

T-2588 の老年者感染症に対する臨床的検討

島田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

稲松孝思・浦山京子・岡 慎一

東京都養育院付属病院内科

老年者の尿路感染症7例と胆道感染症2例に T-2588 100 mg を1日2回投与した。尿路感染症7例では著効3, 有効3, やや有効1であった。T-2588 により, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *M. morgani*, *Citrobacter diversus* はことごとく除菌されたが, *Serratia marcescens* は2例中1例しか消失せず, *Enterococcus* 1例も除菌されなかった。また1例では *E. coli* から *Enterococcus* に菌交代した。胆道感染症の2例も有効であった。

老年者の尿路感染症には T-2588 は1日 200 mg でも臨床効果を期待できる可能性がある。

副作用や T-2588 による検査値異常はみられなかった。

第三世代セフェム注射剤とほぼ同等の抗菌力を持つ新規セフェム剤 T-2588 (富山化学) の臨床検討成績を報告する。

I. 方 法

尿路感染症7例と胆道感染症2例を対象とした (Table 1)。いずれも70歳以上の老年者である。尿路感染症7例のうち3例は脳血管障害による排尿障害があり (症例2, 4, 7), また腎癌 (症例1), 子宮癌術後の排尿障害 (症例3), 糖尿病 (症例5) などの基礎病変がみられている。胆道感染症の1例も脳血管障害があり (症例9), 他の1例は慢性腎不全を有していた (症例8)。T-2588 は1回100 mg を1日2回内服させ, 投与期間は5~7日であった。

臨床効果判定は下記の基準に準じた。尿路感染症では投薬開始1週間以内に解熱し, 細菌尿, 膿尿も消失したもの: 著効 (excellent), 投薬開始1週間以内に解熱し, 細菌尿の消失をみたか, または膿尿の消失をみたもの: 有効 (good), 症状の部分的改善があり細菌尿や膿尿が改善したが消失しなかったもの: やや有効 (fair), 症状や尿所見に改善がみられなかったもの: 無効 (poor) とした。胆道感染症も症状, 検査値異常が投薬開始1週間以内に消失したものを著効, 症状, 検査値異常の消失に1週間以上を要したものを有効, 症状, 検査値異常の部分的改善が得られなかったものをやや有効, 改善が得られなかったものを無効とした。

II. 成 績

まず個々の症例について述べる。

症例1 S.S. 81歳 女性

腎癌のため約半年前から入院しており, 時々肉眼的血

尿がある。膀胱カテーテル留置中で, 尿路感染を反覆し, その都度抗生物質を使用しており, 今回は, BRL 28500 の使用中止後, 1週間目に発症した腎盂炎である。体温 37.9°C, 白血球数 9,400, 尿所見で蛋白(+), 赤血球多数, 白血球多数, *E. coli* >10⁵/ml, T-2588 投与開始翌日には解熱, 1週間投与したところ白血球数は5,000, 尿所見で蛋白(±), 赤血球 50~100/1視野, 白血球 20~50/1視野, *E. coli* は消失し少数の *Corynebacterium* が検出されたのみであり, 有効と判定した。

症例2 I.S. 85歳 女性

陳旧性脳梗塞による神経因性膀胱があるため, 長期間膀胱カテーテルを留置しており, 膿尿が持続している。T-2588 投与時の尿所見は蛋白(±), 白血球 20~50/1視野, 培養で *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Enterococcus* が検出され, 総菌数が >10⁵/ml であった。T-2588 を5日間投与したが, 投与終了時の尿所見は蛋白(±), 白血球 50~100/1視野, 培養で *S. marcescens* と *Enterococcus* が検出され, 総菌数で >10⁵/ml であった。膿尿不変, 細菌一部消失であり, やや有効と判定した。

症例3 T.S. 76歳 女性

26年前に子宮癌で子宮全剝をうけている。熱感, 下腹部痛を主訴に来院, 体温平熱, 白血球数 12,500, CRP 6+, 尿所見: 蛋白 2(+), 赤血球 20~50/1視野, 白血球多数, *E. coli* >10⁵/ml, T-2588 投与7日目では白血球数 5,100, CRP 3+, 尿所見: 蛋白(±), 赤血球多数, 白血球 20~30/1視野, 培養で極く少数の *Enterococcus* と *Corynebacterium* を検出するだけとなり,

