

複雑性尿路感染症に対する T-1982 の使用経験

児玉光人・中野 博・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

三田憲明・世古昭三・長岡修司

広本宣彦・白石恒雄

松山赤十字病院泌尿器科

新しく開発された Cephamycin 系抗生物質, T-1982 について基礎的ならびに臨床的検討を行ない以下の結論を得たので報告する。

- 1) 正常腎機能例10例の本剤の尿中回収率は平均値で見ると6時間後には約80%と高い値を示した。尿中濃度は6時間後においても409 $\mu\text{g/ml}$ であり充分有効な濃度であった。
- 2) 軽度腎機能障害例2例の本剤の血中濃度を検討し、血中濃度の半減期の多少の延長が認められた。
- 3) 複雑性尿路感染症23例に本剤を1回0.5g one shot 静注、1日2回、5日間投与し、著効5例、有効8例、無効10例で有効率は57%であった。
- 4) 臨床検査値異常として1例にGOT, GPTの上昇を見ただけで、その他の症例では自覚的・他覚的所見に異常を認めなかった。

尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症の起炎菌の多くはグラム陰性桿菌でしかも高度耐性のものが多い。それゆえ複雑性尿路感染症の治療成績は、近年の数多くの抗菌剤の開発にもかかわらず、いまだ充分とはいえない。

今回われわれは複雑性尿路感染症に対して新しい注射用 Cephamycin 系抗生物質, T-1982 を用いる機会を得た。本剤は富山化学工業(株)および科研化学(株)で共同開発中の Fig. 1 のような構造式をもつ抗生物質で、各種細菌産生の β -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、*Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Proteus*, *Bacteroides* などに対して従来の Cephem 系薬剤に比べ強い抗菌力を示す。

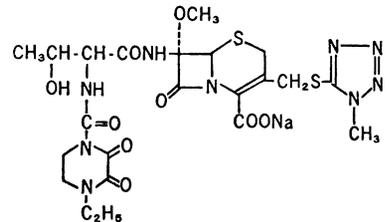
本剤は筋注または静注によって投与量に比例した血中濃度が得られ、各種組織への移行も良好で、生体内ではほとんど代謝されることなく活性のまま主として尿中に排泄される。本剤の前臨床試験ではとくに問題となる所見はなく、安全性が確認されている。

1. 基礎的検討

1) 対象および測定方法

T-1982 の尿中への排泄状態を検討するために、正常腎機能例10例に対して本剤0.5gを生理食塩水20mlに溶解し、約3分間で静注した。投与後2時間ごとに12時間まで採尿し、それぞれ尿中濃度を測定した。腎機能障

Fig. 1 Chemical structure of T-1982



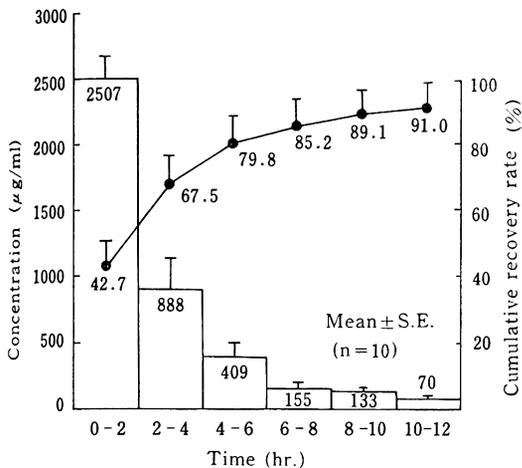
Sodium 7 β -[(2R, 3S)-2-(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-3-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate
Molecular formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_9\text{NaO}_9\text{S}_2$
Molecular weight : 649.63

害例における血中濃度の変化を検討するために、腎機能障害例2例(Ccr 56 ml/min., 31 ml/min.)に本剤0.5gを同様の方法で投与し、投与後30分、1, 2, 4, 6時間で採血し、血中濃度を測定した。濃度の測定には *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌として paper disk (thick) 法を用いた。血清および尿中濃度測定の標準液は0.1M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を使用し、本剤を倍数稀釈して標準曲線を得た。

2) 成績

正常腎機能例10例の尿中濃度および尿中回収率の平均値を Fig. 2 に示した。尿中濃度は静注後最初の2時間が最高で、以後時間の経過とともに減少が見られた。静

Fig. 2 Urinary excretion of T-1982 (0.5 g i. v.)



