

T-1982 の基礎的・臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎・中沢浩亮・小山 優

伊藤勝仁・山本 敬・飯島福生

東京共済病院内科

横沢光博

東京共済病院検査科

T-1982はわが国で開発された Cephamycin 系抗生剤で抗菌スペクトルが広く、ことにグラム陰性桿菌に抗菌力がすぐれているが、*P. aeruginosa* に対する抗菌力はほとんどない。

本剤 500 mg および 1,000 mg を静注した場合、30分後の血中濃度はそれぞれ 51.8 $\mu\text{g/ml}$ と 92.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、8時間後でも 1.2 $\mu\text{g/ml}$ と 3.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

また、500 mg および 1,000 mg を点滴静注した場合、点滴終了時（開始より1時間）に最高血中濃度を示し、それぞれ 53.3 $\mu\text{g/ml}$ と 105 $\mu\text{g/ml}$ 、8時間（点滴開始より）後でも 2.0 $\mu\text{g/ml}$ と 4.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、いずれも持続性は良好で、静注の Half life は90分前後、点滴静注のそれは100分前後であった。

尿中排泄率はどの投与量の場合も、また I. V., D. I. いずれにおいても12時間までに約80%が尿中に回収された。

臨床治験例は11例で、肺炎6例、肺膿瘍2例、FUO 1例、腎盂腎炎2例である。

2例を除き1日投与量は2,000 mg で投与期間は4～22日間である。RTI 8例中有効以上5例、やや有効2例、無効1例、FUO 1例著効、腎盂腎炎1例有効、1例やや有効であった。

臨床的副作用は1例もなかったが、臨床検査値については GOT, GPT の軽度上昇例が1例みとめられた。

以上の結果から T-1982は有用性のある Cephem 系抗生剤の一つであるといえる。

富山化学工業(株)および科研化学(株)で、共同開発中の Cephamycin 系抗生剤 T-1982について、基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

I. 抗 菌 力

1) 測定方法

われわれの病院で臨床材料から分離した各種グラム陰性桿菌(GNR)に対する T-1982の MIC を日本化学療法学会標準法¹⁾に従い測定した。接種菌量は over night culture の100倍希釈液を用いた。

2) 実験成績

臨床材料より分離した *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter calcoaceticus* の各25株, *Proteus vulgaris* 17株, *Proteus rettgeri* 10株, *Proteus inconstans*-B 11株, *Citrobacter* 14株について T-1982の MIC を Cefmetazole (CMZ), Cefotetan (CTT) のそれと比較した。

E. coli においては Fig. 1, 2 に示すように T-1982 の MIC は 0.20～0.39 $\mu\text{g/ml}$ で CTT とほぼ同様で CMZ が若干劣った。*K. pneumoniae* においては Fig. 3,

4 に示すように T-1982 の MIC は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ が 80% で CTT, CMZ よりすぐれた MIC を示した。*P. mirabilis* においては Fig. 5, 6 に示すように T-1982 の MIC は 0.20～0.39 $\mu\text{g/ml}$ で CTT と同様で CMZ はこれらより若干劣った。*P. vulgaris* においては Fig. 7, 8 に示すように T-1982 の MIC は 0.20～0.39 $\mu\text{g/ml}$ で CTT, CMZ よりすぐれていた。*P. morganii* においては Fig. 9, 10 に示すように T-1982 の MIC は 0.20～12.5 $\mu\text{g/ml}$ で CTT とほぼ同様であり、CMZ はこれら二者より劣る成績であった。*P. inconstans*-B においては Fig. 11, 12 に示すように T-1982 は 0.20～3.13 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し CMZ とほぼ同様で、CTT が若干すぐれた成績を示した。*P. rettgeri* においては Fig. 13, 14 に示すように T-1982 の MIC は 0.20～100 $\mu\text{g/ml}$ と幅広く分布し、他の二者と大差はなかった。*E. cloacae* においては Fig. 15, 16 に示すように T-1982 の MIC が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ を示すものもあるが、84%は $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ で CTT, CMZ とほぼ同様の成績であった。*Citrobacter freundii* においては Fig. 17, 18 に示すように T-1982

