

ニューキノロン系抗菌剤, T-3262 の 1988年における尿路感染症に対する治療成績

平塚市民病院泌尿器科 (主任医長: 鈴木恵三)

鈴木恵三, 長田恵弘

CLINICAL EFFICACY OF T-3262, A NEW QUINOLONE COMPOUND, ON URINARY TRACT INFECTION IN 1988

Keizo SUZUKI and Yoshihiko NAGATA

From the Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

A newly developed quinolone compound, T-3262, was administered in the treatment of 36 cases of urinary tract infection (UTI) between June and August in 1988. Thirteen cases of acute uncomplicated cystitis (AUC) were evaluated with the Japanese UTI criteria at a dose of 300 mg a day for 3 days after the administration of the drug. The clinical efficacy was obtained as 92.3%. Twenty two cases of chronic complicated UTI (CC-UTI) were evaluated with the criteria, the clinical efficacy rate was 86.4% at a dose of 300~450 mg a day for 5 days administration. The clinical efficacy judged by doctor in charge was evaluated as effective for 100% on AUC and for 90.9% on CC-UTI. Minimum inhibitory concentration (MIC) of new quinolones for clinical strains isolated in the clinical study was compared with that of the strains isolated from CC-UTI at our and other institutes in the last two years. There were no significant differences in *in vitro* activity found among the three groups. Comparing the efficacy rate on CC-UTI with that of the open trial in Japan in 1987, despite a general tendency for increase of resistant strains to new quinolones, a high effectiveness such as 82.3% in CC-UTI that was almost similar to the open trial was achieved. Neither side reactions except for mild and transient gastric discomfort in 2 patients nor significant clinical abnormal values were encountered. In conclusion, T-3262 is an effective and useful antimicrobial drug in the treatment of UTI, and its effectiveness is still almost comparable to the result of clinical studies that have been carried out in the last two years.

(Acta Urol. Jpn. 35: 717-726, 1989)

Key words: T-3262, Urinary tract infection, Acute uncomplicated cystitis, Chronic complicated UTI

緒 言

T-3262 は、富山化学工業株式会社総合研究所で新たに開発されたニューキノロン系抗菌剤である。本剤は最近までに本邦で第3相試験までを終了して、基礎的、臨床的成績は1987年の第34回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウムにおいて総括され、報告されている¹⁾。その結果、T-3262は既存のニューキノロン系抗菌剤に比べて、一般に抗菌活性が更に強化され、こうした基礎を背景として優れた臨床効果と安全性にも問題の無いことが確認されている²⁾。われわれの施設でも第2相³⁾、3相試験に参加しており、その成績はこの中に包括されているが、単独での成績は近

く公表される予定である²⁾。

今回の試験の主な目的は、ここ数年間で急激に増加しつつあるキノロン系抗菌剤に対する耐性菌の動向を知ることと、これまでと同じ対象に対して臨床効果にどのように影響しているかを知ること。さらにT-3262に対する安全性について、追加確認すること等である。特に耐性菌については、キノロン系抗菌剤は交叉耐性が認められること³⁾から、一般の臨床家の間では未使用の本剤といえども、耐性菌の増加傾向はきわめて重要な課題であると考えた。そこで今回新たにダイナポト⁴⁾からT-3262の提供を受けて、尿路感染症(UTI)に対する臨床効果と安全性に対して再度の確認を行った。本文では耐性菌の増加しつつある対象に対して最

も新しい有効性の成績を示し、この成績と数年前の成績とを若干の文献的考察から比較して検討を行った。

対象と方法

1. 患者 (Table 1)

臨床検討期間は1988年6月～8月の3カ月間である。症例は合計36例で、すべて平塚市民病院外来患者である。性別では男性9名、女性27名で、性比は男1対女3である。年齢では16歳以上の成人を対象とした。構成では65～74歳までの高齢者が15名、41.7%とここに1つのピークがあり、次いで35～44歳の中年層が8名、22.2%と小さなピークがあった。65歳以上の高齢者は計16名で全体の44.4%を占めた。

疾患はすべて UTI で、急性単純性膀胱炎 (acute uncomplicated cystitis, AUC) 13例、慢性複雑性尿路感染症 (chronic complicated UTI, CC-UTI) 23例である。CC-UTI の症例は1例を除いて留置カテーテルの使用がなく、基礎疾患の程度としては比較的軽症に属するものを選択した。尿中から分離した細菌は同定、菌数定量と共に可能な限り最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法により、接種菌量を 10^6 cells/ml として行った。

