

## 泌尿器科領域における T-1982 の基礎的・臨床的検討

鈴木博雄・町田豊平・小野寺昭一

岸本幸一・塩澤龍子

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

注射用新抗生物質 T-1982 を使用し、臨床分離グラム陰性桿菌 122 株に対する抗菌力を測定するとともに、複雑性尿路感染症患者における本剤の体内動態と臨床効果について検討した。

抗菌力：CMZ, CFX, CEZ, CPZ, CTT を対照薬として T-1982 の MIC を測定した結果、*E. coli*, *K. pneumoniae* は CTT と同等であり、*P. mirabilis* と Indole(+) *Proteus* では、CTT につぐ成績で優れた抗菌力を示した。また、*S. marcescens* に対しては 25  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあり本剤が最も良い抗菌力を示した。*S. faecalis* と *P. aeruginosa* ではすべて 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌であった。

吸収および排泄：腎機能、肝機能が正常な複雑性膀胱炎患者 2 例を対象として、本剤 1g を one shot 静注し、採血を 15 分から 8 時間まで経時的に行ない、同時に採尿も 8 時間まで行なって体内動態の検討を行なった。

血中濃度は注射後 15 分でピークに達し、症例 1 は 132.6  $\mu\text{g/ml}$ 、症例 2 は 85.4  $\mu\text{g/ml}$  という値を示し、血中濃度半減期はそれぞれ 93 分と 135 分であった。尿中に 8 時間までに 84.9% と 84.1% が回収された。

臨床的検討：対象とした疾患は複雑性膀胱炎 7 例、複雑性腎盂腎炎 3 例の計 10 例で、投与方法は本剤 1g を 1 日 1 回と、1g を 1 日 2 回点滴静注で行ない、5 日間投与とした。

UTI 薬効評価基準第 2 版に従った総合臨床効果は、著効 2 例、有効 4 例、無効 4 例で総合有効率 60% であった。主な分離起炎菌に対する細菌学的効果は、*S. marcescens* 4 株中 4 株、*Enterobacter* 3 株中 2 株が除菌され、他のグラム陰性桿菌にも良好な成績であったが、*S. faecalis* と *P. aeruginosa* には無効であった。

副作用は、1 例に S-GOT, S-GPT, Al-P の上昇がみられたが原疾患によるものと考えられた。

T-1982 は、富山化学工業(株)および科研化学(株)で共同開発中の新しい Cephem 系の注射用抗生剤で Fig. 1 に示す構造式を有している。その特長は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有して殺菌的に作用し、各種細菌産生の  $\beta$ -lactamase に対しても強い抵抗性を示すことから、最近泌尿器科領域で問題にされている *Serratia marcescens*, *Enterobacter* などに対しても優れた臨床効果が期待されている<sup>1)</sup>。

今回、われわれは富山化学工業(株)および科研化学(株)よ

り本剤の提供を受け抗菌力の測定と吸収・排泄について基礎的検討を行なうとともに、泌尿器科領域の感染症に本剤を投与し、その臨床効果について検討を行なった。

## I. 基礎的検討

## 1) 抗菌力

対象および実験方法：対象とした菌株は教室保存の臨床分離株 122 株で、その内訳は *Escherichia coli* 9 株、*Klebsiella pneumoniae* 25 株、*Proteus mirabilis* 13 株、Indole(+) *Proteus* 21 株、*Serratia marcescens* 25 株、*Pseudomonas aeruginosa* 19 株、*Streptococcus faecalis* 10 株であった。これらの株に対する T-1982 の MIC を Cefmetazole (CMZ), Cefoxitin (CFX), Cefazolin (CEZ), Cefoperazone (CPZ), Cefotetan (CTT) を対照薬として測定し比較検討した。

MIC の測定は化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に準じ、ミューラー・ヒントン感受性測定用培地に菌量  $10^8$  cells/ml 接種で行なった。

Fig. 1 Chemical structure of T-1982

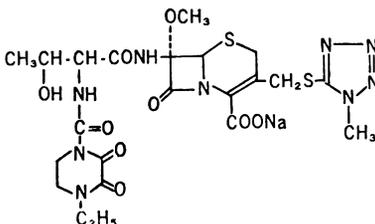


Table 1 Laboratory findings of T-1982 in patients (1g i. v.)

