

尿路感染症における T-3262 の基礎的・臨床的検討

川原 和也・後藤 俊弘・川原 元司・島田 剛・大井 好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室*

花房 明憲・竹 三郎

国立都城病院泌尿器科

永田 進一・益田 正隆

佐賀県立病院好生館泌尿器科

新しいキノロン系化学療法薬剤である T-3262 に対し、基礎的・臨床的に検討した結果、以下の結論を得た。

尿路感染症患者の尿から分離された臨床株について本剤の抗菌力を測定し、Ciprofloxacin (CPF_X), ofloxacin (OFL_X) と比較検討した。Citrobacter freundii (C. freundii) は 21 株、他の菌種は 30 株を対象とした。Staphylococcus spp., Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae に対しては T-3262 が最も優れた抗菌力を示し、Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa に対しては CPF_X とほぼ同等の抗菌力を示し、Serratia marcescens に対しては CPF_X と OFL_X の中間の抗菌力であり、C. freundii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris に対しては CPF_X が最も優れた抗菌力を持ち、T-3262 と OFL_X は同等であった。

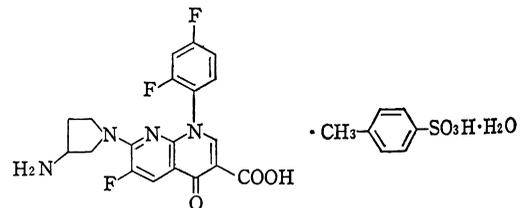
14 例の急性単純性膀胱炎、1 例の淋菌性尿道炎の患者に T-3262 を 1 回 75~150mg, 1 日 2~3 回、3~7 日間投与し、24 例の慢性複雑性尿路感染症の患者には 1 回 150mg, 1 日 2~3 回、5~15 日間投与した。UTI 薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎 9 例では著効 5 例、有効 4 例で有効率 100% であり、慢性複雑性尿路感染症 19 例では著効 10 例、有効 6 例、無効 3 例で有効率は 84.2% であった。淋菌性尿道炎の 1 例は、主治医判定で有効であった。

臨床検査値の異常は GOT, GPT の上昇、好酸球の上昇が各 1 例認められたがいずれも軽度であり、投与終了後速やかに正常に復した。また自他覚的な副作用は認めなかった。

Key words : T-3262, 尿路感染症, MIC, 臨床的検討

Norflaxacin (NFL_X)¹⁾ をはじめてとして、ofloxacin (OFL_X)²⁾, enoxacin (EN_X)³⁾ がすでに臨床に使用されており、ciprofloxacin (CPF_X)⁴⁾ も開発を終了している。従来キノロン系薬剤に比べて著しく抗菌力が増強されている T-3262 は、本邦で新しく開発されたピリドンカルボン酸系合成抗菌剤であり、その構造は Fig. 1 に示したとおりである。本剤の抗菌力の特徴は前述の同系薬剤に比し、グラム陽性球菌と嫌気性菌に対して強い抗菌力を有することである。グラム陰性桿菌に対しても強い抗菌力を持ち、いわゆるニューキノロン剤の中では最も強い抗菌力を持つ薬剤の一つといえる。本剤は、150mg 食後経口投与により血中濃度は 1.9 時間で C_{max} 0.55 μg/ml とピークに達し、血中半減期は 4.6 時間であり、尿中回収率は 12 時間後で 36% である⁵⁾。従って本剤は、尿路感染症に対する有効性が期待され

た。今回基礎的検討として尿路感染症分離株を用いた抗菌力の測定を行うとともに、尿路感染症患者に投与して本剤の有効性と安全性を検討したので報告する。



(±)-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
C₁₉H₁₅F₃N₄O₃·C₇H₇O₃S·H₂O
MW 594.56

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

I. 材料と方法

1. 試験管内抗菌力

教室保存の尿路感染症分離菌に対する T-3262, CPFX, OFLX の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した⁶⁾。実験に用いた菌株は, *Staphylococcus* spp. 30 株, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) 30 株, *Escherichia coli* (*E. coli*) 30 株, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 30 株, *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) 30 株, *Citrobacter freundii* (*C. freundii*) 21 株, *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 30 株, *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) 30 株, *Proteus vulgaris* (*P. vulgaris*) 30 株, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 30 株の計 291 株である。感受性測定用培地には, Mueller-Hinton Agar (Difco) を使用した。トリプトソイブイオン (栄研) で前培養した各菌株は, 10^6 cells/ml に調整しマイクロプランター (佐久間製作所) で各薬剤の平板希釈系列毎に接種し, 37°C, 20 時間培養後判定した。

2. 臨床的検討

昭和 61 年 9 月から昭和 62 年 3 月までに鹿児島大学, 国立指宿病院, 国立都城病院ならびに佐賀県立病院好生館の泌尿器科を受診した 39 例の尿路感染症患者を対象とした。症例の内訳は, 急性単純性膀胱炎 14 例, 慢性複雑性尿路感染症 24 例 (膀胱炎 19 例, 腎盂腎炎 5 例), 淋菌性尿道炎 1 例であった。投与量および投与方法は, 急性単純性膀胱炎および淋菌性尿道炎に対しては 1 回 75 mg を 1 日 2 回または 1 回 150 mg, 1 日 2 ~ 3

回投与した。また慢性複雑性尿路感染症に対しては 1 回 150 mg, 1 日 2 ~ 3 回または 1 回 300 mg, 1 日 2 回投与とした。投与期間は 3 ~ 15 日間におよんだ。本剤の薬効評価にあたっては UTI 薬効評価基準 (第 3 版)⁷⁾ にしたがったが, 同基準に合致しない症例は主治医判定にしたがった。対象症例の性別は男子 21 名 (平均年齢 62 歳), 女子 18 名 (平均年齢 49 歳) であった。

