

## 複雑性尿路感染症に対する T-2588 と Cefadroxil の比較検討

河 田 幸 道

福井医科大学泌尿器科学教室

熊 本 悦 明

札幌医科大学泌尿器科学教室

西 本 正・土 田 正 義

秋田大学医学部泌尿器科学教室

北 川 龍 一

順天堂大学医学部泌尿器科学教室

町 田 豊 平

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

岸 洋 一・新 島 端 夫

東京大学医学部泌尿器科学教室

斎 藤 功

東京共済病院泌尿器科

岡 田 敬 司・河 村 信 夫・大 越 正 秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

鈴 木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

阿 曾 佳 郎

浜松医科大学泌尿器科学教室

坂 義 人・西 浦 常 雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

中 村 武 夫

富山県立中央病院泌尿器科

酒 井 晃

富山赤十字病院泌尿器科

神 田 静 人

富山市民病院泌尿器科

菅 田 敏 明・久 住 治 男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

名 出 頼 男

藤田学園保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

多 田 茂

三重大学医学部泌尿器科学教室

吉 田 修

京都大学医学部泌尿器科学教室

守 殿 貞 夫・石 神 襄 次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大 森 弘 之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

仁 平 寛 巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

黒 川 一 男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

熊 澤 浄 一

九州大学医学部泌尿器科学教室

江 藤 耕 作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

斎 藤 泰

長崎大学医学部泌尿器科学教室

大 井 好 忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

渡 辺 邦 友・上 野 一 恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

田 中 恒 男

東京大学(医学部)

(昭和 61 年 4 月 11 日受付)

新しく開発された経口セフェム剤 T-2588 の、複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、cefadroxil を対照とした二重盲検比較を行なった。

T-2588 は 1 回 100 mg, cefadroxil は 1 回 250 mg をいずれも 1 日 3 回、5 日または 7 日間経口投与した後、UTI 薬効評価基準に従って臨床効果を判定したが、両群の背景因子には差を認めなかった。

総合有効率は T-2588 投与群の 153 例中 63.4%, cefadroxil 投与群の 140 例では 59.3% であり、両群間に差を認めず、また UTI 疾患病態群毎に層別比較した場合にも、いずれの病態群においても差を認めなかった。細菌消失率も T-2588 投与群で 215 株中 76.7%, cefadroxil 投与群で 201 株中 75.6% と差を認めなかったが、両群ともに *Pseudomonas aeruginosa* の消失率は低率であった。投与後出現菌としては、T-2588 投与群におけるグラム陰性桿菌の出現頻度が低かった。

副作用は両群に各 4 例認められたが、その発現頻度に関して差を認めず、また臨床検査の異常値発現頻度にも差を認めなかったことから、T-2588 は cefadroxil と同様に安全な薬剤と考えられた。薬効と副作用とを勘案して治療担当医が判定した有用性についても、両群間に差はみられなかった。

これらの成績から、T-2588 の 1 日 300 mg 投与は、cefadroxil の 1 日 750 mg 投与と同様に、

*P. aeruginosa* 以外の細菌による複雑性尿路感染症の治療に際して有用と判断された。

T-2588 は富山化学工業総合研究所で開発された新しいエステル型の経口セフェム剤で、内服後腸管から吸収され、腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、T-2525 となって抗菌力を発揮する。その構造式は Fig. 1 に示したが、T-2525 は従来の経口セフェム剤と異なり、インドール陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* などにも抗菌活性を示す点が特徴とされる<sup>1)</sup>。

T-2588 は主として尿中に排泄され、8時間までに約30%がT-2525として尿中に排泄される<sup>2)</sup>。

これらのことからT-2588は、複雑性尿路感染症に対してその有効性が期待され、事実open trialにおける全国集計成績でも、UTI薬効評価基準の条件に合致した複雑性尿路感染症382例中、著効と有効を合わせた有効率は66.5%と報告されている<sup>3)</sup>。

そこでT-2588の複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、cefadroxil (CDX) を対照とした二重盲検法による比較検討を行なった。

## I. 対象および検討方法

### 1. 対象疾患および患者条件

尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症を対象疾患とし、UTI薬効評価基準<sup>4,5)</sup>に従い、5コ/hpf以上の膿尿と $10^4$ コ/ml以上の細菌尿を有する16歳以上の症例であることを患者条件とした。これらの症例は全国52

施設の泌尿器科を、昭和60年1月から同年6月までの間に受診した症例である。

### 2. 供用薬剤

検討薬剤として1錠中にT-2588を100mg含有する錠剤を、また対照薬剤として1カプセル中にCDXを250mg含有するカプセル（ブリストル・マイヤーズ社提供）を用いた。対照薬剤としてCDXを選んだ理由は、T-2588と同系統の経口セフェム剤の中で、CDXが広く腎盂腎炎、膀胱炎の治療に用いられ、しかもその薬効と安全性に対する評価が一定していることによる。

両剤は外観が全く異なるため、それぞれの薬剤と外観が全く同一なplaceboを準備し、T-2588を投与する群にはT-2588の実薬とCDXカプセルのplaceboが、CDXを投与する群にはCDXの実薬とT-2588錠のplaceboが投与されるように組み合わせることにより、投与薬剤の識別不能性を確保した。錠剤1錠とカプセル1カプセルを1包とし、3包を1日分とし、投薬用7日分と保存用1日分の合計24包を1症例分として1箱に収め、薬剤名として「T-CDX」と表示し、一連番号を付した。薬剤の割付けはコントローラー（田中恒男）が無作為に行ない、配当表に基づいて各研究参加施設に送付したが、薬剤照合表は検討期間が終了するまでコントローラーが厳重に保管した。また、エマージェンシーキーもコントローラーが保管したが、検討期間中に開封を要求された例は全くなかった。

薬剤の含量試験は薬剤割付け後、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤各5個以上について、臨床検討開始前と終了後の2回、星薬科大学薬剤学教室（主任：永井恒司教授）に依頼して行なった。またplaceboについても主薬含有の有無についての確認試験に供した。

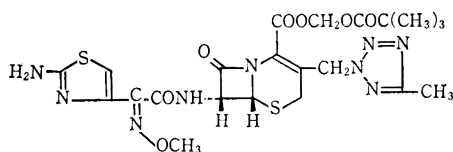
含量試験の方法は、T-2588については、*Bacillus subtilis* ATCC 6633株を用いた円筒平板法により、またCDXについては、日抗基一般試験法の円筒平板法「セファドロキシル」の力価試験法に従った。

### 3. 投与方法

T-2588は1回1錠、CDXは1回1カプセルを、いずれも1日3回、毎食後に投与した。したがって1日投与量はT-2588が300mg、CDXは750mgとなるが、このような投与量を設定した理由は、複雑性尿路感染症に対するCDXの通常投与量が1日750mgであること、またT-2588については、open trialにおいて複雑性尿路感染症に対して1日300mg投与例が最も多く、この投与量における有効性が確認されていること、CDXの投与量と比較した場合、尿中排泄率はCDXに劣るもの

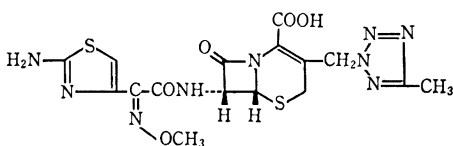
Fig. 1 Chemical structure of T-2588 and T-2525

T-2588



(M.W. = 593.6)

T-2525



(M.W. = 479.5)

の、抗菌力はCDX よりかなり優れていることから、CDX より少量でも充分と考えられたことなどによる。  
なお投薬期間については、従来、複雑性尿路感染症に  
対しては5日間となっていたが、今回は経口剤であり、  
対象としては外来患者が主体となるため、その便宜のた  
め、7日間投与の希望が強かったことから、5日または  
7日のいずれかを適宜選ぶこととした。

4. 臨床効果の判定

臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準に従い、総合臨  
床効果、細菌学的効果などについて行なった。この場  
合、患者条件に違反した症例などは除外とし、また規定  
通り投薬されなかったり、所定の時期に所定の検査が行  
なわれなかった症例などは脱落とし、いずれも臨床効果  
の判定は行わないこととした。

これらの除外、脱落、および臨床効果の判定は、研究  
代表者(河田幸道)、コントローラー、細菌学的検討担当  
者(上野一恵)および共同研究者のうちの6名(西本  
正 岸 洋一、岡田敬司、酒井 晃、菅田敏明、坂 義  
人)からなる効果判定委員会において開鍵前に行なっ

Table 1 Patients studied

	T-2588	CDX	$\chi^2$ -test
No. of patients	193	193	
No. of patients excluded	27	43	N.S.
No. of drop out patients	13	10	
No. of patients evaluated for clinical efficacy	153	140	
No. of patients evaluated for side effect	192	188	N.S.

