

尿路感染症に対する T-2588 の臨床的検討

松本 哲朗・熊澤 浄一

九州大学医学部泌尿器科

真崎 善二郎・中牟田 誠一

佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門

陣内 謙一

陣内泌尿器科医院

中尾 借主

中尾泌尿器科医院

南里 和成

南里泌尿器科医院

御厨 正夫

御厨泌尿器科医院

九州大学、佐賀医科大学泌尿器科および4関連施設において尿路感染症と診断された58例にT-2588を投与し、次の成績を得た。

- 1) 急性単純性膀胱炎26例中、UTI薬効評価基準に合致した症例は23例で、著効19例、有効4例で総合有効率100%であった。
- 2) 複雑性尿路感染症30例中、UTI薬効評価基準に合致した症例は23例で、著効6例、有効7例、無効10例で、総合有効率56.5%であった。
- 3) 細菌学的効果は、急性単純性膀胱炎で32株中30株消失し、菌消失率93.8%、複雑性尿路感染症で33株中22株消失し、菌消失率66.7%であった。
- 4) 副作用は58例中1例に口角びらんがみられたが、臨床検査値の異常変動は認められなかった。

T-2588は富山化学工業(株)にて開発された新しい経口用セフェム系抗生物質であり、内服後腸管から吸収され腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、速やかに抗菌活性を示すT-2525へ変化する(Fig. 1)。T-2525はグラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトラムを有し、各種 β -ラクタマーゼに対して安定で強い抗菌力を有していることが知られている。T-2588は食後経口投与されると3.2時間でピークに達し、空腹時よりも高い血中濃度が得られ、半減期は約1時間である。各種毒性試験および第一相試験で安全性の高いことが認められている¹⁾。

このたび、我々は尿路感染症に対する本剤の臨床的検討を行なったので報告する。

I. 投与対象と投与方法

投与対象は昭和59年3月より同年11月までに、九州大学、佐賀医科大学泌尿器科および4関連施設の外来

および入院患者であり、急性単純性膀胱炎26例、慢性複雑性腎盂腎炎5例、慢性複雑性膀胱炎25例、淋菌性尿道炎1例、前立腺炎1例の計58例である。投与量は1回50~100mgで、1日2~4回食後投与とした。投与期間は急性尿路感染症には3日間、複雑性尿路感染症には5日間を原則とした。

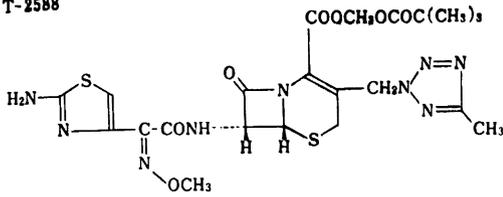
II. 成績

臨床効果の判定はUTI薬効評価基準(第二版)²⁾に準じて行ない、淋菌性尿道炎および前立腺炎の各1例は主治医判定のみとした。Table 1に主治医判定の総合臨床効果を示した。著効は29例、有効15例、やや有効6例、無効8例となり有効以上の有効率は75.9%であった。

Table 2に急性単純性膀胱炎症例を示しているが、1回50mg、1日3回投与または1回100mg、1日2回および1回100mg、1日3回投与された。主治医判定では著効19例、有効7例で有効率100%であった

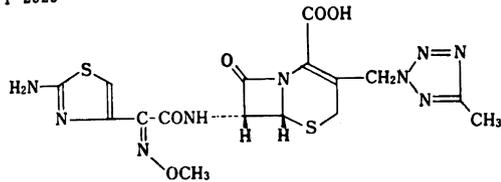
Fig. 1 Chemical structures of T-2588 and T-2525

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

Table 1 Clinical efficacy of T-2588 by doctor's evaluation in urinary tract infections

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Mode-rate	Fair	Poor	Effectiveness rate (%) (Ex.+Mod.)
A.S.C.*1	26	19	7			100%
C.C.P.*2	5	2	1	1	1	60.0%
C.C.C.*3	25	8	7	3	7	60.0%
Prostatitis	1			1		0%
Urethritis	1			1		0%
Total	58	29	15	6	8	75.9%

