

## 耳鼻咽喉科領域における T-1982 に関する基礎的、臨床的研究

岩沢武彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

T-1982 は、本邦で開発されたグラム陽性、陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、血中半減期の長い新しい Cephamycin 系抗生物質である。

T-1982 の試験管内抗菌力は、各標準菌株のグラム陽性、陰性菌に対して低い MIC を示し broad spectrum であった。耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対して 3.13~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  に感受性分布がみられ、その MIC のピークは 12.5  $\mu\text{g/ml}$  に認められた。病巣分離の *E. coli*, *P. mirabilis* および *K. pneumoniae* などは  $\leq 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  の比較的低い MIC の分布がみられた。しかし、*P. aeruginosa* は 3.13~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の範囲内に感受性分布が認められた。

T-1982 の血中濃度は、健康成人 (3 例平均) 500 mg 静注 15 分後に 58.5  $\mu\text{g/ml}$  と最高濃度を示し 30 分後に 46.4  $\mu\text{g/ml}$  と減少し始め、2 時間後に 18.7  $\mu\text{g/ml}$  となり、6 時間後も 2.2  $\mu\text{g/ml}$  の血中活性値を測定しえた。

T-1982 の臓器組織内濃度は 500 mg 静注 1 時間後に摘出したヒト口蓋扁桃 (6 例平均) に 3.2  $\mu\text{g/g}$  (血中濃度 56.2  $\mu\text{g/ml}$ )、上顎洞粘膜 (5 例平均) に 2.8  $\mu\text{g/g}$  (血中濃度 55.4  $\mu\text{g/ml}$ ) の組織内活性値を測定した。

T-1982 を耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症 34 例に対して静注療法を行なった結果、臨床的に著効 25 例、有効 7 例およびやや有効 2 例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると 32 例 94.1% の成績がえられた。とくに臨床的に副作用の発現はまったく認められなかった。

近年、細菌感染症に対する化学療法剤は、感染病巣からの分離同定菌の種類、毒力あるいは薬剤感受性などに対応して各種の優れた抗菌性物質が相ついで開発されたが、とりわけ PC 系、Cephem 系などの  $\beta$ -lactam 系と AGs 系およびその他の抗生物質に絞られてきた傾向が強い。

新抗生物質 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 Cephamycin 系抗生剤で各種細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に安定性が高く、グラム陽性および

グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、とりわけ *E. coli*, *Proteus*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* などのグラム陰性桿菌に対して従来の Cephem 系抗生物質より抗菌力が優れた新しい Cephamycin 系抗生物質として開発された<sup>1)</sup>。

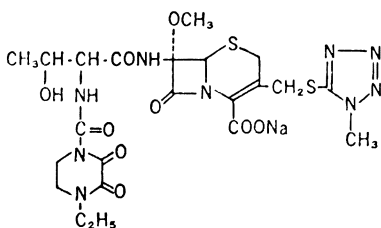
新抗生物質 T-1982 の物理化学的性状は、その外観が白色の粉末であり、水にきわめて易溶、メタノールに易溶、エタノールに難溶、アセトンにきわめて難溶、酢酸エチル、エチルエーテル、ヘキサン、ベンゼンにほとんど不溶である。T-1982 の化学構造式は、Fig. 1 に示したとおりであり、分子量は 649.63 である。T-1982 の毒性は、動物実験で急性、亜急性および慢性毒性は認められず、また催胎奇形作用はないといわれている<sup>2)</sup>。

著者は、今回新 Cephamycin 系抗生物質 T-1982 に関して、その試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内移行などの基礎的検討を行なうとともに、本剤を耳鼻咽喉科領域の感染症に対して臨床応用を行なった結果、良好な成績を収めたので、その概要を報告する。

## I. 試験管内抗菌力

1) 実験方法：T-1982 の試験管内抗菌力の測定方法は、日本化学療法学会標準法にしたがい寒天平板希釈法で試験菌の最小発育阻止濃度 Minimum inhibitory con-

Fig. 1 Chemical structure of T-1982



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) thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate

Table 1 Comparison of antibacterial spectrum of cephem antibiotics

Gram-positive bacteria ( $10^6$  cells/ml) MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )

Test organisms	T-1982	CPZ	LMOX
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	6.25	0.78	3.13
<i>S. aureus</i> TERASHIMA	12.5	1.56	3.13
<i>S. aureus</i> NEUMANN	3.13	1.56	6.25
<i>S. aureus</i> SMITH	6.25	1.56	6.25
<i>S. pyogenes</i> DENKEN	1.56	0.1	3.13
<i>S. pyogenes</i> COOK	1.56	0.2	3.13
<i>S. pyogenes</i> DICK	1.56	0.1	3.13
<i>S. pneumoniae</i> Type III	1.56	0.1	3.13
<i>B. subtilis</i> PCI 219	0.78	0.39	3.13
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.78	0.39	3.13
<i>M. luteus</i> PCI 1001	0.39	0.39	0.78
<i>C. diphtheriae</i> PW 8	6.25	1.56	6.25

Table 2 Comparison of antibacterial spectrum of cephem antibiotics

Gram-negative bacteria ( $10^8$  cells/ml) MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )

Test organisms	T-1982	CPZ	LMOX
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0.2	0.39	0.2
<i>E. coli</i> IAM 1253	0.2	0.2	0.2
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.1	0.2	0.2
<i>P. vulgaris</i> ATCC 21100	0.1	0.2	0.2
<i>P. mirabilis</i> PR-4	0.1	0.2	0.1
<i>K. pneumoniae</i> Type 22	<0.1	0.1	0.1
<i>K. pneumoniae</i> 602	<0.1	0.1	0.1
<i>P. aeruginosa</i> X-39	50	3.13	25
<i>P. aeruginosa</i> DENKEN	50	3.13	12.5
<i>P. aeruginosa</i> NCTC10490	>100	3.13	12.5
<i>P. aeruginosa</i> IAM 11027	>100	3.13	3.13
<i>A. aerogenes</i> IAM 1102	50	50	50
<i>S. typhi</i> T-287	<0.1	0.2	<0.1
<i>S. flexneri</i> 2 a	0.1	<0.1	0.1

Table 3 Comparison of antibacterial activity of T-1982 with that of other cephem antibiotics against 80 coagulase positive staphylococcal strains

( $10^6$  cells/ml)

Drugs	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
	$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
T-1982					3	14	38	17	6	2
CEZ	4	17	15	14	11	12		5	2	
CEG	1	4	2	5	19	31	12	4		2
CED	3	9	5	2	7	22	17	7	4	4
CEX	3	3	4	12	17	25	11			5
CEPR	51	11	11	3		1	1			2
CET	44	18	10	1	1	3				3
CER	40	8	9	5	2	8	1	2	1	4
CTZ	19	23	16	9	5	3	2	1	2	
CEC		9	34	22	10	3	2			
CPZ	2	1	10	29	23	8	4	2	1	
LMOX					2	34	29	8	4	3

centration (MIC) を測定した。抗菌力試験培地は Heart infusion agar (栄研) を使用し、培地接種菌は Tryptosoy broth (栄研) で  $37^\circ\text{C}$  18時間増菌培養を行ない、接種菌量はグラム陽性球菌では  $10^6$  cells/ml、またグラム陰性菌は  $10^8$  cells/ml の 1白金耳量をさきの培地に画線塗抹を行ない、 $37^\circ\text{C}$ 、24時間孵卵器内で培養後、培地上の菌集落発生の有無を肉眼的観察により判定し、その接種菌の MIC を測定した。

T-1982 の抗菌力試験に際して使用した被検菌株は、各研究機関から分与を受けた標準菌26株、化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌80株と病巣分離の *E. coli* 46株、*P. mirabilis* 24株、*K. pneumoniae* 20株および *P. aeruginosa* 60株について T-1982 および他比較抗生物質の抗菌力を調べた。

2) 実験成績：各標準菌株に対する T-1982 の抗菌力試験の成績は、Table 1 に示したとおり、T-1982 はグ

Table 4 Comparison of antibacterial activity of T-1982 with that of other antibiotics against 80 coagulase positive staphylococcal strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

Drugs	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
	$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
T-1982					3	14	38	17	6	2
PCG	11	6	5	5	8	10	2	9	10	14
ABPC	7	5	8	9	12	8	7	12	7	5
SM	3	1	5	7	17	3	1	2		41
KM	3	2	4	20	13	11	1	2		24
AKM	9	7	8	21	17	1	1	1	1	14
GM	38	11	17	2	5	2	3	1		1
EM	21	3	6	1	1		1		2	45
OL	5	4	13	8	4	2	2	8	5	29
LM	1		4	29	13	1			1	31
SPM					9	22	8	3	2	36
JM	5	2	8	19	17		2	8	6	13
LCM	4	3	15	17	3	4	2	1	1	30
TC	3	9	4	6	3	3	5	1		46
CP					3	8	27	8	9	25

Table 5 Comparison of antibacterial activity of T-1982 with that of other antibiotics against *E. coli* (10<sup>8</sup> cells/ml)

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
		$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
T-1982	46	20	10	8	4	2	2				
ABPC	46				8	2	8	9	5		14
CBPC	46			2		2	6	9	4	14	9
ACPC	14									2	12
SBPC	26					3	5	5	6	4	3
AKM	7			1	4		1				1
RSM	36						11	13	8		4
GM	43		9	15	14	5					
LVDM	47				4	7	20	7	7		2
CEX	14				1			6	6	1	
CED	25					3	1	2	13	3	3
CEZ	46				9	16	7	6	5	1	2
CTZ	25					16	7	2			
CEC	25					9	12	3	1		
CPZ	25	4	10	5	2	2	1	1			
LMOX	25	12	7	3	1	2					

ラム陽性菌の *S. aureus* には 3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の範囲内の MIC を示し, *S. pyogenes* および *S. pneumoniae* にはいずれも 1.56  $\mu\text{g/ml}$  で菌の発育を阻止しており, *B. subtilis* には 0.78  $\mu\text{g/ml}$  の MIC で, LMOX よりやや

低い値を示し, CPZ より数段階 MIC が高かった。また, グラム陰性菌に対して T-1982 は Table 2 に示したとおり, *E. coli* には 0.2  $\mu\text{g/ml}$  と低い MIC を有し, *P. vulgaris*, *P. mirabilis* には 0.1  $\mu\text{g/ml}$  で菌の発育阻

Table 6 Comparison of antibacterial activity of T-1982 with that of other antibiotics against *P. mirabilis*(10<sup>8</sup> cells/ml)