注後6時間までの尿中回収率はおよそ80%で、12時間までは91%であった。腎機能障害例2例の血中濃度の推移とともに静注後30分が最高で以後時間とともに減少し、半減期はCcr 56 ml/min. の症例では2.04時間、Ccr 31 ml/min. の症例では2.89時間で、腎機能の障害の程度に応じて延長がみられた (Fig. 3)。

II. 臨床成績

1) 対象および投与方法

1981年5月から9月までに広島大学医学部附属病院泌尿器科および松山赤十字病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症の患者23例について、1回にT-1982 0.5 g, one shot 静注, 1日2回, 5日間投与し、その臨床効果および副作用について検討した。症例は男21名, 女2名で、年齢は34歳から86歳、平均68歳であった。いずれも尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で、上部尿路感染症6例, 下部尿路感染症17例である (Table 1)。なおカテーテル留置例は6例である。臨床効果の判定はUTI薬効評価基準に従った¹⁾。

2) 臨床効果

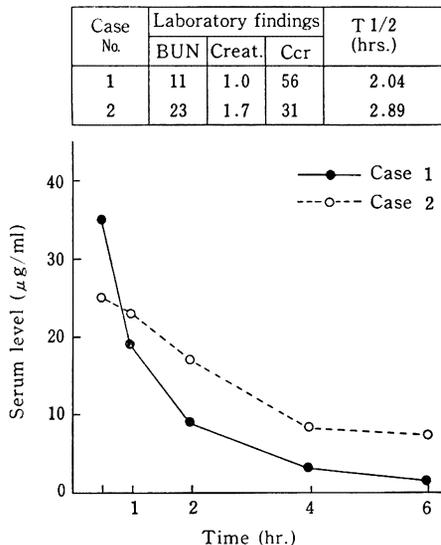
(1) 膿尿の推移 (Table 2)

本剤投与後に膿尿が正常化したものは9例 (39%), 改善3例 (13%), 不変または増悪11例 (48%)であった。

(2) 細菌尿の推移 (Table 2, 3)

細菌尿の陰性化は9例 (39%), 細菌数減少2例 (9%), 不変7例 (30%)であり、菌交代現象は5例 (22%)に見られた。その交代菌はCandida 3例, S. faecalis 2例であった。本剤投与前に分離された菌株は31株で、そのうちP. aeruginosaが8株と最も多く、ついでS. marcescens, S. epidermidis, S. faecalisの各4例, P.

Fig. 3 Serum levels of T-1982 in patients with impaired renal function (0.5 g i. v.)



vulgaris, Streptococcus sp. の各2例ずつとつづいてゐる。全分離菌株31株中本剤投与により消失した菌株は22株 (71%)で、除菌率はP. aeruginosa (38%)が最も悪く、ついでS. faecalis, Streptococcus sp. の各50%, S. marcescensの75%で、その他の菌株の消失率は100%であった。T-1982投与後新たに分離された菌株は10株で、S. faecalis, Candidaの各4株, S. epidermidis, Streptococcus sp. の各1株ずつであった。

(3) 総合臨床効果 (Table 2, 4)

膿尿と細菌尿を指標としてその推移にもとづき総合臨床効果を判定すると、著効5例 (22%), 有効8例 (35%), 無効10例 (43%)で有効率は57%であった。単独感染16例, 混合感染7例について有効率を見ると、それぞれ63%, 43%で単独感染の方が高い有効率を示した。群別ではG-2 (100%), G-6 (75%), G-1 (67%)で有効率が高く、G-5では有効例は無かった。

(4) 抗菌力について (Table 5)

