

T-1982 に関する研究

国井乙彦・小松 喬・渡部勲男・西谷 肇

東京大学医科学研究所付属病院内科

江里口正純・本田 拓

東京大学医科学研究所付属病院外科

深谷一太

賛育会病院内科

新しい国産のセフェマイシン系抗生物質 T-1982 について検討した。

臨床材料分離各種グラム陰性桿菌に対する抗菌力を、CPZ, CMZ, CEZ と比較したところ、4 者の中で、*P. aeruginosa* などドブドウ糖非発酵菌を除いては、もっともすぐれた抗菌力を示した。

Cross over 法により、T-1982 0.5 g と CMZ 1 g を 4 人の健康男子に、one shot 静注し、血中濃度、尿中排泄を測定した。血中濃度の持続は T-1982 の方が長く、尿中排泄率は CMZ の方が高かった。

臨床例 5 例に T-1982 を主として点滴静注で使用した。4 例有効、1 例無効であった。無効の 1 例は、重篤な基礎疾患が存在したためと考えられた。副作用は全例にみとめられなかった。

T-1982 は富山化学工業(株)および科研化学(株)で共同開発中の新しいセフェマイシン系抗生物質である。Fig. 1 に構造式を Cefoperazone (CPZ) と比較して示す。CPZ と同一の dioxopiperazine 構造を 7 位側鎖に有するが、やや相違点がある。7 位の OCH₃ 基の存在のためか、CPZ のようには *P. aeruginosa* に対して抗菌力を有しないが、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* などの腸内細菌族の諸菌種に対してよりよい抗菌作用を発揮する。

従って、いわゆる第 3 世代セフェム系抗生物質と称される Cefotaxime (CTX), Ceftriaxone (CTRX), Latamoxef (LMOX), Cefmenoxime (CMX) などと類似の抗菌スペクトルを有し、さらにセフェマイシン系である点において、Cefotetan (CTT) ともっとも類似しているということができよう。

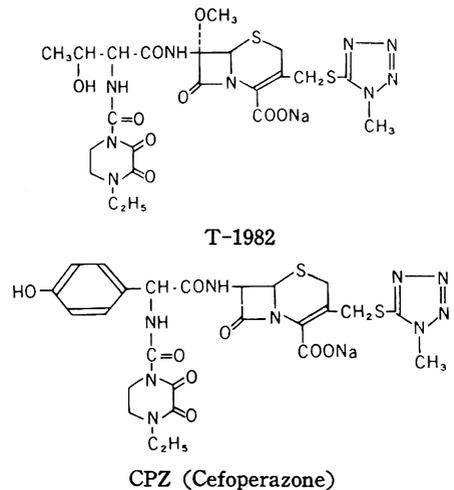
体内動態の面では CTT より血中半減期が短い約 100 分を示し、比較的長い方に属する。代謝をうけることなく主に腎を経由して排泄される点、他剤と同様である。

本剤について私共の行なった検討成績について報告する。

I. 感受性試験

東大医科研付属病院において、臨床材料から分離された *E. coli* 41 株、*Klebsiella* 20 株、*P. aeruginosa* 20 株、その他諸菌種各 1~6 株について、本剤に対する感受性を CPZ, CMZ, CEZ と比較しつつ、日本化学療法学会法に準じて測定した。HI ヲイオン(栄研)1 夜培養原液と、そのヲイオン 100 倍希釈液とを 1 白金耳ずつ HI 寒

Fig. 1 Chemical structure of T-1982 and CPZ



天平板培地(栄研)に接種したのち 37℃ に 1 夜培養して判定した。

E. coli 41 株について、100 倍希釈液 (10⁶ cells/ml) 接種時の MIC を Table 1 に示し、その CPZ および CMZ との感受性相関を Fig. 2 に示す。*P. aeruginosa* 20 株について、10⁶ cells/ml 接種時の MIC を Table 2 に示し、その CPZ および CMZ との感受性相関を Fig. 3 に示す。*Klebsiella* について、同様の相関を Fig. 4 に示し、その他の各種グラム陰性桿菌について Fig. 5 に示す。

原液接種時とその 100 倍希釈液接種時との MIC を比

Table 1 MICs of T-1982, CPZ, CMZ and CEZ to *E. coli* (41 strains) 10⁶cells/ml (μg/ml)

Drug	MIC												
	≤0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	200	>200
T-1982	20*	8	7	2	2							1	1
CPZ	8*	6	4	6	2	8	4			2	1		
CMZ			3*	17	13	2		2	1				3
CEZ				4*	16	8	2	4	5				2

*Included *E. coli* NIHJ

Fig. 2 Correlogram of MICs to *E. coli* between T-1982, CPZ and CMZ 10⁶cells/ml, 41strains

