

呼吸器感染症に対する T-1982 の臨床的検討

小林宏行・高村研二・河野浩太

高村光子・北本 治

杏林大学医学部第一内科呼吸器

新しい Cephameycin 系抗生剤 T-1982 の肺炎 5 例と、慢性気管支炎 12 例を含む難治性非肺炎症例 15 例に対する臨床効果を検討した。

その結果、肺炎 5 例中 4 例有効、1 例無効で有効率 80%、非肺炎症例 15 例中有効 11 例、無効 4 例で有効率は 73.3% であった。

また、本剤によると思われる副作用は GPT 上昇 2 例、好酸球増多 1 例がみられたが、いずれも薬剤投与継続に支障をきたさず、投与終了とともにすみやかに正常化した。

以上より、本剤は呼吸器感染症、とくに慢性気道感染症の再燃などいわゆる難治性呼吸器感染症に対して有用性が示唆され、今後十分検討されるに価する抗生剤であると考えられる。

新しい Cephameycin 系抗生剤 T-1982 は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* および *Proteus* などにすぐれた抗菌力を示し、各種細菌産生の β -lactamase に対し強い抵抗性を有すること、*in vitro* 効果に比べて実験的感染症で優れた効果を示すことなどが特長とされる。

そこで、著者らは今回慢性気道感染症再燃例および基礎疾患を有する肺炎などいわゆる複雑性要因を有する呼吸器感染症に対して本抗生剤の臨床的効果を検討する機会を得たので成績を報告する。

I. 方 法

肺炎 5 例と、慢性気道感染症の再燃 12 例を含む難治性非肺炎症例 15 例の計 20 例を対象として本剤 1g の点滴静注を朝夕 2 回、4~16 日間施行した。またその前後における臨床症状、検査所見を観察した。

臨床効果判定は喀痰量および性状、息切れ、発熱などの臨床所見および胸部 X 線像、白血球数、CRP、一部は動脈血ガス分析値の変化をもって行なった。

II. 成 績

1) 症例の呈示 (Table 1)

症例は 29~73 歳までの計 20 例で、うち、肺炎 5 例、慢性気管支炎 12 例、基礎疾患を有する呼吸器二次感染の 3 例であった。各個症例についての記述は Table 1 に示したにとどめる。

本剤使用前に喀痰中より分離された推定起炎菌の検出された症例は 9 例で、*S. aureus* 2, *S. pneumoniae* 1, *H. influenzae* 2, *K. pneumoniae* 2, *P. aeruginosa* 2 であり、他の 11 例については起炎菌は不明であった。

2) 喀痰中検出菌の変化 (Table 2)

推定起炎菌 9 株についてみると、*S. pneumoniae* 1 株、*S. aureus* 2 株、*H. influenzae* 2 株、*K. pneumoniae* 2 株はすべて消失したが、*P. aeruginosa* 2 株はいずれも不変で、また *P. aeruginosa* への菌交代症が 1 例 (Case 14) みられた。検出菌少数 (+ 以下) の場合は有意とみなさなかった。

3) 臨床像の変化 (Table 1, 3)

本剤使用前に比較して使用直後の時点での各個所見の変化を観察した。各症状、所見とも、当初から有意性が示されなかったものを 0、当初に存在し使用後完全に消失したものを I、有意改善したものを II、不変を III、悪化を IV、不明を ? として表わした。

喀痰量は 50 ml 以上を卍、10 ml 以下を +、その中間を卍とした。全症例において使用前に喀痰がみられたが本剤使用により肺炎 5 例中消失 2 例 40%、有意改善 1 例、不変 2 例であった。慢性気管支炎を含む非肺炎症例 15 例では、同様に消失 4 例 26.7%、有意改善 5 例 33.3%、不変 5 例 33.3%、悪化 1 例 6.7% であった (Table 1, 3)。

発熱は、38℃ 以上を卍、37℃ 台を +、37℃ 以下を一として記載し、投与前後を比較して 1℃ 以上の増減をもって有意変化とした。肺炎 5 例で平熱化したもの 3 例 60%、1℃ 以上低下したが平熱化しなかったもの 1 例、不変 1 例であった。慢性気管支炎を含む非肺炎症例 15 例中当初より平熱であった 7 例を除く 8 例についてみると、7 例 87.5% で平熱化、1 例で不変であった。

胸部 X 線像については、投与前全例に有意所見がみられた。消失したものを I、陰影が残存するが有意の改善を示したものを II、不変 III、有意な悪化を IV と判定した。

