

T-1982 に関する基礎的・臨床的研究

二木芳人・中浜 力・安達倫文・川西正泰

沖本二郎・松島敏春・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科学教室

新しい注射用 Cephameycin 系抗生剤 T-1982 について、基礎的・臨床的検討を行ない以下の成績を得た。

1) 各種臨床分離株に対する抗菌力を Cefmetazole (CMZ), Cefotetan (CTT), Latamoxef (LMOX) と比較した結果, *S. aureus* に対する抗菌力は他剤に劣る成績であったが, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* 属については CMZ より数段優れ, CTT, LMOX には同等かやや劣る結果であった。しかし, *S. marcescens* に対しては全株 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止しており他剤に比して良好な抗菌活性を示した。*P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* については比較的高い MIC を示し, 特に *P. aeruginosa* の83%の株が 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。

2) 本剤 1.0 g 1時間点滴投与後の最高血中濃度は平均 76.5 $\mu\text{g/ml}$ であり, 8時間後における血中濃度は 1.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3) 呼吸器感染症患者13例, 敗血症1例, 尿路感染症1例を対象として, 主として1回 1.0 g 1日2回点滴で4~15日間使用して臨床効果を検討した。効果判定可能な14例中, 有効7, やや有効3, 無効4で有効率50%であった。1例で本剤投与後, 軽度の GOT, GPT の上昇を認めた他は特に本剤によると考えられる副作用や検査値異常は認められず, 比較的安全性の高い薬剤と考えられた。

富山化学(株)および科研化学(株)で共同開発中の新しい Cephameycin 系注射用抗生剤 T-1982 は, グラム陽性菌, グラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを有し, 特に *S. marcescens*, *Enterobacter*, *Proteus* などに対して既存の Cephem 系抗生剤に比しさらに良好な抗菌力を示すといわれている¹⁾。また, 本剤は投与量に比例して高い血中濃度が得られ, かつ組織移行性も良好で, 特に胆汁中への移行が良好のようである²⁾。

今回われわれも, T-1982につき基礎的・臨床的検討を行ない若干の知見を得たので報告する。

I. 研究方法

1) 抗菌力: 標準菌株 *S. aureus* 209P JC-1株, *S. aureus* Terajima株, *E. coli* NIHJ JC-2株, *K. pneumoniae* ATCC 27736株および患者分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, indole positive *Proteus*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* に対する抗菌力を測定した。

MIC の測定は, 日本化学療法学会標準法³⁾に従い, pH 7.2 の heart infusion agar を用い平板希釈法により測定し, 同時に Cefotetan (CTT), Latamoxef (LMOX)³⁾, Cefmetazole (CMZ)⁴⁾のそれと比較した。

2) 血清中濃度ならびに尿中排泄: 肝・腎機能に異常

のない呼吸器疾患患者3例を対象として, T-1982 1.0 g を生食 100 ml に溶解し1時間かけて点滴静注を行ない, 投与開始後1, 1.5, 2, 4, 6, 8時間ごとに採血して血清中濃度を測定した。

測定方法は Mueller Hinton agar を用い, *K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とする平板カップ法で行なった。標準曲線は Consera 希釈により求めた。また同時に2時間ごとに分割採尿し, 8時間までの尿中濃度および尿中回収率を測定した。標準曲線は PBS 希釈により求めた。

3) 臨床的観察: T-1982 使用症例は15例で, その内訳は肺炎10例, 肺癌混合感染3例, 敗血症, 膀胱炎の各1例であった。性別は女性1例, 男性14例で年齢分布は37歳から80歳で平均62.5歳であった。使用量は全例1回 1.0 g, 1日2回の点滴静注としたが, 1例のみ4日間1回 2.0 g, 1日2回の投与を行なった。使用期間は4~15日間であった。

