

T-1982 に関する細菌学的検討および臨床的検討

渡辺 彰・大泉耕太郎・佐々木昌子・青沼清一

大沼菊夫・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

新しいセファマイシン系抗生物質 T-1982 に関して各種病原細菌に対する *in vitro* 抗菌力を Cefazolin, Cefotiam, Cefoxitin, Cefmetazole を対照として比較検討するとともに、主として呼吸器感染症に対する臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討を加えた。

黄色ブドウ球菌に対する抗菌力は対照のどの薬剤よりも劣るが、大腸菌と肺炎桿菌に対しては最も優れ、MIC 分布のピークはおのおの $0.39\mu\text{g/ml}$ と $0.2\mu\text{g/ml}$ にある。エンテロバクターとセラチアに対する MIC は広汎に分布するが、対照のどの薬剤よりも優れている。緑膿菌に対する抗菌力は弱い。また本剤は β -lactamase 産生株に対しても、 β -lactamase 非産生株に対してと同様に良好な抗菌力を示す。

呼吸器感染症 4 例（急性肺炎 2 例、気管支拡張症二次感染 1 例、肺癌二次感染 1 例）および尿路感染症 1 例（急性腎盂腎炎）の計 5 例に対する本剤の臨床効果は、著効 2 例、有効 3 例であった。5 例中 4 例において起炎菌としてインフルエンザ菌と大腸菌をおのおの 2 株ずつ分離し、本剤の投与により全株の菌消失が得られた。本剤の投与に伴って 1 例において GOT と GPT の軽度上昇がみられたが、投与終了後に正常化した。

T-1982 はわが国で開発された新しいセファマイシン系抗生物質であり、Fig. 1 に示す化学構造式を有する。化学構造上の特徴として 7 α 位に methoxy 基を有し、3 位には methylthiotetrazole 基を有している。7 β 位の側鎖には Piperacillin や Cefoperazone と同様に piperazine 環を有している。

T-1982 の抗菌活性および抗菌スペクトラムは、セファロsporin 系抗生物質はもとより、従来のセファマイシン系抗生物質と比較してもより強くかつ広範であり、かつ *in vitro* より *in vivo* の効果が優れているとされている¹⁾。

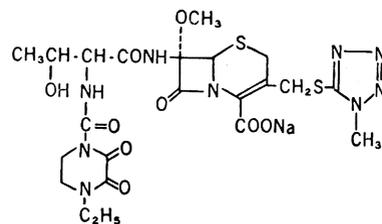
私どもの研究対象の呼吸器疾患の分野でも種々のグラム陰性桿菌による感染症が増加の一途を示しているが、これらに対して有効な薬剤の開発が期待されている。今回私どもは、種々の臨床分離病原細菌に対する本剤の抗菌力を測定し、さらに主として呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討して、臨床における本剤の位置づけを考察したので以下に報告する。

I. 抗 菌 力

1) 測定方法

MIC の測定にはダイナテック MIC 2000 システム (Dynatech Laboratories inc.) による液体培地希釈法を用いた。MIC を測定した薬剤は T-1982, Cefazolin

Fig. 1 Chemical structure of T-1982



(CEZ), Cefotiam (CTM), Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ) の 5 剤である。対象とした菌は東北大学抗酸菌病研究所附属病院および仙台厚生病院において分離された以下の計 120 株である。全株が喀痰由来株である。

<i>Staphylococcus aureus</i>	20株
<i>Escherichia coli</i>	20株
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20株
<i>Enterobacter cloacae</i>	20株
<i>Serratia marcescens</i>	20株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20株

各薬剤の倍数希釈系列を Mueller-Hinton agar (Difco) を用いて作製し、これをダイナテック MIC 2000 システムのディスペンサーにより 96 個 (8 × 12) のウェルを有するマイクロタイター・プレートの各ウェルに無菌的に 0.1 ml ずつ分注した。一方、上記の 120 株を Mueller-Hinton broth (Difco) で 37°C, 20 時間培養

Fig. 2 MICs of T-1982 and other cepheims against clinical isolates of *S. aureus* (20 stains)

