

## 複雑性尿路感染症に対する T-1220 の 基礎的ならびに臨床的検討

小野 浩・中野 博・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：仁平寛巳教授)

溝 口 勝

県立広島病院泌尿器科

(部長：溝口 勝)

白石 恒 雄

松山赤十字病院泌尿器科

(部長：白石恒雄)

松 木 暁

国立呉病院泌尿器科

(部長：平山多秋)

アミノベンジルペニシリンの誘導体である抗生物質 T-1220 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して抗菌性を示し、特に *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などに対しては CBPC, SBPC よりも強い抗菌力を持つといわれている<sup>1)</sup>。今回 T-1220 を複雑性尿路感染症に対して使用する機会を得たので、その臨床成績および尿中濃度と MIC との関連について報告する。

### I. 臨床的および基礎的検討

#### 1. 対 象

対象とした症例は広島大学医学部附属病院、県立広島病院、松山赤十字病院および国立呉病院の泌尿器科入院患者で、複雑性尿路感染症を有する 37 名である。このうち男性 31 名、女性 6 名で、年齢分布は 8 歳から 87 歳にまたがり平均年齢は 59.7 歳である。尿路感染症の基礎疾患としては、前立腺肥大症が 20 例で最も多く、このうち 13 例は恥骨上式前立腺摘除術あるいは経尿道的前立腺切除術の手術後である。また膀胱結石、糖尿病の合併がそれぞれ 1 例認められた。ついで上部尿路結石、尿管狭窄による水腎症がそれぞれ 5 例、神経因性膀胱 4 例が主たるものであった。また 9 例に尿道カテーテルを、1 例に尿管カテーテルを留置した状態で薬剤を投与した。T-1220 投与前にすでに他の抗生物質により治療がなされた症例が 27 例あり、使用された薬剤としては CBPC 9 例、CER 4 例、GM, NA 各 3 例、CEX 2 例、IPABPC 1 例が主たるものである (Table 1)。

#### 2. 研究方法

前記の複雑性尿路感染症が認められた症例に対して添付の皮内テストを施行し、反応が陰性であることを確認

後、21 例には 1 回 2 g, 1 日 2 回, 7 日間計 28 g, 8 例には同投与方法を 8~13 日間使用して計 32~52 g, 7 例には 1 回 3 g, 1 日 2 回, 7 日間計 42 g, 1 例には 1 回 1 g, 1 日 2 回, 8 日間計 16 g の T-1220 を経静脈的に投与した。T-1220 投与前後に検尿, 尿細菌培養を行なって尿中白血球数, 尿中細菌の同定, 細菌数測定を行なった。なお尿細菌培養は男性ではカテーテル留置中のものをのぞいては中間尿, 女性では全例カテーテル尿を用いた。そのほか T-1220 投与前後において末梢血液検査 (赤血球, 白血球, Hb, Ht), 肝機能検査 (GOT, GPT, 血清アルカリフォスファターゼ), 腎機能検査 (BUN, 血清クレアチニン) を実施した。

この症例中の成人患者 7 名に対して本試験中の第 1, 3 および 7 日目の午前 9 時に T-1220 2 g を 5%ブドウ糖 500 ml に溶解し, 1 時間かけて点滴静注し, 点滴開始後 6 時間にわたり 3 時間毎に尿を採取して T-1220 の尿中濃度を測定し, 起因菌の T-1220 に対する MIC とともに臨床効果との相関を検討した。T-1220 の尿中濃度は *Sarcina lutea* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法で測定し, 検量線の作成には T-1220 (標準力価 913 μg/mg) を pH 7.0 の 1/5 M リン酸緩衝液を用いて各濃度の標準溶液を調製し使用した。T-1220 に対する MIC 測定は日本化学療法学会標準法に従った。

#### 3. 効果判定

臨床効果の総合判定は T-1220 投与前後の膿尿と細菌尿との推移により, UTI 薬効評価研究会の慢性症における検討基準 (昭和 51 年 11 月現在の基準)<sup>2)</sup> により判定した。すなわち細菌尿の陰性化, 膿尿の正常化がとも

