

泌尿器科領域における T-3262 の臨床的検討

富永登志・岸 洋一・阿曾佳郎・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科*

藤田公生

国立病院医療センター泌尿器科

仁藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科

中内浩二

東京都老人医療センター泌尿器科

西村洋司

三井記念病院泌尿器科

新しい合成抗菌剤である T-3262 を尿路感染症に使用し、その有効性と安全性を検討した。急性単純性膀胱炎 8 例、複雑性尿路感染症 18 例を東京大学泌尿器科およびその関連病院で、T-3262 を用いて治療した。

急性単純性膀胱炎 1 例と複雑性尿路感染症 11 例は UTI 薬効評価基準第 3 版によって評価した。急性単純性膀胱炎 1 例は著効であり、複雑性尿路感染症 11 例では著効 8 例、有効 2 例、無効 1 例であった。膿尿は消失 8 例、改善 2 例、不変 1 例であった。細菌尿は陰性化 10 例、不変 1 例であった。

主治医判定によると急性単純性膀胱炎 8 例のうち著効 3 例、有効 4 例が有効以上の評価をうけ、有効率 87.5% であった。また複雑性尿路感染症 18 例では著効 12 例、有効 2 例で、その有効率は 77.8% であった。

副作用は 1 例に、下腹部痛、頭痛、左眼球・睑の発赤を認めたが、無処置にて改善した。

このように T-3262 は尿路感染症の治療に安全で有効な薬剤であると思われた。

Key words : T-3262, ビリドンカルボン酸系抗菌剤, 急性単純性膀胱炎, 複雑性尿路感染症

T-3262 は富山化学工業株式会社総合研究所で開発された新しいビリドンカルボン酸系抗菌剤で、その化学構造は 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および 3-アミノピロリジニル基を有する (Fig. 1)。

本剤は殺菌的に作用し、グラム陰性、陽性菌および嫌

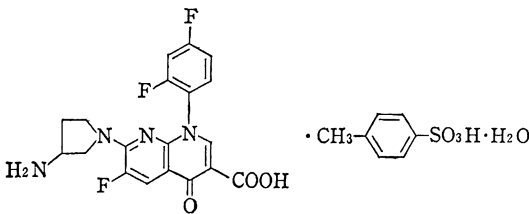


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

気性菌に対し、強い抗菌活性と広範囲な抗菌スペクトラムを有する。特に *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp., ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対して、従来のビリドンカルボン酸系抗菌剤より強い抗菌力を示す。

本剤は経口投与により、血中濃度は用量依存的に上昇するが、空腹時より食後の血中濃度が高い。血中半減期は約 4.6 時間、尿中排泄率は 12 時間で 42.8% である。

このたび、われわれは本剤を尿路感染症に投与し、その臨床効果を検討したので報告する。

I. 対象と方法

昭和 61 年 12 月から 62 年 4 月までに東京大学附属病院泌尿器科およびその関連病院を受診した外来患者を対象とした。総投与例は 26 例で、その内訳は急性単純性

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC (μg/ml)/10 ⁶	UTI	Dr		
1	26	F	ASC	75×2	3	+	##	<i>E. coli</i>	>10 ⁶	0.0125	Excellent	Excellent	-	
2	44	F	ASC	150×3	5	##	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05		Good	-	
3	50	F	ASC	150×3	7	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05		Good	-	
4	26	F	ASC	150×3	7	+	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05		Excellent	-	
5	47	F	ASC	75×2	7	+	#	<i>E. coli</i> <i>P. vesicularis</i> <i>T. glabrata</i>	10 ⁶ <10 ³	0.025 1.56		Good	-	
6	64	F	ASC	75×2	7	+	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	0.20 0.05 0.39		Good	-	
7	58	F	ASC	75×2	7	+	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. acidovorans</i>	10 ⁴ 10 ⁵	0.39 0.05 0.05		Excellent	-	
8	73	F	ASC	75×2	7	+	+	<i>S. simulans</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>E. agglomerans</i> <i>X. maltophilia</i> <i>P. acidovorans</i>	<10 ³ 10 ⁴	12.5 0.025 0.025 0.20 0.025		Fair	-	

* Before treatment ** UTI : Criteria by the UTI Committee ASC : Acute simple cystitis
 After treatment Dr : Dr's evaluation

膀胱炎 8 例, 慢性複雑性膀胱炎 12 例, 慢性複雑性腎盂腎炎 6 例であった。

投与法は, 急性単純性膀胱炎では 1 回 75 mg を 2 回投与し, 1 日量 150 mg 投与した症例が多い。複雑性尿路感染症では 1 回 150 mg を 3 回投与し, 1 日量 450 mg 投与した症例が多かった。