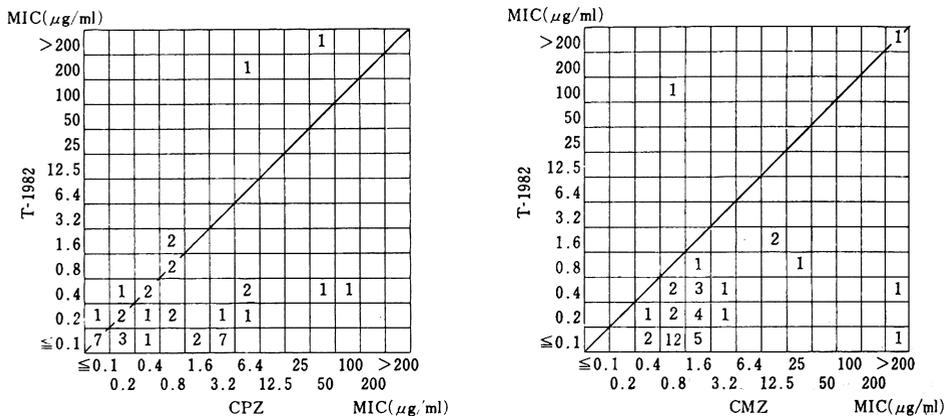


Table 2 MICs of T-1982, CPZ, CMZ and CEZ to *P. aeruginosa* (20 strains) 10⁶cells/ml (μg/ml)

Drug	MIC												
	≤0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	200	>200
T-1982			1						1	1	9	5	3
CPZ		1		1	2	9	4	2					1
CMZ					1						1		18
CEZ							1						19

Fig. 3 Correlogram of MICs to *P. aeruginosa* between T-1982, CPZ and CMZ 10⁶cells/ml, 20 strains

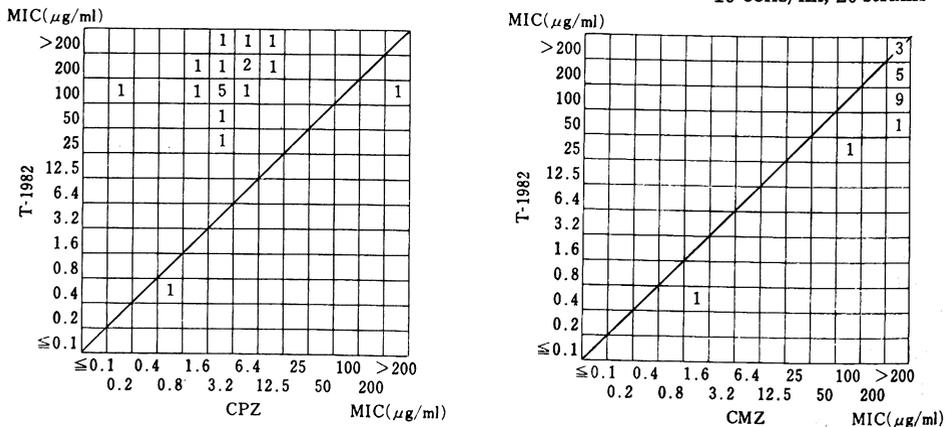


Fig. 4 Correlogram of MICs to *Klebsiella* between T-1982, CPZ and CMZ
10⁶cells/ml, 20 strains

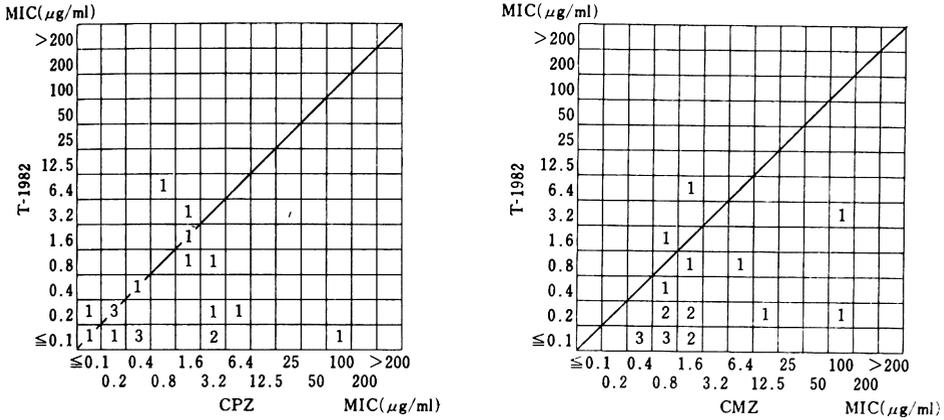
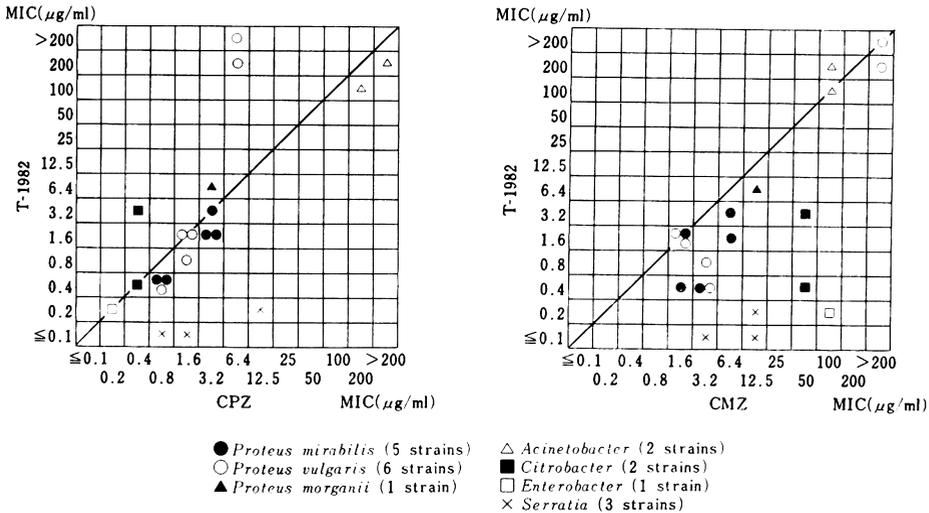