II. 成績

1. 試験管内抗菌力

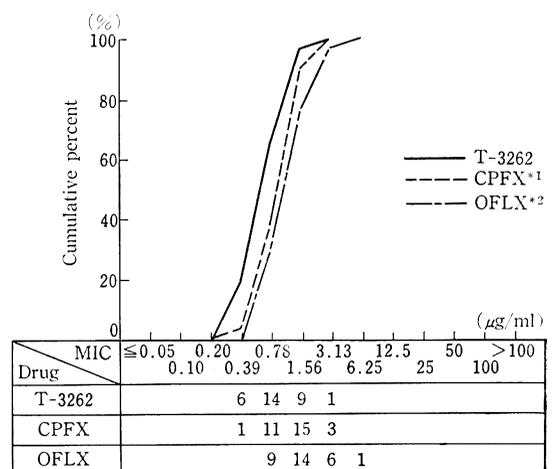
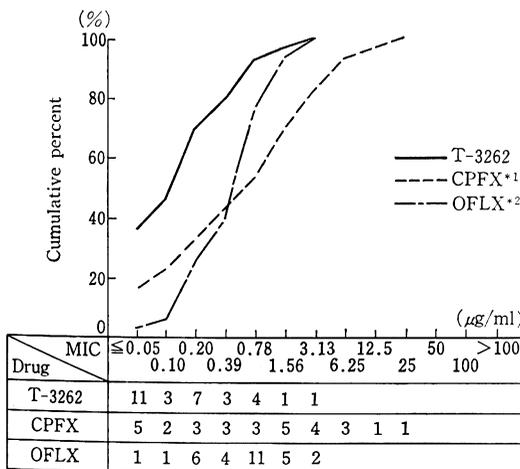
Staphylococcus spp. は, T-3262 に対して 3.13 μ g/ml 以下で全株が発育を阻止され, 累積分布曲線においても 3 剤中最も優れた感受性分布を示した (Fig. 2)。

E. faecalis は, T-3262 に対して 0.78 μ g/ml に感受性のピークを有し, 3.13 μ g/ml 以下で全株が阻止された。CPFX より 1 段階, OFLX より 2 段階優れた感受性ピークを示した (Fig. 3)。

E. coli は, T-3262 に対して CPFX と同様の感受性分布を示し, OFLX より 1 段階優れた成績であった (Fig. 4)。

K. pneumoniae は, T-3262 に対して 0.05 μ g/ml 以下に感受性のピークを有し, 0.78 μ g/ml 以下で全株が阻止された。CPFX の抗菌力がこれにつき, OFLX の感受性ピークは, 0.1 μ g/ml であった (Fig. 5)。

E. cloacae は, T-3262 に対して CPFX と同様に 0.05 μ g/ml 以下に感受性のピークを有し, その感受性分布は CPFX とほぼ同様に, OFLX より約 1 段階優れた成績であった (Fig. 6)。



*1CPFX:ciprofloxacin
*2OFLX:ofloxacin

*1CPFX:ciprofloxacin
*2OFLX:ofloxacin

Fig. 2. Antibacterial activity (10^6 cfu/ml) of clinically isolated *Staphylococcus* spp. (30 strains).

Fig. 3. Antibacterial activity (10^6 cfu/ml) of clinically isolated *Enterococcus faecalis* (30 strains).

C. freundii は、T-3262 に対して $\leq 0.05 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、CPF_{FX} には2段階劣るものの、OFL_X と同様の成績であった (Fig.7)。

S. marcescens は、T-3262 に対して $0.2 \mu\text{g/ml}$ と $3.13 \mu\text{g/ml}$ に2峰性のピークを有し、CPF_{FX} には1段階劣るものの、OFL_X より1段階優れた成績であった (Fig.8)。

P. mirabilis は、T-3262 に対して $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育が阻止された。これは CPF_{FX} には2~3段階

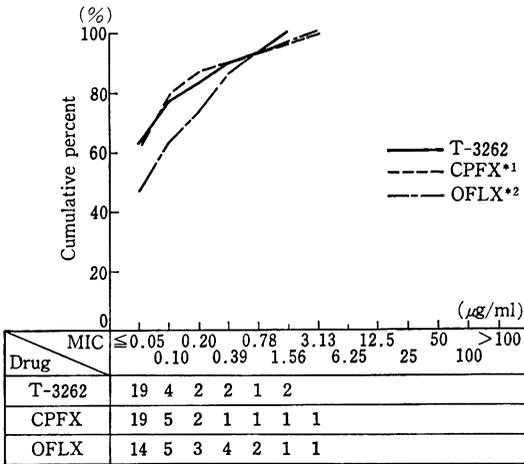
劣るものの、OFL_X と同様の成績であった (Fig.9)。

P. vulgaris も T-3262 に対して、*P. mirabilis* と同様の感受性分布を示し、CPF_{FX} より2~3段階劣るものの、OFL_X と同様の成績であった (Fig.10)。

P. aeruginosa は、T-3262 に対して CPF_{FX} と同様の感受性分布を示し、OFL_X より3段階優れた成績であった (Fig.11)。

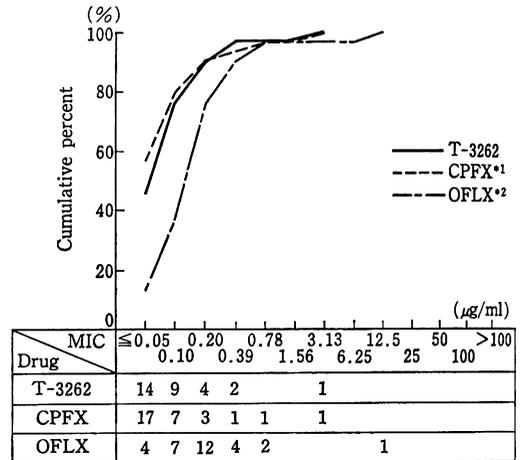
2. 臨床成績

T-3262 を投与した尿路感染症 39 例の臨床成績を



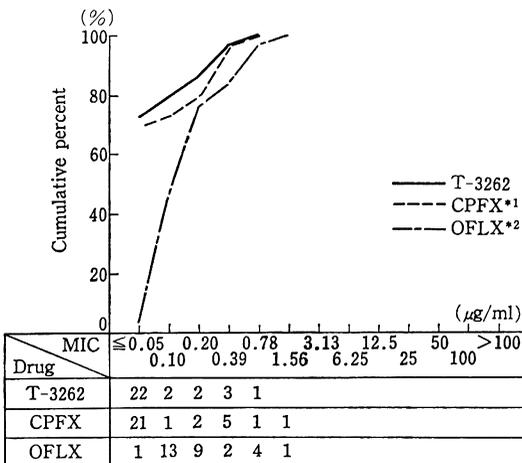
*1CPF_{FX}: ciprofloxacin
*2OFL_X: ofloxacin

Fig. 4. Antibacterial activity (10^6 cfu/ml) of clinically isolated *Escherichia coli* (30 strains).