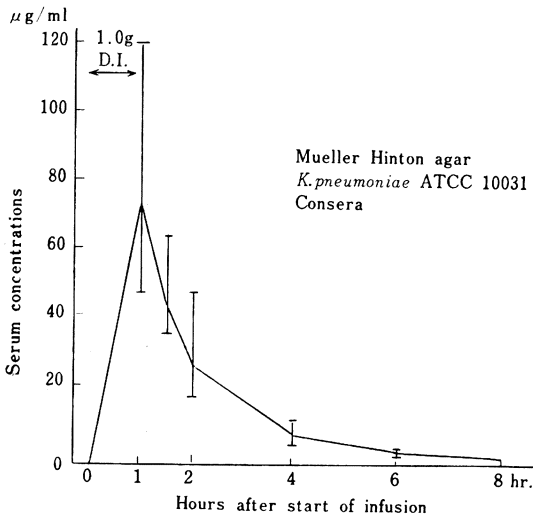
効果判定は, 発熱, 咳嗽, 喀痰, 胸部う音などの臨床症状および胸部レ線所見, 赤沈値, 白血球数など検査所見の改善の程度ならびに起炎菌の消失の有無により, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階とした。さらに本剤使用前後の末梢血液像, 肝・腎機能の変化についても検

Table 1. Distribution of susceptibility of clinical isolates to T-1982 and related antibiotics (10⁸ cells/ml)

Organisms	Drugs	No. of strains tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																
			≤ 0.05	0.1	0.18	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200				
<i>S. aureus</i>	T-1982	45																	
	CIT															44	1		
	LMOX CMZ							27	18				43 36			9			
<i>E. coli</i>	T-1982	50	3	26	15	3	2	1											
	CIT		8	23	14	2	2	1											
	LMOX CMZ		12	27	9	13	29	5	1				1						
<i>K. pneumoniae</i>	T-1982	49	2	13	26	7	1												
	CIT		16	16	15	2	1									1			
	LMOX CMZ		7	27	12	5	30	10	1				1						
<i>P. mirabilis</i>	T-1982	48	2	26	19	23	24	1											
	CIT			9	34	1	5												
	LMOX CMZ						6	22	18	1			1						
indole positive <i>Proteus</i>	T-1982	23		8	5	1	12	8											
	CIT			8	11	3	4	1											
	LMOX CMZ						1	9	4	8	1								
<i>S. marcescens</i>	T-1982	50		12	25	9	2	2											
	CIT			1	7	21	8	5											
	LMOX CMZ				17	25	5	3					2						
<i>P. aeruginosa</i>	T-1982	48																	
	CIT																		
	LMOX CMZ								2				5			18	12	9	2
<i>P. cepacia</i>	T-1982	31																	
	CIT																		
	LMOX CMZ											2	9			13 19	3	4	1
<i>Acinetobacter</i>	T-1982	44																	
	CIT																		
	LMOX CMZ												4			3	10	21	9

S. aureus 209P JC-1 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* NIHJ JC-2 0.18 $\mu\text{g/ml}$
S. aureus Terajima 0.18 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* ATCC 27736 0.1 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 1 Serum levels of T-1982



Case	Sex	Age	B.W.	Serum concentration (µg/ml)						
				1 hr.	1½ hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	8 hr.	
T.T.	M	64	60	63.0	34.5	24.0	11.5	2.6	1.6	
B.S.	M	45	64	120.0	63.0	46.5	12.0	4.5	1.4	
M.A.	M	61	46	46.5	34.5	16.0	5.5	3.1	1.6	
Mean		56.7	56.7	76.5	44.0	28.8	9.7	3.4	1.5	

