

## T-1982 に関する研究

一臨床分離インフルエンザ菌に対する抗菌力および呼吸器感染症例についての臨床的検討一

坂本正寛・西岡きよ・小西一樹・丹野恭夫

佐藤清紀・樋渡奈奈子・大野 勲

井田士郎・滝島 任

東北大学医学部第一内科学教室

臨床分離 *H. influenzae* 77株に対する T-1982 の抗菌力を測定した。

46株 (60%) の MIC が  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下で ABPC と同程度の抗菌力であったが、 $\beta$ -lactamase 産生 ABPC 耐性株 18株 に対しては全例が ABPC より低い MIC ( $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ ) を示し、 $\beta$ -lactamase 産生 *H. influenzae* に対する T-1982 の有用性が認められた。

臨床的には慢性呼吸器感染症、急性肺炎の計 5 例に T-1982 を投与し治療効果を検討した。その結果、著効 1 例、有効 2 例、やや有効 2 例であった。副作用および臨床検査値異常はいずれの例にも認められなかった。

T-1982 は富山化学工業 (株) と科研化学 (株) との共同開発によるセファマイシン系の抗生物質であり、広い抗菌スペクトラムを示し、特に *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* などに優れた抗菌力を有することが判明している<sup>1)</sup>。

今回、われわれは臨床材料より分離された *Haemophilus influenzae* 77株 に対する T-1982 の抗菌力を測定、検討し、さらに呼吸器感染症 5 症例について T-1982 を投与し臨床的検討を試みたのでその成績を報告する。

## I. 方 法

## 1) 抗菌力

東北大学第一内科において、呼吸器感染症患者の喀痰より、定量培養により分離された *H. influenzae* 77 株を用い、T-1982 および ABPC の感受性を測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup> による寒天平板希釈法に基づいたが、増菌には 5% Fildes enrichment 加 Trypticase Soy Broth, 測定には 5% Fildes enrichment 加 Brain Heart Infusion Agar を用いた。1 夜増菌後に  $10^6 \text{cfu/ml}$  に調製した菌液を用い、タイピング・アパラートによって接種し、 $35^\circ\text{C}$  24 時間培養後 MIC を測定した。

## 2) 臨床的検討

対象は昭和 56 年 5 月から 9 月までに東北大学第一内科に入院中の呼吸器感染症例 5 例で、男性 4 例、女性 1 例、年齢は 56 歳から 77 歳にわたり、平均 68 歳であった。いずれの症例も基礎疾患を有していた。薬剤の投与方法は、心不全を合併していた 1 例に対する one shot 静注法以外は、いずれも点滴静注により 1 回 1g 1 日 2 回で施行

された。投与期間は各症例により異なり、7 日間から 14 日間にわたり総投与量は 14g から 28g の範囲であった。

効果判定は以下の基準に従った。

(1) 著効 (Excellent): T-1982 投与開始後すみやかに原因菌の消失をみ、臨床的に自、他覚的症状の著明な改善をみたもの。

(2) 有効 (Good): 投与中および投与後にわたり原因菌の消失をみ、臨床的に自、他覚的症状の明らかな改善をみたもの。

(3) やや有効 (Fair): 投与中原因菌の消失ないし減少をみたが臨床症状の改善が不十分であったもの、あるいは臨床症状の改善があっても菌交代を示したもの。

(4) 無効 (Poor): 投与中および投与後にわたり原因菌の消失しないもの。臨床症状の改善がみられないもの。

## II. 成 績

## 1) 抗菌力

*H. influenzae* 77 株の T-1982 と ABPC に対する感受性の分布および累積百分率を Fig. 1 に示した。ABPC は、 $\leq 0.2 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ , T-1982 は  $0.39 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$  といずれも幅広い分布であったが、46 株 (約 60%) は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC 値であり、T-1982 と ABPC は同程度の抗菌力であった。

被検 77 株中 18 株は  $\beta$ -lactamase 産生 ABPC 耐性株である。その MIC は Fig. 2 に示すように  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以上であったが、T-1982 は  $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  と全株が ABPC より低い MIC 値であり、 $\beta$ -lactamase 産生 *H. influenzae* に対する T-1982 の有用性が示唆された。

