

泌尿器科領域における T-1982 の基礎的・臨床的検討

岡田敬司・河村信夫・大越正秋・村上泰秀

木下英親・川嶋敏文・白水 幹

東海大学医学部泌尿器科学教室

T-1982 は新しい Cephamicin 系抗菌薬である。本剤を使用し、教室保存臨床分離株 331 株に対して日本化学療法学会標準法により MIC を 10^6 個/ml 接種で測定した。比較薬剤として LMOX, CPZ, CMZ, CEZ を使用した結果, *E. coli* では LMOX, CPZ と同等, *Proteus sp.* では LMOX より 1~2 管劣るものの CMZ, CEZ より良く, *K. pneumoniae* では本剤が最も良く, *S. marcescens* では LMOX と同等, *E. cloacae*, *C. freundii* では LMOX に次いで感受性を示した。しかし, *S. epidermidis*, *S. faecalis* ではほとんどの菌株が $25 \mu\text{g/ml}$ 以上でなければ発育阻止されなかった。

つぎに 4 名の健康成人に対して本剤と CMZ をおのおの 0.5 g, 1 g クロスオーバー法で 1 時間点滴を実施し, 血中および尿中濃度を測定した。

いずれの場合も dose response を認め, 血中半減時間は本剤で約 1.5 時間, CMZ で約 1 時間であった。血中濃度のピーク値は両剤ともほぼ同じで, 投与開始 1 時間で 0.5 g 投与の場合本剤で 39.3, CMZ で $32.5 \mu\text{g/ml}$, 1 g の場合おのおの 85.9, $82.6 \mu\text{g/ml}$ であった。12 時間までの尿中回収率は, 本剤で 70~75%, CMZ で 95~99% であった。

臨床例は慢性複雑性尿路感染症 8 例に使用したが, UTI 薬効評価基準によって判定すると 7 例中 5 例 71.4% の有効率で, 比較的良好な成績であった。副作用は 8 例全例に認められなかった。以上のことから本剤は尿路感染症治療に使用しうるものと考えられた。

T-1982 は Fig. 1 のような構造式を有する分子量 649.63

の新しい Cephem 系抗生物質である。Cephem 系の中でも Cephamicin の系統に入るもので, β -lactamase に安定であり, 従来の Cephem 系薬剤にくらべ, *Enterobacter*, *S. marcescens*, *Proteus* などに, より強い抗菌力を示すとされており, *in vitro* より *in vivo* の効果が優れていることも大きな一つの特徴とされている²⁾。

今回本剤を使用する機会を得たので基礎的ならびに臨床的検討成績をここに報告する。

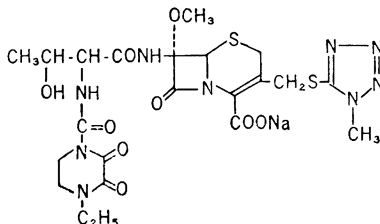
I. 基礎的検討

1) 抗菌力

当教室保存の臨床分離株について, 接種菌量 10^6 個/ml で, BBL の Müller-Hinton 寒天培地を使用して日本化学療法学会標準法²⁾により MIC の測定を行なった。対象菌株は *E. coli* 121 株, Indole(-)*Proteus* 20 株, Indole(+)*Proteus* 20 株, *K. pneumoniae* 40 株, *S. marcescens* 40 株, *E. cloacae* 20 株, *C. freundii* 20 株, *S. epidermidis* 20 株, *S. faecalis* 30 株の計 331 株である。また使用薬剤は本剤

Fig. 1 Chemical structure of T-1982

Chemical structure :



Chemical name : Sodium 7 β -[(2R, 3S)-2-(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-3-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate

Molecular formula : $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_9\text{NaO}_9\text{S}_2$

Molecular weight : 649.628

のはかに LMOX, CPZ, CMZ, CEZ の計 5 剤である。

2) 吸収排泄試験

若い健康成人男子 4 名に対して本剤 0.5 g, 1 g と CMZ 0.5 g, 1 g をおのおの 5% glucose 水溶液 250 ml に溶解し, クロスオーバー法で 1 時間で点滴静注した。

血中濃度の測定は点滴開始直前, 点滴開始後 30 分, 1 時間 (点滴終了時), 1 時間 15 分, 1 時間 30 分, 2, 3, 4, 6, 8 時間であり, 尿中濃度の測定は投与直前, 点滴開始後 2, 4, 6, 8, 12 時間後に行ない, 尿中回収率を計算した。

血中・尿中濃度の測定は, *K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とする薄層カップ法によって行ない, 血清の場合, 希釈には Consera (日水) を使用し, 尿の希釈には pH 7.0 の 1/15M PBS を使用した。また血清中濃度測定用の標準液の希釈にも Consera (日水) を用いた。

II. 臨床的検討

本剤を慢性複雑性尿路感染症患者 8 名に投与した。投与量は 1 回 0.5~1 g で, 5% glucose 250 ml に溶解したものを 1 時間で朝夕 2 回, 5 日間点滴静注した。ただし, 1 名は生食 20 ml に溶解したものを朝夕 5 日間静注した。

