

複雑性尿路感染症に対する T-2588 の臨床的検討

愛知医科大学泌尿器科学教室（主任：瀬川昭夫教授）

深津 英捷・野々村仁志・大下 博史
宮川 嘉眞・羽田野幸夫・和気 正史
高村 淑恵・平岩 親輔・山田 芳彰
村松 直・西川 英二・佐藤 孝充
本 多 靖 明・瀬 川 昭 夫

CLINICAL EXPERIENCE OF T-2588 IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Hidetoshi FUKATSU, Hitoshi NONOMURA, Hiroshi OHSHITA,
Yoshimasa MIYAGAWA, Yukio HATANO,
Masafumi WAKI, Toshie TAKAMURA, Shinsuke HIRAIWA,
Yoshiaki YAMADA, Tadashi MURAMATSU, Eiji NISHIKAWA,
Takamitsu SATO, Nobuaki HONDA and Akio SEGAWA

From the Department of Urology, Aichi Medical University

(Director: Prof. A. Segawa)

The clinical effectiveness and safety of T-2588 were evaluated in 21 patients with complicated urinary tract infections. Six hundred mg of T-2588 per day was administered orally in three divided doses for 14 days. The results were excellent in 7 cases (33.3%), moderate in 8 cases (38.1%) and poor in 6 cases (28.6%), and the effectiveness rate was 71.4%. The effectiveness rates of the single infection group and mixed infection group were 91.7% and 44.4%, respectively. The overall bacteriological eradication rate obtained was 77.1%, and those of gram-positive cocci and gram-negative rods were 62.5% and 81.5%, respectively. None of the 21 cases, had any significant side effects and abnormal laboratory findings.

From the above results, T-2588 is considered to be a useful antibiotic in the treatment of complicated urinary tract infections.

Key words: Complicated urinary tract infections, T-2588

緒 言

T-2588 は富山化学工業㈱が新しく開発した経口用エステル型セフェム系抗生物質である。T-2588 は体内で脱エステル化され抗菌活性体 T-2525 となり、主として尿中に排泄される¹⁾ (Fig. 1)。T-2525 はグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有しており、特にグラム陰性菌に対しては従来の経口用セフェム系抗生剤が無効の *Citrobacter*,

Enterobacter Indole (+) *Proteus*, *Serratia* などに強い抗菌力を示すとされている¹⁾。また、各種細菌産生のβ-ラクタマーゼに極めて安定であることも大きな特徴である¹⁾。

今回、われわれは本剤を複雑性尿路感染症に対して使用し、その臨床効果及び安全性について検討したので報告する。

Table 1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria ^{*1}	Bacteriuria ^{*1}				Evaluation		Side effects
			Underlying condition			Dose (mg×/day)	Duration (day) ^{*2}		Species	Count (/ml)	β-Lactamase	MIC: 10 ⁶ /ml (μg/ml)	UTI	Dr	
1	73	M	C.C.C. ^{*3}	—	G-4	200×3	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	2×10 ⁴	(—)	>100	Poor	Fair	—
			Prostatic hypertrophy				14	—	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	N.D. ^{*5}	>100			
2	71	M	C.C.P. ^{*4}	—	G-6	200×3	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	>10 ⁷	N.D.	N.D.	Excellent	Excellent	—
			Bladder cancer				14	—	<i>P. vulgaris</i> <i>P. rettgeri</i> (—)		N.D. (+)	N.D. ≤0.025			
3	54	M	C.C.C.	—	G-4	200×3	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	>10 ⁷	(—)	0.2	Excellent	Excellent	—
			Neurogenic bladder				14	—	(—)						
4	36	M	C.C.P.	—	G-3	200×3	5	#	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁷	(—)	50	Moderate	Moderate	—
			Ureteral stricture				14	+	<i>S. marcescens</i>			100			
5	52	M	C.C.P.	+	G-5	200×3	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	(—)	>100	Poor	Poor	—
			Renal pelvis cancer				14	#	<i>E. aerogenes</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>			0.78 >100 >100			
6	66	F	C.C.P.	+	G-5	200×3	5	#	<i>E. faecalis</i>	7×10 ⁵	(—)	>100	Poor	Poor	—
			Contracted bladder				14	#	<i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecalis</i> <i>A. calcoaceticus</i>			(+) >100 25			
7	65	F	C.C.C.	+	G-1	200×3	5	#	<i>E. coli</i>	2×10 ⁶	(—)	0.39	Moderate	Moderate	—
			Bladder cancer				14	±	(—)						
8	20	M	C.C.C.	—	G-4	200×3	5	#	<i>P. vulgaris</i>	>10 ⁷	N.D.	N.D.	Moderate	Excellent	—
			Neurogenic bladder				14	±	(—)						
9	40	M	C.C.C.	—	G-4	200×3	5	#	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	(—)	≤0.025	Excellent	Excellent	—
			Urethral stricture				14	—	(—)						
10	83	M	C.C.C.	+	G-5	200×3	5	+	<i>P. rettgeri</i>	>10 ⁷	(—)	>100	Poor	Poor	—
			Prostatic cancer				14	+	<i>A. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>			12.5 >100 25 >100			
11	68	M	C.C.C.	—	G-6	200×3	5	#	<i>E. faecalis</i>	3×10 ⁶	(—)	>100	Excellent	Excellent	—
			Neurogenic bladder				14	—	<i>K. oxytoca</i> <i>E. agglomerans</i> <i>X. maltophilia</i> (—)			0.2 3.13 >100			

