

## T-1982 の呼吸器感染症への治験

長浜文雄・中林武仁・小六哲司・斉藤孝久

国立札幌病院呼吸器科

小野寺壮吉・坂井英一・藤原正文・大崎能伸

旭川医科大学第一内科学教室

久世彰彦・三橋 修・樽松三郎・安田美津子

国立療養所札幌南病院内科

荻 光春・佐藤龍也

国立療養所西札幌病院内科

矢口 慧

国立療養所稚内病院内科

今 寛・渡辺信夫

北海道社会保険中央病院内科

大橋亮二・下村寿太郎

深川市立総合病院内科

佐々木雄一

岩見沢労災病院内科

大島 信一

市立函館病院呼吸器科

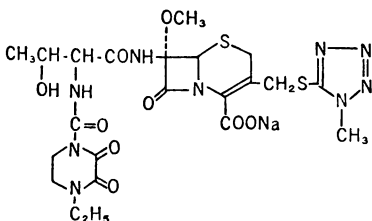
牧村 士郎

帯広厚生病院内科

道内10施設共同で、呼吸器感染症で入院中の20症例にT-1982を静注または点滴静注して、その臨床効果を検討した。20症例中、急性肺炎14例、慢性気管支炎などの気道感染症6例、性別では男性14、女性6、年齢別では30歳代3、40歳代1、50歳代7、60歳代4、70歳代5、重症度別では軽症3、中等症16、重症1、基礎疾患のある者12例であった。これらの臨床効果は、肺炎で92.9%、気道感染症で80%、全体で89.5%であった。なお菌消失率70%、副作用として臨床検査成績でGOT、GPTの一過性上昇3、好酸球増多1がみられたが、本剤使用中止例はなかった。

T-1982はFig. 1に示す構造式をもつ新しい抗生物質である。その特長として、(1)グラム陽性菌および陰性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを有し殺菌的に作用する、(2)特にグラム陰性菌のうち*E. coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Serratia marcescens*、*Proteus*でCMZ、CEZ、CPZより抗菌力が優れている、(3)各種細菌産生の $\beta$ -lactamaseに

Fig. 1 Chemical structure of T-1982



対して強い抵抗性を示す、(4) *in vitro* 効果に較べて特に実験的感染症では優れた効果を示す、(5)筋注、静注により高い血中濃度が得られ、主として尿中に排泄される、(6)実験動物でCEZに較べて腎毒性が少ない、などが挙げられ、その総合的成果については第29回日本化学療法学会西日本支部総会で新薬シンポジウム<sup>1)</sup>として取上げられた。われわれも道内10施設共同で呼吸器感染症に対する臨床の効果と安全性について検討したので、ここに報告する。

## I. 成績

## 1) 対象患者

Table 1に示したごとく、総数20症例の性別は男性14、女性6、その年齢別では30歳代3、40歳代1、50歳代7、60歳代4、70歳代5、重症度別よりみた疾患別では

