

複雑な尿路感染症に対する T-1220 の基礎と臨床

三田俊彦・大部 享・伊藤 登

杉本正行・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 石神襄次教授)

T-1220 は、富山化学工業株式会社で開発された β -ラクタム系の新抗生物質で、Fig. 1 のような構造を有している。本剤はグラム陰性、陽性の各種細菌に対して広範囲な抗菌性を有し、特に *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などに強い抗菌性を示すことが知られている。本剤は皮下注、筋注、静注によって速やかに吸収され、その約 60% が尿中へ排泄され、しかも毒性は低く安全性の高い事が確認されている¹⁾。

このような点から本剤の抗生剤としての有用性が示唆されたので、研究会が組織され、今まで基礎的ならびに臨床的研究が全国の研究者によって続けられてきた。私達もその研究会に参加し、その複雑な尿路感染症に対する臨床成績を検討すると同時に、若干の基礎的検討をも行なったので報告する。

I. 基礎的検討

1. 血中濃度

腎機能正常な健康成人 3 例に T-1220 を 1 回 1 g 筋注投与し、血中濃度を測定した。測定方法は薄層カッ法を用い、検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い、血清を標準曲線として測定した。

結果は Table 1, Fig. 2 に示す。

筋注後 30 分で平均 29.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と最高値を示し、1 時間では 25.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2 時間では 15.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 以後急速に減少し 4 時間で 7.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、6 時間でも 2.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を認めた。

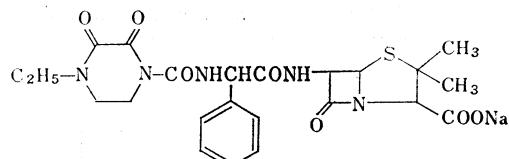
2. 尿中排泄率

尿中排泄率は血中濃度測定と同一の 3 例について測定した。測定方法は血中濃度と同様であるが、1/15 M, pH 7.0 の phosphate buffer を標準曲線として測定し

Table 1 Blood concentration after intramuscular administration of 1 g of T-1220 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

Case	Hour	1/2	1	2	4	6
No. 1		40.4	33.5	20.0	8.4	1.0
No. 2		25.7	23.2	15.5	6.6	2.4
No. 3		23.4	19.3	10.0	8.0	3.2
Average		29.8	25.3	15.2	7.7	2.2

Fig. 1 Chemical structure of T-1220



た。

結果は Table 2, Fig. 3 に示す。

筋注後 2 時間に平均 42.0%, 2 ~ 4 時間に 18.6%, 4 ~ 6 時間に 2.9% で、6 時間に計 63.5% の排泄率を示した。

3. 抗菌力

尿路感染症分離 *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* に対する T-1220 の感受性を化学療法学会標準法にて検討した。

結果は Fig. 4, 5, 6, 7 に示す。

E. coli 100 株に対する T-1220 の MIC は 1.56 ~ \geq 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、また ABPC の MIC も同様に幅

Fig. 2 Blood concentration after intramuscular administration of 1 g of T-1220

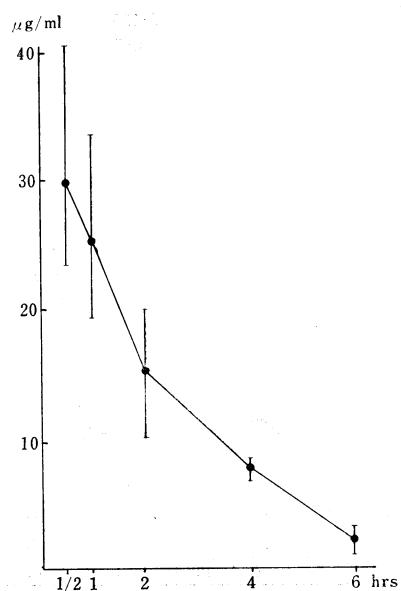


Table 2 Urinary excretion after intramuscular administration of 1g of T-1220 (%)

Case \ Interval hour	0~2	2~4	4~6	0~6
Case				(%)
No. 1	48.4	18.6	2.1	69.1
No. 2	40.7	16.9	3.3	60.9
No. 3	36.9	20.2	3.4	60.5
Average	42.0	18.6	2.9	63.5