Table 3 Background characteristics

Item	Category	T-2588	CDX	$\chi^2$ -test
Sex	Male	83	84	N.S.
	Female	70	56	
Age distribution	16~29	4	5	N.S.
	30~39	4	4	
	40~49	10	6	
	50~59	27	26	
	60~69	36	31	
	70~79	51	46	
	80~	21	22	
Type of infection (UTI grouping)	Group 1	7	6	N.S.
	Single Group 2	4	5	
	infection Group 3	16	11	
	Group 4	75	75	
	Mixed Group 5	14	9	N.S.
	infection Group 6	37	34	
Grade of pyuria (cells/hpf)	± (5~9)	8	7	N.S.
	+ (10~29)	40	33	
	+	47	47	
	++	58	53	
$\beta$ -Lactamase producibility	Non	84	66	N.S.
	Low	77	64	
	High	31	42	
	Not tested	23	29	
Duration of treatment	5 days	73	71	N.S.
	7 days	80	69	
Symptoms	With	68	68	N.S.
	Without	85	72	
Status	Out patient	114	105	N.S.
	In patient	36	32	
	Unknown	3	3	

Table 2 Reasons for exclusion and drop out

Reason		T-2588	CDX	$\chi^2$ -test
Exclusion	Disease out of the object	1	2	N.S.
	Pyuria less than 5 cells/hpf	2	4	
	Negative urine culture	12	16	
	Bacteriuria less than 10 <sup>4</sup> cells/ml	8	14	
	Infection due to fungi	4	5	
	Others	0	2	
	Sub total	27	43	
Drop out	Discontinued due to side effect	2	0	N.S.
	Insufficient examination	9	7	
	Violation of protocol	2	3	
Sub total		13	10	
Total		40	53	

た。

また UTI 薬効評価基準による判定とは別に、治療担当医が独自の基準で判定した臨床効果についても検討したが、この場合は著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定することとした。

5. 分離菌の同定および MIC の測定

尿中の細菌はすべて dip slide 法（ウリカルト使用）により分離し、各施設において 24 時間培養後に菌数の判定を行ない、判定後はなるべく速やかに岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設に送付し、菌種の同定、MIC の測定、および  $\beta$ -lactamase 産生能の検討を行なった。

MIC は日本化学療法学会標準法<sup>9)</sup>に従い、T-2525 と CDX の MIC を測定した。また  $\beta$ -lactamase 活性は、acidometry および nitrocefin disk を用いて測定し、両 disk とともに陽性を示す株を  $\beta$ -lactamase high producer、nitrocefin disk は陽性であるが acidometry disk に

は陰性の株を  $\beta$ -lactamase low producer、両 disk ともに陰性の株を  $\beta$ -lactamase non-producer と判定した。

6. 副作用の検討

副作用については除外、脱落例を含め追跡可能なすべての症例について、自他覚的副作用と臨床検査値に及ぼす影響とを検討した。自他覚的副作用または臨床検査値の悪化が認められた場合には、投与薬剤との関連性を治療担当医が、UTI 薬効評価基準に従い、「明らかに関係あり」から「関係なし」に至る5段階に判定した。

7. 有用性の判定

薬効と副作用などを勘案して、1 例毎に治療担当医が薬剤の有用性を判定した。有用性の判定には、一端に「非常に満足」、他端に「非常に不満」と記した長さ 10 cm のアナログスケール上の適切な位置に印をつける方法を用いた。

8. 開 鍵

Table 4 Organisms isolated from urine

Organisms		T-2588	CDX	$\chi^2$ -test
		No. of strains (%)	No. of strains (%)	
GPC	<i>S. aureus</i>	9 ( 4.2)	2 ( 1.0)	N.S.
	<i>S. epidermidis</i>	7 ( 3.3)	6 ( 3.0)	
	<i>Staphylococcus</i> sp.	14 ( 6.5)	5 ( 2.5)	
	<i>E. faecalis</i>	27 ( 12.6)	30 ( 14.9)	
	<i>Streptococcus</i> sp.	3 ( 1.4)	2 ( 1.0)	
	Other GPC	1 ( 0.5)	5 ( 2.5)	
	Sub total	61 ( 28.4)	50 ( 24.9)	
GNR	<i>E. coli</i>	51 ( 23.7)	44 ( 21.9)	
	<i>Citrobacter</i> sp.	6 ( 2.8)	9 ( 4.5)	
	<i>K. pneumoniae</i>	13 ( 6.0)	13 ( 6.5)	
	<i>Klebsiella</i> sp.	5 ( 2.3)	5 ( 2.5)	
	<i>Enterobacter</i> sp.	10 ( 4.7)	9 ( 4.5)	
	<i>Hafnia</i> sp.	1 ( 0.5)	5 ( 2.5)	
	<i>Serratia</i> sp.	11 ( 5.1)	16 ( 8.5)	
	<i>P. mirabilis</i>	7 ( 3.3)	8 ( 4.0)	
	<i>P. vulgaris</i>	2 ( 0.9)	1 ( 0.5)	
	<i>M. morganii</i>	3 ( 1.4)	1 ( 0.5)	
	<i>P. aeruginosa</i>	20 ( 9.3)	15 ( 7.5)	
	<i>Pseudomonas</i> sp.	8 ( 3.7)	6 ( 3.0)	
	<i>X. maltophilia</i>	3 ( 1.4)	1 ( 0.5)	
	<i>Acinetobacter</i> sp.	4 ( 1.9)	6 ( 3.0)	
	<i>Alcaligenes</i> sp.	3 ( 1.4)	4 ( 2.0)	
	<i>Flavobacterium</i> sp.	3 ( 1.4)	4 ( 2.0)	
	<i>Achromobacter</i> sp.	0	1 ( 0.5)	
	Other NF-GNR	3 ( 1.4)	3 ( 1.5)	
	Other GNR	1 ( 0.5)	0	
Sub total		154 ( 71.6)	151 ( 75.1)	
Total		215 (100)	201 (100)	

臨床検討期間終了後ケースカードを回収し、記載事項の確認を行なった後、効果判定委員会において除外および脱落の判定を行ない、また完全に検討条件を満たした症例については、UTI 薬効評価基準に従って臨床効果の判定を行なった。

これらの判定に対する治療担当医の異議がないことを確認した上で、研究参加者立会いのもとに、コントローラーがキーテーブルを開いた。

9. 統計的解析

開鍵後の資料の解析はコントローラーが責任を持って行なったが、解析にはノンパラメトリック法に基づいて、YATES の修正を用いた  $\chi^2$  検定法、FISHER の直接確率計算法、MANN-WHITNEY のU検定法などを用いた。この場合、危険率は両側危険率を採用し、危険率 5% 以下を有意水準としたが、図表中には危険率 5% 以下 ( $P \leq 0.05$ ) の場合には \* 印、危険率 1% 以下 ( $P \leq 0.01$ ) の場合には \*\* 印で示し、有意差の認められない場合には N.S. と示した。

II. 成績

1. 供用薬剤の含量

臨床検討開始前と終了後の 2 回にわたり行なわれた両剤の含量試験成績は、T-2588 は開始前が 109.0%，終了後が 107.1%，CDX は開始前が 101.7%，終了後が 100.1% であり、両剤とも規定の 90~120% の範囲内にあり、基準に合致するものであった。

