

## 泌尿器科領域における T-1982 の基礎的および臨床的検討

荒川創一・中野康治・松本 修・片岡陳正

守殿貞夫・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科教室

(主任：石神襄次教授)

新合成 Cephamycin 剤である T-1982 の尿路感染症における有用性を検討し、以下の知見を得た。

1) 尿路感染分離菌に対する本剤の抗菌力 ( $10^6$ /ml 接種 MIC 測定) は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* および *P. mirabilis* に対しては CMZ より 1~3 段階, CEZ より 3~5 段階程度すぐれていた。

2) *P. aeruginosa* は上記 3 剤のいずれにも耐性を示す菌が多かったが、本剤がややすぐれた抗菌性を示した。

3) 本剤は CMZ に比し血中濃度がやや高く半減期も幾分長かった。尿中排泄率は本剤でやや低値であった。

4) 複雑性尿路感染症 20 例に本剤を使用し UTI 薬効評価基準上、著効 1 例、有効 13 例、無効 6 例で有効率 70% の成績を得た。

5) 副作用は自覚的にも、臨床検査値上からも認めなかった。

T-1982 は富山化学工業(株)総合研究所および科研化学(株)で共同開発中の注射用 Cephamycin 系抗生物質であり、Fig. 1 に示すようにその化学構造上 7 $\alpha$  位に methoxy 基を有することにより、細菌産生の  $\beta$ -lactamase に安定であることを特徴とする。その抗菌力はグラム陽性およびグラム陰性菌に広くスペクトラムを有するが、特に CMZ, CFX などの市販の Cephamycin 剤に比して *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* などのグラム陰性桿菌によりすぐれた抗菌力を有するといわれている<sup>1)</sup>。また、本剤静注後の血中半減期は CMZ よりやや長めで、尿中回収率は 70~80% と良好で体内でほとんど代謝をうけない。

著者らは本剤の基礎的検討とともに、複雑性尿路感染症 20 例への使用を行なったのでその成績を報告する。

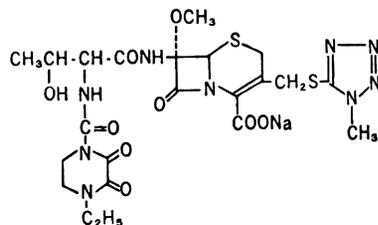
## I. 基礎的検討

## 1) 抗菌力

## (1) 対象および方法

教室保存の尿路感染分離菌のうち、*E. coli* 54 株、*K. pneumoniae* 50 株、*E. cloacae* 48 株、*S. marcescens* 54 株、*P. mirabilis* 54 株、*P. aeruginosa* 54 株に対する本剤、CMZ および CEZ の MIC を測定した。接種菌量は  $10^8$ /ml および  $10^6$ /ml にて、日本化学療法学会標準法に準じて測定した。

Fig. 1 Chemical structure of T-1982



## (2) 成績

*E. coli* に対しては  $10^6$ /ml 接種で本剤の MIC は  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$  に peak を有し、 $1.56 \mu\text{g/ml}$  で全株が阻止されきわめて強い抗菌力を示した。 $10^8$ /ml 接種でも全株  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC であり、これら成績は CMZ, CEZ より明らかにすぐれたものであった (Fig. 2)。*K. pneumoniae*  $10^6$ /ml 接種で本剤は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下の濃度で 80% の菌株を阻止し、 $10^6$ ,  $10^8$ /ml 接種ともに CMZ には 2 段階, CEZ には 3~5 段階程度まさる抗菌力を示した (Fig. 3)。*E. cloacae* では本剤で MIC  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の菌株は  $10^6$ ,  $10^8$ /ml 接種ともに半数以下であり、CMZ, CEZ よりは数段階すぐれていた (Fig. 4)。*S. marcescens* では本剤は  $10^6$ /ml 接種で全株  $100 \mu\text{g/ml}$  以下で発育を阻止し、CMZ に 3 段階程度まさった。CEZ は全株  $400 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示した。 $10^8$ /ml 接種では本剤でも  $200 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示す菌株

