

尿路感染症における T-1220 の臨床的検討

小松洋輔・吉田 修

京都大学医学部泌尿器科学教室

(主任：吉田 修 教授)

富山化学工業株式会社で開発された T-1220 はアンピシリン誘導体であり¹⁾、グラム陽性および陰性菌に有効で特に *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* そのほかのグラム陰性桿菌にすぐれた抗菌力を有することが認められている²⁾。

今回、われわれは 20 例の尿路感染症の患者に本剤を投与し、若干の治験を得たので、ここに報告する。

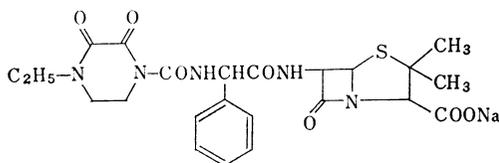
I. T-1220 について

1. T-1220 の物理的および化学的性状³⁾

化学名：Sodium 6-[D(-)- α -(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido) - α -phenylacetamido]penicillanate

略号：T-1220

化学構造式：



分子式：C₂₈H₂₆O₇N₅S Na

分子量：539.55

融点：180°C (分解)

外観および安定性：白色の結晶性粉末であり、室温密封容器中において安定である。

2. T-1220 の特徴⁴⁾

- 1) グラム陽性および陰性菌に有効で殺菌的に作用する。
- 2) *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* に対して従来のペニシリン系抗生剤よりすぐれた抗菌力を示す。
- 3) 注射により速やかに高い血中濃度が得られ、体内ではほとんど不活性化されることなく排泄される。
- 4) 特に尿中および胆汁中に高濃度に排泄される。
- 5) ストレプトマイシン、カナマイシン、エリスロマイシン、テトラサイクリンなどの抗生剤とは交叉耐性を示さない。
- 6) 血清蛋白結合率は低い値を示す。

II. 対 象

昭和 51 年 6 月から 8 月までの 3 ヶ月間における京都大学医学部附属病院泌尿器科入院患者のうち 20 例の尿路感染症を対象とした。

慢性膀胱炎 6 例、急性腎盂腎炎 5 例、慢性腎盂腎炎 9 例である。いずれも尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症である。

III. 投与薬剤・投与量・投与方法

T-1220 (1 バイアル 2 g 含有) を 1 回 2 g として、1 日 1 ~ 3 回補液に溶解させて点滴静注した。

投与日数は平均 6.6 日間 (1 ~ 11 日間) であった。

IV. 効果の判定基準

投与前および投与終了後の尿中細菌培養と尿沈渣所見を主とし、発熱、白血球増多、赤沈値の亢進などの臨床症状を参考として効果を判定した。すなわち尿中細菌が陰性化し、かつ臨床症状が消失した例を著効、尿中細菌の同種または交代した菌であっても 10⁸/ml 以下に減少し、尿中白血球の減少かつ臨床症状が緩解した例を有効、同種の菌または交代した菌がやや減少しても 10⁸/ml 以上の菌数を認め、尿所見および臨床症状がある程度改善した例をやや有効、全く症状が好転しなかった例を無効と判定した。

V. 臨床成績

本剤を投与された尿路感染症 20 例の年齢、性別、診断名、尿所見、尿中細菌、臨床症状、投与量、臨床効果、副作用について Table 1 に示した。

年齢は 25 歳から 76 歳までである。

性別は男子 14 名、女子 6 名である。

起炎菌として *Staph. epidermidis* (3 例)、*E. coli* (5 例)、*Citrobacter* (2 例)、*Pseudomonas* (2 例)、*Cloaca* (2 例)、*Klebsiella* (2 例)、*Serratia* (2 例)、*Providencia* (1 例)、*Enterobacter* (1 例) を検出した。Table 1 にも示すように本剤の投与により *E. coli* は 4 例中 3 例、*Staph.* は 3 例中 2 例、*Citrobacter*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia* は全例が消失している。

