

T-1220 に関する基礎的臨床的検討

副島林造・直江弘昭・松島敏春
 田野吉彦・小林武彦・溝口大輔
 川崎医科大学呼吸器内科

T-1220 は富士化学の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、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して抗菌性を示し、とくに *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* などでは Carbenicillin, Sulbenicillin よりも強い抗菌性を示すとされている¹⁾。

今回私達も T-1220 について各種患者分離株に対する試験管内抗菌力、点滴静注後の血清中濃度ならびに喀痰中濃度の測定を行ない、さらに少数例であるが呼吸器感染症患者に使用して臨床効果を検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 試験管内抗菌力

実験方法：使用菌株は *Staphylococcus aureus* 209 P 株、寺島株、*E. coli* NIHJ JC-2 株、CN 314 株および患者分離 *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia* について日本化学療法学会標準法に従い Heart Infusion Agar を用い、平板希釈法により T-1220 に対する感受性を測定した。同時に、Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC) あるいは Gentamicin (GM) に対する感受性を測定し、T-1220 感受性と比較した。

実験成績：Table 1 下段に示すとおり、*Staphylococcus aureus* 209 P 株、寺島株、*E. coli* NIHJ JC-2 株、CN 314

株に対する感受性は、それぞれ 0.39, 0.78, 3.13, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

各種患者分離株の T-1220 に対する感受性分布ならびに ABPC, CBPC と比較した成績は Table 1, Fig. 1~7 に示すとおり、*Staphylococcus aureus* 50 株では、ABPC よりやや劣るが、ほぼ CBPC と同程度であり、*E. coli* 50 株では CBPC よりすぐれた抗菌力を示したが、ABPC, CBPC と同様 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示すものが約 40% に認められた。

Proteus mirabilis に対しては 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止が認められ、CBPC より明らかに優れていた。*Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止の認められるものから 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示すものまでかなり幅広く分布しているが、CBPC より優れていた。*Pseudomonas cepacia* 16 株はいずれも GM に低感受性を示すものであるが、すべて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止が認められ、とくに 13 株は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の低濃度で発育阻止を認めた。

2. 血清中濃度

実験方法：T-1220 治療患者 4 例を対象として T-1220 2.0 g あるいは 4.0 g を点滴静注後 30 分、1, 2, 4, 6 時間毎に採血し pH 7.0 の Heart Infusion Agar

Fig. 1 Correlogram between T-1220 and ABPC *Staphylococcus aureus* (50 strains)

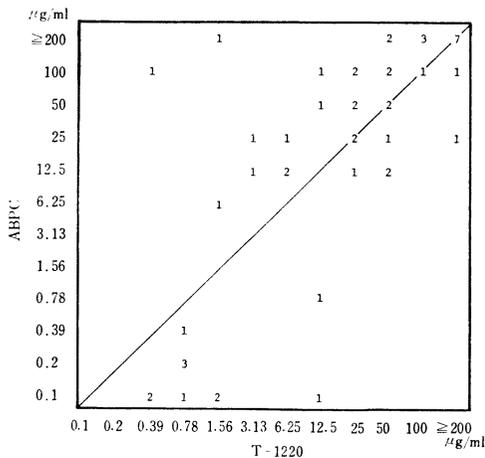


Fig. 2 Correlogram between T-1220 and CBPC *Staphylococcus aureus* (46 strains)

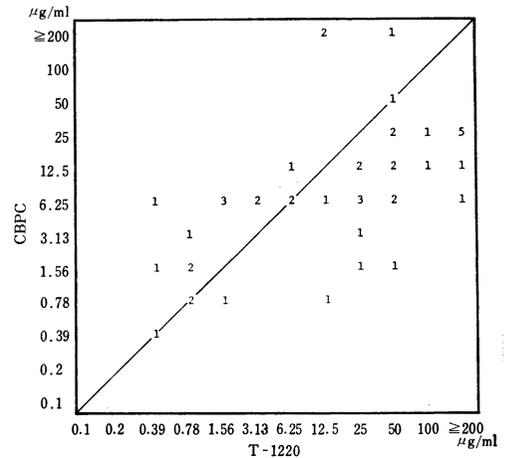


Fig. 3 Correlogram between T-1220 and CBPC *Escherichia coli* (46 strains)

