

広域合成 Penicillin T-1220 にかんする臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤・嶋田甚五郎

大森雅久・柴 孝也・山路武久・井原裕宣

東京慈恵会医科大学第2内科

T-1220 はわが国で開発された β -lactam 系の新抗生剤である。本剤は ampicillin の amino 基に 4-ethyl-2,3-dioxopiperazinylcarbonyl 基を導入したものの Na 塩で、gram 陽性・陰性菌に対して抗菌力を有し、とくに *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などにすぐれた抗菌力を有している。

今回、われわれは T-1220 について基礎的検討を行なうとともに、内科系諸感染症に対する本剤の臨床評価を試みたので、その成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 培養菌液中での安定性

1) 方法

T-1220 に対する感受性が接種菌量によって変動または変動しない臨床分離 *Klebsiella pneumoniae* 各1株、すなわち KI-50-53株と KI-50-32株を用い、これら2株をそれぞれ broth 中で一夜培養した後、生菌数を算定し、 10^6 cells/ml と 10^8 cells/ml の broth 菌液を作製した。

T-1220, ampicillin (以下 ABPC と略), carbenicillin (以下 CBPC と略), penicillin G (以下 PCG と略) 100 μ g/ml 添加菌液をそれぞれ別個につくり、37°C 恒温槽内で2時間振盪した。1および2時間後、100°C で処理して酵素活性を停止させた後、その遠心上清を用い、各検体内の薬剤活性濃度を測定した。測定は *B. sub. ATCC 6633* を検定菌とした薄層 cup 法で実施し、標

準液は 1/15 M pH 7.2 のリン酸緩衝液 (PBS) で作製した。

2) 成績

成績は Fig. 1, 2 のごとくで、接種菌量によって最小発育阻止濃度 (MIC) の変動がみられた KI-50-53 株の 10^6 cells/ml 菌液では PCG 以外の3剤はともに活性濃度の減少をみとめなかったが、 10^8 cells/ml の菌量では3剤とも活性濃度が減少し、残存活性率は CBPC がもっとも高く、ついで T-1220, ABPC の順であり、本剤の残存率は約 55% であった。

一方接種菌量によって MIC の変動がなく、3剤に対する MIC がいずれも 100 μ g/ml かそれ以上であった KI-50-32 株の菌液では3剤とも菌量 10^6 , 10^8 cells/ml で活性濃度の減少がみられ、残存活性率は CBPC, T-1220, ABPC の順に高く、本剤のそれは1時間が 40%, 2時間が 25% であった。

以上の成績から本剤は *Klebsiella pneumoniae* の酵素活性によって影響されるが、本剤の抵抗性は ABPC よりはるかに強く、CBPC よりはやや弱い傾向があり、かつ本剤の *Klebsiella pneumoniae* における接種菌量による MIC の変動は酵素活性量によって規定される可能性が示唆された。

2. 臨床分離菌に対する T-1220 の抗菌力

1) 測定方法

臨床分離の *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mira-*

Fig. 1 Stability of T-1220 against β -lactamase *Klebsiella pneumoniae* KI-50-53

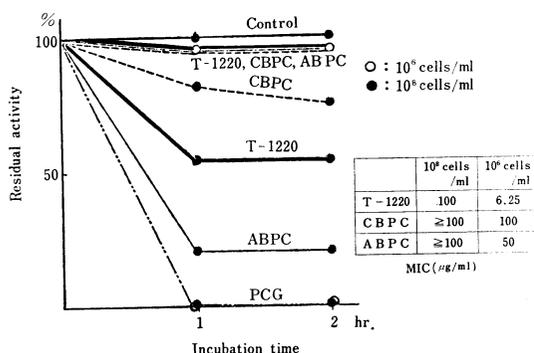


Fig. 2 Stability of T-1220 against β -lactamase *Klebsiella pneumoniae* KI-50-32

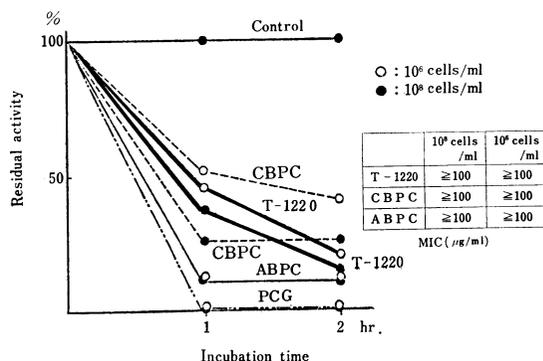


Fig. 3 Susceptibility of *E. coli* to T-1220
—50 strains—
inoculum size 100×

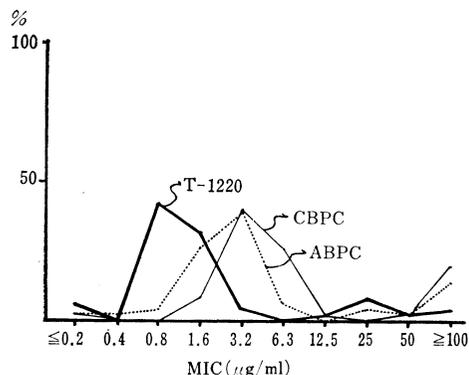
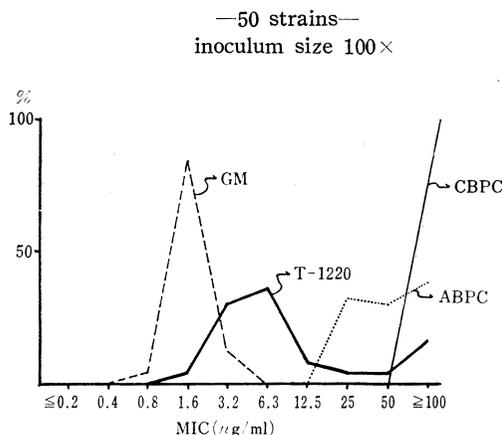


