

新セファマイシン系抗生物質 T-1982 の  
抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性  
および外科臨床応用について

・中山一誠・秋枝洋三・田島華陽  
川村弘志・川口 広・石山俊次  
日本大学医学部第3外科学教室

T-1982 について基礎的・臨床的検討を行なった。

抗菌スペクトルは広く, 抗菌力は病巣分離 *S. aureus*, *S. epidermidis* では他の Cephem 系薬剤より劣るが, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae* および *B. fragilis* に対して優れた感受性分布を示した。*P. aeruginosa* に対しては感受性分布は劣っていた。

血中・尿中濃度を健康成人3名に本剤を1g one shot 静注し, *K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とする cup 法ならびに disc 法および HPLC 法により測定した。その結果, 血清中濃度は投与後5分で平均 181  $\mu\text{g/ml}$  (bioassay), 191  $\mu\text{g/ml}$  (HPLC) の濃度を示した。尿中濃度は投与後30分~1時間でピークとなり, 平均 7,992  $\mu\text{g/ml}$  (bioassay), 9,370  $\mu\text{g/ml}$  (HPLC) の濃度を示し, 8時間までの平均尿中回収率は 82.9% (bioassay), 92.5% (HPLC) であった。HPLC による血清中濃度のデーターについて薬力学的に検討した結果  $K_{12}$  ( $\text{hr}^{-1}$ ): 1.93,  $K_{21}$  ( $\text{hr}^{-1}$ ): 2.47,  $K_{el}$  ( $\text{hr}^{-1}$ ): 0.98,  $T_{1/2}(\beta)$ : 1.4(hr),  $AUC$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ ): 241 の値を得た。

生体内代謝については, TLC, bioautogram を用い人尿について検討した結果 T-1982 は生体内で代謝されずに排泄される。

臓器内濃度は, SD 系ラットに 20 mg/kg 筋注した成績では腎, 肝, 血清, 肺の順であった。

臨床成績は外科感染症22例に使用し, 著効1例, 有効15例, やや有効4例, 無効2例であり有効率72.7%を示した。

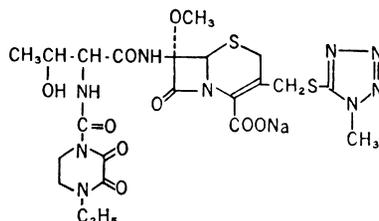
副作用については GPT の上昇1例, GOT, GPT の上昇1例を認めた。

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 Cephamicin 系抗生物質である<sup>1)</sup>。本剤の特徴は, 化学構造上7位の amino 基を2-(4-ethyl-

2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-3-hydroxybutyric acid で acyl 化しさらに3位に methylthiotetrazole を導入したことにある (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of T-1982

Chemical structure :



Chemical name : Sodium 7 $\beta$ -[(2R, 3S)-2-(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-3-hydroxybutanamido]-7 $\alpha$ -methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio-methyl]-3-cephem-4-carboxylate

Key code : T-1982

Molecular formula :  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{NaO}_9\text{S}_2$

Molecular weight : 649.63

T-1982<sup>2)</sup>の特徴は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力を示し、スペクトルの面でも従来第1および第2世代のCephem系薬剤に比較してとくに *Enterobacter* sp., *Serratia marcescens*, *Proteus*, *Citrobacter freundii*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, および *Bacteroides fragilis* などに強い抗菌力を示し、かつ *in vitro* より *in vivo* の効果が優れている。 $\beta$ -lactamase に対しても安定で多剤耐性菌に対しても感受性菌と同様強い抗菌力を示す。作用機序的にはペニシリン結合蛋白 I a, I b, III に強く結合し、強い殺菌作用を有している。本剤は生体内では腎排泄型であるが、筋注、静注、点滴静注により投与量に比例した血中濃度が得られ、生体内で一部代謝されて排泄されるといわれている。

T-1982 は白色の粉末で水にきわめて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノールに溶けにくく、アセトンにはきわめて溶けにくく、酢酸エチル、エチルエーテル、ヘキサン、ベンゼンにはほとんど溶けない。

本剤について昭和56年3月28日より昭和57年3月31日にかけて臨床应用到に必要な基礎的検討とともに臨床検討を行なった。

## I. 実験方法

### 1) 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する T-1982 の抗菌力を検討した。方法は bacto-peptone (Difco) 2.0 ml に1白金耳の菌液を接種し、37°C, 24時間培養後の菌液 ( $10^8$  cells/ml) を用い、寒天平板希釈法 (agar plate dilution method) により、heart infusion agar (栄研) pH 7.4 を使用し、ミクロプランターにて菌接種を行ない、37°C, 18~20 時間培養後の最小発育阻止濃度<sup>3)</sup> (MIC) を求めた。

### 2) 病巣分離菌の感受性

抗菌スペクトルと同様の方法を用い、主として、外科病巣からの分離菌 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* および *B. fragilis* について最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。inoculum size はすべての菌種について、 $10^6$ /ml,  $10^8$ /ml の2段階について検討した。

### 3) T-1982 の吸収、排泄

#### (1) 標準曲線

T-1982 の標準曲線は *K. pneumoniae* ATCC10031 株を検定菌とする cup 法<sup>4)</sup> および paper disc 法による bioassay と、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) とによる2種の方法により作成した。bioassay の培地は *Klebsiella* 培地 (ポリペプトン 6.0 g, 肉エキス 1.5 g,

酵母エキス 3.0 g, ブドウ糖 1.0 g, 寒天 15 g/L) pH 6.5 ~6.6 を用いた<sup>5)</sup>。血清中濃度測定のための標準曲線は consera による cup 法により、また尿中濃度の標準曲線は 1/15 M PBS pH 7.0 による paper disc 法により作成した。HPLC の条件は装置には島津社製高速液体クロマトグラフ LC-2, カラムは Li Chrosorb RP-18 (Merck 社製), 移動相はアセトートリル:1M-酢酸:1M-トリエチルアミン酢酸溶液 (125 ml : 17 ml : 27 ml) に蒸留水を加えて 1,000 ml とした液を用いた。検出波長は UV 254 nm, 流速 1 ml/min., 温度は室温にて行なった。

#### (2) 血清中濃度, 尿中濃度

血清中濃度, 尿中濃度の測定は上述の方法に従い測定した。材料は男子健康成人3名に本剤 1g を注射用蒸留水 20 ml に溶解し, 3分かけて緩徐に静注した。採取時間は, 血清は投与後 1/12, 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6, 8 時間に, 尿は投与後 1/2, 1, 2, 4, 6 および 8 時間に採取した。

#### (3) T-1982 の薬動力学

血清中濃度のデータを用い two compartment open model method により pharmacokinetic parameter を computer により検討した。使用した機種は NEC PC-8001 である。この parameter により simulation curve を求め, さらにこのデータを基にして点滴静注時の simulation curve を求めた。

#### (4) 生体内代謝

T-1982 の生体内代謝を検討するため薄層クロマトグラフィー (TLC) を用い bioautogram による抗菌活性物の検討と代謝産物の有無について検討した。

検体は, T-1982 1g 投与後の人尿を用いた。

TLC 系は, 支持体には, DC-Fertigplatten Kieselgel F<sub>254</sub> (Merck) を, 溶媒系は, アセトニトリル:水:酢酸 = 150:75:1 を用いた。

Bioautogram には検定菌として *E. coli* NIHJ 株を, 培地は heart infusion agar (栄研) pH 7.4 を用いた。37°C 18~20 時間培養後における抗菌スポットの Rf 値を計測した。

また同一検体を用い, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて, 代謝産物の有無について検討を加えた。

#### (5) 臓器内濃度

Sprague-Dawley 系, 雄, 成熟ラット, 生後 4~5 週齢, 体重 180~220 g を用い 3 匹 1 群として, T-1982 20 mg/kg 筋注投与し, その臓器移行性を検討した。T-1982 投与後, 1/4, 1/2, 1 および 2 時間後に屠殺し, 断頭瀉血後, 各臓器を剔出し生理食塩水で洗滌後,

pH 7.0 の PBS を 2~3 倍量加え、テフロンホモジナイザーにてホモジナイズし、その遠沈上清を被検液として、paper disc 法にて測定した。測定条件は、標準曲線の項に記載したごとくである。

#### (6) 臨床検討

外科感染症 22 症例に本剤を使用し臨床検討を行なった。疾患別内訳は、限局性腹膜炎 6 例、呼吸器感染症 3 例、急性胆嚢炎 2 例、腎盂腎炎 2 例、骨盤内腹膜炎、腹腔内膿瘍、膿瘍、創感染、褥創感染、化膿性辜丸炎、菌血症、化膿性肋膜炎および尿路感染症の各 1 例の計 22 症例である。年齢は 16 歳より 85 歳まで、平均 46 歳である。性別は男性 18 例、女性 4 例である。

T-1982 使用症例の効果判定は教室の判定基準に従った<sup>4)</sup>。

## II. 成績

### 1) 抗菌スペクトル

グラム陽性菌およびグラム陰性桿菌に対し、広範囲の抗菌スペクトルを示した。しかし *S. faecalis* および *P. aeruginosa* に対しては適応は認められない (Table 1)。

