

尿路感染症における T-2588 の基礎的・臨床的検討

岡山 悟・熊本 悦明・酒井 茂・田仲 紀明・西島 紀子

札幌医科大学泌尿器科学教室

(主任：熊本悦明教授)

横山 英二

北見赤十字病院泌尿器科

新しい経口 cephem 系抗生剤 T-2588 につき、基礎的・臨床的検討を行ない以下の結果を得た。

1) 抗菌力 (MIC) : T-2525, cefaclor (CCL), cefmetazole (CMZ), latamoxef (LMOX), ampicillin (ABPC), norfloxacin (NFLX) の 6 薬剤の、教室保存尿路感染症分離株のうち *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus* spp., *S. marcescens*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *P. aeruginosa*, NF-GNR, *E. faecalis*, *S. epidermidis* の 11 菌種に対する MIC を測定した。

T-2525 は、*P. mirabilis* に対しては、全株とも 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、これら 6 薬剤の中で最も低い MIC を示した。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対しても、ほとんどの株が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、NFLX, LMOX につぐ低い MIC を示した。また、Indole 陽性 *Proteus* spp., *Citrobacter* spp. に対する MIC は広い分布を示したが、それぞれ、82.0%, 61.3% が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。一方、*S. epidermidis* に対する MIC は、68% は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、比較的良好な抗菌力を示した。*S. marcescens* に対しては、56% が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、低感受性を示した。*P. aeruginosa* はすべて耐性であり、NF-GNR, *E. faecalis* に対しても、T-2525 はほとんど耐性であった。

2) 臨床的検討：急性単純性膀胱炎 22 例では T-2588 の 1 日 100 mg (1 回)~200 mg (2 回), 3~10 日投与にて 100% の有効率を得た。また T-2588 の 7 日間投与、7 日間休業後の再発検討では、1 例を除く全例に再発は認められなかった。

複雑性尿路感染症 16 例では、UTI 薬効評価基準にて 73%, 主治医判定 79% の有効率であった。

副作用は、胃痛および軽度の下痢が 1 例、軽度の下痢、高ナトリウム血症および上腹部不快感が各 1 例の計 4 例に認められたが、投与中止には至らなかった。また臨床検査成績において、T-2588 の投与に起因すると考えられる異常は、1 例に GOT, GPT の一過性の上昇を認めたのみであった。

化学療法の進歩にともない、感染症の変貌が指摘され、また臨床医学において大きな問題となっている。その細菌側の最も大きな要因は、耐性菌の出現であり、特に β -lactamase を産生する細菌による β -lactam 系抗生剤による治療に抵抗する感染症が注目されている。これに対する対策として、 β -lactamase に分解されない抗生剤の開発と、 β -lactamase を阻害する薬剤を併用して既存の抗生剤の抗菌力を強化する方法が試みられている。

T-2588 は、最近つくられた新しい経口用 cephem 系抗生剤であり、Fig. 1 に示すような構造を有し、内服後腸管から吸収され腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を示す T-2525 に速やかに加水分解される prodrug

である¹⁾。T-2525 は、各種の β -lactamase に安定で、グラム陽性・陰性菌に広範囲な抗菌力を有していることがその特徴であり、各種感染症の治療薬としてその有用性が期待されている。我々は、今回尿路感染症における T-2588 の有用性について基礎的・臨床的に検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 細菌学的検討

教室保存の尿路感染症分離株である、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus* spp., *S. marcescens*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *P. aeruginosa*, NF-GNR, *E. faecalis*, *S. epidermidis* の 11

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

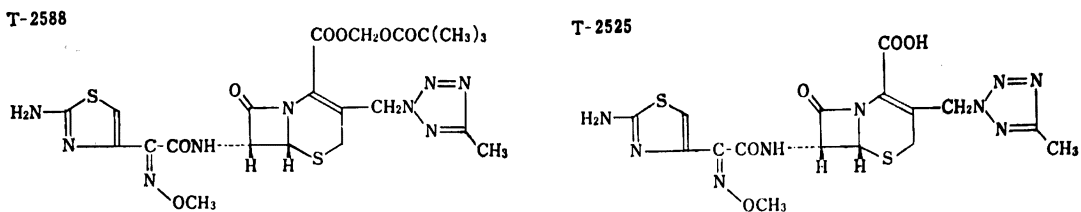


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (50 strains)

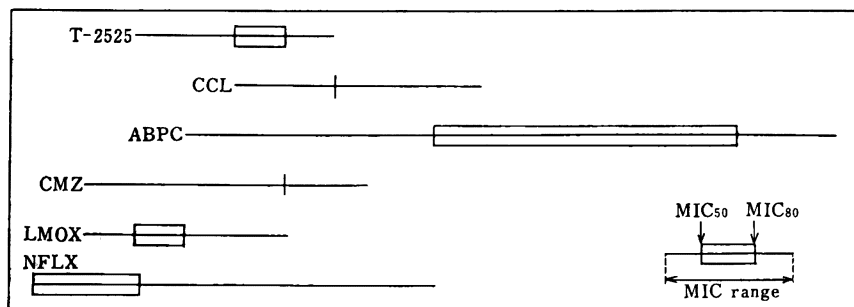
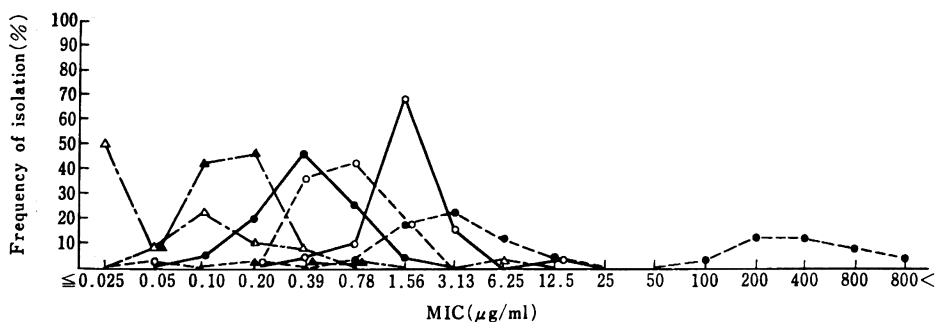
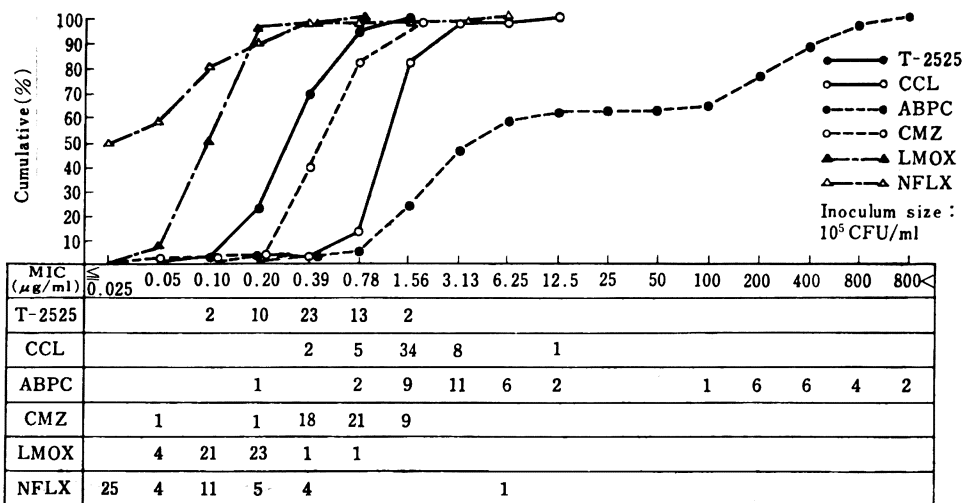
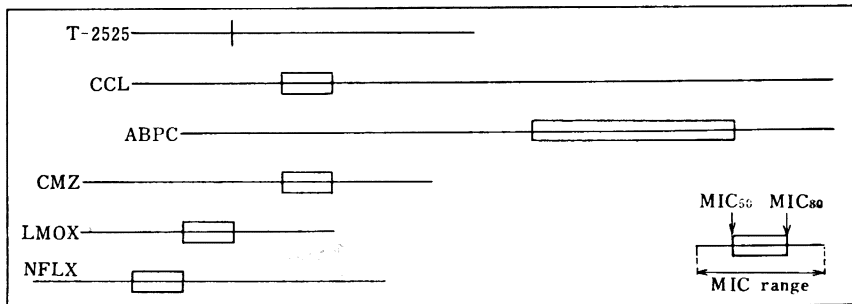
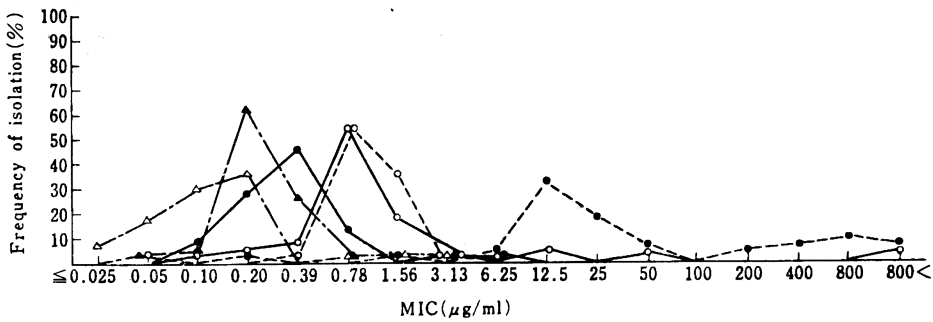
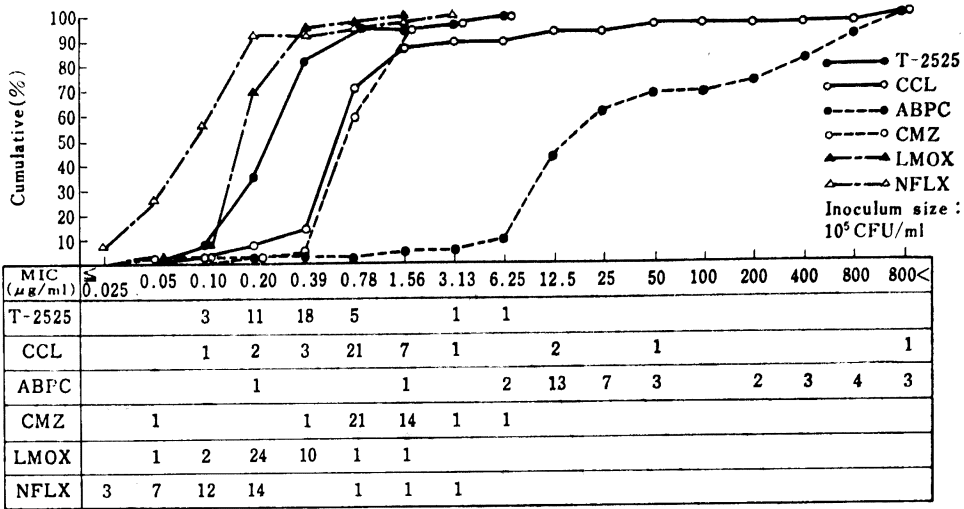


