

T-1220 にかんする基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・浅井俱和・川合植英・久保研二

寺田忠之・高松健次・河野雅和

大阪市立大学医学部第一内科学教室

(主任：塩田憲三教授)

T-1220 は、Ampicillin の amino 基に、4-ethyl-2, 3-dioxopiperazinylcarbonyl 基を導入することにより、富山化学工業株式会社総合研究所において開発された β -lactam 系新抗生物質である¹⁾²⁾。本剤について実施した検討成績を報告する。

I. 抗 菌 力

臨床分離の *Staphyloc. aureus* 42 株, *E. coli* 35 株, *Klebsiella* 21 株, *Proteus* 28 株, *Pseudomonas* 20 株に対する T-1220 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法にもとづいて、平板希釈法により測定し、同時にそれらの菌に対する Carbenicillin (CBPC) の MIC

を測定し、両者の成績を比較した。また、標準菌株としての *Staphyloc. aureus* 209 P および *E. coli* NIH-JC-2 に対する両薬剤の MIC を併せて測定した。

MIC の測定は、両薬剤とも、すべての菌株について、Trypticase Soy Broth (BBL) にて1夜前培養を行ない、その培養原液と100倍希釈液の両者について実施した。

Staphyloc. aureus 209 P に対する T-1220 の MIC は、原液接種、100倍希釈液接種ともに 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、CBPC の MIC は原液接種、100倍希釈液接種ともに 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。また、*E. coli* NIH-JC-2 に対する T-1220

Table 1 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to T-1220 and Carbenicillin

Organism	Antibiotics	Inoculum size	M I C ($\mu\text{g}/\text{ml}$)										
			0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i>	T-1220	original 100 \times dilut.		1	2	5	6	15	3	2	2	5	2
	CBPC	original 100 \times dilut.			3	4	20	8	3	3	1		
<i>E. coli</i>	T-1220	original 100 \times dilut.			1	9	1	2	2	1	2	17	
	CBPC	original 100 \times dilut.			1	9	7	2	4	7	2	18	18
<i>Klebsiella</i>	T-1220	original 100 \times dilut.				3	7	8	1	1	6	7	2
	CBPC	original 100 \times dilut.					1			1	3	17	15
<i>Proteus</i>	T-1220	original 100 \times dilut.		15	7	3		3					
	CBPC	original 100 \times dilut.		19	4	4	1		4		2		
<i>Pseudomonas</i>	T-1220	original 100 \times dilut.				1	7	6	3	2		1	
	CBPC	original 100 \times dilut.				1	11	4	2	2	6	9	5
										1	12	5	2

Fig. 1 Comparison of antimicrobial activity of T-1220 and Carbenicillin against clinically isolated bacteria

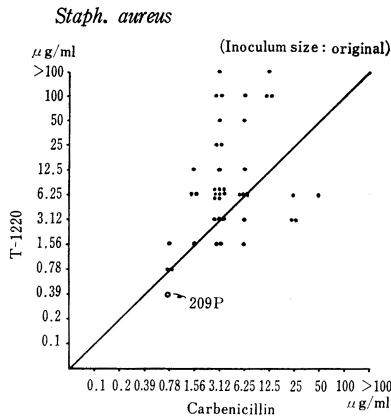


Fig. 2 Comparison of antimicrobial activity of T-1220 and Carbenicillin against clinically isolated bacteria

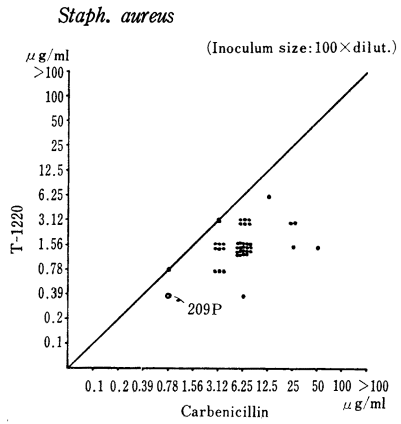


Fig. 3 Comparison of antimicrobial activity of T-1220 and Carbenicillin against clinically isolated bacteria