Fig. 5 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to T-1220
—50 strains—
inoculum size 100×



bilis, *Pseudomonas aeruginosa* それぞれ50株, および *Serratia* 10株について T-1220 の MIC を接種菌量 10^6 cells/ml で日本化学療法学会標準法¹⁾ に準じた平板希釈法によって測定し, 同時に ABPC, CBPC, gentamicin (以下 GM と略) などのそれと比較検討した。さらに *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* の4菌種については接種菌量 10^6 cells/ml での MIC の測定もあわせて行なった。

2) 成績

T-1220 の *E. coli* に対する抗菌力は Fig. 3, 4 に示すごとく $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に peak があり, $3.12 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で50株中42株 (84%) の発育を阻止したが, $100 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の耐性株が2株あった。この成績は2倍希釈系列で ABPC より1~2段階, CBPC よりは2~3段階すぐれていた。

T-1220 に対する *Klebsiella pneumoniae* の感受性分布

Fig. 4 Susceptibility of *E. coli* to T-1220
—50 strains—
.....inoculum size 100×
—— " 0×

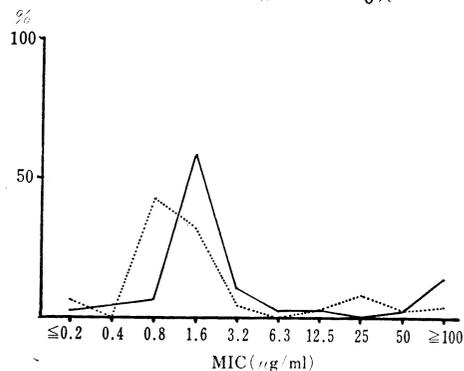
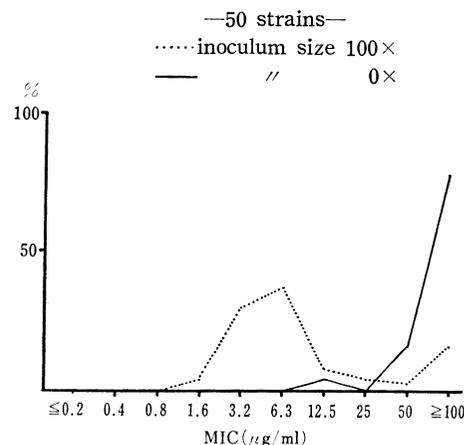


Fig. 6 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to T-1220
—50 strains—
.....inoculum size 100×
—— " 0×



は Fig. 5, 6 に示すごとく, $3.12 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に peak があり, $100 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の耐性株は7株であった。この成績は $1.56 \mu\text{g/ml}$ に peak を有し, $3.12 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で全株の発育を阻止しえた GM より劣っていた。

T-1220 に対する *Proteus mirabilis* の感受性は Fig. 7, 8のごとく $0.39 \mu\text{g/ml}$ に peak を有し, ABPC より1~2段階, CBPC より1段階鋭敏な成績であった。また本剤に対する *Proteus mirabilis* の感受性は *Klebsiella pneumoniae* 同様, 接種菌量 10^6 cells/ml に比し 10^8 cells/ml では鋭敏な傾向を示していた。

Fig. 9~11 に示すごとく, *Pseudomonas aeruginosa* に対する本剤の感受性分布は $3.2 \sim 6.3 \mu\text{g/ml}$ に peak を有しており, この成績は $1.56 \mu\text{g/ml}$ に peak を有する GM より1~2段階劣る傾向にあった。しかし, GM に $25 \mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以上の感受性を示した菌株では

Fig. 7 Susceptibility of *Proteus mirabilis* to T-1220
—50 strains—
inoculum size 100×

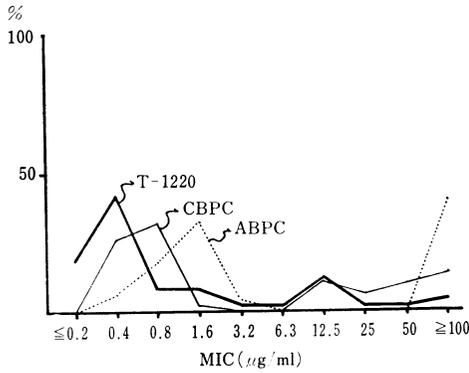


Fig. 8 Susceptibility of *Proteus mirabilis* to T-1220
—50 strains—
.....inoculum size 100×
—— // —— 0×

