

複雑性尿路感染症に対する T-3262 の臨床的検討

神田 静人・加藤 正博

富山市民病院泌尿器科*

新しいピリドンカルボン酸系経口抗菌剤である T-3262 を慢性複雑性膀胱炎 26 例、慢性複雑性腎盂腎炎 1 例に対して 1 回 75 mg または 150 mg を 1 日 2 回または 3 回、5 日または 7 日間経口投与し、次の成績を得た。

- 1) UTI 薬効評価基準による慢性複雑性尿路感染症 22 例では著効 7 例、有効 10 例、無効 5 例で総合有効率 77% であった。7 日投与群 10 例では著効 3 例、有効 5 例、無効 2 例で有効率 80% であった。5 日投与群 12 例では著効 4 例、有効 5 例、無効 3 例で有効率 75% であった。
- 2) 細菌学的効果は 34 株中消失 25 株、存続 9 株であり、菌消失率は 74% であった。
- 3) 自他覚的副作用は認められなかった。

Key words : T-3262, ピリドンカルボン酸系抗菌剤, 複雑性尿路感染症

T-3262 は富山化学工業株式会社で研究、開発された新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤 (Fig. 1) である。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰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。特に *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* sp. に強い抗菌力を示すことが特徴とされている。また各種毒性試験および第一相試験で安全性の高いことが認められている¹⁾。

このたび複雑性尿路感染症に本剤を投与して臨床効果および副作用を検討する機会を得たので、その成績を報告する。

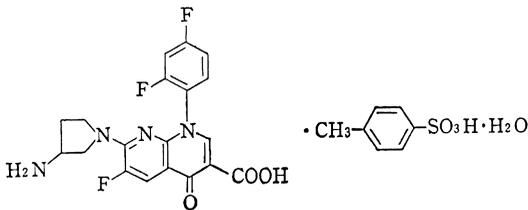


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

I. 対象および投与方法

対象患者は昭和 61 年 8 月から昭和 62 年 3 月までに富山市民病院泌尿器科を受診した外来患者 22 名および入院患者 5 名で、性別は男子 19 名、女子 8 名であり、年齢は 32 歳から 90 歳 (平均 66.5 歳) であった。疾患の内訳は、慢性複雑性膀胱炎 26 例、慢性複雑性腎盂腎炎 1 例であった。投与方法は、1 回 75 mg または 150 mg を 1 日 2 回 7 日間、および 1 回 150 mg を 1 日 3 回 5 日間、食後経口投与した。

II. 臨床効果判定基準

UTI 薬効評価基準 (第 3 版)²⁾ に従い評価すると同時に自他覚症状、膿尿、細菌尿の推移から、著効、有効、やや有効、無効、不明の 5 段階評価による主治医独自の判定も併せて行った。

III. 臨床効果

得られた臨床成績は Table 1 に示した。

1) 主治医による判定

27 例中 5 例の慢性複雑性膀胱炎は投与前生菌数 10^4 ml 未満であったため主治医判定不明とした。

慢性複雑性腎盂腎炎 1 例はやや有効であった。慢性複雑性膀胱炎 21 例では著効 8 例、有効 11 例、無効 2 例で有効率 91% であった。

2) UTI 薬効評価基準による判定

総合臨床効果は Table 2 に示した。膿尿効果は正常化 11 例 (50%)、改善 4 例 (18%)、不変 7 例 (32%) で細菌尿効果は陰性化 14 例 (64%)、減少 3 例 (13%)、不変 5 例 (23%) であった。したがって著効は 7 例 (32%)、有効 10 例 (45%)、無効 5 例 (23%) で総合有効率は 77% であった。疾患病態群別に見ると単独感染は 13 例、複数菌感染は 9 例で、その有効率は各々 85% と 67% であった (Table 3)。