Fig. 5 Correlogram of MICs to other bacteria between T-1982, CPZ and CMZ
10⁶cells/ml



較すると、後者の方が数段階 MIC が小さい値になるものが多かった。しかし *P. aeruginosa* ではその差は少なかった。

100倍希釈液接種時について CPZ および CMZ との感受性相関をみると、*E. coli*, *Klebsiella* およびその他のグラム陰性桿菌では、本剤の方が数段階 MIC が小さい値を示した。*P. aeruginosa* では、本剤の MIC は CMZ よりは1ないし2段階小さい値を示したが、CPZ よりは数段階大きい値となるものが多かった。

II. CMZ との cross over 法による血中濃度・尿中排泄測定

1) 被検者と採血・採尿法

重篤な既往歴、アレルギー素因がなく、皮内反応陰性

で、事前に赤血球・白血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット・GOT・GPT・Al-P・BUN・クレアチニン・尿酸・尿タンパク・尿糖・ウロビリノーゲンの諸検査でとくに異常をみとめない健康成人男子4名について、書面承諾をとり volunteer とした。

T-1982 0.5g または CMZ 1g を生理食塩液 10ml に溶解し、約3分間かけて静脈内に注射した。また投与間隔は1週間とした。

投与前および投与後1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6, 8, 12時間それぞれ採血し、尿は1, 2, 4, 6, 8, 12時間後に分割採取した。

2) 濃度測定

T-1982 については、*K. pneumoniae* ATCC 10031 を

Table 3 Serum levels of T-1982 and CMZ after intravenous injection in 4 healthy volunteers, cross over standard ; consera

Drug	Case No.	Time (hrs.)	1/4	1/2	1	2	4	6	8	12
T-1982 (0.5 g)	No. 1		60.8	46.7	32.6	20.6	8.8	3.6	1.4	<0.5
	No. 2		62.2	49.2	33.0	19.2	9.2	4.2	1.6	<0.5
	No. 3		49.0	32.6	21.8	12.2	4.5	2.2	1.1	<0.5
	No. 4		39.2	31.4	22.4	13.2	4.9	1.9	0.7	—
	Mean±S.E.		52.8±5.41	40.0±4.6	27.5±3.1	16.3±2.1	6.9±1.2	3.0±0.6	1.2±0.2	0.4±0.1
CMZ (1.0 g)	No. 1		82.3	57.2	37.9	18.0	5.4	<1.0	—	—
	No. 2		72.2	56.2	34.8	16.4	7.9	2.2	<1.0	—
	No. 3		81.2	58.0	37.6	19.0	6.0	2.1	<1.0	<1.0
	No. 4		84.8	59.2	42.2	23.2	8.6	2.4	<1.0	<1.0
	Mean±S.E.		80.1±2.7	57.7±0.6	38.1±1.5	19.2±1.5	7.0±0.8	1.9±0.3	0.8±0.3	0.5±0.3

(µg/ml)

Fig. 6 Serum levels of T-1982 and CMZ after intravenous injection in 4 healthy volunteers

