm 0.075 \mu\text{g/g}$  (mean  $\pm$  SE) and  $0.245 \pm 0.079 \mu\text{g/g}$ , respectively. Similarly, the concentration in the prostatic fluid, 1, 2 and 4 hours after administration, was  $0.047 \pm 0.014 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.111 \pm 0.080 \mu\text{g/ml}$  and  $0.033 \pm 0.014 \mu\text{g/ml}$ , respectively.

3) Forty-one patients with UTI were treated by oral administration of T-3262 at a dosage of 75 or 150 mg, two or three times daily for 3-14 days.

According to the criteria of the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy rate was 100% (5/5) in acute uncomplicated cystitis and 60.0% (15/25) in complicated UTI.

4) No drug-related side effects, including abnormal laboratory findings, were observed in any of the 40 cases.