*1 A.S.C.: Acute simple cystitis

*2 C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

*3 C.C.C.: Chronic complicated cystitis

(Table 1). UTI 薬効評価基準に合致した症例は 23 例で、著効 19 例、有効 4 例で総合有効率 100% であった (Table 3)。除外、脱落症例は 3 例で症例 8 は男性のため、症例 20 は真菌のため除外、症例 23 は検査日のズレのため脱落とした。細菌学的効果では、*S. epidermidis* および *Streptococcus* sp. の各 1 株が存続したが、32 株中 30 株が消失し、菌消失率 93.8% であった (Table 4)。投与後出現菌は *S. epidermidis*, *S. faecalis* の各 1 株と、*Streptococcus* sp. 3 株、*Candida* sp. 2 株であった (Table 5)。

複雑性尿路感染症に対しては 1 回 50 mg の 1 日 2 ~

3 回投与ないし 1 回 150 mg の 1 日 2 ~ 4 回投与が行なわれた (Table 6)。主治医判定では複雑性腎盂腎炎、複雑性膀胱炎ともに 60% の有効率であった (Table 1)。UTI 薬効評価基準に合致した症例は 23 例で、著効 6 例、有効 7 例で、総合有効率 56.5% であった (Table 7)。除外、脱落症例は 7 例で、症例 11, 14 は投与前菌数不足、症例 17 は真菌のため除外とし、症例 2, 5, 10, 20 は検査日のズレのため脱落とした。病態群別の有効率では 1 群と 5 群のカテーテル留置症例は 5 例全て無効であったが、2 群, 3 群, 4 群および 6 群にはそれぞれ 100%, 100%, 66.7%, 66.7% と良い成績であった (Table 8)。

細菌学的効果では *E. coli* の 5 株をはじめとして大部分のグラム陰性菌には良い成績であったが、*S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *Pseudomonas* sp. GNF-GNR は存続した。グラム陽性菌では *S. faecalis* の 7 株中 5 株存続した。菌消失率は 33 株中 22 株消失し、66.7% であった (Table 9)。投与後出現菌は *P. aeruginosa* 3 株と、*Pseudomonas* sp., *Candida* sp. の各 2 株、*Staphylococcus* sp., *S. faecium*, *E. cloacae*, GNF-GNR の各 1 株であった (Table 10)、細菌性前立腺炎と淋菌性尿道炎の各 1 例はいずれもやや有効であった (Table 11)。

副作用は 58 症例について検討され、1 例に口角びらんが見られ、投与量の減量により消失した (Table 2-1)。臨床検査値は 54 症例において検討されたが、全症例に異常変動を認めなかった (Table 12-a, b, c)。

III. 考 察

T-2588 は腸管より吸収され、腸管壁のエステラーゼにより T-2525 へ変化し、抗菌活性を示す prodrug であり、この T-2525 は広い抗菌スペクトラムを有し、β-ラクタマーゼにも安定であるとされている¹⁾。

我々は急性単純性膀胱炎 23 例に総合有効率 100% の成績を得、また、複雑性尿路感染症に対しても 56.5% と満足すべき成績を得た。我々の最近経験した経口セフェム系抗生物質では、cefaclor が単純性尿路感染症に 100%、複雑性尿路感染症に 61%³⁾、cefadroxil が急性単純性膀胱炎に 100%⁴⁾、cefroxadine が単純性尿路感染症に 90.9%、複雑性尿路感染症に 44.4%⁵⁾ の有効率であり、本剤はこれらの薬剤に匹敵ないし優る成績であった。

また、本剤は複雑性尿路感染症のカテーテル留置症例には無効であったが、第 2 群の 100% や第 6 群の 66.7% の有効率は評価できるものと思われた。

細菌学的には *S. faecalis* および *P. aeruginosa*, *Pseudomonas* sp., *S. marcescens*, GNF-GNR などの存続を見たものの、*E. coli*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Acinetobacter* sp., *Alcali-*