Table 1 Cases treated

Case No.	Age	Sex	Abnormalities of urinary tract	Previously used antibiotics	Diagnosis	Dose of T-1220 (g×days)
1	78	M	BPH	IPABPC	Postoperative lower UTI	28 (4×7) d. i.
2	75	M	BPH	CER	"	28 (4×7) d. i.
3	55	M	Renal stone	CEX	Chr. pyelonephritis	28 (4×7) d. i.
4	63	M	BPH	CEX	Postoperative lower UTI	28 (4×7) d. i.
5	36	F	Renal stone	—	Chr. pyelonephritis	28 (4×7) d. i.
6	80	M	BPH	CBPC	Postoperative lower UTI	36 (4×9) d. i.
7	27	M	Renal stone	GM	Chr. pyelonephritis	36 (4×9) d. i.
8	62	M	Vesical ulcer	SBPC	Chr. cystitis	52 (4×13) d. i.
9	8	F	Neurogenic bladder	—	Chr. UTI	16 (2×8) d. i.
10	67	M	BPH	CBPC	Postoperative lower UTI	28 (4×7) d. i.
11	63	M	BPH	GM	"	44 (4×11) d. i.
12	66	M	BPH	CBPC	"	32 (4×8) d. i.
13	37	F	Hydronephrosis	CBPC	Chr. pyelonephritis	28 (4×7) d. i.
14	78	M	BPH	CBPC	Postoperative lower UTI	40 (4×10) d. i.
15	47	M	Urethral tumor	CBPC	"	28 (4×7) d. i.
16	86	M	BPH	CBPC	"	44 (4×11) d. i.
17	61	M	BPH, DM	CBPC	"	48 (4×12) d. i.
18	72	M	BPH	TC	Postoperative lower UTI	28 (4×7) i. v.
19	44	M	Hydronephrosis	CER	Chr. pyelonephritis	28 (4×7) i. v.
20	70	M	BPH	NA	Chr. cystitis	28 (4×7) i. v.
21	82	M	BPH	CER	Chr. UTI	28 (4×7) i. v.
22	61	M	Bladder tumor	—	Chr. cystitis	28 (4×7) i. v.
23	78	M	BPH	NA	"	28 (4×7) i. v.
24	67	M	BPH	—	Chr. UTI	28 (4×7) i. v.
25	60	F	Hydronephrosis	NA	Chr. pyelonephritis	28 (4×7) i. v.
26	39	M	Ureteral stone	—	Acute pyelonephritis	28 (4×7) i. v.

by T-1220

Pre-treatment		Post-treatment		Clinical response	Side effect
Organism	Colony count/ml	Organism	Colony count/ml		
<i>Proteus</i>	10 <sup>4</sup>	<i>Serratia</i>	10 <sup>5</sup>	Poor	—
<i>Enterococcus</i>	>10 <sup>5</sup>		0	Excellent	—
<i>Enterobacter</i>	10 <sup>5</sup>		0	Excellent	—
<i>Serratia</i>		<i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i> <i>Serratia</i>	>10 <sup>5</sup>	Poor	—
<i>Citrobacter</i>	>10 <sup>5</sup>	<i>Citrobacter</i>	>10 <sup>5</sup>	Poor	—
<i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	<i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	Poor	—
<i>Pseudomonas</i>	10 <sup>5</sup>	<i>Pseudomonas</i>	10 <sup>4</sup>	Poor	—
<i>Klebsiella</i>	10 <sup>4</sup>		0	Good	—
<i>Proteus</i> <i>Pseudomonas</i>	>10 <sup>6</sup>	<i>Pseudomonas</i>	>10 <sup>6</sup>	Poor	—
<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	<i>Proteus</i>	10 <sup>7</sup>	Poor	—
<i>Pseudomonas</i>	10 <sup>7</sup>	<i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	Poor	—
<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i>	10 <sup>5</sup>	<i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	Poor	—
<i>E. coli</i> <i>Proteus</i>	10 <sup>7</sup>	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	Poor	—
<i>Proteus</i>	10 <sup>4</sup>	<i>Proteus</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	Poor	—
<i>Proteus</i>	10 <sup>7</sup>		0	Good	—
<i>Pseudomonas</i>	10 <sup>3</sup>	<i>Pseudomonas</i> <i>Klebsiella</i>	10 <sup>6</sup>	Poor	—
<i>Proteus</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	<i>E. coli</i>	10 <sup>2</sup>	Good	—
<i>Proteus</i>	>10 <sup>5</sup>	<i>Proteus</i>	>10 <sup>5</sup>	Poor	—
<i>Proteus</i>	10 <sup>5</sup>	<i>Proteus</i>	10 <sup>4</sup>	Poor	—
<i>Enterobacter</i>	>10 <sup>5</sup>	<i>Enterobacter</i>	>10 <sup>5</sup>	Poor	—
<i>Klebsiella</i>	10 <sup>5</sup>	<i>Enterobacter</i>	10 <sup>5</sup>	Poor	—
<i>Flavobacterium</i>	10 <sup>5</sup>		0	Excellent	—
<i>Klebsiella</i>	10 <sup>5</sup>	<i>Klebsiella</i>	10 <sup>4</sup>	Poor	—
<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>		0	Good	—
<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>		0	Excellent	—
<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>		0	Excellent	—

