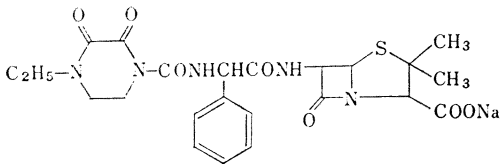


## T-1220 の泌尿器科領域における臨床的研究

長谷川真常・神田静人  
富山市民病院泌尿器科

T-1220 は、富山化学総合研究所において新しく開発された半合成ペニシリン系抗生物質で、Fig. 1 に示されるような構造式をもつ ABPC 誘導体の 1 つである。開発段階<sup>1)</sup>で毒性が少なく、広い抗菌スペクトルを有するとともに、*Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* など、グラム陰性弱毒菌に対し、従来のペニシリン系抗生剤にないすぐれた抗菌力がみられた点でその臨床効果の期待される薬剤といえる<sup>2)</sup>。

Fig. 1 Chemical structure of T-1220



今回われわれは本剤の提供を受け、泌尿器科領域の感染症に使用する機会を得たので、その成績を報告し、同時に各症例から得た基礎資料をもとに若干の検討を加えたので、あわせて報告する。

### I. 臨床的検討

#### 1. 対象

投与対象は昭和 51 年 3 月から 8 月の間に富山市民病院泌尿器科に尿路感染症ならびに尿感染を伴った男性性器感染症患者 40 名で、男子 29 名、女子 11 名、年齢は 9 歳から 85 歳までである。症例のうちわけは急性腎盂腎炎 9 例、慢性腎盂腎炎 8 例、急性膀胱炎 5 例、慢性膀胱炎 6 例（うち 3 例は前立腺手術後の前立腺床炎）、急性前立腺炎 6 例、急性副睾丸炎 4 例、尿道(周囲)炎 2 例であった (Table 1)。尿路感染症 28 例のうち基礎疾患をもたない症例は、No. 4 および 6 の急性腎盂腎炎 2 例のみで、他の 26 例は何らかの基礎疾患をもち、さらに腎盂腎炎 17 例中上部尿路にカテーテルの留置されているものが 5 例 6 腎、下部尿路にカテーテルの留置を受けている症例が 1 例、また膀胱炎 11 例のうち留置カテーテルのおかれた症例が 3 例あった。男性性器感染症 12 例はすべて尿感染を伴っており、各症例の尿中分離菌を起炎菌とみなして検討の対象とした。

#### 2. 投与方法

臨床効果のちがいをみる目的で、いろいろな投与方法を試みた。すなわち T-1220 1 回投与量 1g から 3g を、1

日 2 回ないし 3 回、静注法、点滴法あるいは筋注法によって投与した (Table 4)。投与期間は全例 7 日間とし症例 4, 36 の 2 例をのぞいて投与方法の変更は行なわず、また他剤との併用も行なわなかった。

#### 3. 臨床効果判定基準

次の 5 つの判定基準をもうけた。

- 1) 自覚症（発熱、痛み、頻尿など）の改善
- 2) 尿所見（検鏡、尿培養）の改善
- 3) 末梢白血球数ならびにその分画の正常化
- 4) 赤沈値の改善
- 5) CRP の陰性化

これら、5 項目を経日的に検討し、5 項目が 3 日間投与で完全消失ないし正常化をみた場合を著効 (Excellent)、7 日間投与でそれをみた場合を有効 (Good)、一部の項目を残し改善消失をみた場合をやや有効 (Fair)、全く改善消失をみない場合を無効 (No effect) とした。

#### 4. 成績

個々の症例の成績を一括して、Table 1 に示した。また、主要疾患別にその成績をまとめると、Table 2 のごとく腎盂腎炎 17 例では、著効 2、有効 9、計 11 例 (64.7%) の有効率をみた。膀胱炎 11 例では、著効 2、有効 7、計 9 例 (81.8%) の有効率を示した。また、カッコ内の数値は上部あるいは、下部尿路にカテーテルの留置を受けている症例数で、腎盂腎炎 17 例中 6 例、また、膀胱炎 11 例中 3 例が、それにあたる。男性性器感染症のうち、急性前立腺炎では、6 例中、著効 1、有効 4 と 83.3% の有効率をみたが、急性副睾丸炎、尿道(周囲)炎では 50% の有効率にとどまり、自験 40 例中 28 例が 7 日間の投与で自覚症状の改善消失をみたことになり、臨床的効果としては、70% の有効率が得られた。無効例は膀胱憩室切除後の膀胱炎症例 (カテーテル留置中) と急性副睾丸炎症例の 2 例で全症例の 5% に相当した。各症例から得た尿中分離菌をみると (Table 3)、計 52 株で、*E. coli* が 18 株と最も多く、*Pseudomonas* 7 株、*P. mirabilis* 6 株、*Klebsiella* 4 株、*Serratia marcescens* 3 株とつづくが、これら尿中分離菌に対する T-1220 の効果を経日的に行なった尿培養成績から検討すると Table 3 のごとく、本剤 3 日間の投与で完全に消失した菌株は 52 株中 26 株 (50%) で、7 日間投与後に消失した 11 株を加えると、37 株 (71.2%) が完全消失をみており、さらに、投与後 4 日