Case No.	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\times 10^2$ )	Plat. ( $\times 10^4$ )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (BLU)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	389	12.6	37.0	88	28.7	13	13	1.8	17.0	1.0
2	418	12.0	37.0	98	27.1	22	23	9.0	15.5	0.9

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli*  $10^6$  cells/ml (9 strains)

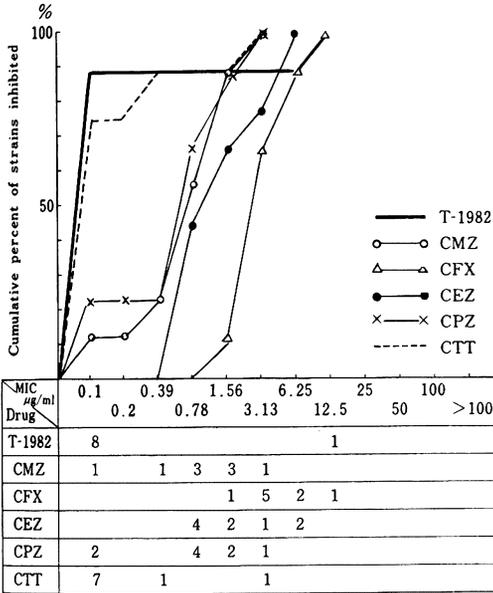


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae*  $10^6$  cells/ml (25 strains)

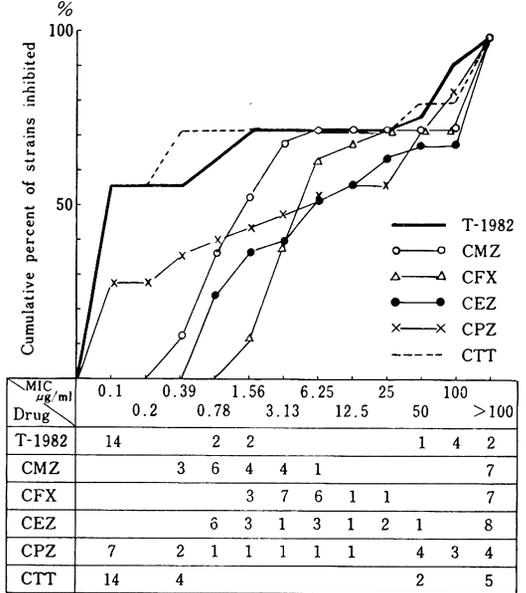


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis*  $10^6$  cells/ml (13 strains)

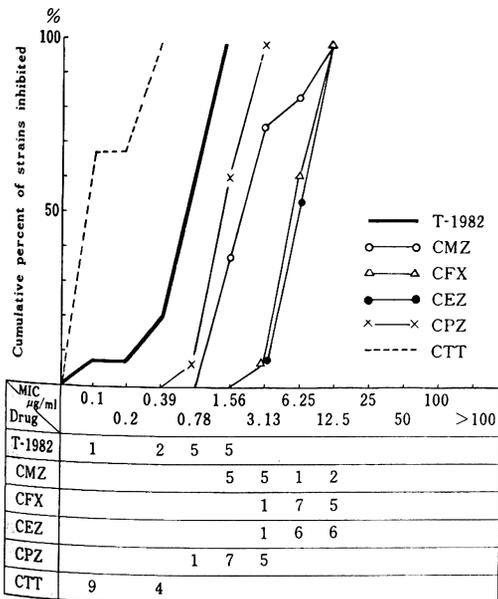


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates Indole(+) *Proteus*  $10^6$  cells/ml (21 strains)

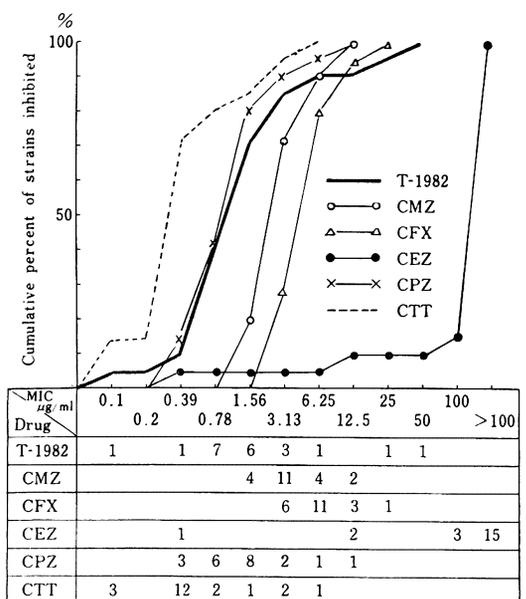


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 10<sup>6</sup> cells/ml (25 strains)