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
		$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
T-1982	24	2	4	9	6	2	1				
ABPC	18				1	2	9	2	1		3
ACPC	14									4	10
CBPC	27				12	8	3		4		
SBPC	26				3	7	12		4		
AKM	10										10
RSM	20					4	5	3	5	3	
GM	22			7	7	4	2		1		1
LVDM	20						1	7	4		8
CEX	18						2	3	6	2	5
CED	23						2	12	6	3	
CEZ	27					8	15	3		1	
CEPR	24					2	4	7	9	2	
CTZ	23				1	12	6	2	1	1	
CEC	24					2	4	11	6	1	
CPZ	24		2	6	10	3	2	1			
LMOX	24	11	6	1		4	2				

Table 7 Comparison of antibacterial activity of T-1982 with that of other antibiotics against *K. pneumoniae*(10<sup>8</sup> cells/ml)

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
		$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
T-1982	20	10	7	2	1						
ABPC	7					1			1		5
ACPC	7										7
CBPC	15						1	1			13
SBPC	16						2				14
AKM	2						2				
RSM	16				1	8	3	2	1		1
GM	17	6		7	4						
LVDM	29				2	2	15	6			4
CEX	8			1		2	1	4			
CED	20						2	9	6	3	
CEZ	18				8	7	1	1	1		
CEPR	15					4	8			1	2
CTZ	20				10	7	2	1			
CEC	20				1	2	9	6	2		
CPZ	20	3	7	5	2	1	1	1			
LMOX	20	9	6	3	2						

Table 8 Comparison of antibacterial activity of T-1982 with that of other antibiotics against *P. aeruginosa* ( $10^8$  cells/ml)

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
		$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
T-1982	60					2	4	5	8	13	28
CEC	60										60
CEZ	60										60
CTZ	60										60
CPZ	60			2	5	16	22	8	4	1	2
LMOX	60					2	7	24	16	8	3
CBPC	60						2		3	21	34
SBPC	37						1	2	12	15	7
PIPC	60				4	9	26	10	6	3	2
KSM	60							1	1	2	56
GM	60	2	5	2	14	17	6	6	6	1	1
PLB	60			2	9	23	14	2		3	7
CL	60						5	17	18	7	13
LVDM	60						2	1	8	17	32
DKB	60		8	12	22	8	10				
TOB	60		4	19	16	12	6	2	1		
AMK	33			3	5	14	7	2	2		

止が可能であり、*K. pneumoniae* には  $<0.1 \mu\text{g/ml}$  と低い MIC を示したが、*P. aeruginosa* には  $50 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$  と MIC は比較的高かった。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌80株に対する T-1982 の抗菌力は、Table 3, 4 に示したとおり、 $3.13 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$  の比較的広範囲に感受性の分布がみられ、とくに  $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  以内に MIC が集中しており、その MIC のピークは  $12.5 \mu\text{g/ml}$  に認められ LMOX とほとんど類似の抗菌力パターンを示した。しかし、Cephem 系を含む PCG 以下既知抗生物質よりやや抗菌力が劣っていた。

病巣分離の *E. coli* 46株に対する T-1982 の抗菌力は、Table 5 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  の範囲内に MIC が分布しており、その MIC のピークは  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  に認められ、他の抗生物質との比較で T-1982 の抗菌力が優っており、LMOX とほぼ類似の抗菌力を示した。

病巣分離の *P. mirabilis* 24 株に対する T-1982 の抗菌力は、Table 6 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  の範囲内に MIC が分布しており、その MIC のピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$  に認められ LMOX よりやや MIC が高かったが、他の Cephem 系を含めた他薬剤より抗菌力が優っていた。

病巣分離の *K. pneumoniae* 20株に対する T-1982 の抗菌力は、Table 7 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  の範囲内に MIC の分布がみられ、とくに  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  に MIC のピークが認められ、LMOX と類似の抗菌力パターンを示し、他の薬剤より抗菌力が数段階優っていた。

病巣分離の *P. aeruginosa* 60株に対する T-1982 の抗菌力は Table 8 に示したとおり、 $3.13 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$  の範囲内に MIC の分布がみられ、その MIC のピークは  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  であり、LMOX よりやや劣り AGs 系、CPZ などより弱かった。

## II. 血中濃度

1) 実験方法：T-1982 の血中濃度の測定方法は、肝、腎機能正常な Volunteer の健康成人 3 例について、T-1982 500 mg (5% グルコース 20 ml 溶解) を One shot 静注後、15分、30分、1時間、2時間、4時間および6時間ごとに経時的に肘静脈から採血を行ない、その分離血清について *K. pneumoniae* ATCC 10031株を標示菌とした薄層カップ法により T-1982 の血中活性値を測定した。また、T-1982 の標準液は、T-1982 の標準品を 1/15 M phosphate buffer (pH7.0) で希釈して作製した。

また、T-1982 と CPZ, LMOX それぞれ 500 mg 静注後の血中濃度の時間的推移を比較検討した。

Table 9 Serum concentration of T-1982 in normal adults (500 mg, i. v.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )					
					1/4 hr.	1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	S. I.	21	F	48	56.4	44.2	31.8	18.4	6.2	2.0
2	M. A.	30	F	50	60.2	48.4	34.2	19.0	7.2	2.3
3	R. I.	36	F	58	58.8	46.6	32.4	18.8	6.6	2.2
Average					58.5	46.4	32.8	18.7	6.7	2.2

