

尿路感染症に対する T-2588 の臨床的検討

酒井 晃・萩中隆博

富山赤十字病院泌尿器科

T-2588 を急性単純性膀胱炎の 4 例と複雑性尿路感染症の 28 例に投与し、UTI 薬効評価判定基準にしたがってその効果を検討し、以下の成績が得られた。

1. 急性単純性膀胱炎に対しては、著効 3 例、有効 1 例で、有効率は 100% であった。
2. 複雑性尿路感染症に対しては、著効 9 例、有効 13 例、無効 6 例で、有効率は 79% であった。
3. 複雑性尿路感染症では、細菌尿に対する効果において、菌交代と判定された症例が多く (10 例)、投与後出現菌として *E. faecalis* が多くみられた。
4. 副作用として、軟便を訴えたものが 1 例みられたが、下痢には至らず軽症であった。本剤との関係が疑われた投与後臨床検査値異常としては、GPT の軽度上昇 (12→63) が 1 例にみられるのみであった。

以上より本剤は、一部のグラム陽性球菌感染症や菌交代に注意して投与するならば尿路感染症の治療剤として、有用性の高い薬剤と評価された。

T-2588 は、新しいセフェム系経口抗生物質で、腸管より吸収されて T-2525 となり、強い抗菌力と広い抗菌スペクトラムを示し、 β -lactamase に対する抵抗性が強く、主として尿中に排泄される薬剤である¹⁾。

われわれは、尿路感染症に対する本剤の臨床的効果を検討したので、その成績を報告する。

I. 対 象

対象は 1984 年 5 月から同年 7 月にかけて、富山赤十字病院泌尿器科で扱った急性単純性膀胱炎 4 例と複雑性

尿路感染症 28 例、計 32 例である。それぞれ Table 1 および 2 に示してあるが、いずれも本剤投与前の尿中細菌培養検査で、起炎菌として分離された生菌数が 10^6 /ml 以上で、また尿沈渣において白血球数が 400 倍視野で急性単純性膀胱炎では 10 個以上、複雑性尿路感染症では 5 個以上の膿尿を伴う症例である。なお、複雑性の²⁾28 例は、いずれもカテーテル非留置例である。

II. 薬剤投与量ならびに投与方法

急性単純性膀胱炎では、1 回 50 mg、1 日 3 回内服と

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

Case No.	Age	Sex	Treatment		Symptom* ²⁾	Pyuria* ²⁾	Bacteriuria* ²⁾			Evaluation	Side effect
			Dose (mg×/day)	Duration* ¹⁾ (day)			Species	Count (/ml)	MIC: 10^6 /ml (μ g/ml)		
1	45	F	50×3	3	++	++	<i>E. coli</i>	10^6	0.2	Excellent	—
				7	—	—	—	—	—		
2	30	F	50×3	3	++	15~20	<i>E. coli</i>	10^6	0.2	Excellent	—
				7	—	—	—	—	—		
3	50	F	50×3	3	+	10~15	<i>E. coli</i>	10^5	0.39	Excellent	—
				7	—	—	—	—	—		
4	49	F	50×3	3	+	30~50	<i>E. coli</i>	10^6	0.2	Moderate	—
				7	—	1~3	<i>E. coli</i>	< 10^3	0.39		

*¹⁾ The day of evaluation
Overall days of treatment

*²⁾ Before treatment
After treatment

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*2)	Bacteriuria*2)			Evaluation	Side effect
						Dose (mg X/day)	Duration*1) (day)		Species	Count (/ml)	MIC : 10 ⁶ /ml (μ g/ml)		
1	77	M	C.C.C. Vesical neck contracture	—	4	50 X 3	5 5	5 ~ 10 —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	0.1	Excellent	—
2	78	M	C.C.C. B.P.H.	—	2	100 X 3	5 5	10 ~ 15 1 ~ 3	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁴ —	ND*3)	Excellent	—
3	56	M	C.C.C. B.P.H.	—	2	100 X 3	5 8	30 ~ 50 2 ~ 4	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ³	0.2 >200	Moderate	—
4	69	M	C.C.C. B.P.H.	—	2	100 X 3	5 5	++ ++	<i>K. oxyloca</i> <i>Hafnia</i> sp.	10 ⁷ 10 ³	0.1 ND	Poor	—
5	83	M	C.C.C. Prostatic carcinoma	—	4	100 X 3	5 5	++ 0 ~ 3	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷ <10 ³	ND ND ND	Moderate	—
6	82	M	C.C.C. B.P.H.	—	2	100 X 3	5 5	++ ++	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	0.2	Moderate	—
7	51	M	C.C.C. Urethral stricture	—	4	100 X 3	5 5	20 ~ 30 1 ~ 2	<i>Klebsiella</i> sp.	10 ⁴ —	ND	Excellent	GPT 12 ~ 63
8	73	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	4	100 X 3	5 5	30 ~ 40 1 ~ 2	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁶	ND >200	Moderate	—
9	27	F	A.C.P. Ureteral stone	—	3	100 X 3	5 5	++ 10 ~ 15	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ³	0.39 ND	Moderate	—
10	55	F	C.C.P. Renal stone Ureteral stone	—	3	100 X 3	5 5	15 ~ 20 3 ~ 4	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁴	ND >200	Poor	—
11	77	M	C.C.C. Prostatic carcinoma	—	4	100 X 3	6 5	10 ~ 15 ++	<i>E. coli</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁷ 10 ⁶	ND ND	Poor	—
12	67	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	4	100 X 3	5 5	10 ~ 15 —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	ND	Excellent	—