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (39 strains)



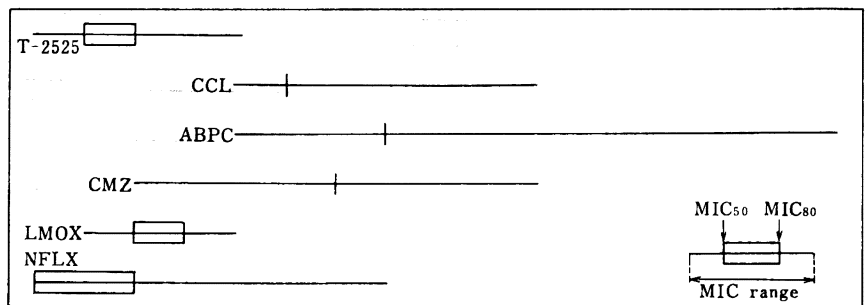
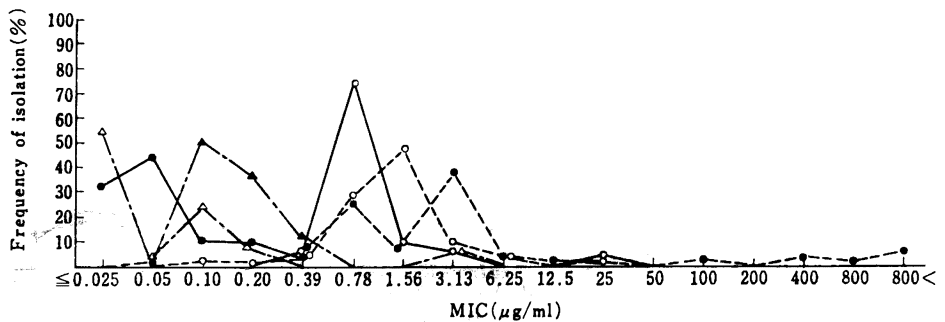
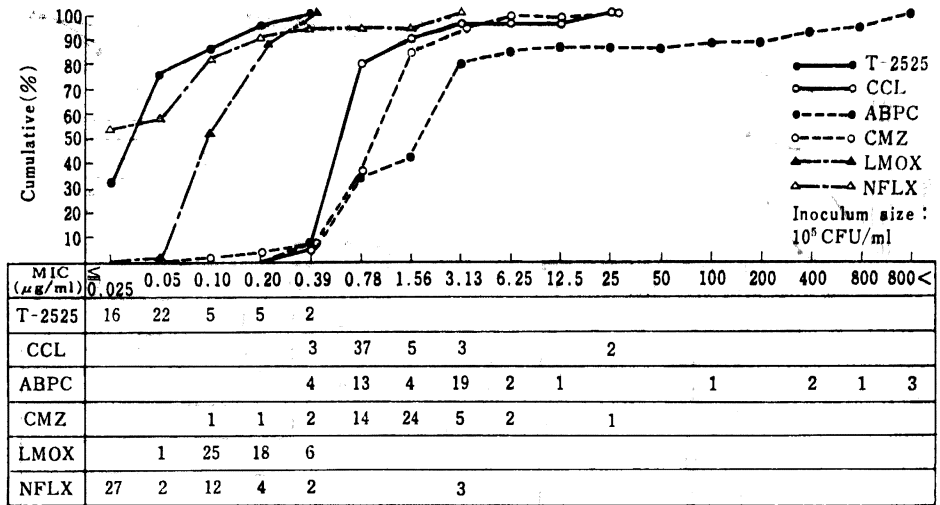
菌種につき、各種抗菌剤の最少発育阻止濃度（以下 MIC）を測定した。測定方法は、MIC 2000 システムにより、接種菌量 10^5 CFU/ml にて測定し、抗菌剤は、T-2525, cefaclor (CCL), ampicillin (ABPC), cefmetazole (CMZ), latamoxef (LMOX), norfloxacin (NFLX) の 6 薬剤について MIC を測定した。

2. 臨床的検討

臨床的検討は、札幌医科大学泌尿器科および北見赤十字病院泌尿器科を受診した急性単純性膀胱炎 22 例、複

雑性尿路感染症 16 例に T-2588 を食後経口投与し、その治療成績を検討した。投与方法は、急性単純性膀胱炎では、1 日量 100 mg（1 回投与）7 日間投与 12 例、4 日間および 8 日間投与が各 1 例、200 mg（2 回投与）7 日間投与 6 例、200 mg（2 回投与）3 日間投与 1 例、200 mg（2 回投与）10 日間投与 1 例であった。また、複雑性尿路感染症では、1 日量 200 mg（2 回投与）を 5~10 日間投与した。治療効果は、UTI 薬効評価基準（第 2 版）²⁾ および同追加暫定案³⁾ により急性単純性膀胱炎は投

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* (50 strains)



与3日目に判定し、また、7日間投与した症例では、同基準を準用して効果判定を行ない、さらに7日間休業後に再発の有無を検査した。

複雑性尿路感染症では、投与5日目に同基準により治療効果を検査し、さらに長期に投与した症例については、投与10日目に同基準を準用して長期投与の治療効果につき検査した。

副作用に関しては、投与終了時に自覚的副作用の有無を調査し、さらに投与前後の臨床検査にて、血液像、肝

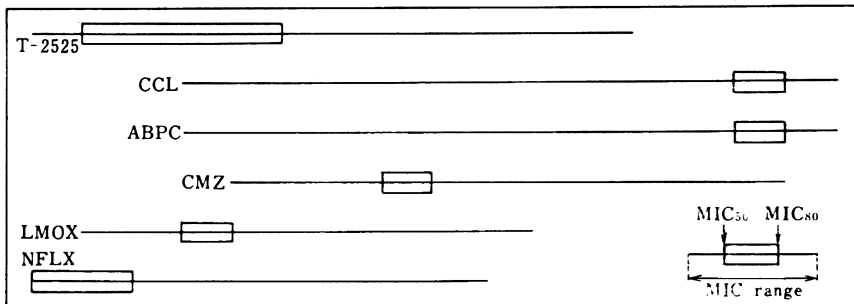
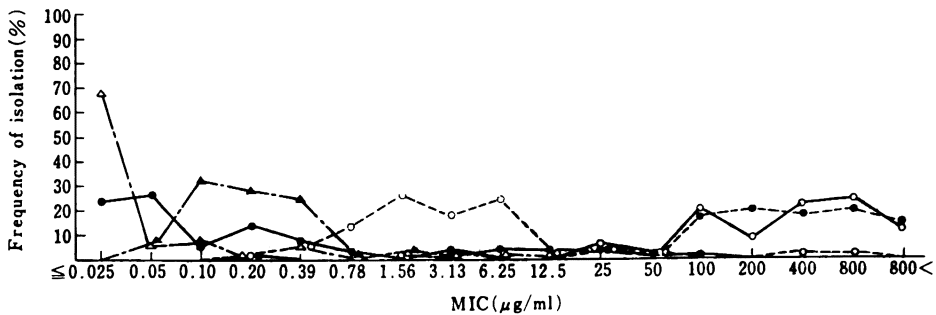
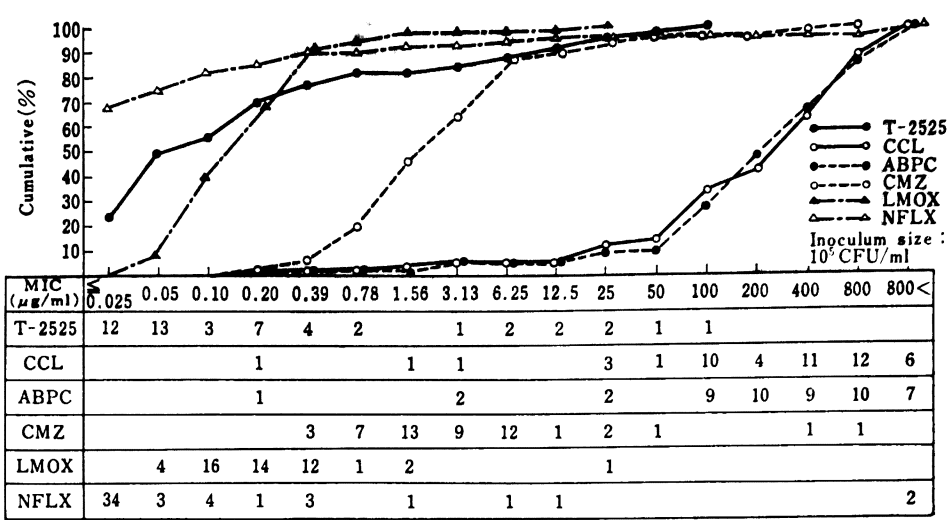
機能、腎機能につき検討した。

II. 結 果

1. 細菌学的検討 (Fig. 2~Fig. 12)

E. coli 50株 (Fig. 2) の MIC 分布は、T-2525 に対しては、48株 (96%) が 0.78 μg/ml 以下に分布し、1.56 μg/ml に2株 (4%) が分布した。また LMOX では全株 0.78 μg/ml 以下に、NFLX では1株 (2%) を除く全株とも 0.39 μg/ml 以下に分布し、*E. coli* は、これら3剤に対し、ほぼ同等で、良好な感受性を示した。

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates Indole (+) *Proteus* spp. (50 strains)