Table 1 Clinical

| Case No. | Name (Sex, Age)  | Diagnosis (Severity)                 | Underlying disease          | [g/time × times/day] × days<br>(Total dose g) (Route) |
|----------|------------------|--------------------------------------|-----------------------------|---|
| 1        | K. A.<br>(F, 59) | Bronchopneumonia<br>(Moderate)       | Schizophrenia               | [1.0 × 2] × 7<br>(13) (D. I. V.)                      |
| 2        | K. I.<br>(M, 57) | Bronchopneumonia<br>(Moderate)       | None                        | [2.0 × 2] × 12<br>(48) (D. I. V.)                     |
| 3        | M. O.<br>(M, 62) | Acute bronchitis<br>(Moderate)       | None                        | [2.0 × 2] × 3<br>(12) (D. I. V.)                      |
| 4        | K. I.<br>(M, 61) | Obstructive pneumonia<br>(Moderate)  | Pulmonary tumors            | [1.0 × 2] × 14<br>(28) (D. I. V.)                     |
| 5        | T. S.<br>(F, 44) | Acute pneumonia<br>(Moderate)        | None                        | [1.0 × 2] × 9<br>(18) (I. V.)                         |
| 6        | M. Y.<br>(M, 53) | Acute pneumonia<br>(Slight)          | None                        | [1.0 × 2] × 14<br>(26) (I. V.)                        |
| 7        | H. T.<br>(M, 72) | Chronic bronchitis<br>(Moderate)     | Pneumoconiosis              | [1.0 × 2] × 6<br>(11) (I. V.)                         |
| 8        | K. N.<br>(F, 76) | Chronic bronchitis<br>(Severe)       | Cor pulmonale               | [1.0 × 2] × 15<br>(30) (D. I. V.)                     |
| 9        | Y. T.<br>(M, 55) | Acute pneumonia<br>(Moderate)        | None                        | [1.0 × 2] × 14<br>(28) (I. V.)                        |
| 10       | Y. S.<br>(M, 31) | Acute pneumonia<br>(Moderate)        | Bronchiectasia              | [2.0 × 2] × 15<br>(60) (D. I. V.)                     |
| 11       | K. T.<br>(F, 30) | Acute bronchopneumonia<br>(Slight)   | Bronchial asthma            | [1.0 × 2] × 11<br>(20) (D. I. V.)                     |
| 12       | T. M.<br>(F, 72) | Acute pneumonia<br>(Slight)          | Chronic hepatitis           | [1.0 × 2] × 15<br>(30) (D. I. V.)                     |
| 13       | K. K.<br>(M, 65) | Chronic bronchitis<br>(Moderate)     | Pneumoconiosis              | [1.0 × 2] × 11<br>(22) (I. V.)                        |
| 14       | K. S.<br>(M, 64) | Bronchiectasis<br>(Moderate)         | Pulmonary tuberculosis      | [1.0 × 2] × 3<br>(5) (D. I. V.)                       |
| 15       | N. A.<br>(M, 76) | Chronic bronchitis<br>(Moderate)     | Chronic pulmonary emphysema | [1.0 × 2] × 9<br>(16) (D. I. V.)                      |
| 16       | K. T.<br>(F, 32) | Acute pneumonia<br>(Moderate)        | None                        | [1.0 × 2] × 14<br>(28) (D. I. V.)                     |
| 17       | I. S.<br>(M, 56) | Acute pneumonia<br>(Moderate)        | Pulmonary tuberculosis      | [1.0 × 2] × 14<br>(28) (I. V.)                        |
| 18       | T. I.<br>(M, 51) | Acute pneumonia<br>(Moderate)        | None                        | [1.0 × 2] × 14<br>(28) (D. I. V.)                     |
| 19       | T. K.<br>(M, 54) | Acute bronchopneumonia<br>(Moderate) | None                        | [1.0 × 2] × 14<br>(28) (D. I. V.)                     |
| 20       | H. I.<br>(M, 78) | Acute bronchopneumonia<br>(Moderate) | Pulmonary tuberculosis      | [1.0 × 2] × 12<br>(24) (D. I. V.)                     |

## results of T-1982

| Clinical effect | Bacteriological effect                                       | Global effect | Utility         | Side effect                 |
|-----------------|--|---------------|-----------------|-----------------------------|
| Good            | Replaced<br>( <i>S. viridans</i> → <i>K. pneumoniae</i> )    | Good          | Useful          | None                        |
| Excellent       | Eradicated   | Excellent     | Very useful     | None                        |
| Good            | Eradicated   | Good          | Useful          | None                        |
| Good            | Eradicated   | Good          | Useful          | None                        |
| Good            | Not found or normal flora                                    | Good          | Useful          | None                        |
| Good            | Not found or normal flora                                    | Good          | Useful          | None                        |
| Good            | Not found or normal flora                                    | Good          | Useful          | None                        |
| Fair            | Not found or normal flora                                    | Fair          | Slightly useful | None                        |
| Good            | Not found or normal flora                                    | Good          | Useful          | Eosinophile ↑<br>GOT, GPT ↑ |
| Excellent       | Eradicated   | Excellent     | Useful          | GOT, GPT ↑ (?)              |
| Good            | Eradicated   | Good          | Very useful     | None                        |
| Good            | Eradicated   | Good          | Useful          | None                        |
| Good            | Decreased  | Good          | Useful          | None                        |
| Undetermined    | Replaced?<br>( <i>Citrobacter</i> →Tb)                       | Undetermined  | Undetermined    | None                        |
| Good            | Not found or normal flora                                    | Good          | Useful          | None                        |
| Good            | Eradicated   | Good          | Useful          | None                        |
| Fair            | Not found or normal flora                                    | Fair          | Slightly useful | None                        |
| Good            | Not found or normal flora                                    | Good          | Slightly useful | GOT, GPT ↑                  |
| Good            | Persisted<br>( <i>Streptococcus</i> → <i>Streptococcus</i> ) | Good          | Useful          | None                        |
| Good            | Persisted<br>( <i>Streptococcus</i> → <i>Streptococcus</i> ) | Good          | Useful          | None                        |