7 日投与群と 5 日投与群の総合臨床効果および疾患病態群別臨床効果を Table 4~7 に示した。7 日投与群では 1 回 150 mg 2 回投与が 8 例、1 回 75 mg 2 回投与が 2 例の計 10 例からなり、著効 3 例 (30%)、有効 5 例 (50%)、無効 2 例 (20%) で総合有効率は 80% であった。疾患病態群別では単独感染、複数菌感染の各有効率

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
					Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC:10 ⁷ /ml (μg/ml)	UTI	Dr		
1	69 F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	6	150×2	7	—	#	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁴	0.2 0.05	Moderate	Good	—	—
2	71 F	C.C.C. Neurogenic bladder Urethral stricture	—	6	150×2	7	—	±	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁷	0.025 0.78	Moderate	Good	—	—
3	81 F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	4	150×2	7	—	#	<i>Serratia marcescens</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁷	0.78 25	Moderate	Good	—	—
5	80 F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	6	75×2	7	—	#	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i>	10 ⁶	12.5 0.025	Poor	Poor	—	—
7	41 M	C.C.C. Neurogenic bladder Vesical diverticulum	—	4	75×2	7	—	±	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 ⁵	—	Excellent	Excellent	—	—

* Before treatment ** UTI : Criteria by the UTI Committee C.C.C. : Chronic complicated cystitis

After treatment Dr : Dr's evaluation

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks					
					Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC:10 ⁷ /ml (μg/ml)	UTI			Dr				
9	32 M	C.C.C.	-	4	150 × 2	7	-	#	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 ⁷	6.25	Poor	Good	-					
		Neurogenic bladder													-	10 ⁴	3.13 3.13 6.25	-	-
10	66 M	C.C.C.	-	4	150 × 2	7	+	#	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.025	Moderate	Excellent	-					
		Neurogenic bladder													-	-	-		
11	85 M	C.C.C.	-	4	150 × 3	5	-	#	<i>Escherichia coli</i>	>10 ⁷	0.0125	Excellent	Excellent	-					
		Neurogenic bladder													-	-	-		
12	90 M	C.C.C.	-	6	150 × 3	5	#	#	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Serratia marcescens</i>	10 ⁷	0.2 3.13	Poor	Good	WBC 8,600 →13,200					
		Post prostatic cancer													-	10 ⁴	25	-	
13	59 M	C.C.P.	-	3	150 × 3	5	#	#	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	3.13	Poor	Fair	-					
		Renal stone													-	-	-		
14	64 M	C.C.C.	-	4	150 × 3	5	-	#	<i>Serratia marcescens</i>	10 ⁷	25	Moderate	Good	-					
		Neurogenic bladder													-	<10 ³	25 0.0125	-	
15	63 M	C.C.C.	-	4	150 × 3	5	-	#	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶	0.0125	Moderate	Good	-					
		Neurogenic bladder Bladder neck induration													-	-	-		
16	69 M	C.C.C.	-	2	150 × 3	5	-	#	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁶	0.39	Moderate	Good	-					
		B.P.H. Prostatectomy													-	-	-		

* Before treatment ** UTI : Criteria by the UTI Committee C.C.C. : Chronic complicated cystitis B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
 After treatment Dr : Dr's evaluation C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks	
					Dose (mg X/day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	UTI	Dr			
17	80 F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	6	150 X 3	5	# -	# +	<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Escherichia coli</i>	>10 ⁷ -	Moderate	Good	-	-	
18	52 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	6	150 X 3	5	- -	+ ±	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	10 ⁴ 10 ⁴	0.39 12.5 >25 25 6.25	Poor	Poor	-	-
19	61 M	C.C.C. Bladder neck induration Prostatic stone	-	4	150 X 3	5	- -	# -	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁴ -	0.0125	Excellent	Excellent	-	-
20	75 M	C.C.C. B.P.H.	-	6	150 X 3	5	- -	+ -	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁴ -	0.2 0.025	Excellent	Excellent	-	-
21	71 M	C.C.C. Bladder neck induration	-	6	150 X 3	5	+ -	# ±	<i>Escherichia coli</i> <i>Flavobacterium indologenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Flavobacterium multivorum</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵ <10 ⁵	0.0125 1.56 0.025 6.25 3.13	Moderate	Good	-	-
22	76 F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	4	150 X 3	5	# -	# -	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas cepacia</i>	10 ⁷ <10 ³	0.2 0.39	Excellent	Excellent	-	-
23	70 M	C.C.C. Urethral stricture	-	/	150 X 2	7	- -	# -	<i>Serratia marcescens</i> <i>Streptococcus</i> sp.	10 ³ -	0.78 0.05	/	Not Evaluated	-	-
24	66 M	C.C.C. B.P.H.	-	/	150 X 2	7	- -	- -	- -	- -	- -	/	Not Evaluated	-	-

