

T-1982 にかんする基礎的臨床的検討

加藤政仁・南条邦夫・加藤錠一・北浦三郎

吉友和夫・山本素子・滝沢正子

岸本明比古・武内俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科学教室

山本俊幸・鈴木幹三

名古屋市厚生院内科

T-1982について抗菌力ならびに臨床効果を検討し以下の結果をえた。

1) 抗菌力：臨床材料から分離した *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *Proteus* などのグラム陰性桿菌計 124 株について T-1982 の抗菌力を CEZ と比較したところ本剤は, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Serratia*, *Proteus* に対して CEZ に比し著しく強い抗菌力を示した。

2) 臨床成績：本剤を呼吸器感染症13例, 尿路感染症7例, 呼吸器感染と尿路感染の合併1例, 胆道感染症1例の計22例に使用した。その結果, 著効5例, 有効12例, やや有効4例, 無効1例であり有効率は77%であった。臨床検査値の異常として GOT, GPT の上昇3例, GPT の上昇1例, Al-P の上昇1例, GOT, GPT, Al-P の上昇1例, 好酸球の増多1例がみられたがいずれも軽度で継続投与可能であった。

T-1982 は本邦で開発された新しい注射用 Cephameycin 系抗生剤であり, 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示している。

今回, 私どもは本剤について基礎的ならびに臨床的に検討したので, その結果について報告する。

I. 研究 方 法

1) 試験管内抗菌力

臨床分離菌 *E. coli* 23 株, *K. pneumoniae* 33 株, *Serratia* 23 株, *P. aeruginosa* 24 株, *P. mirabilis* 7 株, *P. vulgaris* 3 株, *P.morganii* 11 株について化学療法学会標準法により MIC を測定した²⁾。接種菌量は 10^6 cells/ml で行ない, 本剤と CEZ の成績を比較した。

2) 臨床的検討

各種感染症患者22名に本剤を投与し, 治療効果, 細菌学的効果, 副作用について検討した。

対象は肺炎および気道感染症13例, 気道感染と尿路感染の合併1例, 尿路感染症7例, 胆のう炎1例の計22例, 男性7例, 女性15例であった。年齢は36歳から94歳(平均64.6歳)におよんでいる。

投与方法は原則として点滴静注としたが, 3例(No. 4, 17, 19)で one shot 静注が行なわれた。1日投与量は 0.5 g 2 例, 1 g 12 例 (0.5 g $\times$ 2 回11例, 1 g $\times$ 1 回1

例), 2 g 8 例 (1 g $\times$ 2 回) であり, 1 回 0.5~1 g をブドウ糖液 200~500 ml に溶解し, 40~120 分かけて点滴静注した。また静注例ではブドウ糖液 20 ml に溶解し one shot 投与とした。投与日数は 7~35 日 (平均 13.9 日), 総投与量は 5~35 g (平均 16.5 g) であった。

治療効果判定は自覚症状および検査所見から次の基準により, 著効・有効・やや有効・無効の4段階に判定した。

a) 呼吸器感染症および胆道感染症

著効：本剤投与後7日以内にすべての自覚症状の消失ないし著明な改善のみられたもの。

有効：7日以内に明らかな改善のみられたもの。

やや有効：7日以内に軽度の改善のみられたもの。

無効：7日以内に改善のみられなかったもの。

b) 尿路感染症 (急性腎盂腎炎)

著効：本剤投与後4日以内にすべての自覚症状の消失ないし著明な改善のみられたもの。

有効：7日以内に明らかな改善のみられたもの。

やや有効：7日以内に軽度の改善のみられたもの。

無効：7日以内に改善のみられなかったもの。

II. 研究 成 績

1) 試験管内抗菌力 (Table 1)

標準株に対する MIC は *S. aureus* 209P で $CEZ \leq 0.2 \mu\text{g/ml}$, T-1982 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり, *E. coli* NIH は $CEZ 1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$, T-1982 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ であ

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

10⁶cells/ml

Strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											Total strains
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>E. coli</i>	CEZ			3	16	2	2						23
	T-1982	20	2	1									
<i>K. pneumoniae</i>	CEZ			20	6	4	3						33
	T-1982	31	1		1								
<i>Serratia</i>	CEZ											23	23
	T-1982	2	4	1	1		1	3	1	1	5	4	
<i>P. aeruginosa</i>	CEZ											24	24
	T-1982				1					2	7	14	
<i>P. mirabilis</i>	CEZ	1				3	3						7
	T-1982	1	3	2	1								
<i>P. vulgaris</i>	CEZ											3	3
	T-1982				1		2						
<i>P. morganii</i>	CEZ											11	11
	T-1982			3		1		7					

