

複雑性尿路感染症に対する T-2588 の臨床的検討

後藤 博一・小野寺 昭一・岸本 幸一

鈴木 博雄・清田 浩・町田 豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科教室

新セフェム系抗生物質 T-2588 を 14 例の複雑性尿路感染症患者に投与し、その臨床効果および副作用について検討を行なった。

投与方法は、本剤 100 mg を 1 日 3 回食後 30 分に経口投与し、投与期間は 13 例においては 5 日間、他の 1 例においては 7 日間とした。

全例とも UTI 薬効評価基準による薬効評価可能であり、これらの総合臨床効果は著効 3 例、有効 4 例、無効 7 例で、総合有効率は 50% であった。

主な分離起炎菌に対する細菌学的効果では、*Enterobacter* 5 株中 3 株、*K. oxytoca* 3 株中 3 株、*P. aeruginosa* 4 株中 1 株、*E. faecalis* 3 株中 2 株が除菌された。これらを総合すると、20 株中 12 株が消失し消失率 60% であった。

副作用は、1 例に GOT・GPT の軽度上昇が認められたが、本剤投与終了後改善した。その他、自、他覚的な副作用は全例とも認められなかった。

T-2588 は、富山化学工業(株)で開発された新しい経口用エステル型セフェム系抗生物質である。本剤は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 に加水分解される prodrug である。本剤および T-2525 の構造式は、下記に示す通りである (Fig. 1)。

T-2525 は、グラム陽性菌および陰性菌に対して広い抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示すとされている。また本剤は、主として尿中に排泄される。そこで今回われわれは、複雑性尿路感染症に対し本剤を投与し、その臨床効果および副作用について検討した。

I. 対象と投与方法

対象症例は、昭和 59 年 7 月から昭和 60 年 4 月までの間に、東京慈恵会医科大学付属病院泌尿器科に通院あるいは入院した、複雑性尿路感染症患者 14 例である。年齢分布は、39 歳から 80 歳までで平均 66.4 歳であり、全例とも男性であった。対象となった疾患の内訳は、慢性複雑性膀胱炎 11 例、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例であった。尿路感染症の基礎疾患は、前立腺肥大症 4 例、前立腺腫瘍および陰茎腫瘍各 2 例、膀胱腫瘍、腎結石、尿道狭窄、尿管皮膚瘻、多発性腎嚢胞、神経因性膀胱がそれぞれ 1 例であった。

投与方法は、全例とも 1 回 100 mg 1 日 3 回毎食後 30 分に経口投与し、投与期間は 13 例においては 5 日間、1 例においては 7 日間とした。

II. 効果判定と副作用

臨床効果の判定は、UTI 薬効評価基準 (第二版²⁾) に従うことを原則とし、膿尿、細菌尿の推移を指標として、著効、有効、無効の 3 段階に分け評価した。ただし、7 日間投与例については投与 7 日目を判定日とし、同様に 3 段階に分け評価した。

