

## 耳鼻咽喉感染症に対するT-1982の基礎的ならびに臨床的検討

三邊武右衛門・吉浜博太・上田良穂

小林恵子・伊藤依子

関東通信病院耳鼻咽喉科

岡田 淳・稲福盛栄

関東通信病院微生物学検査科

T-1982 について基礎的検討ならびに臨床的検討を行なった。

1) 耳鼻咽喉科領域の病原分離菌に対する本剤の MIC を  $10^6$  cells/ml の接種量で検討して *Staphylococcus aureus* 20株では MIC のピークは  $12.5 \mu\text{g/ml}$  にあり、*Proteus*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* に対して優れた抗菌力が認められた。

2) 血清中濃度：0.5 g, 1 g 筋注後の血清中濃度のピークは1時間にあり、それぞれ  $22.3 \mu\text{g/ml}$ ,  $36.5 \mu\text{g/ml}$  で6時間後にもなお高い濃度が保持された。0.5 g, 1 g 静注後の血清中濃度は同様に6時間後にも高い濃度が保持された。

3) 組織内濃度：小児で 0.5 g 静注後30分の咽頭扁桃濃度は  $2.8 \mu\text{g/g}$ 、口蓋扁桃濃度は  $3.6 \mu\text{g/g}$  であった。1 g 静注または筋注1時間後の上顎洞粘膜濃度は平均  $5.3 \mu\text{g/g}$  であった。組織内濃度は血清中濃度の約11%であった。0.5 g 静注の外耳道粘膜濃度は  $7.6 \mu\text{g/g}$  であった。また 1 g 静注30分後の耳漏中濃度は  $7.8 \mu\text{g/g}$  の移行がみられた。

4) 耳鼻咽喉科領域の感染症20例に T-1982 を投与して治療を行ない、著効6例、有効9例、有効率75%の治療成績を収めた。

5) 皮内反応は全例に陰性で、特別な副作用はなく、また臨床検査所見にも異常所見はみられなかった。

T-1982 はセファマイシン系に属する注射用新抗生剤で、グラム陽性菌および陰性菌に広範囲の抗菌力を有し殺菌的に作用する。特にグラム陰性菌のうち *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus* では CMZ, CEZ, CPZ より抗菌力が優っている。また各種細菌産生の  $\beta$ -lactamase に対して強い抵抗性を有している。

その構造式は Fig. 1 に示すとおりで、その性状は白色の粉末で、水にきわめて溶け易い。水溶液の安定性は、

$25^\circ\text{C}$  保存で、48時間後にも外観、pH は不変であり、残存力価は90%以上で、比較的安定性を有している。

本剤は筋注、静注によって高い血清中濃度が得られ、主として尿中に排泄され、腎毒性は CEZ に比較して少ないと報告されている<sup>1)</sup>。実験的感染症では *in vitro* 効果に比較し優れた効果を示している。

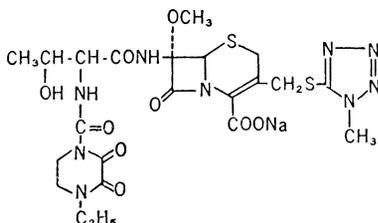
著者らは、本剤について基礎的検討を行ない、耳鼻咽喉科領域感染症の治療に応用して良好な成績を収めたので、その概要について報告する。

## I. 抗菌力試験

抗菌力の測定は、日本化学療法学会の標準法に準じて行なった。なお測定用培地には Heart Infusion Agar を使用し、接種菌はトリプトソイブイオン(栄研)で  $37^\circ\text{C}$  18時間培養増殖し、接種菌量は  $10^6$  cells/ml に調整したものを使用した。