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

No.	Case Age Sex	Diagnosis	Isolated organism Before After	Dosage (g × times × days)	Before After										Efficacy	Side effect	
					Spu- tum	Fever	ESR	CRP	X-ray	PaO ₂	WBC	GOT /GPT	ALP	Creat.			BUN
1	H. K. 63 M	Pn* Apoplexy	N. S.	1 × 2 × 14	+	+	36	3+	III	61	9,300	21/13	7.6	0.6	21	Poor	—
			<i>E. coli</i>		+	+	41	3+		53	11,500	19/11		0.8	23		
2	Y. K. 60 F	Pn Lung cancer	<i>S. aureus</i>	1 × 2 × 7	+	+	120	2+	II	74	9,600	19/14	10.1	1.1	24	Good	—
			N. S.		+	+	64	±		9,800	19/14	9.9	1.2	23			
3	Y. K. 35 F	Pn	<i>S. pneumoniae</i>	1 × 2 × 14	+	+	45	6+	I	65	19,600	24/20	9.3	0.9	22	Good	—
			N. S.		-	-	13	-		93	4,500	13/11	7.4	0.8	16		
4	O. N. 44 F	Pn	N. S.	1 × 2 × 14	+	+	33	3+	I	70	7,100	13/9	6.0	0.4	16	Good	—
			N. S.		-	-	6	-		88	6,600	11/7	5.8	0.5	13		
5	Y. M. 70 M	Fibrosis Pn	<i>S. aureus</i>	1 × 2 × 10	+	+	96	5+	II	45	11,300	24/34	16.6	0.6	21	Good	—
			N. S.		-	-	34	2+		66	5,300	29/39	14.3	0.9	20		
6	S. K. 41 F	CB** DPB	<i>P. aeruginosa</i>	1 × 2 × 4	-	-	32	2+	III	64	9,800	24/19	9.0	0.9	13	Poor	—
			<i>P. aeruginosa</i>		+	+	39	3+		67	8,300	21/17	8.4	1.0	11		
7	I. K. 61 F	CB	N. S.	1 × 2 × 11	+	+	36	2+	II	66	7,200	19/18	9.2	0.9	21	Good	—
			N. S.		-	-	21	-		80	6,900	21/13	8.5	0.9	13		
8	S. K. 54 M	CB Ectasia	<i>H. influenzae</i>	1 × 2 × 14	+	+	34	6+	II	64	11,400	13/19	6.6	1.1	18	Good	Eosin. ↑
			<i>S. epidermidis</i>		-	-	19	±		84	6,900	14/11	7.2	0.8	13		
9	O. M. 53 M	CB	<i>H. influenzae</i>	1 × 2 × 14	+	+	41	3+	II	72	9,900	19/14	7.4	0.7	14	Good	—
			(-)		-	-	24	1+		93	5,300	19/17	6.9	0.7	11		
10	K. M. 73 F	CB Emphysema	N. S.	1 × 2 × 9	+	-	21	2+	III	54	7,300	23/19	7.6	0.7	19	Good	—
			N. S.		+	-	13	-		72	6,400	27/21	7.9	0.8	17		

11	A. A. 54 F	CB Ectasia	<i>K. pneumoniae</i> ††		1 × 2 × 14	†† +	36 17	2+ —	I	78	9,100 7,800	24/20 19/49	10.1 9.3	0.6 0.6	16 19	Good	GPT ↑
			<i>Serratia</i>	+													
12	F. Y. 67 F	CB	N. S.		1 × 2 × 10	†† +	24 21	1+ —	III	81	6,900 4,100	23/16 18/14	9.0 8.8	0.6 0.7	14 13	Good	—
			N. S.														
13	S. T. 61 M	CB Fibroing	<i>P. aeruginosa</i> ††		1 × 2 × 5	+ +	31 36	3+ 2+	III	81	6,900 8,100	34/40 39/43	12.6 11.3	0.7 0.8	18 19	Poor	—
			<i>P. aeruginosa</i> ††														
14	Y. H. 49 M	CB	N. S.		1 × 2 × 6	+ ††	28 40	2+ 3+	III	74 72	6,800 9,100	13/9 14/9	6.4 7.1	0.4 0.5	14 13	Poor	—
			<i>P. aeruginosa</i> ††														
15	Y. T. 29 M	CB Asthma	N. S.		1 × 2 × 7	+ —	13 16	— ±	III	79	3,200 5,100	14/16 16/15	7.7 6.9	0.6 0.7	17 18	Good	—
			N. S.														
16	T. C. 65 F	CB	<i>K. pneumoniae</i> ††		1 × 2 × 11	†† +	34 18	6+ 1+	II	58 69	16,400 5,300	31/24 13/14	9.0 8.4	0.9 0.9	19 16	Good	—
			N. S.														
17	K. M. 72 F	CB	N. S.		1 × 2 × 16	+ —	43 29	3+ —	III	64 80	9,300 8,400	19/13 11/49	9.9 10.4	1.0 0.8	14 16	Good	GPT ↑
			N. S.														
18	Y. K. 67 M	Fibrosis Inf.	N. S.		1 × 2 × 14	+ —	26 18	3+ —	III	69 74	9,900 8,600	19/13 19/14	6.4 6.6	0.8 0.8	18 21	Good	—
			N. S.														
19	F. Y. 69 F	Lung cancer Inf.	<i>S. aureus</i> +		1 × 2 × 5	+ +	54	3+	III	76 79	7,100 8,700	26/34	10.1	0.6	23	Poor	—
			<i>E. coli</i> ††														
20	K. Y. 65 M	Silicosis Inf.	N. S.		1 × 2 × 8	+ +	41 39	5+ 1+	III	62 78	7,700 6,500	23/13 19/16	6.9 7.1	0.4 0.5	16 14	Good	—
			N. S.														

