

複雑性尿路感染症における T-1982 の臨床的検討

藤村宣夫・横関秀明・田中敏博

湯浅健司・黒川一男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

科研化学株式会社より新規セファマイシン系抗生物質 T-1982 の提供を受け、複雑性尿路感染症 20例に使用した。

投与方法は 1 日 1g または 2g を朝夕 2 回に分け点滴静注し、投与日数は 5 日間とした。

総合臨床効果は、20 例中、著効 5 例、有効 10 例、無効 5 例で有効率は 75% であった。

細菌学的効果は 26 株中、陰性化 21 株 (81%)、存続 5 株 (19%) で本剤投与後に新たに出現した菌は、*Pseudomonas maltophilia*, *Streptococcus faecalis* の各 1 株であった。

副作用は 1 例に S-GPT, 2 例に S-GOT, S-GPT の上昇がみられた。

以上、複雑性尿路感染症に T-1982 を使用した結果、本剤の有効性、安全性、有用性が確認された。

T-1982 は富山化学工業 (株) および科研化学 (株) で共同開発中の新規セファマイシン系抗生物質で、グラム陽性菌およびグラム陰性桿菌に対して広範囲の抗菌スペクトラムを有し、 β -lactamase に強い抵抗性を示し、*Enterobacter* sp., *Serratia marcescens*, *Proteus* sp., *Bacteroides* には従来のセフェム系抗生物質よりすぐれた抗菌力を示す¹⁾ため、近年、院内感染の起炎菌としてしばしば分離される *S. marcescens* による複雑性尿路感染症に対して、本剤の有用性が期待される。

そこでわれわれは、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症患者に本剤を使用し、有用性と安全性の検討を行なった。

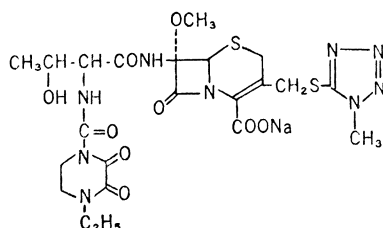
T-1982 の化学構造式は Fig. 1 のとおりである。

I. 投与対象と投与方法

昭和 56 年 4 月より同年 12 月まで徳島大学医学部附属病院泌尿器科入院患者のうち、尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者 20 例を対象とした。

疾患の内訳は、慢性腎盂腎炎 10 例、慢性膀胱炎 8 例、前立腺床炎 2 例であり、性別は男子 14 例、女子 6 例で、年齢は 31 歳から 76 歳 (平均 57 歳) までであった。

Fig. 1 Chemical structure of T-1982



投与方法は、9 例には 1 回 0.5g を朝夕 2 回 (1 日 1g 投与群), 11 例には 1 回 1g を朝夕 2 回 (1 日 2g 投与群) 点滴静注し、投与期間は 5 日間とした。

II. 臨床効果判定

総合臨床効果は UTI 薬効評価基準 (第二版) に準じて判定した²⁾。

III. 成績

慢性複雑性腎盂腎炎 (Table 1): 10 例中、著効 2 例、有効 6 例、無効 2 例で有効率は 80% であった。

基礎疾患は術前 2 例 (膀胱腫瘍、腎腎症)、術後 8 例 (膀胱腫瘍 3 例、前立腺肥大症、尿道狭窄、尿管腔瘻、腎嚢腫、腎結石) で、このうち、留置カテーテル例が 7 例 (1 群: 3 例, 5 群: 4 例) みられたが、著効 1 例、有効 5 例、無効 1 例で有効率は 85.7% であった。

慢性複雑性下部尿路感染症 (Table 2): 10 例 (慢性膀胱炎 8 例、前立腺床炎 2 例) 中、著効 3 例、有効 4 例、無効 3 例で、有効率は 70% であった。

基礎疾患は術前 5 例 (前立腺肥大症 2 例、神経因性膀胱 2 例、膀胱腫瘍 1 例)、術後 5 例 (前立腺肥大症 3 例、膀胱結石、尿道瘻各 1 例) であった。

以上、全体では 20 例中、著効 5 例、有効 10 例、無効 5 例で有効率は 75% であった (Table 3)。

UTI 薬効評価基準による疾患病態群別の有効率は単独感染群では 14 例中 11 例で 78.6%, 混合感染群では 6 例中 4 例で 67% であった (Table 4)。

また、投与量別の有効率は、1 日 1g 投与群 9 例中、著効 2 例、有効 3 例、無効 4 例で 55.6%, 1 日 2g 投与群 11 例中、著効 3 例、有効 7 例、無効 1 例で 90.9% であった (Table 5)。

