

## 新 Cephem 系抗菌剤 T-2588 の尿路分離菌に対する MIC と MBC, および尿路感染症に対する有用性の検討

武田明久・長谷行洋・加藤直樹  
兼松 稔・坂 義人・西浦常雄  
岐阜大学泌尿器科

酒井俊助・伊藤康久  
岐阜県立岐阜病院泌尿器科

嶋津良一  
彦根市立病院泌尿器科

新しく開発された Cephem 系経口抗菌剤である T-2588 について、尿路感染症に対する有用性を検討する目的で、基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

1. 尿路感染症でしばしば分離される菌種の reference strain 18 株に対する本剤の抗菌力は良好で、 $\beta$ -lactamase 産生菌に対してもかなりの抗菌力を示した。

2. 対照薬として同系の cefatrizine (CFT) と cefaclor (CCL) を選び、尿路由来の ampicillin (ABPC) 耐性 *Escherichia coli* 88 株, *Serratia marcescens* 29 株, *Proteus vulgaris* 5 株, *Morganella morganii* 25 株, *Providencia rettgeri* 4 株に対する抗菌力を比較したところ、本剤がはるかに優れていた。

3. 薬剤投与前に分離された 13 株の MIC と MBC を測定し CFT および CCL と比較したところ、本剤は MIC と MBC との間に 0~3 管の差があるにすぎず、CFT や CCL と比較して MIC と MBC との差が小さく極めて殺菌性の強い薬剤であることがわかった。

4. 急性単純性膀胱炎 4 例に対して、本剤を 1 回 50 mg, 1 日 3 回で 3 日間連続投与したところ、著効 3 例, 有効 1 例で有効率 100% であった。

5. 複雑性尿路感染症 23 例に対して、本剤を 1 回 100 mg, 1 日 3 回で 5 日間連続投与したところ、15 例に効果を認め有効率は 65% であった。

6. 副作用として 1 例にめまい, 1 例に胃部不快感を認めたが、いずれも軽度であった。血液生化学的検査値の異常は認められなかった。

T-2588 は富山化学工業株式会社で開発された新しい経口用エステル型 Cephem 系抗菌剤で、腸管からの吸収後、腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を有する T-2525 に速やかに加水分解される prodrug である。その構造式は Fig. 1 に示すごとくである。本剤の抗菌力 (以下、T-2525 の抗菌力の意) は従来の Cephem 系経口抗菌剤と比較して、尿路感染症からの分離頻度が高い *Escherichia coli* や *Proteus mirabilis* に対して 3~4 管優れており、また従来の Cephem 系経口抗菌剤がほとんど抗菌力を示さなかった *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* にも強い抗菌力を有している<sup>1)</sup>。そこでわれわれは尿路感染症に対する本剤の有用性を見るべく、基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

### I. 方 法

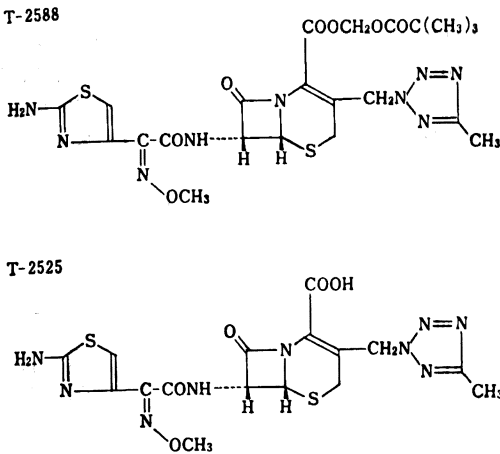
#### 1. 抗菌力

当教室保存の reference strain 18 株と、臨床分離株である尿路由来の ABPC 耐性 *E. coli* 88 株, *S. marcescens* 29 株, *P. vulgaris* 5 株, *M. morganii* 25 株, *Providencia rettgeri* 4 株について、T-2525, cefatrizine (CFT) ならびに cefaclor (CCL) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

使用培地は増菌用に Mueller Hinton Broth (Difco) を、感受性測定用には Mueller Hinton Agar (Difco) を使用し、MIC は日本化学療法学会標準法により測定した。

また今回の臨床的検討において、本剤投与前に分離された *E. coli* 11 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株、

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



*Enterococcus faecalis* 1株を用いて T-2525, CFT および CCL の最小殺菌濃度 (MBC) を測定した。その方法は以下の通りである。すなわち Mueller Hinton Broth にて1夜培養した被験菌を、倍数希釈した薬剤を含む同培地に最終菌量が  $10^6$  CFU/ml になるように接種した。これを  $37^\circ\text{C}$  18 時間培養後、菌液の濁度が観察されない最小濃度を MIC とした。ついで Heart Infusion Agar (栄研) に濁りのみられない broth の1白金耳を接種し、 $37^\circ\text{C}$  で 18 時間培養してコロニーの全く認められない broth の薬剤濃度を MBC とした。