### 2) 病巣分離菌の感受性分布

#### (1) *S. aureus*

*S. aureus* 26 株に対し、Cefoperazone (CPZ), Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM), Cefamandole (CMD), Cefuroxime (CXM) および Latamoxef (LMOX) とその感受性分布を比較検討した。T-1982 の感受性分布は、 $10^6$ /ml では、3.13~25  $\mu$ g/ml であり、12.5  $\mu$ g/ml にピークを示し、26 株中 18 株 (69.2%) が分布した。 $10^8$ /ml では、6.25~25  $\mu$ g/ml にすべての株が分布し耐性株は 1 株も認められなかった。他剤との比較では LMOX より 1 段階優れた抗菌力を示したが、他の Cephem 系薬剤より劣る成績である (Table 2, 3, Fig. 2, 3)。

#### (2) *S. epidermidis*

Table 1 Antimicrobial spectrum

( $10^8$  cells/ml)

Bacteria	MIC ( $\mu$ g/ml)		
	T-1982	CPZ	LMOX
1. <i>S. aureus</i> JC-1	25	0.8	25
2. <i>S. aureus</i> 209-P	6.25	0.8	6.25
3. <i>S. aureus</i> TERAJIMA	6.25	3.13	12.5
4. <i>S. aureus</i> SMITM	25	6.25	25
5. <i>S. aureus</i> NEUMANN	6.25	1.56	12.5
6. <i>S. aureus</i> ATCC 6538	6.25	1.56	6.25
7. <i>Streptococcus</i> COOK	>100	12.5	>100
8. <i>S. faecalis</i> ATCC 8043	>100	25	>100
9. <i>M. lysodeikticus</i>	$\leq 0.05$	0.1	$\leq 0.05$
10. <i>M. luteus</i> ATCC 9341	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	12.5
11. <i>K. pneumoniae</i> PCI 602	$\leq 0.05$	0.8	0.4
12. <i>B. pumilus</i> IFO 3813	>100	3.13	25
13. <i>B. subtilis</i> ATCC 6633	3.13	1.56	6.25
14. <i>B. cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC 9654	50	6.25	25
15. <i>B. cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC 1778	50	6.25	25
16. <i>Corynebacterium</i> NOZI	$\leq 0.05$	3.13	6.25
17. <i>E. coli</i> K-12	0.1	0.1	0.2
18. <i>E. coli</i> B	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.2
19. <i>E. coli</i> BMW	$\leq 0.05$	0.1	0.1
20. <i>E. coli</i> C-14	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.1
21. <i>E. coli</i> NIHJ	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.1
22. <i>E. coli</i> JC-2	0.2	0.2	0.2
23. <i>S. sonnei</i> 1	$\leq 0.05$	0.2	0.2
24. <i>E. aerogenes</i> IAM1102	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.1
25. <i>P. morgani</i> No 1001	0.1	0.4	0.1
26. <i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	0.1
27. <i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	25	6.25	12.5

*S. epidermidis* 27 株に対し、CER, CMZ, Cephalexin (CEX), CEZ, Cefotetan (CTT), CET, CPZ, そして CFX と比較検討を行なった。

T-1982 の感受性分布は、 $10^6$ /ml では 6.25~>100  $\mu$ g/ml に分布し、6.25~25  $\mu$ g/ml にピークを示し、27 株中 24 株 (88.9%) が分布した。 $10^8$ /ml では、12.5~>100  $\mu$ g/ml に分布し、12.5~50  $\mu$ g/ml にピークを示し、27 株中 24 株 (88.9%) が分布した。100  $\mu$ g/ml 以上の耐性株は、 $10^6$ /ml では 1 株、 $10^8$ /ml では 3 株を認めた。他剤との比較では CTT と同等の成績を示し他の Cephem 系薬剤より劣った (Table 4, 5, Fig. 4, 5)。

#### (3) *E. coli*

*E. coli* 27 株に対し *S. aureus* と同様の薬剤と比較検討した。 $10^6$ /ml では、 $\leq 0.05$ ~0.2  $\mu$ g/ml に分布した。

Table 2 Susceptibility of *S. aureus* to T-1982

26 strains

10 <sup>6</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982							6		18	2			
CPZ	1			3	1	6	12	3					
CEZ	3			8	12	1		1	1				
CET	2	1	1	17	3						1	1	
CER	5	7	11	1				2					
CFX	1		1		1	1	17	3	2				
CMZ	2				1	19	2	1	1				
CTM	3	1		1	16	4	1						
CMD	3			7	13	1	2						
CXM	2		2		10	10				1	1		
LMOX	1							2	17	3	1	2	

Table 3 Susceptibility of *S. aureus* to T-1982

26 strains

10 <sup>8</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982								6	14	6			
CPZ	1				1	7	13	2					2
CEZ	1	1		7	13	2							2
CET	1	1	1	13	7				1			2	
CER	3	3	5	10	2			1	2				
CFX		1				3	16	4		2			
CMZ	1					17	6			2			
CTM	1		1	2	9	11						2	
CMD	2		1	1	17	3				2			
CXM	1				1	17	5						2
LMOX					1				12	9	2	2	

Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* to T-1982

Fig. 3 Susceptibility of *S. aureus* to T-1982

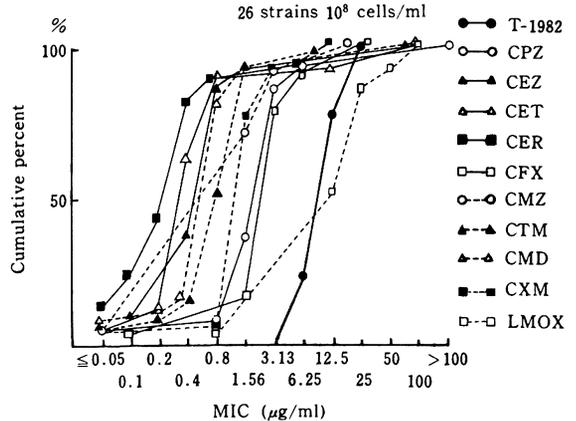
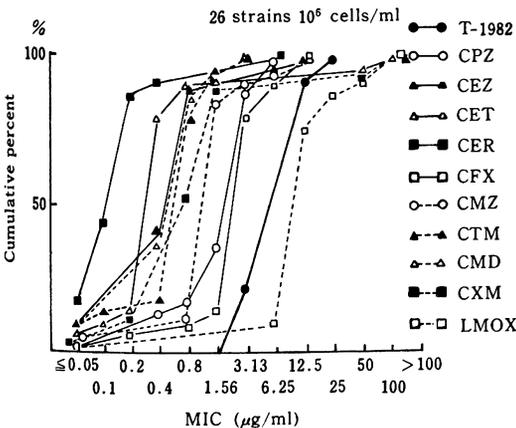


Table 4 Susceptibility of *S. epidermidis* to T-1982

27 s

10 <sup>6</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)											
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
T-1982								1	15	8		2
CER	17	5			1		1	2	1			
CEZ			6	11	5		1	1				3
CET	2	7	12	2		1		1	2			
CEX			1	2	6	7	2	4			1	2
CFX				1	3	14	3	3	2			1
CMZ				10	7	4	3	2				1
CPZ				3	9	8	2	3			2	
CTT								2	16	4	3	

Table 5 Susceptibility of *S. epidermidis* to T-1982

27 s

10 <sup>8</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)											
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
T-1982									4	12	8	
CER	12	7	3	1				1	2	1		
CEZ			1	9	8	4		1	1			
CET		6	10	5	1	1			1	1	2	
CEX						11	4	4	2	1	1	1
CFX						14	3	4	3	2		1
CMZ					14		4	5	2		1	1
CPZ				1	8	8	4	3	1			
CTT									7	12	3	2

Fig. 4 Susceptibility of *S. epidermidis* to T-1982

Fig. 5 Susceptibility of *S. epidermidis* to T-1982

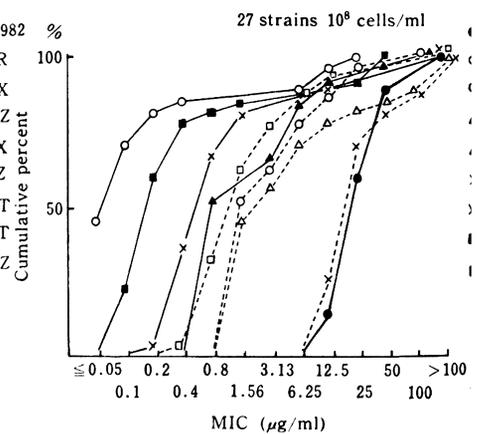
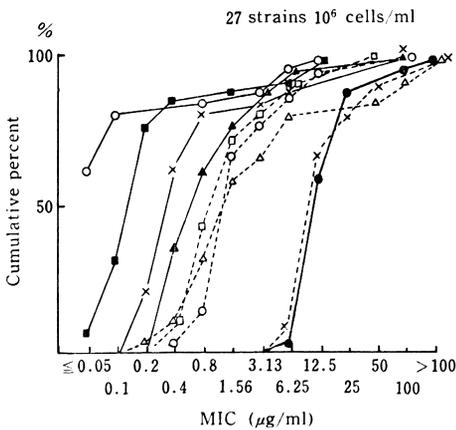


Table 6 Susceptibility of *E. coli* to T-1982

27 strains

10 <sup>6</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982	3	17	7										
CPZ	1	10	6	3	3	2		1	1				
CEZ						19	7		1				
CET							2	8	12	4	1		
CER							18	5	1	3			
CFX							8	14	5				
CMZ					2	18	7						
CTM	1	14	10	2									
CMD				1	14	7	2	2	1				
CXM							8	17	2				
LMOX			13	11	3								