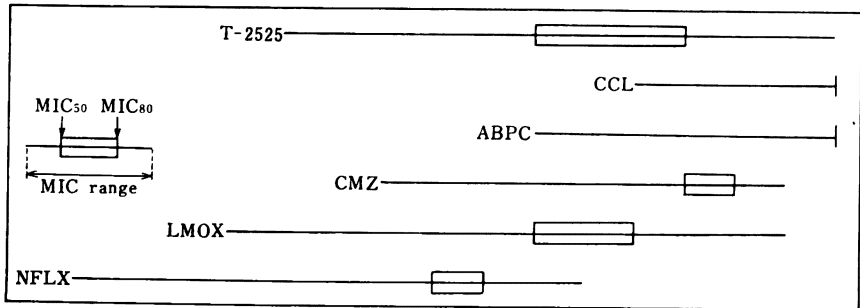
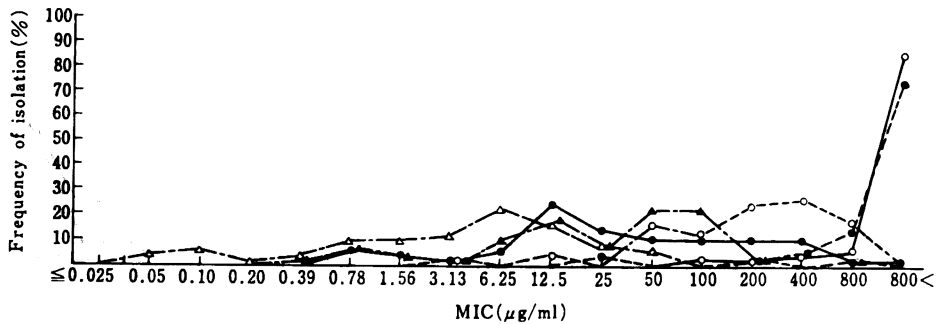
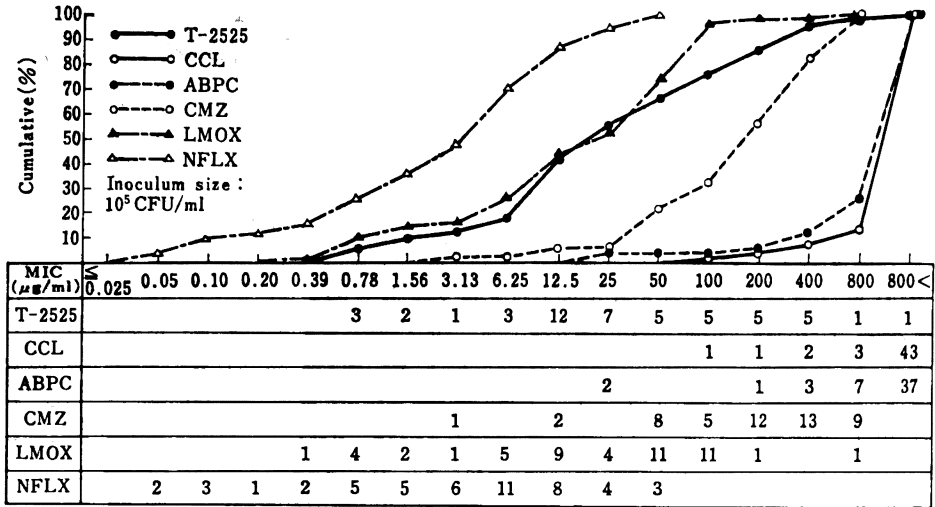
CMZ に対しては、1.56 μg/ml を示した 9 株 (18%) を除いて 41 株 (82%) が 0.78 μg/ml 以下に分布したが、CCL および ABPC に対しては、各々 43 株 (86%)、47 株 (94%) が、1.56 μg/ml 以上に分布し、ABPC では 100 μg/ml 以上の株が、19 株 (38%) に認められた。

K. pneumoniae 39 株 (Fig. 3) の MIC 分布は、T-2525 に対しては、3.13 μg/ml および 6.25 μg/ml を示した 2 株を除いて 37 株 (95%) が 0.78 μg/ml 以下に分布した。LMOX, NFLX に対しても良好な感受性を示し、

各々 1 株 (2.6%)、2 株 (5.1%) を除く全株が、0.78 μg/ml 以下に分布した。CMZ に対しては 0.78 μg/ml をピークとして 0.05~6.25 μg/ml に分布し、CCL に対しては、同じく 0.78 μg/ml をピークとして 1 株を除く 38 株が 0.10~50 μg/ml に分布した。ABPC に対しては比較的高い MIC を示し、0.20~6.25 μg/ml に 4 株 (10.3%)、12.5~50 μg/ml に 23 株 (59.0%)、200 μg/ml 以上に 12 株 (30.8%) が分布した。

P. mirabilis 50 株 (Fig. 4) では、T-2525 に対しては、

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (50 strains)

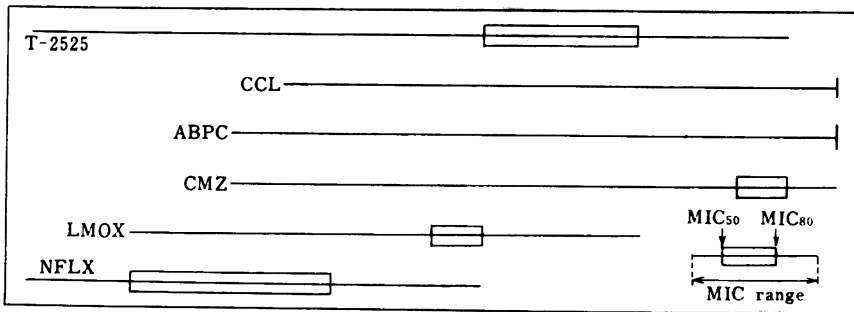
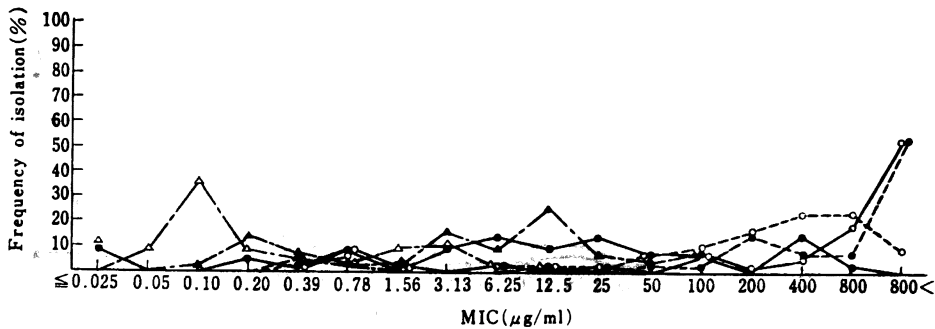
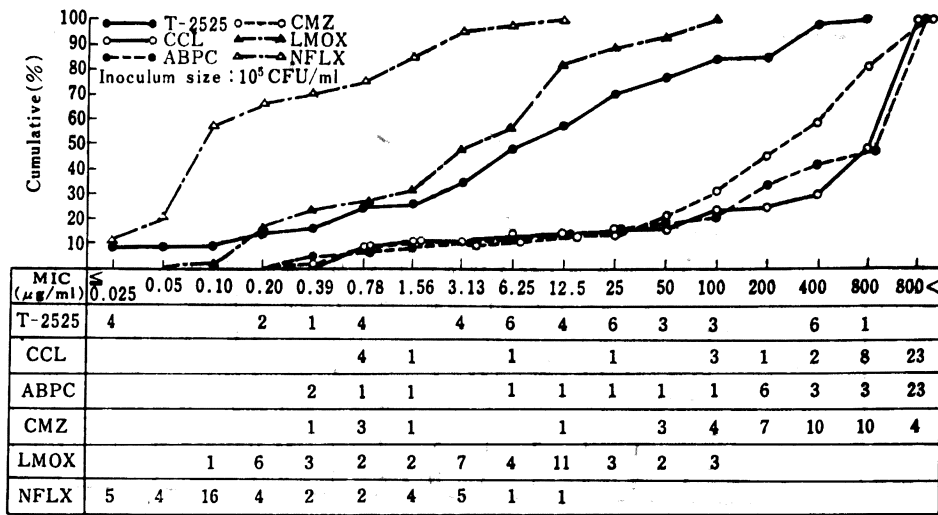


0.05 μg/ml が 22 株 (44%) と最も多く、また全株とも 0.39 μg/ml 以下に分布した。また NFLX, LMOX に対しては、NFLX の 3.13 μg/ml を示した 3 株 (6%) を除く、全株とも 0.39 μg/ml 以下に分布し、*P. mirabilis* はこれら 3 剤に対し、ほぼ同等で、良好な感受性を示した。CMZ に対しては 1.56 μg/ml をピークとして 0.10~25 μg/ml に分布したが、CCL および ABPC に対しては、各々 0.39 μg/ml 以上に分布し、100 μg/ml 以上の株も、ABPC で 7 株 (14%) 認められた。

Indole (+) *Proteus* spp. 50 株 (Fig. 5) では、T-2525 に対しては 41 株 (82%) が 0.78 μg/ml 以下に分布した。また、NFLX, LMOX に対してはそれぞれ、47 株 (94%)、47 株 (94%) が 0.78 μg/ml 以下に分布し良好な感受性を示した。CMZ, CCL, ABPC に対しては広い分布を示した。CCL に対しては 43 株 (86%) が、ABPC に対しては、45 株 (90%) が 100 μg/ml 以上の耐性株であった。

S. marcescens 50 株 (Fig. 6) では、T-2525 に対して

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter* spp. (44 strains)