|    |  |   |                 |                      |              |              |                |               |                  |                   |                   |                 |                 |                   |                 |                              |
|----|--|---|-----------------|----------------------|--------------|--------------|----------------|---------------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|------------------------------|
| 10 | 38.0°C → 36.4°C<br>Cough (+) → (-)<br>Rale (+) → (-)<br>X-P (+) → (-)                | <i>H. influenzae</i><br>↓<br>(-)                      | 475<br>↓<br>481 | 12,700<br>↓<br>7,500 | 0<br>↓<br>1  | 6<br>↓<br>5  | 40<br>↓<br>60  | 27<br>↓<br>66 | 6.9<br>↓<br>7.9  | 11<br>↓<br>11     | 0.5<br>↓<br>0.3   | 0.8<br>↓<br>0.7 | (-)<br>↓<br>(-) | (3+)<br>↓<br>(-)  | (-)<br>↓<br>(-) | (-)<br>↓<br>(-)              |
| 11 | Cough (+) → (-)<br>Sputum P → M<br>Rale (+) → (-)<br>X-P (+) → (-)                   | <i>H. influenzae</i><br>↓<br>(-)                      | 442<br>↓<br>399 | 4,300<br>↓<br>4,200  | 2<br>↓<br>8  | 25<br>↓<br>1 | 14             | 13            | 111              | 9.2               | 0.3               |                 | (-)<br>↓<br>(-) | (+)<br>↓<br>(-)   | 16<br>↓<br>12   | 8 ×<br>↓<br>2 ×              |
| 12 | Cough (+) → (-)<br>Sputum P → M<br>Rale (+) → (-)                                    | <i>Acinetobacter</i><br>↓<br>(-)                      | 407<br>↓<br>426 | 5,600<br>↓<br>5,700  | 4<br>↓<br>9  | 4<br>↓<br>1  | 89<br>↓<br>77  | 84<br>↓<br>80 | 251<br>↓<br>239  | 7.7<br>↓<br>12.6  |                   | 0.6             | (-)<br>↓<br>(-) | (-)<br>↓<br>(-)   | 46              | 64<br>↓<br>128               |
| 13 | 38.1°C → 36.6°C<br>Cough (+) → (-)<br>Sputum P → M<br>Rale (+) → (-)<br>X-P Improved | <i>S. viridans</i> (#)<br>↓<br><i>S. viridans</i> (+) | 450<br>↓<br>471 | 7,100<br>↓<br>5,300  | 4<br>↓<br>12 | 8<br>↓<br>3  | 19<br>↓<br>20  | 7<br>↓<br>15  | 4<br>↓<br>4      | 13<br>↓<br>19     | 0.7<br>↓<br>0.5   | 1.0<br>↓<br>0.7 | (-)<br>↓<br>(-) | (3+)<br>↓<br>(-)  | 40<br>↓<br>20   | 64<br>↓<br>64                |
| 14 | 38.7°C → 38.0°C  | <i>Citrobacter</i> (#)<br>↓<br>T b                    | 412             | 5,500                |              | 27           | 20             | 13            | 4.8              | 21                | 0.3               | 0.9             | (-)<br>↓<br>(-) | (4+)              | 77              | 1,020<br>↓<br><20            |