Table 7 Susceptibility of *E. coli* to T-1982

27 strains

10 <sup>8</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982	2	9	12	4									
CPZ		2	8	7	3	2	1	1	1	1	1		
CEZ						6	9	9	3				
CET							1	1	11	9	5		
CER							11	9	3	1	2	1	
CFX								15	8	4			
CMZ						12	10	4	1				
CTM		5	13	7		2							
CMD					9	5	8	2	1	1	1		
CXM							3	12	11	1			
LMOX			3	14	7	3							

Fig. 6 Susceptibility of *E. coli* to T-1982

Fig. 7 Susceptibility of *E. coli* to T-1982

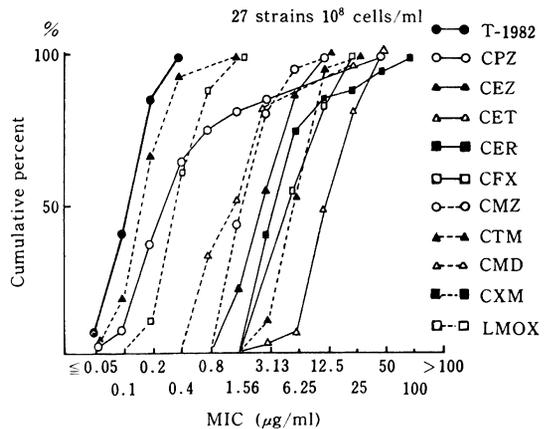
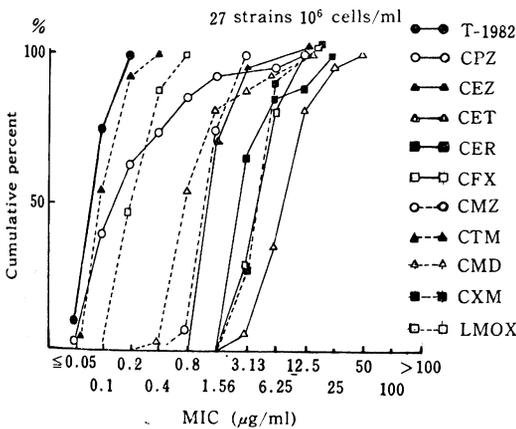


Table 8 Susceptibility of *K. pneumoniae* to T-1982

27 strains

10 <sup>6</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982	8	14	2	1					1	1			
CPZ	22		1	1		1				1		1	
CEZ						12	8	2	1		1		3
CET							1	18	3		1	1	3
CER						1		12	9	1	1	1	2
CFX						2	16	5					4
CMZ				4	17	2						1	3
CTM		8	13	1	1		1			1	1		1
CMD				1	11	10	1		1	1		1	1
CXM					1	5	14	2	1		1	1	2
LMOX	1	11	10	4						1			

Table 9 Susceptibility of *K. pneumoniae* to T-1982

27 strains

10 <sup>8</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982	5	17	2		1					1		1	
CPZ				2	8	4	1	4	5		1		2
CEZ						4	9	2	7	1		1	4
CET								3	13	6		1	4
CER						1		2	19	1			4
CFX							4	16	3				4
CMZ					5	16	2						4
CTM		1	14	7				1	1		1		2
CMD					5	13	4	1			1		3
CXM							9	12	1		1		4
LMOX		2	13	7	2	1	1				1		

Fig. 8 Susceptibility of *K. pneumoniae* to T-1982

Fig. 9 Susceptibility of *K. pneumoniae* to T-1982

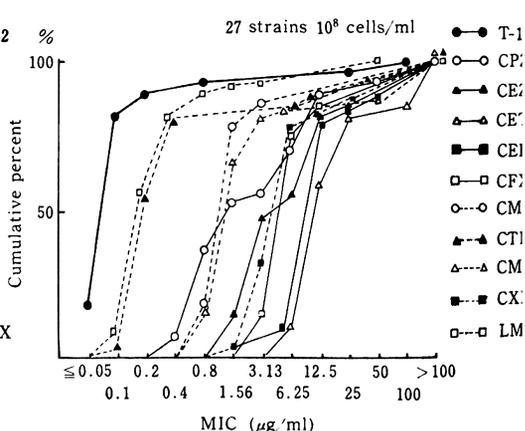
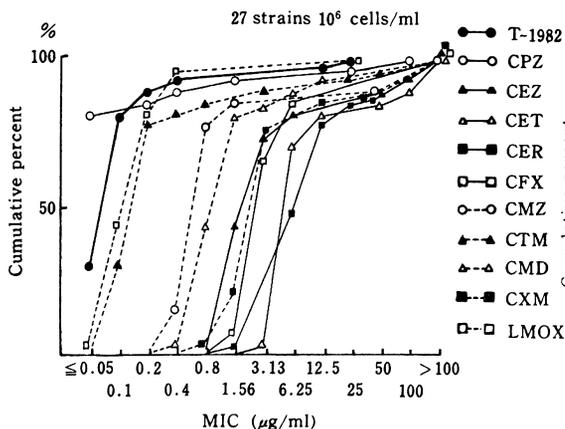


Table 10 Susceptibility of *E. cloacae* to T-1982

22 strains

10 <sup>8</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982		3	8	1			3		2	5			
CPZ		2	4	3	5				1	2	1	2	2
CEZ								1				1	20
CFX												4	18
CMZ											3	1	18
CTM				3	4	3		1	1	3			6
CMD						4	1	3	3	3			8
CXM							1	2	8				11
LMOX		10	6			1	1		4				

Table 11 Susceptibility of *E. cloacae* to T-1982

22 strains

10 <sup>8</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982		3	6	1				1	3	3	5		
CPZ			1	2	6	4				1	1	1	6
CEZ												1	21
CFX												1	21
CMZ												1	21
CTM								1		6		3	12
CMD								1	3	4	2		12
CXM									8		2		12
LMOX			2	10	2			4	2	2			

Fig. 10 Susceptibility of *E. cloacae* to T-1982

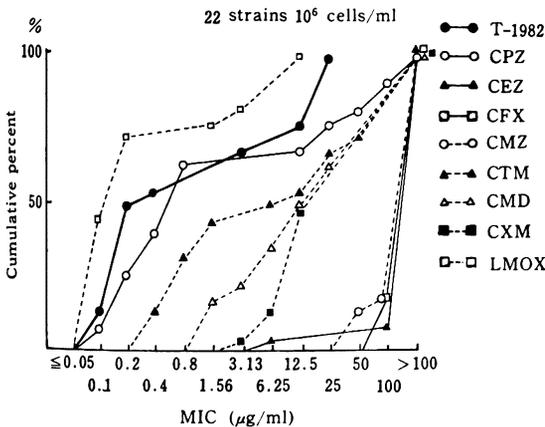
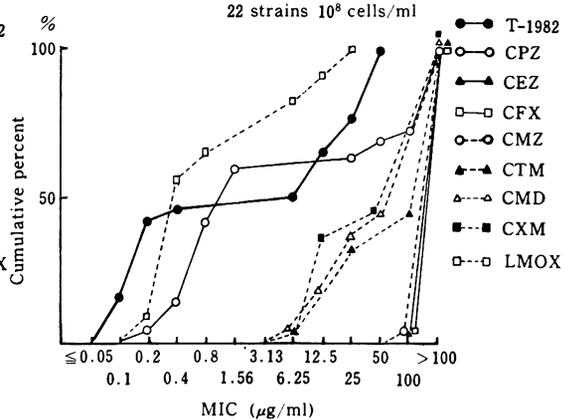


Fig. 11 Susceptibility of *E. cloacae* to T-1982



0.1 μg/ml にピークを示し、27株中17株 (63.0%) が分布した。10<sup>8</sup>/ml では ≦0.05~0.4 μg/ml に分布し0.1~0.2 μg/ml にピークを示し、27株中21株 (77.8%) が分布した。100 μg/ml 以上の耐性株は、10<sup>6</sup>/ml および10<sup>8</sup>/ml において、1株も認めなかった。他剤との比較検討では、最も優れた成績を示した (Table 6, 7,

Fig. 6, 7)。

(4) *K. pneumoniae*

*K. pneumoniae* 27株に対し、前述と同様の薬剤と比較検討した。10<sup>6</sup>/ml では ≦0.05~25 μg/ml に分布した。そのピークは ≦0.05~0.1 μg/ml に27株中22株 (81.5%) が分布した。10<sup>8</sup>/ml では ≦0.05~100 μg/ml に分

Table 12 Susceptibility of *S. marcescens* to T-1982

27 stra

10 <sup>6</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)											
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
T-1982		5	9	2	1	2	5	1			1	
CPZ					1	2	5	6	3	1	2	1
CEZ												
CFX								1	3	4	5	1
CMZ						1	3	4	3	4	1	3
CTM					2	2	5		4	1	1	1
CMD									1	2	8	4
CXM									1		3	8
LMOX			6	6	2		4	2	2	2		2

Table 13 Susceptibility of *S. marcescens* to T-1982

27 stra

10 <sup>8</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)											
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
T-1982			10	3	3		3	2	1	3	1	
CPZ						1		1	2	5	2	2
CEZ												
CFX									1	2	4	4
CMZ									3	6	5	2
CTM												
CMD												2
CXM												
LMOX				8	3	2		2	3	3		3