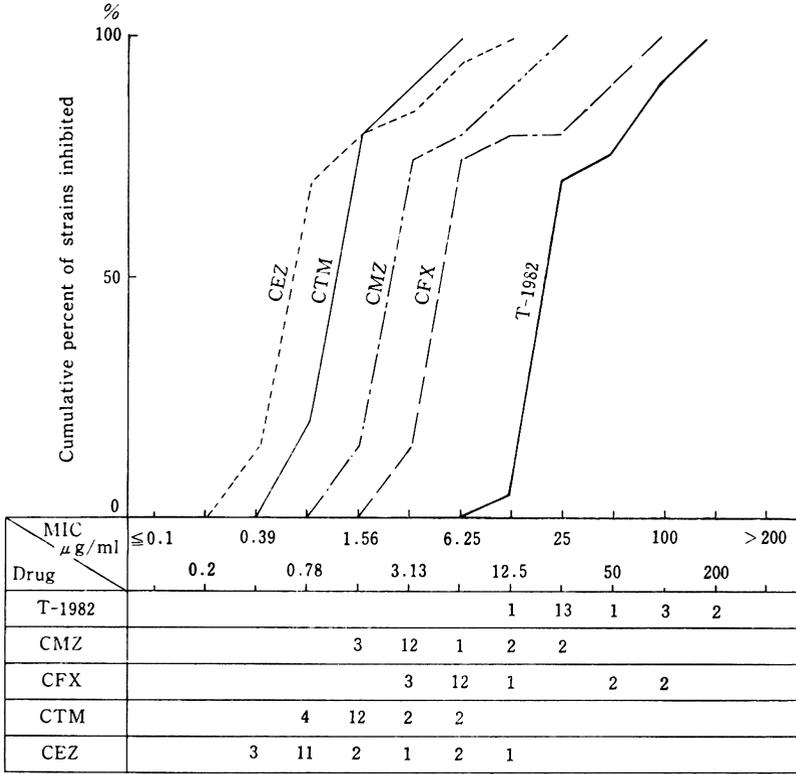


Fig. 3 Correlogram of MICs between T-1982 and CTM or CMZ

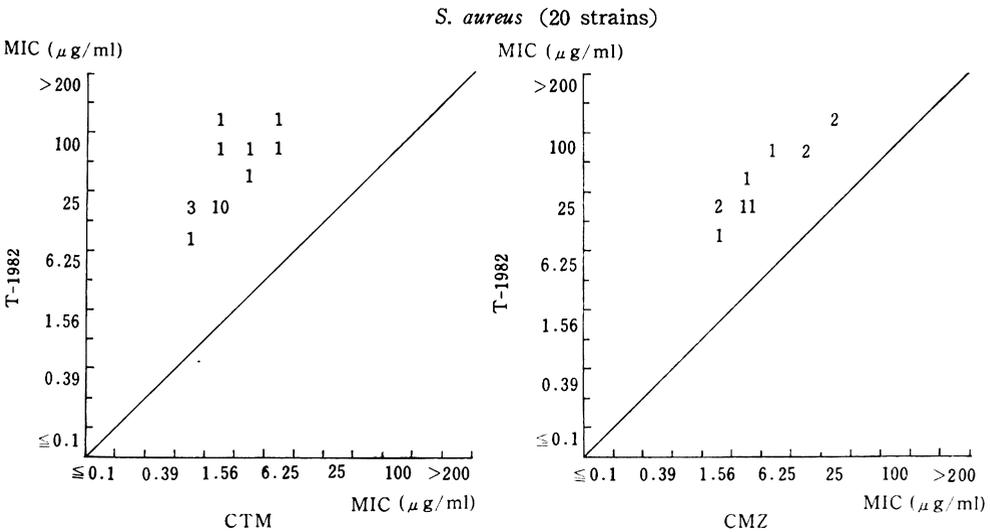


Fig. 4 MICs of T-1982 and other cepheids against clinical isolates of *E. coli* (20 strains)

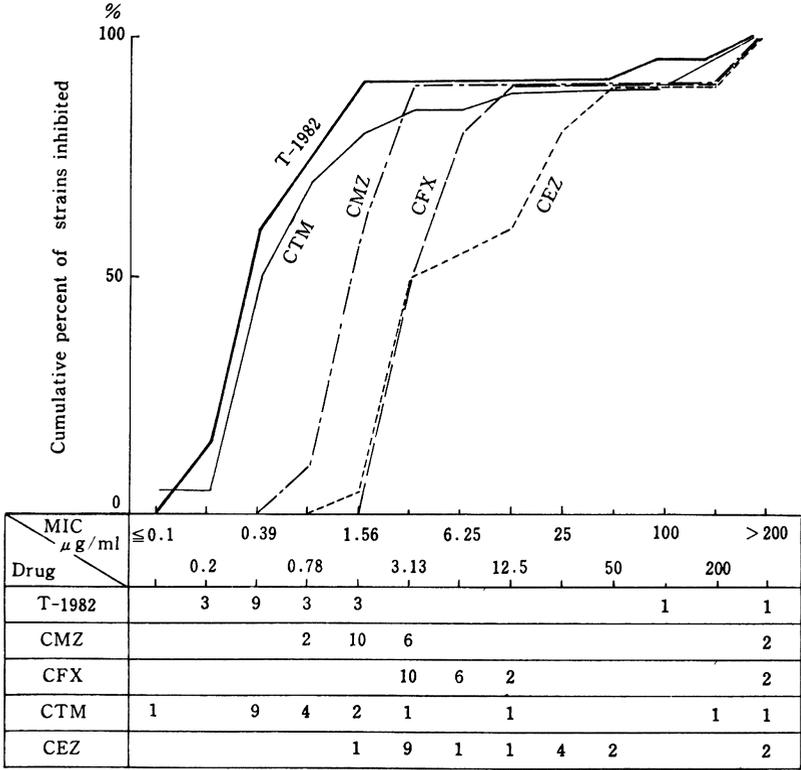


Fig. 5 Correlogram of MICs between T-1982 and CTM or CMZ

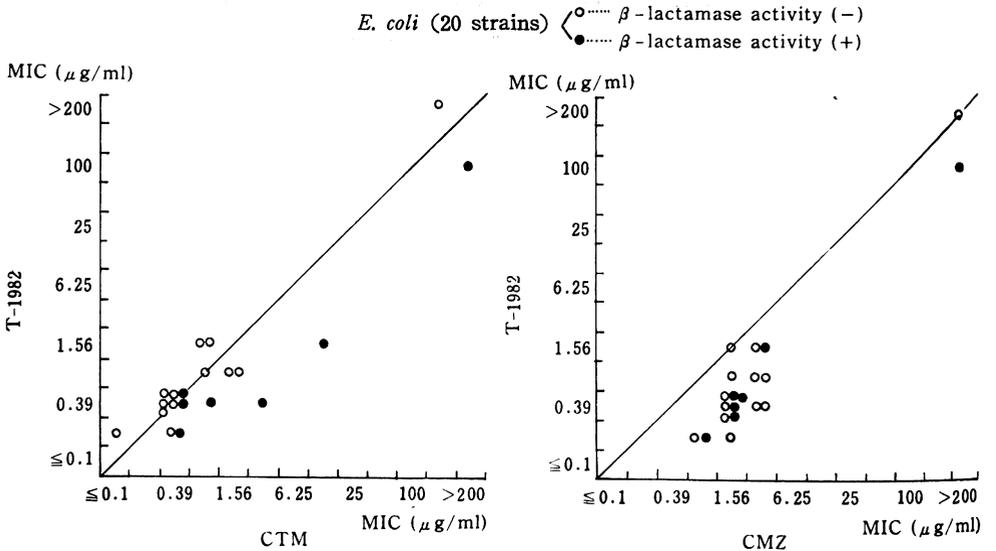


Fig. 6 MICs of T-1982 and other cepheids against clinical isolates of *K. pneumoniae* (20 strains)