Table 2-1 Clinical summary of acute simple cystitis cases treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom	Pyuria	Bacteriuria (before/after)			Evaluation		Side effect
				Dose(mg)	Duration	(before/after)	(before/after)	Species	Count	MIC	UTI	Dr.	
1	35	F	A.S.C.*	50×3	3	++ -	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	0.39	Excellent	Excellent	—
2	46	F	A.S.C.	50×3	3	++ -	++ -	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> -	10 ⁶	0.2 >200	Excellent	Excellent	—
3	59	F	A.S.C.	50×3	3	++ -	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	—
4	27	F	A.S.C.	50×2	3	++ -	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	0.2	Excellent	Excellent	—
5	32	F	A.S.C.	100×2	3	++ -	++ -	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> -	10 ⁴	0.1 0.39	Excellent	Excellent	—
6	31	F	A.S.C.	100×2	3	++ -	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	0.2	Excellent	Excellent	—
7	61	F	A.S.C.	100×2	3	++ -	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	0.2	Excellent	Excellent	—
8	16	M	A.S.C.	100×2	3	++ -	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷	0.39	Non evaluable	Excellent	—
9	30	F	A.S.C.	100×3(4) 100×2(3)	7	++ -	++ -	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	0.2 >200 >200	Excellent	Excellent	—
10	23	F	A.S.C.	100×2(3) 50×2(4)	7	++ +	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷	0.78	Moderate	Moderate	Angulus vitiosus
11	76	F	A.S.C.	100×2	7	++ +	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷	0.2	Moderate	Excellent	—
12	72	F	A.S.C.	50×3	7	++ -	++ -	<i>E. coli</i> <i>P. maltophilia</i> -	10 ⁵	0.2 >200	Excellent	Excellent	—
13	68	F	A.S.C.	100×3	3	++ -	++ ±	<i>C. diversus</i> <i>Streptococcus</i> sp. <i>Streptococcus</i> sp.	10 ⁶ <10 ³	0.78 >200 100	Moderate	Excellent	—
14	19	F	A.S.C.	100×3	3	++ -	++ -	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ <10 ⁵	0.2 1.56 >200	Excellent	Excellent	—
15	62	F	A.S.C.	100×3	3	++ -	++ -	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>Streptococcus</i> sp.	10 ⁶ <10 ³	0.2 0.2 >200	Excellent	Excellent	—
16	55	F	A.S.C.	100×3	3	++ -	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁵	0.2	Excellent	Moderate	—
17	22	F	A.S.C.	100×3	3	++ -	++ -	<i>E. coli</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁶ <10 ³	0.39 —	Excellent	Excellent	—
18	47	F	A.S.C.	100×3	3	++ -	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	0.2	Excellent	Moderate	—
19	53	F	A.S.C.	100×3	3	++ -	++ -	<i>E. coli</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁶ <10 ³	0.2 —	Excellent	Excellent	—

*A.S.C. : Acute simple cystitis

Table 2-2 Clinical summary of acute simple cystitis cases treated with T 2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom (before)	Pyuria (before)	Bacteriuria (before/after)			Evaluation		Side effect	
				Dose(mg)	Duration	(after)	(after)	Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
20	20	F	A.S.C.*	100×3	3	++ —	++ —	<i>Candida sp.</i> —	10 ⁶	—	—	Non evaluable	Moderate	—
21	20	F	A.S.C.	100×3	3	++ —	++ —	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Staphylococcus sp.</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ < 10 ³	1.56 > 200 50	—	Moderate	Moderate	—
22	61	F	A.S.C.	100×3	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> <i>Staphylococcus sp.</i>	10 ⁶ < 10 ³	0.2 > 200	—	Excellent	Moderate	—
23	41	F	A.S.C.	100×3	6	+ —	—	<i>K. pneumoniae</i> —	> 10 ⁴	0.1	—	Drop out	Excellent	—
24	71	F	A.S.C.	100×2	7	++ —	++ —	<i>E. coli</i> <i>P. maltophilia</i>	10 ⁷	0.39 > 200	—	Excellent	Excellent	—
25	33	F	A.S.C.	100×3	4	+ —	++ —	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁴	100	—	Excellent	Excellent	—
26	57	F	A.S.C.	100×2	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵	0.1	—	Excellent	Moderate	—

* A.S.C. : Acute simple cystitis

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

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	19			2						21 (91.3%)
	Decreased (Replaced)	1	1								2 (8.7%)
	Unchanged										0 (0%)
Effect on pain on micturition		21 (91.3%)			2 (8.7%)			0 (0%)			Patient total 23
Effect on pyuria		22 (95.7%)			1 (4.3%)			0 (0%)			
<input checked="" type="checkbox"/>	Excellent	19 (82.6%)									Overall effectiveness rate 23/23 (100%)
<input type="checkbox"/>	Moderate	4 (17.4%)									
<input type="checkbox"/>	Poor (including Failure)	0 (0%)									

Table 4 Bacteriological response to T-2588 in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50.0)	1
<i>S. faecalis</i>	3	3 (100)	
<i>Streptococcus</i> sp.	1	0 (0)	1
<i>E. coli</i>	20	20 (100)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)	
<i>C. diversus</i>	1	1 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100)	
<i>P. maltophilia</i>	2	2 (100)	
Total	32	30 (93.8)	2

Table 5 Strains appearing after T-2588 treatment in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	1
<i>S. faecalis</i>	1
<i>Streptococcus</i> sp.	3
<i>Candida</i> sp.	2
Total	7