S. aureus 209P (CEZ ≤ 0.2
T-1982 6.25~12.5)

E. coli NIHJ (CEZ 1.56~3.13
T-1982 ≤ 0.2)

った。

a) *E. coli*

CEZ は 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ である。T-1982 は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下が20株, 87%であった。

b) *K. pneumoniae*

CEZ は 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ である。T-1982 は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下が31株, 94%であった。

c) *Serratia*

CEZ は全株 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC である。T-1982 では 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と広く分布し, 35%は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株であった。

d) *P. aeruginosa*

CEZ は全株 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上である。T-1982 は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ のものが1株みられる以外は 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

e) *P. mirabilis*

CEZ の MIC ピークは 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にみられるが T-1982 では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と低値であった。

f) *P. vulgaris*, *P. morganii*

Indole 陽性の *Proteus* では CEZ は14株すべてが100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。T-1982 では 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 比較的良好な MIC 値であった。

2) 臨床的検討 (Table 2, 3)

a) 臨床効果

呼吸器感染症13例では著効2例, 有効9例, やや有効2例であった。尿路感染症7例では著効3例, 有効2例, やや有効2例であった。急性気管支炎と尿路感染の合併例は無効で, 胆のう炎の1例は有効であった。全体では著効5例, 有効12例, やや有効4例, 無効1例であり, 有効率は22例中17例, 77%であった。

b) 細菌学的効果

呼吸器感染症で喀痰より(+)以上検出され, 原因菌と考えられたものは *H. influenzae* (Case 6), *K. pneumoniae* (Case 9, 13)の3例, 2菌種でありいずれも臨床的效果, 細菌学的効果ともに良好であった。Case 14の呼吸器感染と尿路感染の合併例では, 初め喀痰中検出菌は常在菌のみであったが, 本剤投与中より *S. pneumoniae* が(++)検出されるようになり菌交代と考えられた。Case 14を含めた尿路感染症での検出菌は *E. coli* 5例, *S. epidermidis* 2例である。*E. coli* 検出例は臨床的にすべて有効

Table 2 Results of clinical trials with T-1982

Case	Age	Sex	Diagnosis	Complication Underlying disease	Isolated organism	Dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Route	Clinical effect	Bacterio- logical effect	Side effect
1	69	M	Pneumonia	Arterio- sclerosis	N. F. (Normal flora)	0.5 × 2	8	8	D. I.	Good		None
2	91	M	Pneumonia	Heart failure	<i>K. pneumoniae</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+)	0.5 × 2	14	14	D. I.	Fair		Al-P ↑
3	86	F	Pneumonia		<i>Enterobacter</i> (+)	0.5 × 2	18	18	D. I.	Good		None
4	36	F	Pneumonia		N. F.	1 × 1	7	7	I. V.	Excellent		None
5	66	F	Pneumonia	Heart failure Multiple myeloma	N. F.	1 × 2 ↓ 0.5 × 2	6.5 4	17	D. I.	Good		GOT ↑ GPT ↑
6	47	F	Pneumonia	Hypo γ- globulinemia	<i>H. influenzae</i> (++)	1 × 2	15.5	31	D. I.	Good	Good	None
7	90	M	Pneumonia	Old T. B.	N. F.	0.5 × 2	15	15	D. I.	Good		None
8	91	M	Pneumonia	Old T. B.		0.5 × 2	15.5	15.5	D. I.	Good		None
9	70	F	Pneumonia	Chronic bronchitis	<i>K. pneumoniae</i> (++)	1 × 2	17.5	35	D. I.	Excellent	Good	None
10	69	M	Pneumonia	Cerebral thrombosis	<i>S. marcescens</i> (+)	0.5 × 2	19	19	D. I.	Good		GOT GPT ↑ Al-P
11	84	F	Pneumonia	Heart failure	N. F.	0.5 × 1	10	5	D. I.	Fair		GOT ↑ GPT ↑