Table 1 Results of clinical

No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases :	Isolated organism			
					Strains	Counts/ml	MIC	
							10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>
1	54	F	Acute pyelonephritis	Sponge kidney	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.75	1.56
2	30	F	"	Renal and ureteral stone	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>4</sup>	3.13	>200
3	54	F	"	Ureteral stone Hydronephrosis	<i>Klebsiella</i>	10 <sup>4</sup>	12.5	>200
4	9	M	"	(-)	<i>St. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	0.39	0.39
5	54	M	"	Ureteral stone	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	100	>200
6	25	F	"	(-)	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>		
7	40	M	"	Sponge kidney	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	25	>200
8	47	F	"	bilateral VUR 1. Small kidney	<i>Klebsiella</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	>200
9	35	M	"	Renal stone Neurogenic bladder	<i>Klebsiella</i>	>10 <sup>7</sup>	3.13	>200
10	48	F	Chronic pyelonephritis	after nephrostomy Uterine cancer	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	6.25	12.5
11	67	F	"	after nephrostomy Uterine cancer	<i>P. aeruginosa</i> <i>Citrobacter</i>	10 <sup>4</sup>	6.25 >200	25 >200
12	61	M	"	after nephrostomy Bladder tumor(after total cystectomy)	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>	6.25	25
13	63	M	"	after bilateral ureterostomy Prostatic cancer (after total cystectomy)	l. <i>P. morgani</i> <i>S. aureus</i> r. <i>P. morgani</i> <i>S. aureus</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	6.25 3.13 6.25 3.13	12.5 100 12.5 100
14	74	F	" Chronic cystitis	after uterostomy Urethral cancer	renal <i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> vesical <i>S. marcescens</i> <i>P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	0.39 200	1.56 >200
15	14	F	Chronic pyelonephritis	1. VUR Neurogenic bladder	<i>P. putida</i>	>10 <sup>7</sup>	6.25	12.5
16	65	M	"	r. Renal stone l. Small kidney	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. typhimurium</i>	10 <sup>4</sup>	25	25
17	35	M	"	bi:ateral Renal stone Hydronephrosis	<i>S. marcescens</i>	>10 <sup>7</sup>	25	100
18	74	M	Acute cystitis	Prostatic hypertrophy	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>4</sup>		
19	78	M	"	"	<i>Enterococcus</i>	10 <sup>5</sup>	3.15	6.25

trial with T-1220

T-1220		Effect			Side effect	Remark
Do×T×Du	Route	Clinical	Bacteriological	Total		
2×3×7	d. i.	++	Eliminated (after 4days)	++	Diarrhea	
2×3×7	d. i.	++	Eliminated (after 4 days)	++	(-)	
2×2×7	d. i.	+	Eliminated (after 8 days)	+	(-)	
1×2×7	i. v. → d. i.	###	Eliminated (after 4 days)	###	Abdominal pain (i. v.)	
2×3×7	i. v.	+	Eliminated (after 4 days)	+	(-)	
2×2×7	i. v.	-	Altered (after 8 days)	+	(-)	(-)→ <i>Kleb.</i>
1×2×7	i. v.	###	Eliminated (after 4 days)	###	(-)	
2×2×7	i. v.	++	Eliminated (after 4 days)	###	(-)	
2×2×7	i. v.	+	Altered (after 4, 8 days)	+	(-)	Indwelling cath. → <i>Pseud.</i> → <i>E. coli</i>
2×3×7	d. i.	+	Decreased (after 4 days)	+	(-)	Nephrostomy tube
2×2×7	i. v.	++	Eliminated (after 4 days)	++	(-)	Nephrostomy tube
2×2×7	i. v.	++	Persisted	+	(-)	Nephrostomy tube
2×2×7	i. v.	++	Eliminated (after 8 days)	++	(-)	bilateral Ureterostomy tube
1×2×7	i. v.	++	Decreased (after 4 days)	++	(-)	Ureterostomy tube
		+	Altered (after 4, 8 days)	+		→ <i>Pseud.</i> → <i>P. morg.</i>
2×3×7	d. i.	++	Eliminated (after 8 days)	++	Diarrhea poor appetite	
2×2×7	i. v.	+	Eliminated (after 4 days)	++	(-)	
2×2×7	i. v.	++	Eliminated (after 4 days)	++	(-)	
2×2×7	d. i.	###	Eliminated (after 4 days)	###	(-)	
2×3×7	d. i.	###	Eliminated (after 4 days)	###	(-)	

Table 1

No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism			
					Strains	Counts/ml	MIC	
							10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>
20	74	F	Acute cystitis	Urethral cancer	<i>Enterococcus P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup>	3.15 0.78	6.25 0.78
21	46	M	"	Prostatic abscess	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>		
22	69	M	"	Prostatic hypertrophy	<i>Klebsiella</i>	>10 <sup>7</sup>		
23	55	M	Chronic cystitis	Neurogenic bladder after TUR	<i>P. mirabilis</i>	>10 <sup>7</sup>		
24	85	M	"	Prostatic hypertrophy	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>4</sup>	50	>200
25	45	M	"	Diverticulectomy of the bladder	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	100	>200
26	84	M	P. P. U. T. I.*	Prostatic hypertrophy	<i>E. coli</i>	>10 <sup>7</sup>	50	>200
27	79	M	"	"	<i>E. coli</i>	>10 <sup>7</sup>	100	>200
28	70	F	"	Bladder neck contracture after TUR	<i>E. coli</i>	>10 <sup>7</sup>	100	>200
29	48	M	Acute prostatitis	(-)	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>		
30	46	M	"	(-)	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	1.56	1.56
31	44	M	"	(-)	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	1.56	1.56
32	56	M	"	(-)	<i>E. coli</i>	>10 <sup>7</sup>		
33	67	M	"	(-)	<i>E. coli</i>	>10 <sup>7</sup>	50	>200
34	50	M	"	(-)	<i>E. coli</i>	>10 <sup>7</sup>	3.16	6.25
35	40	M	Acute epididymitis Prostatocystitis	(-)	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	50	200
36	13	M	"	(-)	<i>P. vulgaris</i>	10 <sup>5</sup>	25	200
37	41	M	"	(-)	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	1.56	3.13
38	63	M	"	(-)	<i>E. coli</i>	>10 <sup>7</sup>	50	>200
39	72	M	Periurethral abscess Chronic cystitis	Prostatic stone Bladder diverticulum	<i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	3.13 1.56	>200 12.5
40	20	M	Acute urethritis	(-)	<i>N. gonorrhoeae</i>		1.56	3.13