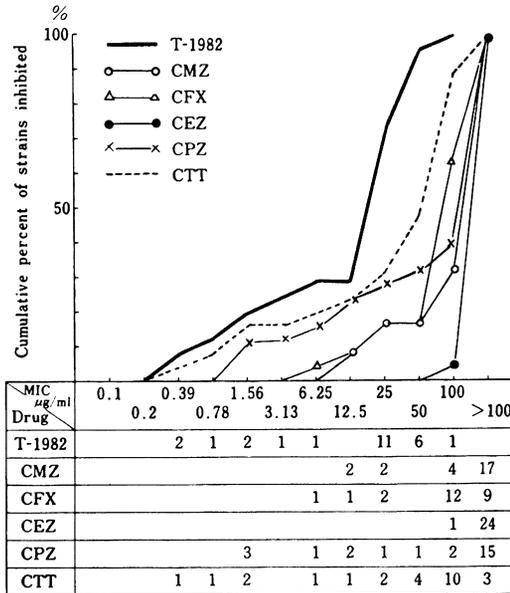
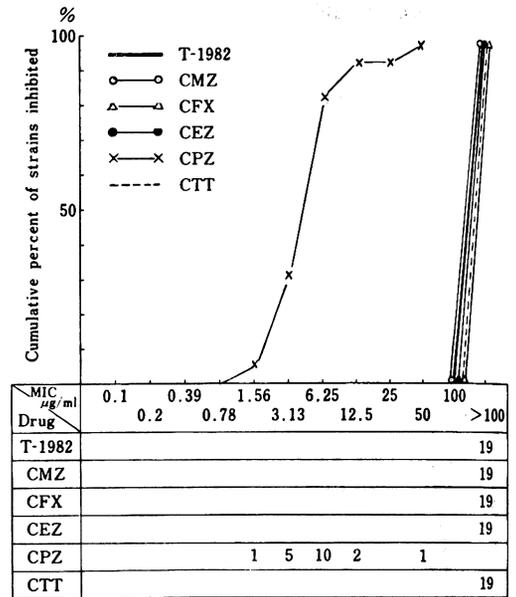


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 10<sup>6</sup> cells/ml (19 strains)



2) 吸収および排泄

対象および実験方法：Table 1に示すように腎機能、肝機能が正常な年齢67歳および73歳の男性の複雑性膀胱炎患者2名を対象として、本剤1gをone shot 静注し、15分から8時間後までの血中濃度を測定した。同時に1時間から8時間後まで採尿し尿中濃度を測定した。また尿量から尿中排泄量を測定し、各時間毎の尿中回収率を求めた。

T-1982の濃度測定は、*K. pneumoniae* ATCC 10031を検定菌とした bioassay によった。

II. 臨床的検討

対象および投与方法：対象は慈恵医大泌尿器科入院患者で複雑性尿路感染症10例である。その年齢分布は42歳から73歳までで、女性1例、男性9例であった。疾患の内訳は、慢性複雑性腎盂腎炎3例、慢性複雑性膀胱炎7例であり、その基礎疾患は、腎結石3例、腎癌1例、膀胱腫瘍2例、膀胱頸部硬化症、前立腺肥大症、前立腺癌、尿道狭窄各1例であった。

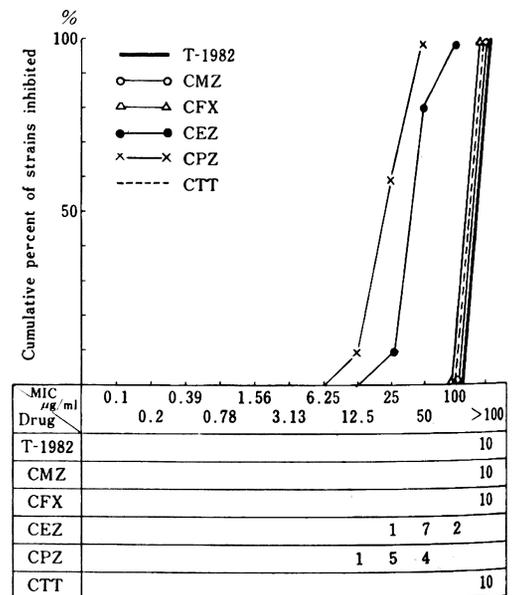
投与方法は、1日1g 1回点滴静注5日間の9例と、1回1gを1日2回点滴静注1例で、点滴静注時間は2時間とした。

効果判定：効果の判定は、UTI薬効評価基準第2版に従った。

III. 基礎的検討成績

1) 抗菌力

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. faecalis* 10<sup>6</sup> cells/ml (10 strains)



得られたMIC分布をFig. 2からFig. 8に示す。*E. coli*では対照とした6薬剤すべてが12.5 µg/ml以下で感受性菌であるが、本剤のピークは0.1 µg/mlと低い値を示しCTTとはほぼ同様で、他剤より3管から5管程度優れていた。また、*K. pneumoniae*では本剤に対して50 µg/ml

Table 2 Serum levels of T-1982 in patients (1g i. v.)

