抗菌薬の抗菌活性，体内動態と臨床効果
——T-1982 を用いた検討——

村中幸二・加藤直樹・河田幸道・西浦常雄
岐阜大学医学部泌尿器科学教室
(主任：西浦常雄教授)

新しい Cephem 系抗生物質 T-1982 を用いて，その抗菌活性，体内動態が臨床効果にどのように反映されるかを検討した。

1) 尿路由来の Ampicillin 耐性 *E. coli* 100 株，indole positive *Proteus* 17株，*Serratia marcescens* 24株に対する抗菌力は Cefmetazole に比べすぐれていた。とくに *Serratia marcescens* に対しては 12.5 μg/ml 以下で全株を阻止した。

2) 本剤 0.5 g を健康成人 2 名に one shot 静注した時の平均血中濃度は15分後に peak 値 53.4 μg/ml を示し，4 時間後にも 4.9 μg/ml を維持し，半減期は 65.1 min. と長かった。平均尿中濃度は 2 時間までの尿で 3,070 μg/ml と高濃度を示し，8 時間後までの尿中回収率は90%と高率であった。

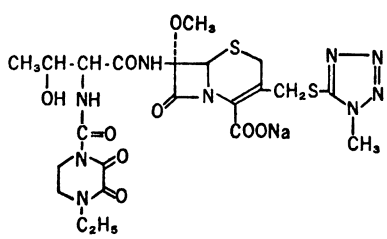
3) *Serratia marcescens* を検定菌とする尿中抗菌力の検討では，T-1982 は Cefmetazole に比べ 2^4～2^6 倍の強い尿中抗菌力を示し，6～8 時間後の尿でも高い希釈倍率で細菌の増殖を阻止した。

4) 複雑性尿路感染症10例に対し，本剤を投与したが，効果判定可能症例は 7 例で，著効 2 例，無効 5 例で有効率は 29 %であった。本剤の抗菌力が弱い *P. aeruginosa*, *S. faecalis* が 7 例中 4 例に起炎菌として分離され，かつその MIC が 100 μg/ml 以上の高度耐性を示したため，有効率が低かったものと考えられた。

5) 副作用に関しては，自覚的副作用はなく臨床検査値においても全例異常を認めなかった。

近年，抗菌薬の開発にはめざましいものがあるが，尿路感染症とくに複雑性尿路感染症は原因菌の変遷とその耐性化，宿主条件の悪化などのため難治化する傾向を示しているのでさらに強力な抗菌力を有するとともに，不活化酵素に対しても安定な抗菌薬の開発が望まれる。このたび富山化学工業㈱ならびに科研化学㈱で共同開発された新しい注射用 Cephem 系抗生物質 T-1982 はこれらの点を十分にかねそなえた抗菌薬と考えられる。T-1982 は Sodium 7β-[(2R, 3S)-2-(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-3-hydroxybutanamido]-7α-methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate で Fig. 1 に示す構造を有し，7 位の methoxy 基の存在により β-lactamase に対する安定性が向上し，広範囲な抗菌スペクトラムを有することで，従来の Cephem 系抗生物質に比べさらに強い抗菌作用を示すといわれており，とくに *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Bacteroides* などに対してはすぐれた抗菌力をもっている。また筋注および静注によって高い血中濃度がえられ，大部分が代謝されずに尿中および胆汁中に排泄されること，腎毒性が低く安全性が高いことが認められている。今回われわれはこのような抗菌力，体内動態が臨床効果にどのように反映されるかを検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of T-1982



I. 基礎的検討

1) 実験方法

(1) 抗菌力：使用菌株は標準株としては教室保存の 9 菌種10株，および Ampicillin (以下 ABPC), Cephalothin (以下 CET) に高度耐性の β-lactamase 産生株として 4 菌種 5 株を選び，また臨床株としては尿路由来の *E. coli* で，ABPC に 100 μg/ml 以上の MIC を示した