副作用に関しては、投与開始から終了までの自、他覚的副作用の有無を観察し、投与前後の血液、生化学的検査を行ない検討した。

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

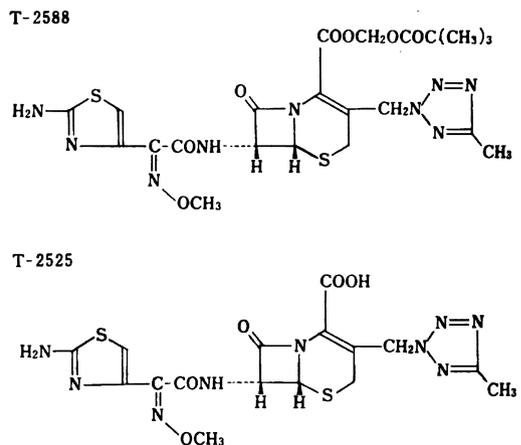


Table 1-1 Clinical results of UTI cases treated with T-2588

No.	Age	Sex	Diagnosis	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effect
					Dose(mg.) × times/day	Duration		Species	Count	UTI	Doctor	
1	71	M	C.C.P. Ureterocutaneous fistula	G-1	100 × 3	5	± #	GNB 10 ⁵ <i>Candida</i> 10 ⁴	Poor	Fair	—	
2	80	M	C.C.P. Prostatic cancer	G-5	100 × 3	5	# #	<i>E. faecalis</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	Poor	Good	—	
3	39	M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	100 × 3	5	# #	<i>Citrobacter</i> 10 ⁶ —	Moderate	Good	—	
4	77	M	C.C.C. Penis cancer	G-1	100 × 3	5	# —	<i>K. oxytoca</i> 10 ⁷ <i>Citrobacter</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	Moderate	Good	—	
5	58	M	C.C.C. Polycystic kidney	G-1	100 × 3	5	# —	<i>Enterobacter</i> 10 ⁶ —	Excellent	Excellent	—	
6	74	M	C.C.C. Penis cancer	G-5	100 × 3	5	# ±	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>P. vulgaris</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>P. vulgaris</i> 10 ⁶	Poor	Fair	—	
7	70	M	C.C.C. Prostatic cancer	G-2	100 × 3	5	# #	<i>Enterobacter</i> 10 ⁶ <i>Enterobacter</i> 10 ⁵	Poor	Poor	—	
8	73	M	C.C.C. B.P.H.	G-2	100 × 3	5	# +	<i>E. faecalis</i> 10 ⁴ —	Moderate	Excellent	—	
9	66	M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	100 × 3	5	# —	<i>Enterobacter</i> 10 ⁷ —	Excellent	Excellent	—	

Table 1-2 Clinical results of UTI cases treated with T-2588

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effect
					Dose(mg) × times/day	Duration		Species	Count	UTI	Doctor	
10	78	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	100 × 3	5	± #	<i>K. oxytoca</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ³	Poor	Good	S-GOT ↑ S-GPT ↑
11	49	M	C.C.C. Urethral stricture	G-5	100 × 3	5	# +	<i>K. oxytoca</i> <i>Enterobacter</i> <i>Enterobacter</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁷	Poor	Poor	—
12	80	M	C.C.C. B.P.H.	G-5	100 × 3	7	# #	<i>Klebsiella</i> sp. <i>E. faecalis</i> <i>Candida</i> <i>E. faecalis</i> <i>Candida</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁵ 10 ⁵	Poor	Poor	—
13	40	M	C.C.P. r-Renal stone	G-6	100 × 3	5	+ —	<i>Enterobacter</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	Excellent	Excellent	—
14	75	M	C.C.C. B.P.H.	G-2	100 × 3	5	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ <10 ³	Moderate	Good	—

III. 成績

1. 臨床成績

対象となった 14 例の臨床成績は Table 1 に示した通りで、全例が UTI 薬効評価基準による判定可能であった。症例 12 は 7 日間投与症例であり、効果判定日を除きすべて UTI 薬効評価基準を満たしており、7 日目の判定を成績として採用した。これら 14 例の総合臨床効果を示したのが Table 2 である。膿尿に対する効果は、正常化 4 例 (29%)、減少 1 例 (7%)、不変 9 例 (64%) であった。細菌尿に対する効果は、消失 5 例 (36%)、減少 1 例 (7%)、菌交代 3 例 (25%)、不変 5 例 (42%) であった。

Table 3 は、これらを病態群別に分け臨床効果をまとめたものである。単独菌感染は 9 例で、その内訳は第 1 群 4 例、第 2 群 3 例、第 4 群 2 例である。第 1 群の有効率は 50%、第 2 群では 67%、第 4 群では 100% で、単独菌感染群の有効率は 67% であった。混合菌感染は 5 例であり、第 5 群 4 例、第 6 群 1 例であった。第 5 群の 4 例はすべて無効であり、第 6 群の 1 例のみ有効で、混合菌感染群の有効率は 20% であった。

2. 細菌学的効果

今回の検討で分離された起炎菌に対する細菌学的効果を Table 4 に示した。分離起炎菌は、*Enterobacter* 5 株、*P. aeruginosa* 4 株、*K. oxytoca* 3 株、*E. faecalis* 3 株で、その他 *Klebsiella* sp., *P. vulgaris*, *Citrobacter*, other GNB, *Candida* がそれぞれ 1 株の計 20 株であった。*K. oxytoca*, *Klebsiella* sp., *Citrobacter*, other GNB は全株とも消失し、*E. faecalis* は 3 株中 2 株、*P. aeruginosa* は 4 株中 1 株、*Enterobacter* は 5 株中 3 株が消失した。存続したのは *P. aeruginosa*, *Enterobacter* がそれぞれ 2 株、*E. faecalis*, *P. vulgaris*, *Candida* がそれぞれ 1 株であった。これらをまとめると、20 株中 12 株が消失し、細菌学的効果は 60% であった。