Table 10 Serum concentration of CPZ in normal adults (500 mg, i. v.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )					
					1/4 hr.	1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	H. O.	25	M	58	70.4	58.2	30.8	19.6	7.8	2.2
2	K. K.	33	M	62	75.6	60.4	31.6	22.0	8.6	2.6
3	R. N.	29	F	54	68.4	56.2	29.4	18.2	7.2	2.0
Average					71.5	58.3	30.6	19.9	7.9	2.3

Table 11 Serum concentration of LMOX in normal adults (500 mg, i. v.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )					
					1/4 hr.	1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	Y. W.	21	M	64	42.6	29.4	21.2	11.6	5.6	1.2
2	M. K.	31	F	42	38.2	30.4	20.6	10.5	4.8	1.1
3	M. Y.	16	F	48	40.8	31.6	22.4	12.0	6.2	1.4
Average					40.5	30.5	21.4	11.4	5.5	1.2

2) 実験成績: T-1982 500 mg 静注後の血中濃度は前記の実験方法に従い測定した結果, Table 9, Fig. 2に示したとおり, 3例平均値が静注15分後に 58.5  $\mu\text{g/ml}$  と最高値を示し, 30分後に 46.4  $\mu\text{g/ml}$  と減少傾向がみられ始めた。さらに, T-1982 静注1時間後には, 32.8  $\mu\text{g/ml}$  となり, 2時間後には 18.7  $\mu\text{g/ml}$ , 4時間後に 6.7  $\mu\text{g/ml}$  と著しく減少し, T-1982 静注6時間後には 2.2  $\mu\text{g/ml}$  となった。

CPZ 500 mg 静注後の血中濃度は, Table 10 に示したとおり, 3例平均値が静注15分後に 71.5  $\mu\text{g/ml}$  と最高値を示し, 30分後には 58.3  $\mu\text{g/ml}$  と減少傾向がみられた。CPZ 静注1時間後の血中濃度は 30.6  $\mu\text{g/ml}$  と減少し, 2時間後には 19.9  $\mu\text{g/ml}$ , 4時間後には 7.9  $\mu\text{g/ml}$  と著しく活性値が低くなり, 静注6時間後には 2.3  $\mu\text{g/ml}$  となった。

LMOX 500 mg 静注後の血中濃度は, Table 11 に示

したとおり, 3例平均値が静注15分後に 40.5  $\mu\text{g/ml}$  と最高値を示し, 30分後には 30.5  $\mu\text{g/ml}$  と減少傾向がみられ始めた。さらに1時間後の濃度は, 21.4  $\mu\text{g/ml}$  となり, 2時間後には 11.4  $\mu\text{g/ml}$ , 4時間後に 5.5  $\mu\text{g/ml}$  と著しく低く, 静注6時間後に 1.2  $\mu\text{g/ml}$  となった。

T-1982 と CPZ, LMOX 500 mg 静注後の血中濃度の比較は, Fig. 3 に示したとおり, 血中濃度のピーク値は静注15分後に CPZ が最も高く, ついで T-1982, LMOX の順であったが1時間後には T-1982 と CPZ は同じ値となり以後の血中濃度の時間的消長はほぼ同様な傾向が認められた。

### III. 臓器組織内濃度

1) 実験方法: T-1982 の臓器組織内濃度は T-1982 500 mg 静注1時間後の手術時に摘出したヒト口蓋扁桃6例および上顎洞粘膜5例の切除組織片の各1gを破砕乳化させ, その組織乳化液を 1/15 M phosphate buffer

Fig. 2 Serum concentration of T-1982 in normal adults (500 mg, i. v.)

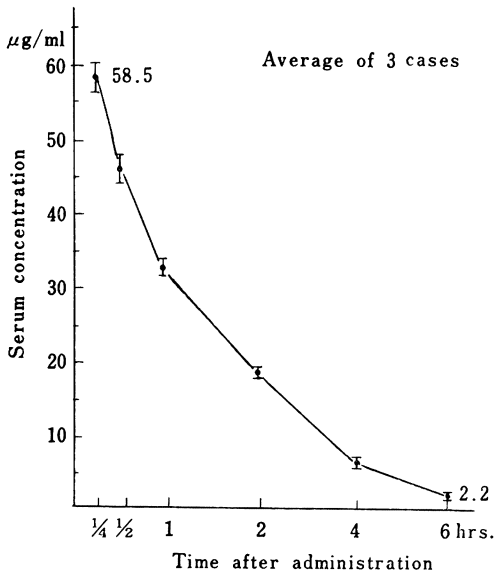


Fig. 3 Comparison of serum concentration of T-1982 with that of LMOX and CPZ in normal adults (500 mg, i. v.)

