

T-1982 に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・高松健次・河野雅和・別府敬三

大阪市立大学医学部第一内科学教室

T-1982 について、臨床分離菌に対する抗菌力を検討するとともに、内科系感染症に投与し、治療効果と副作用を検討した。

低接種菌量 (10^6 /ml) における臨床分離菌の T-1982 に対する感受性分布のピークは、*S. aureus* では $12.5 \mu\text{g/ml}$ に、*E. coli* では $0.39 \mu\text{g/ml}$ に、*K. pneumoniae* では $0.2 \mu\text{g/ml}$ に、*P. mirabilis* では $0.78 \mu\text{g/ml}$ に、*P. vulgaris* では $0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に、*P. aeruginosa* では $>100 \mu\text{g/ml}$ に認められた。この *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対する T-1982 の抗菌力は CEZ, CMZ, CPZ の抗菌力よりすぐれるが、*S. aureus* に対する抗菌力は、CEZ, CMZ, CPZ より劣り、*P. aeruginosa* に対する T-1982 の抗菌力も CPZ より劣ることが認められた。

感染を伴った肺癌 1 例、敗血症兼腎盂腎炎 1 例に T-1982 1 日 4 g を投与した。*E. coli* による敗血症兼腎盂腎炎では著効の成績を収めたが、感染を伴った肺癌では治療効果が認められなかった。敗血症症例において軽度の GOT, GPT, AL-P の上昇傾向が一過性に認められた以外副作用は認められなかった。

富山化学工業㈱および科研化学㈱で共同開発中の Cephamycin 系抗生物質、T-1982¹⁾ について、臨床分離菌に対する抗菌力を他の Cephem 系抗生物質と比較するとともに、少数例ながら内科系感染症に対する治療効果と臨床効果について検討を加えたので、その成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1) 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣より分離した *S. aureus* 31 株、*E. coli* 31 株、*K. pneumoniae* 26 株、*P. mirabilis* 30 株、*P. vulgaris* 15 株、*P. aeruginosa* 30 株の T-1982 に対する感受性を測定し、同一菌株について測定した Cefazolin (CEZ), Cefmetazole (CMZ), Cefoperazone (CPZ) に対する感受性と比較した。感受性測定は日本化学療法学会標準法に則り、HIA (Eiken) を用いた寒天平板希釈法により行ない、接種菌量は trypticase soy broth (Difco) 1 夜培養菌液を 100 倍希釈したほぼ 10^6 /ml の 1 段階について実施した。

2) 成 績

病巣分離菌の T-1982, CEZ, CMZ, CPZ に対する感受性分布は Table 1 に示すとおりで、感受性累積分布を Fig. 1~Fig. 6 に示した。

S. aureus の T-1982 に対する感受性は $6.25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上と広範囲に分布し、そのピークは $12.5 \mu\text{g/ml}$ に認められ、比較した CEZ, CMZ, CPZ より抗菌力の劣ることが認められた。

E. coli の T-1982 に対する感受性は $0.1 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$

に分布し、そのピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ にあり、比較 4 剤中もっともすぐれた抗菌力が認められた。

K. pneumoniae に対する抗菌力も T-1982 がもっともすぐれ、すべて $0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ の T-1982 で発育が抑えられ、ピークは $0.2 \mu\text{g/ml}$ に認められた。

P. mirabilis の T-1982 に対する感受性は、 $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ にあり、CPZ よりすぐれた抗菌力を示し、*P. vulgaris* も $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ の T-1982 により発育が阻止され、これまた CPZ よりすぐれた抗菌力が認められた。

P. aeruginosa 30 株中 1 株は、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、10 株は $25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ の T-1982 により発育が阻止されたが、残る 19 株は T-1982 に対して $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。すなわち T-1982 の *P. aeruginosa* に対する抗菌力は CPZ よりかなり劣るものの、CMZ, CEZ よりすぐれていることが認められた。

II. 臨 床 成 績

1) 研究対象ならびに研究方法

昭和56年3月より10月の間に、当内科に入院した感染を伴った肺癌 1 例、糖尿病に併発した敗血症兼腎盂腎炎 1 例、計 2 例に T-1982 を投与した。T-1982 の投与は、いずれも 1 日量を 2 回に分け、300 ml の 5 炭糖液に溶解し、ほぼ 2 時間を費して点滴静注した。T-1982 投与に先立って、T-1982 による皮内反応を実施し、反応陰性であることを確かめた後に T-1982 の投与を行った。

Table 1 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to T-1982, CEZ, CMZ and CPZ
(Inoculum size : 10⁶ cells/ml)

