

T-1220 による尿路感染症の治療経験

熊沢浄一・中牟田誠一・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

(主任:百瀬俊郎教授)

尿路感染症に対する抗菌剤はすでに数多くのもが開発、市販化されている。しかし、いわゆる難治性尿路感染症は減少していない。この原因には宿主側の問題、たとえば尿流通過障害をきたす各種泌尿器科的基本疾患や全身抵抗力の低下なども考えられるが、尿路感染症の既存薬剤に対する耐性化、菌交代現象、菌交代症の発現などの細菌側の問題も大いに関与している。

すでに市販普遍化している各種抗菌剤に対し耐性を示す細菌に、感受性を有し、かつ副作用が少ない新抗菌剤が登場してくることは臨床家の立場からは極めて好ましいものである。

T-1220 は国産(富山化学工業)の新しい Ampicillin 誘導体であるが、既存の CBPC, SBPC よりも *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas* などに、よりすぐれた感受性を示し、経口ではほとんど吸収されないが、筋注、静注により速やかに吸収され尿中にはほとんど未変化のまま高濃度に排泄され安定性も高いと報告されている¹⁾。

われわれも本剤の提供をうけ、各種尿路感染症に投与してみたので、その臨床成績を報告する。

I. T-1220 について

T-1220 の構造は Fig. 1 のとおり、Ampicillin 誘導体であり、水に溶けやすい白色の結晶性粉末である。

II. 対象と方法

1976年3月より1976年11月までの九大泌尿器科外来、入院症例のうち各種尿路感染症を有する20症例に投与した。年齢は26歳より76歳までであり、投与日数は3~10日間であった。投与方法は急性単純性膀胱炎3例のうち1例は1日1回1g筋注、2例は1日1回2g筋注投与を行なった。慢性尿路感染症17例は朝3g点滴

静注し、夕1g筋注投与した1例、3g点滴静注をまず2日間行ない、次いで朝夕1g筋注を行なった1例、朝夕1g筋注を行なった1例、朝夕2g筋注を行なった4例、朝夕1g静注を行なった1例、朝夕2g静注を行なった6例、朝夕2g点滴静注を行なった3例であった(Table 1, 2)。

III. 成績

20例の結果は Table 1 に示しているが、まとめると Table 3 のごとく、急性単純性膀胱炎3例は著効2例、有効1例であり、有効率は100%、慢性尿路感染症17例は著効7例、有効1例、無効9例であり、有効率は47%であった。

尿分離菌の推移は Table 4 に示すごとく、*E. coli* 8株、*Proteus vulgaris* 1株、*Rettergerella* 1株はすべて消失したが、*Enterobacter* 1株、*Serratia* 3株、*Pseudomonas aeruginosa* 3株、*Acinetobacter* 1株は存続しており、*Klebsiella* は1株が消失、1株が存続していた。なお菌交代症は認めていない。

T-1220 の日本化学療法学会標準法による MIC 測定を行なったのは4株のみであったが、*E. coli* 2株は1.56, 0.4 µg/ml、*Proteus vulgaris* 1株は0.4 µg/ml、*Pseudomonas aeruginosa* 1株3.1 µg/mlであった。

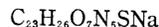
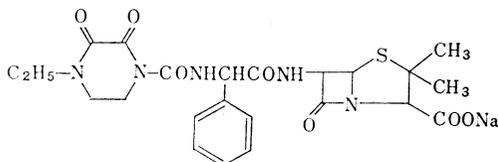
副作用は筋注5症例(症例1, 2, 3, 4, 12)が注射部局所痛を訴えたが、局所硬結は認めなかった。1例(症例19)は点滴静注ごとに頭痛を訴え、3日間で投与を中止したが、注射終了後頭痛は速やかに消失したので、特別な処置は行っていない。

血液一般(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数)、腎機能(BUN、クレアチニン)、血清電解質(Na, K, Cl, Ca)、肝機能(GOT, GPT、アルカリフォスファターゼ、ビリルビン総量)のすべてあるいはその一部の T-1220 投与による推移を観察しえたのは16例であった(Table 5)。

