

尿路感染症に対する T-2588 の臨床的検討

——カプセル剤と錠剤の比較——

岸 洋一・富永登志・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科学教室

西村 洋司

三井記念病院泌尿器科

仁藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科

河村 毅

同愛記念病院泌尿器科

石井 泰憲

埼玉中央病院泌尿器科

塚田 修

亀田総合病院泌尿器科

押 正也

青梅市立総合病院泌尿器科

新しい経口用セフェム剤である T-2588 を尿路感染症患者 70 名に使用し、カプセル投与群と錠剤投与群に分け、臨床的検討を行なった。

投与法は原則として、急性単純性膀胱炎では 1 日 100~150 mg 3 日間、複雑性尿路感染症では 1 日 300 mg 5~14 日間とした。

主治医判定では急性単純性膀胱炎の有効率はカプセル群 (15 例) 100%、錠剤群 (17 例) 94.1% であった。また複雑性尿路感染症の有効率はカプセル群 (17 例) で 76.4%、錠剤群 (21 例) で 71.4% であった。

また UTI 薬効評価基準判定では急性単純性膀胱炎の総合有効率は、カプセル群 (11 例) 100%、錠剤群 (15 例) 93.3% で、複雑性尿路感染症ではカプセル群 (16 例) 81.3%、錠剤群 (20 例) 65% であった。どちらの判定においても両群間に統計的な有意差は認めなかった。

副作用としては 1 例に嘔気、1 例に倦怠感を認めたが、軽度で処置することなく投薬を続けることが出来た。

T-2588 はカプセル剤、錠剤とも、尿路感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

T-2588 は富山化学工業 (株) 総合研究所にて開発された新経口用エステル型セファロsporin系薬剤で、内服後腸管から吸収され、その際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-2588 および T-2525 の化学構造式を Fig.1 に示した。この T-2525 はグラム陽性菌、およびグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示し、また広範囲な抗菌スペクトラムを有し、各種 β -lactamase に安定である。更に尿中への排泄も良好なことより、尿路感

染症に対し、治療効果が期待される。今回、富山化学工業より本剤の提供を受け、尿路感染症に対しての臨床的検討を行なったので報告する。なお、カプセル剤と錠剤が提供されたので両剤型での治療効果の比較を行なった。

I. 対象と方法

1984 年 6 月から 12 月までに東京大学医学部泌尿器科およびその関連病院泌尿器科を受診した尿路感染症患者を対象とした。カプセル剤と錠剤との比較をするため

Table 1 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis treated with capsules of T-2588

Case No.	Age Sex	Treatment with T-2588 mg×times×days	Symptom (before/after)	Pyuria (before/after)	Bacteriuria (before/after)	MIC* (μg/ml)	Evaluation		Side effects
							UTI	Dr	
1	66 F	50×3×3	+ -	+ -	<i>E. coli</i> (10 ⁴) -	0.2 -	Excellent	Excellent	None
2	34 F	50×2×3	+ -	# -	Coag(-) <i>Staphylococcus</i> (10 ⁶) -	3.13 -	Excellent	Excellent	None
3	18 F	100×2×3	# -	# -	<i>E. coli</i> (10 ⁶) -	0.1 -	Excellent	Moderate	Nausea
4	53 F	50×2×3	+ -	+ -	<i>E. coli</i> (10 ⁴) -	0.2 -	Excellent	Excellent	None
5	54 F	50×3×3	+ -	# -	<i>Staphylococcus</i> sp. (10 ⁶) -	6.25 -	Excellent	Excellent	None
6	49 F	50×3×3	+ -	# -	<i>E. faecalis</i> (10 ⁵) <i>S. epidermidis</i> (<10 ³) -	400 6.25	Excellent	Excellent	None
7	70 F	50×3×3	# -	# -	<i>E. coli</i> (10 ⁵) -	0.1 -	Excellent	Excellent	None
8	18 F	50×3×3	# -	# -	<i>E. coli</i> (10 ⁶) -	≤0.025 -	Excellent	Excellent	None
9	28 F	50×3×3	# -	# -	<i>E. coli</i> (10 ⁵) -	0.2 -	Excellent	Excellent	None
10	67 F	100×3×3	+ -	# ±	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁵) -	0.2 -	Moderate	Moderate	None
11	47 F	100×3×3	# -	# -	<i>E. coli</i> (10 ⁵) -	0.1 -	Excellent	Excellent	None
12	21 F	50×2×3	+ -	+ -	<i>Streptococcus</i> group B (10 ³) -	6.25 -	Excellent	Excellent	None
13	76 F	50×3×3	+ -	# -	<i>E. coli</i> (10 ⁷) <i>S. epidermidis</i> (<10 ³) -	0.1 -	Excellent	Moderate	None
14	41 F	50×3×3	+ -	# -	<i>E. coli</i> (10 ³) -	0.1 -	Excellent	Excellent	None
15	56 F	50×3×3	- -	# -	<i>E. coli</i> (10 ⁵) -	0.1 -	Excellent	Moderate	None