Table 1 Clinical results with T-2588

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Bacteria *		Dosage (mg×time×days)	Evaluation	Adverse effect
			Species	Count (CFU/ml)			
1 S.S.	81 F	Pyelitis (Renal cancer)	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	100×2×7	Good	—
			<i>Corynebacterium</i>	<10 ³			
2 I.S.	85 F	Chronic cystitis (CVD)	<i>S. marcescens, K. pneumoniae</i>	>10 ⁵	100×2×5	Fair	—
			<i>E. coli, Enterococcus</i>	>10 ⁵			
			<i>S. marcescens, Enterococcus</i>	>10 ⁵			
3 T.S.	76 F	Acute cystitis (Dysuria)	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	100×2×7	Good	—
			<i>Enterococcus, Corynebacterium</i>	4×10 ³			
4 K.N.	86 F	Pyelonephritis (CVD)	<i>P. mirabilis, E. coli</i>	>10 ⁵	100×2×7	Good	—
			<i>Enterococcus</i>	>10 ⁵			
5 N.O.	87 F	Chronic cystitis (DM)	<i>P. rettgeri, S. marcescens</i>	1.7×10 ⁵	100×2×7	Excellent	—
			<i>M. morgani, β-Streptococcus</i>	—			
6 Y.H.	75 F	Chronic cystitis (RA)	<i>E. coli, K. pneumoniae</i>	>10 ⁵	100×2×5	Excellent	—
			<i>S. epidermidis, Enterococcus</i>	2×10 ³			
7 K.M.	70 M	Chronic cystitis (CVD)	<i>C. diversus</i>	>10 ⁵	100×2×5	Excellent	—
			—	—			
8 K.M.	92 F	Cholecystitis (Chr. renal failure)	—	—	100×2×7	Good	—
9 S.U.	89 M	Cholecystitis (CVD)	—	—	100×2×7	Good	—

* Before treatment

After treatment

膿尿やや改善，菌消失例で有効と判定した。

症例 4 K.N. 86 歳 女性

陳旧性脳梗塞がある。食欲不振で 20 日前から入院していたが，3 日前より微熱，2 日前より 38°C 台の発熱があった。白血球数 3,900，CRP 4+，尿所見：蛋白(±)，白血球 50~100/1 視野，*P. mirabilis* と *E. coli* が培養され，総菌数 >10⁵/ml。腎盂腎炎と診断し，T-2588 を 7 日間投与した。投与開始日の体温は 37.2°C であったが，以後発熱をみず，投与終了時の白血球数 5,000，CRP 陰性，尿蛋白(—)，尿中白血球 5~10/1 視野，培養で *Enterococcus* >10⁵/ml，症状消失，膿尿ほぼ消失，菌交代を呈した例で，有効であった。

症例 5 N.O. 87 歳 女性

糖尿病，脱水症低 K 血症で入院したが尿路感染症が発見された。体温 36°C 台，平熱，白血球数 8,200，尿所見：蛋白(±)，白血球多数，培養で *P. rettgeri*，*S. marcescens*，*M. morgani*，*β-Streptococcus* が検出され，

総菌数で 1.7×10⁵/ml であった。T-2588 を 7 日間投与後の白血球数 8,100，尿所見：蛋白(±)，白血球少数，培養陰性であり，膿尿，細菌ともに消失したので著効と判定した。

症例 6 Y.H. 75 歳 女性

慢性関節リウマチを疑って経過観察中，尿路感染症を発見，体温 37.4°C，白血球数 7,000，CRP 3+，尿所見：蛋白(—)，白血球 20~50/1 視野，培養で *E. coli* と *K. pneumoniae* が総菌数で >10⁵/ml 検出された。T-2588 5 日間投与，体温は 37°C 前後の微熱が続き，白血球数 7,900，CRP 3+，尿所見：蛋白(—)，白血球 1~2/1 視野，培養で *S. epidermidis* と *Enterococcus* が計 2×10³/ml 検出された。微熱や CRP は関節病変との関係も推定される。尿路感染は膿尿，細菌ともに消失しており著効と判定した。

症例 7 K.M. 70 歳 男性

脳梗塞で入院中尿路感染症を発見された。膀胱カテー

Table 2 Laboratory findings of patients treated with T-2588

No.		RBC ($\times 10^4$ /cmm)	WBC (/cmm)	Eosino (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	U-Prot
1	Before	345	9,400	0	6	1	56	19	0.8	+
	S.S. After	330	5,000	0	6	1	57	14	0.6	±
2	During	350	4,200	0	8	1	40	32	1.0	±
	I.S. After	337	4,600	5	8	2	38	25	0.9	±
3	Before	455	12,500	0	12	6	23	34	1.3	+
	T.S. After	397	5,100	1	13	5	21	17	0.9	±
4	Before	272	3,900	0	8	1	34	9	0.9	±
	K.N. After	277	5,000	1	8	1	40	13	1.1	-
5	Before	417	8,200	3	14	7	45	16	1.2	±
	N.O. After	419	8,100	4	11	5	43	16	1.0	±
6	Before	305	7,000	0	6	1	30	17	0.9	-
	Y.H. After	326	7,900	0	6	1	34	19	0.8	-
7	Before	417	5,900	5	9	3	27	10	1.0	+
	K.M. After	407	7,500	2	13	7	26	12	1.0	-
8	Before	258	5,200	9	11	2	57	44	2.4	+
	K.M. After	237	4,300	2	14	6	50	47	2.3	+
9	Before	319	5,500	3	14	8	53	27	1.2	±
	S.U. After	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

テル留置はおこなっていない。平熱，白血球数 5,900，尿所見：蛋白(+)，白血球多数，培養で *C. diversus* $>10^5$ /ml，T-2588 5日間投与後の白血球数 7,500，尿所見：蛋白(-)，白血球 1~2/1 視野，培養陰性，膿尿と菌の消失をみたので著効と判定した。