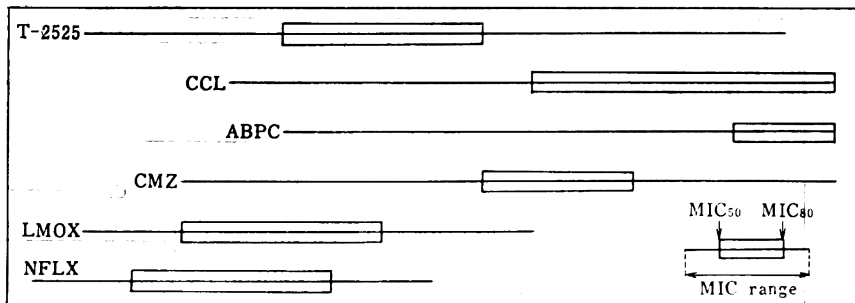
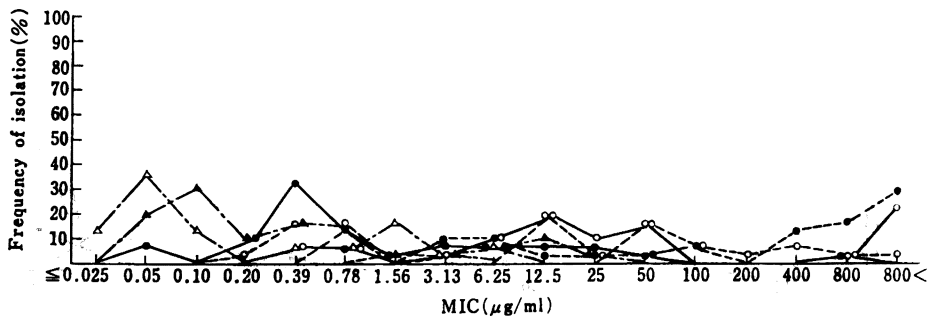
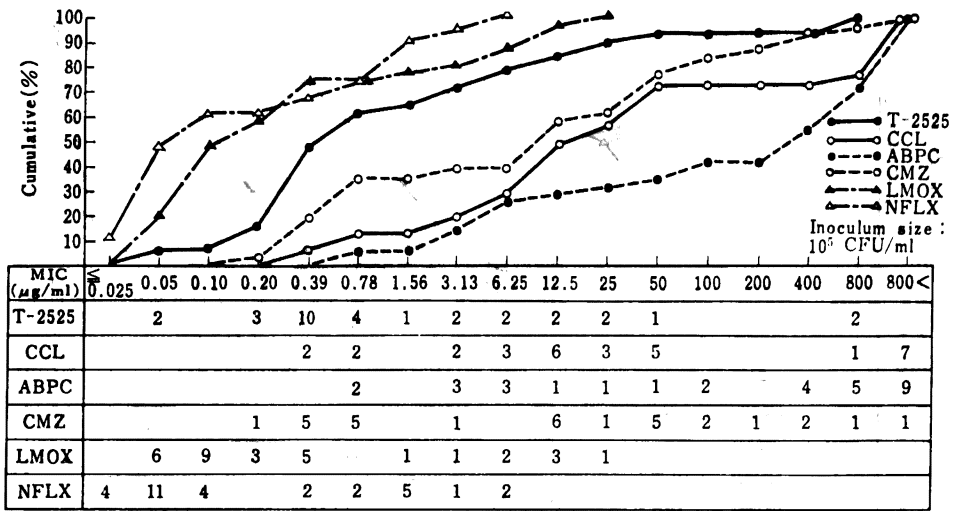


は、0.78~800 μg/ml 以上と広い分布を示したが、5株 (10%) が 1.56 μg/ml 以下に、16株 (32%) が 3.13~12.5 μg/ml に、29株 (58%) が 25 μg/ml 以上に分布した。LMOX に対してもほぼ同様な傾向を示したが、NFLX に対しては、最も良好な感受性を示し、13株 (26%) は、0.78 μg/ml 以下に分布した。これに対し、CMZ, CCL, ABPC に対しては、ほとんどの株が 12.5 μg/ml 以上に分布し、これら3薬剤に感受性は示していない。

しては最も良好な感受性を示し、33株 (75%) が 0.78 μg/ml 以下に分布したが、T-2525 に対しては4株 (9.1%) が 0.025 μg/ml 以下に、7株 (15.9%) が 0.20~0.78 μg/ml に、14株 (31.8%) が 3.13~12.5 μg/ml に、19株 (43.2%) が 25 μg/ml 以上に分布した。LMOX に対しても、ほぼ同様の傾向を示した。これに対して、CMZ, CCL, ABPC に対しては、ほとんどの株が 25 μg/ml 以上に分布しこれら3薬剤に感受性を示していない。

Enterobacter spp. 44株 (Fig. 7) では、NFLX 対

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *Citrobacter* spp. (31 strains)

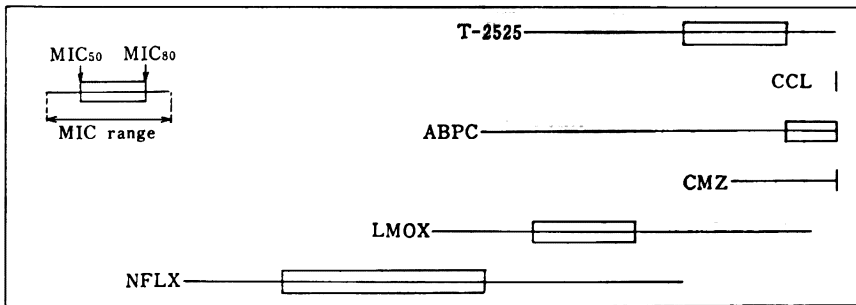
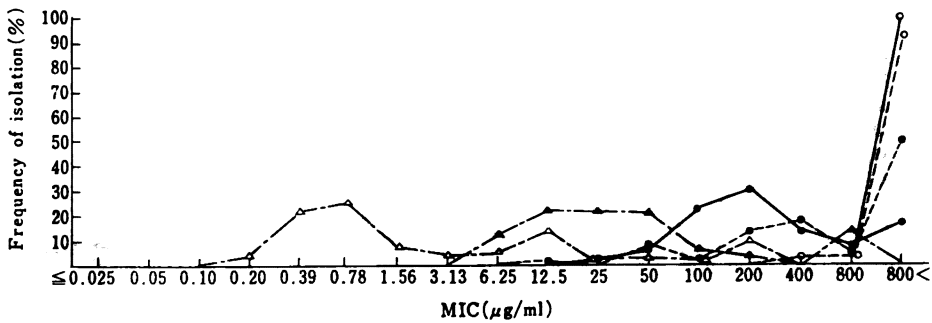
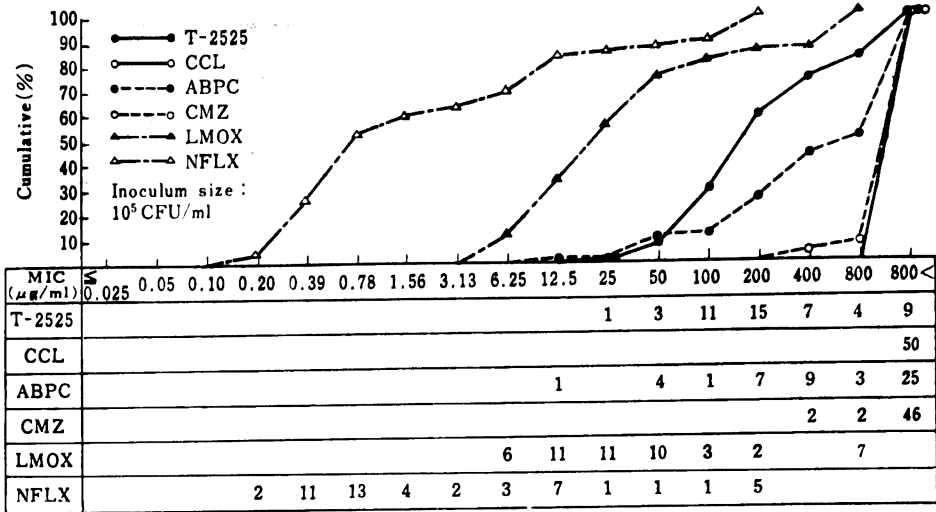


Citrobacter spp. 31 株 (Fig. 8) でも、NFLX に対して最も良好な感受性を示し、21 株 (67.7%) が 0.39 μg/ml 以下に分布したが、T-2525 に対しては、15 株 (48.4%) が 0.39 μg/ml 以下に分布し、11 株 (35.5%) が 0.78~12.5 μg/ml に、5 株 (16.1%) が 25 μg/ml 以上に分布した。LMOX に対しても、NFLX とほぼ同様の分布を示した。CMZ、CCL、ABPC に対しては、ほぼ同様の広い分布を示し、0.20 μg/ml から 800 μg/ml 以上に分布した。

P. aeruginosa 50 株 (Fig. 9) では、NFLX へのみ感受性を示し、35 株 (70%) が、6.25 μg/ml 以下に分布したが、T-2525、CCL、CMZ には感受性はなく、LMOX に対しては 6 株 (12%) が 6.25 μg/ml に分布したのみであった。

NF-GNR 45 株 (Fig. 10) では、T-2525 に対しては、0.05~800 μg/ml と広い分布を示したが、3 株 (6.7%) が 1.56 μg/ml 以下に、15 株 (33.3%) が 3.13~12.5 μg/ml に、27 株 (60%) が 25 μg/ml 以上に分布した。

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (50 strains)



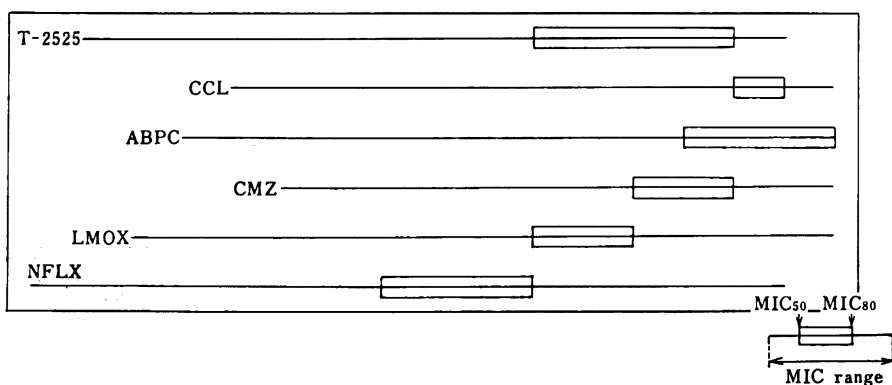
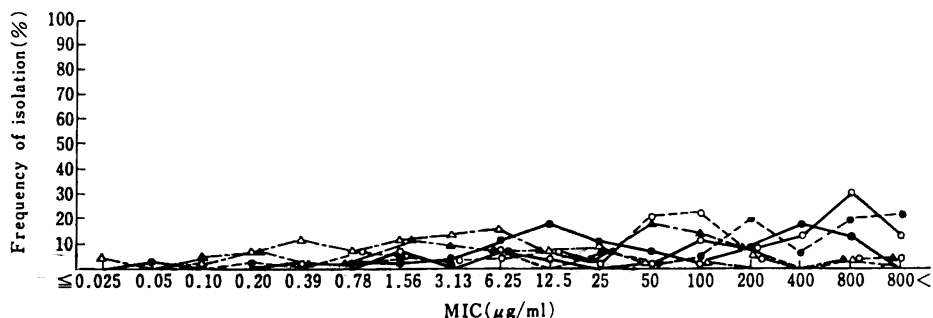
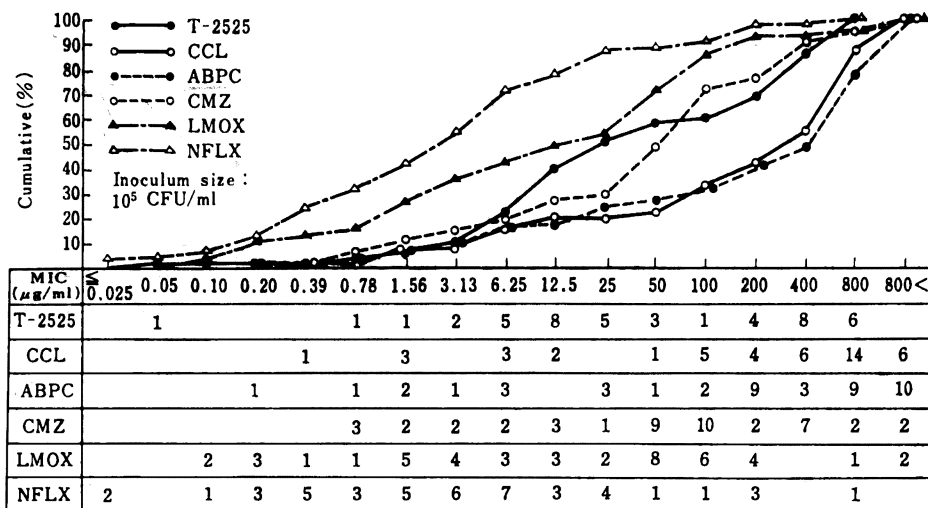
LMOX に対してもほぼ同様な傾向を示したが、NFLX に対しては、最も良好な感受性を示し、14 株 (31.1%) は、0.78 μg/ml 以下に分布した。これに対し、CMZ、CCL、ABPC に対しては、ほとんどの株が 25 μg/ml 以上に分布し、これら 3 薬剤に感受性を示していない。