Table 1

Case No.	Age	Sex	Abnormalities of urinary tract	Previously used antibiotics	Diagnosis	Dose of T-1220 (g×days)
27	74	M	BPH	—	Chr. cystitis	28 (4×7) i. v.
28	33	M	Ureteral stone	CER	Chr. pyelonephritis	28 (4×7) i. v.
29	31	F	Hydronephrosis	—	''	28 (4×7) d. i.
30	48	M	Neurogenic bladder	—	Chr. cystitis	28 (4×7) d. i.
31	58	F	Neurogenic bladder	—	Chr. UTI	42 (6×7) d. i.
32	58	M	BPH	CEZ	Postoperative lower UTI	42 (6×7) d. i.
33	67	M	Hydronephrosis	ABPC GM	Chr. pyelonephritis	42 (6×7) d. i.
34	71	M	BPH	TC	Postoperative lower UTI	42 (6×7) d. i.
35	68	M	BPH	CBPC	Chr. lower UTI	42 (6×7) d. i.
36	87	M	BPH	—	''	42 (6×7) d. i.
37	70	M	Neurogenic bladder	—	Chr. UTI	42 (6×7) d. i.

Table 2 Clinical effects of T-1220 classified by pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria	Normalization	Improvement	Unchange	Improvement of bacteriuria (%)
	Disappear	8	3	1	12(32.4%)
Decrease	0	2	0	2(5.4%)	
Colonization	0	1	3	4(10.8%)	
Unchange	1	8	10	19(51.4%)	
Improvement of pyuria (%)	9 (24.4%)	14 (37.8%)	14 (37.8%)	Efficacy rate 15/37 (40.5%)	

Clinical effect : Excellent  Good  Poor

に認められた場合を著効，細菌尿の陰性化，減少 ( $10^2$ /ml 以下) または菌交代が認められるが膿尿が正常化あるいは改善している場合を有効，他を無効とし著効，有効をあわせて有効率を算出した (Table 2)。

#### 4. 研究成績

##### a) 尿中白血球の推移

T-1220 投与後尿中白血球の消失がみられたのは9例 (24.4%)，改善14例 (37.8%)，不変および増悪14例 (37.8%) であり，つぎに述べる尿中細菌の推移とかなりよく一致していた。

##### b) 尿中細菌の推移

T-1220 投与によって尿中細菌が陰性化したのは12例 (32.4%)， $10^2$ /ml 以下に減少したのも2例で19例 (51.4%) には変化がみられなかった。投与前の尿培養において分離された菌は46株で *E. coli* が12株と最も多く，ついで *Proteus*，*Pseudomonas* の各10株，*Klebsiella* 5株，*Enterobacter*，*Serratia*，*Flavobacterium* の各2株，*Enterococcus*，*Citrobacter*，*Acromobacter* の各1株であった。7症例 (18.9%) に2種以上の細菌が検出された。菌交代現象は4例にみられ，*Proteus* から *Serratia*，*E. coli* から *Proteus* お