Table 1. Background of patients treated with T-3262

Age	No. of cases (%)	Sex	
		Male	Female
16～24	1 (2.8)		1
25～34	2 (5.6)		2
35～44	8 (22.2)	1	7
45～54	5 (13.9)		5
55～64	4 (11.1)	1	3
65～74	15 (41.7)	7	8
75～	1 (2.8)		1
Total	36 (100)	9	27

Table 2. Daily dose and duration of T-3262

Diagnosis	Daily dose (mg×times)	Duration (days)			Total	
		3～	5～	7～		
A. U. C.	150×2	12		1	13	13
C. C. C.	150×2		1	1	2	12
	150×3		8	2	10	
C. C. P.	150×2		3		3	11
	150×3		7	1	8	
Total		12	19	5	36	

A. U. C. : Acute uncomplicated cystitis
C. C. C. : Chronic complicated cystitis

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

2. 投与量, 投与期間 (Table 2)

少数の例外を除いて、AUC には、本剤を1日 150 mg を2回、3日間、CC-UTI には 150 mg を2回または3回、5日間を食後に経口投与した。これは UTI 薬効評価基準⁴⁾ (以下 UTI 基準) による効果判定を目的としたことによるものである。

3. 効果判定と安全性の確認

全例主治医により臨床効果の判定を行った。UTI 基準に合致する例では、これに基づいての判定を行った。安全性の確認は、自覚的副作用は問診により、臨床検査値の異常は CC-UTI 症例を中心に18例で投与前後の末梢血、肝・腎機能検査、尿所見等について検討を行った。有用性判定としては、有効性、安全性を確認した上で総体的に行った。

4. 分離菌の年次別感受性の比較

1986年のわれわれの施設での open trial²⁾、1987年の全国での open trial³⁾ の CC-UTI からの分離菌の感受性を、今回、1988年6月～8月の T-3262 の臨床試験期間中において分離された細菌の感受性と3者間で比較検討した。

臨床成績は、文献的資料を基に比較考察した。

成績

1. AUC (Table 3～6)

患者はいずれも女性である (Table 3)。全ての症例で治療後除菌された。1例 (症例 No. 11) では起炎菌が *P. aeruginosa* で、AUC としてはきわめて珍しい例であるが、特に基礎疾患が認められなかったためこの範疇に入れた。総合有効率は13例中12例有効 (全て著効) で92.3%であった (Table 4)。1例の無効例は *E. coli* による感染で、除菌されたものの症状の残存と、膿尿が正常化していなかったためのものである。分離菌は13例から15株が分離され、8株、53.3%が *E. coli* であった (Table 5)。この他に *S. saprophyti-*

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms *	Pyuria *	Bacteriuria*			Evaluation		Side effect
			Dose (mgXtimes)	Duration (days)			Species	Count (/ml)	MIC** (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	39 F	A. U. C.	150×2	3	#	#	E.coli	10 ⁷	<0.025	Excellent	Excellent	(-)
					-	-	(-)					
2	20 F	A. U. C.	150×2	3	+	+	S.saprophyticus	10 ⁶	0.2	Excellent	Excellent	(-)
					-	-	(-)					
3	37 F	A. U. C.	150×2	3	+	+	E.coli	10 ⁶	0.2	Poor	Moderate	(-)
					+	±	(-)					
4	36 F	A. U. C.	150×2	3	+	+	S.saprophyticus	10 ⁵	0.025	Excellent	Excellent	(-)
					-	-	(-)					
5	50 F	A. U. C.	150×2	3	+	#	Citrobacter amalonaticus	10 ⁶	0.05	Excellent	Excellent	(-)
					-	-	(-)					
6	52 F	A. U. C.	150×2	3	+	#	E.coli	10 ⁷	<0.025	Excellent	Excellent	(-)
					-	-	(-)					
7	61 F	A. U. C.	150×2	3	#	#	E.coli	10 ⁷	<0.025	Excellent	Excellent	(-)
					-	-	(-)					
8	48 F	A. U. C.	150×2	3	#	#	E.coli	10 ⁷	0.025	Excellent	Excellent	(-)
					-	-	(-)					
9	40 F	A. U. C.	150×2	3	#	#	E.coli S.aureus	10 ⁷	0.025 0.05	Excellent	Excellent	(-)
					-	-	(-)					
10	34 F	A. U. C.	150×2	3/7	+	#	S.saprophyticus	10 ⁷	0.1	Excellent	Excellent	(-)
					-	-	(-)					
11	46 F	A. U. C.	150×2	3	+	+	P.aeruginosa	10 ⁴	3.13	Excellent	Excellent	(-)
					-	-	(-)					
12	26 F	A. U. C.	150×2	3	#	#	E.coli	10 ⁶	<0.025	Excellent	Excellent	Stomach Discomfort
					-	-	(-)					
13	44 F	A. U. C.	150×2	3	+	+	E.coli S.epidermidis	10 ⁵	0.05 0.05	Excellent	Excellent	(-)
					-	-	(-)					

