

T-1982 の内科領域における臨床的検討

伊藤 章・進藤邦彦・福嶋孝吉
 横浜市立大学医学部第一内科学教室
 神永陽一郎・佐藤芳美・崎山典子
 横浜市立大学医学部中検細菌部

T-1982 を臨床的に用い、以下の結果が得られた。

- 1) 臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* に対しては、CEZ, CFX, CTM より優れた抗菌力を示した。
- 2) ブドウ糖非醗酵菌に対しては、感受性はよくなかった。
- 3) 臨床的には、9 例中 6 例に有効であった。
- 4) GOT, Al-P の一過性上昇が 1 例で認められた以外には、特に本剤によると考えられる検査値異常やその他の副作用は認められなかった。
- 5) 前投薬無効例 7 例中 5 例で有効であった。
- 6) 症例をえらんで用いれば、有用な抗生剤となるであろう。

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注射用 Cephamicin 系抗生剤で、各種細菌産生の β -lactamase に安定で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有する。とくに、*Enterobacter*, *S. marcescens*, *Proteus*, *Bacteroides* などに対しては従来の Cephem 系薬剤に比べてさらに強い抗菌力を有する。また筋注または静注による各種組織への移行も良好で血中での半減期は約 100 分で大部分が未変化体のまま尿中および胆汁中に高濃度で排泄される¹⁾。

これらの特長を有する T-1982 を今回臨床的に用いる機会を得たので、臨床分離株に対する試験管内抗菌力と共に報告する。

I. 研究方法

1) 試験管内抗菌力

臨床分離 *E. coli* (22 株), *K. pneumoniae* (22 株), *S. marcescens* (24 株), *P. aeruginosa* (24 株), *P. cepacia* (10 株), *A. calcoaceticus* (10 株) につき、CEZ, CPZ, CFX, CTM, CFS, CZX, CTX, SN-107, CMX, CPM, T-1982 について、化学療法学会法にて MIC を測定した。また、臨床分離ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌のうち、*Pseudomonas* sp. 7 菌種 145 株, *Acinetobacter* 2 菌種 31 株, *Achromobacter* 2 菌種 38 株, *Flavobacterium* 2 菌種 16 株について、T-1982 に対する MIC も同様に測定した。いずれの場合も接種菌量は 10^6 cells/ml で行なった。

2) 臨床的検討

1981年6月より10月までに当内科に入院治療した諸感

染症 9 例に対し、本剤を投与し臨床効果、副作用、臨床検査値への影響について検討した。

臨床効果は、体温、白血球数、好中球%, CRP, 血沈、臨床症状、胸部レントゲン所見、尿所見、検出菌の消長などにより判定し、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に判定した。

細菌学的効果は、検出菌の消長により、消失、減少、交代、不変、不明に判定した。

臨床検査値は、末梢血、GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine について可能なかぎり測定し、本剤による影響を検討した。

なお、当院中央検査室における正常値は、GOT (10~28 mU/ml), GPT (3~24 mU/ml), Al-P (24~88 mU/ml), BUN (6~18 mg/dl), Creatinine (0.5~1.2 mg/dl) である。

II. 研究成績

1) 試験管内抗菌力

(1) 臨床分離グラム陰性桿菌

イ) *E. coli* (Fig. 1)

T-1982 は、CTM, CTX, CZX と共に全株 0.20 μ g/ml 以下の MIC を示した。CMX は 0.78 μ g/ml 以下、CPM は 6.25 μ g/ml 以下で、CFX は 1.56~6.25 μ g/ml, SN-107 は 1.56~12.5 μ g/ml, CPZ は 2 株を除いて 0.78 μ g/ml 以下の MIC に分布し、CEZ は 1 株を除いて 3.13~6.25 μ g/ml に分布している。T-1982 は CEZ, CFX, SN-107 よりはるかに優れた抗菌力を示す。

ロ) *K. pneumoniae* (Fig. 2)

CZX は、1 株を除いて 0.20 μ g/ml 以下、CTX と

Fig. 1 Susceptibility distribution of clinical isolates *E. coli* (22 strains) 10⁶ cells/ml

