

呼吸器感染症における T-1982 の使用経験

樋口和行・大串 修・二宮 清・宮崎信義

原田泰子・重松信昭

九州大学医学部附属胸部疾患研究施設

新しく開発された Cephamycin 系抗生剤 T-1982 により、呼吸器感染症 14 例を治療し、次のような結果を得た。成績は著効 4 例、有効 7 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、有効率は 78.6% であった。やや有効、無効例 3 例のうち、2 例は肺化膿症、1 例は肺炎であり、気道感染症に対しては 6 例全例に有効以上の成績が得られた。副作用は特に認められなかったが、検査値異常として、6 例に軽度のトランスアミナーゼの上昇が認められた。このうち 4 例は投与前から肝機能異常が認められていたもの、または長期投与例である。したがって本剤との関係を疑われるものは 2 例であろう。これらの肝機能異常は、投与終了後速やかに正常に復した。以上の結果から、T-1982 は気道感染を主とした呼吸器感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

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 Cephamycin 系抗生剤であり、その特徴は各種細菌が産生する 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ことである。特に *Pseudomonas* を除くグラム陰性桿菌、中でも *Enterobacter*, *Serratia*, *Bacteroides*, *Proteus* 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¹⁾。

呼吸器感染症、特に肺炎の起炎菌は決定が非常に困難であるが²⁻⁴⁾、肺炎、肺化膿症など肺実質の炎症では *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* などの頻度が高く、また慢性気管支炎、気管支拡張症などの気道感染では、*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* の頻度が高いと言われている⁴⁻⁷⁾。さらに近年、重篤な基礎疾患を有する患者の長期生存例の増加や広域抗生物質の濫用などにより、従来あまり病原性をもたないと考えられていた弱毒グラム陰性桿菌による感染症の増加がみられ^{8,9)}、これらに有効な薬剤の開発が待たれている。この意味で、T-1982 は今後の呼吸器感染症に対して非常に有用な抗生物質として期待がもたれている。

今回、われわれは T-1982 の供与を受け呼吸器感染症に使用する機会を得たので報告する。

I. 対象および方法

昭和56年4月～昭和56年12月に九州大学呼吸器科に入院中の呼吸器感染症14例を対象として T-1982 を使用した。その内訳は肺炎5例、肺化膿症3例、慢性気管支炎3例、気管支拡張症3例であった。性別は男性8例、女性6例、年齢は17歳から75歳まで、平均年齢52.6歳であ

った。基礎疾患を有する症例は7例で、肝疾患2例(内1例糖尿病)、心不全、慢性気管支炎、気管支拡張症、中薬症候群、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症各1例であった。起炎菌を推定し得たのは8例で、*K. pneumoniae* 3例、*H. influenzae* 2例、*S. pneumoniae* 1例、*S. aureus* 1例、*Enterobacter cloacae* 1例であった。T-1982 の1日使用量は全例2gで、電解質溶液200mlに溶解し、朝夕2回にわけて約1時間をかけて点滴静注した。投与期間は6日から34日、総投与量は11gから68g(平均32.3g)であった。T-1982 はすべて単独投与であり、他の抗生物質の併用は行なわなかった。検査項目は血液所見(WBC, RBC, Hb, Ht, Platelet)、肝機能(GOT, GPT, Al-P, T-Bili.)、腎機能(BUN, Creat., 電解質)について、投与前および投与後に測定した。効果判定は起炎菌の消長と胸部レ線所見、発熱、喀痰の量および性状、末梢白血球数、血沈、CRPなどの自覚所見によって、著効、有効、やや有効、無効とした。

II. 成績

呼吸器感染症14例に使用した成績は、著効4例、有効7例、やや有効2例、無効1例で、有効以上をとると有効率78.6%であった(Table 1)。無効の1例はアレルギー性気管支肺アスペルギルス症に肺化膿症を合併したもので、起炎菌は *S. aureus* であった。T-1982 1日2gを6日間使用したが、熱型に変化なく胸写で増悪が認められ、細菌学的にも *S. aureus* が残存したため、無効と判定した。この症例は他剤(CEZ, GM)に変更後、改善がみられた。効果を疾患別にみると(Table 2)、気道感染症である慢性気管支炎と気管支拡張症では6例全例が有効以上を示し、本剤の気道感染症に対する有用性

Table 1 Cases treated with T-1982 (D.I.V. 1g × 2/day)