2. 臨床的検討

対象は昭和 59 年 5 月から 11 月までに岐阜大学医学部附属病院泌尿器科ならびにその関連施設の外来を受診した尿路感染症を有する 35 例で、その内訳は急性単純性膀胱炎 5 例、急性単純性腎盂腎炎 1 例および複雑性尿路感染症 29 例であった。

薬剤の投与量、投与方法は、急性単純性尿路感染症に対しては1回 50 mg を1日3回で3日間、複雑性尿路感染症に対しては1回 100 mg を1日3回で5日間食後経口投与を原則とし、臨床効果は主治医による判定および UTI 薬効評価基準<sup>2)</sup>に従って判定を行なった。また投与前後の血液生化学的検査値の推移と自覚的副作用の有無も検討した。

II. 結 果

1. 基礎的検討

1) 抗菌スペクトラム (Table 1)

Reference strain のうち *Staphylococcus aureus* と *Staphylococcus epidermidis* のグラム陽性球菌については、本剤より CFT や CCL が優れた抗菌力を示したが、グラム陰性桿菌については本剤が優れた抗菌力を示した。とくに CFT や CCL がほとんど抗菌力を示さない

Table 1 Antibacterial spectrum of T-2525

Reference strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	T-2525	CFT	CCL
<i>S. aureus</i> FDA 209P	1.56	0.39	0.78
<i>S. epidermidis</i> IAM 1296	1.56	0.39	0.78
<i>E. faecalis</i> IFO 12580	3.13	50	100
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.39	3.13	6.25
<i>C. freundii</i> IFO 12681	3.13	50	50
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	$\leq 0.05$	3.13	0.78
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	0.78	50	100
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	1.56	>100	>100
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	$\leq 0.05$	0.78	1.56
<i>P. vulgaris</i> IFO 3045	$\leq 0.05$	0.39	1.56
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	$\leq 0.05$	0.78	1.56
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	25	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> IFO 12552	50	>100	>100
<i>C. freundii</i> GN 346*	25	100	>100
<i>K. pneumoniae</i> GN 69*	0.20	0.78	0.78
<i>K. pneumoniae</i> MS 12*	0.39	50	25
<i>E. cloacae</i> MS 65*	12.5	>100	>100
<i>M. moganii</i> 1510*	12.5	>100	>100

Inoculum size :  $10^6$  CFU/ml

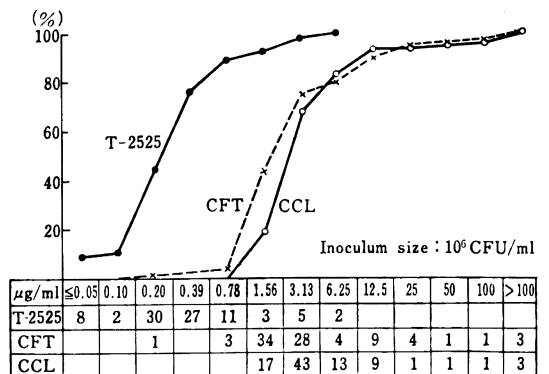
\*  $\beta$ -lactamase producing strains

*Citrobacter freundii* と *S. marcescens* に対しても MIC 値がそれぞれ  $3.13 \mu\text{g/ml}$  と  $1.56 \mu\text{g/ml}$  であり良好な抗菌力を示した。また  $\beta$ -lactamase 産生株に対しても CFT や CCL よりはるかに良好な抗菌力を示した。

2) 臨床分離株に対する抗菌力

ABPC 耐性 *E. coli* 88 株に対する MIC 分布を Fig.

Fig. 2 Cumulative percent of MICs against  $\beta$ -lactamase producing *E. coli* (Ampicillin resistant 88 strains)



2 に示した。本剤は 0.20  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示し全株が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。これに対し、CFT と CCL は各々 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と 3.13  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示し本剤と比較して 3~4 管劣っていた。さらに CFT と CCL には 100  $\mu\text{g/ml}$  を超える高度耐性菌も存在した。

*S. marcescens* 29 株に対しては、本剤は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  と 3.13  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあり 2 峰性の分布を示したが、全株が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下であった (Table 2)。いっぽう、

CFT と CCL は多くの菌株が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性を示した。

*P. vulgaris* 5 株、*M. morgani* 25 株、*P. rettgeri* 4 株の MIC 分布を Table 3, 4 および 5 に示した。本剤は多くの株に対して 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下の良好な MIC 値を示した。*M. morgani* と *P. rettgeri* の 1 株は 25  $\mu\text{g/ml}$  と中等度耐性であったが、100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株は 1 株もみられなかった。いっぽう、CFT は 0.20  $\mu\text{g/ml}$

Table 2 Susceptibility distribution of clinical isolates  
— *S. marcescens* 29 strains —