** CB : Chronic bronchitis

* Pn : Pneumonia

Table 2 Changes in organisms in sputum

Organism	Number	Eradicated	Decreased	Unchanged	Super infection
<i>S. pneumoniae</i>	1	1			
<i>S. aureus</i>	2	2			
<i>H. influenzae</i>	2	2			
<i>K. pneumoniae</i>	2	2			
<i>P. aeruginosa</i>	2				
<i>E. coli</i>					

Table 3 Changes in clinical symptoms and laboratory findings

	0	I	II	III	IV	?
Sputum		6	6	7	1	
Fever	7	10	1	2		
Chest X-ray		3	6	11		
WBC	8	6		4	2	
CRP	1	10	4	4		1

0 : Normal

I : Normalized

II : Improved

III : Unchanged

IV : Aggravated

? : Not evaluated

Table 4 General clinical effects

Diagnosis	Clinical effect				Efficacy rate
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia (5)	0	4	0	1	80%
Chronic bronchitis (12) Underlying disease+Infection (3)	0	11	0	4	73.3%
Total (20)	0	15	0	5	75%

肺炎5例中2例が消失し、2例がII、1例がIIIであった。慢性気管支炎を含む非肺炎症例15例中Iは1例6.7%、IIは4例26.7%、IIIは10例66.7%であった。全例を通じ悪化例はみられなかった。

白血球数は8,000/mm³以上を有意所見とし、本剤使用後正常化したものI、2,000以上低下したものをII、変動が2,000未満のものIII、2,000以上増加したものをIVとした。肺炎5例において4例に有意所見がみられ、そのうち2例が正常化、1例が不変、1例が悪化(Case 1)で、この症例では喀痰、発熱、赤沈、CRPのいずれも改善がみられなかった。慢性気管支炎を含む非肺炎症例15例において、当初より白血球数が正常を示した8例を除き7例についてみると正常化4例57.1%、不変3例42.9%であった。また当初正常で悪化したものが1例

(Case 14)あり、*P. aeruginosa*が投与後出現した例であった。

CRPについては、±以下を正常、2段階以上の改善をIIとして観察した。肺炎5例では、全例が陽性化しており、うち正常化3例60%、有意改善1例20%、不変1例20%であった。慢性気管支炎を含む非肺炎症例15例では14例が陽性化していたが、このうち正常化したもの7例50%、有意改善3例21.4%、不変3例21.4%、追跡不能例1例であった。

4) 総合臨床効果 (Table 4)

以上あげた各個症状、所見のすべてが改善したものを著効、当初の有意所見のうち2項目以上が改善し残りが不変の場合を有効、1項目のみが改善し残りが不変の場合をやや有効、全項目が不変または悪化した場合を無効

として本剤の効果を観察した。

上記基準で判定すると、肺炎5例中有効4例、無効1例で有効率は80%であった。慢性気管支炎を含む非肺炎症例15例では有効11例、不変3例、無効1例で有効率は73.3%であった。

5) 副作用 (Table 1)