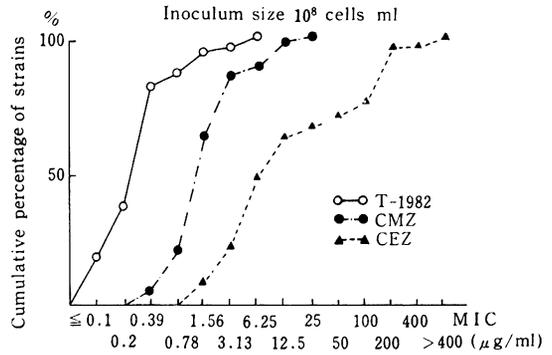
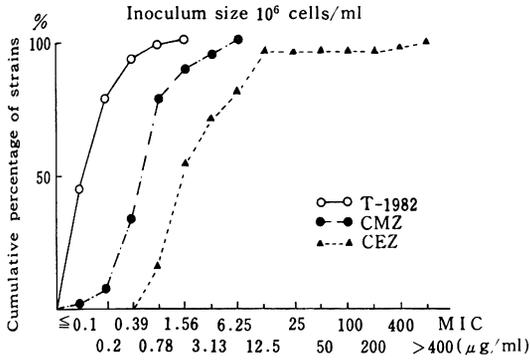
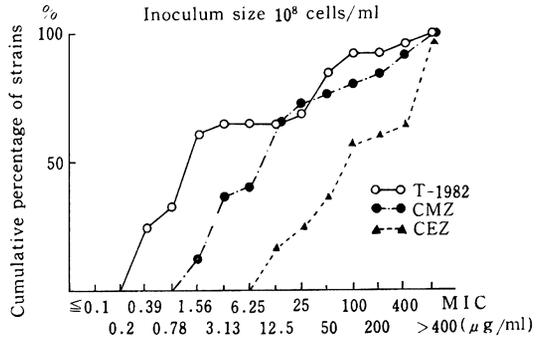
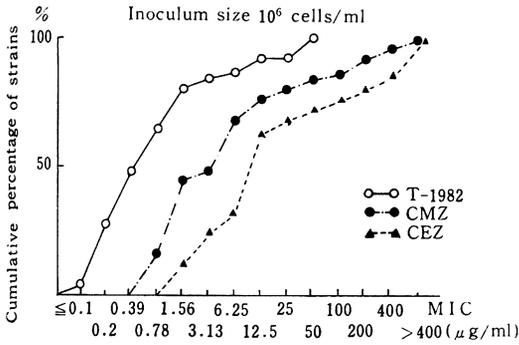
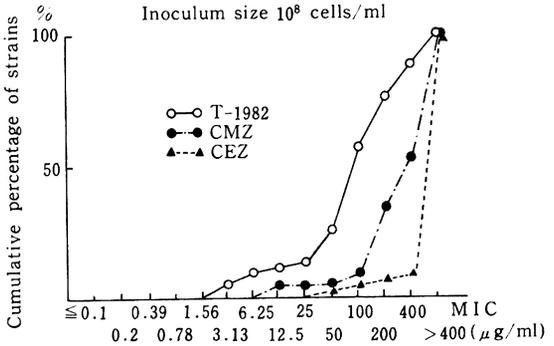
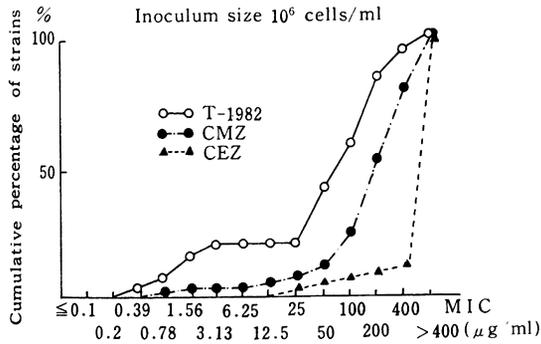
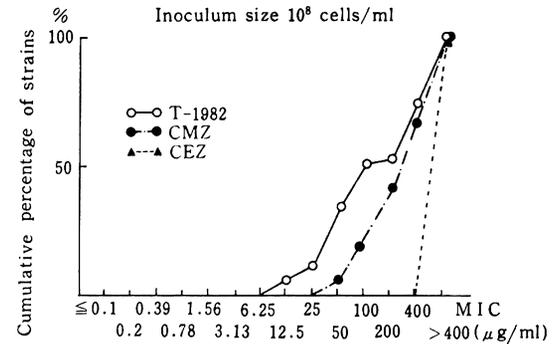
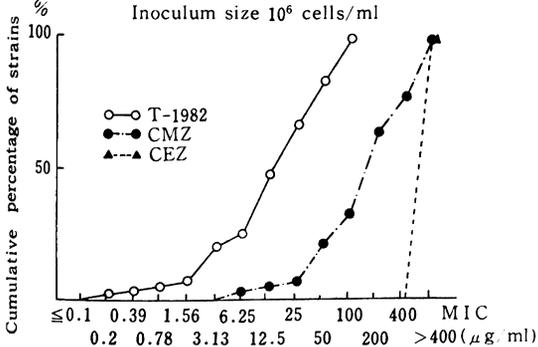
Fig. 2 Sensitivity distribution of *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections—54 strains—Fig. 3 Sensitivity distribution of *Klebsiella pneumoniae* isolated from urinary tract infections—50 strains—Fig. 4 Sensitivity distribution of *Enterobacter cloacae* isolated from urinary tract infections—48 strains—Fig. 5 Sensitivity distribution of *Serratia marcescens* isolated from urinary tract infections—54 strains—

