

T-1220 の基礎的・臨床的検討

*長谷川弥人・**富岡 一・***小林芳夫

****外山圭助・根岸昌幸・杉浦浩策

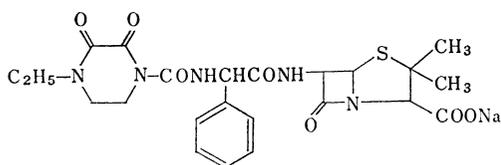
慶応義塾大学医学部内科・同中検

(*教授 **講師 中検主任)

(***大学院 ****講師)

T-1220 は富山化学総合研究所で開発された新しい半合成ペニシリン系抗生物質であり、Ampicillin(ABPC)の誘導体で、Fig. 1 の構造式を有する。われわれは、本剤につき基礎的、臨床的検討を行なったので、その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of T-1220



I. 研究材料ならびに方法

1. 基礎的検討

被検菌株：1972年から1975年までに慶応義塾大学病院中央臨床検査部細菌室において分離同定された血中由来の *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* および *Enterobacter* と、他の臨床材料由来の *Enterobacter* を用いた。なお各菌の株数は Table 1～5 に示した。

抗菌力の検討：T-1220 の *E. coli*, *Klebsiella* に対する抗菌力の検討には、比較対照薬剤として、Cefazolin (CEZ) と ABPC の標準品を、*P. aeruginosa*, *Enterobacter* および *E. coli* に対する比較対照薬剤としては、Carbenicillin(CBPC) および Sulbenicillin(SBPC) の標準品を用い、化学療法学会の基準に従って測定し、最小発育阻止濃度 (MIC) で比較した。接種菌量は、Bacto-heart infusion broth(HIB)の一夜培養菌液の Phosphate buffered saline solution-Dulbecco (-) による 100 倍希釈菌液を用いた。平板培地の作製には、Bacto-heart infusion agar (HIA) を用いた。

2. 臨床的検討

1976年7月から10月までに慶応義塾大学病院に各々の疾患で入院中の患者4名に T-1220 を投与し、効果を判定した。投与症例の詳細は Table 6 に記した。

II. 結 果

1. 基礎的検討

1) 血中由来 *E. coli* 36 株に対する T-1220 と CEZ, ABPC の抗菌力を Table 1 に示した。T-1220 の MIC は、23 株に対して $\leq 0.19 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、その peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ に認められた。他方 13 株に対しては $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し、6 株に対しては、 $400 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。CEZ は 1 株に対して $400 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示したが、32 株に対する MIC は、 $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ であり、その peak は $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。ABPC では、*E. coli* に対する MIC は、21 株に対し $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、その peak は $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。残り 15 株中 2 株に対しては $0.19 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示したが、13 株に対しては $400 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示していた。

以上の 36 株に対する T-1220, ABPC, CEZ の MIC の相関図を Fig. 2 に示した。Fig. 2 に示すように、T-1220 の *E. coli* に対する抗菌力は ABPC より優れ、CEZ に劣っていた。

2) 血中由来 *Klebsiella* に対する T-1220, CEZ, ABPC の抗菌力を Table 2 に示した。T-1220 の MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の株が 5 株みられたが、 $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に 13 株が分布し、その peak は $6.25 \mu\text{g/ml}$ に認められた。CEZ では $50 \mu\text{g/ml}$ の株が 2 株認められたが、残り 16 株は $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ に 10 株と peak が認められた。ABPC では $3.13 \mu\text{g/ml}$ に 1 株、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC を 1 株に対して示した以外は、 $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示していた。

これら 3 剤の相関図を Fig. 3 に示したが、T-1220 の抗菌力は ABPC より優れ、CEZ には劣っていた。

3) 血中由来 *E. coli* 32 株に対する T-1220, CBPC, SBPC の抗菌力の比較を Table 3 に示した。T-1220 の MIC は、 $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に 19 株と $50 \mu\text{g/ml}$ 以上に 13 株の 2 相性分布を示し、前者の peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ に認められた。CBPC では 13 株に対し $1,600 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示したが、残り 19 株では $0.39 \sim 25 \mu\text{g/ml}$