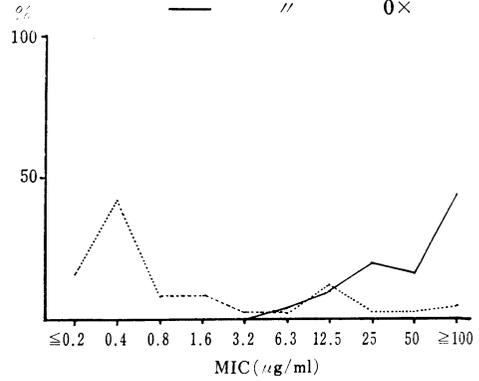


Fig. 9 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to T-1220

—50 strains—
inoculum size 100×

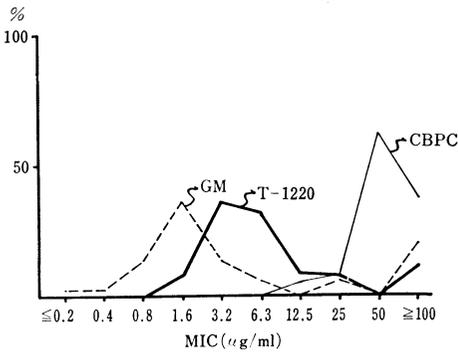


Fig. 10 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to T-1220

—50 strains—
.....inoculum size 100×
—— // —— 0×

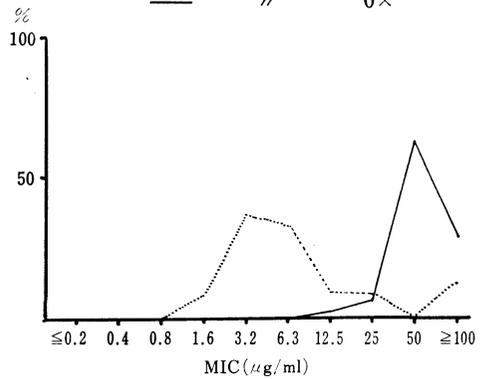


Fig. 11 Correlogram between T-1220 and GM
Pseudomonas aeruginosa : GM ≥ 25 μg/ml
—16 strains—
inoculum size 100×

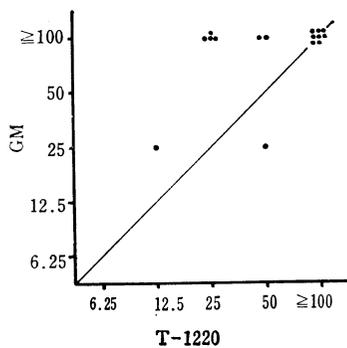


Fig. 12 Susceptibility of *Serratia* to T-1220
—10 strains—
inoculum size 100×

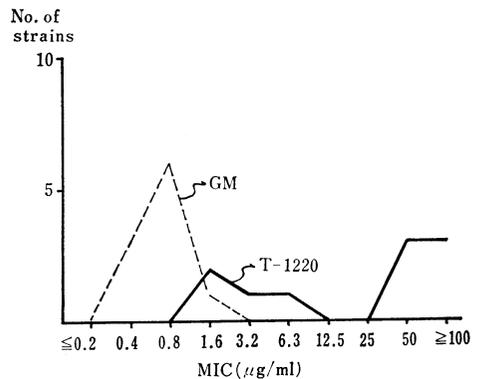


Fig. 13 Serum levels of T-1220
healthy adults (n=3) 1.0 g i. v. inj.

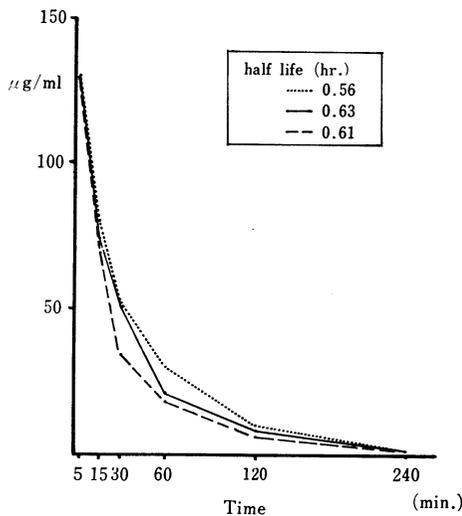


Fig. 14 Serum levels of T-1220
2.0 g/100ml drip infusion

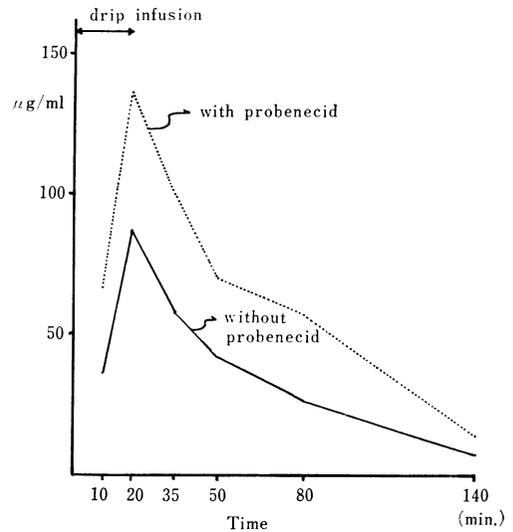
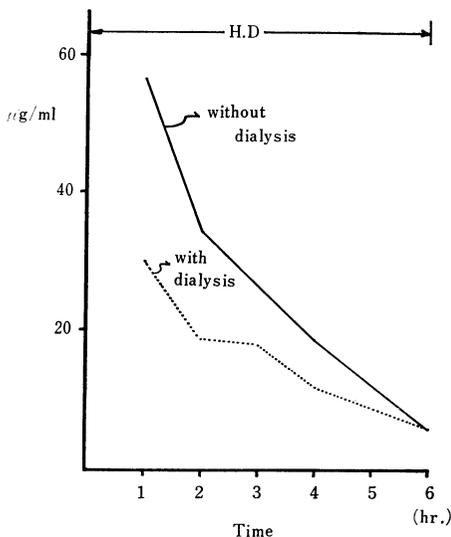


Fig. 15 Serum levels of T-1220 in Uremic
patient 1.0 g i. v. inj.



