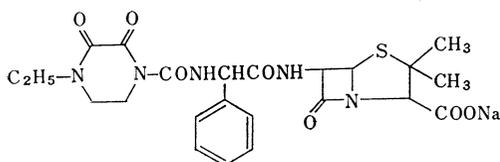


## T-1220 に関する研究

真下啓明・国井乙彦・深谷一太  
 東京大学医科学研究所内科

T-1220 は富山化学総合研究所で開発された国産の新しい合成ペニシリン系抗生物質であって、ABPC の誘導体である。その構造式は Fig. 1 のようである。本剤はグラム陰陽両性菌に対し抗菌力を有し、とくにクレブシエラ、プロテウス、緑膿菌などに対し CBPC, SBPC よりも強い抗菌力を示し、動物の感染実験の治療成績も優れている。尿中にほとんど未変化体のまま排泄され、高濃度に達する。ペニシリン剤であるから毒性も低い。筋注・静注・点滴ともに可能で臨床的にも使用しやすい。かように種々の利点を有することが報ぜられている<sup>1)</sup>。私共の行なった本剤に関する検討について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of T-1220



## I. 方法ならびに成績

## 1) 臨床分離株の感受性検査

当院における臨床材料分離各種グラム陰性桿菌の T-1220 に対する感受性を日本化学療法学会標準法により測定した。Table 1 はブイヨン 1 夜培養液をそのまま塗抹したときの MIC 値の分布を、Table 2 はブイヨン培

Table 1 MIC of clinical isolates to T-1220 in original culture \*NIHJ

| MIC<br>μg/ml | Kleb. | E. coli | P. aerug. | Ent. | Ser. | P. mir. | P. vulg. |
|--------------|-------|---------|-----------|------|------|---------|----------|
| >800         |       |         | 4         | 1    | 2    |         | 1        |
| 800          |       |         |           |      |      | 1       |          |
| 400          | 2     |         |           |      |      |         |          |
| 200          | 3     |         | 2         | 1    | 1    |         |          |
| 100          |       |         | 4         |      | 1    |         |          |
| 50           |       |         | 13        |      |      |         | 1        |
| 25           |       |         | 8         |      | 1    |         |          |
| 12.5         |       | 2       | 1         | 1    |      |         |          |
| 6.3          | 1     | 1       | 4         | 2    |      | 1       | 1        |
| 3.1          |       | 5       | 1         |      |      | 3       |          |
| 1.6          |       | 1       |           |      |      |         |          |
| 0.8          |       | 1*      |           |      |      | 2       |          |
| total        | 6     | 10      | 37        | 5    | 5    | 7       | 3        |

養液の 100 倍希釈液を塗抹したときの成績を示す。両表を比較すると明らかなように、接種菌量の減少により MIC 値が大きく変動し、その数値が 64 分の 1 ないし 128 分の 1 まで激減する株がみられる。Fig. 2 は原液接種時の CBPC に対する MIC 値との相関を示し、Fig. 3 は 100 倍希釈液接種時の相関を示す。原液接種時に既に明らかに T-1220 の CBPC に対する優位が示されているが、100 倍希釈液接種では CBPC に対する MIC 値の変動が比較的小さいため、両者の MIC の差は一層大となっている。グラム陰性桿菌の菌属による差は明瞭でない。

Fig. 4 は原液接種時の Ticarcillin に対する MIC 値との相関を示し、Fig. 5 は 100 倍希釈液接種時の相関を示す。CBPC においてみとめられたのと類似の現象がみとめられる。T-1220 は被検菌属のいずれにおいても Ticarcillin より抗菌力がすぐれていることが、とくに 100 倍希釈液接種時の成績から明らかにみとめられる。

## 2) 肝障害ラットにおける血中・胆汁中濃度・尿中排泄

1 群 2 匹のラットに CCl<sub>4</sub> 1 ml/kg 3 日間筋注群を肝障害群とし、正常ラットと比較した。胆管にカニューレを挿入後 T-1220 40 mg/kg を筋注し、経時的に血液、胆汁、尿を採取してその濃度を *B. subtilis* ATCC 6633 を用いる薄層ディスク法にて測定した。その成績は Fig. 6 に示されるように、CCl<sub>4</sub> 障害群では 4 時間までの胆汁中回収率 39.0%、正常群では 65.2% と著しい差を示した。

Table 2 MIC of clinical isolates to T-1220 in 100 fold diluted culture

| MIC<br>μg/ml | Kleb. | E. coli | P. aerug. | Ent. | Ser. | P. mir. | P. vulg. |
|--------------|-------|---------|-----------|------|------|---------|----------|
| 100          |       |         |           |      |      |         |          |
| 50           |       |         | 1         |      | 1    |         |          |
| 25           |       |         | 2         | 1    | 1    |         |          |
| 12.5         | 1     |         | 10        |      |      |         | 1        |
| 6.3          |       |         | 15        | 1    | 1    |         | 1        |
| 3.1          | 2     | 2       | 7         | 2    | 1    | 1       | 2        |
| 1.6          | 3     | 6       | 2         | 1    | 1    |         |          |
| 0.8          |       | 1       |           |      |      |         | 4        |
| 0.4          |       | 1*      |           |      |      |         | 1        |