* inoculum size 10⁶ cells/ml

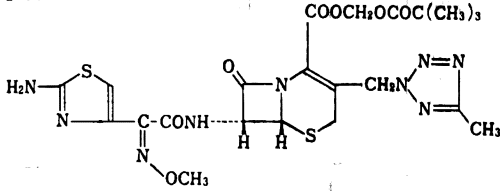
Table 2 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis treated with tablets of T-2588

Case No.	Age Sex	Treatment with T-2588 mg×times×days	Symptom (before after)	Pyuria (before after)	Bacteriuria (before after)	MIC* (μg/ml)	Evaluation		Side effects
							UTI	Dr	
16	20 F	50×3×7	# —	## —	— — <i>S. epidermidis</i> (10 ⁷)	—	Excellent	Excellent	None
17	26 F	50×3×7	# —	# —	<i>E. coli</i> (10 ⁸) <i>E. faecalis</i> (10 ³)	0.2 400	Moderate	Excellent	None
18	67 F	50×3×7	+ —	+ —	— — <i>E. coli</i> (10 ⁶)	0.1 —	Excellent	Excellent	None
19	58 F	50×3×7	# —	# —	<i>E. coli</i> (10 ⁶) —	0.05 —	Excellent	Excellent	None
20	26 F	50×3×4	+ +	+ +	<i>S. aureus</i> (10 ⁶) <i>S. aureus</i> (<10 ²)	—	Poor	Fair	None
21	60 F	50×3×3	+ —	+ —	— — <i>E. coli</i> (10 ⁶)	—	Excellent	Excellent	None
22	64 F	100×2×3	# —	+ —	<i>E. coli</i> (10 ⁷) —	—	Excellent	Excellent	None
23	24 F	50×3×7	# —	# —	<i>E. coli</i> (10 ⁴) <i>Streptococcus group D</i> (<10 ²) <i>S. epidermidis</i>	0.2 —	Excellent	Moderate	None
24	37 F	50×3×7	+ —	+ —	<i>Streptococcus group D</i> (10 ⁶) —	—	Excellent	Excellent	None
25	27 F	50×3×7	+ —	# —	<i>E. coli</i> (10 ⁶) —	0.2 —	Excellent	Excellent	None
26	53 F	50×3×7	+ —	# —	<i>E. coli</i> (10 ⁶) <i>E. faecalis</i> (<10 ³)	0.05 —	Excellent	Excellent	None
27	20 F	50×3×3	## —	# —	<i>S. epidermidis</i> (10 ⁶) —	—	Excellent	Excellent	None
28	21 F	50×3×7	# —	+ ±	<i>E. coli</i> (10 ⁶) —	0.2 —	Moderate	Moderate	None
29	23 F	100×3×3	## —	## —	<i>E. coli</i> (10 ⁵) —	0.1 —	Excellent	Excellent	None
30	24 F	100×3×3	## —	+ —	<i>E. coli</i> (10 ⁵) —	0.2 —	Excellent	Excellent	None
31	85 F	50×3×7	+ —	## —	<i>E. coli</i> (10 ⁶) —	3.13 —	Excellent	Excellent	None
32	35 F	100×3×3	## —	# —	— —	—	Excellent	Excellent	None

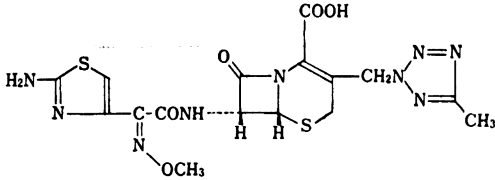
* inoculum size 10⁶ cells/ml

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

T-2588



T-2525



に、病院を二群に分け、一群はカプセル剤のみ投与し、他群は錠剤のみ投与した。対象症例は 70 例で、その内訳は急性単純性膀胱炎 32 例（カプセル群 15 例、錠剤群 17 例）、複雑性尿路感染症 38 例（カプセル群 17 例、錠剤群 21 例）であった。