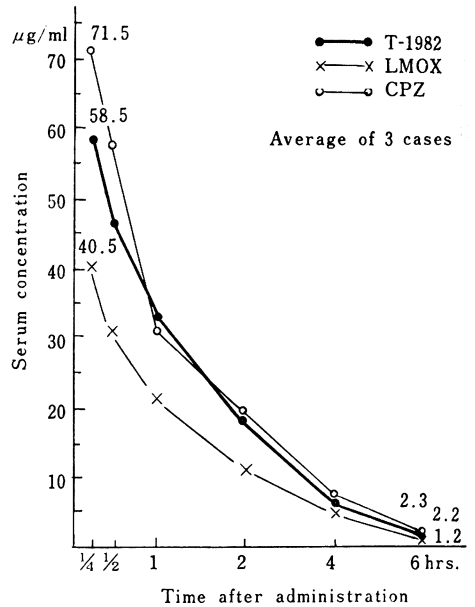


Table 12 Comparison of concentration of T-1982 in serum with that in tissues (One hour after intravenous injection of T-1982 500 mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissues removed	Serum concentration (μg/ml)	Tissues concentration (μg/g)
1	T. M.	30	M	64	Palatine tonsilla (L)	54.2	2.8
2	T. M.	30	M	64	Palatine tonsilla (R)	54.2	2.8
3	S. I.	54	M	68	Palatine tonsilla (L)	58.4	3.4
4	S. I.	54	M	68	Palatine tonsilla (R)	58.4	3.2
5	M. N.	45	M	72	Palatine tonsilla (L)	56	3.6
6	M. N.	45	M	72	Palatine tonsilla (R)	56	3.6
Average						56.2	3.2
1	M. K.	55	M	78	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	56.8	3.0
2	M. K.	55	M	78	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	56.8	3.0
3	K. N.	50	M	82.5	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	52.6	2.6
4	K. N.	50	M	82.5	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	52.6	2.6
5	T. K.	35	M	60	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	58	2.8
Average						55.4	2.8

Table 13 Diagnosis of patients treated with T-1982

Diagnosis	Sex		Total
	Male	Female	
Acute purulent otitis media	3	5	8
Acute exacerbation of chronic purulent otitis media		1	1
Furuncle of the ear or nose	7	2	9
Acute paranasal sinusitis	4	2	6
Acute parotitis	1		1
Acute lacunar tonsillitis	5	4	9
Total	20	14	34 cases

(pH 7.0) で 5 倍に希釈し氷庫保存により 18 時間浸漬させ、その遠沈上清液を用い薄層カップ法で臓器組織内の活性値を測定した。また、臓器組織摘出時に採血も行ない血中濃度を併せ測定した。

2) 実験成績：T-1982 500 mg 静注後の臓器組織内濃度は、前記の実験方法に従い測定した結果、Table 12 に示したとおり、ヒト口蓋扁桃 6 例の平均値は 3.2  $\mu\text{g/g}$  の組織内濃度を示し、その際の血中濃度は 56.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。また、上顎洞粘膜 5 例の平均値は、2.8  $\mu\text{g/g}$  の組織内移行がみられ、その時点における血中濃度は 55.4  $\mu\text{g/ml}$  を測定した。

#### IV. 臨床的検討

耳鼻咽喉科領域における急性および慢性感染症に対して臨床応用を行ない、その治療成績について検討した。

1) 使用対象および方法：耳鼻咽喉科領域における代表的な急性および慢性感染症、すなわち、Table 13 に示したとおり、急性化膿性中耳炎 8 例、慢性化膿性中耳炎 1 例、耳、鼻瘻 9 例、急性副鼻腔炎 6 例、急性耳下腺炎 1 例および急性陰窩性扁桃炎 9 例、総計 34 例(男 20 例、女 14 例)を T-1982 静注療法の使用対象とした。

T-1982 使用方法は通常、T-1982 を成人に 1 日 1~2 g を 1~2 回 One shot で静注を行なった。

なお、T-1982 静注療法に際して、感染病巣局所の膿汁または分泌物中から病原菌の分離同定を行ない、その分離菌の MIC を測定して T-1982 の臨床治療効果を検討する場合の参考資料とした。T-1982 の治療効果を検討する関係上、本剤の使用中は他の化学療法剤の併用はいっさい行なわなかった。

2) 治療効果の判定基準：T-1982 静注による治療効果の判定基準は、一応、便宜的に著効、有効、やや有効

および無効の 4 段階に区分判定した。すなわち、T-1982 静注後 5 日以内に全身状態が回復し、自覚症状が軽快、感染病巣の菌培養陰性化、局所の発赤、浮腫、腫脹あるいは排膿などが消失し治癒したものを著効 Excellent (卅)、同様状態が 10 日以内に消失し治癒したものを有効 Good (廿)、T-1982 静注後 10 日以上治癒に日数を要したものをやや有効 Fair (+)、T-1982 静注開始後まったく症状の改善治癒傾向の認められなかったものを無効 Poor (-) と判定区分した。

3) 臨床治療成績：耳鼻咽喉科領域における急性および慢性感染症 34 例に対して T-1982 静注療法を行なった結果、Table 14 に示したとおりとなったが、以下疾患別に T-1982 の治療成績を詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎：本疾患 8 例に対して T-1982 を 1 日 1~2 g, 1~2 回 One shot 静注療法を行なった結果、Table 14 に示したとおり、静注平均 2 日で耳痛、耳内閉塞感が軽快、耳漏、鼓膜の膨隆、穿孔の消失、菌培養が陰性化し、治療平均 4 日後に難聴、鼓膜の発赤が消退し治癒した。本症の耳漏中からの分離菌は *S. aureus* (MIC : 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$ ) 4 株、*S. epidermidis* (MIC : 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$ ) 2 株、*S. pneumoniae* (MIC : 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ) 1 株を分離同定し、他の 1 例は菌の培養が不能であった。

本疾患 8 例に対する T-1982 の治療効果は、すべて著効であった。

ii) 慢性化膿性中耳炎急性増悪症：本疾患 1 例に対して T-1982 を 1 日 1 回 1 g を 11 日間静注した結果、Table 14 に示したとおり、外耳道および鼓室内の分泌物が消失乾燥し、菌培養が陰性化するのに 6 日を要し、静注 11 日で鼓膜・鼓室粘膜の発赤が消退し改善した。本症の耳漏中から *S. epidermidis* (MIC : 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ) を 1 株検出した。