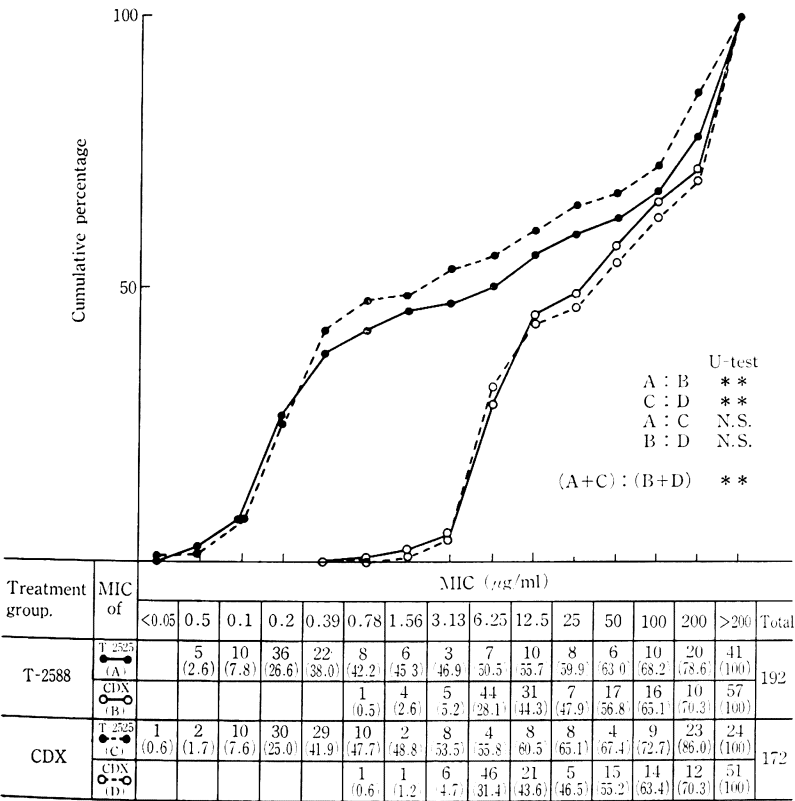
また、placebo は、両剤型とも主薬を全く含有していないことが確認された。

2. 検討症例数

本検討に関して同意が得られ、薬剤の投与が行なわれた症例は、Table 1 のように全体で 386 例あったが、このうち除外の 70 例および脱落の 23 例を除く T-2588 投与群の 153 例、CDX 投与群の 140 例について背景因子の検討、臨床効果および有用性の判定が行なわれた。

除外および脱落の理由は Table 2 に示したが、除外例としては投与前の尿中細菌数が  $10^4$  コ/ ml 未満または陰性のものが最も多く、また脱落例としては所定の時期に所定の検査が行なわれなかった症例が多かった。

Fig. 2 Sensitivity distribution of isolates ( $10^6$  cells/ml)



U-test  
A : B    \*\*  
C : D    \*\*  
A : C    N.S.  
B : D    N.S.  
(A + C) : (B + D)    \*\*

Table 5 Comparison of MIC of T-2525 and CDX related to the  $\beta$ -lactamase producibility

	T-2525				CDX			
	High (73)	Low (141)	Non (150)	Total (364)	High (73)	Low (141)	Non (150)	Total (364)
Range	0.1~>200	0.05~>200	<0.05~>200	<0.05~>200	0.78~>200	3.13~>200	0.78~>200	0.78~>200
MIC <sub>50</sub>	12.5	0.39	25	3.13	200	50	50	50
MIC <sub>70</sub>	100	25	200	100	>200	>200	100	200
Geometric mean MIC	8.5	2.8	10.2	5.9	61.6	50.2	32.7	43.8
Mode	>200	0.2	>200	0.2	>200	>200	6.25	>200

( ): No. of strains

## 3. 背景因子

検討条件を満たし、臨床効果の判定が行なわれた T-2588 投与群の 153 例、CDX 投与群の 140 例について、各種の背景因子を比較した成績を一括して Table 3 に示したが、いずれの項目に関しても両群間に有意差は認められなかった。なお 7 日間投薬例は T-2588 投与群に 80 例 (52.3%)、CDX 投与群に 69 例 (49.3%) あり、両群ともに 5 日間投薬例と 7 日間投薬例とがほぼ同数であった。

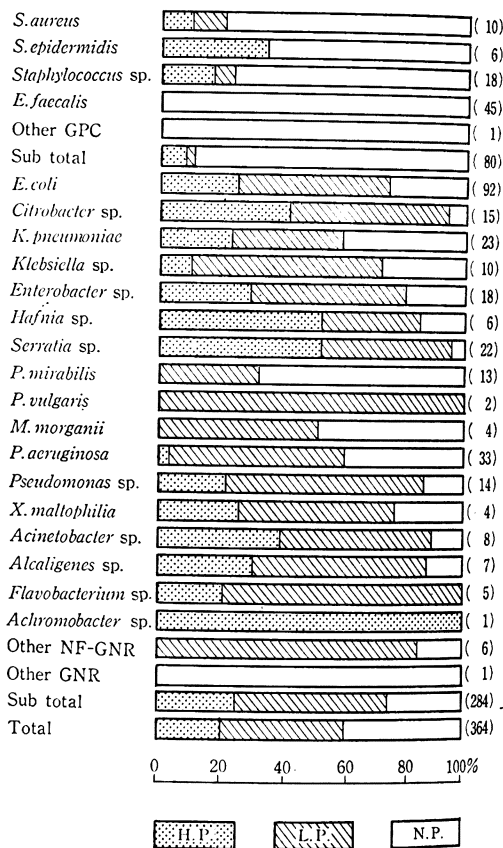
念のため 5 日間投薬例と 7 日間投薬例のそれぞれについても、T-2588 投与群と CDX 投与群の背景因子を同じ項目について検討したが、やはり有意差は認められなかった。

原因菌分布は Table 4 に示したが、両群間に差は認められず、両群ともに *Escherichia coli* が最も多く、次いで *Enterococcus faecalis*、*Pseudomonas aeruginosa* の順であった。これらの原因菌に対する両剤の MIC は、T-2588 投与群から分離された 215 株中の 192 株 (89.3%)、CDX 投与群から分離された 201 株中の 172 株 (85.6%) について測定されたが、Fig. 2 のように T-2525 の MIC 分布 (A : C)、CDX の MIC 分布 (B : D) のいずれも両群間に差を認めなかった。しかし T-2525 の MIC と CDX の MIC とを比較した場合には、T-2588 投与群 (A : B)、CDX 投与群 (C : D) のいずれにおいても T-2525 の MIC が有意に優れていた。また 5 日間投薬例と 7 日間投薬例のそれぞれについて、両薬剤投与群における原因菌分布、MIC 分布を比較した際にも、いずれも有意差は認められなかった。

これ以外にも体重、基礎疾患の種類、前投薬の有無、腎機能などについても比較したが、いずれも両群間に差を認めず、これらの結果から、両群はほぼ対等な集団であり、両群の臨床効果の比較は可能と判断された。

## 4. 分離菌に対する MIC

薬剤投与群に関係なく、投薬前の尿中より分離され、MIC の測定が行なわれた細菌 364 株に対する T-2525

Fig. 3  $\beta$ -Lactamase producibility

H.P.: High producer, L.P.: Low producer, N.P.: Non-producer, ( ): No. of strains tested

と CDX の MIC を比較すると、Table 5 のように T-2525 の MIC は、全体として CDX のそれより有意に優れており ( $P < 0.01$ )、その差は平均 3 管程度であった。

これを  $\beta$ -lactamase 産生能との関係でみると、high producer に対しては平均 2.9 管、low producer に対し

Table 6 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Type of infection		Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)	U-test
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	T-2588	7	0	2	5	2 / 7 (28.6)	N.S.
		CDX	6	2	1	3	3 / 6 (50.0)	
	2nd group (Post prostatectomy)	T-2588	4	1	0	3	1 / 4 (25.0)	N.S.
		CDX	5	0	1	4	1 / 5 (20.0)	
	3rd group (Upper UTI)	T-2588	16	3	10	3	13 / 16 (81.3)	N.S.
		CDX	11	6	2	3	8 / 11 (72.7)	
	4th group (Lower UTI)	T-2588	75	39	19	17	58 / 75 (77.3)	N.S.
		CDX	75	40	14	21	54 / 75 (72.0)	
Sub total		T-2588	102	43	31	28	74 / 102 (72.5)	N.S.
		CDX	97	48	18	31	66 / 97 (68.0)	
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	T-2588	14	0	1	13	1 / 14 ( 7.1)	N.S.
		CDX	9	1	0	8	1 / 9 (11.1)	
	6th group (Catheter not indwelt)	T-2588	37	8	14	15	22 / 37 (59.5)	N.S.
		CDX	34	9	7	18	16 / 34 (47.1)	
	Sub total	T-2588	51	8	15	28	23 / 51 (45.1)	N.S.
		CDX	43	10	7	26	17 / 43 (39.5)	
Total		T-2588	153	51	46	56	97 / 153 (63.4)	N.S.
		CDX	140	58	25	57	83 / 140 (59.3)	

