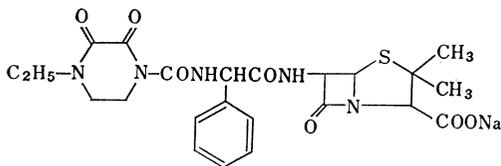


Penicillin 系新抗生物質 T-1220 に関する 基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用

那須 勝・中富昌夫・泉川欣一・堀内信宏
 広田正毅・森 信興・斉藤 厚・原 耕平
 長崎大学医学部第2内科学教室
 猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋
 林 愛・糸賀 敬
 長崎大学医学部附属病院検査部

T-1220 は、わが国で開発された新しい半合成 Penicillin 剤である。Ampicillin の誘導体で以下の化学構造式を有し、Ampicillin の amino 基に 4-ethyl-2,3-dioxo-piperazinylcarbonyl 基を導入した Na 塩である。



本剤は、経口投与ではほとんど吸収されず、注射剤として用いられ、その抗菌域は従来の Ampicillin と同様
 に広域抗菌スペクトラムを有し、さらに *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Serratia* などにも抗菌活性を示す抗生物質とされている²⁾。

今回私達は、本剤の各種の臨床材料分離菌に対する抗菌力を従来から広く使用されている Sulbenicillin (以下 SBPC と略) と比較しながら調べ、人における血中濃度や喀痰内移行濃度および rat における各臓器内濃度分布などについての基礎的研究を行なうとともに、さらに下気道肺感染症に本剤を点滴静注した場合の臨床効果をも検討したので、その成績について報告する。

I. 実験方法ならびに実験成績

1. 抗菌力

実験方法：長崎大学病院検査部において各種の臨床材料から分離された 976 株 (*Staphylococcus aureus* 81, *Salmonella* 33, *Shigella* 47, *Citrobacter freundii* 63, *Escherichia coli* 81, *Erwinia herbicola* 11, *Klebsiella aerogenes* 81, *Enterobacter aerogenes* 43, *Enterobacter cloacae* 42, *Serratia marcescens* 161, *Proteus vulgaris* 26, *Proteus mirabilis* 51, *Proteus rettgeri* 22, *Proteus inconstans* 17, *Morganella morganii* 42, *Aeromonas hydrophila* 23, *Vibrioparahaemolyticus* 24, *Pseudomonas aeruginosa* 128) および教室保存の標準株

23 株の計 999 株について、日本化学療法学会規定の方法²⁾に従って T-1220 と SBPC の最小発育阻止濃度 (MIC) を求め、両剤を比較した。

測定用平板培地は Heart Infusion Agar (栄研) を使用し、含有薬剤の濃度系列は 100 $\mu\text{g/ml}$ より 2 倍希釈した 10 系列を作製し用いた。Trypticase Soy Broth (BBL) による 37°C 4~6 時間培養液 (約 10⁸/ml 台) を接種菌液とし、多目的アパラーツ (武藤化学) にて接種し、30°C 18~20 時間培養後判定した。いわゆる 2 点法は行なわなかった。

実験成績：標準株に対する抗菌力の成績を Table 1 に示した。

対照菌株とした *Staphylococcus aureus* 209 P 株に対する MIC は、T-1220 1.56 $\mu\text{g/ml}$, SBPC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。その他の株についても T-1220 は、SBPC と同様に広域抗菌スペクトラムを有し、全般に SBPC と同等か小さい MIC 値を示した。

臨床分離株に対する抗菌力の成績を Table 2, 主な菌種の T-1220 と SBPC との抗菌力相関を Fig. 1~15 に示した。

Staphylococcus aureus 81 株は、T-1220 では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ から >100 $\mu\text{g/ml}$ まで幅広く分布し、SBPC では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ から 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に 76 株 (93.8%), >100 $\mu\text{g/ml}$ に 5 株 (6.2%) が分布した。SBPC >100 $\mu\text{g/ml}$ の 5 株は、T-1220 では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。

グラム陰性桿菌では、T-1220 は SBPC に比し 2~3 段階希釈で強い抗菌力を示した。臨床材料から高頻度に分離される *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Proteus*, *Enterobacter* などの腸内細菌や *Pseudomonas aeruginosa* に対する成績は、Table 2, Fig. 1~15 に示す通り、T-1220 は SBPC よりかなり優れており、SBPC 耐性株にかなり強い抗菌力を示した。腸炎ビブリオ 24 株は、T-1220 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で全株が発育阻止され