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

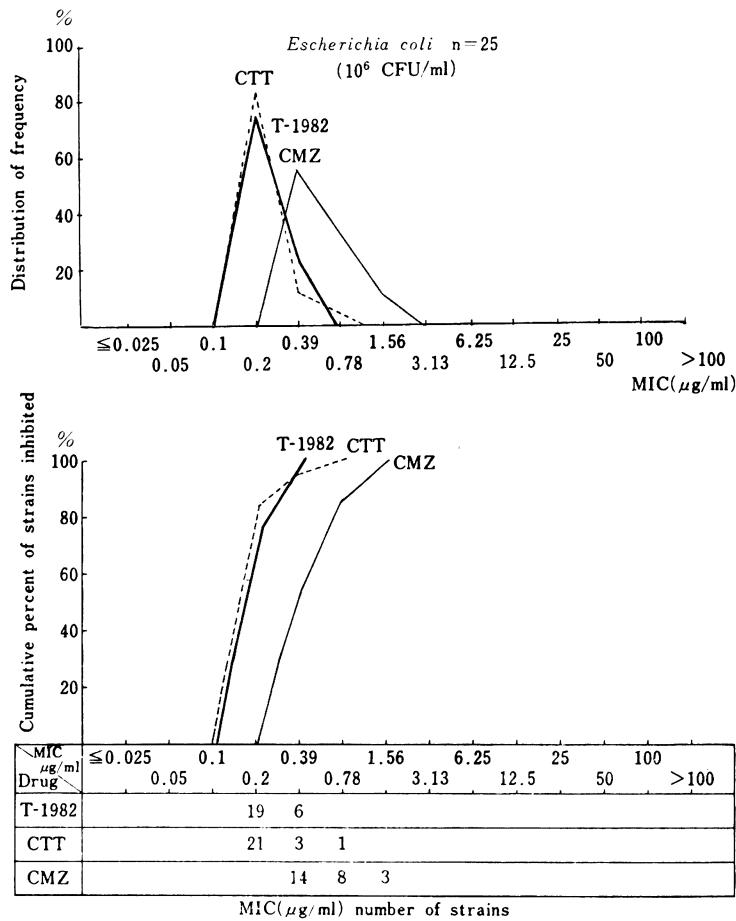


Fig. 2 Correlogram between T-1982 and CTT, CMZ

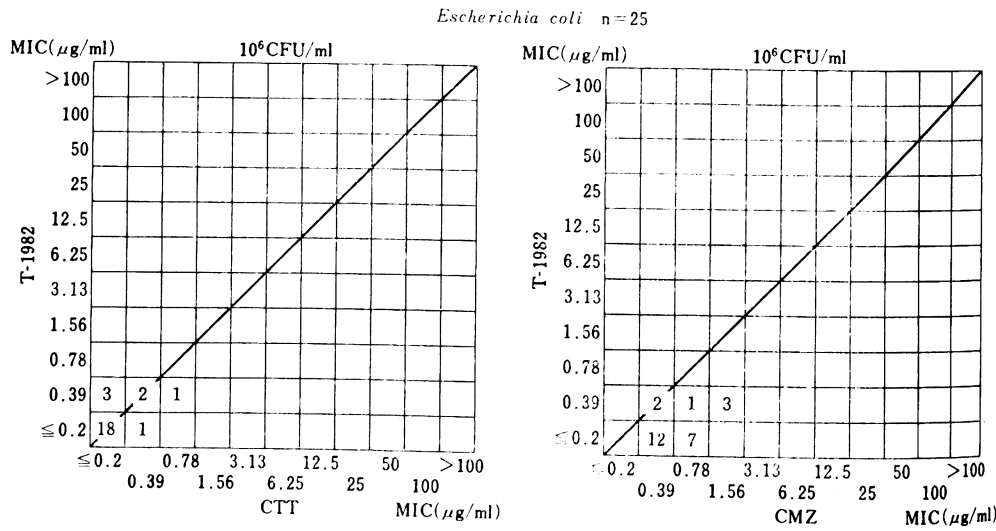


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

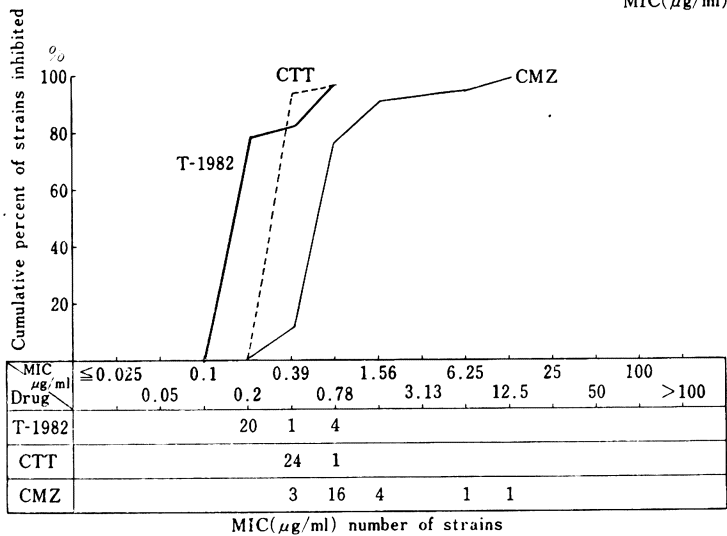
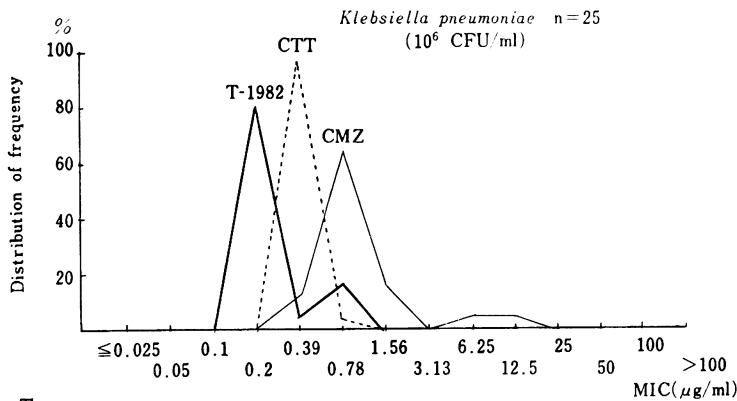


Fig. 4 Correlogram between T-1982 and CTT, CMZ

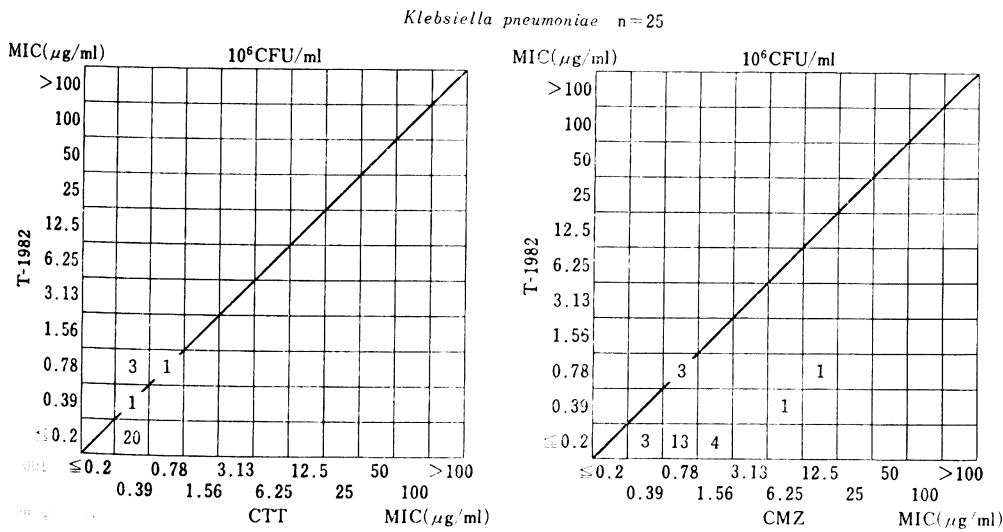


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

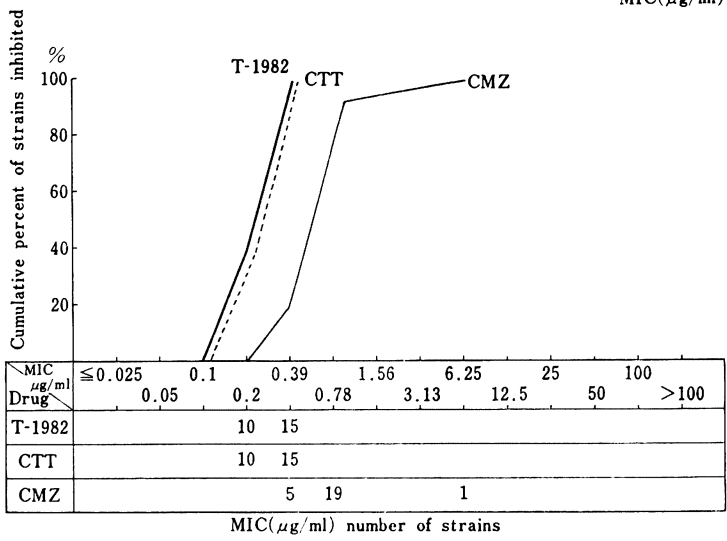
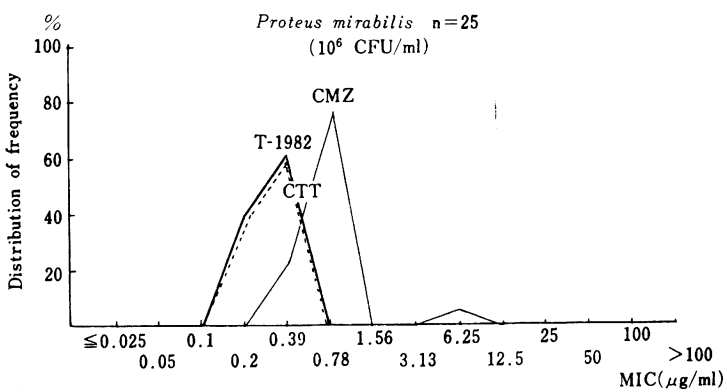