耳鼻咽喉科領域の病原分離菌に対する T-1982 の MIC を測定した。病原分離の *S. aureus* 20株に対する MIC のピークは  $12.5 \mu\text{g/ml}$  にみられた。*P. mirabilis* 10株の MIC のピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$  にみられ、*S. marcescens* 4株の MIC は  $0.2\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  の範囲内に分布し、*K. pneumoniae* 4株では  $0.2\sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  と各菌

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

Molecular weight : 649.63

Table 1 Distribution of susceptibility to T-1982

(10<sup>6</sup>cells/ml)

Organism	No. of strains	MIC (μg/ml)							
		0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25.0
<i>S. aureus</i>	20						2	15	3
<i>S. aureus</i> 209P	1							1	
<i>P. mirabilis</i>	10			9	1				
<i>S. marcescens</i>	4	1	1		1		1		
<i>E. cloacae</i>	4							2	2
<i>K. pneumoniae</i>	4	2	2						
<i>K. pneumoniae</i> ATCC-10031	1	1							

Fig. 2 Serum concentration of T-1982

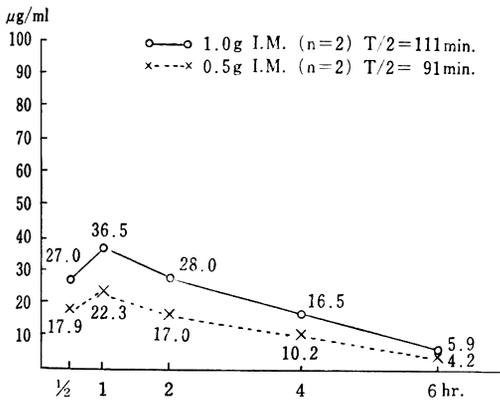
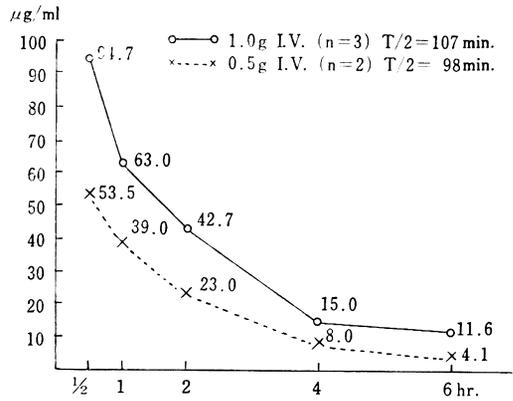


Fig. 3 Serum concentration of T-1982



Dose	Case	Age	Sex	Hours				
				1/2	1	2	4	6
0.5g I.M.	M.T.	34	M	19.0	24.0	18.0	11.0	4.8
	S.T.	43	M	16.8	20.5	16.0	9.4	3.6
	Mean			17.9	22.3	17.0	10.2	4.2
1.0g I.M.	A.K.	33	M	26.0	36.0	27.0	16.0	5.8
	O.M.	55	M	28.0	37.0	29.0	17.0	6.0
	Mean			27.0	36.5	28.0	16.5	5.9

Dose	Case	Age	Sex	Hours				
				1/2	1	2	4	6
0.5g I.V.	O.Y.	57	M	51.0	35.0	18.0	7.4	2.5
	S.Y.	16	M	56.0	43.0	28.0	8.5	5.6
	Mean			53.5	39.0	23.0	8.0	4.1
1.0g I.V.	O.M.	35	F	96.0	63.0	43.0	15.0	12.5
	S.T.	30	F	98.0	65.0	47.0	18.0	14.6
	O.Y.	57	M	90.0	61.0	38.0	12.0	7.6
Mean			94.7	63.0	42.7	15.0	11.6	

に対して優れた抗菌作用を示した (Table 1)。

II. 血清中濃度

使用培地は ミューラーヒントン培地, 検定菌には *K. pneumoniae* ATCC 10031 を使用し, 測定法は薄層カップ法を用いた。37°C18~20時間培養後阻止円を測定し, 標準曲線から血清中濃度を算定した。標準曲線はヒトブール血清希釈系を使用した。

