

## 泌尿器科領域における T-3262 の臨床的検討

花沢喜三郎・藤田和彦・杉山義樹・藤目真・北川龍一

順天堂大学医学部泌尿器科学教室\*

(主任：北川龍一教授)

新しく開発されたピリドンカルボン酸系経口合成抗菌剤 T-3262 を臨床例 18 例に投与し、有効性、安全性及び有用性の検討を行った。

1) 急性単純性膀胱炎 11 例に対しては、T-3262 を 1 回 75 mg 1 日 2 回 3~4 日間投与した。主治医による判定は、著効 3 例、有効 6 例、やや有効 2 例で有効率 81.8% であった。このうち UTI 薬効評価基準合致例は 8 例で、著効 6 例、有効 2 例、総合有効率は 100% であった。

2) 複雑性尿路感染症 6 例には、T-3262 を 1 回 75~150 mg 1 日 2~3 回 3~5 日間投与した。主治医による判定は、有効 5 例、やや有効 1 例で有効率 83.3% であった。このうち UTI 薬効評価基準合致例は 5 例で、著効 1 例、有効 4 例で総合有効率は 100% であった。その他、淋菌性尿道炎 1 例に対しては、1 回 75 mg を 1 日 2 回 3 日間投与により、膿尿正常化、淋菌消失等が得られ、主治医により有効と判定された。

3) 副作用は 1 例に軽度の胃部不快感を認めた。臨床検査値の異常は 1 例にみられ、GOT, GPT, BUN, K の軽度上昇であった。

**Key words** : 泌尿器科領域感染症, T-3262, 臨床的検討

T-3262 は、富山化学工業(株)総合研究所で開発されたピリドンカルボン酸系の新経口合成抗菌剤で、Fig. 1 のような構造式で分子量 594.56 である。本剤はグラム陽性菌をはじめ、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、特に *Staphylococcus aureus* (*S. 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、*Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) 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し、また種々薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を示す<sup>1)</sup>。今回、泌尿器科領域感染症における本剤の有効性、安全性および有用性について検討したので報告する。

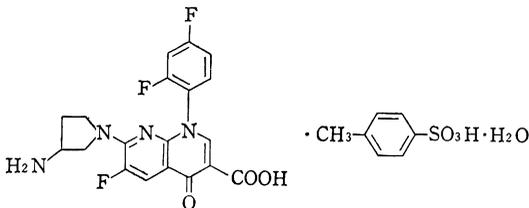


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

## I. 対象と方法

1986 年 12 月から 1987 年 3 月まで当科および順天堂

浦安病院を受診した尿路感染症患者を対象として本剤を投与した。

18 例中 11 例が急性単純性膀胱炎と診断された。性別はすべて女性であり、年齢は 19 歳~65 歳、平均年齢は 38.5 歳であった。複雑性尿路感染症と診断された 6 例は、男性 5 例、女性 1 例で年齢 66 歳~93 歳、平均年齢は 76.2 歳であった。基礎疾患は、前立腺肥大症 3 例、膀胱瘤(疑) 1 例、膀胱癌 1 例と、腎結石、神経因性膀胱、膀胱憩室を有するもの 1 例であった。その他、急性尿道炎と診断された 37 歳の症例が 1 例あった。

投与方法は、急性単純性膀胱炎では、1 回 75 mg 1 日 2 回食後投与で、投与日数は 3 日間 10 例、4 日間 1 例であった。複雑性尿路感染症では、1 回 75 mg 1 日 2 回食後投与が 1 例、1 回 150 mg 1 日 3 回食後投与が 5 例で、投与日数は 3 日間 1 例、5 日間 5 例であった。急性尿道炎 1 例は、1 回 75 mg 1 日 2 回食後投与で、投与日数は 3 日間であった。

効果判定は、症状、尿所見、尿培養を参考にして、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で主治医判定を行い、同時に UTI 薬効評価基準<sup>2)</sup>による判定も併せて行った。

副作用については、自・他覚的症候の観察および本剤投与前後に血液一般検査、血液生化学的検査を行った。

\* 〒113 東京都文京区本郷 3-1-3

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose (mg X /day)	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 <sup>5</sup> /ml)	UTI	Dr		
1	65	F	AUC	75 X 2	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> —	—	Excellent	Good	—	
2	21	F	AUC	75 X 2	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup> —	—	Excellent	Fair	—	
3	24	F	AUC	75 X 2	3	+ —	# —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	—	Excellent	Good	—	
4	19	F	AUC	75 X 2	3	— —	# —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup> —	—	—	Good	—	
5	61	F	AUC	75 X 2	3	— —	# +	<i>E. coli</i> <i>A. xylosoxydans</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	—	—	Fair	—	GOT ↑ (110→161) GPT ↑ (104→145) BUN ↑ (16→21) K ↑ (5.2→6.2)
6	28	F	AUC	75 X 2	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	—	Excellent	Good	—	
7	58	F	AUC	75 X 2	3	+ —	# —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	0.05	Excellent	Good	Stomach malaise	
8	41	F	AUC	75 X 2	3	# —	# —	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup> —	0.10	Excellent	Excellent	—	

