

T-1220 の内科領域における基礎的 ならびに臨床的検討

山崎隆一郎・遠藤 修・松村正典
丸田壱郎・伊藤 章・福島孝吉
横浜市立大学医学部第一内科学教室
神永陽一郎・古山りえ子
横浜市立大学中央検査室細菌部

T-1220 は、富山化学総合研究所において、広範囲な抗菌スペクトルを有する β -ラクタム系抗生剤の研究から生まれたアンピシリン誘導体の半合成ペニシリン系抗生物質である。

本剤はグラム陽性菌ならびに陰性菌に抗菌性を示し、その作用は殺菌的で、*Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* に対して従来のペニシリン系抗生剤よりすぐれた抗菌性を示すとされている。さらに尿中、胆汁中に高濃度で排泄され体内でほとんど不活化されず排泄されるという特長がある¹⁾。

今回本剤を臨床的に使用する機会を得たので、若干の基礎的検討と併せ報告する。

I. 研究方法

1. 抗菌力

臨床分離株 *E. coli* 19 株, *Klebsiella* 20 株, *Pseudomonas aeruginosa* 20 株, *Proteus* 10 株につき日本化学療法学会感受性測定法に従い最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、感受性分布を CBPC, SBPC, ならびに ABPC と比較した。

2. 臨床的検討

当内科入院中および外来の内科領域感染症患者を対象とし、本剤を点滴ならびに静注で投与した。臨床効果は発熱、白血球数、好中球比率、臨床症状、尿所見、喀痰量、胸部レ線および理化学所見、分離細菌の消失の有無などを判定材料とし判定した。さらに本剤投与前後の血液生化学所見、尿所見、理化学所見ならびに臨床症状を測定観察し、副作用をも検討した。

II. 研究成績

1. 試験管内抗菌力 (Table 1)

a) *E. coli*

T-1220 の MIC は測定した株の 84% が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、CBPC, ABPC より 2 段階程度良好な MIC を示した。なお $100 \mu\text{g/ml}$ および $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株が各 1 株ずつみられた。

b) *Klebsiella*

T-1220 は $15.6 \mu\text{g/ml}$ ~ $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC に分布し、75% の株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

これは CBPC に比較して 2 段階、SBPC よりも 1 段階程度良好な成績であった。なお MIC $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は、T-1220 で 3 株、CBPC, SBPC でおのおの 2 株ずつみられた。

c) *Pseudomonas aeruginosa*

T-1220 の MIC は $25 \mu\text{g/ml}$ から $200 \mu\text{g/ml}$ 以上の間に分布し、SBPC, CBPC より一段階良好な抗菌力を示す株がみられたが、3 剤とも $200 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株が 1/3 ないし半数以上の株にみられた。

d) *Proteus*

検討した T-1220, CBPC, SBPC の 3 剤とも MIC のピークは $3.12 \mu\text{g/ml}$ ではほぼ同程度の抗菌力であったが、CBPC, SBPC におのおの 1 株ずつの高度耐性株がみられた。

2. 臨床成績 (Table 2)

使用例数は 8 例で、内訳は肺炎を主とした呼吸器感染 5 例のうち 3 例は急性骨髄性白血病に合併し、他に脳出血後の肺合併症、残る 1 例は慢性気管支拡張症に感染を併発したものである。尿路感染は腎盂炎 2 例で、敗血症 1 例は基礎疾患に悪性リンパ腫をもった症例である。

投与量は 1 回 1g から 3g、1 日 2 回の点滴投与が 5 例で、他は 1 日 4 回の点滴例と 1 日 1 回静注例とである。投与量は 1 日 1g から 8g、投与期間 3 日から 25 日、総投与量は 15g から 56g、平均 30g であった。