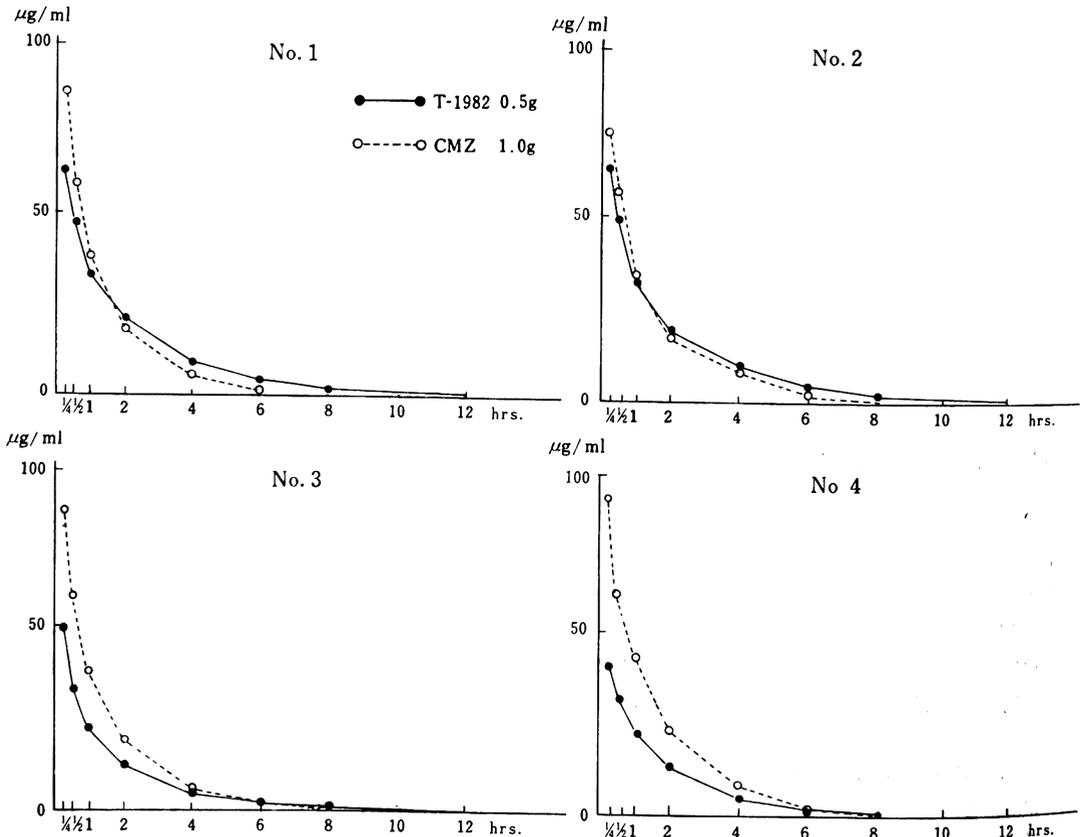


Fig. 7 Serum levels of T-1982 and CMZ after intravenous injection in 4 healthy volunteers

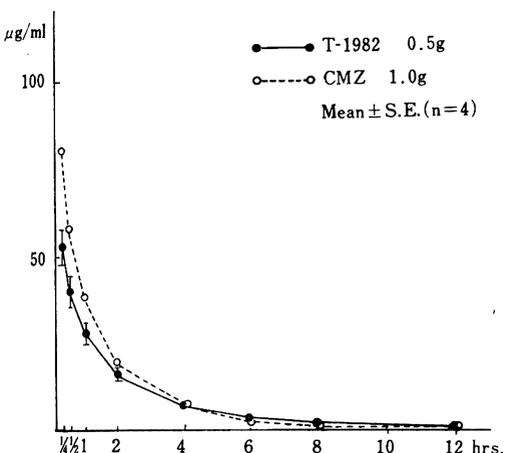


Table 4 Pharmacokinetic parameter of T-1982 and CMZ from intravenous injection in 4 healthy volunteers

Drug	Volunteer No.	T/2(min.)	AUC (µg·hr/ml)
T-1982 (0.5 g)	1	98	123.1
	2	99	127.5
	3	124	80.6
	4	85	77.4
	Mean	105	101.4
CMZ (1.0 g)	1	54	154.2
	2	77	120.8
	3	77	124.7
	4	77	124.7
	Mean	74	127.3

Table 5 Urinary levels of T-1982 and CMZ after intravenous injection in 4 healthy volunteers (µg/ml)

Drug	Time(hrs.)	0 ~ 1				1 ~ 2				2 ~ 4			
		No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
T-1982 (0.5 g)		4,450 (45)	1,820 (95)	618 (330)	873 (300)	1,470 (45)	1,570 (45)	159 (430)	156 (245)	318 (250)	336 (170)	300 (310)	82 (530)
CMZ (1.0 g)		5,125 (115)	5,210 (105)	3,120 (170)	4,150 (110)	938 (210)	1,850 (90)	1,225 (170)	1,980 (90)	433 (265)	840 (200)	662 (225)	382 (340)
Drug	Time(hrs.)	4 ~ 6				6 ~ 8				8 ~ 12			
		No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4
T-1982 (0.5 g)		131 (260)	91.4 (300)	204 (155)	48.2 (275)	70.1 (185)	34.1 (310)	108 (95)	86.5 (135)	4.0 (305)	16.8 (435)	26.3 (260)	5.4 (1,000)
CMZ (1.0 g)		342 (200)	231 (195)	408 (115)	147 (300)	57.2 (215)	72.8 (225)	182 (95)	43 (405)	10.8 (470)	7.7 (880)	42.2 (210)	16.1 (510)