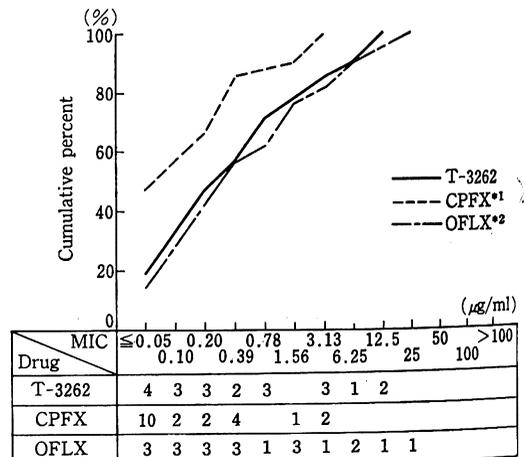
*1CPF_{FX}: ciprofloxacin
*2OFL_X: ofloxacin

Fig. 6. Antibacterial activity (10^6 cfu/ml) of clinically isolated *Enterobacter cloacae* (30 strains).



*1CPF_{FX}: ciprofloxacin
*2OFL_X: ofloxacin

Fig. 5. Antibacterial activity (10^6 cfu/ml) of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae* (30 strains).



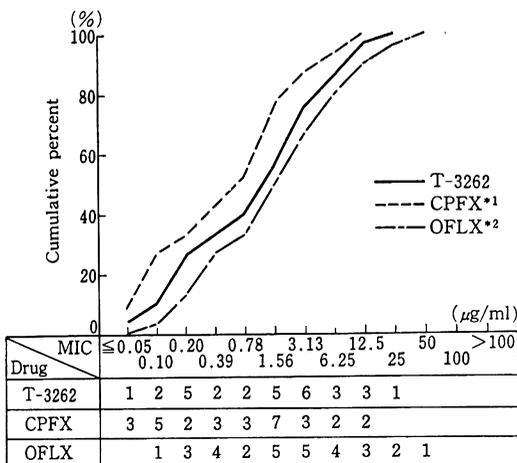
*1CPF_{FX}: ciprofloxacin
*2OFL_X: ofloxacin

Fig. 7. Antibacterial activity (10^6 cfu/ml) of clinically isolated *Citrobacter freundii* (21 strains).

Table 1~3 に示した。主治医判定では急性単純性膀胱炎の 14 例中著効 13 例，有効 1 例であった。また慢性複雑性尿路感染症では著効 8 例，有効 4 例，やや有効 6 例，無効 6 例であった。淋菌性尿道炎の 1 例は有効であった。従って各有効率（有効以上）は急性単純性膀胱炎 100%，慢性複雑性尿路感染症 50.0%，淋菌性尿道炎 100% であった。なお，複雑性尿路感染症のうち 1 例（Table 2, No. 19）は前立腺炎を併発していた。

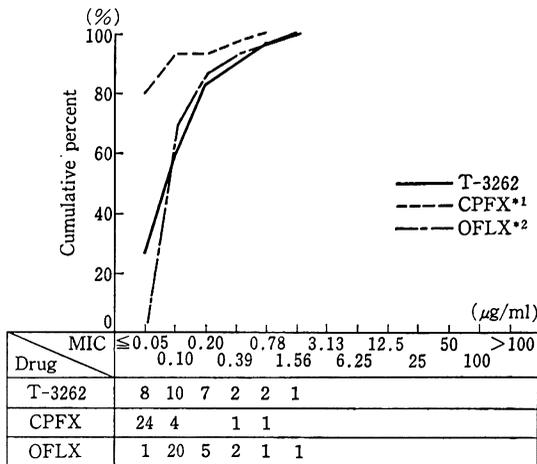
UTI 薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎 9 例では，著効 5 例，有効 4 例であり有効率 100% であった（Table 4）。

慢性複雑性尿路感染症のうち同基準に合致した 19 例における本剤の臨床効果は，膿尿に対する効果で正常化 10 例，減少 2 例，不変 7 例，細菌尿に対する効果で消失 16 例，菌交代 1 例，不変 2 例であり，総合臨床効果は著効 10 例，有効 6 例，無効 3 例と評価され，有効率は



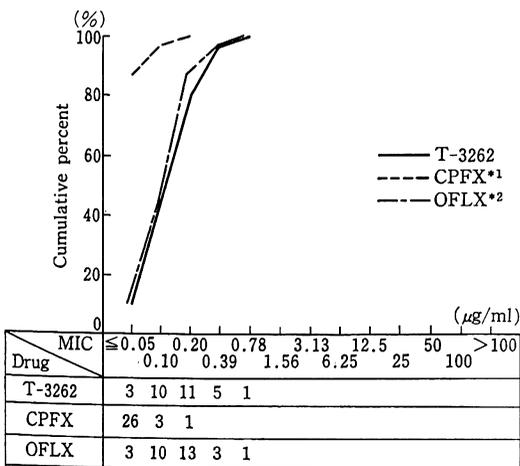
*1CPFV:ciprofloxacin
*2OFLX:ofloxacin

Fig. 8. Antibacterial activity (10⁶ cfu/ml) of clinically isolated *Serratia marcescens* (30 strains).



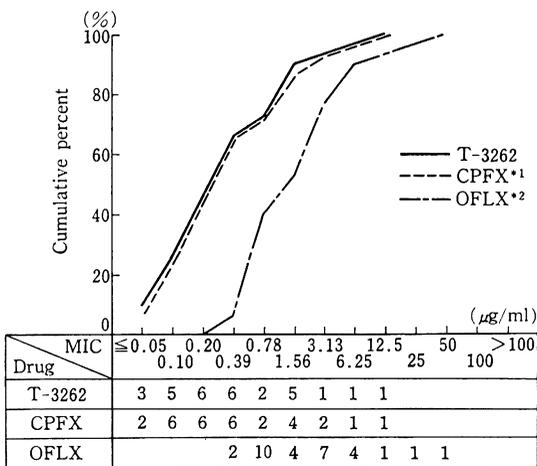
*1CPFV:ciprofloxacin
*2OFLX:ofloxacin

Fig. 10. Antibacterial activity (10⁶ cfu/ml) of clinically isolated *Proteus vulgaris* (30 strains).



