

泌尿器科領域における T-2588 の臨床的検討

神田 静人・加藤 正博

富山市民病院泌尿器科

長谷川真常

富山市長谷川医院

T-2588 を尿路感染症患者に投薬し臨床効果について検討した。

- 1) 急性単純性腎盂腎炎 2 例に対する臨床効果は著効 1 例, 有効 1 例で有効率 100% であった。
- 2) 複雑性尿路感染症 27 例に対する臨床効果は著効 9 例, 有効 10 例, 無効 8 例で有効率 70% であった。
- 3) 副作用として下痢, GOT・GPT 上昇, GOT 上昇各 1 例, GPT 上昇 2 例を認めたがいずれも軽度であった。

T-2588 は富山化学工業 (株) 総合研究所において新しく開発された新経口セフェム剤で Fig. 1 に示す構造式を有する。T-2588 は体内で脱エステル化され, Fig. 2 に示す T-2525 として抗菌活性を示す。T-2525 はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対し広範囲抗菌スペクトラムを有し, 特にグラム陰性菌のうち Indole 陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens* などに対し従来の経口セフェム剤にない優れた抗菌力を示す¹⁾点でその臨床効果が期待される抗生剤といえる。

われわれは本剤を尿路感染症に使用しその臨床効果と安全性を検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

対象は尿路感染症患者 29 例である。疾患別内訳は急性単純性腎盂腎炎 2 例, 複雑性尿路感染症 27 例 (慢性腎盂腎炎 3 例, 慢性膀胱炎 24 例) で, 性別は男子 19

Fig. 1 Structure of T-2588

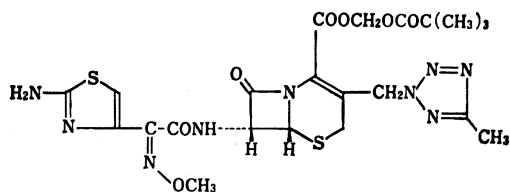


Fig. 2 Structure of T-2525

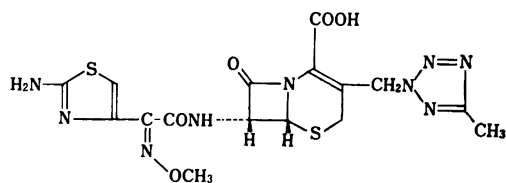


Table 1 Clinical results of T-2588 in uncomplicated pyelonephritis

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Overall clinical efficacy	Side effects
				Dose (mg×/day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁶ /ml (μg/ml)		
1	50	F	Acute pyelonephritis	100×3	5	—	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	Moderate	Diarrhea
						—	+	<i>S. marcescens</i>	<10 ³	0.78		
2	42	F	Acute pyelonephritis	100×3	5	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.39	Excellent	—
						—	—	—	—	—		

* Before treatment

After treatment

Table 2 Clinical results of T-2588 in complicated urinary tract infections

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Overall clinical efficacy	Side effects
						Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁶ /ml (μg/ml)		
1	87	M	Chronic cystitis Post-ope. Prostatic hypertrophy	—	2	100 × 3	5	## —	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	>10 ⁷ 10 ⁷	>200 >200	Poor	—
2	82	M	Chronic cystitis Prostatic hypertrophy	—	4	100 × 3	5	## —	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	≥10 ⁷ <10 ³	0.1 >200 6.25	Excellent	—
3	72	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	4	100 × 3	5	## —	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	>10 ⁷ <10 ³	0.2 >200	Excellent	—
4	62	M	Chronic cystitis Prostatic hypertrophy	—	4	100 × 3	5	+ —	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.2	Excellent	—
5	66	M	Chronic cystitis Urethral stricture	—	4	100 × 3	5	## —	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁴	3.13 50 12.5	Poor	—
6	62	F	Chronic cystitis L-Ureteral reflux	—	4	100 × 3	5	## —	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ <10 ³	0.2 6.25	Excellent	—
7	72	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	4	100 × 3	5	## +	<i>P. mirabilis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ⁴	0.05 25	Moderate	—
8	70	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	6	100 × 3	5	## +	<i>M. morganii</i> <i>E. faecalis</i> <i>A. anitratis</i> <i>X. maltophilia</i>	10 ⁶ 10 ³	0.1 >200 50 N.T.	Moderate	—
9	75	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	—	6	100 × 3	5	+ —	<i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁴	0.39 0.1 >200	Poor	—
10	74	F	Chronic cystitis Bladder tumor	—	6	100 × 3	5	## +	<i>S. marcescens</i> <i>Streptococcus sp.</i> <i>S. marcescens</i>	>10 ⁷ <10 ³	>200 0.78 >200	Moderate	—