Fig. 12 Susceptibility of *S. marcescens* to T-1982

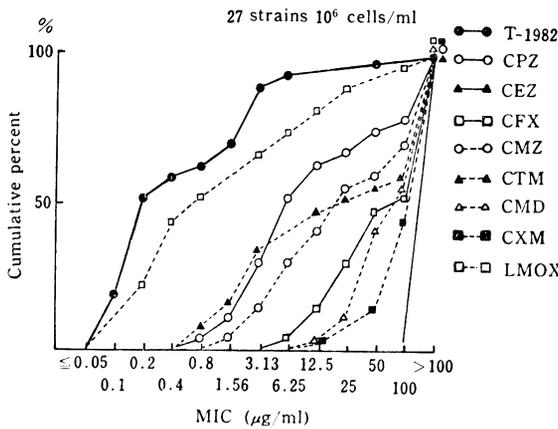
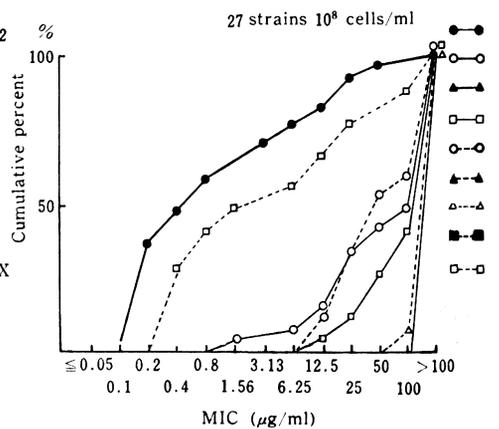


Fig. 13 Susceptibility of *S. marcescens* to T



布した。そのピークは  $\le 0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$  に27株中22株 (81.5%) が分布した。 $10^6/\text{ml}$  および  $10^8/\text{ml}$  の両者において、 $100 \mu\text{g/ml}$  を越える耐性株は1株も認められなかった。他剤との比較では CPZ, LMOX とほぼ同等の成績を示し、その他の Cephem 系薬剤より優れた感受性分布を示した (Table 8, 9, Fig. 8, 9)。

(5) *E. cloacae*

*E. cloacae* 22株に対して、CPZ, CEZ, CFX, CTM, CMD, CXM および LMOX とともに、受性分布を比較検討した。 $10^6/\text{ml}$  では T-1982 性は、 $0.1 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に分布した。 $0.1 \sim 0.4 \mu\text{g}$  ピークを示し22株中12株 (54.5%) が分布した。

Table 14 Susceptibility of *P. mirabilis* to T-1982

27 strains

10 <sup>6</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982				2	12	5	6	2					
LMOX		1	7	19									
CTX	25			2									
CFS										16		10	1
CTM	2		1	3	12	2	2	2		3			
CZX	25			2									

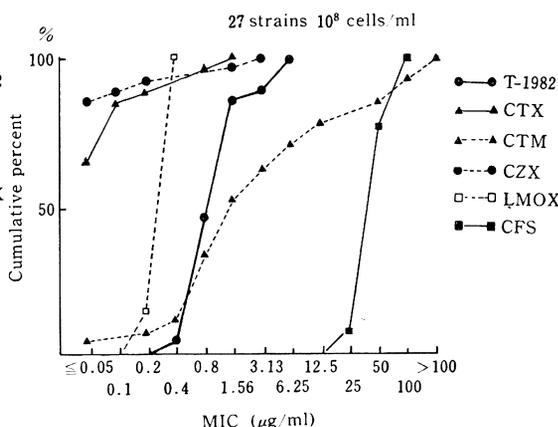
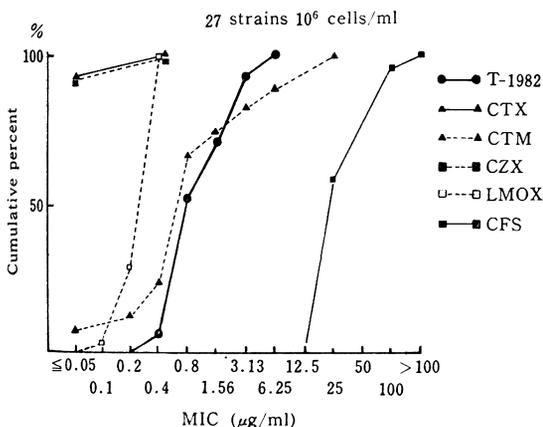
Table 15 Susceptibility of *P. mirabilis* to T-1982

27 strains

10 <sup>8</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982				1	12	10	1	3					
LMOX			4	23									
CTX	18	5	1		2	1							
CFS										2	19	6	
CTM	1		1	1	6	5	3	2	2		2	2	2
CZX	23	1	1			1	1						

Fig. 14 Susceptibility of *P. mirabilis* to T-1982

Fig. 15 Susceptibility of *P. mirabilis* to T-1982



では、0.1~50 μg/ml に分布を示した。そのピークは二峰性を示し、0.1~0.4 μg/ml には 22 株中 10 株 (45.5%) が、また 6.25~50 μg/ml には 22 株中 12 株 (54.5%) が分布した。10<sup>6</sup>/ml および 10<sup>8</sup>/ml において 100 μg/ml 以上の耐性菌は、1 株も認められなかった。他剤との比較検討では、LMOX とほぼ同程度の感受性分布を示し、その他の薬剤よりも優れた成績を示した (Table 10, 11, Fig. 10, 11)。

(6) *S. marcescens*

*S. marcescens* 27 株に対し *E. cloacae* と同様の薬剤と比較検討した。

10<sup>6</sup>/ml では 0.1~>100 μg/ml と幅広い感受性分布を示した。0.1~0.4 μg/ml にピークを示し、27 株中 16 株 (59.3%) が分布した。100 μg/ml を越える耐性菌を 1 株認めた。10<sup>8</sup>/ml では 0.2~>100 μg/ml に分布した。0.2~0.8 μg/ml にピークを示し、27 株中 16 株 (59.3%) が分布した。100 μg/ml を越える耐性菌を 1 株認めた。他剤との比較検討では最も優れた成績を示した (Table

Table 16 Susceptibility of *P. aeruginosa* to T-1982

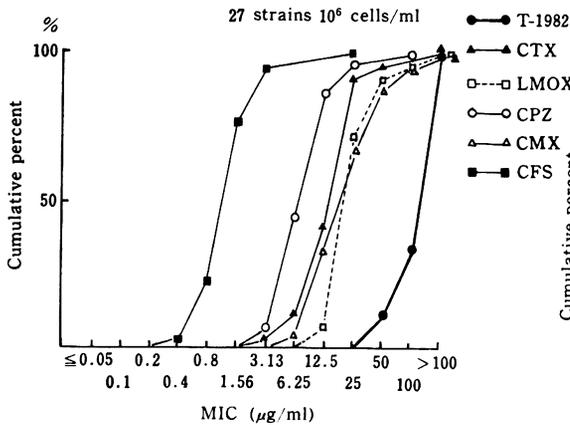
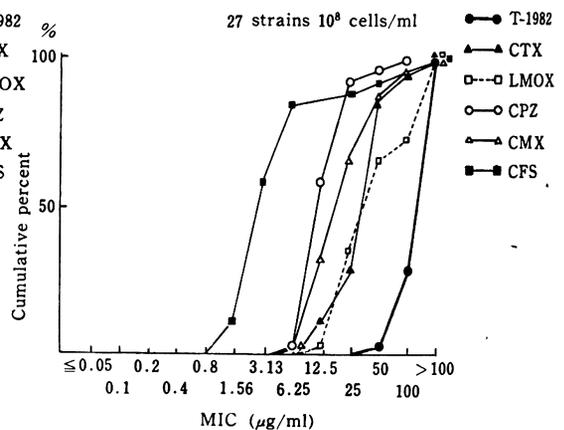
27 strains

10 <sup>6</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982											3	6	18
CPZ							2	10	12	2		1	
LMOX									2	17	6	1	1
CTX							1	2	8	14	1		1
CFS				1	5	15	5		1				
CMX								1	8	9	6	2	1

Table 17 Susceptibility of *P. aeruginosa* to T-1982

27 strains

10 <sup>8</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982											1	7	19
CPZ								1	15	9	1	1	
LMOX									1	9	8	2	7
CTX									3	5	16	2	1
CFS						3	13	7		1	1		2
CMX								1	8	9	6	2	1

Fig. 16 Susceptibility of *P. aeruginosa* to T-1982Fig. 17 Susceptibility of *P. aeruginosa* to T-1982

12, 13, Fig. 12, 13).