本剤投与前の分離菌のうちMICを測定した菌株29株について投与後の消失率とMICとを比較すると、接種菌量 10^6 /mlでのMIC 25 µg/ml以下の13株中12株 (92%)と高い消失率を示し、MICが50~100 µg/mlであった4株全株が消失した。MIC 100 µg/ml以下の消失率は94%であったが、MIC 200 µg/ml以上では12株中5株 (42%)が消失したのみで、7株 (58%)は残存した。P. aeruginosa, S. faecalis, Streptococcus sp. 12株のうち11株 (92%)がMIC 400 µg/ml以上を示し、この3菌種の消失率は42%と低かった。

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying condition	UTI group	Pyuria		Bacteriuria				UTI evaluation	Side effects	
					B	A	B	MIC* (μ g/ml)	A	MIC* (μ g/ml)			
1	71 M	Chronic cystitis	B. P. H.	G-1	+	-	<i>C. freundii</i>	$>10^5$	0.1	-	Excellent	(-)	
2	72 M	Acute pyelonephritis	B. P. H.	G-1	\pm	+	<i>K. pneumoniae</i>	10^7	0.1	<i>Candida</i>	10^7	Poor	(-)
3	66 M	Chronic cystitis	B. P. H.	G-1	+	-	<i>S. marcescens</i>	10^7	200	<i>S. faecalis</i>	10^8	Moderate	(-)
4	74 M	Chronic cystitis	Prostatic cancer (TUR-P)	G-2	+	-	<i>S. marcescens</i>	$>10^5$	12.5	<i>Candida</i>	$<10^8$	Excellent	(-)
5	83 M	Chronic cystitis	Prostatic cancer (TUR-P)	G-2	+	-	<i>P. morgani</i>	10^4	100	-	-	Excellent	(-)
6	53 M	Chronic pyelonephritis	Neurogenic bladder	G-3	##	+	<i>P. rettgeri</i>	$>10^5$	100	-	-	Moderate	(-)
7	34 F	Chronic pyelonephritis	Rt. renal stone	G-3	+	+	<i>P. vulgaris</i>	$>10^4$	0.39	-	-	Moderate	(-)
8	69 M	Chronic urethrocystitis	Bladder cancer (TUR-Bt)	G-4	##	-	<i>S. marcescens</i>	10^7	6.25	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i>	10^7	Poor	(-)
9	78 M	Chronic cystitis	Bladder cancer	G-4	+	+	<i>Streptococcus</i> sp.	10^6	>400	-	-	Moderate	(-)
10	81 M	Chronic urethrocystitis	B. P. H.	G-4	+	-	<i>S. epidermidis</i>	10^6	12.5	-	-	Excellent	(-)
11	73 F	Chronic cystitis	Bladder stone	G-4	+	-	<i>S. faecalis</i>	10^6	>400	-	-	Excellent	(-)
12	75 M	Chronic urethrocystitis	B. P. H.	G-5	\pm	\pm	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i>	10^7	12.5 >400	<i>S. faecalis</i>	10^7	Poor	(-)
13	75 M	Chronic cystitis	B. P. H.	G-5	+	+	<i>Streptococcus</i> sp. <i>A. calcoaceticus</i>	10^5 10^6	>400 100	<i>Streptococcus</i> sp.	10^6	Poor	(-)
14	69 M	Chronic cystitis	Bladder cancer	G-6	##	+	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	10^4	12.5	<i>Candida</i>	10^4	Poor	(-)