Table 6-1 Clinical summary of chronic complicated UTI cases treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptom (Before/After)	Pyuria (Before/After)	Bacteriuria		Evaluation		Side effect	
						Dose mg x /day	Duration			Species	Count	MIC	UTI		Doctor
1	65	M	C.C.C.*1 B.P.H.*2	-	G-4	100 x 3	5	++ -	++ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁵	>200 >200	Poor	Fair	-
2	75	F	C.C.C. Urethral stricture	-		100 x 2	7	## -	## -	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	Drop out	Excellent	-
3	80	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-6	50 x 3 (5) 100 x 2 (2) 100 x 3 (4)	11	- -	## -	GNF-GNR <i>S. faecalis</i> GNF-GNR <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ³	100 >200 6.25 100	Poor	Moderate	-
4	81	M	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	G-1	100 x 2	5	- -	+ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	200 >200	Poor	Poor	-

*1 C.C.C. : Chronic complicated cystitis

*2 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 6-2 Clinical summary of chronic complicated UTI cases treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptom (Before After)	Pyuria (Before After)	Bacteriuria		Evaluation		Side effect	
						Dose mg x/day	Dura- tion			Species	Count	MIC	UTI		Doctor
5	74	M	C.C.C.* ¹ Prostatic cancer	+ (Urethra)		100 x 2	5	- -	+ +	<i>C. freundii</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. maltophilia</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁵ 10 ⁴ 200 200	50 200 200 200	Drop out Poor	Poor	-
6	85	M	C.C.C. B.P.H.* ²	+ (Urethra)	G-1	100 x 3	5	- -	+ +	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i> GNF-GNR	10 ⁵ 10 ⁴	>200 >200 6.25	Poor	Poor	-
7	70	F	C.C.C. Bladder diverticulum	-	G-6	50 x 3	3	# -	# -	<i>E. coli</i> <i>Acinetobacter</i> sp.	10 ⁶	0.2 6.25	Excellent	Excellent	-
8	75	M	C.C.C. Post. ope. of B.P.H.	-	G-2	100 x 3	5	# -	# ±	GNF-GNR	10 ⁶	>200	Moderate	Excellent	-
9	86	M	C.C.C. B.P.H. Prostatic calculi	-	G-4	100 x 3	5	# #	+ +	<i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i>	≥10 ⁵ 10 ⁴	3.13 12.5	Poor	Poor	-
10	47	F	C.C.C. Radiation cystitis	-		100 x 3	8	+ -	+ -	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	≥10 ⁵ ≤10 ³	0.2 6.25	Drop out	Excellent	-
11	69	M	C.C.C. Post. ope. of TUR-Bt* ³	-		100 x 3	7	+ -	+ -	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	7 x 10 ³ ≥10 ⁵	0.2 0.2 >200	Non evaluable	Poor	-
12	14	M	C.C.P.* ⁴ Hydronephrosis	-	G-3	100 x 3	6	- -	+ -	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>C. albicans</i>	10 ⁵ 10 ⁷	<0.02 -	Excellent	Excellent	-
13	68	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	100 x 3	6	+ -	+ -	<i>S. aureus</i>	10 ⁵	1.56	Excellent	Moderate	-

*1.C.C.C. : Chronic complicated cystitis
 *2.B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
 *3.TUR-Bt : Transurethral resection of bladder tumor
 *4.C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

Table 6-3 Clinical summary of chronic complicated UTI cases treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptom (Before After)	Pyuria (Before After)	Bacteriuria		Evaluation		Side effect	
						Dose mg × /day	Dura- tion			Species	Count	MIC	UTI		Doctor
14	79	M	C.C.C.*1 Prostatic cancer Urethral stenosis	-		100 × 2	5	- -	+ +	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	6.25	Non evaluable	Moderate	-
15	78	M	C.C.P.*4 B.P.H.*2	+ (Urethra)	G-5	100 × 3	5	- -	+ +	<i>C. diversus</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵	0.1 200 400 50	Poor	Fair	-
16	21	F	C.C.P. Neurogenic bladder	-	G-6	100 × 3	5	- -	+ +	<i>M. morgani</i> <i>A. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵	0.2 6.25 >400	Poor	Poor	-
17	72	M	C.C.C. Urethral stenosis	-		100 × 2	5	+ +	# #	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁴ 10 ⁴	- -	Non evaluable	Poor	-
18	62	F	C.C.C. Bladder diverticulum	-	G-4	100 × 2	5	+ +	# ±	<i>E. coli</i> <i>S. faecium</i>	10 ⁵ <10 ³	0.2 400	Moderate	Moderate	-
19	64	F	C.C.P. Neurogenic bladder	-	G-6	100 × 2	5	+ -	# ±	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁶ <10 ³	0.2 0.1 400 -	Moderate	Moderate	-
20	71	M	C.C.C. B.P.H.	-		100 × 2	7	+ +	# +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶ 10 ⁴	12.5 12.5 12.5	Drop out	Moderate	-
21	59	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	100 × 2	5	+ -	# -	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>Staphylococcus</i> sp.	10 ⁵ <10 ³	12.5 12.5 400	Moderate	Excellent	-
22	80	M	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	G-5	50 × 2	6	+ -	# +	<i>S. faecalis</i> <i>A. xylosoxidans</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁶	100 1.56 200	Poor	Fair	-