本剤に鋭敏な感受性を示す菌株が数株みとめられた。また本剤は $50 \mu\text{g/ml}$ に peak を有する CBPC より 3~4 段階すぐれた抗菌力を示していた。

T-1220 の *Serratia* に対する抗菌力は Fig. 12 に示すごとく、10 株中 4 株が $6.3 \mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以下の MIC を示していたが、この成績は $1.6 \mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以下で全株の発育を阻止しえた GM のそれより劣っていた。

II. 吸収・排泄, 臓器内濃度

1. 測定方法

1) 血中濃度

健康成人 3 名に T-1220 を 1.0 g 1 回静注したのち、5, 15, 30, 60, 120, 240 分に採血してその血中濃度を測定した。

また、健康成人 1 名について本剤使用前 30 分に probenecid 0.5 g を使用し、本剤に対する probenecid の影響を cross over で検討した。T-1220 は 2.0 g を 5% glucose 100 ml に混和して 20 分間で点滴静注し、10, 20, 35, 50, 80, 140 分後の血中濃度を測定した。

さらに間歇的血液透析を実施している慢性腎不全患者に T-1220 1.0 g を透析開始直前に 1 回静注し、静注後 1 時間 (透析開始後 1 時間)、2, 3, 4, 5 および 6 時間の血中濃度を測定して非透析時のそれと比較し、本剤の透析性を検討した。

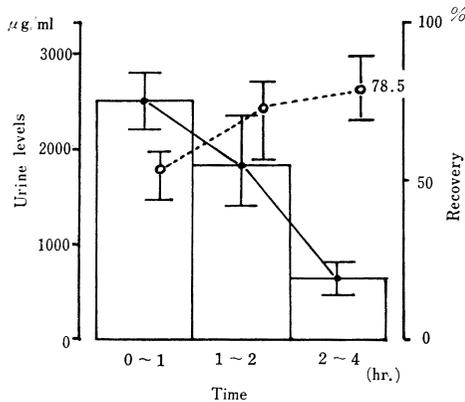
測定は *B. sub.* ATCC 6633 を検定菌とした薄層 cup 法で実施し、標準液は pH 7.2 の PBS で作製した。

2) 尿中排泄

健康成人 3 名に T-1220 1.0 g 1 回静注後 0~1, 1~2, 2~4 時間の尿中濃度を測定し、この値にそれぞれの尿量を乗じて尿中排泄量を算出した。また使用量との比から静注 4 時間までの尿中回収率を求めた。測定は血中濃度の場合と同様に *B. sub.* ATCC 6633 を用いた薄層 cup 法によったが、被検尿を pH 7.2 の PBS で 50 倍に希釈して測定に供した。

3) 臓器内濃度

Fig. 16 Urinary excretion of T-1220 healthy adults (n=3) 1.0 g i. v. inj.



体重 250 g 前後の wistar 系 rat (1 群 3 匹) に T-1220 20 mg/kg を 1 回筋注したのち、15, 30, 60, 120 分にそれぞれ致死させ、肺、肝、腎の各臓器を摘出し、その一定重量に 4 倍量の pH 7.2 PBS を加えて homogenizer で乳化し、その遠心清を臓器内濃度測定試料とした。測定方法は血中濃度測定に準じた。

2. 成績

1) 血中濃度

健康成人 3 名に T-1220 1.0 g を 1 回静注した際の血中濃度推移は Fig. 13 に示すごとくで、静注 5 分後は 130 µg/ml の値を示し、以後比較的すみやかに減少して 120 分後には 6~10 µg/ml, 240 分後には 0.51~4.8 µg/ml となった。血中半減期は 0.56~0.63 時間であった。一方 probenecid 併用例では Fig. 14 に示すごとくで、probenecid 併用時は非併用時に比べ約 2~3 倍の血中濃度を示し、probenecid による排泄抑制がみられた。慢性腎不全患者における血中濃度は Fig. 15 のごとくで透析時は非透析時に比べ 1/2~2/3 の濃度を示し、本剤の血液透析による透析性がみとめられた。

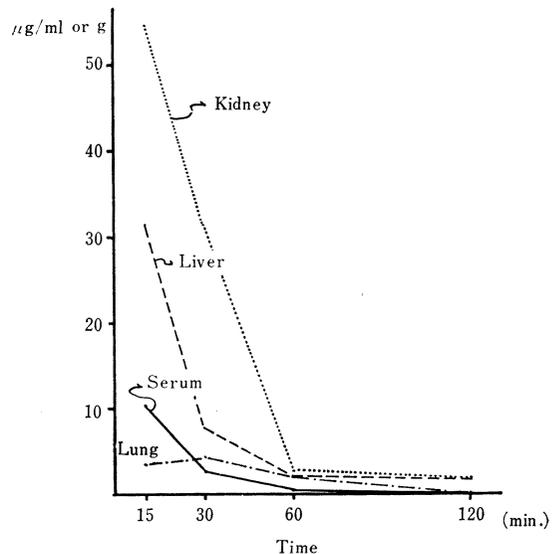
2) 尿中排泄

健康成人 3 名に T-1220 1.0 g を静注した際の 4 時間までの尿中回収率は Fig. 16 に示すごとく、平均 78.5% で本剤の尿中排泄は良好である。その大部分は使用後 2 時間に尿中に排泄され、最高尿中濃度は 2,200~2,800 µg/ml に達した。

3) 臓器内濃度

T-1220 20mg/kg 1 回筋注時の rat における臓器内濃度は Fig. 17 に示すごとく、その peak 値では腎が 54.6 µg/g と最も高く、ついで、肝、血清、肺の順であった。

Fig. 17 Tissue levels of T-1220 (rat) 20 mg/kg i. m. inj.