*1) The day of evaluation

*2) Before treatment

After treatment

*3) ND : Not done

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria* ²⁾	Bacteriuria* ²⁾			Evaluation	Side effect
						Dose (mg×/day)	Duration* ¹⁾ (day)		Species	Count (/ml)	MIC : 10 ⁶ /ml (μg/ml)		
13	79	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	4	100×3	5 5	## —	<i>E. coli</i> <i>Streptococcus</i> sp.	10 ⁷ 10 ⁴	0.1 >200	Moderate	Loose stool
14	76	M	C.C.C. B.P.H.	—	2	100×3	5 5	## ##	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ⁵	>200 ND* ³⁾	Poor	—
15	81	M	C.C.C. Prostatic calculus Prostatic tumor Neurogenic bladder	—	4	100×3	5 5	20~40 ##	<i>Streptococcus</i> sp. GNR	10 ⁴ 10 ⁴	ND 12.5	Poor	—
16	66	F	C.C.C. Tuberculous cystitis	—	4	50×3	5 5	5~9 0~2	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ²	0.2 100	Excellent	—
17	78	M	C.C.C. Bladder tumor	—	2	100×3	5 5	10~15 3~4	<i>Hafnia</i> sp. <i>S. aureus</i>	10 ⁵ 10 ³	ND ND	Moderate	—
18	81	M	C.C.C. Prostatic carcinoma Urethral stricture	—	4	100×3	5 10	5~7 —	<i>E. coli</i> <i>Micrococcus</i> sp.	10 ⁷ <10 ²	0.39 ND	Excellent	—
19	58	M	C.C.C. Neurogenic bladder	—	2	100×3	5 5	20~30 30~40	<i>Klebsiella</i> sp. <i>E. coli</i>	10 ⁴ <10 ²	ND ND	Moderate	—
20	65	M	C.C.C. B.P.H.	—	2	100×3	5 5	40~50 —	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ <10 ³	200 100	Moderate	—
21	76	M	C.C.C. B.P.H.	—	2	100×3	5 5	## 1~3	<i>Klebsiella</i> sp. <i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁶	0.2 100	Moderate	—
22	63	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	4	100×3	5 5	## 3~5	<i>E. coli</i>	10 ⁵ —	0.78	Excellent	—
23	80	M	C.C.C. Neurogenic bladder Urethral stricture	—	4	100×3	5 5	## 10~15	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁵	0.39 >200	Moderate	—

*¹⁾ The day of evaluation *²⁾ Before treatment *³⁾ ND : Not done

Overall days of treatment Before treatment After treatment

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria* ²⁾	Bacteriuria* ²⁾			Evaluation	Side effect
						Dose (mg×/day)	Duration* ¹⁾ (day)		Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁶ /ml (μg/ml)		
24	78	M	C.C.C. B.P.H. Urethral stricture	—	4	100×3	5 5	15~20 1~3	GNR GNR	10 ⁶ 10 ²	6.25 6.25	Moderate	—
25	67	F	C.C.P. Diabetic nephropathy	—	3	50×3	5 5	8~10 —	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ²	0.2 >200	Excellent	—
26	73	M	C.C.P. B.P.H.	—	2	100×3	5 5	10~15 30~40	<i>E. cloacae</i>	10 ⁴	ND* ³⁾	Moderate	—
27	74	F	C.C.P. Renal stone	—	3	100×3	4 8	5~10 —	<i>Klebsiella sp.</i>	10 ⁵	0.39	Excellent	—
28	58	M	C.C.P. B.P.H.	—	2	100×3	5 5	20~30 100~150	<i>E. agglomerans</i> <i>E. agglomerans</i>	10 ⁷ 10 ⁵	>200 >200	Poor	—