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Dosage of T-1982		Clinical effect	Side effect	
						Duration (days)	Total dose (g)			
1	Y. H.	44	M	Pneumonia	Alcoholic hepatitis		15	30	Excellent	(GOT, GPT)
2	K. S.	57	F	Pneumonia	Congestive heart failure		8	16	Fair	
3	S. T.	57	M	Pneumonia	Chr. bronchitis	<i>E. cloacae</i>	9	17	Good	(GOT, GPT)
4	O. M.	75	F	Pneumonia	Middle lobe syndrome	<i>K. pneumoniae</i>	19	38	Good	
5	I. Y.	54	M	Pneumonia	Bronchiectasis		15	30	Good	GPT
6	N. S.	70	M	Lung abscess	D. M. Chr. hepatitis	<i>K. pneumoniae</i>	11	22	Fair	(GOT, GPT)
7	M. S.	70	M	Lung abscess			34	68	Excellent	(GOT)
8	T. H.	17	M	Lung abscess	ABPA	<i>S. aureus</i>	6	11	Poor	
9	M. K.	64	M	Chr. bronchitis			8	16	Excellent	GPT
10	K. T.	48	F	Chr. bronchitis		<i>H. influenzae</i>	21	42	Good	
11	U. M.	49	F	Chr. bronchitis		<i>H. influenzae</i>	14	28	Good	
12	T. S.	35	F	Bronchiectasis		<i>K. pneumoniae</i>	18	36	Excellent	
13	S. T.	42	F	Bronchiectasis		<i>S. pneumoniae</i>	15	30	Good	
14	F. A.	54	M	Bronchiectasis			34	68	Good	

Table 2 Clinical response of T-1982 classified by diagnosis

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
1. Pneumonia	1	3	1	0	5
2. Lung abscess	1	0	1	1	3
3. Chronic bronchitis	1	2	0	0	3
4. Bronchiectasis	1	2	0	0	3
Total	4	7	2	1	14

Table 3 Bacteriological effect

	Disappeared	Uncleared	Unchanged	Colonized	Total
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1	0	0	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	0	0	0	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	0	0	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0	0	0	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	1	0	1
Total	6	1	1	0	8

がうかがえた。肺実質の感染である肺炎と肺化膿症では、8例のうち有効以上が5例、有効率62.5%であった。起炎菌別に効果をみてみると *K. pneumoniae* 3例のうち著効1例、有効1例、やや有効1例であり、や

や有効の1例は細菌学的に *K. pneumoniae* は除菌できたが、臨床的に効果がはっきりせず、やや有効と判定したものである。なお著効例は AMPC の、やや有効例は DOXY, CEX などに無効の症例であった。*H. influenzae*

Table 4 Liver and renal functions and electrolytes

Case		s-GOT U	s-GPT U	Al-P IU	T-Bili. mg/dl	BUN mg/dl	s-Creat. mg/dl	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L
1	B	27	41	86	0.6	11	0.7	142	4.6	104
	A	49	114	59	0.8	12	0.8	144	3.7	102
2	B	20	16	90	0.5	18	0.8	141	4.8	103
	A	23	22		0.4	19	0.9	141	5.1	104
3	B	47	77	96	0.5	14	0.8	132	4.8	76
	A	81	205	104	0.6	10	0.6	134	4.7	88
4	B	32	20	80	1.0	21	1.0	141	3.9	105
	A	28	23	86	0.7	18	0.9	144	4.6	109
5	B	31	39	76	1.2	15	0.8	142	4.3	104
	A	39	68	67	0.8	11	0.9	145	4.4	104
6	B	76	65	225	0.9	10	0.9	135	2.7	101
	A	99	94	252	1.0	7	0.7	139	3.9	100
7	B	40	35	108	0.6	12	0.9	139	5.2	96
	A	52	40	78	0.8	17	1.3	141	4.6	101
8	B	23	40	117	0.5	12	0.7	138	4.4	104
	A	32	43	101	0.4	12	0.8	138	4.9	98
9	B	16	37	63	0.2	10	0.8	142	4.2	107
	A	32	77	61	0.4	11	0.9	141	4.2	105
10	B	15	8	117	0.3	14	0.7	142	3.7	104
	A	18	12	111	0.4	10	0.7	140	4.5	103
11	B	11	14	82	0.3	11	0.6	146	4.5	108
	A	13	13	73	0.4	9	0.6	141	4.4	100
12	B	14	8	73	0.8	11	0.5	137	3.8	104
	A	18	15	67	1.1	10	0.5	140	3.9	104
13	B	16	12	78	0.3	8	0.9	141	4.0	106
	A	33	21	70	0.6	10	0.8	143	4.2	103
14	B	23	25	93	0.6	20	0.9	143	4.4	102
	A	21	19	100	0.7	14	0.8	142	3.8	101