Table 7 Relation between effect on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Treatment group	Pyuria			Effect on bacteriuria
		Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	T-2588	51	9	17	77(50.3 %)
	CDX	58	5	10	73(52.1 %)
Decreased	T-2588	3	0	1	4( 2.6 %)
	CDX	1	2	0	3( 2.1 %)
Replaced	T-2588	12	4	16	32(20.9 %)
	CDX	6	1	19	26(18.6 %)
Unchanged	T-2588	7	6	27	40(26.1 %)
	CDX	8	4	26	38(27.1 %)
Effect on pyuria	T-2588	73(47.7 %)	12(12.4 %)	61(39.9 %)	153(Patient)
	CDX	73(52.1 %)	12( 8.6 %)	55(39.3 %)	140( total)
Excellent	T-2588	51(33.3 %)	U-test Effect on pyuria N.S. Effect on bacteriuria N.S.		
	CDX	58(41.4 %)			
Moderate	T-2588	46			
	CDX	25			
Poor	T-2588	56			
	CDX	57			



ては平均 4.2 管, non-producer に対しては平均 1.7 管, いずれも T-2525 の MIC が優れていた。一方,  $\beta$ -lactamase high producer, low producer, non-producer のそれぞれに対する T-2525 の MIC を比較すると, low producer に対する MIC が最も優れており, high producer に対する MIC より平均 1.6 管, non-producer に対する MIC より平均 1.9 管低かったが, high producer と non-producer に対する MIC にはほとんど差を認めなかった。同様に CDX の MIC を比較すると, non-producer に対する MIC が最も優れ, 次いで low producer, high producer の順であったが, 三者間にはそれほど著明な差は認められていない。

次にグラム陽性球菌 (GPC) とグラム陰性桿菌 (GNR) とに分けて両剤の MIC を比較すると, まず GPC に対しては T-2525 の場合, 0.2~>200  $\mu\text{g/ml}$  の範囲に分布し, ピークは >200  $\mu\text{g/ml}$  にあるが, MIC<sub>50</sub> は 200  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>70</sub> は >200  $\mu\text{g/ml}$ , geometric mean MIC は 69.5  $\mu\text{g/ml}$  である。一方, CDX の MIC は 0.78~>200  $\mu\text{g/ml}$  の範囲に分布し, ピークは 50  $\mu\text{g/ml}$  に認められており, MIC<sub>50</sub> は 50  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>70</sub> は 100  $\mu\text{g/ml}$ , geometric mean MIC は 39.9  $\mu\text{g/ml}$  と, GPC に対して

は CDX の MIC が優れているが, MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  までの累積曲線では, 両剤はほぼ同じ分布を示しており, 25  $\mu\text{g/ml}$  以上で両剤の MIC 分布の差が著明になっている。

GNR に対しては T-2525 の場合, <0.05~>200  $\mu\text{g/ml}$  の範囲にあり, 0.2  $\mu\text{g/ml}$  と >200  $\mu\text{g/ml}$  にピークを有する二峰性の分布を示し, MIC<sub>50</sub> は 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>70</sub> は 25  $\mu\text{g/ml}$ , geometric mean MIC は 3.0  $\mu\text{g/ml}$  である。これに対し GNR に対する CDX の MIC は, 1.56~>200  $\mu\text{g/ml}$  の範囲にあり, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  と >200  $\mu\text{g/ml}$  にピークを有する二峰性の分布を示し, MIC<sub>50</sub> は 25  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>70</sub> は >200  $\mu\text{g/ml}$  であり, geometric mean MIC は 45.0  $\mu\text{g/ml}$  と, GNR に対しては T-2525 が明らかに優れており, その差は平均 3.9 管であった。

菌種と  $\beta$ -lactamase 産生能との関係は Fig.3 に示したが, GPC では 80 株中 high producer が 6 株 (7.5%), low producer が 2 株 (2.5%) と  $\beta$ -lactamase producer の頻度は低かったが, GNR の 284 株では high producer が 67 株 (23.6%), low producer が 139 株 (48.9%) とその頻度は高く, 尿路感染菌全体と

Table 8 Clinical assessment by doctors

Treatment group	No. of patients	Clinical assessment				Effectiveness rate (%)	U-test
		Excellent	Good	Fair	Poor		
T-2588	153	51	41	18	43	92/153 (60.1)	N.S.
CDX	140	51	32	18	39	83/140 (59.3)	

Table 9 Effect on subjective symptoms

Symptoms	Treatment group	No. of patients	Resolved	Improved	Unchanged	U-test
Fever	T-2588	6	5 (83.3)		1 (16.7)	N.S.
	CDX	8	7 (87.5)		1 (12.5)	
Urinary frequency	T-2588	52	26 (50.0)	9 (17.3)	17 (32.7)	N.S.
	CDX	51	23 (45.1)	4 (7.8)	24 (47.1)	
Discomfort on urination	T-2588	29	21 (72.4)	3 (10.3)	5 (17.2)	N.S.
	CDX	29	23 (79.3)	1 (3.4)	5 (17.2)	

(%)

しては 364 株中 high producer が 73 株 (20.1%), low producer が 141 株 (38.7%) であり, non-producer は 150 株 (41.2%) であった。これを菌種別にみた場合には, *Citrobacter* や *Serratia* において  $\beta$ -lactamase 産生菌の頻度が高かった。

5. 臨床効果

i) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準に従って判定した総合臨床効果は, Table 6 のように T-2588 投与群の 153 例中著効 51 例

(33.3%), 有効 46 例 (30.1%), 著効と有効を合わせた有効率 (以下, 有効率) 63.4% であり, CDX 投与群の 140 例では著効 58 例 (41.4%), 有効 25 例 (17.9%), 有効率 59.3% と, 両群間に差を認めなかった。これを UTI 疾患病態群毎に比較した場合にも, いずれの病態群においても臨床効果に関して両群間に差は認められなかった。

総合臨床効果判定の指標とした膿尿に対する効果と, 細菌尿に対する効果との関係は Table 7 に示したが, 膿

Table 10 Bacteriological response

Organism	T-2588			CDX			$\chi^2$ , FISHER's test
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	
<i>S. aureus</i>	9	8 ( 88.9)	1	2	2 (100)		N.S.
<i>S. epidermidis</i>	7	4 ( 57.1)	3	6	5 ( 83.3)	1	N.S.
<i>Staphylococcus</i> sp.	14	13 ( 92.9)	1	5	4 ( 80.0)	1	N.S.
<i>E. faecalis</i>	27	18 ( 66.7)	9	30	24 ( 80.0)	6	N.S.
<i>Streptococcus</i> sp.	3	2 ( 66.7)	1	2	1 ( 50.0)	1	N.S.
Other GPC	1	1 (100)		5	4 ( 80.0)	1	N.S.
Sub total	61	46 ( 75.4)	15	50	40 ( 80.0)	10	N.S.
<i>E. coli</i>	51	48 ( 94.1)	3	44	38 ( 86.4)	6	N.S.
<i>Citrobacter</i> sp.	6	4 ( 66.7)	2	9	7 ( 77.8)	2	N.S.
<i>K. pneumoniae</i>	13	13 (100)		13	13 (100)		N.S.
<i>Klebsiella</i> sp.	5	4 ( 80.0)	1	5	5 (100)		N.S.
<i>Enterobacter</i> sp.	10	6 ( 60.0)	4	9	8 ( 88.9)	1	N.S.
<i>Hafnia</i> sp.	1	1 (100)		5	1 ( 20.0)	4	N.S.
<i>Serratia</i> sp.	11	9 ( 81.8)	2	16	11 ( 68.8)	5	N.S.
<i>P. mirabilis</i>	7	7 (100)		8	8 (100)		N.S.
<i>P. vulgaris</i>	2	2 (100)		1	0 ( 0)	1	N.S.
<i>M. morganii</i>	3	2 ( 66.7)	1	1	1 (100)		N.S.
<i>P. aeruginosa</i>	20	4 ( 20.0)	16	15	1 ( 6.7)	14	N.S.
<i>Pseudomonas</i> sp.	8	6 ( 75.0)	2	6	4 ( 66.7)	2	N.S.
<i>X. maltophilia</i>	3	2 ( 66.7)	1	1	1 (100)		N.S.
<i>Acinetobacter</i> sp.	4	3 ( 75.0)	1	6	4 ( 66.7)	2	N.S.
<i>Alcaligenes</i> sp.	3	1 ( 33.3)	2	4	2 ( 50.0)	2	N.S.
<i>Flavobacterium</i> sp.	3	3 (100)		4	4 (100)		N.S.
<i>Achromobacter</i> sp.	0			1	1 (100)		
Other NF-GNR	3	3 (100)		3	3 (100)		N.S.
Other GNR	1	1 (100)		0			
Sub total	154	119 ( 77.3)	35	151	112 ( 74.2)	39	N.S.
Total	215	165 ( 76.7)	50	201	152 ( 75.6)	49	N.S.

