

T-1982 に関する基礎的・臨床的研究

重野芳輝・渡辺講一・福田義昭・田中 光

伊藤直美・田代隆良・朝長昭光

藤田紀代・鈴山洋司・泉川欣一

齊藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第2内科学教室

餅田親子・菅原和行・林 愛・山口恵三

長崎大学医学部附属病院中央検査部

池辺 璋

長崎市民病院内科

後藤 純

五島中央病院内科

長沢正夫

北松中央病院内科

堤 恒雄

佐世保市立総合病院内科

新セファマイシン系抗生剤 T-1982 の基礎的、臨床的検討を行ない次の結果を得た。

1) 抗菌力：各種臨床分離細菌 10 菌種，240 株に対する本剤の MIC は，*S. aureus* に対しては CMZ, CPZ に比較して約 3 管劣る成績であったが，*E. coli*, *K. aerogenes*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *Proteus* 群に対しては最も優れた MIC を示し，*Enterobacter* 群に対しては CPZ につぐ抗菌力を示した。

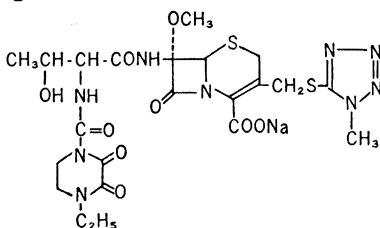
2) 血中および喀痰内移行濃度：慢性気道感染症 3 例における本剤 1 および 2g 投与後の最高血中濃度は，点滴終了時に 62.5, 100 $\mu\text{g/ml}$ (1g) および 168, 210 $\mu\text{g/ml}$ (2g) を示し，喀痰内移行濃度の最高値は 0.46, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (1g) および 10.5, 12.0 $\mu\text{g/ml}$ (2g) を示した。高速液体クロマトグラフィーによる測定を行なった例でもほぼ同様の結果が得られた。

3) 喀痰内移行と細菌の動態：慢性気管支炎例における細菌の消長を経時的に検討したが，*H. influenzae* は 2 日後には除菌されたが，*P. aeruginosa* は不変であった。

4) 呼吸器感染症に対する効果および副作用：肺炎 6，肺化膿症 3，膿胸 1，気管支拡張症 6，慢性気管支炎 2，その他 2 の計 20 例を対象とし，本剤の臨床効果と副作用について検討した。著効 6，有効 6，やや有効 4，無効 1，判定不能 3 で有効率は 70.6% であり，副作用としては 2 例に発疹，1 例に GOT, GPT の上昇，1 例に AI-Pase の上昇が認められた。

T-1982 は富山化学工業(株)と科研化学(株)で共同開発された新注射用セファマイシン系抗生物質であり，Fig. 1

Fig. 1 Chemical structure of T-1982



に示すごとく 3 位と 7 位にそれぞれテトラゾリルチオチル基と 2, 3 ジケートピペラジン環をもつスレオニン導体を側鎖として有する。従来のセファマイシン系抗生剤と同様広域スペクトラムを有し，特に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Proteus* では CEZ, CMZ, CPZ より優れた抗菌力を示し， β -lactamase に対しても強い抵抗性もち，特に実験的感染症における *in vivo* での効果が優れており，血中濃度も高く，主として尿中に排泄される従来の CEZ に比し腎毒性が少ないのが特徴とされている¹⁾。今回，私たちは本剤の各種臨床材料分離菌に

Fig. 2 Distribution of MICs of T-1982, CMZ and CPZ to 25 strains of clinical isolates, *Staphylococcus aureus*

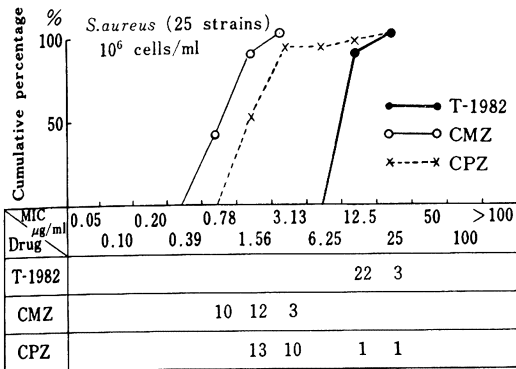


Fig. 4 Distribution of MICs of T-1982, CMZ and CPZ to 27 strains of clinical isolates, *C. freundii*

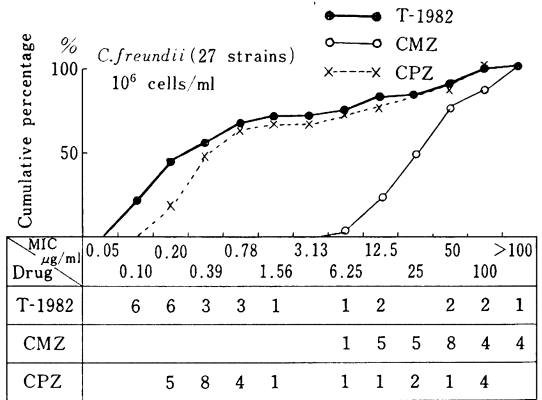


Fig. 3 Distribution of MICs of T-1982, CMZ and CPZ to 27 strains of clinical isolates, *E. coli*

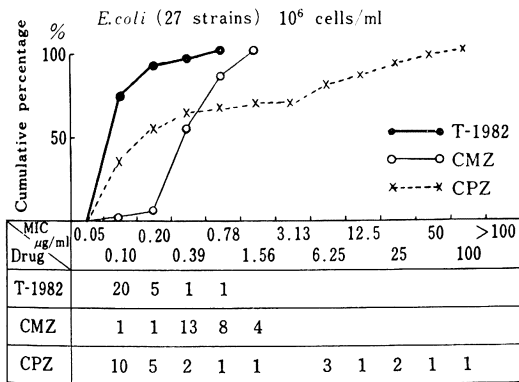
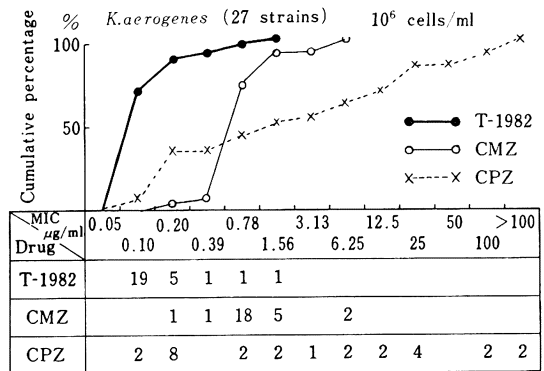


Fig. 5 Distribution of MICs of T-1982, CMZ and CPZ to 27 strains of clinical isolates, *K. aerogenes*