\* Before treatment    \*\* UTI : Criteria by the UTI Committee    AUC : Acute uncomplicated cystitis

After treatment    Dr : Dr's evaluation

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 <sup>6</sup> /ml)	UTI	Dr		
9	51	F	AUC	75×2	3	+ —	# ±	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup>	0.05	Moderate Excellent	— —	—	
10	31	F	AUC	75×2	4	+ —	# —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup>	0.05	— Excellent	—	—	
11	24	F	AUC	75×2	3	+ —	# ±	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup>	0.05	Moderate Good	—	—	

\* Before treatment      \*\* UTI : Criteria by the UTI Committee      AUC : Acute uncomplicated cystitis

\* After treatment      Dr : Dr's evaluation

## II. 成 績

急性単純性膀胱炎 11 例の成績を Table 1 に、複雑性尿路感染症 6 例の成績を Table 2 に、急性尿道炎 1 例を Table 3 に示す。急性単純性膀胱炎 11 例の主治医判定は、著効 3 例、有効 6 例、やや有効 2 例で有効率 81.8% であった。このうち UTI 薬効評価基準合致例は 8 例で、その総合臨床効果は Table 4 に示す通り、症状は 8 例すべて消失し (100%)、膿尿は、正常化 6 例 (75%)、改善 2 例 (25%)、細菌尿は 8 例すべて陰性化し (100%)、著効 6 例、有効 2 例で総合有効率は 100% であった。

複雑性尿路感染症 6 例の主治医による判定は、有効 5 例、やや有効 1 例で有効率 83.3% であった。UTI 薬効評価基準合致例は 5 例で、その総合臨床効果は Table 5 に示す通り、膿尿は、正常化 1 例 (20%)、改善 2 例 (40%)、不変 2 例 (40%)、細菌尿は 5 例すべて陰性化し (100%)、著効 1 例、有効 4 例で総合有効率は 100% であった。これらの UTI 病態群別の内訳は、Table 6 に示す様に、1 群 1 例、4 群 2 例、5 群 1 例、6 群 1 例であった。

急性尿道炎の 1 例は、膿尿正常化し、分離された *Flavobacterium meningosepticum* (*F. meningosepticum*), *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) はいずれも投与後消失し、主治医判定有効であった。

今回投与前に分離された全ての菌の細菌学的効果を Table 7 に示す。*S. aureus* 1 株、*Staphylococcus epidermidis* 2 株、*Enterococcus faecalis* 1 株、*Escherichia coli* (*E. coli*) 14 株、*Serratia marcescens* 1 株、*F. meningosepticum* 2 株、*N. gonorrhoeae* 1 株の計 22 株が分離された。本剤投与後の除菌率は、22 株すべて除菌され、100% であった。

投与後出現菌として *Alcaligenes xylosoxydans* (*A. xylosoxydans*) 1 株が検出された。

副作用は 1 例 (No. 7) に軽度の胃部不快感を認め、本剤中止により軽快した。また、臨床検査値の異常として検査実施できた 11 例中、GOT (110→161), GPT (104→145), BUN (16→21), K (5.2→6.2) の軽度上昇が 1 例 (No. 5) に認められた (Table 8)。

## III. 考 察

新しいピリドンカルボン酸系の経口合成抗菌剤である T-3262 を泌尿器科領域感染症に使用し、その臨床効果と安全性について検討した。

本剤は殺菌的な作用を有し、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、特にグラム陽性菌、嫌気性菌に対して既に発売されている norfloxacin, ofloxacin と比較しても 2~4 倍

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose (mg X/day)	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 <sup>6</sup> /ml)	UTI	Dr		
12	93	M	CCC Renal stone Neurogenic bladder Vesical diverticulum	+	G-5	150×3	5	-	##	<i>S. aureus</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	—	Excellent	Good	-	
13	76	F	CCC Suspected cystocele	-		75×2	3	-	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	—	Good	Good	-	
14	70	M	CCC BPH	+	G-1	150×3	5	-	##	<i>F. meningosepticum</i>	10 <sup>5</sup>	—	Moderate	Good	-	
15	71	M	CCC BPH	-	G-4	150×3	5	-	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	—	Moderate	Good	-	
16	81	M	CCC Bladder tumor	-	G-6	150×3	5	-	##	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup>	—	Moderate	Good	-	
17	66	M	CCC BPH	-	G-4	150×3	5	-	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	—	Moderate	Fair	-	

