

尿路感染症に対する T-2588 の臨床的検討

齊藤 功

東京共済病院泌尿器科

新しい経口 cephem 系抗生剤 T-2588 の尿路感染症に対する検討を行ない次の結果を得た。

- 1) 急性膀胱炎 14 例中 13 例 (著効 8 例, 有効 5 例) 92.9% の有効率であった。
- 2) 慢性尿路感染症 16 例中著効 7 例, 有効 5 例の計 12 例 (75.0%) の有効率であり, 単独感染群 83.3%, 複数菌感染群 50.0% の有効率であった。
- 3) 本剤投与前に分離された 37 株中 31 株 (83.8%) が除菌され, 菌種別では *S. aureus*, *Enterococcus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* (biotype *oxytoca*), *E. cloacae*, *P. aeruginosa* 各 1 株を除きすべて除菌された。
- 4) 自覚的副作用として 34 例中 1 例 (2.9%) に胃腸障害を認めたが, 臨床検査値の異常を認めたものはなかった。

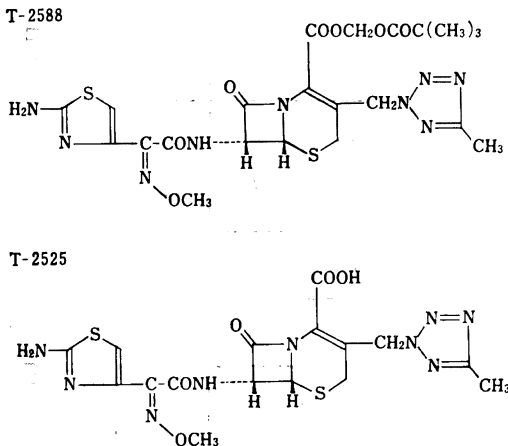
以上から本剤は急性, 慢性尿路感染症に有効かつ安全な薬剤と考える。

T-2588 は経口用エステル型 cephem 系抗生剤で内服後, 腸管から吸収され腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を示す T-2525 に加水分解される prodrug である (Fig. 1)。

本剤は抗菌力の上でグラム陽性菌および陰性菌に対し広範囲抗菌スペクトルを有し, 従来の経口 cephem 剤の抗菌力の弱い *Indole*(+) *Proteus*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *H. influenzae* に対しても優れた抗菌力を示し, 各種 β -ラクタマーゼに対し安定で従来の経口 cephem 剤耐性菌にも強い抗菌力を持っている¹⁾。

今回, 我々はこの T-2588 の尿路感染症に対する臨床

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



的効果を検討したのでその成績を報告する。

I. 対象患者と投与方法

対象患者は昭和 59 年 4 月から昭和 59 年 9 月までの間に東京共済病院に受診中の急性膀胱炎 15 例, 慢性尿路感染症 19 例で, 年齢は 21 歳~87 歳にわたり, 平均年齢は急性膀胱炎 42.3 歳, 慢性尿路感染症 68.1 歳であった。

本剤の投与量および投与方法については, 急性膀胱炎については 1 回 50 mg~100 mg を食後 1 日 2 回, 3~8 日間, 慢性尿路感染症には 1 回 100 mg~200 mg, 食後 1 日 2~3 回, 5~19 日間使用した。

効果判定基準は UTI 薬効評価基準²⁾に従った。

II. 臨床成績

1) 急性膀胱炎

本剤を投与した 15 例の一覧は Table 1 に示すが, UTI 薬効評価基準による評価可能症例は 14 例であった。結果は著効 8 例 (57.1%), 有効 5 例で総合有効率は 92.9% (13/14) であった (Table 2)。

2) 慢性尿路感染症

投与症例 19 例の一覧は Table 3 に示すが, UTI 薬効評価基準による評価可能症例は, 投与前膿尿のみで細菌の分離のなかった 3 例を除く 16 例であった。結果は著効 7 例 (43.8%), 有効 5 例の 12 例 (75.0%) が有効であった (Table 4)。

UTI 病態群別の有効率では 1 群 50%, 3 群 100%, 4 群 85.7% と単独感染群は 12 例中 10 例 (83.3%) の有効率であった。また 5 群, 6 群は共に 2 例ずつの 4 例と少なかったが, 有効はそれぞれ 1 例の計 2 例で有効