Fig. 2 Correlogram of MICs between T-1220 and ABPC/CEZ for *E. coli* isolated from blood

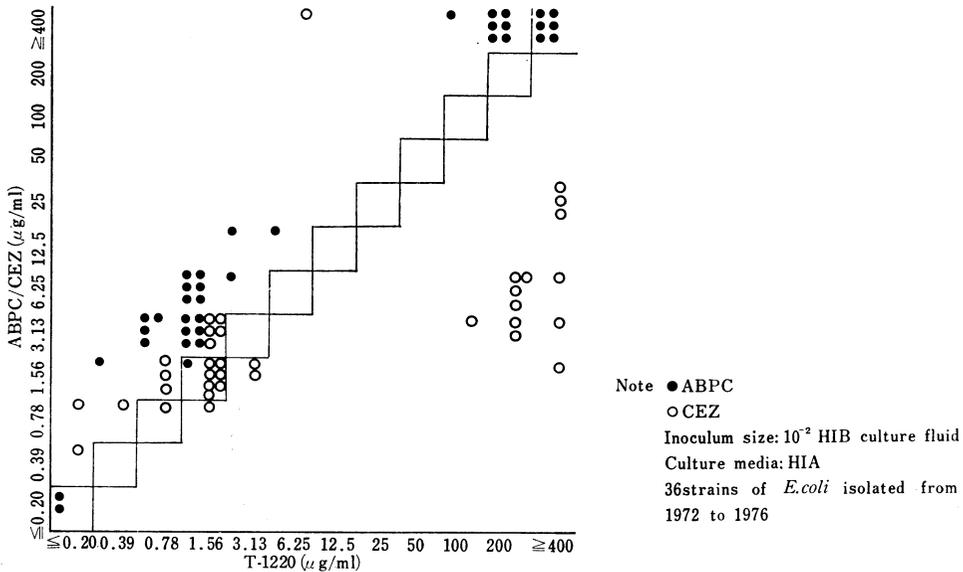


Table 1 Susceptibility of *E. coli* isolated from blood to several antibiotics

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
T-1220	2	1	4	13	2	1				1	6	3	3
Cefazolin		1	4	13	9	5		3					1
Ampicillin	2			2	10	7	2						13

Note 1. 36 strains isolated from 1972 to 1976
2. Inoculum size : 10^{-2} HIB culture fluid

ml に分布し、10 株に対し、3.13 $\mu\text{g/ml}$ の MIC で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に peak が認められた。SBPC でも 13 株に対し、1,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示したが、0.39~25 $\mu\text{g/ml}$ に 19 株が分布し、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 6 株、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 7 株、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 4 株であった。

これら 3 剤の相関図を Fig. 4 に示したが、*E. coli* に対する抗菌力は、T-1220 > CBPC \geq SBPC であった。

4) 血中由来 15 株を含む *Enterobacter* 28 株に対する T-1220, CBPC, SBPC の抗菌力を Table 4 に示した。T-1220 は、20 株に対し 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、残り 8 株に対しては 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示していた。CBPC では、19 株に対し 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、その peak は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。残り 9 株のうち 3 株に対し 50~100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示していた。SBPC では、1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を 19 株に対して示し、残り 9 株に対しては、200 $\mu\text{g/ml}$

以上の MIC を示していた。

これら 3 剤の *Enterobacter* に対する抗菌力の相関図を Fig. 5 に示した。*Enterobacter* に対する T-1220 の抗菌力は、SBPC より優れ、CBPC よりもやや優れている傾向を示した。

5) 血中由来 *P. aeruginosa* 31 株の T-1220, CBPC, SBPC の抗菌力を Table 5 に示した。27 株に対し T-1220 は ≤ 0.78 ~25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、残り 4 株に対しては、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。CBPC では、6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を 23 株に対して示し、その peak は 50 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。残り 8 株に対しては、200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。SBPC では、1 株に対し 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示したが、12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ に 24 株が分布し、その peak は 25~50 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。SBPC の MIC が 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は 6 株認められた。

Fig. 3 Correlogram of MICs between T-1220 and ABPC/CEZ for *K. pneumoniae* isolated from blood