(Continued)

Pre-treatment		Post-treatment		Clinical response	Side effect
Organism	Colony count/ml	Organism	Colony count/ml		
<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>		0	Excellent	—
<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>		0	Excellent	—
<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>		0	Excellent	—
<i>Serratia</i>	10 <sup>4</sup>		0	Good	—
<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	<i>Morganella</i>	>10 <sup>5</sup>	Poor	—
<i>Klebsiella</i> <i>Flavobacterium</i> <i>Pseudomonas</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>		0	Good	—
<i>Pseudomonas</i> <i>Proteus</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	<i>Pseudomonas</i> <i>Proteus</i>	>10 <sup>5</sup> <10 <sup>2</sup>	Poor	—
<i>Pseudomonas</i>	>10 <sup>5</sup>	<i>Pseudomonas</i>	>10 <sup>5</sup>	Poor	—
<i>Pseudomonas</i>	>10 <sup>5</sup>	<i>Pseudomonas</i>	>10 <sup>5</sup>	Poor	—
<i>Acromobacter</i> <i>Proteus</i>	>10 <sup>5</sup>	<i>Acromobacter</i>	10 <sup>2</sup>	Good	—
<i>Klebsiella</i>	>10 <sup>5</sup>	<i>Klebsiella</i>	>10 <sup>5</sup>	Poor	—

Table 3 Effects of T-1220 according to isolated organism

Organism	No. of strains	Disappear	Decrease (<10 <sup>2</sup> )	Un-change
<i>E. coli</i>	12	8	1	3
<i>Proteus</i>	10	6	1	3
<i>Pseudomonas</i>	10	1		9
<i>Klebsiella</i>	5	3		2
<i>Enterobacter</i>	2	1		1
<i>Serratia</i>	2	1		1
<i>Flavobacterium</i>	2	2		
<i>Enterococcus</i>	1	1		
<i>Citrobacter</i>	1			1
<i>Acromobacter</i>	1		1	
Total	46	23	3	20

よび *Morganella*, *Klebsiella* から *Enterobacter* であった。

分離された 46 株のうち T-1220 にて消失したものは 23 株 (50%)、減少 3 株 (6.5%)、不変 20 株 (43.5%) であり、菌種別にみれば *E. coli* では 12 株中 8 株 (66.6%)、*Proteus* 10 株中 6 株 (60%)、*Klebsiella* 5 株中 3 株 (60%) が消失したのに対して *Pseudomonas* では 10 株中 1 株 (10%) と消失率が低かった (Table 3)。

Table 4 Clinical results of T-1220 classified by basic disease

Basic disease	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Postoperation of BPH	13	1	2	10	23.1
BPH	7	1	2	4	42.9
Hydronephrosis	5	2	0	3	40.0
Upper urolithiasis	5	3	0	2	60.0
Neurogenic bladder	4	0	1	3	25.0
Bladder tumor	1	1	0	0	100.0
Vesical ulcer	1	0	1	0	100.0
Urethral tumor	1	0	1	0	100.0

投与後分離された菌は 32 株で *Pseudomonas* が 9 株で最も多くついで *E. coli* 6 株、*Proteus*, *Klebsiella* 各 4 株がおもなものであった。

### c) 総合効果判定

前記判定基準にもとづいて臨床効果を判定すると著効 8 例、有効 7 例、無効 22 例であり、著効と有効をあわせて 40.5% の有効率を得た (Table 4)。

基礎疾患別の治療効果では前立腺肥大症術後の治療効果が有効率 23.1%、神経因性膀胱が 25% と低く、他の症例では 40% 以上の有効率であった (Table 4)。

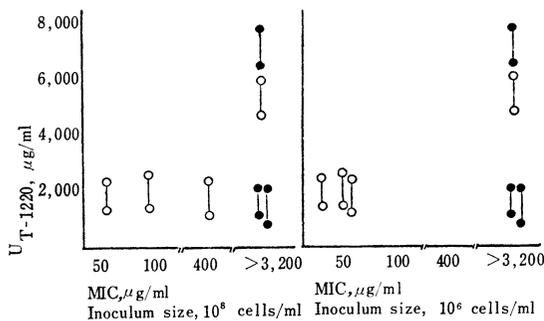
Table 5 Clinical studies on the clinical effects with T-1220, the MICs for the causative organisms and the urinary peak concentrations\*