III. 臨床成績

Table 1 に示すごとく、呼吸器感染症 13 例 (細菌性肺炎 11 例, 気管気管支炎 1 例, 感染性気管支拡張症 1 例), 肝胆道感染症 3 例 (胆のう炎 2 例, 肝膿瘍 1 例), 尿路感染症 17 例 (急性膀胱炎 6 例, 慢性膀胱炎 3 例, 急性腎盂腎炎 2 例, 慢性腎盂腎炎 6 例), 敗血症 2 例および血栓性静脈炎 1 例の延べ 36 例に T-1220 を使用した。

1. 使用方法ならびに使用期間

本剤の使用量は 1 日量 1~6 g とし、2~3 回に分割静注または点滴使用した。原則として静注では 20% glucose 20ml または生食水 20 ml に混じて約 5 分間で注射し、点滴使用では 5% glucose 250 ml に本剤を混和し、約 1~2 時間を要して使用した。また、筋注では 1 g を 0.5% 塩酸リドカイン液 3 ml に溶解して用いた。使用期間は 1~32 日間、総量 2~113 g である。

2. 臨床効果判定基準

効果判定基準は使用開始 3 日以内に自・他覚所見の改善を認めたものを著効、4~7 日で改善をみたものを有効、それ以上の日数を要して改善をみたものをやや有効、改善がみとめられなかったかあるいは悪化したものを無効とした。

3. 成績

Table 1~5 に示すごとく、呼吸器感染症 13 例では著効 2, 有効 6, やや有効 2, 無効 3 例, 肝胆道感染症 3 例では有効 1, やや有効 1, 不明 1 例 (副作用出現による中止例), 尿路感染症 17 例では著効 2, 有効 8, や

Table 1. Clinical results of T-1220

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Causative organism (MIC: µg/ml)	Administration			Clinical result	Side effects	Remarks (Predisposing factor)
						Daily dose (g)	Route	Duration (days)			
1	M. U.	61	M	Bacterial pneumonia	<i>Klebsiella</i>	$\frac{2 \times 1}{1}$	i. v.	11	Excellent	—	DM, ASI, Atrial fibrillation
2	Y. S.	25	F	"		2 × 2	i. v.	14	Excellent	—	
3	E. K.	79	M	"		1 × 2	i. v.	10	Good	—	Inguinal hernia
4	T. H.	73	M	"		2 × 2 1 × 2	d. i.	8 15	Good	—	Cerebral vascular accident
5	S. M.	27	M	"		2 × 2	i. v.	6	Fair	—	Insufficiency of liver function
6	T. K.	85	M	"	<i>Pseudomonas</i>	$\frac{1.5 \times 2}{2 \times 2}$	i. v.	15 17	Fair	—	
7	I. S.	82	M	"	<i>Klebsiella</i> (>100)	2 × 2	i. v.	19	Poor	—	Gastric cancer
8	H. O.	75	M	"	<i>Klebsiella</i> (>100)	$\frac{2 \times 2}{2 \times 2}$ $\frac{2 \times 2}{1}$	d. i.	4 14	Poor	—	Gastric cancer
9	T. A.	68	M	"	<i>E. coli</i> (>100)	2 × 2	d. i.	14	Poor	—	Metastatic brain tumor
10	K. T.	68	M	"		$\frac{2 \times 1}{1}$	i. v.	22	Good	—	Chronic pyelonephritis, Renal abscess
11	T. T.	32	M	"		$\frac{2.5 \times 2}{2 \times 2}$	d. i.	11 12	Good	High fever WBC ↓ Platelet ↓ Eosinophilia GOT ↑	
12	M. K.	57	M	Tracheobronchitis	<i>Pseudomonas</i> (12.5)	$\frac{2 \times 2}{1 \times 2}$	d. i.	14 9	Good	—	Atelectasis
13	M. M.	25	M	Infected bronchiectasis	<i>Pseudomonas</i> (6.25)	$\frac{3 \times 2}{2 \times 2}$	d. i. i. v.	11 6	Good	WBC ↓ GOT, GPT ↑ High fever	Sinusitis
14	H. F.	55	M	Cholecystitis		2 × 1	i. v.	1	Unassessable	Nausea	Cholelithiasis
15	M. N.	37	M	"		$\frac{2 \times 2}{1 \times 2}$	i. v.	9 6	Good	—	
16	E. I.	60	F	Liver abscess		$\frac{2 \times 2}{2 \times 1}$ $\frac{2 \times 1}{1 \times 2}$	d. i.	20 5 3	Fair	—	Metastatic cancer (Liver)
17	D. U.	65	M	Acute cystitis	<i>Klebsiella</i> (0.78)	1 × 2	i. m.	10	Good	—	Indwelling catheter, Neurogenic bladder, Cerebral vascular accident