(7) *P. mirabilis*

*P. mirabilis* 27株に対し Cefsulodin (CFS), CTM, Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX) および LMOX と比較検討した。T-1982 の感受性分布は 10<sup>6</sup>/ml, 10<sup>8</sup>/ml とともに 0.4~6.25 μg/ml に 27 株全株が分布した。他剤との比較では、CFS より優れており、CTM と同等、その他より劣る成績を示した (Table 14, 15, Fig. 14, 15)。

(8) *P. aeruginosa*

*P. aeruginosa* 27 株に対し CPZ, LMOX, CTX, CFS および Cefmenoxime (CMX) と T-1982 の MIC を検討した。T-1982 の感受性は 10<sup>6</sup>/ml では、50~>100 μg/ml に分布し、27 株中 18 株 (66.7%) が、100 μg/ml を越える耐性株であった。10<sup>8</sup>/ml では 10<sup>6</sup>/ml と同様に 50~>100 μg/ml に分布し、27 株中 19 株 (70.4%) が 100 μg/ml を越える耐性を示した。他剤との比較では、最も劣る成績を示した (Table 16, 17, Fig. 16, 17)。

Table 18 Susceptibility of *B. fragilis* to T-1982

27 strains

10 <sup>6</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982				1	3	15	3	3	1		1		
CFX				1		2	3	16	4	1			
CMZ					2		1	3	13	7	1		
CTX			2	1	3	14	4			1		2	
CZX					3	18	3			1	2		
LMOX		1		4	17	1	2						
CPZ							2	20	1	1		1	2
CTT					1	1	12	10	2	1			

Table 19 Susceptibility of *B. fragilis* to T-1982

27 strains

10 <sup>8</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1982				1	2	8	11	2	1		2		
CFX						1	6	13	4	2	1		
CMZ						2	1	2	7	10	5		
CTX					1	5	14	2	1	2		2	
CZX								9	12	3		3	
LMOX			1	1	7	13	2	2	1				
CPZ									5	7	10	2	3
CTT						1	7	8	10		1		

Fig. 18 Susceptibility of *B. fragilis* to T-1982

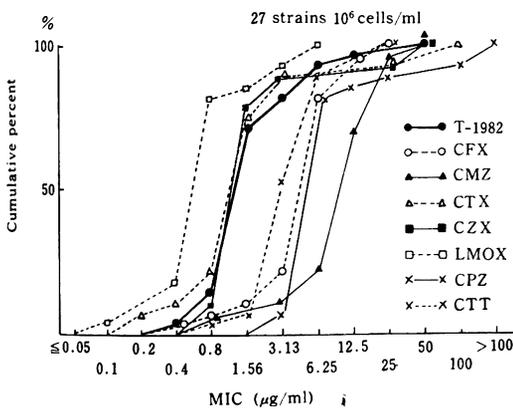
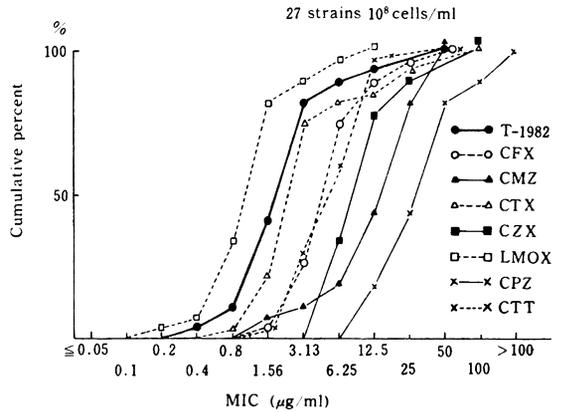


Fig. 19 Susceptibility of *B. fragilis* to T-1982



(9) *B. fragilis*

*B. fragilis* 27株に対し、CFX、CMZ、CTT、LMOX、CTX、CPZ、CZXとともに、T-1982のMICを比較検討した。T-1982の感受性は10<sup>6</sup>/mlでは、0.4~50μg/mlに分布し、1.56μg/mlにピークを示し、27株中18株(66.7%)が分布した。10<sup>8</sup>/mlでは0.4~50μg/ml

に分布し、1.56~3.13μg/mlにピークを示し、27株中19株(70.4%)が分布した。100μg/ml以上の耐性を示す株は、1株も認められなかった。他剤との比較ではLMOXより1管程度劣り、CTXとはほぼ同等であり、その他の薬剤より優れた成績を示した(Table 18, 19, Fig. 18, 19)。

Fig. 20 Standard curve of T-1982

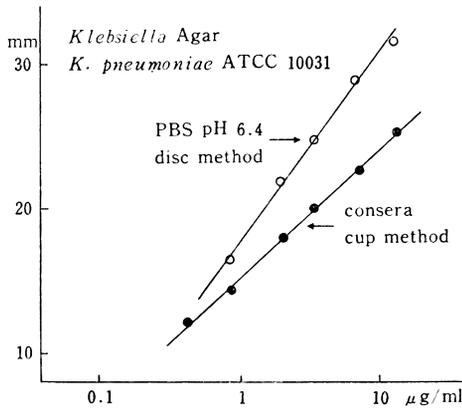


Fig. 21 Serum levels of T-1982

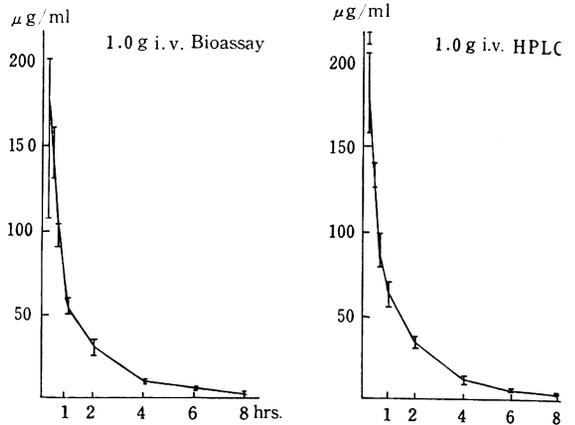


Table 20 Serum levels of T-1982  
1.0 g i. v. Bioassay

	1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8 hrs.
H. K. (15.6 mg/kg)	184	140	88	55	34	9.4	4.6	2.0 μg/ml
F. T. (14.9 mg/kg)	160	132	105	48	24	10	3.0	1.2 μg/ml
K. M. (19.2 mg/kg)	200	160	103	60	28	9.2	4.6	1.8 μg/ml
Mean (16.6 mg/kg)	181	144	98.7	54.3	28.7	9.5	4.1	1.7 μg/ml
SE	11.6	8.3	5.4	3.5	2.9	0.2	0.5	0.2
SD	20.1	14.4	9.3	6.0	5.0	0.4	0.9	0.4

Fig. 22 Correlogram between bioassay and H

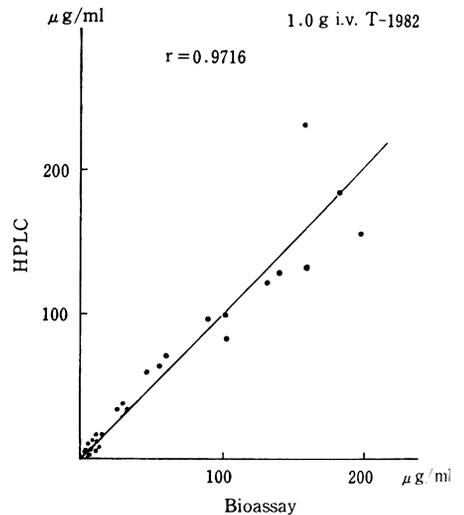


Table 21 Serum levels of T-1982  
1.0 g i. v. HPLC

	1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8 hrs.
H. K. (15.6 mg/kg)	184	132	99.2	64.1	33.7	14.0	5.5	2.3 μg/ml
F. T. (14.9 mg/kg)	232	128	83.9	60.9	32.5	13.3	5.3	2.4 μg/ml
K. M. (19.2 mg/kg)	158	135	100	72	37	13.6	6.1	1.6 μg/ml
Mean (16.6 mg/kg)	191	132	94.4	65.7	34.4	13.6	5.6	2.1 μg/ml
SE	21.7	2.0	5.2	3.3	1.3	0.2	0.2	0.3
SD	37.5	3.5	9.1	5.7	2.3	0.4	0.4	0.4

3) T-1982 の吸収, 排泄

(1) 標準曲線

T-1982 は cup 法では 12.5 μg/ml から 1.56 μg/ml

まで, paper disc 法では 12.5 μg/ml から 0.4 μg/ml まで直線関係を示した。Consera および 1/15M (pH 7.0) においても類似の標準曲線を示した(Fig. 2) 血清中濃度

T-1982 の血清中濃度は bioassay では, 投与後時間に最高値を示し, 平均 181 μg/ml の濃度を示し 1/4 時間で 144 μg/ml, 1/2 時間 98.7 μg/ml, 1 時間 54.3 μg/ml, 2 時間 28.7 μg/ml, 4 時間 9.5 μg/ml, 6 時間 4.1 μg/ml, そして 8 時間で 1.7 μg/ml のを示した。同一試料を HPLC にて測定した結果, 投与後 1/12 時間に最高値を示し, 平均 191 μg/ml の濃度を示した。1/4 時間で 132 μg/ml, 1/2 時間 94.4 μg/ml, 1 時間 65.7 μg/ml, 2 時間 34.4 μg/ml, 4 時間 21.1 μg/ml, 6 時間 5.6 μg/ml, そして 8 時間で 2.1 μg/ml