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525				10	1	3	9	6					
CFT					1				1	4		1	22
CCL					1						5	3	20

Inoculum size :  $10^6$  CFU/ml

Table 3 Susceptibility distribution of clinical isolates  
— *P. vulgaris* 5 strains —

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525	1	1	1	2									
CFT									1		2	1	1
CCL												3	2

Inoculum size :  $10^6$  CFU/ml

Table 4 Susceptibility distribution of clinical isolates  
— *M. morgani* 25 strains —

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525	5	11	1	1	1		2	3		1			
CFT				1		1	2	5	2		5	2	7
CCL								1	1	2	5	3	13

Inoculum size :  $10^6$  CFU/ml

Table 5 Susceptibility distribution of clinical isolates  
— *P. rettgeri* 4 strains —

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-2525	3									1			
CFT			1	1			1					1	
CCL						2				1			1

Inoculum size :  $10^6$  CFU/ml

Table 6 Relation among MIC, MBC and bacteriological response

Case No.	Isolates	T-2525			CFT			CCL			Bacteriological response
		MIC	MBC	MBC/MIC	MIC	MBC	MBC/MIC	MIC	MBC	MBC/MIC	
1	<i>E. coli</i>	0.20	0.20	1	1.56	3.13	2	6.25	12.5	2	Eradicated
2	<i>E. coli</i>	0.39	3.13	2 <sup>3</sup>	1.56	3.13	2	3.13	25	2 <sup>3</sup>	Eradicated
4	<i>E. coli</i>	0.39	0.78	2	12.5	25	2	25	100	2 <sup>2</sup>	Eradicated
7	<i>E. coli</i>	0.20	0.78	2 <sup>2</sup>	12.5	25	2	12.5	25	2	Eradicated
8	<i>E. coli</i>	0.20	0.39	2	1.56	12.5	2 <sup>3</sup>	3.13	50	2 <sup>4</sup>	Eradicated
9	<i>E. coli</i>	0.39	0.78	2	3.13	50	2 <sup>4</sup>	6.25	100	2 <sup>4</sup>	Eradicated
10	<i>E. coli</i>	0.39	0.78	2	0.78	25	2 <sup>5</sup>	1.56	25	2 <sup>4</sup>	Eradicated
12	<i>E. coli</i>	1.56	3.13	2	12.5	25	2	6.25	50	2 <sup>3</sup>	Eradicated
14	<i>E. coli</i>	0.20	0.78	2 <sup>2</sup>	0.78	50	2 <sup>6</sup>	0.78	100	2 <sup>7</sup>	Eradicated
15	<i>E. coli</i>	0.39	1.56	2 <sup>2</sup>	3.13	12.5	2 <sup>2</sup>	6.25	50	2 <sup>3</sup>	Eradicated
16	<i>E. coli</i>	25	100	2 <sup>2</sup>	>100	>100		>100	>100		Eradicated
13	<i>P. aeruginosa</i>	100	>100		>100	>100		>100	>100		Eradicated
13	<i>E. faecalis</i>	100	>100		>100	>100		>100	>100		Eradicated

Inoculum size : 10<sup>6</sup> CFU/ml

から 100 µg/ml 以上までの幅広い分布を示し、CCL は 25 µg/ml 以上の耐性株がほとんどであった。

### 3) MBC の検討

*E. coli* 11 株について本剤は MIC と MBC との間に 0~3 管と小さな差を認めたのみであったが、CFT では 1~6 管、CCL では 1~7 管の差が認められた (Table 6)。*P. aeruginosa* と *E. faecalis* の 1 株は MIC 値が各薬剤とも 100 µg/ml 以上と高かったため MIC と MBC の比較はできなかった。

## 2. 臨床的検討

### 1) 急性単純性尿路感染症

急性単純性症例の一覧を Table 7 に示した。急性単純性膀胱炎 5 例中 1 例は 1 回 100 mg、1 日 3 回で 5 日間投与であり、5 日後の判定しかできなかったため UTI 薬効評価基準による総合臨床効果の評価からは除外した。他の 4 例は 1 回 50 mg、1 日 3 回で 3 日間投与であった。投与終了時の主治医による判定では著効 2 例、有効 3 例であり有効率はわずかに 5 例ではあるが 100% であった。UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は著効 3 例、有効 1 例であり総合有効率は 100% であった。投与前に分離された 5 株は全て *E. coli* であったが、投与後には全株消失し投与後出現菌は認めなかった。また急性単純性腎盂腎炎 1 例に 1 回 50 mg、1 日 3 回で 5 日間投与した。投与終了時の主治医による判定では著効であった。