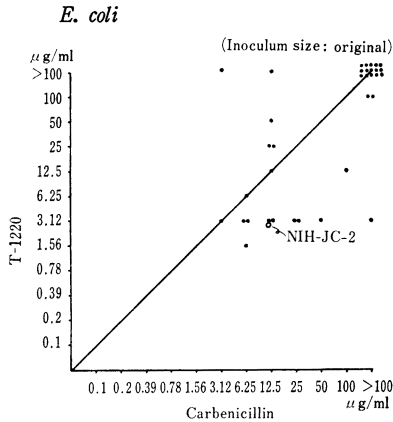


Fig. 4 Comparison of antimicrobial activity of T-1220 and Carbenicillin against clinically isolated bacteria

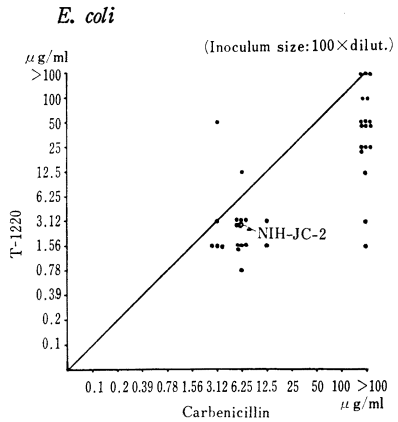


Fig. 5 Comparison of antimicrobial activity of T-1220 and Carbenicillin against clinically isolated bacteria

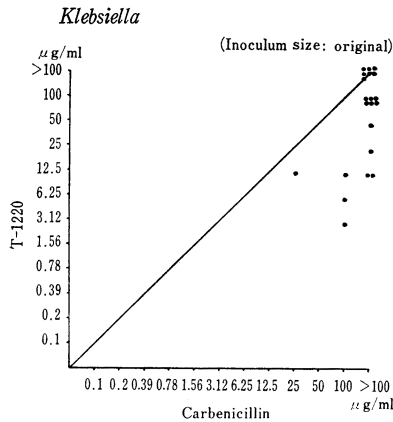


Fig. 6 Comparison of antimicrobial activity of T-1220 and Carbenicillin against clinically isolated bacteria

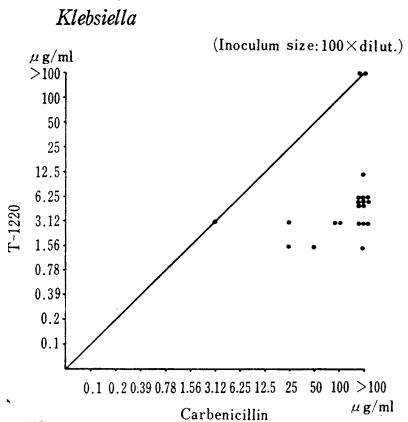


Fig. 7 Comparison of antimicrobial activity of T-1220 and Carbenicillin against clinically isolated bacteria

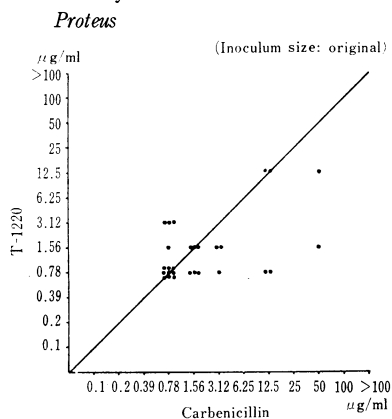


Fig. 8 Comparison of antimicrobial activity of T-1220 and Carbenicillin against clinically isolated bacteria