*1CPFV:ciprofloxacin
*2OFLX:ofloxacin

Fig. 9. Antibacterial activity (10⁶ cfu/ml) of clinically isolated *Proteus mirabilis* (30 strains).



*1CPFV:ciprofloxacin
*2OFLX:ofloxacin

Fig. 11. Antibacterial activity (10⁶ cfu/ml) of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* (30 strains).

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom (Before/After)	Pyuria (Before/After)	Bacteriuria		Evaluation		Side effects	
				Dose (mg × /day)	Duration (day)			Species	Count (cells/ml)	MIC 10 ⁶ cfu/ml (μg/ml)	UTI		Doctor
1	59	F	AUC	150 × 2	7	+ —	# ±	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶ 0	0.39	Moderate	Excellent	—
2	57	F	AUC	75 × 2	5	# —	# ±	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷ 0	ND	Moderate	Excellent	—
3	49	F	AUC	75 × 2	3	— —	# —	<i>Staphylococcus</i> sp.	10 ⁵ 0	ND		Excellent	—
4	55	F	AUC	75 × 2	3	# —	# ±	<i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁷ 0	0.39	Moderate	Good	—
5	32	F	AUC	75 × 2	3	# —	# —	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷ 0	0.39	Excellent	Excellent	—
6	51	F	AUC	75 × 2	3	+ —	+ —	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷ 0	0.2	Excellent	Excellent	—
7	55	F	AUC	75 × 2	3	# —	# —	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶ 0	0.2	Excellent	Excellent	—
8	74	M	AUC	150 × 3	5	# +	# +	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷ 0	ND		Excellent	—
9	43	F	AUC	150 × 3	3	+ —	# —	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶ 0	<0.1	Excellent	Excellent	—
10	20	F	AUC	150 × 3	3	+ —	+ —	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷ 0	<0.1	Excellent	Excellent	—
11	62	F	AUC	150 × 3	5	# +	# —	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶ 0	<0.1	Moderate	Excellent	—

UTI : Criteria by the Committee of UTI AUC : Acute uncomplicated cystitis ND : Not done

84.2% であった (Table 5)。

疾患病態群別臨床効果では、単独菌感染群で 18 例中著効 10 例、有効 5 例、無効 3 例、有効率 83.3%、複数菌感染群は 1 例のみであったが有効であった。カテーテル留置群は 2 例と少なく、著効 1 例、無効 1 例で有効率 50.0% であった (Table 6)。

細菌学的検討を UTI 薬効評価基準に合致した症例に対して行った。急性単純性膀胱炎では、*E. coli* 8 株、*P. mirabilis* 1 株を検出し、投与後全株が消失 (消失率 100%) した。慢性複雑性尿路感染症では、分離されたグラム陽性球菌 4 株が全株消失 (消失率 100%) した。またグラム陰性桿菌は 16 株が分離され 14 株が消失 (消失率 87.5%) した。株数は少ないが *K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* の消失率が劣った (Table 7)。

本剤投与後の出現菌として *Staphylococcus epidermidis* 2 株、*Enterobacter aerogenes* 1 株、*Providencia rettgeri* 1 株の計 4 株が分離された (Table 8)。

本剤投与との関連性が疑われる自覚的副作用は 1 例も認めなかったが、臨床検査値の異常として GOT、GPT の上昇 1 例、好酸球比の上昇 1 例が認められた。いずれも軽度であり、投与終了後速やかに正常に復した (Table 2, Fig. 12)。

III. 考 察

Nalidixic acid (NA)⁸⁻¹⁰⁾ に続き 1966 年に piromidic acid (PA)¹¹⁾ が発表されたが、化学療法剤としての特性は NA とほぼ同様であった。次いで薬力学的な改善により、親水性を高めた化学的修飾がなされ、1970 年に cinoxacin (CINX)¹²⁾ が、1973 年に pipemidic acid (PPA)¹³⁾ が発表された。CINX はキノリン環をシンノリン環に置換し親水性が得られたが、血中濃度が高い割りに抗菌力が弱い。PPA は緑膿菌に対して抗菌力を持つことが注目されたが、その効果は必ずしも優れたものでは無かった。PPA は血中濃度が低い、尿中・胆汁中への移行が良いため尿路・腸管感染症の他、耳鼻、皮膚軟部組織への適応拡大も行われた。近年、キノリン環の 6 位にフッ素原子、7 位にピペラジニル基を導入した新誘導体である NFLX が 1978 年に発表され¹⁾、今日のピリドンカルボン酸系抗菌剤、いわゆるニュー・キノロンの時代に至ったのである。その後、NFLX の 1, 8 ナフチリジン類縁体の ENX (1981 年)²⁾、7 位に N-メチルピペラジニル環と 1, 8 位にオキサジン環を有する OFLX (1981 年)²⁾、NFLX の 1 位のエチル基がシクロプロピル基に置換された CPFX (1982 年)⁴⁾ が相ついで発表された。ニュー・キノロン剤はこれらの構造特性から従来の同系統の薬剤に比し、膜透過性が向上し、代謝的に安定な上に組織移行性が良好となった。抗菌力においても

Table 1-2. Clinical summary of UTI cases treated with T-3262

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom (Before/After)	Pyuria (Before/After)	Bacteriuria (Before/After)		MIC 10 ⁶ cfu/ml (μ g/ml)	Evaluation		Side effects
				Dose (mg \times /day)	Duration (day)			Species	Count (cells/ml)		UTI	Doctor	
12	16	F	AUC	150 \times 3	5	+ -	# -	- -	0 0	- -	Excellent	Excellent	-
13	78	F	AUC	150 \times 3	3	# -	# -	<i>Staphylococcus</i> sp.	10 ⁴ 0	<0.1 -	Excellent	Excellent	-
14	49	F	AUC	150 \times 3	5	# -	# -	- -	0 0	- -	Excellent	Excellent	-