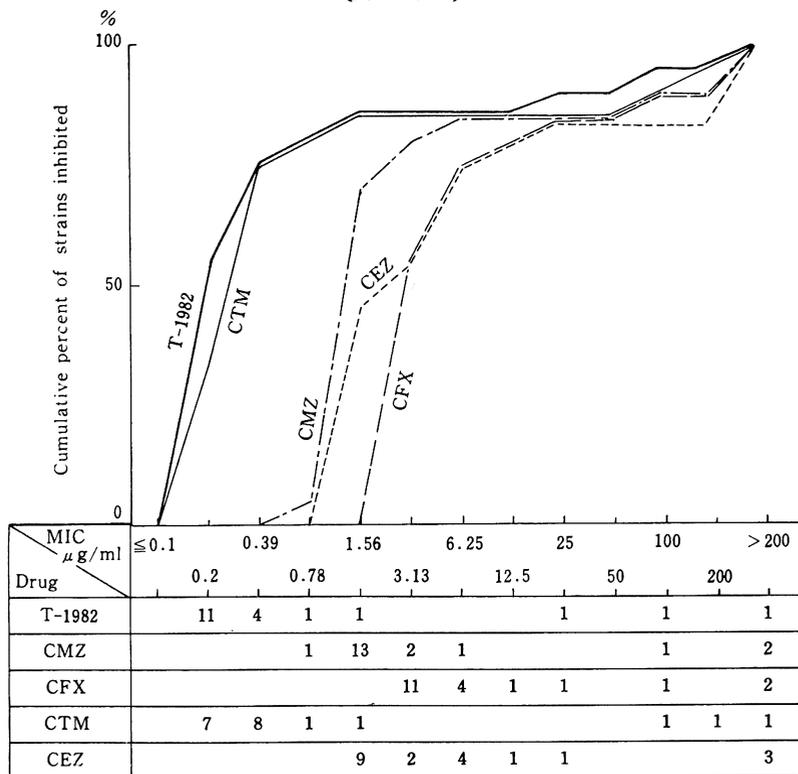


Fig. 7 Correlogram of MICs between T-1982 and CTM or CMZ *K. pneumoniae* (20 strains)

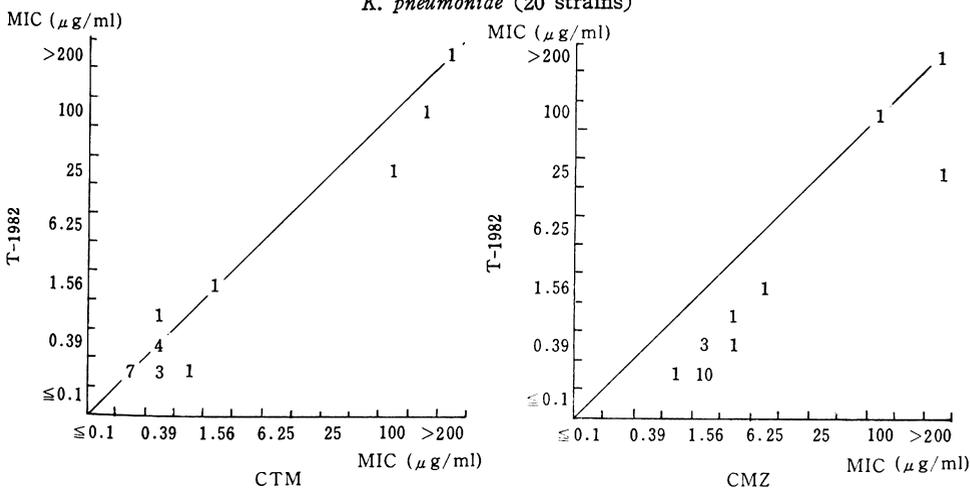


Fig. 8 MICs of T-1982 and other cepheids against clinical isolates of *E. cloacae*