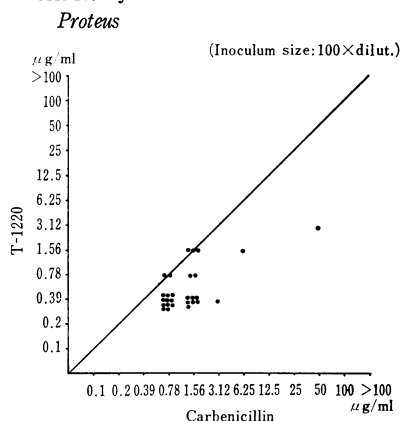


Fig. 9 Comparison of antimicrobial activity of T-1220 and Carbenicillin against clinically isolated bacteria

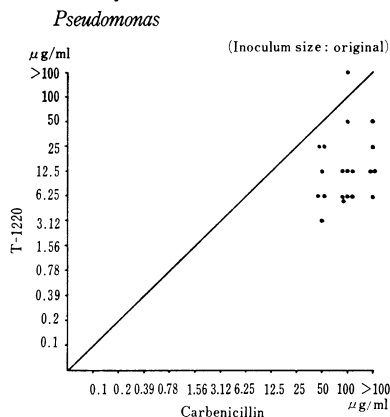
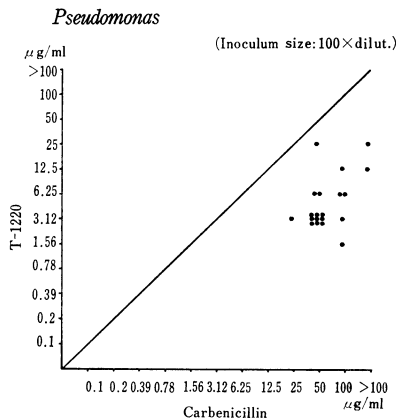


Fig. 10 Comparison of antimicrobial activity of T-1220 and Carbenicillin against clinically isolated bacteria



の MIC は原液接種，100 倍希釈液接種ともに 3.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，CBPC の MIC は原液接種で 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，100 倍希釈液接種で 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。

臨床分離菌の両薬剤に対する感受性は Table 1 に示したごとくである。

T-1220 の抗菌力は接種菌量にかなり大きな影響を受け，*Staphyloc. aureus* に対する MIC は原液接種の場合 0.78~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上と広く分布するが，100 倍希釈液接種の場合の MIC は 0.39~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とかなり小さい値を示す。*E. coli* に対する T-1220 の MIC にも接種菌量の影響は認められるが，その程度は *Staphyloc. aureus* におけるよりもわずかである。*Klebsiella* に対する T-1220 の抗菌力も接種菌量の影響を大きく受け，100 倍希釈液接種での MIC は，21 株中 19 株が 1.56~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とかなり低い値を示したが，原液接種においては 100 $\mu\text{g}/$

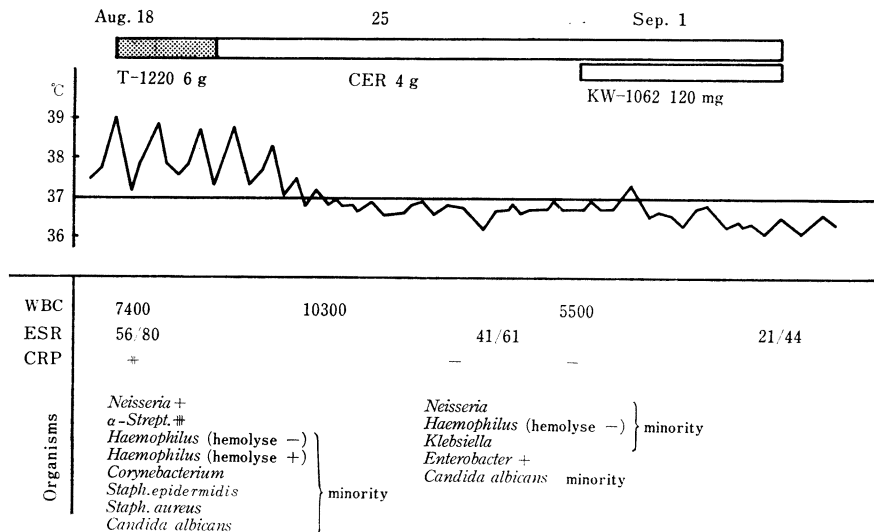
ml またはそれ以上の MIC を示す株が 13 株認められた。*Proteus* に対する T-1220 の MIC は原液接種では 0.78~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，100 倍希釈液接種では 0.39~3.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し，*Pseudomonas* に対する MIC は原液接種で 1 株は 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示したが，他は 3.12~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し，いっぽう 100 倍希釈液接種では，すべて 1.56~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。