Table 11 Bacteriological response related to the  $\beta$ -lactamase producibility

Treatment group	$\beta$ -Lactamase producibility			$\chi^2$ -test
	High	Low	Non	
T-2588	28/31 (90.3)	54/77 (70.1)	67/84 (79.8)	N.S.
CDX	33/42 (78.6)	47/64 (73.4)	52/66 (78.8)	N.S.
$\chi^2$ -test	N.S.	N.S.	N.S.	



Table 12-2 Relation between MIC and bacteriological response

Organisms	Treatment group	(No. of strains eradicated/No. of strains isolated)														Not done	Total
		<0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200	
<i>P. mirabilis</i>	T-2588		4/4	2/2							4/4	1/1				1/1	7/7
	CDX												1/1			1/1	8/8
<i>P. vulgaris</i>	T-2588			1/1												1/1	2/2
	CDX														0/1		0/1
<i>M. morganii</i>	T-2588		0/1	1/1	1/1	1/1											2/3
	CDX														1/1		1/1
<i>P. aeruginosa</i>	T-2588													1/3	0/4	3/12	0/1
	CDX												0/1	0/1	0/1	1/12	4/20
<i>Pseudomonas</i> sp.	T-2588										1/1	2/4			2/2	1/1	6/8
	CDX						0/1								1/1	3/4	4/6
<i>X. maltophilia</i>	T-2588													1/1		1/2	2/3
	CDX														1/1		1/1
<i>Acinetobacter</i> sp.	T-2588								1/1		2/3	0/1	1/1				3/4
	CDX															2/2	0/1
<i>Alcaligenes</i> sp.	T-2588									0/2						1/1	1/3
	CDX							1/1		0/1	0/1	1/1					2/4
<i>Flavobacterium</i> sp.	T-2588													1/1		1/1	3/3
	CDX														2/2	1/1	4/4
<i>Achromobacter</i> sp.	T-2588																1/1
	CDX										1/1						3/3
Other NF-GNR	T-2588											1/1	1/1			1/1	3/3
	CDX									2/2						1/1	3/3
Other GNR	T-2588										1/1						1/1
	CDX																
Sub total	T-2588		5/5	9/10	34/36	18/22	6/6	3/3		3/5	5/6	4/6	2/4	5/7	4/8	12/24	9/12
	CDX							1/1	2/2	39/45	20/21	4/5	4/4	3/6	8/11	25/47	6/9
Total	T-2588		5/5	9/10	34/36	18/22	8/8	6/6	3/3	5/7	8/10	5/8	4/6	8/10	13/20	23/41	16/23
	CDX						1/1	1/1	6/6	40/46	20/21	4/5	15/15	8/14	8/12	29/51	152/201

Table 13 Strains appearing after treatment

Isolated organisms		No. of strains		$\chi^2$ -test	
		T-2588	CDX		
GPC	<i>S. aureus</i>	5	1	N.S.	
	<i>S. epidermidis</i>	2	2		
	<i>Staphylococcus</i> sp.	2	4		
	<i>E. faecalis</i>	25	6		
	<i>Streptococcus</i> sp.	2			
	Other GPC	1			
Sub total		37	13	N.S.	
GNR	<i>E. coli</i>		2		
	<i>Citrobacter</i> sp.	1	2		
	<i>K. pneumoniae</i>		2		
	<i>Klebsiella</i> sp.		2		
	<i>Enterobacter</i> sp.	5	6		
	<i>Hafnia</i> sp.	1	1		
	<i>Serratia</i> sp.	6	9		
	<i>P. mirabilis</i>		1		
	<i>P. vulgaris</i>		2		
	Other Indole (+) <i>Proteus</i>		1		
	<i>M. morganii</i>		4		
	<i>P. aeruginosa</i>	9	5		
	<i>Pseudomonas</i> sp.	4	7		
	<i>X. maltophilia</i>	3	1		
	<i>Acinetobacter</i> sp.	2	4		
	<i>Alcaligenes</i> sp.	2	1		
	<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1		
	<i>Achromobacter</i> sp.		1		
	Other NF-GNR	2	2		
Sub total		36	54		
YLO, <i>Candida</i>		7	1	N.S.	
Total		80	68		
Patients with strains appearing after treatment		56/153 (36.6 %)	46/140 (32.9 %)	N.S.	

Table 14 Side effect

Treatment group	Sex	Age	Effect	Date of appearance	Administration	Severity of symptoms	Relation to the drug	Incidence (%)	Fisher's test
T-2588	M	82	Stomatitis	5 th day	Continued	+	Probable	4/192 (2.1 %)	N.S.
	M	85	Epigastric pain Anorexia	Starting day Starting day	Discontinued	+	Probable		
	F	66	Loose stools Heartburn	4 th day 4 th day	Continued	+	Possible		
	M	71	Rash	2 nd day	Discontinued	+	Definite		
CDX	F	58	Stomach discomfort	3 rd day	Continued	+	Possible	4/188 (2.1 %)	
	F	72	Stomach discomfort	4 th day	Continued	+	Probable		
	M	74	Heartburn	2 nd day	Continued	+	Possible		
	M	76	Diarrhoea	4 th day	Continued	+	Possible		

Table 15-1 Changes in laboratory tests

Item	Treatment group	No. of patients evaluated	Doctor's evaluation						Statistical test	Not probable	Not definitely	Sub total	Unchanged	Improved
			Definite	Probable	Possible	Sub total								
RBC	T-2588	141											139	2
	CDX	118							1	1	2 (1.7)	115	1	
Hb	T-2588	141								1	1 (0.7)	137	3	
	CDX	118							1		1 (0.8)	115	2	
Ht	T-2588	141								1	1 (0.7)	137	3	
	CDX	118							1	1	2 (1.7)	115	1	
WBC	T-2588	141								6	6 (4.3)	124	11	
	CDX	118							1	4	5 (4.2)	91	22	
Baso.	T-2588	50										49	1	
	CDX	37										36	1	
Eosino.	T-2588	49			1	1 (2.0)						47	1	
	CDX	37										35	2	
Neutro.	T-2588	50										44	6	
	CDX	37										34	3	
Lympho.	T-2588	52										47	5	
	CDX	38										33	5	
Mono.	T-2588	52								1	1 (1.9)	50	1	
	CDX	38								1	1 (2.6)	34	3	
Plat.	T-2588	138							1	2	3 (2.2)	135		
	CDX	114								1	1 (0.9)	112	1	
S-GOT	T-2588	139	1		2	3 (2.2)			4	1	5 (3.6)	129	2	
	CDX	118			4	4 (3.4)				1	1 (0.8)	108	5	