*1 Before treatment
After treatment*2 The day of evaluation
Overall days of treatment

*3 Chronic complicated cystitis

*4 Chronic complicated pyelonephritis

*5 Not done

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria ^{※1}	Bacteriuria ^{※1}				Evaluation [※]		Side effects
			Underlying condition			Dose (mg×/day)	Duration (day) ^{※2}		Species	Count (/ml)	β-Lactamase	MIC : 10 ⁶ /ml (μg/ml)	UTI	Dr	
12	66	M	C.C.C. ^{※3}	—	G-6	200×3	5	※	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	(—)	>100	Moderate	Excellent	—
			Prostatic hypertrophy				14	+	<i>Staphylococcus</i> sp.		(+)				
13	87	M	C.C.C.	+	G-1	200×3	5	※	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	(—)	0.2	Moderate	Moderate	—
			Prostatic cancer				14	+	(—)						
14	73	M	C.C.C.	—	G-4	200×3	5	※	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	N.D. ^{※5}	0.39	Excellent	Excellent	—
			Prostatic cancer				14	—	(—)						
15	60	M	C.C.P. ^{※4}	+	G-5	200×3	5	※	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁷	(—)	0.2	Moderate	Moderate	—
			Renal pelvis cancer				14	+	<i>S. aureus</i>		(+)				
16	75	M	C.C.C.	+	G-5	200×3	5	※	<i>A. faecalis</i>	>10 ⁷	(—)	50	Poor	Poor	—
			Neurogenic bladder				14	※	<i>A. calcoaceticus</i>		(—)				
17	48	F	C.C.P.	—	G-3	200×3	5	※	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	N.D.	>100	Moderate	Moderate	—
			Ureteral stricture				14	+	(—)						
18	59	F	C.C.P.	+	G-1	200×3	5	※	<i>E. coli</i>	2×10 ¹	(—)	0.2	Moderate	Moderate	—
			Bladder cancer				14	±	(—)						
19	61	M	C.C.P.	—	G-3	200×3	5	※	<i>P. rettgeri</i>	>10 ⁷	(+)	≤0.025	Moderate	Moderate	—
			Renal stone				14	—	<i>Enterococcus</i> sp.		N.D.				
20	66	M	C.C.P.	—	G-3	200×3	5	※	<i>S. marcescens</i>	5×10 ⁶	N.D.	N.D.	Excellent	Excellent	—
			Prostatic hypertrophy				14	—	(—)						
21	88	M	C.C.C.	+	G-5	200×3	6	※	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	(—)	50	Excellent	Excellent	—
			Prostatic hypertrophy				14	—	(—)						
21	88	M	C.C.C.	+	G-5	200×3	6	※	<i>P. diminuta</i>	>10 ⁷	(—)	100	Poor	Poor	—
			Prostatic hypertrophy				14	※	<i>P. stutzeri</i>		(—)				
21	88	M	C.C.C.	+	G-5	200×3	6	※	<i>P. aeruginosa</i>	6×10 ⁵	N.D.	>100	Poor	Poor	—
			Prostatic hypertrophy				14	※							