UTI : Criteria by the Committee of UTI AUC : Acute uncomplicated cystitis

Table 2-1. Clinical summary of UTI cases treated with T-3262

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria (Before After)	Bacteriuria (Before After)		Evaluation		Side effects	
						Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count (cells/ml)	MIC 10 ⁶ cts/ml (μg/ml)	UTI		Doctor
1	46	M	CCP Renal stone	—	G-3	150 × 3	5	# #	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 ⁶ 10 ⁵	0.78 ND	Poor Poor	—	
2	50	M	CCP Bladder tumor Hydronephrosis	—	G-3	150 × 2	5	+ ±	GNF-GNR	10 ⁶ 0	12.5	Moderate Good	—	
3	23	F	CCP Wandering kidney	—	G-3	150 × 3	5	+ —	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁵ 0	<0.1	Excellent	—	
4	48	M	CCP Ureteral stone	—	G-3	150 × 3	5	# +	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁴ <10 ³	<0.1 ND	Moderate	Fair	—
5	41	M	CCP Renal stone	—	G-3	150 × 3	5	# #	<i>Serratia marcescens</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁵ <10 ³	ND ND	Moderate	Fair	GOT (19→70) GPT (11→104)
6	78	M	CCC BPH	—	G-4	300 × 2	5	# #	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁵	>100 >100	Poor	Poor	—
7	74	M	CCC Prostatic cancer Bladder stone	—		150 × 3	5	# #	GNF-GNR <i>Providencia rettgeri</i>	10 ⁶ 10 ⁶	>100 >100		Poor	—
8	64	M	CCC Neurogenic bladder BPH	—		150 × 3	5	+ #	<i>Staphylococcus</i> sp. Yeast like organism Yeast like organism	10 ⁴ 10 ⁵	ND — —		Poor	—

UTI : Criteria by the Committee of UTI

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

GNF-GNR : Glucose-nonfermentative Gram negative rod

BPH : Benign prostatic hypertrophy

ND : Not done

Table 2-2. Clinical summary of UTI cases treated with T-3262

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria (Before After)	Bacteriuria (Before After)			Evaluation		Side effects
						Dose (mg x/day)	Duration (day)		Species	Count (cells/ml)	MIC 10 ⁸ cfu/ml (μ g/ml)	UTI	Doctor	
9	63	M	CCC Post op. of BPH	-	G-4	150 x 3	5	# -	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁸ 0	100	Excellent	Good	-
10	54	M	CCC Prostatic cancer	-	G-4	150 x 3	5	± -	<i>Staphylococcus sp.</i>	10 ⁴ 0	1.56	Excellent	Good	-
11	67	M	CCC VUR	-	G-4	150 x 3	5	# #	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷ 0	0.78	Moderate	Fair	-
12	74	F	CCC Neurogenic bladder	+		150 x 2 ↓ 150 x 3	7 ↓ 8	# #	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>100 >100 ND ND		Poor	Eosin. (0→11)
13	81	M	CCC BPH Neurogenic bladder	+	G-1	150 x 2	5	+ -	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷ 0	<0.1	Excellent	Excellent	-
14	66	M	CCC Neurogenic bladder	-	G-6	150 x 2	5	+ ±	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus sp.</i>	10 ⁷ 0	0.2 3.13	Moderate	Excellent	-
15	62	M	CCC BPH	-	G-4	150 x 3	5	# -	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷ 0	0.39	Excellent	Excellent	-
16	65	F	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	150 x 3	5	+ -	<i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁷ 0	6.25	Excellent	Excellent	-
17	39	M	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	150 x 2	5	+ -	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁷ 0	6.25	Excellent	Excellent	-

UTI : Criteria by the Committee of UTI BPH : Benign prostatic hypertrophy VUR : Vesicoureteral reflux ND : Not done

CCC : Chronic complicated cystitis

Table 2-3. Clinical summary of UTI cases treated with T-3262

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria (Before After)	Bacteriuria (Before After)		MIC 10 ⁶ cfu/ml (μ g/ml)	Evaluation		Side effects
						Dose (mg \times / day)	Duration (day)		Count (cells/ml)	Species		UTI	Doctor	
18	82	M	CCC Prostatic cancer	-	G-4	150 \times 2	5	# -	<i>Citrobacter freundii</i>	10 ⁷ 0	100	Excellent	Excellent	-
19	63	M	CCC Prostatitis Neurogenic bladder	+	G-1	150 \times 3	5	# #	<i>Serratia marcescens</i> <i>Providencia rettgeri</i>	10 ⁷ 10 ⁵	3.13 >100	Poor	Fair	-
20	56	F	CCC Radiation cystitis	-		150 \times 3	5	# #	Yeast like organism	10 ³ 0	-		Fair	-
21	76	M	CCC Post op. of bladder tumor	-	G-4	150 \times 3	5	# #	<i>Serratia marcescens</i>	10 ⁷ 0	50	Moderate	Fair	-
22	46	F	CCC Ureteral stone	-	G-4	150 \times 3	5	\pm -	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷ 0	0.2	Excellent	Good	-
23	67	M	CCC Post op. of BPH	-	G-4	150 \times 3	12	+ -	<i>Serratia marcescens</i> <i>Enterobacter aerogenes</i>	10 ⁶ <10 ³	100 ND	Excellent	Excellent	-
24	81	M	CCC Post op. of BPH	-		150 \times 3	5	# #	<i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁶	>100 >100		Poor	-

UTI : Criteria by the Committee of UTI CCC : Chronic complicated cystitis BPH : Benign prostatic hypertrophy N.D. : Not done

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Urethral discharge (Before/After)	PMNL in smear (Before/After)	WBC in VB1 (Before/After)	Bacteriuria ($\frac{\text{Before}}{\text{After}}$)	Evaluation	Side effects
				Dose (mg/day)	Duration (day)				Species		
1	27	M	Gonococcal urethritis	150×2	3	+	≥30	≥30	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Good	-
						-	0	4~1	-		

Table 4. 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	3		1						9 (100%)
	Decreased (Replaced)										0 (0%)
	Unchanged										0 (0%)
Effect on pain on micturition		8 (88.9%)			1 (11.1%)			0 (0%)			Patient total 9
Effect on pyuria		6 (66.7%)			3 (33.3%)			0 (0%)			
Excellent					5 (55.6%)			Overall effectiveness rate 9/9 (100%)			
Moderate					4						
Poor (including Failure)					0						