15	50 M	Chronic pyelonephritis	Neurogenic bladder	G-6	##	±	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i> sp. } 10 ⁵	25 25	<i>Candida</i>	10 ⁴	Moderate	(-)
16	46 M	Chronic pyelonephritis	Rt. renal stone	G-3	++	++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	>400	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	Poor	(-)
17	71 M	Acute pyelonephritis	B. P. H. Urethral stricture	G-3	##	##	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	400	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> }	10 ⁴	Poor	(-)
18	68 M	Acute epididymitis Chronic cystitis	Lt. renal pelvic cancer	G-4	+	+	<i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵	100	—		Moderate	GOT, GPT increase
19	48 M	Chronic cystitis	Bladder cancer Bladder stone	G-4	##	+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	>400	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> }	10 ⁶ 400 400	Poor	(-)
20	79 M	Chronic cystitis	Bladder cancer	G-4	##	##	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	400	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	Poor	(-)
21	86 M	Chronic urethrocystitis	B. P. H. Urethral stricture	G-5	++	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. vulgaris</i> } 10 ⁵	>400 25	<i>P. aeruginosa</i> <i>Streptococcus</i> sp. }	10 ⁵ >400	Poor	(-)
22	67 M	Chronic cystitis	B. P. H.	G-6	+	-	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> } 10 ⁴	400 25	<i>S. faecalis</i>	<10 ³	Moderate	(-)
23	73 M	Chronic cystitis	B. P. H.	G-6	+	-	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> } 10 ⁴	400 12.5	<i>P. aeruginosa</i>	<10 ⁸	Moderate	(-)

*Inoculum size 10⁶ cells/ml

B : Before, A : After B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 2 Overall clinical efficacy of T-1982 in complicated UTI

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5	1	3	9 (39%)
Decreased	2	0	0	2 (9%)
Replaced	1	1	3	5 (22%)
Unchanged	1	1	5	7 (30%)
Efficacy on pyuria	9 (39%)	3 (13%)	11 (48%)	Case total 23
Excellent	5 (22%)		Overall effectiveness rate 13/23 (57%)	
Moderate	8 (35%)			
Poor (or Failed)	10 (43%)			

Table 3 Bacteriological response and strains appearing after administration of T-1982 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment (%)
<i>E. coli</i>	1	1(100)	0	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1(100)	0	
<i>P. vulgaris</i>	2	2(100)	0	
<i>P. morgani</i>	1	1(100)	0	
<i>P. rettgeri</i>	1	1(100)	0	
<i>S. marcescens</i>	4	3(75)	1	
<i>C. freundii</i>	1	1(100)	0	
<i>Enterobacter</i> sp.	1	1(100)	0	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1(100)	0	
<i>P. aeruginosa</i>	8	3(38)	5	
<i>S. epidermidis</i>	4	4(100)	0	1(10)
<i>S. faecalis</i>	4	2(50)	2	4(40)
<i>Streptococcus</i> sp.	2	1(50)	1	1(10)
<i>Candida</i>				4(40)
Total	31	22(71)	9	10(100)

Table 4 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)	3(13%)	1	1	1	67%
	2 nd group (Post prostatectomy)	2(9%)	2	0	0	100%
	3 rd group (Upper UTI)	4(17%)	0	2	2	50%
	4 th group (Lower UTI)	7(30%)	2	2	3	57%
	Sub total	16(70%)	5	5	6	63%
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	3(13%)	0	0	3	0%
	6 th group (No catheter indwelt)	4(17%)	0	3	1	75%
	Sub total	7(30%)	0	3	4	43%
Total	23(100%)	5	8	10	57%	

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response (No. of strain eradicated/No. of strain isolated)

Isolates	MIC($\mu\text{g/ml}$)*			Not done	Total
	≤ 25	50-100	≥ 200		
<i>E. coli</i>	1/1				1/1
<i>K. pneumoniae</i>	1/1				1/1
<i>P. vulgaris</i>	2/2				2/2
<i>P. morgani</i>		1/1			1/1
<i>P. rettgeri</i>		1/1			1/1
<i>S. marcescens</i>	2/3		1/1		3/4
<i>C. freundii</i>	1/1				1/1
<i>Enterobacter</i> sp.	1/1				1/1
<i>A. calcoaceticus</i>		1/1			1/1
<i>P. aeruginosa</i>		1/1	2/7		3/8
<i>S. epidermidis</i>	4/4				4/4
<i>S. faecalis</i>			1/2	1/2	2/4
<i>Streptococcus</i> sp.			1/2		1/2