Case	Time	Hours						
		1/4	1/2	1	2	4	6	8
1		132.6	121.2	112.2	58.5	22.8	12.4	4.2*
2		85.4	79.6	71.6	45.2	31.2	11.0	9.2

\* $\mu\text{g/ml}$

Table 3 Urinary excretion of T-1982 in patients (1g i. v.)

Case	Time	Hours				
		0-1	1-2	2-4	4-6	6-8
1		5,130 (51.3)	1,692 (63.3)	1,464 (76.4)	876 (82.4)	300* (84.9)**
2		2,880 (31.6)	4,232 (67.6)	1,412 (76.1)	1,100 (82.7)	496 (84.1)

\* $\mu\text{g/ml}$

\*\*Cumulative recovery rate : %

Fig. 9 Serum levels of T-1982 in patients (1g, i. v.)

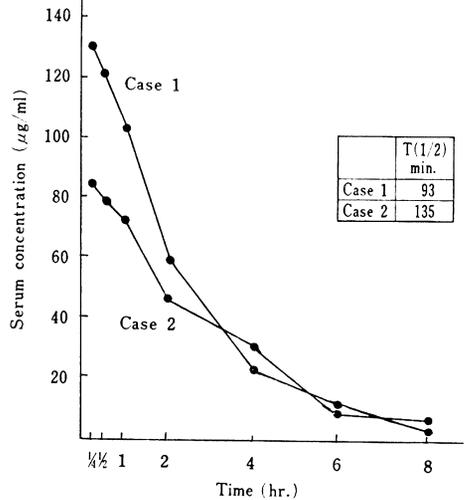
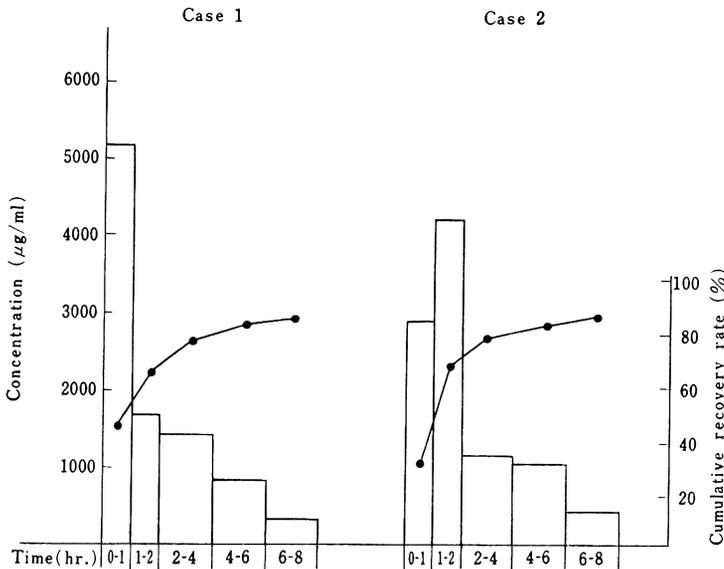


Fig. 10 Urinary excretion of T-1982 in patients (1g, i. v.)



ml 以上の耐性菌もみられるが、ピークは  $0.1 \mu\text{g/ml}$  で CTT と同様他剤より 3 管から 6 管程度優れていた。

*P. mirabilis* では CTT につぐ成績で本剤のピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$  にあり、Indole(+) *Proteus* は  $0.78 \mu\text{g/ml}$  にピークがあり CPZ と同等の抗菌力であった。

*S. marcescens* では本剤のピークは  $25 \mu\text{g/ml}$  である

が、他の 5 剤に比し最も良い成績であった。

*S. faecalis* と *P. aeruginosa* に対してはすべて  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性値を示した。

2) 吸収および排泄

血中濃度は、Table 2 と Fig. 9 に示すように投与後 15 分にピークがあり  $132.6 \mu\text{g/ml}$  と  $85.4 \mu\text{g/ml}$  で 8 時間