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

Case No.	Age	Sex	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
			Dose (mg × /day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁵ /ml (μg/ml)	UTI	Dr.		
1	26	F	50 × 2	3	## +	+ 3-4	<i>S. agalactiae</i> (-)	10 ⁵		Moderate	Good	(-)	
2	28	F	50 × 2	3	## -	# 3-4	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁵		Excellent	Excellent	(-)	
3	30	F	50 × 2	3	## -	# 10-19	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵	0.2	Moderate	Good	(-)	
4	43	F	50 × 2	3	## +	# 3-4	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁷		Moderate	Good	Gastro-intestinal symptoms	
5	45	F	50 × 2	3	+ -	+ 0-1	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵	0.2	Excellent	Excellent	(-)	
6	21	F	50 × 2	3	## -	+ 3-4	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁴	0.1	Excellent	Excellent	(-)	
7	27	F	100 × 2	3	# -	# 2-3	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁴		Excellent	Excellent	(-)	
8	58	F	100 × 2	3	## -	# 1-2	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵	0.1	Excellent	Excellent	(-)	

* Before treatment

After treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr : Dr's evaluation

Table 1-2 Clinical summary of acute simple cystitis treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
			Dose (mg X/day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC : 10 ⁶ /ml (μ g/ml)	UTI	Dr.		
9	65	F	100 X 2	8	## +	+	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	0.2	Poor	Excellent	(-)	Moderate (8 day's evaluation)
10	68	F	50 X 2	7	## +	# 10-19	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶	0.2	Moderate	Good	(-)	Moderate (7 day's evaluation)
11	55	F	50 X 2	8	## +	# 3-4	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵	0.39	Moderate	Good	(-)	Excellent (8 day's evaluation)
12	23	F	50 X 2	7	## -	# 3-4	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁴	0.2	Excellent	Excellent	(-)	Excellent (7 day's evaluation)
13	54	F	100 X 2	6	# -	# 1-2	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵	0.1	Excellent	Excellent	(-)	
14	21	F	100 X 2	7	# -	# 2-3	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁷		Excellent	Excellent	(-)	Excellent (7 day's evaluation)
15	70	F	50 X 2	7	## -	+ 0-1	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵	0.1		Excellent	(-)	

* Before treatment

• After treatment

• • UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr : Dr's evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of T-2588 in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nged	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nged	Clear-ed	Decre-ased	Uncha-nged	
Bacteriuria	Eliminated	8		1	3		1				13(92.9%)
	Decreased (Replaced)										0(0%)
	Unchanged						1				1(7.1%)
Efficacy on pain on urination		9(64.3%)			5(35.7%)			0(0%)			Case total 14
Efficacy on pyuria		11(78.6%)			0(0%)			3(21.4%)			
		Excellent			8(57.1%)			Overall effectiveness rate 13/14 (92.9%)			
		Moderate			5						
		Poor (or Failed)			1						

率は 50% であった。1, 5群のカテーテル留置例は4例中2例が有効(50%)であった(Table 5)。

なお副作用については自覚的副作用の検討出来た34例中1例(2.9%)に軽い胃腸障害を認めたが薬剤を中止するまでには至らず消失している。

III. 細菌学的効果

本剤投与前の尿中分離菌は Table 6 に示すように 37株であった。

S. epidermidis 6株, *K. pneumoniae*, *P. maltophilia*, NF-GNR, *S. agalactiae* 各1株の計10株は全て除菌されたが, *E. coli* 17株中1株, *Enterococcus* 4株中1株, *P. aeruginosa* 2株中1株, *K. pneumoniae* (biotype *oxytoca*) の1株, *E. cloacae* の1株, *S. aureus* 2株中1株の計6株は存続し, 除菌率は37株中31株(83.8%)であった。なお, グラム陰性菌の除菌率は83.3%(20/24), グラム陽性菌では84.6%(11/13)であった。

投与後出現菌は *S. aureus*, *S. epidermidis*, および *Acinetobacter* の各1株, 計3株であった(Table 7)。

IV. 考 察

Cephem 系抗生物質, 特に注射用製剤の開発はめざましいものがある。反面, 経口投与可能な広域スペクトルをもち, かつ注射剤に匹敵する抗菌力をもつ cephem 剤の開発はこれまで比較的少ない。今回, T-2525 の prodrug として T-2588 が開発された。

T-2588 は経口内服後, 腸管より吸収され, エステラ

ーゼにより抗菌活性を示す T-2525 に加水分解される。この T-2525 はグラム陽性菌, 陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを持ち, 特にグラム陰性菌のうち従来の経口 cephem 剤に対し感受性の低い *Citrobacter*, *Enterobacter*, Indole(+) *Proteus*, *Serratia* に対し強い抗菌力をもち, かつ, 各種細菌の産生する β -lactamase に対し強い抵抗性を示す。しかし *P. aeruginosa* を始め *Pseudomonas* 群には従来の同系薬剤同様, 抗菌力は低く *Acinetobacter* についても同様である。