健康成人において, 0.5g, 1g を筋注し, 30分, 1, 2, 4, 6 時間に血清を採取した。その血中濃度のピークは 1 時間にあつて, それぞれの平均値は 22.3, 36.5 μg/ml

で 6 時間後にもなお 4.2, 5.9 μg/ml の濃度を保持した (Fig. 2)。

また 0.5g, 1g 静注後の血清中濃度のピークは 30 分であり, それぞれの平均値は 53.5, 94.7 μg/ml で, 6 時間後にも, なお 4.1, 11.6 μg/ml の濃度を保持した (Fig. 3)。

III. 組織内濃度

成人において T-1982 1g 静注後 30分~1 時間に手術時に切除した口蓋扁桃, 咽頭扁桃, 上顎洞粘膜, 外耳道

Table 2 Concentration of T-1982 in serum and tissues

Case	Dose	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Palatine tonsil ( $\mu\text{g/g}$ )	Pharyngeal tonsil ( $\mu\text{g/g}$ )	Mm of max-sinus ( $\mu\text{g/g}$ )	Otorrhea ( $\mu\text{g/g}$ )	Mm of auris externa ( $\mu\text{g/g}$ )
1. S. T.	1.0 g (I. V.)	98.0(30')	{ 7.5(50') { 7.0(75') { 3.6(30') { 4.0(40')	2.8(30')	8.3(1h)	7.8(30')	7.6(1h)
S. T.	1.0 g (I. V.)	68.0(1h)					
2. Y. N.	0.5 g (I. V.)	45.0(1h)					
3. K. W.	1.0 g (I. V.)	72.0(1h)					
4. K. I.	1.0 g (I. V.)	62.5(1h)					
5. A. K.	1.0 g (I. M.)	36.0(1h)					
6. K. Y.	1.0 g (I. M.)	43.0(1h)			4.0(1h)		

Table 3 Therapeutic result with T-1982 administration in suppurative otitis media

No.	Age	Sex	Diagnosis	Organism		Dosage				Side effect	Effect
				Species	Sensitivity MIC(10 <sup>6</sup> )	Dose g $\times$ /day	Route	Duration (days)	Total (g)		
1	15	F	Acute o. media (R)	<i>P. inconstans</i> <i>S. aureus</i>	6.25	1 $\times$ 2	D. I.	6	12	—	Good
2	45	F	Subacute o. media (L)	<i>S. aureus</i>	50	1 $\times$ 1	I. V.	2	2	—	Excellent
3	45	M	Acute exacerbation of chronic o. media (L)	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.39 200	1 $\times$ 1	I. V.	6	6	—	Fair
4	54	M	Acute exacerbation of chronic o. media (L)	<i>S. aureus</i>	50	2 $\times$ 1	D. I.	6	12	—	Poor
5	35	M	Acute exacerbation of chronic o. media (R)	<i>S. aureus</i>	12.5	2 $\times$ 1	D. I.	6	12	—	Poor
6	23	M	Acute exacerbation of chronic o. media (L)	<i>P. aeruginosa</i>	100	2 $\times$ 1	D. I.	5	10	—	Good

粘膜などを pH 6.0~7.0 の 1/15 M リン酸緩衝液で 5 倍に希釈してエマルジョンとし、その遠心上清を薄層カップ法により阻止円を測定し、標準曲線から組織内濃度を算定した。標準曲線は 1/15 M リン酸緩衝液で希釈した系を用いた。