‡ : Excellent † : Good + : Fair - : No effect Do : Dose (g) T : Time (/day) Du : Duration(day)

(Continued)

T-1220		Effect			Side effect	Remark
Do×T×Du	Route	Clinical	Bacteriological	Total		
1×2×7	d. i.	⊕	Eliminated (after 8 days)	⊕	(-)	
2×2×7	i. v.	⊕	Eliminated (after 4 days)	⊕	(-)	
1×3×7	i. v.	⊕	Eliminated (after 4 days)	⊕	(-)	
2×2×7	d. i.	⊕	Eliminated (after 4 days)	⊕	(-)	Indwelling catheter
2×3×7	i. v.	⊕	Eliminated (after 4 days)	⊕	(-)	Indwelling catheter
1×2×7	i. v.	-	Decreased	-	(-)	Indwelling catheter
2×2×7	d. i.	+	Eliminated (after 8 days)	+	S-GOT ↑ S-GPT ↓	
1×2×7	i. m.	⊕	Eliminated (after 8 days)	⊕	Diarrhea	
2×2×7	d. i.	⊕	Decreased (after 4 days)	⊕	(-)	
2×2×7	d. i.	⊕	Eliminated (after 4 days)	⊕	(-)	
1×3×7	i. m.	⊕	Eliminated (after 4 days)	⊕	(-)	
1×3×7	i. m.	⊕	Eliminated (after 4 days)	⊕	(-)	
2×2×7	i. v.	⊕	Eliminated (after 4 days)	⊕	(-)	
2×2×7	i. v.	⊕	Eliminated (after 4 days)	⊕	(-)	
1×2×7	i. v.	+	Eliminated (after 4 days)	+	(-)	
2×2×7	d. i.	⊕	Eliminated (after 4 days)	⊕	(-)	
2×2×4 3×3×3	d. i.	-	Decreased	-	Poor appetite	
1×2×7	i. v.	+	Eliminated (after 4 days)	+	(-)	
1×2×7	i. m.	⊕	Eliminated (after 8 days)	⊕	(-)	
2×2×7	d. i.	⊕	Eliminated (after 4 days)	⊕	(-)	
2×2×7	d. i.	+	Eliminated (after 4 days)	+	(-)	Recurrence

\*: Post-prostatectomy urinary tract infection

Table 2 Clinical effects of T-1220, classified by diagnosis

( ) Cases with indwelling catheter

Diagnosis	Effect	Excellent	Good	Fair	No effect	Total
Pyelonephritis		2	9(3)	6(3)	0	17(6)
Cystitis		2	7(2)	1	1(1)	11(3)
Prostatitis		1	4	1	0	6
Epididymitis		0	2	1	1	4
Urethritis		0	1	1	0	2
Total		5	23	10	2	40
		70%		30%		

Table 3 Bacteriological findings in patients' urine treated with T-1220

Isolated organisms	Effect Examined(day)	Eliminated		Decreased		Persisted		Altered		Total
		4th	8th	4th	8th	4th	8th	4th	8th	
<i>E. coli</i>		12	3	1			1		1	18
<i>P. mirabilis</i>		3	1	1				1		6
<i>P. morganii</i>			2							2
<i>P. vulgaris</i>				1			1			2
<i>Ps. aeruginosa</i>		2		2			1		2	7
<i>Ps. putida</i>			1							1
<i>Klebsiella</i>		2	1					1		4
<i>S. marcescens</i>		2						1		3
<i>Enterococcus</i>		1	1							2
<i>Citrobacter</i>		1								1
<i>S. epidermidis</i>		1								1
<i>S. faecalis</i>				1						1
<i>S. aureus</i>			2							2
<i>S. typhimurium</i>		1								1
<i>N. gonorrhoeae</i>		1								1
Total		26	11	6	0	0	3	3	3	52
		82.7%								
		71.2%								