今回, 尿路感染症に対し T-2588 の有効性, 安全性を検討した。T-2588 はこれまでの臨床検討から, 尿路感染症の治療に有効な薬剤であることが報告されている¹⁾。

急性単純性膀胱炎に対しては1回 50 mg~100 mg, 1日2回, 3~8日間使用で92.9%(13/14)の有効率であり, 慢性尿路感染症に対しては1回 100~200 mg, 1日2~3回, 5~19日間使用し, UTI 薬効評価基準に合致した16例の成績は著効7例, 有効5例の計12例が有効以上を示し, 有効率は75.0%(12/16)であった。

病態群別の検討では, カテーテル留置例群は4例と少ないが有効率50%, また, 複数菌症例も4例中2例が有効であった。これらに対してはやや低い有効率であったが3群, 4群の有効率は良好であった。

細菌学的効果については, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* (biotype *oxytoca*), *S. aureus* には除菌率が悪く,

Table 3-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
						Dose (mg×/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC (µg/ml)	UTI	Dr.		
1	56	F	C.C.P. Vesicovaginal fistula	-	3	200×2	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	Moderate	Good	(-)	
2	66	M	C.C.C. BPH	+ (Urethral)	1	100×3	5	+ 2-3	<i>Enterococcus</i>	10 ⁶	>200	Excellent	Excellent	(-)	
3	55	M	C.C.C. BPH	-	4	100×3	7	+ 10-19	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.1	Moderate	Good	(-)	Excellent (7 day's evaluation)
4	77	M	C.C.C. BPH	-	4	100×3	7	# 2-3	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	Excellent	Excellent	(-)	
5	51	F	C.C.P. 1-Ureterolith	-	3	100×3	9	# 10-19	<i>Enterococcus</i>	10 ⁷	400	Moderate	Good	(-)	
6	64	M	C.C.C. BPH	-	4	100×3	12	# 2-3	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	Excellent	Excellent	(-)	Excellent (12 day's evaluation)
7	83	M	C.C.C. BPH	-	4	100×3	15	# 1-2	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	0.2	Excellent	Excellent	(-)	
8	73	M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	6	100×3 200×2	5 14	5-9 1-2	<i>Enterococcus</i> <i>NF-GNR</i> <i>Enterococcus</i> <i>Aerobacter</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁶ 10 ⁶	3.13 12.5	Poor	Fair	(-)	Moderate (19 day's evaluation)
9	42	F	C.C.P. 1-Ureterolith Nephrohydrosis	-	3	100×3 100×2	5 3	+ 2-3	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.78	Excellent	Excellent	(-)	
10	83	M	C.C.C. BPH	+ (Urethral)	5	100×3	15	+ +	<i>Enterococcus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. aeruginosa</i> <i>P. multiphila</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁶ 10 ⁶	>200	Moderate***	Good	(-)	Excellent (15 day's evaluation)

C.C.C. : Chronic Complicated Cystitis * Before treatment ** UTI : Criteria by the committee of UTI Dr. : Dr's evaluation

C.C.P. : Chronic Complicated Pyelonephritis After treatment *** UTI : Committee judgement of 7th day

Table 3-2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
						Dose (mg X /day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC (μ g/ml)	UTI	Dr.		
11	78	M	C.C.C. BPH	+	1	100 X 3	11	+	<i>E. cloacae</i>	10 ⁵	200	Poor***	Poor	(-)	Poor (11day's evaluation)
12	74	M	C.C.C. BPH	-	4	100 X 2	7	4-5	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	>200	Poor***	Poor	(-)	
13	68	M	C.C.C. BPH	-	6	100 X 3	7	#	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ⁴	1.56	Moderate***	Good	(-)	
14	74	M	C.C.C. BPH	-	4	100 X 3	7	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent***	Excellent	(-)	
15	87	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	4	100 X 3	7	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	Excellent***	Excellent	(-)	
16	73	M	C.C.C. BPH	+	5	100 X 3	7	#	<i>K. pneumoniae</i> (bio type oxyloca) <i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> (bio type oxyloca) <i>S. aureus</i>	10 ⁶ 10 ⁴ 10 ⁶ 10 ⁶		Poor***	Poor	(-)	
17	46	F	C.C.P.	-		100 X 2	7	+	(-)				Good	(-)	
18	70	M	C.C.C. BPH	-		100 X 2	7	5-9	(-)				Fair	(-)	
19	73	M	C.C.C. BPH	-		100 X 3	5	#	(-)				Good	(-)	