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinically isolated indole (-) *Proteus*
Inoculum size : 10⁶ cells/ml

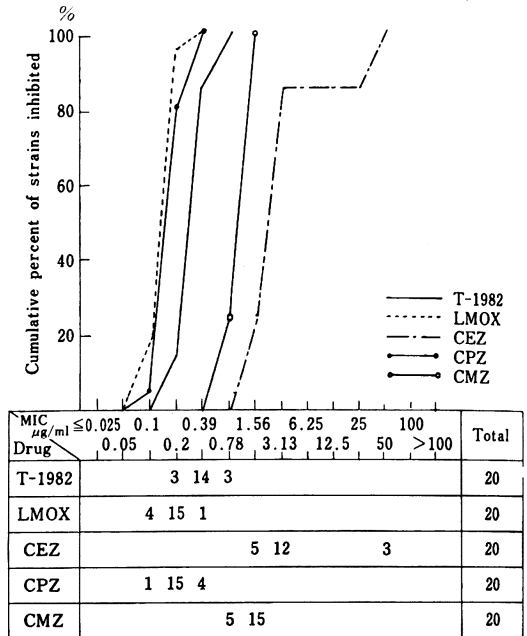


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. coli*
Inoculum size : 10⁶ cells/ml

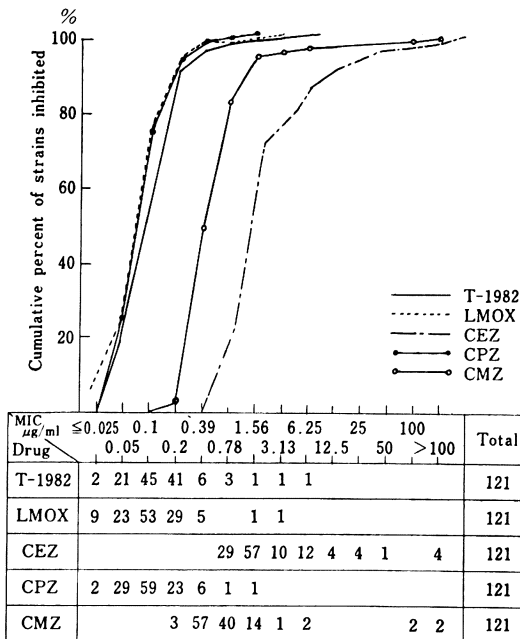


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinically isolated indole (+) *Proteus*
Inoculum size : 10⁶ cells/ml

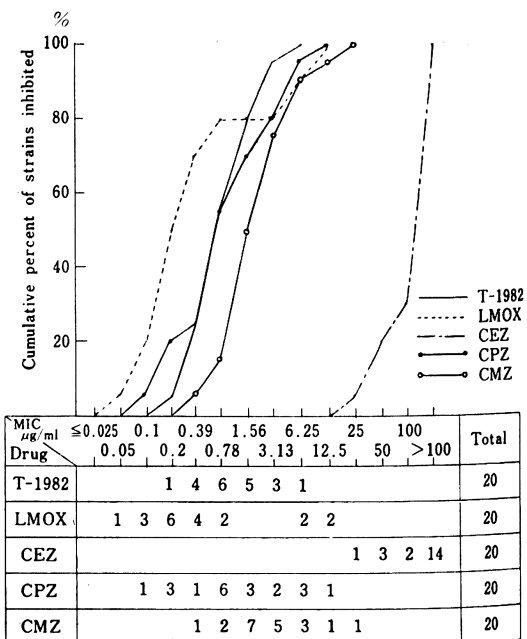


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae*
Inoculum size : 10⁸ cells/ml

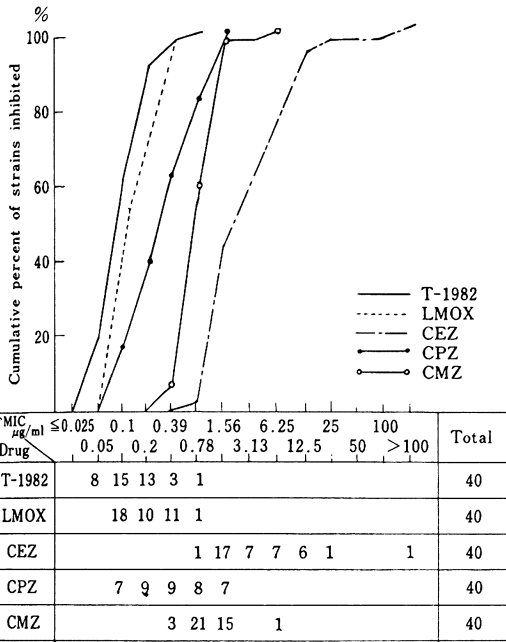


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinically isolated *Enterobacter cloacae*
Inoculum size : 10⁸ cells/ml

