

尿路感染症に対する T-2588 の臨床評価

菅田敏明・徳永周二・沢木 勝

平野章治・大川光央・久住治男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

(主任：久住治男教授)

新しく開発された経口用セフェム系抗生剤である T-2588 を尿路感染症に使用し、その臨床効果を中心に検討した。対象は、急性単純性膀胱炎患者 7 例および慢性複雑性膀胱炎患者 8 例の計 15 例であった。投薬方法および効果判定については、急性単純性膀胱炎に対しては 1 回 50 mg を毎食後 1 日 3 回、原則として 3 日間投薬終了後に、また慢性複雑性膀胱炎に対しては 1 回 100 mg を毎食後 1 日 3 回、5 日間投薬終了後に UTI 薬効評価基準に従って効果を判定した。急性単純性膀胱炎患者 7 例の総合臨床効果は、著効 4 例、有効 2 例、無効 1 例であり有効率は 85.7% であった。慢性複雑性膀胱炎患者 8 例の総合臨床効果は、著効 1 例、有効 3 例、無効 4 例であり有効率は 50% であった。対象全例についての細菌学的検討では、投薬前尿中より 13 菌種 24 株が分離され、それらのうち 18 株が投薬後陰性化し、細菌消失率は 75% であった。自他覚的副作用および本剤と関係ありと判定された臨床検査値の異常変動は認められなかった。

T-2588 は新しく開発された経口用のエステル型セフェム系抗生剤で、内服後に腸管より吸収され、esterase によって加水分解され抗菌活性を有する T-2525 に変化する (Fig. 1)。本剤は 7 β -amino-cephalosporanic acid (7-ACA) の 7 位に aminothiazol-methoxyimino 基を、3 位に tetrazolmethyl 基を有するため、グラム陰性菌、グラム陽性菌および嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌のうち *Serratia*, *Enterobacter* 属等に強い抗菌力を示すのが特徴といわれている¹⁾。

今回、尿路感染症患者に本剤を投薬し、臨床効果を中心に検討したのでその成績を報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

対象は昭和 59 年 6 月から 11 月までの間に、金沢大学医学部附属病院泌尿器科に通院もしくは入院した急性単純性膀胱炎患者 7 例 (全例女子、年齢は 19~74 歳、平均 54.0 歳) および慢性複雑性膀胱炎患者 8 例 (男子 7 例、女子 1 例、年齢は 39~79 歳、平均 66.8 歳) であった。なお複雑性膀胱炎患者 8 例の尿路の基礎疾患は、神経因性膀胱、前立腺癌が各 2 例、前立腺肥大症、膀胱腫瘍、尿道瘻、膀胱腔瘻が各 1 例であった。

2. 投薬方法および効果判定

急性単純性膀胱炎患者に対しては、1 回 50 mg を毎食後 1 日 3 回、原則として 3 日間投薬終了後に、また慢性複雑性膀胱炎患者に対しては、1 回 100 mg を毎食後

1 日 3 回、5 日間投薬終了後に UTI 薬効評価基準^{2,3)}に従って効果を判定した。

II. 成績

1. 臨床効果

急性単純性膀胱炎患者 7 例の総合臨床効果は著効 4 例 (57.1%)、有効 2 例 (28.6%)、無効 1 例 (14.3%) で有効率 85.7% であった (Table 1)。排尿痛は消失 6 例 (85.7%)、不変 1 例で、膿尿は正常化 5 例 (71.4%)、不変 2 例であり、細菌尿は陰性化 4 例 (57.1%)、菌交代 2 例 (28.6%)、不変 1 例であった (Table 2)。

慢性複雑性膀胱炎患者 8 例の総合臨床効果は著効 1 例

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

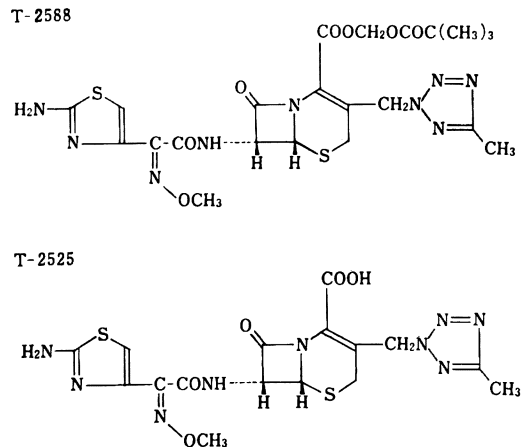


Table 1 Clinical summary of uncomplicated acute cystitis cases treated with T-2588 (50mg×3/day, p.o., for 3 days)