Patient	Ccr (ml/min)	Clinical effect	Organism MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) inoculum size (cells/ml)		Urinary peak level ( $\mu\text{g/ml}$ )
			$10^8$	$10^6$	
T. A.	108	ineffective	>3,200	>3,200	1,900—700**
K. T.	82	effective	50	25	2,230—1,330
K. M.	61.9	ineffective	>3,200	>3,200	7,800—6,200
T. T.	60.6	effective	>3,200	>3,200	5,800—4,500
M. K.	59.3	effective	100	50	2,480—1,400
T. I.	51.6	effective	400	50	2,200—1,190
J. K.	32.5	ineffective	>3,200	>3,200	1,900—1,180

\* Dosage schedule : 2 g every 12 hours

\*\* Range

Fig. 1 The clinical effects with T-1220 as correlated to the MICs for the causative organisms and the peak urinary concentrations. ○—○ the range of the urinary peak levels in the effective case ; ●—● the range of the urinary peak levels in the ineffective case.



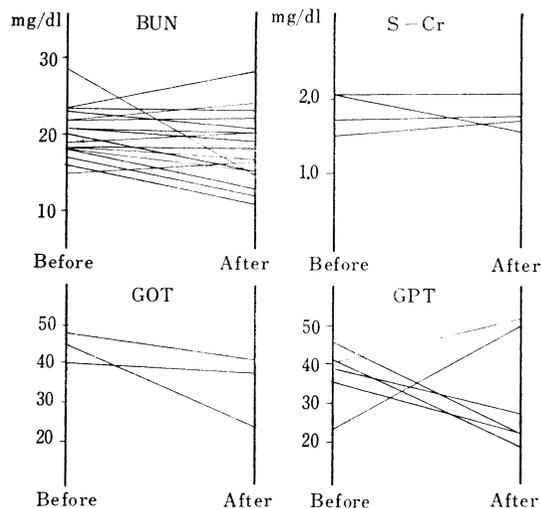
d) 尿中濃度および MIC と臨床効果との関係について

Table 5 に患者別にクレアチニン・クリアランス、臨床効果、起因菌の MIC および尿中最高濃度の変動範囲を示し、Fig. 1 に個々の症例ごとに尿中濃度および MIC を臨床効果とともに図示した。クレアチニン・クリアランスは 108~32.5 ml/min であった。

尿中最高濃度は最も高値を示した症例で 7,800~6,200  $\mu\text{g/ml}$ 、最も低値を示した症例では 1,900~700  $\mu\text{g/ml}$  で、この数値とクレアチニン・クリアランスとの間には一定の関連が認められなかった。

臨床効果との比較では尿中最高濃度および起因菌の MIC とよく一致し、MIC が 3,200  $\mu\text{g/ml}$  以上を示した 4 例中 3 例は無効で、そのうち 2 例の MIC は明らかに尿中最高濃度を越えていた。MIC が 400  $\mu\text{g/ml}$  以下

Fig. 2 Laboratory findings



であった 3 例は全例とも著効もしくは有効症例であった。

### 5. 副作用

投与前後の末梢血液検査（赤血球数、白血球数、Hb、Ht）の比較において T-1220 の副作用によると思われる変化は認められなかった。腎機能検査（BUN、血清クレアチニン）、肝機能検査（GOT、GPT）において投与前後のいずれかに異常値を呈した症例について Fig. 2 に示したが、一定の傾向は認められず、投与前に異常値を示した症例で T-1220 投与により、とくに悪化する例も認められなかった。投与前正常で、投与後に異常を示した症例は No. 30 (GPT) で、これは原疾患によるものか、T-1220 によるものか不明である。またアルカリフォスファターゼ値は全例正常範囲であった。