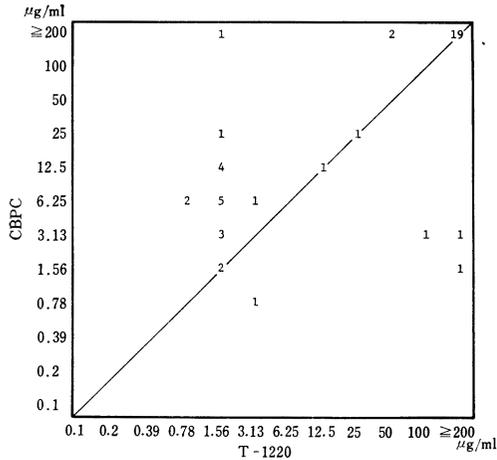


Fig. 4 Correlogram between T-1220 and CBPC *Proteus mirabilis* (41 strains)

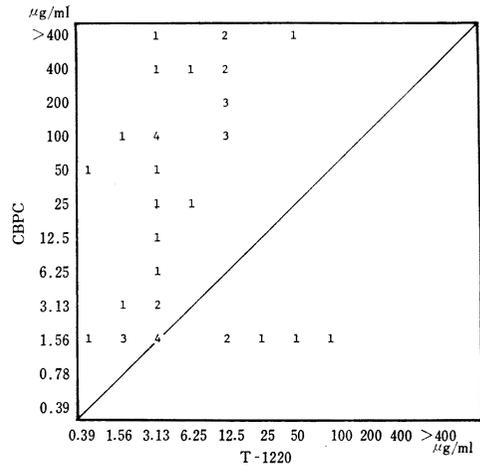


Fig. 5 Correlogram between T-1220 and CBPC *Serratia marcescens* (45 strains)

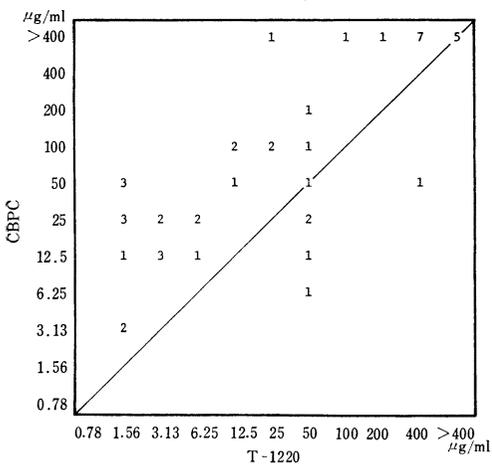


Fig. 6 Correlogram between T-1220 and CBPC *Klebsiella pneumoniae* (46 strains)

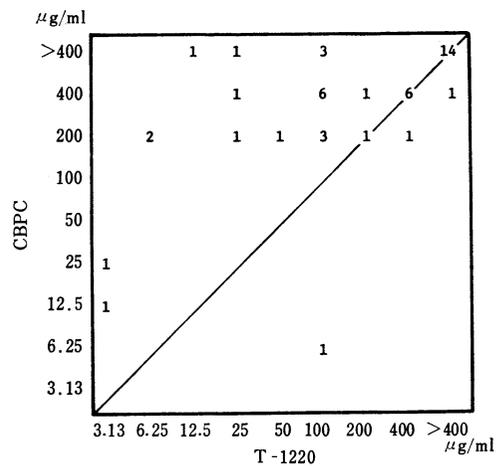
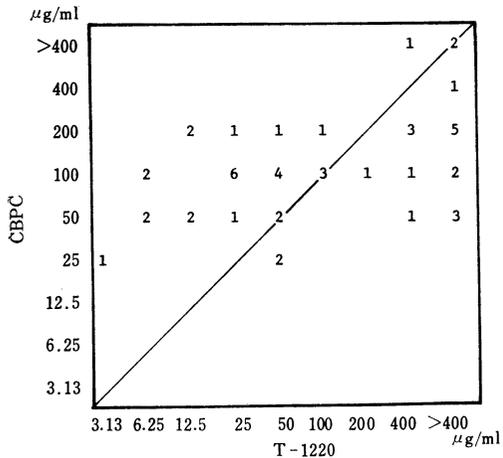


Fig. 7 Correlogram between T-1220 and CBPC *Pseudomonas aeruginosa* (50 strains)



を用い、*B. subtilis* PCI 219 株を指示菌として、平板カップ法により血清中濃度を測定した。標準曲線は人血清希釈により求めた。2.0 g 投与の3例は300 ml のキシリットに溶解し、1時間かけて点滴静注を行ない、4.0 g 投与の1例は5%ブドウ糖液 500 ml に溶解し、2時間かけて点滴静注を行なった。