急性単純性膀胱炎症例は 18 歳～85 歳の女性で、複雑性尿路感染症では男性 24 例、女性 14 例で、年齢分布は 21 歳～85 歳であった。薬剤投与方法は急性単純性膀胱炎では 1 回 50 mg 1 日 3 回がカプセル群で 9 例、錠剤群で 13 例と大部分を占め、投与日数は 3～7 日で、3

Table 3 Clinical efficacy of T-2588 in acute uncomplicated cystitis (Dr's evaluation)

	Capsules (%)	Tablets (%)	Total (%)
Excellent	11 (73.3)	14 (82.4)	25 (78.1)
Moderate	4 (26.7)	2 (11.8)	6 (18.8)
Fair	0	1 (5.9)	1 (3.1)
Poor	0	0	0
Total	15 (100)	17 (100)	32 (100)

日間が多かった。複雑性尿路感染症では 1 回 100 mg 1 日 3 回投与方法がカプセル群で 14 例、錠剤群で 11 例と大部分を占め、投与日数は 5～14 日であった。

臨床効果の判定は主治医および UTI 研究会薬効評価基準^{2,3)}に準じて行なった。

副作用の検討は 70 例について行ない、投与開始から終了までの自覚的副作用の有無を観察した。血液検査の可能であった症例には、血液一般、肝機能および腎機能について検討した。データの有意差検定には U 検定を用いた。

II. 成績

急性単純性膀胱炎症例の成績をカプセル群と錠剤群に分けて Table 1, 2 に示した。主治医判定をまとめたものが Table 3 である。カプセル群では 15 例中著効 11 例、有効 4 例で有効率 100%、錠剤群では 17 例中著効 14 例、有効 2 例、やや有効 1 例で有効率 94.1% であり、両群と

Table 4 Overall clinical efficacy of capsules of T-2588 in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
		Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nged	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nged	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nged	
Bacteriuria	Eliminated	10	1								11(100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Efficacy on pain on micturition		11(100%)									Patient total 11
Efficacy on pyuria		10(90.9%)			1(9.1%)						
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent		10(90.9%)						Overall effectiveness rate 11/11(100%)			
<input type="checkbox"/> Moderate		1									
<input type="checkbox"/> Poor(including Failure)											

Table 5 Overall clinical efficacy of tablets of T-2588 in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	12		1							13(86.7%)
	Decreased (Replaced)	1								1	2(13.3%)
	Unchanged										
Efficacy on pain on micturition		14(93.3%)						1 (6.7%)			Patient total 15
Efficacy on pyuria		13(86.7%)						2 (13.3%)			
<input checked="" type="checkbox"/>	Excellent	12(80%)									Overall effectiveness rate 14/15(93.3%)
<input type="checkbox"/>	Moderate	2									
<input type="checkbox"/>	Poor(including Failure)	1									

もほぼ同様の成績であった。また UTI 薬効評価基準に合致した 26 例の総合臨床効果をカプセル群 11 例 (Table 4), 錠剤群 15 例 (Table 5) に分けて記した。総合有効率はカプセル群, 錠剤群でそれぞれ 100%, 93.3% で共に好成績を示した。この 26 例を合わせた細菌学的効果を示したのが Table 6 である。起炎菌は *E. coli* が 18 株と大半を占め, 26 株中 25 株が投与後消失した。なお投与後出現菌は 5 株ありすべてグラム陽性球菌であった (Table 7)。

複雑性尿路感染症例 38 例の成績をカプセル群と錠剤群に分けて示したのが Table 8, 9 である。主治医判定を Table 10 にまとめた。カプセル群 17 例は著効 9 例, 有効 4 例, やや有効 2 例, 無効 2 例で, 有効以上は 76.4% であり, 錠剤群 21 例は著効 12 例, 有効 3 例, やや有効 5 例, 無効 1 例で有効以上は 71.4% で, 両群間には有意差は認められなかった。

また UTI 薬効評価基準に合致した症例 (カプセル群 16 例, 錠剤群 20 例) を疾患病態群別に分け, 総合臨床効果をまとめたものが Table 11, 12 である。カプセル群では単独感染は 14 例で, その内訳はカテーテル非留置の上部尿路感染症 (第 3 群) が 8 例, 下部尿路感染症 (第 4 群) が 6 例であった。また複数菌感染は 2 例のカテーテル非留置例 (第 6 群) であった。単独感染群では著効 6 例, 有効 7 例, 無効 1 例で, 総合有効率は 92.9% であったが, 複数菌感染群はいずれも無効であり, 複数