は2例とも有効, *S. pneumoniae*, *E. cloacae* は1例ずつ有効, *S. aureus* は1例無効であった。なお *E. cloacae* の症例は DOXY, CMZ 無効例であった。

細菌学的効果は, 検出した5菌種8株中 *S. aureus* は存続, *K. pneumoniae* は2株中1株は減少, 1株が消失し, 他の菌種4株はすべて消失した (Table 3)。

副作用としては薬疹, 末梢血好酸球增多などのアレルギー症状は, 全症例認められなかった。投与前後の肝機能では (Table 4), 6例に GOT, GPT の軽度の上昇が認められた。このうち2例はアルコール性肝障害 (Case

5) および慢性肝炎 (Case 6) により投与前から異常が認められていたものであり, 他の1例 (Case 7) は肺化膿症で34日間という長期間投与で終了10日後に異常が出現したものである。もう1例 (Case 3) は本剤投与前に長期間他剤を投与されていた症例である。よって純粋に通常の投与方法で本剤を使用して軽度の肝障害が認められたのは2例 (Case 5, 9) のみと考えられる。これらの肝機能異常は本剤投与中止後, 特に治療せず速やかに改善が認められている。また腎機能および血液所見 (Table 5) については, 全症例において投与前後に異常は認め

Table 5 Haematology

Case		RBC ×10 ⁴ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	Pl ×10 ⁴ /mm ³	WBC /mm ³	Eo. %	CRP	ESR mm
1	B	531	17.4	50.3	24.1	6,900	1	3+	4
	A	515	16.9	50.5	19.5	4,700	2	—	3
2	B	392	11.8	34.7	29.0	8,400	1	2+	31
	A	376	12.0	35.3	21.9	5,700	0	±	14
3	B	368	12.0	37.1	23.3	12,900	1	1+	18
	A	369	12.1	36.7	29.1	6,900	2	1+	17
4	B	383	11.7	37.7	9.1	6,700	5	—	18
	A	320	10.8	31.8	4.8	6,100	1	—	49
5	B	441	15.8	45.4	24.4	7,900	1	—	9
	A	424	14.8	43.2	21.6	6,200	2	—	21
6	B	369	12.6	39.1	15.3	14,600	0	3+	17
	A	346	12.0	37.2	14.9	12,200	1	1+	19
7	B	409	13.1	40.9	46.8	8,900	4	4+	49
	A	412	13.7	39.5	19.4	6,200	6	—	13
8	B	452	13.6	41.3	35.6	7,300	12	5+	30
	A	535	15.1	45.9	32.6	7,300	6	3+	49
9	B	450	13.4	41.2	31.5	8,800	2	2+	17
	A	435	13.4	39.8	19.6	7,700	4	—	3
10	B	491	11.5	35.4	35.0	4,700	1	1+	6
	A	488	11.5	36.2	31.7	5,600	1	—	4
11	B	424	12.8	38.3	40.3	8,400	2	2+	14
	A	430	12.8	39.5	40.3	4,600	3	—	17
12	B	326	10.4	31.2	24.3	4,600	6	—	13
	A	321	10.9	30.8	21.8	4,100	6	—	12
13	B	416	11.5	37.0	24.0	8,000	2	2+	29
	A	409	11.8	37.0	22.0	4,800	2	—	8
14	B	463	14.7	43.0	24.0	5,900	9	—	5
	A	450	14.1	40.0	24.0	5,600	8	—	8

られなかった。

III. 考 察

1973年より1979年にかけて九州大学呼吸器科に入院治療した呼吸器感染症149例のうち、その起炎菌が同定されたものは約46%であり、その中では *H. influenzae*, *S. pneumoniae* が大部分を占め、*K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* が少数認められている。このことから、呼吸器感染症の治療の場合、*S. pneumoniae*, *S. aureus* を主とするグラム陽性球菌、*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* を主とするグラム陰性桿菌を念