これらの T-1220 の各菌に対する抗菌力を CBPC の抗菌力と比較すると，*Staphyloc. aureus* においては，100 倍希釈液接種の場合，T-1220 の抗菌力は CBPC の抗菌力より 1~2 段階強い値が認められたが，原液接種の場合には，T-1220 の MIC が CBPC の MIC よりかなり高い菌株が多数認められた。*E. coli* においては，原液接種の場合，両薬剤の抗菌力に大差は認められないが，100 倍希釈液接種では，T-1220 の方が CBPC よりやや強い抗

Table 2 Clinical results with T-1220

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Complication or underlying disease	Causative Organism	T-1220			Clinical effect	Side effect
						Daily dose(g)	Duration (days)	Route		
1	19	M	Bronchopneumonia	—	<i>Haemophilus</i> <i>Staph. aureus</i>	4 2	2	i. v. i. m.	—	—
2	46	M	Pulmonary cancer with infection	Pulmonary cancer	?	4	5	i. m.	—	—
3	62	M	Bronchopneumonia	Pulmonary cancer atrial fibrillation	<i>Pseudomonas</i>	4	1	i. v.	?	?
4	38	F	Bronchopneumonia	—	?	4	1	i. m.	?	Rash
5	47	F	Bronchopneumonia	—	?	4	14	i. m.	++	—

Fig. 11 Case 1 T. U. 19 y.o. M. Bronchopneumonia



菌力を示した。*Klebsiella* に対する T-1220 の抗菌力は CBPC より勝り、100 倍稀釈液接種の場合、とくにその差が著明に認められた。*Proteus* においては両薬剤の差はあまり認められなかった。*Pseudomonas* に対する T-1220 の抗菌力は CBPC の抗菌力に比してかなりすぐれており、この場合も、両薬剤の抗菌力の差は接種菌量の少ない場合、より著明に認められた。

原液接種および 100 倍稀釈液接種の場合の個々の菌の両薬剤に対する感受性相関は Fig. 1~Fig. 10 に示したごとくである。

II. 臨床使用成績

気管支肺炎 4 例、肺癌の二次感染 1 例の計 5 例に T-1220 を投与し、治療効果ならびに副作用の検討を行なった。

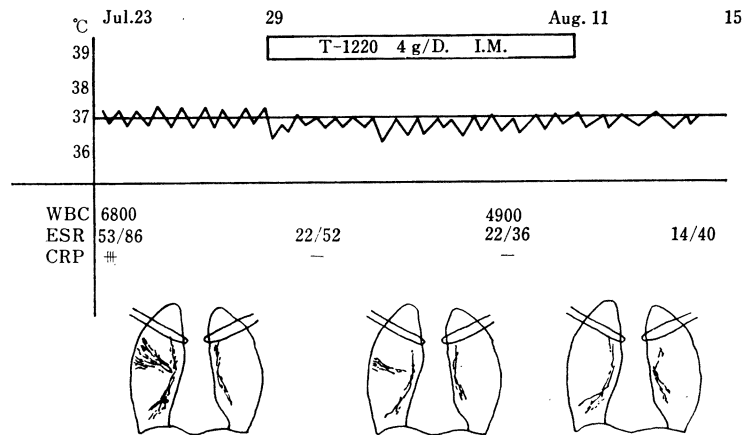
臨床診断名、合併症・基礎疾患、起炎菌、T-1220 の投与量と投与方法、臨床効果ならびに副作用を Table 2 に一括表示した。