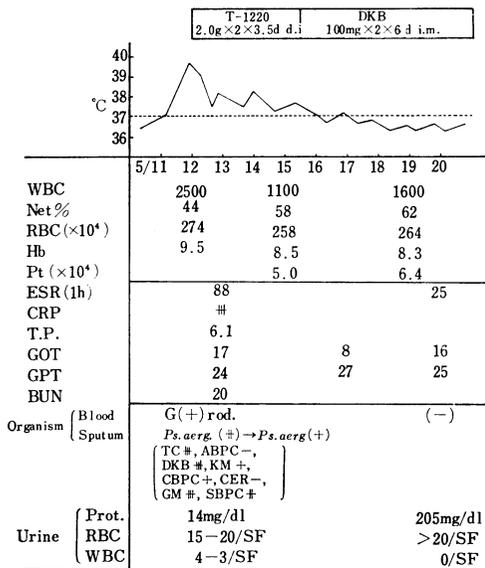
6 例で菌が検出され、*Klebsiella* と *Pseudomonas* の混合検出 1 例、*Pseudomonas aeruginosa* 単独検出例 2 例、*Serratia* と *E. coli* の混合検出例 1 例、*Rettingerella* とグラム陰性桿菌の 2 種検出例 1 例および *Klebsiella* 単独検出例 1 例であった。なお今回検出菌の MIC 測定は行っていない。

臨床効果は *Klebsiella* の検出された肺炎例および血液培養でグラム陽性菌が、咽頭から *Pseudomonas aeruginosa* が頻回に検出された悪性リンパ腫に伴う敗血症例に著

Table 1 Distribution of sensitivity of clinically isolated gram negative bacilli to T-1220 and other antibiotics (Inoculum size 10⁸/ml)

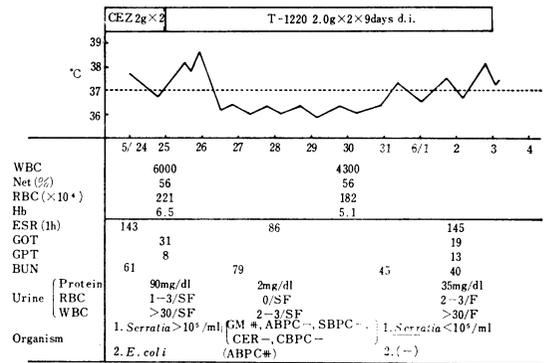
Bacteria	Drug	MIC (μg/ml)														Total
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	200	>200	
<i>E. coli</i>	T-1220					1	9	1	5	1		1	1			19
	CBPC							2	10	5	1		1			19
	SBPC															
	ABPC							3	10	4		1	1			19
<i>Klebsiella</i>	T-1220					5	3	4	3	1	1		3			20
	CBPC							1	11	5		1	2			20
	SBPC						3	1	10	2	1	1	2			20
	ABPC												20			20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	T-1220									1	3	6		3	7	20
	CBPC											1		6	13	20
	SBPC											7		4	9	20
	ABPC														20	20
<i>Proteus</i>	T-1220					3	6	1								10
	CBPC						6	2	1				1			10
	SBPC						8	1					1			10
	ABPC						9				1					10

Fig. 1 T. H., 39y. M. Septicemia+Lymphosarcoma



効, *Serratia* と *Retitgerella* の検出された腎孟炎2例で有効, 脳出血に伴う呼吸器感染例と, 慢性気管支拡張症1例にも有効であった。しかし, 急性白血病を基礎疾患とする呼吸器感染症2例中1例に無効, 他の1例は使用後

Fig. 2 T. S., 77 y. F. Pyelitis+Chron. renal failure



短期間で出血死したため判定不能であった。治療成績は8例中2例著効, 4例有効であり, 有効率は75%であった。

次に著効例および有効例各1例を示す。

症例6 T. H. 39歳 男 敗血症+リンパ肉腫 (Fig. 1)

リンパ肉腫の治療のため VEMP 療法を施行し, 一時末梢白血球数700に減少, その数日後白血球2,500の時点で, 咽頭痛, 頭痛, 悪寒戦慄を伴って39.8℃に発熱, ただちに動脈より血液培養を行なうとともに咽頭, 尿路

