

T-1982 に関する基礎的研究

——抗菌力と髄液中移行について——

小林 裕*・春田恒和・大倉完悦・黒木茂一

神戸市立中央市民病院小児科

新 Cephامycin 系抗生剤 T-1982 について、抗菌力および髄液中移行を検討した。

本剤の各種臨床分離菌株 205 株に対する MIC を Latamoxef と比較したところ、*E. coli*, *S. typhi*, *Klebsiella*, *S. marcescens* ではほぼ同等、*Salmonella* B 群, *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *S. aureus* では若干、*Proteus* sp. では明らかに、Latamoxef の方がすぐれていた。*P. aeruginosa* に対しては、本剤はみるべき抗菌力を示さなかった。

黄色ブドウ球菌性髄膜炎家兎 4 羽における本剤 100 mg/kg 静注後の髄液中濃度平均値のピークは、1 時間にあり、 $6.49 \pm 2.41 \mu\text{g/ml}$ であった。最高濃度の髄液血清比百分率は 3.9%，2 時間までの AUC 髄液血清比百分率は 9.21%， $T_{1/2}$ 髄液血清比は 3.50 で、Cephامycin 剤のうちでは Cefoxitin, Cefmetazole と近似し、Cefotetan よりはるかにすぐれていた。

以上の成績から、限定された範囲内ではあるが、本剤は化膿性髄膜炎の治療において有用なことを推測させるものであり、臨床検討を行なっておくべきであると考えられた。

T-1982 は富山化学工業㈱および科研化学㈱で共同開発中の新 Cephامycin 系抗生剤である。 β -lactamase に対してきわめて安定で、*Pseudomonas aeruginosa* を除く各種グラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し、とくに *in vitro* より *in vivo* の効果がすぐれているのが特徴とされ、1981 年 3 月から研究会組織によって基礎および成人についての臨床研究が行なわれ、その成績は第 29 回日本化学療法学会西日本支部総会において新薬シンポジウムとして討議された¹⁾。われわれもその一員として基礎的研究を行なったので報告する。

I. 材料および方法

1) 抗菌力

各種臨床材料から分離された *Staphylococcus aureus* 10 株、*Escherichia coli* 62 株、*Salmonella typhi* 4 株、*Salmonella* B 群 2 株、*Klebsiella pneumoniae* 21 株、*K. oxytoca* 42 株、*P. mirabilis* 10 株、indole 陽性 *Proteus* 13 株、*Enterobacter* sp. 12 株、*Citrobacter* sp. 9 株、*S. marcescens* 6 株、*P. aeruginosa* 14 株、計 205 株に対する、接種菌量 $10^6/\text{ml}$ における本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会法²⁾ に準じて測定し、Latamoxef (LMOX) のそれと比較した。

2) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行
体重 2 kg 前後の白色健康家兎 4 羽を用いた。既報³⁾ にしたがって髄膜炎を惹起、本剤 100 mg/kg を静注後、15 分ごとに 8 回、以後 30 分ごとに 2 回、計 10 回血液、髄

液を採取、その濃度を測定し、得られた濃度曲線から曲線下面積 (AUC) および半減期 ($T_{1/2}$) を求めた。

濃度測定法は *K. pneumoniae* ATCC 10031 株を検定菌とする paper disc 法、使用培地は *Micrococcus* 培地、standard は 1/15 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) で作製した。培地の組成は 1 L 当たり、ポリペプトン (大五栄養) 6 g、肉エキス (BBL) 1.5 g、酵母エキス (Difco) 3 g、ブドウ糖 (和光) 1 g、寒天 (和光) 14 g である。本法での測定下限は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。

II. 成績

1) 臨床分離株に対する MIC

成績を Table 1 に示した。*S. aureus* 10 株では、本剤はすべて $12.5 \mu\text{g/ml}$ で、LMOX の $3.12 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ より一段階劣っていた。