() : Volume, ml

Fig. 8 Urinary levels and urinary recoveries of T-1982 and CMZ after intravenous injection in 4 healthy volunteers

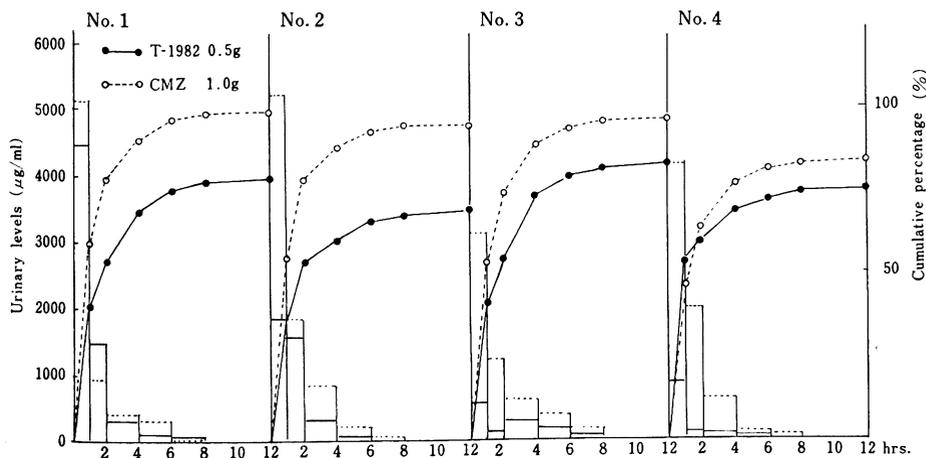
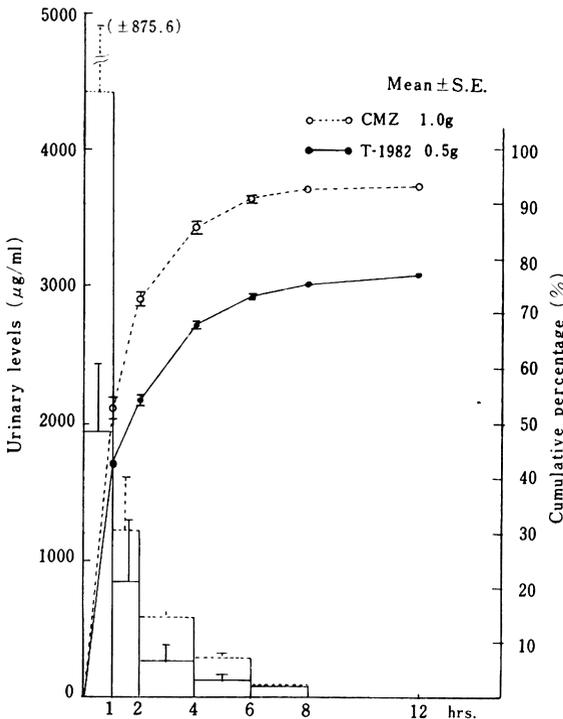


Table 6 Urinary levels and urinary recoveries of T-1982 and CMZ after intravenous injection in 4 healthy volunteers

Drug	Time (hrs.)	0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~12	Total (%)
		Level ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (%)	Level ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (%)	Level ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (%)	
T-1982 0.5g i.v.	Level ($\mu\text{g/ml}$)	1,940.3 \pm 875.6	838.8 \pm 393.8	259.0 \pm 59.5	118.7 \pm 33.1	74.7 \pm 15.6	18.1 \pm 4.7	76.7 \pm 3.0
	Recovery (%)	42.0 \pm 3.7	12.2 \pm 1.5	13.7 \pm 2.2	5.3 \pm 0.9	2.3 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	
CMZ 1.0g i.v.	Level ($\mu\text{g/ml}$)	4,401.3 \pm 490.1	1,222.6 \pm 433.8	579.3 \pm 106.1	282.0 \pm 58.0	88.8 \pm 31.7	19.0 \pm 8.0	93.3 \pm 3.3
	Recovery (%)	53.1 \pm 2.81	18.7 \pm 0.9	14.1 \pm 1.2	5.1 \pm 0.6	1.6 \pm 0.1	0.7 \pm 0.1	

mean \pm S. E. (n = 4)

Fig. 9 Urinary excretion after single intravenous injection of T-1982 and CMZ in healthy volunteers (n=4, cross over)



検定菌とする2層ペーパーディスク法を、CMZについては、*Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌とする薄層ペーパーディスク法を用いた。