討した。

II. 成績

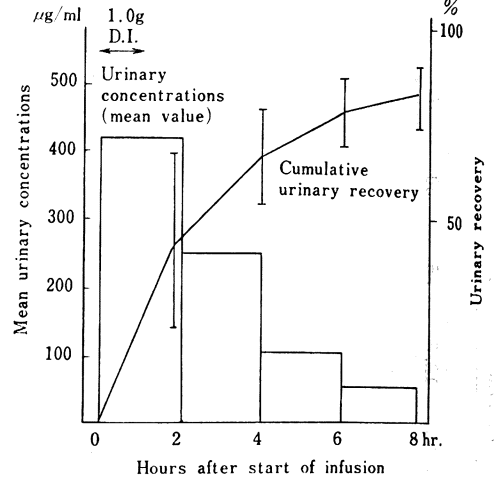
1) 抗菌力: Table 1 の下段に示すごとく, *S. aureus* 209P JC-1 株および Terajima 株, *E. coli* NIHJ JC-2 株, *K. pneumoniae* ATCC 27736 株に対する T-1982 の MIC はそれぞれ, 0.78, 0.18, 0.18, 0.1 µg/ml であった。臨床分離の *S. aureus* 45 株, *E. coli* 50 株, *K. pneumoniae* 49 株, *Proteus mirabilis* 48 株, indole positive *Proteus* 23 株, *S. marcescens* 50 株, *P. aeruginosa* 48 株, *P. cepacia* 31 株および *Acinetobacter* 44 株に対する感受性分布は Table 1 に示した。なお, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* は全株気道病巣由来のものである。

S. aureus における本剤の抗菌力は, 12.5 µg/ml にピークを認め, CTT, LMOX には 1 段階, CMZ には 4 段階程度劣る成績であった。

E. coli 50 株については, 0.18 µg/ml 以下で 44 株 88% が, 1.56 µg/ml では全株が発育を阻止されており, CTT, LMOX とほぼ同等, CMZ には数段階優る成績であった。

K. pneumoniae に対しても本剤は優れた抗菌力を示

Fig. 2 Urinary excretion of T-1982



し, 0.39 µg/ml 以下で 48 株 98% が発育阻止されており, やはり CTT, LMOX と同等の成績であった。

しかし, *Proteus mirabilis*, indole positive *Proteus* 属 に対しては, 1.56 µg/ml 以下で前者が 100%, 後者も 91% の株が発育を阻止され CMZ より優れた抗菌力を示したが, CTT, LMOX よりは 1~2 段階劣っていた。

S. marcescens 50 株に対しては, T-1982 の抗菌力が最も優れ, 1.56 µg/ml 以下で全株が発育を阻止され, ピークは 0.18 µg/ml に認められた。

P. aeruginosa に対する抗菌活性は低く, 48 株中 40 株が 200 µg/ml 以上の耐性を示した。*P. cepacia*, *Acinetobacter* に対してもおのおのピークは, 25 µg/ml, 50 µg/ml であり, 他剤に比較して著差はみられなかった。

2) 血清中濃度ならびに尿中排泄: T-1982 1.0g を 1 時間かけて点滴静注後の血清中濃度は Fig. 1 に示すとおり, ピーク値はいずれも点滴終了時に認められており, 46.5~120 µg/ml (平均 76.5 µg/ml) であった。その後比較的急速に低下して, 2 時間値 (点滴終了後 1 時間) では 16~46.5 µg/ml (平均 28.8 µg/ml), 4 時間値は 5.5~12.0 µg/ml (平均 9.7 µg/ml) 8 時間値は 1.4~1.6 µg/ml (平均 1.5 µg/ml) であった。

同時に測定した尿中濃度ならびに尿中排泄率は Fig. 2 に示すとおりで, 8 時間までの累積回収率は 72.5~87.0% (平均 81.4%) であった。

3) 臨床的観察: 本剤使用症例の臨床効果は Table 2 に示した。肺炎の 10 例は, 1 例を除いて 9 例が, 肺膿, びまん性汎細気管支炎, あるいは糖尿病などの基礎疾患を有するもので原因菌不明の症例も 4 例含まれていたが, 臨床成績は有効 5, やや有効 2, 無効 3 の結果であ