E. faecalis 50 株 (Fig. 11) では、ABPC、NFLX に対しては、それぞれ 37 株 (74%)、40 株 (80%) が 3.13 μg/ml 以下に分布し最も良好な感受性を示した。T-2525 に対しては、0.78~800 μg/ml 以上と広い分布を示した

が、6 株 (12%) が 1.56 μg/ml 以下に、12 株 (24%) が、3.13~12.5 μg/ml に、32 株 (64%) が 25 μg/ml 以上に分布した。LMOX、CMZ、CCL に対しては、LMOX の 1 株を除き、全株が 12.5 μg/ml 以上に分布し、これら 3 薬剤に感受性は示していない。

S. epidermidis 50 株 (Fig. 12) では、NFLX に対して最も良好な感受性を示し、30 株 (60%) が 0.78 μg/ml 以下に分布したが、T-2525 に対しては、13 株 (26%) が 0.78 μg/ml 以下に、30 株 (60%) が 1.56~12.5 μg/ml

Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates NF-GNR (45 strains)



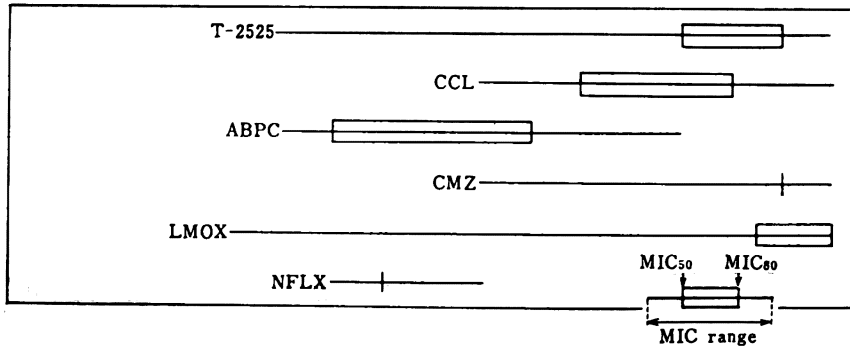
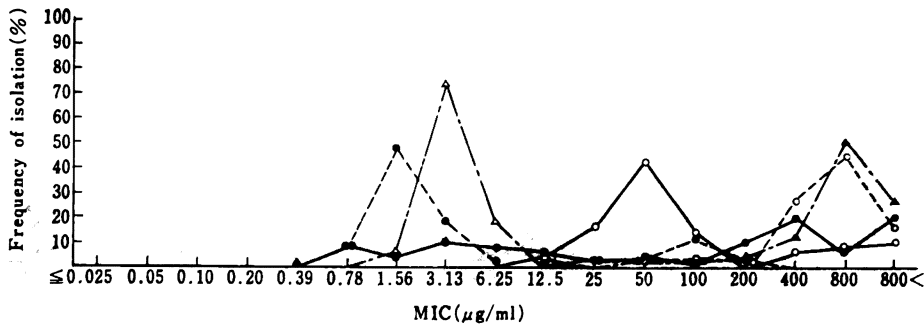
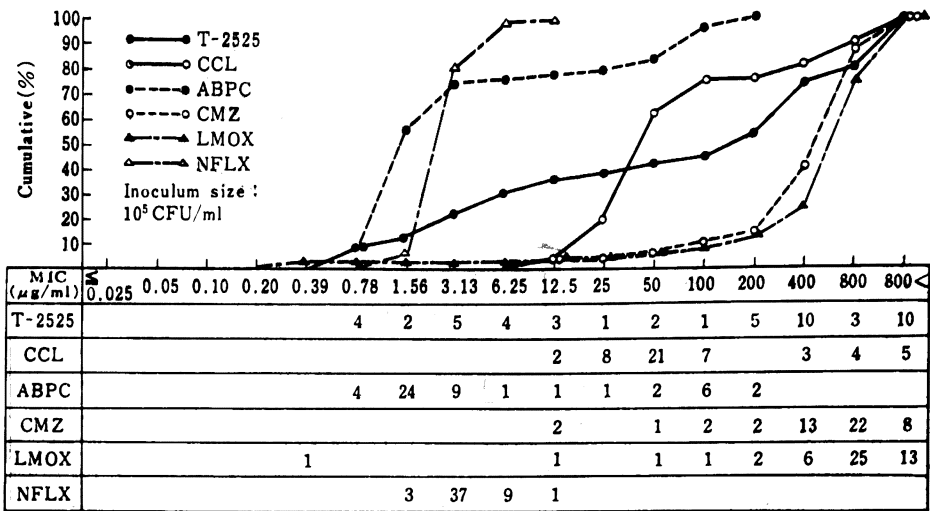
ml に、7 株 (14%) が 25 μg/ml 以上に分布した。CMZ, CCL, ABPC に対してもほぼ同様の傾向を示したが、LMOX に対しては、18 株 (36%) が 25 μg/ml 以上の耐性株であった。

2. 臨床的検討 (Table 1~Table 15)

急性単純性膀胱炎 22 例の症例一覧および臨床効果を Table 1 に示した。UTI 薬効評価基準の適用できた 16

例 (1日 100 mg 投与 10 例; 1日 200 mg 投与 6 例) の総合臨床効果は、著効 11 例 (1日 100 mg 投与 6 例, 1日 200 mg 投与 5 例), 有効 5 例 (1日 100 mg 投与 4 例, 1日 200 mg 投与 1 例) で、総合有効率は 100% であった (Table 2, 3)。7 日間投与後の総合臨床効果では、著効 10 例 (1日 100 mg 投与 6 例, 1日 200 mg 投与 4 例), 有効 3 例 (1日 100 mg 投与 3 例) で総合

Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. faecalis* (50 strains)



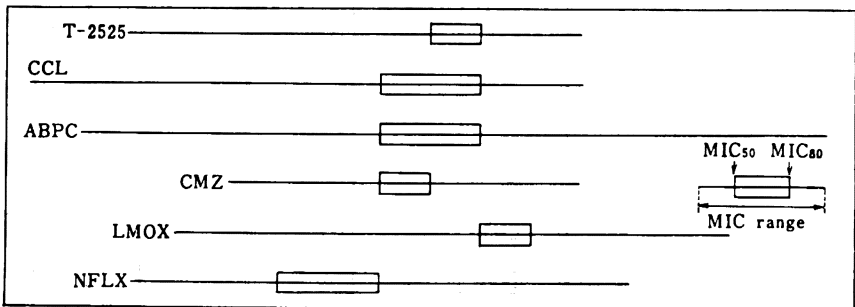
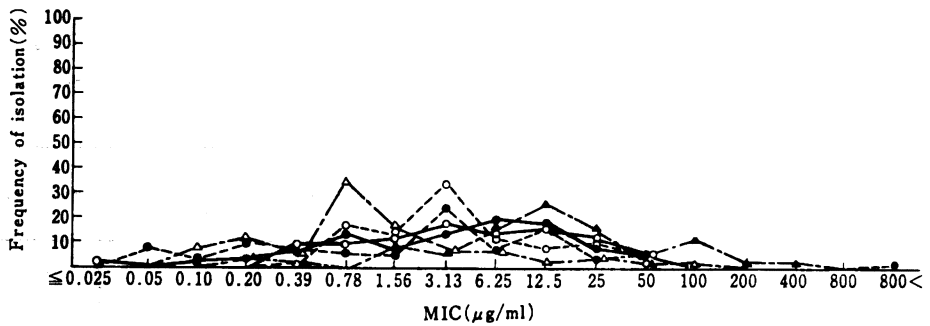
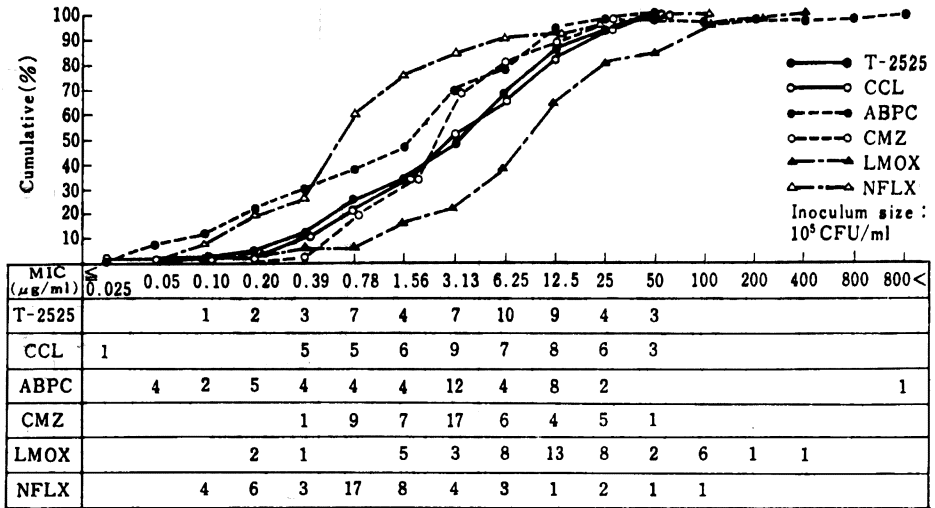
有効率は 100% であった (Table 4,5)。また 3 日目の主治医判定でも、著効 12 例、有効 7 例と総合有効率は 100% であった。