Fig. 3 Urinary excretion after intramuscular administration of 1g of T-1220

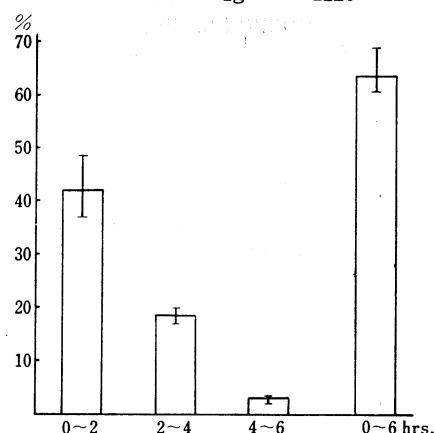


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

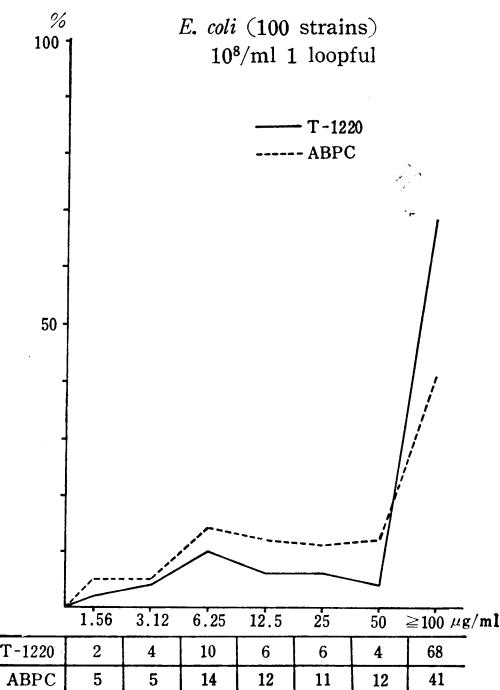


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

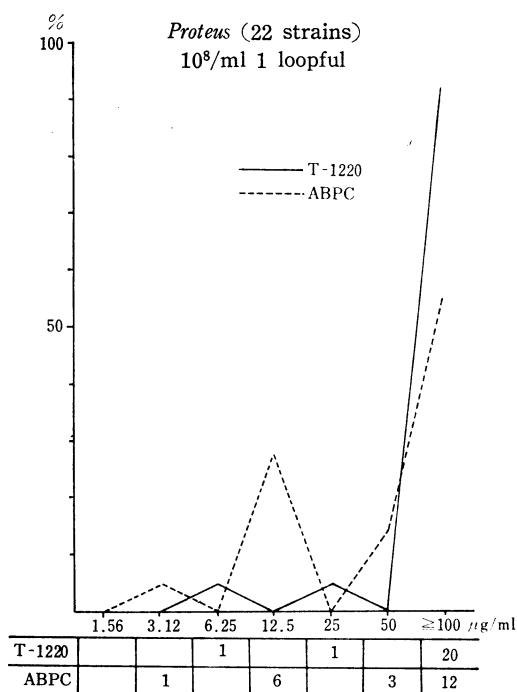


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

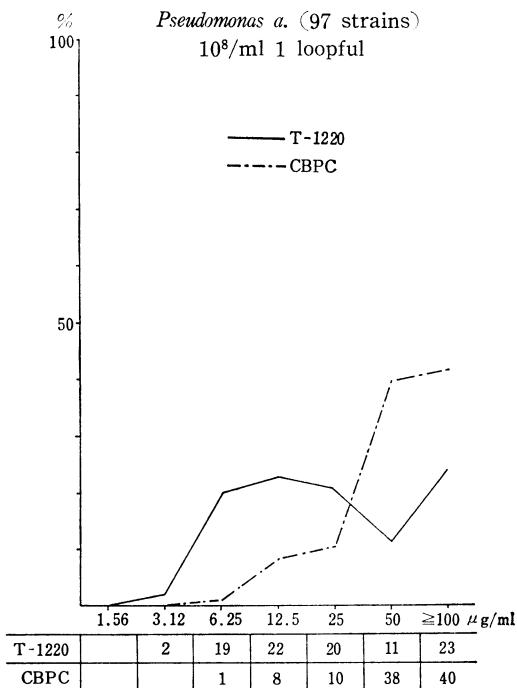
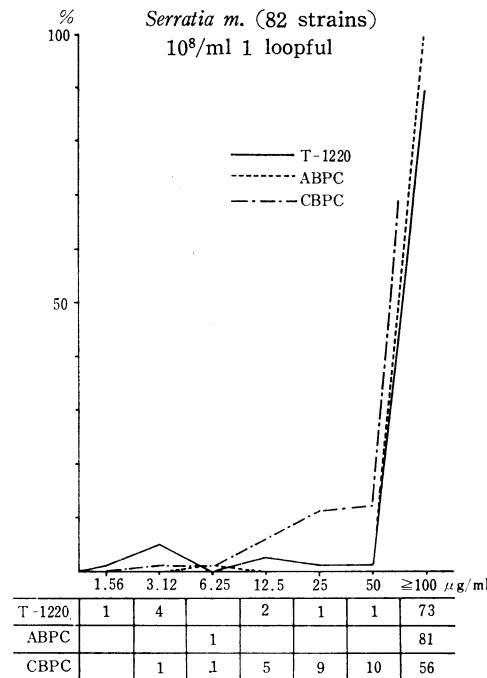


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates



広く分布していた。

Proteus 属 22 株に対する T-1220 の MIC は 6.25~ $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, ABPC のそれは 3.12~ $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布していた。

Pseudomonas a. 97 株に対する T-1220 の MIC は 3.12~ $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, 6.25~ $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ にそのピークを認めた。いっぽう CBPC のそれは 6.25~ $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, 50~ $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ にそのピークを認めた。

Serratia m. 82 株に対する T-1220 の MIC は, 1.56~ $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に, また ABPC のそれは 6.25~ $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に, また CBPC は 3.12~ $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に幅広く分布するが, いずれの薬剤もそのピークは $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ にあった。