(1) 愁訴について

本剤投与中、発疹その他の愁訴は全く認められなかった。

(2) 臨床検査値の異常

症例11と、症例17でおのおの GPT 値の上昇がみられた (症例11: 19→49U, 症例17: 11→49U), 症例8で好酸球の上昇がみられた。

いずれも愁訴としての訴えはなく、治療目的を達成するまで本剤は投与された。これらはいずれも一過性の軽度のもので、本剤の投与完了後1週間でいずれも正常値に復した。

III. 考 察

T-1982 は β -lactamase に強い抵抗性を有する Cephalosporin 系抗生剤で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌性を示すとともに、*Serratia* や *Proteus* などにもすぐれた抗菌性があるとされている。

血中濃度は 1g を 1 時間点滴した場合、そのピークは 1 時間で 70 $\mu\text{g/ml}$ におよぶとされる³⁾。肺への移行性はラット筋注による臓器移行性の成績から、20 mg/kg 筋注でピークは 20 分後にあり、血中で 19.5 $\mu\text{g/ml}$ に対し、腎 54.3 $\mu\text{g/ml}$ 、肝 36.0 $\mu\text{g/ml}$ として肺へは 10.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、この成績からみると肺への移行性は血中濃度に比し比較的良好といえよう。

それゆえ、本剤の抗菌性を含め、一連の実験成績からヒトの呼吸器感染症に対する有用性もある程度期待できる。

今回、臨床試験で対象としたのは肺炎5例、慢性気管支炎12例、基礎疾患を有する呼吸器二次感染症3例で、本臨床試験の効果は肺炎で80%、慢性気管支炎を含む難治性非肺炎症例で73.3%という結果であった。非肺炎症

例15例中の2例は、*P. aeruginosa* が起炎菌であったことと、本剤が *P. aeruginosa* に全く抗菌力を示さないことからむしろ適応外症例といい得、これを除外すれば有効率84.6%となり、高い有用性が期待できよう。肺炎5例中1例が無効例であったが、本例は基礎疾患に脳卒中を有するものであり、retrospective に考えると抗生剤の薬効評価にはそもそも不適當な例であったともいえよう。

慢性気道感染症での有効率73.3%は、著者らの同一基準による判定からすると、APPC の 60%²⁾、KW-1062 の 68%³⁾ に比し優るとも劣らず、また CMX の 75%⁴⁾ とも比較しうる効果と思われる。

菌交代症として *P. aeruginosa* 1例、*E. coli* 2例があったが、*P. aeruginosa* が再燃として症状に反映された以外は、残りの菌では臨床症状に表われなかった。*E. coli* 出現例は、脳卒中後肺炎を併発し器械呼吸中の例であり、消化器よりの移行が考えられ、多分に host 側の要因によるものであろう。

副作用に関して本治験では、20例中 GPT 値の上昇2例、好酸球増多1例がみられたが、これらを含めて重篤なものは全くみられなかった。しかし、この薬剤は比較的胆汁への移行も良いとされることから、肝機能障害や、将来、偽膜性腸炎の出現には注意を必要であろうと考えられる。

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) 北本 治, 小林宏行, 志村政文, 河野浩太, 高村研二: 呼吸器感染症における PC-904 の使用経験。Chemotherapy 26 (S-2): 263~270, 1978
- 3) 北本 治, 小林宏行, 志村政文, 西沢貞子: 呼吸器感染症に対する KW-1062 の使用経験。Chemotherapy 25 (7): 1989~1994, 1977
- 4) 小林宏行, 高村光子, 河野浩太, 高村研二, 北本治: 呼吸器感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床的検討。Chemotherapy 29 (1): 367~371, 1981

CLINICAL STUDIES ON T-1982 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROYUKI KOBAYASHI, KENJI TAKAMURA, KOTA KONO,
MITSUKO TAKAMURA and OSAMU KITAMOTO
First Department of Internal Medicine, Kyorin University

T-1982, a new cephamycin antibiotic, was studied for its clinical efficacy in 5 cases with pneumonia and 15 cases with refractory non-pneumonia diseases including 12 cases with chronic bronchitis.

The therapeutic responses were good in 4 cases and poor in 1 case of the 5 cases of pneumonia; thus, the rate of efficacy was 80%. The responses were good in 11 cases and poor in 4 cases of the 15 cases of non-pneumonia diseases; the rate of efficacy was 73.3%.

As for side effects associated with the drug, elevation of GPT in 2 cases and increase of eosinophil in 1 case were noted. These findings did not disturb the continuance of therapy and returned to normal immediately after therapy.

The above results suggest the usefulness of T-1982 for the treatment of respiratory tract infections particularly refractory infections including the recurrence of chronic infections, and support further clinical evaluation of T-1982 in the field.