12	50	F	Acute bronchitis		N. F.	1 × 2	11	22	D. I.	Good		GPT ↑
13	67	M	Lower airway infection	Chronic bronchitis	<i>K. pneumoniae</i> (##)	0.5 × 2	11	11	D. I.	Good	Good	None
14	81	F	Acute bronchitis UTI	Old T. B.	urine <i>S. epidermidis</i> (++) ↓ <i>S. faecalis</i> (##) sputum N. F. ↓ <i>S. pneumoniae</i> (++)	0.5 × 1	12	6	D. I.	Poor	Altered	None
15	47	F	UTI	Diabetic coma Brain tumor	<i>E. coli</i> 10 ⁶ ↓ <i>S. faecalis</i> 10 ⁶	1 × 2	10	20	D. I.	Good	Altered	None
16	45	F	UTI		<i>E. coli</i> 10 ⁷	1 × 2	9	18	D. I.	Excellent	Good	GOT GPT ↑
17	47	F	UTI		<i>E. coli</i> 10 ⁵	0.5 × 2	8	8	I. V.	Excellent	Good	None
18	70	F	UTI	Cerebral thrombosis		0.5 × 2 ↓ 0.5 × 1	21 14	28	D. I.	Fair		Eosino- philia
19	38	F	UTI		<i>E. coli</i> (++)	0.5 × 2	8	8	I. V.	Excellent	Good	None
20	46	F	UTI		<i>E. coli</i> 10 ⁷	1 × 2	9.5	19	D. I.	Good	Good	None
21	94	M	UTI	Cerebral thrombosis	<i>S. epidermidis</i> (+) ↓ <i>S. faecalis</i> (+)	0.5 × 2	21	21	D. I.	Fair	Altered	None
22	38	F	Cholecysti- tis	Nephrotic syndrome		1 × 2 ↓ 1 × 1	16	27	D. I.	Good		None

Table 3 Laboratory findings in patients before, during and after administration of T-1982

Case No.		Serum							Urine			
		RBC ($\times 10^4$)	WBC	Plate. ($\times 10^4$)	Eosino. (%)	GOT (I. U.)	GPT (I. U.)	Al-P (K. A. I. U.)*	BUN (mg/ dl)	Creatinine (mg/dl)	Protein WBC	MP antibody
1	B	302	9,400	31.9	0	23	14	7.5	37.5	1.1	—	
	A	289	8,900	31.8	1	35	18	7.4	22.5		—	
2	B	414	5,600	16.3	1	18	6	9.5	17.5	1.0	—	
	D	406	5,400	25.3	1					0.9	—	
	A	423	4,500	18.5	3	23	14	19.9	17.5		—	
3	B	411	13,200	35.1	2	22	9	10.5	12.5	0.9	—	
	D					29	19	10.3	12.5	0.9	—	
	A	421	5,800	32.0	4	33	19	9.7	17.5		—	
4	B	433	7,400	33	0	20	21	6	13.7	0.8	—	$\times 32$
	A	404	5,700	53	3	15	19	6.7	11.8	0.8	—	$\times 32$
5	B	242	4,700	15		43		92*	15		—	
	D	251	4,800	20.7	0	55		93*	18		—	
	D	230	4,200	11.1	2	67		76*	19		—	
	A	230	3,600	24.3	0	79	58	93*	24		—	$\times 80$
6	B	484	4,800	46.1	0	29	24	66*	11		—	
	D	525	4,400	60.5	0	37		63*	12		—	
	D	476	4,500	45.0		31	30	58*	10		—	
7	B	291	11,600	18.5	0	20	6	4.7	47		—	
	A	277	4,700	20.5	0	22	9	5.8	27.5		—	
8	B	290	4,000	13.8	2	15	8	5.1	25		—	
	D	273	4,100	21.1	2	15	8	4.8	17.5	1.5	—	
	A	266	4,600	19.3	3						—	
9	B	408	11,300	42.7	2	43		158*	25		—	
	D	422	5,100	31.8	3	42		94*	17		—	
	A	423	5,200	20.4		45		87*	19		—	
10	B	346	5,500	15		26	23	8.3	22.5	0.9	—	
	D	358	6,400	23	3	41	30	7.3	12.5	0.9	—	
	A	365	7,800	20.9	4	55	41	10.2	20	0.9	—	
11	B	261	5,100	26	0	12	7	6.6	12.5	0.9	—	
	D	349	5,400	18.1	0	15	6	7.9	12.5	1.3	$\pm$	
	A	282	5,100	20.7	0	58	36	5.9	17.5	1.0	—	
12	B	463	21,400	18	5	29	35	6.9	13.1	0.9	—	$\times 8$
	D	431	8,200	43	7	34	47	7.9	9.3	0.9	—	$\times 4$
	A	389	8,100	38	1	26	54	7.1	12.1	0.8	—	$\times 4$
13	B	448	7,900	29	1	21	14	8.8	14.9	0.8	—	$\times 64$
	A	408	5,800	32	1	25	17	10.0	12.4	1.0	—	$\times 64$
14	B	461	8,800	14.4	0				27.5		##	
	D	467	12,000	18.6	0	20	14	9.6	20	0.9	##	
	A	492	14,100			15	15	8.9	27.5	0.7	##	
15	B	544	16,400	18.6		14		71*	46		##	
	D	474	9,800	15.0		21		58*	38		##	
	A	428	8,600		2	21	18	72*	21		+	