*¹⁾ The day of evaluation *²⁾ Before treatment *³⁾ Not done

Overall days of treatment Before treatment After treatment

し、複雑性尿路感染症では、1回100mg、1日3回内服を原則とし、症状に応じて5~8日間の連続投与を行った。なお、本剤投与中には、他の抗菌剤は一切使用せず、また膀胱洗浄も行なわなかった。

III. 効果判定

臨床効果の判定は、薬剤投与日数の長短にかかわらず、UTI薬効評価判定基準(第二版)²⁾にしたがって、急性単純性膀胱炎では3日目に、複雑性尿路感染症では5日目に行なうことを原則とした。

IV. 成績

32例のそれぞれの臨床成績は、Table 1, 2に示されているとおりであるが、これらをまとめると、急性単純性膀胱炎の4例では、Table 3のように、著効3例、有効1例で、有効率は100%であった。複雑性尿路感染症の28例は、先にも述べたように全例がカテーテル非留置例であるが、これらの成績はTable 4のように、膿尿に対する効果は、28例中正常化18例(64%)、改善2例(7%)、不変8例(29%)で、改善率71%であった。また細菌尿に対する効果は、陰性化12例(43%)、減少3例(11%)、菌交代10例(36%)、不変3例(11%)であった。両者を合わせて判定した複雑性尿路感染症に対する本剤の総合臨床成績は、著効9例(32%)、有効13例(46%)、無効6例(21%)で、有効率79%であった。疾患病態群別にまとめると、28例は第2群(11例)、第3群(4例)、第4群(13例)に分布しており、その総合有効率は第2群で73%(8/11)、第3群で75%(3/4)、第4群で85%(11/13)であった(Table 5)。

V. 副作用

32例中1例に軟便がみられたが、下痢には至らず、本剤の投与続行が可能であった。投与後の臨床検査値異常として、前後実施例25例中本剤との関係が疑われたものは、複雑性症例No. 7におけるGPTの上昇(12→63)のみであったが、残念ながら投与終了後の追跡調査は施行されていない(Fig. 1)。

VI. 考 按

近年わが国における抗生物質の開発は目覚ましく、とくにグラム陰性桿菌に対して抗菌力の優れた薬剤が数多くみられるが、これらには注射用薬剤が圧倒的に多い。この中であって本剤は、経口剤として開発され、複雑性尿路感染症に対して79%という高い有効率が得られたことは、尿路感染症治療剤として高く評価される。

しかし本剤のグラム陽性球菌に対する有効性は、Table 6, 7に示されているように決して満足し得るものではなく、また臨床成績でも菌交代症例の多いことが注目される。とくに投与後出現菌としてはTable 8にみられるように、*E. faecalis*の出現が目立っている。

Table 3 Overall clinical efficacy of T-2588 in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	3									3 (75%)
	Decreased (Replaced)	1									1 (25%)
	Unchanged										0 (0%)
Effect on pain on micturition		4 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			Patient total 4
Effect on pyuria		4 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			
<input type="checkbox"/>	Excellent	3 (75%)			Overall effectiveness rate 4/4 (100%)						
<input type="checkbox"/>	Moderate	1									
<input type="checkbox"/>	Poor (including Failure)	0									

Table 4 Overall clinical efficacy of T-2588 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	9		3
Decreased	3			3 (11%)
Replaced	5	2	3	10 (36%)
Unchanged	1		2	3 (11%)
Effect on pyuria	18 (64%)	2 (7%)	8 (29%)	Patient total 28
<input type="checkbox"/>	Excellent	9 (32%)		Overall effectiveness rate 22/28 (79%)
<input type="checkbox"/>	Moderate	13 (46%)		
<input type="checkbox"/>	Poor (including Failure)	6 (21%)		

Table 5 Overall clinical efficacy of T-2588 classified by the type of infection

Group		No. of patients (Shared rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	0 (0%)				
	2nd group (Post prostatectomy)	11 (39%)	1	7	3	73%
	3rd group (Upper UPI)	4 (14%)	2	1	1	75%
	4th group (Lower UTI)	13 (46%)	6	5	2	85%
	Sub total	28 (100%)	9	13	6	79%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (0%)				
	6th group (Catheter not indwelt)	0 (0%)				
	Sub total	0 (0%)				
Total		28 (100%)	9	13	6	79%

Fig. 1 Laboratory changes before and after treatment with T-2588 (25 cases)