* Before treatment ** : inoculum; 10⁶ cells/ml A.U.C : Acute uncomplicated cystitis
After treatment

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	1	2							1	1/3 (100%)
	Decreased (Replaced)										0 (0%)
	Unchanged										0 (0%)
Effect on pain on micturition		1/2 (92.3%)			0 (0%)			1 (7.7%)			Patient total
Effect on Pyuria		1/2 (92.3%)			0 (0%)			1 (7.7%)			
Excellent					1/2 (92.3%)			Overall effectiveness rate			1/2/1/3 (92.3%)
Moderate					0 (0%)						
Poor(including Failure)					1 (7.7%)						

Table 5. Bacteriological response to T-3262 in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. saprophyticus</i>	3	3 (100 %)	
<i>E. coli</i>	8	8 (100 %)	
<i>C. amalonaticus</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100 %)	
Total	15	15 (100 %)	0

* : Regardless of bacterial count

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response in acute uncomplicated cystitis

Isolates	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)						Inoculum size ; 10^6 cells / ml						Not tested	Total (%)	
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50			≥ 100
<i>S. aureus</i>		1/1													1/1 (100)
<i>S. epidermidis</i>		1/1													1/1 (100)
<i>S. saprophyticus</i>	1/1		1/1	1/1											3/3 (100)
<i>E. coli</i>	6/6	1/1		1/1											8/8 (100)
<i>C. amalonaticus</i>		1/1													1/1 (100)
<i>P. aeruginosa</i>							1/1								1/1 (100)
Total (Eradication rate %)	7/7 (100)	4/4 (100)	1/1 (100)	2/2 (100)			1/1 (100)								15/15 (100)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

cus が3株, *S. aureus* が1株, *S. epidermidis* が1株で, これを合せた GPC は5株, 33.3%の分離頻度であった。起炎菌の主な菌種である *E. coli* に対する T-3262 の MIC は, 8株中6株が $\leq 0.025 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。これに対して *S. saprophyticus* 3株には, $0.025 \mu\text{g}/\text{ml}$, $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$, $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ がそれぞれ1株ずつで若干ばらつきがみられ, *E. coli* に比べて数管感受性が劣る傾向であった (Table 6)。しかしこれ等は全て除菌された。なお投与後出現菌は13例すべてに認められなかった。

2. CC-UTI (Table 7~13)

23例中 UTI 基準で評価可能例は22例 (症例 No 33は治療前の菌数不足で除外) であった (Table 7)。単独菌感染13例, 複数菌感染9例である。1例のカテーテル留置例は, 膀胱全摘後, 腎瘻を置いている症例である。総合有効率は22例中19例, 86.4%と極めて優れた成績を得た (Table 8)。有効の内容は著効13例, 59.1%, 有効6例, 27.3%であった。病態群別では, 単独菌感染群13例中11例に有効で, 有効率84.6%, 複数菌感染群9例中8例に有効で有効率88.9%で, 双方の比較で有効率に差を認めなかった (Table 9)。分離菌に対する除菌効果は, 12菌種32株が分離され, 治療後に27株が除菌され, 除菌率84.4%であった (Table 10)。GPC と GNB との除菌率を比較すると, GPC では14株中10株で71.4%, GNB では18株中17株が除菌され, 除菌率94.4%であり, 若干 GPC の除菌率

が劣った。感受性と除菌率との検討では, $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の感受性を示した菌株は計20株あり, これ等は全て除菌された。これに対して, $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性を示した株は6株あり, このうち3株, 50.0%が除菌され, 感受性株との間に明らかに差が認められた (Table 11)。投与後出現菌は, 4菌種計4株検出されたが, ほとんどが T-3262 に感受性を示さない GPC や真菌であった (Table 12)。

投与量別効果は1日 300 mg ($150 \text{ mg} \times 2$) と, 450 mg ($150 \text{ mg} \times 3$) でそれぞれ100%と82.4%であり, むしろ1日 450 mg の有効率が数値的には劣っていた (Table 13)。

3. 主治医による効果判定 (Table 14)

主治医による効果判定は, AUC では13例中13例が有効以上で100%の有効率であった。CC-UTI では23例中著効9例, 有効11例, やや有効1例, 無効1例, 判定不能1例で有効率90.9%であった。