*1 C.C.C. : Chronic complicated cystitis

*2 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

*4 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

Table 6-4 Clinical summary of chronic complicated UTI cases treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptom (Before After)	Pyuria (Before After)	Bacteriuria (Before After)		Evaluation		Side effect
						Dose mg x /day	Dura- tion			Count	MIC	UTI	Doctor	
23	68	F	C.C.P.* ⁴ Urethrocalculus	-	G-6	100 x 3	5	+ -	# -	10 ⁶ 0.2 0.2	0.2 0.2	Excellent	Excellent	-
24	63	M	C.C.C.* ¹ Postprostatectomy	-	G-2	50 x 2	5	- -	# ±	10 ⁶ 0.1	0.1	Moderate	Excellent	-
25	69	M	C.C.C. B.P.H.* ²	-	G-4	50 x 3	5	+ -	# -	10 ⁶ >400	>400	Excellent	Excellent	-
26	75	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-6	100 x 2	5	+ -	# -	10 ⁶		Excellent	Excellent	-
27	83	M	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	G-1	100 x 3	5	- -	# ±	10 ⁴ 10 ⁶	400 400 200	Poor	Fair	-
28	75	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	100 x 3 (5) 100 x 4 (2)	7	- -	# +	10 ⁶ 10 ²	0.39	Moderate	Moderate	-
29	80	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	100 x 4	6	- -	# #	10 ⁶ 10 ⁶	25 200 >400	Poor	Poor	-
30	78	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	100 x 3 (3) 100 x 4 (3)	6	- -	# ±	10 ⁴ 10 ²	>400 >400	Moderate	Moderate	-

*¹ C.C.C. : Chronic complicated cystitis

*² B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

*⁴ C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

Table 7 Overall clinical efficacy of T-2588 in chronic complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	6	5		11 (47.8%)
Decreased	1	1		2 (8.7%)
Replaced			2	2 (8.7%)
Unchanged	1	1	6	8 (34.8%)
Effect on pyuria	8 (34.8%)	7 (30.4%)	8 (34.8%)	Patient total 23
<input type="checkbox"/> Excellent	6 (26.1%)		Overall effectiveness rate 13/23 (56.5%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	7 (30.4%)			
<input type="checkbox"/> Poor (including Fair)	10 (43.5%)			

Table 8 Overall clinical efficacy of T-2588 in chronic complicated UTI classified by the type of infection

Group		No. of patients (Shared rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelt)	3 (13%)			3	0%
	2 nd group (Post prostatectomy)	2 (8.7%)		2		100%
	3 rd group (Upper UTI)	1 (4.3%)	1			100%
	4 th group (Lower UTI)	9 (39.1%)	2	4	3	66.7%
	Sub total	15 (65.2%)	3	6	6	60.9%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelt)	2 (8.7%)			2	0%
	6 th group (Catheter not indwelt)	6 (26.1%)	3	1	2	66.7%
	Sub total	8 (34.8%)	3	1	4	50%
Total		23 (100%)	6	7	10	56.5%

Table 9 Bacteriological response to T-2588 in chronic complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted	
<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	5	
<i>S. faecalis</i>	7	2 (28.6)		
<i>E. coli</i>	5	5 (100)		
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)		
<i>M. morgani</i>	1	1 (100)		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)		
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100)		
<i>Acinetobacter</i> sp.	3	3 (100)		
<i>Alcaligenes</i> sp.	2	2 (100)		
<i>Citrobacter</i> sp.	2	2 (100)		
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0)		1
<i>P. aeruginosa</i>	2	0 (0)		2
<i>Pseudomonas</i> sp.	2	0 (0)		2
GNF-GNR*	2	1 (50.0)		1
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1 (100)		
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1 (100)		
Total	33	22 (66.7)	11	

