

尿路感染症に対する T-2588 の基礎的、臨床的検討

宮田和豊・那須良次・岸 幹雄
水野全裕・公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大森弘之教授)

近藤 淳・近藤捷嘉

岡山赤十字病院泌尿器科

難波克一

岡山市立市民病院泌尿器科

片山 泰弘

玉野市立市民病院泌尿器科

赤枝輝明

津山中央病院泌尿器科

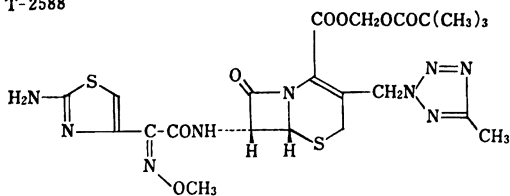
新しい経口用エステル型 cephem 系抗生剤, T-2588 について基礎的、臨床的検討を行なった。T-2588 は体内では T-2525 として抗菌力を示すが, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対し良好な抗菌力を示した。臨床成績では急性単純性膀胱炎 1 例, 慢性複雑性尿路感染症 27 例に対し本剤を投与し, UTI 薬効評価基準に準じて効果判定を行なった。急性単純性膀胱炎 1 例は有効であった。慢性複雑性尿路感染症では著効 8 例, 有効 6 例, 無効 12 例であり有効率は 55.6% であった。慢性複雑性尿路感染症の細菌学的効果は, 本剤投与前 30 株が分離されたが, 18 株が消失し, 消失率 60% であった。副作用は全例に認めず, 臨床検査値異常では 1 例に軽度, 血清トランスアミナーゼ値の上昇を認めた。

T-2588 は富山化学工業(株)総合研究所で新しく開発された経口用エステル型 cephem 系抗生剤で, 腸管より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 prodrug である。本剤は分子式 $C_{22}H_{27}N_9O_7S_2$, 分子量 593.6, 白色ないし淡黄色の結晶性粉末で無臭または僅かな特異臭を有し, 苦味も有する (Fig. 1)。T-2525 はグラム陽性菌

および陰性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを有し, 特にグラム陽性菌では *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, グラム陰性菌では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などに対し強い抗菌力を有している。また従来経口 cephem 剤で抗菌力の弱い Indole 陽性 *Proteus*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *H. influenzae* に対し優れた抗菌力を示し, 各種 β -lactamase に対し

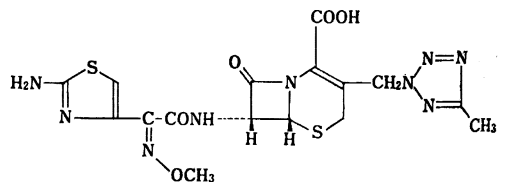
Fig. 1 Chemical structure of T-2588 and T-2525

T-2588



pivaloyloxymethyl (+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl) methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate

T-2525



(+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl) methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. faecalis* 13 strains 10⁶ cells/ml