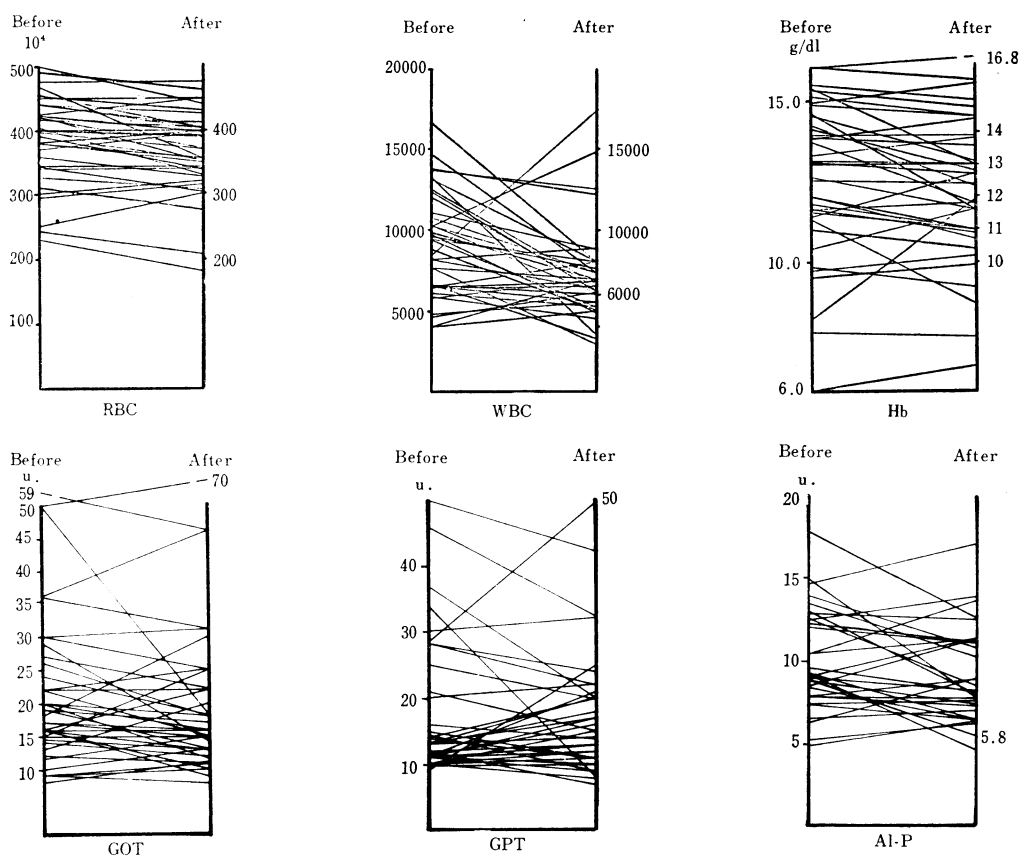
目の尿で投与前と同じ菌が証明されたが、菌数としては  $10^8$ /ml あるいはそれ以下に減少した 6 株を加えると、52 株中 43 株に対し、T-1220 は有効に作用したことになり、T-1220 の細菌学的効果としては、82.7% の有効率が得られた。いっぽう、本剤 7 日間投与でも消失減少をみなかった菌株は、*E. coli* (MIC :  $10^6$ /ml,  $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $10^8$ /ml,  $>200 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), *Ps. aeruginosa* (MIC :  $10^6$ /ml,  $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $10^8$ /ml,  $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), *P. vulgaris* (MIC :  $10^6$ /ml,  $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $10^8$ /ml,  $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) の 3 株であった。ま

た、途中で菌交代を示した症例は 3 例で、最終的に分離された菌株は *E. coli* (MIC :  $10^6$ /ml,  $>200 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $10^8$ /ml,  $>200 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), *P. morganii* (MIC :  $10^6$ /ml,  $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $10^8$ /ml,  $>200 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), *Klebsiella* (MIC :  $10^6$ /ml,  $>200 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $10^8$ /ml,  $>200 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) の 3 株であった。本剤の各尿中分離菌に対する MIC は Table 1 に示したが、MIC と臨床効果が、必ずしも一致をみない症例 (No. 3, 10, 27, 28) もあったが、著効例 (No. 4, 13, 31) とか、無効例 (No. 25, 36) では、ほぼその相関を

Table 4 Correlation between bacteriological effects and injection routes

Route	Dose (g) × Time	Effect				Total
		Eliminated	Decreased	Persisted	Altered	
Drip infusion	3×3			1		1
	2×3	4	1			5
	2×2	7	2	1		10
	1×2	1				1
One shot i. v.	2×3	2				2
	2×2	8		1	2	11
	1×3	1				1
	1×2	4	1	1	1	7
i. m.	1×3	2				2
	1×2	2				2

Fig. 2 Laboratory findings before and after T-1220 treatment



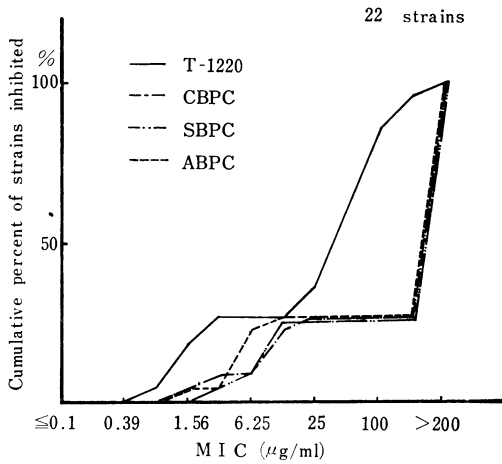
見出し得た。次に T-1220 投与方法と細菌学的効果を検討すると (Table 4), 点滴法, 静注法, あるいは筋注法いずれの方法でも, ほとんどの場合, 尿中分離菌の消失ないし, 減少をみたが, 菌交代をみた 3 例は, いずれも,

one shot 静注法を行なった症例に限られた。

### 5. 副作用

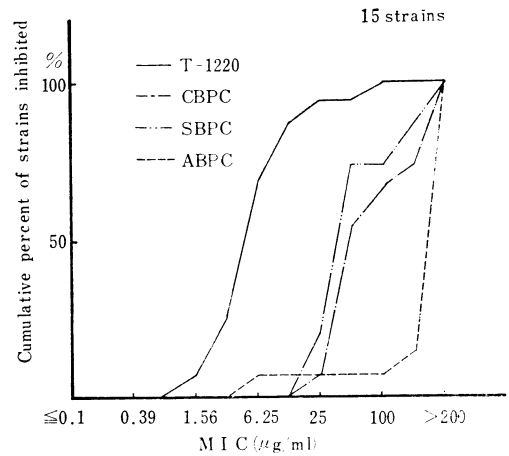
検討の対象となった 40 例では, いずれも重篤なアレルギー反応は認められず, 投与後 2, 3 日頃から, 下痢,