ニュー・キノロン剤は、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対して従来の薬剤より強い抗菌力を持つようになった。さらにグラム陽性球菌、嫌気性菌に対しても抗菌活性が強く、広い抗菌スペクトラムを有する。ニュー・キノロン剤は、抗菌の作用標的である細菌の DNA 合成酵素の 1 つ DNA ジャイレースのサブユニット A を低濃度で阻害するため細菌に対し短時間で殺菌的に作用する。ピリドンカルボン酸に対する耐性は、DNA ジャイレースの変化、および細菌の外膜・細胞質膜透過性の変化により生じ得る。NFLX 市販前と市販 1 年後との感受性分布における教室での検討でほとんど差を認めない。耐性獲得の機序に関しては今後の課題とされている。

T-3262 は富山化学から 1986 年に発表された薬剤で、ニュー・キノロン剤に属する。本剤はナフチリジン環を基本骨格とし、1 位にジフルオロフェニル基、7 位にア

ミノピロリジニル基を導入し、従来までの free base の形から、パラトルエンスルホン酸塩の構造をとり、薬剤の安定性を計っている⁵⁾。

今回、基礎的検討として尿路感染症分離菌に対する抗菌力を、CPF_X、OFL_X を対照薬として比較検討した。その結果、*Staphylococcus* spp. に対する抗菌力は T-3262 が最も優れ、MIC₈₀ で 0.39 μg/ml であった。*E. faecalis* に対しては 0.78 μg/ml 以下に 30 株中 20 株 (66.7%) 分布し、CPF_X、OFL_X に比し高い感受性を示した。これらの事から本剤のグラム陽性球菌への抗菌力の強さが示唆された。*K. pneumoniae* に対する抗菌力も強く、0.78 μg/ml 以下の濃度で全株の発育が阻止された。*E. coli*、*E. cloacae*、*P. aeruginosa* に対しては CPF_X とほぼ同等の抗菌力を示した。*S. marcescens* に対しては CPF_X と OFL_X の中間の抗菌力を示した。

Table 5. Overall clinical efficacy of T-3262 in complicated UTI

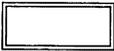
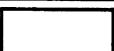
Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	10	2	4
Decreased				0
Replaced			1	1 (5.3%)
Unchanged			2	2 (10.5%)
Efficacy on pyuria	10 (52.6%)	2 (10.5%)	7 (36.8%)	Patient total 19
 Excellent	10 (52.6%)		Overall effectiveness rate 16/19 (84.2%)	
 Moderate	6			
 Poor (including Failure)	3			

Table 6. Overall clinical efficacy of T-3262 classified by the type of infection

Group		No. of (Percent) patients (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)	2 (10.5%)	1		1	50.0%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0 %)				
	3rd group (Upper UTI)	5 (26.3%)	1	3	1	80.0%
	4th group (Lower UTI)	11 (57.9%)	8	2	1	90.9%
	Sub total	18 (94.7%)	10	5	3	83.3%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	0 (0 %)				
	6th group (No catheter indwelling)	1 (5.3%)		1		100 %
	Sub total	1 (5.3%)		1		100 %
Total		19 (100 %)	10	6	3	84.2%

C. freundii, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* では OFLX とほぼ同等の抗菌力を示した。

また、本剤と他のニュー・キノロン4剤の経口投与後のヒトにおける空腹時の吸排を比較した。ただし本剤は

パラトルエンスルホン酸の塩であるため T-3262 base 換算で 200 mg にあたる 300 mg 投与の値で、他は 200 mg 投与時の値を比較した。なお本剤は新薬シンポジウムから、他の4剤は教室で測定した数値を引用した。各

Table 7. Bacteriological response to T-3262

	Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Acute uncomplicated cystitis	<i>Escherichia coli</i>	8	8 (100)	
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	1 (100)	
	Total	9	9 (100)	
Complicated UTI	<i>Staphylococcus</i> sp.	2	2 (100)	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2 (100)	
	<i>Escherichia coli</i>	6	6 (100)	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1 (50.0)	1
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	1 (100)	
	<i>Citrobacter freundii</i>	1	1 (100)	
	<i>Serratia marcescens</i>	4	4 (100)	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0 (0)	1
	GNF-GNR**	1	1 (100)	
	Total	20	18. (90.0)	2

* Persisted: : Regardless of bacterial count

** GNF-GNR: Glucose-nonfermentative Gram negative rod

Table 8. Strains* appearing after T-3262 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (50.0%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (25.0%)
<i>Providencia rettgeri</i>	1 (25.0%)
Total	4 (100%)

* Regardless of bacterial count

種ニュー・キノロン剤内服後の最高血中濃度の平均値は NFLX 0.30 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁾, OFLX 1.23 $\mu\text{g/ml}$ ²⁾, ENX 1.16 $\mu\text{g/ml}$ ³⁾, CPFX 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ⁴⁾, T-3262 0.67 $\mu\text{g/ml}$ ⁵⁾ であった。8時間までの尿中回収率の平均値は NFLX 2.7%¹⁾, OFLX 43.2%²⁾, ENX 29.6%³⁾, CPFX 37.2%⁴⁾, T-3262 17.6%⁵⁾ であった。本剤の最高血中濃度は ENX, OFLX, CPFX に劣るが NFLX よりは優れており、また尿中排泄についても同様であった。本剤は食後最高血中濃度が 1.08 $\mu\text{g/ml}$, 8時間までの尿中排泄率が 29.2% と大きく食事の影響を受けた⁵⁾。この事は他のニュー・キノロン剤も同様の傾向であった¹⁻⁴⁾。本剤 300 mg 空腹時内服後の尿中濃度は 0~2 時間で 153.5 $\mu\text{g/ml}$, 6~8 時間で 66.4 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示していた⁵⁾。

新薬シンポジウム⁵⁾によると、慢性複雑性尿路感染症の細菌学的効果は、グラム陽性球菌で 93.5% であるのに対して、グラム陰性桿菌は 78.9% と低い。とりわ

け、*S. marcescens* 63.3%, other *Proteus* 54.5%, *P. aeruginosa* 57.3% と低値を示しているのは、尿中排泄が低値であることによるものと思われる。しかし尿路の基礎疾患があるため宿主の状態も勘案しなければならない。