Fig. 6 Correlogram between T-1982 and CTT, CMZ

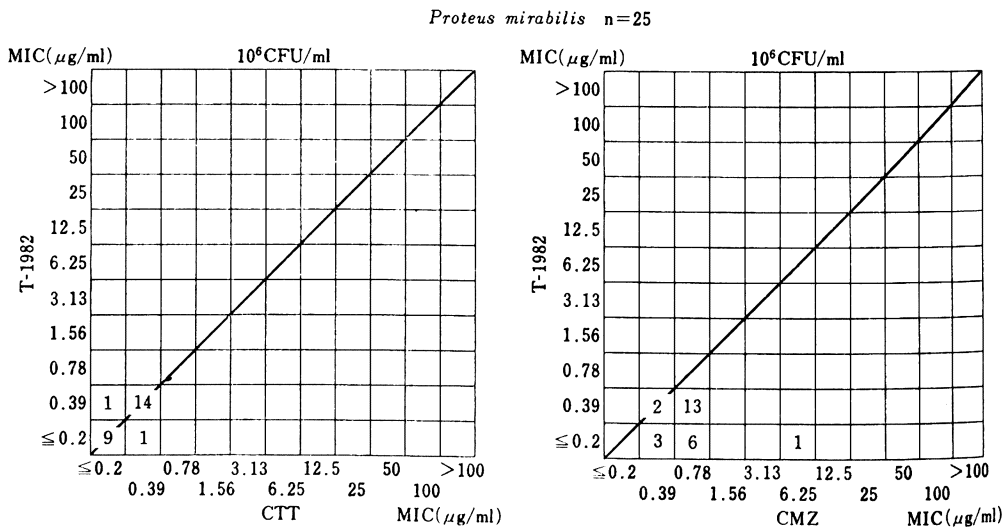


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

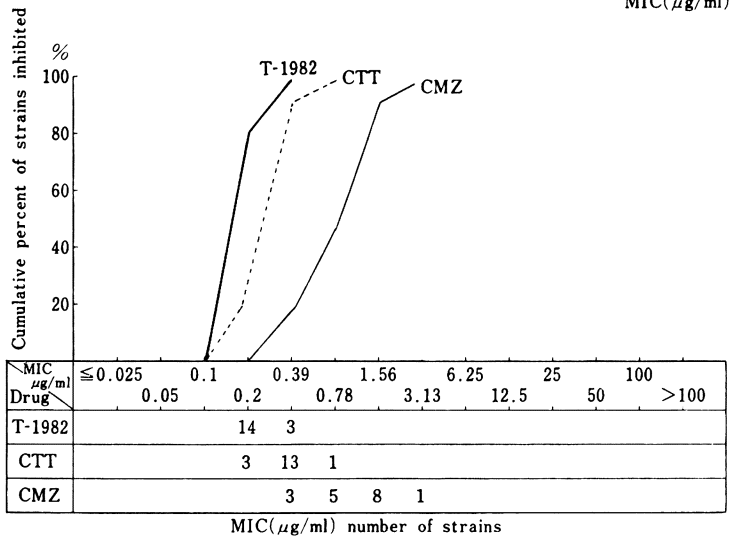
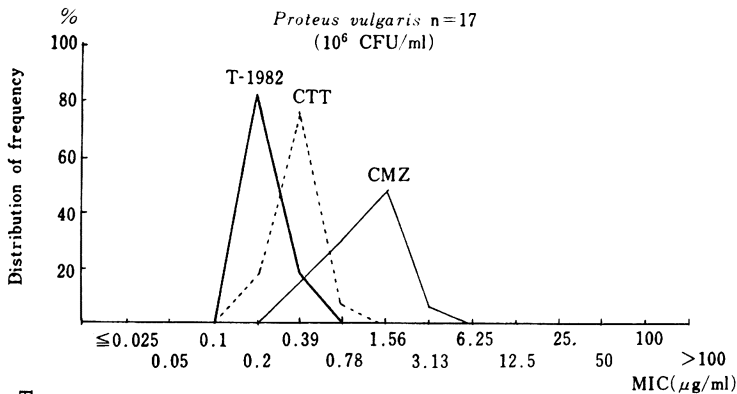


Fig. 8 Correlogram between T-1982 and CTT, CMZ

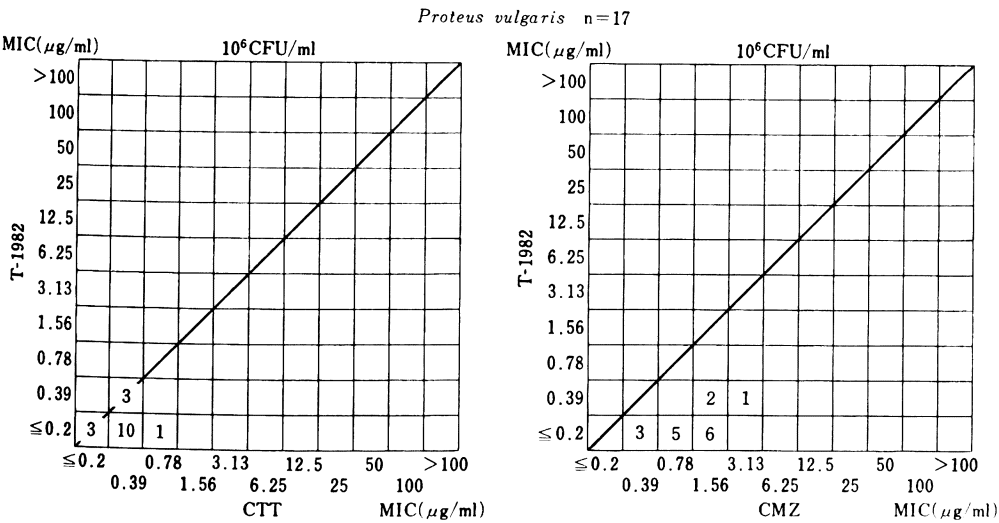


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates

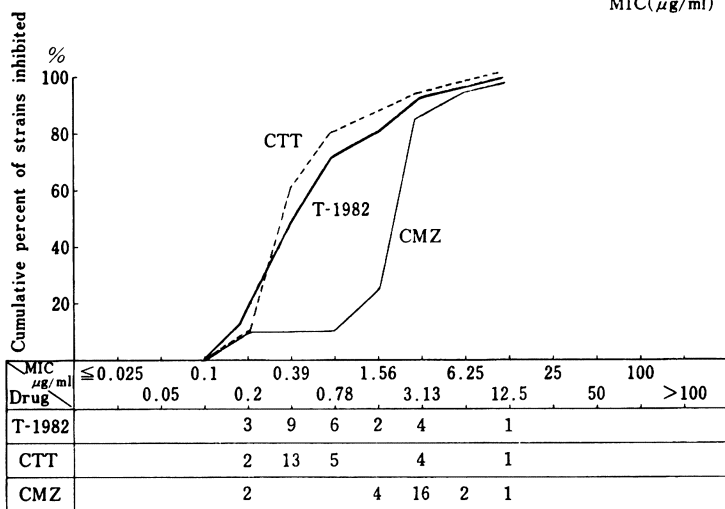
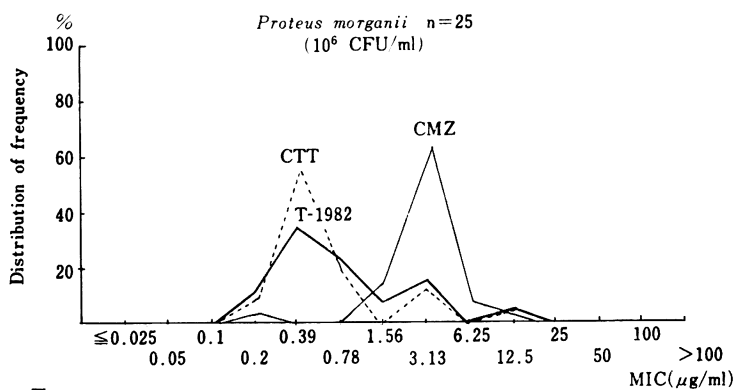