4. 安全性 (Table 15)

自覚的副作用として2例 (症例 No. 12, 32) で内服後軽い胃部不快感を訴えた。症例 No. 12 は投与翌日に胃部不快のため患者が自分で胃薬と併用しながら内服し, 治療終了後 (3日間内服後) には薬剤を中止して, 1日後に無処置で正常に復した。症例 No. 32 は投与2日後より胃部不快を訴えたため, 投与4日後に胃薬と併用し, 正常に復した。これらの例を除いて副作用を認めなかった。発現頻度は36例中2例, 5.6

Table 7. Clinical summary of complicated UTI patients treated with T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis		Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation		Side effect
		Underlying condition				Dose (mgXtimes)	Duration (days)		Species	Count (/mL)	MIC** (μg/mL)	UTI	Dr.	
14	71 F	C. C. C.		(-)	G-4	150×3	5	#	E.coli	10 ⁷	<0.025	Excellent	Excellent	(-)
		Urethral stricture							-	(-)				
15	68 F	C. C. C.		(-)	G-6	150×3	5	#	E.coli	10 ⁷	<0.025	Excellent	Excellent	(-)
		N.B.							S.epidermidis	0.05				
16	72 M	C. C. C.		(-)	G-6	150×3	5	+	E.coli	10 ⁴	N.T.	Excellent	Moderate	(-)
		Prostatic tumor							E.faecalis					
17	44 M	C. C. C.		(-)	G-4	150×3	5	#	E.coli	10 ⁷	<0.025	Excellent	Excellent	(-)
		B.T.							(-)					
18	48 F	C. C. C.		(-)	G-4	150×3	5	+	K.oxytoca	10 ⁴	0.39	Excellent	Excellent	(-)
		Urethral stricture							-	(-)				
19	69 F	C. C. C.		(-)	G-4	150×3	5	+	S.aureus	10 ⁴	>400	Poor	Fair	(-)
		B.T.							S.aureus	10 ⁵	>400			
20	74 M	C. C. C.		(-)	G-6	150×2	5	#	E.faecalis	10 ⁴	N.T.	Moderate	Moderate	(-)
		B.P.H.							S.epidermidis	50				
21	42 F	C. C. P.		(-)	G-6	150×2	5	+	S.epidermidis	10 ⁴	0.05	Excellent	Moderate	(-)
		L.Kidney stone							E.faecalis	0.39				
22	76 F	C. C. P.		(+) (Kidney)	G-5	150×2	5	#	E.cloacae	10 ⁷	0.2	Moderate	Moderate	(-)
		R.Nephrostomy							E.aerogenes	0.78				
23	38 F	C. C. P.		(-)	G-6	150×3	5	±	E.faecalis	10 ⁵	0.39	Excellent	Excellent	(-)
		R.Kidney stone							S.epidermidis	0.1				
24	74 M	C. C. P.		(-)	G-6	150×3	5	+	K.oxytoca	10 ⁷	0.1	Moderate	Moderate	(-)
		Ureterocutaneous tomy							P.aeruginosa	100				
25	70 F	C. C. P.		(-)	G-3	150×3	5	±	E.avium	10 ⁴	12.5	Excellent	Excellent	(-)
		L.Multikidney stone							-	(-)				
26	63 F	C. C. P.		(-)	G-3	150×2	5	+	E.coli	10 ⁴	<0.025	Excellent	Moderate	(-)
		R.Contractd Kidney							E.faecium	<10 ³	>400			
27	73 M	C. C. P.		(-)	G-6	150×3	5	+	E.coli	>10 ⁷	<0.025	Poor	Poor	(-)
		B.T.							P.aeruginosa	100				
28	73 F	C. C. P.		(-)	G-3	150×3	5	#	GPC	10 ⁴	N.T.	Moderate	Moderate	(-)
		L.Kidney stones							+ GPC	<10 ²	N.T.			
29	67 M	C. C. P.		(-)	G-3	150×3	5	+	E.coli	10 ⁴	0.025	Poor	Moderate	(-)
		Ileal conduit							+ YLO	10 ³				
30	69 M	C. C. C.		(-)	G-4	150×3	5	#	E.coli	10 ⁷	0.025	Excellent	Excellent	(-)
		B.P.H.							-	(-)				
31	68 F	C. C. C.		(-)	G-4	150×3	5	±	S.epidermidis	10 ⁴	0.78	Excellent	Excellent	(-)
		N.B.							(-)					