Table 15-2 Changes in laboratory tests

Item	Treatment group	No. of patients evaluated	Doctor's evaluation						Statistical test	Not probable	Not definitely	Sub total	Unchanged	Improved
			Definite	Probable	Possible	Sub total								
S-GPT	T-2588	139	1		2	3 (2.2)	N.S.	2	1		3 (2.2)	131	2	
	CDX	118		1	5	6 (5.1)						112		
Al-P	T-2588	131	1			1 (0.8)	N.S.	1			1 (0.8)	127	2	
	CDX	112			1	1 (0.9)						108	3	
T-bilirubin	T-2588	43										43		
	CDX	35										34	1	
BUN	T-2588	139						1	3		4 (2.9)	128	7	
	CDX	119							4		4 (3.4)	107	8	
S-Cr	T-2588	139						1	2		3 (2.2)	133	3	
	CDX	118							2		2 (1.7)	113	3	
Na	T-2588	102							1		1 (1.0)	100	1	
	CDX	82										80	2	
K	T-2588	102										98	4	
	CDX	81							1		1 (1.2)	78	2	
Cl	T-2588	102							1		1 (1.0)	99	2	
	CDX	82										81	1	
γ-GTP	T-2588	44							1		1 (2.3)	43		
	CDX	35										35		
No. of patients with aggravated laboratory test			T-2588 4 CDX 6						T-2588 23 CDX 17					

尿効果、細菌尿効果のいずれに関しても両群間に差を認めなかった。

なお、5日間投薬例と7日間投薬例のそれぞれについて両剤の薬効を比較すると、5日間投薬の場合、その有効率は T-2588 投与群の 73 例中 56.2%, CDX 投与群の 71 例中 52.1% であり、また7日間投薬例では、T-2588 投与群の 80 例中 70.0%, CDX 投与群の 69 例中 66.7% であり、いずれも両群間に差を認めなかった。

ii) 治療担当医が判定した臨床効果

治療担当医が独自の基準で判定した臨床効果も、Table 8 のように両群間に差を認めず有効率は T-2588 投与群で 60.1%, CDX 投与群で 59.3% であり、UTI 薬効評価基準により判定した成績とはほぼ同等であった。

iii) 臨床症状に対する効果

臨床症状を呈した症例は T-2588 投与群に 68 例 (44.4%), CDX 投与群に 68 例 (48.6%) あったが、これらの症状のうち、発現頻度の比較的高かった発熱、頻尿、排尿時不快感に対する効果は Table 9 のように、いずれの症状に対しても両群間に差を認めなかった。

iv) 細菌学的効果

細菌学的効果は Table 10 のように、T-2588 投与群から分離された 215 株中 165 株 (76.7%), CDX 投与群から分離された 201 株中 152 株 (75.6%) が消失し、細菌消失率に関して両群間に差を認めなかった。

これを GPC と GNR に分けて検討した場合にも、いずれの消失率に関しても両群間に差を認めず、また、菌種毎に消失率を比較した場合にも差は認められず、両群ともに *P.aeruginosa* の消失率が低い点でも一致していた。

次に  $\beta$ -lactamase 産生能の程度毎に両群の細菌消失率を比較したが、Table 11 のようにいずれも差を認めなかった。また MIC と細菌学的効果との関係は、Table

12 のように T-2588 投与群では、T-2525 の MIC が 12.5  $\mu$ g/ml 以下の 107 株の消失率は 89.7% と高いが、25  $\mu$ g/ml 以上の株では 62.4% に低下し、この間に有意差が認められた ( $P<0.01$ )。一方 CDX 投与群では、CDX の MIC が 50  $\mu$ g/ml 以下の 95 株の消失率は 91.6% と高いが、MIC が 100  $\mu$ g/ml 以上の 77 株では 58.4% と低下し、やはりこの間に有意差が認められている ( $P<0.01$ )。

なお、細菌学的効果を5日間投薬例と7日間投薬例に分けて両薬剤投与群間で比較した場合、5日間投薬例における細菌消失率は T-2588 投与群の 107 株中73.8%, CDX 投与群の 98 株中 72.4% と差を認めず、また7日間投薬例でも、T-2588 投与群の 108 株中 79.6%, CDX 投与群の 103 株中 78.6% と差を認めていない。

v) 投与後出現細菌

投与後出現細菌を認めた症例は、Table 13 のように T-2588 投与群では 56 例 (36.6%), CDX 投与群では 46 例 (32.9%) であり、その頻度に関して両群間に差を認めなかった。

投与後出現細菌として分離された株は、T-2588 投与群に 80 株、CDX 投与群に 68 株あったが、その内訳では T-2588 投与群における GPC の頻度が CDX 投与群より有意に高く、逆に GNR の頻度は T-2588 投与群において有意に低く、また真菌の頻度は T-2588 投与群において高い傾向を示したが有意差ではなかった。なお、T-2588 投与群においては、GPC の中で *E.faecalis* の頻度が高い点が特有であった。

6. 副作用

自覚的副作用は除外、脱落例を含め追跡可能なすべての症例について検討することとした。その結果、初診時以降来院しなかったため追跡できなかった4例と、同一患者に2回の投薬が行なわれた2例を除く、T-2588 投

Table 16 Cases with aggravation in laboratory test

Treatment group	Age	Sex	Item and changes of abnormal values
T-2588	74	F	GOT(42→63), GPT(39→65)
	82	M	GOT(24→343→53 <sup>a)</sup> ), GPT(9→263→57 <sup>a)</sup> ), AI-P(9.1→11.2→10.8 <sup>a)</sup> )
	77	M	Eosinophilia(2.8→7.0%)
	71	M	GOT(86→105), GPT(58→101)
CDX	29	M	GPT(132→207→66 <sup>a)</sup> )
	73	M	GOT(39→52→36 <sup>a)</sup> ), GPT(40→60→41 <sup>a)</sup> )
	51	F	GPT(14→32)
	67	M	GOT(32→45), GPT(22→48)
	56	M	GOT(49→68), GPT(38→51), AI-P(14.3→16.6)
	58	M	GOT(19→41→18 <sup>a)</sup> ), GPT(29→41→35 <sup>a)</sup> )

<sup>a)</sup>: Follow up.



与群の 192 例, CDX 投与群の 188 例について検討可能であった。

自覚的副作用は Table 14 のように, T-2588 投与群に 4 例 (2.1%), 6 件, CDX 投与群に 4 例 (2.1%), 4 件認められたが, その発現頻度に関して両群間に差を認めなかった。副作用の内訳では, T-2588 投与群に発疹が 1 件認められた以外, 他の 9 件はすべて消化器系の副作用であった。また T-2588 投与群の 4 例中, 心窩部痛と食欲不振をきたした 1 例と, 発疹を認めた 1 例において薬剤の投与が中止されているが, 中止により症状は速やかに消滅している。

薬剤との関連が疑われた臨床検査値の異常は, Table 15 のように T-2588 投与群に 4 例 8 件, CDX 投与群に 6 例 11 件認められたが, 各検査項目毎の異常値発現頻度は両群間で差を認めなかった。また検査値異常の実数値は Table 16 に示したが, T-2588 投与群の 1 例に軽度の好酸球増多を認めた以外, 他はすべて GOT, GPT, AL-P の異常であり, いずれも軽度かつ一過性の変化が多かった。

### 7. 有用性

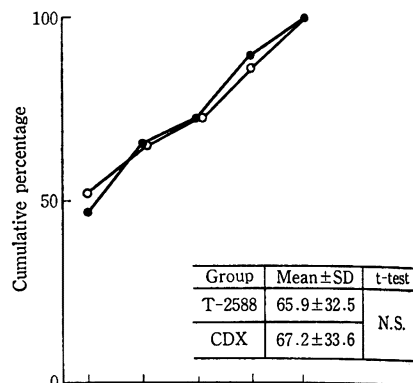
薬効と副作用などを勘案して治療担当医が判定した有用性は, Fig. 4 のように両薬剤に対して同等の評価が与えられ, これを数値で示すと, 平均値は T-2588 投与群で  $65.9 \pm 32.5$ , CDX 投与群で  $67.2 \pm 33.6$  であった。