Fig. 23 Simulation curves of T-1982 concentration in serum

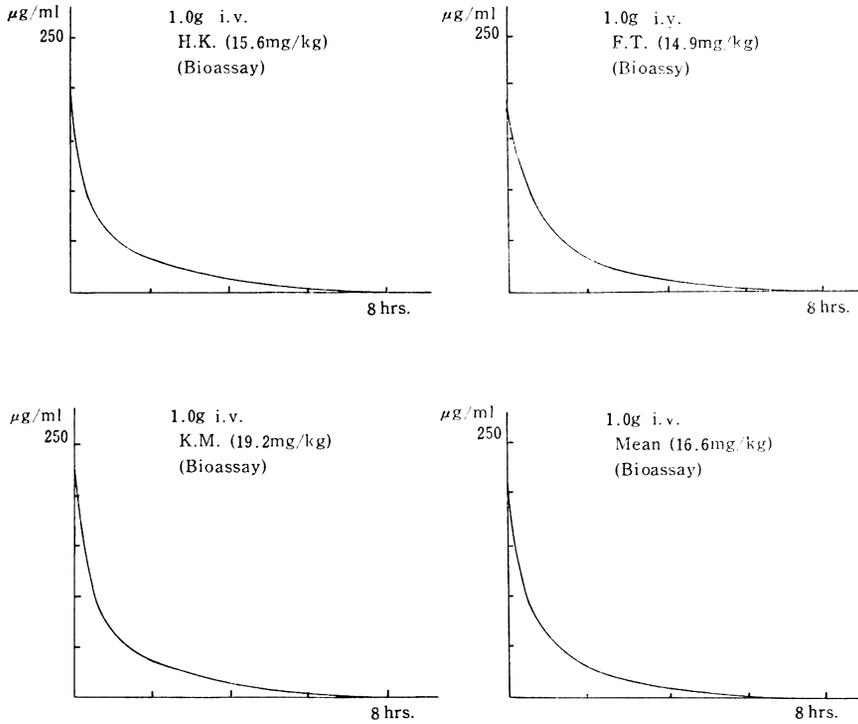


Fig. 24 Simulation curves of T-1982 concentration in serum

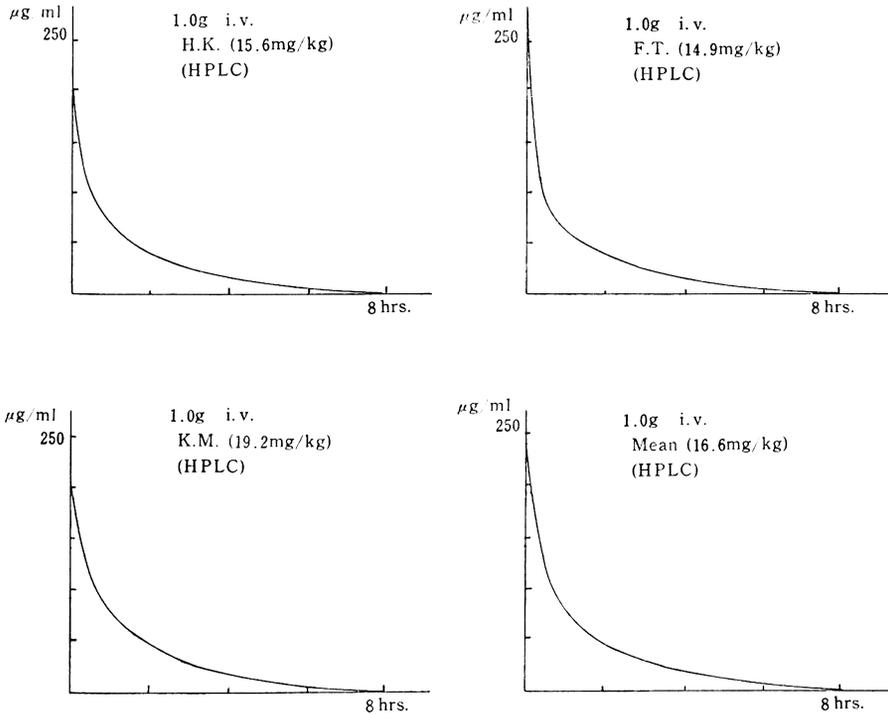


Fig. 25 Serum levels of T-1982

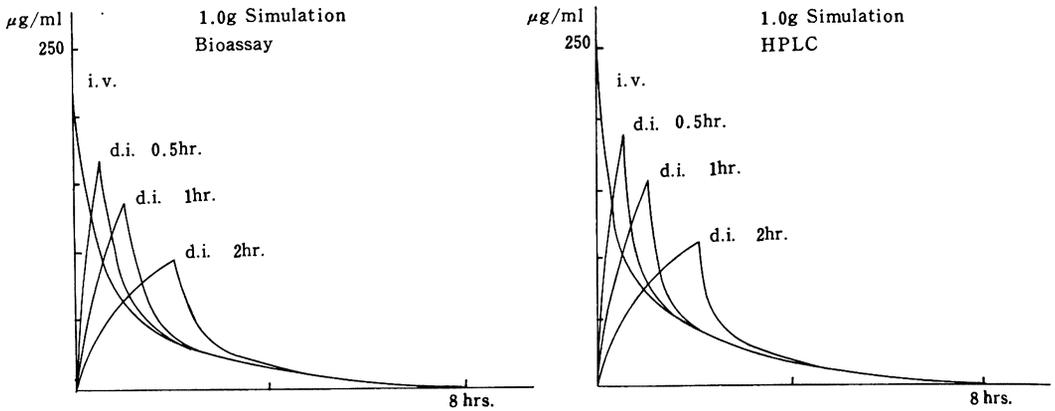


Table 22 Urinary excretions of T-1982

		1.0g i. v. Bioassay							
		1/2	1	2	4	6	8	hrs.	Recovery
H. K. (15.6 mg/kg)		2,878	3,253	800	1,315	528	86	µg/ml	808.5mg 80.9%
		80	50	75	160	240	215	ml	
		230.2	162.7	60	210.4	126.7	18.5	mg	
F. T. (14.9 mg/kg)		5,706	7,959	3,693	645	1,149	100	µg/ml	891.6mg 89.2%
		55	30	55	145	20	195	ml	
		313.8	238.8	203	93.5	23	19.5	mg	
K. M. (19.2 mg/kg)		12,262	12,763	7,257	4,008	895	30	µg/ml	788.2mg 78.8%
		20	15	20	35	60	415	ml	
		245.2	191.4	145.1	140.3	53.7	12.5	mg	
Mean (16.6 mg/kg)		6,949	7,992	3,917	1,989	857	72	µg/ml	829.4mg 82.9%
		263.1	197.6	136	148.1	67.8	16.8	mg	

Table 23 Urinary excretions of T-1982

		1.0g i. v. HPLC							
		1/2	1	2	4	6	8	hrs.	Recovery
H. K. (15.6 mg/kg)		4,080	2,700	1,950	1,230	350	100	µg/ml	910.0mg 91.0%
		80	50	75	160	240	215	ml	
		326	135	146	197	84	22	mg	
F. T. (14.9 mg/kg)		6,030	4,200	2,600	1,360	540	200	µg/ml	847.7mg 84.8%
		55	30	55	145	20	195	ml	
		332	126	143	197	11	39	mg	
K. M. (19.2 mg/kg)		18,000	14,765	8,200	5,630	808	63	µg/ml	1,017.2mg 101.7%
		20	15	20	35	60	415	ml	
		360	221	164	197	48	26	mg	
Mean (16.6 mg/kg)		9,370	7,222	4,250	2,740	566	121	µg/ml	924.7mg 92.5%
		339	161	151	197	47.7	29	mg	

Fig. 26 Urinary excretions of T-1982

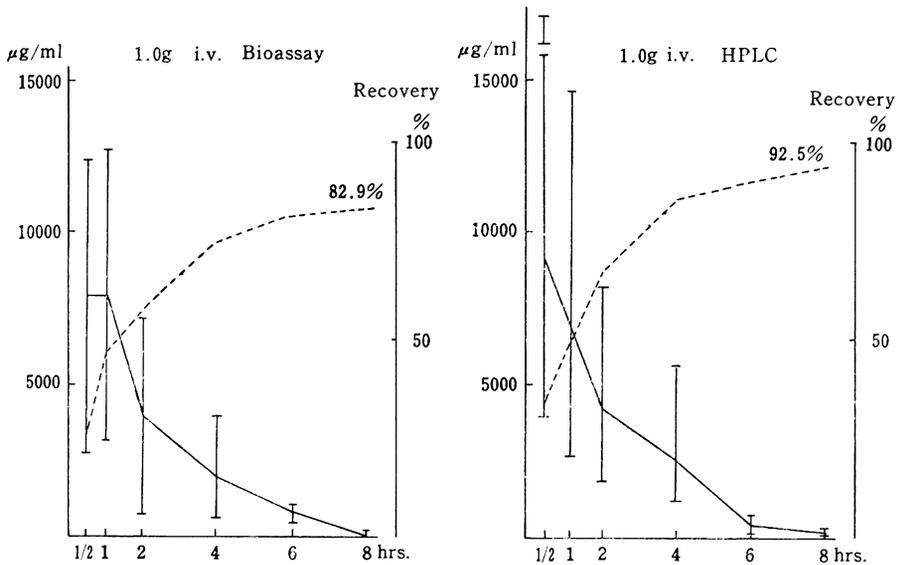


Table 24 Pharmacokinetic parameters of T-1982

1.0 g i. v. Bioassay

	$K_{12}$ ( $hr^{-1}$ )	$K_{21}$ ( $hr^{-1}$ )	$K_{el}$ ( $hr^{-1}$ )	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	$V_c$ (ml)	$V_t$ (ml)	$V_d$ (ml)	AUC ( $hr \cdot \mu g/ml$ )
H. K.	1.786	1.999	1.093	1.389	4,156	3,712	7,868	220
F. T.	0.2863	1.232	0.807	1.227	5,770	1,342	7,112	215
K. M.	1.142	1.634	1.050	1.336	4,055	2,834	6,889	235
Mean	0.966	1.655	0.968	1.326	4,648	2,713	7,361	222

Table 25 Pharmacokinetic parameters of T-1982

1.0 g i. v. HPLC

	$K_{12}$ ( $hr^{-1}$ )	$K_{21}$ ( $hr^{-1}$ )	$K_{el}$ ( $hr^{-1}$ )	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	$V_c$ (ml)	$V_t$ (ml)	$V_d$ (ml)	AUC ( $hr \cdot \mu g/ml$ )
H. K.	1.283	2.129	0.870	1.419	4,703	2,834	7,537	244
F. T.	3.315	2.198	1.374	1.472	3,085	4,652	7,737	246
K. M.	1.119	2.958	0.774	1.308	5,291	2,001	7,292	244
Mean	1.931	2.466	0.981	1.398	4,224	3,307	7,531	241