E. coli 62 株では、本剤は $0.05 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、60 株は $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下にありピークは $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に 50 株が集まっていた。LMOX は $\leq 0.025 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、60 株は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下で、本剤よりややまきっている印象であるが、明らかな差はなかった。

S. typhi 4 株では、本剤は 0.05 、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 各 2 株、LMOX は $0.05 \mu\text{g/ml}$ 4 株であった。*Salmonella* B 群 2 株では、本剤が $0.2 \mu\text{g/ml}$ と $0.78 \mu\text{g/ml}$ であったのに対して、LMOX は 2 株とも $0.1 \mu\text{g/ml}$ で、LMOX の方がすぐれていた。

K. pneumoniae 21 株では本剤は $0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ 、

* 兼神戸市立看護短期大学

Table 1 Sensitivity of the clinical isolates to T-1982 and LMOX

(Inoculum size : 10^6 /ml)

Organism	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
			≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. aureus</i>	10	T-1982 LMOX								1	9	10					
<i>E. coli</i>	62	T-1982 LMOX	3	14 8	24 39	12 7	7 2	2 1	1	1		1		1	1	1	
<i>S. typhi</i>	4	T-1982 LMOX		2 4	2												
<i>Salmonella</i> group B	2	T-1982 LMOX			2	1		1									
<i>K. pneumoniae</i>	21	T-1982 LMOX		2 11	9 11	8 9	2 1										
<i>K. oxytoca</i>	42	T-1982 LMOX	1	25 7	14 25	1 9			1				1				
<i>P. mirabilis</i>	10	T-1982 LMOX		1	1 8	1	3	4	2								
Indole (+) <i>Proteus</i>	13	T-1982 LMOX		1	10	1	2	1 1	3	3	2	2					
<i>Enterobacter</i> sp.	12	T-1982 LMOX		1 1	2 5	2 2	1	1 1			1	1 2		2		1 1	
<i>Citrobacter</i> sp.	9	T-1982 LMOX		1	1 5	2 1	2	1		1 1	1		1	1		1 1	
<i>S. marcescens</i>	6	T-1982 LMOX			1	1 3		1		1		1	2	1	1	1 1	
<i>P. aeruginosa</i>	14	T-1982 LMOX									1	5	5	1	3 1	11 1	

LMOX は $0.1 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークはいずれも $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ ではほぼ同等であった。*K. oxytoca* 42株でも、本剤は $25 \mu\text{g/ml}$ の1株を除いて $\leq 0.025 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ 、LMOX は $1.56 \mu\text{g/ml}$ の1株を除いて $0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $0.1 \mu\text{g/ml}$ で同等であった。

P. mirabilis 10株では、本剤は $0.1 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、LMOX は $0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、indole 陽性 *Proteus* 13株でも、本剤は $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に広く分布し、明瞭なピークは認められなかったのに対して、LMOX は $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布していたが、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ に10株が集まっており、LMOX の方が明らかにすぐれていた。

Enterobacter sp. 12株では、本剤は $0.05 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に $1 \sim 2$ 株ずつが広く分布していたのに対して、LMOX も分布範囲は $0.05 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ と同じであっ

たが、うち7株は $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、*Citrobacter* sp. 9株でも、本剤は $0.1 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に $1 \sim 2$ 株ずつ広く分布、LMOX は $0.05 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ で、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ に5株とピークがあり LMOX が若干すぐれていた。

S. marcescens 6株では、本剤は $0.1 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に1株ずつ分布、LMOX は3株 $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、1株 $3.12 \mu\text{g/ml}$ 、2株 $25 \mu\text{g/ml}$ ではほぼ同等であった。*P. aeruginosa* 14株では本剤はすべて $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であったのに対して、LMOX は $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ にピークがあった。

すなわち、本剤と LMOX は、*E. coli*、*S. typhi*、*Klebsiella*、*S. marcescens* では著差はなく、*S. aureus*、*Salmonella* B群、*Enterobacter*、*Citrobacter* では、LMOX が若干まさり、*Proteus* では、本剤の抗菌力は LMOX より明らかに劣っていた。*P. aeruginosa* に対しては、本剤はみるべき抗菌力を示さなかった。