Fig. 3 Sensitivity distribution of *E. coli* to T-1220 and other penicillins



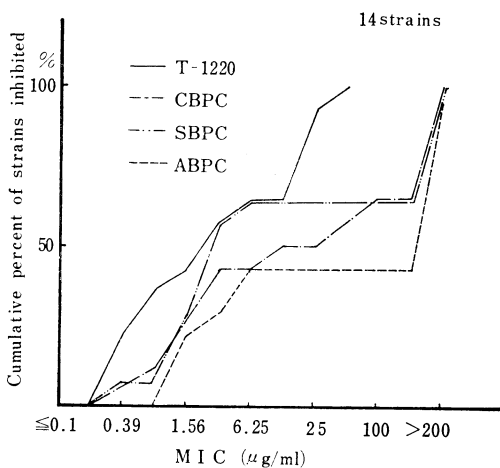
Drug	M I C (μg/ml)												
	<0.1	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200	
T-1220			1	3	2				2	5	5	3	1
CBPC				1	1		3	1					16
SBPC					1	1	4						16
ABPC				1		4	1						16

Fig. 4 Sensitivity distribution of *Ps. aeruginosa* to T-1220 and other penicillins



Drug	M I C (μg/ml)												
	<0.1	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200	
T-1220				1	3	6	3	1					1
CBPC									1	7	2	4	1
SBPC								3	8				2
ABPC						1						13	1

Fig. 5 Sensitivity distribution of *Proteus* to T-1220 and other penicillins



Drug	M I C (μg/ml)											
	<0.1	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
T-1220		3	2	1	2	1		4	1			
CBPC		1	2	2	1		1		1	1		5
SBPC		1		3	4	1						5
ABPC				3	1	2						8

軟便を訴えたものが3例 (No. 1, 15, 27), また, one shot 静注で腹痛を訴え, 投与方法を変更して軽快したものの1例 (No. 4), および食欲不振を訴えたもの2例 (No. 15, 36) を数えたが, いずれも投与中止を要するほどの重篤なものではなく, これらの訴えは, 投与終了と同時に軽快した。また, 全例に T-1220 投与前後の赤血球数, ヘモグロビン値, 白血球数, GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine の測定を行ない検討したが (Fig. 2), 症例 26 で GOT (50→31→70), GPT (28→24→50) に軽度の上昇をみた以外, 顕著な変動はみられなかった。

II. 基礎的研究

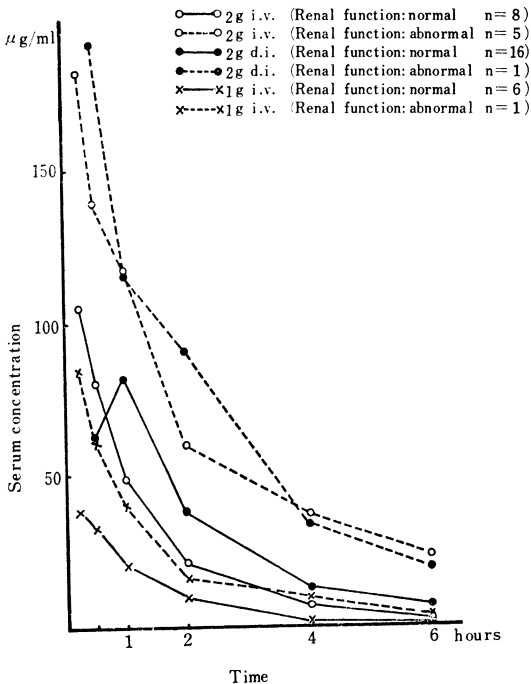
1. 抗菌力

今回, T-1220 投与の対象となった臨床分離菌について, T-1220, CBPC, SBPC, ABPC に対する感受性を, 日本化学療法学会標準法 (pH 7.0 Heart infusion agar 培地使用, 接種菌量  $10^6$  および  $10^8$  cells/ml の1白金耳) に準じ, 最小発育阻止濃度 (MIC) をもって測定した。

そのうち, 分離頻度の高かった *E. coli* (22 株), *Pseudomonas* (15 株), *Proteus* (14 株) に対する T-1220 の MIC を CBPC, SBPC, ABPC のそれと比較した (Fig. 3, 4, 5)。各分離菌に対する各薬剤の MIC 分布パターンは, 全国集計で示された成績<sup>1)</sup>と一致しており, 感受性分布および累積百分率でみても, 各菌に対する T-1220



Fig. 6 Serum levels of T-1220 after 1 or 2g single intravenous and drip infusion, compared with impaired and normal renal function



の抗菌力是他剤に比べすぐれていた。

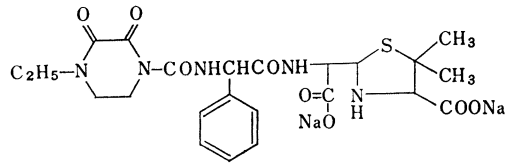
## 2. 吸収および排泄

臨床例における、T-1220の体内動態をさぐる目的で、自験例40例に対し臨床効果を検討するとともに、各症例におけるT-1220の血中濃度と尿中回収率を検討した。

### a) 血中濃度

各症例とも、T-1220初回投与時に投与方法とは関係なく、注射後1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6時間目に採血し、その血清を測定に供した。測定法は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とするカップ法で行ない、標準曲線はヒト血清によって求めた。各症例から得た成績を投与量と投与方法別にまとめ、さらにこれを腎機能の面から正常群と異常群に大別した。腎機能異常群はPSP 15分値が15%以下の症例とし、BUN (21 mg/dl 以上), Cr (2.1 以上) も、参考資料としたが、症例5 (PSP 15分値13.5%) を除いて、全例PSP 15分値は一桁台の症例である。Fig. 6 は各群における平均値をグラフにまとめたもので、実線で示した腎機能正常群では1回投与量の多少によって、その後の血中濃度の推移はほぼ一定した曲線を見たが、2g 静注法と点滴法を比較すると、明らかに後者での血中濃度の持続時間が長かった。いっぽう、点線