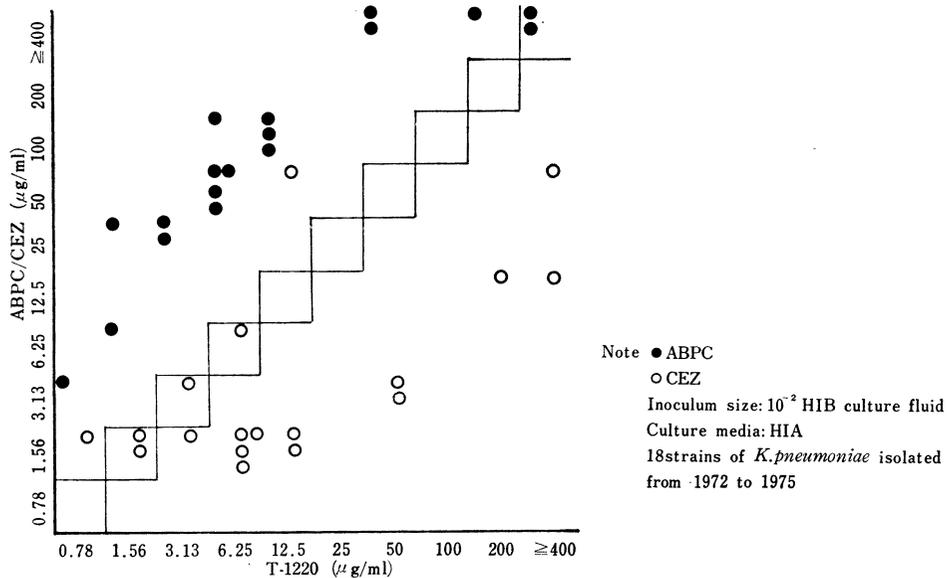


Table 2 Susceptibility of *K. pneumoniae* isolated from blood to several antibiotics

Antibiotics	MIC (μg/ml)										
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
T-1220	1	2	2	5	3		2		1		2
Cefazolin		10	3	1	2		2				
Ampicillin			1	1		3	4	4			5

Note 1. 18 strains isolated from 1972 to 1975
2. Inoculum size: 10^{-2} HIB culture fluid

これら3剤の *P. aeruginosa* に対する抗菌力の相関図を Fig. 6 に示した。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は、 $T-1220 > SBPC \geq CBPC$ である傾向を示していた。

2. 臨床的検討

T-1220 投与症例を Table 6 に示した。Table 6 に示すように症例は4例5件であり、2例2件で有効と判定され、1例2件無効、判定不能例1例1件であった。U. K. 例は、72歳女性で37~38°Cの発熱を認め、精検のため入院した症例である。臨床所見では特記すべき所見は認められなかったが、中間尿培養において *Enterobacter* が $10^5/ml$ 以上検出され、尿路感染症の疑診を下し、T-1220、3g × 2回、3日間投与した。熱型に変化が認められず投与中止したが、中止後の尿培養は陰性であり一応細菌学的には有効と判定した。

第2例の K. M. 例は、43歳の男性で、慢性腎不全の透析中、38°C以上の発熱を認めたため各種培養施行しつ

つ、T-1220、2g × 1回、4日間および2g × 2回、4日間投与したが、各種培養結果は、感染症を示唆する結果は得られず、解熱も認められなかった。症例として不適当とも考えられ一応判定不能とした。

第3例の K. M. 例は、57歳男性で、急性骨髄性白血病として入院中38°C台の発熱を認め、敗血症を疑い、咽頭、喀痰、尿、血液培養を施行しつつ、Gentamicin (GM) 160 mg/日、CEZ 12 g/日の大量併用投与を開始した。血液培養は陰性、胸部レ線写真においても著変はなかったが、Fig. 7-aに示すように、咽頭および喀痰中より *Klebsiella*, *Enterobacter* を頻回に認め、呼吸器感染症の診断を下した。上記2剤投与により解熱が認められないため、T-1220、2g × 2回/日投与を開始したが、解熱傾向がみられず、1日量3g × 3回追加増量、さらにKW-1062、120 mg/日併用投与を開始した。しかし解熱せず、無効と判定した。その後 Fig. 7-b に示すよ

Fig. 4 Correlogram of MICs between T-1220 and CBPC/SBPC for *E. coli* isolated from blood