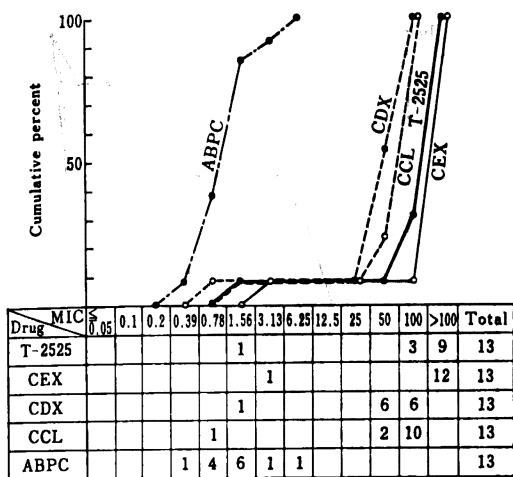


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 30 strains 10⁶ cells/ml

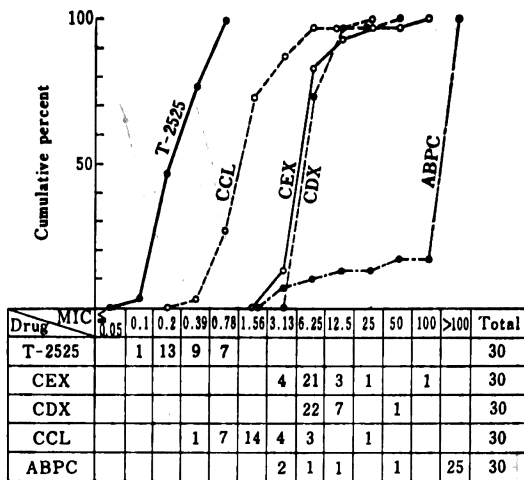


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis* 11 strains 10⁶ cells/ml

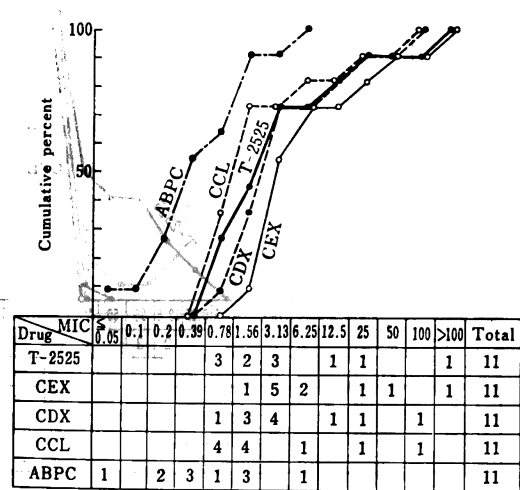
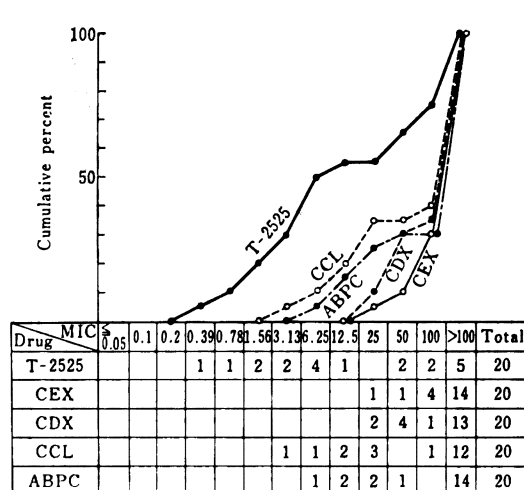


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Citrobacter* 20 strains 10⁶ cells/ml



安定で従来の経口 cephem 剤耐性菌にも強い抗菌力を示している。T-2588 は経口投与により空腹時よりも食後の血中濃度が高く、主に尿中へ排泄される。T-2588, 100 mg 内服時 (食後) の血中濃度の peak は 3.2 時間後で 1.19 µg/ml, 血中半減期は約 1 時間であり, 尿中排泄率は 8 時間で 28.3% である。尿中には T-2525 の他, cephem 骨格の二重結合が A₃ から A₂ へ移行した抗菌力を示さない T-2525 A が少量排泄される¹⁾。

今回、われわれは本剤について基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 実験方法

尿路感染症より分離保存したグラム陽性球菌 24 株, グラム陰性桿菌 166 株および標準株 *E. coli* NIHJ JC-2 1 株について T-2525 の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従って 10⁶/ml 接種で測定した。培地には感受性測定用変法 Müller-Hinton agar (ニッスイ) を用いた。また同時に cephalexin (CEX), cefadroxil (CDX), cefaclor (CCL), ampicillin (ABPC) の抗菌力も測定し T-2525 と比較検討した。

2. 結 果

Enterococcus faecalis 13 株に対する T-2525 の MIC は 13 株中 12 株が 100 µg/ml 以上の高度耐性株であった (Fig. 2)。 *Staphylococcus epidermidis* 11 株中 8 株は

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 20 strains 10^6 cells/ml

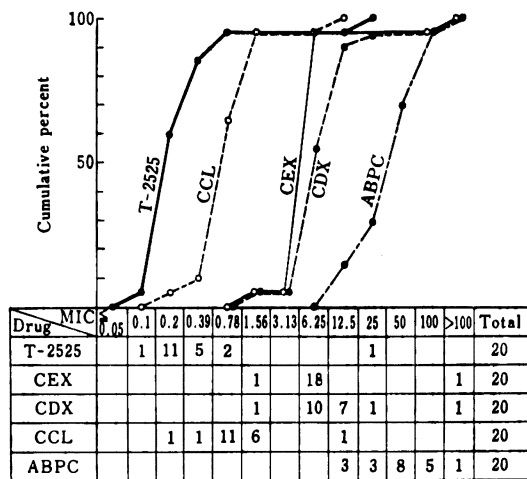
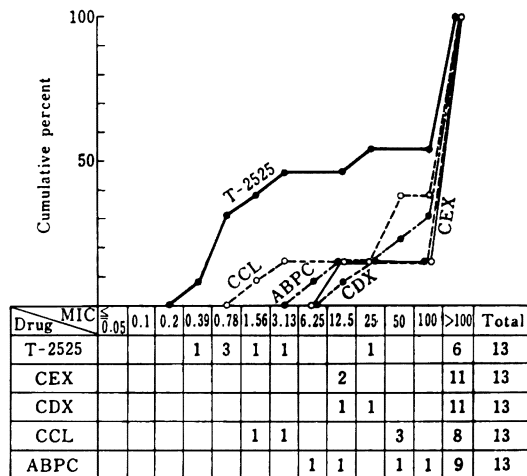