Fig. 10 Correlogram between T-1982 and CTT, CMZ

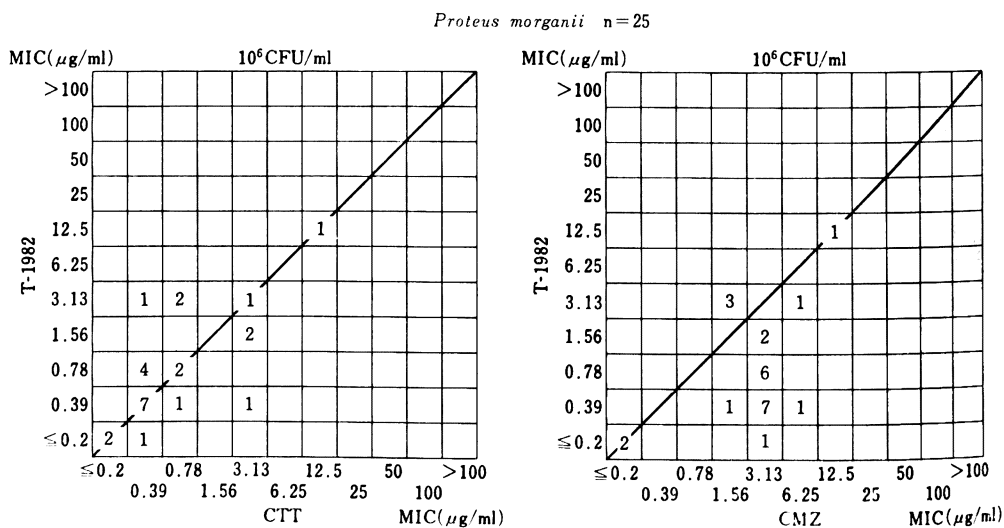


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates

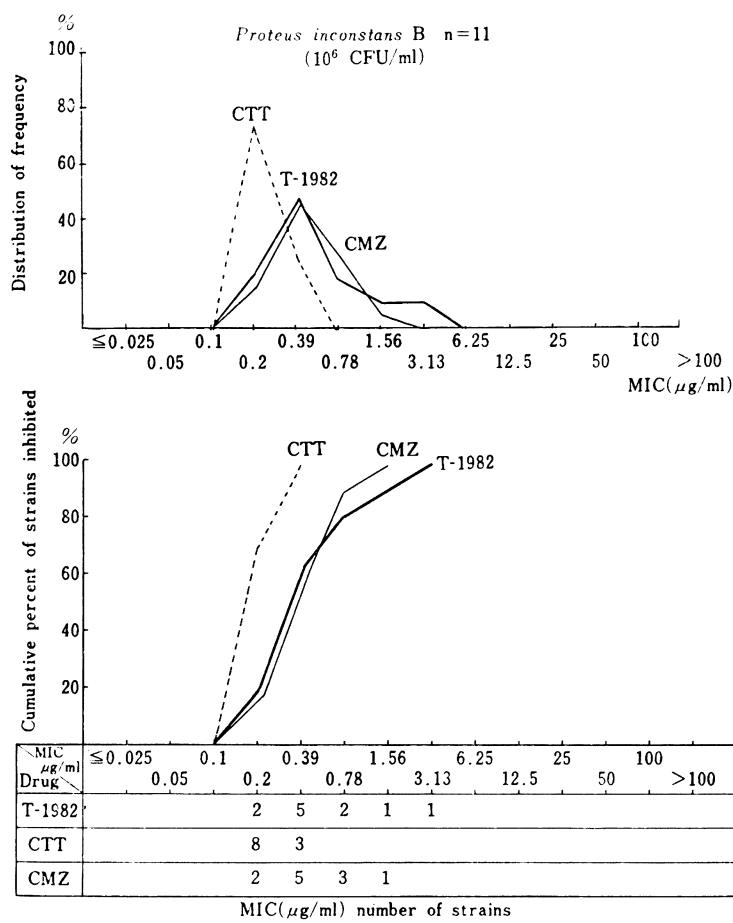


Fig. 12 Correlogram between T-1982 and CTT, CMZ

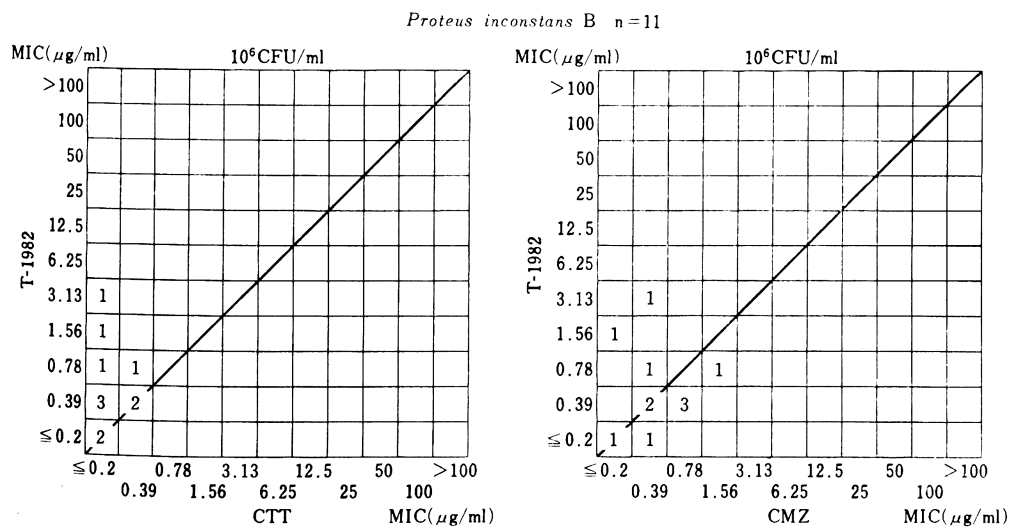


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates

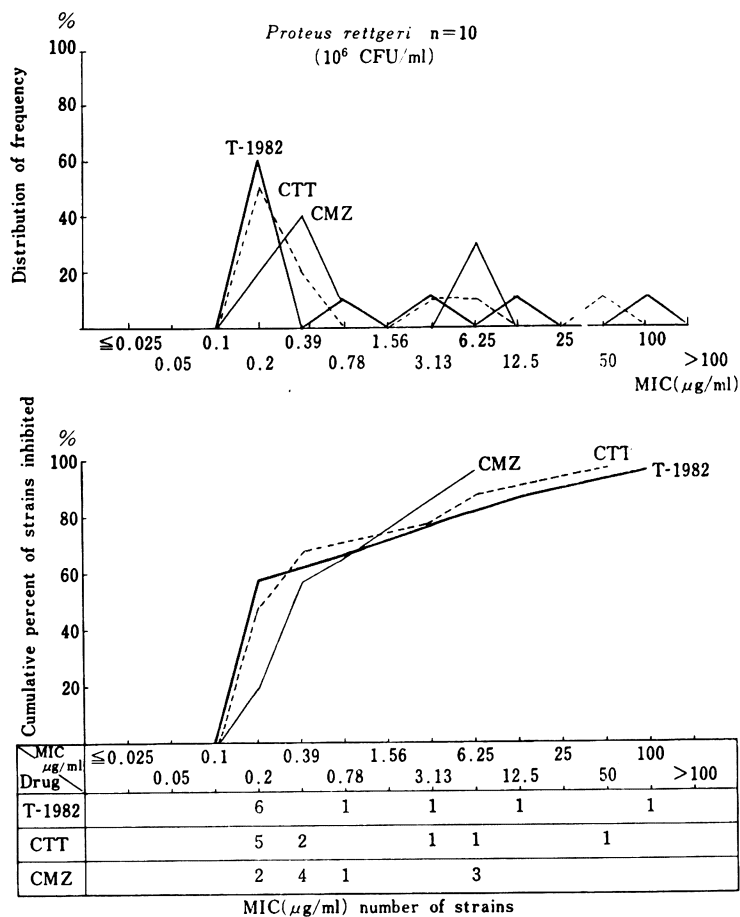


Fig. 14 Correlogram between T-1982 and CTT, CMZ

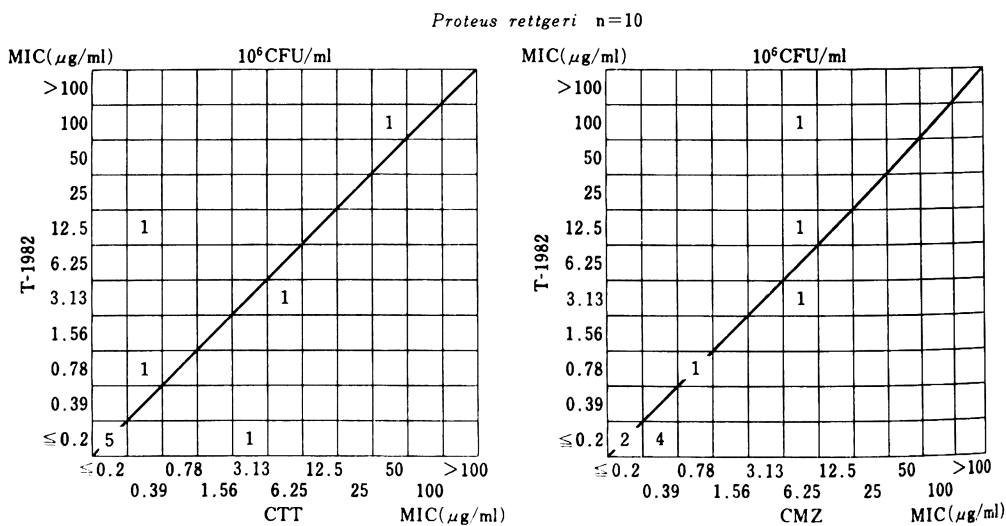


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates

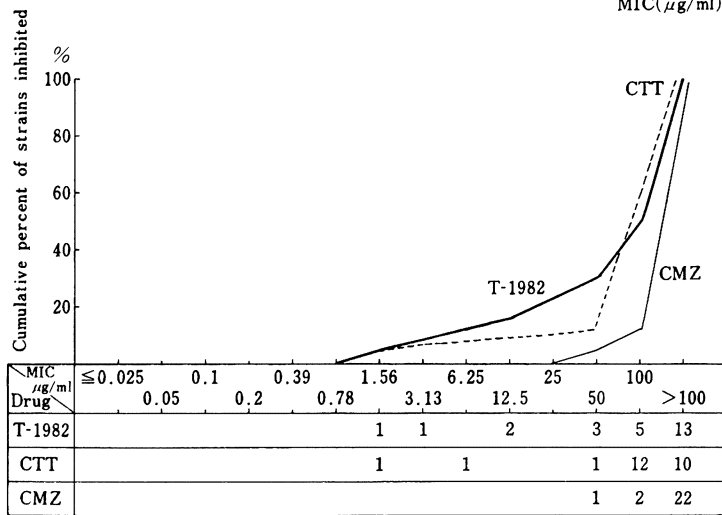
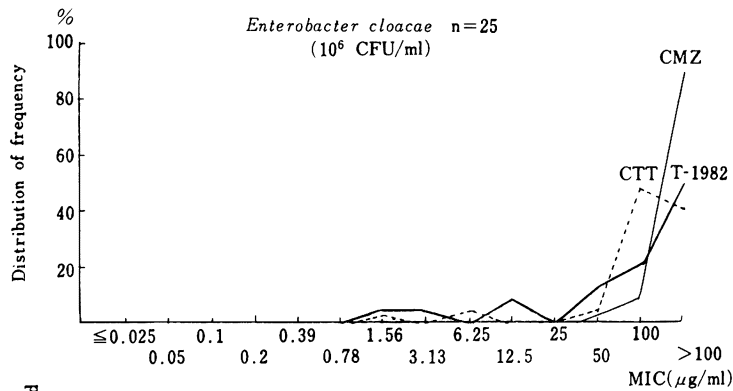