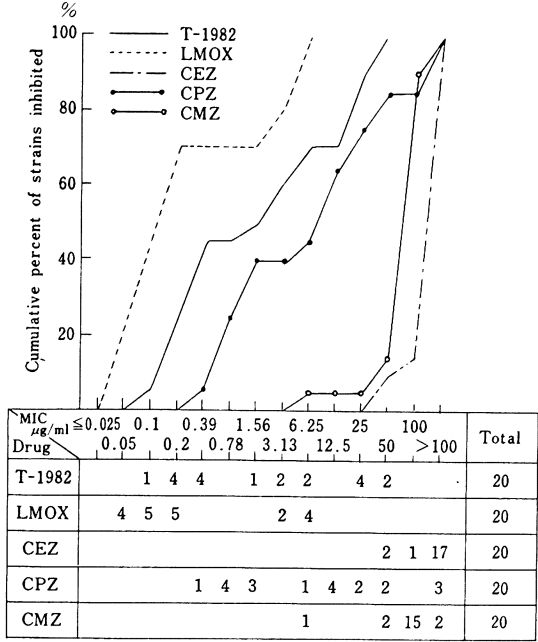


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinically isolated *Serratia marcescens*
Inoculum size : 10⁸ cells/ml

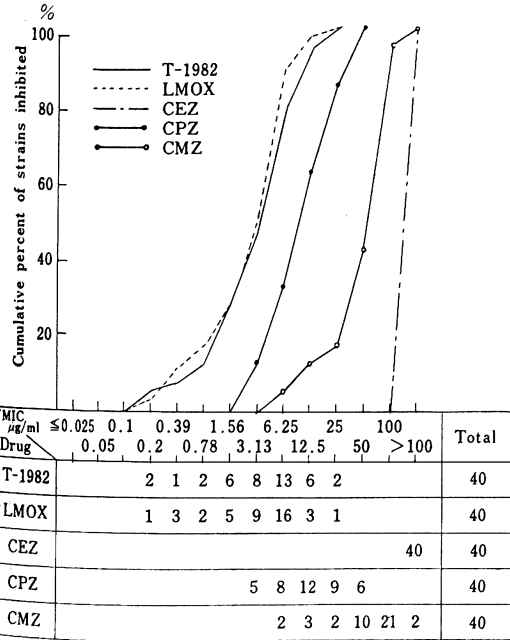


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinically isolated *Citrobacter freundii*
Inoculum size : 10⁸ cells/ml

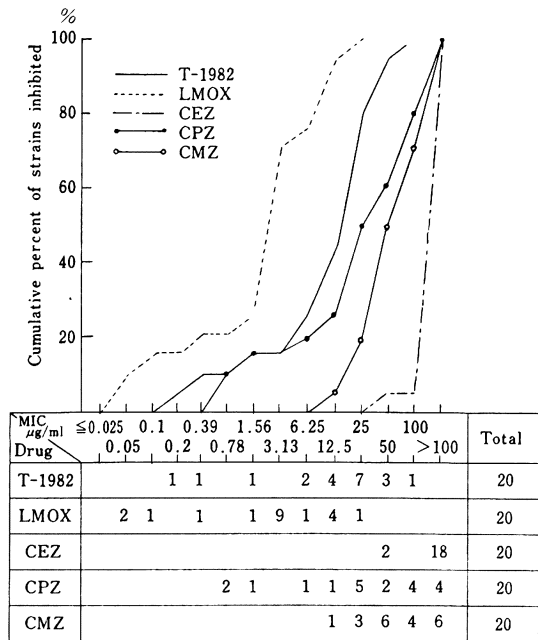


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinically isolated *Staphylococcus epidermidis*
Inoculum size : 10^6 cells/ml

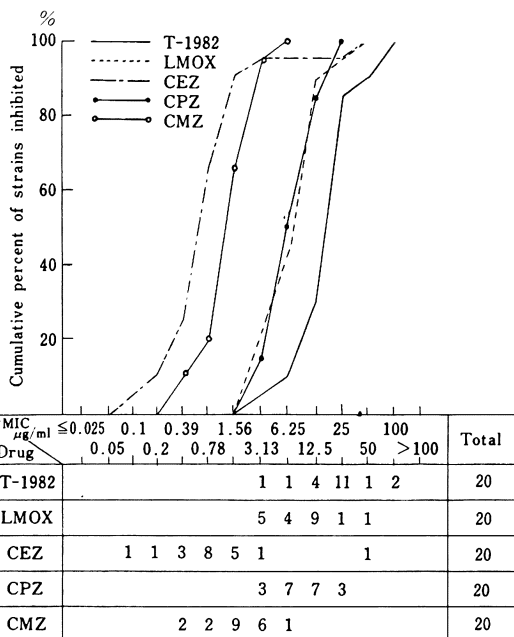


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinically isolated *Streptococcus faecalis*
Inoculum size : 10^6 cells/ml