効果判定は UTI 研究会の UTI 薬効評価基準 (第 3 版)²⁾ に準じて行い, 主治医判定も行った。

副作用に関しては, 26 例について投与開始から終了までの自他覚的副作用の有無を観察し, 血液検査の可能であった症例については血液一般, 肝機能, 腎機能について検討した。

II. 成 績

急性単純性膀胱炎の臨床成績を Table 1 に示した。8 例中 UTI 薬効評価基準に合致したのは 1 例のみであった。この 1 例は症状, 膿尿は消失し, 細菌尿も陰性化し著効であった。UTI 薬効評価基準に合致しなかった 7 例の細菌学的効果は Table 2 に示すように *Escherichia coli* 5 株, *Pseudomonas acidovorans* 2 株を中心に 13 株認められたが, *Klebsiella pneumoniae* 1 株を除く 12 株が除菌された。8 例の主治医判定では, 著効 3 例, 有効 4 例, やや有効 1 例で, 有効率は 87.5% であった。症状は全例で消失, 膿尿は 1 例に存続, 細菌尿は 1 例に存続した。

慢性複雑性尿路感染症 (膀胱炎 12 例, 腎盂腎炎 6 例) の臨床成績を Table 3 に示した。基礎疾患としては前立腺肥大症 6 例, 腎結石 4 例, 神経因性膀胱 4 例などが主なものであった。

UTI 薬効評価基準の分類に従い, 慢性複雑性尿路感染症 11 例を病態疾患群別に分け, 臨床効果をまとめたものが Table 4 である。単独感染例のみであり, その

内訳は, 上部尿路感染群 (第 3 群) 3 例, 下部尿路感染群 (第 4 群) 8 例であった。また, これらの効果判定は, 著効 8 例, 有効 2 例, 無効 1 例で有効率は 90.9% であった。

慢性複雑性尿路感染症 11 例の T-3262 の膿尿と細菌尿の効果についてまとめたのが Table 5 である。膿尿が正常化したのが 8 例 (72.7%), 減少したのが 2 例 (18.2%), 不変が 1 例 (9.1%) で, 細菌尿については陰性化したもの 10 例 (90.9%), 不変が 1 例 (9.1%) であり, いずれも優れた成績であった。

UTI 基準で評価し得た 11 例の細菌学的効果を見ると, *E. coli* 3 株, *Staphylococcus* sp. 2 株を中心に, 起炎菌として 11 株が認められたが, *K. pneumoniae* 1 株を除く 10 株は除菌された。この菌の MIC 値は投与前は 0.78 μ g/ml であったが, 投与後は 3.13 とやや上昇していた (Table 6)。

UTI 薬効評価基準に合致しなかった 7 例の細菌学的効果は Table 7 に示すように *E. coli* 3 株, *Pseudomonas aeruginosa* 2 株を中心に 7 株が認められたが, *Proteus vulgaris* 1 株と *P. aeruginosa* 2 株を除く 4 株が除菌された。

UTI 薬効評価基準に合致しなかった 7 例を含む慢性複雑性尿路感染症 18 例の主治医判定では, 著効 12 例, 有効 2 例, やや有効 2 例, 無効 2 例であり, その有効率は 77.8% であった。膿尿の消失は 11 例に認められ, 消失率は 61.1% であった。細菌尿の陰性化は 14 例に認められ, 陰性化率は 77.8% であった。

副作用は 26 例について検討した。複雑性膀胱炎の 1 例において投与後 2 日目に, 下腹部痛, 頭痛, 左眼球・睑の発赤が認められた。本剤投与を中止し, 無処置にて経過をみたが, 中止後 2 日目には症状は消失した。本剤

Table 2. Bacteriological response to T-3262 in uncomplicated UTI (Excluded cases for criteria by the Committee of UTI)

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	5	5 (100 %)	
<i>S. haemolyticus</i>	1	1 (100 %)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	(0 %)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100 %)	
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100 %)	
<i>E. agglomerans</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. acidovorans</i>	2	2 (100 %)	
<i>X. maltophilia</i>	1	1 (100 %)	
Total	13	12 (92.3%)	1