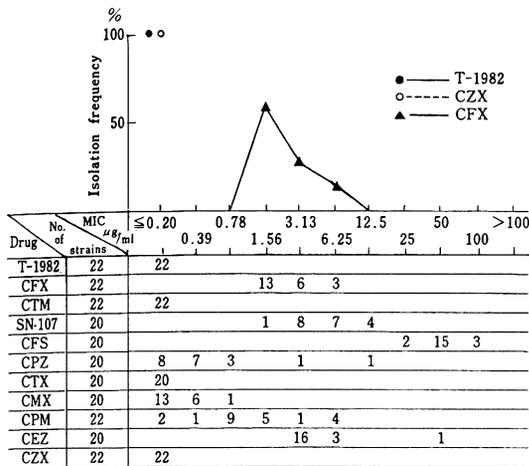


Fig. 3 Susceptibility distribution of clinical isolates *S. marcescens* (24 strains) 10⁶ cells/ml

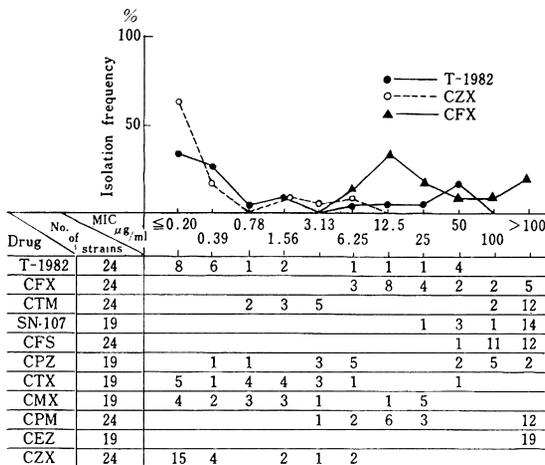


Fig. 2 Susceptibility distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (22 strains) 10⁶ cells/ml

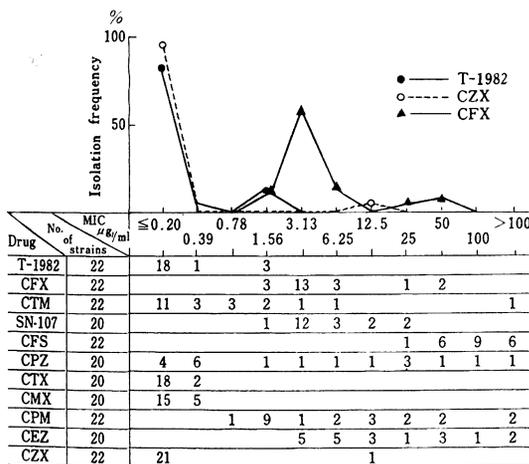
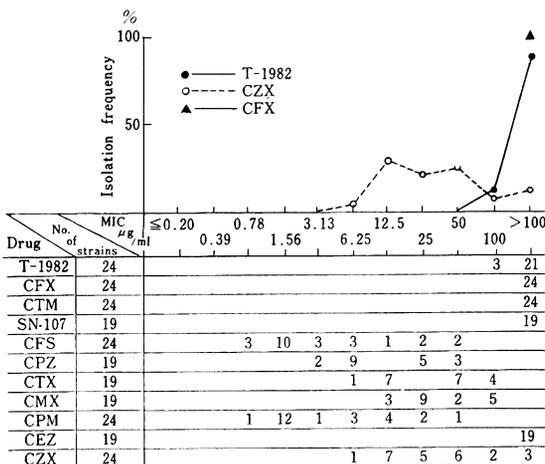


Fig. 4 Susceptibility distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (24 strains) 10⁶ cells/ml



CMX が 0.39 μg/ml 以下で、次いで T-1982 が 1.56 μg/ml 以下に分布する。CEZ は 3.13~100 μg/ml 以上の間に分布し、半数は 12.5 μg/ml 以上の耐性株である。CFX, SN-107, CPM は大部分が 1.56~50 μg/ml の間に分布し、耐性株もみられる。

ハ) *S. marcescens* (Fig. 3)

T-1982 は 1.56 μg/ml 以下と 6.25~50 μg/ml の間に分布し、CTM, CPZ と同様に 2 峰性分布を示す。CTX, CZX はほぼ全株 6.25 μg/ml 以下の MIC を示し、SN-107, CEZ, CFS は全株 25 μg/ml 以上の耐性株である。

ニ) *P. aeruginosa* (Fig. 4)