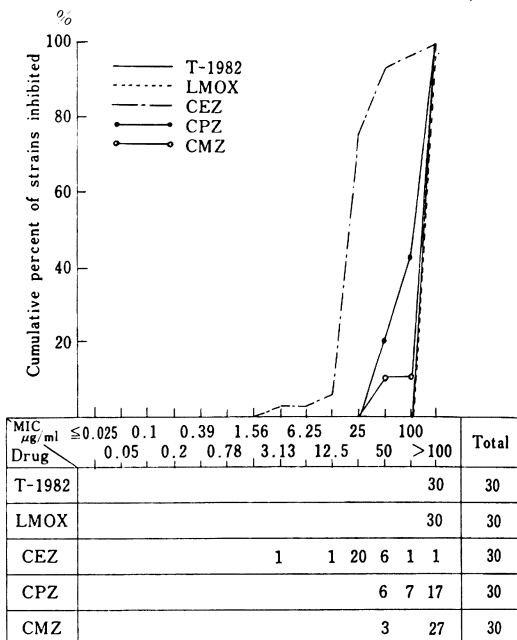


Table 1 Serum levels of healthy volunteers

Body weight A : 55kg B : 57kg C : 70kg D : 75kg ($\mu\text{g/ml}$)

Method	Volunteer code	Time (hrs.)									
		Before	0.5	1	1.25	1.5	2	3	4	6	8
T-1982 0.5 g d. i. v.	A	0	24.4	52.2	40.6	31.8	21.9	12.6	8.8	2.4	0.9
	B	0	17.8	46.0	30.2	26.0	16.5	10.0	6.6	2.9	1.0
	C	0	18.8	24.9	22.1	20.6	10.4	8.4	6.4	2.8	0.9
	D	0	14.8	34.0	27.1	22.5	17.1	11.6	7.4	3.8	1.7
CMZ 0.5 g d. i. v.	A	0	30.2	38.6	27.4	18.8	13.2	5.5	3.2	0.7	—
	B	0	25.0	33.2	26.0	18.4	11.2	4.7	2.4	0	—
	C	0	19.8	28.0	20.6	15.2	13.6	5.2	3.1	0	—
	D	0	19.8	30.2	22.6	18.4	12.4	6.9	4.2	1.4	—
T-1982 1g d. i. v.	A	0	79.0	75.2	56.0	55.3	40.0	23.4	14.2	6.0	2.4
	B	0	52.8	74.9	56.5	46.4	38.4	21.8	11.4	4.8	2.0
	C	0	44.7	97.6	48.5	40.8	37.4	20.6	15.0	6.2	3.2
	D	0	57.8	96.0	77.4	46.6	40.9	22.1	15.0	6.8	3.7
CMZ 1g d. i. v.	A	0	68.0	85.2	60.8	40.6	29.4	13.4	7.4	1.7	—
	B	0	66.4	80.5	62.4	44.2	21.1	12.2	5.3	1.5	—
	C	0	62.8	86.5	59.1	44.4	26.8	14.6	7.6	2.2	—
	D	0	39.8	78.0	52.0	45.2	30.4	13.9	8.2	3.0	—

Table 2 Pharmacokinetic parameters of T-1982 and CMZ

Drug	V(L)	$K_{12}(\text{hr}^{-1})$	$K_{21}(\text{hr}^{-1})$	$K_{18}(\text{hr}^{-1})$	$\alpha(\text{hr}^{-1})$	$\beta(\text{hr}^{-1})$	T _{1/2} (min.)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
T-1982 0.5 g	7.73	3.40	5.78	0.78	9.49	0.475	94.9	82.6
CMZ 0.5 g	5.84	2.25	2.75	1.47	5.77	0.703	57.7	58.0
T-1982 1g	4.68	2.13	1.73	1.14	4.58	0.433	96.0	185.4
CMZ 1g	2.70	8.86	3.88	2.65	14.70	0.698	59.6	139.7

Table 3 Urinary concentration and recovery rate of T-1982 and CMZ

($\mu\text{g/ml}$)