Table 4 Clinical result of T-1982 in complicated urinary tract infection

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Dosage			Bacteriuria*	Pyuria*	Clinical efficacy	Side effect
				g × times	Route	Duration (days)				
1	43 M	C. C. C. Renal tumor	G-1	1.0 × 1	d. i.	5	<i>E. cloacae</i> 10 <sup>7</sup> —	+ +	Moderate	—
2	72 M	C. C. C. BPH	G-5	1.0 × 2	d. i.	5	<i>P. morganii</i> 10 <sup>7</sup> <i>Citrobacter</i> 10 <sup>8</sup> —	## —	Excellent	—
3	61 F	C. C. P. Renal calculus	G-3	1.0 × 1	d. i.	5	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>5</sup> <i>S. faecalis</i> < 10 <sup>8</sup>	## ##	Moderate	—
4	64 M	C. C. C. BNS	G-5	1.0 × 1	d. i.	5	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>6</sup> <i>S. faecalis</i> 10 <sup>6</sup> <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>6</sup> <i>S. faecalis</i> 10 <sup>8</sup>	## ±	Poor	—
5	73 M	C. C. C. Prostatic cancer	G-2	1.0 × 1	d. i.	5	<i>S. marcescens</i> 10 <sup>5</sup> —	± —	Excellent	—
6	66 M	C. C. C. Vesical tumor	G-4	1.0 × 1	d. i.	5	<i>S. marcescens</i> 10 <sup>5</sup> —	## ##	Moderate	—
7	61 M	C. C. C. Urethral stricture	G-5	1.0 × 1	d. i.	5	<i>E. cloacae</i> 10 <sup>8</sup> <i>S. marcescens</i> 10 <sup>7</sup> <i>E. cloacae</i> 10 <sup>5</sup>	## ##	Poor	—
8	72 M	C. C. C. Vesical tumor	G-4	1.0 × 1	d. i.	5	<i>E. cloacae</i> 10 <sup>7</sup> —	## +	Moderate	—
9	65 M	C. C. P. Renal calculus	G-6	1.0 × 1	d. i.	5	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> <i>S. faecalis</i> 10 <sup>4</sup> <i>S. faecalis</i> 10 <sup>4</sup>	++ +	Poor	—
10	42 M	C. C. P. Renal calculus	G-1	1.0 × 1	d. i.	5	<i>S. marcescens</i> 10 <sup>7</sup> <i>S. faecalis</i> 10 <sup>7</sup>	## ##	Poor	—

\* Before treatment

\* After treatment

Table 5 Overall clinical efficacy of T-1982 in complicated UTI

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2	1	3	6 (60%)
Decreased				
Replaced			1	1 (10%)
Unchanged		1	2	3 (30%)
Efficacy on pyuria	2 (20%)	2 (20%)	6 (60%)	Case total 10
Excellent	2 (20%)		Overall effectiveness rate 6/10 (60%)	
Moderate	4 (40%)			
Poor (or Failed)	4 (40%)			

Table 6 Overall clinical efficacy of T-1982 classified by type of infection

UTI group		No. of cases (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	2 (20.0%)		1	1	50 %
	2 nd group (Post prostatectomy)	1 (10.0%)	1			100 %
	3 rd group (Upper UTI)	1 (10.0%)		1		100 %
	4 th group (Lower UTI)	2 (20.0%)		2		100 %
	Sub total	6 (60.0%)	1	4	1	83 %
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	3 (30.0%)	1		2	33.3%
	6 th group (No catheter indwelt)	1 (10.0%)			1	0 %
	Sub total	4 (40.0%)	1		3	25.0%
Total		10 (100 %)	2	4	4	60.0%