本疾患に対する T-1982 の治療効果は、臨床的にやや有効であった。

iii) 耳・鼻瘻：本疾患 9 例に対して T-1982 を 1 日 1 回 1 g を 3~6 日にわたり静注した結果、Table 14, 15 に示したとおり、耳・鼻疼痛軽快、耳・鼻漏消失し、菌培養の陰性化に 2 日を要し、外耳道・鼻入口部の発赤、腫脹は平均 4 日で消退し治癒した。

本疾患の耳・鼻漏中からの分離菌は *S. aureus* (MIC : 3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$ ) 7 株、*S. aureus* (MIC : 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ) と *S. epidermidis* (MIC : 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ) との混合感染が 1 例、*S. aureus* (MIC : 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ) と *P. aeruginosa* (MIC : >100  $\mu\text{g/ml}$ ) との混合感染が 1 例であった。



Table 14 Therapeutic results of T-1982

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Administration method			Disappearance of main symptoms (day)	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)				
1	Y. T.	28	F	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	6.25	1	4	4	2	4	-	##
2	Y. Y.	38	F	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	12.5	1	4	4	2	4	-	##
3	T. T.	27	F	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	12.5	2	4	8	2	4	-	##
4	K. A.	36	M	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	12.5	2	4	8	2	4	-	##
5	K. T.	35	M	Acute purulent otitis media	<i>S. epidermidis</i>	6.25	1	5	5	3	5	-	##
6	M. T.	36	F	Acute purulent otitis media	<i>S. epidermidis</i>	3.13	1	3	3	2	3	-	##
7	Y. T.	31	F	Acute purulent otitis media	<i>S. pneumoniae</i>	0.78	2	4	8	2	4	-	##
8	M. H.	40	M	Acute purulent otitis media	No culture		1	5	5	3	5	-	##
9	H. M.	64	F	Acute exacerbation of chr. pur. ot. media	<i>S. epidermidis</i>	6.25	1	11	11	6	11	-	+
10	H. M.	17	M	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i>	12.5	1	4	4	2	4	-	##
11	M. T.	54	M	Furuncle of nose	<i>S. aureus</i>	6.25	1	3	3	2	3	-	##
12	Y. S.	56	M	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i>	6.25	1	5	5	3	5	-	##
13	T. S.	62	M	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i>	3.13	1	4	4	2	4	-	##
14	K. Y.	34	F	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i>	12.5	1	4	4	2	4	-	##
15	H. N.	54	M	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	6.25 12.5	1	4	4	2	4	-	##
16	S. S.	37	F	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	6.25 >100	1	6	6	3	6	-	##

17	Y. A.	15	M	Furuncle of nose	<i>S. aureus</i>	6.25	1	5	5	3	5	-	##
18	T. N.	31	M	Furuncle of nose	<i>S. aureus</i>	6.25	1	4	4	2	4	-	##
19	T. K.	32	F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. epidermidis</i>	0.78	1	8	8	4	8	-	##
20	T. M.	56	M	Acute paranasal sinusitis	<i>S. epidermidis</i>	12.5	1	11	11	7	11	-	+
21	S. S.	22	M	Acute paranasal sinusitis	<i>S. epidermidis</i>	12.5	1	9	9	5	9	-	##
22	R. K.	32	F	Acute paranasal sinusitis	<i>S. epidermidis</i> <i>S. pyogenes</i>	12.5 1.56	1	8	8	4	8	-	##
23	K. H.	34	M	Acute paranasal sinusitis	<i>S. pyogenes</i>	1.56	1	10	10	4	10	-	##
24	T. O.	35	M	Acute paranasal sinusitis	<i>S. pyogenes</i>	1.56	1	7	7	4	7	-	##
25	T. H.	32	M	Acute parotitis	No culture		1	4	4	2	4	-	##
26	K. H.	36	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	3.13	2	3	6	2	3	-	##
27	Y. O.	32	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>		1	4	4	2	4	-	##
28	M. S.	32	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	1.56	2	4	8	2	4	-	##
29	Y. F.	30	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	1.56	1	6	6	3	6	-	##
30	T. U.	33	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i>	3.13	1	4	4	2	4	-	##
31	K. S.	19	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>	1.56	1	3	3	2	3	-	##
32	N. O.	32	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>	1.56	1	4	4	2	4	-	##
33	H. S.	33	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>	1.56	1	5	5	3	5	-	##
34	S. Y.	45	F	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>	3.13	1	3	3	2	3	-	##

Effect ## : Excellent, + : Good, + : Fair, - : Poor

Table 15 Efficacy of T-1982 by diagnosis

Diagnosis	Efficacy				Total
	Excellent (卅)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	
Acute purulent otitis media	8				8
Acute exacerbation of chronic purulent otitis media			1		1
Furuncle of the ear or nose	8	1			9
Acute paranasal sinusitis		5	1		6
Acute parotitis	1				1
Acute lacunar tonsillitis	8	1			9
Total	25	7	2		34 cases
	32 cases 94.1%				