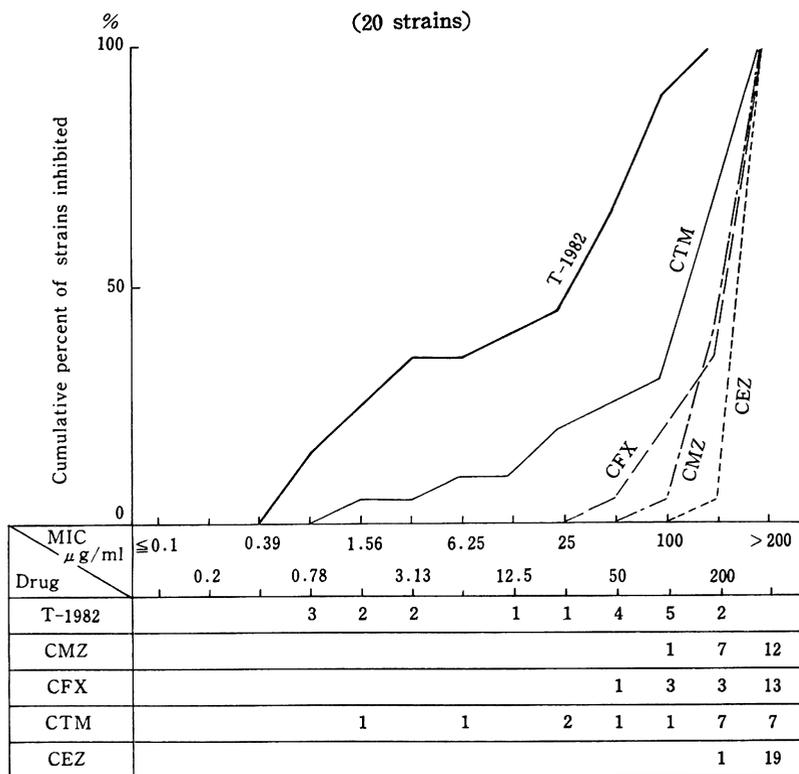


Fig. 9 Correlogram of MICs between T-1982 and CTM or CMZ

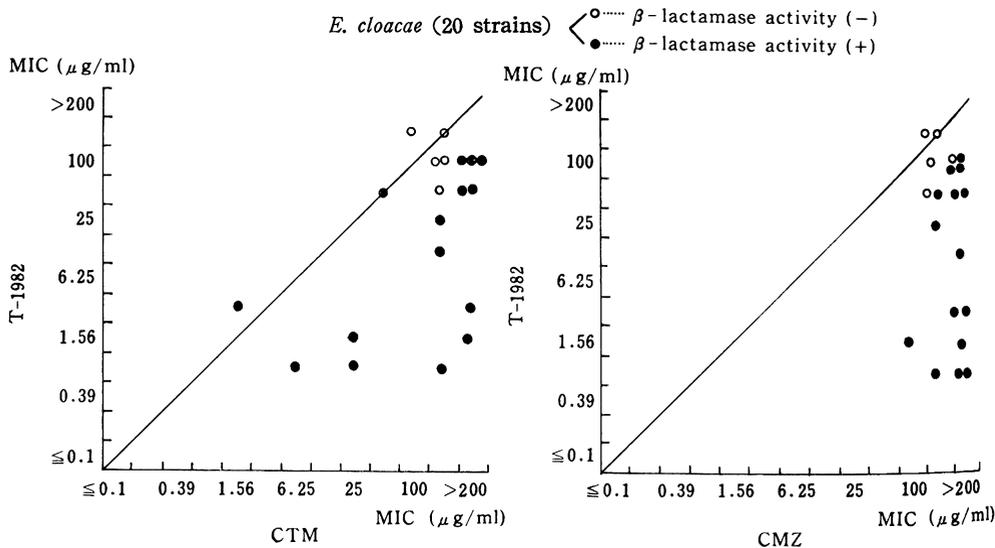


Fig. 10 MICs of T-1982 and other cepheids against clinical isolates of *S. marcescens*