## III. 考 察

### 1. 尿路分離菌に対する MIC

今回の検討で分離された尿中細菌の種類としては, *E. coli* が 22.8% と最も多く, これに *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *E. faecalis* を含めると, その頻度は 48.8% となり, 外来症例における複雑性尿路感染症の原因菌分布に近い特徴を示す反面, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa* を合わせた頻度が 23.1% であったことは, 入院症例もかなり対象に含まれていた事実を反映したものと思われる。

Fig. 4 Usefulness



Score	100 80	79 60	59 40	39 20	19 0	Total	U-test
T-2588	72 (47.1)	28 (18.3)	10 (6.5)	26 (17.0)	17 (11.1)	153	N.S.
CDX	73 (52.1)	18 (12.9)	11 (7.9)	18 (12.9)	20 (14.3)	140	

( ): %

これらの原因菌のうち, MIC の測定された 364 株に対する両剤の MIC を比較すると, 全体としては T-2525 の MIC が CDX のそれより有意に優れており, その差は平均 2.9 管であったが, GPC に対してはむしろ CDX の方が優れており, 逆に GNR に対しては, T-2525 の MIC が CDX より平均 3.9 管も優れていた。これらの GNR を *E. coli*-*Klebsiella* 群, *Citrobacter*-*Enterobacter-Serratia* 群, *Proteus-Morganella* 群, *P. aeruginosa* および糖非発酵グラム陰性桿菌 (NF-GNR) 群の 5 群に大別して, 各群に対する両剤の MIC を比較した成績を Table 17 にまとめてみたが, T-2525 の抗菌力は *E. coli*-*Klebsiella* 群および *Proteus-Morganella* 群に対しては CDX よりさらに強力であること, また *Citrobacter-Enterobacter-Serratia* 群に対してもスペクトラムが拡大したこと, *P. aeruginosa* にはやはり無効

Table 17 Comparison of MIC of T-2525 and CDX for gram-negative rods

	<i>E. coli</i> - <i>Klebsiella</i>		<i>Citrobacter</i> - <i>Enterobacter-Serratia</i>		<i>Proteus</i> - <i>Morganella</i>		<i>P. aeruginosa</i>		NF-GNR	
	T-2525	CDX	T-2525	CDX	T-2525	CDX	T-2525	CDX	T-2525	CDX
Range	0.05~200	3.13~>200	<0.05~>200	6.25~>200	0.05~0.39	12.5~>200	12.5~>200	100~>200	0.1~>200	1.56~>200
MIC <sub>50</sub>	0.2	6.25	25	>200	0.1	25	>200	>200	25	200
MIC <sub>70</sub>	0.39	12.5	200	>200	0.2	>200	>200	>200	100	>200
Geometric mean MIC	0.39	9.4	13.2	171.9	0.1	57.9	>200	>200	31.0	109.7
Mode	0.2	6.25	>200	>200	0.1	>200	>200	>200	>200	>200

であり、NF-GNR 群に対しては CDX よりは優れているものの抗菌力は全般に低いことなどに要約されよう。

$\beta$ -Lactamase 産生菌の頻度は high producer, low producer 合わせて、全体の 58.8% であったが、経口剤の対象となる複雑性尿路感染症からの分離菌における頻度として、ごく一般的な頻度と考えられた<sup>7)</sup>。このように、外来症例を主体とした複雑性尿路感染症でも、約 60% が  $\beta$ -lactamase 産生菌による感染例であることから、複雑性尿路感染症の治療薬剤としては  $\beta$ -lactamase に安定な薬剤であることが絶対必要条件であると思われるが、 $\beta$ -lactamase 産生能と MIC との関係で示したように、T-2525 は  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても強い抗菌力を示し、また  $\beta$ -lactamase 産生能と細菌学的効果との関係で示したように、T-2588 は  $\beta$ -lactamase high producer に対しても 90.3% という高い除菌率を示していることから、 $\beta$ -lactamase 産生菌による尿路感染症が増加している現在、有用な薬剤であると考えられる。

## 2. 臨床効果について

今回の検討で得られた総合有効率は、T-2588 投与群で 63.4%、CDX 投与群で 59.3% と両群間に差を認めず、経口剤としてはいずれも優れた成績であった。とくに T-2588 の投与量が 1 日 300 mg と少量であったことを考えると、この成績は充分満足できるものであり、これは T-2588 の強い抗菌力を反映した結果と思われる。

UTI 疾患病態群毎に比較した場合にも、いずれの病態群においても両剤の薬効に関して差を認めなかったが、両剤ともにカテーテル留置症例である第 1 群と第 5 群、および直前までカテーテルを留置していたと思われる第 2 群に対する効果が低く、これに対して、カテーテル留置の影響がないと思われる第 3 群、第 4 群、第 6 群に対する効果は良好であり、これら 3 群に対する有効率は、T-2588 投与群では 128 例中 72.7%、CDX 投与群では 120 例中 65.0% といずれも高かった。これらのことから、経口剤である両剤は、ともにカテーテル非留置症例を主たる治療対象とするべきであると考えられる。

今回の検討では投薬期間を 5 日または 7 日としたが、5 日間投薬例、7 日間投薬例のいずれにおいても、両剤の薬効に関して有意差は認められなかった。しかし同一薬剤投与群内で、5 日間投薬と 7 日間投薬の効果を比較すると、T-2588 投与例の有効率は 5 日が 56.2%、7 日が 70.0% でこの間に有意差が認められ ( $P < 0.01$ )、また CDX 投与群の有効率も 5 日が 52.1%、7 日が 66.7% であり、やはりこの間に有意差が認められ ( $P < 0.05$ )、いずれも 7 日間投薬の方が有意に高い有効率となっている。この理由は、T-2588 投与群では 5 日間投

薬例中入院症例が 37.5% と、7 日間投薬例中の入院症例 11.5% より有意に多く ( $P < 0.01$ )、また CDX 投与群でも入院症例の占める割合が 5 日間投薬例で 38.6% と 7 日間投薬例の 7.5% に比べ有意に多いこと ( $P < 0.01$ )、この入院症例に占める第 1、第 2、第 5 群の頻度が T-2588 投与群では 27.8% と、外来症例における 13.2% より高い傾向を示し ( $P < 0.1$ )、また CDX 投与群では 28.1% と、外来症例の 10.5% に比べ有意に高い ( $P < 0.05$ ) ことが主な原因であり、単に投薬期間が 2 日間長いことが原因ではないと思われる。

細菌学的効果に関しても両群間に差を認めず、両群ともに 75% 以上の満足すべき除菌効果が得られた。MIC に関しては T-2525 が CDX より優れていたにもかかわらず、細菌消失率では両群間に差がみられなかった理由は、T-2588 の投与量が CDX の半量以下と少なかったこと、T-2588 の尿中回収率が CDX より低いことなどが原因であろう。

菌種毎に消失率を比較した場合にも、いずれの菌種でも差は認められず、T-2588 の場合、*E. coli*-*Klebsiella* 群の消失率は 69 株中 94.2%、*Proteus*-*Morganella* 群でも 12 株中 91.7% の消失率が得られ、充分満足すべき成績であったが、*Citrobacter*-*Enterobacter*-*Serratia* 群では 27 株中 70.4% の消失率であり、他菌種に比べ若干低く、増量によりあるいは効果が改善される可能性もあるように思われた。なお、*P. aeruginosa* の消失率は両群ともに低率であり、MIC から考えても当然本菌は適応外菌種であると考えられた。

投与後出現菌を認めた症例の頻度に関しては両群間に差を認めなかったが、出現菌種の内訳では差が認められ、T-2588 投与群では GPC の頻度が高く、とくに *E. faecalis* の多い点が特徴的であった。これは T-2525 の MIC から考えれば当然ともいえ、むしろ T-2588 投与群においては GNR の頻度が低かったことの方が評価されるべきであろう。

## 3. 副作用について

今回の検討では自他覚的副作用は両群に各 4 例認められたが、その頻度に関して両群間に差を認めなかった。

これは T-2588 の open trial における全国集計成績での副作用発現率、1,650 例中 2.7% とほぼ同等であり<sup>8)</sup>、また副作用の内訳でもほぼ一致していた。

