

## 尿路感染症に対する T-2588 の臨床的検討

林 宜男・柳川 真・山崎義久・多田 茂\*

三重大学医学部泌尿器科教室

(主任：多田 茂教授)

\*現市内病院

経口用セフェム系抗生剤 T-2588 を単純性尿路感染症 4 例、複雑性尿路感染症 17 例に使用し、臨床効果を検討し以下の結果を得た。

1) UTI 薬効評価基準合致例における総合臨床効果は、単純性尿路感染症では 3 例中著効 2 例、有効 1 例であり、100% の有効率を示し、複雑性尿路感染症では 17 例中著効 6 例、有効 7 例、無効 4 例であり、76.5% の有効率であった。

2) 細菌学的効果は単純性尿路感染症では *E. coli* は 100% 消失したが *P. cepacia* は存続した。複雑性尿路感染症では *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *C. freundii* は 100% 消失していたが、*P. aeruginosa* は存続した。また、*P. cepacia* は 1 例が消失、2 例が存続し、*S. marcescens* は 1 例が消失、1 例が存続した。また、5 例に投与後出現菌として *S. epidermidis* 2 株、*Flavobacterium*, *S. liquefaciens*, *P. cepacia*, *S. faecium* 各 1 株が認められた。

3) 疾患病態群別効果は 3 群 75%、4 群 80%、6 群 66.7% と高い有効率であった。

4) 副作用は認められなかったが、臨床検査値で GOT, GPT の軽度上昇が 1 例に見られた。

T-2588 は富山化学工業株式会社に開発された経口用エステル型セフェム系抗生剤で、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 に速やかに加水分解される。T-2525 はグラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲抗菌スペクトラムを有し、各種  $\beta$ -lactamase に対して安定で従来の経口セフェム剤耐性菌にも強い抗菌力を示す<sup>1)</sup>。

### I. 対象、投与方法および効果判定基準

#### 1) 対象

昭和 59 年 5 月より 11 月までの 7 カ月間における三

重大学泌尿器科外来患者および入院患者で、単純性尿路感染症 4 例と尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症 17 例を対象とした。年齢は 40 歳から 83 歳であった。性別は男 13 例、女 8 例であった。複雑性尿路感染症は、膀胱炎 13 例、腎盂腎炎 4 例であった。

#### 2) 投与方法

単純性尿路感染症には、3 例に 1 回 50 mg を 1 日 2 回、3 日間計 300 mg を、1 例に 1 回 50 mg を 1 日 3 回、3 日間計 450 mg 経口投与した。また、複雑性尿路感染症は、5 例に 1 回 100 mg を 1 日 2 回、5 日間計 1 g を、

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

Case No.	Sex Age	Urinary tract infection	Dosis (mg×time×day)	Bacteriuria		Pyuria	Symptoms	Evaluation		Side effect
				Species	Count (/ml)			UTI	Dr.	
1	F 40	Acute cystitis	50×2×3	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	(+)	(#)	Excellent	Excellent	(-)
				(-)	(-)	(-)	(-)			
2	M 61	Acute cystitis	50×2×3	<i>E. coli</i>	≥10 <sup>7</sup>	(#)	(+)	/	Excellent	(-)
				(-)	(-)	(±)	(-)			
3	F 41	Acute cystitis	50×2×3	<i>P. mirabilis</i>	4×10 <sup>4</sup>	(#)	(+)	Excellent	Excellent	(-)
				(-)	(-)	(-)	(-)			
4	F 65	Acute cystitis	50×3×3	<i>P. cepacia</i>	10 <sup>4</sup>	(+)	(+)	Moderate	Moderate	(-)
				<i>P. cepacia</i>	10 <sup>3</sup>	(-)	(-)			