口蓋扁桃内濃度とその対血清中濃度比は 1 時間後 1 g 静注で 7  $\mu\text{g/g}$ , 10.3% (口蓋扁桃 75 分値) であり、上顎洞粘膜中濃度とその対血清中濃度比は 1 時間後 1 g 静注で 8.3  $\mu\text{g/g}$ , 11.5%, 1 g 筋注で 3.8  $\mu\text{g/g}$ , 9.6% であった。また外耳道粘膜とその対血清中濃度比は 1 時間後 1 g 静注で 7.6  $\mu\text{g/g}$ , 12.2% となり、各組織内濃度は血清中濃度の約 11% と高濃度に移行することが認められた。咽頭扁桃濃度は、30 分後 1 g 静注で 2.8  $\mu\text{g/g}$  の移行が認められた。耳漏中濃度とその対血清中濃度比は 30 分後 1 g 静注で 7.8  $\mu\text{g/g}$ , 8.0% であり、耳漏中にも比較的高濃度に移行することが認められた (Table 2)。

#### IV. 臨床成績

耳鼻咽喉科領域の感染症 20 例について T-1982 を投与

して治療を行なった。治療対象者は昭和 56 年 4 月から 9 月までの 6 ヶ月間に関東通信病院耳鼻咽喉科を受診した 20 例の患者である。

投与方法は 1 回量 1~2g, 1 日 1~2 回静注または点滴静注による治療を行なった。

治療効果の判定は 5 日以内に治癒したものを著効、治癒に 5 日以上投与を要したものを軽快したものを有効、やや有効、無効の 4 段階に分けて行なった。

#### 1) 化膿性中耳炎の治療成績 (Table 3)

化膿性中耳炎 6 例 (急性症 2 例, 慢性症 4 例) に本剤を使用して著効 1 例, 有効 2 例, やや有効 1 例, 無効 2 例の治療成績であった。

これら中耳炎症例の耳漏からの検出菌は *S. aureus* 単独感染 3 例, *P. aeruginosa* 単独感染 1 例, *P. aeruginosa* と *K. pneumoniae* の混合感染 1 例, *P. inconstans* と *S. aureus* の混合感染 1 例で、無効の 2 例はいずれも *S. aureus* によるもので、これらの菌に対する本剤の MIC はそれぞれ 50, 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。次に代表的な症

Fig. 4 H. N. 23 yr. M. Acute exacerbation of chronic o. media (L)