*Inoculum size 10^6 cells/ml

Table 6 Laboratory findings before and after T-1982 administration

Case No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		s-GOT (u)		s-GPT (u)		Al-P (K. A.*I. U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	485	484	6,900	8,500	13.4	13.6	39.9	39.4	21	25	26	17	70*	67*	30.0	33.0	1.3	1.4
2	418	415	11,600	8,800	13.4	12.8	39.2	38.6	8	12	6	10	8.5	9.8	16.1	22.2	0.8	0.8
3	374	385	4,300	3,700	11.4	11.7	34.3	34.8	9	11	6	5	6.3	5.8	10.3	11.9	0.9	1.0
4	375	397	7,400	8,100	10.9	11.6	31.3	34.2	13	28	9	13	102*	113*	12.0	11.0	0.8	0.9
5	326	337	19,000	10,600	10.1	10.5	29.4	30.9	41	30	31	18	51*	44*	17.0	13.0	1.2	1.1
6	370	375	7,100	7,000	10.1	10.2	30.5	30.0	25	27	12	13	102*	105*	14.0	14.0	1.0	1.1
7	371	376	8,200	8,900	10.2	10.3	30.6	30.9	43	47	35	37	93*	95*	15.0	16.0	0.8	0.8
8	370	400	9,100	6,300	11.0	12.0	33.9	36.0	24	14	26	15	6.0	7.4	25.5	11.8	1.1	1.0
9	352	356	5,800	4,900	11.4	11.5	32.7	32.8	69	42	57	40	142*	167*	19.0	15.0	1.1	1.0
10	425	452	9,500	6,700	13.4	13.6	39.6	41.6	17	17	13	9	6.0	5.9	25.5	19.7	1.2	1.0
11	474	450	7,000	5,600	14.0	13.2	42.0	39.0	10	12	5	7	5.7	6.4	18.5	21.2	0.9	0.9
12	391	397	6,400	3,600	12.3	12.2	36.3	36.3	12	12	5	7	9.2	11.1	18.4	18.6	0.9	0.9
13	397	392	5,200	5,100	12.6	12.5	37.3	37.0	46	41	42	35	46*	48*	16.0	18.0	1.0	1.3
14	315	328	8,000	7,100	9.5	9.6	28.4	29.6	41	52	11	15	103*	115*	14.0	14.0	0.8	0.8
15	378	349	8,600	7,200	11.3	10.4	34.8	32.6	52	48	30	19	86*	82*	8.5	8.4	0.6	0.7
16	515	469	8,000	7,100	15.5	14.1	44.1	39.9	20	34	16	27	75*	70*	11.0	10.0	0.9	0.9
17	508	460	7,400	5,900	14.6	13.1	42.9	39.2	31	29	13	18	10.9	10.7	35.2	28.6	1.4	1.2
18	415	411	17,900	8,800	13.2	12.8	37.9	36.5	35	49	24	39	123*	107*	12.0	19.0	0.8	0.9
19	418	429	16,100	19,000	9.9	10.2	31.1	32.0	15	11	17	8	8.6	7.1	14.9	15.7	1.0	0.9
20	424	442	4,500	5,200	12.7	13.2	37.9	39.8	14	17	10	12	6.4	5.7	21.1	18.3	0.9	1.0
21	371	387	6,100	6,900	12.4	12.9	36.5	38.3	33	29	5	6	74*	81*	21.0	21.0	1.3	1.7
22	475	463	4,700	6,700	13.7	13.5	40.4	39.3	14	12	11	5	5.9	6.3	19.3	15.8	0.9	1.0
23	420	387	5,200	10,200	13.3	12.3	39.2	36.4	19	19	9	10	8.1	9.0	15.7	19.8	0.9	0.7

B : Before
A : After

(5) 副作用 (Table 6)

アレルギー反応などの臨床症状を観察するとともに本剤投与後における赤血球数, 血色素量, 白血球数, 血小板, 肝機能, 腎機能などの臨床検査を施行した。症例18で GOT, GPT の上昇を認めたが, その他の症例では本剤の副作用と思われる臨床症状および臨床検査値の異常は見られなかった。症例18は臨床的に有効であったため本剤の投与をつづけ, 投薬7日目に GOT 49, GPT 39であったものが徐々に上昇し, 投薬は10日間で中止をしたもののその4日後のデータでは GOT 132, GPT 112まで上昇した。しかし, 投与中止10日後には正常値に戻った。

