

T-1220 に関する基礎的・臨床的研究

岡本緩子・大久保滉・右馬文彦
 呉 京修・上田良弘・前原敬悟
 牧野純子

関西医科大学第一内科学教室

最近、グラム陽性菌、陰性菌に抗菌性を示す β -ラクタム系抗生剤の開発が目立ってきているが、従来のものよりすぐれた抗菌性をもつものとして、今回、富山化学総合研究所より出されたアンピシリン誘導体である T-1220¹⁾ につき基礎的、臨床的に検討を加える機会を得たので、その結果を報告する。

I. 菌感受性

病巣分離菌および教室保存の菌株について T-1220 の MIC (10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml) を日本化学療法学会規定の標準法にしたがって測定した。同時に他のペニシリン系抗生物質および GM に対する感受性をも測定し比較した。

E. coli 30 株に対する T-1220 の MIC は原液では 0.2 ~ 0.6 μ g/ml と 100 μ g/ml 以上の耐性株との 2 相を示した。ABPC, CBPC, SBPC よりもすぐれており、菌液を 100 倍に稀釈 (10^6 cells/ml) すると MIC は原液 (10^8 cells/ml) よりも著明によくなる (Fig. 1)。

Klebsiella 11 株に対する T-1220 の MIC は 25 ないし 100 μ g/ml ないしそれ以上にあり、ABPC, SBPC, CBPC

よりも少しすぐれている。100 倍に稀釈すると原液よりも著明に MIC がよくなる (Fig. 1)。

Pseudomonas 30 株に対する T-1220 の MIC は 1.6 ~ 25 μ g/ml にあり、ABPC はもとより SBPC, CBPC より著明によい。しかしこの場合は菌液を 100 倍稀釈しても MIC はあまりかわらなかったが、25 μ g/ml の株が減少し、感受性がよくなっている (Fig. 2)。

Proteus mirabilis 23 株に対する MIC は 0.4 ~ 1.6 μ g/ml と 12.5 ~ 25 μ g/ml との 2 相を示し、感受性の株に対しては ABPC, CBPC, SBPC よりもよく、GM と同等で、100 倍稀釈すると 12.5 ~ 25 μ g/ml の株が少なくなり、原液よりもずっとよい MIC を示した (Fig. 2)。

Fig. 3 ~ Fig. 6 は各菌株の諸抗生剤と T-1220 との間の感受性相関を示す。いずれも原菌液 (10^8 cells/ml) とその 100 倍稀釈とについて別々に図示している。*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* のいずれも、大多数の菌株が ABPC, CBPC, SBPC より T-1220 の方が感受性がよく、とくに 100 倍稀釈の場合にその傾向が顕著となる。しかし GM よりは劣る。*Proteus mirabilis* は原菌液では

Fig. 1 Sensitivity distribution

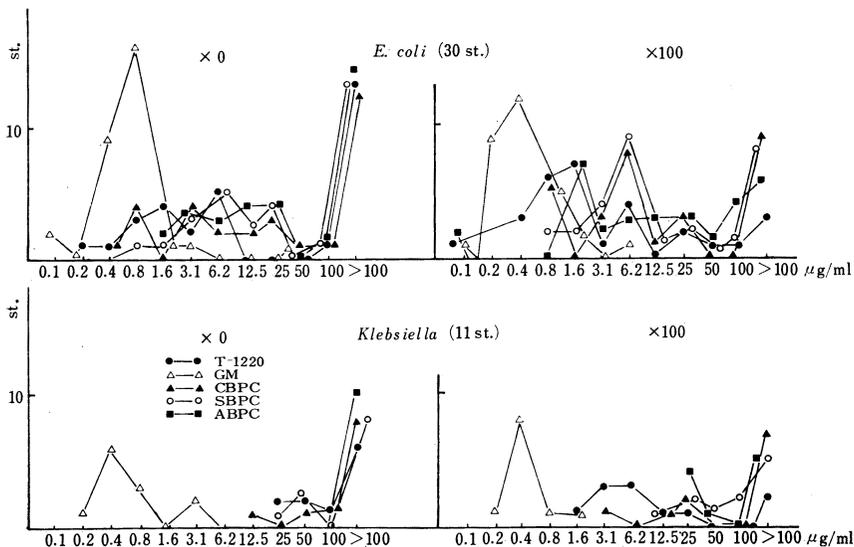
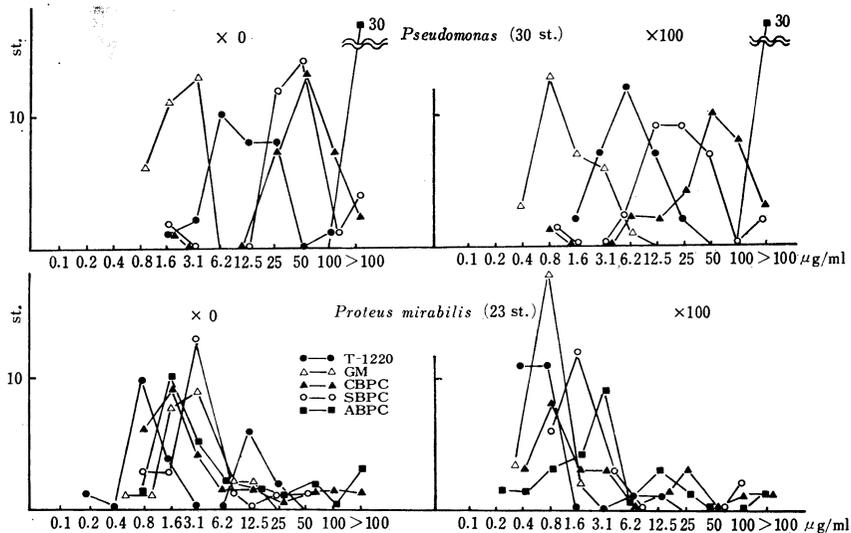