18	M. S.	22	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (6.25)	$\begin{pmatrix} 2 \times 1 \\ 1 \end{pmatrix}$	i. v.	8	Excellent	—	DM
19	T. I.	40	M	"	<i>E. coli</i> (6.25)	1.5 × 2	i. v.	7	Good	—	
20	T. U.	67	M	"	<i>E. coli</i> (25)	$\begin{matrix} 2 \times 2 \\ 1 \times 2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{d. i.} \\ \text{i. v.} \end{matrix}$	$\begin{matrix} 6 \\ 22 \end{matrix}$	Poor	—	Hypopharyngeal cancer Indwelling catheter
21	T. M.	84	F	"	<i>E. coli</i>	$\begin{matrix} 1 \times 2 \\ 2 \times 1 \\ 2 \times 2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{d. i.} \\ \text{d. i.} \end{matrix}$	$\begin{matrix} 9 \\ 1 \\ 12 \end{matrix}$	Poor	—	Indwelling catheter Senile dementia
22	S. M.	76	M	"	<i>Pseudomonas</i> (25)	$\begin{matrix} 2 \times 3 \\ 2 \times 2 \end{matrix}$	i. v.	$\begin{matrix} 11 \\ 7 \end{matrix}$	Poor	WBC ↓ Eosinophilia GOT, GPT ↑	Bladder cancer
23	H. T.	40	F	Chronic cystitis	<i>Klebsiella</i> (>100)	2 × 2	i. v.	14	Good	—	Uterine cancer, Hydronephrosis
24	H. T.	40	F	"	<i>Pseudomonas</i>	2 × 2	i. v.	14	Fair	—	Uterine cancer, Hydronephrosis
25	K. H.	60	F	"	<i>E. coli</i> (6.25)	$\begin{matrix} 1 \times 2 \\ (2 \times 1) \end{matrix}$	d. i.	$\begin{matrix} 4 \\ 9 \end{matrix}$	Good	—	Cerebral vascular accident
26	M. T.	23	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (1.56)	$\begin{matrix} 1 \times 2 \\ 2 \times 2 \end{matrix}$	i. v.	$\begin{matrix} 7 \\ 10 \end{matrix}$	Good	—	Hypothyroidism
27	H. I.	41	F	"	<i>E. coli</i>	$\begin{matrix} 2 \times 2 \\ 1 \times 2 \end{matrix}$	i. v.	$\begin{matrix} 6 \\ 4 \end{matrix}$	Excellent	—	Liver damage
28	A. Y.	76	F	Chronic pyelonephritis	<i>Pseudomonas</i> (1.56)	2 × 2	i. v.	21	Poor	WBC ↓	RA, Gastric ulcer
29	F. S.	35	M	"	<i>E. coli</i>	$\begin{matrix} 1 \times 1 \\ 1 \times 2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{i. v.} \\ \text{i. v.} \end{matrix}$	$\begin{matrix} 1 \\ 4 \end{matrix}$	Fair	GOT, GPT ↑	Chronic renal failure
30	R. K.	28	M	"	<i>Pseudomonas</i> (25)	2 × 2	i. m.	10	Poor	—	Renal stone, Akinetic mutism
31	Y. T.	64	F	"	<i>E. coli</i>	2 × 2	i. v.	9	Good	—	Hydronephrosis
32	T. O.	88	F	"	<i>E. coli</i>	$\begin{matrix} 1 \times 2 \\ 2 \times 2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{i. v.} \\ \text{i. v.} \end{matrix}$	$\begin{matrix} 11 \\ 5 \end{matrix}$	Good	—	
33	K. S.	61	F	"	<i>E. coli</i> (1.56)	2 × 2	i. v.	8	Good	—	
34	K. H.	63	F	Sepsis	<i>E. coli</i>	$\begin{matrix} 5 \times 1 \\ 3 \times 2 \\ 2 \times 2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{d. i.} \\ \text{d. i.} \end{matrix}$	$\begin{matrix} 1 \\ 2 \\ 20 \end{matrix}$	Excellent	—	Chronic myelogenous leukemia
35	K. T.	68	M	"	<i>Pseudomonas</i> <i>Klebsiella</i>	$\begin{matrix} 2 \times 1 \\ 1 \end{matrix}$	d. i.	19	Good	—	Renal abscess, Chronic pyelonephritis
36	Y. K.	40	M	Thrombophlebitis		1 × 2	i. v.	11	Good	—	Chronic renal failure

Table 2 Clinical response to T-1220

Type of infection	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unassessable
Bacterial pneumonia	11	2	4	2	3	
Tracheobronchitis	1		1			
Infected bronchiectasis	1		1			
Cholecystitis	2		1			1
Liver abscess	1			1		
Acute cystitis	6	1	2		3	
Chronic cystitis	3		2	1		
Acute pyelonephritis	2	1	1			
Chronic pyelonephritis	6		3	1	2	
Sepsis	2	1	1			
Thrombophlebitis	1		1			
Total	36	5	17	5	8	1

Table 3 Clinical response to T-1220

Respiratory tract infection

Organisms	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
<i>E. coli</i>	1				1
<i>Klebsiella</i>	3	1			2
<i>Pseudomonas</i>	3		2	1	
not identified	6	1	4	1	
Total	13	2	6	2	3

Table 4 Clinical response to T-1220

Urinary tract infection

Organisms	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
<i>E. coli</i>	11	2	6	1	2
<i>Klebsiella</i>	2		2		
<i>Pseudomonas</i>	4			1	3
Total	17	2	8	2	5

Sepsis

Organisms	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
<i>E. coli</i>	1	1			
{ <i>Pseudomonas</i> <i>Klebsiella</i> }	1		1		
Total	2	1	1		

Table 5 Clinical response to T-1220

Total	27/35 (77.1%)
Type of infections	
Respiratory tract infection	10/13 (76.9%)
Hepatobiliary tract infection	2/ 2
Urinary tract infection	12/17 (70.6%)
Sepsis	2/ 2
Thrombophlebitis	1/ 1
Isolated organisms	
<i>E. coli</i>	10/13 (76.9%)
<i>Klebsiella</i>	4/ 6 (66.7%)
<i>Pseudomonas</i>	5/ 8 (62.5%)
not identified	9/ 9
Daily dose	
2 g	4/ 4
3 g	6/ 6
4 g	15/22
5 g	1/ 1
6 g	2/ 3

や有効2, 無効5例であり, 敗血症2例は著効, 有効それぞれ1例, 血栓性静脈炎の1例は有効であった。効果判定不能の1例を除いた35例ではやや有効を含めると27例が有効であり, 有効率は77.1%であった。なお, 無効の8例中7例は重篤な基礎疾患を有する症例であった。

起因菌別有効率をみると Table 5のごとく, *E. coli* によるものは76.9%と高い有効率を示したが, *Klebsiella* 感染例は66.7%, *Pseudomonas* のそれは62.5%に

Table 6 *In vitro* sensitivity and clinical response

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Excellent			○				
Good	○ ○ ○		○ ○ ○	○			○
Fair							
Poor	●				● ● ●		● ● ●

