

泌尿器科領域における T-3262 の臨床的検討

小池 宏**・片山 喬

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室*

(**: 現兵庫医科大学泌尿器科学教室)

新しく開発された合成抗菌剤 T-3262 を、5 例の単純性尿路感染症に 150 mg/日、19 例の複雑性尿路感染症に 600 mg/日経口投与し、UTI 薬効評価基準に従い、総合臨床効果・細菌学的効果を判定した。

総合臨床効果は単純性尿路感染症で 100%、複雑性尿路感染症で 63% であった。複雑性尿路感染症における細菌学的効果は消失率が 77% であった。

重篤な副作用はなかったが、BUN, Serum creatinine が軽度上昇した症例が 1 例、K が軽度上昇した症例が 1 例あった。

以上のことから、本剤は尿路感染症の治療に有用な薬剤と考えられる。

Key words: T-3262, 合成抗菌剤, 複雑性尿路感染症

T-3262 (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) は富山化学工業 (株) にて開発された新しいピリドンカルボン酸系抗菌物質で、本剤の化学構造式は Fig. 1 に示すごとくであり、分子量 594.56、分子式 $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$ である¹⁾。われわれは本剤の尿路感染症における有効性と安全性について検討したので、その成績を報告する。

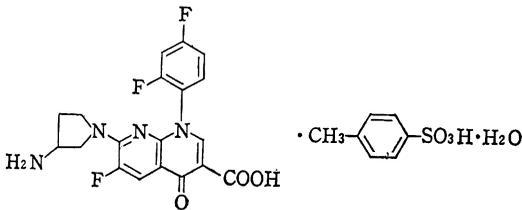


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

I. 対象と方法および効果判定法

対象は昭和 61 年 11 月から昭和 62 年 3 月までの 5 カ月間に当科へ入院または通院した尿路感染症で、急性単純性膀胱炎が 5 例、慢性複雑性尿路感染症が 19 例であった。5 例の急性単純性膀胱炎は Table 1 に示すように、全例とも女性で、年齢は 27 歳から 61 歳であった。19 例の複雑性尿路感染症は Table 2 に示すように、男性 13 例・女性 6 例で年齢は 42 歳から 82 歳であった。慢性複雑性尿路感染症の基礎疾患として、神経因

性膀胱炎が 10 例と最も多く、次いで膀胱腫瘍 3 例、前立腺癌 3 例、尿道狭窄 2 例、腎結石 2 例などの順であった。

本剤の投与方法は、単純性尿路感染症に対して 1 回 75 mg 1 日 2 回内服、複雑性尿路感染症に対して 1 回 300 mg 1 日 2 回内服とし、投与期間は原則として単純性尿路感染症に対して 3 日間、複雑性尿路感染症に対しては 5 日間とした。

尿検体は男性および女性ともにカテーテル尿で採取し、検尿と細菌学的検査を行うことを原則としたが、カテーテル留置症例ではカテーテルの先端を消毒清拭して流出してくる尿を直接採尿し、回腸導管症例では導管周囲を消毒清拭したのち、導管内へカテーテルを挿入し採尿した。

臨床効果の判定および副作用の検討は、UTI 薬効評価基準 (第 3 版)²⁾ に従っておこなった。

II. 結 果

1. 急性単純性膀胱炎

急性単純性膀胱炎の治療成績を Table 1 に示した。起炎菌は *Escherichia coli* が 4 例、*Staphylococcus epidermidis* が 1 例であったが、本剤投与により全例菌は消失した。UTI 薬効評価基準により判定可能であったものは 3 例で、いずれも自覚症状、膿尿、細菌尿が正常化した著効例で有効率は 100% であった。

また UTI 薬効評価基準の適用が不可能であった 2 例を含めた 5 例に対する主治医判定では著効 5 例と有効率は 100% であった。

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose (mg × /day)	Route	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC : (μg/ml)	UTI	Dr		
1	30	F	AUC	75×2	P.O.	7	# —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	— —	— —	Excellent	—	—
2	57	F	AUC	75×2	P.O.	3	+ —	# —	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁶ —	— —	— —	Excellent	—	—
3	61	F	AUC	75×2	P.O.	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.05 —	— —	Excellent	—	—
4	29	F	AUC	75×2	P.O.	3	— —	+ ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁴ —	0.05 —	— —	Excellent	—	—
5	27	F	AUC	75×2	P.O.	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	0.0125 —	— —	Excellent	—	K 4.8→5.3