る抗菌力を Cefmetazole (CMZ), Cefoperazone (CPZ) と比較しながら検討し、3例の慢性気道感染症例に投与した後の血中濃度と喀痰中濃度および喀痰内細菌数の消長などの基礎的研究を行なった。また、呼吸器感染症20例に投与してその臨床効果について検討した。

I. 基礎的検討

1) 抗菌力

(1) 実験方法：長崎大学付属病院中央検査部において各種の臨床材料から最近分離された10菌種240株 (*Staphylococcus aureus* 25, *Escherichia coli* 27, *Citrobacter freundii* 27, *Klebsiella aerogenes* 27, *Enterobacter cloacae* 27, *Enterobacter aerogenes* 26, *Serratia marcescens* 27, *Proteus rettgeri* 7, *Proteus inconstans* 20, *Morganella morganii* 27) について、日本化学療法学会規定の方法²⁾で、T-1982, CMZ, CPZの3剤の最小発育阻止濃度

(MIC)を測定した。増菌培地は Trypticase soy broth (BBL), 測定用培地は Müller Hinton agar (Difco) を用いた。薬剤の培地含有濃度系列は 100 µg/ml から2倍希釈して12系列を作製し、接種菌量は 10⁶ cells/ml を使用して、多目的アパラーツ (武藤化学) にて接種し、37°C, 18~20時間培養後判定した。

(2) 実験成績：各種の臨床材料分離菌に対する本剤と CMZ および CPZ の MIC 測定成績を Fig. 2~11 に図示した。*S. aureus* に対する本剤の抗菌力は CMZ, CPZ に比較し約3~4管劣る成績であり、その MIC のピークは 12.5 µg/ml にあった。一方、グラム陰性桿菌群に対する本剤の抗菌力は、全般に CMZ, CPZ に比較して良好な結果であった。

E. coli に対しては 0.10 µg/ml に MIC のピークがあり、本剤 0.78 µg/ml 以下の濃度で全株発育が阻止さ

Fig. 6 Distribution of MICs of T-1982, CMZ and CPZ to 27 strains of clinical isolates, *E. cloacae*

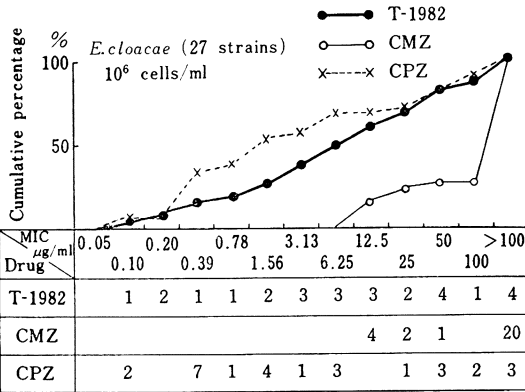


Fig. 8 Distribution of MICs of T-1982, CMZ and CPZ to 27 strains of clinical isolates, *S. marcescens*

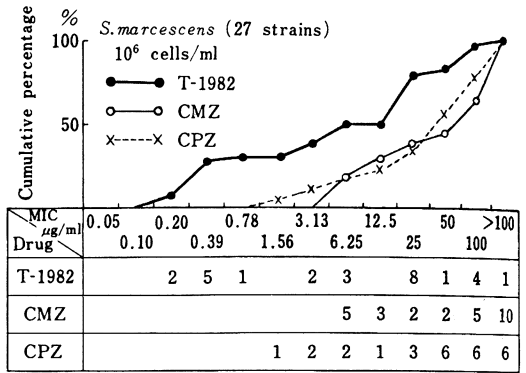


Fig. 7 Distribution of MICs of T-1982, CMZ and CPZ to 26 strains of clinical isolates, *E. aerogenes*

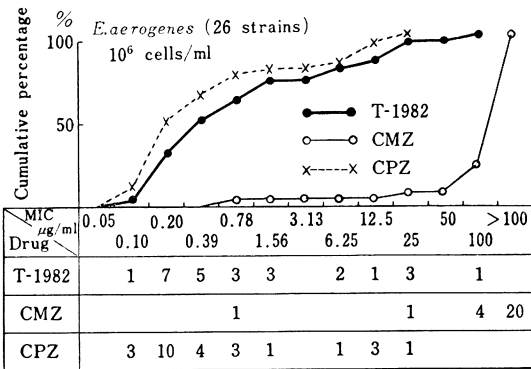
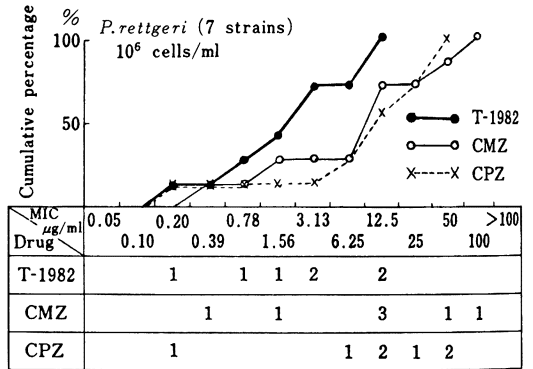


Fig. 9 Distribution of MICs of T-1982, CMZ and CPZ to 7 strains of clinical isolates, *P. rettgeri*



れ、明らかに CMZ, CPZ より良好であった。
C. freundii に対する抗菌力は本剤が最も優れていたが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も 1 株存在した。

K. aerogenes に対しては本剤が最も優れ、MIC のピークは 0.10 $\mu\text{g/ml}$ にあり、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で全株発育が阻止され、CPZ にみられた高度耐性株は認められなかった。

E. cloacae, *E. aerogenes* では菌株によって MIC 値が幅広く分布していたものの、本剤の抗菌力は CMZ に比較して明らかに良好で、CPZ とほぼ同等の成績であった。

S. marcescens に対する抗菌力は、CPZ, CMZ に比較し数管優れた成績であったが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も 1 株認められた。

P. rettgeri, *P. inconstans*, *M. morgani* に対しては著

明な差は認められなかったものの、本剤が最も優れた抗菌活性を示した。

2) 慢性気道感染症における血中および喀痰内移行濃度

(1) 実験方法：本剤を用いて治療を行なった腎機能に著変をみない粘性膿性～膿性痰を喀出する慢性気道感染症 3 例 (症例 2, 71 歳, 女性, 48 kg, 慢性気管支炎。症例 8, 71 歳, 男性, 47 kg, 気管支拡張症。症例 10, 66 歳, 女性, 41 kg, 気管支拡張症) を対象に、本剤 1~2 g を点滴静注し、計 4 回の移行濃度を測定した。300~500 ml 糖液に本剤を溶解して約 1 時間かけて点滴静注を行ない、点滴開始後 1, 2, 3, 5 および 7 時間目に採血し、また点滴開始より 1 時間ごとに喀出痰を全量滅菌シャーレに採取し、それぞれを試験に供した。測定方法は *K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とした薄層カ

Fig. 10 Distribution of MICs of T-1982, CMZ and CPZ to 20 strains of clinical isolates, *P. inconstans*