Table 1 Antibacterial activity of T-1982 against reference strains

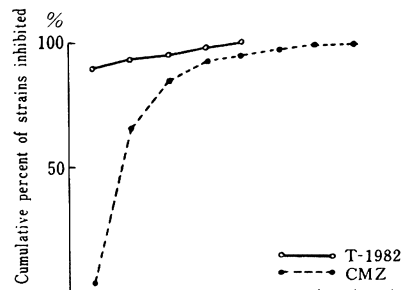
Strains		MIC (μg/ml)		PCase*	CSase**
		T-1982	CMZ	(U/mg)	(U/mg)
Staphylococcus aureus	FDA 209 P	25	0.78		
Streptococcus faecalis	IFO 12580	>100	>100		
Escherichia coli	NIHJ JC-2	≦0.2	0.78		
Citrobacter freundii	IFO 12681	≦0.2	3.13		
Klebsiella pneumoniae	PCI 602	≦0.2	≦0.2		
Enterobacter aerogenes	ATCC 13048	≦0.2	100		
Serratia marcescens	IAM 1184	≦0.2	1.56		
Proteus mirabilis	ATCC 21100	≦0.2	0.78		
Proteus vulgaris	IFO 3045	≦0.2	1.56		
Pseudomonas aeruginosa	NCTC 10490	>100	>100		
Citrobacter freundii	GN 346	6.25	50		24.2
Klebsiella pneumoniae	GN 69	≦0.2	0.78	0.92	
Klebsiella pneumoniae	MS 12	≦0.2	1.56	19.26	24.38
Enterobacter cloacae	MS 65	12.5	>100	1.48	42.29
Proteus morganii	1510	3.13	6.25		2.68

* : substrate ; PC-G
** : substrate ; CER

ABPC 耐性株100株，indole positive *Proteus* 17株，*S. marcescens* 24株を選んだ。対照抗菌薬は T-1982 と化学構造が類似している Cefmetazole (以下 CMZ) とし，T-1982 と CMZ の抗菌力を MIC で比較した。使用培地は増菌用に Mueller-Hinton broth (Difco)，薬剤感受性測定用に Mueller-Hinton agar (Difco) を用い，測定方法は日本化学療法学会標準法に従った。

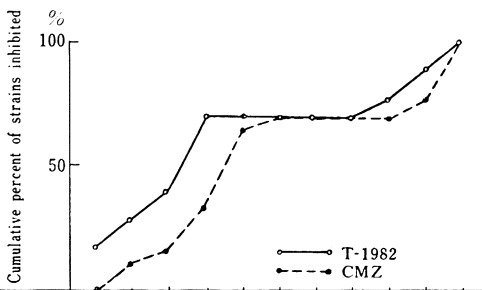
(2) 体液内濃度と尿中抗菌力：T-1982 と CMZ の血中濃度，尿中濃度および尿中抗菌力を測定した。抗菌力の測定にて T-1982 は CMZ よりすぐれていたので投与量は T-1982 は 0.5g，CMZ は 1.0g として比較した。投与方法は各薬剤を 20 ml の 5 %ブドウ糖液にて溶解し 3 分間で one shot 静注とした。血中，尿中濃度に対して，T-1982 は *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 を，CMZ は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 をそれぞれ検定菌とする thin layer cup method で測定した。測定用培地は T-1982 は *Klebsiella* 用培地 (KA)，CMZ は Heart infusion agar (栄研) を用いた。標準曲線は 1/15 M, pH 6.4 の phosphate buffer 希釈にて作製し，血清および尿の希釈も 1/15 M, pH 6.4 の phosphate buffer を用いた。尿中抗菌力の検定菌として T-1982 に 0.39 μg/ml, CMZ に 12.5 μg/ml の MIC をもつ *S. marcescens* の臨床分離株を選んだ。この MIC は両剤それぞれの *S. marcescens* に対する MIC 分布の70%の株を阻止する値に相当する。尿中抗菌力の測定は，健康成人2名に T-1982 0.5g あるいは CMZ 1.0g を cross over 法で one shot 静注した後に経時的に採尿し，これを milipore filter でろ過して無菌尿とし薬剤投与前の無菌尿で倍々希釈を行ない，そのおのおのに Trypticase soy broth で 24 時間培養した検定菌を菌数が 10^6 CFU/ml になる様接種し，37℃ で24時間培養した。この際，肉眼的混濁を認めない最大希釈倍数を静菌的尿中抗菌力とし，その1白金耳を Heart infusion agar に

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates ABPC-resistant *E. coli* (100 strains)