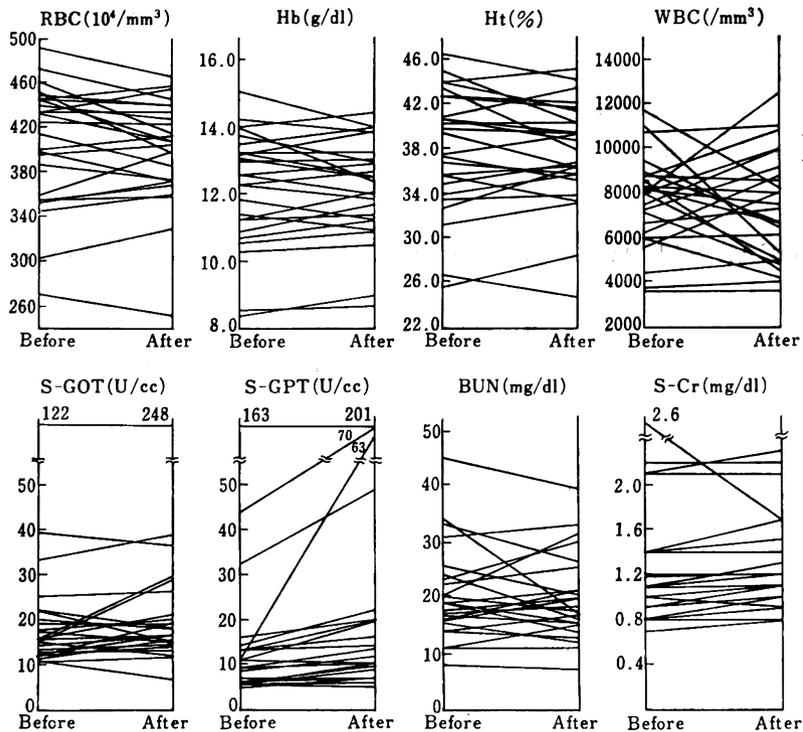


Table 6 Clinical effectiveness to T-2588 classified by isolated organisms in complicated UTI

Isolates	Clinical effectiveness			Total	Effective-ness rate
	Excell-ent	Moderate	Poor		
<i>S. epidermidis</i>	1			1	100%
<i>E. faecalis</i>			2	2	0%
GPC			1	1	0%
<i>E. coli</i>	6	6	1	13	92%
<i>Klebsiella</i> sp.	2	3	1	6	83%
<i>Enterobacter</i> sp.		1	1	2	50%
<i>Serratia</i> sp.		1		1	100%
GNR		2		2	100%
Total	9	13	6	28	79%

Table 7 Bacteriological response to T-2588 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	2	0 (0%)	2
GPC	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	13	12 (92%)	1
<i>Klebsiella</i> sp.	6	6 (100%)	
<i>Enterobacter</i> sp.	2	1 (50%)	1
<i>Serratia</i> sp.	1	0 (0%)	1
GNR	2	1 (50%)	1
Total	28	22 (79%)	6

*Regardless of bacterial count

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

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. aureus</i>	1 (6)
<i>E. faecalis</i>	6 (38)
GPC	2 (13)
<i>E. coli</i>	1 (6)
<i>Enterobacter</i> sp.	2 (13)
<i>P. mirabilis</i>	1 (6)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (6)
GNR	2 (13)
Total	16 (100)

*Regardless of bacterial count

グラム陰性桿菌に対して抗菌力の優れた薬剤の臨床的使用頻度が高くなっている近年、尿路感染症の起炎菌としてグラム陽性球菌の占める割合が、漸次増加の傾向を示していることは周知のことである。本剤の使用に際しては、これらのことを考慮して投与するならば、尿路感染症に対して有用性の高い薬剤と考えられる。

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, 他: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準(第二版). *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980

CLINICAL STUDY OF T-2588 IN URINARY TRACT INFECTIONS

AKIRA SAKAI and TAKAHIRO HAGINAKA

Department of Urology, Toyama Red Cross Hospital

T-2588 was evaluated clinically in acute simple cystitis (4 cases) and complicated UTI (28 cases) according to UTI criteria for clinical evaluation.

The results obtained were as follows.

1. T-2588 was administered to 4 patients of acute simple cystitis, resulting 3 excellent cases and 1 moderate case. The effective rate was 100%.

2. T-2588 was administered to 28 patients of complicated UTI, resulting 9 excellent cases, 13 moderate cases and 6 poor cases. The effective rate were 79%.

3. In complicated UTI, many cases (10 cases) were determined for replaced on bacteriuria. Many strains appearing after treatment were *E. faecalis*.

4. Side effects were observed only slight loose stool (1 case) and slight elevation of GPT (12→63, 1 case).

It was concluded that T-2588 was a safe and well tolerated antibiotics in the treatment of UTI.