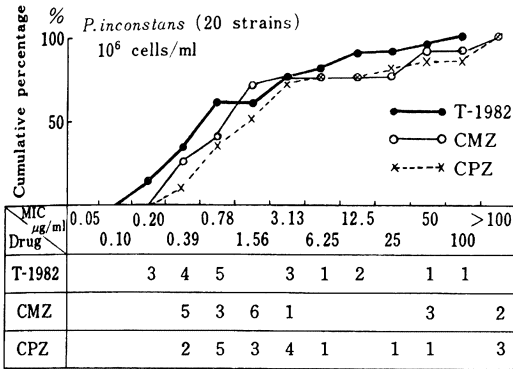


Fig. 11 Distribution of MICs of T-1982, CMZ and CPZ to 27 strains of clinical isolates, *M. morgani*

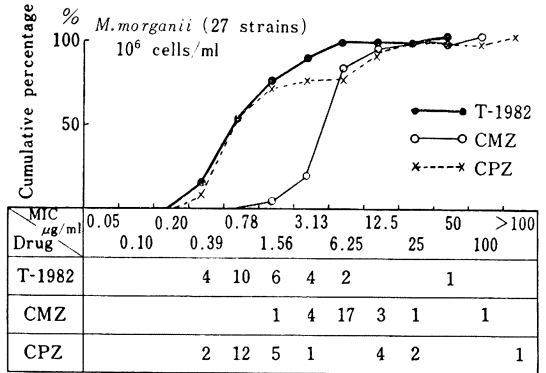


Fig. 12 Sputum and serum levels of T-1982 (after administration)

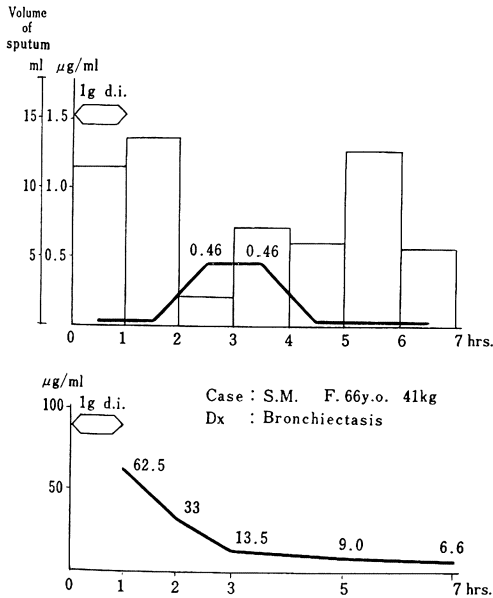
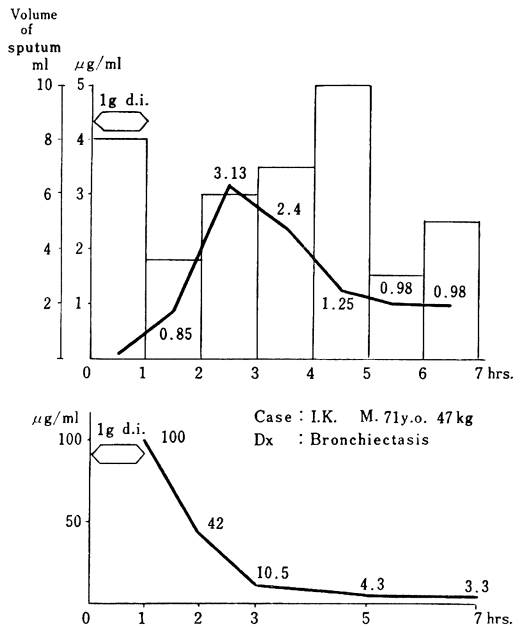


Fig. 13 Sputum and serum levels of T-1982 (after administration)



pp法によった。測定用培地は Müller Hinton agar (Difco) を用い、標準曲線は、血中濃度測定にはヒト血清を、喀痰中濃度測定には pH 7.0, 1/15 M リン酸緩衝液を用いて作製した。また症例 2 の第 2 回目の測定に際しては、同一の喀痰を用いて上記の方法の他に高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による測定も併せて行なった。HPLC による測定は、Liquid chromatograph (日立 633A) を用い、固定相には Lichrosorb RP-18 (Merck) を、移動相には $\text{CH}_3\text{CN} : 1\text{M } \text{CH}_3\text{COOH} : 1\text{M } \text{CH}_3\text{CO-OH-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 : \text{H}_2\text{O} = 120 : 14 : 27 : 839$ を用い、流速

は 1 ml/min. とし、カラム温度は室温にて検出波長 264 nm を用いた。

(2) 実験成績 : 成績を Fig. 12~15 に示した。本剤 1 g 投与群の 2 例では、血中濃度の最高値はいずれも点滴終了時であり、その値は 62.5, 100 $\mu\text{g/ml}$ (平均 81.3 $\mu\text{g/ml}$) であった (Fig. 12, 13)。また 2 g 投与の症例 2 例では、血中濃度の最高値は点滴終了時であり、168, 210 $\mu\text{g/ml}$ (平均 189 $\mu\text{g/ml}$) であった (Fig. 14, 15)。喀痰内移行濃度は、症例 10 では点滴開始後 2~3 および 3~4 時間目に最高値 0.46 $\mu\text{g/ml}$ を示した (Fig.

Fig. 14 Sputum and serum levels of T-1982 (after administration)

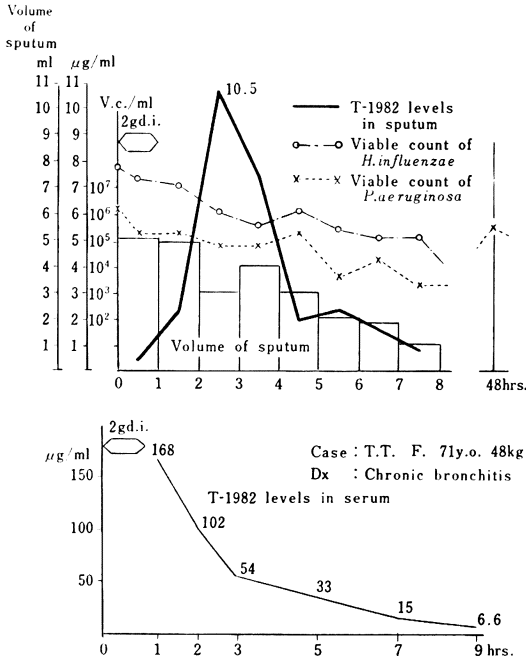


Fig. 15 Sputum and serum levels of T-1982 (after administration)