* Before treatment ** UTI: Criteria by the committee of UTI Dr. : Dr's evaluation

After treatment *** UTI: Committee judgement of 7th day

C.C.C.: Chronic Complicated Cystitis

C.C.P.: Chronic Complicated Pyelonephritis

Table 4 Overall clinical efficacy of T-2588 in complicated UTI
— 5th or 7th day judgement —

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	7 (2)		5 (2)	12 (75.0%)
Decreased				0 (0%)
Replaced				0 (0%)
Unchanged	1		3 (3)	4 (25.0%)
Efficacy on pyuria	8 (50.0%)	0 (0%)	8 (50.0%)	Case total 16
<input type="checkbox"/> Excellent	7 (2) (43.8%)		Overall effectiveness rate 12/16 (75.0%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	5 (2)			
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)	4 (3)			

(): Number of cases with 7th day judgement

Table 5 Overall clinical efficacy of T-2588 classified by type of infection
— 5th or 7th day judgement —

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (1) (12.5%)	1		1 (1)	50.0%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)				
	3rd group (Upper U.T.I.)	3 (18.8%)	1	2		100%
	4th group (Lower U.T.I.)	7 (3) (43.8%)	5 (2)	1	1 (1)	85.7%
	Sub total	12 (4) (75.0%)	7 (2)	3	2 (2)	83.3%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (2) (12.5%)		1 (1)	1 (1)	50.0%
	6th group (No catheter indwelt)	2 (1) (12.5%)		1 (1)	1	50.0%
	Sub total	4 (3) (25.0%)		2 (2)	2 (1)	50.0%
Total		16 (7) (100%)	7 (2)	5 (2)	4 (3)	75.0%

(): Number of cases with 7th day judgement

投与後出現菌として *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Acinetobacter* 各1例認められた。

副作用として自・他覚的副作用は1例に胃腸症状を認めたが、投与前後で臨床検査、血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, Plat.) 肝機能 (GOT, GPT, Al-P), 腎機能

(BUN, S-Cr), 血清電解質 (Na, K, Cl) 等を実施し得た症例で、いずれも内服後異常値を認めたものはなかった。

以上の成績から T-2588 は尿路感染症に対し有効であり、かつ安全性の高い薬剤と思われる。

Table 6 Bacteriological response to T-2588 in acute simple cystitis and complicated UTI

	Isolated	No. of strains	Eradicated	Persisted*
Acute simple cystitis	<i>S. epidermidis</i>	3	3(100 %)	
	<i>S. agalactiae</i>	1	1(100)	
	<i>E. coli</i>	11	10(90.9)	1
	Sub total	15	14(93.3)	1
Complicated UTI	<i>S. aureus</i>	2	1(50.0%)	1
	<i>S. epidermidis</i>	3	3(100)	
	<i>Enterococcus</i>	4	3(75.0)	1
	<i>E. coli</i>	6	6(100)	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1(100)	
	<i>K. pneumoniae</i> (biotype oxytoca)	1	(0)	1
	<i>E. cloacae</i>	1	(0)	1
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1(50.0)	1
	<i>P. maltophilia</i>	1	1(100)	
	NF-GNR	1	1(100)	
Sub total	22	17(77.3)	5	
Total		37	31(83.8)	6

* Regardless of bacterial count

Table 7 Bacteria appearing after T-2588 treatment

	Isolated	No. of strains
Acute simple cystitis	<i>S. epidermidis</i>	1
Complicated UTI	<i>S. aureus</i>	1
	<i>Acinetobacter</i>	1
Total		3

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, 東京, 1985
- 2) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980

CLINICAL INVESTIGATION ON T-2588 IN URINARY TRACT INFECTION

ISA0 SAITOH

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

Clinical evaluation of a new cephem, T-2588, were performed and following results were obtained.

1) T-2588 was administered to 14 cases with acute simple cystitis at a dosage of 50 mg-100 mg twice or three times a day. Overall clinical results for acute simple cystitis were excellent in 8 cases, moderate in 5 cases, and overall efficacy rate was 92.9%.

2) T-2588 was administered to 16 cases with complicated urinary tract infection at a dosage of 100 mg—200 mg twice or three times a day for 5-19 days. Excellent and moderate were obtained in 7 and 5 cases, and overall efficacy rate was 75.0%.

3) Concerning bacteriological response, 31 of 37 strains isolated before T-2588 treatment were eradicated and 3 strains appeared after treatment.

4) As the adverse reaction, one case of gastro-intestinal symptoms was obtained and no abnormal laboratory findings were obtained.