* Before treatment
After treatment

例, 女子 10 例, 年齢は 42~87 歳に分布し, 平均 68 歳であった。複雑性尿路感染症の基礎疾患は前立腺術後 2 例, 神経因性膀胱 15 例, 腎結石 1 例, 前立腺肥大症 4 例, 水腎症 1 例, 尿道狭窄 2 例, その他上部尿路疾患 5 例, 下部尿路疾患 2 例であった。

2. 投与量および投与期間

投与量は 1 日 300 mg とし, 朝・昼・夕 3 回分割で経口投与した。投与期間は 5 日あるいは 7 日間とした。

3. 効果判定

効果判定は UTI 薬効評価基準²⁾に準じて行なった。すなわち, 急性単純性腎盂腎炎, 複雑性尿路感染症ともに膿尿と細菌尿の 2 項目を指標として判定した。総合臨床効果は著効, 有効, 無効の 3 段階に判定した。

4. 副作用

臨床症状を観察すると同時に, 本剤投与前後における臨床検査値 (RBC, Hb, Ht, WBC, Plt, BUN, Creatinine, Na, K, Cl, GOT, GPT, Al-P) を測定し検討を加えた。

II. 成 績

1. 急性単純性腎盂腎炎

急性単純性腎盂腎炎 2 例ともに総合臨床効果が著効あるいは有効であり有効率 100% であった (Table 1)。起因菌の *Escherichia coli* は 2 株ともに T-2588 投与後消失していたが, うち 1 例では 10^8 cells/ml 未満ながら *S.*

marcescens への菌交代がみられた。

2. 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症 27 例中 5 日間投与群は 10 例であり, 総合臨床効果は著効 4 例 (40%), 有効 3 例 (30%), 無効 3 例で有効率 70% であった (Table 2)。膿尿は正常化 6 例 (60%), 改善 2 例 (20%), 不変 2 例であり, 細菌尿は消失 4 例 (40%), 減少 1 例 (10%), 菌交代 2 例 (20%), 不変 3 例であった (Table 3)。

7 日間投与群 17 例の総合臨床効果は著効 5 例 (29%), 有効 7 例 (41%), 無効 5 例で有効率 71% であった (Table 4)。膿尿は正常化 8 例 (47%), 改善 4 例 (24%), 不変 5 例であり, 細菌尿は消失 8 例 (47%), 減少 3 例 (18%), 菌交代 2 例 (12%), 不変 4 例であった (Table 5)。

これら 27 例を UTI 薬効評価基準に従い疾患病態群別に分けて臨床効果を検討した (Table 6)。分布の内訳は第 2 群 2 例, 第 3 群 1 例, 第 4 群 13 例, 第 5 群 1 例, 第 6 群 10 例であり, 単独菌感染群 (第 2~4 群) での有効率は 75%, 複数菌感染群 (第 5, 6 群) では 64% であった。

細菌学的効果の検討では, 尿中から分離された細菌は 38 株であり本剤投与後 27 株 (71%) の消失がみられた (Table 7)。その中で *S. marcescens* が 7 株中 1 株 (14%) しか消失しなかったが, 存続例 6 例の内 3 例で尿中細菌

Table 3 Overall clinical efficacy of T-2588 in complicated UTI (5-day treatment)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	4			4 (40%)
Decreased			1	1 (10%)
Replaced		2		2 (20%)
Unchanged	2		1	3 (30%)
Effect on pyuria	6 (60%)	2 (20%)	2 (20%)	Patient total 10
	Excellent	4 (40%)		Overall effectiveness rate 7/10 (70%)
	Moderate	3 (30%)		
	Poor	3		

Table 4-1 Clinical results of T-2588 in complicated urinary tract infections

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Overall clinical efficacy	Side effects
						Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁶ /ml (μg/ml)		
1	68	M	Chronic cystitis Post-ope. Prostatic hypertrophy	—	2	100 × 3	7	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁵ 10 ⁴	>200 >200	Poor	GOT ↑ GPT ↑
2	70	F	Chronic pyelonephritis Neurogenic bladder L-Vesico-urethral reflux	—	3	100 × 3	7	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	≥10 ⁷ <10 ³	1.56 1.56 0.78 >200	Moderate	GOT ↑
3	63	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	4	100 × 3	7	—	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ <10 ³	50 50 >200	Moderate	—
4	68	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	4	100 × 3	7	+	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ 10 ⁵	0.2 50 200	Poor	GPT ↑
5	76	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	4	100 × 3	7	+	<i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁷ <10 ³	6.25 >200	Moderate	—
6	52	M	Chronic cystitis Contracted bladder	—	4	100 × 3	7	—	<i>E. coli</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ <10 ³	0.39 3.13	Excellent	—
7	73	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	4	100 × 3	7	±	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ <10	0.2 >200	Moderate	GPT ↑
8	70	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	4	100 × 3	7	—	<i>K. pneumoniae</i> —	>10 ⁷	0.2	Excellent	—
9	61	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	4	100 × 3	7	—	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	≥10 ⁷ <10 ³	0.2 25 >200	Excellent	—
10	76	F	Chronic pyelonephritis Nephrohydrosis L-Nephrophthisis	+ (nephroph- thisis)	5	100 × 3	7	+	<i>P. vulgaris</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁷	0.78 >200 >200 >200	Poor	—