1980 年代になり、尿路感染症の治療薬に第 3 世代セフェム剤が多用されるようになり、グラム陰性桿菌に対する治療成績が著しく向上した反面 GNF-GNR また *E. faecalis* を主体としたグラム陽性球菌の増加が指摘されている¹⁴⁾。また、*E. faecalis* は単独感染よりも複数菌感染に分離頻度が多い^{12,13)}。近年、高齢者または compromised host における敗血症例から分離され、本菌の病原性が問題視されるようになり、病原性に関する検討が行われている¹⁵⁻¹⁸⁾。新薬シンポジウムより、*E. faecalis* に対する本剤の抗菌力は、ENX より 5 段階、NFLX より 4 段階、OFLX より 3 段階、CPFX より 2 段階優れ、細菌学的効果も 96 株中 90 株消失 (93.8%) と高い⁵⁾。本剤は、高い臨床効果を期待するに十分であった。教室でのニュー・キノロン剤の慢性複雑性尿路感染症に対する UTI 薬効評価基準による有効率は NFLX 71.4%¹⁾, OFLX 84.0%²⁾, ENX 66.7%³⁾, CPFX 60.0%⁴⁾, 本剤 84.2% であり、OFLX とほぼ同等の成績であった。

本剤の副作用の発現率は新薬シンポジウムによる検討症例 3010 例中 88 例 (2.9%)、発現件数 109 件 (3.6%) であった。副作用の種類では消化器症状 70 件 (2.3%) で最も多く、次いでアレルギー症状 23 件

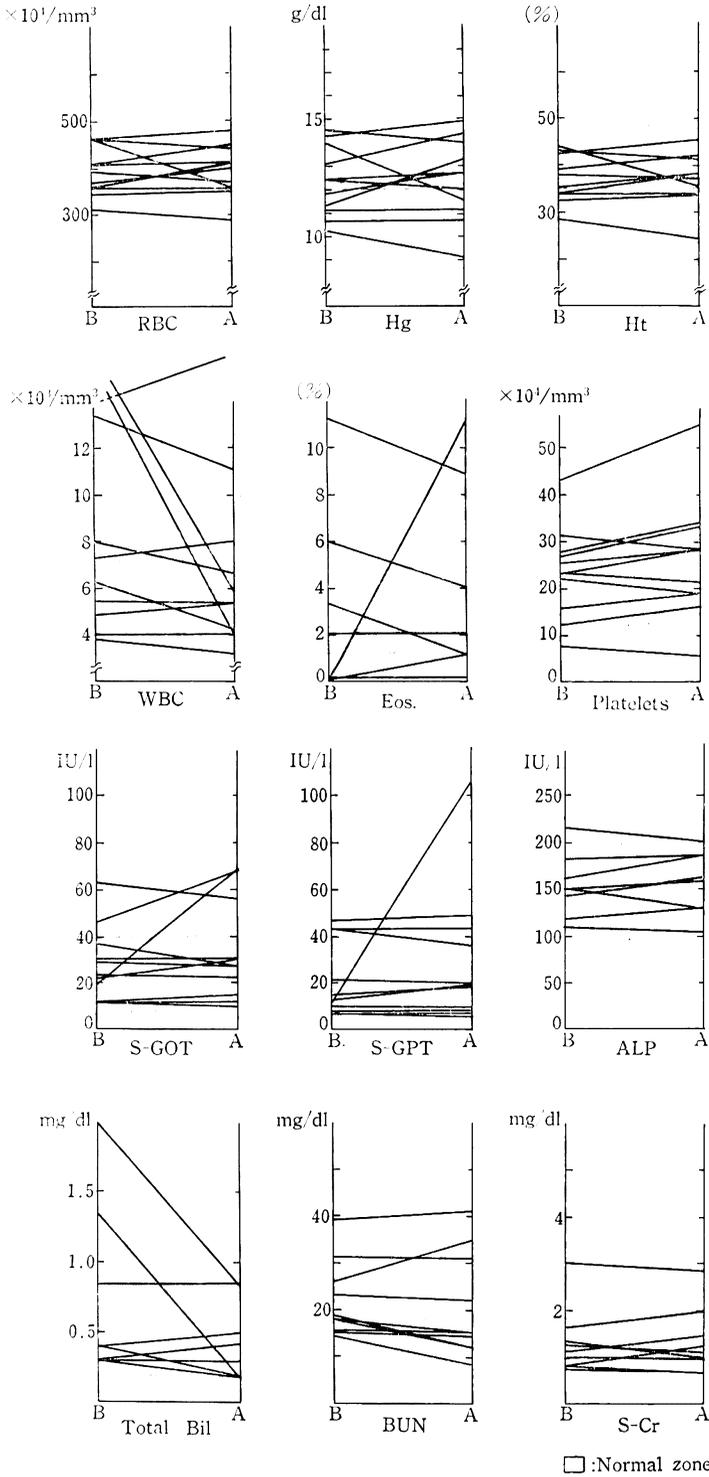


Fig. 12. Laboratory findings before and after treatment.
B : Before treatment
A : After treatment

(0.8%), 神経症状 13 件 (0.4%), その他 (アフト性口内炎, 倦怠感, 脱力感) 3 件 (0.1%) であった⁵⁾。いずれの薬剤も新薬シンポジウムの成績では, 消化器症状の発現率は NFLX 2.9%, OFLX 2.8%, ENX 3.8%, CFX 2.1%, 神経症状は各 0.9%, 0.6%, 1.2%, 0.4%, アレルギー症状は各 0.3%, 0.7%, 0.7%, 0.4% と報告されている⁶⁾。したがって, 本剤の副作用の発現率は消化器症状, アレルギー症状および神経症状ともに, これら 4 剤より低いか同レベルであった。又, 臨床検査値異常としては GPT 上昇 1.4%, GOT 上昇 0.9%, 好酸球上昇 0.8%, LDH 上昇 0.7% と上位を占め, 同系統薬に比較して一層低い発現率である⁷⁾。臨床で重篤な副作用は認められず, 本剤は安全性に関しても問題は無いものと思われた。