Table 3 (Continued)

Case No.		Serum							Urine			
		RBC ($\times 10^4$)	WBC	Plate. ($\times 10^4$)	Eosino. (%)	GOT (I. U.)	GPT (I. U.)	AI-P (K. A. I. U.*)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Protein WBC	MP antibody
16	B	411	7,700		2	19	16	4.0	8.3	2.7	卅	
	D	353	10,700		0						卅	
	A	438	4,800		1	52	67	4.8	8.2	0.6	—	
17	B	351	9,400	25	0	6	5	5	31.2	1.2	++	
	D	322	5,700	49	3	16	24	4.3	11.5	0.7	—	
18	B	356	15,100	22.3	0				27.5	3.1	卅	
	D	274	10,800	46.5	0	13	11	7.6	17.5	2.1		
	A	269	7,300	36.6	7	22	20	7.5			卅	
19	B	450	12,000	38	1	7	8	6.0	16	0.8	++	
	A	462	6,300	36	3	6	8	5.8	8	0.75	—	
20	B	405	11,000	19		57	38	15.3	37.9	1.2	卅	
	D	351	5,100	40	4	30	28	12.9	8.5	1.1	+	
	A	347	5,500	35	0	32	27	13.0	11.5	0.8	—	
21	B	251	6,100	13.7					27.5	1.5	卅	
	D	242	4,600	15.9	1	18	11	7.4	12.5	0.9	++	
	A	232	3,800	13.0	3	20	8	7.8	5.0	0.9	±	
22	B	441	19,600	20.7		176	244	177*	27	2.4	卅	
	D	384	10,800	21.9	2	44	57	286*	17	1.6	卅	
	D	354	8,900	49.4	6	31	35	168*	13	1.2	卅	
	A	365	5,800	37.5	8	22	20	97*	17	1.1	卅	

B : Before D : During A : After

および著効であったが細菌学的にみると1例で *S. faecalis* に菌交代がみられている。*S. epidermidis* 検出例では臨床的に無効およびやや有効例であり、ともに *S. faecalis* に菌交代した。

c) 副作用

副作用は特にみとめられず、また皮内反応はすべて陰性であった。

d) 臨床検査値への影響

本剤が原因と考えられる臨床検査値の異常は7例にみられた。GOT, GPT の上昇3例 (Case 5, 11, 16), GPT の上昇1例 (Case 12), AI-P の上昇1例 (Case 2), GOT, GPT, AI-P の上昇1例 (Case 10), 好酸球増多1例 (Case 18) がみられた。いずれも投与中止を必要とするものはなく継続投与が可能であった。

Ⅲ. 考 案

近年の各種感染症の原因菌はグラム陰性桿菌が主体であり、また宿主側もいわゆる *compromised host* の増

加にともない、より抗菌力の強いグラム陰性桿菌用抗生剤の開発が望まれている。T-1982 は本邦で開発された新しい *Cephameycin* 系抗生剤で、グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有しており、特にグラム陰性桿菌に対しては従来の *Cephem* 系抗生剤に比し強力な抗菌力を有している。私どもが測定した臨床分離株に対するMIC値をみると、*E. coli* では0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下が87%, *K. pneumoniae* は0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下が94%であり、ともに非常にすぐれた抗菌力を示している。また *Serratia*, *Proteus* に対しても強い抗菌力を示し、*Serratia* では1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に全株の35%が感受性を示し、*Proteus* では12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株が感受性を示した。しかし *P. aeruginosa* は1株で感受性がみられたがほとんどの株では本剤に対して耐性であった。