とどまった。

菌感受性を測定しえた 16 例について、菌感受性と臨床効果との関連性を検討すると、Table 6 のごとく、起原菌の本剤に対する感受性が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以下の症例では 1 例を除き有効、25 $\mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以上の症例には無効例の多い傾向がみとめられた。つぎに本剤が著効を呈した一症例を示す。

症例：63 歳，女性，慢性骨髄性白血病（敗血症，急性腎盂腎炎）

慢性骨髄性白血病にて入院治療中，悪寒，戦慄とともに発熱（39.9℃），腰痛，排尿時痛などを呈し，諸検査の結果，大腸菌による急性腎盂腎炎，敗血症と診断して T-1220 を初回 5g，翌日より 1 日 6g を 2 日間，それ以後 1 日 4g 20 日間点滴静注使用したところ，翌日には解熱，3 日目には血液培養，細菌尿の陰転化，自・他覚症状の改善をみた（Fig. 18）。

4. 副作用

T-1220 の副作用は Table 7 に示すごとく，延べ 36 例中 6 例（16.7%）にみられたが，そのうち 4 例に白血球減少をみとめ，これら症例の 1 日使用量は 4~6g で，総使用量は 84~103g であった。しかし，いずれの症例も本剤使用中止後 3~4 日で白血球数は正常化した。またこのうちの 2 例に 22%，12% に及ぶ好酸球増多，1 例に軽度の血小板減少をみとめた。

肝機能に関する検討では 4 例に血清 transaminase 値の上昇がみられたが，このうち 3 例は本剤使用中止後 7~22 日間で血清 transaminase 値は正常化した。

また，本剤との因果関係は明らかではないが，発熱が 2 例，嘔気が 1 例にみとめられた。

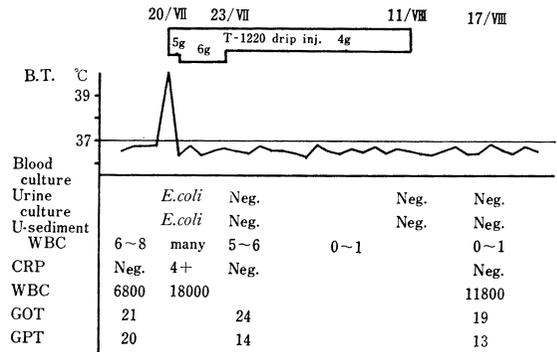
IV. 考按ならびに結語

T-1220 について，その抗菌力，吸収・排泄ならびに臨床効果を検討したところ，以下のごとき結果をえた。

1. 培養菌液中での安定性

抗生剤の最小発育阻止濃度は接種菌量，使用培地の pH と種類，培養時間など測定条件によって異なるが，とくに接種菌量による変動は検討対象菌種の酵素活性に対

Fig. 18 K. H. 63Y F Sepsis, CML



する薬剤の安定性と mutant 出現率に起因することが多い。このことからわれわれは本剤の *Klebsiella pneumoniae* の酵素活性（菌体との接触）に対する安定性を検討した。本剤は carbenicillin よりやや不安定であるものの接種菌量によって最小発育阻止濃度が著しく変動する菌株では菌量を 10^6 cells/ml に減量すると carbenicillin 同様ほとんど影響されないことを知った。このことは *Klebsiella pneumoniae* における本剤の接種菌量による最小発育阻止濃度の変動の一因が酵素活性に対する抵抗性にあることを示唆するものであろう。

2. 抗菌力

T-1220 は広範囲な抗菌 spectrum を有する β -lactam 系抗生剤で ampicillin の誘導体であるが *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* に対しては従来の penicillin 剤に比べ，すぐれた抗菌力を有しているとされている。われわれの検討でもそれと同等の成績がえられ，*E. coli* では ampicillin, carbenicillin より 1~3 段階すぐれ，*Klebsiella pneumoniae* では ampicillin, carbenicillin よりはるかにすぐれた抗菌力を有していた。*Proteus mirabilis* に対しては ampicillin より 1~2 段階すぐれているが，carbenicillin とはほぼ同等の抗菌力であった。また本剤に対する *Pseudomonas aeruginosa* の感受性は carbenicillin より 4 段階程度鋭敏であり，gentamicin より 1~2 段階鈍な傾向がみとめられたが，gentamicin に 25 $\mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以上の感受性を示した *Pseudomonas aeruginosa* では本剤に鋭敏な感受性を示す菌株が数株みとめられ，本剤の *Pseudomonas aeruginosa* に対する有効性が示唆された。

3. 吸収・排泄，臓器内濃度

本剤の吸収・排泄，臓器内濃度についての検討では血中濃度は 1.0g の静注で 130 $\mu\text{g/ml}$ 前後の血中濃度が注射後 5 分間以内にえられ，尿中排泄も極めて良好で，4 時間までに平均 78.5% が尿中に回収され，かつ尿中

Table 7 Side effects in T-1220 study

Age Sex	Administration			Side effects					
	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Onset (day)	Problems observed		Follow up data (days after cessation)		
76M	4	7	94	18th	WBC	9,500→	3,000	5,900 (4th) 6,700 (5th)	
					Eosin.	0→	22%	18%	
	GOT	13→			56	13 (7th)			
	GPT	12→			64	23			
25M	6	11	90	17th	WBC	6,500→	3,700	6,800 } 5,500	
					GOT	15→	93	55 (4th) 29 (16th)	
	GPT	17→			103	69			
	B. T.	37.0→			40.2°C	36.8°C			
76F	4	21	84	21th	WBC	13,300→	2,500	6,500 (3rd) 7,200 (7th)	
35M	1	2	10	5th	GOT	20→	46	24 (17th) 21 (22th)	
	2	4			GPT	19→	57	63 (17th) 29 (22th)	
55M	2	1	2	1st	Nausea		disappeared (1st)		
32M	5	11	103	22th	WBC	10,800→	3,000	7,900 (3rd)	
					Eosin.	0→	12%	5% (4th)	
	Platelet	$34.4 \times 10^4 \rightarrow$			7.0×10^4	32.0×10^4 (11th)			
	GOT	52→			256				
	GPT	66→			66				
	B. T.	36.5→			39.8°C	36.6°C (3rd)			