これら 5 例のうち、症例 2 と 3 は、いずれも肺癌末期に感染を合併したと考えられる症例であり、他の抗生物質の投与によっても症状軽快せず、T-1220 投与を行なったが、ともに本剤投与開始後数日以内に死亡した例であり、抗菌剤の評価のための投与対象としては不適當であったとも考えられる症例である。以下、各症例について簡単に記載する。

症例 1 T. U. 19 歳 男 気管支肺炎 (Fig. 11)

入院 10 日前より全身倦怠感、悪寒を訴え、2~3 日前より 38~39°C の発熱、咳嗽、黄色膿性痰を喀出し入院。胸部レ線像にて右下野にびまん性陰影を認め、血沈 1 時

Fig. 12 Case 5 K.N. 47 y.o. F. Bronchopneumonia



間値 56 mm, CRP(卅)を示し, 喀痰分離菌より *Staphyloc. aureus* あるいは *Haemophilus* が起炎菌と考えられた。T-1220 2g 1日2回の点滴静注(300 mlに溶解, 2時間て注入)と1g 1日2回の筋注の併用(合計 T-1220投与量 1日6g)を行なったが, 投与開始60時間後に至っても臨床症状に全く変化なきため無効と判定し, Cephazolidine (CER) 1日4gの投与に変更, 症状は徐々に軽快した。なお CER 投与開始9日後にも胸部レ線陰影の吸収がやや不良のため KW-1062の併用を行なった。

症例2 K.U. 46歳 男 肺癌二次感染

肺癌末期の二次感染症例で, 37~39°Cの弛張熱が持続し, 胸痛を訴え, Cefazolin 1日3g 4日間筋注を行なったが, 解熱せぬため T-1220 1回1g宛, 1日4回の筋注に変更したが症状改善せず, 呼吸困難増強し, T-1220投与5日目に死亡した。なお, 本症例は喀痰分離菌より起炎菌を決定し得なかった。

症例3 T.N. 62歳 男 気管支肺炎

肺癌に合併した気管支肺炎。38~40°Cの発熱, 血沈1時間値126 mm, Cefazolin 1日4g 4日間筋注するも解熱せず, 喀痰より *Pseudomonas* を検出したため T-1220 1回2g宛, 1日2回点滴静注に変更したが, T-1220に変更翌日には全身状態悪化し死亡した。

症例4 Y.K. 38歳 女 気管支肺炎

入院10日前より 38°C内外の発熱あり, 近医にて Cephalexin 1日1.5g, 次いで Cyclacillin 1日1.5gの投与をうけたが解熱せず, 次第に咳嗽, 膿性痰, 右胸部不快感を訴えるようになり入院した。入院時血沈1時間値50 mm, CRP(卅), 胸部レ線像右肺下野に異常陰影を認め肺炎と診断, T-1220 1回1g宛1日4回の筋注を開始したところ, 翌日より顔面, 前胸部に粟粒大の発疹が出現したため, T-1220の投与を中止し, Cephalo-

ridineの投与に変更した。なお発疹は T-1220投与中止後徐々に消褪し, 中止5日後には完全に消失した。

症例5 K.N. 47歳 女 気管支肺炎 (Fig. 12)

約6カ月前より咳嗽, 右背部痛, 38°C前後の発熱を時々訴えていた。今回は約1週間前より37°C前後の発熱, 膿性痰を訴えて入院。胸部レ線像では右中野にびまん性陰影を認め, 血沈1時間値53 mm, CRP(卅), 喀痰より起炎菌を決定し得なかったが, T-1220 1回1g宛1日4回の筋注を開始, 投与2日目には解熱し, 1週間後には咳嗽, 喀痰も消失した。胸部レ線所見においても, T-1220投与5日目には異常陰影はかなり吸収され, 11日目には完全に正常化した。