Fig. 7 Chemical structure of T-1220 B



で示した腎機能異常群では、いずれの投与方法でも血中濃度が高く、1g 静注で、正常腎2g 静注時に近い値を示した。

### b) 尿中回収率

尿中には生物活性をもつ T-1220 のほかに、 $\beta$ -lactamase により Lactam 環が開環して抗菌力のない T-1220 B (Fig. 7) の存在も無視できない。われわれは T-1220 の尿中回収率を測定するにあたり、Bioassay 法 (前記に同じ) で T-1220 を測定すると同時に、高速液体クロマトグラフィーにより、T-1220 B を測定し、総回収量を求めた。また、その時の T-1220 B 生成率を次式で算出した。

$$\text{T-1220 B 生成率(\%)} = \frac{\text{T-1220 B 量 (mg)}}{\text{総回収量 (mg)}} \times 100$$

なお、高速液体クロマトグラフィーの操作条件は、次の通りである。

Instrument : Shimadzu Dupont 830 Liquid Chromatograph

Column : Zipax SAX (2.1mm $\phi$  × 1m)

Mobile phase : Concave Gradient

2.5 × 10<sup>-5</sup>M NaClO<sub>4</sub> (pH 6.5) →

2.5 × 10<sup>-2</sup>M NaClO<sub>4</sub> (pH 6.5)

Column pressure : 67.5 kg/cm<sup>2</sup>

Flow rate : about 1 ml/min

Detector : UV Photometer at 220 nm

Chart speed : 1 cm/min

自験例全例を測定の対象とし、T-1220 投与期間中、初日、4日目、8日目の3回にわたり、注射後0~6時間までの尿について総回収率を求めた。2g 静注例における測定値を腎機能正常群 (8例) と異常群 (5例) に分けて検定した。T-1220 の総回収率は、各症例間、あるいは同一症例においても、初日、4日目、8日目とややバラツキの大きい測定値を示したが、これらの平均値を、腎機能正常群と異常群とに分けて棒グラフで比較すると (Fig. 8), 明らかに異常群での尿中回収率は低値を示した。

### c) T-1220 B 生成率と臨床的効果

T-1220 2g 静注例のみを集め、臨床的効果が著効ないし有効と判定された群 (9例) と、やや有効ないし無効と判定された群 (4例) の2つに大別し、T-1220 B

Fig. 8 Relation between renal functions and urinary recoveries of T-1220  
2g intravenous

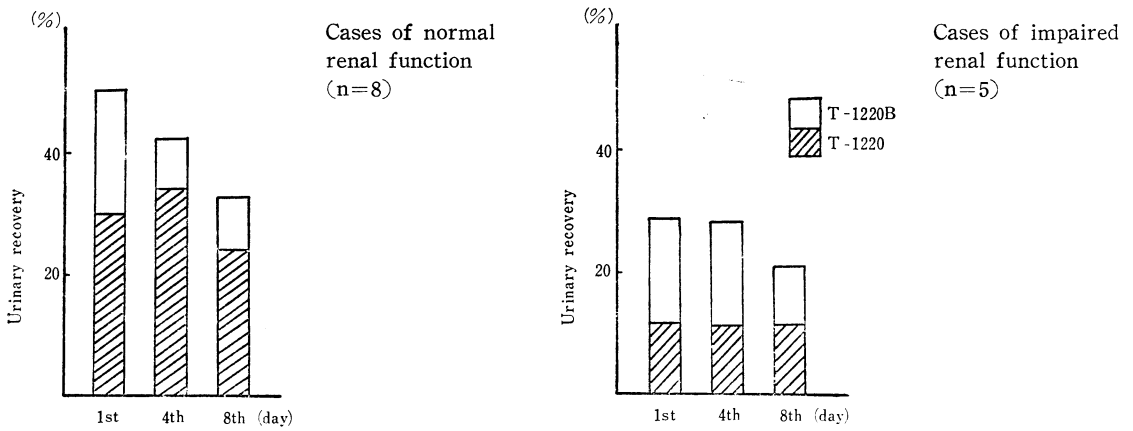


Fig. 9 Relation between clinical effects and urinary recoveries of T-1220  
2g intravenous