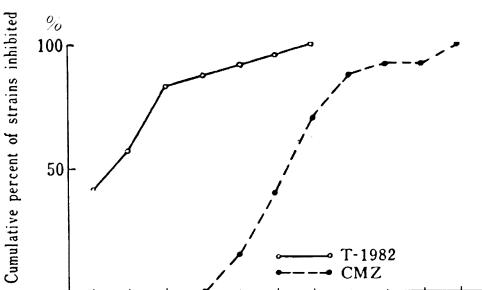
Drug \ MIC μg/ml	≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982	89		4		2		3		2		
CMZ	4	61	19	8	3	2	2	1			

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates
indole positive *Proteus* (17 strains)



Drug \ MIC μg/ml	≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982	3	2	2	5					1	2	2
CMZ		2	1	3	5	1				1	4

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates
S. marcescens (24 strains)



Drug \ MIC μg/ml	≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982	10	4	6	1	1	1	1				
CMZ					4	6	7	4	1		2

て24時間培養したのち，培地に集落を認めない最大希釈倍数を殺菌的尿中抗菌力とした。

2) 実験成績

(1) 抗菌力：まず標準株の検討では T-1982 は *P. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌に対して幅広いすぐれた抗菌力を有し，とくに CMZ 耐性の *E. aerogenes* では 0.2 μg/ml 以下の MIC を示した。しかし，グラム陽性球菌に対しては，*S. faecalis* には 100 μg/ml 以上の MIC を示し，*S. aureus* では CMZ より劣った抗菌力を示した。ABPC, CET に耐性の β-lactamase 産生株に対してもすぐれた抗菌力を示した(Table 1)。ABPC 耐性の *E. coli* 100 株に対する MIC 分布の Peak は 0.2 μg/ml 以下にあり，CMZ に比べ非常にすぐれた抗菌力を示した (Fig. 2)。indole positive *Proteus* 17 株に対する MIC 分布は 2 峰性を示したが，T-1982 では 1.56 μg/ml で 70%を阻止し，感性菌に対しては CMZ に比べ 1 管程度すぐれていた (Fig. 3)。*S. marcescens* 24 株に対しては 0.78 μg/ml で 83% を阻止し CMZ に比べ非常にすぐれた抗菌力を認め，*Serratia* が従来の抗菌薬に感受性が低いといわれている菌種だけに注目された (Fig. 4)。

Fig. 5 Serum level of T-1982 and CMZ
—Cross over method—

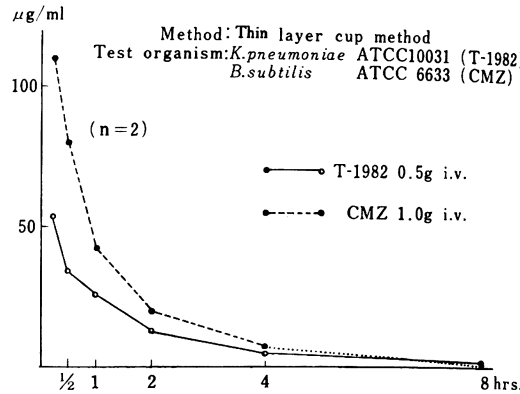


Fig. 6 Urinary excretion of T-1982 and CMZ
—Cross over method—

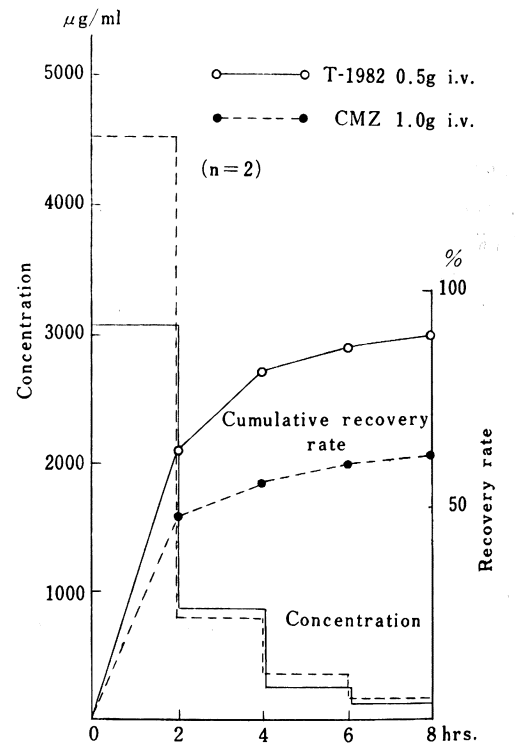
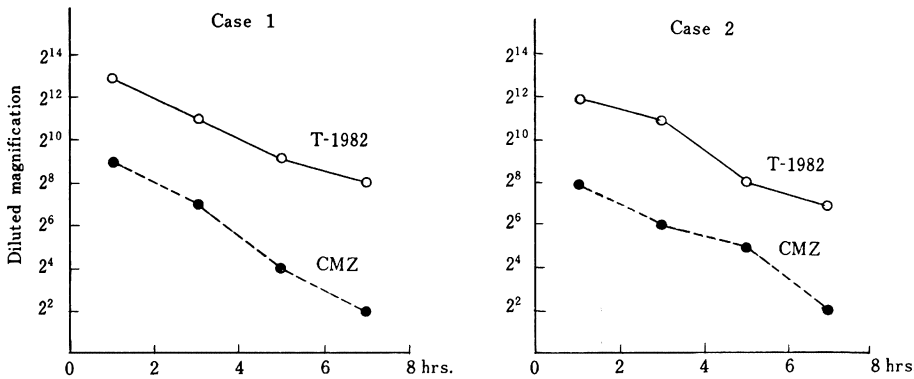