Table 10 Strains appearing after T-2588 treatment in chronic complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>Staphylococcus</i> sp.	1
<i>S. faecium</i>	1
<i>E. cloacae</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	3
<i>Pseudomonas</i> sp.	2
GNF-GNR*	1
<i>Candida</i> sp.	2
Total	11

* GNF-GNR : Glucose non-fermentative gram negative rods

* GNF-GNR : Glucose non-fermentative gram negative rods

Table 11 Clinical summary of other infection cases treated with T-2588

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Catheter (route)	Treatment		Symptom		Pyuria		Bacteriuria			Evaluation	Side effect
				Dose mg×/day	Duration	(Before)	(After)	(Before)	(After)	Species	Count	MIC		
1	66 M	Prostatitis	—	100×4	7	—	—	—	—	<i>S. faecalis</i> <i>Staphylococcus</i> sp. <i>Candida</i> sp. <i>P. aeruginosa</i>	10 ³ — 10 ³	200	Fair	—
						—	—	—	200					
						—	—	—	200					
2	26 M	Gonococcal urethritis	—	100×3	7	—	—	—	—	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>N. gonorrhoeae</i>	— —	Fair	—	
						—	—	—	—					

Table 12-a Laboratory findings before and after treatment with T-2588 in acute simple cystitis

Case No.	RBC (×10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Plt (×10 ⁴ /mm ³)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		
	B*1	A*2	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
	1	390	426	12.4	13.4	35.8	37.5	8,500	6,500	19.3	21	21	17	13	12	5.7	4.6	11	10	0.7	0.8
2	387	371	13.1	12.2	37.5	36	4,700	4,500	15.2	13.6	14	14	11	7	4.1	4.5	16	16	0.9	0.8	
3	462	407	13.7	12.3	39	36	5,600	4,400	17.9	17.4	19	24	11	13	6.1	5.8	14	12	0.7	0.8	
4	434	432	12.8	13.2	38	38.5	8,100	5,700	16	16.4	16	18	8	7	5.9	5.9	12	12	0.7	0.8	
5	464	452	13	12.8	40	38	9,300	6,200	26.3	24.5	17	17	10	8	8.3	7.7	15	10	0.7	0.7	
6	441	445	13	13.4	39.5	39.5	9,400	5,300	20	23.3	16	19	9	10	4.9	4.9	19	16	0.6	0.7	
7	441	432	14.3	13.9	41.5	40	10,000	5,400	22.5	22.7	20	19	12	14	5.4	5.3	16	16	0.8	0.9	
8	554	551	16.6	16.6	48	47	10,600	6,450	24.8	25.4	21	19	16	16	18.4	21.9	15.8	16	0.9	0.9	
9	426	420	13.1	11.9	37.7	36	6,800	3,000	20.7	20	16	17	7	9	4.4	4.1	13.5	9.9	0.9	0.8	
10	370	330	12.8	11.2	37.3	33.3	8,500	4,100	20	16.9	13	17	10	11	6.4	5.3	10.5	11.7	0.9	0.9	
11	388	373	13.3	12.5	38	36.9	5,300	4,100	21.1	18.8	14	30	12	15	10.9	10.7	19.7	18.4	1.1	1.1	
12	395		13.2		38.5		6,400	5,800	14.7	15.9	20	27	11	13	7.4	7.6	19.7	16.9	1.2	1.0	
13	385	390	11.4	12	33.6	34.1	5,400	6,400	19	22	14	16	6	9	5.1	4.6	20	18	1.1	1.0	
14	381	370	10.9	11.2	32	33.1	8,000	6,400	21	20	14	16	6	7	5.1	4.8	12	13	0.9	1.0	
15	356	360	11.3	12	33.4	34.2	6,200	5,600	26	24	25	28	10	16	10.9	9.2	14	16	0.9	1.1	
16	428	445	12.3	13.2	36.5	38.4	10,300	6,900	21	19	17	18	7	6	8.9	7.7	16	18	0.6	1.0	
17	444	402	13	13.2	38.8	36.4	8,100	8,400	16	18	14	12	6	7	4.5	4	9	12	0.8	1.1	
18	447	420	12.4	12.8	37.5	36	6,500	7,200	26	27	14	15	3	6	7.3	6.6	17	18	0.8	1.0	
19	459	444	14.1	13.6	40.1	38.2	9,500	6,800	21	20	20	22	16	18	9.7	8.7	17	20	0.9	1.1	
20	416	420	12.6	11.6	38	37	14,000	8,600	24	21	18	20	6	10	4.1	4.6	9	11	0.8	1.2	
21	431	420	13.1	13.4	38.5	37.2	6,100	5,600	24	21	14	14	4	6	2.9	2.8	11	12	0.9	1.0	
22	447	420	14	13.4	41.2	40.2	10,400	9,600	19	18	20	21	14	16	7.6	7	22	20	1.2	1.0	
23	430	373	13.3	12.2	38.7	34.9	4,200	3,400	6.6	9.6	39	19	29	17	50	45	12	10	0.9	0.8	
24	379	377	13.2	13	37.9	37.9	4,700	4,600	15.4	17	20	26	11	16	7.3	6.6	12.9	13.4	1.0	1.0	
25	393	423	12.7	13.5	36.5	38.9	7,500	4,500	17	20.7	12	16	7	11	4.8	3.7	9.2	15.3	0.7	0.8	
26																					