32	66	C. C. C.	(-)	G-4	150×2	5	8	#	<i>E. cloacae</i>	10 ⁵	0.39	Excellent	Excellent	Stomach Discomfort
	F	N.B.				3		-	(-)					
33	70	C. C. C.	(-)	/	150×3	5		#	<i>S. epidermidis</i>	<10 ³	>400	Exclusion	Unknown	(-)
	M	B.P.H.						#	<i>S. hemolyticus</i>	<10 ²	N.T.			
34	62	C. C. C.	(-)	G-6	150×3	5		#	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	50 0.1	Moderate	Moderate	(-)
	F	N.B.		#	(-)									
35	58	C. C. P.	(-)	G-3	150×3	5	7	±	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	25	Excellent	Moderate	s-GPT ↑
	M	Urolithiasis		-	(-)	2								
36	69	C. C. P.	(-)	G-3	150×3	5		±	<i>X. maltophilia</i>	10 ⁴	0.39	Moderate	Moderate	(-)
	F	R. Kidney stone		+	(-)									

*: Before treatment
 After treatment
 **: in colom : 10⁴ cells/ml
 C.C.C.: Chronic complicated cystitis
 B.T.: Bladder tumor
 C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis
 B.P.H.: Benign prostate hypertrophy
 N.T.: Not tested
 N.B.: Neurogenic bladder

Table 8. Overall clinical efficacy of T-3262 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		13		3	16 (72.7%)
Decreased			2	1	3 (13.6%)
Replaced				1	1 (4.5%)
Unchanged				2	2 (9.1%)
Efficacy on Pyuria		13 (59.1%)	2 (9.1%)	7 (31.8%)	Patient total 22
Excellent		13 (59.1%)	Overall effectiveness rate 19/22 (86.4%)		
Moderate		6 (27.3%)			
Poor (including Failure)		3 (13.6%)			

Table 9. Overall efficacy of T-3262 classified by the type of infection

Group	No. of patients (Shared)	rate	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate	
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	0	(0%)				
	2nd group (Post prostatectomy)	0	(0%)				
	3rd group (Upper UTI)	6	(27.3%)	3	2	1	83.3%
	4th group (Lower UTI)	7	(31.8%)	6		1	85.7%
	Sub total	13	(59.1%)	9	2	2	84.6%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1	(4.5%)		1		100%
	6th group (Catheter not indwelt)	8	(36.4%)	4	3	1	87.5%
	Sub total	9	(40.9%)	4	4	1	88.9%
Total	22	(100%)	13	6	3	86.4%	

%であった。

臨床検査値では、投与前後に完全に検査を行った症例のうち、1例(症例 No. 35)で GPT 35→47に軽度上昇した例があり、本剤との関係が疑われた(発現頻度18例中1例, 5.6%)。この例を除いてはすべて薬

剤による異常値を認めなかった。

5. 最近3年間の感受性の比較 (Fig. 1)

1988年の今回の CC-UTI に対する臨床試験から分離した細菌28株では $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した株は8株, 28.6%であった。1987年の open trial で

Table 10. Bacteriological response to T-3262 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
G S.aureus	1	0 (0 %)	1
S.epidermidis	6	6 (100 %)	
E.faecalis	5	3 (60.0 %)	2
P E.avium	1	1 (100 %)	
Other GPC	1	0 (0 %)	1
C Sub total	14	10 (71.4 %)	4
E.coli	8	8 (100 %)	
G E.cloacae	2	2 (100 %)	
E.aerogenes	1	1 (100 %)	
N K.oxytoca	2	2 (100 %)	
K.pneumoniae	1	1 (100 %)	
P.aeruginosa	3	2 (66.7 %)	1
B K.maltophilia	1	1 (100 %)	
Sub total	18	17 (94.4 %)	1
Total	32	27 (84.4 %)	5

* : Regardless of bacterial count

Table 11. Relation between MIC and bacteriological response in complicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)						Inoculum size : 10^4 cells / ml						Not tested	Total (%)
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		
S.aureus													0/1	0/1 (0)
S.epidermidis		2/2	1/1			1/1				1/1	1/1			6/6 (100)
E.faecalis					2/2								0/1	3/5 (60.0)
E.avium									1/1				0/1	1/1 (100)
Other GPC													0/1	0/1 (0)
E.coli	7/7												1/1	8/8 (100)
E.cloacae				1/1	1/1									2/2 (100)
E.aerogenes						1/1								1/1 (100)
K.oxytoca			1/1		1/1									2/2 (100)
K.pneumoniae			1/1											1/1 (100)
P.aeruginosa											1/1	1/2		2/3 (66.7)
K.maltophilia					1/1									1/1 (100)
Total (Eradication rate %)	7/7 (100)	2/2 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)	5/5 (100)	2/2 (100)			1/1 (100)	1/1 (100)	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)	2/4 (50.0)	27/32 (84.4)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