Case No.	Age Sex	Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**	Side effects
				Species	Count		
1	67	‡	‡	<i>E. coli</i>	>10 ⁶	Excellent	—
	F	—	—	—	—		
2	19	+	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	Poor	—
	F	+	+	<i>E. faecalis</i>	3×10 ³		
3	74	‡	‡	<i>E. coli</i>	>10 ⁶	Excellent	—
	F	—	—	—	—		
4	20	‡	‡	<i>S. saprophyticus</i>	>10 ⁶	Moderate	—
	F	—	‡	<i>C. albicans</i>	2×10 ³		
5	58	+	‡	<i>E. coli</i>	>10 ⁶	Excellent	—
	F	—	—	—	—		
6	70	‡	‡	<i>E. coli</i>	>10 ⁶	Excellent	—
	F	—	—	—	—		
7	70	+	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	Moderate	—
	F	—	—	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵		

* Before treatment ** Criteria by the UTI committee
 After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of T-2588 in uncomplicated acute cystitis 50mg×3/day, 3-day treatment

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	4									4 (57.1%)
	Decreased (Replaced)			1						1	2 (28.6%)
	Unchanged	1									1 (14.3%)
Efficacy on pain on urination		6 (85.7%)			0 (0%)			1 (14.3%)			Case total 7
Efficacy on pyuria		5 (71.4%)			0 (0%)			2 (28.6%)			
Excellent		4 (57.1%)						Overall effectiveness rate 6/7 (85.7%)			
Moderate		2 (28.6%)									
Poor(or Failed)		1 (14.3%)									

Table 3 Clinical summary of complicated UTI cases treated with T-2588
(100mg×3/day, p.o., for 5 days)

Case No.	Age Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI grouping	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**	Side effects
		Underlying condition					Species	Count		
1	39	Chronic cystitis		+	G 5	‡	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	Poor	—
	F	Vesicovaginal fistula	(Urethra)				+	<i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i>		
2	75	Chronic cystitis		—	G 6	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ 8 × 10 ⁴	Moderate	—
	M	Prostatic cancer					+	—		
3	73	Chronic cystitis		+	G 5	‡	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. mirabilis</i> <i>K. pneumoniae</i>	>10 ⁶	Poor	—
	M	Urethral fistula	(Urethra)				+	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>		
4	72	Chronic cystitis		+	G 5	‡	<i>S. aureus</i> <i>S. saprophyticus</i>	>10 ⁵	Excellent	—
	M	Prostatic hypertrophy	(Urethra)				—	—		
5	65	Chronic cystitis		—	G 6	‡	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxyloca</i> <i>M. morgani</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁶	Poor	—
	M	Neurogenic bladder					‡	<i>E. faecalis</i>		
6	53	Chronic cystitis		—	G 4	+	<i>F. meningosepticum</i>	>10 ⁵	Poor	—
	M	Neurogenic bladder					+	<i>F. meningosepticum</i>		
7	79	Chronic cystitis		—	G 4	+	<i>F. meningosepticum</i>	10 ⁵	Moderate	—
	M	Prostatic cancer					+	<i>E. faecalis</i> <i>Staphylococcus</i> sp.		
8	78	Chronic cystitis		—	G 4	+	<i>Enterococcus</i> sp.	3 × 10 ⁴	Moderate	—
	M	Bladder tumor					‡	<i>Staphylococcus</i> sp.		

* Before treatment ** Criteria by the UTI committee
After treatment

Table 4 Overall clinical efficacy of T-2588 in complicated UTI
100mg×3/day, 5-day treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1		3	4 (50.0%)
Decreased				0 (0%)
Replaced				0 (0%)
Unchanged		1	3	4 (50.0%)
Efficacy on pyuria	1 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (75.0%)	Case total 8
	Excellent	1 (12.5%)	Overall effectiveness rate 4 / 8 (50.0%)	
	Moderate	3 (37.5%)		
	Poor(or Failed)	4 (50.0%)		