* Before treatment ** UTI : Criteria by the UTI Committee C.C.C. : Chronic complicated cystitis
 After treatment Dr : Dr's evaluation B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 1-4. Clinical summary of complicated UTI patients treated with T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
					Dose (mg × /day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC:10 ⁸ /ml (μg/ml)	UTI	Dr		
25	45 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	/	150 × 3	5	-	+	Staphylococcus epidermidis	10 ⁹	0.05	/	Not Evaluated	-	-
							-	-							
26	70 M	C.C.C. TUR-P	-	/	150 × 3	5	+	-	Staphylococcus aureus Staphylococcus sp. Staphylococcus aureus	<10 ³ <10 ³	0.78 0.1 0.78	/	Not Evaluated	-	-
							-	-							
27	81 M	C.C.C. Neurogenic bladder TUR-P	-	/	150 × 3	5	-	+	Serratia marcescens Serratia marcescens Staphylococcus sp.	10 ³ <10 ³	6.25 6.25 3.13	/	Not Evaluated	-	-
							-	-							

* Before treatment / After treatment
 ** UTI : Criteria by the UTI Committee
 C.C.C. : Chronic complicated cystitis
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
 Dr : Dr's evaluation

は 83% と 75% で計 80% であった。5日投与群は1日 150 mg 3 回投与が 12 例であり、著効 4 例 (33%), 有効 5 例 (42%), 無効 3 例 (25%) で総合有効率 75% であった。疾患病態群別では単独感染、複数菌感染の各有効率は各々 86% と 60% で計 75% であった。

細菌学的効果は Table 8 に示した。分離菌は 12 菌種 34 株あり、*Escherichia coli* 13 株、*Enterococcus faecalis* 5 株が比較的多く分離された。薬剤投与後の細菌消失率は 74% でグラム陰性菌、グラム陽性菌の両者に幅広く有効であったが、*Pseudomonas aeruginosa* は 7 日投与群 2 株、5 日投与群 1 株の全株が存続し、除菌効果はみられなかった。また投与後出現菌は Table 9 に示す通り、10 菌種 14 株であった。7 日投与群では 8 菌種 10 株あり、5 日投与群では 4 菌種 4 株であった。

3) 副作用

T-3262 を投与した 27 例の自覚的副作用と血液生化学的検査値の変動について検討した。自覚的副作用は 1 例もなく、臨床検査値の変動は、Table 10 に示すように WBC の上昇を 1 例 (WBC : 8600→13200) に認めたが、本剤との関係はないと考えられた。

IV. 考 察

近年新たなピリドンカルボン酸系抗菌剤の開発が進み、*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* を含めたグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有し、グラム陽性菌にも強力な抗菌力を示す norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin 等が研究開発されてきた。今回富山化学工業株式会社で新しく開発された T-3262 は、グラム陰性菌、陽性菌のほとんどに対して上記の各抗菌剤に比し一段と強い抗菌力を有するとされている¹⁾。こうした強い抗菌力が臨床効果にどのように正確に反映されているかをみるため、単純性症例およびカテーテル留置症例を対象から除外し 7 日投与群と 5 日投与群に分けそれぞれの成績の比較を含めて検討したところ、複雑性尿路感染症 22 例中著効 7 例、有効 10 例で総合有効率 77% と高率であった。

