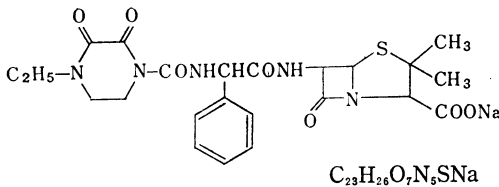


T-1220 の基礎的臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎
 可部順三郎・小山 優・木原令夫
 東京共済病院内科

最近、富山化学工業株式会社総合研究所で新しい半合成 Penicillin (以下 PC と略す) である T-1220 が開発された。本剤の構造式は下記のごとくである。本剤はきわめて毒性が少なく、しかも従来の Broad spectrum の PC よりグラム陰性桿菌に対しては抗菌力、抗菌スペクトル共にすぐれ、筋注、静注いずれも可能な新しい PC である¹⁾。われわれは本剤につき若干の基礎的検討を行ない、10例余の感染症に投与したので、それらの成績について報告する。



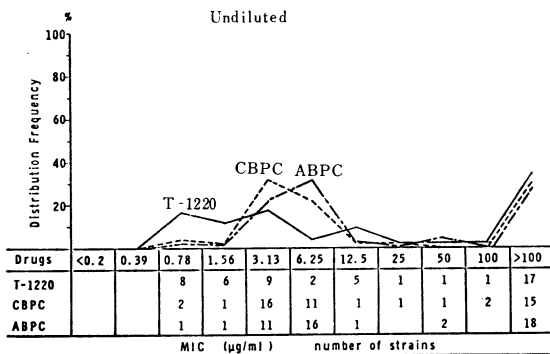
Sodium 6- [D (-)- α -(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)- α -phenylacetamido] penicillanate

I. 臨床分離株の感受性分布

感受性測定法は日本化学療法学会標準法に従ったが、 $10^8/ml$ と $10^6/ml$ の二通りの接種菌量について行なった。

1) *E. coli*: *E. coli* 50 株に対する T-1220 の感受性は $10^8/ml$ の接種菌量では Fig. 1 に示すごとくで、

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Escherichia coli* 50 strains



CBPC, ABPC と同程度であったが、 $10^6/ml$ のそれでは Fig. 2 に示すごとく、CBPC, ABPC より 2~4 倍すぐれた感受性を示した。

2) *Klebsiella*: *Klebsiella* 50 株に対する T-1220 の感受性は $10^8/ml$ の接種菌量では Fig. 3 に示すごとくで、CBPC, ABPC より若干すぐれていたが、 $10^6/ml$ のそれでは Fig. 4 に示すごとく、T-1220 が CBPC, ABPC に比し著しくすぐれ、T-1220 の MIC は 3.13~6.25 $\mu g/ml$ を示すものが最も多かった。

3) *Pseudomonas*: *Pseudomonas aeruginosa* に対する T-1220 の感受性は、 $10^8/ml$ の接種菌量では Fig. 5 に示すごとく、CBPC に比し若干すぐれているが、 $10^6/ml$ のそれでは Fig. 6 に示すごとく、CBPC のそれに比し、4~8 倍すぐれ、T-1220 の MIC が 3.13~6.25 $\mu g/ml$ を示すものが半数以上であった。

4) *Serratia*: *Serratia marcescens* 50 株に対する T-1220 の感受性は、 $10^8/ml$ の接種菌量では Fig. 7 に示すごとく、CBPC, ABPC に比しすぐれているが、 $10^6/ml$ のそれでは、T-1220 の感受性は Fig. 8 に示すごとく、後二者に比し著しくすぐれ、T-1220 の MIC が 0.39 $\mu g/ml$ を示すものが半数にみられた。

II. 吸収および排泄

血清および尿中の本剤濃度測定法は、検定菌として *Sarcina lutea* ATCC 9341 を用いるカップ法で行ない、血清中濃度測定には人血清稀釈の標準曲線を用い、尿中

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Escherichia coli* 50 strains