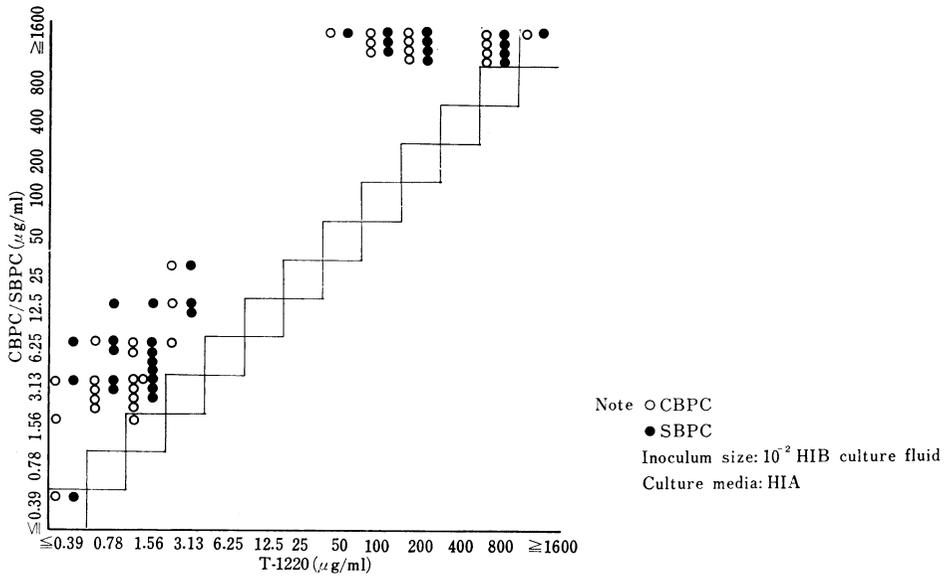


Table 3 Susceptibility of *E. coli* isolated from blood to several antibiotics

Antibiotics	MIC (μg/ml)														
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1,600	>1,600	
T-1220	3	5	8	3				1	3	4		4		1	
Carbenicillin	1		2	10	4	1	1							2	11
Sulbenicillin	1			6	7	4	1							1	12

Note 1. 32 strains isolated from 1972 to 1975
2. Inoculum size : 10⁻² HIB culture fluid

うに8月3日より39℃ 台の発熱を認め、敗血症を疑い、CBPC 32g/日、GM 160 mg/日、CEZ 8g/日の大量併用療法を開始した。8月3日および4日の血液培養より *Klebsiella*, *Enterobacter* が検出された。*Klebsiella*, *Enterobacter* は、ともに GM に disc 法において耐性のため、GM を Amikacin 800mg/日に変更し、さらに相乗効果を期待して T-1220 16g/日投与を開始したが、解熱傾向は認められず、T-1220 を Ticarcillin に変更した。しかし症状軽快せず、8月17日死亡した。

第4例の K. T. 例は41歳女性で、昭和50年より甲状腺炎の診断を下され、本院外来にて Prednisolone 2.5mg/日および Thyradin S 1/2T/日を投与されていた。昭和51年9月5日頃より咽頭痛および同部の発赤腫脹をみとめ、40℃ の発熱を伴うようになったため、9月9日外来受診時、腺窩性扁桃炎の診断にて Cephalexin 1.5g/日投与されるも嘔気、嘔吐出現し、さらに発

熱持続し、自覚症状軽快せず、10月2日本院に入院した。入院時 (Fig. 8) 38.3℃ の発熱を認め、両側の扁桃は、発赤、腫大白苔を伴っていた。直ちに T-1220 1gの朝、夕2回の静注を開始した。翌日より解熱傾向を認め、14日には白苔消失、扁桃腫大は消失し、10月16日にて T-1220 の投与はうち切り、10月19日軽快退院した。なお咽頭培養により *H. influenzae*, *Klebsiella* が検出されていた。

III. 考 按

グラム陰性桿菌 (GNR) 感染症が注目されているなかで、Aminoglycoside 系抗生剤と β-lactam 系抗生剤の *in vitro* および *in vivo* における相乗作用、併用効果についてはすでに報告してきた¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。しかし従来の β-lactam 系抗生剤である SBPC あるいは CBPC, Cephalosporin 系抗生剤は、抗菌 spectrum が限られており、SBPC, CBPC は *Klebsiella* には無効であり、ま