Fig. 6 Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis* isolated from urinary tract infections —54 strains—

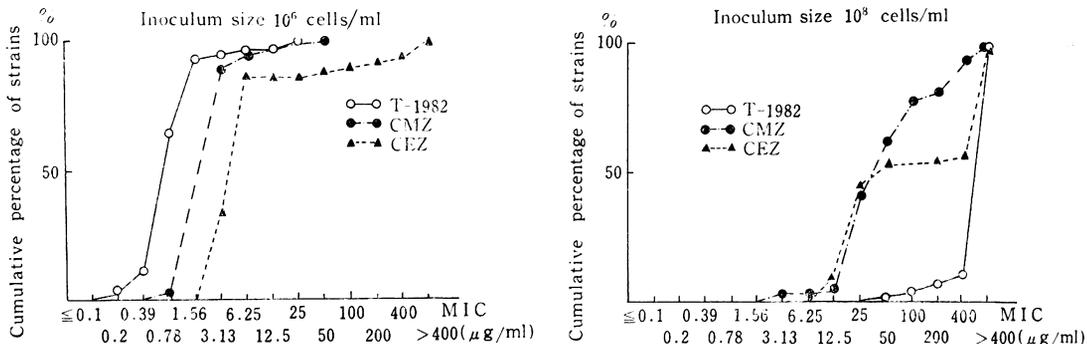


Fig. 7 Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections —54 strains—

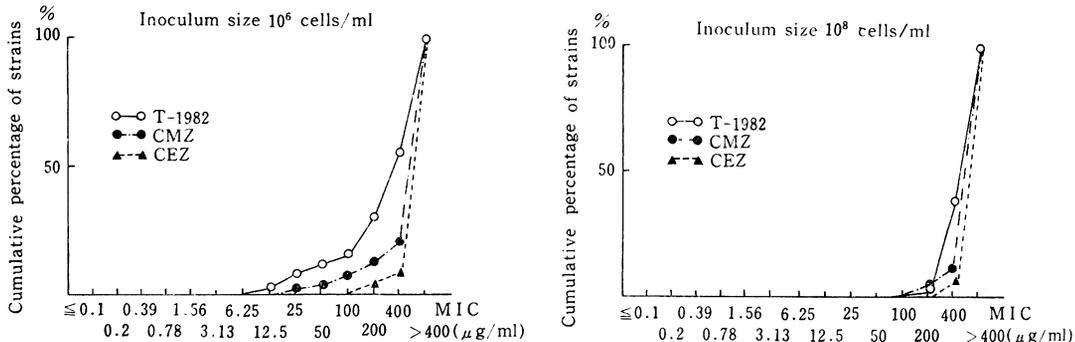
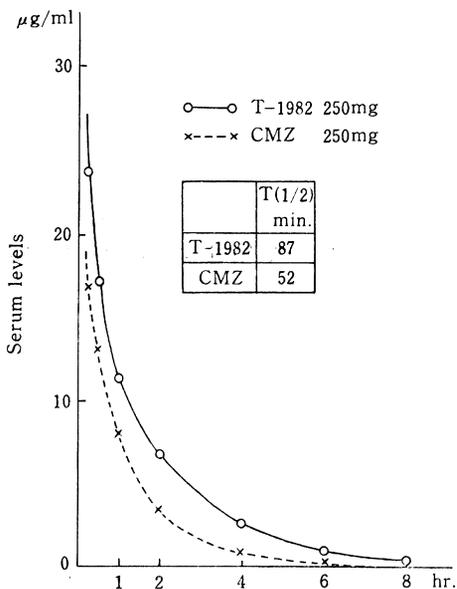