* regardless of bacterial count

Table 3-1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with T-3262

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
						Dose (mg X/day)	Duration		Species	Count (/ml)	MIC (ug/ml) 10 ⁶	UTI	Dr		
1	64	M	CCC BPH	-	G-4	150 X 3	7	# -	<i>E. coli</i> -	>10 ⁶ -	0.025	Excellent	Excellent	-	
2	70	M	CCC BPH	-	G-4	150 X 3	5	# -	<i>S. epidermidis</i> -	10 ⁶ -	-	Excellent	Excellent	-	
3	86	M	CCC BPH	-	G-4	150 X 3	5	# ±	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ -	-	Moderate	Excellent	-	
4	70	M	CCC BPH	-	G-4	150 X 3	5	+ -	<i>S. aureus</i> -	10 ⁵ -	0.025	Excellent	Excellent	-	
5	60	M	CCC Urethral stricture	-	G-4	150 X 3	5	+ +	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	>10 ⁶ >10 ⁶	0.78 3.13	Poor	Poor	-	
6	67	M	CCC Prostatic cancer	-	G-4	150 X 3	5	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ -	-	Excellent	Excellent	-	
7	56	F	CCP Renal stone	-	G-3	150 X 3	5	# ±	<i>P. aeruginosa</i> -	10 ⁴ -	0.39	Moderate	Excellent	-	
8	59	M	CCC BPH	-	G-4	150 X 3	5	# -	<i>S. agalactiae</i> -	10 ⁸ -	-	Excellent	Good	-	
9	63	M	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	150 X 3	5	# -	<i>Staphylococcus sp.</i> -	10 ⁵ -	0.05	Excellent	Excellent	-	

* Before treatment ** UTI : Criteria by the UTI Committee CCC : Chronic complicated cystitis
 After treatment Dr : Dr's evaluation CCP : Chronic complicated pyelonephritis
 BPH : Benign prostatic hypertrophy

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
						Dose (mg×/day)	Duration		Species	Count (/ml)	MIC (μg/ml) 10 ⁶	UTI	Dr		
10	20	M	CCP Hydronephrosis	—	G-3	150×2	5	#	<i>Staphylococcus</i> sp.	10 ⁵	—	Excellent	Excellent	—	—
11	63	F	CCP Sponge kidney	—	G-3	300×2	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	—	Excellent	Excellent	—	—
12	71	F	CCC Neurogenic bladder	—	—	150×3	7	# +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸ 10 ⁸	— —	6.25 12.5	—	Poor	—
13	31	F	CCP Renal stone	—	—	150×3	7	# ±	<i>E. coli</i>	10 ⁸	—	0.05	—	Excellent	—
14	48	F	CCP Renal stone	—	—	150×3	7	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ <10 ³	— —	1.56 12.5	—	Fair	—
15	60	M	CCC BPH	—	—	150×3	7	#	<i>S. agalactiae</i>	10 ⁷	—	—	—	Good	—
16	75	M	CCP Renal stone Prostatic cancer	—	—	150×3	7	#	<i>P. vulgaris</i> <i>P. vulgaris</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	— —	3.13 >100	—	Fair	—
17	65	F	CCC Neurogenic bladder	—	—	150×2	7	#	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	0.05	—	Excellent	—
18	76	F	CCC Neurogenic bladder	—	—	150×2 150×3	1 1	#	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	0.05	—	Excellent	Lower abdominal pain Headache Redness of conjunctiva

* Before treatment ** UTI : Criteria by the UTI Committee CCC : Chronic complicated cystitis
 After treatment Dr : Dr's evaluation CCP : Chronic complicated pyelonephritis
 BPH : Benign prostatic hypertrophy

Table 4. Overall clinical efficacy of T-3262 classified by the type of infection

Group		No. of Patients (Shared rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelt)	0 (0 %)				
	2 nd group (Post prostatectomy)	0 (0 %)				
	3 rd group (Upper UTI)	3 (27.3%)	2	1		100 %
	4 th group (Lower UTI)	8 (72.7%)	6	1	1	87.5%
	Sub total	11 (100 %)	8	2	1	90.9%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelt)	0 (0 %)				
	6 th group (Catheter not indwelt)	0 (0 %)				
	Sub total	0 (0 %)				
Total		11 (100 %)	8	2	1	90.9%

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

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	8	2		10 (90.9%)
Decreased				
Replaced				
Unchanged			1	1 (9.1%)
Effect on pyuria	8 (72.7%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)	Patient total 11
Excellent	8 (72.7%)		Overall effectiveness rate 10/11 (90.9%)	
Moderate	2 (18.2%)			
Poor (including Failure)	1 (9.1%)			

Table 6. Bacteriological response to T-3262 in complicated UTI
—5 days treatment—

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	
<i>Staphylococcus</i> sp.	2	2 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	(0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)	
Total	11	10 (90.9%)	1

* regardless of bacterial count

Table 7. Bacteriological response to T-3262 in complicated UTI
(Excluded cases for criteria by the committee of UTI)

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	3	3 (100 %)	
<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. vulgaris</i>	1	(0 %)	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	(0 %)	2
Total	7	4 (57.1%)	3