実験成績：Table 2, Fig. 8 に示すとおり、2.0 g を1時間かけて点滴静注後の血清中濃度は、1時間目で最高値を示し 50~82 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 62 $\mu\text{g/ml}$ であり、2時間で急速に低下し 10~25 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 18.3 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間では 0.5~0.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4.0 g を2時間かけて点滴静注した1例では、2時間後 120 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後 25 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後 5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。

Table 1 Distribution of susceptibilities of clinical isolates to T-1220 and related antibiotics

Organism	Antibiotics	No. of strains tested	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥200
<i>Staphylococcus aureus</i>	T-1220	50			3	5	4	2	3	4	7	9	4	9
	ABPC	50	6	3	1	1			1	6	6	5	8	13
	CBPC	49			1	4	5	2	15	7	8	4		3
<i>Escherichia coli</i>	T-1220	50		2		2	17	3		1	1	2	1	21
	ABPC	50	1	2	1		1	11	10	1				23
	CBPC	49			1	3	8	8		5	2			22
			≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
<i>Protens mirabilis</i>	T-1220	43	4	5	16	2	12	1	2	1				
	CBPC	41			13	3	1	1	2	2	8	3	4	4
<i>Serratia marcescens</i>	T-1220	46			9	5	3	3	3	7	2	1	8	5
	CBPC	50			2	2	1	6	10	6	6	1		18
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	T-1220	51			2	2	3	1	4	1	14	3	7	16
	CBPC	49				1	1	1	1			10	13	23
	GM	50	1	8	29	7	2	2		1				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	T-1220	51			1	4	4	4	8	9	5	1	6	13
	CBPC	50						3	3	11	19	13	1	3
	GM	71		3	21	28	16	1		2				
<i>Pseudomonas cepacia</i>	T-1220	16	2	1	10		2		1					
	CBPC	20				2							1	17
	GM	20								2	2	16*		

Staphylococcus aureus 209 P : 0.39 µg/ml
 " " Terajima : 0.78 µg/ml
Escherichia coli NIHJ JC-2 : 3.13 µg/ml
 " " CN 314 : 3.13 µg/ml
 * > 200 µg/ml

Table 2 Serum levels of T-1220

Patients Age, Sex	B. W. (kg)	Dose	Serum conc. of T-1220 ($\mu\text{g/ml}$)				
			1/2 hr	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr
1. T. T. 58 F	40	2.0 g/1 hr d. i.	38	50	25	4	0.5
2. T. H. 46 F	36	//	50	82	20	4	0.7
3. A. M. 28 M	43	//	38	54	10	2	<0.5
4. T. N. 51 F	44.5	4.0 g/2 hr d. i.	—	—	120	25	5

Fig. 8 Serum levels of T-1220

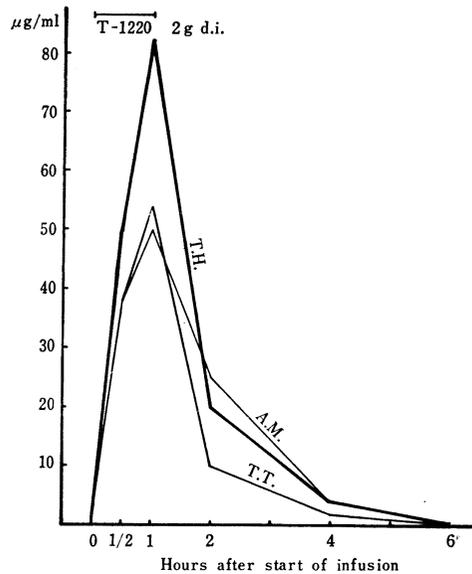


Table 3 Concentration of T-1220 in sputum

Patients Age, Sex	B. W. (kg)	Dose	Peak serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Conc. in sputum ($\mu\text{g/ml}$)		
				0 ~ 3 hr	3 ~ 5 hr	5 ~ 7 hr
1. T. T. 58 F	40	2.0 g/1 hr d. i.	50	1.7	2.0	0.7
2. T. H. 46 F	36	//	82	<0.5	<0.5	<0.5
3. A. M. 28 M	43	//	54	<0.5	0.7	<0.5

3. 喀痰中濃度

実験方法：肺炎ならびに気管支拡張症患者3例を対象として、T-1220、2.0g 点滴静注後7時間まで、3～5時間、5～7時間毎に分割採痰し、喀痰を10% パパイン処理後遠沈し、その上清を用いて血清中濃度と同様の方法により喀痰中濃度を測定した。標準曲線は pH 7.0 の磷酸緩衝液により求めた。

実験成績：成績は Table 3 に示すとおり、肺炎の1例では5時間までの喀痰で1.7～2.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得