### 2) 複雑性尿路感染症

症例の一覧を Table 8 に示した。29 例中 1 例は副作用のため、1 日で投与を中止したが他の 28 例は 1 回 100 mg、1 日 3 回で 5 日間あるいは 14 日間投与であった。主治医による臨床効果の判定は 26 例に行なったが著効 12 例 (46%)、有効 5 例 (19%)、やや有効 2 例 (8%)、無効 7 例 (27%) であり、有効率 65% であった。また 29 例中、薬剤投与前の細菌尿が陰性などの理由により、薬効評価基準による総合臨床効果の評価ができなかった 6 例を除外した 23 例について総合臨床効果を検討した。23 例の内訳は、慢性複雑性膀胱炎 19 例、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例、急性複雑性腎盂腎炎 1 例であった。総合臨床効果は Table 9 に示した。膿尿効果は正常化 12 例 (52%)、改善 3 例 (13%)、不変 8 例 (35%) で、細菌尿効果は陰性化 15 例 (65%)、菌交代 2 例 (9%)、不変 6 例 (26%) であった。したがって著効は 12 例 (52%)、有効 3 例 (13%)、無効 8 例 (35%) で、総合有効率は 65% であった。

疾患病態群別にみると単独感染は 16 例、混合感染は 7 例で、その有効率は各々 75% と 43% であった (Table 10)。群構成比率では第 4 群が 9 例 (39%) と半数近くを占めていた。群別有効率は第 1 群と第 5 群のカテーテル留置例 4 例については全例無効であった。

複雑性尿路感染症における細菌学的効果を Table 11 に示した。分離菌は 13 菌種、30 株であり、*E. coli* 10 株、*P. aeruginosa* 5 株および *Enterococcus* sp. 3 株が比較的多く分離された。薬剤投与後の細菌消失率は 73

Table 7 Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with T-2588

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
			Dose mg X/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 <sup>6</sup> )	UTI	Dr.	
1	30 F	A.U.C.	50 X 3	P.O.	3	+	10-15	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.10	Excellent	Excellent	-
2	67 F	A.U.C.	50 X 3	P.O.	3	+	5-10	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Moderate	Moderate	-
3	23 F	A.U.C.	50 X 3	P.O.	3	+	10-20	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	N.D.	Excellent	Excellent	-
4	68 F	A.U.C.	50 X 3	P.O.	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.39	Excellent	Moderate	Stomach distress
5	54 F	A.U.C.	100 X 3	P.O.	5	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.20		Moderate	-
6	23 F	A.U.P.	50 X 3	P.O.	5	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.10		Excellent	-

A.U.C. : Acute uncomplicated cystitis

A.U.P. : Acute uncomplicated pyelonephritis

N.D. : Not done

\* Before treatment

After treatment

\*\* UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr. : Dr's evaluation

Table 8-1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with T-2588

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Catheter	UTI group	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
					Dose mg×/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 <sup>6</sup> )	UTI	Dr.	
7	33 M	C.C.C. Underlying condition Urethral stricture	-	G-4	100×3	P.O.	14	-	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.20	Excellent	Excellent	-
8	55 F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	100×3	P.O.	5	-	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.10	Excellent	Excellent	-
9	52 F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	100×3	P.O.	14	-	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.20	Excellent	Excellent	-
10	55 F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	100×3	P.O.	14	+	+	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	0.20	Poor	Moderate	-
11	62 F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	100×3	P.O.	14	-	#	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup>	N.D.	Excellent	Excellent	-
12	66 M	C.C.C. Urethral stricture	-	G-4	100×3	P.O.	14	+	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	Excellent	Excellent	-
13	53 F	C.C.C. Bladder diverticulum	-	G-6	100×3	P.O.	5	+	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	100 50	Excellent	Excellent	-
14	36 F	A.C.P. Rt duplicated pelvis & ureter	-	G-3	100×3	P.O.	5	#	10-15	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.10	Excellent	Excellent	-

C.C.C. : Chronic complicated cystitis  
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 A.C.P. : Acute complicated pyelonephritis  
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 NF-GNR : Glucose non-fermentative gram-negative rod except for *P. aeruginosa*  
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

\* Before treatment  
 \* After treatment

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

Table 8-2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with T-2588

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Catheter	UTI group	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
					Dose mg x/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 <sup>6</sup> )	UTI	Dr.	
15	68 F	Underlying condition C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	100 x 3	P.O.	5	-	5-6	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Excellent	Excellent	-
16	61 F	C.C.C. Radiation cystitis	-	G-4	100 x 3	P.O.	14	-	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	12.5	Excellent	Excellent	-
17	80 M	C.C.C. Bladder cancer	-	G-6	100 x 3	P.O.	5	-	+	<i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i> sp.	10 <sup>4</sup>	3.13 >100	Excellent	Excellent	-
18	55 F	C.C.P. Blt renal stone	-	G-3	100 x 3	P.O.	5	-	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.10	Moderate	Moderate	-
19	68 M	C.C.P. Rt ureteral stone	-	G-3	100 x 3	P.O.	5	-	+	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>6</sup>	0.05	Excellent	Excellent	-
20	77 M	C.C.C. Post operation of B.P.H.	-	G-6	100 x 3	P.O.	5	-	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> sp.	10 <sup>6</sup>	>100 >100	Poor	Poor	-
21	75 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-6	100 x 3	P.O.	5	-	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> sp.	10 <sup>6</sup>	>100 >100	Poor	Poor	-
22	65 M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	100 x 3	P.O.	5	-	##	<i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter</i> sp.	10 <sup>4</sup>	0.20 >100 100	Poor	Poor	-