| 15 | Sputum P → M<br>Rale (+) → (-)<br>Dyspnea (+) → (-)                                  | (-)<br>↓<br>(-)                                       | 384<br>↓<br>342 | 6,000<br>↓<br>4,500  | 6<br>↓<br>1  | 6<br>↓<br>8  | 21<br>↓<br>26  | 11<br>↓<br>17 | 128<br>↓<br>147  | 11.0<br>↓<br>18.2 | 0.58<br>↓<br>0.52 | 1.0             | (-)<br>↓<br>(-) | (+)               | 40              | 64 ×<br>↓<br>80 ×            |
| 16 | 38.6°C → 37.0°C<br>Cough (+) → (-)<br>X-P Improved                                   | <i>Neisseria</i><br>↓<br>(-)                          | 347<br>↓<br>358 | 10,200<br>↓<br>4,300 | 2<br>↓<br>8  | 22<br>↓<br>8 | 21<br>↓<br>27  | 10<br>↓<br>22 | 3.4<br>↓<br>4.1  | 9.9<br>↓<br>14.9  | 0.3<br>↓<br>0.2   | 0.7<br>↓<br>0.6 | (-)<br>↓<br>(-) | (+)<br>↓<br>(-)   | 75<br>↓<br>52   | 16 ×<br>↓<br>16 ×            |
| 17 | Rale (+) → (-)<br>X-P Improved   | n. f.<br>↓<br>n. f.                                   | 422<br>↓<br>395 | 12,900<br>↓<br>9,100 | 4<br>↓<br>6  | 39<br>↓<br>9 | 16<br>↓<br>41  | 14<br>↓<br>29 | 9.3<br>↓<br>12.0 | 6<br>↓<br>7       | 0.7<br>↓<br>0.4   | 0.4<br>↓<br>0.2 | (-)<br>↓<br>(-) | (5+)<br>↓<br>(3+) | 89<br>↓<br>50   | 4 ×<br>↓<br>4 ×<br>↓<br>80 × |
| 18 | Cough (+) → (-)<br>Rale (+) → (-)<br>X-P Improved                                    | n. f.<br>↓<br>n. f.                                   | 404<br>↓<br>433 | 7,300<br>↓<br>8,700  | 4<br>↓<br>3  | 4<br>↓<br>2  | 15<br>↓<br>123 | 8<br>↓<br>175 | 183<br>↓<br>260  | 11<br>↓<br>12     |                   | 0.9             | (-)<br>↓<br>(-) | (2+)<br>↓<br>(-)  | 53<br>↓<br>65   | 8<br>↓<br>32                 |
| 19 | 38.0°C → 36.5°C<br>X-P (+) → (-)   | <i>Streptococcus</i><br>↓<br><i>Streptococcus</i>     | 484<br>↓<br>538 | 15,400<br>↓<br>5,900 | 0<br>↓<br>1  | 0<br>↓<br>6  | 9<br>↓<br>13   | 6<br>↓<br>13  | 7.2<br>↓<br>9.1  | 12.3<br>↓<br>11.1 | 0.9<br>↓<br>0.7   | 0.8<br>↓<br>1.0 | (-)<br>↓<br>(-) | (4+)<br>↓<br>(±)  | 7<br>↓<br>11    | <8<br>↓<br>16<br>↓<br><40    |
| 20 | 38.0°C → 36.3°C<br>X-P Improved  | <i>Streptococcus</i><br>↓<br><i>Streptococcus</i>     | 313<br>↓<br>365 | 13,900<br>↓<br>7,200 | 1<br>↓<br>1  | 2<br>↓<br>0  | 10<br>↓<br>23  | 3<br>↓<br>14  | 6.0<br>↓<br>8.4  | 20.4<br>↓<br>17.8 | 0.3<br>↓<br>0.2   | 1.1<br>↓<br>0.9 | (-)<br>↓<br>(-) | (6+)<br>↓<br>(2+) | 121<br>↓<br>94  | <8<br>↓<br><40               |