Table 2 The serum and cerebrospinal fluid (CSF) levels of T-1982 after intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	Specimen	Minutes after an i. v. administration										CSF sugar/ Blood sugar (%)
		15	30	45	60	75	90	105	120	150	180	
1	Serum	182	110	62	38	22	16.2	10.8	8.5	4.3	3.1	79
	CSF	1.8	2.8	3.2	3.05	2.75	2.5	2.2	1.8	1.62	1.68	
2	Serum	198	139	94	68	46	37	26	19	12.8	9.5	53
	CSF	6.5	8.9	11.6	13.6	13	11.8	13	11.2	9.0	7.3	
3	Serum	138	81	48	37.5	27.5	20.2	13	10.8	7.2	4.9	67
	CSF	2.28	2.75	3.7	4.1	3.8	3.3	3.2	3.1	2.6	2.3	
4	Serum	146	107	63	44.5	30.8	23	20.2	16.2	11.8	8.5	63
	CSF	2.42	3.2	4.4	5.2	5.7	4.7	4.3	3.9	3.1	2.75	
Mean ±S.E.	Serum	166 ±14.3	109 ±11.9	66.8 ±9.71	47.0 ±7.18	31.6 ±5.14	24.1 ±4.52	17.5 ±3.47	13.6 ±2.41	9.03 ±1.99	6.50 ±1.50	65.5
	CSF	3.25 ± 1.09	4.41 ± 1.50	5.73 ±1.97	6.49 ±2.41	6.31 ±2.31	5.58 ±2.12	5.68 ±2.48	5.00 ±2.11	4.08 ±1.67	3.51 ±1.28	

Table 3 The half-lives (T 1/2) and areas under the curve (AUC) of T-1982 after intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	T 1/2 (min.)			AUC (min. µg/ml)								
	CSF	Serum	CSF/ Serum	15~60 min.			15~120 min.			15~180 min.		
				CSF	Serum	%	CSF	Serum	%	CSF	Serum	%
1	97.8	27.5	3.56	126.4	4,230	2.99	274.5	5,314	5.17	375.3	5,617	6.68
2	135	36.6	3.69	458.3	5,490	8.35	1,211.3	7,778	15.57	1,758.8	8,589	20.48
3	147	34.8	4.22	144.6	3,251	4.45	353.1	4,524	7.81	512.1	4,976	10.29
4	102	40.2	2.54	171.2	3,979	4.30	459.9	5,544	8.30	652.7	6,269	10.41
Mean	120.5	34.8	3.50	225.1	4,238	5.02	574.7	5,790	9.21	824.7	6,363	11.97

2) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行
各家兎の血中、髄液中濃度およびその平均値とStandard error を Table 2 に示した。
血中濃度のピークは 4 羽とも 15 分にあり、138~198 µg/ml (平均 166±14.3 µg/ml), 30 分 81~139 µg/ml (109±11.9 µg/ml), 1 時間 37.5~68 µg/ml (47.0±7.18 µg/ml), 2 時間 8.5~19 µg/ml (13.6±2.41 µg/ml), 3 時間 3.1~9.5 µg/ml (6.50±1.50 µg/ml) であった。
髄液中濃度のピークは、60 分 2 羽、45 分、75 分それぞれ 1 羽で、3.2~13.6 µg/ml であった。平均濃度では 1 時間がピークで、6.49±2.41 µg/ml, 以後 2 時間 5.00±2.11 µg/ml, 3 時間 3.51±1.28 µg/ml と徐々に低下し