Fig. 5 Correlogram of MICs between T-1220 and CBPC/SBPC for *Enterobacter*

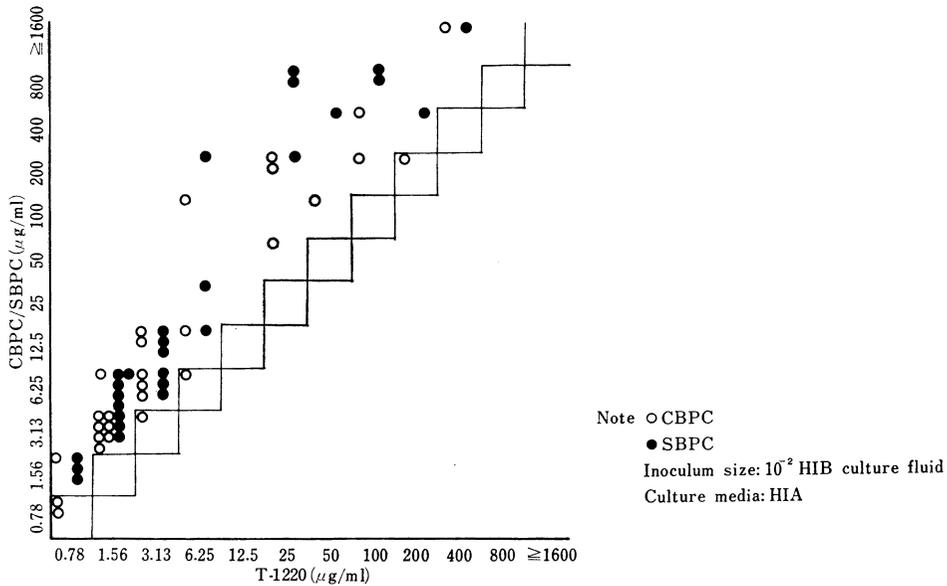


Table 4 Susceptibility of *Enterobacter* to several antibiotics

Antibiotics	MIC (µg/ml)												
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1,600	>1,600
T-1220	3	8	6	3		3	1	2	1	1			
Carbenicillin	2	1	8	5	3		1	2	4	1			1
Sulbenicillin		3	3	8	4	1			2	2	4		1

- Note 1. 15 strains, Blood isolated
13 strains, Others
2. Inoculum size : 10⁻² HIB culture fluid

た Cephalosporin 系抗生剤は, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* には無効であるという難点があった⁶⁾⁷⁾。従って高率にショックを伴い, 死亡率の高い⁸⁾ GNR 敗血症の場合には, 原因菌判明までに Aminoglycoside 系抗生剤と SBPC (あるいは CBPC) および CEZ (あるいは CET) の 3 剤を同時に投与する必要にせまられていた⁹⁾。しかし今回開発された T-1220 は, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* といういずれの主要菌種に対しても優れた抗菌力を示すことが, *in vitro* において明らかにされ, 今後敗血症の治療上期待がもてるものと考えられる。

今回の検討では, Aminoglycoside 系抗生剤との *in vitro* における相乗作用について検討しなかったが, 他の β -lactam 系抗生剤と Aminoglycoside 系抗生剤の *n vitro* における相乗効果についてはすでに報告¹¹⁾¹²⁾

ずみであり, Penicillin 系抗生剤である T-1220 においても Aminoglycoside 系抗生剤との間に相乗作用が認められると予想することは, 無理のないことと考えられる。

実際の臨床例 4 例 5 件において, 投与有効例を 2 例 2 件に認めた。また, 無効例である第 4 例の K. M. 例であるが, AMK 800 mg を併用し, T-1220 の 16 g という大量投与にもかかわらず無効と判定されたが, 本例の場合血中より検出された *Enterobacter*, *Klebsiella* が, いずれも disc 法にて, ABPC, CBPC, CER に耐性を示しており, T-1220 に対しても耐性であることが予想され, 敗血症における治療効果の検討としては, 不適とも考えられる。本剤の GNR 敗血症における評価は今後の症例の積み重ねにより正しく下されるものと信じている。