Fig. 16 Correlogram between T-1982 and CTT, CMZ

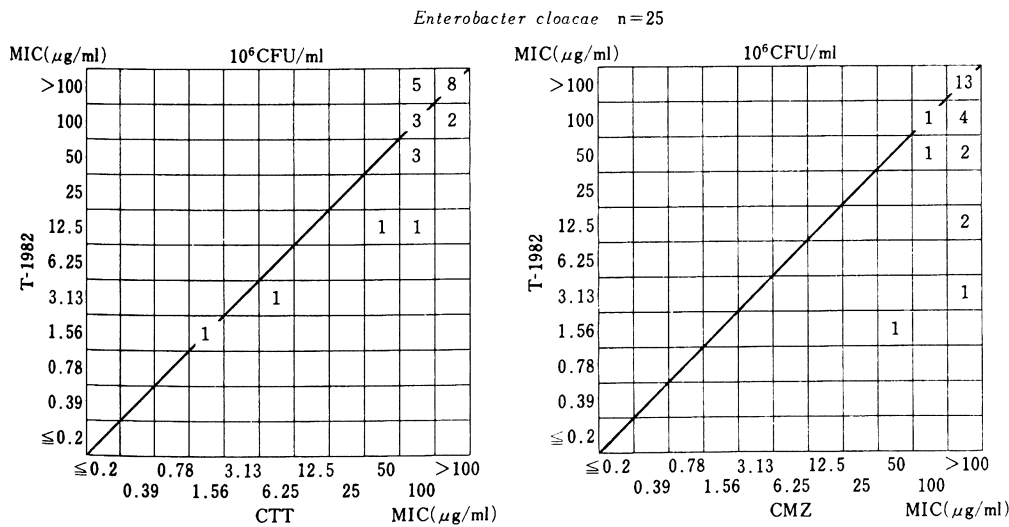


Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates

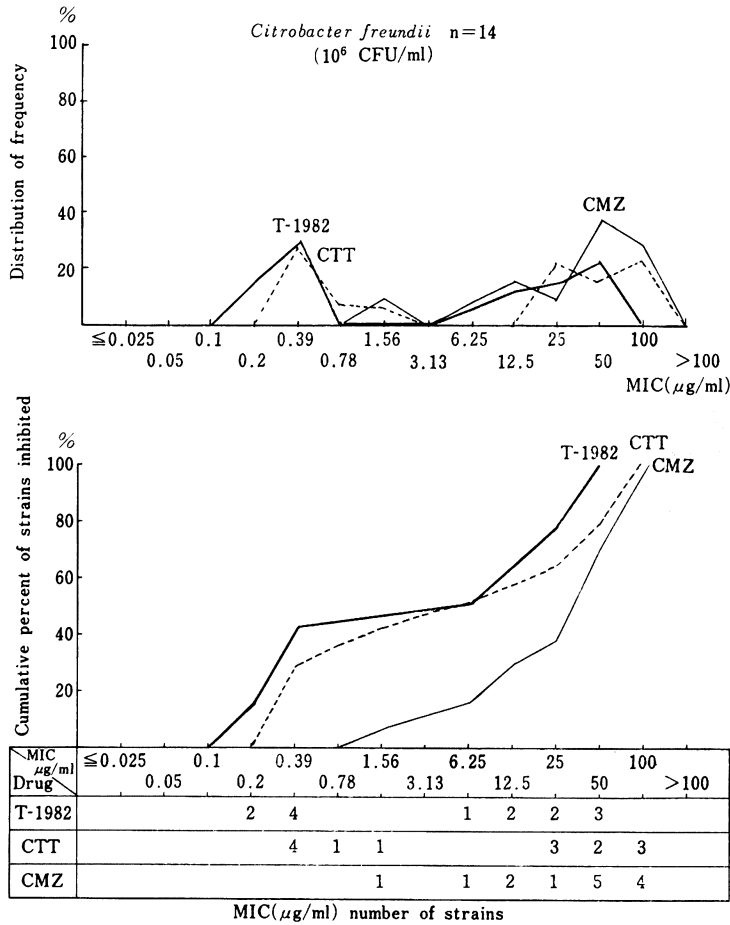


Fig. 18 Cerrelogram between T-1982 and CTT, CMZ

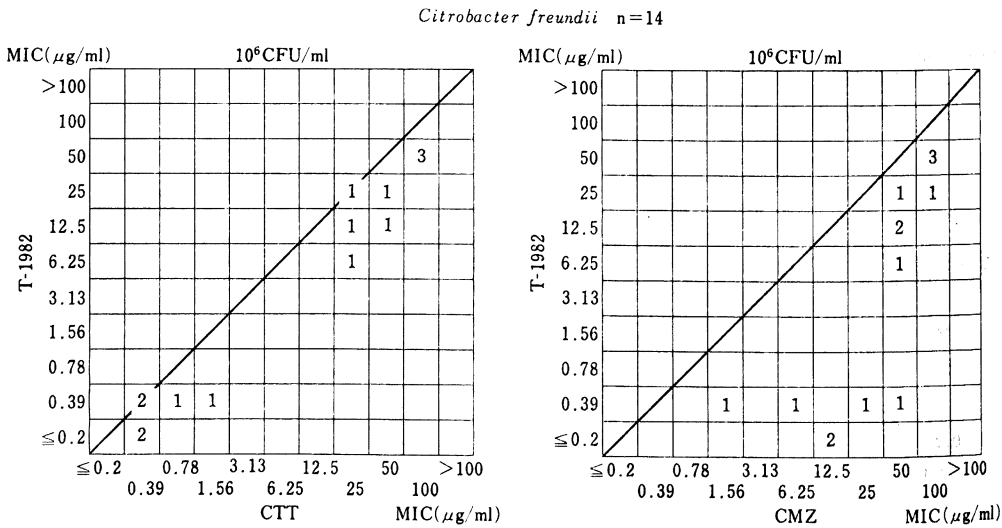


Fig. 19 Sensitivity distribution of clinical isolates

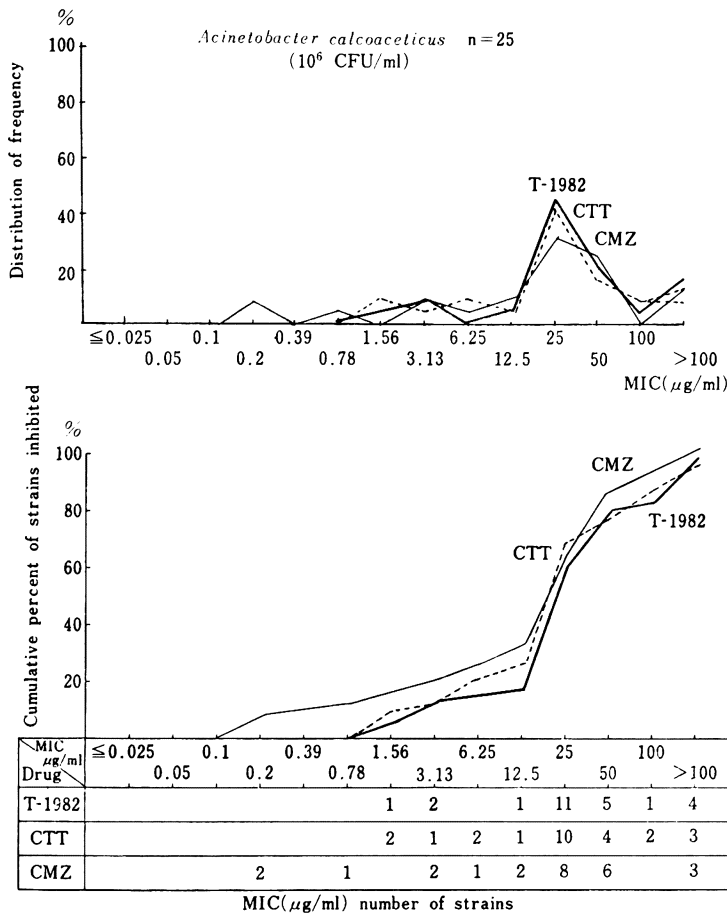


Fig. 20 Correlogram between T-1982 and CTT, CMZ

Acinetobacter calcoaceticus n=25

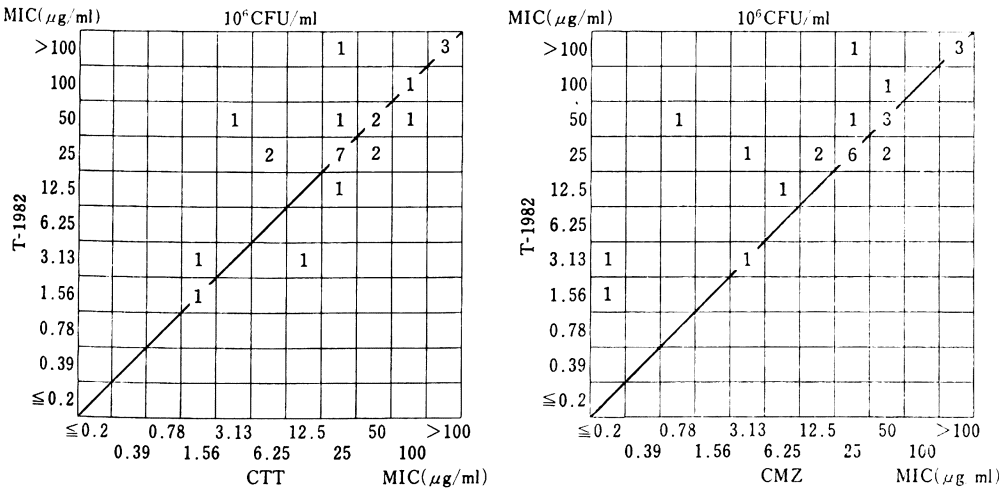
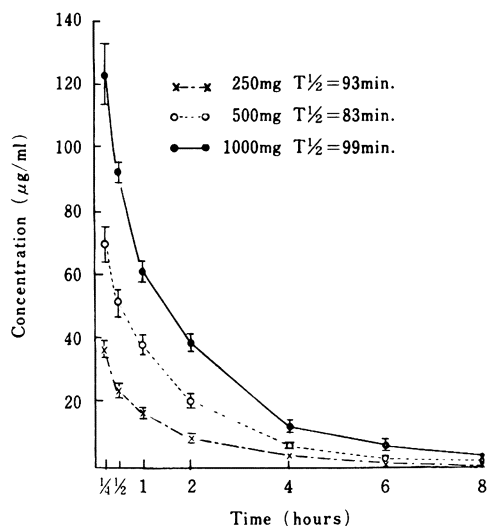


Fig. 21 Serum levels of T-1982 after single intravenous injection of 250, 500 and 1,000 mg



Dose (mg)	Time (hr.)	¼	½	1	2	4	6	8	12
250		36.8 ± 3.2	24.3 ± 1.6	16.8 ± 0.8	9.2 ± 0.7	3.7 ± 0.4	1.4 ± 0.2	0.74 ± 0.07	μg/ml <0.78
500		70.0 ± 5.8	51.8 ± 4.5	37.8 ± 2.2	20.5 ± 2.0	6.6 ± 0.8	2.4 ± 0.3	1.2 ± 0.3	<0.78