Table 2 Clinical effect of T-1982

Case	Age Sex	Diagnosis	Causative organisms	Daily (dose)	Duration (days)	Evaluation		Side effects
						Bacteriological	Clinical	
1. T. O.	46 M	Pneumonia	<i>K. pneumoniae</i>	1.0 g × 2	15	Eradicated	Good	—
2. S. N.	80 M	Pneumonia Lung cancer	<i>S. aureus</i> <i>E. cloacae</i>	1.0 g × 2	15	Eradicated	Fair	—
3. S. S.	73 M	Pneumonia Lung cancer	Unknown	1.0 g × 2	15	Unknown	Good	—
4. K. W.	66 M	Pneumonia Lung cancer	Unknown	1.0 g × 2	13	Unknown	Good	—
5. K. K.	49 M	Pneumonia Polyneuritis	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	1.0 g × 2	4	→ <i>P. maltophilia</i>	Poor	—
6. S. N.	73 M	Pneumonia DM	Unknown	1.0 g × 2	6	Unknown	Good	—
7. M. S.	56 F	Pneumonia P. aspergillosis	Unknown	1.0 g × 2	10	Unknown	Fair	—
8. T. K.	65 M	Pneumonia D. P. B.	<i>K. pneumoniae</i>	1.0 g × 2	15	Eradicated	Good	—
9. T. T.	64 M	Pneumonia Lung cancer	<i>A. calcoaceticus</i>	1.0 g × 2	14	Eradicated	Poor	GOT, GPT ↑
10. T. T.	64 M	Sepsis, Pneumonia Lung cancer	<i>V. alcalescens</i>	2.0 g × 2 1.0 g × 2	4 11	Eradicated	Good	—
11. S. N.	37 M	Pleuropneumonia	<i>K. pneumoniae</i>	1.0 g × 2	4	Eradicated	Poor	—
12. T. O.	76 M	Mixed infection of lung cancer	<i>S. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	1.0 g × 2	10	Eradicated	Good	—
13. N. T.	62 M	Mixed infection of lung cancer	<i>H. influenzae</i>	1.0 g × 2	5	Unevaluated		—
14. M. A.	61 M	Mixed infection of lung cancer	<i>K. pneumoniae</i>	1.0 g × 2	7	Persisted	Poor	—
15. K. W.	66 M	Chronic cystitis Lung cancer	<i>P. aeruginosa</i>	1.0 g × 2	7	Eradicated	Fair	—