Fig. 2 Sensitivity distribution



GM より MIC が低い株と高い株とに分れるが、100 倍稀釈ではほとんどが GM と同等あるいはやすぐれた感受性を示した。

II. 吸収, 排泄

胆のう炎の患者で、その回復期に T-1220 の血中濃度および尿中排泄状態をしらべた。方法は *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を検定菌とする帯培養法により、血中濃度はモニターール血清稀釈の、また尿中排泄量には 1/15 M のリン酸緩衝液 (pH 7.0) の T-1220 標準曲線を作製して用いた。T-1220 2 g 筋注時の血中濃度は Fig. 7 のように、ピークは 30 分にあり、50 $\mu\text{g/ml}$ で、以後漸次下降し、6 時間でもわずかに証明された。尿中回収率は 6 時間までに 60.1% であった (Fig. 7)。

III. 臨床使用成績

T-1220 を呼吸器感染症 7 例、尿路感染症 4 例、敗血症 1 例、亜急性細菌性心内膜炎 1 例、胆のう炎 1 例の計 14 症例 (うち、2 例は同一人: No. 12) に使用した (Table 1)。使用量は 1 日 2 g ~ 10 g、投与期間は 4 ~ 27 日間で、使用方法は筋注、one shot 静注ないし点滴静注である。以下各症例について略述する。

症例 1 30 歳 ♀ PAP

38°C 台の発熱、咳嗽および喀痰をきたし来院、胸部レ線で左上肺野に異常陰影を認め、本剤 1 回 2 g、1 日 2 回の点滴静注を開始、使用 3 日目より 36°C 台に解熱、4 日目より咳嗽、喀痰も軽快し、PAP の混合感染に有効であったと思われる。副作用は認めなかった。

症例 2 50 歳 ♂ PAP

咳嗽、喀痰をきたし来院、右上肺野に異常陰影を認め、本剤 1 回 2 g、1 日 2 回の点滴静注を開始した。使用 5 日目にて咳嗽、喀痰も軽快し、9 日間使用で第 1 例同様に有効であったと思われる。副作用は認めなかった。

症例 3 45 歳 ♂ 肺炎 (Fig. 8)

38°C ~ 39°C の発熱、咳嗽、喀痰をきたし某医にて CEX の投与を受けるも軽快せず来院す。来院時白血球 7,800、CRP 6 mm、赤沈 88/115、胸部レ線で右中肺野に異常陰影を、また喀痰に α -haemolytic *Streptococcus* を認め T-1220 1 回 1 g、1 日 3 回の筋注を開始、使用 3 日目より 36°C 台に解熱、5 日目より咳嗽、喀痰も消失し、これよりしばらくおきて胸部レ線像の改善をみた症例で 7 日間使用で有効であった。副作用は認めなかった。

症例 4 44 歳 ♂ 肺炎

肝炎、糖尿病にて入院治療中の患者で外泊より帰院後、発熱、胸痛および咳嗽を認め、諸検査より肺炎と診断し、T-1220 1 回 2 g、1 日 2 回の点滴静注を開始、臨床所見も改善してきたが、家庭の事情で某医に転送した。以後の効果、および副作用は不明で効果判定不能としたが、入院中特記すべき副作用は認めなかった。

症例 5 70 歳 ♀ 気管支炎

動脈硬化、心筋障害、慢性気管支炎で入院中しばしば慢性気管支炎の急性増悪をくり返している患者で、咳嗽、喀痰が強くなり、喀痰中より *Diplococcus pneumoniae* を検出、T-1220 1 回 2 g、1 日 2 回の点滴静注を 10