Fig. 8 Serum levels of T-1982 and CMZ after intravenous injection in 4 healthy volunteers



Urinary excretion of T-1982 and CMZ after intravenous injection in 4 healthy volunteers

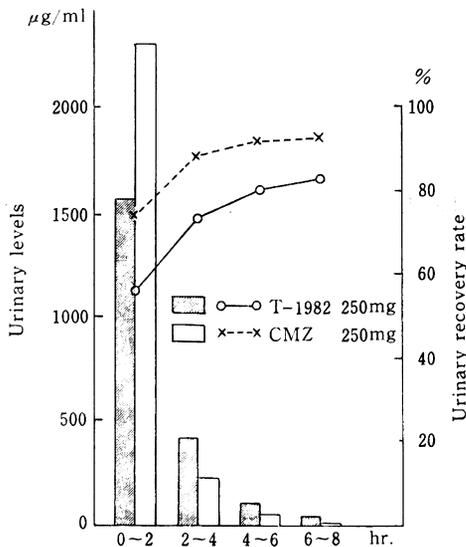
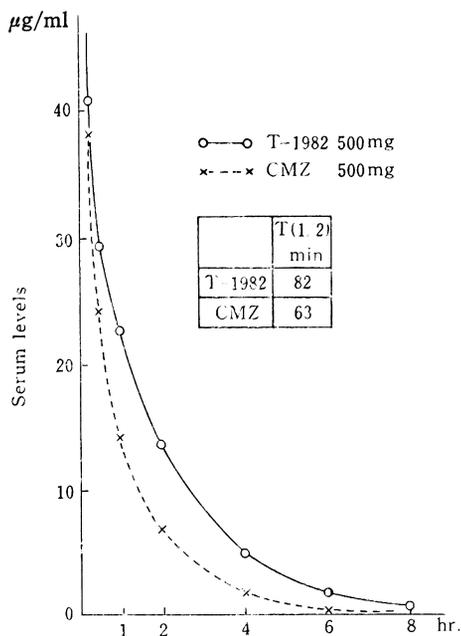
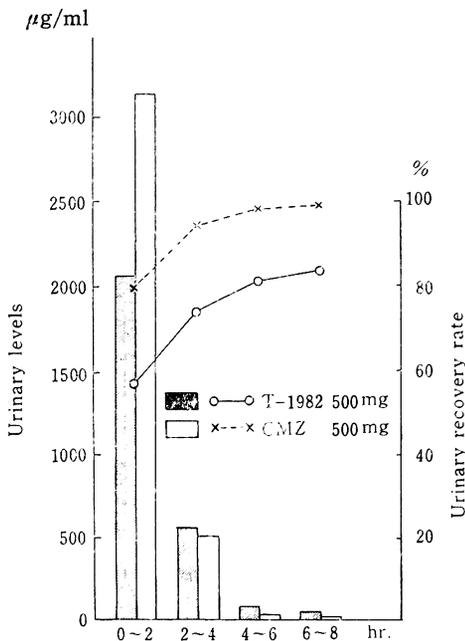