Table 5 Overall clinical efficacy of T-2588 according to the type of infections

Group		No. of cases (percentage shared)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial infection	1st group (Indwelling catheter)	0 (0%)				
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)				
	3rd group (Upper UTI)	0 (0%)				
	4th group (Lower UTI)	3 (37.5%)	0	2	1	66.7%
	Sub total	3 (37.5%)	0	2	1	66.7%
Poly-microbial infection	5th group (Indwelling catheter)	3 (37.5%)	1	0	2	33.3%
	6th group (No indwelling catheter)	2 (25.0%)	0	1	1	50.0%
	Sub total	5 (62.5%)	1	1	3	40.0%
Total		8 (100%)	1	3	4	50.0%

(12.5%), 有効3例 (37.5%), 無効4例 (50%) で有効率 50% であった (Table 3)。細菌尿は陰性化4例 (50%), 不変4例であったが、膿尿については正常化は1例 (12.5%), 改善が1例 (12.5%) で不変が6例であった (Table 4)。これを疾患病態群別にみると、有効率は単独菌感染で 66.7%, 複数菌感染で 40% であり、特に複数菌感染で留置カテーテルを有する group 5 では有効率 33.3% と低率であった (Table 5)。

細菌学的効果では、急性単純性膀胱炎患者7例の投薬前尿中分離菌は *Escherichia coli* 4株, *Enterococcus*

faecalis, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* が各1株の計7株であり, *E. faecalis* 以外の6株 (85.7%) が投薬後陰性化した。慢性複雑性膀胱炎患者8例については、投薬前尿中より分離された *Serratia marcescens* 3株中2株 (66.7%), *Klebsiella pneumoniae* 2株中2株 (100%), *Flavobacterium meningosepticum* 2株中1株 (50%), その他のグラム陰性桿菌4株中3株 (75%) が陰性化し、細菌消失率は 70.6% であった。対象全例について細菌学的効果をまとめると、投薬前尿中より 13菌種 24株が分離され、

Table 6 Bacteriological response to T-2588 in UTI

UTI	Isolated	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Uncomplicated acute cystitis	<i>E. coli</i>	4	4 (100)	0
	<i>E. faecalis</i>	1	0 (0)	1
	<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	0
	<i>S. saprophyticus</i>	1	1 (100)	0
	Sub total	7	6 (85.7)	1
Complicated chronic cystitis	<i>S. marcescens</i>	3	2 (66.7)	1
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100)	0
	<i>F. meningosepticum</i>	2	1 (50.0)	1
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0 (0)	1
	<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)	0
	<i>M. morgani</i>	1	1 (100)	0
	<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100)	0
	<i>E. faecalis</i>	2	0 (0)	2
	<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	0
	<i>S. saprophyticus</i>	1	1 (100)	0
	<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	0
	<i>Enterococcus</i> sp.	1	1 (100)	0
Sub total	17	12 (70.6)	5	
Total		24	18 (75.0)	6

* Regardless of their bacterial counts

Table 7 Microorganisms* newly isolated after the T-2588 treatment in UTI

UTI	Isolates	No. of strains (%)
Uncomplicated acute cystitis	<i>E. faecalis</i>	1 (50.0)
	<i>C. albicans</i>	1 (50.0)
	Sub total	2 (100)
Complicated chronic cystitis	<i>C. freundii</i>	1 (25.0)
	<i>Staphylococcus</i> sp.	2 (50.0)
	<i>E. faecalis</i>	1 (25.0)
	Sub total	4 (100)
Total		6

* Regardless of their bacterial counts

それらのうち 18 株が投薬後陰性化し、細菌消失率は 75% であった (Table 6)。投薬後出現菌としては、急性単純性膀胱炎では *E. faecalis*, *Candida albicans* 各 1 株、慢性複雑性膀胱炎では *Staphylococcus* sp. 2 株、*E. faecalis*, *Citrobacter freundii* 各 1 株の計 6 株が認められた (Table 7)。

2. 副作用

自覚的副作用は 15 症例全例に認められなかった。本剤投薬前後における臨床検査は主に慢性複雑性膀胱炎患者にのみ施行し、その成績を Table 8 に示した。担当医により本剤と関係ありと判定された臨床検査値の異常