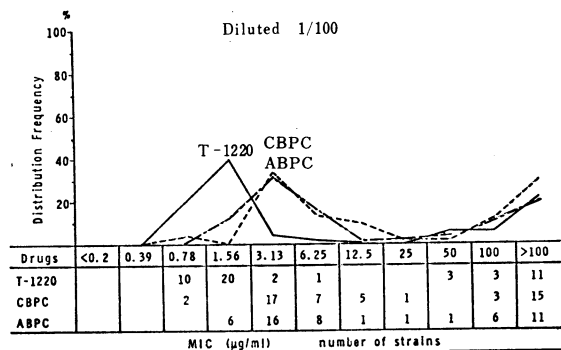


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* 50 strains

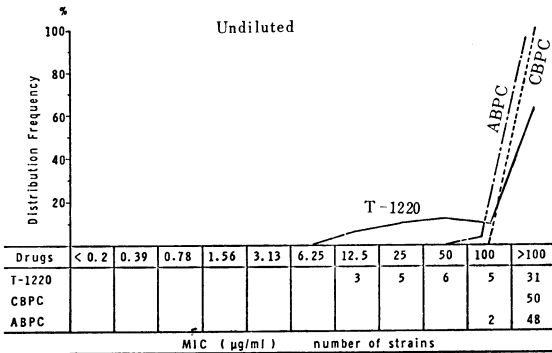


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* 50 strains

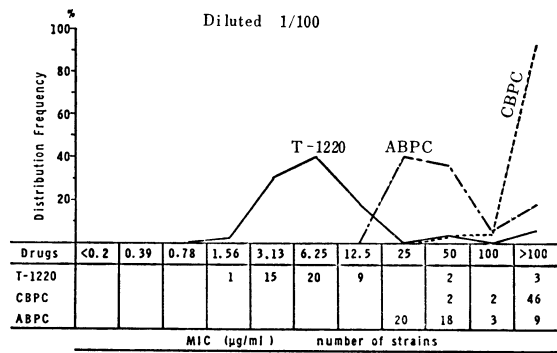


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas aeruginosa* 50 strains

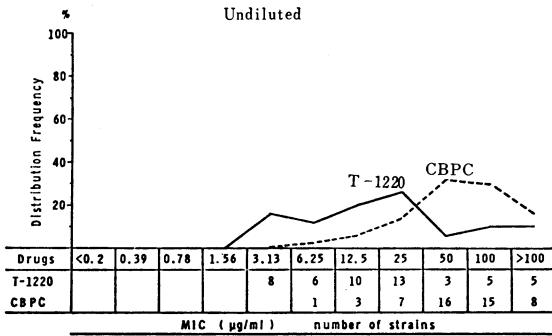


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas aeruginosa* 50 strains

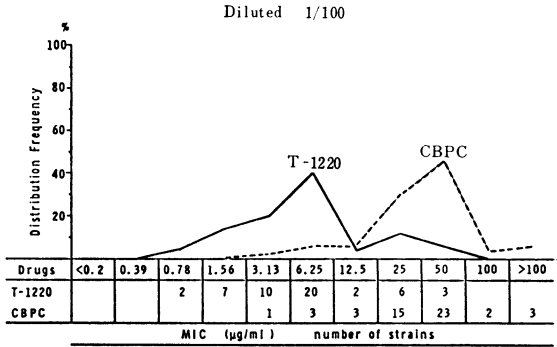


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens* 50 strains

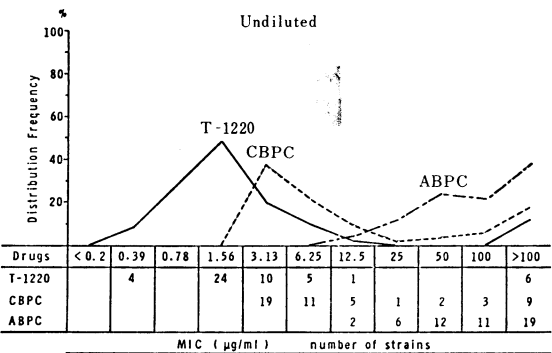
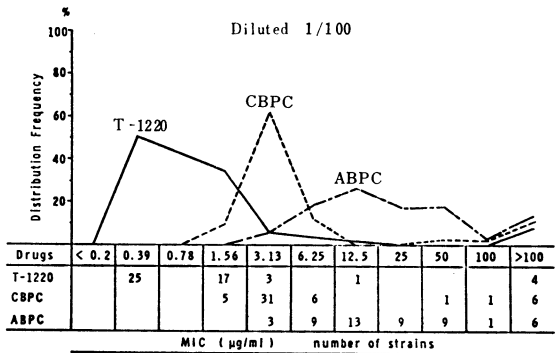


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens* 50 strains



濃度測定には pH=7.0 の PBS 希釈によるそれを用いた。

1) T-1220 : 2g 静注時の血清中濃度および尿中排泄率

T-1220 2g を 5% グルコース 20ml に溶解し、5例の健康成人に 3分間で静注し、投与後30分、1時間、2時間、4時間、6時間の血清中濃度を CBPC 2g を同じ方