Table 6 Bacteriological response to T-2588 in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	0 (0 %)	1
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100 %)	0
<i>Staphylococcus</i> sp.	2	2 (100 %)	0
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100 %)	0
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1 (100 %)	0
<i>E. coli</i>	18	18 (100 %)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100 %)	0
Total	26	25 (96.2%)	1

* Regardless of bacterial count

Table 7 Strains appearing after T-2588 treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No of strains*
<i>S. epidermidis</i>	2 (40%)
<i>E. faecalis</i>	2 (40%)
<i>Streptococcus</i> sp.	1 (20%)
Total	5 (100%)

* Regardless of bacterial count

菌感染を含めた総合有効率は 81.3% であった。錠剤群では単独感染は 17 例でその内訳はカテーテル留置例

Table 8-1 Clinical summary of complicated urinary tract infections treated with capsules of T-2588

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment with T-2588 mg × times × days	Pyuria (before after)	Bacteriuria (before after)	MIC* (µg/ml)	Evaluation		Side effects
								UTI	Dr	
33	66 M	C.C.C. Prostatic cancer Urethral stricture	G-4	100 × 3 × 5	+ -	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	0.39 -	Excellent	Excellent	None
34	21 M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-6	100 × 3 × 5	+ -	<i>E. coli</i> (10 ⁶) <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶) <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)	0.1 200	Poor	Excellent	None
35	83 M	C.C.C. B.P.H.	G-6	100 × 3 × 5	+ +	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁶) <i>A. calcoaceticus</i> (10 ⁶) <i>A. calcoaceticus</i> (10 ⁵) <i>Streptococcus</i> group D (10 ³)	0.05 50	Poor	Moderate	None
36	46 F	C.C.P. Renal stone	G-3	100 × 3 × 14	+ -	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁶)	0.05 -	Excellent	Excellent	None
37	55 F	C.C.P. Renal stone	G-3	50 × 2 × 5	+ +	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	0.1 -	Moderate	Moderate	None
38	37 M	C.C.P. Urethral stricture	G-3	100 × 3 × 14	+ -	<i>E. coli</i> (10 ⁵) <i>Streptococcus</i> group D (10 ³) Coag (-) <i>Staphylococcus</i> (10 ²)	0.2	Moderate	Excellent	None
39	64 F	C.C.C. Bladder stone	G-4	100 × 3 × 5	+ ±	<i>P. rettgeri</i> (10 ⁵)	0.1 -	Moderate	Moderate	None
40	70 M	C.C.C. B.P.H. Neurogenic bladder	G-4	100 × 3 × 5	+ +	<i>S. epidermidis</i> (10 ⁷) <i>E. faecalis</i> (<10 ³)	400	Moderate	Fair	None
41	41 F	C.C.P. Ureteral stricture	G-3	100 × 3 × 5	+ -	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	0.2 -	Excellent	Excellent	None
42	51 F	C.C.P. Renal stone	G-3	100 × 3 × 5	+ -	<i>S. epidermidis</i> (10 ⁵)	0.2 -	Excellent	Excellent	None

* inoculum size 10⁶ cells/ml C.C.C. : Chronic complicated cystitis C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

Table 8-2 Clinical summary of complicated urinary tract infections treated with capsules of T-2588

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment with T-2588 mg × times × days	Pyuria (before after)	Bacteriuria (before after)	MIC* (μg/ml)	Evaluation		Side effects
								UTI	Dr	
43	52 F	C.C.P. Renal stone	G-3	100 × 3 × 5	# +	<i>S. aureus</i> (10 ⁴) <i>S. epidermidis</i> (<10 ⁴)	3.13 12.5	Moderate	Moderate	None
44	84 M	C.C.C. Urethral stricture	G-4	50 × 3 × 5	# +	<i>E. coli</i> (10 ⁵) <i>E. faecalis</i> (10 ⁵)	0.1 400	Moderate	Fair	None
45	78 M	C.C.P. Renal stone, B.P.H.	G-3	100 × 3 × 5	# #	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵) <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)	100 >400	Poor	Poor	None
46	45 F	C.C.P. Ureteral stone	G-3	50 × 3 × 7	# #	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁵)	0.2 —	Moderate	Excellent	None
47	80 M	C.C.C. B.P.H.	G-4	100 × 3 × 5	# —	<i>E. coli</i> (10 ⁴)	0.2 —	Excellent	Excellent	None
48	82 M	C.C.C. B.P.H.	G-4	100 × 3 × 5	+ —	<i>A. calcoaceticus</i> (10 ⁵)	25 —	Excellent	Excellent	None
49	76 M	C.C.C. B.P.H. Urethral stricture		100 × 3 × 5	# #				Poor	None