T-1982 は全株 100 μg/ml 以上で CFX, CTM, SN-

107, CEZ と共に抗菌力を示さない。CFS, CPM は 0.78~50 μg/ml の間に分布し耐性株もそれぞれ 4 株、3 株認められる。CPZ は 3.13~50 μg/ml, CTX は 6.25~100 μg/ml, CZX は 6.25~100 μg/ml 以上に分布する。

ホ) *P. cepacia* (Fig. 5)

株数は少ないが T-1982 は、12.5 μg/ml が 3 株、>100 μg/ml が 2 株で、CFX, CFS, CEZ は全株耐性株、CZX, CPM, CTX, CMX が比較的良好な抗菌力を示す。

ヘ) *A. calcoaceticus* (Fig. 6)

CZX は 1.56~12.5 μg/ml の間に分布し、SN-107, CTX, CPM は一部感受性菌も認められるが過半数が

Fig. 5 Susceptibility distribution of clinical isolates *P. cepacia* (10 strains) 10⁶ cells/ml

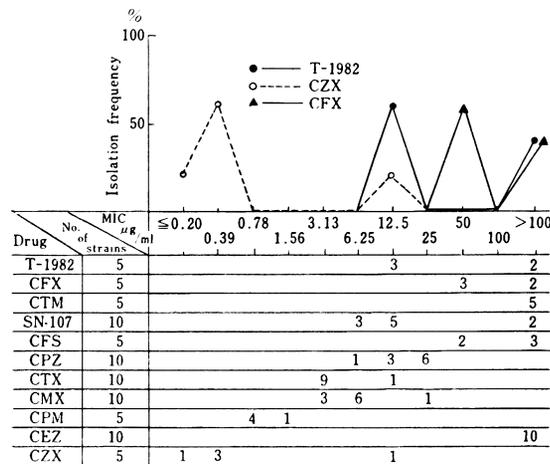


Fig. 6 Susceptibility distribution of clinical isolates *A. calcoaceticus* (10 strains) 10⁶ cells/ml

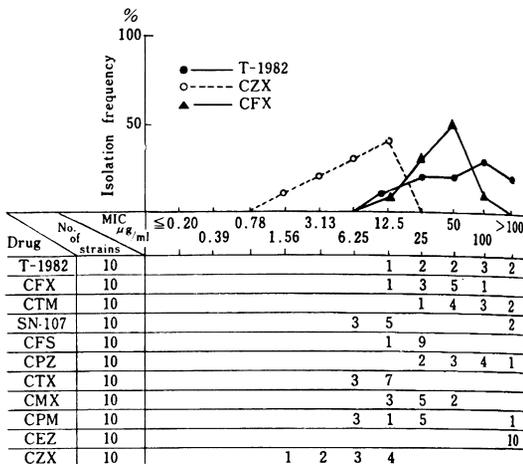


Table 1 Susceptibility of GNF-GNRs isolated from clinical specimens to T-1982

Organism (No. of strains)	MIC(μg/ml)												
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
<i>P. aeruginosa</i> (45)								1	1	1	2	14	26
<i>P. putida</i> (16)										1		1	14
<i>P. fluorescens</i> (10)								1			2		7
<i>P. cepacia</i> (27)									19	7			1
<i>P. maltophilia</i> (30)							1	1	1	4	2	2	19
<i>P. diminuta</i> (8)												1	7
<i>P. putrefaciens</i> (9)		2			4			2					1
<i>A. calcoaceticus</i> var. <i>anitratum</i> (27)						1	1		5	10	6	2	2
<i>A. calcoaceticus</i> var. <i>lwoffi</i> (4)					1			3					
<i>A. xylooxidans</i> (19)						1			3	3	8	1	3
<i>A. faecalis</i> (19)				1	4	2		4	6	2			
<i>F. meningosepticum</i> (5)						2		1	1		1		
<i>Flavobacterium</i> sp. (11)	1			1				1	3	1	3		1

10⁶ cells/ml

12.5 μg/ml 以上に分布し、T-1982, CFX, CFS, CMX, CPZ はいずれも 12.5 μg/ml 以上の耐性株で CEZ は全株 100 μg/ml 以上である。

(2) 臨床分離ブドウ糖非酵菌 (Table 1)