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

A.C.P. : Acute complicated pyelonephritis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

NF-GNR : Glucose non-fermentative gram-negative rod except for *P. aeruginosa*

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

\* Before treatment

After treatment

\*\* UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr. : Dr's evaluation

Table 8-3 Clinical summary of complicated UTI cases treated with T-2588

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
					Dose mg x /day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 <sup>6</sup> )	UTI	Dr.	
23	71 M	C.C.C. Post operation of B.P.H.	-	G-2	100 x 3	P.O.	5	-	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>	>100	Moderate	Moderate	-
24	79 M	C.C.C. Bladder cancer	-	G-6	100 x 3	P.O.	5	+	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus sp.</i>	10 <sup>4</sup>	100 >100	Excellent	Excellent	-
25	53 M	C.C.P. Lt renal stone	-	G-3	100 x 3	P.O.	5	-	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.39	Moderate	Moderate	-
26	86 M	C.C.C. B.P.H.	+	G-5	100 x 3	P.O.	5	-	+	<i>A. faecalis</i> <i>M. Morganii</i> <i>P. vulgaris</i> <i>C. freundii</i>	10 <sup>7</sup>	12.5 ≤0.06 0.20 0.20 >100	Poor	Poor	-
27	53 F	C.C.C. Neurogenic bladder	+	G-5	100 x 3	P.O.	5	-	##	<i>K. oxytoca</i> <i>Streptococcus sp.</i> <i>A. aminatus</i> <i>A. aminatus</i> <i>Streptococcus sp.</i>	10 <sup>7</sup>	0.20 0.20 50 100 >100	Poor	Poor	-
28	49 M	C.C.C. Urethral stricture	+	G-1	100 x 3	P.O.	5	-	9-12 7-10	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	>100 >100 >100	Poor	Poor	-
29	84 M	C.C.C. B.P.H.	+	G-1	100 x 3	P.O.	5	-	##	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 <sup>5</sup>	>100 >100	Poor	Poor	-
30	49 M	C.C.P. Lt renal stone	-	G-3	100 x 3	P.O.	1	-	## 25-30	<i>S. epidermidis</i> <i>Canidia</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup>	1.56 1.56	Unknown	Unknown	Vertigo

C.C.C. : Chronic complicated cystitis  
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 A.C.P. : Acute complicated pyelonephritis  
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 NF-GNR : Glucose non-fermentative gram-negative rod except for *P. aeruginosa*  
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

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



Table 8-4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with T-2588

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria			Evaluation		Side effect
					Dose mg X/day	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 <sup>6</sup> )	UTI	Dr.	
31	78 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-		100 X 3	P.O.	14	-	4-6	<i>S. liquefaciens</i>	10 <sup>7</sup>	-		Fair	-
32	80 M	C.C.C. B.P.H.	+		100 X 3	P.O.	5	-	+	-	-	-		Unknown	-
33	63 M	C.C.P. Lt renal stone	-		100 X 3	P.O.	5	-	+	<i>E. agglomerans</i>	10 <sup>6</sup>	-		Unknown	-
34	51 F	C.C.P. Lt renal stone	-		100 X 3	P.O.	5	-	##	-	-	-		Fair	-
35	47 F	C.C.P. Lt hydronephrosis	-		100 X 3	P.O.	5	-	+	-	-	-		Moderate	-

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

A.C.P. : Acute complicated pyelonephritis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

NF-GNR : Glucose non-fermentative gram-negative rod except for *P. aeruginosa*

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

\* Before treatment

After treatment

\*\* UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr. : Dr's evaluation

Table 9 Overall clinical efficacy of T-2588 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		12	2	1	15(65%)
Decreased					0(0%)
Replaced				2	2(9%)
Unchanged			1	5	6(26%)
Efficacy on pyuria		12(52%)	3(13%)	8(35%)	Case total 23
	Excellent		12(52%)	Overall effectiveness rate 15/23(65%)	
	Moderate		3		
	Poor(or Failed)		8		

Table 10 Overall clinical efficacy of T-2588 classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (9%)			2	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (4%)		1		100%
	3rd group (Upper UTI)	4 (17%)	2	2		100%
	4th group (Lower UTI)	9 (39%)	7		2	78%
	Sub total	16 (70%)	9	3	4	75%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (9%)			2	0%
	6th group (Catheter not indwelt)	5 (22%)	3		2	60%
	Sub total	7 (30%)	3	0	4	43%
Total		23 (100%)	12	3	8	65%