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 13 strains 10^6 cells/ml



3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下に存在していた (Fig. 3)。 *E. coli* 30 株では全株 MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に存在しており、標準菌株 *E. coli* NIHJ JC-2 に対する T-2525 の MIC は、0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 4)。 *Citrobacter* 20 株に対する T-2525 の MIC は 0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に 20 株中 11 株が存在していた (Fig. 5)。 *K. pneumoniae* 20 株に対する T-2525 の MIC は 0.1~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に 20 株中 19 株が存在していた (Fig. 6)。 *E. cloacae* 13 株では 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に存在した株と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に存在した株の 2 群にはば分れていた (Fig. 7)。 *E. aerogenes* は 6 株と少なかったが 3 株は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に存在していた (Fig. 8)。 *S. marcescens* 20 株では 6.25 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. aerogenes* 6 strains 10^6 cells/ml

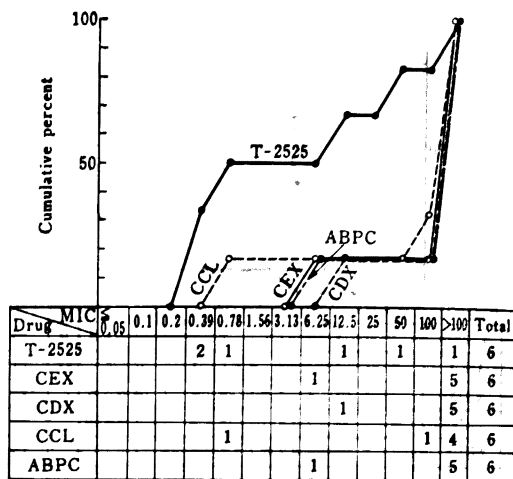
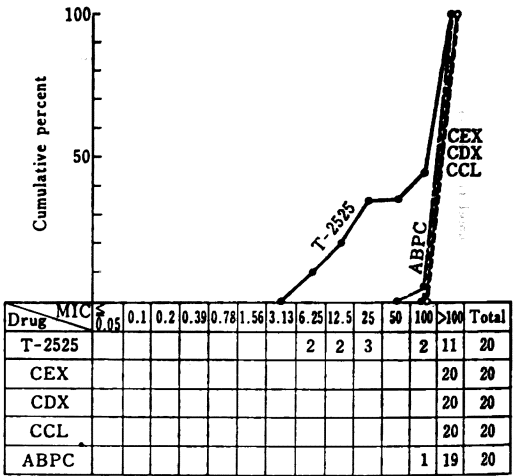


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 20 strains 10^6 cells/ml



ml 以上に全株存在し、13 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株であった (Fig. 9)。 *P. mirabilis* 20 株では 16 株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に存在していた (Fig. 10)。 *P. vulgaris* 10 株は全株 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に存在していた (Fig. 11)。 *M. morgani* 10 株では ≤ 0.05 ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布していた (Fig. 12)。 *P. aeruginosa* 17 株に対しては T-2525 は全株 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった (Fig. 13)。

他剤との比較では、*E. faecalis* では他の cephem 系抗生剤と同様の成績であり満足できる結果ではなかったが、*S. epidermidis* に対しては ampicillin (ABPC) には劣るものの、その他の cephem 剤とはほぼ同等の結果

Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 20 strains 10⁸ cells/ml

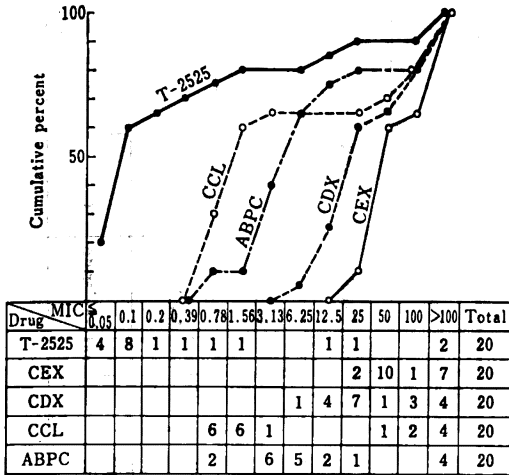


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *M. morgani* 10 strains 10⁸ cells/ml