7 日投与群と 5 日投与群の総合有効率はそれぞれ 80%、75% とほとんど差はなかったものの膿尿効果ではそれぞれ 60% と 42% で 7 日投与群が高率であった。細菌学的検討では細菌消失率は全体で 74%、7 日投与群と 5 日投与群でそれぞれ 73%、74% と差はなかった。*Pseudomonas aeruginosa* 3 株は MIC がそれぞれ 12.5, 3.13, 0.39 μg/ml であったがいずれも存続した。*Serratia marcescens* 3 株の MIC は 25, 3.13, 0.78 μg/ml であり消失した 1 株の MIC は 0.78 μg/ml であった。

投与後出現菌は全体で 14 株あったが、7 日投与群に

Table 2. Overall clinical efficacy of T-3262 in complicated UTI

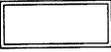
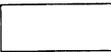
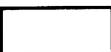
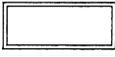
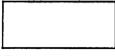
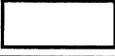
Pyuria	Bacteriuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	7	3	4	14 (64%)
Decreased	3			3 (13%)
Replaced				
Unchanged	1	1	3	5 (23%)
Efficacy on pyuria	11 (50%)	4 (18%)	7 (32%)	Patient total 22
 Excellent	7 (32%)			Overall effectiveness rate 17/22 (77%)
 Moderate	10			
 Poor	5			

Table 3. Overall clinical efficacy of T-3262 classified by the type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)					
	2nd group (Post prostatectomy)	1		1		100%
	3rd group (Upper UTI)	1			1	0%
	4th group (Lower UTI)	11	6	4	1	91%
	Sub total	13	6	5	2	85%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)					
	6th group (Catheter not indwelling)	9	1	5	3	67%
	Sub total	9	1	5	3	67%
Total		22	7	10	5	77%

Table 4. Overall clinical efficacy of T-3262 in complicated UTI
150mg×2/day, 7 days

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
		Bacteriuria			
Eliminated		2 (1)*	1	2	6 (60%)
Decreased		2			2 (20%)
Replaced					
Unchanged		1		(1)*	2 (20%)
Efficacy on pyuria		6 (60%)	1 (10%)	3 (30%)	Patient total 10
	Excellent	3			Overall effectiveness rate 8/10 (80%)
	Moderate	5			
	Poor	2			

* Each case received 75mg×2/day for 7 days.

Table 5. Overall clinical efficacy of T-3262 classified by the type of infection
150mg×2/day, 7 days

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)					
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)	6	2 (1)*	2	1	83%
	Sub total	6	3	2	1	83%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)					
	6th group (Catheter not indwelling)	4		3	(1)*	75%
	Sub total	4		3	1	75%
Total		10	3	5	2	80%

* Each case received 75mg×2/day for 7 days.

Table 6. Overall clinical efficacy of T-3262 in complicated UTI
150 mg×3/day, 5 days

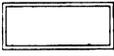
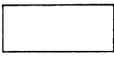
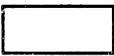
Pyuria				Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria				
Eliminated	4	2	2	8 (67%)
Decreased	1			1 (8%)
Replaced				
Unchanged		1	2	3 (25%)
Efficacy on pyuria	5 (42%)	3 (25%)	4 (33%)	Patient total 12
 Excellent	4		Overall effectiveness rate 9/12 (75%)	
 Moderate	5			
 Poor	3			

Table 7. Overall clinical efficacy of T-3262 classified by the type of infection
150 mg×3/day, 5 days

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)					
	2nd group (Post prostatectomy)	1		1		100%
	3rd group (Upper UTI)	1			1	0%
	4th group (Lower UTI)	5	3	2		100%
	Sub total	7	3	3	1	86%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)					
	6th group (Catheter not indwelling)	5	1	2	2	60%
	Sub total	5	1	2	2	60%
Total		12	4	5	3	75%