IV. 考 按

PC系薬剤は広域性スペクトラムを有する Ampicillin の登場により、臨床応用の範囲が著明に拡大された。さらに既存薬剤に感受性の低い *Pseudomonas aeruginosa* に対してもかなりの抗菌力を示す CBPC, SBPC の登場と、多くの薬品会社より市販されていることも関与して、PC

Fig. 1 Chemical structure of T-1220



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

Table 1 Summary of

No.	Case	Sex	Age	Diagnosis	Basic disease	T-1220 treatment duration		Before
						g/day	(Day)	
1	K	F	28	Acute cystitis	—	2×1 i. m.	3	<i>E. coli</i>
2	T	F	34	"	—	"	"	"
3	M	F	28	"	—	1×1 i. m.	"	"
4	H	F	58	Chronic cystitis	(malacoplakia)	2×2 i. m.	6	"
5	H	M	68	"	Prostatic hyperplasia	2×2 d. i.	5	"
6	R	M	64	"	"	1×2 i. v.	"	<i>Proteus vulg.</i>
7	A	M	75	"	"	2×2 i. v.	"	<i>E. coli</i>
8	N	M	76	"	"	"	4	<i>Enterobacter</i>
9	S	M	63	"	"	"	5	<i>Pseud. aer.</i>
10	M	M	56	"	Prostatismus	2×2 i. m.	3	<i>Serratia</i>
11	O	M	63	"	Bladder tumor	1×2 i. m.	5	<i>E. coli</i>
12	T	M	70	"	Post-op. of Prostatic hyperplasia	2×2 i. m.	"	<i>Pseud. aer.</i>
13	O	M	63	"	"	3×1 d. i. 1×2 i. m.	2 } 8 } 10	<i>Rettgerella</i>
14	I	F	26	Chronic pyelonephritis	lt. Ureter stone	2×2 i. v.	5	<i>Serratia</i>
15	K	M	29	"	bil. Kidney stones	"	"	<i>Klebsiella</i>
16	S	F	28	"	rt. VUR	2×2 i. m.	"	<i>E. coli</i>
17	U	M	73	Chronic pyelonephritis Chronic cystitis	rt. VUR Bladder tumor	2×2 i. v.	"	<i>Acinetobacter</i>
18	U	F	33	Chronic pyelonephritis	Post-op. bil. VUR	3×1 d. i. 1×1 i. m.	} 6	<i>Serratia</i>
19	M	F	43	"	"	2×2 d. i.	3	<i>Pseud. aer.</i>
20	N	F	49	"	Post-op. of rt. Kidney cyst.	"	7	<i>Klebsiella</i>

i. m. : intramuscular i. v. : intravenous d. i. : drip infusion

MIC : Inoculum size 10⁸/ml

clinical investigation

Isolated organism					Finding of urine		Subjective symptoms	Clinical effect	Side effect
sensitivity		After	sensitivity		After	Before			
T-1220 (MIC)	CBPC (Disc)		T-1220 (MIC)	CBPC (Disc)					
		—			++	—	Disappeared	Excellent	Local pain
		—			++	—	//	//	//
		—			++	+	Unchanged	Good	//
1.56	++	—			++	—	Disappeared	Excellent	//
0.4	++	—			++	—	//	//	—
0.4	++	—			+	—	//	//	—
	++	—			++	+	Improved	Good	—
		<i>Enterobacter</i>			++	++	Unchanged	Poor	—
	—	<i>Pseud. aer.</i>		—	++	++	Disappeared	//	—
	—	<i>Serratia</i>		—	++	++	Unchanged	//	—
	++	—			++	—	Disappeared	Excellent	—
3.1	++	<i>Pseud. aer.</i>		+	++	+	Improved	Poor	Local pain
	—	—			++	—	Disappeared	Excellent	—
	—	<i>Serratia</i>		—	++	++	Unchanged	Poor	—
	—	<i>Klebsiella</i>		—	++	++	//	//	—
		—			+	—	Disappeared	Excellent	—
	—	<i>Acinetobacter</i>		—	++	++	Unchanged	Poor	—
		<i>Serratia</i>			++	++	//	//	—
	—	<i>Pseud. aer.</i>		—	++	++	//	//	Headache
		—			++	—	Disappeared	Excellent	—