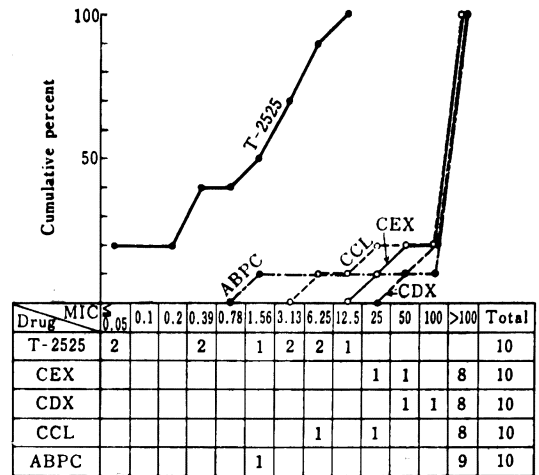


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 10 strains 10⁸ cells/ml

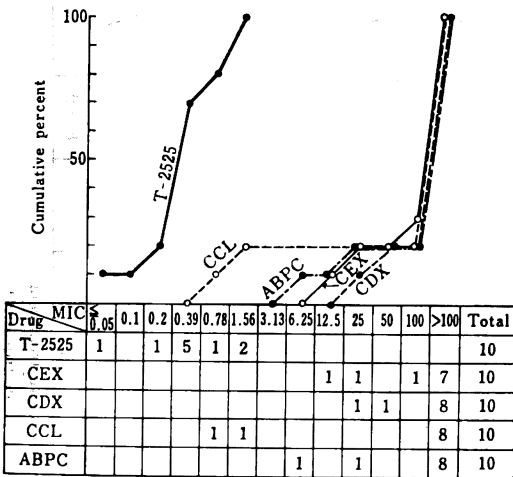
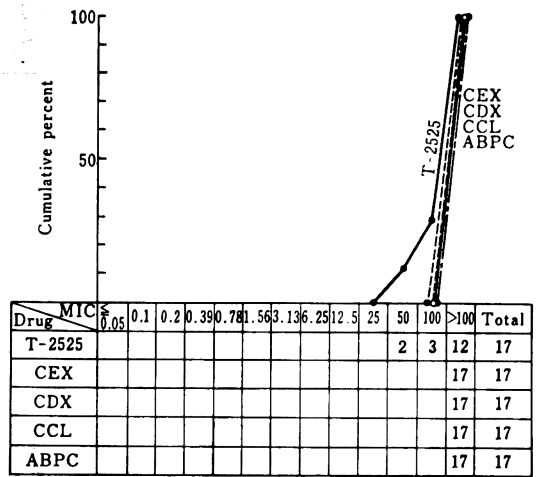


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 17 strains 10⁸ cells/ml



であった。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* では大部分の株に対し T-2525 は 1.56 µg/ml 以下にあり他剤より明らかに優れた成績を示していた。*Citrobacter*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *M. morgani* は先に述べた3菌種よりは劣るものの他剤よりやはり優れた成績であった。*S. marcescens* に対しては他剤は全て 100 µg/ml 以上の高度耐性株であったが、T-2525 は MIC 6.25 µg/ml 2株, 12.5 µg/ml に2株存在し、いくぶん抗菌力を有していた。また *P. aeruginosa* に対しては T-2525 は他剤と同様に耐性であった。

II. 臨床成績

1. 投与対象および投与方法

対象は岡山大学泌尿器科および関連病院泌尿器科受診患者 28 名で性別は男性 20 名, 女性 8 名であり, 年齢は 27~90 歳 (平均 73.1 歳) であった。内訳は急性単純性膀胱炎 1 例, 慢性複雑性腎盂腎炎 1 例, 慢性複雑性膀胱炎 26 例である (Table 1~2)。投与方法は急性膀胱炎は 1 回, 本剤 50 mg を毎食後, 1 日 3 回, 3 日間内服投与した。複雑性尿路感染症は 1 回, 本剤 100 mg を毎食後, 1 日 3 回内服し 5 日間投与した。