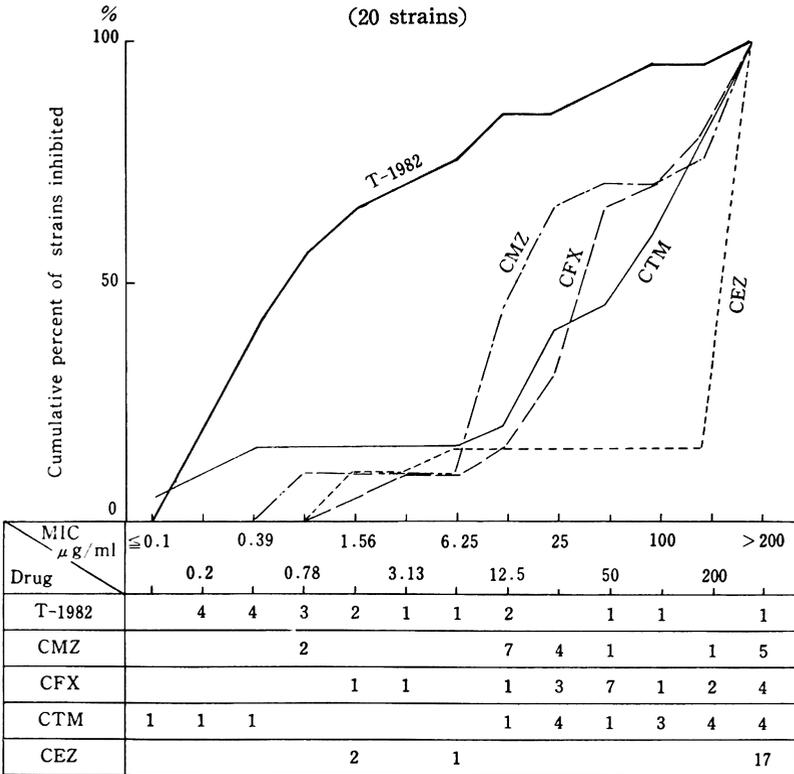


Fig. 11 Correlogram of MICs between T-1982 and CTM or CMZ

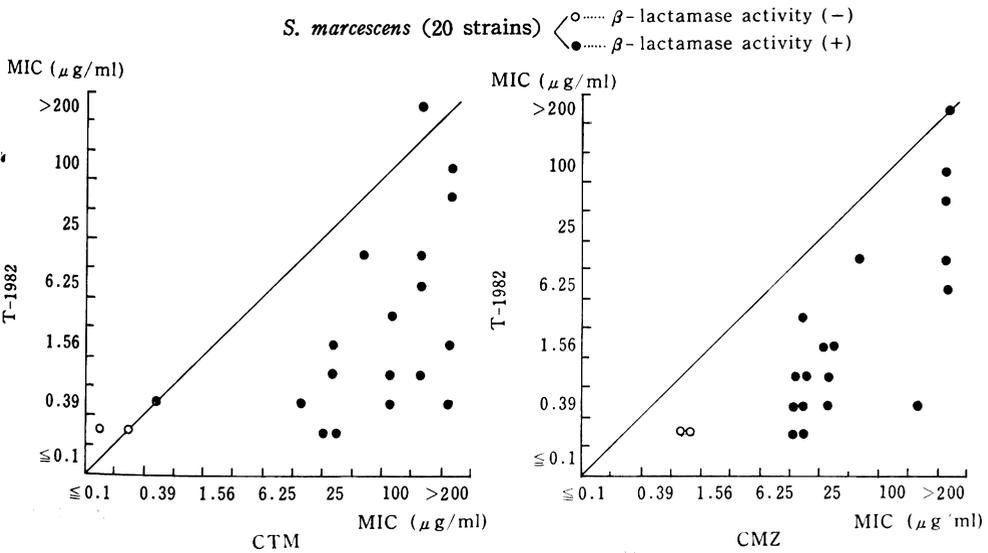
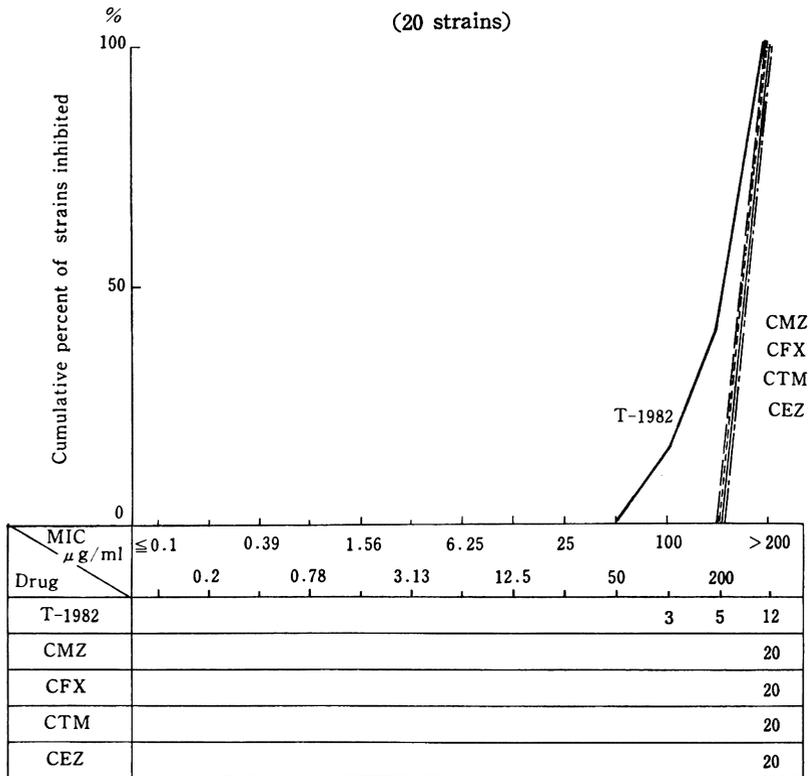


Fig. 12 MICs of T-1982 and other cepheids against clinical isolates of *P. aeruginosa*

し、その10倍希釈液を同システムのイノキュレーターにより各ウェルに0.0015 ml ずつ接種した。この方法では、接種菌量はグラム陰性桿菌の場合ほぼ 10^6 CFU/ml となる。菌液接種後37°C、20時間培養して、各ウェル内の混濁を肉眼的に観察して感受性を判定した。

E. coli と *E. cloacae* および *S. marcescens* のおのおの20株について β -lactamase 活性の有無をディスク法²⁾により検討した。すなわち基質として Penicillin G あるいは Cephaloridine と、指示薬として Bromocresol Purple (Difco) とを一定の割合に含有させたディスクを作成し、このディスク上に被検株のコロニーの1白金耳量を塗布し、30分後にディスクの色調が青色から黄色に変化したものを β -lactamase 陽性とした。

2) 成績

(1) *S. aureus* に対する MIC の分布と累積曲線を Fig. 2 に、T-1982 と CTM および CMZ との感受性相関の分布を Fig. 3 に示した。T-1982 の MIC 分布のピークは 25 μ g/ml にあり、対照のどの薬剤よりも大きな値を示した。

(2) *E. coli* に対する MIC の分布と累積曲線を Fig.

4 に、T-1982 と CTM および CMZ との感受性相関の分布を Fig. 5 に示した。T-1982 の MIC 分布のピークは 0.39 μ g/ml にあり、CTM よりやや強く他の3薬剤より2~3管優れた抗菌力を示した。20株中7株で β -lactamase 活性が認められた。 β -lactamase 非産生株に対する抗菌力は T-1982 と CTM との間ではほぼ同等であるが、 β -lactamase 産生株に対しては T-1982 の方が明らかに強い抗菌力を示した。

(3) *K. pneumoniae* に対する MIC の分布と累積曲線を Fig. 6 に、T-1982 と CTM および CMZ との感受性相関の分布を Fig. 7 に示した。T-1982 の MIC 分布のピークは 0.2 μ g/ml にあり、CTM よりやや強く他の3薬剤よりはるかに優れた抗菌力を示した。

(4) *E. cloacae* に対する MIC の分布と累積曲線を Fig. 8 に、T-1982 と CTM および CMZ との感受性相関の分布を Fig. 9 に示した。T-1982 の MIC は2峰性の分布を示すが、対照のどの薬剤よりも強い抗菌力を示した。20株中15株で β -lactamase 活性が認められた。T-1982 の抗菌力は特に β -lactamase 産生株に対して増強されていた。