Pseudomonas sp. のうち、*P. putrefaciens* は 0.20~1.56 μg/ml の株もみられるが他はいずれも 6.25~12.5 μg/ml 以上の MIC を示す。*Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Flavobacterium* は幅広く分布し、一部 6.25 μg/ml

以下の感受性株もみられるが、12.5 μg/ml 以上の耐性株がほとんどである。

2) 臨床成績 (Table 2)

25歳より75歳までの男3名、女6名計9例に本剤を投与した。

対象疾患は敗血症5例、心内膜炎、肺化膿症、感染性気管支拡張症、急性腎盂腎炎各1例ずつで7例に基礎疾患を有している。

Table 2 Clinical effect of T-1982

No.	Case Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organisms	T-1982			Response		Side effect
					Daily dose(g)	Duration (days)	Route	Clinical	Bacteriological	
1	T. S. 44 F	Sepsis	AML	(-) ----- (-)	1×2 2×2	7 6	D. I.	-	?	(-)
2	D. H. 65 M	Sepsis	AML	GNF-GNR ----- (-)	2×2	16	D. I.	+	+	(-)
3	K. S. 63 M	Bronchiectasis	(-)	<i>P. aeruginosa</i> ----- <i>P. aeruginosa</i>	2×1	6	D. I.	+	-	(-)
4	K. S. 62 M	Sepsis	APL Hepatitis	(-) ----- (-)	1×2 2×2	5 6	D. I.	-	?	(±)
5	S. T. 51 F	Sepsis	Liver cirrhosis	(-) ----- (-)	1×2 2×2	6 3	D. I.	+	?	(-)
6	K. Y. 75 F	Sepsis	Malignant lymphoma	(-) ----- (-)	2×2	3.5	D. I.	-	?	(-)
7	S. T. 25 F	Subacute bacterial endocarditis	AI VSD	<i>α-Streptococcus</i> ----- (-)	1×2	5	D. I.	+	+	(-)
8	Y. M. 37 F	Lung abscess	(-)	Sputum : n. f. * Urine : <i>P. fluorescens</i> <i>A. faecalis</i> ----- Sputum : n. f. * Urine : (-)	2×2	13	D. I.	+	+	GOT ↑ AI-P ↑
9	S. O. 44 F	Acute pyelonephritis	AMMOL	<i>E. coli</i> >10 ⁵ ----- (-)	1×2	6	D. I.	+	+	(-)

AML : Acute myelogenous leukemia
APL : Acute promyelocytic leukemia
AI : Aortic insufficiency
VSD : Ventricular septal defect
AMMOL : Acute myelomonocytic leukemia

* normal flora

++ : Excellent

+ : Good

± : Fair

- : Poor

基礎疾患は白血病4例，悪性リンパ腫，肝硬変，心弁膜疾患各1例である。

投与量は，1回1g 1日2回：2例，1回2g 1日2回：3例，この両者の併用：3例，1回2g 1日1回：1例でいずれも5% glucoseあるいは，生食200~300mlに溶解して60分から90分かけて点滴した。

投与期間は最短3.5日間，最長16日間で平均9.2日間で平均総投与量は28.9gであった。

4例で菌が検出され，気管支拡張症例で*P. aeruginosa*，敗血症例でブドウ糖非醗酵菌，心内膜炎症例で*α-Streptococcus*，急性腎盂腎炎例で*E. coli*が，他は陰性かまたはNormal floraであった。

臨床効果は，6例で有効，3例で無効，有効率は66.7%で細菌学的には3例で消失，1例で不変であった。

3) 副作用 (Table 3)

副作用としては，特に認められなかった。臨床検査値で2例，GOT，GPTの上昇(症例4)およびGOT，AI-Pの上昇(症例8)が認められた。

症例4は，急性前骨髄球性白血病治療中に生じた敗血症例で，本剤投与前 GOT 46mU/ml，GPT 42mU/mlと軽度異常値を示しており本剤投与7日目には，GOT 210mU/ml，GPT 123mU/mlと上昇し，10日目にて臨床症状改善しないため本剤投与を中止した。中止翌々日のGOTは59mU/ml，GPTは69mU/mlと軽度異常値