Fig. 7 Antimicrobial activity of T-1982 in urine

Test organism: *S. marcescens* MIC of T-1982:0.78μg/ml
MIC of CMZ:25 μg/ml



(2) 体液内濃度と尿中抗菌力：T-1982 0.5g 投与時の血中濃度の平均は，15分値 53.4 μg/ml, 30分値34.2 μg/ml，1時間値 26.2 μg/ml，2時間値 12.2 μg/ml，4時間値 4.9 μg/ml を示し，8時間値にても 1.0 μg/ml とわずかながら血中濃度を認めた。CMZ 1.0g 投与では15分値 110.3 μg/ml と高値を示したが，4時間値では 7.0 μg/ml となり8時間後では検出できなかった。半減期は T-1982 で 65.1 min., CMZ で 59.5min. と T-1982 がわずかに長い半減期を有していた (Fig. 5)。尿中濃度は CMZ 1.0g 投与時の2時間までの尿に平均 4,524 μg/ml と高値を示したが，T-1982 0.5g を投与したときでも平均 3,070 μg/ml の高値を示した。回収率は T-1982 では0～2，2～4，4～6，6～8時間にそれぞれ64%，18%，5%，3%を示し，8時間後までの総回収率は90%であり CMZ の総回収率が66%であったのに比べきわめて高い尿中回収率であった (Fig. 6)。尿中抗菌力の検討では，T-1982 0.5g 投与では 0～2時間の尿でそれぞれ 2^{13} 倍，2^{12} 倍ときわめて高い希釈倍率で菌の増殖を阻止しており，6～8時間の尿でも 2^{8} 倍，2^{7} 倍の高い希釈倍率を示し，十分な抗菌活性が認められた。CMZ 1.0g 投与でも 0～2時間の尿でそれぞれ 2^{9} 倍，2^{8} 倍と比較的高い希釈倍率を示したが，6～8時間の尿では 2^{2} 倍程度であり全体的に T-1982 の方が CMZ に比べ 2^{8}～2^{6} 倍高い希釈尿でも増殖を阻止していた (Fig. 7)。

II. 臨床的検討

1) 対象および投与方法

複雑性尿路感染症を有する患者10例に T-1982 を投与してその臨床効果を検討した。内訳は全例複雑性膀胱炎であったが，UTI 薬効評価基準による臨床効果の判定が可能であったのは7例でこれらを Table 2 に一覧した。

T-1982 の投与方法は全例とも1回 0.5g を5%ブドウ糖液 20 ml に溶解して1日2回朝夕の one shot 静注の連続5日間とした。なお，UTI 薬効評価基準で除外の3症例は主治医判定のみを行なった。