血中濃度測定には、conserraで作成した検量線を、尿中濃度測定には、pH 7.0 1/15 M PBSにて作成した検量線を用いた。

3) 成績

血中濃度は Table 3, Fig. 6 に個々の値を示し、それらの平均値を Fig. 7 に示す。

One compartment model による薬動学的解析を、平均値および各個人のデータについて行なったときの半減期および AUC の数値を、Table 4 に示す。

尿中濃度・尿中排泄率は Table 5, Fig. 8 に個人について示し、Table 6, Fig. 9 にまとめたものを示す。これらに示すように、volunteer 間に多少のばらつきはあるものの投与後12時間までの平均尿中回収率は、T-1982 で76.7%、CMZ で93.3%であった。

III. 臨床成績

5例に使用した。第1例は東大医科研付属病院にて、第2~5例は賛育会病院にての症例である。全症例一覧を Table 7 に示す。また事故退院した第3例を除く4例についての臨床検査値の推移を Table 8 に示す。

第1例 T.M. 44歳男子例は、胃癌の肝転移による閉塞性黄疸を呈し、胃下垂摘、胆嚢摘除術、Uチューブドレナージを受けた。その後胆道感染症を合併したもので、T-1982 1gを生理食塩液100mlに溶解し、15分間に点滴静注を朝夕2回行ない、2週間続けた。その経過を Fig. 10 に示す。最初存在した *Enterobacter* は消失せず、38.0°C台の発熱も下がらず、無効であった。

本剤を中止したのちの各種抗生剤の組合せによる治療経過を Fig. 11 に示し、細菌学的検索の経過を Table 9 に示すが、*Enterobacter* は *P. aeruginosa* に交代し、さらに *E. coli* など複数菌感染の状況が持続し、いかなる抗生剤の組合せによっても除菌することはできな

Table 7 Clinical effect with T-1982

Cases	No. Name Age Sex		Diagnosis (Grade)	Underlying disease and complication	Causative organism and course	Doses (g x time) (Route)	Days	Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse reaction	Abnormality of laboratory findings	
	No.	Name										Age
1	T. M.	44	M	B. T. I (Moderate)	Gastric cancer with liver metastasis	See Fig. 10	1 x 2 D. I. V.	14	Poor	Unchanged	None	None
2	F. U.	69	F	Pyelonephritis (Moderate)	Neurogenic bladder with indwelling catheter, R.A.	<i>E. coli</i> 1 x 10 ⁵ /ml → (-)	0.5 x 2 D. I. V.	7.5	Good	Eliminated	None	None
3	Y. J.	88	M	Pyelonephritis (Mild)	Senile dementia	Unknown	0.5 x 2 D. I. V.	3**	Good	Unknown	None	Not done
4	Y. T.	63	M	R. T. I. (Moderate)	Chronic bronchitis LC, D.M.	<i>S. pneumoniae</i> (++) → (-)	1 x 2* D. I. V.	12	Good	Eliminated	None	None
5	O. K.	75	M	Pneumonia (Mild)	AF. Hypertthyroidism	Unknown	1 x 2 D. I. V.	7	Good	Unknown	None	Eosinophilia

*D. I. V. in the morning + I. V. in the evening, **Discharged accidentally

Table 8 Laboratory findings of 4 patients before and after T-1982 treatment

	Case No.	Case No.				5	8	18	26	8	20
		1	2	4	5						
RBC (x10 ⁴ /mm ³)	Before After	388 *447	388 360	294 269	496 502	AIP (KAU)	Before After	59.0 99.5	6.2 6.1	16.7 19.1	5.8 6.0
WBC (/mm ³)	Before After	8,400 8,100	14,500 6,300	10,500 4,700	8,200 7,300	TP (g/dl)	Before After	6.1 6.3	6.2 6.1	7.4 7.8	5.6 6.2
Hb (g/dl)	Before After	10.9 *12.6	9.4 9.4	10.3 9.5	13.4 14.8	Bil (mg/dl) (total)	Before After	1.9 3.6	0.41 0.25	1.2 0.87	1.23 0.52
Ht (%)	Before After	34.5 37.5	33.0 32.2	30.4 30.0	42.3 46.6	BUN (mg/dl)	Before After	13.7 12.7	20.9 7.0	19.2 8.1	34.5 16.2
E (%)	Before After	2 6	5 6	1 4	0 7	S-Cr (mg/dl)	Before After	0.8 0.7	0.6 0.5	0.7 0.7	0.9 1.38
Th (x10 ⁴ /mm ³)	Before After	37.4 56.2	19.5 46.4	19.2 18.8	20.6 15.6	Urine-protein	Before After	± /	+	± ±	+ -
ESR (mm. 1 hr)	Before After	69 84	100 105	105 145	14 18	Urine-sugar	Before After	- -	- -	++ -	- -
GOT (U)	Before After	30 56	9 12	71 55	18 26	RBC in sediment (/hpf)	Before After	0 0	1-2/several 1-2/1	0-1/several 1-2/several	20-25/1 0-1/several
GPT (U)	Before After	30 29	5 9	18 25	8 20	Normal range of AIP(2.5-10.0) * : During dosing					