II. 臨床的検討

1. 対象患者

昭和 51 年 2 月から昭和 51 年 8 月までに神戸大学医学部附属病院泌尿器科に入院した患者中, 尿路に基礎疾患有する複雑性尿路感染症患者 16 例について検討した。

年齢は 38 歳から 77 歳で男 10 例, 女 6 例であった。

2. 投与方法

1 日 1~6 g を 1~3 回に分割し, 筋注あるいは点滴投与した。筋注 6 例, 点滴 10 例で, 投与日数は 4~9 日で総投与量は 8~42 g であった。

3. 臨床成績

効果判定基準は従来当教室で使用している次のような基準に従った。

著効(+)：自覚症状および他覚的所見とともに消失したもの。

有効(+)：自覚症状あるいは他覚的所見のいずれかに改善を認めたもの。

無効(-)：自覚症状および他覚的所見とともに改善を認めなかったもの。

臨床使用成績は Table 3 に示すように, 16 例中著効 1 例, 有効 7 例, 無効 8 例で, 有効率 50.0% の結果を得た。

次に 2, 3 の症例についてその概要を略述する。

症例 No. 15 は Table 3, Fig. 8 に示すとおり 41 歳, 男, 膀胱腫瘍患者に合併した腎孟腎炎で 40°C からの発熱も本剤 3 g を点滴投与 1 日 2 回で 4 日目から下熱した。投与前検出された尿中 *Enterobacter c.* は 10⁵/ml 以上を示し, 投与後で 10²/ml が認められたが, 尿中白血球の消失がみられたため著効と判定した。投与前後の BUN, ビリルビン値には異常を認めなかったが, GOT, GPT が投与 5 日目におのおの 52, 84 Karmen U と上昇を認め, 以後, 肝庇護剤投与にて正常化した症例である。

症例 No. 9 は Table 3, Fig. 9 に示すとおり, 43 歳, 女, サンゴ状結石術後に併発した腎孟腎炎で, 本剤 0.5 g 朝夕 2 回 4 日間筋注投与するも, 37°C 程度の微熱が残存するため, 1 g 1 日 2 回に增量し, 2.5 日追加し下熱した症例である。尿中白血球の改善は認めたが, 尿中の *E. coli* は投与後も依然として >10⁵/ml 認め, 有効と判定した症例である。GOT, GPT, ビリルビン, BUN などに異常なく, その他副作用は認めなかった。