III. 考 案

尿路感染症の治療で抗生物質を投与する場合に重要なことは, 薬剤が抗菌活性に変化を受けず高濃度に尿中に排泄されることである。正常腎機能例10例に本剤 0.5g を投与した結果では, 投与後 4~6 時間でも本剤の尿中濃度は平均 409 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示し, 尿中濃度およびその持続時間の点では本剤の 0.5g 投与で充分臨床効果が期待できると考えられた。軽度腎機能障害例2例で薬剤の血中蓄積作用を検討したところ, 腎機能障害の程度に応じて半減期は延長したが, 投薬量, 投与間隔に留意すれば問題は無いと考えられた。

T-1982 を臨床例に使用した成績では, 有効率57%と他の Cephem 系薬剤と比較して同等ないしそれ以上の成績を認めた。しかし著者らの成績は本剤治療の全国集計²⁾の成績と比較するとやや劣っており, この理由として本剤の効果が悪いとされている *P. aeruginosa* を起炎

菌とする症例が8例(35%)と多かったことがあげられる。ちなみに泌尿器科分野での本剤の治療成績に関する全国集計²⁾では, *P. aeruginosa* を起炎菌とする症例は全体の7.9%で, 著者らの症例との間にかかなりの差が認められる。細菌学的効果では *P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *Streptococcus* sp. に対する効果はあまり良くなかったがその他の菌種にはきわめて有効で, 上記の菌種を除いた菌の消失率ではほぼ完全に近い薬剤効果が見られた。なお自験例では, 投与後に出現する細菌として, *S. faecalis* および *Candida* が最も多く, しかも, いずれも菌交代としてみる場合が多くあった。このことは, *S. faecalis* に対しては本剤は MIC 値が高いことなどから理解され, MIC の測定はできていないが, *Candida* の場合も同様の理由によると思われる。これら交代菌のその後の経過は長期間はみていないが, 臨床的に症状の悪化をみることはあまりないので, むしろ尿路基礎疾患の治療が重要である。臨床検査値異常として, 23例中1例(4.3%)に本剤投与後 GOT, GPT の軽度上昇が見られたが, 投与中止によりすみやかに正常化した。しかし他の副作用と考えられる自覚的症状, 他覚的異常などは全くなく, 本剤を長期間使用する場合でも, 肝機能検査などを定期的に施行することにより安全な使用ができる薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) UTI研究会: UTI 薬効評価基準(第二版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 2) 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

CLINICAL TRIALS ON T-1982 IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

MITSUTO KODAMA, HIROSHI NAKANO, HIROMI NIHEI
Department of Urology, School of Medicine, Hiroshima University

NORIAKI SANDA, SHOUZO SEKO, SHUJI NAGAOKA,
NORIIHIKO HIROMOTO, TSUNEO SHIRAIISHI
Department of Urology, Matsuyama Red Cross Hospital

A new cephamycin antibiotic, T-1982, was fundamentally and clinically studied.

The following results were obtained.

- 1) In 10 subjects with normal renal function, the urinary recovery of T-1982 at 6 hours was about 80%. The urinary levels were also high, being 2,507 $\mu\text{g/ml}$, 888 $\mu\text{g/ml}$ and 409 $\mu\text{g/ml}$ respectively at 0~2 hours, 2~4 hours and 4~6 hours.
- 2) In 2 subjects with slight renal dysfunction, the half life of T-1982 in serum was more or less prolonged.
- 3) Twenty-three patients with complicated urinary tract infections were given 0.5 g of T-1982 by i.v. one shot injection twice daily for 5 days. The clinical responses were excellent in 5 cases, moderate in 8 cases and poor in 10 cases, the efficacy rate being 57%.
- 4) Elevations of GOT and GPT were observed in 1 case. No other subjective and objective abnormalities were noted in any cases.