 ※1 Before treatment
After treatment

 ※2 The day of evaluation
Overall days of treatment

※3 Chronic complicated cystitis

※4 Chronic complicated pyelonephritis

※5 Not done

対象及び投与方法

1985年5月より10月までの6カ月間に愛知医科大学附属病院泌尿器科を受診した複雑性尿路感染症21例を対象とした。その内訳は慢性複雑性膀胱炎13例、慢性複雑性腎盂腎炎8例であり、年齢は20～88歳に分布し、男性17例、女性4例であった。また基礎疾患としては、尿管狭窄による水腎症2例、腎結石1例、腎盂・尿管癌2例、神経因性膀胱4例、膀胱癌3例、萎縮膀胱1例、前立腺癌3例、前立腺肥大症4例、尿道狭窄1例であった。

投与方法は本剤 600 mg (1錠 100 mg) を1日3回に分け食後経口的に投与、投与期間は14日間とした。

臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準²⁾に準じて行ない、5日目の尿所見にて検討した。また主治医による効果判定も行なった。

安全性としては、自・他覚的副作用の有無を観察するとともに投与前と投与終了時の血液像と肝機能及び腎機能などの血液生化学的検査を実施し、その推移を検討した。

分離菌の MIC は接種菌量 10^6 cells/ml について日本化学療法標準法³⁾に準じて測定した。

臨床成績

対象21例の臨床結果を一括して Table 1 に示した。UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は Table 2

に示すごとく、膿尿は正常化7例 (33.3%)、改善9例 (42.9%)、不変5例 (23.8%)、細菌尿については陰性化13例 (61.9%)、減少1例 (4.8%)、菌交代2例 (9.5%)、不変5例 (23.8%)、総合効果は著効7例 (33.3%)、有効8例 (38.1%)、無効6例 (28.6%) で総合有効率71.4%であった。これを UTI 基準の群別に従って分類してみると、Table 3 に示すごとく単独感染症例は12例で、そのうち第1群は3例中3例 (100%)、第3群3例中3例 (100%)、第4群6例中5例 (83.3%) で有効率91.7%であった。混合感染症例は9例で、そのうち第5群は6例中1例 (16.7%)、第6群3例中3例 (100%) で有効率44.4%であった。一方、主治医による総合臨床効果の判定では著

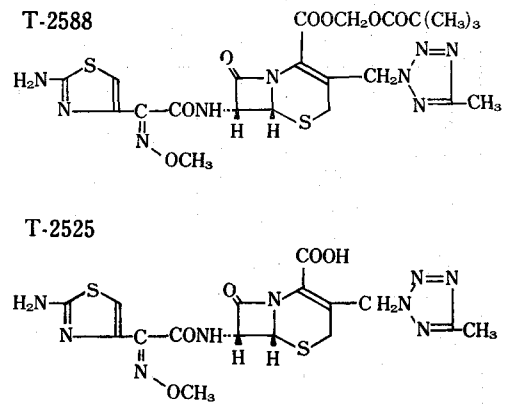


Fig. 1. Structure of T-2588 and T-2525

Table 2. Overall clinical efficacy of T-2588 in complicated UTI

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	7	6		13 (61.9%)
Decreased		1		1 (4.8%)
Replaced		1	1	2 (9.5%)
Unchanged		1	4	5 (23.8%)
Effect on pyuria	7 (33.3%)	9 (42.9%)	5 (23.8%)	Patient total 21
Excellent		7 (33.3%)	Overall effectiveness rate 15 / 21 (71.4%)	
Moderate		8		
Poor (including Failure)		6		

Table 3. Overall clinical efficacy of T-2588 classified by the type of infection

Group		No. of patients (Shared rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (14.3%)		3		3/3 (100%)
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	3 (14.3%)	1	2		3/3 (100%)
	4th group (Lower UTI)	6 (28.6%)	4	1	1	5/6 (83.3%)
	Sub total	12 (57.1%)	5	6	1	11/12 (91.7%)
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	6 (28.6%)		1	5	1/6 (16.7%)
	6th group (Catheter not indwelt)	3 (14.3%)	2	1		3/3 (100%)
	Sub total	9 (42.9%)	2	2	5	4/9 (44.4%)
Total		21 (100%)	7	8	6	15/21 (71.4%)