Fig. 1 Susceptibility of *H. influenzae* (77 strains)

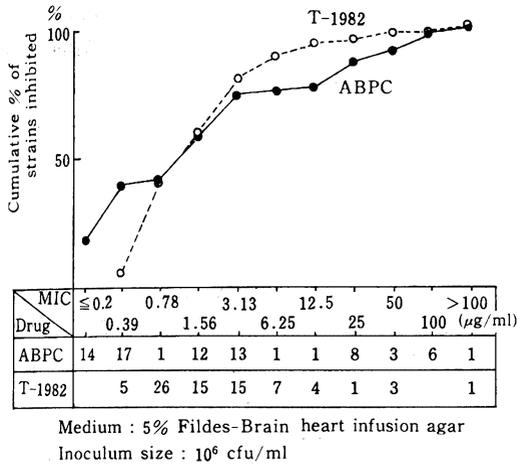


Fig. 2 Susceptibility of T-1982 against β-lactamase producing *H. influenzae*(18 strains)

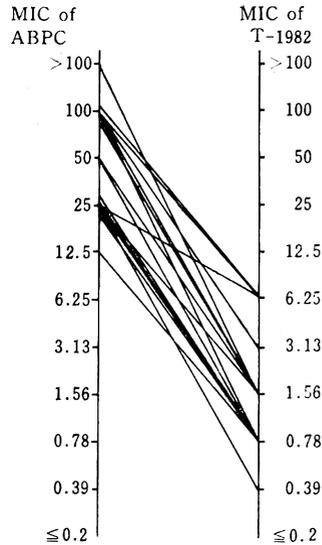


Table 1 Clinical evaluation of T-1982

Case	Patient	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Administration of T-1982				Clinical effect	Side effect
						Daily dose (g × times)	Duration (days)	Route	Total dose (g)		
1	M. T.	64 F	Chr. bronchitis	Diabetes mellitus	<i>P. maltophilia</i> 1 × 10 <sup>8</sup> ↓ <i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 <sup>8</sup>	1 × 2	9	d. i.	18	Fair	None
2	M. T.	73 M	Chr. bronchitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 5 × 10 <sup>6</sup> ↓ <i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 <sup>8</sup>	1 × 2	7	d. i.	14	Fair	None
3	T. K.	77 M	CPE (Acute exacerbation)	Eosinophilia	<i>S. marcescens</i> 6 × 10 <sup>6</sup> (-)	1 × 2	10	d. i.	20	Excellent	None
4	S. K.	56 M	Pneumonia	Combined valvular heart disease	<i>H. influenzae</i> 1 × 10 <sup>6</sup> ↓ (-)	1 × 2	7	i. v. (one shot)	14	Good	None
5	M. I.	71 M	Pneumonia	Bronchoesophageal fistula	(Normal flora) in sputum	1 × 2	14	d. i.	28	Good	None

Table 2 Laboratory findings before and after administration of T-1982

Case	RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Hb (g/dl)		BSR (mm/lhr)		CRP		GOT (IU)		GPT (IU)		Al-P (IU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
	1	470	484	4,400	4,300	14.6	14.2	20	17	±	±	24	28	13	15	100	67	13	14	0.9
2	451	465	6,800	7,900	14.5	14.7	40	90	+3	+4	18	26	18	20	79	84	14	15	1.2	1.4
3	518	484	8,200	6,200	15.1	14.5	4	5	-	-	33	29	28	26	72	70	18	22	1.3	1.3
4	312	324	4,200	5,200	10.5	10.7	20	22	+4	-	34	28	20	20	165	142	16	22	1.2	1.4
5	461	458	5,800	7,600	13.9	13.9	42	12	-	-	40	26	15	15	68	67	18	17	1.3	1.2