Table 8. Bacteriological response to T-3262 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Response $\frac{\text{No. of strains eradicated}}{\text{No. of strains isolated}}$		Eradicated (%)	Persisted*
		150mg \times 2/day, 7 days	150mg \times 3/day, 5 days		
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2		
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	2/2	3/3	5 (100)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	(1/1)**		1 (100)	
<i>Escherichia coli</i>	13	4/4 (1/1)**	7/8	12 (92)	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1/2		1 (50)	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1		1/1	1 (100)	
<i>Serratia marcescens</i>	3	1/1	0/2	1 (33)	2
<i>Morganella morganii</i>	1	1/1		1 (100)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0/1 (0/1)**	0/1	0 (0)	3
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1		0/1	0 (0)	1
<i>Flavobacterium indologenes</i>	1		1/1	1 (100)	
<i>Flavobacterium multivorum</i>	1		1/1	1 (100)	
Total	34	9/12 (2/3)**	14/19	25 (74)	9

* regardless of bacterial count ** 75 mg \times 2/day, 7 days' treatment

Table 9. Strains* appearing after T-3262 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains		
	Total	150 mg \times 2/day, 7 days	150 mg \times 3/day, 5 days
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	
<i>Enterococcus sp.</i>	1	1	
<i>Bacillus sp.</i>	1		1
<i>Pseudomonas cepacia</i>	3	2	1
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	2	2	
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	1	
<i>Achromobacter sp.</i>	1	1	
<i>Flavobacterium sp.</i>	1	1	
Total	14	10	4

* regardless of bacterial count

Table 10. 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	27								27	
Hb	27								27	
Ht	27								27	
WBC	27							1 (4%)	26 (96%)	
Plt	27								27	
GOT	26								25 (96%)	1 (4%)
GPT	26								26	
Al-P	26								26	
BUN	26								26	
S-Cr	26								26	
Na	26								26	
K	26								26	
Cl	26								26	
CRP	23								23	
No. of patients with aggravated laboratory test results.							1			

10 株、5日投与群に4株と7日投与群に出現菌が多かった。これは各投与群の1日投与回数が7日投与群は2回、5日投与群は3回であったための結果と考えられる。

細菌学的検討で *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* の消失率が基礎的検討¹⁾から予想した以上に悪かったが、投与量・投与期間の検討が今後に残された問題と考えられる。

副作用は 27 例中本剤によると思われるものは1例も

なく、臨床検査値異常も WBC の軽度上昇はあったが本剤との関係はなしと判定した。

以上の結果から T-3262 は臨床的にもすぐれた成績を示し、安全性にも問題なく、有用性は高く評価できる。

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, 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 COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SHIZUTO KANDA and MASAHIRO KATO

Department of Urology, Toyama City Hospital
292 Imaizumi, Toyama-shi 930-11, Japan

T-3262, a pyridone-carboxylic acid derivative, was administered at a daily dose of 150-450 mg in two or three divided doses for 5-7 days to 26 patients with complicated chronic cystitis and one with complicated chronic pyelonephritis, a total of 27 cases.

1) Twenty-two of 27 patients with complicated urinary tract infections conformed with the Criteria for Clinical Evaluation established by the Japanese UTI Committee, according to which the overall clinical efficacy was excellent in 7 moderate in 10 and poor in 5 patients. The rate of overall clinical efficacy was 77%. In 10 cases of the 7-day treatment group, clinical response was excellent in 3, moderate in 5 and poor in 2, with an efficacy rate of 80%. In 12 cases of the 5-day treatment group, clinical response was excellent in 4, moderate in 5 and poor in 3, with an efficacy rate of 75%.

2) As to bacteriological response, 25 of 34 isolated strains were eradicated, the eradication rate being 74%.

3) No side effects were observed in any patients.