Fig. 3 Case 8 T. K. 65y. old, Male, Pneumonia, Diffuse panbronchiolitis

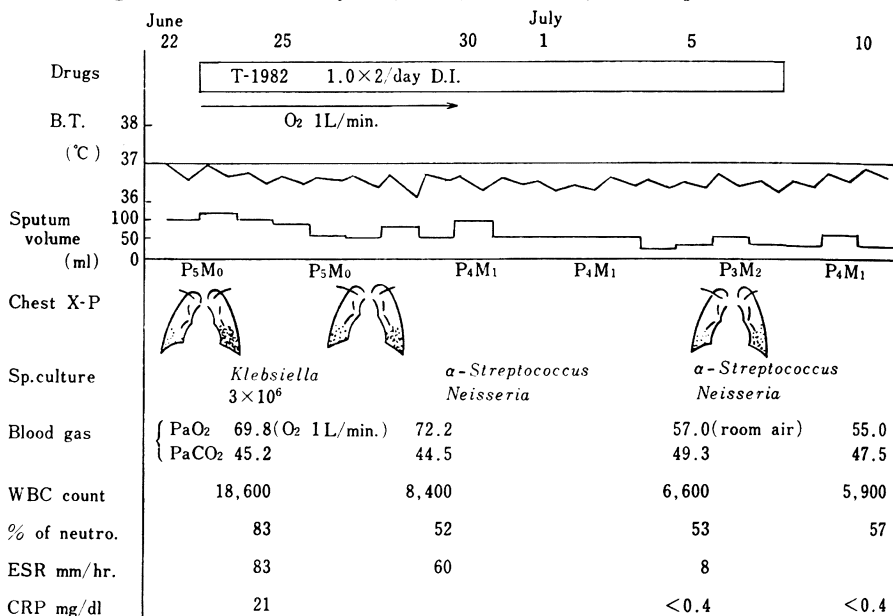


Table 3 Laboratory findings of patients treated with T-1982

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
		T. O.	S. N.	S. S.	K. W.	K. K.	S. N.	M. S.	T. K.	T. T.	T. T.	S. N.	T. O.	N. T.	M. A.	K. W.
Ht (%)	B	41.4	33.1	27.5	24.4	29.3	26.5	34.9	37.2	29.4	28.1	36.9	30.8	37.2	32.4	26.2
	A	39.2	29.6	26.5	27.7	29.0	26.5	34.0	33.2	30.5	27.4	35.7	28.9	38.5	30.0	26.8
Hb (g/dl)	B	14.3	11.3	9.4	7.9	10.0	8.6	11.6	11.7	10.4	9.8	12.9	10.4	12.7	10.9	8.7
	A	13.5	10.3	9.1	9.1	9.3	8.8	11.3	10.7	10.2	9.6	12.4	9.7	13.5	10.0	9.1
RBC (10 ⁶ /mm ³)	B	475	360	297	272	333	267	343	463	305	281	373	315	385	341	306
	A	460	329	290	314	326	270	345	428	307	266	375	293	405	311	307
WBC (/mm ³)	B	5,400	9,600	4,100	9,900	8,900	7,300	18,600	18,600	9,100	5,600	14,500	4,600	6,100	2,800	5,400
	A	5,600	4,300	5,800	9,000	15,700	4,700	15,200	6,000	10,600	4,600	14,400	3,000	6,700	3,000	4,900
S-GPT (I. U.)	B	40	30	29	17	175	26	10	8	19	23	59	6	17	28	10
	A	13	26	21	26	276	24	11	13	36	16	99	7	24	46	6
S-GOT (I. U.)	B	22	38	44	18	140	21	6	10	15	35	44	10	17	37	9
	A	10	48	26	26	117	16	9	13	30	31	98	11	28	33	9
Al-Pase (I. U.)	B	53	76	118	261	153	73	55	89	49	46	225	103	37	48	151
	A	46	66	109	300	152	59	47	67	46	48	291	124	57	56	103
BUN (mg/dl)	B	16	23	8	12	22	17	11	14	15	10	11	14	22	21	22
	A	13	14	9	12	32	14	11	16	11	9	11	13	22	16	15
Crea-tinine (mg/dl)	B	1.0	1.0	0.7	0.6	0.5	0.8	0.5	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8	0.6	0.8	1.0
	A	0.7	1.0	0.7	0.7	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.9	0.9	0.8	0.5	0.7	0.9

B : Before, A : After

Table 4 Overall clinical efficacy of T-1982

Diagnosis	No. of cases	Clinical evaluation			Efficacy rate
		Good	Fair	Poor	
Pneumonia	10	5	2	3	50%
Mixed infection of lung cancer	2	1		1	50%
Chronic cystitis	1		1		0%
Sepsis	1	1			100%
Total	14	7	3	4	50%