Table 16 Clinical response of T-1982 classified by species of bacterial isolates

Organisms	Efficacy				Total
	Excellent (卅)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	
<i>S. aureus</i>	11				11
<i>S. aureus, S. epidermidis</i>	1				1
<i>S. aureus, P. aeruginosa</i>		1			1
<i>S. epidermidis</i>	2	2	2		6
<i>S. epidermidis, S. pyogenes</i>		1			1
<i>S. pyogenes</i>	4	3			7
<i>S. pyogenes, H. influenzae</i>	4				4
<i>S. pneumoniae</i>	1				1
No culture	2				2
Total	25	7	2		34 cases

本疾患に対する T-1982 の治療効果は、著効 8 例および有効 1 例となった。

iv) 急性副鼻腔炎：本疾患 6 例に対して T-1982 を 1 日 1 回 1g を 7~11 日間にわたり静注した結果、Table 14 に示したとおり、静注平均 5 日後に頭痛、頬部疼痛が軽快し、膿性鼻漏過多、鼻閉塞感などは軽減、中鼻道からの排膿は停止した。静注平均 9 日で固有鼻腔は清浄となり、鼻腔粘膜の発赤、浮腫、腫脹は消失し、X 線所見で上顎洞、篩骨洞の陰影は消退し改善した。

本症の中鼻道の膿汁中からの分離菌は、*S. epidermidis* (MIC : 0.78~12.5 µg/ml) 3 株、*S. pyogenes* (MIC : 1.56 µg/ml) 2 株、*S. epidermidis* (MIC : 12.5 µg/ml) と *S. pyogenes* (MIC : 1.56 µg/ml) との混合感染 1 例を検出した。

本疾患 6 例に対する T-1982 の治療効果は、有効 5 例およびやや有効 1 例の成績がえられた。

v) 急性耳下腺炎：本疾患 1 例に対して T-1982 を 1 日 1 回 1g を 4 日間静注した結果、Table 14 に示した

とおり、静注 2 日で解熱、耳介下部疼痛軽減し、治療 4 日で耳介下部の腫脹は消退し治癒した。

本疾患からの病原菌の分離同定はしえなかった。

本疾患に対する T-1982 の治療効果は、臨床的に著効であった。

vi) 急性陰窩性扁桃炎：本疾患 9 例に対して T-1982 を 1 日 1~2 回、1~2g を 3~6 日間にわたり静注した結果、Table 14 に示したとおり、静注平均 2 日で全身状態が回復し、解熱、咽頭痛、嚥下痛が軽快し、扁桃の膿栓子は消失、扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは平均 4 日で消退し治癒した。

扁桃膿栓子からの分離菌は *S. pyogenes* (MIC : 1.56~3.13 µg/ml) 5 株、*S. pyogenes* (MIC : 1.56~3.13 µg/ml) と *H. influenzae* との混合感染が 4 例認められた。

本疾患 9 例に対する T-1982 の治療効果は、著効 8 例および有効 1 例の成績がえられた。

vii) 副作用：耳鼻咽喉科領域の感染症 34 例に対して T-1982 を 3~11 日間にわたり静注療法を行なったが、

Table 17 Interrelation between MIC and clinical response of T-1982

Efficacy	MIC	Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )									
		0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
Clinical response	Excellent ( $\equiv$ )			●	△ △ △ △	○×△ △ △	○○× ○○ ○○ ○○	○× ○ ○ ○			
	Good ( $\equiv$ )			×	△ △ △ △			× ×			▲
	Fair (+)						×	×			
	Poor (-)										

\* ○ *S. aureus* 13 strains  
 × *S. epidermidis* 8 strains  
 △ *S. pyogenes* 11 strains  
 ● *S. pneumoniae* 1 strain  
 ▲ *P. aeruginosa* 1 strain

とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかった。

以上、耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症34例に対して T-1982 の静注療法を行ない臨床治療効果を検討した結果、疾患別治療効果は Table 15 に示したとおり、とくに急性化膿性中耳炎、耳・鼻竇、急性耳下腺炎および急性陰窩性扁桃炎などに有効例が多く、著効25例、有効7例およびやや有効2例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると32例94.1%の成績がえられた。

T-1982 の分離菌別治療効果は、Table 16 に示したとおり、感染病巣から *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* および *H. influenzae* などが分離された症例に有効例が認められた。

なお、T-1982 静注療法の臨床効果と病巣分離菌の MIC 値とは、Table 17 に示したとおり、両者間におおむね相関関係が認められ合致していた。

## V. 考 按

Cephem 系抗生物質の開発は、近年真にめざましく発展しつつあり、7-aminocephalosporanic acid の7位に methoxy 基を導入することにより  $\beta$ -lactamase に対して安定性の高い Cephamicin 系抗生物質の登場がみられた。

最新の Cephem 系抗生物質は、とくに *E. coli*, *Proteus* sp., *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *S. marcescens* あ

るいは *B. fragilis* などに抗菌力が著しく増強され、*P. aeruginosa* にも AGs 系抗生物質に匹敵する抗菌力を有するものも出現してきた。

T-1982 の抗菌スペクトラムは、本剤が  $\beta$ -lactamase に安定であるため、グラム陽性、陰性菌に対して広範囲の抗菌域を有する。とりわけ、T-1982 は *Proteus*, *S. marcescens*, *Enterobacter*, *Bacteroides* などに従来の Cephem 系抗生物質より抗菌力の増強が認められている。

化膿性中耳炎の耳漏から分離した coagulase 陽性ブドウ球菌に T-1982 は、3.13~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の範囲内に感受性が分布し、その MIC ピークは  $12.5 \mu\text{g/ml}$  にみられ、本剤は LMOX と同様にブドウ球菌に対してはあまり強い抗菌力は期待しえないように思われる。