Table 1 Therapeutic effect of T-1982 on respiratory and urinary tract infection

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Administration of T-1982		Bacteriological response	Clinical responses				Clinical effect	Side effect		
					Route	Daily dose		Duration (days)	Total dose	Fever (°C)	ESR (mm/h)			WBC (/mm ³)	CRP
1	34	M	59	Pneumonia	D. I.	1 g × 2	11.5	23 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.2 ↓ 36.6	73 ↓ 14	9,100 ↓ 6,600	6+ ↓ -	Good	GOT ↑ GPT ↑
2	56	F	57	Pneumonia (Bronchial asthma)	D. I.	1 g × 2	12.5	25 g	<i>E. coli</i> †† (-)	37.5 ↓ 36.7	24 ↓ 9	15,600 ↓ 9,200	6+ ↓ -	Excellent	(-)
3	69	M	46	Secondary infection in bronchiectasis	D. I.	1 g × 2	8	16 g	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml ↓ (-)	37.0 ↓ 36.8	15 ↓ 11	8,100 ↓ 5,200	1+ ↓ -	Good	(-)
4	46	M	51	Secondary infection in lung cancer	D. I.	1 g × 2	25.5	51 g	<i>H. influenzae</i> ††† ↓ (-)	38.2 ↓ 36.6	107 ↓ 84	8,600 ↓ 6,100	3+ ↓ 3+	Good	(-)
5	80	F	36	Acute pyelonephritis (Heart failure)	D. I.	0.5g × 2	5.5	5.5 g	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml ↓ (-)	38.0 ↓ 36.8	41 ↓ 15	4,700 ↓ 5,500	3+ ↓ 1+	Excellent	(-)

Table 2 Overall clinical efficacy of T-1982

Diagnosis	Clinical effect					Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	
Acute pneumonia	1	1				2
Secondary infection in bronchiectasis		1				1
Secondary infection in lung cancer		1				1
Acute pyelonephritis	1					1
Total	2	3	0	0		5

Table 3 Bacteriological effect of T-1982

Organism	Bacteriological effect			Total
	Eliminated	Unchanged	Total	
<i>Haemophilus influenzae</i>	2			2
<i>Escherichia coli</i>	2			2
Total	4	0		4

(5) *S. marcescens* に対する MIC の分布と累積曲線を Fig. 10 に、T-1982 と CTM および CMZ との感受性相関の分布を Fig. 11 に示した。T-1982 の MIC は広汎に分布したが 12.5 µg/ml までで20株中17株の発育を阻止しており、対照のどの薬剤よりも強い抗菌力を示した。20株中18株でβ-lactamase 活性が認められた。T-1982 の抗菌力は、特にβ-lactamase 産生株に対して従来の薬剤より著しく増強されていた。

(6) *P. aeruginosa* に対する MIC の分布と累積曲線を Fig. 12 に示した。対照の4薬剤の MIC はすべて >200 µg/ml を示したが、T-1982 は20株のうち8株に対して 100 µg/ml および 200 µg/ml という MIC を示した。

II. 臨床成績

1) 対象と薬剤投与方法・量

呼吸器感染症4例と尿路感染症1例の計5例にT-1982を投与して、その臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。Table 1 に症例の一覧を示した。本剤の投与対象の内訳は、急性肺炎2例、気管支拡張症二次感染1例、肺癌二次感染1例、急性腎盂腎炎1例であり、肺炎例のうち1例は基礎疾患として気管支喘息を有していた。

年齢分布は34歳から80歳、平均57歳であり、性別は男3例、女2例である。体重分布は36 kg から 59 kg であり、平均 49.8 kg である。呼吸器感染症の4例は全例で1回1gを1日2回点滴静注投与し、尿路感染症の1例は1回0.5gを1日2回点滴静注投与した。投与日数は5.5日から25.5日にわたり、平均12.6日であった。総投与量は5.5g から 51g にわたり、平均 24.1g であった。

2) 有効性判定の基準

臨床効果の判定に際しては臨床症状(咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音など)および臨床検査成績(細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、α₂-グロブリン、胸部レ線写真所見など)の改善を目標としたが、従来から私どもは細菌学的効果を重視して呼吸器感染症の効果判定基準を次のように設定している。

著効: 喀痰中から病原細菌が消失し、臨床

Table 4 Laboratory findings before and after administration of T-1982

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Administration of T-1982		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosinophils (%)	Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (8-35)* KU	GPT (5-30)* KU	ALP (0.5-3.0)* BLU	BUN (8-20)* mg/dl	s-Cr. (0.7-1.7)* mg/dl
				Daily dose	Duration (days)										
1	34	M	59	1g × 2	11.5	432 ↓ 466	12.8 ↓ 12.6	9,100 ↓ 6,600	0 ↓ 0	35 ↓ 26	15 ↓ 74	17 ↓ 73	3.5 ↓ 2.6	13.1 ↓ 12.5	0.9 ↓ 0.9
2	56	F	57	1g × 2	12.5	532 ↓ 447	15.8 ↓ 13.5	15,600 ↓ 9,200	0 ↓ 4	36 ↓ 36	20 ↓ 24	9 ↓ 20	2.9 ↓ 2.2	11.4 ↓ 9.1	0.8 ↓ 0.8
3	69	M	46	1g × 2	8	393 ↓ 439	12.0 ↓ 13.5	8,100 ↓ 5,200	3 ↓ 7	19 ↓ 23	16 ↓ 30	10 ↓ 14	4.8 ↓ 1.7	12.6 ↓ 14.5	0.9 ↓ 0.7
4	46	M	51	1g × 2	25.5	339 ↓ 362	11.6 ↓ 11.8	8,600 ↓ 6,100	3 ↓ 6	27 ↓ 25	11 ↓ 18	11 ↓ 20	98** ↓ 113**	7.7 ↓ 11.5	0.7 ↓ 0.6
5	80	F	36	0.5g × 2	5.5	302 ↓ 309	9.7 ↓ 9.9	4,700 ↓ 5,500	0 ↓ 1	11 ↓ 21	17 ↓ 29	8 ↓ 11	1.4 ↓ 1.8	25.0 ↓ 25.3	1.0 ↓ 1.1

* Normal range : 60-210 IU/L
** Normal range : 60-210 IU/L

症状の改善が速やかでかつ著しく、投与開始3日以内に改善傾向が認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効：喀痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始5日以内に認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効：細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、または細菌学的効果はなかったが投与開始5日以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効：細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの、あるいは悪化したもの。