2) 臨床成績

7例について疾患病態群別に臨床効果を判定した。単独感染3例，混合感染4例でおのおのの有効率は33%，25%と差は認めなかった。カテーテル留置の有無でみると留置群3例，非留置群4例でおのおのの有効率は33%，25%と差はなかった。総合有効率は29%と低い結果であった (Table 3)。しかし膿尿に対して6例 (86%) が正常化または改善しており，このようなすぐれた改善率を認めたことは注目された。細菌尿に対しては2例(29%)に陰性化を認めた (Table 4)。T-1982 投与前の分離菌8菌種13株について細菌学的効果を検討した。13株中6株が消失し消失率46%であったが，T-1982 の抗菌力が弱いとされる *P. aeruginosa* の2株，*S. faecalis* の2株は全株存続し，*P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌 (以下 NF-GNR) も3株中2株存続した (Table 5)。T-1982 投与後に出現した菌は *P. aeruginosa*, NF-GNR が各1株であった。なお著効の1例は本剤投与前 CEX を投与した無効例であった。UTI 薬効評価基準から除外した3例の主治医判定は有効2例，無効1例であった。

3) 副作用

T-1982 投与前後の血液生化学検査では全例とも異常値を認めたものはなく，自覚的副作用も認めなかった (Table 6)。

Table 2 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with T-1982

Case	Age	Sex	Diagnosis: Underlying condition	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment: Dose mg×time/day	Treatment: Route	Treatment: Duration (day)	Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria: Species*	Bacteriuria: Count*	Bacteriuria: MIC* (10^8)	Evaluation: U. T. I.**	Evaluation: Dr.	Side effect
1	72	M	C. C. C. Prostate cancer	—	G-6	500×2	I. V.	5	+ +	+ —	*E. coli* *P. vulgaris* NF-GNR *S. faecalis* *P. aeruginosa* NF-GNR *S. faecalis*	10^6 10^5	≦0.2 0.39 >100 >100 >100 >100 >100	Poor	Poor	—
2	82	M	C. C. C. Urethral stricture	+ (Urethra)	G-5	500×2	I. V.	5	— —	+++ +	*E. cloacae* *S. faecalis* *S. faecalis*	10^7 10^5	3.13 >100 >100	Poor	Poor	—
3	81	M	C. C. C. Prostate cancer	+ (Urethra)	G-1	500×2	I. V.	5	— —	+ —	*K. pneumoniae* N. G.	10^7 —	0.2 —	Excellent	Excellent	—
4	80	M	C. C. C. Bladder stone	—	G-4	500×2	I. V.	5	+ +	+ +	*P. aeruginosa* *P. aeruginosa*	10^6 10^6	>100 >100	Poor	Poor	—
5	61	M	C. C. C. Post prostatectomy	—	G-6	500×2	I. V.	5	+ —	+ —	*P. aeruginosa* NF-GNR *P. aeruginosa* NF-GNR	10^7 10^5	>100 >100 >100 >100	Poor	Moderate	—
6	61	M	C. C. C. Urethral cancer	+ (Bladder)	G-1	500×2	I. V.	5	— —	+++ —	*K. pneumoniae* *K. pneumoniae* NF-GNR	10^7 10^6	50 50 >100	Poor	Moderate	—
7	76	M	C. C. C. Prostate cancer	—	G-6	500×2	I. V.	5	+ —	+ —	NF-GNR *S. epidermidis* N. G.	10^7 —	100 1.56 —	Excellent	Excellent	—
8	62	M	C. C. C. Post prostatectomy	—	—	500×2	I. V.	5	— —	+ —	N. G. —	— —			Moderate	
9	71	M	C. C. C. Post prostatectomy	—	—	500×2	I. V.	5	— —	+ —	*S. epidermidis* N. G.	10^8 —			Moderate	—
10	74	M	C. C. C. Post prostatectomy	—	—	500×2	I. V.	5	— —	+++ +	*P. aeruginosa* —	10^8 —			Poor	—

* Before treatment / After treatment　　** U. T. I. : Criteria by the committee of U. T. I.　　N. G. : No growth
Dr. : Dr's evaluation

Table 3 Overall clinical efficacy of T-1982 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)	2 (29%)	1		1	50%
	2 nd group (Post prostatectomy)					
	3 rd group (Upper U. T. I.)					
	4 th group (Lower U. T. I.)	1 (14%)			1	0%
	Sub total	3 (43%)				33%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelt)	1 (14%)			1	0%
	6 th group (Catheter not indwelt)	3 (43%)	1		2	33%
	Sub total	4 (57%)				25%
Total		7 (100%)				29%

Table 4 Overall clinical efficacy of T-1982 in complicated U. T. I.
0.5 g ×2/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	2			2 (29%)
Decreased				
Replaced				
Unchanged	3	1	1	5 (71%)
Effect on pyuria	5 (72%)	1 (14%)	1 (14%)	Patient total 7

Excellent	2 (29%)	Overall effectiveness rate 2/7 (29%)
Moderate	0	
Poor (including Failure)	5	

Table 5 Bacteriological response to T-1982 in complicated U. T. I.