Table 1 Antibacterial activity against standard strains

Strain		MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
		T-1220	SBPC
<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209P	1.56	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	SMITH	1.56	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	TERASHIMA	0.78	6.25
<i>Micrococcus luteus</i>	PCI 1001	≤ 0.20	≤ 0.20
<i>Micrococcus luteus</i>	ATCC 9341	1.56	50
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	0.78	≤ 0.20
<i>Salmonella typhi</i>	H 901	3.13	25
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ JC-2	1.56	12.5
<i>Escherichia coli</i>	BHN	≤ 0.20	1.56
<i>Escherichia coli</i>	KP	1.56	25
<i>Shigella dysenteriae</i>	EW-3	≤ 0.20	0.78
<i>Shigella flexneri</i> 2a	EW-10	0.39	6.25
<i>Shigella flexneri</i> 3a	EW-14	1.56	6.25
<i>Shigella boydii</i>	EW-29	≤ 0.20	3.13
<i>Shigella sonnei</i>	EW-35	3.13	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	PCI 602	6.25	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DENKEN	0.39	3.13
<i>Aeromonas liquefaciens</i>	Y 62	50	>100
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 21100-1	≤ 0.20	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NCTC 10490	0.39	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	KOBAYASHI	12.5	50
<i>Pseudomonas stutzeri</i>		3.13	50
<i>Ps. pseudoalcarigenes</i>	ATCC 17440	25	100

Fig. 1 Correlation of antibacterial activity between T-1220 and SBPC *Staphylococcus aureus* (81 strains)

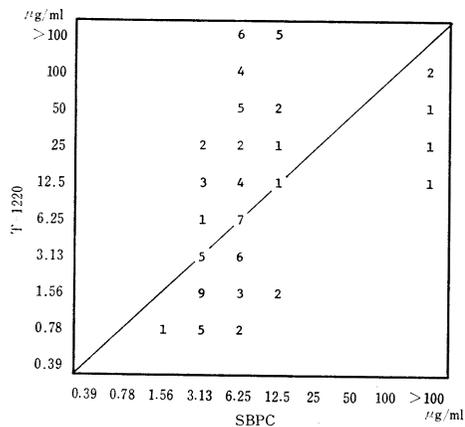


Fig. 2 Correlation of antibacterial activity between T-1220 and SBPC *Shigella* (47 strains)

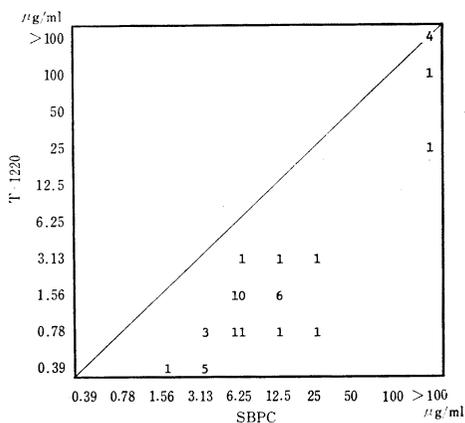


Table 2 Antibacterial activity against organisms isolated from clinical materials

Strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> (81 str.)	T-1220			8	14	11	8	9	6	8	6	11
	SBPC				1	25	39	11				5
<i>Salmonella</i> (33 str.)	T-1220			2	17	5	6	1				2
	SBPC					1	8	15	3		3	3
<i>Citrobacter freundii</i> (63 str.)	T-1220	1	1		2	4	6	7	6	4	9	23
	SBPC			2	1	3	4	7	1	6	1	38
<i>Shigella</i> (47 str.)	T-1220		6	16	16	3			1		1	4
	SBPC				1	8	22	8	2			6
<i>Escherichia coli</i> (81 str.)	T-1220				17	16	4	7	5	2	5	25
	SBPC						4	18	6	5	2	46
<i>Erwinia herbicola</i> (11 str.)	T-1220		1	1	2		1	2	1		1	2
	SBPC					1		1		2	1	6
<i>Klebsiella aerogenes</i> (81 str.)	T-1220			1	1		3	14	7	14	15	26
	SBPC							1		1	1	78
<i>Enterobacter aerogenes</i> (43 str.)	T-1220				1	8	7	3	7	2	2	13
	SBPC							1	10	4	2	26
<i>Enterobacter cloacae</i> (42 str.)	T-1220				3	8	10		1	2	5	13
	SBPC						1	5	4	9	2	21
<i>Serratia marcescens</i> (161 str.)	T-1220		1	23	23	17	6	11	10	12	58	
	SBPC					3	18	17	17	9	97	
<i>Proteus vulgaris</i> (26 str.)	T-1220		2	11	3	1	3	4		2		
	SBPC			1	1		1	2	8	9	4	
<i>Proteus mirabilis</i> (51 str.)	T-1220		1	19	15	1	4	3	3	4		1
	SBPC				10	17	5	1	2	4	5	7
<i>Proteus rettgeri</i> (22 str.)	T-1220			1		1	3	2		1	14	
	SBPC					1		1	1		19	
<i>Proteus inconstans</i> (17 str.)	T-1220			1	2	2	4	2	3			3
	SBPC				1	1	3	2	2	4		4
<i>Morganella morganii</i> (42 str.)	T-1220	3	3	11	11	3	6		2			3
	SBPC						1	1	9	15	10	6
<i>Aeromonas hydrophila</i> (23 str.)	T-1220		2		7	9	1		1			3
	SBPC		1				1	2	1	3	8	7
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> (24 str.)	T-1220		1	11	7		5					
	SBPC									4	10	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (128 str.)	T-1220				2	31	26	17	23	12	7	10
	SBPC							3	24	37	19	45