2. 効果判定

臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準 (第二版)²⁾ に準じて行なった。

3. 結果

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI patients : T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (mg X/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MC : 10 ⁶ /ml (μ g/ml)	UTI		
1	85	♂	C.C.C. B.P.H.	+ (urethra)	I	100 X 3	5	10-15 1-2	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁷	0.39 >400	Moderate Poor	Poor	-
2	76	♂	C.C.C. Neurogenic bladder	+ (bladder)	I	100 X 3	5	10 2-3	<i>P. rettgeri</i> <i>P. rettgeri</i>	10 ⁶ 10 ⁶	3.13 3.13	Poor Poor	Poor	-
3	85	♂	C.C.C. B.P.H.	+ (urethra)	I	100 X 3	5	+ 3-4	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁶	25 200	Poor Poor	Poor	-
4	84	♂	C.C.C. Bladder ca.	+ (urethra)	I	100 X 3	5	10 5-6	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>Providencia</i>	10 ⁷ 10 ⁷	400	Poor	Poor	-
5	74	♂	C.C.P. Bladder ca.	-	III	100 X 3	5	10 #	<i>Serratia</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶		Poor	Poor	-
6	69	♂	C.C.C. B.P.H.	+ (urethra)	I	100 X 3	5	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -	0.2	Excellent	Excellent	-
7	77	♀	C.C.C. R. renal ca.	-	IV	100 X 3	5	+ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -	0.2	Excellent	Excellent	-
8	27	♂	C.C.C. L. ureteral stone	-	IV	100 X 3	5	## 1-2	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ <10 ³	≤ 0.025 12.5	Excellent	Excellent	-
9	80	♀	C.C.C. Neurogenic bladder	-	IV	100 X 3	5	# 5-6	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -	0.1	Moderate	Good	-
10	78	♂	C.C.C. B.P.H.	-	IV	100 X 3	5	# 8-9	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -	0.1	Moderate	Good	-

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

* Before treatment

After treatment

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI patients : T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (mg×/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC : 10 ⁶ /ml (μg/ml)	UTI	Dr		
11	85	♂	C.C.C. B.P.H.	-	IV	100×3	5	# #	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶	200 400	Poor Poor	-	-	
12	65	♂	C.C.C. Penile ca.	+ (bladder)	V	100×3	5	# #	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	3.13 400 7 200	Poor Poor	-	-	
13	90	♂	C.C.C. Bladder ca.	-	VI	100×3	5	# #	<i>S. marcescens</i> <i>X. maltophilia</i> <i>E. faecalis</i> <i>X. maltophilia</i> <i>E. faecalis</i> <i>T. catenatum</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.78 7 400 400	Poor Poor	-	-	
14	78	♂	C.C.C. Neurogenic bladder	+ (urethra)	I	100×3	5	# 2-3	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁷ 10 ³	0.78	Poor Fair	-	-	
15	69	♂	C.C.C. Prostatic ca.	-	IV	100×3	5	# 2-4	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	-	-
16	70	♂	C.C.C. B.P.H.	-	IV	100×3	5	# -	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	-	GOT ↑ GPT ↑
17	85	♂	C.C.C. B.P.H.	-	IV	100×3	5	+ -	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	-	-
18	61	♀	C.C.C. Neurogenic bladder	-	IV	100×3	5	# 1	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	-	-
19	80	♂	C.C.C. B.P.H.	-	IV	100×3	5	# -	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	Excellent	Excellent	-	-
20	80	♂	C.C.C. B.P.H.	-	IV	100×3	5	# -	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	Excellent	Excellent	-	-

C.C.C. : Chronic complicated cystitis
* Before treatment
After treatment

Table 1-3 Clinical summary of complicated UTI patients : T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (mg×/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	UTI	Dr		
21	75	♂	C.C.C. B.P.H.	—	IV	100×3	5	# +	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	0.2 —	Moderate Excellent	—	
22	62	♀	C.C.C. Neurogenic bladder	—	IV	100×3	5	# #	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁷ —	12.5 —	Moderate Good	—	
23	65	♀	C.C.C. Neurogenic bladder	—	IV	100×3	5	# 10-15	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	0.2 —	Moderate Good	—	
24	71	♂	C.C.C. Prostatic ca.	—	IV	100×3	5	# —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.39 0.2	Poor Fair	—	
25	76	♀	C.C.C. Bladder ca.	—	IV	100×3	5	# 15-20	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵	>400 >400	Poor Fair	—	
26	63	♀	C.C.C. Bladder ca.	—	IV	100×3	5	# #	<i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁶ 10 ⁶	6.25 12.5	Poor Poor	—	
27	81	♂	C.C.C. Bladder ca.	—	IV	100×3	5	20 15	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>400 100	Poor Poor	—	

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

* Before treatment

After treatment

Table 2 Clinical summary of uncomplicated UTI patients : T-2588.