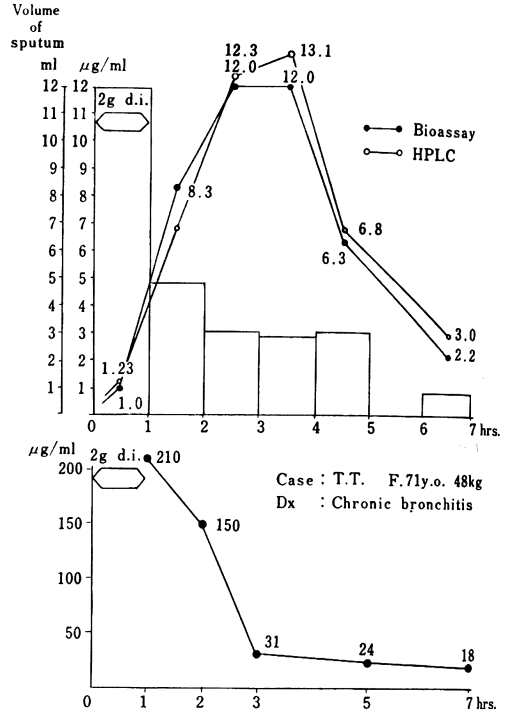


Table 1 Maximum sputum level of T-1982

Name	Body wt.	Diagnosis	Route	Dose mg/kg	Maximum level (µg/ml)	
					Sputum	Serum
S. M.	41 kg	Bronchiectasis	1g d. i./1 h.	24.4	0.46	62.5
I. K.	47 kg	Bronchiectasis	1g d. i./1 h.	21.3	3.13	100
T. T.	48 kg	Chronic bronchitis	2g d. i./1 h.	41.7	12.0	210
T. T.	48 kg	Chronic bronchitis	2g d. i./1 h.	41.7	10.5	168

12). 症例 8 では点滴開始後 2~3 時間目に最高値 3.13 µg/ml の濃度が認められた (Fig. 13)。症例 2 では、第 1 回目測定時 (Fig. 14) は点滴開始後 2~3 時間目に最高値 10.5 µg/ml、第 2 回目測定時 (Fig. 15) でも点滴開始後 2~3 および 3~4 時間目に最高値 12.0 µg/ml と高い喀痰内移行濃度を示した。また症例 2 の第 2 回目測定時の喀痰を用いての HPLC による測定成績では、Fig. 15 に示したごとくほぼ bioassay 法と同じ値を示した。

本剤の体重あたりの投与量と血中および喀痰内移行濃度最高値との関係を Table 1 に示した。喀痰内移行濃度においては症例によってかなり変動がみられたものの、全体としては投与量に比例して高い移行濃度を示し

た。

3) 喀痰内移行濃度と喀痰内細菌の動態

(1) 実験方法: 71歳女性、慢性気管支炎患者(症例2)に本剤 2g を投与した場合の喀痰内細菌 *H. influenzae* および *P. aeruginosa* の消長を検討した。経時的に得られた喀痰を用いてそれぞれの痰内生菌数を測定したが、菌数測定用培地としては、BTB 寒天培地 (栄研)、血液寒天およびチョココレート寒天培地を使用した。得られた喀痰を同量の生食水にてホモジナイズして均等化し、さらに生食水で10倍希釈段階を作製し、その 0.1ml を接種後1夜培養し翌日コロニー数を計測した。

(2) 実験成績: Fig. 14 に示したごとく *H. influenzae* は当初の 10⁷ cells/ml 台から経時的に減少し、点滴開始

後7~8時間目には 10^5 cells/ml台へと減少し、治療開始3日目(48時間後)の早朝喀出痰からは検出されなくなった。一方、*P. aeruginosa*は点滴開始当初 10^6 cells/ml台からやや減少傾向を示し、点滴開始後7~8時間目には 10^8 cells/ml台しか検出されなかったが、治療開始3日目(48時間後)の早朝喀出痰からも 10^5 cells/ml台が検出され、以後も菌数に著明な変化は認められなかった。

II. 臨床的検討

1) 対象症例ならびに投与方法、投与量および期間：長崎大学第2内科学教室および関連病院にて治療を行なっていたいずれも呼吸器感染症20例(肺炎6, 肺化膿症3, 膿胸1, 気管支拡張症6, 慢性気管支炎2, その他慢性肺炎2)で、年齢は26~76歳, 男性11, 女性9例であった。本剤0.5g~2g(主に1g)を300~500mlの5%糖液に溶解して、1日1~2回(主に2回)点滴静注した。投与期間は4~28日にわたり、総投与量は7~55gであった。なお1例には1g1日2回の筋注を行なった(症例7)。本剤投与中1例(症例1:ネフローゼ症候群にてステロイド継続使用中)を除き他の抗菌剤, 消炎剤の併用は行なわなかった。

2) 臨床効果判定基準：臨床効果の判定は、本剤投与前後の喀痰内細菌の消長および臨床検査成績, レ線像, さらに自, 他覚症状などを参考として、総合的に著効(卍), 有効(卅), やや有効(十)および無効(一)の4段階にて判定し、判定不能なものは(?)とした。

3) 臨床成績：Table 2に総合的臨床成績を中心として、症例ごとに投与量, 検査成績の一部, 副作用などを一括して示し、さらにTable 3には各疾患別による臨床成績をまとめて示した。総合的には著効6, 有効6, やや有効4, 無効1で、副作用にて投与を中止した肺化膿症の1例および慢性肺炎の2例(1例は副作用にて中止)の計3例は判定不能とした。全体の有効率は70.6%であった。疾患別に、肺炎, 肺化膿症, 膿胸の例はいずれも有効以上の成績で有効率は100%であったが、気管支拡張症では6例中2例33%, 慢性気管支炎では2例中1例50%の有効率であった。

次にTable 2のうちから良好な経過をとった2症例を呈示する。

症例13 石○ユ○エ 51歳 女

臨床診断：気管支拡張症の急性増悪, 慢性副鼻腔炎, 慢性扁桃腺炎

数年前より咳嗽, 喀痰(膿性), 発熱が出現し軽快~増悪をくりかえしていたが、昭和56年7月頃より咳嗽, 喀痰が増強し、歩行時の呼吸困難や発熱が持続するため精査

と治療の目的で当科へ入院した。胸部レ線像は両中下肺野に小斑点状ないし網状索状影の増加がみられ、喀痰細菌検査ではムコイド型の*K. ozaenae*が(卅)検出された。検査ではCRP 2(+), 白血球数8300, 好中球61%, 血沈(1時間値)75, ムコ蛋白124mg%と中等度の炎症所見がみられ、T-1982を1g1日2回点滴静注にて7日間投与した。

臨床経過はFig. 16に示したように、胸部レ線像は中等度の改善を認め、喀痰中の*K. ozaenae*は消失し、自覚症状および炎症所見の改善がみられ、著効と判定した。