Fig. 3a Cross sensitivity *E. coli* (30 st.) × 0

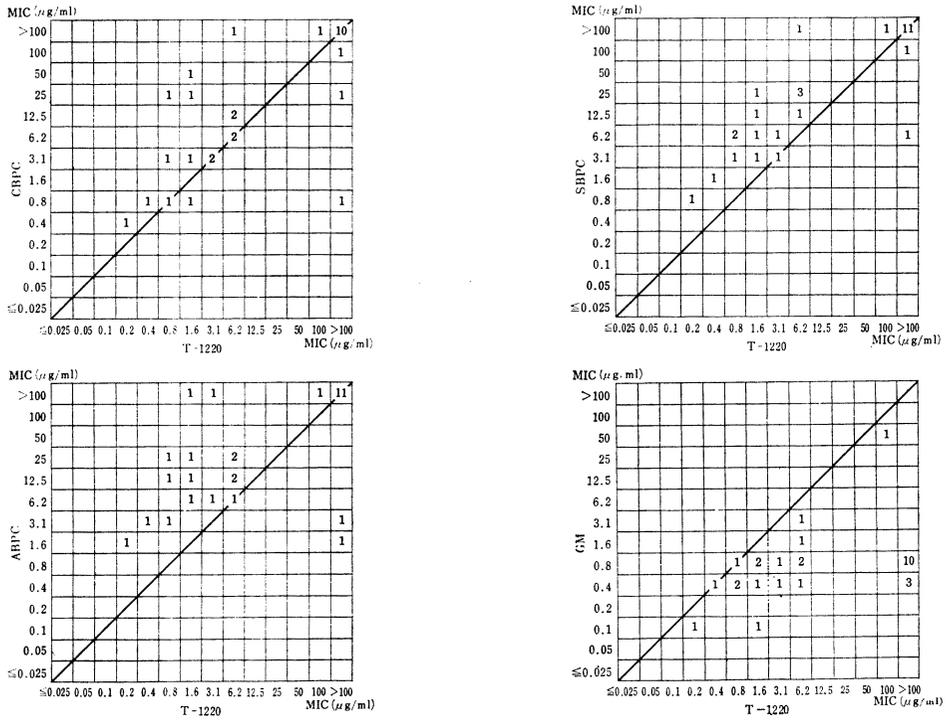


Fig. 3b Cross sensitivity *E. coli* (30 st.) × 100

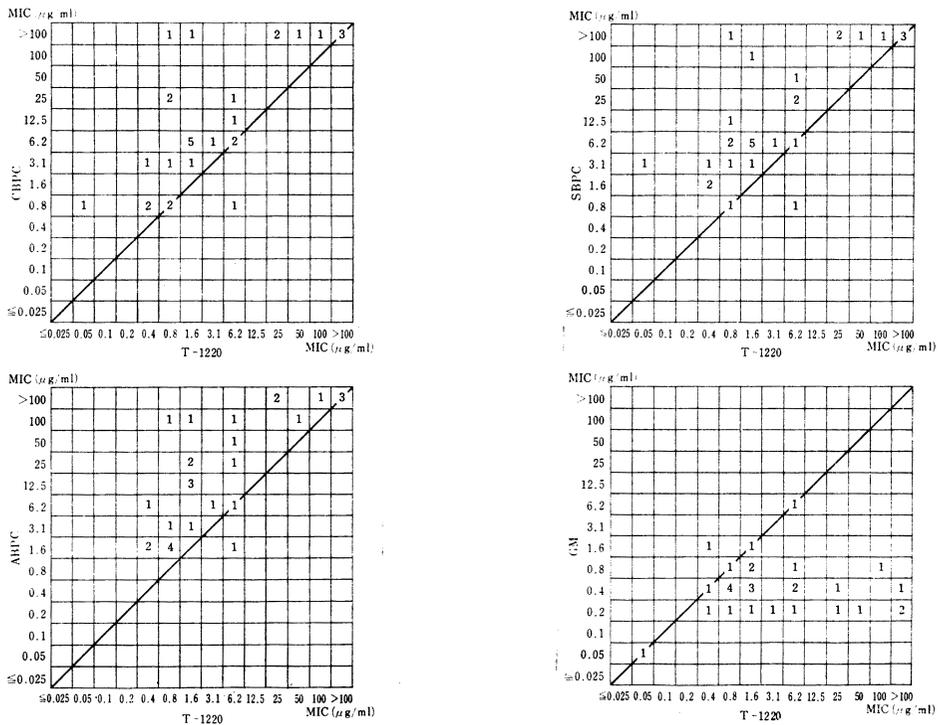


Fig. 4a Cross sensitivity *Klebsiella* (11 st.) $\times 0$

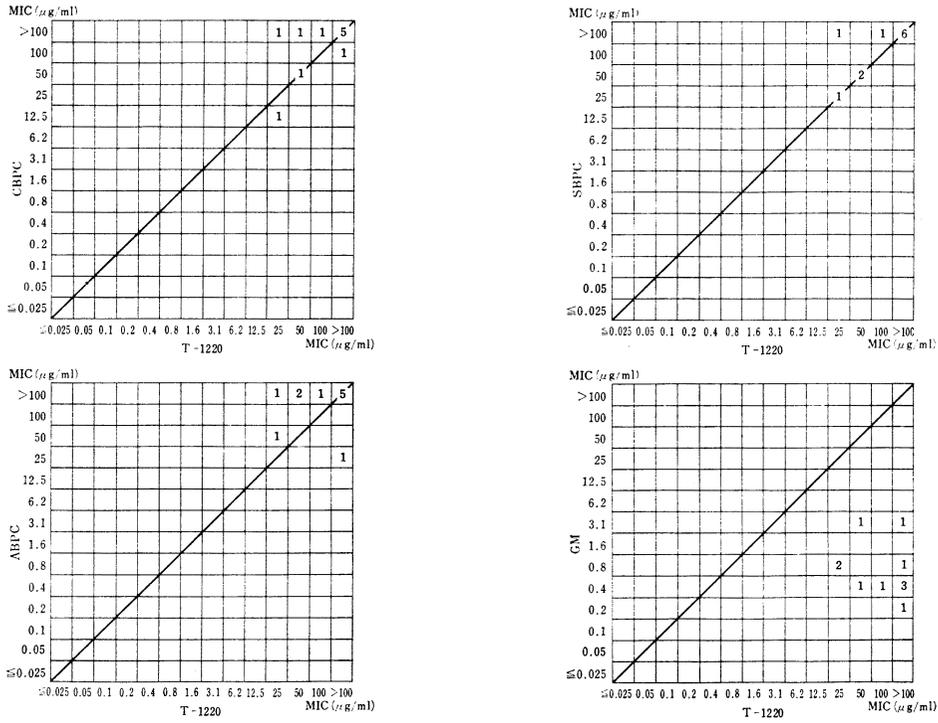


Fig. 4b Cross sensitivity *Klebsiella* (11 st.) $\times 100$

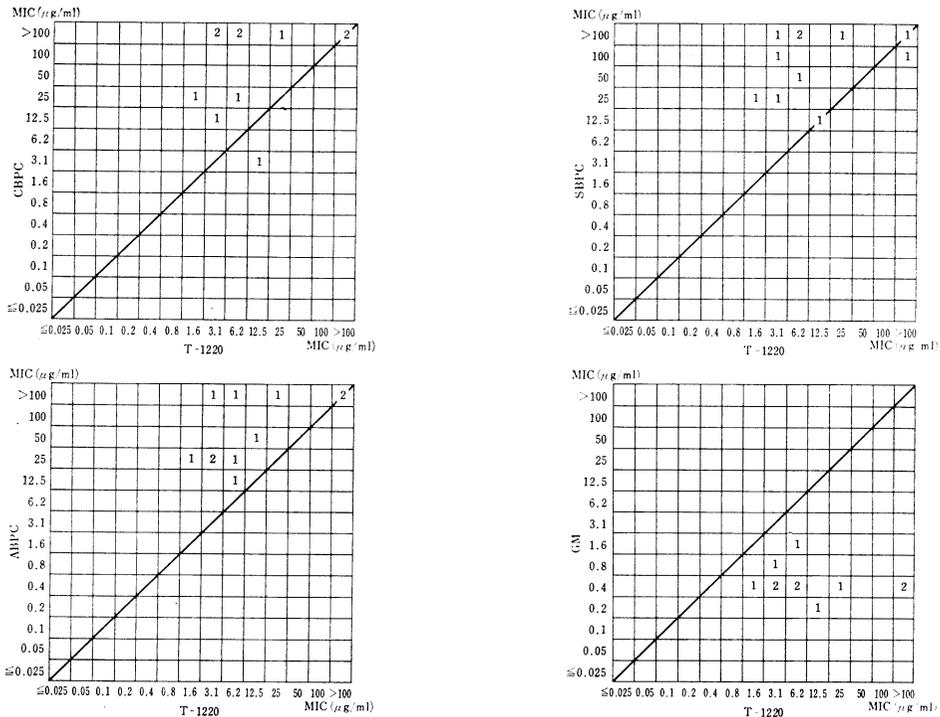


Fig. 5a Cross sensitivity *Pseudomonas* (30 st.) × 0

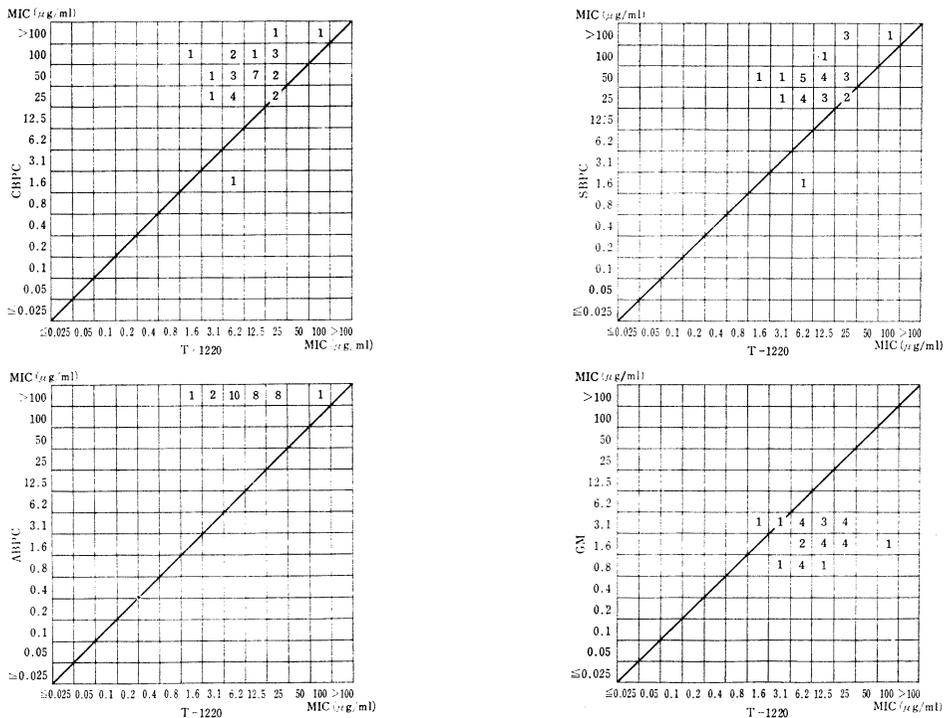


Fig. 5b Cross sensitivity *Pseudomonas* (30 st.) × 100

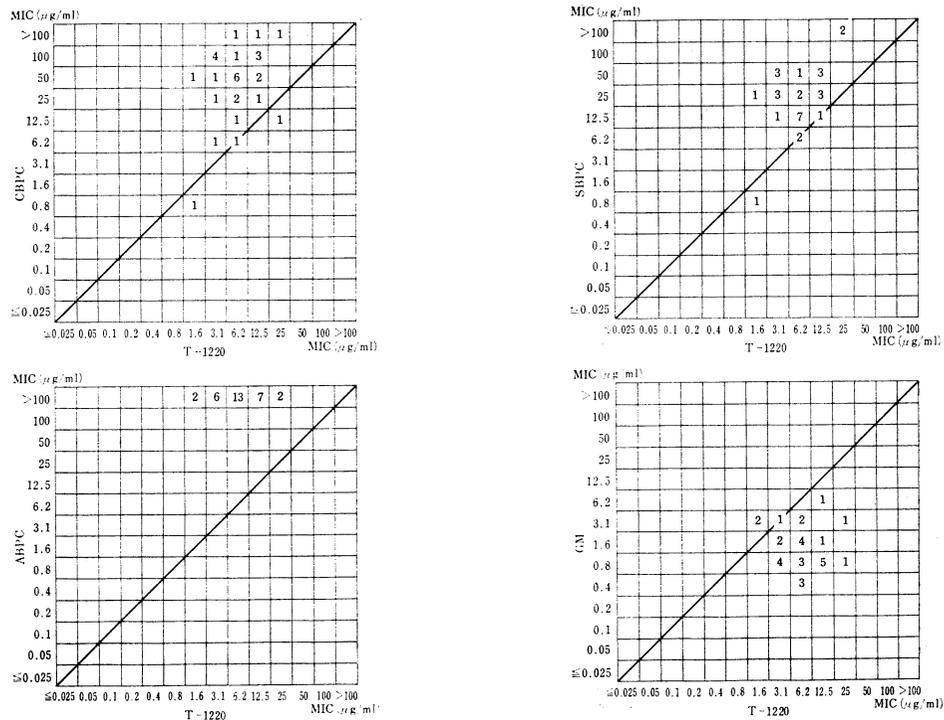


Fig. 6a Cross sensitivity *Proteus mirabilis* (23 st.) $\times 0$

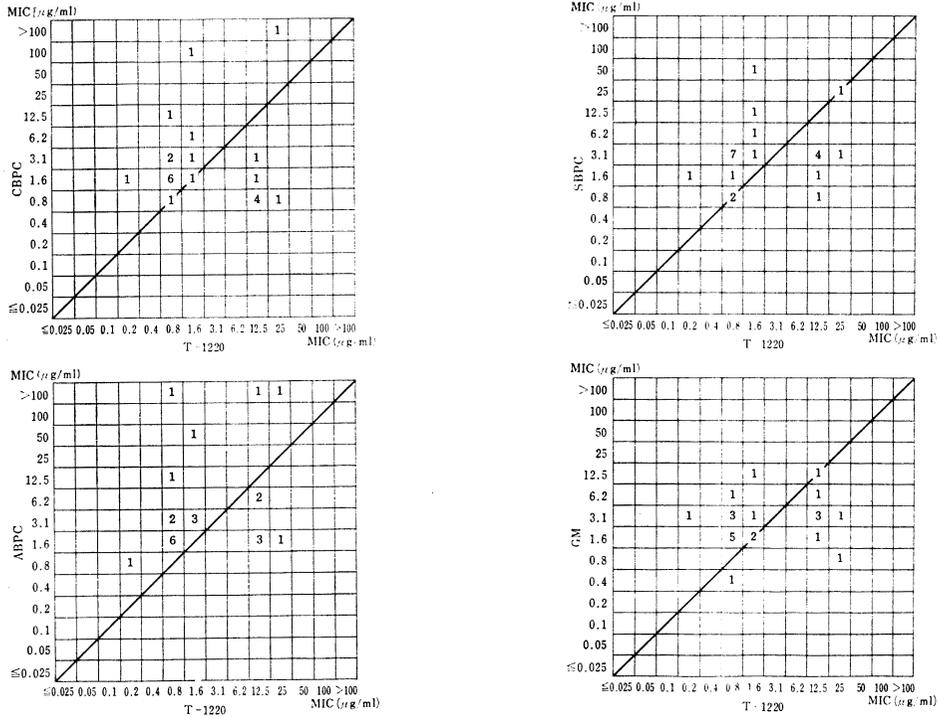