法で投与したさいのそれと Cross over で比較した。

T-1220 の血清中濃度は Fig. 9, Table 1 に示すごとく、5例の平均で30分、63.96 µg/ml、1時間後 39.12 µg/ml、4時間後 3.14 µg/ml、6時間後では1例のみ検出され、その値は 1.6 µg/ml であった。CBPC 2g 静注時のそれは Fig. 9, Table 1 に示すごとく、T-1220 よりかなり低い値を示し、6時間後においては検出されな

Fig. 9 Serum levels of T-1220 and CBPC after a single intravenous injection of 2g in 5 healthy volunteers by cross over method

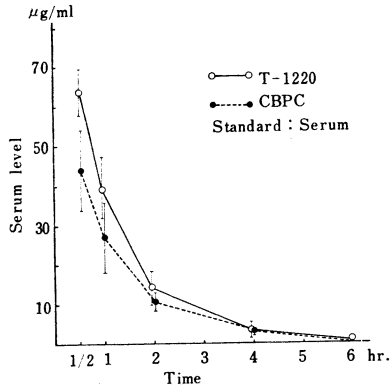


Table 1 Serum levels of T-1220 and CBPC after a single intravenous injection of 2g in 5 healthy volunteers by cross over method

Volunteer	Serum levels in hour ($\mu\text{g/ml}$)					
	1/2	1	2	4	6	
T-1220	A	61.8	34.0	11.5	0	0
	B	54.0	32.5	11.5	3.90	0
	C	69.0	46.3	14.6	4.0	0
	D	68.0	32.5	12.9	1.9	0
	E	67.0	50.3	22.5	5.50	1.6
Mean	63.96	39.12	14.6	3.14	0.32	
S. D.	6.22	8.52	4.60	2.19		
CBPC	A	38.5	16.3	8.0	1.94	0
	B	35.1	25.7	9.7	1.86	0
	C	54.5	41.0	13.3	4.0	0
	D	34.1	20.9	7.5	1.56	0
	E	55.5	30.8	12.9	3.4	0
Mean	43.54	26.94	10.28	2.55	0	
S. D.	10.59	9.54	2.7	1.08		

Table 2 Urinary excretion of T-1220 after a single intravenous injection of 2g in 5 healthy volunteers

Volunteer	0 ~ 2 hrs		2 ~ 4 hrs		4 ~ 6 hrs		Total (0 ~ 6 hrs) %
	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	
A	2,963	53.78	598	5.98	92	1.70	61.46
B	3,675	46.68	863	9.93	200	1.84	58.45
C	6,450	40.31	1,925	9.43	2,200	13.42	63.16
D	3,400	54.40	563	7.04	154	1.54	62.98
E	4,780	36.81	923	7.52	325	2.52	46.85
Mean	4,254	46.40	974	7.98	594	4.63	58.58

った。

T-1220 の尿中回収率は Table 2 に示すごとく、6 時間までの 5 例の平均は 58.6% であった。

2) 1g 静注時の血清中濃度および尿中回収率

1 例の肺炎症例において治療 2 日目に T-1220 1g を静注した際の血清中濃度、尿中回収率を測定した。その結果は Table 3 に示すごとくで、30 分後 22 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 17 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 0.325 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中回収率は 8 時間までで 61.4% であった。

3) 2g 点滴時の血清中濃度および尿中排泄率

T-1220 2g を 5% グルコース 500 ml に溶解し、2 時間で点滴した際の血清中濃度および尿中回収率を 3 例の患者において測定した。その結果は Table 3 に示すごとくで、血清中濃度は点滴開始後 30 分あるいは 1 時間で 100 $\mu\text{g/ml}$ 前後を示し、点滴開始 6 時間においても 1.03 ~ 21.4 $\mu\text{g/ml}$ の血清中濃度を示した。対象が患者であったためか、かなりのばらつきがみられた。

尿中回収率は 1 例のみ測定したが、6 時間までで 67.9% であった。

4) 5g 点滴時の血清中濃度

T-1220 5g を 5% グルコース 500 ml に溶解し、2 時間かけて点滴した際の血清中濃度を 1 例の患者につき測定した。結果は Table 3 に示すごとく、終了時の 2 時間後が peak で 423 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間後で 12.8 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度を示した。本例は緑膿菌 (喀痰中) 検出例で、血中濃度測定日の前日から 12 時間毎に 5g 点滴を実施したものであり、第 3 回目の投与前に 1.8 $\mu\text{g/ml}$ を示したことから、夜間就眠時においては血中濃度が比較的高く、かつ長時間保たれるものと思われる。