副作用は特に認められなかった。

症例20 山○秀○ 53歳 男

臨床診断：膿胸, 慢性肝炎

昭和56年9月10日頃から急に左胸痛, 熱感が出現したが放置, 9月23日頃より膿性痰が出現し, 9月24日近医受診。外来にてAMPC 1.5g経口投与をうけていたが効果なく、胸部レ線にて胸水を認め膿胸の疑いにて10月5日入院した。検査ではCRP 5(+), 白血球数9100, 好中球72%, 血沈(1時間値)110, α_2 -グロブリン19.4%と著明な炎症所見がみられ、T-1982を1g1日2回点滴静注にて21日間使用した。喀痰からは有意な細菌は検出されなかったが、外来にて施行した胸腔穿刺により得られた胸水より後日嫌気性無芽胞グラム陽性球菌が検出された。

臨床経過はFig. 17に示したように、胸部レ線像は一部胸膜の肥厚を残すのみで著明に改善し、自覚症状および炎症所見の著明な改善がみられ著効と判定した。

副作用は特に認められなかった。

4) 副作用：本剤投与前後における自, 他覚的副作用の発現の有無を検討するとともに(Table 2), 血液生化学的検査, 肝機能検査および腎機能検査を実施し、その推移をFig. 18, 19に示した。症例4および12の2例に発疹がみられたが、いずれも投与中止後消失した。臨床検査値においては、症例1にAl-Paseの上昇, 症例5にGOT, GPTの軽度の上昇がみられたが、そのまま治療を続行し治療終了後に正常化した。その他Fig. 19に示したごとく、数例にGOT, GPTの軽度の上昇をみたものがあつたが、いずれも基礎疾患として慢性肝炎を有した症例で、本剤との関連はきわめて薄いと思われた。血液, 腎機能上の異常は認められなかった。なお、私たちの症例においてはantabuse様作用を呈した例は認められなかった。

III. 考 案

今回、新しく開発された注射用セファマイシン系抗生剤 T-1982 は従来のセファマイシン系抗生剤と同様広域

Table 2 Clinical effect of T-1982

No.	Name Age, Sex, B.W. (kg)	Clinical Diagnosis	Doses Route (days) Total	Bacteriology	WBC, CRP, ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
1	H. F. 36 M 71	Lung abscess (Nephrotic syndrome) Pulmonary cryptococcosis	2 g × 1 d. i. (20) 40 g	<i>S. aureus</i> (H) ↓ Normal flora	11,000 3 (+) ↓ 13,700 (-) 60	Remarkably improved	(H)	Al-P 130 ↓ 320 (151) (Steroid+)
2	T. T. 71 F 48	Chronic bronchitis	2 g × 1 d. i. (7) 14 g	<i>H. influenzae</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (H) ↓ <i>P. aeruginosa</i> , a few	4,600 (+) ↓ 6,100 (-) 37 ↓ 46	Not changed	(H)	(-)
3	H. I. 26 M 60	Bronchopneumonia	0.5 g × 2 d. i. (10) 10 g	Normal flora ↓ Normal flora	13,000 4 (+) ↓ 6,700 (-) 13 ↓ 4	Moderately improved	(H)	(-)
4	H. H. 52 F 42	Lung abscess	2 g × 1 d. i. (4) 8 g	Normal flora	11,600 6 (+) ↓ 17,700 6 (+) 143	—	?	(+) Eruption
5	H. S. 68 M 63	Lung abscess (Lung cancer)	1 g × 2 d. i. (11) 22 g	Normal flora ↓ Normal flora	12,600 6 (+) ↓ 11,400 2 (+) 130 ↓ 125	—	(H)	GOT GPT 22 12 ↓ 75 56 (15) (15)
6	M. O. 70 M 52	Pneumonia (Lung cancer)	1 g × 2 d. i. (14) 28 g	Normal flora ↓ Normal flora	9,300 5 (+) ↓ 6,900 (+) 126 ↓ 119	Moderately improved	(H)	(-)
7	I. N. 76 F 46	Pneumonia (DM, AI)	1 g × 2 i. m. (15) 30 g	<i>S. pneumoniae</i> (+) <i>H. influenzae</i> (H) ↓ Normal flora	10,100 6 (+) ↓ 4,700 (-) 6 (+) ↓ (-)	Remarkably improved	(H)	(-)
8	I. K. 71 M 47	Bronchiectasis	1 g × 2 d. i. (7) 14 g	<i>H. influenzae</i> (H) ↓ Normal flora	5,500 (-) ↓ 7,000 (-) 9 ↓ 5	Not changed	(H)	(-)
9	K. M. 45 M 63	Chronic bronchitis	1 g × 1 d. i. (7) 7 g	<i>S. pneumoniae</i> (H) <i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (H) <i>P. aeruginosa</i> (+)	8,000 2 (+) ↓ 4,000 (+) 12 ↓ 36	Not examined	(+)	(-)
10	S. M. 62 F 41	Bronchiectasis	1 g × 2 d. i. (7) 14 g	<i>K. aerogenes</i> , a few ↓ Normal flora	13,200 4 (+) ↓ 95 4 (+) ↓ 95	Slightly improved	(+)	(-)

	S. E. 52 M 52	Chronic pneumonia	1 g × 2 d. i. (28) 55 g	Normal flora ↓ Normal flora	6,700 ↓ 8,300	(+) ↓ (±)	Slightly improved	?	(-)
12	S. T. 26 M 55	Chronic pneumonia	1 g × 2 d. i. (4) 7 g	Normal flora ↓ Normal flora	6,100 ↓ 5,700	(-) ↓ (-)	Not changed	?	(+) Eruption
13	Y. I. 51 F 48	Bronchiectasis	1 g × 2 d. i. (7) 14 g	<i>K. ozaenae</i> (##) ↓ Normal flora	8,300 ↓ 6,100	2(+) ↓ (-)	Moderately improved	(##)	(-)
14	G. O. 72 M 49	Bronchiectasis	1 g × 2 d. i. (11) 22 g	<i>H. influenzae</i> (##) <i>K. aerogenes</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	3,000 ↓ 4,500	2(+) ↓ (+)	Not changed	(+)	(-)
15	M. A. 32 F 34	Pneumonia (Chronic bronchitis) (Chronic hepatitis)	1 g × 2 d. i. (12) 24 g	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>K. oxytoca</i>	5,300 ↓ 4,500	55 ↓ 26	Remarkably improved	(##)	(-)
16	Y. H. 39 M 52	Pneumonia (Chronic hepatitis)	1 g × 2 d. i. (8) 16 g	<i>S. aureus</i> <i>E. cloacae</i> <i>K. aerogenes</i> ↓ Normal flora	7,700 ↓ 4,900	3(+) ↓ (-)	Remarkably improved	(##)	(-)
17	T. H. 70 F 35	Bronchiectasis (Chronic hepatitis)	1 g × 2 d. i. (11) 22 g	<i>K. ozaenae</i> (##) ↓ <i>K. ozaenae</i> , a few <i>P. aeruginosa</i> (##)	3,800 ↓ 4,100	62 ↓ 50	Not changed	(+)	(-)
18	S. Y. 73 F 40	Bronchiectasis	1 g × 2 d. i. (6) 12 g	Normal flora ↓ Normal flora	4,100 ↓ 5,700	2(+) ↓ 2(+)	Not changed	(-)	(-)
19	T. Y. 48 F 52	Pneumonia (Middle lobe syndrome)	1 g × 2 d. i. (10) 20 g	Normal flora ↓ Normal flora	4,200 ↓ 4,200	4(+) ↓ (+)	Remarkably improved	(##)	(-)
20	H. Y. 53 M 63	Pyothorax (Chronic hepatitis)	1 g × 2 d. i. (21) 42 g	Anaerobic GPC (Pleural effusion)	9,100 ↓ 6,000	5(+) ↓ (-)		(##)	(-)