Fig. 6b Cross sensitivity *Proteus mirabilis* (23 st.) $\times 100$

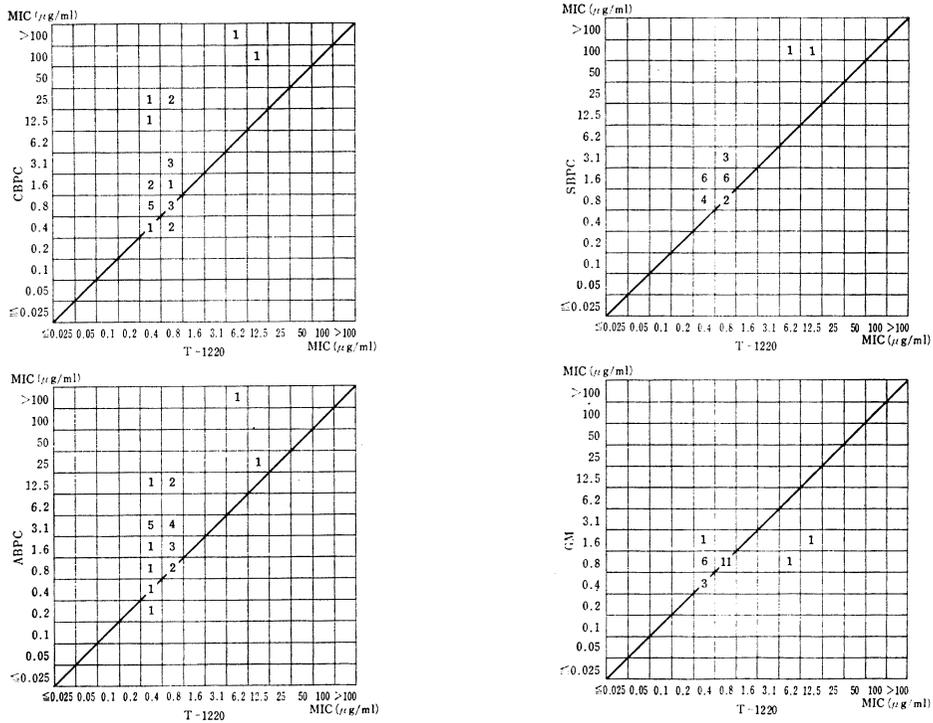
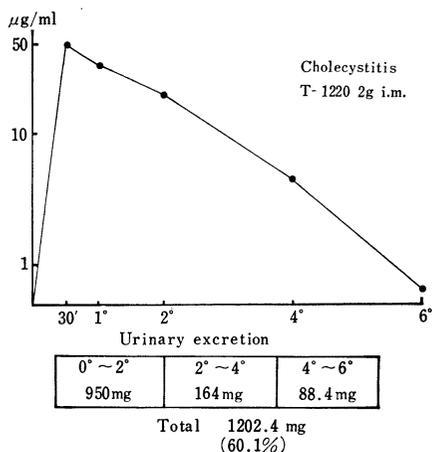


Table 1 Clinical effect of T-1220

No.	Age	Sex	Disease	Isolated bacteria and their sensitivity	Daily dose	Duration (days)	Total dose	Effect	Side effect	Method of admin.
1	30	F	Primary atypical pneumonia		4 g	7	28 g	+	-	d. i. 2 g × 2
2	50	M	Primary atypical pneumonia		4 g	9	36 g	+	-	d. i. 2 g × 2
3	45	M	Pneumonia	Sputum : α -haemolytic <i>Streptococcus</i> (#) CET, CEZ, ABPC, PC, CP	3 g	7	21 g	+	-	i. m. 1 g × 3
4	44	M	Pneumonia (D. M.)	Sputum : <i>Micrococcus</i>	4 g	7	28 g	?	-	d. i. 2 g × 2
5	70	F	Bronchitis	Sputum : <i>Diphlococcus</i>	4 g	10	40 g	-	-	d. i. 2 g × 2