の濃度を示した。bioassay と HPLC は、相関係数 0.9716 と高い相関性を示した (Table 20, 21, Fig. 21, 22)。上述の個々のデータについて computer により simulation curve を作製すると Fig. 23, 24 のごとくなる。また bioassay, HPLC の平均値を用い点滴静注した場合の simulation curve は Fig. 25 のごとくであり、臨床に必要な投与量、投与時間、投与間隔などが推定可能である。

(3) 尿中濃度

T-1982 の尿中濃度は bioassay では投与後、1/2 時間で平均 6,949  $\mu g/ml$  の濃度を示し、1 時間で最高値となり、7,992  $\mu g/ml$  の濃度を示した。2 時間で 3,917  $\mu g/ml$ 、4 時間で 1,989  $\mu g/ml$ 、6 時間で 857  $\mu g/ml$ 、そして 8 時間で 72  $\mu g/ml$  の濃度を示した。8 時間までの平均尿中回収率は、82.9%であった。同一試料を HPLC にて測定した結果、投与後 1/2 時間で最高値を示し、平均 9,370  $\mu g/ml$  の濃度を示した。また 1 時間で 7,222  $\mu g/ml$ 、2 時間で 4,250  $\mu g/ml$ 、4 時間で 2,740  $\mu g/ml$ 、



Table 27 Clinical responses to T-1982

No. Name	Age Sex	Disease	Dosis/day	Duration (days)	Total (g)	Organism	Adj. therapy	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect
1. Y. W.	28 F	Perforated appendicitis (Localized peritonitis)	1.0 g × 1 i. v. 1.0 g × 2 i. v.	1 4	9.0	<i>B. fragilis</i> <i>E. coli</i>	Appendectomy & Drainage	Eradicated	Effective	None
2. S. T.	52 M	Perforated appendicitis (Localized peritonitis)	1.0 g × 1 i. v. 1.0 g × 2 i. v.	1 5	11.0	<i>E. coli</i>	Appendectomy & Drainage	Eradicated	Effective	None
3. H. I.	44 M	Intra abdominal abscess (Sigmoid colon ca.)	1.0 g × 2 i. v.	5	10.0	<i>Enterobacter B. fragilis</i>	None	Unchanged	Fair	None
4. Y. K.	85 M	RTI (Esophageal cancer)	1.0 g × 1 i. v. 1.0 g × 2 i. v.	1 7	15.0	<i>P. aeruginosa</i>	None	Unknown	Effective	None
5. H. T.	22 M	Perforated appendicitis (Localized peritonitis)	1.0 g × 1 i. v. 1.0 g × 2 i. v.	1 4	9.0	<i>E. coli</i>	Appendectomy	Eradicated	Effective	None
6. M. S.	16 F	Perforated appendicitis (Localized peritonitis)	1.0 g × 1 i. v. 1.0 g × 2 i. v.	1 4	9.0	<i>E. coli</i>	Appendectomy & Drainage	Eradicated	Effective	None
7. K. S.	36 M	Perforated appendicitis (Localized peritonitis)	1.0 g × 1 i. v. 1.0 g × 2 i. v.	1 4	9.0	<i>Citrobacter</i>	Appendectomy & Drainage	Unknown	Effective	None
8. K. T.	39 M	Perforated appendicitis (Localized peritonitis)	1.0 g × 2 i. v.	5	10.0	No growth	Appendectomy	Unknown	Effective	None
9. S. S.	58 M	RTI	1.0 g × 1 i. v. 1.0 g × 2 i. v. d.	1 41	83.0	<i>P. aeruginosa</i>	Puncture	Unknown	Failure	None
10. H. B.	38 M	UTI	1.0 g × 2 i. v.	6	12.0	<i>E. coli</i> ↓ <i>Klebsiella</i> ↓ <i>Enterococcus</i>	None	Super-infection	Fair	None
11. A. F.	33 M	Purulent pleuritis	1.0 g × 2 i. v.	9	18.0	No growth	Puncture	Unknown	Fair	None
12. I. A.	20 M	Abscess	1.0 g × 1 i. v. 1.0 g × 2 i. v.	1 7	15.0	<i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i> sp.	Incision	Eradicated	Effective	None
13. K. S.	51 M	Suppurative orchitis	1.0 g × 2 i. v.	10	20.0	<i>Klebsiella</i> ↓ <i>S. aureus</i>	None	Super-infection	Effective	None

Table 27 (Continued)

No. Name	Age Sex	Disease	Dosis/day	Duration (days)	Total (g)	Organism	Adj. therapy	Bacteriolo- gical efficacy	Clinical efficacy	Side effect
14. S. K.	48 M	Wound infection	1.0 g × 2 i. v.	13	26.0	<i>P. mirabilis</i> ↓ <i>Acinetobacter</i>	None	Super- infection	Effective	GOT ↑ 21 → 198 GPT ↑ 25 → 344
15. T. K.	65 M	Decubitus infection	1.0 g × 1 i. v. d.	15	15.0	<i>Acinetobacter</i>	None	Eradicated	Effective	None
16. M. I.	35 F	Acute cholecystitis	1.0 g × 2 i. v.	7	14.0	Unknown	None	Unknown	Effective	None
17. S. I.	44 M	Acute cholecystitis	2.0 g × 1 i. v. d. 2.0 g × 2 i. v. d.	1 8	34.0	Unknown	None	Unknown	Excellent	GPT ↑ 16 → 50
18. H. S.	59 M	Pelvic peritonitis	1.0 g × 2 i. v.	9	18.0	Unknown	None	Unknown	Failure	None
19. E. A.	30 M	Bacteriemia	1.0 g × 1 i. v. 1.0 g × 2 i. v.	1 12	25.0	No growth	None	Unknown	Effective	None
20. H. T.	59 M	RTI	1.0 g × 1 i. v. 1.0 g × 1 i. v. d.	13	26.0	<i>S. epidermidis</i>	None	Eradicated	Fair	None
21. M. M.	78 F	Pyelonephritis	1.0 g × 2 i. v. 1.0 g × 1 i. v.	9 5	23.0	<i>Klebsiella</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 <sup>6</sup> /ml	None	Super- infection	Effective	None
22. K. N.	71 M	Pyelonephritis	1.0 g × 2 i. v.	5	10.0	No growth	None	Unknown	Effective	None

Fig. 29 Laboratory data before and after administration of T-1982

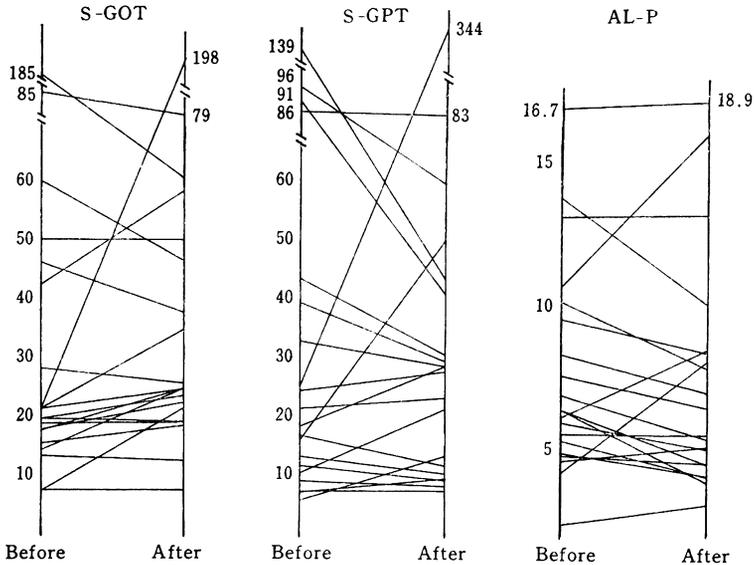
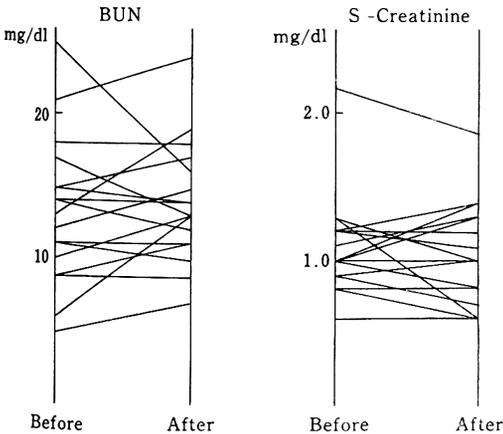


Fig. 30 Laboratory data before and after administration of T-1982



た。次いで、肝、血清、肺、心、脾の順であった。腎は2時間後で  $2.0 \mu\text{g/g}$  の濃度を示した (Table 26, Fig. 28)。

#### 5) 臨床成績

外科感染症 22 例に本剤を使用した。1 回使用量は  $1\text{g}$  21 例、 $2\text{g}$  1 例である。投与方法は one shot 静注 18 例、点滴静注 4 例である。点滴静注 4 例中 1 例は one shot 静注後点滴静注に変更、1 例は朝 one shot 静注、夕点滴静注を行なった症例である。

溶解液としては 20% ブドウ糖あるいは 5% キシリットル溶液  $20\text{ml}$  ないし  $40\text{ml}$  に溶解し、3~5 分かけて