急性単純性膀胱炎における 3 日後判定の細菌学的効果を Table 6 に示した。分離菌種は、*E. coli* 13 株、*P. mirabilis* 1 株、*Staphylococcus* sp. 1 株、*S. saprophyticus* 1 株であり、全て T-2588 3 日間投与にて消失し、菌消失率は 100% であった。また、これらの分離菌の

T-2525 に対する MIC は、*Staphylococcus* sp., *S. saprophyticus* の両株の 6.25 μg/ml を除き、他は全て 0.39 μg/ml 以下であった (Table 7)。

Table 8 に示したごとく急性単純性膀胱炎の再発の検討は、我々の判定基準に従い、排尿痛、膿尿、細菌尿の有無により検討した。T-2588 を 7 日間投与後、著効と判定し得た症例について 7 日間休薬し、再発の有無を検討したが、検討し得た症例は 8 例であり、1 例に再発が

Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis* (50 strains)



認められ、7日間投与にて87.5%の再発予防率を得た (Table 8)。

また投与量別に再発予防効果をみると、再発検討した8例中100mg投与症例が5例、200mg投与症例が2例で、その内再発例は100mg投与例の1症例であり、症例は少なくははっきりしたことは言えないが200mg (1日100mg 2回)投与症例に再発が少ないという傾向であった。

複雑性尿路感染症16例の症例一覧および臨床効果を

Table 9 に示した。UTI 薬効評価基準の適用できた11例の総合臨床効果は、著効4例、有効4例、無効3例で総合有効率は73%であった (Table 10)。病態別臨床効果は、単独菌感染では、第3群が著効1例、有効1例で総合有効率100%であり、第4群が著効1例、有効2例、無効1例で総合有効率は75%であった。また、複数菌感染では、第6群が著効2例、有効1例、無効2例で総合有効率は60%であった (Table 11)。また5日目の主治医判定では、著効6例、有効5例、やや有効1

Table 1-1 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose (g×time)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr		
1	17	F	A.S.C.	0.1×1	P.O.	7	-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	-	
2	23	F	A.S.C.	0.1×1	P.O.	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	Excellent	Good	-	
3	33	F	A.S.C.	0.1×1	P.O.	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.39	Excellent	Excellent	-	
4	33	F	A.S.C.	0.1×1	P.O.	4	+	+	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁶	6.25	Excellent	Excellent	-	
5	38	F	A.S.C.	0.1×1	P.O.	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	Excellent	Good	-	
6	46	F	A.S.C.	0.1×1	P.O.	7	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.2	Excellent	Good	+	Hypernatremia
7	71	F	A.S.C.	0.1×1	P.O.	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	Excellent	Excellent	-	
8	20	F	A.S.C.	0.1×1	P.O.	7	+	+	<i>E. coli</i> <i>T. glabrata</i> <i>T. glabrata</i>	10 ⁶ 10 ⁴ 10 ⁵	0.2	Good	Good	-	

* Before treatment

After 3 days treatment

After 7 days treatment

** After 3 days treatment

After 7 days treatment

After 7 days treatment

Table 1-2 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks		
				Dose (g×time)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI			Dr	
9	26	F	A.S.C.	0.1×1	P.O.	7	# + -	# # -	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>Bacillus</i> sp.	10 ⁷ <10 ³	6.25 400	Good Excellent	Good Good	-		
10	31	F	A.S.C.	0.1×1	P.O.	7	# - -	# - -	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>Staphylococcus</i> sp.	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁴	0.2 1.56 400 1.56	Good Good	Excellent Excellent	+ -	Discomfort (in fasting)	
11	72	F	A.S.C.	0.1×1	P.O.	7	# + -	# + -	<i>E. coli</i>	10 ⁷ - -	0.2 - -	Good Excellent	Good Excellent	-		
12	24	F	A.S.C.	0.1×1	P.O.	7	# - -	# - -	<i>E. coli</i>	10 ³ - -	0.2 - -	- - -	Good Good	-		
13	27	F	A.S.C.	0.1×1	P.O.	7	# + -	# - -	<i>Staphylococcus</i> sp.	10 ⁶ - -	6.25 - -	- - -	- - -	-		
14	42	F	A.S.C.	0.1×1	P.O.	8	# - -	# - -	- - -	- - -	- - -	- - -	Excellent Excellent	-		

* Before treatment
 After 3 days treatment
 After 7 days treatment

** After 3 days treatment
 After 7 days treatment

Table 1-3 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks	
				Dose (g × time)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr			
15	30	F	A.S.C.	0.1 × 2	P.O.	7	# — —	# — —	<i>E. coli</i> — —	10 ⁵ — —	0.1 — —	Excellent — —	Excellent — —	—		
16	42	F	A.S.C.	0.1 × 2	P.O.	7	# — —	+ — —	<i>P. mirabilis</i> — —	10 ⁴ — —	0.05 — —	Excellent — —	Excellent — —	—		
17	60	F	A.S.C.	0.1 × 2	P.O.	7	# — —	# — —	<i>E. coli</i> — —	10 ⁵ — —	0.1 — —	Excellent — —	Excellent — —	—		
18	65	F	A.S.C.	0.1 × 2	P.O.	3	# — —	+ — —	<i>E. coli</i> — —	10 ⁵ — —	0.05 — —	Excellent — —	Excellent — —	+	Gastric pain, mild diarrhea	
19	67	F	A.S.C.	0.1 × 2	P.O.	7	# — —	# — —	<i>E. coli</i> — —	10 ⁵ — —	0.2 — —	Excellent — —	Excellent — —	—		
20	54	F	A.S.C.	0.1 × 2	P.O.	7	# — —	# — ±	<i>E. coli</i> — —	10 ⁶ — —	0.2 — —	Good — —	Excellent — —	—		
21	21	F	A.S.C.	0.1 × 2	P.O.	7	# — —	# — —	<i>E. coli</i> — —	10 ⁵ — —	0.05 — —	— — —	— — —	—		
22	66	F	A.S.C.	0.1 × 2	P.O.	10	— — —	# — —	<i>E. coli</i> — —	10 ⁷ — —	0.2 — —	— — —	— — —	— — —	—	

* Before treatment
 After 3 days treatment
 After 7 days treatment

** After 3 days treatment
 After 7 days treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of T-2588 in acute simple cystitis
(0.1g×1/day, 3days treatment)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	6					2				8 (80%)
	Decreased (Replaced)	2									2 (20%)
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination		8 (80%)			2 (20%)						Total case 10
Efficacy on pyuria		8 (80%)						2 (20%)			
<input type="checkbox"/> Excellent					6 (60%)			Overall effectiveness rate 10/10 (100%)			
<input type="checkbox"/> Good					4 (40%)						
<input type="checkbox"/> Poor											

Table 3 Overall clinical efficacy of T-2588 in acute simple cystitis
(0.1g×2/day, 3days treatment)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	5	1								6 (100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination		6 (100%)									Total case 6
Efficacy on pyuria		5 (83%)			1 (17%)						
<input type="checkbox"/> Excellent					5 (83%)			Overall effectiveness rate 6/6 (100%)			
<input type="checkbox"/> Good					1 (17%)						
<input type="checkbox"/> Poor											

Table 4 Overall clinical efficacy of T-2588 in acute simple cystitis
(0.1g×1/day, 7 days treatment)

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Pyuria	Eliminated	6								6 (67%)
	Decreased (Replaced)	2								2 (22%)
	Unchanged	1								1 (11%)
Efficacy on pain on urination		8 (100%)								Total case
Efficacy on pyuria		8 (100%)								9
	Excellent	6 (67%)			5/9 (56%)			9/9 (100%)		
	Good	3 (33%)			4/9 (44%)					
	Poor				Poor					
Overall effectiveness rate										9/9 (100%)
3 days result in same cases										

Table 5 Overall clinical efficacy of T-2588 in acute simple cystitis
(0.1gX2/day, 7 days treatment)

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria	
	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed		
Pyuria	Eliminated	4								4 (100%)	
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination	4 (100%)									Total case	
Efficacy on pyuria	4 (100%)									4	
	Excellent	4 (100%)						Overall effectiveness rate			3/3 (100%)
	Good										Good
	Poor										Poor
										3 days result in same cases	
										3/3 (100%)	
										Good	
										Poor	
										(100%)	

Table 6 Bacteriological response to T-2588 in acute simple cystitis
(3 days treatment)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	13	13 (100%)		
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)		
<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1 (100%)		1
<i>S. saprophyticus</i>	1	1 (100%)		
<i>Bacillus</i> sp.				1
<i>T. glabrata</i>				1
Total	16	16 (100%)		3

* Persisted : regardless of bacterial count

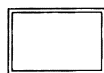
Table 7 Relation between MIC and bacteriological response in T-2588 treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Inoculum size 10^6 cells/ml	Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>	13/13												13/13
<i>P. mirabilis</i>	1/1												1/1
<i>Staphylococcus</i> sp.					1/1								1/1
<i>S. saprophyticus</i>					1/1								1/1
Total	14/14 (100%)				2/2 (100%)								16/16 (100%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 8 Evaluation of recurrence in acute simple cystitis
(Cases with excellent efficacy in 7 days treatment of T-2588)

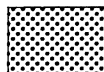
Symptoms of bladder irritability	(-)			(+) Miction pain (-)						(+) Miction pain (+)				
	Pyuria	-	\pm	+~#	-			\pm			+			
					-	\pm	+~#	-	\pm	+~#	-	\pm	+~#	
Bacteriuria	-	7												
	<10 ³ CFU/ml													
	10 ³ CFU/ml													
	$\geq 10^4$ CFU/ml													1*