Table 3 Clinical effects of T-1982 classified by diagnosis

	(###)	(++)	(+)	(-)	?
Pneumonia	4	2			
Lung abscess		2			1
Pyothorax	1				
Bronchiectasis	1	1	3	1	
Chronic bronchitis		1	1		
Others (Chronic pneumonia)					2
Total	6	6	4	1	3

Efficacy.....12/17(70.6%)

Fig. 16 Case 13 Y. I. 51 y.o. F. 48 kg Clinical diagnosis : Bronchiectasis

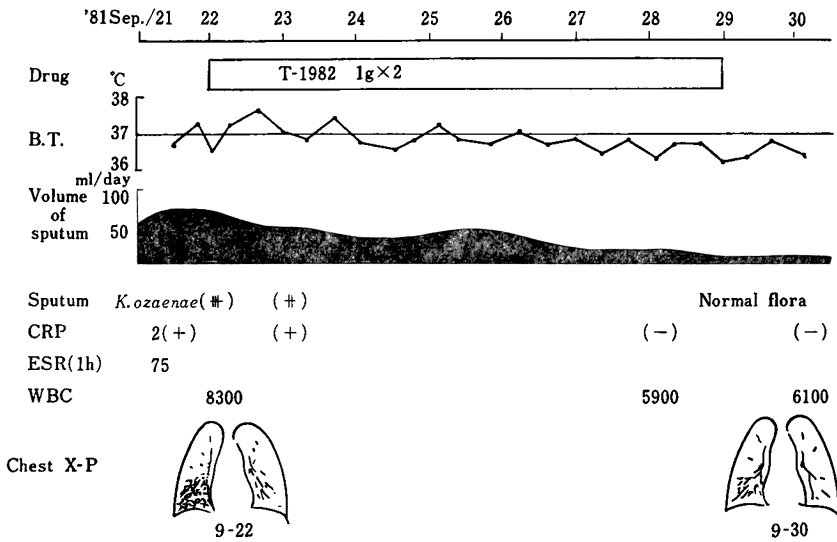


Fig. 17 Case 20 H. Y. 53 y.o. M. Clinical diagnosis : Pyothorax

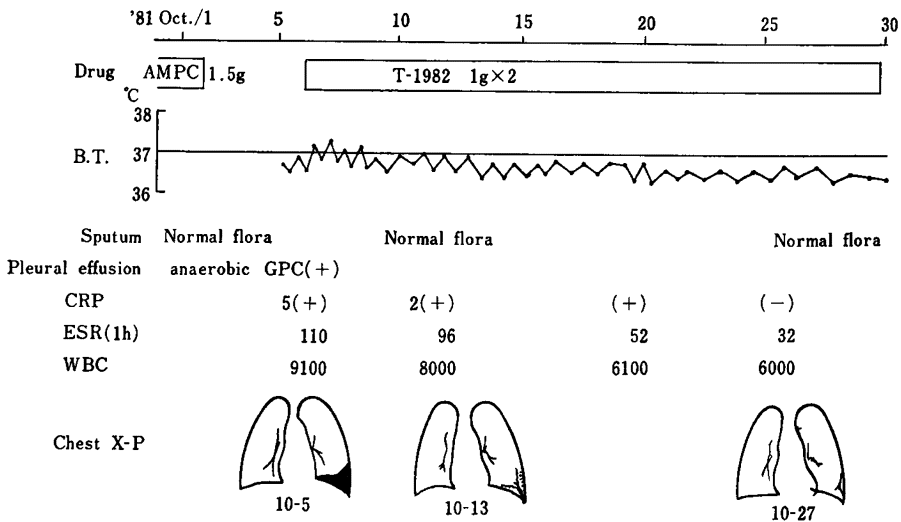
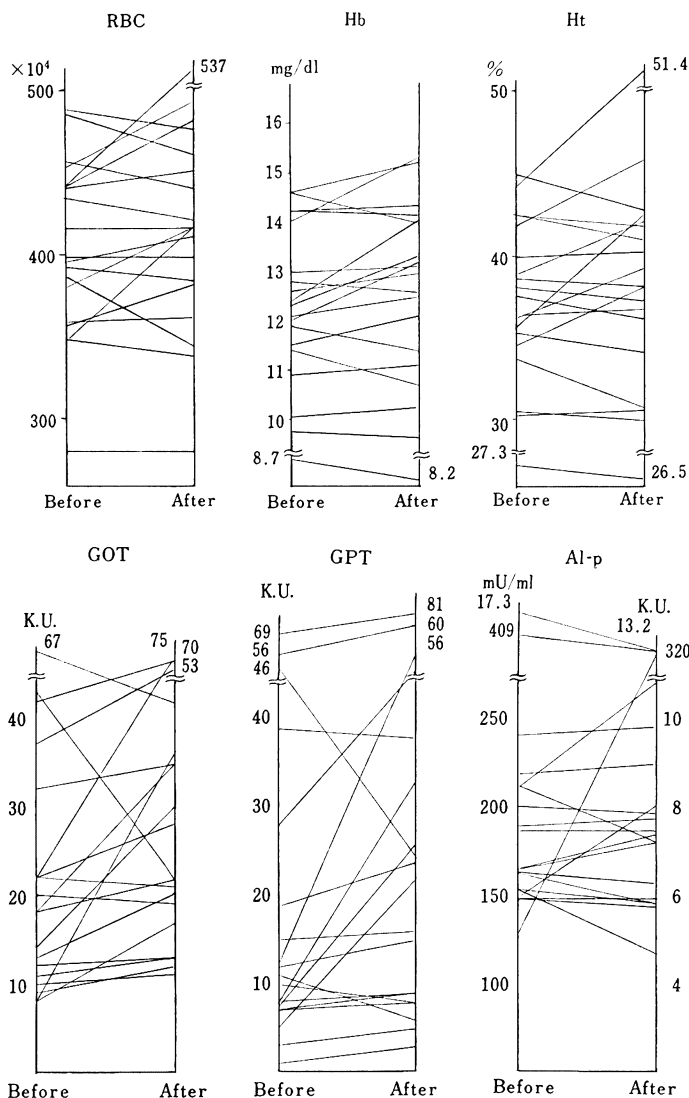