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

Table 3. Clinical summary of acute urethritis case treated with T-3262

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation (Doctor)	Side effects	Remarks
				Dose (mg × /day)	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 <sup>6</sup> /ml)			
18	37	M	Acute urethritis	75×2	3	+	+	<i>F. meningosepticum</i>	+	1.56	Good	-	
						-	-	<i>N. gonorrhoeae</i>	-	-			

\* Before treatment  
After treatment

Table 4. Overall clinical efficacy of T-3262 in acute uncomplicated cystitis (Criteria by the UTI Committee)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	6	2								8 (100%)
	Decreased										
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination		8 (100%)									Case total 8
Efficacy on pyuria		6 (75%)			2 (25%)						
<input type="checkbox"/> Excellent		6 (75%)						Overall effectiveness rate 8/8 (100%)			
<input type="checkbox"/> Moderate		2 (25%)									
<input type="checkbox"/> Poor (including Failure)											

強い抗菌力を示すことが特徴である<sup>1)</sup>。経口投与により、血中濃度は用量依存的に上昇し、その濃度は持続的で、脳を除いた各組織への移行も良好で、主に尿中に排泄されることから尿路感染症患者に対してすぐれた治療効果を発揮するものと期待されている。今回我々の臨床的検討でも、急性単純性膀胱炎 11 例に対して、1 回 75 mg 1 日 2 回 3~4 日間投与で、主治医判定 81.8%、UTI 薬効評価基準に合致した症例(8 例)の総合有効率は 100% であった。また複雑性尿路感染症 6 例に対しては、1 回 75~150 mg 1 日 2~3 回 3~5 日間投与で、主治医判定 83.3% であった。この内 UTI 薬効評価基準に合致した 5 例の総合有効率は 100% であり、全国集計<sup>1)</sup>の 75% に比べ高い有効率を示した。これは、全国集計

ではカテーテル留置症例の 1 群および 5 群での総合有効率が 55.6%、30.6% と低いのにに対し、今回の検討では例数が少ないものの 1 群、5 群の各 1 例において *S. aureus*、*S. marcescens*、*F. meningosepticum* がすべて除菌され、いずれも有効以上と判定されたためと思われる。淋菌性尿道炎 1 例に対しては、1 回 75 mg 1 日 2 回 3 日間で主治医判定有効と、大変優れた治療効果を示した。

細菌学的効果については、18 例より 7 菌種 22 株が分離されたが、その内訳はグラム陽性菌 4 株、グラム陰性菌 16 株、嫌気性菌 2 株であり、本剤投与により全株消失し、除菌率 100% とすぐれた抗菌力を示した。これは本剤がグラム陽性菌をはじめ、グラム陰性菌、嫌気性菌

Table 5. Overall clinical efficacy of T-3262 in complicated UTI  
(Criteria by the UTI Committee)

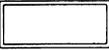
Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy' on bacteriuria
	Eliminated	2	2	5 (100%)
Decreased				
Replaced				
Unchanged				
Efficacy on pyuria	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)	Case total 5
	Excellent	1 (20%)	Overall effectiveness rate 5/5 (100%)	
	Moderate	4 (80%)		
	Poor(including Failure)			

Table 6. Overall clinical efficacy of T-3262 in each group  
(Criteria by the UTI Committee)

Group		No. of cases (Percentage) (shared)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Indwelling catheter)	1 (20%)		1		100%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)	2 (40%)		2		100%
	Sub total	3 (60%)		3		100%
Polymicrobial infection	5th group (Indwelling catheter)	1 (20%)	1			100%
	6th group (No indwelling catheter)	1 (20%)		1		100%
	Sub total	2 (40%)	1	1		100%
Total		5 (100%)	1	4		100%

Table 7. Bacteriological response to T-3262 in all 18 UTI cases

Isolated	No. of strains	Eradicated	Persisted*	Strains appearing after treatment*
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>S. epidermidis</i>	2	2		
<i>E. faecalis</i>	1	1		
<i>E. coli</i>	14	14		
<i>S. marcescens</i>	1	1		
<i>F. meningosepticum</i>	2	2		
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	1		
<i>A. xylosoxydans</i>				1
Total	22	22 (100%)		1

\* : Regardless of bacterial count

に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特に *S. 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いう *in vitro* での結果を反映したものと考えられる。

副作用については、18 例中 1 例に軽度の胃部不快感を認め、本剤投与中止により軽快したが、特にこの系統の薬剤の副作用として留意すべき中枢神経系症状は認められなかった。また、本剤投与前後に行った臨床検査では、実施できた 11 例中 1 例に、GOT, GPT, BUN, K