Table 4. Bacteriological response to T-2588 in complicated UTI

Organisms		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
GPC	<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1 (100)	
	<i>E. faecalis</i>	6	3 (50.0)	3
	Sub total	8	5 (62.5)	3
GNR	<i>E. coli</i>	5	5 (100)	
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100)	
	<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100)	
	<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100)	
	<i>E. agglomerans</i>	1	1 (100)	
	<i>S. marcescens</i>	2	1 (50.0)	1
	<i>P. vulgaris</i>	3	3 (100)	
	<i>P. rettgeri</i>	3	3 (100)	
	<i>P. aeruginosa</i>	2	0 (0)	2
	<i>Pseudomonas</i> sp.	3	3 (100)	
	<i>A. calcoaceticus</i>	2	1 (50.0)	1
	<i>A. faecalis</i>	2	1 (50.0)	1
	Sub total	27	22 (81.5)	5
Total		35	27 (77.1)	8

Table 5. Strains appearing after T-2588 treatment in complicated UTI

Organisms	No. of isolates
<i>Enterococcus</i> sp.	1 (33.3%)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (66.7%)
Total	3 (100%)

効9例 (42.9%), 有効6例 (28.6%), やや有効1例 (4.8%), 無効5例 (23.8%) で総合有効率71.4%となった。

投与前に分離された細菌は15種35株であった。これらのうちグラム陽性菌は3種8株で *E. faecalis* 6株, *S. aureus*, *Staphylococcus* sp. 各1株であった。グラム陰性菌は12種27株が検出され, *E. coli* 5株, *P. vul-*

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response in T-2588 treatment

Organisms		MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 cells/ml												Not done	Total
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100	
GPC	<i>S. aureus</i>							1/1*							1/1
	<i>Staphylococcus</i> sp.								1/1						1/1
	<i>E. faecalis</i>											1/2		2/4	3/6
	Sub total							1/1	1/1			1/2		2/4	5/8
GNR	<i>E. coli</i>	1/1		2/2	2/2										5/5
	<i>K. pneumoniae</i>			1/1										1/1	2/2
	<i>K. oxytoca</i>			1/1											1/1
	<i>E. aerogenes</i>					1/1									1/1
	<i>E. agglomerans</i>							1/1							1/1
	<i>S. marcescens</i>											0/1		1/1	1/2
	<i>P. vulgaris</i>			1/1										2/2	3/3
	<i>P. rettgeri</i>	2/2												1/1	3/3
	<i>P. aeruginosa</i>													0/2	0/2
	<i>Pseudomonas</i> sp.											1/1	1/1	1/1	3/3
	<i>A. calcoaceticus</i>						1/1				0/1				1/2
	<i>A. faecalis</i>								1/1	0/1					1/2
Sub total		3/3		5/5	2/2	1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/2	1/1	2/4	22/27
Total (%)		3/3 (100)		5/5 (100)	2/2 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	2/4 (50.0)	1/1 (100)	4/8 (50.0)	27/35 (77.1)

* No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 7. Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total		
RBC	21								21 (100%)	
Hb	21								21 (100%)	
WBC	21								20 (95.2%)	1 (4.8%)
GOT	21						2	2 (9.5%)	19 (90.5%)	
GPT	21						1	1 (4.8%)	20 (95.2%)	
Al-P	21								21 (100%)	
BUN	21								20 (95.2%)	1 (4.8%)
S-Cr	21								21 (100%)	
No. of cases with deteriorated laboratory test results						2				

garis, *P. rettgeri*, *Pseudomonas sp.* 各3株, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *A. calcoaceticus*, *A. faecalis*, *P. aeruginosa* 各2株 *K. oxytoca*, *E. aerogenes*, *E. agglomerans* 各1株であった。細菌学的効果としては、グラム陽性菌では *E. faecalis* の6株中3株が不変であったが、他は消失し、8株中5株 (62.5%) が陰性化した。グラム陰性菌は *P. aeruginosa* 2株中2株が不変, *S. marcescens* 2株中1株, *A. calcoaceticus* 2株中1株, *A. faecalis* 2株中1株が残存したが他は消失し、27株中22株 (81.5%) が陰性化した。総合消失率は35株中27株 (77.1%) であった (Table 4)。投与後出現菌は、*P. aeruginosa* 2株, *Enterococcus sp.* 1株の計3株であった (Table 5)。