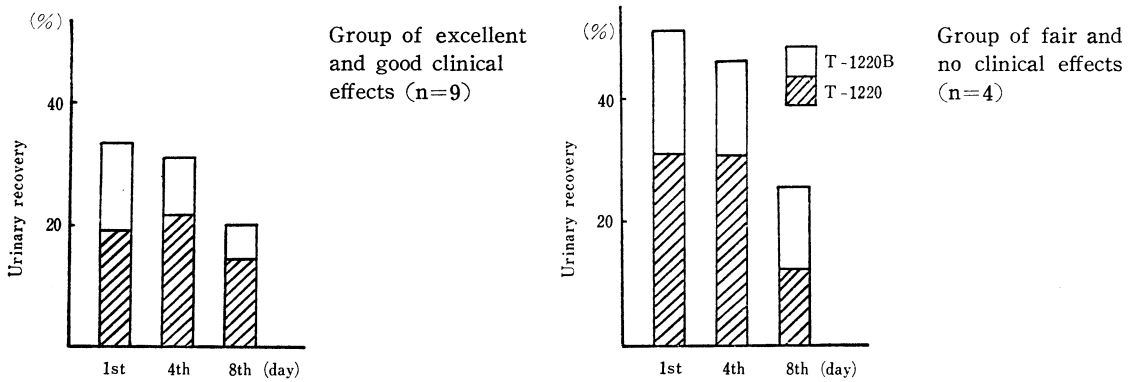
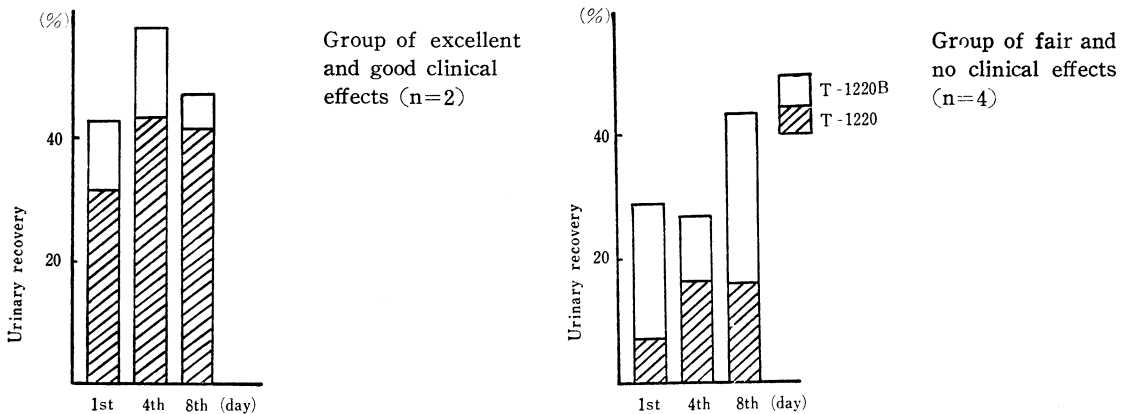


Fig. 10 Relation between clinical effects and urinary recoveries of T-1220  
1g intravenous



生成率を検討した。個々の症例で T-1220 B 生成率の値はかなりちがいがあがるが、その平均値を求め棒グラフで比較すると (Fig. 9), 有効群では初日, 4 日目, 8 日目と治療の経過とともに T-1220 B 生成率の値は減少の傾向をみるのに反し, やや有効, 無効群ではほとんど不変で, 8 日目で見ると T-1220 B は尿中に回収された T-1220 全体の約 50% を占めていた。1 g 静注例では (Fig. 10), よりその相関が強く表現され, やや有効, 無効群では, 投与した T-1220 のほとんどが T-1220 B の形で回収された。

### Ⅲ. 総括ならびに考按

今回, われわれは尿路感染症 28 例, 尿感染を伴った男性性器感染症 12 例, 計 40 症例に T-1220 を用い, うち 28 例に自, 他覚症状の改善をみる事ができた。かなり厳しい判定基準によったが, 臨床的効果としては 70% の有効率を得た。

いっぽう, これを細菌学的立場のみから観察すると, 尿中から分離できた 52 株のうち, T-1220 を 7 日間投与で 43 株が完全消失あるいは  $10^8$ /ml 以下に減少した。すなわち, T-1220 の臨床分離菌に対する細菌学的効果は 82.7% の有効率を示した。このように臨床的効果と細菌学的効果に 12.7% の大差が生じたのは, われわれの採用している効果判定基準が厳しかったからにはほかならない。先に示した効果判定基準の 5 項目は, われわれが上田ら<sup>2)</sup>の基準を modify した日常腎盂腎炎患者の治療判定に採用している基準の一部である。その中でも, CRP はいろいろな疾患で陽性をみる場合があるとされているが<sup>3)</sup>, 細菌性感染症では陽性率が非常に高く, 病変の活動化とともに迅速に出現し, 改善とともに速やかに陰性化をみる点で, 尿路感染症, 性器感染症の診断, 病勢の把握, あるいは投与中の抗生剤の効果判定上, 客観的なデータとして白血球数, その分画, 赤沈値とともにすぐれた資料を提供してくれる。従って, 今回われわれは T-1220 の臨床的効果を判定するにあたり, 主観的な判断を極力避ける目的で, あえてこれらの項目を加えて効果判定を行なった。T-1220 がこれら 5 項目の厳しい条件を乗り越え, また治療の対象となった尿路感染症 28 例のうち 26 例までが基礎疾患をもつ複雑性尿路感染症症例であったにもかかわらず, 28 例中 20 例 (71.4%) の有効率をみたことは今後臨床面においてその効果が充分期待できる抗生剤といえることができる。さらに, これらの症例の中にはカテーテル留置中の症例が 9 例あり, そのうち 5 例に尿中分離菌の消失ないし  $10^8$ /ml 以下の減少をみたことも T-1220 のすぐれた抗菌力を示す資料と考えたい。臨床例から得た尿中分離菌に対する試験管内