Method	Volunteer code	Time (hrs.)					Mean	Cumulative recovery	
		Before	~2	~4	~6	~8			~12
T-1982 0.5 g d. i. v.	A	0	3,800 (38.0%)	935 (19.6%)	600 (8.4%)	63 (3.3%)	70 (2.0%)	1,093.6 (14.26%)	(71.3%)
	B	0	1,180 (46.0%)	236 (19.8%)	82.8 (6.8%)	89 (3.3%)	10.4 (1.1%)	319.6 (15.40%)	(77.0%)
	C	0	2,360 (47.4%)	672 (17.5%)	213 (6.2%)	157 (3.0%)	46 (2.0%)	689.6 (15.22%)	(76.1%)
	D	0	1,030 (47.4%)	625 (20.0%)	274 (6.6%)	180 (3.4%)	32.5 (1.6%)	428.3 (15.80%)	(79.0%)
	Mean		2,092.5 (44.70%)	617 (19.23%)	292.5 (7.00%)	122.3 (3.25%)	39.7 (1.68%)		
CMZ 0.5 g d. i. v.	A	0	4,282 (68.2%)	538 (19.3%)	238 (5.7%)	33.5 (1.3%)	18.2 (0.7%)	1,021.9 (19.04%)	(95.2%)
	B	0	620 (65.1%)	332 (19.6%)	138 (5.2%)	41 (1.6%)	8 (0.7%)	227.8 (18.44%)	(92.2%)
	C	0	2,384 (66.8%)	611 (19.6%)	147 (5.6%)	18.2 (1.6%)	8.8 (0.4%)	633.8 (18.80%)	(94.0%)
	D	0	1,170 (58.5%)	654 (21.6%)	371 (7.4%)	164 (3.6%)	43 (2.8%)	480.4 (18.78%)	(93.9%)
	Mean		2,114 (64.65%)	533.8 (20.03%)	223.5 (5.98%)	64.2 (2.03%)	19.5 (1.15%)		
T-1982 1 g d. i. v.	A	0	2,840 (45.4%)	748 (18.3%)	215 (7.1%)	182 (2.9%)	19.6 (1.5%)	800.9 (15.04%)	(75.2%)
	B	0	1,585 (45.2%)	860 (19.8%)	234 (6.8%)	46 (2.4%)	23.2 (1.2%)	549.6 (15.08%)	(75.4%)
	C	0	5,600 (42.0%)	3,300 (19.8%)	902 (7.2%)	272 (3.1%)	47.5 (1.5%)	2,024.3 (14.72%)	(73.6%)
	D	0	4,940 (42.0%)	2,120 (19.1%)	305 (6.4%)	298 (2.7%)	100 (2.0%)	1,552.6 (14.44%)	(72.2%)
	Mean		3,741.3 (43.65%)	1,757 (19.25%)	414 (6.88%)	199.5 (2.78%)	47.6 (1.55%)		
CMZ 1 g d. i. v.	A	0	3,720 (65.1%)	1,188 (25.0%)	139 (5.7%)	190 (2.0%)	32.8 (2.2%)	1,054.0 (20.00%)	(100.0%)
	B	0	6,180 (68.0%)	1,382 (25.6%)	352 (5.1%)	116 (1.6%)	11 (0.7%)	1,608.2 (20.20%)	(101.0%)
	C	0	8,410 (63.1%)	2,620 (22.3%)	1,090 (9.3%)	148 (2.4%)	10.8 (0.4%)	2,455.8 (19.50%)	(97.5%)
	D	0	5,640 (56.4%)	3,420 (29.1%)	1,120 (9.5%)	408 (3.7%)	96.3 (2.4%)	2,136.9 (20.22%)	(101.1%)
	Mean		5,987.5 (63.15%)	2,152.5 (25.50%)	675.3 (7.40%)	215.5 (2.43%)	37.7 (1.43%)		

Table 4 Urine volume (ml) and drug recovery (mg)

*Urine volume (drug recovery)

Method	Volunteer code	Time (hrs.)						Total
		~2	~4	~6	~8	~12		
T-1982 0.5 g d. i. v.	A	* 50(190.00)	105(98.18)	70(42.00)	265(16.70)	140(9.80)	356.68	
	B	195(230.10)	420(99.12)	410(33.95)	185(16.47)	525(5.46)	385.00	
	C	100(236.00)	130(87.36)	145(30.89)	95(14.92)	215(9.89)	369.17	
	D	230(236.90)	160(100.00)	120(32.88)	95(17.10)	240(7.80)	393.17	
	Mean	223.23	96.17	34.93	16.30	8.24	378.87	
CMZ 0.5 g d. i. v.	A	80(342.56)	180(96.84)	120(28.56)	195(6.53)	185(3.37)	477.86	
	B	525(325.50)	295(97.94)	190(26.22)	190(7.79)	420(3.36)	460.81	
	C	140(333.76)	160(97.76)	190(27.93)	430(7.83)	240(2.11)	469.39	
	D	250(292.50)	165(107.91)	100(37.10)	110(18.04)	320(13.76) ?	469.31	
	Mean	323.58	100.11	29.95	10.05	5.65	469.34	
T-1982 1 g d. i. v.	A	160(454.40)	245(183.26)	330(70.95)	160(29.12)	740(14.50)	752.23	
	B	285(451.73)	230(197.80)	290(67.86)	510(23.46)	510(11.83)	752.68	
	C	75(420.00)	60(198.00)	80(72.16)	115(31.28)	310(14.73)	736.17	
	D	85(419.90)	90(190.80)	210(64.05)	90(26.82)	195(19.50)	721.07	
	Mean	436.51	192.47	68.76	27.67	15.14	740.55	
CMZ 1 g d. i. v.	A	175(651.00)	210(249.48)	410(56.99)	105(19.95)	660(21.65)	999.07	
	B	110(679.80)	185(255.67)	145(51.04)	135(15.66)	590(6.49)	1,008.66	
	C	75(630.75)	85(222.70)	85(92.65)	160(23.68)	335(3.62)	973.40	
	D	100(564.00)	85(290.70)	85(95.20)	90(36.72)	250(24.08)	1,010.70	
	Mean	631.39	254.64	73.97	24.00	13.96	997.96	