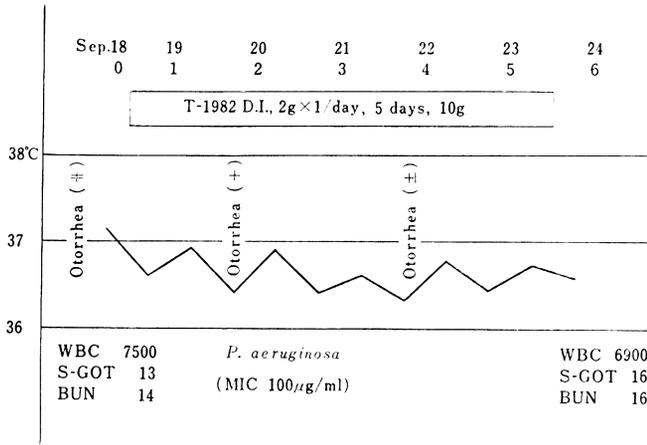


Table 4 Therapeutic result with T-1982 administration in acute infections

No.	Age	Sex	Diagnosis	Organism		Dosage				Side effect	Effect
				Species	Sensitivity MIC(10 <sup>9</sup> )	Dose g x /day	Route	Duration (days)	Total (g)		
1	20	M	Acute tonsillitis	<i>β-Streptococcus</i>	0.39	1 x 1	I. V.	4	4	-	Good
2	43	F	Acute tonsillitis	<i>β-Streptococcus</i>	0.39	1 x 2	D. I.	5	10	-	Excellent
3	38	M	Acute tonsillitis	<i>β-Streptococcus</i> <i>H. paraaemolyticus</i>	0.39 0.39	1 x 2 1 x 1	D. I.	2 1	5	-	Excellent
4	26	M	Lacunar tonsillitis	<i>β-Streptococcus</i> <i>H. influenzae</i>	25 0.39	1 x 2 1 x 3	D. I.	4 2	14	-	Good
5	20	M	Lacunar tonsillitis	<i>β-Streptococcus</i>	50	1 x 2 1 x 1	D. I.	3 2	8	-	Good
6	30	M	Lacunar tonsillitis	<i>P. aeruginosa</i>	100	1 x 2	D. I.	5	10	-	Good
7	20	M	Lacunar tonsillitis	<i>β-Streptococcus</i>	1.56	2 x 1	D. I.	4	8	-	Good
8	27	M	Lacunar tonsillitis	<i>β-Streptococcus</i>	0.39	2 x 1	D. I.	5	10	-	Good
9	32	M	Lacunar tonsillitis	<i>β-Streptococcus</i>	0.39	2 x 1	D. I.	3	6	-	Excellent
10	19	F	Lacunar tonsillitis	<i>β-Streptococcus</i>	0.39	2 x 1	D. I.	4	8	-	Excellent
11	17	F	Lacunar tonsillitis	<i>H. parainfluenzae</i> <i>α-Streptococcus</i> <i>S. aureus</i>		2 x 1	D. I.	4	8	-	Good
12	21	M	Lacunar tonsillitis	<i>H. parainfluenzae</i> <i>α-Streptococcus</i>		1 x 2 2 x 1	D. I.	2 1	8	-	Fair
13	22	M	Lacunar tonsillitis	<i>H. influenzae</i>		2 x 2 1 x 2	D. I.	1 3	10	-	Excellent
14	15	F	Subacute maxillary sinusitis	<i>S. aureus</i>	12.5	1 x 2	D. I.	6	12	-	Fair

例について詳述する。

症例6 23歳 男 左慢性化膿性中耳炎急性増悪症  
 現病歴：9月上旬、水泳後左耳漏が流出するようになり、9月18日受診した。

現症：一般所見は正常であり、左外耳道には粘液膿性の耳漏が流出し、鼓膜は軽度発赤し、中心性穿孔が

認められた。耳漏から細菌を分離同定し、感受性試験(MIC)を行なった。その結果 *P. aeruginosa* が検出され、その MIC は100 µg/mlであった。

治療経過：T-1982 2gを1日1回点滴静注して治療を行なった。耳漏は2日目に減少して5日間総量 10gの投与によって耳漏は著しく減少し、改善が認められた。

Fig. 5 Y. K. 26yr. M. Acute lacunar tonsillitis

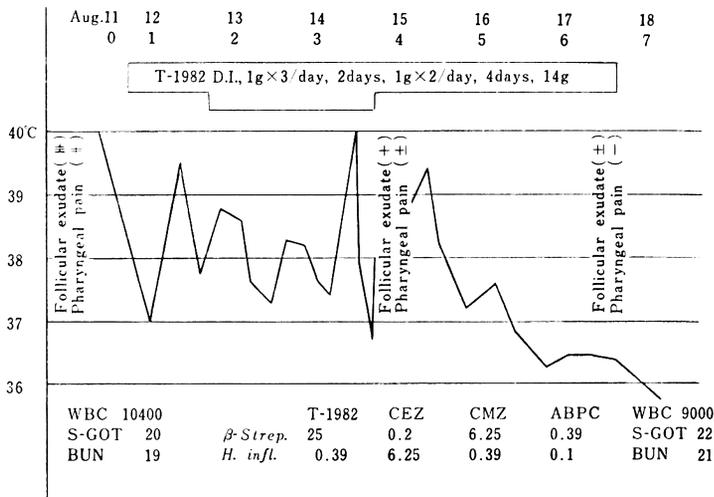


Table 5 Therapeutic results with T-1982 in otorhinolaryngological infection

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Acute suppurative o. media	2	1	1		
Chronic suppurative o. media	4		1	1	2
Lacunar tonsillitis	13	5	7	1	
Subacute maxillary sinusitis	1			1	
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>6 (30%)</b>	<b>9 (45%)</b>	<b>3 (15%)</b>	<b>2 (10%)</b>