1000		123.3 ± 10.1	92.5 ± 3.8	61.5 ± 3.6	39.0 ± 2.9	12.9 ± 2.1	6.9 ± 2.0	3.2 ± 1.0	<0.99
(Mean ± S.E.)									

の MIC は他の 2 剤同様 2 相性に 0.20~50 μg/ml と幅広く分布し, CMZ よりは若干すぐれ CTT とほぼ同様であった。A. calcoaceticus においては Fig. 19, 20 に示すように T-1982 の MIC は 1.56~>100 μg/ml に分布し, 84% は ≥25 μg/ml で CTT, CMZ と大差はなかった。

II. 吸収および排泄

1) T-1982 濃度測定法

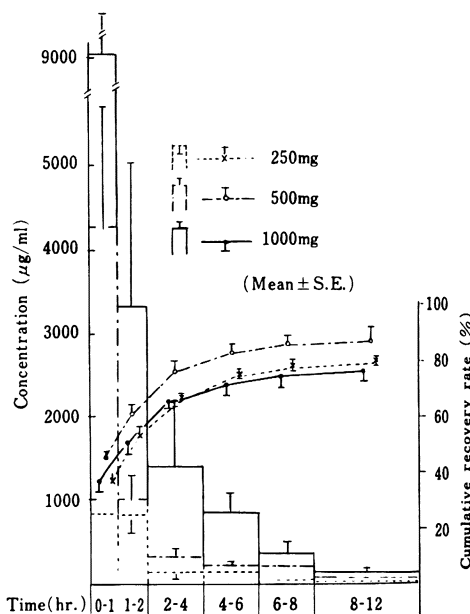
T-1982 投与後の血清中濃度, 尿中排泄率について測定した。測定方法は *K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とする paper disc 法で, medium は tryptose agar (Eiken) を用いた。標準曲線は血清中濃度測定にはヒト血清で希釈したものを用い, 尿中濃度測定には, M/15 phosphate buffer solution (pH 6.0) で希釈したものをを用いた。

2) 実験成績

(1) T-1982 静注時の血中濃度および尿中排泄率

T-1982 の 250 mg, 500 mg, 1,000 mg をそれぞれ 20 ml の生理食塩水に溶解し, 約 5 分かけて肘静脈内に投与した際の血清中濃度および尿中排泄率を測定した。投

Fig. 22 Urinary levels of T-1982 after single intravenous injection of 250, 500 and 1,000 mg