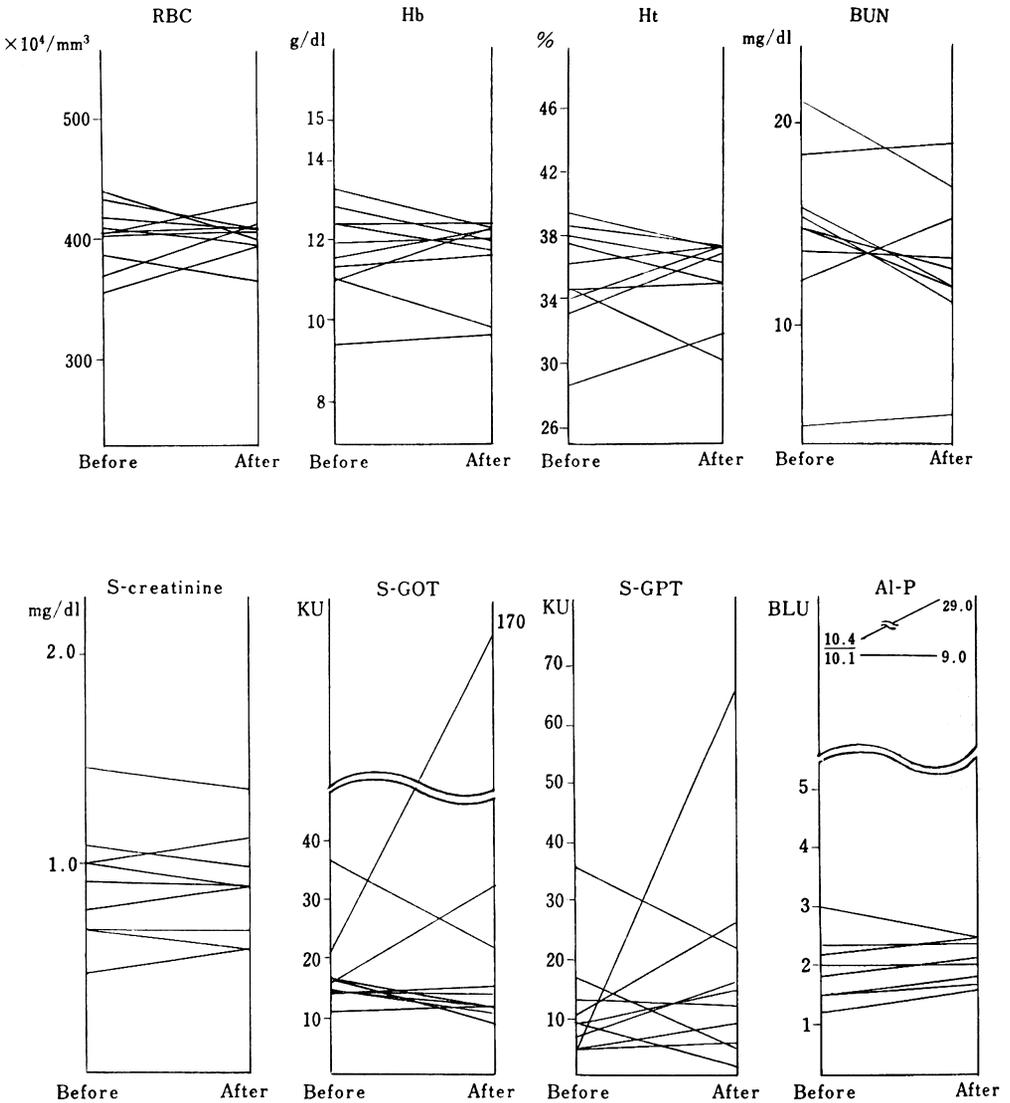
Table 7 Bacteriological result (14 strains)

Organism	Number of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Effective rate
<i>S. marcescens</i>	4	4			4/4
<i>E. cloacae</i>	3	2		1	2/3
<i>E. coli</i>	1	1			1/1
<i>P. morganii</i>	1	1			1/1
<i>Citrobacter</i>	1	1			1/1
<i>P. mirabilis</i>	1	1			1/1
<i>S. faecalis</i>	2			2	0/2
<i>P. aeruginosa</i>	1			1	0/1
Total (%)	14	10 (71.4%)		4 (28.6%)	10/14 (71.4%)

Table 8 The correlation between clinical effects and MICs of organism before treatment on T-1982

Case	Organism		MIC ( $\times 10^6$ )				Clinical effect
	before treatment	after treatment	T-1982	CEZ	CMZ	ABPC	
1	<i>E. cloacae</i>	—	100	>400	>400	>400	Moderate
2	<i>P. morganii</i>	—	50	200	>200	—	Excellent
3	<i>P. mirabilis</i>	—	1.56	6.25	12.5	—	Moderate
4	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	50 >400	>400 12.5	>400 400	>400 0.78	Poor
5	<i>S. marcescens</i>	—	1.56	>400	50	>400	Excellent
6	<i>S. marcescens</i>	—	50	>400	200	>400	Moderate
7	<i>E. cloacae</i>	<i>E. cloacae</i>	200	>400	>400	>400	Poor
9	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	— <i>S. faecalis</i>	0.1 >400	50 25	0.78 400	>400 0.78	Poor
10	<i>S. marcescens</i>	<i>S. faecalis</i>	3.13	>400	25	>400	Poor

Fig. 11 Laboratory data before and after administration of T-1982



後に  $4.2 \mu\text{g/ml}$  と  $9.2 \mu\text{g/ml}$  になり,  $T_{1/2}$  は 93 分と 135 分であった。

尿中回収率は, Table 3, Fig. 10 に示すように 2 時間までに 63.3% と 67.6% が, 8 時間までに 84.9% と 84.1% が排泄された。

#### IV. 臨床的検討成績

臨床成績: 慢性複雑性腎盂腎炎 3 例と慢性複雑性膀胱炎 7 例に対する臨床成績を Table 4 に, 総合臨床効果を Table 5 に示した。

膿尿が正常化したもの 2 例, 改善 2 例, 細菌尿が陰性化したもの 6 例, 菌交代 1 例で著効 2 例, 有効 4 例, 総

含有効率 60% であった。

グループ別の臨床効果は, Single infection 群では, 腎嚢留置の 1 例だけが無効で有効率 83.3% であった。Mixed infection 群では 4 例中 1 例が著効で有効率 25% であった (Table 6)。