Table 2 は本症例それぞれの治験成績を起炎菌別に示したものである。

また Table 3 には疾患別の臨床効果を示した。複雑性尿路感染症 19 例中 5 例に著効、9 例に有効、5 例にや

Table 1 Clinical results of T-1220 treatment in urinary tract infections

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Causal organism	Daily dose (g. x times)	Duration (day)	Colony count		Protein			Red cells			White cells			Clinical effect	Side effect and remarks
								B	A	B	A	B	A	B	A	B	A			
1	M. I.	55	♀	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	2 × 3	6	10 ⁷	10 ⁵ ~					numerous	10~20	/400	fair	—		
2	H. T.	50	♂	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	2 × 3	6	10 ⁶	—					5~10	/400	/400	good	—		
3	K. K.	46	♂	Chronic pyelonephritis	<i>Staphylococcus</i>	2 × 2	6	10 ⁸	—					20~30	/400	/400	good	—		
4	S. N.	72	♂	Chronic cystitis	<i>Citrobacter</i>	2 × 3	5	4 × 10 ⁸	—	++	+			10~20	/400	/400	good	—		
5	H. Y.	70	♀	Chronic pyelonephritis	<i>Staphylococcus</i>	2 × 3	6	10 ⁸	—			20~30	/400	20~30	/400	/400	excellent	—		
6	M. S.	25	♂	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	2 × 2	7	10 ⁶	—			15~20	/400	5~8	/400	—	excellent	—		
7	S. T.	50	♂	Chronic pyelonephritis	<i>Providencia</i>	2 × 3	6	10 ⁷	—					30~40	/400	/400	good	—		
8	S. S.	48	♂	Chronic pyelonephritis	<i>Staphylococcus</i>	2 × 3	7	10 ⁴	< 10 ³	+	+	nume- rous		20~30	/400	/400	good	—		
9	S. N.	70	♂	Chronic cystitis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 × 2	7	10 ⁶	—					30~40	/400	/400	good	—		
10	B. O.	76	♂	Chronic cystitis	<i>Cloaca</i>	2 × 3	7	> 10 ⁷	10 ⁷	—				30~40	/400	/400	fair	—		
11	Y. Y.	46	♀	Chronic pyelonephritis	<i>Klebsiella</i>	2 × 3 2 × 2	3 2	10 ⁸	10 ⁶ ~ 10 ⁷					20~30	/400	/400	fair	—		
12	T. O.	52	♀	Acute pyelonephritis	<i>Enterobacter</i>	2 × 3	5	10 ⁶	—					8~10	/400	—	excellent	—		
13	T. K.	33	♀	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	2 × 1	1	10 ⁷	—					30/400			unknown	vomiting, nausea, rash like urticaria (on the 1st day)		
14	M. U.	49	♂	Chronic cystitis	<i>Klebsiella</i>	2 × 3	9	> 10 ⁷	10 ⁶ ~ 10 ⁷					numerous	10~15	/400	fair	—		
15	K. I.	69	♀	Acute pyelonephritis	<i>Citrobacter</i>	2 × 3	7	2.78 × 10 ⁷	—					20~30	/400	/400	excellent	—		
16	K. A.	66	♂	Acute pyelonephritis	<i>Cloaca</i>	2 × 3	5	10 ⁶ ~ 10 ⁷	1.42 × 10 ⁷					20~30	/400	/400	fair	—		
17	S. N.	68	♂	Acute pyelonephritis	<i>Serratia</i>	2 × 3	5	10 ⁷	—					##	+		excellent	—		
18	Y. H.	58	♂	Chronic pyelonephritis	<i>Serratia</i>	2 × 3	7	10 ⁷	—					numerous			good	—		
19	T. K.	74	♂	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	2 × 3	11	10 ⁷	—					20~30	/400	/400	good	—		
20	U. O.	73	♂	Chronic pyelonephritis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 × 2	5	10 ⁷	—					numerous	numerous		good	—		