症例 11 は Table 3, Fig. 10 に示すとおり, 75 歳, 男, 膀胱腫瘍術後の腎孟腎炎で, 本剤 1 回 2 g 1 日 3 回 4.5 日投与したが, 下熱せずまた尿所見の改善もみられず, 無効と判定した症例である。

4. 副作用

16 例に使用し, 全例に肝機能 (GOT, GPT, ALP, ビリルビン), 腎機能 (BUN, 血清クレアチニン, PSP), 末梢血 (RBC, WBC, Hb, Ht), その他 (Na, K, Cl) について検討した。1 例に GOT, GPT の一過性の上昇がみられ, 1 例では投与中に咳嗽がみられたが, 1 日休薬することによりおさまった。すなわち 16 例中 2 例, 12.5% に副作用を認めた。

III. 考 按

尿路感染症における尿中分離菌は時代とともに変遷し, ペニシリン系抗生素が臨床的に広く応用され始めた 1950 年頃から, 従来その半数以上を占めていたグラム陽

Table 3 Clinical

No.	Name	Sex Age	Diagnosis	Causative organism		Dosage			
				B	A	Dose	Times/day	Route	Days
1	K. O.	M 72	Chronic cystitis Post op. prostatic hypertrophy	<i>E. coli</i> <i>Enterobac. c.</i> <i>Klebsiella</i> <i>Strept. f.</i>	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	0.5 g 1 g 2 g	2 2 2	i.m. i.m. i.m.	5 2 2
2	T. T.	M 77	"	<i>Klebsiella</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobac. c.</i>	<i>Klebsiella</i> <i>Klebsiella</i>	1 g 1 g	1 2	d.i. d.i.	4 2.5
3	H. A.	M 70	"	<i>Serratia m.</i>	<i>Serratia m.</i>	1 g	2	d.i.	5
4	I. S.	M 68	Chronic cystitis Post op. prostatic calculus	<i>Pseudo. a.</i>	<i>Enterobac. c.</i>	1 g	2	i.m.	5
5	M. D.	F 65	Chronic pyelonephritis Post op. rt. ureteral calculus	<i>E. coli</i> <i>Prot. rettg.</i>	<i>E. coli</i> <i>Prot. rettg.</i>	1 g	2	i.m.	4
6	Y. H.	F 51	Chronic pyelonephritis Post op. lt. ureteral calculus	<i>Enterobac. c</i>	<i>Klebsiella</i>	1 g	2	d.i.	5
7	T. K.	M 65	Chronic pyelonephritis Post op. total extirpation of vesical tumor and ureterostomy	<i>Strept. f.</i> <i>Citrobac. f.</i> <i>Klebsiella</i> <i>Prot. rettg.</i>	<i>Citrobac.</i> <i>Prot. rettg.</i> <i>Pseudo. a.</i>	1 g	2	i.m.	5
8	K. K.	M 74	Pyelonephritis Post op. vesical tumor	<i>Serratia m.</i>	<i>Serratia m.</i>	1 g	2	d.i.	5
9	S. N.	F 43	Pyelonephritis Post op. rt. coral calculus	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	0.5 g 1 g	2 2	i.m. i.m.	4 2.5
10	S. T.	F 60	Pyelonephritis Post op. lt. pyelolithotomy	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	2 g 3 g	2 2	d.i. d.i.	4 3
11	Y. Y.	M 75	Pyelonephritis Post op. vesical tumor	<i>Serratia m.</i>	—	2 g	3	d.i.	4.5

results of T-1220

Table 3

No.	Name	Sex Age	Diagnosis	Causative organism		Dosage			
				B	A	Dose	Times/day	Route	Days
12	K. A.	M 72	Pyelonephritis Post op. prostatic hypertrophy	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	2 g	2	d. i.	5
13	N. K.	F 42	Pyelonephritis Post op. vesicovaginal fistula	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter</i>	<i>Strept. f.</i> <i>Klebsiella</i>	2 g	2	i. m.	7
14	S. S.	F 38	Pyelonephritis Post op. rt. pyelolithotomy	Unknown	—	2 g	2	d. i.	7.5
15	M. K.	M 41	Pyelonephritis Vesical tumor	<i>Enterobac. c.</i>	<i>Enterobac. c.</i>	3 g	2	d. i.	7
16	H. S.	M 43	Pyelonephritis Post op. rt. pyelolithotomy	<i>Enterobac. c.</i>	<i>Enterobac. c.</i>	3 g	2	d. i.	7