細菌学的効果: 今回の治験で分離された細菌は Table 7 に示すように 8 種 14 株であった。S. marcescens の 4 株中 4 株, E. cloacae 3 株中 2 株が陰性化し, E. coli, Proteus morgani, Citrobacter, P. mirabilis の, それぞれ 1 株はすべて陰性化した。S. faecalis 2 株, P. aeruginosa 1 株に対しては無効であった。

分離起炎菌の MIC : 今回の治験で各症例より分離された起炎菌の MIC を CEZ, CMZ, ABPC を対照薬として測定し, その結果を Table 8 に示した。

症例 9 の *E. coli* の MIC は CEZ 50  $\mu\text{g/ml}$ , ABPC >400  $\mu\text{g/ml}$  と耐性値を示したが, T-1982 では 0.1  $\mu\text{g/ml}$  の感受性であった。症例 3 の *P. mirabilis* では T-1982 の MIC は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であり, 症例 2 の *P.morganii* は 50  $\mu\text{g/ml}$  とともに治療により陰性化した。*S. marcescens* は, 4 株中 3 株について MIC を測定した。その結果は CEZ と ABPC に対して 400  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌であったが, T-1982 の MIC は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  から 50  $\mu\text{g/ml}$  で, 臨床では 1 例が *S. faecalis* に菌交代し他はすべて消失した。

MIC の高い *E. cloacae* では, 3 株中 2 株の MIC を測定した。その 2 株は, 対照とした 3 剤に対してはいずれも 400  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌で T-1982 でも 200  $\mu\text{g/ml}$  と 100  $\mu\text{g/ml}$  の MIC 値を示したが, 治療により症例 1 の 100  $\mu\text{g/ml}$  の株が陰性化した。

*P. aeruginosa* は対照薬剤に 400  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性値を示し, T-1982 には 50  $\mu\text{g/ml}$  で臨床的には無効であった。また, *S. faecalis* は 2 例で分離され, T-1982 の MIC は 400  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性値を示し, 臨床的には 1 例は減少, 1 例は無効であり, 他に菌交代で分離されたものが 1 例あった。

副作用 : 使用後に末梢血液検査, 腎機能, 肝機能を調べた結果を Fig. 11 に示し, 臨床検査値に与える影響について検討した。症例 1 で S-GOT, S-GPT, AI-P 値の上昇を認めた。本例は, 腎癌の肝転移例で, 本剤投与前から S-GOT, S-GPT, AI-P 値の上昇があり, 肝庇護剤の使用により S-GOT, S-GPT 値が正常化し肝庇護剤の投与を中止していた症例で, 検査値の上昇は臨床経過よりみて原疾患の肝転移のための肝機能障害と考えられた。

その他, 自他覚的に特に異常は認められなかった。

## V. 考 察

新しい Cephem 系注射用抗生剤である T-1982 は, 各種細菌産生の  $\beta$ -lactamase に安定で, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有している。とくに *Enterobacter*, *S. marcescens*, *P.roteus*, *Bacteroides* などに対しては従来の Cephem 系薬剤に比べてさらに強い抗菌力を示し, *in vitro* より *in vivo* の効果が優れているという特長がある<sup>2)</sup>。今回われわれが行なった教室保存の臨床分離株 122 株に対する抗菌力の測定では, *E. coli*, *P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus* で対照とした CTT と同等あるいはそれにつぐ好成績であり, とくに *S. marcescens* に対しては最も良い成

績であり, 臨床効果が期待される。しかし, *S. faecalis* と *P. aeruginosa* に対しては試験管内抗菌力が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上で臨床効果もあまり期待できないように思われた。

本剤は筋注または静注によって投与量に比例した体液内濃度が得られるが, また各種組織への移行も良好である。そして大部分が未変化のまま尿中および胆汁中に高濃度で排泄される<sup>2)</sup>。われわれが行なった体内動態の検討例は 2 例であったが, 血中濃度は 15 分値にピークとなり, 132.6  $\mu\text{g/ml}$  と 85.4  $\mu\text{g/ml}$  に達し, 他の 14 施設平均 161.1  $\pm$  6.6  $\mu\text{g/ml}$ <sup>2)</sup> に比べると低く測定された。この 2 例は, 一般の腎機能, 肝機能検査では正常であったが, 66 歳と 73 歳の高齢者であった。しかし尿中排泄量は, 2 時間までの回収率は 63.3% と 67.6% と差異は認められず<sup>2)</sup>, 8 時間までに約 80% が排泄され, 尿中濃度が高いことから尿路感染症ではその効果が期待される。

以上の基礎的な成績より, 現在尿路感染症で問題となっている *S. marcescens*<sup>3)</sup> や *Enterobacter* などの多くの抗生剤に高度耐性値を示す株に対してもかなりの臨床効果が期待されよう。