%で、グラム陰性桿菌とグラム陽性球菌の両者に幅広く有効であったが、*Enterobacter*属の菌は3株全株が持続し除菌効果はみられなかった。また、投与後出現菌は5菌種、6株で、日和見感染菌として重要視される菌種が多くみられた (Table 12)。

MIC と細菌学的効果との関係をみみると、除菌成績は菌株の MIC をよく反映しており、MIC 値が 100  $\mu\text{g/ml}$  を超える高度耐性株 9 株のうち 6 株が持続し、MIC 値が 100  $\mu\text{g/ml}$  以下である 20 株のうち 18 株が消失した (Table 13)。

### 3) 副作用

薬剤投与による自覚的副作用としては1例に胃部不快感 (No. 4)、1例に眩暈 (No. 30) を認めた。症例 No. 4 の胃部不快感は軽度であり、とくに処置することもなく薬剤投与終了とともに改善した。症例 No. 30 の眩暈は軽度であったが、患者が薬剤投与2日目より自発的に服用を中止していた。眩暈は服用中止後2日で消失しており、2度目の来院時には無症状であった。また、1例に皮膚発疹 (No. 13) を認めたものの、本剤投与前から症状が出現しており本剤の影響はないものと判定した。

薬剤投与前後の血液生化学的検査値の変化を Table 14 に示した。3例に GOT, GPT 値の上昇を認めたが、3例とも本剤投与前から Al-Pase, Total bilirubin, GO T, GPT などの異常がみられており、本剤との因果関係はないと思われた。

### III. 考 察

一般に、従来の Cephem 系経口抗菌剤は *P. vulgaris*,

*M. morgani*, *S. marcescens* 等のグラム陰性桿菌に対する抗菌力が弱く、また近年増加している  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても抗菌力が不十分である。とくに複雑性尿路感染症に対する臨床効果という面では必ずしも満足できるものではなかった。新しく開発された T-2588 は従来の Cephem 系経口抗菌剤と比較して *P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. rettgeri* および *S. marcescens* にまで及ぶ幅広い抗菌スペクトラムをグラム陰性桿菌に有しており、また  $\beta$ -lactamase にも安定である点が大きな特長である<sup>1)</sup>。今回のわれわれの reference strain を用いた検討でもグラム陰性桿菌に対して幅広い抗菌力を示した。しかし  $\beta$ -lactamase 産生菌のうち *K. pneumoniae* には良好な抗菌力を示したが、他の菌株については CFT や CCL よりはるかに優るものの十分な抗菌力とは言えない

Table 11 Bacteriological response to T-2588 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	1	1(100)	0
<i>E. faecalis</i>	1	1(100)	0
<i>Enterococcus</i> sp.	3	2( 67)	1
<i>Streptococcus</i> sp.	1	0( 0)	1
<i>E. coli</i>	10	10(100)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	0( 0)	1
<i>K. oxytoca</i>	1	1(100)	0
<i>E. cloacae</i>	2	0( 0)	2
<i>Enterobacter</i> sp.	1	0( 0)	1
<i>P. mirabilis</i>	2	2(100)	0
<i>M. morgani</i>	1	1(100)	0
<i>P. aeruginosa</i>	5	3( 60)	2
<i>A. faecalis</i>	1	1(100)	0
Total	30	22( 73)	8

Table 12 Strains appearing after T-2588 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains	(%)
<i>E. faecalis</i>	1	( 17)
<i>C. freundii</i>	1	( 17)
<i>P. vulgaris</i>	1	( 17)
<i>P. aeruginosa</i>	1	( 17)
<i>A. anitratus</i>	2	( 33)
Total	6	(100)

Table 13 Relation between MIC and bacteriological response to T-2588 treatment in complicated UTI

Isolates	MIC( $\mu$ g/ml) Inoculum size : $10^6$ CFU/ml												Not done	Total		
	$\leq 0.05$	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100	
<i>S. epidermidis</i>							1/1									1/1
<i>E. faecalis</i>												1/1				1/1
<i>Enterococcus</i> sp.														2/3		2/3
<i>Streptococcus</i> sp.			0/1													0/1
<i>E. coli</i>		3/3	3/3	2/2	1/1				1/1							10/10
<i>K. pneumoniae</i>			0/1													0/1
<i>K. oxytoca</i>			1/1													1/1
<i>E. cloacae</i>														0/2		0/2
<i>Enterobacter</i> sp.														0/1		0/1
<i>P. mirabilis</i>	1/1														1/1	2/2
<i>M. morgani</i>	1/1															1/1
<i>P. aeruginosa</i>												2/2	1/3			3/5
<i>A. faecalis</i>									1/1							1/1
Total	2/2	3/3	4/6	2/2	1/1		1/1		2/2		1/1	2/2	3/9	1/1		22/30