III. 臨床成績

臨床実験例は急性肺炎 7 例、気管支拡張症および肺線維症の感染各 1 例、陈旧性肺結核の二次感染 1 例、急性腎盂腎炎 1 例の計 11 例である。その成績は Table 4 に示すごとくである。

Table 3 Serum levels and urinary excretion in patients

Age & Sex	28 y Male	28 y Male	80 y Male	73 y Male	67 y Female
Diagnosis	Acute pneumonia	Acute pneumonia	Cholelithiasis	Cardiac failure	TB
Dose & Method	1 g i. v.	2 g d. i.	2 g d. i.	2 g d. i.	5 g d. i.
Serum levels	22 µg/ml 17 9.2 1.79 0.325	49 µg/ml 99 44 8.2 1.03	102 µg/ml 79 68 21.8 10.3	µg/ml 118 73 39 21.4	97.5 µg/ml 152.0 423 50 12.8
Urinary excretion	5,500 µg/ml 2,350 305 114	1,820 µg/ml 1,900 565	31.9 % 33.2 2.83		
	44 % 15.28 1.53 0.62				
		61.4 %			
		67.9 %			

Method : Thin layer cup method
 Test organism : *Sarcina lutea* ATCC 9341
 Standard curve :
 Serum : Human serum
 Urine : pH 7.0 PBS

呼吸器感染症に対する臨床効果判定は、次のような基準で行なった。

著効：投与7日以内に①胸部レ線像の改善，②体温の平熱化，③白血球の正常化，④自覚症状の消失がみられたもの。

有効：投与7日目の胸部レ線像においては改善はみられたが，上記3項目②③④の1つないしすべての改善に7日以上を要したのもの。

無効：投与7日目の胸部レ線像で改善のみられないもの。またはやや改善しても②③④の正常化が投与後2週以内にみられなかったもの。

この基準に従って呼吸器感染症10例について効果判定をすると，著効1例，有効7例，無効2例となる。

No. 1 は中等症であったが，胸部レ線像の他②③④が満足されたので著効とした。

No. 2 は中等症，No. 3 は重症であり，寒冷凝集反応が高値を示したが，*Mycoplasma* CF 抗体は上昇しなかったため，PAP とも考えられるが，細菌性肺炎をも否定できない臨床経過であった。No. 4 は治療中胸部レ線像が一時悪化したが，結局は本剤のみで治癒したので，有効とした。投与15日目に一度解熱したのに再発熱をきたし，T-1220 中止後解熱したことからアレルギー性の Drug fever と判定した。No. 6 は基礎疾患のない Primary の肺炎であり，起炎菌は再三検痰したが，決定しえなかった。細菌性肺炎にまちがいなかったと思うが，なぜか T-1220 には反応なく，CET と KM の併用が効を奏した難治の肺炎であった。No. 7 は発熱はなかったが，心不全が合併したためか胸部レ線像の改善は緩徐で，白血球増多の改善にも1ヵ月以上を要した。しかし有効と判定した。No. 8 は *Klebsiella* による二次感染例で，胸部レ線像ではほとんど肺炎様所見はなかったが，臨床症状の改善，白血球の正常化，*Klebsiella* の消失があり，有効と判定した。No. 9 は臨床的には著明な感染症状はなかったが，喀痰中から *Pseudomonas* が検出されたため，本剤を使用した。菌の陰性化はみられなかった。細菌学的に無効と判定した。No. 10 は肺線維症に合併した *Pseudomonas* による気管支炎で，本剤により臨床症状の改善，*Pseudomonas* の消失がみられ有効としたが，投与12日目から発熱，中止後解熱したため，本剤による Drug fever とみとめた。この患者は SBPC でも Drug fever をきたした薬歴がある。