頭において治療すれば大過ないということになる^{4,5)}。

しかし、近年呼吸器感染症における起炎菌の変遷、すなわちグラム陽性球菌の減少、グラム陰性桿菌の増加が諸家により報告されている^{8,9)}。この要因として次のようなことが考えられる。(1)重篤な基礎疾患をもつ患者の長期生存例の増加、(2)高齢人口の増加による患者の高齢化、(3)最近の広域抗生剤の開発とその繁用¹⁰⁾。このようないわゆる opportunistic infection または菌交代症として問題となってくる菌には、従来病原菌としてあまり問題とならなかった *Serratia*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseu-*

domonasなどが含まれてくる。T-1982は従来のグラム陽性球菌に十分な抗菌性を保ちながら、さらに *Pseudomonas* を除くグラム陰性桿菌に抗菌力を増し、*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* はもちろん、*S. marcescens* や *E. cloacae* などにも抗菌スペクトラムを拡げた薬剤であり、上記呼吸器感染症の起炎菌のうち、*Pseudomonas* を除く大部分の菌に対して強い抗菌性を示す²⁾。よって呼吸器感染症の治療に本剤は first choice の薬剤として有用なものと考えられる。

今回の検討では、副作用として肝機能異常が比較的高率に認められたが、大部分は本剤投与前から肝機能異常が存在していたもの、または長期投与例であり、本剤に基づくとと思われる異常は2例であった。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における集計¹⁾でも肝機能異常は3.4%であり、従来の Cephem 系抗生物質とはほぼ同様の頻度である。他に重篤な副作用も認められておらず、本剤は非常に使いやすい抗生物質であるといえよう。

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) BRUMFITT, W.: An evaluation of sputum examination in chronic bronchitis. *Lancet* 1957-2(7009)

- : 1306~1308, Dec. 28, 1957
- 3) LEE, A. W. & M. C. NAUGHT: Bacteriology of lower respiratory tract secretions, sputum and upper respiratory tract secretions in "normal" and chronic bronchitis. *Lancet* 1959-2 (7112): 1112~1115, Dec. 19, 1959
- 4) 石橋凡雄: 呼吸器感染症とその治療。福岡県保険医ニュース No. 334: 1~4, May, 1978
- 5) 大串 修, 加治木章, 高本正祇, 石橋凡雄: 呼吸器感染症における Cefmenoxime (SCE-1365) の使用経験。 *Chemotherapy* 29: 541~548, 1981
- 6) MAY J. R.: The chemotherapy of chronic bronchitis and allied disorders. The English University Press p. 42, 1972
- 7) FEKETY, F. R.; J. CALDWELL, D. GUMP, J. E. JOHNSON, W. MAXSON, J. MULHOLLAND & R. THORBURN: Bacteria, viruses and mycoplasmas in acute pneumonia in adult. *Am. Rev. Respir. Dis.* 104(4): 499~507, 1971
- 8) 塩田憲三: 起炎菌から見た最近の肺炎。臨床と研究 54(12): 12~16, 1977
- 9) 今野 淳, 大泉耕太郎: グラム陰性桿菌肺炎。最新医学 36(11): 2099~2104, 1981
- 10) JILLOTSON, T. R. & M. FINLAND: Bacterial colonization and clinical superinfection of the respiratory tract complicating antibiotic treatment of pneumonia. *J. Infect. Dis.* 119(6): 597~624, 1969

EXPERIENCE WITH T-1982 IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

KAZUYUKI HIGUCHI, OSAMU OOGUSHI, KIYOSHI NINOMIYA
NOBUYOSHI MIYAZAKI, YASUKO HARADA and NOBUAKI SHIGEMATSU

Research Institute for Diseases of the Chest,
Faculty of Medicine, Kyushu University

A new cephamycin antibiotic, T-1982, was administered to 14 patients with respiratory tract infection. Among them, 5 patients were pneumonia, 3 were lung abscess, 3 were chronic bronchitis and 3 were bronchiectasis. T-1982 was infused intravenously twice daily at a dose of 1.0 g in 200ml of electrolyte solution for mean total dose of 32.3 g. Of the 14 patients, excellent therapeutic effect was observed in 4 (28.6%), good effect in 7 (50.0%), fair effect in 2 and poor effect in 1. No effect was observed in a patient of lung abscess caused by *Staphylococcus aureus*. No adverse reaction was observed. Slight elevation of serum transaminases occurred in 6 patients, but only 2 cases were assumed to be associated with T-1982. These findings subsided following discontinuation of the medicament, requiring no particular treatment.