* inoculum size 10⁶ cells/ml C.C.C.: Chronic complicated cystitis C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

Table 9-1 Clinical summary of complicated urinary tract infections treated with tablets of T-2588

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment with T-2588 mg×times×days	Pyuria (before after)	Bacteriuria (before after)	MIC* (μg/ml)	Evaluation		Side effects
								UTI	Dr	
50	65 M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	100 × 3 × 5	++ +	<i>E. coli</i> (10 ⁸) —	0.05 —	Moderate Excellent	Excellent	None
51	62 F	C.C.P. Renal stone	G-3	100 × 3 × 5	++ +	<i>E. coli</i> (10 ⁸) —	0.05 —	Moderate Excellent	Excellent	None
52	60 F	C.C.P. Renal stone	G-3	100 × 3 × 5	++ +	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁸) <i>K. pneumoniae</i> (10 ⁷)	12.5 —	Poor	Fair	None
53	60 M	C.C.P. Renal stone	G-3	100 × 3 × 5	++ ++	<i>K. oxyloca</i> (10 ⁸) <i>K. pneumoniae</i> (10 ³) <i>P. aeruginosa</i> (10 ³)	— 0.39 100	Poor	Moderate	Malaise
54	77 M	C.C.C. B.P.H., Prostatic stone	G-4	100 × 2 × 12	+ —	<i>E. faecalis</i> (10 ⁵) —	>400 —	Excellent	Moderate	None
55	69 M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-5	100 × 2 × 10	+ +	<i>A. faecalis</i> (10 ⁸) <i>S. aureus</i> <i>A. faecalis</i> (10 ⁵)	50 3.13 50	Poor	Fair	None
56	85 M	C.C.C. Prostatic cancer Urethral stricture	G-4	100 × 2 × 7	+ +	<i>C. freundii</i> (10 ⁶) (10) <i>E. cloacae</i> (10 ⁶)	12.5 —	Poor	Fair	None
57	80 M	C.C.C. B.P.H. Neurogenic bladder	G-4	100 × 2 × 5	+ —	<i>E. coli</i> (10 ⁶) —	0.1 —	Excellent	Excellent	None
58	70 F	C.C.P. Hydronephrosis	G-3	100 × 3 × 5	+ —	<i>E. coli</i> (10 ⁶) —	— —	Excellent	Excellent	None
59	70 M	C.C.C. Rectal cancer	G-1	100 × 3 × 5	+ +	<i>E. coli</i> (10 ⁶) <i>P. aeruginosa</i> <i>Streptococcus</i> group D (10 ⁶) <i>P. mirabilis</i>	— 50 —	Poor	Poor	None

* inoculum size 10⁶ cells/ml C.C.C.: Chronic complicated cystitis C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

Table 9-2 Clinical summary of complicated urinary tract infections treated with tablets of T-2588

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment with T-2588 mg × times × days	Pyuria (before after)	Bacteriuria (before after)	MIC* (µg/ml)	Evaluation		Side effects
								UTI	Dr	
60	75 M	C.C.C. Bladder cancer	G-4	100 × 3 × 5	# #	<i>E. coli</i> (10 ⁶) —	0.2 —	Moderate	Moderate	None
61	69 M	C.C.C. B.P.H.	G-1	100 × 3 × 5	# ±	<i>E. coli</i> (10 ⁶) <i>E. coli</i> <i>Streptococcus</i> group D (10 ⁵)	0.2 0.2	Poor	Fair	None
62	68 M	C.C.C. B.P.H.	G-4	100 × 3 × 5	# —	<i>E. coli</i> (10 ⁶) —	0.2 —	Excellent	Excellent	None
63	49 F	C.C.C. Urethral stricture	G-6	100 × 2 × 5	# —	<i>E. faecalis</i> <i>Streptococcus</i> group B (10 ⁵) —	400 —	Excellent	Excellent	None
64	64 M	C.C.C. B.P.H.	G-4	200 × 2 × 5	# ±	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁵) <i>K. pneumoniae</i> (10 ⁵)	0.78 1.56	Poor	Excellent	None
65	50 F	C.C.C. Urethral caruncle	G-4	200 × 2 × 5	# —	<i>E. coli</i> (10 ⁵) —	0.1 —	Excellent	Excellent	None
66	53 M	C.C.C. Renal stone	G-6	100 × 3 × 5	# —	<i>E. faecalis</i> <i>Staphylococcus</i> sp. (10 ⁴) —	3.13 —	Excellent	Excellent	None
67	69 F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	200 × 2 × 5	# —	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁵) —	0.05 —	Excellent	Excellent	None
68	71 F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	100 × 3 × 5	# —	<i>E. coli</i> (10 ⁵) —	0.1 —	Excellent	Excellent	None
69	56 M	C.C.C. B.P.H.	G-4	200 × 2 × 5	# —	<i>E. coli</i> (10 ⁵) <i>Staphylococcus</i> sp. (10 ⁴)	0.1 —	Excellent	Excellent	None
70	65 M	C.C.C. B.P.H.		200 × 2 × 5	# +	<i>Staphylococcus</i> sp. (10 ⁵) —	— —		Fair	None