Fig. 3 Correlation of antibacterial activity between T-1220 and SBPC *Salmonella* (33 strains)

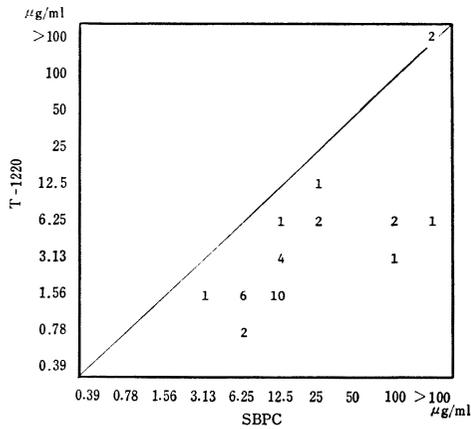


Fig. 4 Correlation of antibacterial activity between T-1220 and SBPC *Escherichia coli* (81 strains)

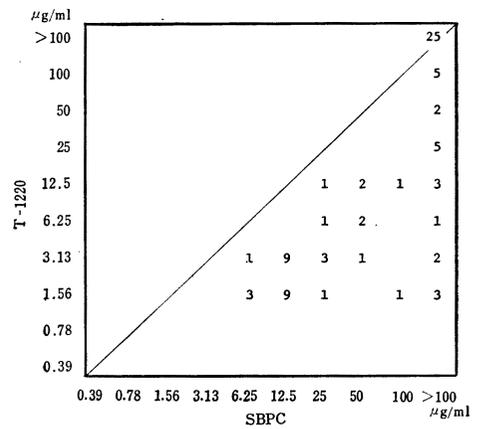


Fig. 5 Correlation of antibacterial activity between T-1220 and SBPC *Citrobacter freundii* (63 strains)

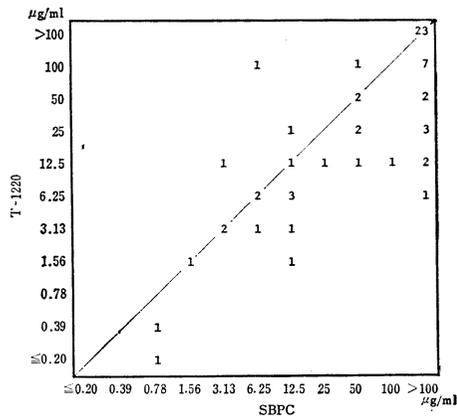


Fig. 6 Correlation of antibacterial activity between T-1220 and SBPC *Klebsiella aerogenes* (81 strains)

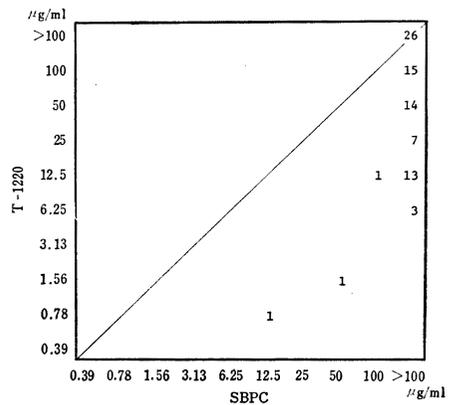


Fig. 7 Correlation of antibacterial activity between T-1220 and SBPC *Enterobacter aerogenes* (43 strains)