与対象は 1 群 3 例の健康男子である。血清中濃度各群 3 例の平均値は, Fig. 21 に示すように 8 時間後においても 500 mg I. V. で 1.2 μg/ml, 1,000 mg I. V. で 3.2 μg/ml, さらに 12 時間後においても 250 mg I. V. でも検出可能であった。Half life は 90 分前後で比較的長い。この際の尿中排泄率は Fig. 22 に示すように 12 時間までに 80% 前後が回収された。

(2) T-1982 点滴静注時の血中濃度および尿中排泄率
点滴静注は T-1982 の 500 mg, 1,000 mg, 2,000 mg をそれぞれ 300 ml の生理食塩水に溶解し, 1 時間で肘静脈から投与した。投与対象は 1 群 3 例の健康男子である。成績は Fig. 23 に示すように 1,000 mg 投与で点滴終了時 105 μg/ml, 8 時間後で 4.0 μg/ml を示し, 12 時間後においても 1.23 μg/ml が検出され, いずれの用量においても Half life は 100 分前後で血中濃度の持続は良好であった。この際の尿中排泄率は 12 時間までに 80% 前後であった。

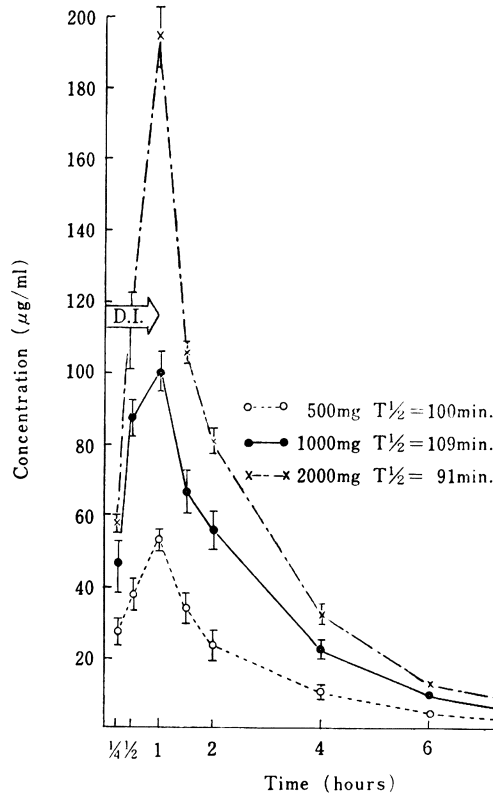
III. 臨床成績

臨床治験例は Table 1 に示すように 11 例で, RTI 8 例, UTI 2 例, 不明熱 1 例である。

これらの症例について効果判定を含めて, その概略をのべてみよう。

肺炎 6 例中 4 例は本剤投与により有効以上の効果を示

Fig. 23 Serum levels of T-1982 after drip infusion (1 hour) of 500, 1,000 and 2,000 mg



Dose (mg) \ Time (hr.)	¼	½	1	1½	2	4	6	8	12
500	27.3 ± 3.9	37.8 ± 5.0	53.3 ± 3.0	34.0 ± 4.3	23.5 ± 4.4	10.2 ± 1.9	4.1 ± 0.9	2.0 ± 0.6	µg/ml <0.78
1000	46.7 ± 8.1	87.5 ± 5.2	105.0 ± 6.0	66.7 ± 5.9	55.7 ± 5.9	22.1 ± 2.9	9.7 ± 1.6	4.0 ± 0.9	1.23 ± 0.44
2000	57.7 ± 3.2	111.0 ± 11.6	194.0 ± 8.9	104.8 ± 2.8	80.7 ± 1.7	31.6 ± 3.3	10.8 ± 1.0	4.8 ± 0.4	0.92 ± 0.10

(Mean ± S.E.)

しているが、これらの症例は投与7日後には胸部X線所見の改善、白血球増多の改善、解熱、咳嗽および喀痰の減少がみられた。またこれらの症例の喀痰中検出菌は、normal floraであった。

肺炎のうち無効例は2例、No. 3は胸部X線所見で浸潤陰影があるほか発熱はなく咳嗽、喀痰がわずかにあるのみであったが、本剤投与中に新しい浸潤陰影が出現し、喀痰中細菌に *P. aeruginosa* が交代して出現したので臨床的には無効と判定した。

No. 4は肺癌に合併した肺炎で、微熱が持続、咳嗽、喀痰は少量、白血球増多あり、本剤投与後胸部X線所見

は改善したが他の症状所見は不変であったので、臨床的にはやや有効と判定した。喀痰中細菌は normal floraであった。

No. 7は陳旧性肺結核の小空洞に Niveau がみとめられ二次感染による小膿瘍と考えられた。胸部X線所見は本剤投与においても不変であったが、解熱、白血球増多の改善があったので臨床的にはやや有効とした。細菌学的には *P. aeruginosa* に菌交代した。

No. 8は投与後3日目には平熱、7日目には喀痰の消失、白血球増多の改善、胸部X線所見の改善がみられたので著効と判定した。喀痰中細菌は normal flora であっ

Table 1 Clinical result treated with T-1982

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	Daily Dose (g)	Route	Duration (days)	Effect		Side effect
								Clinical	Bacterial	
1	81 M	Pneumonia	Hypertension	Normal flora Normal flora	1.0×2	D. I.	10	Excellent	Unevaluated	None
2	75 F	Pneumonia	Lung cancer ?	Normal flora Normal flora	1.0×2	D. I.	10	Good	Unevaluated	None
3	80 M	Pneumonia	Chronic bronchitis	<i>K. ozaenae</i> <i>P. aeruginosa</i>	1.0×2	D. I.	17	Poor	Replaced	None
4	76 M	Pneumonia	Lung cancer	Normal flora Normal flora	1.0×2	D. I.	9	Fair	Unevaluated	None
5	77 M	Pneumonia	Old pulmonary T. b.	Normal flora Normal flora	1.0×2	D. I.	14	Good	Unevaluated	None
6	41 M	Pneumonia	None	Normal flora Normal flora	1.0×2	I. V.	7	Good	Unevaluated	None
7	61 M	Lung abscess	Old pulmonary T. b.	<i>K. oxytoca</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. inf.</i> <i>P. aeruginosa</i>	1.0×2	I. V.	22	Fair	Replaced	None
8	62 F	Lung abscess	Diabetes mellitus	Normal flora Normal flora	2.0×2 1.0×2	D. I. I. V.	14 15	Excellent	Unevaluated	None
9	47 M	FUO (Infection)	None	Blood culture (-)	1.0×2	D. I.	4	Excellent	Unevaluated	None
10	90 F	Acute pyelonephritis	Cerebral arteriosclerosis	<i>E. coli</i> > 10 ⁶ /ml <i>Enterococci</i> > 10 ⁶ /ml	0.5×2	D. I.	6	Fair	Replaced	None
11	83 F	Acute pyelonephritis	Cerebral thrombosis	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml <i>Serratia</i> 10 ⁵ /ml	1.0×2	D. I.	7	Good	Replaced	None