6	37	M	Bronchitis (Leukemia)	Sputum : <i>Hemophilus</i> (#) ABPC, CBPC, CET, CP, GM, KM, CEZ	6 g	4	24 g	+	-	i. v. 2 g × 3
7	66	M	R. T. I.	Sputum : α -haemolytic <i>Streptococcus</i> (#) ABPC	3 g	10	30 g	+	-	i. v. 1 g × 3
8	41	M	Cholecystitis	<i>Staph. epidermidis</i> (#) ABPC, CBPC, CET, CEZ (-) EM	2 g 4 g	4 9	44 g	+	-	i. m. 1 g × 2 i. v. 2 g × 2
9	65	F	Chronic pyelonephritis (Cerebral hemorrhage)	Urine : <i>E. coli</i> (#) CEZ, CET, CEX (-) ABPC, SBPC	4 g	7	28 g	-	-	i. m. 2 g × 2
10	82	F	Chronic pyelonephritis (Cerebral hemorrhage)	Urine : <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> (#) CET, CEZ, CEX, GM (+) SBPC, (-) CBPC, ABPC	4 g	7	28 g	±	-	i. m. 2 g × 2
11	86	F	Chronic pyelonephritis	Urine : <i>E. coli</i> (#) CEZ, CET, CEX (+) SBPC, CBPC, (-) PC	4 g	7	28 g	±	-	i. m. 2 g × 2
12	67	F	Sepsis, U. T. I. (Aplastic anemia)	Blood : <i>Enterobacter</i> (#) GM, TC, CP (-) ABPC, CBPC, CEZ, CET Urine : <i>Serratia</i> (#) CP, GM, (-) ABPC, CBPC, CET, CEZ	6 g 9 g	4 2	24 g 18 g	±	-	d. i. 2 g × 3 d. i. 3 g × 3
13	36	M	S. B. E.	Blood : α -haemolytic <i>Streptococcus</i> (#) PC, ABPC, CP, TC, CET, CEZ (-) KM	9 g 10 g	15 12	135 g 120 g	+	WBC ↓	d. i. 3 g × 3 d. i. 5 g × 2

Fig. 7 Blood level



日間行なったが、臨床的にも細菌学的にも無効であった。副作用は認めなかった。

症例6 37歳 ♂ 気管支炎(急性骨髄性白血病)

38°C台の発熱、咳嗽、喀痰をきたし某医にて治療を受けるも軽快せず、血液の異常を指摘され来院、諸検査の結果AMLと診断、来院時より39°Cの発熱、咳嗽、喀痰ありT-1220 1回2g、1日3回のone shot 静注を開始、本剤4日間使用で諸症状の改善を見た有効例である。副作用は認めなかった。