A : After administration

B : Before administration

Table 3 Overall clinical efficacy of T-1982

| Disease            | No. of case | Excellent | Good | Fair | Poor | Undetermined |
|--------------------|-------------|-----------|------|------|------|--------------|
| Pneumonia (acute)  | 14          | 2         | 11   | 1    |      |              |
| Chronic bronchitis | 4           |           | 3    | 1    |      |              |
| Acute bronchitis   | 1           |           | 1    |      |      |              |
| Bronchiectasis     | 1           |           |      |      |      | 1            |
| Total              | 20          | 2         | 15   | 2    |      | 1            |

Efficacy 17/19→89.5%

軽症急性肺炎3, 中等症急性肺炎11, 中等症急性気管支炎1, 慢性気管支炎または気管支拡張症の急性増悪例の中等症4, 重症1であった。これらの基礎疾患には精神分裂病 (No. 1), 肺腫瘍 (No. 4), じん肺症 (No. 7およびNo. 13), 慢性肺性心 (No. 8), 気管支拡張症 (No. 10), 気管支喘息 (No. 11), 慢性肝炎 (No. 12), 肺結核による気管支拡張症 (No. 14), 慢性閉塞性肺気腫 (No. 15), 肺結核 (No. 17およびNo. 20) がみられ, 対象の60%になんらかの基礎疾患が認められた。

#### 2) 本剤の投与方法および投与量

1回1.0g 1日2回点滴静注11例, その使用日数は3~15日間で総使用量は5~30g, 1回1.0g 1日2回one shot 静注例6例, その使用日数は6~14日間で総使用量11~28g, 1回2g 1日2回点滴静注3例, その使用日数は3~15日間で総使用量は12~60gであった。またこれらの注射間隔はおおむね12時間とした。

#### 3) 臨床的効果

Table 2に臨床症状の改善内容および臨床検査成績を示したが, これらの所見より臨床効果を判断するとTable 1に示すごとく, 「著効」2 (No. 2, 10), 「有効」15, 有効率89.5%, 「やや有効」2 (No. 8, 17)の成績を得た。「判定不能」は肺結核による気管支拡張症 (No. 14)で, 当初胸部X-P上所見ではさきの拡張症の急性増悪と考えられ, かつその喀痰培養上 *Citrobacter* (卅) が認められたので本剤を1日2.0g, 分2, 3日間点滴静注したが, 3日目の喀痰塗抹染色で結核菌が証明され, 本剤の臨床効果判定より除外した症例であった。

#### 4) 細菌学的効果

本治療開始前後の喀痰培養で常在菌または常在菌と判断されたもの, および菌の発育を確認しえなかったもの

が10例あった。起炎菌を認めた残り10症例において, 治療前の喀痰培養で *H. influenzae* を認めた3例 (No. 2, 10および11), *P. aeruginosa* 1例 (No. 4), *S. faecalis* 1例 (No. 3), *Acinetobacter* 1例 (No. 12) および *Neisseria* 1例 (No. 16) は本治療後それぞれの菌の発育を認めず, 従って菌消失は7例, その他 *S. viridans* (卅)→(+)と減少 (No. 13), *S. viridans*→*K. pneumoniae* (No. 1) の菌交代1例を認め, 菌陽性→陰性となった症例は10例中7例 (70%) であった。

#### 5) 総合効果と有用性

臨床効果は, Table 3に病態別およびその総合有効率が示されているように, 除外1例を除いた19例中17例が有効以上 (89.5%), また臨床効果と細菌学的効果を勘考した総合効果は同じく89.5%, さらに副作用をも勘考した有用性は19例中16例 (84.2%) の高率であった。

#### 6) 副作用

注射による直接的副作用は認められなかった。臨床検査値では, No. 9, 10, 18の3例にS-GOT, S-GPTに一過性上昇を, No. 9で末梢血の好酸球にやや増加(9%)をみたが, 特別の処置の必要はなく, さらにその他のアレルギー性反応も認められなかった。

### II. 総括ならびに考按

第29回日本化学療法学会西日本支部総会シンポジウムの呼吸器系感染症340例についてはその臨床的有效率は80%, そのうち肺炎216例の81.9%, 肺化膿症17例の88.2%, 慢性気管支炎48例の77.1%, 気管支拡張症12例の75.0%にそれぞれの有効率を認めたとし, さらにこれらの1日投与量別臨床効果については, 1日2.0g投与例が全体の81.5%を占め, そのうち肺炎軽症45例の95.6%, 中等症104例の80.8%, 重症13例の61.5%に, また慢性気管支炎では軽症4例の75%, 中等症15例の86.7%, 重症4例の50%にそれぞれ臨床的効果を認め, さらに肺炎例の基礎疾患の有無別よりみた1日2.0g投与例の臨床的効果は, その「有る」もので79.3%, 「無い」もので89.5%であったと報告されている。