られたが、他の2例では0.5～0.7 $\mu\text{g/ml}$ と血清中濃度に比しかなり低い濃度しか得られなかった。

II. 臨床成績

臨床観察例は Table 4 に示すとおり、細菌性肺炎3例、マイコプラズマ肺炎、びまん性汎細気管支炎、肺性心患者の肺炎桿菌感染、気管支拡張症、肺結核患者各1例、計8例である。

いずれも1日4.0g投与で、7例は1回2.0g宛1日2回、300mlのキシリットに溶解し、1時間かけて点

Table 4 Clinical effect of T-1220 in the treatment of respiratory tract infection

Patients	Diagnosis	Causative organism	Daily dose	Duration (days)	Response	Side effect
1, T. T. 58 yrs. F	Pneumonia Chronic bronchitis	<i>Hemophilus influenzae</i>	2 g × 2	14	卅	—
2, T. H. 47 yrs. F	Pneumonia Bronchiectasis	<i>Hemophilus influenzae</i>	//	14	卅	—
3, K. T. 71 yrs. F	Pneumonia	—	//	6	—	—
4, A. M. 28 yrs. M	Mycoplasmal pneumonia	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	//	4	—	—
5, T. N. 50 yrs. F	Diffuse panbronchiolitis	<i>Klebsiella E. coli</i>	4 g × 1	14	++	—
6, H. K. 76 yrs. M	Cor pulmonale Klebsiella infection	<i>Klebsiella</i>	2 g × 2	5	+	—
7, S. Y. 23 yrs. M	Bronchiectasis	<i>Hemophilus parainf. Pseudomonas</i>	//	10	+	—
8, K. W. 67 yrs. M	Pulmonary tuberculosis	<i>Klebsiella</i>	//	5	?	—

卅 : Excellent ++ : Good + : Fair — : Poor ? : Unknown

滴静注を行ない、びまん性汎細気管支炎の1例のみ1回4.0gを500mlのブドウ糖液に溶解し、2時間かけて点滴静注を行なった。

投与期間は4～14日である。効果判定は、発熱、咳嗽、喀痰などの臨床症状および胸部X線所見、喀痰培養、赤沈値、白血球数などが速やかに改善あるいは正常化したものを著効(卅)とし、臨床症状および他覚所見の改善の程度によりそれぞれ有効(++), やや有効(+), 無効(—)とした。

肺炎3例のうち *Hemophilus influenzae* が原因菌と考えられた2例は、2日目より解熱、呼吸困難も消失、喀痰量も著明に減少し、胸部陰影も縮小改善が認められ、喀痰中 *Hemophilus influenzae* も消失し、著効と判定した。

他の1例は喀痰培養では α -*Streptococcus*, *Neisseria* など上気道常在菌が分離されたのみで、原因菌を決定出来なかったが、38～39℃の発熱が持続し、胸部う音の増強、X線像で陰影増悪が認められたため、4日目よりDKB 100mgを併用して臨床症状の改善が認められた。T-1220は無効と判定して6日で中止した。

症例4は使用後39℃の発熱が持続し、胸部X線像でも陰影増強が認められるため無効と判定し、Minocyclineに変更し、有効であった。本例はその後赤血球寒冷凝集

価2,048倍以上、マイコプラズマ補体結合反応256倍以上を示し、マイコプラズマ肺炎と診断した。

症例5は20年来のびまん性汎細気管支炎の症例であり、喀痰中の *Klebsiella*, *E. coli* の消失は認められなかったが、1回4.0g、1日1回の使用により3日目より解熱、喀痰量の減少、痰性状の改善、赤沈値の正常化が認められ有効とした。

症例6は肺気腫による肺性心の患者であり、*Klebsiella* による気道感染を合併した症例であり、呼吸不全のために死亡したが、解熱、喀痰減少など臨床症状の改善が認められ、やや有効とした。

症例7は幼時より嚢胞状気管支拡張症のため入退院をくりかえしている症例であり、膿性痰の増加、呼吸困難のため入院して来た。喀痰培養で *Hemophilus parainfluenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* が認められ、T-1220使用により喀痰量の減少、呼吸困難の軽減がみられ、喀痰培養でも *Pseudomonas* の消失は認められなかったが、*Hemophilus parainfluenzae* は消失しており、やや有効とした。

症例8は39℃の発熱、右上肺野に浸潤性陰影あり、白血球増加も認められるため、細菌性肺炎と考えてT-1220を使用した。その後肺結核と診断されたので、効果判定より除外した。