また臨床検査の異常値発現頻度に関しても両群間に差を認めず、これらのことから T-2588 は CDX 同様、安全な薬剤であると考えられた。

## 謝 辞

本研究に参加された研究施設および担当医を以下に示し、深甚なる謝意を表します。

本研究に参加された研究施設および担当医（敬称略）

札幌医科大学泌尿器科：岡山 悟，酒井 茂，熊本悦明

北見赤十字病院泌尿器科：横山英二

秋田大学泌尿器科：西本 正，土田正義

秋田市立秋田総合病院泌尿器科：松尾重樹

仙北組合総合病院泌尿器科：鈴木隆志

平鹿総合病院泌尿器科：高田 斉

順天堂大学泌尿器科：宮崎尚文，北川龍一

順天堂大学浦安病院泌尿器科：引地功侃，岩田真二

東京慈恵会医科大学泌尿器科：後藤博一，小野寺昭一，町田豊平

東京慈恵会医科大学青戸分院泌尿器科：岸本幸一

東京大学泌尿器科：富永登志，岸 洋一，新島端夫

三井記念病院泌尿器科：中村昌平，西村洋司

武蔵野赤十字病院泌尿器科：仁藤 博

同愛記念病院泌尿器科：金村三樹郎，河村 毅

社会保険埼玉中央病院泌尿器科：石井泰憲

亀田総合病院泌尿器科：塚田 修

青梅市立総合病院泌尿器科：押 正也

東京共済病院泌尿器科：斉藤 功

東海大学泌尿器科：河村信夫

東海大学東京病院泌尿器科：松下一男，大越正秋

東海大学大磯病院泌尿器科：岡田敬司

平塚市民病院泌尿器科：鈴木恵三

浜松医科大学泌尿器科：太田信隆，阿曾佳郎

共立菊川病院泌尿器科：北川元明

国立療養所天竜病院泌尿器科：中原正男

岐阜大学泌尿器科：松田聖土，坂 義人，西浦常雄

富山県立中央病院泌尿器科：中村武夫

富山市民病院泌尿器科：神田静人

富山赤十字病院泌尿器科：酒井 晃

金沢大学泌尿器科：菅田敏明，久住治男

福井医科大学泌尿器科：岡野 学，河田幸道

藤田学園保健衛生大学泌尿器科：小川 忠，名出頼男

静岡赤十字病院泌尿器科：置塩則彦

三重大学泌尿器科：林 宜男，柳沢 眞，山崎義久，多田 茂

京都大学泌尿器科：野々村光生，吉田 修

神戸大学泌尿器科：藤井 明，守殿貞夫

国立神戸病院泌尿器科：荒川創一，石神襄次

三田・寺杣泌尿器科医院：三田俊彦

岡山大学泌尿器科：宮田和豊，公文裕己，大森弘之

岡山市立市民病院泌尿器科：難波克一

広島大学泌尿器科：小深田義勝，仁平寛巳

厚生連尾道総合病院泌尿器科：奥谷卓也，榊 知果夫

徳島大学泌尿器科：尾立源照，上間健造，黒川一男

藤村診療所泌尿器科：藤村宣夫

九州大学泌尿器科：松本哲朗，熊澤浄一

久留米大学泌尿器科：植田吾省，江藤耕作

大牟田市立病院泌尿器科：松田央一，今野 繁

社会保険久留米第一病院泌尿器科：山下拓郎

長崎大学泌尿器科：櫻木 勉，斉藤 泰

鹿児島大学泌尿器科：後藤俊弘，川島尚志，大井好忠

鹿児島市立病院泌尿器科：加治木邦彦，阿世知節夫

佐賀県立病院好生館泌尿器科：永田進一，築瀬一郎

岐阜大学嫌気性菌実験施設：渡辺邦友，上野一恵

東京大学保健管理学：青木和夫

東京大学：田中恒男

## 文 献

- 1) 三橋 進：新薬シンポジウム，T-2588（司会：島田 馨），細菌学の検討。第33回日本化学療法学会総会（演），東京，1985
- 2) 嶋田甚五郎：新薬シンポジウム，T-2588（司会：島田 馨），吸収・分布・代謝・排泄。第33回日本化学療法学会総会（演），東京，1985
- 3) 西浦常雄：新薬シンポジウム，T-2588（司会：島田 馨），臨床の検討，泌尿器科領域。第33回日本化学療法学会総会（演），東京，1985
- 4) UTI 研究会（代表：大越正秋，河村信夫）：UTI（尿路感染症）薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 5) UTI 研究会（代表：大越正秋）：UTI（尿路感染症）薬効評価基準補遺。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 6) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 7) 河田幸道，他（13施設および関連施設）：複雑性尿路感染症に対する Sultamicillin と Cefadroxil の比較検討。Chemotherapy 33 (S-2): 685~708, 1985
- 8) 小林宏行：新薬シンポジウム，T-2588（司会：島田 馨），臨床の検討，副作用。第33回日本化学療法学会総会（演），東京，1985

## COMPARATIVE STUDY OF T-2588 AND CEFADROXIL IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Fukui Medical School

YOSHIKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

TADASHI NISHIMOTO and SEIGI TSUCHIDA

Department of Urology, Akita University, School of Medicine

RYUICHI KITAGAWA

Department of Urology, Juntendo University, School of Medicine

TOYOHEI MACHIDA

Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

HIROICHI KISHI and TADAO NIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

KEISHI OKADA, NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

YOSHIRO Aso

Department of Urology, Hamamatsu University, School of Medicine

YOSHITO BAN and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

TAKEO NAKAMURA

Department of Urology, Toyama Prefectural Central Hospital

AKIRA SAKAI

Department of Urology, Toyama Red Cross Hospital

TOSHIKI SUGATA and HARUO HISAZUMI

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

SHIZUTO KANDA

Department of Urology, Toyama Municipal Hospital

YORIO NAIDE

Department of Urology, Fujita-Gakuen Health University, School of Medicine

SHIGERU TADA

Department of Urology, School of Medicine, Mie University

OSAMU YOSHIDA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

SADAO KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University, Medical School

HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima

JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

YUTAKA SAITOH

Department of Urology, Nagasaki University, School of Medicine

YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KUNITOMO WATANABE and KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

TSUNEO TANAKA

Faculty of Medicine, University of Tokyo

A double-blind comparison of T-2588, a new oral cephem antibiotic, and cefadroxil was carried out in the treatment of complicated urinary tract infections. Patients were randomly assigned to receive either 300 mg of T-2588 or 750 mg of cefadroxil a day in 3 divided doses for 5 or 7 days by oral administration.

All patients were shown to have pyuria of at least 5 WBCs per high power field, bacteriuria of at least  $10^4$  bacteria per ml of urine and identifiable underlying urinary tract disease. The overall clinical efficacy of the treatment was evaluated by the criteria proposed by the UTI Committee in Japan as excellent, moderate or poor based on the combination of changes in pyuria and bacteriuria.

Of the 293 patients evaluated for the clinical efficacy, 153 patients received T-2588 and 140 received cefadroxil. No significant difference in background characteristics was observed between the two treatment groups. Excellent and moderate responses were obtained in 63.4% of the patients receiving T-2588 and in 59.3% of the patients receiving cefadroxil. This difference was not statistically significant. When the clinical efficacies were compared between the two treatment groups in each types of infection which were classified into 6 categories, no significant difference was observed in any of 6 types of infection.

The overall bacteriological eradication rates obtained were 76.7% of 215 strains in the T-2588 group and 75.6% of 201 strains in the cefadroxil group. This difference also was not significant. Eradication rates achieved for *P. aeruginosa* were low in both groups. Gram-negative bacilli appeared less frequently after treatment in the T-2588 group than in the cefadroxil group.

Clinical adverse reactions were observed in 4 patients in both groups respectively. Drug related laboratory adverse reactions were observed in 4 patients in the T-2588 group and in 6 patients in the cefadroxil group. There was no significant difference between the two treatment groups regarding

the incidence of clinical and laboratory adverse reactions and T-2588 appeared to be as well tolerated as cefadroxil. Usefulness of the drug evaluated by the attending physicians based on the clinical efficacy and safety showed no significant difference between the two treatment groups.

From the results obtained in this study, we concluded that 300 mg a day of T-2588 was as useful as 750 mg a day of cefadroxil in the treatment of complicated urinary tract infections, except for those due to *P. aeruginosa*.