Fig. 10 Case 1 T.M. 44y. male : Biliary tract infection, gastric cancer with liver metastasis

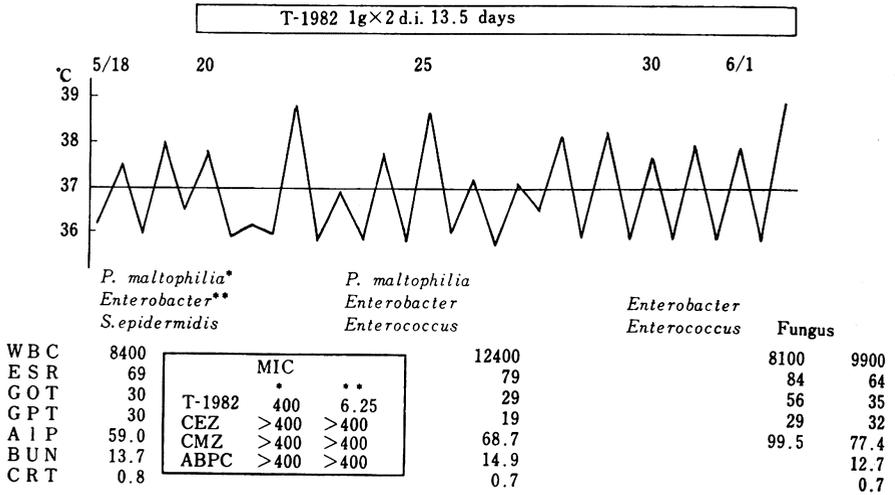
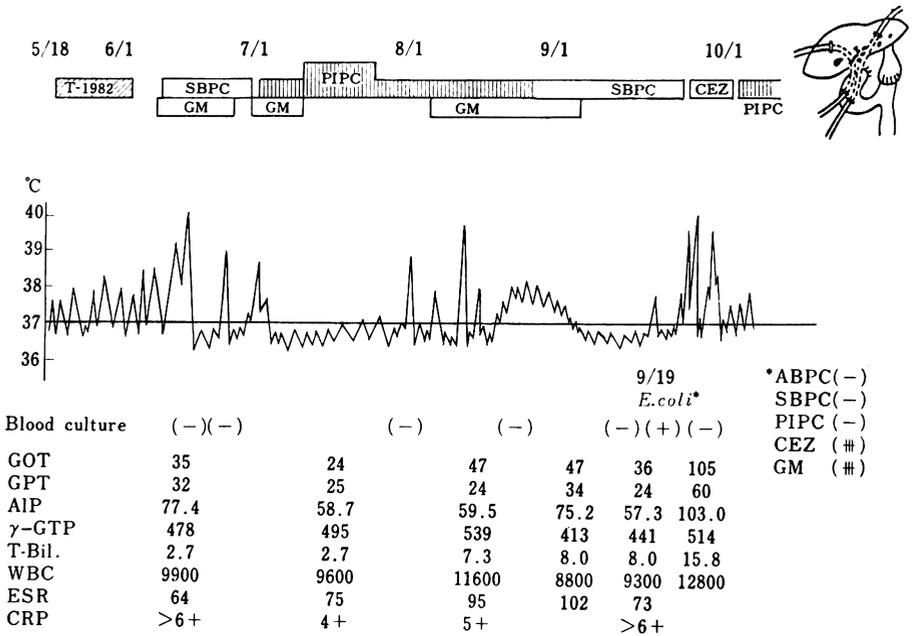


Fig. 11 Case 1 T.M. 44y. male : Biliary tract infection, gastric cancer with liver metastasis



った。

第2例以下4例ではすべて臨床的に有効と判定された。このうち、起炎菌の決定しえた2例ではともに除菌に成功した。

事故により投与開始3日後に退院して、副作用が十分判定しえなかった第3例を除いた4例すべてに副作用をみとめなかった。

臨床検査値について、第1例の肝機能異常は、原疾患に由来するものと考えた。従って、第5例で、終了後好酸球数が511/mm⁸と、きわめてわずかに正常域を上廻った異常のみであった。