Fig. 11 Serum levels of T-1982 and CMZ

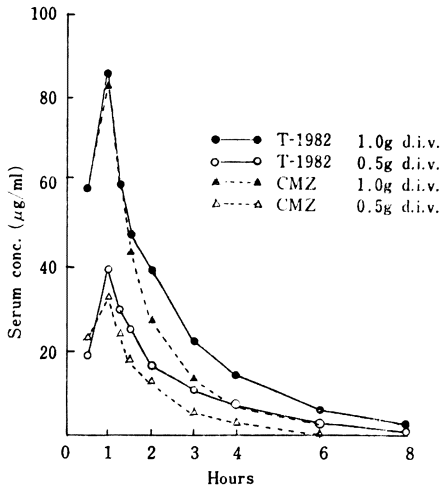


Fig. 12 Urinary concentration and cumulative recovery

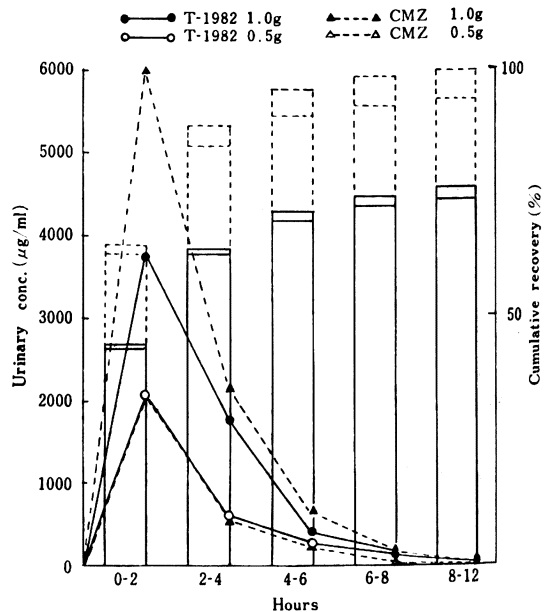


Table 5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with T-1982

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment			Pyuria	Bacteriuria	Evaluation	Side effects
						Route	Dose (g × day)	Duration (days)				
1	31	M	C. C. P. R. Ureteral calculi	—	G-3	D. I.	1 × 2	5	$\frac{10-50}{<1}$	<i>E. coli</i> 10 ⁶ —	Excellent	—
2	84	M	C. C. C. B. T.	+	G-5	D. I.	0.5 × 2	5	$\frac{10-15}{10-15}$	<i>S. faecalis</i> 10 ⁸ Fungus 10 ⁸ <i>S. epidermidis</i> 10 ⁸ <i>S. faecalis</i> 10 ⁸ Fungus 10 ⁸	N. E.	—
3	82	M	C. C. C. Prostatic ca.	+	G-5	I. V.	0.5 × 2	5	$\frac{>100}{5-10}$	<i>C. freundii</i> 10 ⁶ <i>P. morgani</i> 10 ⁶ <i>S. faecalis</i> 10 ⁶ <i>S. faecalis</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	Poor	—
4	46	F	C. C. P. V. U. R.	—	G-3	D. I.	0.5 × 2	5	$\frac{10-30}{5-10}$	<i>E. coli</i> 10 ⁷ —	Moderate	—
5	20	F	C. C. P. Ureteral calculi	—	G-3	D. I.	1 × 2	5	$\frac{10-29}{<1}$	<i>E. coli</i> 10 ⁴ —	Excellent	—
6	25	M	C. C. P. V. U. R.	+	G-1	D. I.	1 × 2	5	$\frac{>100}{50-100}$	<i>E. coli</i> 10 ⁷ <i>S. epidermidis</i> 10 ⁴ <i>S. faecalis</i> 10 ⁵ <i>Corynebacterium</i> sp.10 ⁴	Poor	—
7	22	F	C. C. P. Ureteral calculi	—	G-3	D. I.	1 × 2	5	$\frac{5-10}{<1}$	<i>E. coli</i> 10 ⁴ —	Excellent	—
8	84	M	C. C. P. Renal pelvic tumor	—	G-6	D. I.	1 × 2	5	$\frac{5-15}{<1}$	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴ <i>Corynebacterium</i> sp.10 ⁴ —	Excellent	—

C. C. C. ; Chronic complicated cystitis
V. U. R. ; Vesico ureteral reflux

C. C. P. ; Chronic complicated pyelonephritis
N. E. ; Not evaluated

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

Group		No. of (Percent cases (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	1 (14.3%)			1	0%
	2 nd group (Post prostatectomy)					
	3 rd group (Upper U T I)	4 (57.1%)	3	1		100%
	4 th group (Lower U T I)					
Sub total		5 (71.4%)	3	1	1	80%
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	1 (14.3%)			1	0%
	6 th group (No catheter indwelt)	1 (14.3%)	1			100%
	Sub total	2 (28.6%)	1	0	1	50%
Total		7 (100%)	4	1	2	71.4%

効果判定は UTI 薬効評価基準第 2 版⁹⁾ に従った。対象疾患は慢性膀胱炎 2 例, 慢性腎盂腎炎 6 例であり, 男性 5 名, 女性 3 名であり, 年齢は 20 歳 ~ 84 歳までである。