このような特徴のある本剤を各種感染症22例に使用した結果、著効5例、有効12例、やや有効4例、無効1例で有効率77%の成績をえた。やや有効例について検討す

ると、Case 2 は91歳の女性、心不全に併発した肺炎である。喀痰からは *K. pneumoniae*, *S. epidermidis* が検出されたが共に菌量は(+)であり、一応原因菌不明と考えられた。本剤1日0.5g×2回投与でCRP陰転化したが、胸部X-Pの改善が少なくやや有効とした。本剤中止後他剤を使用することなく治癒している。Case 11は84歳の女性、心不全に併発した肺炎である。本剤1日0.5g×1回、10日間投与したが、CRP、胸部X-P所見の改善がおそくやや有効と判定した。1日投与量が少なかったためと考えられる。本剤中止後他剤を使用することなく炎症所見の改善がみられたが、本剤中止48日目に心不全にて死亡した。Case 18は70歳、女性、脳血栓を基礎疾患にもつ急性のUTIである。35日間という長期投与を必要としたことでやや有効と判定した。Case 21は94歳、男性、脳血栓症を基礎にもつ慢性のUTIである。本剤21日間投与し、発熱の改善はみられたが、CRP、尿所見は変わらずやや有効とした。無効例はCase 14, 81歳、女性、高度に肺組織が破壊した陳旧性肺結核に併発した急性気管支炎および急性UTIの合併例である。

以上のようにやや有効を含めた無効例は、重篤な基礎疾患を有する症例や、抗生剤が効きにくい慢性尿路感染症が主体であった。しかしCase 2, 11などは投与量により多ければ有効となりえた症例と考えられた。

本剤投与前、先行抗生剤が無効で本剤が有効であった症例はCase 6, 47歳、女性、 γ -グロブリンが3.6%の低 γ -グロブリン血症の患者で原因菌は *H. influenzae* である。CMZ 2g/日が無効で本剤に変更したところ有効で

あった。Case 9 は70歳、女性、*K. pneumoniae* が原因菌の肺炎である。TA-058 4g/日が無効で、本剤に変更後著効を得た。Case 10は69歳、男性、喀痰からは *S. marcescens* が(+)検出されている。CMZ 4g/日が無効で本剤に変更したところ解熱し、有効の結果を得た。Case 12は50歳、女性、急性気管支炎でCEX 1g/日、MINO 200mg/日投与したところ一度は解熱したが再発熱し本剤に変更、有効の結果を得た。本剤のMICピークが *H. influenzae* 0.78 μ g/ml, *K. pneumoniae* 0.1 μ g/ml, *S. marcescens* (感受性株) 0.2 μ g/ml などの基礎的データとよく相関して良好な結果を得ることができた。

なお本剤によると考えられる副作用についてはみられなかったが、臨床検査値の異常として22例中7例に軽度の一過性の異常値が認められた。他のCephem剤に比してやや高率であるが、投与中止を必要としたものではなく、また、これらの症例はいずれもかなり高齢者であり、比較的重篤な基礎疾患をもつ症例であることから、単純に本剤のみの影響と断定することは困難である。

以上、本剤は内科領域における各種感染症に対してその臨床効果が十分に期待できるものとする。

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) MIC測定法改定委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 22:1126~1128, 1974

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON T-1982

MASAHITO KATO, KUNIO NANJO, JOICHI KATO,
SABURO KITaura, KAZUO YOSHITOMO, MOTOKO YAMAMOTO,
MASAKO TAKIZAWA, AKIHIKO KISHIMOTO and TOSHIHIKO TAKEUCHI
The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University
TOSHIYUKI YAMAMOTO and KANZO SUZUKI
Nagoyashi Koseiin Geriatric Hospital

Laboratory and clinical studies on T-1982 were performed and the following results were obtained.

1) Minimum inhibitory concentration (MIC) of T-1982 was determined in 124 clinical isolates compared with those of CEZ, and antibacterial activity of T-1982 was found superior to that of CEZ against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Serratia* and *Proteus*.

2) Clinical trial of T-1982 was performed in 22 patients; 13 with respiratory tract infections, 7 with urinary tract infections, 1 with RTI combined with UTI and 1 with biliary tract infection. Response was excellent in 5, good in 12, fair in 4 and poor in 1. Effectiveness rate was 77%.

Total 7 patients showed the following adverse reactions; elevation of GOT and GPT in 3, that of GPT in 1, that of Al-P in 1, that of GOT, GPT and Al-P in 1 and eosinophilia in 1.