B : Before, A : After

## 2) 臨床成績

全般に良い成績であった。Table 1 に示すように、慢性気管支炎 2 例、慢性肺気腫の急性増悪 1 例、肺炎 2 例の 5 症例について検討した。慢性気管支炎 2 例はいずれも糖尿病を基礎疾患として有し、原因菌は消失したが、ともに *Pseudomonas aeruginosa* への菌交代を示した。第 3 例の慢性肺気腫例は T-1982 により原因菌は速やかに消失、症状の改善は著明であった。第 4 例は連合弁腫症が基礎にあり心不全を合併していたため one shot 静注を行なったが、原因菌は消失、*P. aeruginosa* の出現もみなかった。第 5 例は気管支食道瘻が基礎にあり多量の膿性痰を喀出、肺陰影も明らかであったが、くり返しての喀痰培養でも、常在菌のみが検出された。

T-1982 の投与によっても、投与前と同様に常在菌のみ検出され、細菌学的には効果判定できなかったが、喀痰の減少をはじめ自覚症状が明らかに改善したので、有効と判断された。

## 3) 副作用

本剤投与により臨床的に副作用と思われる症状をきたしたものは 1 例も認められなかった。投与前後における臨床検査成績は Table 2 に示した。GOT, GPT の上昇、あるいは urea N, Creatinine の上昇は認められなかった。

## III. 考 察

臨床分離 *H. influenzae* 77 株についての T-1982 の MIC をみると ABPC のそれと比較して感受性の分布は類似したものであるが、明らかな特徴は ABPC 耐性株について低い MIC を示すことで、昨今問題になっている  $\beta$ -lactamase 産生 *H. influenzae*<sup>2)</sup> に対して、T-1982 が有力な武器となることを示している。

さらに今回対象とした 5 症例についての T-1982 の有効率は、有効以上をとると 60%、やや有効以上では 100% であり、良好な成績であった。

やや有効の 2 例が共に *P. aeruginosa* への菌交代現象を示したのは、基礎疾患である糖尿病の影響が 1 つの因子として推定されるが<sup>3)</sup>、基本的にはこの薬剤の抗菌スペクトラムを反映したものと考えられる。

## 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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968 年制定, 1976 年改訂)。Chemotherapy 23 (8) : 1 ~ 2, 1975
- 3) 西岡きよ, 荒井澄夫, 本田一陽, 会田 博, 滝島 任：呼吸器感染症患者の喀痰より分離された  $\beta$ -lactamase 産生 *Haemophilus influenzae*。医学のあゆみ 106 : 199 ~ 201, 1978
- 4) KLAINER, A. S.; W. R. BEISEL : Opportunistic infection : A review. Am. J. Med. Sci, 258 : 431 ~ 452, 1969

STUDIES ON T-1982  
— ANTIMICROBIAL ACTIVITY AGAINST  
CLINICALLY ISOLATED  
*HAEMOPHILUS INFLUENZAE* AND CLINICAL EVALUATION —

MASAHIRO SAKAMOTO, KIYO NISHIOKA, KAZUKI KONISHI,  
YASUO TANNO, SEIKI SATO, NANAKO HIWATARI,  
ISAO OHNO, SHIRO IDA and TAMOTSU TAKISHIMA  
The First Department of Internal Medicine,  
Tohoku University, School of Medicine

Antibacterial activity and clinical effectiveness of T-1982, a new cephamycin antibiotic, were investigated and the following results were obtained:

1) *In vitro* antibacterial activity

MICs of T-1982 against 77 strains of clinically isolated *H. influenzae* were examined. Forty-six strains (60%) were inhibited by 1.56  $\mu\text{g/ml}$  or less of T-1982. ABPC-resistant ( $\beta$ -lactamase positive) 18 strains of *H. influenzae* were sensitive to T-1982 (MICs ranged between 0.39 and 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ). This result showed the usefulness of T-1982 to ABPC-resistant strains of *H. influenzae*.

2) Clinical evaluation

T-1982 was administered intravenously at a daily dose of 2g to 5 cases of respiratory tract infection (2 cases of chronic bronchitis, 1 case of CPE with acute exacerbation, 2 cases of pneumonia). Clinical responses of T-1982 were excellent in 1 case, good in 2 cases and fair in 2 cases.

No adverse reaction was observed in any 5 cases.