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

Case No.	Sex Age	Diagnosis	UTI group	Dosis (mg×time×day)	Bacteriuria		Pyuria	Evaluation		Side effect
		Basic disease			Species	Count (/ml)		UTI	Dr.	
1	M 70	C.C.C.	G-4	100×2×5	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	(#)	Excellent	Excellent	(-)
		Neurogenic bladder			(-)	(-)	(-)			
2	M 80	C.C.C.	G-6	100×2×5	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	(#)	Excellent	Excellent	(-)
		B.P.H.			<i>Flavobacterium</i>	<10 <sup>3</sup>	(-)			
3	M 67	C.C.C.	G-6	100×2×5	<i>P. cepacia</i> <i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	(#)	Moderate	Moderate	(-)
		Neurogenic bladder B.P.H.			(-)	(-)	(+)			
4	M 76	C.C.C.	G-6	100×2×5	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	(+)	Poor	Poor	(-)
		B.P.H. Prostatic cancer			<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>	(+)			
5	M 62	C.C.C.	G-4	100×3×5	<i>S. aureus</i>	10 <sup>5</sup>	(#)	Moderate	Moderate	(-)
		Neurogenic bladder			<i>S. epidermidis</i>	2×10 <sup>4</sup>	(+)			
6	M 75	C.C.C.	G-4	100×2×5	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	(+)	Excellent	Excellent	(-)
		B.P.H.			(-)	(-)	(-)			
7	F 71	C.C.P.	G-3	100×3×5	<i>P. vulgaris</i>	10 <sup>4</sup>	(#)	Moderate	Moderate	(-)
		Right renal stone			(-)	(-)	(#)			
8	F 71	C.C.P.	G-3	100×3×6	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>	(#)	Moderate	Moderate	(-)
		Right renal stone Hydronephrosis			<i>S. liquefaciens</i>	8×10 <sup>4</sup>	(+)			
9	M 61	C.C.C.	G-4	100×3×5	<i>E. coli</i>	>10 <sup>6</sup>	(#)	Excellent	Excellent	(-)
		B.P.H.			(-)	(-)	(-)			
10	M 62	C.C.P.	G-3	100×3×5	<i>S. faecalis</i>	>10 <sup>6</sup>	(#)	Moderate	Moderate	(-)
		Left ureter stone			<i>S. epidermidis</i>	2×10 <sup>4</sup>	(±)			
11	M 83	C.C.C.	G-4	100×3×5	<i>P. cepacia</i>	10 <sup>5</sup>	(+)	Poor	Moderate	(-)
		Bladder tumor			<i>P. cepacia</i>	10 <sup>5</sup>	(+)			
12	F 52	C.C.C.	G-4	100×3×5	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	(+)	Moderate	Excellent	(-)
		Neurogenic bladder			<i>P. cepacia</i> <i>S. faecium</i>	10 <sup>4</sup>	(-)			

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

Case No.	Sex Age	Diagnosis		UTI group	Dosis (mg×time×day)	Bacteriuria		Pyuria	Evaluation		Side effect
		Basic disease				Species	Count (/ml)		UTI	Dr.	
13	M 70	C.C.C.		G-4	100×3×5	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	(#)	Excellent	Excellent	(-)
		B.P.H.				(-)	(-)	(-)			
14	F 66	C.C.C.		G-4	100×3×5	<i>C. freundii</i>	10 <sup>8</sup>	(##)	Moderate	Moderate	(-)
		Neurogenic bladder				(-)	(-)	(±)			
15	F 75	C.C.P.		G-3	100×3×5	<i>P. cepacia</i>	>10 <sup>5</sup>	(##)	Poor	Poor	(-)
		Left hydronephrosis				<i>P. cepacia</i>	>10 <sup>5</sup>	(##)			
16	M 69	C.C.C.		G-4	100×3×5	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	(##)	Poor	Poor	GOT ↑ GPT ↑
		B.P.H.				<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	(##)			
17	M 74	C.C.C.		G-4	100×3×5	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	(+)	Excellent	Moderate	(-)
		Right ureter tumor				(-)	(-)	(-)			

Table 3 Overall clinical efficacy of T-2588 in simple UTI

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	2									2
	Decreased (Replaced)										0
	Unchanged	1									1
Efficacy on pain on urination		3 (100%)			0			0			Case total
Efficacy on pyuria		3 (100%)			0			0			
[ ] Excellent					2 (66.7%)			Overall effectiveness rate 3/3 (100%)			
[ ] Moderate					1 (33.3%)						
[ ] Poor (or Failed)					0						

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

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6	2	1	9 (52.9%)
Decreased				0
Replaced	1	3		4 (23.5%)
Unchanged			4	4 (23.5%)
Efficacy on pyuria	7 (41.2%)	5 (29.4%)	5 (29.4%)	Case total 17
<input type="checkbox"/> Excellent	6 (35.3%)		Overall effectiveness rate 13/17 (76.5%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	7 (41.2%)			
<input type="checkbox"/> Poor(or Failed)	4 (23.5%)			

Table 5 Bacteriological response to T-2588 in simple UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	2	2	
<i>P. cepacia</i>	1		1
Total	3	2 (66.7%)	1

\* Regardless of bacterial count

Table 6 Bacteriological response to T-2588 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	3	3	
<i>S. epidermidis</i>	4	4	
<i>S. faecalis</i>	3	3	
<i>E. coli</i>	3	3	
<i>C. freundii</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	2	1	1
<i>P. vulgaris</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	1		1
<i>P. cepacia</i>	3	1	2
Total	22	18 (81.8%)	4