治療効果は有効と判定した (Fig. 4)。特に副作用は認められなかった。初診時の白血球は 7,500, S-GOT 13, BUN 14, 治療終了時には白血球は 6,900, S-GOT 16, BUN 16 であった。

2) 急性扁桃炎および上顎洞感染症の治療成績

口蓋扁桃感染症13例と、亜急性上顎洞炎1例の計14例について本剤の点滴静注を行なった結果、著効5例、有効7例、やや有効2例の成績を収めた。投与量は1回1~2g, 3~6日間の投与で、投与総量は4~14gであった (Table 4)。各症例の検出菌をみると β-Streptococcus 単独感染7例, S. aureus, P. aeruginosa, H. influenzae 単独感染各1例, H. influenzae と β-Streptococcus, H. parahaemolyticus と β-Streptococcus, α-Streptococcus と H. parainfluenzae および α-Streptococcus と H. parainfluenzae と S. aureus の混合感染各1例であった。そのうち著効を収めた症例の検出菌は β-Streptococcus が多くみられ, H. influenzae, H. parahaemolyticus も各1例みられた。次に代表的な症例について詳述する。

症例4 26歳 男 急性膿窩性扁桃炎

現病歴：8月9日夕方から嘔気、頭痛、咽頭痛発現し、11日には40℃の高熱を発生し、8月12日受診し入院した。

現症：体温39.4℃, 顔面蒼白, 口蓋扁桃は発赤腫脹し, 灰白色の膿窩栓塞が多数認められた。膿窩から細菌を分離同定し, その感受性試験を行なった結果, 扁桃からは β-Streptococcus と H. influenzae が検出され, そのMIC はそれぞれ25, 0.39 μg/ml であった (Fig. 5)。

治療経過：T-1982を1回1g, 1日3回2日間の点滴静注を行なうに咽頭痛が緩解し, 膿窩栓塞も消失してきたので, 1日2回に投与を減らし, 4日間投与し, 6日間に総量14gを使用して奏効し治癒した。治療効果は有効と判定した。特に副作用症状はなく, また治療前後の白血球はそれぞれ10,400, 9,000で, S-GOTは20, 22, BUNは19, 21であった。

V. 副作用

耳鼻咽喉科領域の感染症20例に対して, T-1982 投与による治療を行ない, 皮内反応テストは全例陰性で特に局所反応, アレルギー症状などの副作用は認められなかった。また肝 (S-GOT, S-GPT), 腎 (BUN, クレアチ

ニソ), 血液 (RBC, WBC, Hb, Ht) などの臨床検査値にも異常所見を認めなかった。

## VI. 考 察

T-1982 はセフェムに属する抗生物質で, 広範囲の抗菌スペクトラム,  $\beta$ -lactamase に対する強い抵抗性などの特徴を有し, 特にグラム陰性菌のうち, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Proteus* には優れた抗菌力を有している。今回筆者らが病巣から分離した *S. aureus* に対する本剤の MIC のピークは 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であり, グラム陰性菌では, *P. mirabilis* に対する本剤の MIC のピークは 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , *S. marcescens* に対する MIC は 0.2~6.25  $\mu\text{g/ml}$ , *K. pneumoniae* に対する MIC は 0.2~0.39  $\mu\text{g/ml}$  にみられた。

本剤 0.5 g および 1.0 g 筋注後の血清中濃度のピークは1時間にみられ, 6時間後でもそれぞれ 4.2  $\mu\text{g/ml}$ , 5.9  $\mu\text{g/ml}$  の濃度が保持され, 半減期も91分, 111分であった。0.5 g および 1.0 g 静注後のピークは30分にみられ, 6時間後でもそれぞれ 4.1  $\mu\text{g/ml}$ , 11.6  $\mu\text{g/ml}$  の濃度が保持され, 半減期 98分, 107分であった。このように有効濃度の維持が認められ半減期の長いことも T-1982 の特徴といえることができる。