B : Before treatment A : After treatment

Table 2 Clinical results of T-1220 classified by causal organisms

	Causal organisms	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy (%)
Complicated urinary tract infection	<i>E. coli</i>	5	1	2	1		* 1	60.0
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	1	2				100.0
	<i>Citrobacter</i>	2	1	1				100.0
	<i>Providencia</i>	1		1				100.0
	<i>Pseudomonas</i>	2		2		0		100.0
	<i>Cloaca</i>	2			2			0.0
	<i>Klebsiella</i>	2			2			0.0
	<i>Enterobacter</i>	1	1					100.0
	<i>Serratia</i>	2	1	1				100.0
	Total		20	5	9	5	0	1

* One case who was withdrawn because of side effect was excepted of total cases.

$$\text{Efficacy} = \frac{\text{Number of Excellent and Good cases}}{\text{Total cases}}$$

Table 3 Clinical results of T-1220 classified by diagnosis

	Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy (%)
Complicated urinary tract infection	Chronic cystitis	6		3	2		1	60.0
	Acute pyelonephritis	5	4		1			80.0
	Chronic pyelonephritis	9	1	6	2	0		66.7
	Total	20	5	9	5	0	1	73.7

や有効、無効例はなかった。なお不明の1例は投薬第1日目に点滴静注開始時より4時間目に全身に蕁麻疹様の発疹を生じ、以後、投薬を中止したので、検討症例より除外した。

疾患の内訳は慢性膀胱炎6例、急性腎盂腎炎5例、慢性腎盂腎炎9例である。

T-1220 投与前後の末梢血および生化学的検査所見については、本剤投与前後における末梢血、肝機能、クレアチンの変化を症例別に Table 4 にまとめ、Fig. 1, 2 に示した。末梢血、腎機能、肝機能は本剤投与前後で特に著明な変化は認められなかった。

VI. 副作用

Table 1 に示したように本剤を投与した20例中副作用を訴えた症例は1例であった。

この1例は慢性膀胱炎と診断された33歳の女子で、投薬1日目の点滴開始時より4時間目に全身に蕁麻疹様の発疹を生じ、悪心、嘔吐を来したので、投薬を中止し、他剤に変更したところ発疹は消失した。

VII. 考 按

各種の抗生物質の開発はますます盛んで、臨床に広く用いられており、従来難治性感染症と考えられていたものも治療できるまでになってきた。反面、菌交代現象が起り、ごく少数の特定薬剤にしか感受性を示さない菌も出現しはじめている。泌尿器科領域においても同様で、各種薬剤の使用によりその結果として菌交代現象が起り、*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* などのグラム陰性桿菌の出現頻度が高くなってきている。

今回、われわれの治験した T-1220 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に有効で、殺菌的に作用し、*Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* に対して従来のペニシリン系抗生物質よりすぐれた抗菌力を示すことが報告されている。

われわれは本剤を20例（うち1例は投薬中止のため対象より除外）の尿路感染症に投与した結果、19例中5例が著効、9例が有効、5例がやや有効、無効例はなかった。著効、有効を有効例とすると、有効率は73.7%（19例中14例）であった。