Fig. 2 Correlogram between MICs of T-1220 and CBPC in original culture

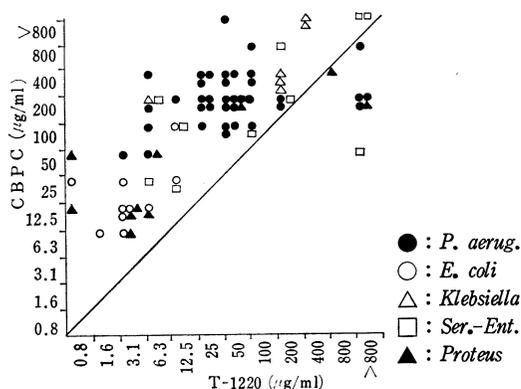


Fig. 3 Correlogram between MICs of T-1220 and CBPC in 100 fold diluted culture

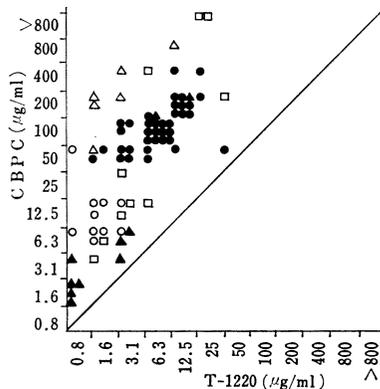


Fig. 4 Correlogram between MICs of T-1220 and Ticarcillin in original culture

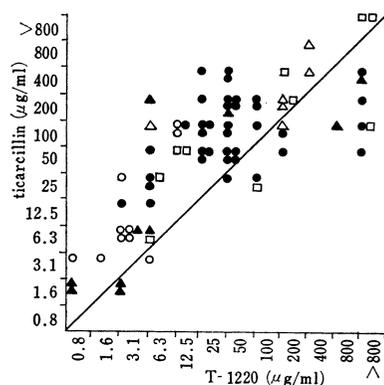
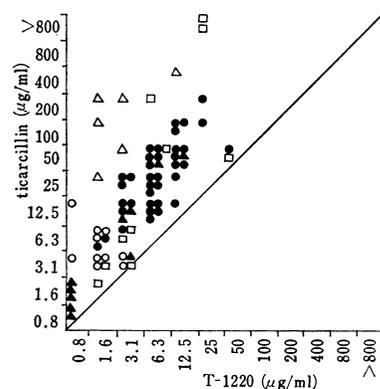
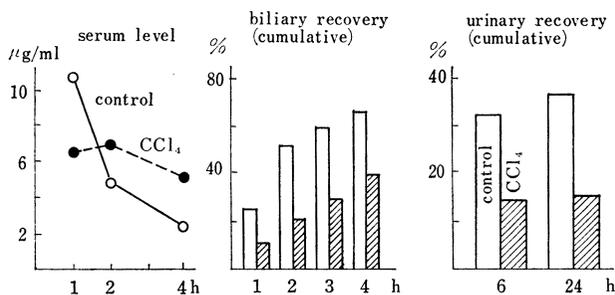


Fig. 5 Correlogram between MICs of T-1220 and Ticarcillin in 100 fold diluted culture

Fig. 6 Serum levels, biliary and urinary recoveries of T-1220 in the normal and CCl<sub>4</sub>-pretreated rats 40mg/kg i. m.

また 24 時間までの尿中回収率は CCl<sub>4</sub> 障害群 15.0%, 正常群 36.4% と同様の傾向を示した。

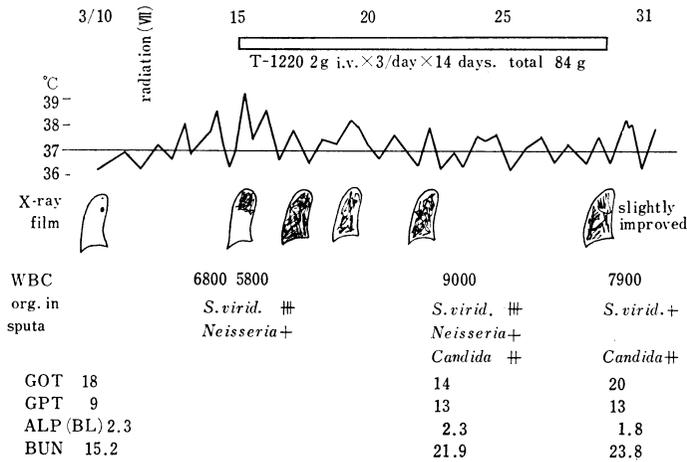
### 3) 臨床使用例

症例 1 K. S. 66 歳 男性 (Fig. 7)