は540株中99株, 18.3%, 1986年のわれわれの成績では64株中5株, 7.8%であった (Fig. 1). Kruskal-Wallis の検定ではこの3年間における MIC の累積曲線に差がないことが分った。

考 察

T-3262 の臨床第2相試験の UTI に対する成績は1987年の新薬シンポジウムにおいて詳細に報じられている¹⁾。これによると AUC 139例に対して著効109例, 78.4%, 有効30例, 21.6%で総合有効率100%であった。今回われわれの成績は, UTI 基準で13例中12例が著効, 1例無効で有効率92.3% (主治医判定では100%) であった。この成績は1986年に行ったわれわれの22例に対する成績と一致するものである²⁾。AUC の起炎菌の66.7%は GNB によるもので, このうちの80%が本剤に強い抗菌活性を示す *E.coli* である。今回の AUC 13例のうち8株が *E.coli* で, T.3262 に対する MIC が6株で $\leq 0.025 \mu\text{g}/\text{ml}$ と極めて

Table 12. Strains * appearing after T-3262 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
E.faecium	1 (25.0 %)
Other GPC	1 (25.0 %)
Candida	1 (25.0 %)
YLO	1 (25.0 %)
Total	4 (100 %)

* : Regardless of bacterial count

て低い値を示したことで, 対象疾患が抗菌剤に容易に反応し, 治療しやすいことを考慮すればこうした成績は妥当であると理解できる。AUC は, ほとんどの抗菌剤にこのように優れた臨床成績を示すが, 本剤の特徴はこうした疾患の起炎菌に対して他剤に比べて極めて強い抗菌活性を示すことである。これは同じ有効と評価されても臨床的に切れ味の良さとして反映される。つまり治療の完治性, 即効性, 再発率の低さ, 投与後出現菌の少なさ等に連なるものである。投与量に関し

Table 13. Clinical efficacy by different dose per day of T-3262

Diagnosis	Daily dose	No. of Patients	Excellents	Moderate	Poor	Efficacy rate (Excellent)
A. U. C.	150mg×2	13	12		1	92.3 % (92.3 %)
C. C. C. and C. C. P.	150mg×2	5	3	2		100 % (60.0 %)
	150mg×3	17	10	4	3	82.4 % (58.8 %)
	Total	22	13	6	3	86.4 % (59.1 %)

A. U. C. : Acute uncomplicated cystitis
 C. C. C. : Chronic complicated cystitis
 C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

Table 14. Overall clinical efficacy by doctor in charge

Diagnosis	Total No.	Excellent	Moderate	Fair	Poor	Unknown	Clinical effectiveness rate (%)
A. U. C.	13	12	1	0	0	0	100.0
C. C. C.	12	7	3	1	0	1	90.9
C. C. P.	11	2	8	0	1	0	90.9
Total	36	21	12	1	1	1	94.3

A. U. C. : Acute uncomplicated cystitis
 C. C. C. : Chronic complicated cystitis
 C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