No. 11 は UTI であるが，投与3日目から平熱，7日後には尿沈渣の正常化，尿中細菌の消失がみとめられたので著効とした。

Table 4 中の Organism は呼吸器感染症ではすべて

Table 4 Clinical results of T-1220

No.	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Dosis		Effect		Side effect	Remark
					Method	Duration	Clinical	Bacteriological		
1	35	M	Acute pneumonia, Lung TB	Normal flora	3 g 1 g	d. i. } i. v. } 14 days	Excellent	/	-	
2	74	F	Acute pneumonia	Normal flora	2 g 1 g	d. i. } i. v. } 14	Good	/	-	Cold agg. 1,024
3	75	F	Acute pneumonia	Normal flora	3 g 1 g	d. i. } i. v. } 14	Good	/	-	Cold agg. 1,024
4	28	F	Acute pneumonia	Normal flora	2 g 3 g 2 g 3 g 2 g	i. v. } d. i. } 2 i. v. } 5 i. v. } 8 i. m. } 2	Good	/	Drug fever	
5	73	F	Acute pneumonia	<i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i>	2 g 2 g 2 g 1 g 1 g × 2	d. i. } i. v. } 9 d. i. } 1 i. v. } 4 i. m. } 4	Good	Poor	-	
6	51	M	Acute pneumonia	Normal flora	1 g × 2 2 g 2 g 5 g × 2	i. m. } d. i. } 4 i. v. } 6 d. i. } 5	Poor	/	-	
7	70	F	Acute pneumonia Cardiac failure	Normal flora	4 g 2 g × 2 2 g × 2	d. i. } i. v. } 5 i. v. } 19	Good	/	-	
8	77	M	Secondary infection Bronchiectasia	<i>Klebsiella</i>	2 g 1 g	d. i. } i. v. } 21	Good	Excellent	-	
9	63	F	Secondary infection Lung TB	<i>Pseudomonas</i>	2 g 1 g	d. i. } i. v. } 21	Unknown	Poor	-	
10	49	F	Chronic Bronchitis Fibrosis TB	<i>Pseudomonas</i> <i>Proteus</i> <i>Klebsiella</i>	2 g 1 g	i. v. } i. m. } 13	Good	Good	Drug fever	
11	38	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	2 g	i. m. } 11	Excellent	Excellent	-	

Table 5 Clinical laboratory findings

Case No.	Hematology												GOT (K. U.)	GPT (K. U.)	Al-P (K. A.)	BUN (mg/dl)							
	Hb (g/dl)	Ht (%)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Hemogram						Neutro. (%)	Lymph. (%)					Mono. (%)	Eos. (%)	Baso. (%)				
					B	A	B	A	B	A										B	A	B	A
1	14.1	39.8	404	3,300	4,000	24	34	2	1	7	6	1	0	13	16	4.4	6.5	13.7	10.0				
2	13.6	40.2	424	9,900	5,100	17	39	10	6	5	6	1	1	13	7	7.2	7.8	10.0	15.7				
3	10.5	30.6	342	13,700	5,200	12	30	0	0	0	2	0	1	7	9	5.8	9.3	50.0	11.5				
4	10.2	32.5	359	4,700	4,700	3	25	6	5	0	0	0	0	193	9	20.0	6.5	14.0	12.1				
5	11.3	39.8	362	11,000	7,900	14	48	6	3	2	2	1	1	20	13	14.8	7.8	16.1	9.9				
6	13.9	42.7	417	9,600	5,900	15	26	3	7	3	6	0	0	24	31	8.0	8.7	11.1	11.1				
7	11.9	35.5	401	14,200	5,900	4	30	4	4	3	2	0	3	13	4	4.6	26.5	16.3	16.3				
8	15.2	41.2	417	15,100	5,300	5	57	4	4	0	1	1	0	4	13	5.9	5.4	15.1	16.0				
9	12.6	39.1	417	9,900	4,800	14	28	1	7	0	2	0	2	13	7	6.8	5.8	18.2	13.4				
10	10.9	33.0	298	4,700	4,700	46	69	11	8	1	0	1	0	13	13	5.8	6.2	13.0	13.0				
11	11.9	34.0	361	9,900	4,400	3	36	2	5	0	3	0	2	11	13	5.8	6.2	31.8	16.3				

B: before. A: after

略痰培養，尿路感染症ではカテーテル尿培養によるものである。

臨床例の投与量であるが，肺炎に対しては1日2～4gを2～3回に点滴あるいは静注で投与したものが大部分で，これに筋注をも混じて用いたものが2例ある。筋注は1日2g（1g宛2回）が最高であった。

IV. 副作用

臨床的な副作用としては2例に Drug fever がみとめられたが，1例は他のPC剤で Drug fever をきたした薬歴があった。

T-1220 投与前後に血液検査，肝機能検査，BUN 測定を行ない本剤による影響を検したが，Table 5 にみるごとく，投与後に異常値をきたしたものはなかった。No. 4 は投与前に GOT, GPT, Alkali-P が異常に高かったが，本剤投与後正常値に戻っている。また投与前後に尿の蛋白，糖，ウロビリノーゲンについて検査したが，全例ともに UTI を除き異常はなかった。