Table 3 Laboratory data before and after administration of T-1982

Case No.	WBC (/mm ³)		RBC (10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Plat. (10 ⁴ /mm ³)		GOT (mU/ml)		GPT (mU/ml)		Al-P (mU/ml)		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)		Prot. (mg/dl)		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1	1,400	400	269	244	9.1	7.9	25.1	22.4	0.8	0.6	96	18	60	16	523	318	12	9	0.7	0.9	±	+	
2	1,100	600	247	184	8.2	6.5	24.2	17.5	2.4	0.5	59	33	48	37	106	126	16	18	1.1	1.0	-	±	
3												27		21	156	18		18		0.8			
4	18,200	1,440	314	348	10.8	12.0	30.9	34.4	37.0	43.3	46	59	42	69	458	416	8	9	0.7	0.8	-	-	
5	12,600	7,000	187	186	7.1	7.2	20.1	20.1	18.0	18.8	101	44	29	14	250	199	8	12	0.7	0.8	10	10	
6	4,400	10,400	327	301	11.0	10.0	30.6	28.7	4.0			441		155			72	69	1.7	1.8	30	30	
7	19,000	4,500	341	327	9.5	9.2	27.9	26.2	6.2	4.9	11	13	0	1	157	104	10	10	1.1	1.0	5	5	
8	10,600	7,600	405	422	11.9	12.3	34.9	36.6	46.0		(30)	24	(18)	12	(231)	266	(5)	8	(0.7)	0.7	-	-	
9		3,400		278		9.0		25.9		2.6	21	(18)	25	(31)	(97)		13	14	0.7	0.8	10	10	

B : Before administration
 A : After administration
 () : During administration

程度に復している。この例は、以前 CTM 投与時にも GOT, GPT 上昇が認められており、皮内反応は陰性であったが、Cephem系抗生剤で肝機能異常を起こす体質とも考えられる。また原疾患の治療に対し、3カ月来抗癌剤や輸血がなされており明らかに本剤による肝機能障害とは断定し難い。

症例8は、特に基礎疾患を認めない肺化膿症例で、本剤投与2日目の GOT 30mU/ml, GPT 18mU/ml, Al-P 231 mU/ml と GOT, Al-P は軽度異常値を示していた。投与13日目の GOT 71mU/ml, GPT 28mU/ml, Al-P 500 mU/ml と GOT, Al-P が明らかな異常値を示していたためと臨床症状の改善もみられていたため本剤投与を中止した。中止後7日目には、GOT 24mU/ml, GPT 12mU/ml, Al-P 266 mU/ml と Al-P のみ異常値で他は正常化した。その後、PIPC, DKB が投与されたが検査値も正常であり、他の抗生物質も併用されておらず本剤による一時的な肝機能異常であろう。また症例6で肝機能検査値の異常、その他白血球数、赤血球数、血小板数、BUN に異常値を示している例も認められるが、投与前よりの基礎疾患あるいは基礎疾患治療のために生じた異常値と思われ、本剤による異常値とは考えられない。

III. 考 按

T-1982 は、新規に開発中の新しい Cephamycin 系抗生物質で β-lactamase に対し強い抵抗性を示す。グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し、特に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Proteus* では CMZ, CFX, CEZ, CPZ より抗菌力が優れているとされている。

われわれの検討した臨床分離株についても、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* では CEZ, CFX, CPZ, CPM より優れた抗菌力を示していたが、*E. coli* に対しては CTM, CZX と同等で *K. pneumoniae*, *S. marcescens* では CZX に若干劣った抗菌力であった。

ブドウ糖非醱酵菌に対しては、*P. aeruginosa* も含めて、特に優れた抗菌力を示すとはいえない。すなわち、*P. aeruginosa* では、CPM, CTX, CZX, CMX に劣り、*P. cepacia* についても同様で、*A. calcoaceticus* に対しても同様であった。しかし、*Flavobacterium*, *P. putrefaciens* では、低い MIC を示す株も認められており菌種によって抗菌力に多少の相違がみられるようである。

T-1982 新薬シンポジウムで集計された内科領域の臨床成績によると、解析対象症例数 452 例に対し 80.5% の有効率がみられている。感染症別では、呼吸器感染症 80.0%、肝・胆道系感染症 75.0%、尿路感染症 84.7%、

Table 4 Clinical effect of T-1982 against the ineffective cases treated with other antibiotics