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
E. coli	1	1 (100%)	
K. pneumoniae	2	1 (50%)	1
E. cloacae	1	1 (100%)	
P. vulgaris	1	1 (100%)	
P. aeruginosa	2	0 (0%)	2
NF-GNR	3	1 (33%)	2
S. epidermidis	1	1 (100%)	
S. faecalis	2	0 (0%)	2
Total	13	6 (46%)	7

NF-GNR : Non fermentating gram negative rod except for *P. aeruginosa*
* regardless of bacterial count

III. 考　　按

T-1982 は *Pseudomonas* を除くグラム陰性桿菌に対して幅広いすぐれた抗菌力を有し，β-lactamase 産生株に対しても強い抗菌力と安定性を示し，従来の Cephem 系抗生物質では効果の期待できない indole positive *Proteus* や *Serratia* にも強い抗菌力をもつといわれており，われわれの検討でもこの2菌種では CMZ よりすぐれた抗菌力を有し，とくに *S. marcescens* では 0.78 μg/ml 以下で83%を，12.5 μg/ml 以下で全株を阻止するというきわめて良好な結果をえた。また，複雑性尿路感染症より分離された *E. coli* の約40%が ABPC 耐性株であるという報告もみられるように耐性菌に対する問題が当然でてくるが，ABPC 耐性 *E. coli* 100株に対する検討では 100 μg/ml 以上の耐性株は1株もなく，3.13 μg/ml 以下で全株阻止するという良好な結果をえており，

Table 6 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Doctor's evaluation								
		Aggravated(Relation to the drug)							Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not	Subtotal		
RBC	10 (100%)						1(10%)	1(10%)	9 (90%)	
WBC	10 (100%)								9 (90%)	1 (10%)
Platelet	10 (100%)								10 (100%)	
S-GOT	10 (100%)						1(10%)	1(10%)	8 (80%)	1 (10%)
S-GPT	10 (100%)								10 (100%)	
Al-P	10 (100%)								10 (100%)	
BUN	10 (100%)								7 (70%)	3 (30%)
S-Cr	10 (100%)								9 (90%)	1 (10%)
Na	10 (100%)								10 (100%)	
Cl	10 (100%)								10 (100%)	
K	10 (100%)								9 (90%)	1 (10%)
No. of patients with aggravated laboratory test results		0				2				

Table 7 Relation between MIC and bacteriological response to T-1982 treatment

Isolate	MIC (μg/ml) Inoculum size 10^6 bacteria/ml											Total
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
E. coli	1/1											1/1
K. pneumoniae	1/1								0/1			1/2
E. cloacae					1/1							1/1
P. vulgaris		1/1										1/1
P. aeruginosa											0/2	0/2
NF-GNR										1/1	0/2	1/3
S. epidermidis				1/1								1/1
S. faecalis											0/2	0/2
Total	2/2 (100%)	1/1 (100%)		1/1 (100%)	1/1 (100%)				0/1 (0%)	1/1 (100%)	0/6 (0%)	6/13 (46%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated
NF-GNR : Non fermentating gram negative rod except for *P. aeruginosa*

β-lactamase に強い抵抗性を示すT-1982 はすぐれた臨床効果の期待がもてると思われた。一方，体液内濃度に関しても T-1982 は持続性が良いことが確認され，血中濃度の半減期が 65.1 min. であり，従来の Cephem 系抗生物質の中では長い半減期を有する薬剤に属する。また，尿路感染症では尿中薬剤濃度が重要と思われ，この点，T-1982 は 0.5g 投与したときに高い尿中濃度をえており，しかも長時間持続していた。細菌の増殖抑制は β-lactam 系抗生物質において濃度の持続が重要であるという報告[2] からも，T-1982 の臨床効果への期待がもたれた。また，*S. marcescens* を検定菌とした尿中抗菌力の検討においても T-1982 は CMZ に比べ 8 倍から32倍の高い希釈倍率の尿でも細菌の増殖を阻止していた。以上のことより基礎的検討においては T-1982は 0.5g 投与にて CMZ 1.0g 投与に比べ同等以上のすぐれた臨床効果が予測され，とくに *Serratia* 感染症においては