Table 5 Laboratory findings of patients treated with T-1220

		1 T. T.	2 T. H.	3 K. T.	4 A. M.	5 T. N.	6 H. K.	7 S. Y.	8 K. W.
Ht %	Before	36.3	31.4	39.2	38.1	37.2	43.6	35.7	40
	After	31.9	37.2	35.1	40.4	33.6	/	35.3	42
Hb mg/dl	Before	12.1	10.1	12.7	12.7	12.4	14.0	10.8	12.1
	After	11.1	11.6	11.4	13.2	11.3	/	10.9	14.0
RBC 10 ⁴ /mm ³	Before	424	325	416	396	422	451	470	430
	After	374	395	374	421	373	/	464	477
WBC /mm ³	Before	9,800	5,500	7,100	6,000	5,600	9,100	11,000	9,300
	After	3,600	3,100	4,900	11,600	3,500		7,600	13,300
S-GOT i. u.	Before	6	13	13	25	29	133	14	11
	After	7	16	13	24	11	/	13	16
S-GPT i. u.	Before	6	7	7	16	22	363	9	13
	After	6	13	11	13	9	/	9	6
Al-Pase i. u.	Before	30	28	47	48	67	94	62	43
	After	43	35	33	42	53	/	70	49
BUN mg/dl	Before	12	6	13	9	8	44	10	22
	After	12	5	16	8	12	/	12	21
Creatinine mg/dl	Before	1.2	1.1	1.4	1.3	0.9	1.2	0.9	1.4
	After	1.1	1.2	1.1	1.1	1.0	/	1.0	1.5
Na mEq/l	Before	134	140	132	135	137	117	138	136
	After	134	136	/	134	140	/	134	134
K mEq/l	Before	3.9	3.7	3.5	3.8	3.2	4.2	4.3	4.0
	After	3.3	3.8	/	4.0	3.5	/	4.1	4.4
Cl mEq/l	Before	106	101	95	101	99	76	99	104
	After	102	97	/	99	100	/	98	100

結局効果判定の可能であった7例中著効2例、有効1例、やや有効2例、無効2例であった。

8例とも、とくに副作用と考えられる症状ならびに、血液像、肝、腎機能の検査成績 (Table 5) にも異常は認められなかった。

おわりに

T-1220は新しい半合成ペニシリン系抗生物質であり、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して抗菌性を示すとされているが、私達も患者分離 *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia* に対する抗菌力を検討した結果、*Staphylococcus aureus* に対してはCBPCと同程度であり、その他の菌に対してはいずれもCBPCより優れた抗菌力を示し、とくに *Pseudomonas cepacia* に対しては16株中13株が1.56 µg/ml以下の濃

度で発育阻止が認められた。

T-1220, 2.0 gを1時間かけて点滴静注投与後の血清中濃度は、1時間後50~82 µg/ml, 平均62 µg/mlとかなり高い値が得られており、4.0 g点滴静注例の最高血清中濃度は120 µg/mlであった。

しかし喀痰中濃度は2.0 g点滴静注例で0.5~2.0 µg/mlと血清中濃度に比し比較的低値であり、熊本大学、長崎大熱研内科の成績¹⁾とはほぼ同様であった。

呼吸器感染症8例に使用し、効果判定の可能であった7例中著効ないし有効3例、やや有効2例、無効2例であり、全例に副作用は全く認められず、安全性の高い有用な薬剤であると考えられた。

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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON T-1220

RINZO SOEJIMA, HIROAKI NAOE, TOSHIHARU MATSUSHIMA,
YOSHIHIKO TANO, TAKEHIKO KOBAYASHI and DAISUKE MIZOGUCHI

Division of Respiratory Diseases of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

Laboratory and clinical investigations were performed on T-1220 and the results were obtained as follows;

1) Sensitivity of clinically isolated strains to T-1220 was tested by agar plate dilution method and compared with that to ABPC, CBPC and GM. The antibacterial activity of T-1220 against most of clinical isolates, especially *Pseudomonas cepacia* was found to be superior to that of CBPC.

2) Serum concentrations of T-1220 1 hour after the 2.0 g of intravenous infusion reached peak and the levels ranged from 50 to 82 $\mu\text{g/ml}$ with mean concentration of 62 $\mu\text{g/ml}$. But the concentrations of T-1220 in sputum were lower with the range of 0.5 to 2.0 $\mu\text{g/ml}$.

3) Five of eight patients with respiratory tract infections treated with T-1220 showed effective clinical result. No side effect was observed in all patients.