Fig. 6 Correlogram of MICs between T-1220 and CBPC/SBPC for *P. aeruginosa* isolated from blood

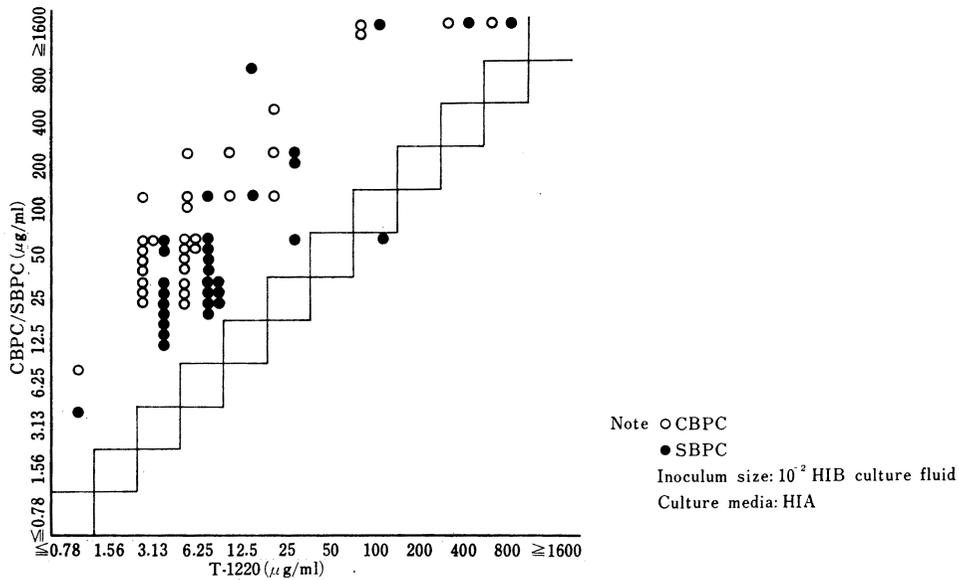


Table 5 Susceptibility of *P. aeruginosa* isolated from blood to several antibiotics

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1,600	$>1,600$
T-1220	1		9	12	2	3		2		1	1		
Carbenicillin				1		6	11	5	3	1		1	3
Sulbenicillin			1		3	11	8	2	2		1		3

Note 1. 31 strains isolated from 1972 to 1976
 2. Inoculum size: 10^{-2} HIB culture fluid

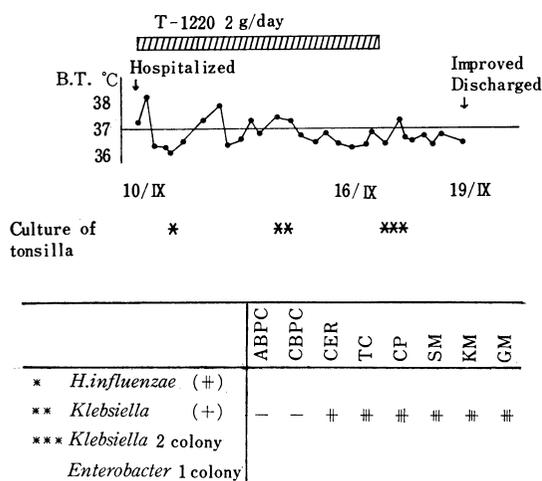
Table 6 Clinical results of T-1220

Case	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organisms	Daily dose	Duration (days)	Effect
U. K.	72	♀	Fever Urinary tract infection	<i>Enterobacter</i>	$3\text{g} \times 2(\text{i. v.})$	3	Good
K. M.	43	♂	Chronic renal failure (hemodialysis) Fever	(-)	$2\text{g} \times 1(\text{i. v.})$ $2\text{g} \times 2(\text{i. v.})$	4 4	Unknown
K. M. (I)	57	♂	AML Respiratory tract infection	<i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i>	$2\text{g} \times 2(\text{d. i.})$ $2\text{g} \times 4(\text{d. i.})$ $2\text{g} \times 3(\text{d. i.})$ $3\text{g} \times 3(\text{d. i.})$	4 1 2 4	11 Poor
(II)			Sepsis	<i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i>	$4\text{g} \times 4(\text{d. i.})$	3	
K. T.	41	♀	Angina lacunaris	<i>H. influenzae</i> <i>Klebsiella</i>	$1\text{g} \times 2(\text{i. v.})$	7	Good