大きな期待がもたれると思われた。

このようなすぐれた抗菌力および体液内濃度の特徴が臨床効果にどのように反映されるかを検討したが，臨床的検討においては7例中2例（29%）にしか効果が認められなかった。これは全国集計の結果（有効率66%）[8]に比べ低い有効率であった。その原因として対象症例数が少なかったこともあるが種々の背景因子を考えてみると，複雑性尿路感染症の中でとくに難治性とされる病態である複数菌感染（G-5, G-6）と留置カテーテル症例(G-1, G-5)[4]が7例中6例を占めていること，さらにこれらの症例の尿路感染菌がたまたま元来 T-1982 の抗菌スペクトラムから外れている菌種である *P. aeruginosa* や *S. faecalis* が多く分離されていたことにあると思われた。すなわち，7例中4例が両菌種の単独感染もしくは混合感染であり，その MIC も 100 μg/ml 以上と高度耐性を示していた（Table 7)。この2菌種以外では細菌消失率も良く T-1982 の体液内での強い抗菌活性が反映されたものと思われる。

以上より，T-1982 は，*P. aeruginosa*, *S. faecalis* 以外を起炎菌とする尿路感染症に対しては，T-1982 0.5 g 投与にて CMZ 1.0 g 投与と同等以上の臨床効果が期待され，自他覚的副作用は1例も認めず安全性も高く有用な薬剤と考えられた。とくに *Serratia* に関しては，今回のわれわれの臨床症例では1株も分離されなかったが，一般には現在複雑性尿路感染症では高頻度で分離される菌種であるので，尿中抗菌力の成績から考えても今後大きな期待がもたれる。

文　　献

1) 河田幸道，坂　義人，塩味陽子，西浦常雄：複雑性尿路感染症に対する Pipemidic acid と Ampicillin の二重盲検法による効果の比較。Chemotherapy 23：3049～3063，1975

2) 坂　義人：抗菌剤の投与方法に関する研究―投与形式の試験管内実験による検討―。日泌尿会誌 69：1467～1486，1978

3) 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

4) 河田幸道，西浦常雄：複雑性尿路感染症における病態と薬効との関係について。日泌尿会誌70：523～533，1979

RELATIONSHIP OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND PHARMACOKINETICS OF ANTIMICROBIAL AGENTS TO CLINICAL EFFICACY ON COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION
— Studies with T-1982 —

KOJI MURANAKA, NAOKI KATO, YUKIMICHI KAWADA
and TSUNEO NISHIURA
Department of Urology, Gifu University, School of Medicine
(Director: Prof. Tsuneo Nishiura)

Relationships of antimicrobial activity and pharmocokinetics of T-1982, a new cephem antibiotic, to clinical efficacy on complicated urinary tract infections were studied, and the following conclusions were obtained.

1) Minimum inhibitory concentrations of T-1982 for urinary isolates of ampicillin-resistant *Escherichia coli* (100 strains), indole positive *Proteus* (17 strains), *Serratia marcescens* (24 strains), were superior to those of cefmetazole. Above all, all strains of *Serratia marcescens* were inhibited at the concentration of 12.5 μg/ml or less.

2) T-1982 was administered by one shot intravenous injection at a dose of 0.5 g in 2 healthy adult volunteers. The mean peak serum concentration of 53.4 μg/ml was achieved at 15 min. after administration, and serum concentration of 4.9 μg/ml was maintained even at 4 hours. Serum half life was 65.1 min. and urinary recovery rate of T-1982 was 90% within 8 hours.

3) The antimicrobial activity of T-1982 in urine against *Serratia marcescens* was $2^4 \sim 2^6$ times as strong as that of cefmetazole.

4) Ten patients with complicated urinary tract infections were treated with T-1982 at a daily dose of 1.0 g for 5 days. Of the 7 patients in which clinical efficacies were evaluable, the clinical results were excellent in 2 patients and poor in 5 patients. The overall clinical effectiveness rate was 29%.

5) This low efficacy of T-1982 treatment seemed to be due to that *Pseudomonas aeruginasa* and *Streptococcus faecalis,* which were highly resistant to T-1982, were isolated from 4 patients.

6) No side effects were observed in any of the 10 patients.