* inoculum size 10⁶ cells/ml C.C.C.: Chronic complicated cystitis

(第1群)が2例, 第3群が4例, 第4群が11例であり, また複数菌感染はカテーテル留置例が1例, 非留置例が2例であり, 症例構成は, 錠剤群でカテーテル留置例が3例含まれていた点を除けば, ほとんど差はなかった。錠剤群では著効10例, 有効3例, 無効7例で, 総合有効率は65%であり, カプセル群と比較すると若干低率であるが, 有意差はみられなかった。

次に膿尿と細菌尿に関する本剤の効果について検討した成績が Table 13, 14 である。膿尿および細菌尿に対する効果はいずれも両群において同等の成績を示した。カプセル群, 錠剤群をまとめると, 著効16例, 有効10例, 無効10例となり, 総合有効率は72.2%であった。この36例の起炎菌別の細菌学的効果を検討すると, Table 15 に示すように総分離株数は41株であり,

Table 10 Clinical efficacy of T-2588 in complicated UTI (Dr's evaluation)

	Capsules (%)	Tablets (%)	Total (%)
Excellent	9 (52.9)	12 (57.1)	21 (55.3)
Moderate	4 (23.5)	3 (14.3)	7 (18.4)
Fair	2 (11.8)	5 (23.8)	7 (18.4)
Poor	2 (11.8)	1 (4.8)	3 (7.9)
Total	17 (100)	21 (100)	38 (100)

E. coli が18株と半数近くを占め, 次いで *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. faecalis* がそれぞれ3株, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* がそれぞれ2株であった。投与5日目での消失率は82.9% (41株中34株)であり, 存続した菌株は *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* がそれぞれ2株, *E. coli*, *A. faecalis*, *A. calcoaceticus* がそれぞれ1株であった。投与後出現菌は14株であり, グラム陽性球菌が9株とほぼ2/3を占めた (Table 16)。

この細菌学的効果を MIC との関係で検討したのが Table 17 である。投与前に分離された41株中32株について MIC (接種菌量: 10^8 cells/ml) を測定した。MIC値が $25 \mu\text{g/ml}$ 以下では, 28株中25株が消失し, MIC値が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の4株においても2株は消失した。

本剤による自覚的副作用として, 症例3 (カプセル剤) に嘔気, 症例53 (錠剤) に倦怠感を認めたが, 投薬を中止するほどではなく, 投与終了後すみやかに消失した。また血液検査が可能であった23症例について, 血液生化学的検査値の変動を検討したが, とくに本剤と関係のあると考えられる異常は認められなかった。

III. 考 案

注射用セファロsporin系薬剤の進歩は目覚ましく, 現在までに数多くの薬剤が開発, 市販され, 難治性感染症の治療に多大な貢献をしてきた。一方, 経口用セファロsporin

Table 11 Overall clinical efficacy of capsules of T-2588 classified type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelled)					
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	8 (50 %)	3	4	1	87.5%
	4th group (Lower UTI)	6 (37.5%)	3	3		100 %
	Sub total	14 (87.5%)	6	7	1	92.9%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelled)					
	6th group (No catheter indwelled)	2 (12.5%)			2	
	Sub total	2 (12.5%)			2	
Total		16 (100 %)	6	7	3	81.3%