Table 1 Clinical summary of complicated pyelonephritis

Case No.	Age Sex	Underlying disease	Dosage g×time /day Duration Route	Organisms	WBC in urine	Symp-toms	Clinical effect	Side effect	Chemotherapy before treatment of T-1982	UTI group
1	45 F	Nephroptosis and hydronephrosis	0.5×2 5 days D. I.	<i>E. coli</i> 10 ⁵ —	40~50 0~1	Fever + —	Excellent	GOT ↑ GPT ↑	—	3
2	53 F	After bi-ureterovesicostomy UV fistula	1×2 5 days D. I.	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ <i>E. aerogenes</i> —	50~60 0~1	Fever + —	Excellent	—	PIPC 6 g/day	5
3	43 F	After L-ureterostomy for vesical tumor	1×2 5 days D. I.	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶ —	≥100 5~9	Fever + —	Moderate	—	CBPC 4 g/day	1
4	74 M	After prostatectomy	1×2 5 days D. I.	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶ <i>Flavobacterium</i> 10 ⁴ —	≥100 10~20	Fever + —	Moderate	—	CET 4 g/day	5
5	66 M	After total cystectomy and ileal conduit for vesical tumor	1×2 5 days D. I.	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ <i>P. mirabilis</i> 10 ⁴ —	≥100 15~20	Fever + —	Moderate	—	ABPC 4 g/day	6
6	32 M	After urethral-plastic for urethral-stenosis	1×2 5 days D. I.	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ <i>S. faecalis</i> 10 ⁴ —	50~60 5~8	Fever + —	Moderate	GPT ↑	CEZ 4 g/day	5
7	64 M	After TUR for vesical tumor	0.5×2 5 days D. I.	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴ —	≥100 5~9	Fever + —	Moderate	—	—	1
8	75 M	Vesical tumor	1×2 5 days D. I.	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ <i>P. maltophilia</i> 10 ⁸ <i>S. faecalis</i> 10 ⁸	≥100 20~25	Fever + —	Moderate	—	CEC 4 g/day	1
9	55 F	After resection of renal cyst	1×2 5 days D. I.	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	50~60 80~100	Fever + +	Poor	—	SBPC 10 g/day	3
10	31 M	After nephrolithotomy	0.5×2 5 days D. I.	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶ <i>S. epidermidis</i> 10 ⁴ <i>S. marcescens</i> 10 ⁶	≥100 ≥100	/	Poor	—	SBPC 6 g/day	5

Before treatment
After treatment

IV. 細菌学的効果

T-1982 投与前に20例から分離された全26株中、陰性化21株（81%）、存続5株であった。
菌種別では、*S. marcescens* が10株と最も多く、陰性化

8株（80%）、存続2株であった。
ついで、*Enterobacter* sp. は3株中、陰性化2株、存続1株で、*Pseudomonas aeruginosa* は3株中、2株が存続した。

Table 2 Clinical summary of complicated lower UTI

Case No.	Age Sex	Underlying disease	Dosage g×time /day Duration Route	Organisms	WBC in urine	Symptoms	Clinical effect	Side effect	Chemotherapy before treatment of T-1982	UTI group
11	69 M	Prostatic hypertrophy	1×2 5 days D. I.	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁶ —	>100 0~2	Mict. pain + —	Excellent	—	—	4
12	69 M	After vesico-lithotripsy	1×2 5 days D. I.	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ —	50~60 2~4	Pollakiuria + —	Excellent	—	CEX 1 g/day	4
13	69 M	After prostatectomy	0.5×2 5 days D. I.	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶ —	30~40 0~1	/	Excellent	—	CEX 1 g/day	1
14	32 M	After urethral plastic for urethral fistula	0.5×2 5 days D. I.	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ —	>100 10~15	Mict. pain + —	Moderate	—	CMZ 4 g/day	4
15	52 F	Neurogenic bladder Residual urine 45 ml	1×2 5 days D. I.	<i>E. cloacae</i> 10 ⁵ —	20~29 5~6	Mict. pain + —	Moderate	—	SBPC 4 g/day	4
16	62 M	Prostatic hypertrophy	1×2 5 days D. I.	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ —	40~50 5~9	Mict. pain + —	Moderate	—	—	4
17	39 F	Neurogenic bladder Residual urine 50 ml	0.5×2 5 days D. I.	<i>E. aerogenes</i> 10 ⁵ <i>E. aerogenes</i> 10 ³	>100 30~50	Mict. pain + —	Poor	—	CEX 1.5 g/day	4
18	62 M	Vesical tumor	0.5×2 5 days D. I.	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ <i>S. faecalis</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	>100 80~100	Mict. pain + —	Poor	—	—	6
19	72 M	After prostatectomy	0.5×2 5 days D. I.	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶ —	30~40 8~9	Mict. pain + —	Moderate	—	PPA 1.5 g/day	2
20	76 M	After prostatectomy	0.5×2 5 days D. I.	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ <i>S. marcescens</i> 10 ⁴	>100 >100	Mict. pain + +	Poor	GOT ↑ GPT ↑	AMPC 1.5 g/day	2