3. 副作用

副作用は、症例 10 において Transaminase の軽度上昇が認められた。同症例では、本剤投与前に GOT 29 mU/ml, GPT 35 mU/ml であったのが、投与後に GOT 41 mU/ml, GPT 49 mU/ml と上昇が認められたが、特に治療を必要とせず、1 カ月後の再検査にて GOT 26 mU/ml, GPT 10 mU/ml と正常に改善した。

その他、自、他覚的な副作用は全例とも認められなかった (Table 5)。

IV. 考案

T-2588 は、新経口用エステル型セフェム系抗生物質である。本剤は、腸管から吸収されエステラーゼによって加水分解を受け、抗菌活性を有する T-2525 となり、

グラム陽性菌および陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有するといわれている¹⁾。特にグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示し、各種 β -lactamase に対し安定で、従来の経口用セフェム剤耐性菌にも強い抗菌力を示している¹⁾。泌尿器科領域では、グラム陰性桿菌の出現頻度が多く、最近耐性菌の増加もみられることから²⁾、尿路感染症の経口用治療薬として本剤の有用性が期待される。そこで今回われわれは、14 例の複雑性尿路感染症患者に本剤を投与し、その臨床効果および副作用について検討した。

その結果、著効 3 例、有効 4 例、無効 7 例で、総合有効率は 50% であった。この成績は新薬シンポジウムにおける全国集計の総合有効率 66.5%¹⁾ に比べ劣っていた。これは、対象症例の病態群別構成率の差によるものと思われる。全国集計における病態群別構成率では、第 1 群、第 5 群のカテーテル留置症例がそれぞれ 9.2%、6.3% であるのに比べ¹⁾、われわれの検討では第 1 群、第 5 群がそれぞれ 29% であり、対象症例の過半数を占めていた。清水らは³⁾、カテーテル留置症例では菌交代症が発現しやすく、かつ難治性の菌種が存続するに至ると述べており、今回のわれわれの検討でも第 1 群、第 5 群のカテーテル留置群の有効率がそれぞれ 50%、0% と低値であった。このような結果が、全体としての総合有効率が比較的低値であった原因となっていると考える。第 1 群、第 5 群を除いた 6 例では著効 2 例、有効 3 例、無効 1 例で、有効率 83.3% と高い有効率となる。すなわち、カテーテル非留置症例において本剤は、非常に有用な薬剤であると考えられる。

細菌学的効果の成績は、20 株中 12 株が消失し除菌率 60% であった。存続した菌種は、*E. faecalis* 1 株、*P. vulgaris* 1 株、*P. aeruginosa* 2 株、*Enterobacter* 2 株、*Candida* 1 株であった。本剤は *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Candida* には抗菌活性がなく¹⁾、これらの菌が存続菌として認められたのは当然の結果であると思われた。これらの菌種を除いた 12 株では、9 株が消失し除菌率は 75% であった。

副作用については、1 例に Transaminase の軽度上昇が認められたが、1 カ月後に正常に復し問題にはならなかった。その他、全例とも胃部不快感、下痢などの自、他覚的副作用は認められなかった。

以上の成績より、本剤は経口用尿路感染症治療剤として有用かつ安全な薬剤であると考えられる。特に今回の検討では、T-2588 の有する広い抗菌スペクトラムから対象を複雑性尿路感染症のみとしたが、軽度あるいは中等度の複雑性尿路感染症に対しては、注射剤と異なり患者に苦痛を与えることなく、その有用性が期待できる薬剤で

Table 2 Overall clinical efficacy of T-2588 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3		2	5 (36%)
Suppressed			1	1 (7%)
Replaced	1		2	3 (25%)
Unchanged		1	4	5 (42%)
Efficacy on Pyuria	4 (29%)	1 (7%)	9 (64%)	Case total 14
	Excellent	3	Overall effectiveness rate 7/14 (50%)	
	Moderate	4		
	Poor	7		

Table 3 Overall clinical efficacy of T-2588 treatment in complicated UTI

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	4 (29%)	1	1	2	50%
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (21%)		2	1	67%
	3rd group (Upper U.T.I.)	0 (0%)				
	4th group (Lower U.T.I.)	2 (14%)	1	1		100%
	Sub total	9 (64%)	2	4	3	67%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (29%)			4	0%
	6th group (No catheter indwelt)	1 (7%)	1			100%
	Sub total	5 (36%)	1		4	20%
Total		14 (100%)	3	4	7	50%