Table 2 T-1220 dosis per day

Simple acute cystitis	No. of cases
1 g i. m. × 1/day	1
2 g i. m. × 1/day	2
Chronic urinary tract infection	
3 g d. i. (a. m.) } 1 g i. m. (p. m.) }	1
3 g d. i. → 1 g i. m. × 2/day	1
1 g i. m. × 2/day	1
2 g i. m. × 2/day	4
1 g i. v. × 2/day	1
2 g i. v. × 2/day	6
2 g d. i. × 2/day	2

系薬剤の使用頻度は増加してきている。

PC 系薬剤はアレルギー反応を除くと、比較的副作用が少なく、吸収、排泄がよいことが共通した利点となっている。われわれも臨床経験より PC 系薬剤については同様の成績をえておりすでに報告してきた²⁾⁻⁸⁾。

T-1220 も Ampicillin の誘導体であるが、*Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas* などの尿路より高頻度に分離されるグラム陰性桿菌に対し CBPC や SBPC よりも高い感受性を示すことが報告されている⁹⁾。

今回の症例では急性単純性膀胱炎は3例とも1日1回の筋注3日間連用で、よく奏効していた。血中濃度や尿中濃度の点からは1日1回の筋注では不十分と思われるが、急性単純性尿路感染症とくに膀胱炎においては自然治癒力も関与するので、このような投与方法も行なっていたわけである。

しかしわれわれが実際臨床的に困惑しているのは、いわゆる慢性の複雑性尿路感染症である。今回も前立腺肥大症とその術後、前立腺症、膀胱腫瘍、腎尿管結石、膀胱尿管逆流現象 (VUR) とその術後、腎のう胞術後などの泌尿器科的疾患を合併した複雑な症例に T-1220 を投与してみた。このような慢性複雑性尿路感染症治療に使用する抗菌剤としては腎集中性が高く、かつ腎毒性が少なく、副作用ができるだけ少なく、慢性複雑性尿路感染症尿中より多く分離される細菌に抗菌力がすぐれたものが望ましいことになる。理論的には T-1220 はこの条件をかなり満足したものと言いうる。慢性尿路感染症 17 例中著効 7 例、有効 1 例、無効 9 例であったが、*Rettgerella* (症例 13), *Klebsiella* (症例 20) 感染例も細菌消失し、著効を呈しており、たしかに本剤の有用性をうかがわしめた。しかし *Pseudomonas aeruginosa* (症例 9, 12, 19),

Table 3 Clinical results of T-1220

Diagnosis	Excellent	Good	Poor	Total
Simple acute cystitis	2	1		3
Chronic U. T. I.	7	1	9	17
Total	9	2	9	20

Table 4 Bacteriological results of T-1220

Organism	Disappeared	Persisted	Colonized	Total
<i>E. coli</i>	8			8
<i>Klebsiella</i>	1	1		2
<i>Proteus vulg.</i>	1			1
<i>Rettgerella</i>	1			1
<i>Enterobacter</i>		1		1
<i>Serratia</i>		3		3
<i>Pseud. aer.</i>		3		3
<i>Acinetobacter</i>		1		1
Total	11	9		20

Serratia (症例 10, 14, 18) 感染例は細菌消失しておらず、無効と判定されている。T-1220 の MIC と臨床効果の関係が検討できたのはわずか 4 例であったが、低い MIC を示した *E. coli*, *Proteus vulgaris* (症例 4, 5, 6) 感染例は細菌消失し、臨床効果著効であったが、 $3.1 \mu\text{g/ml}$ と同様に低い MIC を示す *Pseudomonas aeruginosa* (症例 12) 感染例は *Pseudomonas aeruginosa* が存続し、臨床効果無効であった。T-1220 投与後の *Pseudomonas aeruginosa* についての MIC を測定していないが、参考のために検査した CBPC に対する感受性はディスク (3 濃度, 栄研) 法では + であった。本例は前立腺肥大症術後 2 週目の症例で *Pseudomonas aeruginosa* は T-1220 投与により $10^5/\text{ml}$ より $10^4/\text{ml}$ に減少したのみであった。このように前立腺術後の尿路感染症には難治性のものが認められるが病巣内への薬剤到達に問題があるものと思われる。