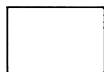
: No relapse



: Almost no suspicion of relapse



: Suspicion of relapse



: Relapse

* *C. freundii* 10^7 cells/ml

Table 9-1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with T-2588

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose (g×time)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr		
23	32 M	Chr. pyelonephritis	G-6	0.1×2	P.O.	10	+	<i>K. oxyloca</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴	0.1	Excellent	Excellent	—	
		Lt. ureter stone									Excellent	Excellent		
24	58 F	Chr. cystitis	G-6	0.1×2	P.O.	10	#	<i>P. morganii</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	0.1 400	Excellent	Excellent	+	Diarrhea
		N.G.B.									Excellent	Excellent		
25	60 F	Chr. pyelonephritis	G-3	0.1×2	P.O.	10	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	—	
		Bilat. renal cyst									Excellent	Excellent		
26	68 F	Chr. cystitis	G-4	0.1×2	P.O.	10	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—	
		N.G.B.									Good	Excellent		
27	76 M	Chr. cystitis	G-4	0.1×2	P.O.	10	#	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>E. faecium</i> <i>P. stutzeri</i>	10 ⁴	0.78 400 200	Good	Excellent	—	
		B.P.H.									Excellent	Excellent		
28	35 M	Chr. cystitis	G-4	0.1×2	P.O.	10	##	<i>K. pneumoniae</i> <i>Staphylococcus</i> sp. <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	≤0.025 6.25 400 400	Good	Excellent	—	
		N.G.B. VUR									Good	Good		
29	52 M	Chr. pyelonephritis	G-3	0.1×2	P.O.	7	#	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2 200 0.2	Good	Good	—	
		Lt. renal stone									Poor	Poor		

* Before treatment
 After 5 days treatment
 After 10days treatment

** After 5 days treatment
 After 10days treatment

Table 9-2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with T-2568

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks		
				Dose (g×time)	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC			UTI	Dr
30	80 M	Chr. cystitis B.P.H.	G-6	0.1×2	P.O.	10	+	<i>E. coli</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁶	0.1 400	Good	Good	-	
														-
31	87 M	Chr. cystitis Prostatic Ca. Urethral stricture	G-6	0.1×2	P.O.	10	+	<i>A. faecalis</i> <i>Staphylococcus</i> sp. <i>S. aureus</i>	10 ⁴	50 1.56 3.13	Poor	Poor	-	
														±
32	73 M	Chr. pyelonephritis OP-BT (colonic conduit)	G-6	0.1×2	P.O.	10	+	<i>E. coli</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷	0.2 100	Poor	Poor	-	
														±
33	76 F	Chr. cystitis Urethral tumor	G-4	0.1×2	P.O.	10	±	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	0.05	Fair	Fair	-	
														-
34	35 F	Chr. pyelonephritis Lt. kidney Ureter stone	G-4	0.1×2	P.O.	10	±	-	-	-	-	Unknown	Unknown	
														-
35	46 F	Chr. pyelonephritis Rt. ureter stone	G-6	0.1×2	P.O.	10	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.39	Good	Good	-	
														-

* Before treatment
 After 5 days treatment
 After 10 days treatment

** After 5 days treatment
 After 10 days treatment

Table 9-3 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with T-2588

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			MIC	Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose (g×time)	Route	Duration (day)		Species	Count	UTI		Dr			
36	60 M	Chr. cystitis B.P.H.		0.1×2	P.O.	10	+	-	-	-	-	Good	-		
37	74 F	Chr. pyelonephritis Lt. pelvic tumor		0.1×2	P.O.	5	+	-	-	-	-	Good	-		
38	64 M	Chr. cystitis Prostatic Ca.		0.1×2	P.O.	7	±	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	-	-	Unknown	-		

* Before treatment
After 5 days treatment
After 10 days treatment

** After 5 days treatment
After 10 days treatment

例、無効2例で、総合有効率は79%であった。

細菌学的効果では、起炎菌は *E. coli* 4株、*K. pneumoniae* 2株、*K. oxytoca* 1株、*P. mirabilis* 1株、*P. morgani* 1株、*E. faecalis* 2株、*E. faecium* 1株、*S. aureus* 1株、*Staphylococcus* sp. 2株、*A. faecalis* 1株、*A. calcoaceticus* の1株であり、*A. calcoaceticus* および *P. mirabilis* の各1株を除くすべての菌は消失し、除菌率は88%であった (Table 12)。細菌学的効果とMICとの関係は、MICが3.13 μg/ml以下の12株は *P. mirabilis* 1株を除き全て消失したが、MIC 50 μg/mlの1株、MIC 100 μg/ml以上の2株でも消失が認められた。しかし、MIC 100 μg/ml 1株は菌が存在した (Table 13)。

また我々は、複雑性尿路感染症における長期投与の臨床効果を検討するために、T-2588の5日間投与後、さらに5日間投与を継続し、投与5日目と10日目の治療効果を比較検討した。その結果は、Table 14に示したが、T-2588を10日投与し、投与5日目と10日目に臨床効果を判定できた10例では、5日目判定で有効と判定した1例がむしろ10日目判定では無効となり、また5日目判定で有効と判定したものが10日目判定では著効となり、長期投与による臨床効果に明らかな差はなかった。

副作用に関しては、T-2588の投与によると考えられる自他覚的副作用は、胃痛および軽度の下痢が1例、軽度の下痢、高ナトリウム血症および、上腹部不快感が各1例の計4例に認められたが、投与中止には至らなかった。またT-2588投与前後の臨床検査値をTable 15に示したが、1例に一過性のGOT、GPTの上昇を認めた以外はT-2588に起因すると考えられる臨床検査値の異常は認められなかった。

III. 考 察

感染症に対する化学療法剤として、penicillin系およびcephem系のβ-lactam系抗生剤が、抗菌スペクトラム、抗菌力および薬物アレルギー以外の副作用をほとんど有していないことから、臨床面で現在広く使用されている。一方、これらの抗生剤の使用増加に伴い、耐性菌の出現と、それによる難治性感染症が問題となっており、これら耐性菌に対する対策が日常临床上必要とされている。

β-lactam剤に対する主要な耐性機序は、それを加水分解するβ-lactamaseを細菌が産生することによる。したがって、β-lactamase産生菌による難治性感染症の対策としては、β-lactamaseにより分解されないβ-lactam系抗生剤の開発と、β-lactamaseを阻害する薬剤を併用することにより、従来のβ-lactam系抗生剤の抗菌力を

Table 10 Overall clinical efficacy of T-2588 in complicated U.T.I.


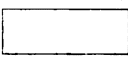
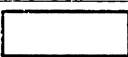
		(5 days treatment)			
Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	4			1
Decreased					
Replaced	3			1	4 (36%)
Unchanged	1			1	2 (18%)
Efficacy on pyuria	8 (73%)			3 (27%)	Total case 11
	Excellent	4 (36%)			Overall effectiveness rate 8/11 (73%)
	Good	4 (36%)			
	Poor	3 (27%)			

Table 11 Overall clinical efficacy of T-2588 classified by type of infection (5 days treatment)

Group		No. of (Percent) cases (of total)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	G-1					
	G-2					
	G-3	2 (18%)	1	1		100%
	G-4	4 (36%)	1	2	1	75%
	Sub total	6 (55%)	2	3	1	83%
Mixed infection	G-5					
	G-6	5 (45%)	2	1	2	60%
	Sub total	5 (45%)	2	1	2	60%
Total		11 (100%)	4	4	3	73%

維持させようとする試みがなされている。

β -lactamase に分解されない β -lactam 系抗生剤は、cephem 系抗生剤を中心として開発が進み、cephamycin 系抗生剤やいわゆる第3世代 cephem 系抗生剤の多くが、 β -lactamase に分解され難い構造を有している。したがってこれらの抗生剤は、グラム陰性桿菌をはじめとして各種細菌に対し強い抗菌力を有しており、現在日常臨床に広く使用されつつある。しかし、これらの cephem 系抗生剤は、全て注射剤であり、投与方法に限界があるために、 β -lactamase に分解されない経口用 β -lactam 系抗生剤の開発もまたれていた。

T-2588 は、従来のセファロsporin骨格の3位にテトラゾルメチル基、7位にメトキシイミノ-2-チアゾル酢酸を置換させた経口用 cephem 系抗生剤であり、特に *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などのグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示す。また従来の経口 cephem 剤で抗菌力の弱い *N. gonorrhoeae*, Indole (+) *Proteus*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *H. influenzae* に対し優れた抗菌力を示す¹⁾。

我々も、教室保存の尿路感染症分離グラム陰性桿菌について T-2525 の抗菌力を検討した。T-2525 は、*P.*

Table 12 Bacteriological response to T-2588 in complicated U.T.I.

(5 days treatment)

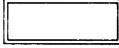
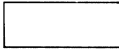

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)		
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)		
<i>P. mirabilis</i>	1	0 (0%)	1	
<i>P. Morganii</i>	1	1 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>				1
<i>P. putida</i>				1
<i>P. stutzeri</i>				1
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)		
<i>Staphylococcus</i> sp.	2	2 (100%)		1
<i>E. faecalis</i>	2	2 (100%)		2
<i>E. faecium</i>	1	1 (100%)		1
<i>A. faecalis</i>	1	1 (100%)		
<i>A. calcoaceticus</i>	1	0 (0%)	1	
<i>Micrococcus</i>				1
Total	17	15 (88%)	2 (12%)	

Table 13 Relation between MIC and bacteriological response in T-2588 treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					Inoculum size 10^6 cells/ml					Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>	4/4												4/4
<i>K. pneumoniae</i>	2/2												2/2
<i>K. oxytoca</i>	1/1												1/1
<i>P. mirabilis</i>	0/1												0/1
<i>P. Morganii</i>	1/1												1/1
<i>S. aureus</i>				1/1									1/1
<i>Staphylococcus</i> sp.		1/1	1/1										2/2
<i>E. faecalis</i>									1/1		1/1		2/2
<i>A. faecalis</i>							1/1						1/1
<i>A. calcoaceticus</i>								0/1					0/1
<i>E. faecium</i>									1/1				1/1
Total	8/9 (89%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)				1/1 (100%)	0/1 (0%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)		15/17 (88%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 14 Overall clinical efficacy of T-2588 in complicated U.T.I.
(10 days treatment)

Bacteriuria / Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria			
Eliminated	4			4 (40%)			
Decreased							
Replaced	3	1		4 (40%)			
Unchanged			2	2 (20%)			
Efficacy on pyuria	7 (70%)	1 (10%)	2 (20%)	Total case 10	(5 days result in same cases)		
 Excellent	4 (40%)		Overall effectiveness rate 8/10 (80%)	Excellent	4/10 (40%)	8/10 (80%)	
 Good	4 (40%)			Good	4/10 (40%)		
 Poor	2 (20%)			Poor	2/10 (20%)		

mirabilis に対しては、他の抗菌剤と比較して最も低い MIC を示し、*E. coli*, *K. pneumoniae* に対しても、ほとんどの株が 0.78 µg/ml 以下に分布し、NFLX, LMOX に次ぐ低い MIC を示した。また Indole (+) *Proteus* spp., *Citrobacter* spp. に対する MIC は広い分布を示したが、それぞれ 82.0%, 61.3% が 0.78 µg/ml 以下に分布した。T-2525 は、これらの細菌に対しては、強い抗菌力を有しているということができ、これらの細菌による感染症に対する治療効果が期待される。