* Before treatment
After treatment

Table 4-2 Clinical results of T-2588 in complicated urinary tract infections

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Overall clinical efficacy	Side effects
						Dose (mg × /day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC : 10 ⁶ /ml (μg/ml)		
11	65	M	Chronic pyelonephritis L-Renal stone R-Hydroplastic kidney	—	6	100 × 3	7	# —	<i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	≥10 ⁷ — <10 ³	0.05 0.78 6.25	Moderate	—
12	79	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder Urethral stricture	—	6	100 × 3	7	++ —	<i>K. oxytoca</i> <i>S. aureus</i> GNR GNR	10 ⁶ 10 ⁶	0.2 25 >200 >200	Moderate	—
13	70	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	6	100 × 3	7	# —	<i>E. coli</i> <i>P. vulgaris</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ — <10 ³	0.2 0.39 >200	Excellent	—
14	74	M	Chronic cystitis Prostatic hypertrophy Neurogenic bladder	—	6	100 × 3	7	# +	<i>E. cloacae</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>C. freundii</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. putida</i>	≥10 ⁷ — 10 ⁷	100 >200 200 50 >200 6.25	Poor	—
15	78	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	6	100 × 3	7	# +	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁴ — <10 ³	12.5 100 12.5	Moderate	—
16	65	M	Chronic cystitis Prostatic hypertrophy	—	6	100 × 3	7	# —	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	≥10 ⁷ — <10 ³	0.2 >200 6.25	Excellent	—
17	60	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	—	6	100 × 3	7	+ #	<i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷ — ≥10 ⁷	12.5 >200 6.25	Poor	—

* Before treatment
After treatment

Table 5 Overall clinical efficacy of T-2588 in complicated UTI (7-day treatment)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	5	2	1	8 (47%)
Decreased	2	1		3 (18%)
Replaced	1		1	2 (12%)
Unchanged		1	3	4 (24%)
Effect on pyuria	8 (47%)	4 (24%)	5 (29%)	Patient total 17
Excellent		5 (29%)	Overall effectiveness rate 12/17 (71%)	
Moderate		7 (41%)		
Poor		5		

Table 6 Overall clinical efficacy of T-2588 classified by the type of infection

Group		No. of (Shared) patients (rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	0 (0%)				
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (7%)			2	0 %
	3rd group (Upper UTI)	1 (4%)		1		100 %
	4th group (Lower UTI)	13 (48%)	7	4	2	85 %
	Sub total	16 (59%)	7	5	4	75 %
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (4%)			1	0 %
	6th group (Catheter not indwelt)	10 (37%)	2	5	3	70 %
	Sub total	11 (41%)	2	5	4	64 %
Total		27 (100%)	9	10	8	70 %

の減少 ($<10^8$ cells/ml) が認められている。

投与後出現菌は Table 8 に示すごとくである。すなわち, *Staphylococcus epidermidis* 9 株 (33%), *Enterococcus faecalis* 5 株 (19%), *Pseudomonas aeruginosa* 4 株 (15%) の分離頻度が高いが, 多くは 10^8 cells/ml 未

満の菌量であった。

3. 副作用

臨床症状では 1 例軽度の下痢を認めたものの 5 日間投与後速やかに症状は消失した。

臨床検査値では GOT・GPT 上昇, GOT 上昇各 1 例, GPT

Table 7 Bacteriological response to T-2588 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. faecalis</i>	5	3 (60%)	2
GPC	3	3 (100%)	
<i>E. coli</i>	10	9 (90%)	1
<i>C. freundii</i>	3	2 (67%)	1
<i>Klebsiella</i> sp.	4	4 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	2	2 (100%)	
<i>M. morganii</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	7	1 (14%)	6
Total	38	27 (71%)	11

* Regardless of bacterial count

Table 8 Strains* appearing after T-2588 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>S. aureus</i>	1 (4%)
<i>S. epidermidis</i>	9 (33%)
<i>E. faecalis</i>	5 (19%)
<i>C. freundii</i>	1 (4%)
<i>S. marcescens</i>	2 (7%)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (15%)
<i>P. putida</i>	1 (4%)
<i>X. maltophilia</i>	1 (4%)
<i>A. anitratus</i>	1 (4%)
GNR	2 (7%)
Total	27 (100%)