B : Before A : After

Fig. 8 Case No. 15 M.K. 41y. M. Pyelonephritis (Vesical tumor)

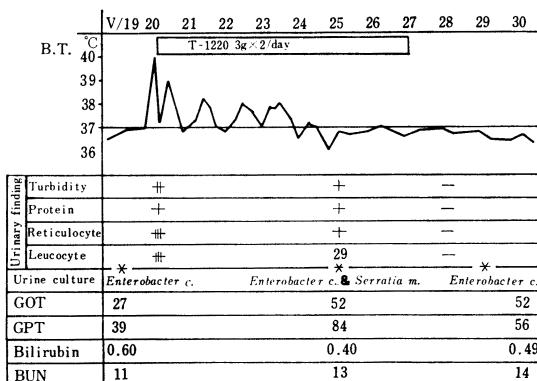
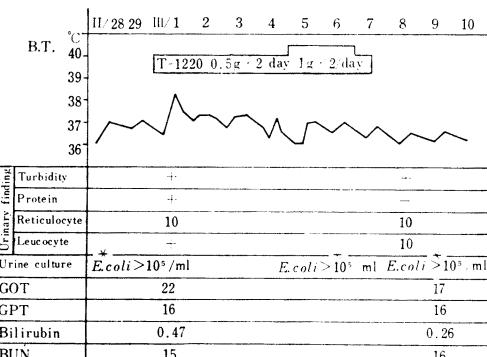


Fig. 9 Case No. 9 S.N. 43y. F. Pyelonephritis (Post op. rt. coral calculus)



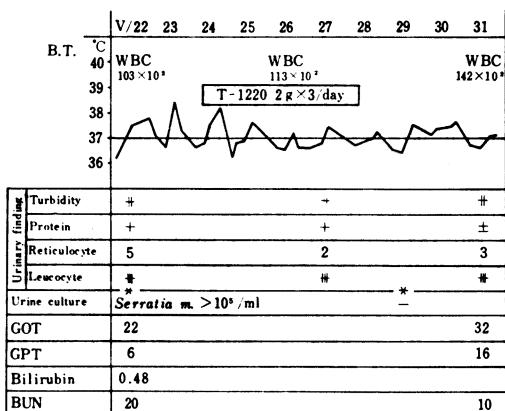
性菌が激減し、これに代って大腸菌を主体とするグラム陰性桿菌が著しく増加している。特に尿路に通過障害を伴ういわゆる複雑性尿路感染症では、従来弱毒菌として取り扱われてきた *Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Proteus* などによる感染が目立っている。これらの感染症に対し CBPC や SBPC が臨床的に用いられ、貢献してきた。しかし、これらの薬剤も未だ満足すべきものではなく、

さらに強い抗菌性薬剤の出現が待ち望まれていた。今回富山化学工業懶綜合研究所で開発された T-1220 は、そのような期待から、低毒性で、より強力な抗菌力を示し、かつ広範囲な抗菌スペクトルを有する β-ラクタム系抗生物質の開発を目指した結果生まれた ABPC 誘導体の一つで、諸氏の報告より、従来の期待をすべて満足させる薬剤とはいえないが、一步前進したものと考えられ

(Continued)

Subjective symptom				Urinary finding						Sensitivity (Disk method)				Effect	Side effects		
Pollakiuria	Miction pain		Sense of residual urine	Turbidity		Reticulo- cyte		Leuco- cyte		AKM	CER	ABPC	CBPC				
	B	A		B	A	B	A	B	A								
+	+	+	±	-	-	+	+	1~2	-	#	30	-	+	-	+	-	
Pyre- xia	Pyre- tolysis											-	-	-			
Catheter						+	+	-	10	#	20	#	-	-	-	-	
Pyre- xia	Pyre- tolysis									#		#	-	#			
Pyre- xia	Pyre- tolysis	-	-	-	-	#	+	2~3	2~3	20~ 30	-				+	Cough	
+	Pyre- xia	Pyre- tolysis	+	-	-	#	-	#	-	#	-	+	-	-	#	GOT↑ GPT↑	
+	Pyre- xia	Pyre- tolysis	-	-	-	-	+	-	7	-	#	10	-	-	-	+	-