肺癌にて入院中の患者に発熱とともに胸部 X 線撮影上 右上野に陰影が出現したので、T-1220 を 1 回 2 g 宛 1 日

3 回 one shot 静注 14 日間、計 84 g を投与した。喀痰中には常在菌叢のみをみとめ、起炎菌は不明であった。X 線上の陰影は投与開始直後拡大したが続行中に幾分薄くなり、喀痰量もやや減少し、発熱も 38.0°C 以下の軽熱状態を続けた。投与打ち切り後に体温は再び上昇し、喀痰量の増加をみとめたので retrospective に有効と判定し

Fig. 7 K. S. 66yr. M. Lung ca.+Pneumonia



た。とくに副作用をみとめなかった。4月14日死亡、剖検により食道気管支瘻と肺炎の存在をみとめた。

#### 症例2 J. W. 65歳 男性 (Fig. 8)

咳・痰・呼吸促進があり入院。胸部X線撮影により肺炎と診断し、T-1220 朝2g 静注(管注)、午後と夜間各1g 宛筋注し、10日間使用した。喀痰中より常在菌叢とともに肺炎球菌(+)を認めたので起炎菌と考えた。10日後のX線撮影では陰影は明らかに減少し、また肺炎球菌も消失しており有効と考えられた。やや赤血球減少・血洗促進が経過中みられたが、合併症として以前より存在した胃潰瘍よりの出血と考えられ、こののち下血を来し外科手術を受けた。とくに副作用はみとめられなかった。

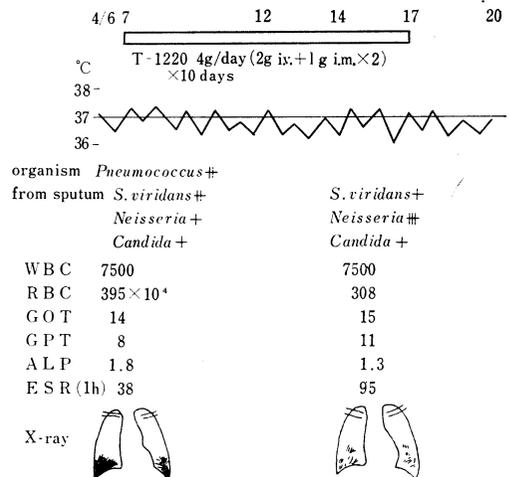
## II. 考 察

構造上 T-1220 は 6-APA の側鎖に RFP や PPA の有する piperazine 核を有していることがまず注目される。T-1220 は抗菌力にすぐれ、毒性も低く、臨床使用も筋注・静注ともに可能であり、副作用も少なく使用しやすい薬剤との印象である。

MIC 値測定において原液接種時と 100 倍希釈液接種時の値に大きな開きがあることが注目されている。この現象が臨床効果と如何に結びつのかなお十分の検討がされておらず、今後の問題である。

肝障害ラットにおいて正常ラットよりも胆汁中へのある薬剤の排泄が減少することはふつうにみられるが、このとき尿中排泄が代償性増加することが考えられる。しかし今回の T-1220 では減少を来した。以前に全く同様の条件で CEZ について施行したときには、 $CCl_4$  障害群では尿中排泄が増加し、ABPC においては両者に大差のない成績をえており、本剤ではこれらの薬剤と相違する

Fig. 8 J. W. 65yr. M. Pneumonia



結果となった。何か異なった機構が存在する可能性が考えられ、さらに検討する必要がある。

臨床例はわずか2例であり、多くを言及しえないがともに一応有効と判定され、副作用もなかったことは有用性のある薬剤であることを示唆しているものと言えよう。

## 結 論

新しいペニシリン誘導体 T-1220 について検討を行ない次の成績をえた。

1) 臨床分離グラム陰性桿菌の T-1220 に対する感受性は明らかに CBPC, Ticarcillin よりすぐれていた。ブイヨン1夜培養原液接種時の MIC 値は 100 倍希釈液接種時のそれとの間に大きな開きがみられた。

2)  $CCl_4$  肝障害ラットにおいては正常ラットに比

し、T-1220 の胆汁中・尿中排泄の減少をみた。

3) 臨床的に肺炎の2例に使用し、有効の成績をえた。副作用はみとめられなかった。

文 献

1) 16th Interscience conference, Chicago, 1976

## CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON T-1220

KEIMEI MASHIMO, OTOHIKO KUNII and KAZUFUTO FUKAYA  
Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science,  
University of Tokyo

On a new penicillin derivative, T-1220, some experimental and clinical trials were performed and the following results were obtained.

1) The sensitivity of gram negative bacilli of clinical isolates was clearly superior to that of carbenicillin or ticarcillin. There were marked differences between MICs measured with inoculum sizes of original overnight broth culture and its 100-fold dilution.

2) In the rats with liver impairment by CCl<sub>4</sub>, biliary and urinary excretions of T-1220 were less than that of normal controls.

3) Two patients with pneumonia were treated with T-1220 and the effect was evaluated as good in both cases. No side effect was observed.