Organism	Antibi- otics	MIC (μg/ml)												
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i>	T-1982								1	25	1		1	3
	CEZ			9	10	10	1	1						
	CMZ					24	6				1			
	CPZ					1	22	4	2		1			1
<i>E. coli</i>	T-1982		2	10	12	6		1						
	CEZ					1	2	20	5	2	1			
	CMZ				4	16	8	3						
	CPZ			8	4	4	2	6	2	3	2			
<i>K. pneumoniae</i>	T-1982		10	13	1	2								
	CEZ						16		8					2
	CMZ		3	4	10	3	3	1	1	1				
	CPZ				3	17	2		1	1	1			1
<i>P. mirabilis</i>	T-1982				4	23	3							
	CEZ							1	15	7		5		2
	CPZ				1	11	17	1						
<i>P. vulgaris</i>	T-1982			7	7	1								
	CEZ										1		6	8
	CPZ					12	2		1					
<i>P. aeruginosa</i>	T-1982				1						1	1	8	19
	CEZ													30
	CMZ													30
	CPZ							9	9	9	1			2

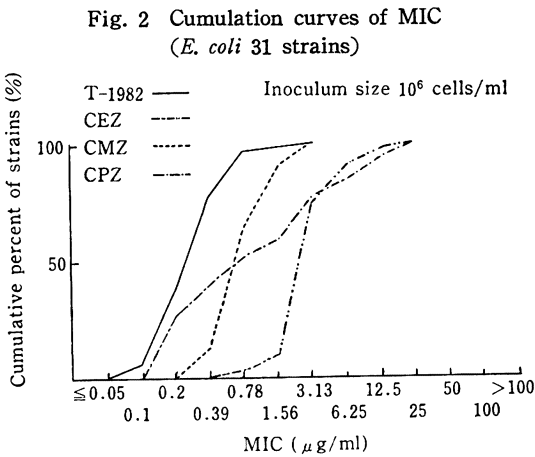
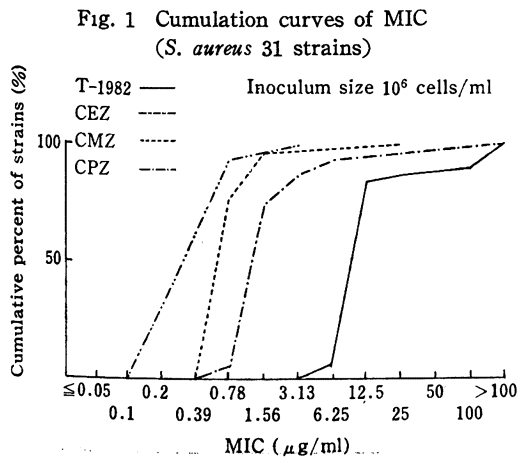


Fig. 3 Cumulation curves of MIC
(*K. pneumoniae* 26 strains)

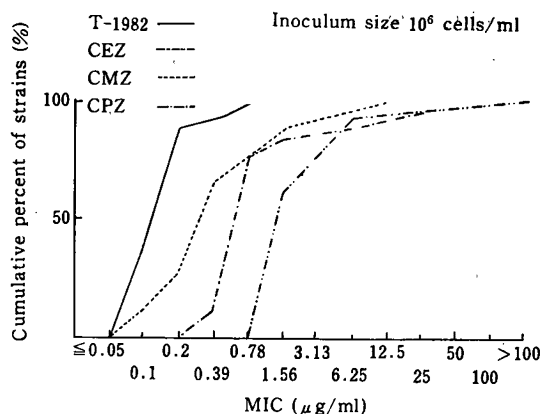


Fig. 4 Cumulation curves of MIC
(*P. mirabilis* 30 strains)

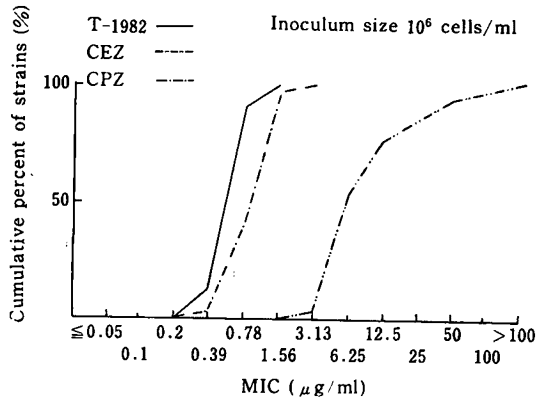


Fig. 5 Cumulation curves of MIC
(*P. vulgaris* 15 strains)