症例 8 K.M. 92 歳 女性

軽度の慢性腎不全の状態で入院中である。BUN 44 mg/dl，Cr 2.4 mg/dl，時々 39°C 台の発熱とアルカリフォスファターゼの上昇があり，腹部エコーで胆石の存在ははっきりしないが，胆嚢の内容は不均質で胆道感染症と診断，発熱の都度 carmonam (CRMN)，cefuzonam (CZON)などを投与していたが，今回も発熱，腹部異感を訴えた。体温 37.3°C，白血球数 5,200，CRP 2+，GOT 11 IU，GPT 2 IU，Al-P 57 IU，T-2588 1週間投与し4日目には自宅に外泊可能となり，解熱，腹痛消失し，T-2588 投与終了後の白血球数 4,300，CRP 2+，GOT 14 IU，GPT 6 IU，Al-P 50 IU。T-2588 投与終了後症状再燃している。症状消失，Al-P 改善，薬剤終了後再燃のため有効と判定した。

症例 9 S.U. 89 歳 男性

陳旧性脳梗塞がある。1カ月前に 38.4°C に発熱，膿尿(-)，食欲不振や腹痛を訴えず，腹部エコーも胆道感染を積極的に支持する所見はないが，Al-P が 81 IU と高値をしめしたので，ciprofloxacin (CPFX) を投与

し3日目に解熱，Al-P も正常化した。今回も発熱あり，体温 38.2°C，白血球数 5,500，CRP 3+，Al-P 53 IU と軽度上昇しており，胆道感染症の再燃と診断，T-2588 を投与3日目に解熱した。本例はその後の検査を施行していないが薬剤投与終了時までそのまま平熱であり，症状消失から有効と判定した。

以上をまとめると尿路感染症は著効 3，有効 3，やや有効 1 であり，著効の 3 例はいずれも慢性膀胱炎であった。やや有効の 1 例も同じく慢性膀胱炎で，*S. marcescens* が治療後も存続していた。胆道感染の 2 例はいずれも有効であった。

9 例とも副作用は認められず，T-2588 使用前後の臨床検査値を Table 2 にしめしたが，本剤によると思われる検査値異常もみられなかった。

III. 考 察

T-2588 の最大の特徴は，グラム陽性菌に対する抗菌力もさることながら，緑膿菌を除くグラム陰性桿菌に，押しなべて第三世代セフェム注射剤と同等の強い抗菌活性を示すことで，グラム陰性の弱毒菌も関与する感染症の治療に期待される内服剤である。今回の 9 例の検討例のうち，7 例は老年者の尿路感染症で，*E. coli* の単独感染は 2 例にすぎず，他の 5 例は *S. marcescens*，*P. mirabilis*，*P. rettgeri*，*M. morgani*，*C. diversus* などのグラム陰性の弱毒菌が検出されている。これらに対し，T-

2588 はほぼ予想された効果を挙げたが、*Serratia* 出現例 2 例（症例 2，症例 5）のうち 1 例は存続であった。第 33 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムでの全国集計成績¹⁾でも、*Serratia* の除菌率は 31.6% と被検菌種のなかでは最も低い成績であった。

胆道感染症 2 例に対しても、T-2588 は良好な臨床効果をしめした。胆道感染症の原因菌では *E. coli* と *Klebsiella* の頻度が最も高いので、この両菌種を極めて低い濃度で発育阻止する本剤は、胆汁移行が血中濃度を上回るなら、胆道感染症にも有望な薬剤と考えられるので、今後検討を要する。

今回は T-2588 の 100 mg 1 日 2 回の投与を試みた。老年者は腎機能低下のため薬剤が体内に滞留する傾向に加え、小柄で体重も比較的軽量で、健康成人よりは少量投与で済む場合があり得る。呼吸器感染症に比して尿路感染症は少量の投与量で効果が得られることもあり、今回の成績を勘案すると、老年者の尿路感染症は 100 mg 1 日 2 回投与でも満足すべき有効率が得られる可能性がある。

文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム，T-2588 ブラックレット。東京，1985

CLINICAL EVALUATION OF T-2588 ON THE AGED PATIENTS

KAORU SHIMADA

Department of Infectious Disease and Applied Immunology,
The Institute of Medical Science University of Tokyo

TAKASHI INAMATSU, KYOKO URAYAMA and SHINICHI OKA
Infectious Disease Sections, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

T-2588, a new oral third generation cephem, was given to 7 aged patients with urinary tract infections and 2 aged patients with biliary tract infections in a dosage of 100 mg bid. Six out of the seven patients with urinary tract infections showed satisfactory response. T-2588 eliminated all the urinary isolates of gram negative bacteria, including *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *M. morgani*, *S. marcescens* and *C. diversus* except each one strain of *S. marcescens* and *Enterococcus*. Superinfection with *Enterococcus* occurred in one patient.

Two patients with cholecystitis responded satisfactorily to T-2588.

No adverse reaction was observed.