われわれの20症例では, 肺炎14例, うち軽症3例(21.4%), 中等症11例 (78.6%), 基礎疾患の有無別はそれぞれ半数宛, 慢性気管支炎4例中1例の重症を除いて他は中等症, 急性気管支炎および気管支拡張症では1例ずつ, ともに中等症で, これら6例中5例に基礎疾患を持っていた。

本剤の1日2.0g投与17例中肺炎12例および慢性気道感染症5例の臨床的有效率はそれぞれ11例 (91.7%), 3例 (75%) であり, 慢性気道感染症の1例 (No. 14) については本剤投与3日で喀痰中に結核菌を証明したため

投与を中止し、本剤の効果は「判定不能」とされた。1日4.0g投与の3例(No. 2, 3, 10)は2例に著効、1例に有効であった。細菌学的効果については、シンボジウムの呼吸器系感染症の197例に喀痰中に細菌を証明し、うち54例がグラム陽性菌、143例がグラム陰性菌で、これらの消失率はそれぞれ77.8%および85.3%、全体として83.2%の好成績が得られたと報告されている。

われわれの20例中10例に喀痰中に常在菌以外の菌の発育を認め、うち7例(70%)にその消失が認められ、シンボジウム症例に較べてやや低値ではあったが、これは本研究では道内10施設それぞれに菌検索が実施されたためなのかもしれない。

副作用については、シンボジウムでは総計1,216例中26例(2.1%)になんらかの副作用が報告されたが、われわれの20症例では発疹、発熱、胃腸障害などは認められず、臨床検査値において、3例に軽度のGOT, GPT上昇および1例に軽い好酸球増多を認めただけであった。

## 結 び

われわれは道内10施設共同で呼吸器感染症20例にT-1982を投与した。投与方法は1回1.0~2.0g 1日2回静注または点滴静注とし、投与期間は3~15日、使用総量5~60g平均15gであった。

その成績は、臨床有効率89.5%、有用率84.2%、喀痰中細菌の消失率70%であった。副作用は認められず、臨床検査値において3例にS-GOT, S-GPTの一過性上昇および末梢血の好酸球軽度上昇1例を認めたが投与中止例はなく、安心して使用可能な薬剤と考えられた。

擱筆に当たり本研究にT-1982を提供して下さった科研化学㈱に深謝します。

## 文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンボジウムI, T-1982抄録集, 1981

CLINICAL STUDIES OF T-1982 AGAINST RESPIRATORY  
TRACT INFECTIOUS DISEASES

FUMIO NAGAHAMA, TAKEHITO NAKABAYASHI, TETSUJI KOROKU  
and TAKAHISA SAITO  
National Sapporo Hospital

SOKICHI ONODERA, EIICHI SAKAI, MASAFUMI FUJIWARA  
and YOSHINOBU OSAKI  
Asahikawa Medical College

AKIHIKO KUZE, OSAMU MITSUHASHI, SABURO KUREMATSU  
and MITSUKO YASUDA  
National Sanatorium, Sapporo Minami Hospital

MITSU HARU OGI and RYUYA SATO  
National Sanatorium, Nishi Sapporo Hospital

TAKASHI YAGUCHI  
National Sanatorium, Wakkanai Hospital

HIROSHI KON and NOBUO WATANABE  
Hokkaido Social Insurance Central Hospital

RYOJI OHASHI and JUTARO SHIMOMURA  
Fukagawa Municipal Hospital

YUICHI SASAKI  
Iwamizawa Rosai Hospital

SHINICHI OSHIMA  
Hakodate Municipal Hospital

SHIRO MAKIMURA  
Obihiro Kosei Hospital

The clinical efficacy of T-1982, a new cephamycin antibiotic, was studied in patients with respiratory tract infections. Twenty patients (14 males and 6 females) comprising 14 with acute pneumonia and 6 with chronic or acute bronchial infections, were intravenously administered daily 2~4 g for 3~15 days, the total amounts being 12~60 g. The diseases were graded as mild in 3 cases, moderate in 16 cases and severe in 1 case, and underlying diseases were also recognized in 12 cases.

The clinical efficacy was 92.9%, 80% and 89.5% respectively for acute pneumonia, bronchial infections and both diagnosis. Pathogens in sputum disappeared in 70% of the patients. In laboratory findings, slight elevations of GOT and GPT in 3 cases and eosinophilia in 1 case were observed, but no case required discontinuation of the drug.