変動は認められなかった。

III. 考 按

T-2588 は腸管より吸収され、抗菌活性を示す T-2525 に加水分解される。T-2525 はグラム陰性菌および陽性菌に対し広範囲な抗菌力を有し、特にグラム陰性菌のうち、従来の経口セフェム系抗生剤に対し感受性が低い *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, インドール陽性 *Proteus* 属に対しても強い抗菌力を示すのが特徴といわれている。また、本剤は空腹時服用より食後服用の方が血中濃度が高く、その peak 値は服薬後 3~4 時間目にあり、血中半減期は 0.81~1.14 時間で、主として腎を介して排泄されるといわれている¹⁾。

今回われわれは、急性単純性膀胱炎患者 7 例および慢性複雑性膀胱炎患者 8 例の計 15 例に本剤を使用し、臨床効果を中心に検討した。急性単純性膀胱炎 7 例の UTI 薬効評価基準による総合有効率は 85.7% と若干低率であったが、これは症例数が少なかったことが一因と考えられた。慢性複雑性膀胱炎 8 例の総合有効率は 50% であったが、これは症例数が少ないうえに複数菌感染症例が 5 例 (62.5%) と半数以上を占めていたことにも起因すると考えられ、特に留置カテーテルを有する複数菌感染症例の group 5 が 3 例 (37.5%) を占めていたことを考慮すれば、まずまずの成績と考えられた。

細菌学的効果の面からみると、従来の経口セフェム系

Table 8 Changes in laboratory test results after the 5-day treatment

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	8						1	1 (12.5%)	6 (75.0%)	1 (12.5%)
Hb	8						1	1 (12.5%)	6 (75.0%)	1 (12.5%)
Ht	8						1	1 (12.5%)	6 (75.0%)	1 (12.5%)
WBC	8								7 (87.5%)	1 (12.5%)
Plt	8								8 (100%)	0 (0%)
BUN	8								6 (75.0%)	2 (25.0%)
Creatinine	8								8 (100%)	0 (0%)
Na	7								7 (100%)	0 (0%)
K	7								6 (85.7%)	1 (14.3%)
Cl	7								7 (100%)	0 (0%)
GOT	8								7 (87.5%)	1 (12.5%)
GPT	8						1	1 (12.5%)	7 (87.5%)	0 (0%)
Al-P	8								8 (100%)	0 (0%)
No. of patients with aggravated laboratory test results		0				2				

抗生剤に対し感受性が低いと考えられる *S. marcescens* 3株中2株および *Morganella morganii* 1株が本剤投薬後に消失しており、単純性および複雑性を総合した投薬前の全分離菌株に対する細菌消失率は75%であった。一方、本剤の抗菌力が弱い菌種である *Pseudomonas aeruginosa* および *E. faecalis* に対しては当然のことながら細菌学的効果は認められず、また投薬後出現菌6株中に *E. faecalis* が2株(33.3%)認められた。

副作用に関しては、自覚的副作用および本剤と関係ありと判断された臨床検査値異常は全く認められなかった。

以上の結果より、本剤は、従来の経口セフェム系抗生

剤に感受性の低い *S. marcescens* を含めたグラム陰性桿菌による尿路感染症に対しても十分な効果が期待でき、かつ安全性の高い薬剤であることが推察された。

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) 大越正秋 (UTI研究会代表): UTI 薬効評価基準(第二版)補遺。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980

A CLINICAL EVALUATION OF T-2588 IN PATIENTS WITH URINARY TRACT INFECTIONS

TOSHIAKI SUGATA, SHUJI TOKUNAGA, MASARU SAWAKI, SHOJI HIRANO,
MITSUO OHKAWA and HARUO HISAZUMI

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director : Prof. H. HISAZUMI)

T-2588, a new cephem antibiotic, was orally administered with the dose of 50 mg three times a day for 3 days to 7 patients with uncomplicated acute cystitis, and the dose of 100 mg three times a day for 5 days to 8 patients with complicated chronic cystitis in order to evaluate the clinical efficacy and safety of the drug. According to the response criteria defined by the UTI committee, Japan, the clinical efficacy in the 7 patients with uncomplicated acute cystitis was excellent in 4 cases, moderate in 2 cases and poor in one case, the overall effectiveness being 85.7 per cent. Out of the 8 patients with complicated chronic cystitis, the efficacy was excellent in one case, moderate in 3 cases and poor in 4 cases, the overall effectiveness being 50.0 per cent. There were neither adverse reactions nor laboratory abnormalities caused by the treatment.