Table 2 Clinical results with T-1220

No. Name Age Sex	Diagnosis	Dosage		Organism (Sensitivity)	Clinical effect	Remarks(side effects)
		g × time*	days, total (g)			
1. B. K. 16 F	Pneumonia (A. M. L.)	2 × 4	7 56	<i>Kleb.</i> (⊕) → <i>Kleb.</i> (+) (SBPC ⊖) (SBPC ⊖)	Excellent	39°C → 37°C Fever was down
2. N. K. 72 M	Resp. tract infection (A. M. L.)	2 × 2	5 20	Sputum ⊖ Urine ⊖ Blood ⊖	Poor	Fever fell gradually
3. N. K. 54 M	Resp. tract infection (Cerebral hemorrhage)	2 × 2 3 × 2	2 } 5 } 38	<i>Ps. aerug.</i> (⊕) → <i>Ps. aerug.</i> <i>Kleb.</i> (⊕) → (+)	Good	Fever was down to normal temperature
4. S. K. 59 M	Bronchiectasis	1 × 1	25 25	<i>Ps. aeruginosa</i> (+) → (-)	Good	Sputum
5. Y. Y. 54 M	Pneumonia (A. M. L.)	3 × 2	4 24	Blood (-) Urine (-)	Undecided	Died of haemorrhage
6. T. H. 39 M	Septicemia (Lymphosarcoma)	2 × 2 1 × 1	3 } 15 }	G(+)/rod in blood culture <i>Ps. aerug.</i> (⊕) → <i>Ps. aerug.</i> (+) (CBPC ⊕ SBPC (⊕))	Excellent	Fever was down
7. T. S. 77 F	Pyelitis (Chr. renal failure)	2 × 2	9 36	<i>Serratia</i> > 10 ⁸ /ml → <i>Serratia</i> (GM (⊕) SBPC ⊖) < 10 ⁵	Good	38° → 36° → 38°
8. K. H. 65 F	Pyelitis (Chr. renal failure)	3 × 1 1 × 1	8 } 32	<i>Rettingella</i> → <i>Ps. maltophilia</i>	Good	Fever was down

*daily dose

Table 3 Results of hepato-renal function tests before and after administration of T-1220

Case	GOT (10~28mu/ml)		GPT (3~24mu/ml)		Al-phos. (30~98mu/ml)		BUN (6~18mg/dl)		Albuminuria (4~6)		MG	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1. B. K. F	59	/	20	/	/	/	5	5	+	+	6	6
2. N. K. M	430	705	188	208	274	/	/	/	/	/	70	70
3. N. K. M	86	194	221	328	480	336	25	23	-	-	5	5
4. S. K. M	24	21	23	21	100	72	15	12	-	-	/	/
5. Y. Y. M	115	61	150	52	182	152	8	/	-	-	30	20
6. T. H. M	17	16	24	25	/	/	20	21	-	-	/	/
7. T. S. F	31	19	8	13	/	/	/	/	/	/	/	/
8. K. H. F	171	92	89	65	188	/	43	41	+	+	/	/

からの細菌検索を行ない、翌朝より T-1220 2.0 g, 1 日 2 回の点滴を施行した。翌日より解熱傾向がみられ、3 日目には 37°C 台に解熱したが、点滴中ごく軽い胸部圧迫感を訴えたためもあり、EKG その他特に問題とすべきものはなかったが、主治医が DKB 筋注に変更している。血液培養ではグラム陽性桿菌が検出され、当初咽頭から多量に検出された *Pseudomonas aeruginosa* も 3 日目には著減し、臨床的にも解熱効果のあったことより著効と判定した。本例には生化学検査上異常所見を認めず、尿路から検出菌はみられなかった。

症例 7 T. S. 77 歳 女 腎盂炎 + 慢性腎不全 (Fig. 2)