Table 15. Laboratory values

Case No.	Sex	Age	RBC ($\times 10^4/mm^3$)		Hb (g/dl)		Ht (C)		WBC (/mm ³)		Platelet ($\times 10^4/mm^3$)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
14	F	71	431	425	13.3	12.9	40.6	39.4	7200	6300	29.0	36.4	17	19	11	14	181	154	24	23	0.9	0.9
15	F	68	472	500	14.7	15.3	44.4	46.5	5500	5400	19.5	21.2	14	20	17	13	133	141	14	14	0.8	0.8
16	M	72	460	457	14.5	14.2	44.3	43.0	4700	6100	19.4	20.5	17	18	5	4	241	229	20	18	0.9	0.9
18	F	48	492	502	15.5	15.5	45.7	47.5	5000	5200	29.0	31.6	36	38	47	36	130	131	10	11	0.5	0.6
19	F	69	356	368	11.9	12.0	36.3	37.0	7100	7800	36.3	40.6	15	17	6	10	265	261	16	14	0.8	0.7
20	M	74	381	351	11.6	11.1	36.7	34.1	6400	5700	39.8	34.1	20	20	8	10	121	118	NT	15	NT	0.8
22	F	76	411	426	12.3	12.4	37.8	37.7	7800	8400	29.6	29.0	15	16	4	4	204	210	18	20	0.9	1.2
23	F	38	443	429	10.1	9.7	32.6	31.4	8600	7300	32.1	38.4	11	15	1	5	128	117	12	10	0.7	0.7
24	M	74	357	364	12.9	13.0	37.9	38.5	3800	4000	19.4	20.6	22	20	7	7	115	93	26	19	0.9	0.8
25	F	70	465	443	14.1	13.3	43.9	41.1	6200	5600	10.6	13.3	22	23	17	18	173	179	24	19	0.8	0.7
28	F	73	360	343	10.1	9.7	30.8	29.7	5200	5200	27.7	24.3	17	15	9	7	274	263	22	23	0.9	1.0
29	M	67	424	460	13.5	14.2	40.8	43.7	9800	10500	19.9	16.4	15	16	12	6	135	119	22	23	1.2	1.2
30	M	69	429	431	13.6	13.8	41.2	41.2	5300	5700	46.0	40.8	18	19	18	15	138	138	14	14	0.8	0.9
31	F	68	456	497	14.1	14.5	42.0	44.8	5500	6100	23.8	25.8	22	23	7	12	237	283	20	17	0.8	0.7
32	F	66	415	434	12.1	12.5	36.2	38.7	5200	4700	21.4	22.8	15	15	5	8	112	117	13	12	1.0	1.0
33	M	70	NT	415	NT	12.7	NT	38.7	NT	8900	NT	28.9	23	17	30	12	125	152	15	20	0.9	0.9
35	M	58	506	498	16.1	15.9	49.0	48.4	4600	5400	24.9	21.4	37	41	35	47	139	150	16	15	0.8	0.9
36	F	69	471	492	13.7	14.6	43.4	45.3	4800	7400	30.3	31.6	22	24	13	17	185	203	13	15	0.7	0.6

B : Before treatment A : After treatment NT : Not tested

て AUC に対しては、既に報告¹⁾されているように T-3262 1日 150mg (75mg×2) としても同じよう

に優れた効果が期待できる。

CC-UTI では UTI 基準で22例評価したうち19例、

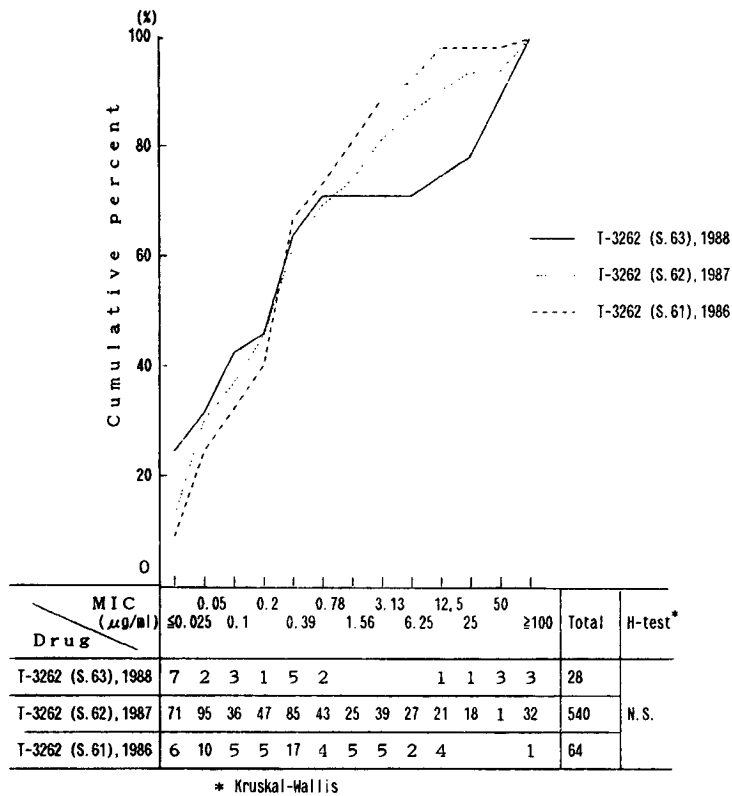


Fig. 1. MICs of T-3262 for clinical isolates from UTI

86.4%の高い有効率であった。2年前に検討した成績では29例中18例, 62.1%であった。単純に数値だけを比較すると先の成績の方が劣るが, open trial という成績で対象の基礎疾患の程度にかなりの差があることによると思われる。具体的にはカテーテル留置例が先の例では29例中8例, 27.6%で, その有効率が25%と劣ったこと, *P. aeruginosa* の分離頻度が GNB 38株中9株, 23.7%と高かったこと等による。河田が報告¹⁾した1987年の全国の成績では446例中335例有効で75.1%の有効率であった。この報告でもカテーテル留置例 (UTI 病態群別, 1群と5群) の有効率は低く, 1群で55.6%, 5群で30.6%であった。これとは対照的に単独菌感染の3群, 4群ではそれぞれ84.3%, 85.1%の成績で, われわれの今回の成績と一致するものであった。従って, 一般的に認められているように, 経口剤として強い抗菌活性を持つ本剤といえども, カテーテル留置例といった難治性要因をもった UTI には高い有効率は期待し難い。逆に今回の症例でも明らかのように, 治療対象のほとんどが中等症以下の基礎疾患で, 特にカテーテル留置例を含まない CC-UTI には高い有効率が期待できることが確認できた。また投