また、*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* の各 2 株, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *E. coli*, *Flavobacterium* の各 1 株はいずれも陰性化した。

なお、T-1982 投与後に新たに出現した菌は *S. faecalis*, *P. maltophilia* の各 1 株であった (Table 6)。

V. 副作用

副作用では 1 例 (症例 6) に S-GPT の上昇, 2 例 (症

例 1, 20) に S-GOT, S-GPT の上昇がみられ、本剤の影響と考えられたが、症例 1, 6 は投与終了後 7 日目には正常値に復し、症例 20 は 14 日目に投与前値までに回復した。

また、RBC, WBC, Al-P, BUN, Creatinine については本剤の影響と思われる異常変動はみられなかった (Table 7)。

Table 3 Overall clinical efficacy of T-1982 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5	8	1	14 (70%)
Decreased				0 (0%)
Replaced		1		1 (5%)
Unchanged			5	5 (25%)
Efficacy on pyuria	5 (25%)	9 (45%)	6 (30%)	Case total 20
Excellent	5 (25%)		Overall effectiveness rate 15/20 (75%)	
Moderate	10			
Poor	5			

Table 4 Overall clinical efficacy of T-1982 classified by type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1-G. Catheter indwelt	4	1	3		100 %
	2-G. Post prostatectomy	2		1	1	50 %
	3-G. Upper UTI	2	1		1	50 %
	4-G. Lower UTI	6	2	3	1	83 %
	Subtotal	14	4	7	3	78.6%
Polymicrobial infection	5-G. Catheter indwelt	4	1	2	1	75 %
	6-G. No Catheter indwelt	2		1	1	50 %
	Subtotal	6	1	3	2	66.7%
Total		20	5	10	5	75.0%

Table 5 Clinical efficacy of T-1982 classified by dosage

	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Clinical effectiveness rate
1 g/day	9	2	3	4	55.6%
2 g/day	11	3	7	1	90.9%
Total	20	5	10	5	75.0%

VI. 考 察

*S. marcescens*に対して比較的良好な抗菌力を有するセファマイシン系抗生物質が登場し、泌尿器科領域の尿路感染症にも繁用されているにもかかわらず、複雑性尿路感染症から分離される菌種は依然として *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, indole positive *Proteus*, *Enterobacter* sp. などが優位を占めている。

本剤は *E. coli*, *K. pneumoniae*, indole positive *Proteus*, *Enterobacter* sp., *Citrobacter freundii*, *S. marcescens* など

のグラム陰性桿菌には既存のセファマイシン系抗生物質のCMZ, CFXより数段すぐれた抗菌力を示すことから、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に、その有用性が大いに期待されていた。

総合臨床効果は20例中、著効5例(25%)、有効10例(50%)、無効5例(25%)で75%の高い有効率が得られ、期待どおりの成績であった。

投与量別の有効率は、1日1g投与群は55.6%、1日2g投与群は90.9%で両群間に明らかな差がみられ、本

Table 6 Bacteriological response

	Eradicated(%)	Persisted	Strain appearing after treatment
<i>S. marcescens</i>	8(80%)	2	1
<i>Enterobacter</i> sp.	2(67%)	1	
<i>P. aeruginosa</i>	1(33%)	2	
<i>K. pneumoniae</i>	2(100%)		
<i>S. faecalis</i>	2(100%)		
<i>S. epidermidis</i>	2(100%)		
<i>P. mirabilis</i>	1(100%)		
<i>P. vulgaris</i>	1(100%)		
<i>E. coli</i>	1(100%)		
<i>Flavobacterium</i>	1(100%)		
<i>P. maltophilia</i>			1
Total	21(81%)	5	2