での成績は先に述べたが, 臨床面から各菌株に対する本剤の効果をみると, *E. coli* 18 株中 16 株 (88.9%) の陰性率を, *Proteus* 10 株中 8 株 (80%), *Pseudomonas* 8 株中 5 株 (62.5%), *Klebsiella* 4 株中 3 株 (75%) とすぐれた効果がみられ, また少数例ではあるが, *S. marcescens* の 2 株では 2 株とも本剤投与後 4 日目の尿で, すでに培養陰性の結果を得た。次に基礎疾患をもち, 今までにも抗生剤の投与を中止することにより, 必ず尿路感染の再出現を認めた 2 例 (No. 15, 17) を選び T-1220 投与終了後の尿中分離菌出現状況を検討した。症例 15 では, 投与前 *Ps. putida*  $>10^7$ /ml が 3 日間の投与で *E. coli*  $10^8$ /ml, 8 日目終了時では尿培養陰性の形で退院したが, 退院後 7 日目の尿沈渣で短桿菌多数, 14 日目の尿培養で *E. coli*  $>10^7$ /ml が証明された。また症例 17 では, 投与前 *S. marcescens*  $>10^7$ /ml 投与後 4 日目培養陰性, 投与終了時の 8 日目でも尿培養陰性の形で退院したが, 退院後 10 日目頃から尿混濁に気づき, 18 日目の尿培養で再び *S. marcescens* が証明された。この両症例のうち前者では, T-1220 2g を点滴法で 1 日 3 回 7 日間投与したのに対し, 後者では T-1220 2g を 1 日 2 回 7 日間 one shot 静注法で投与した症例であり, この投与方法の違いがあるいは後者において同一菌の出現をみた原因となったのかもしれない。

中沢<sup>1)</sup>は実験的マウス感染症での検討から, 本剤の投与法は 1 回投与よりも何回かに分割投与すると治療効果が高まると述べている。著者らも臨床的にみて, 先の症例といい, またわれわれが行なったいくつかの投与方法の検討で, 2g 静注よりも 2g 点滴の方が明らかに血中濃度の維持時間の長かったこと, また 1 日 2 回静注法で投与した症例で 3 例に菌交代現象をみたことなどから, 複雑性尿路感染症の治療にあたっては, 1 日 2~3 回に分割した点滴静注投与方法が好ましいと考えられる。また, 患者尿中には T-1220 のほかに  $\beta$ -lactamase により分解を受けた T-1220 B が存在し, これを液体クロマトグラフィーを用いて測定しようという試みは極めてユニークな着眼であり, われわれはこれを直接臨床例に応用し, T-1220 B と臨床効果との関連性について鋭意検討中であるが, 今回は先に示したごとく成績の一部の紹介にとどめ, 後日機会を改めて発表の予定である。

### 結 語

1) 尿路感染症 28 例, 男性性器感染症 12 例, 計 40 例に T-1220 を投与し, 28 例に自, 他覚症状の改善をみ, 臨床的効果としては 70% の有効率を得た。

2) 各症例から得た尿中分離菌 52 株のうち, T-1220 7 日間投与で消失ないし  $10^8$ /ml 以下の減少をみたのは

43株で、細菌学的効果としては82.7%の有効率を得た。

3) 臨床的効果と細菌学的効果の間に差のみられたのは、われわれの採用した比較的厳しい判定基準によるところが大きい。

4) 本剤を静注法によって投与した症例の中に、3例の菌交代現象と1例に治療終了後いったん消失していた菌の再出現をみた。

5) T-1220投与中の患者尿の中に $\beta$ -lactamaseによりLactam環の開環したT-1220Bが排泄されることを、高速液体クロマトグラフィーを用いて臨床的に確認した。

6) T-1220B生成率と臨床効果との間にみられる相関々係については、目下検討中であり、今回は一部の紹介にとどめた。

7) 副作用としては、本剤投与中に下痢3例、腹痛1例、食欲不振2例など消化器症状を訴える例をみたが、いずれも投与中止を要するほどの重篤なものではなく、本剤投与前後に行なった血液化学的検査成績からは、

GOT, GPTの軽度の上昇を1例にみたのにとどまった。

稿を終わるにあたり本剤の提供をいただき、研究の機会をお与えいただいた富山化学工業株式会社に感謝するとともに、臨床資料の収集、整理に常にすばらしいチームワークでご協力いただいた富山市民病院1病棟5階看護婦ご一同、また基礎資料の検討に絶大なる御力添えをいただいた富山市民病院研究検査科高柳伊立部長をはじめ職員ご一同、ならびに富山化学総合研究所、理化学研究室の諸氏に心から感謝致します。

#### 文 献

- 1) 第23回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウムI, T-1220抄録集, 1976
- 2) 上田 泰, 北島武之, 大森雅久: 腎盂腎炎。総合臨床18: 2211~2214, 1969
- 3) 鈴木秀郎: 異常値・異常反応の出た時, CRP。臨床検査19: 1408~1411, 1975

## LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF T-1220 IN THE UROLOGICAL FIELD

MASATSUNE HASEGAWA and SHIZUTO KANDA  
Department of Urology, Toyama City Hospital

T-1220 was administered to total 40 cases including 28 cases of urinary tract infections and 12 cases of infection of male genital tract. Among them in 28 cases subjective and objective symptoms were found to be improved and the effective rate was 70% in clinical treatment.

Among 52 strains isolated from urine of each case number of strains which microorganisms disappeared or the number of strains decreased to less than  $10^6$ /ml by the administration of T-1220 for 7 days successively was 43 and the effective rate as bacteriological effectiveness was 82.7%.

The difference between clinical and bacteriological effectiveness may depends on the strict standard of our judgement. Among the cases administered this drug intravenously 3 cases of cross infection and 1 case that the microorganisms disappeared after the treatment reappeared were observed.

It was clinically detected with high speed liquid chromatography that T-1220B having the structure of opened lactam ring by  $\beta$ -lactamase was excreted in urine of the patient administered T-1220. The relationship between the production rate of T-1220B and clinical effectiveness is now under investigation and in this report only a part of them was described.

As side effect such cases complaining of digestive organ symptom as 3 cases of diarrhea, 1 case of abdominal pain and 2 cases of appetite loss were recognized, but they were not so severe as the administration had to stop. The results of hematological and chemical examinations carried out before and after administration of the drug show that slight increase of GOT and GPT was observed in only 1 case.