た。最高濃度髄液血清比百分率は 3.9% であった。家兎 No. 2 の髄液中濃度はきわめて高かったが、他の 3 羽でも、1 時間 3.05~5.2 µg/ml, 2 時間 1.8~3.9 µg/ml, 3 時間 1.68~2.75 µg/ml の髄液中濃度が得られた。髄液糖血糖比百分率は、No. 2 だけで 53% と明らかに低下していた。
以上の成績から T 1/2 およびその髄液血清比、15~60 分、15~120 分、15~180 分の AUC およびそれぞれの髄液血清比百分率を算出し、Table 3 に示した。平均値では、AUC 髄液血清比百分率は 1 時間までで 5.02%, 2 時間までで 9.21%, 3 時間までで 11.97% であった。No. 2 の値がとびぬけて大きかったが、他の 3 羽の平均値でもそれぞれ 3.91, 7.09, 9.13% であった。T 1/2 は髄液

97.8~147分, 平均120.5分, 血清27.5~40.2分, 平均34.8分, T 1/2 髄液血清比は2.54~4.22, 平均3.50と大きかった。なお AUC の大きい No. 2 の髄液中濃度 T 1/2が小さいという傾向はみられなかった。

III. 考 按

T-1982 は、従来の Cepharmycin 剤 Cefoxitin⁴⁾, Cefmetazole⁶⁾ に比べて, indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *S. marcescens* にまで抗菌力が拡大強化されているのが特徴といわれており¹⁾。その点は今回の成績でもうかがわれた。ただし *Proteus* では、対照薬とした LMOX に劣り, Cefotetan⁹⁾ と比べても MIC が高い傾向がみられた。この傾向は全国集計¹²⁾において、より明かである。したがって本剤の長所は、*E. coli*, *Klebsiella* に対する強い抗菌力, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *S. marcescens* への抗菌域の拡大にあるといえよう。

化膿性髄膜炎の起炎菌としてこれらの菌が持つ役割は、*E. coli* を除いては、それほど大きくはない¹³⁾。しかしいったんおこるときわめて難治で、まだ化学療法が確立されているとはいえない。そこで上述の長所をもつ本剤が有効かどうかを推定するために、髄液中移行を検討した。成績の項で述べたように、2時間までの AUC 髄液血清比百分率は9.21%で、15.57%ととびぬけて高かった No. 2 を除いても7%強で、Cefoxitin⁴⁾, Cefmetazole⁶⁾ と近似の値であり、Cefotetan⁹⁾ よりはるかにすぐれていた。Cefmetazole が *E. coli* 髄膜炎に有効と考えられること⁹⁾。本剤の *E. coli*, *Klebsiella* に対する MIC が Cefmetazole より3段階程度はすぐれていること¹⁾ から考えれば、これらに対しては本剤は当然有効であろう。また *H. influenzae* 髄膜炎についても、本菌に対する MIC が、 $>100 \mu\text{g/ml}$ の1株を除いて $0.39 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークが $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ にあった¹²⁾ ことから、かなりの有効性が予測される。同様なことは *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* についてもいえると思われる。

しかし、*E. coli*, *H. influenzae* による髄膜炎に対しては、有用性の確立された、より MIC の低い第5群 Cephem 剤が存在し^{10, 11)}、耐性株もほとんどないから、現時点で本剤に強いて頼らねばならぬ必然性は乏しいのに対して、*Enterobacter* 以下の菌種の場合は、第5群 Cephem 剤でも効果が危ぶまれる場合が想定され、菌株によって本剤の方が有効である場合があると思われる。