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
				Dose (mg× /day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC 10 ⁹ /ml (μg/ml)	UTI	Dr		
28	55	♀	AUC	50×3	3	##	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	0.05	Mod.	Good	-	
						+	-	-						

AUC : acute uncomplicated cystitis

Mod. : Moderate

* Before treatment

After treatment

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

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	9	4	1	14 (52%)
Decreased				
Replaced	1		2	3 (11%)
Unchanged	4		6	10 (37%)
Efficacy on pyuria	14 (52%)	4 (15%)	9 (33%)	Case total 27
Excellent	9 (33.3%)		Overall effectiveness rate 15/27 (55.6%)	
Moderate	6			
Poor (or Failed)	12			

Table 4 Overall clinical efficacy of T-2588 classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	6 (22.2%)	1	1	4	33.3%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	1 (3.7%)			1	0 %
	4th group (Lower UTI)	18 (66.7%)	8	5	5	72.2%
	Sub total	25 (92.6%)	9	6	10	60 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (3.7%)			1	0 %
	6th group (No catheter indwelt)	1 (3.7%)			1	0 %
	Sub total	2 (7.4%)			2	0 %
Total		27 (100 %)	9	6	12	55.6%

Table 5 Bacteriological response to T-2588 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	14	12 (86%)	2
<i>E. faecalis</i>	4	0 (0%)	4
<i>S. marcescens</i>	4	2 (50%)	2
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>P. rettgeri</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. cepacia</i>	1	0 (0%)	1
<i>X. maltophilia</i>	1	0 (0%)	1
<i>Serratia</i>	1	1 (100%)	
Total	30	18 (60%)	12

* Persisted : Regardless of bacterial count

急性単純性膀胱炎1例は、主治医、UTI判定とも有効であった。

慢性複雑性尿路感染症では、著効9例、有効6例、無効12例であり有効率は55.6%であった(Table 3)。UTI疾患病態群別効果では4群が18例と最も多くを占めており、著効8例、有効5例、無効5例で有効率は72.2%であった(Table 4)。主治医判定では著効10例、有効4例、やや有効3例、無効10例であった。

複雑性尿路感染症における細菌学的効果では投与前30株が分離され18株が消失し、消失率は60%であった。内訳は*E. coli*が最も多く分離されており14株中12株が消失し、消失率は86%であった。存続した2株についてMICとの関係を見ると0.39および0.78 µg/mlで各々1株が存続しており、消失した12株は全てMIC 0.39 µg/ml以下であった。次に*E. faecalis*が4株分離されていたが、いずれも存続しており、このうちMICの測定された3株は25 µg/ml以上の耐性株であった。また*S. marcescens*も4株中2株が消失していた(Table 5, 6)。投与後出現菌は7株であり、Table 7に示すごとく*P. aeruginosa*が3株と最も多くを占めていた。

4. 副作用

自覚的副作用は28例全例に認めなかった。

臨床検査値異常は症例16、70歳男性で投与前GOT 23 IU/L, GPT 25 IU/Lと正常範囲内にあったが本剤投与後GOT 55 IU/L, GPT 38 IU/Lと上昇していた。本症例は、その後受診せず経過不明であるが、本剤との関係が疑われた。その他に本剤によると考えられる臨床検査値異常は認められなかった(Table 8)。

III. 考 按

T-2588は新しい経口cephem系抗生剤である。既に

Table 7 Strains* appearing after T-2588 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	3 (42.8%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (14.3%)
<i>Providencia</i>	1 (14.3%)
<i>C. albicans</i>	1 (14.3%)
<i>T. cutaneum</i>	1 (14.3%)
Total	7 (100%)

* Regardless of bacterial count

臨床使用されているCEX, CDX, CCLなどに比べ、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*などに対して優れた抗菌力を示し、前述した抗生剤では抗菌力の弱かった*C. freundii*, *E. cloacae*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. rettgeri*にまで優れた抗菌力を示し、*S. marcescens*に対しても抗菌力を有している¹⁾。尿路感染症、特に複雑性尿路感染症の起炎菌は現在でもグラム陰性桿菌が大部分であり、なかでも*P. aeruginosa*, *E. coli*が最近の起炎菌の多くを占めている²⁾。本剤は*P. aeruginosa*に対しては抗菌力を有していないが、その他の多くの菌種に対しては抗菌力を有しているため、尿路感染症の治療上有用と考えられる。われわれの検討でも*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*に対し特に優れた抗菌力を有しており、グラム陰性桿菌に対するT-2525の抗菌力は*P. aeruginosa*を除くとCEX, CDX, CCLより優れていた。