*1 B: Before treatment

*2 A: After treatment

Table 12-b Laboratory findings before and after treatment with T-2588 in chronic complicated UTI

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B* ¹	A* ²	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	445	418	14.4	13.5	42.5	40.5	6,600	3,700	12.6	12.9	18	19	14	16	15.5	12.8	18	19	0.8	0.6
2	357	357	10.5	10	32.3	32.2	3,200	4,300	17.6		15	18	9	11	11	11.8	18.3	13.4	1.6	1.4
3	368	359	12.6	11.6	36.5	34.8	6,400	6,400	21.0	23.0	25	23	15	13			16.1	18	1.7	1.7
4	378	440	11.6	13.6	34.0	38.5	5,600	8,000			17	17	7	8	4.6	6.8	16	34	0.9	0.9
5	364	371	11.8	12.1	36.5	37.2	7,200	7,300			39	29	29	24	21.7	24.5	24.2	30.2	1.4	1.7
6																				
7	413	433	12.4	12.9	37.9	40.5	5,900	7,300	14.6	13.9	20	21	11	12	4.5	5.1	22	14	0.7	0.7
8	400	428	12.5	13.2	37.0	39.0	5,400	6,100	18.1	26.7	30	40	16	29	3.3	3.7	20	19	1.9	1.3
9	333	317	10.5	10.2	31.0	29.7	5,500	4,100	32.2		22		19		125		19		1.1	
10	390		12.4		35.3		5,700		32.7		21		20		103		14		0.7	
11	423	409	14.1	13.5	41.4	39.3	11,700	6,900	14.7	17.0	16	18	16	14	76	72	18	17	1.1	1.1
12																				
13	371	379	12.5	12.7	37.6	38.0	5,100	5,800	21.4	22.8	23	22	16	16	5.5	5.4	14	13	0.9	0.8
14																				
15	410	365	13.5	11.8	38.0	33.5	5,100	6,600	13.1	21.4	18	18	11	10	5.2	5	10	8	0.9	0.6
16	327	347	9	10.1	29.0	31.0	4,200	3,700			10	11	6	4	9	8.6	33.5	45	2.4	2.5
17	417	440	14	15	41.7	43.5	5,200	5,000	20.0	24.0	35	36	17	26	3.2	3.3	21	23	1.1	1.1
18	456	478	13.6	13.9	39.6	40.8	6,800	7,300	24.0	28.0	16	14	10	5	4.2	4.6	21	20	1.1	0.9
19	423	444	13.4	14.1	37.6	38.6	8,300	7,700	30.0	28.0	22	20	15	16	6	5.4	16	18	0.9	1
20	412	447	14.6	14.5	40.6	41.9	6,200	5,500	19.0	21.0	20	18	9	6	4.5	4.2	20	18	1.1	1
21	426	437	14.2	13.4	38.6	37.5	6,900	7,100	31.0	29.0	13	16	8	10	5.7	5.1	10	12	1.2	0.9
22	333	303	11.3	10.5	34.5	31.5	6,600	6,000	19.6	19.0	23	13	11	7	6.1	5	13	12	1.2	1.4
23	429	387	13.6	12.2	39.0	34.5	26,800	9,900	36.4	35.6	28	18	14	8	7	8.3	26	13	1.4	1.1
24	406	440	12.6	13.7	35.5	39.5	5,600	5,800	36.1	25.3	17	22	22	21	5.8	6.2	11	10	1.0	0.8
25	429	423	13.5	13.4	38.5	39.5	8,700	8,500	29.2	33.7	16	15	16	13	3.1	3	23	23	1.5	1.9
26	321	339	10.9	11.6	32.0	34.0	8,200	7,900	18.4	20.0	12	14	7	7	5	5.5	23	20	1.9	1.8
27	453	448	13.3	13.1	40.2	39.6	6,400	4,900	33.1	33.1	25	20	16	13	280	250	13.7	16.3	1	0.8
28	353	341	10.6	10.4	33.3	32.4	6,700	4,700	22.1	27.0	23	22	15	13	7.6	7.3	16.7	20.9	1.6	1.5
29	395	401	11.9	12.2	37.4	28.3	5,800	5,900	27.8	27.6	21	20	18	17	6.7	6.9	12.1	16	0.8	0.7
30	368	364	10.6	11.4	36.9	36.7	4,800	4,600	27.0	28.5	27	29	21	18	7.9	8.2		11.1		0.8