Case No.	Pre-treatment (Effectiveness)	Clinical result with T-1982	Post-treatment (Effectiveness)
1	MINO, CTM (-)	-	PIPC, DKB (undetermined)
2	CFX, AMK, LCM (-)	+	
3	CBPC, AMK, MINO (-)	+	
4	TIPC (-)	-	PIPC, DKB (±)
5	TIPC (-)	(-(2g) (+(4g))	CPM (+)
6		-	
7	PCG (-)	+	EM (+)
8	Unknown (-)	+	PIPC, DKB (+)
9		+	

敗血症, 心内膜炎63.6%で尿路, 呼吸器感染症に高い有効率がみられている。また基礎疾患のある例では76.3%, ない例では90.4%と基礎疾患のある例で当然のことながら低い有効率を示している。

われわれの検討症例は, 9例と少なかったため, また, 7例に基礎疾患を有していたこともあり臨床的には6例に有効で66.7%の有効率であった。これは, 敗血症例が5例と多かったことも, また, 7例に白血病を含めた基礎疾患を有していたことも低い有効率の原因であると考えられる。

副作用は新薬シンポジウムにおける集計では, 内科領域では491例中22例4.5%でみられ, 13例が中止されており, 全体では1,216例中33例2.7%に認められ18例で中止されている。また, 臨床検査値異常としては, GOT, GPT, Al-P 上昇, 好酸球増加, WBC 減少, BUN 上昇などがみられているが本剤と関係あるとされる例の発現率は, 0.1~1.9%で GOT, GPT 上昇が最も多く, 1.9%に認められている。

われわれの検討症例では, アレルギー症状や消化器症状などの副作用は認められなかった。

臨床検査値で, GOT, Al-P の上昇が1例に認められたが, 投与中止後正常に戻っており一過性上昇であった。

本剤投与前および投与後使用された薬剤は, Table 4 に示す。前治療が行なわれたのは7例で使用薬剤は, PC系4例, Cephem系2例, Amino配糖体2例, MINO 2例, 不明1例で無効あるいは効果不十分のた

め本剤を投与した。4例は有効, 2例は無効で, 1例は2gで無効で, 4gに増量したところ有効であった。未治療例2例は, 1例有効, 1例無効であった。

T-1982の無効例2例に対しては, PIPC, DKB 併用, GOT, Al-P 上昇例1例に対しても PIPC, DKB 併用を行なった。その結果1例有効, 1例やや有効, 1例は判定不能であった。シンポジウム集計例では, 前投薬無効例に対する本剤の効果は71.6%でみられており, われわれの検討症例では, 前投薬無効例7例に対して本剤は5例71.4%に有効であり, PC系無効例はもちろん, Cephem系無効例に対しても有効例のあったことは, 必ずしも原因菌が判明したわけではないので断定できないが, 本剤の抗菌力が他の Cephem系に比べて優れていたことが臨床的に反映されたものであろう。

本剤は, *P. aeruginosa*をはじめとするブドウ糖非醗酵菌に対しては抗菌力はよくないが, 他のグラム陰性桿菌に対しては既存の Cephem系抗生剤より優れた抗菌力を有しており, β -lactamaseにも強い抵抗性を有しており, 他剤無効例に対しても用い得るため, 症例をえらんで用いれば有用な抗生剤となるであろう。

本論文の要旨は, T-1982研究会(東京)および第29回日本化学療法学会西日本支部総会(1981, 広島)において発表(誌上)した。

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

CLINICAL STUDIES ON T-1982 IN
THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

AKIRA ITO, KUNIHICO SHINDO and KOHKICHI FUKUSHIMA
First Department of Internal Medicine,
Yokohama City University, School of Medicine

YOICHIRO KAMINAGA, YOSHIMI SATO and NORIKO SAKIYAMA
Clinical Laboratory, Yokohama City
University Hospital

T-1982 was clinically evaluated. The results obtained were summarized as follows.

- 1) Antibacterial activity of T-1982 against clinical isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae* and *S. marcescens* was superior to that of CEZ, CFX and CTM.
- 2) Susceptibility of glucose-non-fermentative bacteria to T-1982 was poor.
- 3) Treatment with T-1982 was effective in 6 of 9 patients treated.
- 4) Transient elevations of GOT and A1-P were noted in 1 case. No other abnormal laboratory findings nor side effects due to the drug were observed.
- 5) T-1982 was effective in 5 of 7 cases resistant to other drugs.
- 6) T-1982 appears to be a useful antibiotic, if an adequate selection of patients is considered.