3) 成績

Table 1, 2 および 3 に示したように T-1982 の臨床効果の内訳は 5 例中著効 2 例、有効 3 例であり、やや有効の例や無効の例はなかった。5 例のうち 4 例から有意の病原細菌を分離し、その内訳は *Haemophilus influenzae* と *E. coli* がのおのおの 2 株ずつであった。本剤の投与により全株の菌消失が得られ、また菌交代もみられず優れた除菌効果を示した。

以下に各症例の概要と臨床効果を記す。

症例 1 34歳 男 59 kg 急性肺炎 続発性胸膜炎

2週間前から咳、痰、38℃台発熱が出現、さらに右胸痛を伴うようになり、当科を受診して右急性肺炎およびそれに続発した右胸膜炎として入院した。喀痰から有意の病原細菌を分離することはできなかったが、本剤の投与を開始してから臨床症状や臨床検査成績の改善が得られて有効と判定した。なお、本剤の投与に伴って GOT と GPT の上昇がみられ、本剤の投与終了後正常値に復した。

症例 2 56歳 女 57 kg 急性肺炎 気管支喘息

2週間前に気管支喘息の大発作を起こして当科に入院し、ステロイド剤等の投与により寛解を得ていた。その後ステロイド剤は漸減中であった。3日前から咳、膿性痰、37℃台発熱が出現し、喘鳴、呼吸困難と共に軽度のチアノーゼと脱水症状を認めた。喀痰からは *E. coli* を分離した。本剤の投与を開始してからこれらの症状は急速に改善し、臨床検査成績と胸部レ線陰影も順調に改善が得られ、また喀痰中起炎菌も消失して著効と判定した。

症例 3 69歳 男 46 kg 気管支拡張症二次感染

15年程前から咳、痰が多く、6年前に気管支造影で気管支拡張症と診断されている。たびたび感染を併発して急性増悪をくり返している。今回は10日前から咳、膿性痰、微熱が出現して改善しないため当科に入院した。喀

痰から *H. influenzae* を 10⁷/ml 分離した。軽症ではあるが本剤の投与を開始してから順調な改善が得られ、喀痰中起炎菌も消失して有効と判定した。なお、この例では慢性副鼻腔炎の存在が確認され、副鼻腔気管支症候群の概念に該当すると考えられた。

症例 4 46歳 男 51 kg 肺癌二次感染

2カ月前から咳と右胸背部重圧感が出現し、10日前からは血痰と膿性痰、38℃台発熱が加わった。某医を受診して胸部レ線にて右上肺野縦隔寄りの異常陰影を指摘され、当科を紹介されて入院した。喀痰細胞診にて Large cell ca. と診断された。喀痰から *H. influenzae* を分離し、また発熱はさらに増悪して気道感染の併発と考えられた。本剤の投与を開始してから解熱傾向となり、また喀痰中起炎菌も消失して有効と判定した。この例はこの後に当研究所外科学部門にて右上葉切除術を行なった。

症例 5 80歳 女 36 kg 急性腎盂腎炎 うっ血性心不全 貧血

2週間前からうっ血性心不全および貧血として当科に入院中であったが、2日前から38℃台発熱と右腰背部痛が出現した。膀胱炎の症状は不明確であったがカテーテル尿の培養にて *E. coli* を 10⁶/ml 分離した。本剤の投与を開始して2日後には平熱となり、尿中起炎菌も消失して著効と判定した。

4) 副作用

本剤投与に伴う副作用および臨床検査成績に与える影響について検討した。Table 4 には臨床検査成績の推移を示した。

本剤を投与した5例において発疹や発熱などのアレルギー症状、消化器症状などを訴えた例はなかった。臨床検査成績の異常値のうち本剤の投与に直接起因すると考えられる例は症例1の GOT と GPT の上昇のみであった。軽度であり本剤の投与終了後には正常化している。他に異常は認められなかった。

III. 考 察

Cefoxitin の開発から始まったセファマイシン系抗生物質の歴史は、わが国における Cefmetazole (CMZ), Cefotetan (CTT) の開発によりさらに充実したものとなった。すなわち、 β -lactamase には安定でありながらその抗菌活性のレベルが Cephalothin や Cefazolin 程度にとどまっていた CFX に対し、わが国で開発された CMZ はただ単に β -lactamase に対して安定であるだけでなく、種々のグラ'陰性桿菌に対する抗菌活性が増強されており、さらに CTT は高い血中濃度とその持続時間が長い点に特長を有するに至った。今回検討した T-1982は、これら既存のセファマイシン系抗生物質と比較

しても種々のグラム陰性桿菌に対する抗菌力が著しく増強されており、かつ *in vitro* より *in vivo* の効果が優れている、とされている¹⁾。

今回の私どもの検討では、T-1982のグラム陽性球菌に対する抗菌力は既存のセフェム系抗生物質より劣るが、大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクター、セラチアなどのグラム陰性桿菌に対してはきわめて優れた抗菌力を有していることが確認された。CTT に対する私どもの検討²⁾と比較すると、T-1982の抗菌力はCTTの抗菌力とほぼ同等と考えられる。今回の対照薬剤と比較すると、その中で最も優れているCTMよりさらに強い抗菌力を有していた。また、私どものディスク法による β -lactamase活性の検討の成績からは、CFXはもちろん、CMZと比較してもさらに β -lactamaseに対して安定であることが推察された。すなわち、Fig. 5とFig. 7にみられるように、単位菌量当りの β -lactamase産生量があまり多くないと考えられる大腸菌や肺炎桿菌の場合には、 β -lactamaseに対する本剤の安定性は対照の薬剤と比較してもその抗菌力の増強にあまり寄与しているとはいえず、わずかに大腸菌の β -lactamase産生株に対してCTMより本剤の抗菌力が2~3段階増強されている程度であった。これに対してFig. 9とFig. 11にみられるように、単位菌量当たりの β -lactamase産生量が多いと考えられるエンテロバクターやセラチアの場合には、本剤の抗菌力の増強はまさに β -lactamaseに対する安定性を獲得したことにより得られたものであることが明らかであり、特にCTMのみならずCMZに対する高度耐性株においても本剤はそのMIC値の低下が著明であった。