以上5例に T-1220を投与し, 症例5においては著効の成績を得たが, 症例1および2は無効, 症例3と4は T-1220の投与期間が短く, 効果判定不能とした。

症例1, 4, 5において, T-1220投与前後の末梢血液像(RBC, WBC, Hb, Ht), GOT, GPT, BUN, 尿蛋白, 尿沈渣所見を比較したが, 発疹を現わした症例4を含めて, すべて異常は全く認められなかった。

III. 考 察

T-1220は本邦において新しく開発された広域抗菌スペクトラムを示す半合成ペニシリンであり, とくに *Pseudomonas*を含めてのグラム陰性桿菌に対する抗菌力が既存の半合成ペニシリンに比してすぐれていることが特長とされている。今回得られた臨床分離菌に対する抗菌力のCBPCの抗菌力との比較成績においても, *Klebsiella* および *Pseudomonas* に対する T-1220の抗菌力はCBPCに比して, かなりすぐれていることが認められた。しかしながらいっぽうにおいて, T-1220の試験管内抗菌力は接種菌量の影響をかなり受け, 高接種菌量時には抗菌力が低下することが, とくに *Staphyloc. aureus*と

Klebsiella において著明に認められた。

気道感染症 5 例に T-1220 を投与し、著効の成績を得たのは 1 例のみであった。症例 2 および 3 は肺癌末期患者であり、本剤の効果を検討するにはまことに不適当な症例であったので、効果判定より除外する方が適切であると考えられる。症例 1 においては、とくに本剤の効果を収め得なかった理由を見出すことは不可能である。

副作用として、1 例に発疹が認められた以外、臨床検査値の上からも本剤投与の影響は何ら認められなかった。

ま と め

T-1220 について検討を行ない、以下の成績を得た。

1) 臨床分離 *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* および *Pseudomonas* に対する T-1220 の抗菌力は CBPC の抗菌力よりすぐれ、とくに *Klebsiella* と *Pseudomonas* においてはその差が大きい。しかしながら、T-1220 の抗菌力は接種菌

量の影響をかなり受け、接種菌量を多くすると抗菌力は低下し、*Staphyloc. aureus* に対する抗菌力は CBPC に劣る。

2) 肺炎 4 例、肺癌二次感染 1 例に T-1220 を投与し、著効 1 例、無効 2 例、判定不能 2 例の成績を得た。副作用として 1 例に発疹を認めた。

文 献

- 1) 才川 勇, 高野俊太郎, 吉田長作, 保田 隆, 高島億太, 桃井海秀: β -ラクタム系抗生物質の薬学的研究 (第 2 報), α -dioxopiperazinyl carbonyl aminobenzyl-penicillin 誘導体の合成ならびに構造——抗菌活性, 日本薬学会第 96 年会, 講演要旨集第 II 分冊, 133, 1976
- 2) MITSUHASHI, S.; I. SAIKAWA & T. YASUDA: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities on a new synthetic penicillin, T-1220. 16th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, 1976

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1220

FUMIO MIKI, TOMOKAZU ASAI, MICHIHIDE KAWAI,
KENJI KUBO, TADAYUKI TERADA,
KENJI TAKAMATSU and MASAKAZU KOHNO

First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School
(Director: Prof. KENZO SHIODA)

Studies on T-1220 were carried out and the following results were obtained.

1) The antibacterial activity of T-1220 against *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* and *Pseudomonas* isolated from clinical specimens was more excellent than that of CBPC, and especially in the activity against *Klebsiella* and *Pseudomonas* remarkable difference was observed. However, the antibacterial activity of T-1220 was influenced by the inoculum size and the antibacterial activity decreased with the increase of inoculum size. The antibacterial activity of T-1220 against *Staphylococcus aureus* was inferior to that of CBPC.

2) T-1220 was administered to 4 cases with pneumonia and one case with secondary infection of pulmonary cancer. The results were evaluated as one case "excellent", 2 cases "ineffective" and 2 cases "unknown". As side effect exanthema was observed in one case.