*¹ B : Before treatment*² A : After treatment

Table 12-c Laboratory findings before and after treatment with T-2588 in the other infections

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B* ¹	A* ²	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	492	518	16.0	16.8	46.3	49.9	5,600	6,450	18.3	18.7	22	28	20	24	8.4	7.5	10.8	14.5	1.1	1.1
2	534	518	16.6	15.7	49.5	47.5	7,500	5,700	20.1	17.8	17	19	18	18	8.7	9.4	14.0	21.9	1.1	1.0

*¹ B : Before treatment*² A : After treatment

genes sp., *Citrobacter* sp., *Flavobacterium* sp. や *S. aureus* 等の消失をみ、抗菌スペクトラムの広さを示し、*in vitro* の抗菌スペクトラムと一致するものであった。

細菌性前立腺炎の1例はやや有効であり、前立腺組織および前立腺液への薬剤移行等を含めた検討を要すると思われた。また、淋菌性尿道炎の1例は本剤1回100mgの1日3回投与を1週間行なわれるも膿尿および菌の消失をみずやや有効であった。

副作用は58例中1例に口角びらんがみられるも中止に至らず、また、臨床検査値の異常変動はみられず安全性は高いものと思われた。

以上のように本剤は安全性の高い薬剤で急性単純性膀胱炎およびカテーテル非留置例で、緑膿菌属や腸球菌以外の細菌による複雑性尿路感染症に極めて有効であり、新しい経ロセフェム系抗生物質として临床上十分期待で

きるものと考えられた。

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, 1985
- 2) 大越正秋, 河村信夫, 他：UTI（尿路感染症）薬効評価基準（第二版）。*Chemotherapy* 28：321～341, 1980
- 3) 中洲 肇, 熊沢浄一, 百瀬俊郎, 他 11名 4施設：尿路感染症に対する CEFACLOR の使用経験。*Chemotherapy* 27 (S-7)：614～624, 1979
- 4) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 他 7名 3施設：Cefadroxil による尿路感染症の治療経験。*Chemotherapy* 28 (S-2)：379～385, 1980
- 5) 中牟田誠一, 熊沢浄一, 百瀬俊郎, 他 16名 5施設：尿路感染症に対する Cefroxadine (CGP-9000) の臨床的検討。*Chemotherapy* 23 (S-3)：448～453, 1980

CLINICAL EVALUATION OF T-2588 ON URINARY TRACT INFECTIONS

TETSURO MATSUMOTO and JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

ZENJIRO MASAKI and SEIICHI NAKAMUTA

Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

KENICHI JINNOUCHI

Jinnouchi Urological Clinic

TOMOKAZU NAKAO

Nakao Urological Clinic

KAZUNARI NANRI

Nanri Urological Clinic

MASAO MIKURIYA

Mikuriya Urological Clinic

T-2588 was administered to 58 patients with urinary tract infections and the results described below were obtained.

- 1) In 23 cases of acute simple cystitis, excellent results were observed in 19 cases, moderate in 4 cases. Overall clinical efficacy in acute cases was 100%.
- 2) In 23 cases of chronic complicated UTI, excellent results were observed in 6 cases, moderate in 7 cases and poor in 10 cases. Overall clinical efficacy in chronic complicated UTI was 56.5%.
- 3) Bacteriologically, 30 out of 32 strains were eradicated in acute cases and 22 out of 33 strains were eradicated in chronic complicated cases.
- 4) Side effect of this drug was noticed in one case of angulus vitiosus but no abnormal findings in clinical data were shown.