Fig. 9 Serum levels of T-1982 and CMZ after intravenous injection in 4 healthy volunteers



Urinary excretion of T-1982 and CMZ after intravenous injection in 4 healthy volunteers



がかなりあり、接種菌量による差がみられたが CMZ, CEZ にはまさる成績であった (Fig. 5)。

*P. mirabilis* に対する本剤の MIC は  $10^6$ /ml 接種で全株  $25 \mu\text{g/ml}$  以下にあり、CMZ より 1~2 段階、CEZ より 3 段階程度すぐれた抗菌力を示した。 $10^8$ /ml 接種では本剤に対する MIC が  $>400 \mu\text{g/ml}$  の菌株が多く、接種菌量による差がみられた。また、 $10^8$ /ml 接種では CMZ, CEZ の抗菌力は本剤よりまさっていた (Fig. 6)。*P. aeruginosa* では  $10^6$ ,  $10^8$ /ml 両接種菌量で三剤とも高い MIC を示す菌株が大部分を占めたが、 $10^6$ /ml 接種では本剤が他の二剤よりややすぐれた感受性を示した (Fig. 7)。

2) 血中、尿中濃度および尿中回収率

(1) 対象および方法

健康成人 4 名に T-1982 および CMZ を同量 cross-over で one shot 静注を行なった。用量は 250 mg と 500 mg の 2 群で行なった。溶液は 20 ml 生理食塩水で、3 分間で静注し、血中濃度は投与後 15, 30 分, 1, 2, 4, 6, 8 時間に測定し、尿中濃度および回収率は 0~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間尿を採取し測定した。測定は薄層ディスク法によった。検定菌は本剤では *K. pneumoniae* ATCC 10031, CMZ では *Micrococcus luteus* ATCC 6633 であり、標準曲線用の希釈液は血中濃

度では両剤ともにコンセーラ、尿中濃度では本剤で pH 6.0, 1/15 M PBS, CMZ で pH 6.0, 1% PBS を用いた。

(2) 成績

① 250 mg 投与群

血中濃度は Fig. 8 に示すように投与後 15 分での平均値は本剤  $23.7 \mu\text{g/ml}$ , CMZ  $18.2 \mu\text{g/ml}$  であり、以後両者ともに漸減し、投与後 8 時間で本剤は  $0.44 \mu\text{g/ml}$ , CMZ は測定可能限界以下であった。T 1/2 は本剤で 87 分, CMZ で 52 分であった。尿中濃度および尿中回収率は Fig. 8 に示すように投与後 0~2 時間尿で両剤とも尿中濃度の peak を得、その平均値は本剤で  $1,560 \mu\text{g/ml}$ , CMZ で  $2,293.8 \mu\text{g/ml}$  であった。投与後 8 時間までの尿中回収率の平均値は本剤で 83.4%, CMZ で 93.3% であった。

② 500 mg 投与群

血中濃度は投与後 15 分で本剤  $40.8 \mu\text{g/ml}$ , CMZ  $38.4 \mu\text{g/ml}$  であり、8 時間後の血中濃度は本剤で  $0.70 \mu\text{g/ml}$ , CMZ で測定可能限界以下であった。T 1/2 は本剤で 82 分, CMZ で 63 分であった。尿中濃度の peak は 0~2 時間尿で得られ、本剤で  $2,122.5 \mu\text{g/ml}$ , CMZ で  $3,270 \mu\text{g/ml}$  であった。8 時間尿中回収率は本剤で 83.7%, CMZ で 99.6% であった (Fig. 9)。

Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with T-1982

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U. T. I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects		
						Dose g × /day	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC ( $\mu$ g/ml)		UTI	Dr
1	68	M	C. C. C. B. P. H.	—	G-4	0.5 × 2	D. I. V.	5	++	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	100	Excellent	Good	—
2	57	M	P. P. I. B. P. H.	—	G-2	0.5 × 2	I. V.	5	++	<i>C. freundii</i>	10 <sup>7</sup>	50	Moderate	Good	—
3	75	M	P. P. I. B. P. H.	—	G-2	1 × 2	D. I. V.	5	##	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	3.12	Moderate	Good	—
4	75	F	C. C. C. B. T.	—	G-4	1 × 2	D. I. V.	5	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	0.39 3.12	Poor	Poor	—
5	66	M	C. C. P. Hydronephrosis	—	G-3	0.5 × 2	I. V.	5	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	1.56 3.12	Moderate	Fair	—
6	76	M	P. P. I. B. P. H.	+ (Urethra)	G-1	0.5 × 2	D. I. V.	5	+	<i>C. freundii</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>7</sup>	100 3.12	Poor	Poor	—
7	52	M	C. C. P. Renal calculi	—	G-3	0.5 × 2	I. V.	5	++	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>	100	Moderate	Good	—
8	56	M	C. C. C. B. T., B. P. H.	—	G-4	1 × 2	I. V.	5	++	<i>Acinetobacter</i>	10 <sup>7</sup>	200	Moderate	Fair	—
9	64	M	P. P. I. B. P. H.	+ (Urethra)	G-1	1 × 2	I. V.	5	++	<i>S. faecalis</i> Yeast	10 <sup>6</sup> <10 <sup>8</sup>	100	Moderate	Fair	—
10	70	M	C. C. C. Prostatic cancer	+	G-5	0.5 × 2	I. V.	5	+	<i>Acinetobacter</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	50 100 >400	Moderate	Good	—
11	41	M	C. C. P. Renal calculi	—	G-3	0.25 × 2	I. V.	5	+	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	>400 50	Poor	Poor	—

12	78	M	C. C. C. B. T.	-	G-4	0.25x2	I. V.	5	± ±	S. epidermidis	10 <sup>5</sup>	50	Moderate	Good	-
13	72	M	P. P. I. B. P. H.	+(Urethra)	G-1	1x2	D. I. V.	5	++ ++	C. freundii E. cloacae	10 <sup>7</sup> 10 <sup>8</sup>	200 200	Poor	Good	-
14	41	M	C. C. P. Renal calculi	-	G-6	1x2	D. I. V.	5	++ +	E. cloacae K. pneumoniae	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	100 0.39	Moderate	Fair	-
15	78	M	C. C. P. B. T.	-	G-6	1x2	D. I. V.	5	± -	P. rettgeri S. liquefaciens Yeast	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>8</sup>	25 50	Moderate	Good	-
16	70	M	C. C. C. Prostatic cancer	+(Urethra)	G-1	1x2	D. I. V.	5	± ±	C. freundii P. cepacia Yeast	10 <sup>7</sup> 10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup>	6.25 25	Poor	Fair	-
17	44	M	C. C. P. Renal calculi	-	G-3	0.5x2	I. V.	5	++ ++	C. freundii	10 <sup>5</sup> 10 <sup>8</sup>	12.5	Moderate	Fair	-
18	57	M	P. P. I. B. P. H.	+(Urethra)	G-1	1x2	D. I. V.	5	± ++	S. liquefaciens	10 <sup>7</sup>	100	Moderate	Fair	-
19	78	M	C. C. P. B. T.	+(Ureter)	G-1	1x2	D. I. V.	5	± -	P. rettgeri	10 <sup>7</sup>	25	Moderate	Good	-
20	56	M	C. C. C. B. T.	-	G-4	1x2	I. V.	5	## ++	S. faecalis Yeast	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	25	Poor	Fair	-