Fig. 10 Case No. 11 Y.Y. 75y. M. Pyelonephritis
(Post op. vesical tumor)



る。第 23 回日本化学療法学会東日本支部総会において新薬シンポジウムとして取りあげられ、全国各機関からのデータをとりまとめ、吸収排泄に関しては清水、抗菌力は三橋、また臨床成績については中川、西浦、副作用については深谷らの諸氏によって報告された¹¹。

清水の報告では T-1220 1g 筋注時の血中濃度は標準

液に serum を用いるか buffer を用いるかで多少の差はあるが、そのピークは 30 分後にあり、約 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 前後であった。私達の成績では、30 分後に 29.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とピークを示し、その後 1 時間で 25.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2 時間で 15.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、4 時間で 7.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6 時間でも 2.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と若干高い成績であった。

いっぽう尿中排泄率は本剤 1 g 筋注後 6 時間までに平均 63.5% と清水の集計成績とはほぼ一致した。

次に抗菌力についてであるが尿路感染症分離 *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* について本剤および ABPC, あるいは CBPC と比較検討した。

E. coli については本剤および ABPC ともに 1.56~ \geq 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、そのピークはいずれも \geq 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に認められるが、やや ABPC の方が \geq 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の耐性株は少ないようであった。しかし、三橋の集計成績では本剤の方がすぐれた成績であった。

Proteus 属では 22 株と少数株であるが、本剤では大部分の 20 株が \geq 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に認められたのに対し ABPC では \geq 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に 12 株で、12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に 6 株認められ、全国の集計とやや異なった成績であった。この点は株数が少なかったためかと思われる。

Table 4 Clinical results classified by diagnosis

	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effective ratio (%)
Cystitis	4		1	3	25.0
Pyelonephritis	12	1	6	5	58.3
Total	16	1	7	8	50.0

Table 5 Clinical results classified by causative organism

	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effective ratio (%)
<i>E. coli</i>	3		2	1	66.6
<i>Enterobacter</i>	3	1	2		100
<i>Serratia m.</i>	3		1	2	33.3
<i>Pseudo. a.</i>	1			1	0
Mixed infection	5		1	4	20
ND	1		1		100
Total	16	1	7	8	50.0

Pseudomonas a. 97 株では、本剤は 6.25~25 μg/ml にピークを認め、CBPC のそれと比較して 2~3 管程度すぐれた成績で、全国の集計成績とはほぼ一致した成績であった。

Serratia 82 株では、本剤はその大部分の 73 株が ≥100 μg/ml であったが、ABPC と比較して明らかに本剤の方が感受性を示す数株を認めた。三橋の全国集計より私達の成績はやや悪い結果であった。

臨床成績については西浦の報告では泌尿器科領域における 372 例で著効 112 例、有効 128 例、やや有効 47 例、無効 66 例、不明 19 例で有効率 68% であった。そのうち単純性尿路感染症 54 例では有効率 91%，いっぽう複雑性尿路感染症 250 例では著効 53 例、有効 95 例で有効率 59% であった。

私達の複雑性尿路感染症 16 例では著効 1 例、有効 7 例、無効 8 例で有効率 50.0% で、疾患の特殊性から 16 例中半数の 8 例がカテーテル留置症例であった点から私達の成績が全国集計よりやや下まわったものと思われるが、西浦の報告とほぼ一致した成績であった。

また疾患別では膀胱炎 4 例中有効 1 例、無効 3 例、有効率 25%，また腎孟腎炎 12 例では著効 1 例、有効 6 例、無効 5 例で有効率 58.3% であった (Table 4)。

起炎菌別治療効果では *E. coli* が 3 例中 2 例有効、*Enterobacter* が 3 例中 1 例著効、2 例有効であった。*Serratia* 3 例では有効 1 例、また *Pseudomonas* は 1 例で、菌の消失を認めたが菌交代および白血球の不変などにより無効であった。私達の症例では例数が少ないので西浦の集計