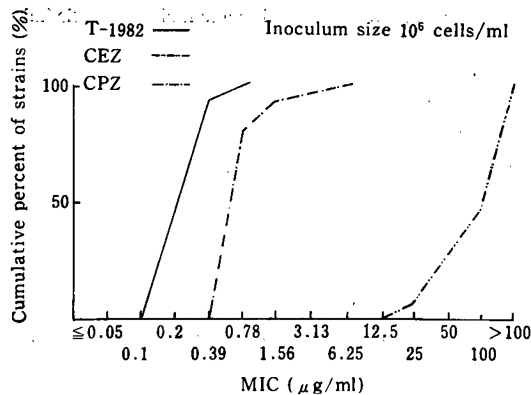


Fig. 6 Cumulation curves of MIC
(*P. aeruginosa* 30 strains)

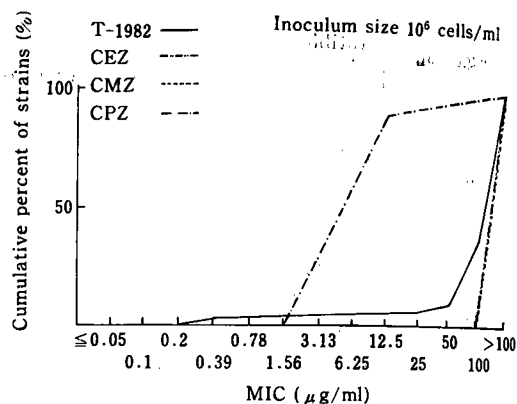
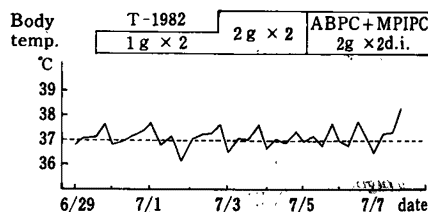


Fig. 7 Case 1 M. G. 58M Infected lung cancer
(Rheumatoid arthritis, pulmonary fibrosis)



Culture	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>
WBC	9800	12000
RBC	437 $\times 10^4$	470 $\times 10^4$
Hb	12.0	12.8
Ht	37.1	39.8
ESR	52	68
CRP	4 +	6 +
GOT	24	29
GPT	23	22
AL-P	7.9	9.2
T-Bil.	0.3	0.5
BUN	10	10
Creatinine	0.8	1.0
PaO ₂	62	66
PaCO ₂	32.9	30.2
pH	7.47	7.46
α_1 -gl (%)	3.5	5.2
α_2 -gl (%)	9.5	11.7
β -gl (%)	13.9	14.5

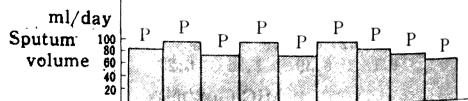
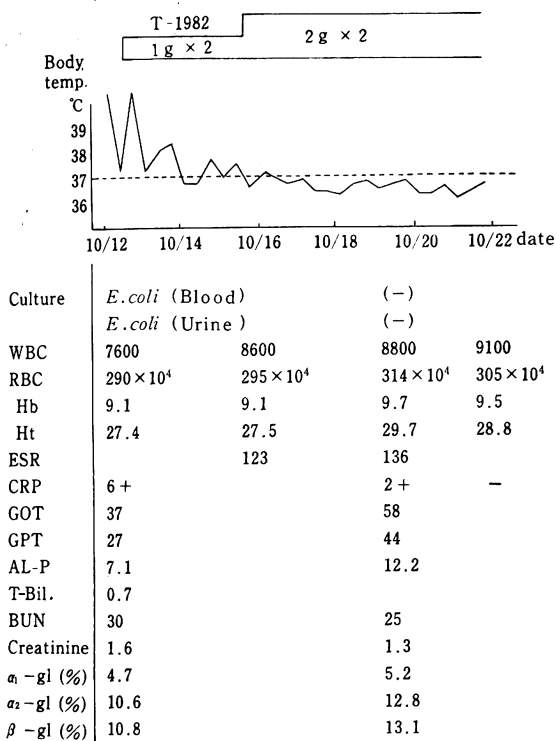


Fig. 8 Case 2 K. K. 74 F Sepsis+pyelonephritis
(Diabetes mellitus, hypertension)



T-1982 投与に伴う症状の変化、投与前後の臨床検査成績を基にして、臨床効果、細菌学的効果、副作用の判定を実施した。

2) 成績

感染を伴った肺癌では臨床的に無効、敗血症兼腎盂腎炎では著効の臨床成績が得られた。

以下、症例毎に経過の概要を記載する。

症例 1 58歳 男性 感染を伴った肺癌

約16年前より関節リウマチの既往があり、7年前より肺炎を頻発、入退院をくり返し、1年前精査の結果、肺線維症、気管支拡張症と診断されていた。約2カ月前より血痰、38℃台の発熱、呼吸困難を訴えるようになり、入院精査の結果肺癌と判明、諸種抗腫瘍剤の投与を行っていたところ、膿性痰の増加、体温の上昇、胸部陰影の増強が認められ、感染の合併が考えられた。喀痰より分離した *K. pneumoniae*, *E. cloacae* を起炎菌と考え、T-1982 1回 1g 宛 1日 2回の投与を開始したが、発熱持続するため、4日目より1回 2g 宛 1日 2回に増量した。喀痰量はやや減少傾向を示したが、血沈、CRP、白血球数はかえって増悪し、解熱傾向も認められないため無効と判定し、T-1982 投与を中止した。なお T-1982 中止後、Oxacillin+Ampicillin, あるいは CMZ+Lincomycin の