III. 基礎的検討成績

1) 抗菌力

E. coli 121 株に対しては本剤, LMOX, CPZ はほぼ同等の抗菌力を示し, CMZ, CEZ より明らかに優れた成績

を示し, 0.20 μ g/ml の濃度で 90% の菌株の発育が阻止された (Fig. 2)。

Indole (-) *Proteus* では CPZ と LMOX は同程度の抗菌力を示し, 本剤は 1 管程度劣った成績であったが, CEZ, CMZ より優れた成績であり, 0.39 μ g/ml の濃度で 90% 近くが発育阻止された (Fig. 3)。

Indole (+) *Proteus* では LMOX が最も優れ, CPZ, 本

Table 7 Overall clinical efficacy of T-1982 in complicated U T I

Pyuria Bacteriuria	Efficacy on Bacteriuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	4		1	5 (71.4%)
Decreased				
Replaced			1	1 (14.3%)
Unchanged		1		1 (14.3%)
Efficacy on Pyuria	4 (57.1%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	Case total 7
Excellent		4		Overall effectiveness rate 5/7(71.4%)
Moderate		1		
Poor		2		

Table 8 Bacteriological response to T-1982

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>C. freundii</i>	1	1	
<i>P. morgani</i>	1	1	
<i>S. faecalis</i>	1	0	1
<i>E. coli</i>	5	5	
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	
Total	10	9 (90%)	1

Table 9 Laboratory findings before and after the therapy with T-1982

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($/\text{mm}^3$)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
	1	491	498	14.6	14.6	42.0	45.9	13,600	4,500		14		12	68	64	8	8	0.8
2	426	412	11.6	11.1	35.2	33.6	4,700	4,300	19	35	16	27	88	93	16	20	1.0	0.9
3	359	387	11.4	11.3	33.3	32.1	4,300	3,900	22	32	7	7	79	73	13	11	1.1	1.0
4	366	367	12.0	11.3	34.8	32.9	9,200	5,200	46	30	40	35	60	101	8	8	0.9	0.7
5	458	451	11.1	11.0	33.7	33.0	7,200	6,100	13	14	4	13	57	54	11	4	0.8	0.7
6	589	536	16.3	15.6	51.7	49.4	13,700	6,600	12	17	18	21	81	83	22	11	1.3	0.9
7	539	491	12.4	11.5	40.5	35.7	7,600	5,000	18	18	8	13	66	63	8	6	0.8	0.7
8	408	472	12.4	13.6	38.1	41.6	6,300	6,100	26	32	21	22	101	97	19	10	1.2	1.2

B : Before A : After

剤の順に1管程度ずつ成績が悪くなるが、CEZ, CMZ より良好な成績を示し、3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で90%以上の株が発育阻止された (Fig. 4)。

K. pneumoniae に対しては本剤が最も良好な成績を示し、0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で90%の株が発育を阻止され、

LMOX, CPZ がこれに続いていた (Fig. 5)。

S. marcescens では本剤と LMOX の成績はほぼ同等で、最も良い感受性を示した。6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で80%の株が発育阻止された (Fig. 6)。

E. cloacae については LMOX が最も良い感受性を示

し、これに続くのが本剤であった。6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で 70% の菌株が発育阻止された (Fig. 7)。

C. freundii に対しては LMOX が最も良く本剤がこれに続いた。しかしながら *C. freundii* に対しては 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の MIC 値を示す菌株が 11 株あり、約半数がいわゆる耐性菌と考えられた (Fig. 8)。

従来からいわれているように、*S. marcescens*, *E. cloacae*, *C. freundii* に対しては CEZ, CMZ はほとんどの菌株で MIC 値が 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の値を示した。

つぎに GPC であるが、*S. epidermidis* に対しては CEZ が最も良い成績を示し、ついで CMZ であり、その次に LMOX と CPZ で本剤は最も劣った成績で、70% の菌株が 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度でなければ発育阻止されなかった (Fig. 9)。

S. faecalis ではどの薬剤の場合もほとんどの菌株が 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の MIC 値を示した (Fig. 10)。

2) 吸収排泄試験

本剤 0.5 g, 1 g, CMZ 0.5 g, 1 g の血中濃度の測定値は Table 1 に示した。平均値を図に示したものが Fig. 11 である。いずれの場合も 1 時間点滴で、点滴終了時の濃度が最も高く、本剤の場合 0.5 g 投与で 39.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1 g 投与で 85.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CMZ では 0.5 g 投与で 32.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1 g 投与で 82.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と本剤の方が高めのピーク値を示したが、ほとんど差がないといえる。一方、点滴開始後 6 時間では本剤の場合 3.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 6.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を示したが、CMZ では 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、本剤では 8 時間でもおのおの 1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 検出できた。Pharmacokinetic parameter は Table 2 に示した。次に尿中排泄および回収率であるが、個々のデータは Table 3, 4 に示した。平均値を図示したものが Fig. 12 である。12 時間までで、本剤の場合約 76% が回収され、CMZ では 95% 程度回収されることがわかる。