副作用は筋注 5 症例に注射部局所痛を認めたが投与を中止するほどではなかった。頭痛を訴えたため点滴静注を 3 日間で中止した症例を 1 例認めたが、投与中止後頭痛は自然消褪した。

臨床検査値の推移を検討した症例では、感染所見としての白血球数の高値を数例に認めたが、それ以外は著明な異常値の変動を示したものはなかった。

ま と め

1) 九州大学泌尿器科の外来・入院患者で尿路感染症と診断された 20 例に T-1220 を投与した。

Table 5 Laboratory findings of patients treated by T-1220 * Case No. 1~3, 10 : not examined

Case No.	Time	RBC 10 ⁴ / mm ³	Hb g/dl	Ht %	WBC /mm ³	Plate let 10 ⁴ / mm ³	BUN mg/dl	S-Creat- inine mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	GOT u	GPT u	Al-P IU	Total Bili- rubin mg/dl
* 4	Before	437	12.9	39.8	5,100	15.0	10	0.6	145	4.1	105	9.8	20	18	80	0.6
	After	431	12.5	38.0	5,000	22.8	10	0.6	144	4.6	104	10.2	20	20	80	0.3
5	Before	408	14.2	42.1	4,700	12.9	16	1.2	143	4.0	104	9.6	25	12	45	0.8
	After	403	13.4	40.1	6,500	/	18	1.0	142	4.5	101	9.5	35	36	47	0.6
6	Before	434	13.2	40.1	5,500	18.5	18	1.2	141	4.3	101	10.0	35	30	60	0.7
	After	419	12.7	38.4	5,200	/	12	1.0	142	4.3	100	10.1	35	25	60	0.5
7	Before						20	1.0					50	40	70	
	After						14	0.8					50	40	70	
8	Before	408	14.2	41.5	4,900	10.1	14	0.8					23	20	70	
	After	440	15.2	44.6	7,300	16.6	18	0.6					30	17	75	
9	Before	353	10.5	40.7	5,900	24.6	14	1.0				9.2	30	30	60	0.5
	After	344	10.5	31.4	6,300	/	8	0.9				8.8	30	32	65	0.4
11	Before	455	14.8	43.9	6,700		12	1.4	144	5.3	107	8.0				
	After	454	14.5	43.5	5,900		11	1.2	141	5.1	104	9.6				
12	Before	415	13.0	37.3	9,700		16	0.6	144	3.7	101	9.0	32	14	62	1.0
	After	502	15.5	45.3	5,900		11	0.9	142	4.0	97	8.9	38	25	70	0.8
13	Before	344	10.4	29.4	9,500	12.0	18	0.9				9.7	30	25	60	0.6
	After	366	12.0	35.4	7,000	16.2	12	0.8				9.3	25	25	50	0.5
14	Before	348	10.7	31.9	7,700	22.9	18	0.6				8.8	35	30	48	0.4
	After	351	10.6	31.3	4,400	24.4	13	0.6				9.1	22	18	55	0.3
15	Before	500	14.5	42	10,700	16.8	13	1.0					22	37	70	
	After	486	13.8	43	9,800	/	18	1.0					23	40	62	
16	Before	399	12.5	36.8	4,300		13	0.6				9.3			42	0.6
	After	421	13.0	38.6	5,700		12	0.9				9.4			40	0.9
17	Before	382	12.5	38.0	6,500	17.8	22	1.2	146	4.4	106	9.1	26	14	70	0.8
	After	373	12.2	36.5	6,500	/	19	1.0	142	4.7	102	9.4	18	10	60	0.4
18	Before	365	11.1	32.3	4,400	12.5	21	0.8				9.8	25	13	52	0.9
	After	344	10.3	31.1	7,200	12.5	21	0.7				9.2	23	15	40	0.4
19	Before	372	11.7	34.8	5,000											
	After	337	10.3	31.7	5,000											
20	Before	406	13.2	39.1	4,000	21.5	16	0.8	144	4.3	103	10.2	20	20	55	0.4
	After	368	11.0	33.4	4,800	/	11	0.6	138	3.7	97	9.2	23	33	58	0.3