症例7 66歳 ♂ 肺結核の混合感染

肺結核で入院治療中α-haemolytic *Streptococcus*による混合感染をきたした症例で、本剤1回1g、1日3回のone shot 静注を開始、10日間使用にて菌の陰性化、諸検査の改善をみ、有効と判定した。副作用は認めなかった。

症例8 41歳 ♂ 胆のう炎

37°C~38°Cの発熱および右季肋部の圧痛を認めて来院した。胆汁より*Staphylococcus epidermidis*を検出し本剤1回1g、1日2回の筋注を開始したが、37°Cの発熱、右季肋部圧痛は軽快せず、1回2g、1日2回のone shot 静注に増量した。増量3日目より36°C台に解熱、右季肋部圧痛も消失し、菌も陰性となった有効例である。副作用は認めなかった。

症例9 65歳 ♀ 慢性腎盂腎炎

片マヒにて入院中、*E. coli*による腎盂腎炎を併発した症例で、本剤1回2g、1日2回筋注を7日間行なったが無効であった。副作用は認めなかった。

症例10 82歳 ♀ 慢性腎盂腎炎

片マヒで入院中、尿中より*E. coli*、*Klebsiella*を検出した腎盂腎炎の症例で、本剤1回2g、1日2回の筋注を

Fig. 8 No. 3 45y. ♂ Pneumonia

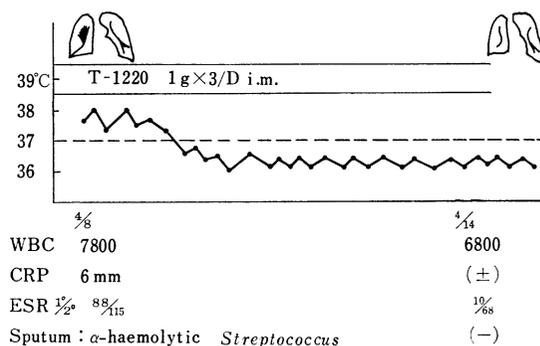
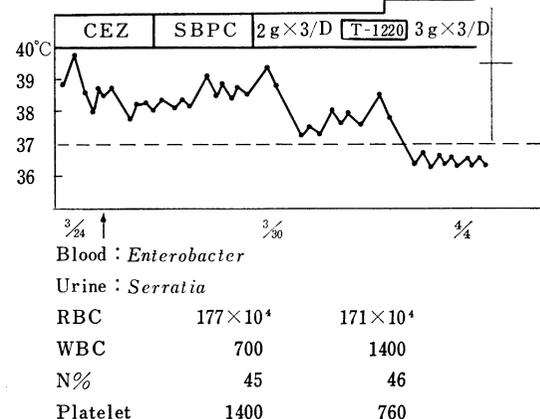


Fig. 9 No. 12 67y. ♀ Sepsis, U. T. I.



開始、菌の減少、尿沈渣の改善をみたが、十分な効果とはいえず、やや有効と判定した。副作用は認めなかった。

症例11 86歳 ♀ 慢性腎盂腎炎

大腿骨骨折にて入院中、*E. coli*による腎盂腎炎を併発、本剤1回2g、1日2回の筋注を開始、菌の減少、尿沈渣の改善をみたが、十分な効果とはいえず、やや有効と判定した。副作用は認めなかった。

症例12 67歳 ♀ 尿路感染症、敗血症 (Fig. 9)

再生不良性貧血で入院加療中、39°C~40°Cの発熱をきたし、血中より*Enterobacter*、尿中より*Serratia*を検出した。CEZ、SBPCを使用したか、効果なく本剤1回2g、1日3回点滴静注を開始、一時解熱傾向を示したが、再び38°C台となったため1回3g、1日3回点滴静注に増量、36°C台と解熱したが、基礎疾患による全身出血にて死亡した。感染症に対しては一応有効と判定されるが、あとの経過が充分観察できなかったのでやや有効とした。副作用は認めなかった。

Fig. 10 No. 13 36 y. ♂ S. B. E.

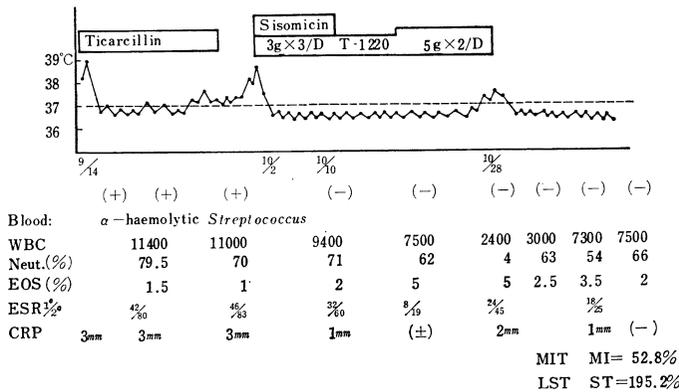
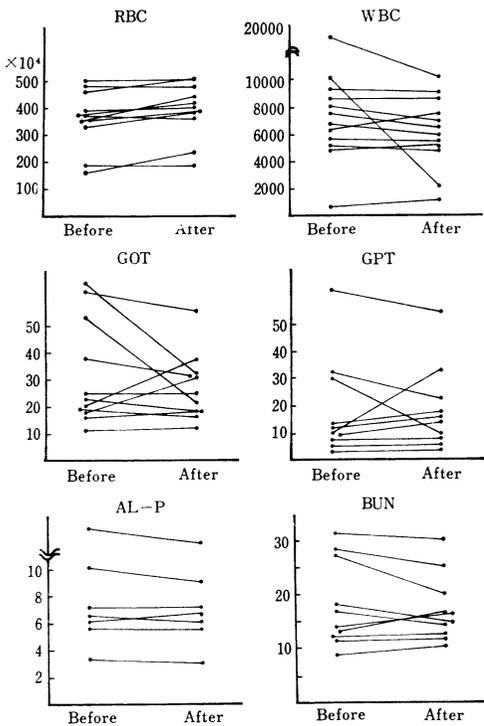