Fig. 18 Laboratory data before and after administration of T-1982.....(1)



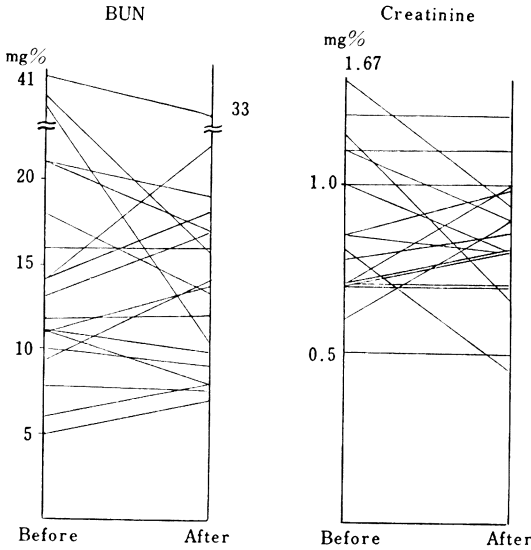
スペクトラムを有し、グラム陽性球菌に対してはいくぶん劣るが、グラム陰性桿菌に対しては *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* などはもちろん、*H. influenzae*, インドール陽性 *Proteus* 群, *S. marcescens*, *Citrobacter*, *Enterobacter* 群に対しても強い抗菌力を示し、 β -lactamase に対しても強い抵抗性をもち、実験的感染症における *in vivo* での効果が優れ、血中濃度も高く、腎毒性が少ないのが特徴とされている。

私たちの検討でも各種臨床分離株に対する本剤の抗菌力は、対照とした CMZ, CPZ と比較して *S. aureus* に対してはいくぶん劣っていたが、*E. coli*, *K. aerogenes*,

C. freundii, *S. marcescens*, *Proteus* 群においては最も優れた MIC 値を示し、*Enterobacter* 群においても CPZ について優れた抗菌活性が認められた。

3名の慢性気道感染症患者に本剤を点滴静注した場合の血中および喀痰内移行濃度を検討した。最高血中濃度は 1g 1時間点滴で 62.5~100 $\mu\text{g/ml}$, 2g 1時間点滴で 168~210 $\mu\text{g/ml}$ がいずれも点滴終了時に測定され、明らかに dose response の傾向が認められた。また、喀痰内移行濃度は点滴開始後いずれも 2~4 時間目に最高値を示したが、1g 投与の 2例では 0.46 $\mu\text{g/ml}$ と 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 2g 投与例では 10.5 $\mu\text{g/ml}$ と 12.0 $\mu\text{g/ml}$ の値

Fig. 19 Laboratory data before and after administration of T-1982.....(2)



を示し、症例によりかなり差がみられた。その原因については明らかではなかったが、きわめて低値を示した症例10は喀痰の性状は粘性～粘性膿性のもので、症例2, 8はいずれも明らかに膿性の喀痰であったことを考えると、喀痰の性状によりかなり喀痰内移行濃度が影響されることが示唆された。クロスオーバーによる比較は行っていないが、症例2, 8における移行濃度は従来のセフェム系抗生剤の報告に比較してかなり高い濃度であった^{3,4)}。気道内における抗生剤の移行に関しては、いわゆるMAYのいうblood-bronchus barrierの問題などがあり⁵⁾、病悩期間や気管支の形態学的変化などの複雑な要因が関与しているものと思われる⁶⁾。抗生剤の喀痰内移行に関して今後さらに検討する必要があると思われる。しかし、いずれも著明な膿性痰を喀出しはほぼ同様の病悩期間をもつ症例2と8とにおいてのみ比較し、痰量と濃度との関係から移行量のみをみると、約2倍の値を示し、明らかにdose responseの傾向が認められ、ほぼ平行した移行濃度を示していることが推察された。喀痰内移行濃度についてはすでに私たちが述べてきたように、喀痰による抗生剤の不活化の問題があり、特に従来のbioassay法による測定には問題もある⁷⁾。一般にセファマイシン系抗生剤は、 β -lactamaseに安定なことが一つの大きな特徴とされているが、Fig. 15に示したごとくbioassay法と同時に行った高速液体クロマトグラフィーでは両者の間にきわめて類似した値が得られた。本剤が喀痰による不活化現象がほとんどなかったこ

とはすなわち β -lactamaseに対し本剤がきわめて安定であることを示唆するものであった。

本剤の喀痰内移行とそれに伴う喀痰内*H. influenzae*と*P. aeruginosa*の消長を、71歳女性、慢性気管支炎症例で検討した。本剤2g1時間点滴静注を開始した後、1～2時間目頃からすでに2.3 μ g/mlの移行が認められ、点滴開始後2～3時間目には最高値10.5 μ g/mlに達した。両菌に対する本剤のMICは測定していないが、報告では¹⁾*H. influenzae*に対する本剤のMICは0.78 μ g/mlにピークがあり、1.56 μ g/ml以下で全株発育が阻止されている。当初10⁷ cells/ml台に検出された*H. influenzae*は減少し始め、点滴後2～3時間目で10⁶ cells/ml、点滴後5～6時間目以降には10⁵ cells/ml台へと減少し、さらに減少傾向を示して48時間後には検出されなくなった。

一方、同時に検出されていた*P. aeruginosa*は当初10⁶ cells/ml台から経時的に減少傾向を示し、点滴後1～2時間目には10⁵ cells/ml台へ、2～3, 3～4時間目には10⁴ cells/ml台へ、7～8時間目には10³ cells/ml台へと減少したが、以後1日2g1回投与を1週間続けたにもかかわらず、48時間後にも10⁵ cells/ml台が検出され、以後も菌消失にはいたらなかった。本症例では*H. influenzae*が10⁷ cells/ml検出されていた投与前は明らかに臨床的に慢性気管支炎の急性増悪をみた時期であり、*P. aeruginosa*はつねに検出されながらも*H. influenzae*が消失した時期には臨床的に著明な改善を認め、従来報告⁸⁾されているように慢性気道感染症における急性増悪の起炎菌として本例でも*P. aeruginosa*よりも*H. influenzae*が関与していたことが証明された。

肺炎6, 肺化膿症3, 膿胸1, 気管支拡張症6, 慢性気管支炎2およびその他慢性肺炎2の計20例の呼吸器感染症に、本剤0.5～2g, 1日1～2回, 4～28日間点滴静注(1例のみ筋注)した場合の臨床効果は、著効6, 有効6, やや有効4, 無効1, 判定不能3でその有効率は70.6%であった。疾患別にみると、肺炎, 肺化膿症, 膿胸のいずれも急性感染症においてはすべて有効以上の結果であったが、気管支拡張症, 慢性気管支炎の慢性気道感染症においては8例中3例のみ有効以上の成績で有効率は37.5%と低率であった。分離起炎菌別にみると、グラム陽性球菌では*S. aureus*の2例はいずれも除菌されたが*S. pneumoniae*においては1例が除菌され1例は不変であった。グラム陰性桿菌においては、慢性気道感染症の急性増悪時に最も問題とされる*H. influenzae*に対しては前述のごとく本剤のMICは低く、しかも喀痰内移行濃度は症例により差はあるもののきわめて良好