Table 4 Clinical laboratory findings before and after T-1220 administration

No.	Case	Sex	Age	Blood								Liver and kidney									
				Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4$)		WBC		*Thrombocyte		S-GOT		S-GPT		AL-P		BUN		Creatinine	
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	M. I.	♀	55	6.3	8.3	225	287	4,500	4,100		14.1	32	40	7		87	82	21	8	1.05	0.80
2	H. T.	♂	50	11.9		355		4,900				65	68	22		70	90	14	16	1.50	1.35
3	K. K.	♂	46	14.8		448		6,000		25.6		27		11		77		20		1.10	
4	S. N.	♂	72	12.9		423		3,500		15.8		25		9		58		13			
5	H. Y.	♀	70	13.2	12.6	392	390	6,000	7,800	24.6	36.8	35	63	14		65	42	16	14		
6	M. S.	♂	25	16.4	13.4	540	420	7,000	11,000	33.2	26.0	29	32	11		76	51	17	5	1.15	0.95
7	S. T.	♂	50	10.4		349		4,100		20.4		17		9		60		10		1.50	
8	S. S.	♂	48	14.4		410		12,000		29.6		33		11		59		19			
9	S. N.	♂	70	14.6	14.0	470	430	8,300	11,000	29.0	43.0	32	36			91	93	12	11		0.90
10	B. O.	♂	76	12.3	10.2	315	323	7,300	4,300	15.6		26	53			60	71	11	15	1.20	1.05
11	Y. Y.	♀	46	12.9	11.4	391	360	4,700	5,700	13.4	19.4	39	76	9	9	49	45	13	11		
12	T. O.	♀	52	14.4	12.2	480	413	6,400	6,500	22.0	16.0	44	45	14	18	67	75	12	12		
13	T. K.	♀	33	14.2		476		3,600				30		9		60		12		0.75	
14	M. U.	♂	49	11.9	11.8	424	408	13,000	4,900	22.4	14.0	25			7	94	76	15	10		
15	K. I.	♀	69	9.0	12.0	285	405	5,100	8,300	34.4	51.4	57	38			86	98	9	16	0.90	1.00
16	K. A.	♂	66	13.6	13.4	420	450	4,200	5,600	19.6	32.2	33	61			67	80	9	11	1.00	
17	S. N.	♂	68	15.5	13.3	465	398	5,600	4,200	28.8	18.1	54	40	11	14	70	90	16	13		0.95
18	Y. H.	♂	58	14.9	12.5	479	408	10,600	9,600	21.8	16.9	17	72	11		94	80	25	36		1.15
19	T. K.	♂	74	13.7	10.8	413	335	8,400	18,100	28.4		35	30			88	88	15	43		
20	U. O.	♂	73	11.3	10.0	380	339	6,200	4,700	32.0	17.5	55	25			79	17	22		1.80	1.20