静注、またはハルトマン溶液  $500\text{ml}$  に溶解し約 1 時間かけて点滴静注した。使用日数は最低 5 日より最長 42 日、平均 9.9 日である。総投与量は最低  $9.0\text{g}$  より最高  $83.0\text{g}$ 、平均  $28.2\text{g}$  である。

起炎菌は 22 例中 19 例に菌検索を行ない 15 例に菌を検出した。単独感染は *S. epidermidis* 1 例、*E. coli* 4 例、*Klebsiella* 2 例、*P. aeruginosa* 2 例、*P. mirabilis* 1 例、*Citrobacter* 1 例および *Acinetobacter* 1 例の計 12 例であり、混合感染は *E. coli* と *B. fragilis* の 1 例、*E. coli* と *Bacteroides sp.* の 1 例、*E. cloacae* と *B. fragilis* の 1 例の計 3 例と、検出不能 (no growth) 4 例である。その結果総合臨床効果は 22 症例中、著効 1 例、有効 15 例、やや有効 4 例、無効 2 例で有効率 72.7% であった (Table 27)。

#### 6) 副作用

副作用に関しては GPT の上昇例 1 例、GOT、GPT の上昇例 1 例の計 2 例に認められた。両症例ともに本剤を中止せずに継続可能であった。副作用の発生率は 22 例中 2 例 (9.1%) を認めたにすぎない (Fig. 29, 30)。

### III. 考 案

T-1982 の抗菌スペクトルは CMZ に類似しており、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有する<sup>1)</sup>。さらに *Citrobacter freundii*、*N. gonorrhoeae*、*B. fragilis* に対しても抗菌力を有する点が従来の第 1、第 2 世代 Cephem 系薬剤と異なる<sup>1,5,6)</sup>。しかし *S. faecalis*、*S. viridans* および *P. aeruginosa* に対しては抗菌力はほとんど認められない。

外科病巣由来の菌に対しては、*S. aureus* では LMOX と同等かあるいは多少優れているが他の Cephem 系薬剤より劣る<sup>5,6)</sup>。*S. epidermidis* では CTT と同等の成績であり他の Cephem 系薬剤より劣る<sup>5,6)</sup>。*E. coli* に対しては 27 株全株が 0.2 µg/ml 以下で阻止され、他の Cephem 系薬剤より最も優れた成績であり、耐性株を認めなかった<sup>5,6)</sup>。しかし全国集計では 1,427 株中 100 µg/ml 以上の株が 9 株認められた<sup>2)</sup>。*K. pneumoniae* に対しても *E. coli* の成績と同様である<sup>5,6)</sup>。全国集計では耐性株が少数に認められている。一方 *K. oxytoca* については耐性株は認められていない<sup>2)</sup>。*P. mirabilis* については CMZ, CFX, CEZ より優れている<sup>5,6)</sup>。われわれの成績では、CTM と同等の成績を得た。*S. marcescens* については Cephem 系薬剤中最も優れた成績を示し LMOX より 1 段階優れている。耐性株は 27 株中 1 株認められた。*E. cloacae* については 2 相性の感受性分布を示し、CPZ, LMOX と類似の分布を示したが本剤は LMOX より 1 段階、CPZ より 2 段階優れた分布を示し耐性菌も認められなかった。しかし全国集計では少数例の耐性株が認められている<sup>2)</sup>。*P. aeruginosa* に対しては本剤の適応は考えられない。*B. fragilis* については CTX と同等の感受性分布を示し、LMOX より 1 段階劣る。しかし耐性菌は認められなかった。*C. freundii* については全国集計の成績では CTT, CMZ, CFX および CEZ より優れ、同様に *N. gonorrhoeae* では CTT, CMZ より優れた抗菌力を示している<sup>2)</sup>。

吸収、排泄に関しては、T-1982 1g 静注の成績では、CET, CFX および CMZ より高い血中濃度を示しわれわれの成績では T<sub>1/2</sub> は約 1.4 時間である<sup>7,8)</sup>。したがって投与ルートとしては、本剤の抗菌力の優れている点からして 500 mg 以上の筋注、静注あるいは点滴静注のいずれのルートでもよいと考えられる。

代謝に関しては、われわれの TLC および bioautography の成績では、本剤は代謝されることなく排泄される成績を得たが、一方富山化学総合研究所の成績では本剤以外に T-1982 A, B, C の 3 つの代謝物質が検出され、その中 T-1982 A および T-1982 B は抗菌力を有している<sup>2)</sup>。

胆汁中への移行に関しては、血清中濃度の約 2～5 倍の濃度で移行し、6 時間までの回収率は 10% 前後である<sup>2)</sup>。尿中への移行は良好であり 6 時間までに投与量の約 80～90% が排泄される。臓器内濃度に関しては腎、

肝、血清、肺の順に高く分布しており CEZ, CPZ を除く Cephem 系薬剤と大差はない<sup>7,8)</sup>。

臨床使用に関しては *S. faecalis* および *P. aeruginosa* を除き幅広い適応が考えられるが、いっぽうグラム陽性球菌感染症については CER, CET, CEZ などに一歩をゆずる。嫌気性菌感染症に対しては Cephamycin 系抗生物質および第 3 世代 Cephem 系薬剤とともに第 1 選択剤となり得る。また好気・嫌気複数菌感染症に対しても同様である。使用対象としては中等症以上がその適応となり、1 日量 1.0～2.0 g までで十分と考えられる。副作用に関しては特に問題はないが、胆汁移行の良好な事実より肝機能障害を、また化学構造上 antabuse 様作用に注意を払う必要がある。

## 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 (1968 年制定, 1974 年改訂). Chemotherapy 23 (8): 1～2, 1975
- 3) 岩本英男, 石山俊次: カップ法による検討. 最新医学 27 (2): 287～292, 1972
- 4) 石山俊次, 坂部 孝, 潮沙都也, 古橋雅一, 高橋右一, 笠原 達, 長崎祥祐, 川上 郁, 坂本俊雄, 西岡伸也, 中山一誠, 岩井重富, 岩本英男: 合成 cephalosporin C の臨床研究. Jap. J. Antibiotics 18: 272～281, 1965
- 5) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 村山郁夫, 大橋 満, 水足裕子: Cefoxitin の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行および外科臨床応用について. Chemotherapy 26 (S-1): 389～399, 1978
- 6) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 秋枝洋三, 大橋満, 村山郁夫, 水足裕子: 新 cephamycin 系抗生物質 CS-1170 の抗菌力, pharmacokinetics, 臓器移行性, 代謝と外科臨床応用. Chemotherapy 26 (S-5): 381～393, 1978
- 7) ISHIYAMA, S.; I, NAKAYAMA, H. IWAMOTO, S. IWAI, M. OKUI & I. MATSUBARA: Absorption, tissue concentration and organ distribution of cefazolin. Antimicrob. Agents & Chemother. 1969: 467～480, 1970
- 8) NAKAYAMA, I.; H. IWAMOTO, S. IWAI, H. MIZUASHI & S. ISHIYAMA: Comparative study of CS-1170 and Cefoxitin: Absorption, distribution and metabolism. Current Chemotherapy. Proceeding of the 10th International Congress of Chemotherapy 1973: 851～852

ANTIMICROBIAL ACTIVITY, ABSORPTION,  
EXCRETION, METABOLISM, TISSUE  
DISTRIBUTION AND CLINICAL USE IN  
SURGICAL INFECTIONS OF T-1982,  
A NEW CEPHAMYCIN ANTIBIOTIC

ISSEI NAKAYAMA, YOZO AKIEDA, KAYO TAJIMA,  
HIROSHI KAWAMURA, HIROSHI KAWAGUCHI and SHUNJI ISHIYAMA  
The Third Department of Surgery, Nihon University,  
School of Medicine

Basic and clinical studies were made on T-1982. The drug proved to possess a broad antimicrobial spectrum, and its activity against clinical isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae* and *B. fragilis* was excellent although it was less active than other cepheims against *S. aureus* and *S. epidermidis*. Susceptibility of *P. aeruginosa* to T-1982 was poor.

T-1982 was administered at a dose of 1,000 mg by i.v. one shot injection to 3 healthy adults to determine blood and urine levels by cup and disc methods using *K. pneumoniae* ATCC 10031 as test organisms as well as HPLC. Mean serum levels of T-1982 were 181  $\mu\text{g/ml}$  (bioassay) and 191  $\mu\text{g/ml}$  (HPLC) at 5 minutes after administration. Mean peak urine levels attained at 30 minutes to 1 hour were 7992  $\mu\text{g/ml}$  (bioassay) and 9370  $\mu\text{g/ml}$  (HPLC), and the urinary recovery rates were 82.9% (bioassay) and 92.5% (HPLC) within 8 hours. Serum data by HPLC were calculated for various pharmacokinetic parameters, and the following results were obtained;  $K_{12}$  ( $\text{hr}^{-1}$ ): 1.93,  $K_{21}$  ( $\text{hr}^{-1}$ ): 2.47,  $K_{el}$  ( $\text{hr}^{-1}$ ): 0.98,  $T_{1/2}(\beta)$ : 1.4 (hr), AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ): 241.

Analyses of human urine by TLC and bioautography demonstrated that T-1982 was not metabolized in the body.

Following i.m. administration of 20 mg/kg in SD rats, high levels of T-1982 were observed in descending order of kidney, liver, serum and lung.

Clinical results on 22 surgical infections were excellent in 1, effective in 15, fair in 4 and failure in 2 cases. The efficacy rate was 72.7%.

Elevation of GPT and of GOT and GPT were noted respectively in 1 case.