* Regardless of bacterial count

上昇2例を認めたがいずれも軽度であった (Table 9)。

III. 考 察

近年尿路感染症に対して β -lactam 系抗生剤がその有効性と安全性の面から繁用されている。それに伴い起因菌は変遷する傾向にあり、耐性化も問題となっているが、T-2588 は従来の経ロセフェム剤にはない広範囲抗菌スペクトラムを示し、 β -lactamase に対しても安定であるといわれている¹⁾。

今回われわれは尿路感染症に対して T-2588 を使用しその有効性を検討したところ、急性単純性腎盂腎炎に対しては 100%、複雑性尿路感染症に対しては 70% の有

効率を得た。この中で複雑性尿路感染症では5日あるいは7日間投薬と分け、その有効性を検討したが、いずれも約70% と同等の有効率を示した。また、疾患病態群別にみると、カテーテル留置例が1例ではあったが無効であった。しかし、非留置例での有効率は単独感染群では75%、複数菌感染群では70% であり、満足すべき成績を得た。坂等は複数菌感染症の取り扱い方について、これからその対応が重要になる²⁾としているが、今回のわれわれの結果では例数は少ないものの有効率では単独菌感染群との間に差はほとんど認めなかった。

本剤投与後の尿中分離菌の消失率は、抗菌力を反映して *E. faecalis* を除く GPC, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morganii* で90% 以上を示し、従来の経ロセフェム剤無効といわれる *C. freundii* に対しても67% と高い消失率を示した。この結果はわれわれが以前報告した β -lactam 系抗生剤の β -lactamase に対する安定性⁴⁾にも関与しているものと考えられ、T-2588 の β -lactamase に対する高い安定性と考え併せ興味深い。一方で本剤の有効性が期待された *S. marcescens* の消失率は7例中1例(14%)と低率であった。しかし、尿中細菌が存続した6例中3例は投与後菌量が 10^8 cells/ml 未満に減少しており臨床的にも有効であったことから、投与量、投与期間を考慮すれば *S. marcescens* による尿路感染症にも T-2588 は十分に使用し得るものと考ええる。

また、投与後出現菌として *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* 等が分離されたが、その菌量が 10^8 cells/ml 未満の例が多くみられ臨床問題となる例はほ

Table 9 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Doctor's evaluation								
		Aggravated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total		
RBC	29								29 (100%)	
Hb	29								29 (100%)	
Ht	29								29 (100%)	
WBC	29						1	1 (3%)	19 (66%)	9 (31%)
Plt	29					1		1 (3%)	27 (93%)	1 (3%)
BUN	27								26 (96%)	1 (4%)
Creatinine	27								26 (96%)	1 (4%)
Na	27								27 (100%)	
K	27								27 (100%)	
Cl	26								26 (100%)	
GOT	29		1	1	2 (7%)		1	1 (3%)	23 (79%)	3 (10%)
GPT	29			3	3 (10%)				24 (83%)	2 (7%)
Al-P	29								29 (100%)	
No. of patients with aggravated laboratory test results		4				1				

とんどないようである。

副作用については、下痢が1例、GOTあるいはGPTの上昇例が、4例5件認めたが、いずれも軽度であった。

これらの臨床的検討成績から T-2588 は尿路感染症に対してその有効性と安全性の面から有意義な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 第33回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム，T-2588，東京，1985

- 2) 大越正秋，河村信夫（UTI 研究会代表）：UTI（尿路感染症）薬効評価基準（第二版）。Chemotherapy 28：321～341，1980
- 3) 坂 義人，西浦常雄：尿路感染症における複数菌感染症とその取り扱い方。総合臨床 34：1001～1002，1985
- 4) 神田静人，加藤正博，長谷川真常，長田恭明，池内 澄：複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin の治療効果—特に本剤の β -lactamase に対する安定性の意義について—。Chemotherapy 28：730～741，1980

CLINICAL EVALUATION OF T-2588 IN URINARY TRACT INFECTIONS

SHIZUTO KANDA and MASAHIRO KATO

Department of Urology, Toyama City Hospital

MASATSUNE HASEGAWA

Toyama city, Hasegawa Doctor's Office

T-2588 was evaluated clinically in urinary tract infections. The results obtained were as follows :

- 1) T-2588 was administered to 2 patients of acute uncomplicated pyelonephritis, resulting 1 excellent and 1 moderate case. The effective rate was 100%.
- 2) T-2588 was administered to 27 patients of complicated urinary tract infections, resulting 9 excellent cases, 10 moderate cases and 8 poor cases. The effective rate was 70%.
- 3) Side effects were observed slight diarrhea (1 case), slight elevations of GOT and GPT (1 case), GOT (1 case) and GPT (2 cases).