高血圧、慢性腎不全の状態入院、たびたび尿路感染を反復し、その度に種々の抗生剤を使用した。本例は CEZ 使用中発熱、腰痛、尿所見の悪化と腎盂炎を発症、導尿管細菌検索により *Serratia* が 10^9 /ml 以上と *E. coli* が検出された。本剤 1 回 2 g, 1 日 2 回の点滴により 3 日目には平熱となり、尿蛋白も減少、血沈改善、愁訴も徐々に消失した。尿培養でも *Serratia* が 10^5 /ml 以下となり、*E. coli* は消失、なお 8 日目より再び発熱とともに尿所見も悪化をみて他剤に切替えている。本剤にもみるべき副作用はなく、細菌学的にも自覚症状からも一応の効果を認め、常に留置カテーテルを使用していることも考慮して有効と判定した。

3. 副作用 (Table 3)

GOT, GPT の高値例が 8 例中 4 例にみられたが、いずれも基礎疾患 (症例 8) ないし輸血 (症例 3)、抗癌剤 (症例 2, 5) などに由来するもので、T-1220 使用前から異常値を示していたものである。本剤投与と関連して肝腎所見に悪化をみたものはなく、臨床的にも特別な異常所見を認めなかった。

III. 考 按

T-1220 は β -ラクタム系抗生剤、アンピシリン誘導体の 1 つとして半合成されたものであるが、従来の通念

と異なり、*Klebsiella*, *Pseudomonas* にも抗菌力を示し、更に広範囲抗生剤としての可能性が注目されている。試験管内抗菌力をみると、*Klebsiella* 20 株、*Pseudomonas* 20 株と少数ではあったが、*Klebsiella* には MIC で CBPC, SBPC よりすぐれており、*Pseudomonas* に対しても CBPC, SBPC にまさる成績であった。実際臨床例においても *Klebsiella*, *Pseudomonas* の菌減少例各 1 例、*Klebsiella* 消失例 1 例、*Serratia* の減少例 1 例を経験し、*Klebsiella*, *Pseudomonas* にも従来のペニシリン系抗生剤よりすぐれた抗菌力を示した。また ABPC と同程度の安全性を有し、活性物質として尿路へ 60~70% 回収されることも含めて有用な抗生剤と考えられる。起炎菌不明の症例などを含め、今後各種の感染症に応用が期待される。

結 語

内科領域の諸感染症 8 例に T-1220 を静注、点滴で投与し、次の結果を得た。

- 1) T-1220 は *Klebsiella*, *Pseudomonas* に対しても CBPC, SBPC など従来のペニシリン系抗生剤よりすぐれた抗菌力を示した。
- 2) 臨床的に 8 例の感染症 (呼吸器感染症 5 例、尿路感染症 2 例、敗血症 1 例) に投与し、著効 2 例、有効 4 例で有効率 75% であった。
- 3) 肝腎機能、末梢血所見で、本剤投与によると思われる影響は認められなかった。
- 4) アンピシリンと同等の安全性を有し、しかも *Klebsiella*, *Pseudomonas* にもすぐれた抗菌力を示すことより呼吸器、尿路感染症を含め今後更に広範な応用が期待される抗生剤といえよう。

終わりに臨床例を担当して下さいました教室員各位に感謝致します。

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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1220
IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

RYUICHIRO YAMAZAKI, OSAMU ENDO, MASANORI MATSUMURA,
ICHIRO MARUTA, AKIRA ITO and KOKICHI FUKUSHIMA

First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine

YOICHIRO KAMINAGA and RIEKO FURUYAMA

Clinical Laboratory, Yokohama City University Hospital

Laboratory and clinical investigation have been carried out on T-1220, a new ampicillin derivative antibiotic, and following results were obtained.

1) Antimicrobial activity of T-1220 against clinically isolated *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* and *Pseudomonas aeruginosa* was more active than that of conventional penicillin derivatives CBPC and SBPC.

2) Clinically, T-1220 was applied to 8 patients with infectious diseases, and 5 out of 8 patients were improved, the efficacy rate being 75.0 percent.

3) T-1220 was found to have neither adverse effect on renal and liver function, nor on the peripheral blood.

4) T-1220 having potent antibacterial activity against *Pseudomonas* sp. and *Klebsiella pneumoniae* is considered to be a promising drug especially for urinary and respiratory tract infections.