また、K. T. 例では、咽頭培養により、*H. influenzae*、*Klebsiella* が検出され、これら菌種が原因菌であると一応考えられ、T-1220 2g/日 投与により軽快をみてい

る。有効例のU. K. 例とあわせわずか2例にすぎないが、本剤は、一般感染症の場合には2g~6g/日で充分治療効果が期待できるものとする。

Fig. 8 Case K. T. Age 41 Female Angina lacunaris



結 論

新しく開発された半合成 Penicillin, T-1220 につき基礎的, 臨床的検討を行なった。その結果

1) T-1220 は, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* に対しすぐれた抗菌力を示した。

2) T-1220 を 4 例 5 件に投与したが, 2 例 2 件に有効であった。副作用は, 全例認めなかった。

稿を終わるにあたり, 臨床検討に用いた貴重な症例を提供された本院内科腎臓, 内分泌, 代謝科, 小沢幸雄講

師に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 富岡 一, 小林芳夫: グラム陰性桿菌に対する Sulbenicillin と Dibekacin の併用効果に関する研究。Jap. J. Antibiotics 29: 597~600, 1976
- 2) 小林芳夫, 富岡 一, 長谷川弥人: 緑膿菌感染症にたいする抗生剤療法の *in vitro* における検討。Jap. J. Antibiotics 30: 209~214, 1977
- 3) 増田剛太, 富岡 一: 抗生剤併用療法に関する *in vitro* での検討。感染症学雑誌 48: 350~356, 1974
- 4) 富岡 一, 小林芳夫: 血液疾患における敗血症。最新医学 31: 1342~1350, 1976
- 5) HASEGAWA, M.; S. TOMIOKA & Y. KOBAYASHI: Clinical study of gram negative rods (GNR) septicemia at Keio University Hospital. Chemotherapy. vol. 1. edited by WILLIAMS, J. D. & GEDDES, A. M. Plenum Publishing Company, New York, 151~154, 1976
- 6) GARROD, L. P.; H. P. LAMBERT & F. O'GRADY: General Principles of Treatment, Antibiotics and Chemotherapy. edited by GARROD, L. P.; H. P. LAMBERT and F. O'GRADY, Churchill Livingstone Edinburgh and London, 275~290, 1973
- 7) 岡田 淳, 小酒井 望, 小栗豊子: 病巣分離グラム陰性桿菌の SBPC に対する MIC 分布。別冊日本臨床1976年4月15日, p. 3~10
- 8) 長谷川弥人, 富岡 一, 小林芳夫: Lecture 敗血症。臨床医 1: 568~572, 1975
- 9) 長谷川弥人, 富岡 一, 小林芳夫, 内田 博: 敗血症, 亜急性細菌性心内膜炎。内科 35: 1345~1354, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON T-1220

MITSUTO HASEGAWA, SUSUMU TOMIOKA, YOSHIO KOBAYASHI,
KEISUKE TOYAMA, MASAYUKI NEGISHI and KOUSAKU SUGIURA

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University and
Clinical Laboratory, Faculty of Medicine, Keio University

The bacteriostatic activities of T-1220 against *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* isolated from blood in the period between 1972 and 1976, and *Enterobacter* isolated from other clinical materials in 1975 at Keio University Hospital were evaluated by the agar plate two fold dilution method. The inoculum was a 10^{-2} dilution of heart infusion broth overnight culture.

T-1220 were more active than ampicillin but less active than cefazolin against *E. coli* and *Klebsiella*. The antibacterial activities of T-1220 against *E. coli*, *Enterobacter* and *P. aeruginosa* were similar or more than that of carbenicillin or sulbenicillin.

Out of 4 patients treated with T-1220 of 2 g to 16 g a day, each patients with urinary tract infection and angina lacunaris were successfully treated with 2 g to 6 g a day of T-1220. No side effect was detected.