組織内濃度は良好で, 口蓋扁桃, 上顎洞粘膜, 外耳道粘膜中濃度の対血清中濃度比は約11%であり, 耳漏中濃度のそれは 8%, 咽頭扁桃内濃度は 0.5 g 静注30分で 2.8  $\mu\text{g/g}$  であり, 本剤の各組織内濃度および耳漏中濃度の高いことも有利である。

耳鼻咽喉科領域の感染症20例に T-1982 を投与して, 著効 6 例, 有効 9 例, やや有効 3 例, 無効 2 例で, 有効率75%の治療成績を収めた (Table 5)。

今回の場合のように, 検出菌にグラム陽性菌および *P. aeruginosa* が多いこと, T-1982 はこれらの菌にはそれほど強い抗菌力を示さないことから, 本剤の治療対象としては適当でないと思われるが, 有効率が75%であったことは, 本剤が *in vitro* 効果よりも, *in vivo* 効果が優れているという長所を裏付けているものであり, T-1982 が耳鼻咽喉科領域感染症に対しても期待出来る抗生剤であると考えられる。

副作用症状は全例にみとめられず, また臨床検査成績についても, その使用中および後に特別な異常所見はみられなかった。

T-1982 は耳鼻咽喉科領域において有用な薬剤であると考えられる。

## 文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I, T-1982 抄録集, 1981
- 2) 三邊武右衛門, 村上温子, 小林恵子, 徐慶一郎, 稲葉盛栄: T-1220 による耳鼻咽喉感染症の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 25 (S-5): 1509~1518, 1977
- 3) 三邊武右衛門, 上田良穂, 村上温子, 小林恵子, 徐慶一郎, 稲葉盛栄: 耳鼻咽喉感染症に対する Cefoperazone (T-1551) の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-6): 870~878, 1980

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1982  
IN THE FIELD OF OTORHINOLARYNGOLOGY

BUEMON SANBE, HIROTA YOSHIHAMA, RYOHO UEDA,  
KEIKO KOBAYASHI and YORIKO ITOH  
Clinic of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

JUN OKADA and SAKAE INAFUKU  
Microbiological Laboratory, Kanto Teishin Hospital

Fundamental and clinical studies were made on T-1982.

1) The MICs of T-1982 against bacteria clinically isolated from ORL infections were determined by using an inoculum size of  $10^6$  cells/ml. The peak MIC against 20 strains of *Staphylococcus aureus* was 12.5  $\mu\text{g/ml}$ . T-1982 also exhibited superior antibacterial activity against *Proteus*, *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae*.

2) The peak serum levels observed at 1 hour after intramuscular administration of 0.5 g or 1.0 g were 22.3  $\mu\text{g/ml}$  and 36.5  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. The high levels were maintained even after 6 hours. When given intravenously at a dose of 0.5 g or 1.0 g, high serum levels were similarly maintained even after 6 hours.

3) At 30 minutes after intravenous administration of 0.5 g in infants, the concentrations in the pharyngeal and palatine tonsil were 2.8  $\mu\text{g/ml}$  and 3.6  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. The concentration in the mucous membrane of the maxillary sinus was 5.3  $\mu\text{g/ml}$  at 1 hour after intravenous administration of 1.0 g. In brief, the tissue concentrations of T-1982 were about 11% of the serum ones. At 30 minutes after intravenous administration of 1.0 g, the concentration transferred into the otorrhea was 7.8  $\mu\text{g/g}$ .

4) Twenty cases with ORL infections were treated with T-1982. The therapeutic responses were excellent in 6 cases and good in 9 cases to make an efficacy rate of 75%.

5) Neither appreciable side effects nor abnormal laboratory findings were noted.