* regardless of bacterial count

なかった。

III. 考 案

急性単純性膀胱炎は1例のみが UTI 薬効評価基準に合致した。この1例は著効であった。残り7例は主治医判定によった。主治医判定でも膿尿が消失しなかった1例は、やや有効との評価をうけ有効率は 87.5% であった。起炎菌は *E. coli* が主であり、T-3262 は強い抗菌力を示すので、当然の成績と思われた。実際に測定した MIC 値も 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ ~0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。75 mg を1日2回投与した症例が5例あり、*K. pneumoniae* 1株が存続したが優れた除菌率を示した。150 mg を1日3回投与した症例が3例含まれていた。本剤の抗菌力、血中半減期、尿中排泄率¹⁾を考えると過量投与であったと思われ、急性単純性膀胱炎に対しては1回 75 mg を1日2回投与で充分効果を示した。

基礎疾患を有する複雑性尿路感染症の場合、基礎疾患の予後がその経過を大きく左右するが、本剤1回 150 mg 1日2~3回投与により、複雑性尿路感染症でも、UTI 薬効評価基準に合致する 11 例では 90.9% の有効率が得られた。第3群と第4群のみにしか投与されていないが、膿尿の正常化率が 72.7%、細菌尿の陰性化率が 90.9

% と大変優れていた。UTI 薬効評価基準に合致しなかった7例を含めた 18 例においても 4 株 (22.2%) が存続したのみであり、優れた除菌効果を示した。

河田の新薬シンポジウムの報告では、UTI 薬効評価基準に合致した複雑性尿路感染症の有効率は 75.1% であり、優れた成績であった¹⁾。われわれの成績が若干優れているのは、カテーテル留置症例が含まれていなかったためと思われた。

本剤はメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) や *P. aeruginosa* にも強い抗菌力を示すこと¹⁾から、泌尿器科領域においても、創部感染などに認められはじめた MRSA に対する薬剤としても有用であると思われる。

自覚的副作用としては、複雑性尿路感染症の 76 歳の女性に、投与後 2 日目に下腹部痛、頭痛、左眼球・臉の発赤を認めた。無処置にて 2 日後には症状は消失した。新薬シンポジウムの副作用でも 2.9% に消化器、アレルギー、神経症状が発現しており、特に投与後 2~3 日目に頻度が高いことから、十分な注意が必要と思われる。血液検査、血液生化学検査を行えた 17 例においては、検査値異常は 1 例にも認めなかったが全国集計

投与前後で血液検査、血液生化学検査を行なった 17 例においては、本剤によると考えられる異常値は認められず、GPT の上昇が 1.4% に認められており、肝胆道系の異常には留意して用いるべきと思われた。

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) UTI 研究会 (代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34 : 408~441, 1986

T-3262 IN THE FIELD OF UROLOGY

TAKASHI TOMINAGA, HIROICHI KISHI, YOSHIO ASO and TADAO NIJIMA

Department of Urology (Director : Prof. Y. ASO), Faculty of Medicine,
University of Tokyo

Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

KIMIO FUJITA

Department of Urology, National Medical Center

HIROSHI NITOH

Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital

KOJI NAKAUCHI

Department of Urology, Metropolitan Geriatric Medical Center

YOHJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

T-3262, a new synthetic antibacterial agent, was used in the treatment of urological infections, and its therapeutic efficacy and safety were evaluated.

Eight patients with acute uncomplicated cystitis and 18 with complicated urinary tract infections (UTI) were treated with T-3262 at the Department of Urology, Faculty of Medicine, Tokyo University and affiliated hospitals.

The clinical effect in 1 patient with acute uncomplicated cystitis and 11 with complicated UTI were assessed according to the 3rd edition of the Japanese Criteria for Clinical Evaluation of Antimicrobial Agents in Urinary Tract Infections.

Clinical efficacy in the patient with acute uncomplicated cystitis was assessed as excellent. Overall clinical efficacy in the 11 patients with complicated UTI was excellent in 8 and moderate in 2, an efficacy rate of 90.9%.

Pyuria was cleared in 8 patients, decreased in 2 and was unchanged in 1.

Bacteriuria was eliminated in 10 patients and unchanged in 1.

According to the doctor's evaluation, T-3262 was effective in 7 of 8 cases with acute uncomplicated cystitis and in 14 of 18 cases with complicated UTI, the efficacy rate being 87.5% and 77.8%, respectively.

Adverse effects during therapy were observed in one patient with transient headache, lower abdominal pain and conjunctival redness.

From our results T-3262 appears to be a safe and effective drug for the treatment of UTI.