Table 7 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^2$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		s-GOT (K.U.)		s-GPT (K.U.)		Al-P (K.A.U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	380	351	11,900	5,900	35	61	40	64	7.8	7.3	6	5	0.5	0.7
2	327	264	6,600	6,000	22	24	73	36	13.0	14.7	12	5	0.7	0.6
3	297	353	6,400	7,800	116	53	81	62	9.1	8.0	17	11	1.0	0.7
4	381	363	4,400	6,000	22	31	16	26	6.1	7.8	8	7	0.5	0.5
5	397	354	6,400	7,600	46	43	21	22	8.1	7.0	18	16	1.0	0.8
6	455	427	25,400	10,200	16	25	41	61	7.9	6.2	21	13	1.3	0.9
7	478	436	10,800	6,600	20	23	15	27	8.8	8.1	7	5	1.1	1.0
8	286	331	13,600	14,600	116	86	135	126	19.8	38.5	23	24	2.1	3.3
9	344	362	16,500	8,100	11	24	13	26	10.6	13.3	11	15	0.9	0.8
10	471	475	6,300	5,500	14	10	8	14	10.8	12.6	12	10	1.0	1.0
11	396	402	7,200	9,100	18	20	16	19	6.2	5.9	13	12	0.9	1.0
12	452	466	9,100	5,100	24	30	34	31	6.9	6.2	7	13	0.7	0.8
13	460	466	5,200	5,100	25	30	14	31	6.4	6.2	12	13	0.8	0.8
14	435	437	5,400	6,200	11	20	38	30	7.0	8.0	18	12	1.1	1.0
15	463	459	8,600	7,200	28	29	22	16	6.3	6.4	11	13	0.8	0.7
16	403	411	6,000	5,400	32	30	21	19	8.2	9.6	16	14	0.9	1.0
17	343	350	9,200	8,100	32	21	25	30	6.1	4.9	19	16	1.2	1.3
18	386	353	6,300	7,900	23	19	21	22	9.1	10.3	13	11	0.7	0.7
19	396	382	6,900	8,200	26	32	30	38	6.2	8.1	20	16	1.2	0.8
20	366	374	9,800	7,900	73	111	95	140	9.2	11.7	13	12	0.9	0.9

B : Before treatment, A : After treatment

剤の dose response を示唆する成績であった。

また、化学療法剤の薬効に大きな影響を及ぼす留置カテーテルを施された症例についてみると、本治験20例中、8例が留置患者（1群：4例、5群：4例）であっ

たが、著効2例、有効5例、無効1例で87.5%の有効率が得られた。ついで、留置患者8例からの分離菌についてみると、*S. marcescens*が6株と多く、そのうち5株が陰性化しており、その他でも *Enterobacter aerogenes*, *Fla-*

vobacterium, *K. pneumoniae*, *S. faecalis*, *S. epidermidis* の各1株はすべて陰性化していた。この結果は本剤のすぐれた抗菌力と切れ味の良さを示すものであり、カテーテル留置患者から *S. marcescens* が高頻度に分離されるという事実からかんがみて、*S. marcescens* や *Enterobacter* sp. などにすぐれた抗菌力を有する本剤は留置カテーテルを伴った複雑性尿路感染症に対して強力な武器となり得ると考えられる。

細菌学的効果は20例から本剤使用前に11菌種、26株が分離され、21株(81%)が除菌され、なかでも *S. marcescens* は10株中、8株(80%)が陰性化したことは注目に値する。

また、投与量別除菌率は1g 投与群は11株中、7株(63.6%)、2g 投与群は15株中、14株(93.3%)であったが、*S. marcescens* では1g 投与群では4株中、2株が

陰性化し、2g 投与群では5株全てが陰性化しており、以上の結果から考えると、留置カテーテル症例には1日2gの投与が必要であると思われる。

副作用については、1例に S-GPT, 2例に S-GOT, S-GPT の一過性の上昇がみられたが、いずれも1~2週間後には投与前値に回復した。

以上、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に T-1982 を使用し、本剤の有効性、安全性、有用性を確認することができた。

文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム I, T-1982抄録集, 1981
- 2) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第2版). Chemotherapy 28: 321~341, 1980

EVALUATION OF T-1982 IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

NOBUO FUJIMURA, HIDEAKI YOKOZEKI, TOSHIHIRO TANAKA,
KENJI YUASA and KAZUO KUROKAWA
Department of Urology, School of Medicine,
Tokushima University

- 1) Twenty patients suffering from complicated urinary tract infection (10 upper U.T.I. and 10 lower U.T.I.) were treated with T-1982.
- 2) T-1982 was administrated 1 g or 2 g daily twice a day by drip infusion for 5 days.
- 3) The results were excellent in 5 cases, moderate in 10 cases and poor in 5 cases. The effective-rate was 75%.
- 4) Bacteriologically, 21 out of 26 strains disappeared, the rate of disappearance being 81%.
- 5) As side-effects, temporal elevation of s-GPT in 1 case and s-GOT, s-GPT in 2 cases were observed in this study.