* Before treatment ** UTI : Criteria by the UTI Committee

After treatment Dr : Dr's evaluation

AUC : Acute uncomplicated cystitis

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
					Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC ₁₀ /ml (μg/ml)	UTI		
1	62 F	CCP	-	G-6	300×2	5	-	±	} 10 ⁶	} 10 ⁶	Moderate	Excellent	-	-
		Bladder tumor Cystectomy Ileal conduit					-	±						
2	82 F	CCP	+ (Uretero- stoma)	G-5	300×2	5	-	+	} 10 ⁶	} 10 ⁶	Poor	Fair	-	-
		Bladder tumor Bilateral ureterocutaneostomy					-	+						
3	72 M	CCC	-	G-4	300×2	5	-	±	10 ⁴	-	Moderate	Excellent	-	-
		Prostatic cancer					-	-						
4	81 M	CCC	-	G-4	300×2	5	-	+	10 ⁶	-	Excellent	Excellent	-	-
		Prostatic cancer					-	-						
5	66 F	CCC	-	G-4	300×2	5	-	#	10 ⁶	10 ⁶	Poor	Poor	-	-
		Neurogenic bladder Hydronephrosis					-	+						
6	80 M	CCC	+ (Cysto- stomy)	G-5	300×2	5	-	+	} 10 ⁶	} 10 ⁶	Poor	Good	-	-
		Urethral stricture Benign prostatic hypertrophy					-	±						
7	51 M	CCC	-	G-4	300×2	5	-	±	10 ⁶	10 ⁶	Moderate	Good	-	-
		Neurogenic bladder					-	-						

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

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
					Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC:10 ⁶ /ml (μg/ml)	UTI	Dr		
15	73 M	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	300×2	5	- -	+ +	<i>C. freundii</i>	10 ⁶	0.39	Moderate	Good	-	-
16	78 M	CCP Bladder tumor Cystectomy	+ (Uretero- stoma)	G-5	300×2	5	- -	# #	<i>E. faecalis</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. aureus</i>	} 10 ⁶	0.39 0.78	Moderate	Good	-	-
17	77 M	CCP Hydronephrosis Rectal cancer Tumor resection Neurogenic bladder	+ (Nepho- stomy)	G-5	300×2	5	- -	# +	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	} 10 ⁶	3.13	Poor	Good	-	-
18	61 M	CCC Urethral stricture	+ (Cysto- stomy)	G-5	300×2	5	- -	+ ±	<i>E. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	} 10 ⁶		Poor	Good	-	-
19	76 M	CCC Prostatic cancer Castration	-	G-4	300×2	5	- -	± -	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶		Excellent	Excellent	-	-

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

Table 3. Overall clinical efficacy of T-3262 in complicated UTI

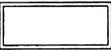
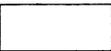
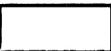
Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	3	1	6
Decreased			1	1 (5%)
Replaced	1		2	3 (16%)
Unchanged		2	3	5 (26%)
Efficacy on pyuria	4 (21%)	3 (16%)	12 (63%)	Patient total 19
 Excellent	3 (16%)		Overall effectiveness rate 12/19 (63%)	
 Moderate	9			
 Poor	7			

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

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)					
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	1 (5%)			1	0%
	4th group (Lower UTI)	10 (53%)	3	5	2	80%
	Sub total	11 (58%)	3	5	3	73%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	5 (26%)		1	4	20%
	6th group (No catheter indwelling)	3 (16%)		3		100%
	Sub total	8 (42%)		4	4	50%
Total		19 (100%)	3	9	7	63%

Table 5. Bacteriological response to T-3262 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	2 (67%)	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	7 (88%)	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>Escherichia coli</i>	3	3 (100%)	
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1 (100%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1 (50%)	1
<i>Serratia marcescens</i>	3	(0%)	3
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	6 (100%)	
<i>Pseudomonas cepacia</i>	1	1 (100%)	
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	1	(0%)	1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	1 (100%)	
Total	31	24 (77%)	7

* regardless of bacterial count

2. 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症の治療成績を Table 2 に示した。19 例全例が UTI 薬効評価基準により判定可能であったが、Table 3 に膿尿と細菌尿に対する効果を示した。膿尿に対する効果は正常化 4 例 (21%)、改善 3 例 (16%)、不変 12 例 (63%) であり、細菌尿に対する効果は陰性化 10 例 (53%)、減少 1 例 (5%)、菌交代 3 例 (16%)、不変 5 例 (26%) であった。以上より総合臨床効果は著効 3 例、有効 9 例、無効 7 例で有効率は 63% であった。また、19 例を疾患病態群別に 6 群に分け、臨床効果をまとめたのが Table 4 である。単独感染は 11 例であり、上部尿路感染症 (第 3 群) 1 例、下部尿路感染症 (第 4 群) 10 例であった。複数菌感染は 8 例であり、カテーテル留置例 (第 5 群) 5 例、非留置例 (第 6 群) 3 例であった。単独感染では著効 3 例、有効 5 例、無効 3 例で有効率は 73% であった。複数菌感染では有効 4 例、無効 4 例で有効率は 50% であった。