\* Before treatment      \*\* UTI : Criteria by the committee of UTI  
 After treatment      Dr : Dr's evaluation

C. C. C. : Chronic complicated cystitis  
 C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy  
 P. P. I. : Post-prostatectomy infection  
 B. T. : Bladder tumor

Table 2 Overall clinical efficacy of T-1982 in complicated UTI  
0.5~2g/day, 5 days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	1	1	9
Decreased				
Replaced	3		5	8(40%)
Unchanged			1	1(5%)
Effect on pyuria	4(20%)	1(5%)	15(75%)	Case total 20
	Excellent	1(5%)	Overall effectiveness rate 14/20 (70%)	
	Moderate	13		
	Poor	6		

Table 3 Overall clinical efficacy of T-1982 classified type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	6(30%)		3	3	50%
	2nd group (Postprostatectomy)	2(10%)		2		100%
	3rd group (Upper UTI)	4(20%)		3	1	75%
	4th group (Lower UTI)	5(25%)	1	2	2	60%
	Sub total	17(85%)	1	10	6	65%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1(5%)		1		100%
	6th group (Catheter not indwelt)	2(10%)		2		100%
	Sub total	3(15%)		3		100%
Total		20(100%)	1	13	6	70%

## II. 臨床的検討

### 1) 対象および投与方法

昭和56年5月より10月までに神戸大学医学部附属病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症(緑膿菌感染を除く)20例に投与した。方法は one shot または点滴静注で朝夕5日間計10回投与で、1回投与量は0.25gが2例、0.5gが7例および1gが11例であった(Table 1)。効果判定はUTI薬効評価基準第2版および補遺に準じて行なった。

### 2) 成績

総合臨床効果は20例中著効1例、有効13例、無効6例で総合有効率は70%であった(Table 2)。病態群別にみた総合臨床効果はTable 3に示す通りで5群、6群では100%の有効率であったが、1群では50%とやや低い有効率であった。細菌学的には23株中22株96%の除菌をみた(Table 4)。存続したのは *Staphylococcus epider-*

Table 4 Bacteriological response to T-1982 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	3	2(67)	1
<i>S. faecalis</i>	2	2(100)	0
<i>E. coli</i>	2	2(100)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1(100)	0
<i>C. freundii</i>	5	5(100)	0
<i>E. cloacae</i>	1	1(100)	0
<i>P. rettgeri</i>	2	2(100)	0
<i>S. marcescens</i>	3	3(100)	0
<i>S. liquefaciens</i>	2	2(100)	0
<i>Acinetobacter</i>	2	2(100)	0
Total	23	22(96)	1

\* Persisted : regardless of bacterial count

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response in T-1982 treatment

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					Inoculum size $10^6$ cells/ml					Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.58	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$>100$	
<i>S. epidermidis</i>				1/1				1/1		0/1	2/3
<i>S. faecalis</i>							1/1		1/1		2/2
<i>E. coli</i>	1/1		1/1								2/2
<i>K. pneumoniae</i>	1/1										1/1
<i>C. freundii</i>					1/1	1/1		1/1	1/1	1/1	5/5
<i>E. cloacae</i>									1/1		1/1
<i>P. rettgeri</i>							2/2				2/2
<i>S. marcescens</i>									3/3		3/3
<i>S. liquefaciens</i>								1/1	1/1		2/2
<i>Acinetobacter</i>								1/1		1/1	2/2
Total	2/2 (100%)		1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	3/3 (100%)	4/4 (100%)	7/7 (100%)	2/3 (67%)	22/23 (96%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 6 Strains\* appearing after T-1982 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	3 (30%)
<i>S. faecalis</i>	1 (10%)
<i>E. cloacae</i>	1 (10%)
<i>P. cepacia</i>	1 (10%)
Yeast	4 (40%)
Total	10 (100%)