臨床成績では急性単純性膀胱炎1例は有効であり、慢性複雑性尿路感染症27例でも有効率55.6%と満足で

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in T-2588 treatment
Criteria for clinical evaluation in complicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Inoculum size 10^6 cells/ml				Not done	Total
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100			
<i>E. coli</i>	2/2	2/2	7/7	1/2	0/1											12/14
<i>E. faecalis</i>										0/1			0/2		0/1	0/4
<i>S. marcescens</i>					1/1								1/2			2/4
<i>K. pneumoniae</i>			1/1					1/1								2/2
<i>E. cloacae</i>				1/1												1/1
<i>P. rettgeri</i>										0/1						0/1
<i>P. aeruginosa</i>													0/1			0/1
<i>P. cepacia</i>										0/1						0/1
<i>X. maltophilia</i>															0/1	0/1
<i>Serratia</i>															1/1	1/1
Total	2/2 (100%)	2/2 (100%)	8/8 (100%)	2/3 (67%)	1/2 (50%)	0/2 (0%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)			1/5 (20%)		1/3 (33%)	18/30 (60%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 8-1 Laboratory findings : T-2588

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate. (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (KA • IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	365	11.3	34.6	6,200		19	13	4.0	18.3	1.1
	After	371	11.7	35.0	5,200		19	12	3.7	20.1	1.1
2	Before	336	10.6	31.5	6,500		26	14	8.0	13.8	0.9
	After	381	11.5	35.5	5,300		24	16	7.1	15.0	0.9
3	Before	364	10.9	34.5	6,800		23	17	3.6	18.4	1.2
	After	353	10.7	33.0	6,200		15	11	3.9	18.8	1.1
4	Before	367	11.4	36.5	4,400		30	36	6.9	19.8	0.9
	After	384	12.1	38.5	5,900		27	27	9.3	19.3	0.8
5	Before	315	9.5	29.3	6,300	39.4	22	20	5.5	17	1.2
	After	317	9.9	29.7	6,500	29.2	24	26	6.4	16	1.3
6	Before	409	12.7	38.7	7,400	24.6	12	8	• 59	22.8	1.14
	After	425	13.3	39.8	5,300	27.4	19	13	• 51	15.1	0.83
7	Before	340	9.7	28.6	6,500	39.8	16	11	• 88	28.7	1.12
	After	381	10.6	31.7	7,300	48.1	16	9	• 108	25.1	0.99
8	Before	494	16.7	46.9	16,700	23.0	33	14	7.3	14.2	1.2
	After	500	16.4	49.2	5,400	34.7	23	13	6.6	15.5	0.9
9	Before	377	11.3	34.4	5,200	32.0	13	5	4.4	24	1.0
	After	374	11.2	33.9	5,500	30.4	19	8	5.1	23	1.2
10	Before	476	14.0	43.1	7,100	28.7	29	16	2.2	14.1	1.2
	After	484	14.1	43.7	6,700	23.5	22	9	2.7	12.6	1.2
11	Before	383	12.7	38.6	6,700	29.3	20	11	1.6	21.2	1.5
	After	385	12.5	38.5	7,200	31.3	22	12	1.8	22.4	1.8
12	Before	337	9.3	27.9	9,600	58.3	14	7	• 52	7.3	0.61
	After	362	9.5	29.8	10,700	56.0	19	10	• 50	8.7	0.63
13	Before	395	8.8	27.6	9,100	33.5	12	3	2.6	19.8	2.0
	After	374	8.4	26.4	9,600	48.7	20	7	3.2	23.2	1.5