IV. 臨床成績

症例および UTI 薬効評価基準による効果判定などは Table 5 に示した。UTI 薬効評価基準による群別臨床効果は Table 6 に示した。また総合臨床効果の表は Table 7 に示した。細菌学的効果を示したものが Table 8 である。UTI 薬効評価基準の判定では著効 4 例、有効 1 例、無効 2 例となり、有効率は 7 例中 5 例 71.4% となる。

有効例では、*E. coli* の単独感染によるものが多かった。

副作用に関しては特別なものは認められず、血液諸検査値の変動でも Table 9 に示すごとく、特に本剤によると思われる異常変動は認められなかった。

V. 考 案

すでに述べたように、本剤は Cephamycin 系の新しい

抗菌剤で、*Enterobacter* sp., *S. marcescens*, *Proteus* sp. などに対して従来の Cephem 系薬剤に比して強い抗菌力を示すといわれており、事実臨床分離保存菌に対して、*E. coli* では CPZ, LMOX といういわゆる第 3 世代の Cephem 系薬剤と同等の抗菌力を示し、Indole(-)*Proteus* では CPZ より 1 管程度、Indole(+)*Proteus* でも LMOX より 1~2 管程度、CPZ より 1 管程度劣るだけの成績を示し、逆に *K. pneumoniae* では LMOX, CPZ より優れた成績を示した。また *S. marcescens* に対しては LMOX と同等の抗菌力を示し、明らかに CPZ よりすぐれていた。*E. cloacae*, *C. freundii* に対しては LMOX と CPZ の中間程度の抗菌力を示したことはこれらの菌種に対してかなりの効果が期待できることを示したものであり、いわゆる第 1 世代、第 2 世代の Cephem 系薬剤として現在多用されている CEZ, CMZ よりすぐれた抗菌力を持つと考えられる。しかしながら GPC の *S. epidermidis* では、比較した 5 剤の中で最も成績が悪く、*S. faecalis* でも他剤と同様の成績であった。

このことは臨床症例において残存した菌株が *S. faecalis* の 1 株だけであったことでも良く示されている。また本剤は、*P. aeruginosa* に無効であること、また交代菌として *P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *S. epidermidis* などが出現したことも本剤の抗菌スペクトラムの限界を感じさせるものである。

吸収排泄試験においては、本剤と CMZ の各 0.5 g, 1 g の 1 時間点滴静注をクロスオーバー法で 4 名の健康成人に対して行なったが、いずれの薬剤でもよく dose response を示しており、血中半減時間が本剤の場合約 1.5 時間、CMZ では約 1 時間であり、また尿中回収率も本剤の場合 8 時間までで 70~75%、CMZ の場合 95~98% と、斉藤の報告¹⁾ とよく一致している。

抗菌スペクトラムが前述のごとくで、尿中回収率も中程度、血中半減期も中程度ということは尿路感染症の治療にあたっては比較的使いやすい薬剤といえよう。

In vitro より *in vivo* で有効といわれているが、この事実についてはわれわれの検討した範囲内では証明しえなかった。症例数は少ないものの慢性複雑性尿路感染症において副作用もなく、71.4% の有効率を示したことで本剤は尿路感染症に有用であると考えられた。

文 献

- 1) 第 29 回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム 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。Chemotherapy 29(1) : 76~79, 1981
- 3) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準 第二版, 第 26 回日本化学療法学会, 1980

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

KEISHI OKADA, NOBUO KAWAMURA, MASAOKI OHKOSHI,
YASUhide MURAKAMI, HIDECHIKA KINOSHITA, TOSHIFUMI KAWASHIMA
and MIKI SHIRAMIZU
Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

T-1982, a new cephamycin antibiotic, was studied for its MICs against 331 clinical isolates in comparison with LMOX, CPZ, CMZ and CEZ. The isolates were inoculated at 10^6 /ml according to the criteria by Japan Society of Chemotherapy.

The MIC values demonstrated that T-1982 was equal to LMOX and CPZ against *E. coli*, inferior to LMOX by 1~2 tubes but superior to CMZ and CEZ against *Proteus* sp., most active against *K. pneumoniae*, equal to LMOX against *S. marcescens* and second to LMOX against *E. cloacae* and *C. freundii*. However, T-1982 did not inhibit most of *S. epidermidis* and *S. faecalis* strains at less than 25 μ g/ml.

To measure serum and urinary levels, 4 healthy adults were given T-1982 or CMZ at a dose of 0.5 g or 1 g in a cross-over manner by 1 hour intravenous drip infusion. The serum levels of both antibiotics were dose dependent, the serum half lives being 1.5 hours and 1 hour respectively for T-1982 and CMZ.

The levels at 1 hour after administration of 0.5 g and 1 g were 39.3 μ g/ml and 85.9 μ g/ml for T-1982, and 32.5 μ g/ml and 82.6 μ g/ml for CMZ.

The urinary recovery rates within 12 hours were 70~75% for T-1982 and 95~99% for CMZ.

T-1982 was given to 8 patients with chronic complicated urinary tract infections. The therapeutic results assessed according to the criteria by the UTI committee were effective in 5 out of 7 cases, the effectiveness rate being 71.4%.

No side effects were noted in any cases.

It is therefore presumed that T-1982 is useful for treating urinary tract infections.