った。

症例 3, 4 はいずれも肺癌の経過中に肺炎を合併したものであり、ともに起炎菌は確定されなかったがレ線上明らかな改善が得られ、白血球増多、赤沈亢進あるいは CRP 値などの検査成績の改善も認められ臨床的には有効であった。びまん性汎細気管支炎に *K. pneumoniae* による肺炎を併発した症例 8 では、入院時、強い呼吸困難と咳嗽、多量の膿性痰を認め、喀痰からは *K. pneumoniae* が定量培養で 3×10^6 個分離された。レ線上左下葉に肺炎陰影を認め、白血球数 18,600, CRP 21 mg/dl, 赤沈も 1 時間値 83 mm と著明な亢進を示していた。T-1982 を 1 回 1.0 g 1 日 2 回点滴で開始したところ、投与 6 日目より臨床症状の軽減を認め、検査成績も以後すみやかに正常化し菌の陰性化も得られて有効であった (Fig. 3)。

本剤が無効であった症例 9 の肺炎と症例 10 の敗血症は同一症例である。肺炎に対して本剤 1 回 1.0 g 1 日 2 回の点滴投与で、5 日目より、菌陰性化、CRP 値の改善傾向などもみられ (23.4 → 4.9 mg/ml) 臨床的にも解熱傾向、咳嗽・胸部音の軽減なども認められ有効かと考えられたが、12 日目以降再び発熱を来し、検査成績上も増悪を認め無効と判定した。その後 SBPC などの投与により解熱し検査成績も改善を認め良好な経過をとっていたが、SBPC 投与開始後 1 週目頃より、38~39°C 台の発熱を来すようになり、血液培養・喀痰培養からは *Veillonella alcalescens* が分離された。これに対し再度 T-1982 を 1 回 2.0 g 1 日 2 回の点滴で 2 日間用いたところすみやかに解熱し、血液中の菌も陰性化した。以後 1 日 2.0 g に減量して 11 日間使用したが経過は良好であった。

その他肺癌混合感染の 3 例では、放射線肺臓炎による臨床症状の悪化が主体と考えられ効果判定から除外した症例 13 を除き、1 例で有効、他は無効であり、同じく肺癌の末期状態で *P. aeruginosa* による膀胱炎を併発した

Table 5 Bacteriological evaluation of T-1982

Organisms	No. of strains	Eradicated	Persisted	Changed	Eradication rate
<i>K. pneumoniae</i>	5	3	1	1	60%
<i>E. cloacae</i>	3	2		1	67%
<i>S. aureus</i>	1	1			100%
<i>S. pneumoniae</i>	1	1			100%
Others	3	3			100%
Total	13	10	1	2	77%

症例 15 では、菌は陰性化した症状の改善が軽度でありやや有効とした。

全例で本剤による副作用と考えられる症状を呈したものはなかったが、使用前後における臨床検査成績では、Table 3 に示すごとく一部に、Transaminase あるいは Al-P が高値を示すものが認められた。しかし症例 9 を除いては、いずれも本剤投与前より異常値を示していたものであり、特に本剤によるものとは考えていない。

症例 9 における GOT, GPT の上昇はその後すみやかに正常化し、さらに約 2 週後に本剤を再投与している (症例 10) が、この場合には特に GOT, GPT の上昇はみられていない。

III. 考 案

Cephem 系抗生剤は現在臨床的に最も繁用されているものであり、近年開発中の新しい Cephem 剤は、主としてグラム陰性桿菌群に対してより優れた抗菌活性を有するとともに、各種細菌の産生する β -lactamase に対して比較的安定性も高く、従来このグループの薬剤の弱点とされた *Enterobacter*, indole positive *Proteus*, *S. marcescens* あるいは *P. aeruginosa* までその抗菌スペクトラムを拡げつつある。今回検討した T-1982 も新しく開発された注射用 Cepharmycin 系抗生剤であるが、上記抗菌活性に加え、高い血中濃度の得られることがその特徴とされている。