全例において副作用と思われる全身症状およびアレルギー症状は認められなかった。

## II. 考 按

尿路に形態的、機能的異常を有し、それに感染症を合併している複雑性尿路感染症は種々の薬剤に耐性を示すグラム陰性桿菌が主体をなしており、しかも混合感染という形で治療に抵抗性を示す。われわれの症例において分離された起因菌も *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* が大半をしめ、*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* に対しては 60～67% の消失率を示し、全国集計の結果とはほぼ一致するが、*Pseudomonas* に対しては消失率 10% で全国集計の 50% に比してかなり低値であった。基礎疾患別の治療成績では前立腺術後感染症が 23.1% と低値を示すのは、腺腫摘除後の尿路粘膜の欠除した前立腺床の感染が治療に抵抗性を示すため、全国集計においても 29% と慢性尿路感染症では最も低い有効率となっている。

尿路感染症の治療効果に影響をおよぼす因子として、抗菌剤の尿中濃度や起因菌の MIC も大きな要因である。われわれは Pivmecillinam の経口投与後における Mecillinam の尿中濃度と細菌学的治療効果がよく一致することをすでに報告した<sup>3)</sup>。また Ticarcillin による感染症の治療では、臨床効果と起因菌の *in vitro* での感受性がよく一致するという報告もみられる<sup>4)</sup>。

慢性複雑性尿路感染症に T-1220 を用いて治療する時、12 時間ごとに 2g を点滴静注すれば、腎機能がクレアチニン・クリアランスで 30 ml/min 以上の中等度の障害までであれば、T-1220 の尿中最高濃度はクレアチニン・クリアランスよりも個体差による変動が大きく、この要因の 1 つとして水分利尿の関与<sup>5)</sup> が考えられる。

そして臨床効果を得るためには起因菌の *in vitro* での MIC を尿中最高濃度が上回ることが大切であろう。

副作用に関しては、複雑性尿路感染症は疾患の性質上すでになんらかの腎障害を有している場合が多く、われわれの症例においても投与前の BUN が正常範囲を超えるものが 17 例みられたが、T-1220 投与によりさらに上昇をきたす傾向はみられなかった。

## 結 語

- 1) 複雑性尿路感染症 37 例に T-1220 を 16～52 g, 経静脈的に投与した。
- 2) 著効、有効をあわせて 40.5% の有効率を得た。
- 3) 臨床効果は尿中最高濃度および起因菌の MIC とよく一致した。
- 4) T-1220 投与によると思われる副作用は認められなかった。

## 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
- 2) UTI 研究会, 第 24 回日本化学療法学会総会, 1976
- 3) 林 睦雄, 中野 博: 複雑性尿路感染症に対する Pivmecillinam の臨床使用経験. *Chemotherapy* 25: 289～297, 1977
- 4) RODRIGUEZ, V.; G. P. BODEY, N. HIROKOSHI, J. INAGAKI and K. B. McCREDIE: Ticarcillin therapy of infections. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 4: 427～431, 1973
- 5) 中野 博: 健康人における Pivmecillinam の経口投与時の 5% glucose 負荷による水分利尿の影響. *Chemotherapy* 投稿中

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF T-1220  
ON COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

HIROSHI ONO, HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA  
Department of Urology, School of Medicine, Hiroshima University  
(Director : Prof. HIROMI NIHIRA)

MASARU MIZOGUCHI  
Urological Clinic, Hiroshima Prefectural Hospital  
(Chief : Dr. MASARU MIZOGUCHI)

TSUNEO SHIRAISHI  
Urological Clinic, Matsuyama Red Cross Hospital  
(Chief : Dr. TSUNEO SHIRAISHI)

AKIRA MATSUKI  
Urological Clinic, Kure National Hospital  
(Chief : Dr. MASAOKI HIRAYAMA)

- 1) 37 patients with complicated urinary tract infections were treated with T-1220 by intravenous infusion.
- 2) T-1220 showed the excellent effect in 8 of 37 cases (21.6%), good effect in 7 (18.9%), being the effective cases in 15 (40.5%) clinically.
- 3) Clinical effectiveness were well correlated with MIC of the organisms and with urinary concentration of T-1220.
- 4) Any noticeable adverse reaction was not observed.