2) 投与期間は3~10日間であり急性単純性膀胱炎には1日1回1g1例, 1日1回2g2例に3日間連続筋注投与した。慢性尿路感染症には1例に朝3g点滴静注夕1g筋注, 1例に3g点滴静注2日間施行後朝1g筋注, 1例に朝夕1g筋注, 4例に朝夕2g筋注, 1例に朝夕1g静注, 6例に朝夕2g静注, 3例に朝夕2g点滴静注投与を行なった。

3) 著効9例, 有効2例, 無効9例, 有効率55%であった。

4) 急性単純性膀胱炎3例は著効2例, 有効1例, 有効率100%であり, 慢性尿路感染症17例は著効7例, 有効1例, 無効9例, 有効率47%であった。

5) 細菌学的には20株中11株が消失しており, 消失率55%であったが, 消失した11株中8株は *E. coli* であり, 他の3株は *Klebsiella*, *Proteus vulgaris*, *Retterella* 各1株であった。

6) 副作用は5例に筋注射部の局所疼痛を, 1例に点滴静注時の頭痛を認めた。

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) 熊沢浄一, 百瀬俊郎: 複雑性尿路感染症に対する Sulfobenzylpenicillin の使用経験。Chemotherapy 19: 1053~1055, 1971
- 3) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎: 筋注用懸濁 Ampicillin (HI-63) の尿路感染症に対する使用経験。Jap. J. Antibiotics 26: 290~293, 1973
- 4) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎: 尿路感染症に対する Amoxycillin の使用経験。Chemotherapy 21: 1711~1715, 1973
- 5) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 原三信, 原孝彦, 南里和成, 王丸鴻一, 日高正昭, 永芳弘之, 喜田浩, 清原宏彦: Pivampicillin による尿路感染症の治療成績。Chemotherapy 22: 629~634, 1974
- 6) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎: Indanyl carbenicillin (I-CBPC) による尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 23: 777~782, 1975
- 7) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 伊藤秀明, 稗田定, 百瀬俊郎: Carfecillin による尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 23: 2469~2473, 1975
- 8) 熊沢浄一ほか九州大学泌尿器科研究グループ: 尿路感染症に対する Talampicillin Hydrochloride (TAPC) の臨床効果—二重盲検比較試験—。感染症学雑誌 49: 440~457, 1975

CLINICAL EXPERIENCE OF T-1220 IN URINARY TRACT INFECTIONS

JOICHI KUMAZAWA, SEICHI NAKAMUTA and SHUNRO MOMOSE
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
(Director : Prof. SHUNRO MOMOSE)

1) T-1220 was administered to 20 cases diagnosed as urinary tract infection among out-patients and in-patients of Dept. of Urology, Kyushu University.

2) The period of the administration was between 3 to 10 days. In acute simple cystitis to 1 case 1 g once a day and to 2 cases 2 g once a day for 3 days were muscularly injected successively.

In chronic urinary tract infections to 1 case 3 g of drip intravenous infusion in the morning and 1 g of intramuscular injection in the evening, to 1 case 3 g of drip intravenous infusion for 2 days and thereafter 1 g of intramuscular injection in the morning, to 1 case 1 g of intramuscular injection in the morning and evening, to 4 cases 2 g of intramuscular injection in the morning and evening, to 1 case 1 g of intravenous injection in the morning and evening to 6 cases 2 g of intravenous injection in the morning and evening and to 3 cases 2 g of drip intravenous infusion in the morning and evening were carried out.

3) 9 remarkably effective cases, 2 effective cases and 9 ineffective cases were observed. The effective rate was 55%.

4) In 3 cases of acute simple cystitis 2 remarkably effective cases and 1 effective case were observed, indicating the effective rate of 100%. In 17 cases of chronic urinary tract infections 7 remarkably effective cases, 1 effective case and 9 ineffective cases were observed, indicating the effective rate of 47%.

5) Bacteriologically 11 strains among 20 strains disappeared, indicating the disappearing rate of 55%. Among the disappeared 11 strains, 8 strains were *E. coli* and the other 3 strains were each 1 strain of *Klebsiella*, *Proteus vulgaris* and *Retterella*.

6) As side effect 5 cases complaining of local pain in the region muscularly injected and a case complaining of headache at the drip intravenous infusion were observed.