Table 4 Bacteriological results

Organism	Number of strains	Eliminated	Decreased	Persisted	Effective rate
<i>E. faecalis</i>	3	2		1	2/3
<i>K. oxytoca</i>	3	3			3/3
<i>Klebsiella</i> sp.	1	1			1/1
<i>P. vulgaris</i>	1			1	0/1
<i>P. aeruginosa</i>	4	1	1	2	1/4
<i>Citrobacter</i>	1	1			1/1
<i>Enterobacter</i>	5	3		2	3/5
Other GNB	1	1			1/1
<i>Candida</i>	1			1	0/1
Total	20	12	1	7	12/20(60%)

Table 5 Laboratory data before and after administration of T-2588

No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		S-GOT (mU/ml)		S-GPT (mU/ml)		Al-P (BLU/ml)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	290	262	9.6	8.5	28.3	25.2	7.0	8.5	25.8	27.4	15	12	5	7	2.1	1.9	16	22	1.6	1.5
2	422	331	13.2	10.4	39.0	30.8	12.3	10.3	20.7	20.9	139	17	5	9	42.0	13.8	24	24	2.1	1.9
3	455	465	14.8	15.0	42.8	43.4	5.3	9.0	27.8	38.0	39	22	63	41	2.4	2.0	12	12	0.8	0.9
4	390	410	11.2	11.2	32.8	33.7	9.5	8.8	42.4	38.4	16	10	12	2	2.5	2.1	11	9	0.5	0.9
5	316	348	9.6	10.3	28.0	30.7	6.0	5.1	25.5	19.5	14	9	11	3	2.6	2.5	64	75	6.8	7.1
6	383	307	11.1	9.1	32.8	26.3	5.3	4.7	32.8	25.4	15	11	12	6	2.1	1.8	18	17	0.8	0.9
7	350	290	11.1	9.3	33.3	27.2	12.2	8.0	20.5	21.5	12	11	6	3	1.8	1.6	23	24	1.4	1.6
8	381	448	11.8	13.9	34.5	40.3	6.6	8.0	16.8	25.2	19	24	17	26	1.7	2.1	17	24	1.0	1.0
9	419	430	13.8	14.0	40.2	40.7	8.4	8.7	33.4	32.0	11	21	3	10	1.7	1.6	15	15	1.3	1.4
10	335	344	10.9	10.8	30.9	31.5	9.6	6.9	25.9	31.9	29	41	35	49	2.1	2.5	18	24	1.0	1.0
11	516	512	16.4	16.4	47.9	47.6	8.7	8.7	23.0	28.6	17	20	11	11	2.4	2.5	18	15	1.0	0.8
12	513	497	14.2	13.8	44.7	40.2	7.9	6.5	29.4	25.6	18	20	15	18	0.8	1.6	21	22	1.4	1.4
13	339	334	10.4	10.1	30.9	29.1	18.7	4.5	39.8	52.1	15	16	13	17	3.8	3.1	13	11	0.8	0.8
14	398	391	11.8	11.8	36.0	34.5	6.1	5.3	25.8	25.8	12	11	2	3	1.4		17	17	1.1	1.1

B : Before, A : After

あると思われた。

文 献

- 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
- UTI 研究会: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28 : 321~341, 1980
- 中牟田誠一, 坂本泰樹, 熊沢浄一, 百瀬俊郎, 竹森敏一: 尿路感染分離菌の年次的変遷(第 10 報). *西日泌尿* 43 (4) : 703~712, 1981
- 金子裕憲, 阿部定則, 国沢義隆, 西村洋司, 森伴雄, 上原良子, 多田信子: 尿路感染症分離菌とその薬剤感受性について. *臨泌* 35 (1) : 65~70, 1981
- 清水保夫, 西浦常雄: 留置カテーテルと尿路感染症. *医学のあゆみ* 111 (13) : 959~966, 1979

CLINICAL EVALUATION OF T-2588 IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

HIROKAZU GOTO, SHOICHI ONODERA, KOICHI KISHIMOTO,
HIROO SUZUKI, HIROSHI KIYOTA and TOYOHEI MACHIDA
Department of Urology, Jikei University, School of Medicine

Clinical effect of T-2588, a new oral cephalosporin, was studied in 14 patients with complicated urinary tract infections.

T-2588 was administered at a daily dose of 300 mg for 5 or 7 days.

Clinical effectiveness of T-2588 was found to be excellent in 3 cases, moderate in 4 cases and poor in 7 cases. Thus, the overall efficacy rate was 50% in complicated urinary tract infections.

Bacteriological efficacy rate was 60%.

During the treatment with T-2588, S-GOT and S-GPT slightly increased in one case, but it returned to normal range after completion of therapy. No other side effect was observed subjectively or objectively.