投与を行なったが、いずれも効果は認められなかった (Fig. 7)。

症例 2 74歳 女性 敗血症兼腎盂腎炎

糖尿病、高血圧症コントロール中、突然発熱、頻尿、左腰痛を訴えて入院した。

入院時、著明な膿尿、末梢血液像で白血球の著しい核左方移動、CRP>6+の所見より腎盂腎炎と考え、T-1982 1回 1g 宛 1日 2回の投与を開始した。翌日血液ならびに尿の培養所見より、*E. coli* による敗血症兼腎盂腎炎と診断し、T-1982 投与量を1回 2g 宛 1日 2回と増量した。T-1982 増量後体温は急速に低下し、T-1982投与6日目以後は体温正常化し、血液ならびに尿中 *E. coli* も陰性化した。

しかし T-1982 投与1週間後の臨床検査で、GOT, GPT, AL-P の上昇傾向が認められたため9日間、計 32g で T-1982 の投与を中止し、以後 ABPC の投与に変更した。T-1982 投与後の症状の急速改善を基に臨床的には著効と判定した。なお GOT, GPT, AL-P は T-1982 中止1週間には正常値に復していた (Fig. 8)。

以上2例とも T-1982 投与に伴う副作用は認められず、T-1982 投与前後に実施した臨床検査成績の比較においては、症例2に対して GOT, GPT, AL-P の一過性軽度上昇の認められた以外 T-1982 投与に基因する検査値の異常は認められなかった。

III. 総括ならびに考察

β -lactamase に対して抵抗性を示し、グラム陰性桿菌に対する抗菌活性のすぐれた T-1982 について検討を加えた。

臨床分離菌に対する T-1982 の抗菌力は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対して、すべて MIC 1 μ g/ml 以下というすぐれた抗菌力を示し、CEZ, CMZ, CPZ よりすぐれていることが認められたが、*S. aureus* に対する T-1982 の抗菌力は CEZ, CMZ, CPZ よりかなり劣ることが認められた。また *P. aeruginosa* に対しても T-1982 が抗菌力を示すことが認められたが、CPZ に比較して遙かに劣る成績であった。

感染を伴った肺癌ならびに糖尿病を基礎疾患としてもらった *E. coli* による敗血症兼腎盂腎炎に T-1982 を投与し、敗血症兼腎盂腎炎では著効の成績を収めたが、感染を伴った肺癌では効果を得ることが出来なかった。なおこの肺癌症例においては T-1982 投与中止後 MPIPC+ABPC あるいは CMZ+LCM の投与を行なったが、いずれも効果なく、発熱、膿性痰などの症状により感染の合併を考えたが、果たして感染が存在したか否か疑問の

残る症例であり、抗菌薬の評価対象としては不適当な症例と考えられた。

症例とも認められなかった。

文 献

なお、1例において一過性の GOT, GPT, AL-P の軽度上昇が認められた以外 T-1982 投与に伴う副作用は両

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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1982

FUMIO MIKI, KENJI TAKAMATSU, MASAKAZU KOHNO
and KEIZO BEPPU

The First Department of Internal Medicine,
Osaka City University Medical School

T-1982 was studied for its antibacterial activity against various clinical isolates as well as clinical efficacy and side effects in the treatment of infections.

Peaks of susceptibility to T-1982 of clinically isolated *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa* at a low inoculum size of 10^6 /ml were respectively at 12.5 μ g/ml, 0.39 μ g/ml, 0.2 μ g/ml, 0.78 μ g/ml, 0.2 ~ 0.39 μ g/ml and > 100 μ g/ml. Antibacterial activity of T-1982 was superior to that of CEZ, CMZ and CPZ against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *P. vulgaris*, inferior to that of CEZ, CMZ and CPZ against *S. aureus* and inferior to that of CPZ against *P. aeruginosa*.

A daily dose of 4 g of T-1982 was administered to each 1 case of infection with lung cancer and of sepsis and pyelonephritis. Clinical response to the treatment was excellent in the septic and pyelonephritic case due to *E. coli* but poor in the infectious case with lung cancer.

Transient and slight elevations of GOT, GPT and ALP were observed in the septic case.