IV. 考 察

T-1982は国産のセファマイシン系抗生物質で、β-ラクタマーゼに対して抵抗力がきわめて強く、*P. aeruginosa*

Table 9 Bacteria isolated from bile and susceptibility to antibiotics

Bacteria isolated from bile

	6/10	7/9	9/5	9/11	9/21	9/30
1)	<i>Klebsiella oxytoca</i> (#)	<i>Klebsiella</i> (#)	<i>Klebsiella</i> (+)	<i>Klebsiella</i> (#)	<i>Klebsiella</i> (+)	<i>Klebsiella</i> (+)
2)	<i>Enterobacter</i> (#)	<i>P. aeruginosa</i> (+)	<i>E. coli</i> (#)	<i>E. coli</i> (++)	<i>E. coli</i> (+)	<i>P. aeruginosa</i> (+)
3)	<i>Aeromonas</i> (#)			<i>P. maltophilia</i> (++)	<i>P. aeruginosa</i> (+)	<i>P. morgani</i> (+)
4)	<i>Enterococcus</i> (+)				<i>Serratia</i> (+)	

Susceptibility to antibiotics (paper disc method)

	1) 2) 3)	1) 2)	1) 2)	1) 2) 3)	1) 2) 3) 4)	1) 2) 3)
ABPC	+ - -	++ -	- -	- - +	- - - -	++ - -
SBPC	++ - #	+ ++	- #	- - -	- - ++ -	# ++ -
PIPC	# + #	# #	- -	- - -	- - # -	# # ++
CEZ	# - +	# -	- +	- # -	- # - -	- - -
CFX	# - #	# -	# #	# # ++		- - #
GM	# # #	# #	# #	# # #	# # # #	# # #

など一部の菌を除いて、ひろく各種グラム陰性桿菌に対してすぐれた抗菌作用を有している。基礎的研究によれば、本剤の存在下で、細菌は補体による殺菌ならびにマクロファージによる食菌・消化のされ易さを示し、*in vitro* に比して *in vivo* での効果のよさが期待できるといふ²⁾。

また、免疫能低下マウスの感染実験でもよい成績を示したといふ²⁾、すぐれた性質を有することが推測される。

本剤は、半減期も約 100 分と長い方であり、尿中排泄率が 80% 程度にみられるが、胆汁中移行も良好である。体内で代謝をうけることもないとされるなど、体内動態の面でとくに問題とされる事実は見出されていない²⁾。

私どもの MIC 測定成績も、だいたい本剤の有するグラム陰性桿菌に対するすぐれた抗菌力を認めるものであった。

T-1982 0.5 g と CMZ 1 g の静注を cross over 法で行ない、血中濃度・尿中排泄を測定した成績からみると、T-1982 は半量投与であるが、CMZ の約 70% にあたる値を血中濃度として認めた。半減期の長いことと関連していると思われる。

尿中排泄率は CMZ より低かったが、少ない分だけ胆汁中移行が良好であることが推測される。尿中濃度は、半量投与であるため、CMZ の半分ないしそれ以下であ

った。

しかし、T-1982 は抗菌力がグラム陰性桿菌の多くの菌種に対し、CMZ よりかなりすぐれているために、一定の菌株を用いて、尿中抗菌力を比較すると、半量投与でも、CMZ より倍数希釈で数段階も薄くした尿で同等の発育阻止ならびに殺菌が認められており²⁾、CMZ を上廻る臨床効果が期待されると考えられる。

私どもの経験した臨床例は少数例にすぎず、多くを述べえないが、免疫能低下患者に起こる重症感染症に対する使用例が重ね重ねられて行くことにより、もっと正しい評価ができることとなる。

しかし、*P. aeruginosa* その他のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌のあるものとか *S. faecalis* などには抗菌力が比較的乏しく、本剤使用時、菌交代が起こるとすれば、これらの菌種となる可能性が考えられよう。

ともあれ、本剤もまた、すぐれたセフェム系抗生剤の一員としての資格を十分有し、臨床的に有用な薬剤となるであろう。

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) 村中幸二、加藤直樹、河田幸道、西浦常雄：抗菌薬の抗菌活性、体内動態と臨床効果—T-1982 を用いた検討—。Chemotherapy 30 (S-3) : 758~766, 1982

STUDIES ON T-1982

OTOHIKO KUNII, TAKASHI KOMATSU, MICHIO WATANABE
and HAJIME NISHIYA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

MASAZUMI ERIGUCHI and TASUKU HONDA
Department of Surgery, Institute of Medical Science,
University of Tokyo

KAZUFUTO FUKAYA
Department of Internal Medicine, San-ikukai Hospital

Antibacterial activity of T-1982, a new antibiotic of cephamycin group developed in Japan, was tested against clinical isolates of a variety of gram-negative bacilli comparing with cefoperazone, cefmetazole and cefazolin. T-1982 showed the best activity among them except for glucose non-fermenters.

The serum level and urinary recovery were measured in cross-over method using 0.5 g of T-1982 and 1 g of CMZ by one-shot intravenous injection to 4 healthy volunteers. T-1982 showed longer sustained serum level, while CMZ recovered more into urine.

Clinically, 5 cases were treated with T-1982 mainly in drip infusion. Good result was obtained in 4 cases, but 1 case was poor perhaps due to severe underlying fatal disease. No adverse reaction was observed.