われわれも各種臨床分離株に対する T-1982 の抗菌力を測定し、CTT, LMOX, CMZ のそれと比較した結果、*S. aureus* を除いてグラム陰性桿菌群に対しては CMZ に比し際立って優れた抗菌力を示し、*E. coli*, *K. pneumoniae* では CTT, LMOX とほぼ同等、*Proteus* 属についてはこれらにやや劣る結果であった。しかし *S. marcescens* については本剤が最も優れ、0.39 μ g/ml 以下で 92%, 1.56 μ g/ml 以下では 100% の株が発育を阻止されていた。*P. aeruginosa*, *P. cepacia* に対してはやはり抗菌力は弱く、前者では 48 株中 40 株 83% が 200 μ g/ml 以上の耐性であった。

本剤1.0gを1時間かけて点滴静注後の最高血中濃度は平均76.5 μ g/mlであり、以後比較的急速に低下して6時間後は3.4 μ g/ml、8時間後では1.5 μ g/mlであった。これらは他剤に比しても良好な成績であり、本剤の優れた抗菌力を合わせ考えた場合、臨床的にも十分な効果が期待し得るものと考えられた。

本剤の臨床効果については、効果を判定し得た14例中、有効7.やや有効3、無効4であり、有効率50%とやや期待に反する成績であった (Table 4)。これは14例中12例が肺癌などかなり重篤な基礎疾患を有していたこと、また感染症そのものの重症度も高く特に他剤無効例や起炎菌不明の症例の多かったことなどもその原因と考えられる。T-1982投与前に分離された菌の経過はTable 5に示したが、全体の除菌率は77%と良好で、*K. pneumoniae*の1株が存続、*K. pneumoniae*と*E. cloacae*の分離された1例で投与後、*P. maltophilia*への菌交代が認められた。

臨床的な副作用を示したものはなく、検査値の異常も

明らかに本剤によると考えられたものは1例のみで程度も軽く、投与終了後すみやかに正常化した。全国集計成績¹⁾でも副作用発現頻度は1,216例中26例2.1%と低率であり安全性も高い薬剤であると考えられた。

以上の結果、本薬剤は臨床的にも有用と考えられたが、特に近年増加傾向にある*S. marcescens*あるいは*Enterobacter*感染症などに対してもその有用性は期待されるものと考えられる。

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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 23(8)：1~2, 1975
- 3) 副島林造、田野吉彦、二木芳人、松島敏春、加藤収、矢木 晋：6059-Sに関する研究。Chemotherapy 28(S-7)：515~522, 1980
- 4) 副島林造、直江弘昭、松島敏春、田野吉彦、溝口大輔、二木芳人：CS-1170に関する研究。Chemotherapy 26(S-5)：321~327, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1982

YOSHIHITO NIKI, CHIKARA NAKAHAMA, MICHIFUMI ADACHI,
MASAYOSHI KAWANISHI, NIRO OKIMOTO, TOSHIHARU MATSUSHIMA
and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine,
Kawasaki Medical School

Fundamental and clinical studies of T-1982, a new injectable cephamycin, were carried out, and the following results were obtained.

1) Sensitivities of clinically isolated strains to T-1982 were tested by the agar plate dilution method and compared with those of cefmetazole (CMZ), cefotetan (CTT) and latamoxef (LMOX).

The MICs of T-1982 against *S. aureus* were inferior to those of CMZ, CTT and LMOX. Antibacterial activity of T-1982 against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *Proteus* sp. were superior to those of CMZ but similar or a little inferior to those of CTT and LMOX. The MICs of T-1982 against *Serratia marcescens* were superior to those of other drugs. 12.5 μ g/ml or higher concentrations were necessary to inhibit the growth of *P. cepacia* or *Acinetobacter* and 83% of strains of *P. aeruginosa* were resistant to T-1982.

2) Maximum serum levels of T-1982 after 1.0 g drip infusion (1 hour) were 76.5 μ g/ml.

3) T-1982 was administered to 13 cases with respiratory tract infection, 1 case with sepsis and 1 case with urinary tract infection. Responses were good in 7, fair in 3, poor in 4 and unevaluated in 1 case. As a side effect of T-1982, abnormality of transaminase was observed in only 1 case.