複雑性尿路感染症における細菌学的効果を菌種別に検討したのが Table 5 である。*Staphylococcus epidermidis* 1 株、*Escherichia coli* 3 株、*Citrobacter freundii* 1 株、*Proteus mirabilis* 1 株、*Pseudomonas aeruginosa* 6 株、*Pseudomonas cepacia* 1 株、*Acinetobacter calcoaceticus* 1 株は全て消失し、*Enterococcus faecalis* 8 株中 7 株、*Staphylococcus aureus* 3 株中 2 株、*Klebsiella pneumoniae* 2 株中 1 株が消失した。*Serratia marcescens* 3 株、*Pseudomonas maltophilia* 1 株が存続した。全体では 31 株のうち 24 株が消失し、細菌学的効果は 77% であった。

3. 副作用

本剤投与により副作用として発現した症状はなかったが、臨床検査において、単純性尿路感染症の症例 5 および複雑性尿路感染症の症例 14 の 2 例において、それぞれ K の軽度上昇、BUN、serum creatinine の軽度上昇がみられた。この 2 症例は、主治医により本剤との因果関係はないらしいと判定された (Table 6)。

III. 考 察

T-3262 はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気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、嫌気性菌に対して従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤より強い抗菌力を有し、その作用は殺菌的である¹⁾。また、本剤は経口投与により消化管からよく吸収され、高い尿中濃度が得られる¹⁾。そのため尿路感染症に有効な薬剤と考えられたことから、今回われわれは、尿路感染症を対象として、その有効性および安全性を検討した。

急性単純性膀胱炎に対して、T-3262 が UTI 薬効評価基準および主治医判定の両方で有効率が 100% であったことから、本剤が外来通院患者に対する薬剤として、利用価値が高いことが示された。

一方、複雑性尿路感染症に対して、UTI 薬効評価基準で 63% という有効率は、本剤が経口投与薬剤であることを考えると優れた成績であると思われる。また複雑性尿路感染症の疾患病態群別の有効率は、単独感染群で 73%、複数菌感染群で 50% であり、複数菌感染群においてやや低い値であった。とくに、カテーテル留置例 (第 5 群) で 5 例中 1 例 20% の有効率と低く、これは経

Table 6. Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Aggravated (Relation to the drug)						Unchanged	Improved	
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Unlikely	Definitely not			Sub total
RBC	24							23 (96%)	1 (4%)	
Hb	24							23 (96%)	1 (4%)	
Ht	24							23 (96%)	1 (4%)	
WBC	24							21 (88%)	3 (13%)	
Plt	24							24 (100%)		
GOT	24							24 (100%)		
GPT	24							24 (100%)		
Al-P	24							24 (100%)		
t-Bil	24							24 (100%)		
BUN	24					1		1 (4%)	23 (96%)	
S-Cr	24					1		1 (4%)	23 (96%)	
Na	24							24 (100%)		
K	24					1		1 (4%)	23 (96%)	
Cl	24							24 (100%)		
No. of patients with aggravated laboratory test results								2		

口投与薬剤の限界を示すものと考えられる。細菌学的効果は、全体で 77% の消失率を示し、良好な成績であった。とくに、難治性尿路感染症の起炎菌として問題にされる *Pseudomonas aeruginosa* は 6 株中 6 株全て消失し、優れた成績であった。一方、*Serratia marcescens* は 3 株中 3 株全て存続しており、良好な成績とは言えなかった。

この系統の薬剤の副作用として中枢神経症状が最も重要であることはよく知られているが、このような症状を含め発現した症状はなかった。1 例において、投与終了後に BUN, serum creatinine の軽度上昇を、また別の 1 例に K の軽度上昇を認めたが、2 例とも主治医により

本剤との因果関係はないらしいと判定され、本剤が安全性の高い薬剤であることが示された。

IV. 結 語

新しいピリドンカルボン酸系抗菌物質 T-3262 は、尿路感染症に対して高い有効性を認め、安全性にも問題はなかった。

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(5): 408~441, 1986

T-3262 IN URINARY TRACT INFECTIONS

HIROSHI KOIKE* and TAKASHI KATAYAMA

Department of Urology, Toyama Medical and Pharmaceutical
University

2630 Sugitani, Toyama-shi 930-01, Japan

* Present address : Department of Urology, Hyogo College of Medicine
1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya-shi 663, Japan

We performed a clinical evaluation of T-3262 in urinary tract infections. The drug was administered to 5 patients with simple urinary tract infection for 3 or 7 days at a daily dose of 150 mg, and to 19 patients with complicated urinary tract infection for 5 or 7 days at a daily dose of 600 mg.

According to the criteria of the Japanese UTI Committee, the efficacy rate was 100% in simple and 63% in complicated urinary tract infection. Twenty-four of 31 strains were bacteriologically eradicated, with an elimination rate of 77% in complicated urinary tract infection.

BUN and serum creatinine were slightly elevated in one patient, and potassium in another.

Based on these findings, T-3262 appears to be both effective and safe for the treatment of UTI.