\* Regardless of bacterial count

11例に1回100mgを1日3回、5日間計1.5gを、1例には1回100mgを1日3回、6日間計1.8gを経口投与した。

### 3) 効果判定基準

UTI薬効評価基準<sup>2)</sup>に従った。

## II. 成績

単純性尿路感染症4例と複雑性尿路感染症17例についての治療成績の一覧をTable 1, 2に示した。

### 1) 総合臨床効果

UTI薬効評価基準に従い総合臨床効果を検討した。単純性尿路感染症3例ではTable 3に示したごとく100%の有効率であった。複雑性尿路感染症では、Table 4に示したごとく17例中著効6例、有効7例、無効4例と76.5%の有効率であった。

### 2) 細菌学的効果

単純性尿路感染症3例の患者より分離された菌株の中で*E. coli* 2株は消失したが、*P. cepacia*は存続し、薬剤投与前検出菌の消失率は66.7%であった(Table 5)。また、複雑性尿路感染症17例の患者より分離された22株中18株が消失し、消失率は81.8%であった(Table 6)。その内訳は*S. epidermidis* 4株、*S. aureus* 3株、*E. coli* 3株、*S. faecalis* 3株、*P. vulgaris*、*K. pneumoniae*、*C. freundii* 各1株は全て消失したが、*P. aeruginosa* 1株は存続した。また、*P. cepacia*は3株中1株が消失、2株が存続し、*S. marcescens*は2株中、1株が消失、1株が存続した。投与後出現菌は17例中5例に*S. epidermidis* 2株、*Flavobacterium*、*S. liquefaciens*、*P. cepacia*、*S. faecium* 各1株が認められた。

### 3) 疾患病態群別効果

複雑性尿路感染症17例の疾患病態群別効果はTable 7に示したように、第3群は4例で75%の有効率、第

4群は10例で80%、第6群は3例で66.7%といずれの群でも高い有効率が得られた。

### 4) 副作用

T-2588投与による自他覚的副作用は全く認められなかった。臨床検査成績では21例中1例にGOT、GPT軽度の上昇(No. 16)が認められたが、本剤によるものかどうかは不明であった(Table 8)。

## III. 考察

基礎疾患を有する複雑性尿路感染症では基礎疾患の治療が優先されるべきであるが、最初に感染症の化学療法を行なう場合や基礎疾患の十分な治療が行えない場合がある。基礎疾患を残したままの複雑性尿路感染症は、耐性菌の出現、菌交代現象により、しばしば治療困難となる。

今回使用したT-2588は、グラム陰性菌および陽性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトラムを有し、殺菌的に作用する。また、各種細菌産生のβ-lactamaseに対しても強い抵抗性を示すセフェム系経口抗生剤である<sup>1)</sup>。

使用した単純性尿路感染症に対しては3例と例数は少ないが、総合臨床効果は有効率100%であり、全国集計でも96.6%(200/207例)と高い有効率を示している<sup>1)</sup>ことから十分な効果が期待できるものと思われた。

複雑性尿路感染症に対しては17例中著効6例、有効7例で総合臨床効果は有効率76.5%であり、菌交代現象が4例に認められたが、経口抗生剤としてはかなり優れた成績であると考えられた。細菌学的効果は薬剤投与検出菌22株中18株が消失し、81.8%の高い消失率が得られたが、存続した4株のうち3株が*Pseudomonas* sp.であり、この結果は本剤が*Pseudomonas* sp.に対して抗菌力が弱いという基礎実験と一致し、起炎菌の面からの症例の選択が重要であり、起炎菌の分離頻度を考

Table 7 Overall clinical efficacy of T-2588 classified by type of infection

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	0	0	0	0	—
	2nd group (Post prostatectomy)	0	0	0	0	—
	3rd group (Upper UTI)	4	0	3	1	75.0%
	4th group (Lower UTI)	10	5	3	2	80.0%
	Sub total	14	5	6	3	78.6%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	0	0	0	0	—
	6th group (No catheter indwelt)	3	1	1	1	66.7%
	Sub total	3	1	1	1	66.7%
Total		17	6	7	4	76.5%