一方、T-2525 の *S. epidermidis* に対する MIC は 68% は 6.25 µg/ml に分布し、比較的良好的な抗菌力を示し、ある程度治療効果が期待される。*S. marcescens* に対しては、低感受性を示すものの、ある程度の臨床効果は期待される。*Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, NF-GNR, *E. faecalis* に対しては、T-2525 はほとんど耐性であった。これらの細菌による感染症に対しては、治療効果はほとんど期待できないであろう。

T-2588 の臨床的検討では、急性膀胱炎で 100% の有効率を得ており、1日 100 mg 1回投与、および1日 100 mg 2回投与のいずれも十分な治療効果と再発予防効果が得られた。これら急性単純性膀胱炎の起炎菌としては、*E. coli*, *P. mirabilis*, *Staphylococcus* sp., *S. saprophyticus* を分離したが、これらの T-2525 に対する MIC は *Staphylococcus* sp., *S. saprophyticus* の 2 株が、6.25 µg/ml を示した以外全て 0.39 µg/ml 以下と非常に

低い MIC を示しており (Table 7)、このような場合は、T-2588 の 100 mg という少量投与で、十分な治療効果が得られるといえることができる。

複雑性尿路感染症においては、T-2588 の 1日 200 mg 投与にて 73% の有効率が得られたが、Table 13 に示したごとく、T-2588 投与にても消失に至らなかった菌の MIC は 100 µg/ml であり、複雑性尿路感染症においては、T-2588 に対して高い MIC を示す菌による感染の場合も多く、T-2588 の有効性には限界があると思われる。

しかし、全国規模の集計では、複雑性尿路感染症において 66.5% の有効率を得ており、我々の検討でこれより良い結果を得ているのは、カテーテル留置例がなかったことによると考えられる。今回、T-2588 を 5日間および 10日間投与後に臨床効果を比較検討したが、投与期間とその効果に差は認められなかった。

T-2588 の投与によると考えられる自他覚的副作用は、胃痛および軽度の下痢が 1例、軽度の下痢、高ナトリウム血症、および上腹部不快感が各 1例の計 4例に認められたが、投与中止には至らなかった。また、T-2588 投与に起因すると考えられる臨床検査値の異常は 1例に GOT, GPT の一過性の上昇を認めたのみであったことから、T-2588 は安全に投与できる薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウ

Table 15-1 Laboratory findings before and after administration of T-2588

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Plat ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (IU/L)		GPT (IU/L)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	442	412	12.2	11.9	38.4	35.7	7,900	6,000	22.5	22.2	6	8	2	6	10.4	13.3	0.7	0.7	
2	432	450	13.4	13.3	40.9	42.4	10,300	8,300	20.2	29.0	10	11	2	2	14.5	14.3	0.6	0.7	
3	437	426	14.3	13.3	42.0	40.4	7,200	4,700	21.0	21.4	25	16	8	5	8.5	7.8	0.7	0.6	
4	377		12.1		36.8		13,300		22.2		12		5		12.1		0.7		
5	419	444	9.7	10.2	30.6	32.1	6,400	6,400	31.5	30.7	13	15	9	6	12.6	11.7	0.8	0.8	
6	415	413	12.1	12.4	37.6	37.3	9,100	4,300	28.9	23.7	16	14	6	12	14.5	15.8	0.5	0.6	
7	439	423	13.2	12.6	40.9	39.2	8,400	3,900	27.8	26.8	25	25	17	9	13.4	19.6	0.9	0.8	
8	384	362	11.2	10.4	34.2	32.2	8,900	4,700	31.5	30.8	13	14	6	4	11.2	9.3	0.6	0.6	
9	458	469	13.3	13.7	41.1	42.0	7,300	7,900	35.6	31.8	9	10	3	3	11.1	8.0	0.8	0.8	
10	431	418	12.7	12.4	39.4	38.5	7,100	4,200	19.8	22.7	10	10	6	5	18.0	13.9	0.8	0.8	
11	377	356	10.7	10.5	33.7	31.8	5,200	4,900	29.0	29.6	19	17	10	7	19.9	15.6	0.8	0.8	
12	418	450	12.0	12.7	37.1	39.5	7,100	5,100	25.4	34.6	13	15	7	10	12.1	15.3	0.6	0.6	
13	458	431	12.9	12.0	40.5	38.0	10,100	11,400	43.6	42.2	11	16	8	8	13.3	11.1	0.8	0.7	
14	439	370	13.6	11.9	42.6	35.3	8,200	4,200	19.0	20.0	18	9	12	10	14.9	12.1	0.8	0.8	
15	439		10.9		34.3		7,800		16.2		16		11		16		1.1		
16	391		12.7		37.2		4,800		17.8		20		8		16		1.0		
17	460	474	13.9	14.2	40.9	42.0	11,200	5,800	25.4	27.6	19	19	16	8	14	17	1.2	1.1	
18		413		12.2		35.9		5,100		12.0		14		8		16		1.1	
19		372		11.2		34.5		3,700		16.7		28		29		21		1.0	
20	424	414	12.1	11.5	36.2	35.4	9,100	11,600	29.4	24.3	15	13	9	3	17	17	0.8	0.8	
21	443		13.2		40.0		9,800		19.8		12		3		15		1.0		

B : Before A : After

Table 15-2 Laboratory findings before and after administration of T-2588

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Plat ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (IU/L)		GPT (IU/L)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
22	355	351	11.6	11.6	36.1	35.4	6,500	5,400	37.0	27.8	16	21	6	8	17.6	19.2	1.0	1.0
23	461	498	14.4	15.7	43.0	45.6	5,200	6,600	18.0	14.3	10	15	12	22	10	14	1.0	1.2
24	404	409	11.5	11.4	34.7	35.0	3,900	4,700	20.2	24.1	13	19	10	17	14.5	13.1	1.1	0.8
25	403	422	12.1	12.4	37.4	39.3	9,500	11,700	41.4	38.0	17	18	7	14	11.2	13.7	0.7	0.6
26	402	383	11.2	11.2	34.8	33.2	4,700	4,400	20.2	18.8	21	29	17	21	26.9	24.9	1.0	0.8
27	388	371	12.1	11.9	37.5	35.5	7,900	5,300	23.2	22.5	36	74	34	63	13.4	21.3	1.2	1.1
28	501	517	15.0	15.2	46.8	48.3	6,700	7,700	50.2	42.8	14	23	5	10	16.6	17.0	0.8	0.8
29	385		11.7		34.7		6,200		26.6		19		6		17		0.9	
30	394	398	13.0	13.3	39.5	40.2	12,700	10,800	38.1	37.8	10	18	2	7	22.1	24.9	1.0	1.0
31	384	376	11.7	11.5	35.8	34.9	10,000	7,200	14.5	15.7		27		8		19.6		1.3
32	434	426	14.6	13.8	44.4	43.3	6,100	6,000	16.2	18.1	23	21	14	9	13.4	11.0	0.9	0.8
34	466	470	12.9	13.0	39.2	39.9	7,700	5,200	27.7	29.1	30	23	24	17	10.7	15.5	0.6	0.6
35	462		13.8		41.7		9,900		34.7		24		27		23		1.0	
36	469	466	15.4	15.6	46.5	45.4	6,900	6,800	21.9	22.6	16	22	8	16	13	12	0.9	1.1
37	313		9.0		26.9		5,600		23.9		20		3		22		1.0	

B : Before A : After

- △, T-2588, 東京, 1985
2) 大越正秋, 他 : UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。
Chemotherapy 28 : 321~341, 1980

- 3) 大越正秋, 他 : UTI 薬効評価基準, 追加暫定案。
1982

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON T-2588 TREATMENT IN URINARY TRACT INFECTIONS

SATORU OKAYAMA, YOSHIKI KUMAMOTO, SHIGERU SAKAI,
NORIAKI TANAKA and NORIKO NISHIJIMA
Department of Urology, Sapporo Medical College
(Director : Prof. Y. KUMAMOTO)

EIJI YOKOYAMA

Department of Urology, Kitami Red Cross Hospital

Basic and clinical studies were carried out on T-2588, a new oral cephem antibiotic. The results of those studies were as follows.

1) Antibacterial activity (MIC) : The MICs of T-2525, CCL, CMZ, LMOX, ABPC and NFLX were determined for 11 species of bacteria, that is, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole positive *Proteus* spp., *S. marcescens*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *P. aeruginosa*, NF-GNR, *E. faecalis* and *S. epidermidis*, isolated in the field of urology by our department. In the case of *P. mirabilis*, the MIC distributions of T-2525 showed less than 0.39 µg/ml about all strains and the activity was most favorable in these 6 antibiotics. Against *E. coli* and *K. pneumoniae*, MICs of T-2525 were distributed less than 0.78 µg/ml about almost strains, and T-2525 was less active than NFLX and LMOX. Against Indole positive *Proteus* spp. and *Citrobacter* spp., MIC of T-2525 were distributed widely, but 82.0% and 61.3% of which were distributed less than 0.78 µg/ml respectively. In the case of *S. epidermidis*, the MICs of T-2525 were determined, 68% of which was distributed less than 6.25 µg/ml, and the activity was comparatively favorable. Against *S. marcescens*, 56% of the MICs were distributed more than 25 µg/ml, and low receptivity was indicated. *P. aeruginosa*, NF-GNR and *E. faecalis* were resistant to T-2525.

2) Clinical results : In 22 patients diagnosed as acute uncomplicated cystitis, T-2588 was given for 3 to 10 days at a daily dose of 100 mg (one time) to 200 mg (2 times), and the efficacy rate was 100%. For a study of relapse of the cystitis, after 7 days treatment of T-2588 and 7 days periods after administration almost all patients except for 1 patient were prevented the relapse of the cystitis. In 16 patients diagnosed as complicated urinary tract infections, the efficacy rate was 73% by the criteria of UTI committee and 79% by the judgement of principal investigator.

There were not subjective side effect except for gastric pain and mild diarrhea in 1 case, mild diarrhea in 1 case, hypernatremia in 1 case and abdominal discomfort in 1 case, and on which cases, administration of T-2588 was not suspended. No abnormal clinical laboratory data by administration of T-2588 except for transient elevation of GOT and GPT was noted.