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

Case No.	Hematology										Liver function				Renal function														
	RBC (×10 ⁴)		Hb (g/ml)		Ht (%)		WBC		Differential						GOT (IU)		GPT (IU)		Al-P (KA)		BUN (mg/dl)		Creat (mg/dl)						
Eos		Baso		Neutro		Lymph		Mono		Plat (×10 ⁴)		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B							
B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A												B	A	B	A	B	A	B
1	371	355	12.4	12.4	38.0	35.5	17,600	5,300	0	0	83	50	12	44	5	6	26	10	22	8	8.5	8.1	29.1	13.7	1.4	1.2			
2	481	477	12.2	12.5	37.0	38.0	10,700	4,700	2	1	74	60	10	32	14	1	17	20.6	16	8	13	5	8.7	7.9	8.4	15.0	0.9	1.0	
3	378	398	12.2	12.7	35.0	36.0	8,200	6,900	0	3	71	61	26	33	2	1	33.8	26.5	14	17	8	12	4.4	4.9	18.9	12.2	1.2	1.1	
4	369	320	11.0	9.7	33.0	30.3	12,700	12,300	0	3	81	83	18	9	0	5	22	24	17	20	7.2	6.7	32.7	12.9	1.8	1.2			
5	381	376	12.2	12.3	36.5	36.3	16,300	5,200	4	3	63	71	28	19	5	5	12.6	15.8	18	14	9	7	3.6	3.1	17.4	16.2	1.5	1.5	
6	464	453	14.6		43.0		8,400	4,400	1	4	74	48	20	44	4	4	33.0	27.0	8	12	9	12	8.6	8.4	9.0	10.3	1.1	1.2	
7	427	402	13.3	12.7	40.5	38.0	9,300	5,500	1	0	13	9	57	28	26	8	24.9	22.6	12	20	16	30	8.5	9.7	12.1	13.3	1.3	1.2	
8	337	385	10.7	12.5	31.5	37.0	13,100	4,800	0	0	70	30	24	63	6	7	27.4	16.5	28	11	34	6	33.5	8.7	16.0	15.6	1.0	1.0	
9	443	450	14.2	14.8	40.0	41.0	12,900	5,700	1	2	0	2	75	63	22	29	2	37.3	43.3	29	13	71	31	19.6	13.7	20.7	14.5	1.1	1.1
10	351	355	11.0	11.0	33.5	32.5	11,400	5,500	0	0	1	1	97	64	2	31	0	11.8	20.8	16	11	9	9	14.7	13.2	20.5	26.0	1.1	1.1
11	383	343	12.8	11.6	39.0		11,900	5,600	0	2	1	2	91	78	5	18	3	21.7	29.5	9	8	5	3	10.0	8.9	15.3	15.4	1.1	0.9

B : Before, A : After

た。

No. 9は白血球増多，赤沈促進，CRP 6+など感染症状はあったが感染部位は不明であった。本剤投与後すみやかに解熱，諸所見もすみやかに改善したので著効とした。

No. 10, No. 11は急性腎盂腎炎で，No. 10は6日間投与で解熱，白血球の改善はあったが，尿沈渣所見の改善が不十分であったのでやや有効とし，No. 11は7日間投与で症状，所見ともに改善したので臨床的には有効とした。両例とも細菌学的には菌交代した。

副作用としては，臨床的には発疹，発熱などのアレルギー症状あるいはその他の症状を呈したものは1例もなく，検査値異常としては Table 2 に示すように投与後異常値を呈したものは No. 7 であり，GOT, GPT が若干上昇した。一方 No. 1, No. 8, No. 9においては投与前 GOT, GPT, AI-P あるいは BUN が高値であったものが投与後いずれも減少した。

IV. 考 察

T-1982はCepharmycin系に属する抗生剤でグラム陽性球菌は6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の低感受性であることが報告されているが²⁾，GNRは*E. coli*, *Klebsiella*のほか，Indole(+) *Proteus*も高感受性を示している。*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*に対しては他のCepharmycin系と同様幅広いMICを示し高度耐性菌もみとめられている。われわれは*Serratia*に対してはT-1982のMICは検査しなかったが，*Enterobacter* sp. とだいたい同様の傾向と考えられる³⁾。

吸収および排泄についてみると，500 mg I. V. では30分後51.8 $\mu\text{g/ml}$ ，8時間後1.2 $\mu\text{g/ml}$ ，12時間後<0.78 $\mu\text{g/ml}$ ，500 mg D. I. では点滴終了時（開始より1時間後）53.3 $\mu\text{g/ml}$ ，4時間後10.2 $\mu\text{g/ml}$ ，8時間後2.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し，1,000 mg I. V. では1時間後61.5 $\mu\text{g/ml}$ ，8時間後3.2 $\mu\text{g/ml}$ ，12時間後<0.99 $\mu\text{g/ml}$ ，1,000 mg D. I. では1時間後の点滴終了時に105 $\mu\text{g/ml}$ ，4時間後22.1 $\mu\text{g/ml}$ ，8時間後4.0 $\mu\text{g/ml}$ ，12時間後1.23 $\mu\text{g/ml}$ が示され，静注のHalf lifeは90分前後，点滴静注のそれは100分前後と良好な血中濃度の持続が示されている。これらの結果から1日投与量は，500 mgあるいは1,000 mgを静注あるいは点滴静

注で1日2回投与するのが適当であろうと思われた。

なお尿中排泄率は500 mg I. V. で12時間までに86.7%, 500 mg D. I. で83.3%であり, 1,000 mg I. V. では76.2%, 1,000 mg D. I. で76.6%で、だいたい80%前後の良好な尿中回収率を示している。

これらの基礎的知見をふまえてわれわれの臨床成績を検討してみよう。

肺炎6例についてみると4例に有効, やや有効1例, 無効1例の成績をえたが, やや有効の1例は肺癌が主体でこれに肺炎が合併したもので, T-1982は肺炎に対して有効であったが, 症状所見(白血球増多は改善せず)の改善がなかったのでやや有効としたが, 有効と判定してもよかったかもしれない。無効の1例は80歳の高齢であったためか, 治療中他部位にも肺炎陰影が出現, また *P. aeruginosa* が出現し無効と判定したが, 本例に対するT-1982無効の要因はHost側にあるかと思われる。

肺膿瘍2例中1例には著効, 他の1例にはやや有効であったが, 後者は陈旧性肺結核で, 小空洞内に Niveau がみとめられたものであるが, 本例の年齢, 病巣の古さ,

起炎菌などからみて, やや有効程度の効果が妥当なところであろう。

UTIの2例に対しては有効, やや有効各1例で, 両例とも菌交代しているが, 高齢の上基礎疾患もある複雑性のもと考えられるので, これらの成績も当然の結果であろう。また感染症と思われる不明熱に対して著効を示した。

以上の結果はT-1982の抗菌力, 吸収, 排泄などの基礎的事項を反映した成績といえよう。

副作用としては, GOT, GPTの軽度上昇例が1例あったのみである。

これらの結果からT-1982はCephem系抗生剤の1つとして有用性のある抗菌製剤といえよう。

文 献

- 1) 日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定法. *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975
- 2) 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

LABOLATORY AND CLINICAL TRIALS WITH T-1982

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE, HIROSUKE NAKAZAWA,
MASARU KOYAMA, KATSUHITO ITOH, TAKASHI YAMAMOTO
and FUKUO IJIMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

T-1982, a new cephamycin antibiotic developed in our country, exhibits a broad spectrum antibacterial activity. The antibiotic is active particularly against gram-negative rod bacteria, but scarcely active against *P. aeruginosa*.

When intravenously given at a dose of 500 mg or 1000 mg, the serum concentrations of T-1982 were respectively 51.8 $\mu\text{g/ml}$ and 92.5 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes, and respectively 1.2 $\mu\text{g/ml}$ and 3.2 $\mu\text{g/ml}$ even at 8 hours. The intravenous drip infusion of the same doses attained the highest levels of 53.3 $\mu\text{g/ml}$ and 105 $\mu\text{g/ml}$ respectively at the end of infusion (1 hour after start), and even at 8 hours the levels were 2.0 $\mu\text{g/ml}$ and 4.0 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Thus, the serum levels were well sustained by both routes of administration, the half lives being around 90 minutes for intravenous injection and 100 minutes for intravenous drip infusion.

About 80% of the doses by both routes were excreted into urine within 12 hours after administration.

A total of 11 subjects comprising 6 with pneumonia, 2 with pulmonary abscess, 1 with FUO and 2 with pyelonephritis were treated with T-1982. Patients except 2 cases were given daily 2000 mg of T-1982 for 4~22 days.

The therapeutic results were more than good in 5 cases, fair in 2 cases and poor in 1 case out of 8 RTI cases, excellent in 1 case of FUO, and good and fair respectively in 1 case of pyelonephritis.

Clinical side effects were not observed in any cases. In laboratory findings, slight elevations of GOT and GPT were noted in 1 case.

From the above results, it is concluded that T-1982 is a useful antibiotic in the treatment of RTI and UTI.