MIC を測定しえた株は31株であり、25 $\mu\text{g/ml}$ 以下は18株、50 $\mu\text{g/ml}$ 以上が13株であった。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri* などはすべて 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、一方 *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Pseudomonas sp.* はほとんど 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。投与前分離菌の消長を本剤の MIC との関係で見ると 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株はすべて消失していた (Table 6)。

自・他覚的副作用は21例全例に認めなかった。臨床検査値でも本剤によるものと思われる異常は認められなかった (Table 7)。

考 察

複雑性尿路感染症に対する治療の本質は、その基礎疾患の除去であるが、症状の排除、細菌の組織深部への侵入や、全身感染移行への予防のために抗生剤の投与が必要となる。しかし、複雑性尿路感染症では分離

菌の多彩性混合感染や耐性菌の出現の問題もあり、更に高齢者が多いことから、安全でかつ抗菌力の優れた薬剤が選択されなければならない。T-2588 はグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示すとともに β ラクターマーゼに極めて安定であり、特に本剤は従来の経ロセフェム系抗生剤では感受性の低い *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Indole (+) Proteus* 及び *Serratia* に対しても強い抗菌力を示す特徴があるとされている¹⁾。

今回の自験例においては、単独感染症例では91.7%の非常に高い有効率を示し、また難治性の混合感染症例でも44.4%の有効率を得、総合有効率は71.4%であった。

細菌学的効果としても分離された35株中27株、77.1%という高い消失率を示した。その中でも *Proteus*, *Enterobacter*, *S. marcescens* に対しては10株中9株が消失しており、*S. marcescens* の1株存続例も投薬後菌量が $<10^3$ cells/ml まで減少していることから本剤の特徴を反映した結果であった。また、MIC から見た消失率も本剤の抗菌力と相関しており、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌はすべて消失していた。しかし、*E. faecalis* と *P. aeruginosa* のほとんどが MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、除菌率も不良で、更に菌交代の原因菌であったことから、これらを引き起す菌とする尿路感染症での有用性は低いものと考えられた。

自・他覚的副作用及び臨床検査値の検討においても、21例すべてに異常は認められなかった。

以上のことより、T-2588 は複雑性尿路感染症に対する経口剤としての有用性は非常に高いと考えられる。

結 語

複雑性尿路感染症の21例に対して、T-2588 を投与し、その臨床効果及び安全性について検討し以下の結論を得た。

1) 総合臨床効果は著効7例 (33.3%), 有効8例 (38.1%), 無効6例 (28.6%) と総合有効率は71.4% だった。

2) 疾患病態群別における有効率は、第1群100%, 第3群100%, 第4群83.3%, 第5群16.7%, 第6群100%であった。

3) 分離された35株中27株 (77.1%) が消失した。グラム陽性菌は8株中5株 (62.5%) グラム陰性菌は27株中22株 (81.5%) であった。

4) MIC 値が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の細菌はすべて陰性化し、MIC 値と細菌の消失率はよく相関していた。

5) 自・他覚的副作用及び臨床検査値異常はすべて認

められなかった。

6) 以上のことから本剤は、複雑性尿路感染症に対して臨床効果及び安全性の面からも有用性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588. 東京, 1985
- 2) 大越正秋・西浦常雄・河田幸道・石神稟次・三田俊彦・河村信夫・熊本悦明・土田正義・新島端夫・西村洋司・斉藤豊一・生亀芳雄・町田豊平・名出頼男・大川光央・黒川一男・仁平寛巳・百瀬俊郎・江藤耕作・大井好忠: UTI 薬効評価基準 (第2版). *Chemotherapy* 28: 324~341, 1980
- 3) 日本化学療法学会: MIC 測定法改訂について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
(1986年2月24日迅速掲載受付)