\*: regardless of bacterial count

*midis* 1株のみで *S. marcescens* や *C. freundii* などにすぐれた除菌効果を示した。MICと細菌学的効果の関係をみると 100  $\mu\text{g/ml}$  を越える MIC を示す菌株においても10株中9株90%の消失をみている (Table 5)。投与後出現菌は Table 6 に示すように Yeast, *S. epidermidis* など計10株である。

自覚的副作用は1例もなく、本剤によると考えられる臨床検査値 (血液一般, 血液生化学検査など) の異常は1例も認められなかった。

### III. 考 察

近年, Cephem および Penicillin 系抗生剤に耐性を示す  $\beta$ -lactamase 産生菌が増加しており, かつ *Serratia*, *Pseudomonas* などのいわゆる弱毒菌による opportunistic infection が複雑性尿路感染症の中で重要な位置を占めてきている。このような現況の中で, 化学構造式上 7 $\alpha$  位に methoxy 基を有し,  $\beta$ -lactamase に安定ないわゆる Cephamycin 系抗生剤が次々に開発されてい

る。本剤もその一種であるが, すでに市販されている Cephamycin 剤である CMZ<sup>®</sup>, CFX<sup>®</sup> に比し, 特にグラム陰性桿菌においてすぐれた抗菌力を示すといわれている<sup>1)</sup>。今回の著者らの検討でも, *S. marcescens* をはじめとする各種グラム陰性桿菌に対し, その抗菌性において本剤は CEZ をはるかに凌駕し, かつ CMZ に比しても明らかにすぐれた抗菌力を示した。吸収, 排泄試験においても Cross-over 法による同量比較で CMZ より高い血中濃度とやや長い半減期が示され, 尿中回収率も約 83% と高値であった。臨床使用成績では, これらの基礎的検討成績を反映するものとして高い除菌率および *S. marcescens* や *S. liquefaciens* 感染症例における高い有効性が確認された。*P. aeruginosa* 感染症に対しては, その抗菌力からみて臨床効果を期待したいが, 他のグラム陰性桿菌による尿路感染症に対しては十分その効果を期待できる。また, 自覚的にも, 臨床検査値においても副作用は20例中1例もなく, 安全性に関しても十分に評価できるものと思われる。以上より, 本剤は緑膿菌以外による尿路感染症特にグラム陰性桿菌によるものに対し, 高い有用性を期待できるものと考えられた。

### 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) 日根野卓, 山口鉄也, 伊藤 登, 三田俊彦, 石神襄次: 泌尿器科領域における CS-1170 の基礎と臨床. Chemotherapy 26 (S-5): 487~500, 1978
- 3) 大前博志, 黒田泰二, 片岡頌雄, 三田俊彦, 石神襄次: 尿路感染症に対する Cefoxitin の応用. Chemotherapy 26 (S-1): 560~565, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF T-1982  
IN URINARY TRACT INFECTION

SOICHI ARAKAWA, YASUHARU NAKANO, OSAMU MATSUMOTO,  
NOBUMASA KATAOKA, SADA O KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI  
Department of Urology, Kobe University, School of Medicine  
(Director: Prof. JOJI ISHIGAMI)

T-1982, a new synthetic cephamycin antibiotic, was investigated on the antibacterial activity, pharmacokinetics, clinical evaluation and side effect.

The following results were obtained.

- 1) Antibacterial activities (MICs:  $10^6$ /ml) of T-1982 against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* and *P. mirabilis* were 1 to 3 tubes superior to those of CMZ and 3 to 5 tubes to those of CEZ.
- 2) Although *P. aeruginosa* strain showed resistance to these antibiotics, T-1982 showed a relatively potent antibacterial activity against the strain compared with CMZ and CEZ.
- 3) T-1982 showed more or less higher serum concentration, longer half life and lower urinary excretion rate in comparison with CMZ.
- 4) Twenty cases with complicated urinary tract infection were treated with T-1982. The clinical results were excellent in 1 case, moderate in 13 cases and poor in 6 cases. The overall efficacy rate was 70%.
- 5) No side effect was observed subjectively or objectively in any cases.