しかしながら本剤も他のニュー・キノロン系抗菌剤の場合と同様, 中枢神経症状を中心とする副作用発現に留意した臨床的使用に意を払うべきと思われる。

IV. ま と め

T-3262 の抗菌力および尿路感染症患者に対する臨床成績について検討した。

本剤は, 幅広い抗菌力を示し, 特にグラム陽性菌に対する抗菌力は極めて強かった。臨床成績もその抗菌力の強さを反映し, 高い菌の消失率を得た。安全性の面でも特に問題はなく, 本剤は尿路感染症に対し極めて有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 大井好忠, 他 (4 施設): 尿路感染症における AM-715 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-4): 604~621, 1981
- 2) 川島尚志, 後藤俊弘, 大井好忠, 川原元司, 岡元健一郎, 永田進一, 八木静男, 小島道夫, 島田剛, 陳英輝: 尿路感染症における DL-8280 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32(S-1): 795~809, 1984
- 3) 川島尚志, 後藤俊弘, 川原元司, 島田剛, 大井好忠, 阿世知節夫, 坂本日朗, 小島道夫: 尿路感染症における AT-2266 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-3): 864~878, 1984
- 4) 川島尚志, 後藤俊弘, 川原元司, 島田剛, 坂本日朗, 大井好忠, 阿世知節夫, 加治木邦彦, 益田正隆, 永田進一, 築瀬一郎: 尿路感染症に対する BAYo 9867 (Ciprofloxacin) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-7): 787~802, 1985

- 5) 第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, T-3262。東京, 1987
- 6) 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
- 7) 大越正秋 (UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第 3 版) Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 8) 大井好忠: キノロン系, 経口抗菌薬の現況と問題点。Today's therapy: 54~57, 1987
- 9) 松本純一: ユーキノロンの構造と薬理合成・構造活性。診断と治療 74: 1316~1321, 1986
- 10) CRUMPLIN, G C et al.: Mechanisms of Action of Nalidixic Acid and its Congeners (Topics in Antibiotic Chemistry, Vol. 3, P. G. Sammes, Ed.), Ellis Horwood, 13, 1980
- 11) 大井好忠, 角田和之, 坂本日朗, 川島尚志, 岡元健一郎: 尿路感染症に対する Piromidic acid の使用経験ならびに基礎的検討。Chemotherapy 19: 675~681, 1971
- 12) 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 小島道夫, 柿木敏明, 岡元健一郎, 陣内謙一, 前山泰典: 尿路感染症における cinoxacin の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-4): 350~367, 1980
- 13) 角田和之, 川島尚志, 永田進一, 大井好忠, 岡元健一郎: 尿路感染症に対する pipemidic acid の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 23: 3134~3140, 1975
- 14) 上間健造, 香川 征, 滝川 浩, 黒川一男: 泌尿器科入院患者における臨床細菌学的検討, 第 1 報: 尿中分離菌頻度の変遷および薬剤感受性と尿培養検査の実態。西日本泌尿器科 49: 1077~1087, 1987
- 15) 岡 慎一, 島田 馨, 稲松孝思, 浦山京子: 腸球菌敗血症に関する研究—第 2 報—腸球菌敗血症 46 例の臨床的検討。感染症学会誌 59 (6): 545~550, 1985
- 16) 藤本幹夫, 酒井克治: 術後感染巣から分離された *Enterococcus faecalis* の検討。Chemotherapy 35: 535~541, 1987
- 17) 金子裕憲: *Enterococcus faecalis* の尿路における病原性に関する基礎的・臨床的検討。日本泌尿器科学会誌 78: 238~248, 1987
- 18) 小林寅吉, 宮崎修一, 西田 実, 五島瑳智子, 手塚孝一, 草野朱美, 佐藤弓枝, 鈴木美幸, 高橋かおる: *Enterococcus faecalis* その他の D 群連鎖球菌の分離材料別溶血性, プロテアーゼ活性および各種抗菌剤感受性の比較。Chemotherapy 34: 1238~1245, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON T-3262 IN URINARY TRACT INFECTIONS

KAZUYA KAWAHARA, TOSHIHIRO GOTO, MOTOSHI KAWAHARA

TAKESHI SHIMADA and YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
1208-1 Usuki-cho, Kagoshima-shi 890, Japan

AKINORI HANAFUSA and SABURO TAKE

Urology Clinic, Miyakonojyo National Hospital

SHINICHI NAGATA and MASATAKA MASUDA

Urology Clinic, Saga Prefectural Hospital

T-3262, a new quinolone analogue, has been developed at the Toyama Chemical Co., Ltd. in Japan. We investigated the antimicrobial activity and clinical efficacy of the drug.

1) Antimicrobial activity was measured by the micro agar well method with an inoculum size of 10^6 /ml. Antimicrobial activity of T-3262 was tested against 291 strains isolated from patients with urinary tract infections, and compared with those of ofloxacin (OFLX) and ciprofloxacin (CPFX). Bacterial strains consisted of 30 strains each of *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* and 21 strains of *Citrobacter freundii*.

Antibacterial activity of T-3262 against *Staphylococcus* spp., *E. faecalis* and *K. pneumoniae* was stronger than those of the other two agents. Against *E. coli*, *E. cloacae* and *P. aeruginosa*, it was similar to CPFX, and superior to OFLX. However, against other Gram-negative bacilli, it was similar or superior to OFLX, but inferior to CPFX.

2) T-3262 was given at 150-600 mg per day for 3-15 days to 14 cases of acute uncomplicated cystitis, 24 of chronic complicated UTI and 1 of gonorrhoeal urethritis.

According to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, the clinical efficacy in 9 cases of acute uncomplicated cystitis was excellent in 5 and moderate in 4, with an overall efficacy rate of 100%. Of 19 cases of chronic complicated UTI, 10 were excellent, 6 moderate and 3 poor, with an overall efficacy rate in chronic complicated UTI of 84.2%.

One case of gonorrhoeal urethritis was moderate by the doctor's evaluation.

As abnormal laboratory findings, transient elevation of GOT and GPT in one case, and eosinophilia in another were observed. Abnormal laboratory data in these cases returned to normal after treatment. No other subjective side effects were noted.