Table 8 Laboratory findings before and after T-2588 treatment

U T I	Case No.	Age	Sex	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Eosino (%)		Platelet (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
S U T T I	1	40	F	430	402	14.0	13.3	42.3	39.5	10,510	6,410	1.2	1.3	26.1	29.0	16	17	13	17	36	36	13	10	0.8	0.8
	2	61	M	609	572	18.0	17.3	54.8	51.2	9,820	8,740	0.7	1.1	35.1	34.9	24	21	23	24	71	80	17	19	0.8	1.1
	3	41	F	462	442	14.3	13.6	43.8	41.1	11,410	6,510	1.9	2.4	32.6	20.9	17	26	17	21	64	60	9	10	0.8	0.8
	4	65	F	316	329	8.7	9.4	27.0	28.0	10,570	10,580	2.0	4.0	95.5	92.8	46	47	98	72	186	160	9	ND	0.7	ND
C U T T I	1	70	M	446	467	14.5	14.9	42.3	44.0	5,530	7,350	10.0	5.6	20.1	21.1	26	23	27	25	54	55	19	22	1.2	1.3
	2	80	M	316	312	9.7	9.4	29.5	29.2	9,560	7,410	9.5	10.0	49.4	33.7	23	23	27	24	65	58	15	15	1.1	1.0
	3	67	M	486	469	14.7	14.3	44.3	42.9	8,970	7,260	3.7	9.6	27.2	22.2	23	25	23	14	70	65	17	23	1.0	1.0
	4	76	M	404	409	10.3	10.9	33.2	33.3	7,000	9,540	2.9	2.7	29.8	30.8	21	14	23	4	63	55	21	27	1.3	1.4
	5	62	M	505	493	14.9	14.6	45.5	44.0	8,230	9,490	6.3	8.4	30.0	28.9	9	18	14	2	111	107	14	15	1.5	1.5
	6	75	M	414	414	12.6	12.7	37.9	38.4	8,250	10,240	8.7	11.9	19.9	14.4	18	32	13	14	80	72	11	14	1.0	1.0
	7	71	F	457	470	14.5	14.7	43.2	44.9	8,290	8,920	7.4	6.0	27.7	26.9	31	31	17	24	85	77	22	22	1.6	1.4
	8	71	F	454	435	13.2	13.1	40.5	38.1	7,700	8,590	2.4	1.5	41.8	38.1	17	27	11	7	77	72	21	30	1.3	1.4
	9	61	M	584	576	18.1	17.8	52.6	51.9	7,980	7,180	1.9	1.5	33.4	32.6	24	30	23	38	71	65	17	15	0.8	0.9
	10	62	M	448	433	14.5	14.9	43.0	41.4	9,350	8,940	1.2	1.8	ND	ND	26	25	27	18	165	159	18	20	1.0	1.0
	11	83	M	388	414	11.8	12.9	35.2	37.5	8,260	9,250	3.2	1.4	26.7	30.2	45	51	53	33	128	116	24	30	1.7	1.6
	12	52	F	403	415	12.7	13.1	37.9	38.8	6,260	6,820	1.7	1.9	28.1	25.1	21	19	20	24	58	55	10	16	0.9	0.7
	13	70	M	494	479	15.0	15.1	45.9	44.3	5,960	4,840	1.8	2.8	22.0	19.2	25	23	26	16	59	56	18	17	1.2	1.2
	14	66	F	445	436	13.5	13.4	41.2	40.6	5,000	4,500	1.7	1.7	13.7	16.9	32	28	27	19	45	49	26	15	0.7	0.7
	15	75	F	453	437	13.3	13.0	41.4	40.1	6,410	5,990	2.3	3.0	40.4	31.3	30	27	17	23	148	158	31	35	1.6	1.8
	16	69	M	380	391	12.7	12.9	36.9	38.0	5,480	5,140	3.3	3.7	24.0	27.8	49	74	27	52	57	48	12	12	0.9	0.8
	17	74	M	450	443	12.1	11.5	37.1	36.3	4,770	5,000	1.0	3.5	24.5	34.7	21	24	21	21	82	78	16	20	1.9	1.7

ND : Not done  
B : Before  
A : After

慮して選択する必要があると思われた。

副作用については自覚症状は認められず、臨床検査値では 21 例中 1 例に軽度の GOT, GPT 上昇がみられた以外、特に変動のみられた症例はなく、安全性の高い薬剤と思われた。

以上、臨床効果、安全性を勘案して、本剤は有用性の

高い薬剤と評価して良いと思われた。

#### 文 献

- 1) 第 38 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588, 1985
- 2) 大越正秋 (代表): UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980

## CLINICAL EVALUATION OF T-2588 IN URINARY TRACT INFECTIONS

NORIO HAYASHI, MAKOTO YANAGAWA, YOSHIHISA YAMASAKI and SHIGERU TADA\*

Department of Urology, Mie University, School of Medicine

(Director: Prof. S. TADA)

\*Takeuchi Hospital

T-2588 was administered to 4 patients with simple urinary tract infections and to 17 patients with complicated urinary tract infections for 3~6 days at a daily dose of 150~300 mg.

According to the criteria by the UTI committee, the clinical efficacy of T-2588 was excellent in 2 cases and moderate in 1 case in simple urinary tract infections. The effectiveness rate was 100%. In complicated urinary tract infections, the clinical efficacy of T-2588 was excellent in 6 cases, moderate in 7 cases and poor in 4 cases. The effectiveness rate was 76.5%.

Concerning bacteriological response, 18 of 22 strains isolated from urine were eradicated, and 5 strains appeared after treatment.

No side effect associated with administration of T-2588 was recognized. In laboratory findings, slight elevations of GOT and GPT were noted in 1 case.