Table 12 Overall clinical efficacy of tablets of T-2588 classified by type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelled)	2 (10%)			2	
	2 nd group (Post prostatectomy)					
	3 rd group (Upper UTI)	4 (20%)	1	1	2	50 %
	4 th group (Lower UTI)	11 (55%)	7	2	2	81.8%
	Sub total	17 (85%)	8	3	6	64.7%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelled)	1 (5%)			1	
	6 th group (No catheter indwelled)	2 (10%)	2			100 %
	Sub total	3 (15%)	2		1	66.7%
Total		20 (100%)	10	3	7	65 %

Table 13 Overall clinical efficacy of capsules of T-2588 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6	2	3	11(68.8%)
Decreased				
Replaced	1	1		2 (12.5%)
Unchanged	1		2	3 (18.8%)
Efficacy on pyuria	8 (50.0%)	3 (18.8%)	5 (31.3%)	Patient total 16
Excellent	6 (37.5%)		Overall effectiveness rate 13/16(81.3%)	
Moderate	7 (43.8%)			
Poor(including Failure)	3 (18.8%)			

Table 14 Overall clinical efficacy of tablets of T-2588 in complicated UTI




Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	10	2	1	13(65%)
Decreased				
Replaced			3	3 (15%)
Unchanged		2	2	4 (20%)
Efficacy on pyuria	10(50%)	4 (20%)	6 (30%)	Patient total 20
 Excellent	10(50%)		Overall effectiveness rate 13/20(65%)	
 Moderate	3 (15%)			
 Poor(including Failure)	7 (35%)			

Table 15 Bacteriological response to T-2588 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	2	2 (100 %)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100 %)	0
<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1 (100 %)	0
<i>E. faecalis</i>	3	3 (100 %)	0
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1 (100 %)	0
<i>E. coli</i>	18	17 (94.4%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	3	1 (33.3%)	2
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100 %)	0
<i>P. aeruginosa</i>	2	0 (0 %)	2
<i>P. mirabilis</i>	3	3 (100 %)	0
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100 %)	0
<i>A. faecalis</i>	1	0 (0 %)	1
<i>A. calcoaceticus</i>	2	1 (50 %)	1
<i>C. freundii</i>	1	1 (100 %)	0
Total	41	34 (82.9%)	7

* Regardless of bacterial count

ポリン系薬剤は注射用製剤の進歩とは必ずしも平行していない。現在市販されている経口用セファロスポリン剤は cephalexin (CEX) を中心としたもので、その他には cefradine (CED), cefaclor (CCL), cefatrizine (CFT), cefroxadine (CXD), cefadroxil (CDX) がある。しか

Table 16 Strains appearing after T-2588 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains*
<i>S. epidermidis</i>	1 (7.7%)
<i>Staphylococcus</i> sp.	2 (14.3%)
<i>E. faecalis</i>	2 (14.3%)
<i>Streptococcus</i> sp.	4 (28.6%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (7.1%)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (14.3%)
<i>P. mirabilis</i>	1 (7.1%)
<i>E. cloacae</i>	1 (7.1%)
Total	14 (100 %)

* Regardless of bacterial count

し、これらの薬剤の抗菌力は大差がなく、抗菌スペクトラムは *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, Indole(+), *Proteus* 等には及んでいなかった。この T-2588 は各種 β -lactamase に安定であり、従来の経口用セファロスポリン剤耐性菌にも強い抗菌力を示すのが特徴である。抗菌力、抗菌スペクトラムからみて、経口用セファロスポリンが、注射用セファロスポリン、特に第三世代のセファロスポリンに近づいたと言うことが出来る。しかし体内動態の面では従来の経口用セファロスポリン剤と比較すると、血中濃度および尿中排泄率はともに若干低めである。

Table 17 Relation between MIC and bacteriological response to T-2588 treatment in complicated UTI

Isolate	MIC($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 cells/ml											Not done	Total		
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100	
<i>S. aureus</i>						2/2									2/2
<i>S. epidermidis</i>														2/2	2/2
<i>Staphylococcus</i> sp.						1/1									1/1
<i>E. faecalis</i>												2/2	1/1		3/3
<i>Streptococcus</i> sp.													1/1		1/1
<i>E. coli</i>	9/9	5/6	1/1										2/2		17/18
<i>K. pneumoniae</i>		1/1		0/1				0/1							1/3
<i>K. oxyloca</i>													1/1		1/1
<i>P. aeruginosa</i>											0/1		0/1		0/2
<i>P. mirabilis</i>	3/3														3/3
<i>P. rettgeri</i>	1/1														1/1
<i>A. faecalis</i>										0/1					0/1
<i>A. calcoaceticus</i>									1/1				0/1		1/2
<i>C. freundii</i>								1/1							1/1
Total	13/13	6/7	1/1	0/1		3/3		1/2	1/1	0/1	0/1	2/2	7/9		34/41