臨床的検討として, 泌尿器科領域における慢性複雑性尿路感染症 10 例に本剤を 1 日 1 g を 1 回または 2 回点滴静注 5 日間投与して臨床効果を観察した。UTI 薬効評価基準による総合有効率は 60% で慢性複雑性尿路感染症としては期待どおりの結果であった。症例数が 10 例と少ないが, 検討した症例は, 基礎的疾患, 起炎菌にかたよりがなく有効率は他施設と大きな差はないと思われる。また膿尿に対する有効率は 40% と低かったが, 細菌尿に対しては陰性化 6 例, 菌交代 1 例で有効率 70% と優れていた。投与方法に関しては 1 日 1 g 1 回点滴静注でも十分臨床効果が認められたが, 1 日 1 g 2 回点滴静注では膿尿も正常化しており, 1 日 2 回投与によりさらに臨床効果は上昇することが予想される。

細菌学的効果は, *S. marcescens* 4 株中 4 株, *E. cloacae* 3 株中 2 株が消失した。それら起炎菌株の MIC 値は, *S. marcescens* では 1.56  $\mu\text{g/ml}$  から 50  $\mu\text{g/ml}$  で *E. cloacae* では 100  $\mu\text{g/ml}$  であった。このように MIC 値からすれば耐性菌である *S. marcescens* (50  $\mu\text{g/ml}$ ) と *E. cloacae* (100  $\mu\text{g/ml}$ ) が消失したことは, *in vivo* の効果が *in vitro* における効果より優れていることを示すものであろう。

副作用では, 臨床検査値において S-GOT, S-GPT, AI-P の上昇が 1 例のみみられた。しかし本剤は腎癌の肝転移による肝機能障害があり, 肝庇護剤で正常化していた症例で本剤投与後の検査値の上昇はその後の臨床経過から原疾患によるものと考えている。しかし, 肝疾患を

有する症例には注意して本剤を投与することが必要であろう。副作用は全例にみとめられなかった。T-1982の泌尿器科領域における基礎的、臨床的検討を行なったが、今後期待し得る薬剤と考えられた。

文 献

1) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シ

ンボジウム I, T-1982抄録集, 1981

- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29(1):76~79, 1981
- 3) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一, 寺元 完, 高坂 哲: セラチアによる尿路感染症の統計的観察。第27回日本化学療法学会総会抄録集, 1979

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES  
ON T-1982 IN THE FIELD OF UROLOGY

HIROO SUZUKI, TOYOHEI MACHIDA, SHOICHI ONODERA

KOICHI KISHIMOTO and RYUKO SHIOZAWA

Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

T-1982, a new injectable cephamycin antibiotic, was studied for its antibacterial activity against 124 clinical isolates of gram-negative bacilli. The pharmacokinetics and clinical effect were also investigated in patients with complicated urinary tract infections.

Antibacterial activity: The MICs of T-1982 were determined in comparison with CMZ, CFX, CEZ, CPZ and CTT. T-1982 was active against *E. coli* and *K. pneumoniae* equally to CTT and second to CTT against *P. mirabilis* and indole (+) *Proteus*. Against *S. marcescens*, T-1982 was the most active with the peak MIC of 25 µg/ml. All strains of *S. faecalis* and *P. aeruginosa* were resistant to T-1982 with the MIC of more than 100 µg/ml.

Absorption and excretion: The pharmacokinetic studies were made in 2 complicated cystitis with normal renal and hepatic functions. Serial blood sampling and urine collection were carried out from 15 minutes to 8 hours following i.v. one shot injection of 1 g. The peak serum levels were 132.6 µg/ml for case 1 and 85.4 µg/ml for case 2 at 15 minutes after injection. The serum half lives were 93 minutes and 135 minutes, respectively. Respectively 84.9% and 84.1% of the dose were recovered into urine within 8 hours.

Clinical evaluation: A total of 10 cases comprising 7 with complicated cystitis and 3 with complicated pyelonephritis were treated with 1 g of T-1982 once or twice a day by i.v. drip infusion for 5 days. The overall clinical efficacy was excellent in 2 cases, moderate in 4 cases and poor in 4 cases, as evaluated according to the 2nd edition of the criteria by the UTI committee. Thus, the effectiveness rate was 60%.

Bacteriologically, all 4 strains of *S. marcescens* and 2 of 3 strains of *Enterobacter* were eliminated. The results were good against other gram-negative bacilli but poor against *S. faecalis* and *P. aeruginosa*. In laboratory findings, elevations of S-GOT, S-GPT and Al-P, probably due to the underlying disease, were noted in 1 case. Side effects were not observed in any cases.