したがって、限定された範囲内ではあるが、髄膜炎

に対する本剤の有効性を臨床的に検討しておくことは必要であると考えられる。

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) 五島瑳智子, 徐慶一郎, 河喜多龍祥, 小酒井望, 三橋 進, 西野武志, 大沢伸孝, 田波 洋: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について (1968年制定, 1974年改訂). *Chemotherapy* 29(1): 76~79, 1981
- 3) MORIKAWA, Y.: Comparative pharmacokinetics of ampicillin and carbenicillin in the cerebrospinal fluid of rabbits with staphylococcal meningitis with reference to half-lives and areas under the curve. *Jap. J. Antibiotics* 34(2): 211~218, 1981
- 4) 小林 裕, 森川嘉郎, 春田恒和, 大倉完悦, 黒木茂一, 村上基千代, 富沢貞造, 木川芳春, 粕井正春, 林 律子: 小児科領域における Cefoxitin の基礎的, 臨床的検討. *Jap. J. Antibiotics* 34(3): 318~332, 1981
- 5) 小林 裕, 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原徹, 山本勇志, 南場一郎, 奥原賢二, 金岡富子, 山上正彦, 望月康弘, 小野安生, 寺村文男, 四宮敬介: 小児科領域における CS-1170 の基礎的, 臨床的研究. *Jap. J. Antibiotics* 32(1): 41~59, 1979
- 6) 小林 裕, 春田恒和, 森川嘉郎, 大倉完悦, 黒木茂一, 藤原 徹: YM09330 に関する基礎的研究. *Chemotherapy* 30(S-1): 92~97, 1982
- 7) 小林 裕, 春田恒和, 森川嘉郎, 藤原 徹: 本邦における1966年以降13年間の小児化膿性髄膜炎の動向, 127施設におけるアンケート調査成績. *Jap. J. Antibiotics* 32(8): 795~805, 1979
- 8) 小林 裕, 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原 徹: CS-1170 の髄液中移行に関する実験的研究. *Jap. J. Antibiotics* 32(1): 35~40, 1979
- 9) 小林 裕, 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原 徹, 黒木茂一: 大腸菌性髄膜炎に対する Cefmetazole の使用について, 有効2症例とその髄液中濃度. *Jap. J. Antibiotics* 32(5): 598~605, 1979
- 10) KOBAYASHI, Y.; Y. MORIKAWA, T. HARUTA, R. FUJII, H. MEGURO, M. HORI, Y. KUROSU, Y. TOYONAGA, N. IWAI, I. KITAMURA, M. HAMAWAKI & H. OZAKI: Clinical evaluation of cefotaxime in the treatment of purulent meningitis in children. *Jap. J. Antibiotics* 34(6): 946~954, 1981
- 11) 小林 裕, 春田恒和, 黒木茂一, 大倉完悦, 藤原徹, 森川嘉郎: 小児科領域における 6059-S の臨床的検討, とくに化膿性髄膜炎を中心として. *Jap. J. Antibiotics* 34(4): 587~598, 1981

FUNDAMENTAL STUDIES ON T-1982
— Antibacterial activity and passage into CSF —

YUTAKA KOBAYASHI

TSUNEKAZU HARUTA, KAN-ETSU OKURA and SHIGEKAZU KUROKI

Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital
and Kobe City College of Nursing

Antibacterial activity and passage into CSF of T-1982, a new cephamycin antibiotic, was evaluated.

MICs of the drug against 205 strains of clinical isolates were compared with those of latamoxef and were found to be equal against *E. coli*, *S. typhi*, *Klebsiella* and *S. marcescens*. However, latamoxef was somewhat superior against *Salmonella* group B, *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp. and *S. aureus* and remarkably superior against *Proteus*. T-1982 showed no demonstrable activity against *P. aeruginosa*.

CSF concentrations of T-1982 were determined in experimental staphylococcal meningitis in 4 rabbits after intravenous injection of 100 mg/kg of the drug and the average maximal concentration of 6.49 ± 2.41 $\mu\text{g/ml}$ was obtained at 1 hour with its CSF/serum ratio of 3.9%. CSF/serum ratio of AUC up to 2 hours was 9.21% with a CSF/serum ratio of $T_{1/2}$ being 3.50. Among cephamycin antibiotics, these values were closely comparable to those of cefoxitin and cefmetazole and were remarkably higher than those of cefotetan.

The above results indicate that T-1982 may be a potentially effective antibiotic in the treatment of bacterial meningitis, although with some limitations, and is worth being clinically evaluated.