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 14 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patient evaluated	Dr's evaluation							Unchanged Improved
		Aggravated (Relation to the drug)							
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total	
RBC	25(100)								25(100)
Hb	25(100)								25(100)
Ht	25(100)								25(100)
WBC	25(100)								19( 76) 6(24)
Thrombocyte	24(100)								24(100)
GOT	28(100)					1( 4)	1( 4)	2( 7)	26( 93)
GPT	28(100)					2( 7)	1( 4)	3(11)	25( 89)
Al-Pase	25(100)								25(100)
Total bilirubin	11(100)								9( 82) 2(18)
BUN	27(100)								26( 96) 1( 4)
Creatinine	28(100)								28(100)
Na	18(100)								18(100)
K	18(100)								18(100)
Cl	18(100)								17( 94) 1( 6)
No. of patients with aggravated laboratory test results				0				3	

( ): %

かった。いっぽう、グラム陽性球菌の *S. aureus* や *S. epidermidis* に対しては、むしろ CFT や CCL より劣っていたがまだ比較的良好な抗菌力を示していた。また *P. aeruginosa* に対しては抗菌力をほとんど示さなかった。

臨床分離株を用いた検討では、ABPC 耐性 *E. coli*, *P. vulgaris* および *P. rettgeri* に対しては一峰性の良好な MIC 分布を示した。*S. marcescens* と *M. morgani* に対しては2峰性のやや幅広い分布を示したものの比較的良好な MIC であった。全国集計<sup>1)</sup>では、とくに *S. marcescens* については高度耐性株がかなりの頻度で分離されており、今回のわれわれの検討では100 µg/ml 以上の株はみられなかったものの *S. marcescens* に対する抗菌力が他の菌種と比較してやや弱い印象を受けた。しかし、いずれの菌種においても、対照薬とした CFT や CCL と比較すると MIC のピークに3~4管以上の差が認められることより、従来の Cephem 系経口抗菌剤よりはるかに優れた抗菌力を本剤は有していると思われる。

薬剤投与前の臨床分離株13株のMBCについて検討したところ、このうち11株を占めた *E. coli* に対しては、本剤のMBCは10株が3.13 µg/ml 以下と良好な成績であったが、CFTは全株が3.13 µg/ml 以上、CCL

は全株が12.5 µg/ml 以上であった。これをMICとの関係で見ると、本剤はMICとMBCとの間に0~3管の差があったにすぎなかったが、CFTやCCLでは1~7管の差を認めた。これらの結果より、本剤はCFTやCCLと比較して *E. coli* に対して極めて殺菌的に作用するものと考えられた。三橋ら<sup>1)</sup>による検討では、本剤のMICとMBCとの差は0~1管と良好な成績であったが、CCLも0~1管の差でありほぼ同等の成績であった。三橋らは10<sup>4</sup> CFU/ml 接種による検討であったが、われわれは10<sup>6</sup> CFU/ml と、より多い接種菌量で検討した。そのためか、三橋らの報告と比較してMICとMBCとの差がやや大きくなる傾向を認めたが、本剤に比べてCFTやCCLにおいてその傾向がより著明であった。このことは本剤の殺菌力は菌数の増加にあまり影響されないが、CFTやCCLではその影響を強く受けたためと考えられよう。

本剤の体内動態の特徴は尿中排泄率が約30%であり<sup>2)</sup>、CCLの80%<sup>4)</sup>など他のCephem系経口抗菌剤と比較すると低い点が挙げられる。そのため尿中濃度も100 mg 投与にて最高で150 µg/ml までしか上がらない。しかし細菌学的検討で明らかのように本剤の抗菌力は良好で、低濃度でも十分な臨床効果が期待できると推察された。そこで臨床的検討では、急性単純性症例には

1回 50 mg, 1日3回投与を, 複雑性尿路感染症には1回 100 mg, 1日3回投与を行なった。

急性単純性膀胱炎の効果判定では4例全例が著効または有効であり, 薬効評価基準から除外された1例, および急性単純性腎盂腎炎1例も投与終了時の主治医による判定では有効以上であった。全国集計<sup>6)</sup>でも急性単純性膀胱炎 207例の総合有効率は96.6%と極めて良好な成績であった。