を参考にすると、*E. coli* 93 例で 78%，*Klebsiella* 26 例で 52%，*Pseudomonas* 53 例で 49%，*Serratia* 22 例で 57%，*Proteus* 34 例で 74% の有効率を示し、私達の成績よりかなりすぐれた成績を示していた。これはまた私達の 16 例中 8 例が 1 日 2 g 投与であった点に起因するのではないかと推定される。現に 1 日投与量を 4 g からそれ以上で効果を発揮する感じが認められた。また全国集計でも 1 日 4 g 投与症例が一番多く認められ、1 日 4 g 程度かあるいは難治性ではそれ以上が至適投与量かと考える。

最後に副作用については、深谷の報告では全科で 1,266 例に使用され、47 例 (3.71%)、52 件 (4.11%) でその内訳は皮膚症状 21 件、消化器症状 15 件、その他 16 件となっており、臨床検査値異常例では GOT、GPT 上昇例が 799 例中 7 例、その他 BUN 上昇 2 例などの報告がなされており、私達の症例でも 1 例に GOT、GPT の一過性上昇を示し、一応注意する必要があると思われる。その他咳嗽にて一時休薬した症例以外特に異常は認めなかった。

結語

1) 血中濃度

健康成人 3 例の T-1220 1 g 1 回筋注投与後の血中濃度のピークは 30 分後であり平均 29.8 μg/ml で、6 時間後でも 2.2 μg/ml 認めた。

2) 尿中排泄率

血中濃度と同症例で 1 g 筋注投与後 6 時間までに平均 63.5% の排泄率を得た。

3) 抗菌力

尿路感染症分離 *E. coli* 100 株に対する T-1220 の MIC は 1.56~ $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、そのピークは ABPC 同様 $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に認めた。

Proteus 属 22 株では 20 株が $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ で 6.25 および $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ におのの 1 株認めた。

Pseudomonas a. 97 株では、6.25~ $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ にピークを認め、CBPC より 2~3 管すぐれていた。

Serratia m. 82 株では 1.56~ $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に幅広く分布するが、73 株は $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

4) 臨床使用成績

16 例の複雑性尿路感染症に使用し、著効 1 例、有効 7 例、無効 8 例で有効率 50.0% であった。

5) 副作用

16 例中 1 例に GOT, GPT の一過性上昇を認め、また、1 例に咳嗽を認めた以外特に異常を認めなかった。

文 献

- 1) 第 23 回日本化学会東日本支部総会、新薬シンポジウム I, T-1220 抄録集, 1976

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF T-1220 AGAINST COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

TOSHIHIKO MITA, TOORU OHBE, NOBORU ITO,
MASAYUKI SUGIMOTO and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine
(Chief : Prof. JOJI ISHIGAMI)

1) Blood level

The peak of blood levels in 3 healthy adult volunteers after single muscular injection at the dose of 1 g of T-1220 was observed at 30 min after injection and the average concentration was 29.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, showing 2.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ even at 6 hr after injection.

2) Excretion rate in urine

The average excretion rate within 6 hr after muscular injection in the same cases that the blood levels were measured was 63.5%.

3) Antibacterial activity

The minimal inhibitory concentrations (MIC) of T-1220 against 100 strains of *E. coli* isolated from urinary tract infections were distributed in the range of 1.56– $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ and the peak was $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ as same as in ABPC.

Among 22 strains of *Proteus* group MIC to 20 strains was $\geq 200 \mu\text{g}/\text{ml}$ and MIC in each 1 strain were 6.25 and 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively. The peak of MIC against 97 strains of *Pseudomonas aeruginosa* was distributed in the range of 6.25–25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, showing that the antibacterial activity of T-1220 against *Pseudomonas* was 4–8 times superior to that of CBPC. The peak of MIC against 82 strains of *Serratia marcescens* widely distributed to 1.56– $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ and among them MIC to 73 strains were $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$.

4) Clinical evaluation

The results in 16 cases of complicated urinary tract infections showed that remarkably effective case (excellent) was 1, effective cases (good) 7, ineffective cases 8 and the effective rate was 50.0%.

5) Side effect

In 1 out of 16 cases temporary rise of GOT and GPT was observed and any other abnormality was not observed, except 1 case complaining of cough.