な移行濃度を示しており、臨床的にも明らかに *H. influenzae* が検出された 5 例はすべて除菌された。これは疾患別にみた臨床効果では慢性気道感染症において有効率が低率であったことと矛盾する結果であったが、症例数が少ないこと、起炎菌不明の例や急性増悪の症状がさほど明らかでなかったため、除菌されたにもかかわらず臨床的にやや有効に留まった症例があったこと、*H. influenzae* 以外の *S. pneumoniae* および *K. ozaenae* による慢性気道感染症症例で除菌されず、やや有効の結果であったことなどが原因しており、今後さらに慢性気道感染症症例を増やして検討する必要があると思われる。その他の菌としては、*K. ozaenae* の 2 例では 1 例が除菌されたが 1 例は菌数が減少したものの消失にはいたらなかった。*K. aerogenes* の 3 例では、その起炎菌としての意義は不明のものも含まれていたが、いずれも除菌された。同じく *E. cloacae* の 1 例も、その起炎性については不明であったが除菌された。胸水から嫌気性グラム陽性球菌が検出された膿胸例でも、1日 2g, 21日間投与にて除菌され著効であった。その他の 8 例は起炎菌不明で、細菌学的な判定は不可能であった。

以上の臨床的および細菌学的効果はかなり良好なもので、基礎的検討における抗菌力の良さを反映しており、

しかも気道への移行性や喀痰中での β -lactamase に対する安定性を考慮すると、広く呼吸器感染症を中心とした細菌感染症に対して有効な抗生剤として期待されるものと考えられた。

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
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 中富昌夫, 他: セフエマイシン系抗生剤 CS-1170 に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 26: 350~367, 1978
- 4) 中富昌夫, 他: Cefoperazone (T-1551) に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 28: 527~544, 1980
- 5) MAY, J. R.: Chemotherapy of chronic bronchitis. English Univ. press Ltd, London, 1972
- 6) 中富昌夫: 第29回日本化学療法学会シンポジウム (III), 化学療法における Barrier の意義。1981
- 7) 山口恵三, 他: 喀痰による β -lactam 系抗生剤の不活化現象。感染症学雑誌 55: 902~909, 1981
- 8) 原 耕平, 他: *Haemophilus* における慢性気道炎。臨床と細菌 4: 319~325, 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES
ON T-1982, A NEW CEPHAMYCIN ANTIBIOTIC

YOSHITERU SHIGENO, KOICHI WATANABE, YOSHIAKI FUKUDA,
HIKARU TANAKA, NAOMI ITO, TAKAYOSHI TASHIRO,
AKIMITSU TOMONAGA, KIYO FUJITA, YOJI SUZUYAMA,
KINICHI IZUMIKAWA, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA,
The Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University, School of Medicine

CHIKAKO MOCHIDA, KAZUYUKI SUGAWARA, AI HAYASHI
and KEIZO YAMAGUCHI
The Department of Clinical Laboratory,
Nagasaki University, School of Medicine

AKIRA IKEBE
The Department of Internal Medicine, Nagasaki Municipal Hospital

JUN GOTO
The Department of Internal Medicine, Goto Central Hospital

MASAO NAGASAWA
The Department of Internal Medicine, Hokusho Central Hospital

TSUNEO TSUTSUMI
The Department of Internal Medicine, Sasebo City General Hospital

Laboratory and clinical studies on T-1982, a newly developed cephamycin antibiotic, were carried out with the following results.

1) Antibacterial activity: The *in vitro* antibacterial activity of T-1982 was tested by the serial agar dilution method. The minimum inhibitory concentrations (MICs) against 240 clinical isolates including *Staphylococcus aureus* 25, *Escherichia coli* 27, *Citrobacter freundii* 27, *Klebsiella aerogenes* 27, *Enterobacter cloacae* 27, *Enterobacter aerogenes* 26, *Serratia marcescens* 27, *Proteus rettgeri* 7, *Proteus inconspicua* 20, *Morganella morganii* 27 were compared with those of cefmetazole (CMZ) and cefoperazone (CPZ). Antibacterial activity of T-1982 against *S. aureus* was about 3 tubes less potent than that of CMZ and CPZ. On the other hand, it was strongest among antibiotics tested against almost all gram-negative rod bacteria except *Enterobacter* group. CPZ was most active against *Enterobacter* group, and T-1982 followed.

2) Serum and sputum levels in chronic respiratory infections: Three patients with chronic R.T.I. were objected in this study. After various doses of T-1982 were given to them by intravenous drip infusion for 1 hour, their levels in sera and sputa were measured by bioassay method and HPLC. As a result, peak serum levels were obtained at the end of DIV showing values of 62.5, 100 $\mu\text{g/ml}$ when a dose of 1 g was given and 168, 210 $\mu\text{g/ml}$ when a dose of 2 g was given. On the other hand, concentration of sputum reached its peak at 2 to 4 hours after administrations and their values were 0.46, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ with 1 g, 10.5, 12.0 $\mu\text{g/ml}$ with 2 g. By HPLC method, the similar result was obtained regarding to the sputum in 1 case.

3) Sputum level and behavior of bacteria: *Haemophilus influenzae* in the sputum of a patient with chronic bronchitis began to decrease from the initial 10^7 cells/ml to 10^5 cells/ml for the first 8 hours after intravenous drip infusion of 2 g and peak sputum level was 10.5 $\mu\text{g/ml}$ in this patient. This organism was

eliminated from the sputum on the third day of treatment. *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the sputum began to decrease from the initial 10^6 cells/ml to 10^3 cells/ml for the first 8 hours, but it was persistent at about 10^3 to 10^6 cells/ml throughout the treatment period.

4) Clinical effect and adverse reaction: Twenty patients with respiratory infections (pneumonia 6, lung abscess 3, pyothorax 1, bronchiectasis 6, chronic bronchitis 2, and chronic pneumonia 2) were treated with 1 to 2 g of T-1982 daily for 4 to 28 days by intravenous drip infusion except 1 case treated by intramuscular administration. Twelve of 17 patients responded satisfactorily to the treatment and effectiveness rate was 70.6% (excellent 6, good 6, fair 4, poor 1, not evaluable 3). Subjective and objective symptoms, hematological and biochemical data and renal functions were checked up before and after administration of T-1982. Two patients complained of eruption on the 4th day of treatment which subsided after cessation of the drug.