病巣分離の *E. coli* には、 $\leq 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  に感受性分布が認められ、その MIC のピークは  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  にあり、きわめて低濃度で菌の発育阻止が可能で、本剤は該菌に対してかなり強い抗菌力がのぞめることは特徴の1つといえよう。

病巣分離の *P. mirabilis* には、 $\leq 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  に MIC が分布し、その MIC のピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$  であり、T-1982 は該菌に対しても強い抗菌力を発揮しえるであろう。

病巣分離の *K. pneumoniae* には、 $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  のきわめて低濃度部分に MIC が集中し、その MIC のピークは  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  に認められ、従来の Cephem 系に

みられなかった優れた抗菌力を有し注目を惹いた。

しかし、*P. aeruginosa* に対して T-1982 は 3.13~ $\geq$  100  $\mu\text{g/ml}$  の高い MIC のうちに分布しており、該菌には LMOX と同様にあまり強い抗菌力は期待しえないであろう。

T-1982 の血中濃度に関しては、自験例で 500 mg 静注15分後に 58.5  $\mu\text{g/ml}$  と高い血中濃度がえられ、1時間後には 32.8  $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後にも 2.2  $\mu\text{g/ml}$  の有効血中濃度を維持しており注目される。T-1982 と CPZ、LMOX 500 mg 静注後の血中濃度の比較では、CPZ が血中濃度のピークが最も高く、ついで T-1982、LMOX の順であったが1時間以後は、3者間には大差は認められなかった<sup>2,8)</sup>。

T-1982 の臓器組織内分布については、動物実験で腎が最も高く、ついで肝、肺、心、脾の順で移行するといわれている<sup>1)</sup>。T-1982 500 mg 静注1時間後に摘出したヒト口蓋扁桃(6例平均)に 3.2  $\mu\text{g/g}$  (血中濃度 56.2  $\mu\text{g/ml}$ )、上顎洞粘膜(5例平均)に 2.8  $\mu\text{g/g}$  (血中濃度 55.4  $\mu\text{g/ml}$ ) の組織内活性値が測定され、本剤の両組織内への良好な移行を裏付けしえる成績であった。

耳鼻咽喉科領域の代表的な急性および慢性感染症34例に対して T-1982 の静注療法を行なった結果、臨床的に著効25例、有効7例およびやや有効2例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると32例94.1%の好成績がえられた。病巣分離菌の大部分が、グラム陽性菌であっ

たにもかかわらずこのような好成績を得たことは、本剤が *in vivo* 効果に優れていることを示していると思われ、T-1982 静注が当科領域の感染症治療に有用性の高いことを示唆するものといえる。

T-1982 の副作用に関しては、今回の自験例では臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかったが、新薬シンポジウムでは各科領域 1,216 例のうち発現率は 2.71% で、発疹、下痢、発熱などが主であると報告されているので、Cephem 系に過敏な症例には十分注意して使用すべきである。

新 Cephamycin 系抗生物質 T-1982 は、その基礎的ならびに臨床的検討成績から耳鼻咽喉科領域の感染症に対し高い抗菌治療効果が期待しえるものと思われる。

なお、本稿の要旨は、第29回日本化学療法学会西日本支部総会で発表した。

#### 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) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における Cefoperazone (T-1551) に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-6)：859~869, 1980
- 3) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における 6059-S に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-7)：983~995, 1980

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1982 IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Fundamental and clinical investigations with T-1982, a new cephamycin antibiotic, were performed with the results which might lead to the following conclusions:

1) *In vitro* antibacterial activity: The minimum inhibitory concentration of T-1982 was tested by an agar plate dilution method. T-1982 revealed an excellent, broad spectrum antibacterial activity against standard strains of various bacteria. T-1982 had the same antibacterial spectrum as that of cephem family antibiotics. The MIC of T-1982 against *S. aureus* isolated from otorrhea was distributed at a range from 3.13 to  $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$ , showing its peak at 12.5  $\mu\text{g/ml}$ . *E. coli*, *P. mirabilis* and *K. pneumoniae* were inhibited by  $\leq 0.2$  to 6.25  $\mu\text{g/ml}$  of T-1982. T-1982 showed the MICs of 3.13 to  $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$ , its peak being at  $\leq 100$   $\mu\text{g/ml}$  against 60 strains of pathogenic *P. aeruginosa*.

2) Concentration in serum: The serum level of T-1982 in 3 healthy adults given 500 mg reached a maximum of 58.5  $\mu\text{g/ml}$  at 15 minutes after intravenous injection. Even at 6 hours after intravenous injection, clinical effective serum T-1982 concentration of 2.2  $\mu\text{g/ml}$  was still demonstrable.

3) Concentration in tissues: Activity of T-1982 was demonstrable at the concentration of 3.2  $\mu\text{g/g}$  in human palatine tonsilla and 2.8  $\mu\text{g/g}$  in human mucous membrane of maxillary sinus at 1 hour after intravenous injection, when the serum concentration of T-1982 was 56.2 and 55.4  $\mu\text{g/ml}$ , respectively.

4) Results of clinical treatment: When T-1982 was intravenously injected to 34 cases in the otorhinolaryngologic field, clinical results were excellent in 25 cases, good in 7 cases and fair in 2 cases. When the excellent and good cases were considered together, clinical response was obtained in 32 cases (94.1%). No side effect was shown with intravenous injection of T-1982.