複雑性尿路感染症の主治医による判定では著効12例(46%), 有効5例(19%), やや有効2例(8%), 無効7例(27%)で, 有効率65%であった。いっぽう薬効評価基準による効果判定では著効12例(52%), 有効3例(13%), 無効8例(35%)で, 総合有効率は65%であった。これを疾患病態群別にみると1群と5群のカテーテル留置例においては有効例を1例も認めなかった。全国集計<sup>6)</sup>での465例の検討によると主治医による判定では有効率63.9%とわれわれの検討とほぼ同等の成績であり, 382例の薬効評価基準による効果判定でも著効128例(34%), 有効126例(33%), 無効128例(34%)であり, 総合有効率は66.5%とわれわれの検討とほぼ同様の結果であった。この複雑性尿路感染症に対する成績は, 検討時期や対象が異なるので単純な比較はできないがCCLでの総合有効率57.3%<sup>6)</sup>と比べると良好な成績である。しかし細菌学的検討の結果と比較すると, 必ずしも満足のゆくものではない。その理由としては, 尿路より比較的高頻度で分離される *P. aeruginosa* や *E. faecalis* に対する抗菌力が不十分である点も重要であるが, 尿中排泄率の低さもかなり影響しているように思われる。われわれの臨床的検討では, 本剤の細菌学的効果は分離菌のMIC値が100 µg/mlを境として大きな差がでており, 急性単純性膀胱炎では全く問題にならなかった尿中濃度の低さも, 複雑性尿路感染症では中等度以上の耐性菌の出現頻度が高くなるため, 100 mg投与による最高尿中濃度約150 µg/mlではカバーしきれなくなる場合もしばしば見られるように思われる。したがって臨床効果をさらにあげるため投与量の増量が考えられる。1回200 mgの投与量は内科領域で臨床的検討が行なわれておりその安全性には問題無いと思われ<sup>7)</sup>, 尿

中濃度も著明ではないが上昇することより, 今後尿路分離菌のMIC分布を参考にして難治性と推察される場合には, 1回200 mg投与も考慮すべきであると思われる。

副作用の検討では, 全投与症例35例のうち自覚的副作用を認めたものは軽度の胃部不快感, 軽度の眩暈, 皮膚発疹が各1例であり, 内2例は本剤と関係ありとされ発現頻度は5.7%と比較的低かった。全国集計<sup>7)</sup>では1650例のうち自覚的副作用の発現例数は44例であり, 発現率は2.7%と低かった。これは安全性が高いとされているCCLの発現率2%<sup>8)</sup>と大差なく, 本剤の安全性は高いと思われる。自覚的副作用の内訳は, 消化器症状がほとんどであり, われわれが経験した眩暈は, 他には1例のみに認められた。血液生化学的検査値の異常は3例に認められたが, いずれも本剤との因果関係があると思われなかった。全国集計<sup>7)</sup>では51例に異常値を認めたが, GOT, GPTの上昇が最も多く, 次いで好酸球増多が多くみられたがいずれも軽度であった。

#### 文 献

- 1) 三橋 進: 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588(細菌学的検討), 1985
- 2) UTI研究会: UTI(尿路感染症)薬効評価基準. Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 嶋田甚五郎: 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588(吸収・分布・代謝・排泄), 1985
- 4) 清水喜八郎: 第25回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, Cefaclor(吸収・排泄・分布・代謝), 1978
- 5) 西浦常雄: 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588(臨床的検討・泌尿器科), 1985
- 6) 石神襄次: 第25回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, Cefaclor(泌尿器科領域), 1978
- 7) 小林宏行: 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588(臨床的検討・副作用), 1985
- 8) 清水喜八郎: 第25回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, Cefaclor(副作用), 1978

MIC AND MBC OF A NEW CEPHEM ANTIBIOTIC, T-2588  
AGAINST ISOLATES FROM URINARY TRACT, AND  
AVAILABILITY IN URINARY TRACT INFECTIONS

AKIHISA TAKEDA, YUKIHIRO NAGATANI, NAOKI KATO, MINORU KANEMATSU,  
YOSHITO BAN and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

SHUNSUKE SAKAI and YASUHISA ITO

Department of Urology, Gifu Prefectural Hospital

RYOICHI SHIMAZU

Department of Urology, Hikone City Hospital

*In vitro* inhibitory and killing activity of T-2525, a novel cephalosporin was measured against urinary pathogens and the effectiveness and safety of T-2588 (a pivaloyloxymethyl ester of T-2525) was evaluated. A broad activity of T-2525 against gram-positive, gram-negative and  $\beta$ -lactamase-producing bacteria was confirmed by using 18 reference strains. Comparatively, T-2525 was more active against *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* and *Providencia rettgeri*, especially against ampicillin-resistant *Escherichia coli* and *Proteus vulgaris* than cefatrizine (CFT) and cefaclor (CCL). T-2525 showed good killing activities against *E. coli* and the difference between MICs and MBCs of T-2525 against *E. coli* was smaller than that of CFT and CCL.

Twenty-seven patients with acute uncomplicated cystitis and complicated urinary tract infections (UTI) were treated with 50 mg every 8 hours for 3 days and 100 mg every 8 hours for 5 days, respectively. According to the Criteria by the Committee of UTI, overall effectiveness rates of T-2588 in acute uncomplicated cystitis and complicated UTI were 100% and 65%, respectively.

In association with T-2588 treatment, vertigo or stomach distress were seen in two patients, and no abnormal laboratory findings were observed.

T-2588 was useful in the treatment of UTI, although a few side effects were observed.