* unit : $\times 10^4$ B : Before treatment A : After treatment

Fig. 1 Effect of T-1220 on peripheral blood

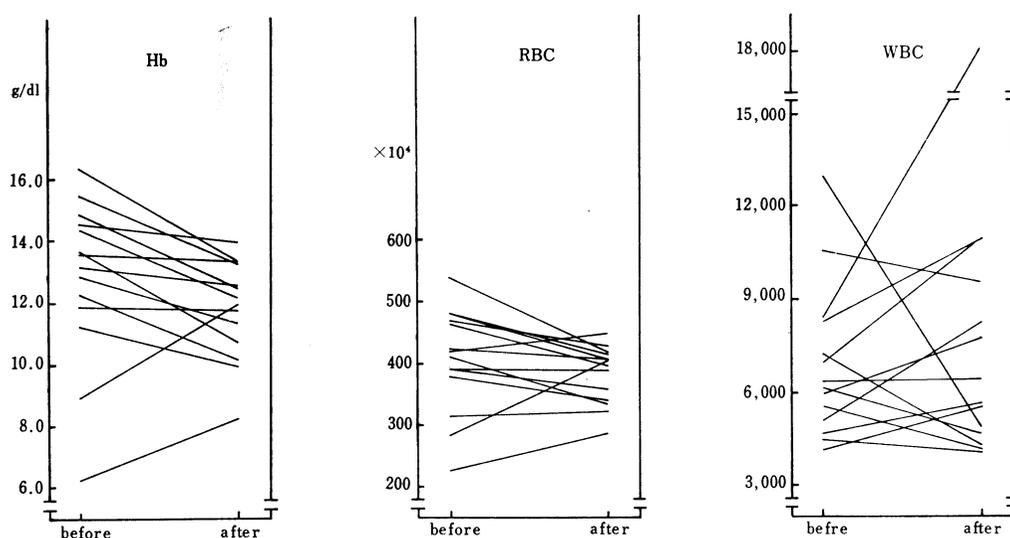
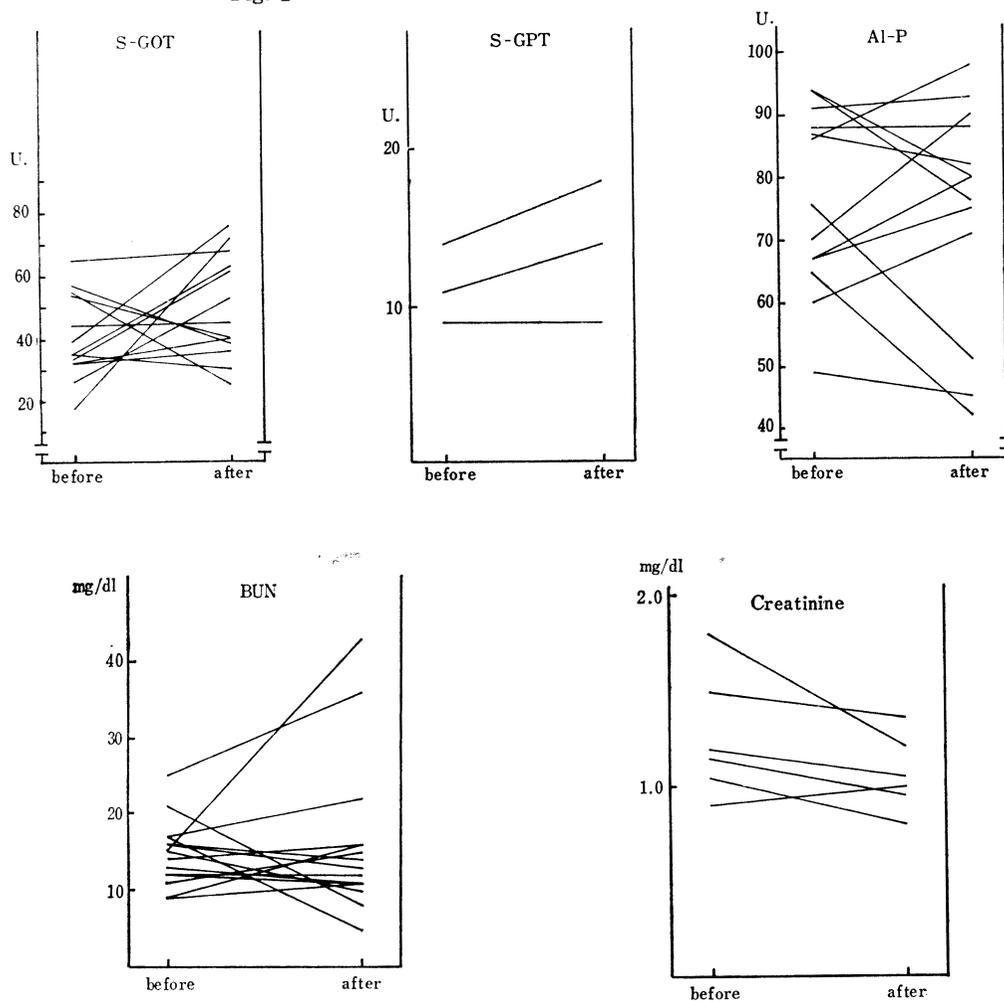


Fig. 2 Effect of T-1220 on liver and kidney function



有効率が上記のように低かったのは、対象例が複雑性尿路感染症であったためと考えられる。

起炎菌別の効果は本剤投与により *E. coli* は4例中3例が、*Staph. epidermidis* は3例中2例が、*Citrobacter* (2例)、*Providencia* (1例)、*Pseudomonas* (2例)、*Enterobacter* (1例)、*Serratia* (2例)は全例が消失している。

結 語

- 1) 19例の尿路感染症に T-1220 を投与した。その結果 73.7% (19例中 14例有効) の有効率であった。
- 2) 本剤の投与により 1例に副作用 (発疹) が認められた。

文 献

- 1) 第23回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム I, T-1220 抄録集, 1976

CLINICAL STUDIES OF T-1220 IN URINARY TRACT INFECTIONS

YOSUKE KOMATZ and OSAMU YOSHIDA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director : Prof. OSAMU YOSHIDA)

T-1220 was administered to 20 cases of urinary tract infection. In 19 cases of urinary infection having underlying disease, the results of trial were; excellent in 5 cases, good in 9 cases and ineffective in 5 cases.

The rate of effectiveness was 73.7%.

Rash was observed in 1 of 20 cases (5%) treated with T-1220 and medication was discontinued in this case.

No abnormalities were observed in all cases with respect to hematological analysis, liver and renal function test.