β -Lactamase活性の定性試験については、私どもは先に報告したBRL25000に関する検討³⁾の際にはROSENBLATTらのスライド・グラス法⁴⁾を用いたが、ヨード・デンプン反応を用いたこの方法は反応液の調整やその保存、検査手技が複雑であるばかりでなく、安定した再現性の得られないことが最大の難点であった。これに対して今回検討したBromocresol PurpleをpH指示薬として用いるディスク法⁵⁾は、安定した再現性が得られるだけでなく、試薬の調整やその保存および検査手技の簡便性を有する点にも特徴を有している。今後、検査室レベルで採用されてよい方法と思われた。

今回の私どもの検討した臨床例は少数であり、また症例2を除いては軽症ないし中等症にとどまる例でもあり軽々に本剤の有用性を論じることはできないが、全例が著効あるいは有効を示したことは評価に値すると思われた。本剤の抗菌力が増強されていることはもちろんだ

が、有効血中濃度の高い点とその半減期が90分から110分前後と適切な値を有することが臨床効果の増強に寄与していると思われる。

抗菌スペクトラムからみた本剤の適応はやはりグラム陰性桿菌が主な対象と考えられ、また今回の私どもの検討例にもグラム陽性球菌を起炎菌とする例はなく、従って私どもは本剤のグラム陽性球菌感染症に対する有用性の評価を留保せざるを得ない。本剤のPhase IIならびにPhase III studyの報告⁶⁾では、グラム陽性球菌による呼吸器感染症に対する臨床効果ならびに細菌学的効果はグラム陰性桿菌の場合とほぼ同等の80%前後の値であった。しかし強毒菌であるグラム陽性球菌、特に黄色ブドウ球菌に対して有効性が若干低下しているという事情は私どもが先に検討したLatamoxef⁷⁾やCTT⁸⁾の場合にもみられている。これはこれまでのところ、7 α -位にmethoxy基を有するセファマイシン系抗生物質に共通してみられる傾向であり、本剤もその範疇に入るとと思われる。従って、以上のことから呼吸器感染症に対するT-1982の適応は、基礎疾患を有するCompromised hostにおけるグラム陰性桿菌感染症であると考えられた。基礎疾患を認めない原発性肺炎などではグラム陽性球菌が起炎菌となる確率が高く^{9,10)}、本剤の適応には当然限界がある、と思われた。

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) 五島瑛智子、辻 明良： β -ラクタム系抗生物質と β -ラクタマーゼ。検査と技術9：464~471、1981
- 3) 渡辺 彰、青沼清一、大沼菊夫、佐々木昌子、大泉耕太郎、今野 淳：Cefotetan (YM-09330)の抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 30 (S-1)：346~361、1982
- 4) 渡辺 彰、大泉耕太郎、佐々木昌子、青沼清一、大沼菊夫、今野 淳：BRL 25000の抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy投稿中
- 5) ROSENBLATT, J. E. & A. M. NEUMAN: A rapid slide test for Penicillinase. Am. J. Clin. Pathol. 69: 351~354, 1978
- 6) 渡辺 彰、青沼清一、大沼菊夫、佐々木昌子、大泉耕太郎、今野 淳、海塩毅一：6059-Sの抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-7)：304~321、1980
- 7) 今野 淳、本宮雅吉、大泉耕太郎、齋藤園子、渡辺 彰、富樫秀生、青沼清一：最近の高年者肺炎一菌交代症および基礎疾患の重要性について。日本医事新報2813：25~30、1978
- 8) 今野 淳、大泉耕太郎、佐々木昌子、渡辺 彰：最近の高年者肺炎の特徴。最新医学33：2511~2519、1978

IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND CLINICAL INVESTIGATION OF T-1982

AKIRA WATANABE, KOTARO OIZUMI, MASAKO SASAKI,
SEIICHI AONUMA, KIKUO ONUMA and KIYOSHI KONNO
Department of Internal Medicine,
The Research Institute for Chest Diseases and Cancer,
Tohoku University

In vitro antimicrobial activity of T-1982, a new cephamycin, was examined by a broth dilution method with Dynatech MIC 2000 system. Also, therapeutic efficacy of T-1982 in the treatment of patients with respiratory and urinary tract infections was evaluated.

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of T-1982 were compared with those of cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), cefoxitin (CFX) and cefmetazole (CMZ) against following 20 strains each of clinical isolates; *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*. It was revealed that T-1982 was more highly active against gram-negative rods, such as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens* except *Pseudomonas aeruginosa* and more weakly active against *Staphylococcus aureus* than cefazolin, cefotiam, cefoxitin and cefmetazole. Especially, reductions in the MICs of T-1982 were marked for β -lactamase producing strains of *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens*.

A daily dose of 2 grams of T-1982 was given by an intravenous drip infusion to a total of 4 patients with respiratory tract infections, such as 2 patients with acute pneumonia, 1 patient with infection associated with bronchiectasis and 1 patient with infection associated with lung cancer, and 1 gram of the drug to 1 patient with acute pyelonephritis. Clinical response to the treatment with T-1982 was excellent in 2 patients and good in 3 patients. Each 2 strains of *Haemophilus influenzae* and *Escherichia coli* were recovered from the specimen of these patients at the start of the treatment with T-1982. All of them were eradicated during the treatment with the drug. In 1 patient of these 5 patients, transient elevation of slight degree of serum transaminase was observed but returned to normal after cessation of the drug.

From the above results, it was concluded that T-1982 is one of the most effective and useful antibiotics against gram-negative bacterial infections in compromised hosts.