むすび

1) 臨床材料から分離した *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia* に対する T-1220 の感受性は ABPC, CBPC よりすぐれ，殊に $10^6/\text{ml}$ の接種菌量の場合には $10^8/\text{ml}$ のそれに比し，その差は著しかった。*Pseudomonas aeruginosa* に対しても同様で， $10^6/\text{ml}$ の接種菌量では CBPC に比し4～8倍すぐれた感受性を示した。

2) T-1220 2g 静注時の血清中濃度は5例の平均で30分，63.96 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，1時間後39.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，4時間後 3.14 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し，6時間では1例のみ 1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 検出され，他の4例は検出できなかったが，Cross over で比較した CBPC 2g 静注時のそれに比し，すぐれた血清中濃度を示し，その持続時間も長かった。また 2g 静注時の T-1220 の6時間までの尿中排泄率は5例の平均で58.6%であった。

3) T-1220 2g を5%グルコース 500ml に溶解して，2時間で点滴静注した際の血清中濃度を3例の患者について検査したが，投与後30分～1時間で 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 前後を示し，点滴開始後6時間においては 1.03～21.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。尿中回収率は1例についてのみ測定したが，6時間までに67.9%が排泄された。

4) T-1220 5g を5%グルコース 500ml に溶解し，2時間かけて点滴注入した際の血清中濃度

を1例の患者で測定したが、点滴開始後2時間においては423 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6時間においては12.8 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

5) 臨床実験例は急性肺炎7例、気管支拡張症および肺線維症の感染例各1例、陳旧性肺結核の二次感染1例、急性腎盂腎炎1例の計11例で、呼吸器感染症では著効1例、有効7例、無効1例、判定不能1例、尿路感染症1例には著効の結果がえられた。

1日投与量は2g~10gであったが、大部分は1日2

~4gで、投与法は静注あるいは点滴注入で投与したものが多かった。

副作用としては11例中2例にDrug feverがみとめられた。本剤投与前後に血液、尿、肝機能、BUNについて検査したが、投与後異常をきたしたものはなかった。

文 献

- 1) 第23回日本化学療法学会東日本支部総会，新薬シンポジウムI，T-1220抄録集，1976

CLINICAL AND FUNDAMENTAL STUDIES ON T-1220

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE, JUNZABURO KABE,
MASARU KOYAMA and NORIO KIHARA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

On T-1220, a new semisynthetic penicillin, sensitivity distribution of clinically isolated absorption, excretion and clinical effect were investigated.

1) The sensitivity of T-1220 against *E. coli*, *Klebsiella* and *Serratia* isolated from clinical specimens was more excellent than that of ABPC and CBPC. Especially the effect was more remarkable in the cases that 10^8 cells/ml were used as inoculum size in comparison with the cases when 10^5 cells/ml were used as inoculum size. Similar result was obtained against *Pseudomonas aeruginosa*, showing that the activity of T-1220 was 4-8 times higher sensitivity than that of CBPC under the inoculum size of 10^8 cells/ml.

2) The average serum levels were 63.96, 39.12 and 3.14 $\mu\text{g/ml}$ at 1/2, 1 and 4 hours after intravenous administration of 2 g of T-1220 in 5 cases, and 1.6 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours after administration in one of these cases. The serum levels were higher than those of CBPC and duration of detectable serum levels was longer than that of CBPC. The average urinary excretion within 6 hours was 59.3%.

3) Serum levels in 3 patients administered 2 g of T-1220 with drip infusion for 2 hr were about 100 $\mu\text{g/ml}$ at 30-60 min after administration and 1.03-21.4 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hr after the onset of drip infusion. The urinary excretion within 6 hours was 67.7% in 1 case. Serum levels administered 5 g of T-1220 with drip infusion for 2 hr were 423 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hr after administration and 12.8 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hr.

4) Clinical cases treated with this drug were total 11 cases including 7 cases of acute pneumonia, each 1 case of bronchiectasis, pulmonary fibrosis, secondary infectious case of old tuberculosis and acute pyelonephritis

Clinical response obtained in these cases was "excellent" in 1 case, "good" in 8 cases "poor" and "unknown" in 1 case respectively. The dose of administration per day was 2-10 g and to most of the cases 2-4 g was administered every day. As the method of administration, intravenous injection and drip infusion were used in most of the cases.

As side effect 2 out of 11 cases drug fever was observed. No dysfunction was shown in haematological examination, liver function and renal function.