濃度も 2,200~2,800 µg/ml 位に達した。さらに rat を用いた臓器内濃度の検討では腎・肝内濃度が他臓器に比較して極めて高く、両臓器への極めて良好な移行性が確認された。これらの成績は T-1220 が腎・尿路感染症、肝胆道感染症に対する有用抗生剤であることを示すものであろう。

また、probenecid の併用時には非併用時に比べ 2~3 倍高い血中濃度がえられることから本剤の腎排泄機序は他の penicillin 剤同様尿管分泌であることが示唆された²⁾。したがって高い血中濃度を必要とする場合には probenecid の併用は価値があるものと考えられる。

さらに本剤の血液透析による透析性の検討では透析時是非透析時に比べ 1/2~2/3 の濃度であり、中等度の透析性を示すものと思われる。

4. 臨床成績

呼吸器感染症 13 例、肝胆道感染症 3 例、尿路感染症 17 例、敗血症 2 例、血栓性静脈炎 1 例、延べ 36 例に本剤を 1 日 1~6g、1~32 日間使用し、著効 5 例、有効 17 例、やや有効 5 例 (有効率 77.1%)、無効 8 例、判定不能 1 例の成績をえた。菌種別に検討すると *Klebsiella pneumoniae* による肺炎、*Pseudomonas aeruginosa* による尿

路感染症に無効例が多くみられたが、Table 1 に示すごとく、これら症例はいずれも重篤な基礎疾患を有しているものであった。しかし合併症を有する難治症例に対して本剤が有効であった場合が少なくなく、呼吸器、肝胆道、腎・尿路など多くの感染症に対する本剤の有効性が示唆されている。

副作用についてはわれわれの検討では白血球減少 4 例 (うち 2 例は好酸球増多、1 例は血小板減少を伴う)、血清 transaminase 値の上昇 4 例、発熱 2 例、嘔気 1 例で計 6 例にみられた。白血球減少を呈した 4 例はいずれも長期、大量使用症例であり、本剤使用中により比較的にすみやかに白血球数は正常化した。また、血清 transaminase 値上昇を 4 例にみとめ、このうち 1 例は本剤使用前より肝機能障害が疑われた症例で血清 transaminase 値上昇が本剤使用の影響であるか否かは断定しがたいが、他の 3 例は本剤使用中により血清 transaminase 値は正常化した。さらに本剤使用の影響と思われる発熱が 2 例にみとめられた。したがって今後本剤の臨床使用に際しては薬剤による発熱、血液障害、肝障害に対する配慮が必要と思われる。

文 献

- 1) 小酒井望ほか, 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22 : 1126~1128, 1974
- 2) 上田 泰, 松本文夫, 中村 昇, 斉藤 篤, 野田一雄, 大森雅久, 古屋千鶴子, 中村喜典, 宇都宮光明: Carbenicillin に関する研究。Chemotherapy 17 : 1140~1146, 1969

CLINICAL STUDIES ON T-1220

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO,
JINGORO SHIMADA, MASAHISA OOMORI, KOOYA SHIBA,
TAKEHISA YAMAJI and HIRONOBU IHARA
Second Department of Internal Medicine,
The Jikei University School of Medicine

The antibacterial activity, absorption, excretion and clinical effects on T-1220 were investigated and the following results were obtained.

1) Stability in the culture media

T-1220 was slightly instable than carbenicillin, but it was distinctively more stable than ampicillin and penicillin G.

2) Antibacterial activity

The antibacterial activities of T-1220 against the following clinically isolated strains: i.e. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia*, were 1-3 steps higher than ampicillin and carbenicillin to *E. coli*, remarkably higher than ampicillin and carbenicillin to *Klebsiella pneumoniae* and almost equivalent to carbenicillin to *Klebsiella pneumoniae* and almost equivalent to carbenicillin against *Proteus mirabilis*.

It was about 4 steps higher than that of carbenicillin against *Pseudomonas aeruginosa* and also was effective to some strains of *Serratia*.

3) Blood levels

The peak concentration of T-1220 in healthy adult volunteers after intravenous injection in a dose of 1g attained to 130 $\mu\text{g/ml}$ within 5 min after the injection. In the cases whom T-1220 was administered in combination with probenecid blood levels 2-3 times higher than those without combination were observed.

From the studies on the dialysability of this drug, the blood levels during hemodialysis were 1/2 to 2/3 of those without dialysis.

4) Urinary concentrations

Within 4 hours after intravenous injection 78.5% of the drug was recovered in average from the urine and the urinary concentration reached to 2,200~2,800 $\mu\text{g/ml}$.

5) Tissue concentrations

In the studies of rats renal and hepatic concentrations of the drug were significantly high followed by the serum and the lung in order.

6) Clinical results

The drug was administered in total of 36 cases consisting of 13 cases of respiratory tract infections, 3 cases of hepato-biliary tract infections, 17 cases of urinary tract infections, 2 cases of sepsis and 1 case of thrombophlebitis. The results were 5 excellent, 17 good, 5 fair, 8 poor and 1 unknown. The overall effective rate was 77.1%.

As side effects in total 6 of cases consisting of 4 leukopenia (2 with eosinophilia), 4 elevation in serum transaminase, 2 of drug fever and 1 nausea were observed. These turned to normal by discontinuing the drug.