与量の増加が必ずしも有効率上昇の決め手にならないのは, 今回の例からも分り, 基礎疾患と起炎菌によることが大きいことを意味している。

ニューキノロン系薬剤に対する耐性菌の検討では, $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ を示した8株についてみると *S. aureus* ($\geq 400 \mu\text{g/ml}$) 1株, *E. faecalis* ($50 \mu\text{g/ml}$) 1株, *P. aeruginosa* ($100 \mu\text{g/ml}$ と $50 \mu\text{g/ml}$) 3株, *S. epidermidis* ($50 \mu\text{g/ml}$ と $25 \mu\text{g/ml}$) 2株, *E. avium* ($12.5 \mu\text{g/ml}$) 1株であった。総体的には, 頻度として28.6%で, 1987年度の全国レベルの検討の540株中99株, 18.3%とあまり差がなく, 1986年度のわれわれの成績との比較, 即ち64株中5株, 7.8%と比べると数値的には今回の方が高かった。しかし, 統計学的には差がなかった。従って, この3年間で, CC-UTI から分離した細菌の T-3262 に対する感受性は, ほとんど変わらないと考えてよい。しかし今回の検討では, 耐性菌の頻度が高いとされる *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. faecalis*⁵⁾ による感染例が少なく, 今後こうした症例に対しては注意深く治療に対処する必要がある。

最後に安全性に対しては, 36例中2例に軽い胃部不快感がみられたが, 一過性で治療に支障なく, 胃薬併用

または治療終了後無処置で治癒した。発現頻度は5.6%で、全国集計3010例中88例、2.9%の頻度と大差なかった¹⁾。臨床検査値も1例わずかにGPTの軽度上昇をみたのみで特にコメントを要する例はみられなかった。これまでの多くの報告と同様に^{1,2)}、安全性について特に問題となる点は無いと考えられた。

結 語

1988年6月から8月にかけて、36例のUTIを対象にしてT-3262で治療を行い、これまでの報告と比較した。

1. AUC: 13例に対して、1日300mg, 3日間投与の成績は、UTI基準で92.3%の有効率を得た。
2. CC-UTI: 23例に治療を行い、22例をUTI基準で効果判定した。1日300~450mg, 5日間投与で86.4%の有効率を得た。
3. 主治医判定: AUCで100%, CC-UTIで90.9%の有効率であった。
4. 耐性菌の頻度: T-3262の治療症例で1986~1988年のCC-UTIから分離した細菌のMICを検討したところ、統計学的に有意差が認められなかった。
5. 総合有効率: 上記期間におけるT-3262の有効率の差を当施設と、全国施設とで比較した。疾患の背景により差があるので、断定はできないが、差がないものと推測できた。

6. 安全性: 特に問題となる点はなかった。

7. 有用性: 今回の36例の主治医によるUTIの総合有効率は94.3%で極めて優れており安全性に問題のないことから、T-3262はニューキノロン系抗菌剤のうちでも特に有用性の高い抗菌剤と評価できると考えられた。

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, 1987, 東京
- 2) 鈴木恵三, 堀場優樹, 名出頼男, 篠田正幸, 柳岡正範, 高梨勝男, 白木良一: T-3262の尿路・生殖器感染症に対する臨床的検討. *Chemotherapy*, 投稿中
- 3) Lewin CS, Smith JT, Hamilton-Miller JMT and Brumfitt W: Increased antibiotic susceptibility in a clinical ciprofloxacin-resistant isolate. In: 2nd International Symposium on New Quinolones, Book of Abstracts, pp. 37, Switzerland 1988
- 4) 大越正秋: UTI薬効評価基準(第3版), *Chemotherapy* 34: 408-441, 1986
- 5) Suzuki K, Nagata Y, Naide Y and Horiba M: A clinical study of resistant strains to new quinolones in complicated urinary tract infection. In: 2nd International Symposium on New Quinolones, Book of Abstracts, pp. 36, Switzerland 1988

(1988年11月2日迅速掲載)