Fig. 11 Laboratory data



症例13 36歳 ♂ 亜急性細菌性心内膜炎 (Fig. 10) 38°C~39°Cの発熱が続き来院した。来院時、心に収縮期雑音を聴取、血中より *α*-haemolytic *Streptococcus* を検出し、Ticarcillinを使用、一時解熱したが再度発熱をみ、菌も陽性のため中止、T-1220 と Sisomicin の併用に変更、変更後すみやかに解熱し、菌も陰性化したため Sisomicin 中止、本剤のみの投与を続行したが、本剤投与 27日目頃より白血球 2,400、好中球実数 96 と減少

したために本剤を中止した。中止により白血球はすみやかに回復し、有効と判定した症例であるが、本剤によるマクロファージ遊走阻止試験、リンパ球刺激試験はともに陽性であり、本剤によるアレルギー性 Agranulocytosis が考えられた。

以上 13 例、14 症例に使用し、やや有効を含め有効 11 例、無効 2 例、判定不能 1 例であり、副作用は 1 例に白血球減少が認められたが、その他肝機能、腎機能、赤血球数には変化はなく、白血球数にも上記の 1 例を除き特に異常は認められなかった (Fig. 11)。

IV. 考按ならびにむすび

私共は新しいアンピシリン誘導体の一つである T-1220 について主としてグラム陰性菌に対する感受性をしらべた結果、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* および *Pseudomonas aeruginosa* に対し、ABPC, SBPC, CBPC より良い MIC を示した。また接種菌量を 10⁸ から 10⁶ cells/ml にすると、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* では MIC の低下が認められたが、*Pseudomonas aeruginosa* ではほとんど差はなかった。*Proteus mirabilis* については原液では T-1220 が GM より劣るものとまざるものがあるが、100 倍稀釈では殆んどの株で T-1220 の方が良い MIC を示した。

以上の結果より広域抗菌スペクトルの PC 系として従来のものよりグラム陰性菌に対する感受性がよいということが出来る。

また 1 例ではあるが吸収、排泄をしらべた結果、1 回 2g の筋注で 50 μg/ml にも達する最高血中濃度が得られ、排泄も速いようである。

一方実際に臨床的に呼吸器感染症 7 例、尿路感染症 4 例、敗血症 1 例、亜急性細菌性心内膜炎 1 例、胆のう炎 1 例、計 14 症例 (うち 2 例は同一人) に使用し、有効 7 例、やや有効 4 例、無効 2 例、判定不能 1 例の結果を

得た。副作用として亜急性細菌性心内膜炎の大量（1日9～10g）長期（27日間）使用例にアレルギー性と思われる顆粒球減少を認めたが、他の例では特記すべきものは認められなかった。本剤は蛋白結合率の少ない安全性の高いペニシリン系とされているが、今後の使用には、やはり予めの皮内反応およびアレルギーについての観察

はおろそかに出来ないものとする。

結論として、本剤は臨床的に使用して効果の期待出来る抗生剤であると認めることができた。

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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON T-1220

YURUKO OKAMOTO, HIROSHI OKUBO, FUMIHIKO UBA,
KYOSHU GO, YOSHIHIRO UEDA, KEIGO MAEHARA
and JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Moriguchi, Osaka

Basic and clinical studies were made on T-1220 (Toyama Chemical Co.), a new ampicillin derivative. The results obtained were as follows:

- 1) T-1220 was found *in vitro* to be more potent against gram-negative bacilli (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas aeruginosa*) compared with Carbenicillin, Sulbenicillin or Ampicillin; while less potent than Gentamicin, excepting *Proteus mirabilis* strains which were almost similarly sensitive to both antibiotics.

The MIC of those bacilli were markedly influenced by their inoculum sizes.

- 2) Intramuscular injection of 2 g T-1220 yielded a peak blood level up to 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in 1/2 hour, the urinary recovery being 60% of the dosage in 6 hours.

- 3) Out of 13 patients with various infections (pulmonary infections 7, UTI 4, SBE 1, sepsis 1 and cholecystitis 1) treated with T-1220 2-10 g per day, 10 responded favourably to the treatment.

No side effects were observed in those clinical trials, excepting 1 patient of SBE, who showed an allergic agranulocytosis in course of T-1220 administration longer than 20 days, recovering rapidly after cessation of the drug administration.

T-1220 seemed to be an antibiotic useful in the clinic, although reasonable attentions should be paid to the allergic reactions to the drug, similarly, to other penicillin derivatives.