Table 8-2. Laboratory findings : T-2588

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate. (10 ⁹ /mm ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (KA, °IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
14	Before	353	9.8	29.6	4,200	15.6	17	8	* 52	31.9	1.85
	After	347	9.6	29.0	5,700	18.9	15	7	* 54	24.2	1.3
15	Before	485	14.7	44.3	10,100	41.1	30	30	* 92	23.2	1.15
	After	480	14.8	43.8	9,800	24.2	27	27	* 88	20.4	1.27
16	Before	370	11.9	35.7	8,300	27.9	23	25	*100	19.9	0.9
	After	350	11.4	33.6	4,100	33.3	55	38	* 82	11.1	0.8
17	Before	387	11.9	37.2	5,400		24	13	6.5	22.2	1.3
	After	393	11.8	37.9	5,300		25	18	6.6	22.3	1.2
19	Before	411	13.2	38.4	14,300	32.0	23	16	12.6	16.8	1.3
	After	425	13.3	38.5	5,900	24.8	23	12	11.1	19.5	1.3
20	Before	425	13.3	38.5	5,900	24.9	23	12	11.1	19.5	1.3
	After	374	13.0	30.5	5,400	16.2	18	17	9.4	18.8	1.2
21	Before	426	11.6	36.7	6,000		26	19	10.3	15.3	1.2
	After	443	12.6	38.0	3,400		27	21	10.4	15.9	1.3
22	Before	356	10.2	31.0	5,600	29.4	24	9	* 57	25.1	1.2
	After	327	9.6	28.7	4,200	22.1	17	8	* 55	22.3	1.01
23	Before	473	14.1	41.3	7,200	27.3	22	15	* 68	21.1	0.84
	After	453	13.6	40.0	6,700	26.4	21	15	* 63	22.2	0.84
25	Before	581	16.8	53.1	5,200	28.9	16	6	3.4	18.6	1.2
	After	534	15.9	49.3	5,800	33.0	19	3	3.0	16.8	1.0
26	Before	349	10.8	33.3	5,800	26.0	54	41	5.5	12	0.9
	After	357	11.3	34.3	6,600	23.1	33	35	6.0	12	0.9
27	Before	325	9.6	29.5	5,000	23.3	20	7	3.5	28	1.8
	After	345	10.5	31.1	7,000	21.7	22	6	3.7	25	1.2
28	Before	472	14.3	41.5	9,700	30.1	16	13	* 84	12.9	0.63
	After	474	14.1	42.0	8,700	30.0	16	14	* 88	14.8	0.74

きる結果であった。疾患の background を検討すると、第4群が18例と症例構成に偏りがあったが、これは外来患者に対し主に本剤が投与された結果と考えられ、難治性とされるカテーテル留置群、複数菌感染は少なかった。第4群の有効率は72.2%と良好な結果であった。細菌学的効果では30株中18株が消失しており、特に *E. coli* は14株中12株消失していた。菌が存続した症例は *E. faecalis* が最も多く、T-2525は *E. faecalis* に対する抗菌力は弱く、基礎的検討を反映した結果と考えられた。*S. marcescens* に対するT-2525の抗菌力は決して満足できるものではないが、4株と少ないものの2株が消失していた。

副作用であるが、自覚的副作用は28例全例に認められず、臨床検査値異常も1例に軽度血清トランスアミナーゼ値に異常を認めたのみである。全国集計でも副作用の発現頻度は1650例中44例、2.7%と報告されている。また臨床検査値異常もGOT、GPTの上昇が988

例中20例、2.0%で最も多く、その他の検査値異常は、ほぼ1%以下である。これはCDXの副作用発現率3.4%およびGOT、GPTの上昇、0.42%と比較しても特に多いとは言えない。

以上により本剤は *P. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌が尿路感染症の起炎菌である場合、安全性も高く有用な薬剤であると考えられる。

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, 1985
- 2) UTI研究会(代表:大越正秋):UTI薬効評価基準(第二版)。Chemotherapy 28:321~341, 1980
- 3) 宮田和豊, 古川正隆, 岸 幹雄, 水野全裕, 沖宗正明, 赤沢信幸, 公文裕巳, 大森弘之:過去5年間(1979~1983年)の尿路感染症分離菌の臨床的検討。西日泌尿 47:431~442, 1985
- 4) 第27回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム、BL-S 578(セファドロキシル), 1979

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-2588 IN URINARY TRACT INFECTIONS

KAZUTOYO MIYATA, YOSHITSUGU NASU, MIKIO KISHI,
AKIHIRO MIZUNO, HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI
Department of Urology, Okayama University, Medical School
(Director; Prof. H. OHMORI)

ATSUSHI KONDO and KATSUYOSHI KONDO
Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

KATSUICHI NANBA
Department of Urology, Okayama City Hospital

YASUHIRO KATAYAMA
Department of Urology, Tamano City-Hospital

TERUAKI AKAEDA
Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

T-2588, a new oral cephem, was studied both fundamentally and clinically on urinary tract infections, and the following results were obtained.

1. T-2588 (T-2525) showed relatively broad and strong antibacterial activities against Gram-negative rods, including *E. coli*, *K. pneumoniae* and *Proteus* spp.
2. One patient with acute uncomplicated cystitis showed good response to T-2588 treatment. Fifteen out of 27 patients with chronic complicated UTI also showed excellent and good response.
3. Side effect was not seen in all cases. One case with slightly elevation of serum transaminase was seen in laboratory findings.