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

今回、尿路感染症に対し、本剤を使用したのが、急性単純性膀胱炎、複雑性尿路感染症に対する治療成績はいずれも優れていた。カプセル剤と錠剤との比較を中心に治療効果をまとめたが、UTI薬効評価基準に合致した症例のみでみると、急性単純性膀胱炎ではカプセル群で100%、錠剤群で93.3%の総合有効率であり、有意差は認めなかった。また複雑性尿路感染症ではカプセル群で81.3%、錠剤群で65%で、有効率に若干差がみられた。これは症例構成で、錠剤群にカテーテル留置例が3例含まれ、これが全部無効となったため、このような差が出たと思われるが、統計学的には有意差は認めなかった。新薬シンポジウムで報告された健康成人でのカプセル剤と錠剤とのcross overによる血中濃度、尿中排泄の成績をみると、体内動態はほぼ等しい⁴⁾。以上より今回の臨床成績では症例構成の差により、総合有効率に若干差が認められたが、体内動態の成績からみて、カプセル剤と錠剤の間には治療効果の上で差はないものと判断される。

また細菌学的効果についてはカプセル群と錠剤群とに分けて集計した成績は揭示しなかったが、両群間で、消失率に差はみられなかった。

MICと細菌学的効果の関係をみると、MIC値が25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌の消失率は非常に高かった。今回の検討では、最近複雑性尿路感染症で増加しつつある緑膿菌感

染が2例と少なかったが、抗菌スペクトラムからみると、この緑膿菌感染が、本剤の唯一の弱点となる可能性がある。しかし他のグラム陰性桿菌には極めてよい抗菌力を持つので、経口剤として複雑性尿路感染症の治療に有用な薬剤となり得ると期待される。

副作用に関しては検討した70例中2例に認めたが、いずれも投与を中止するほどでなく軽症であった。新薬シンポジウムの報告⁴⁾でも副作用の発現率は2.7%で、その多くは消化器症状であり、本剤は安全性の高い薬剤と思われた。

以上よりT-2588はカプセル剤と錠剤で差はなく、いずれも尿路感染症の治療に有用であると判断された。

文 献

- 1) SHIMADA, J.; A. SAITO & K. SHIMADA: T-2588, a third-generation oral cephalosporin: Human pharmacokinetics. 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto, Japan, 1985
- 2) UTI研究会: UTI(尿路感染症)薬効評価基準. Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) UTI研究会: UTI(尿路感染症)薬効評価基準補遺. Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 4) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588, 東京, 1985

CLINICAL EFFICACY OF T-2588 ON URINARY TRACT INFECTION

—COMPARISON OF CAPSULES AND TABLETS—

HIROICHI KISHI, TAKASHI TOMINAGA and TADAO NIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

HIROSHI NITO

Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital

TAKASHI KAWAMURA

Department of Urology, Doai Memorial Hospital

YASUNORI ISHII

Department of Urology, Saitama Central Hospital of Social Health Insurance

OSAMU TSUKADA

Department of Urology, Kameda General Hospital

MASAYA OSHI

Department of Urology, Ome City Hospital

Thirty two cases with acute uncomplicated cystitis and 38 cases with complicated urinary tract infections were divided into two groups for the therapy with capsules or tablets of T-2588.

The rates of efficacy of capsules and tablets of T-2588 on acute uncomplicated cystitis were 100% and 94.1%, respectively. The rates of efficacy on complicated urinary tract infections were 76.4% in capsule-group and 71.4% in tablet-group. According to the criteria proposed by the UTI committee, the overall clinical efficacy rates in capsule-group (11 cases) and tablet-group (15 cases) of acute uncomplicated cystitis were 100% and 93.3% and those of complicated urinary tract infections in capsule-group (16 cases) and tablet-group (20 cases) were 81.3% and 65.0%. In these capsule-group and tablet-group there were no significant difference in clinical efficacy.

As for side effect, nausea in one case and malaise in one case were observed, but administration could be continued.

Capsules as well as tablets of T-2588 thus appear to be safe and suitable for treating urinary tract infections.