の軽度上昇のみみられたのみであり、本剤の安全性については特に問題はないと考えられる。

以上より T-3262 は、経口の尿路感染症治療剤として今後有用性が期待できる薬剤であると思われた。

#### 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) 大越正秋, ほか: UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34: 408~442, 1986

Table 8. Laboratory findings before and after treatment with T-3262

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Platelets (10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KAU)	D-Bil (mg/dl)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Urinalysis			Electrolytes (mEq/l)		
														Protein	Sugar	Urobilinogen	Na	K	Cl
1	Before	437	13.7	41.3	9,200	25.8	20	15	8.9	0.3	0.7	15	0.7	#	-	-	148	4.0	105
	After	396	12.7	37.6	7,200	20.0	18	10	9.1	0.3	0.6	15	0.6	-	-	-	150	4.0	106
5	Before	372	12.7	38.9	6,700	8.8	110	104	14.7	0.2	0.4	16	0.8	-	-	-	148	5.2	103
	After	359	12.4	37.5	5,300	8.2	161	145	13.3	0.1	0.4	21	0.7	-	-	-	149	6.2	105
7	Before	440	12.4	38.5	9,000	29.7	19	8	9.1	0.2	0.5	16	0.6	-	-	-	147	4.9	101
	After	376	10.3	33.1	4,900	30.3	18	7	9.7	0.2	0.4	21	0.6	-	-	-	144	4.3	103
8	Before	443	14.0	41.9	8,000	27.6	21	4	5.2	0.3	0.8	14	0.7	-	-	-	149	2.6	92
	After	458	14.1	42.2	6,100	31.7	22	6	4.9	0.2	0.5	17	0.7	-	-	-	146	2.8	93
9	Before	369	11.8	35.3	3,900	8.9	115	88	12.9	0.3	0.7	19	0.8	+	-	-	147	4.1	105
	After	343	11.0	32.4	3,200	8.3	114	76	14.4	0.2	0.5	18	0.8	-	-	-	145	4.2	105
12	Before	361	12.1	35.6	3,600	19.0	59	31	13.3	0.2	0.4	18	0.9	-	-	-	144	5.0	98
	After	377	12.6	37.3	3,600	18.8	69	44	17.6	0.2	0.4	21	0.8	-	-	-	141	4.1	100
14	Before	341	10.4	32.7	8,300	27.6	30	23	7.1	0.2	0.6	26	1.3	#	-	-	146	5.3	102
	After	354	11.1	33.8	7,100	38.2	17	12	7.0	0.2	0.4	28	1.1	+	-	-	143	5.0	103
15	Before	487	13.8	42.6	4,000	25.1	23	7	7.6	0.2	0.5	20	0.9	-	-	-	147	4.3	106
	After	454	13.1	40.3	5,100	18.1	18	10	6.7	0.3	0.7	16	0.9	-	-	-	144	3.7	106
16	Before	436	12.9	39.6	12,400	26.3	15	12	6.5	0.2	0.5	22	0.8	#	-	-	145	4.9	107
	After	401	12.2	36.0	12,500	30.2	18	9	6.4	0.2	0.5	12	0.8	#	-	-	142	5.2	101
17	Before	432	13.4	41.2	8,300	36.6	41	35	8.2			14	1.0	+	-	-	148	4.6	101
	After	449	13.7	42.9	5,700	27.9	40	30	9.2			11	0.9	-	-	-	150	4.5	105
18	Before	450	14.2	41.8	7,000	21.2	70	64	12.1	0.4	1.0	17	0.8	-	-	-			
	After	470	14.6	44.0	6,400	22.3	16	9	7.9	0.5	1.4	12	0.8	-	-	-			

□ : Not tested

## T-3262 IN UROLOGY

KISABURO HANAZAWA, KAZUHIKO FUJITA, YOSHIKI SUGIYAMA

MAKOTO FUJIME and RYUICHI KITAGAWA

Department of Urology (Director : Prof. R. KITAGAWA),

School of Medicine, Juntendo University

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

We clinically evaluated T-3262, a new oral antimicrobial agent of pyridone-carboxylic acid derivation, in the field of urology with the following results.

1) T-3262 was administered orally at a daily dose of 150 mg for 3-4 days to 11 female patients with acute uncomplicated cystitis. The efficacy rate was 100% by the criteria of the Japanese UTI Committee and 81.8% by the judgement of the principal investigator.

2) Six patients with chronic complicated urinary tract infection were treated with a daily dose of 150-450 mg for 3-5 days. The efficacy rate was 100% by the criteria of the Japanese UTI Committee and 83.3% by the judgement of the principal investigator.

3) The clinical effect in one case of gonococcal urethritis was good.

4) As for side effects, slight stomach malaise was observed in one case. As laboratory findings, slight elevation of serum GOT, GPT, BUN and K was observed in one case.