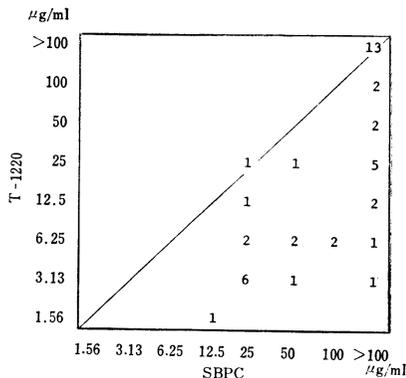


Fig. 8 Correlation of antibacterial activity between T-1220 and SBPC *Enterobacter cloacae* (42 strains)

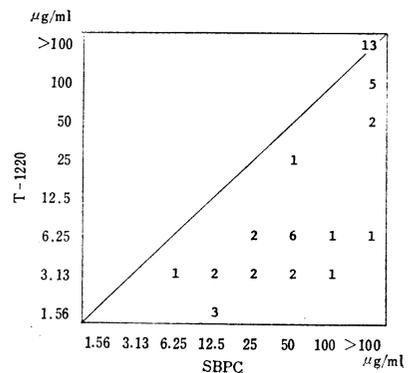


Fig. 9 Correlation of antibacterial activity between T-1220 and SBPC *Serratia marcescens* (161 strains)

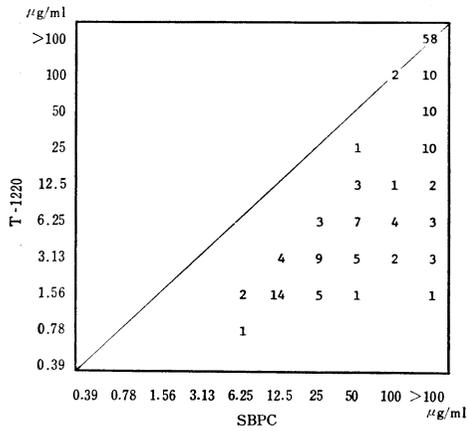


Fig. 10 Correlation of antibacterial activity between T-1220 and SBPC *Proteus vulgaris* (26 strains)

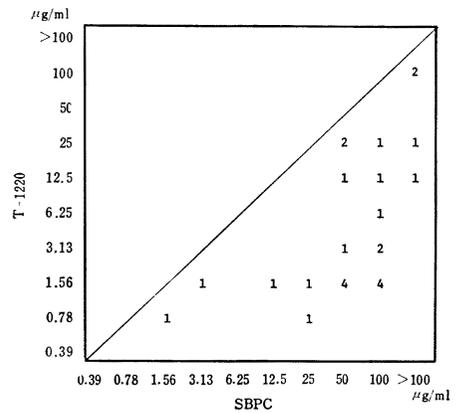


Fig. 11 Correlation of antibacterial activity between T-1220 and SBPC *Proteus mirabilis* (51 strains)

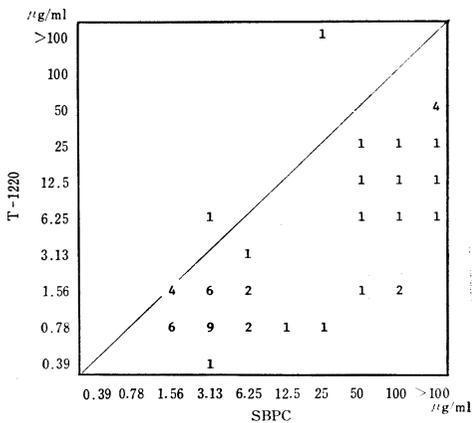


Fig. 12 Correlation of antibacterial activity between T-1220 and SBPC *Proteus rettgeri* (22 strains)

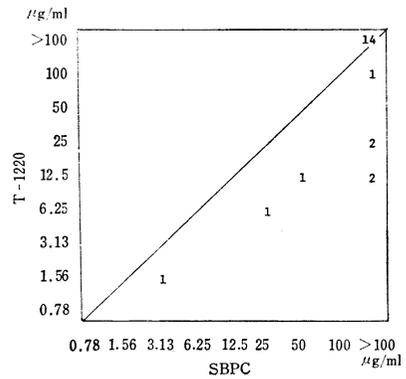


Fig. 13 Correlation of antibacterial activity between T-1220 and SBPC *Proteus inconstans* (17 strains)

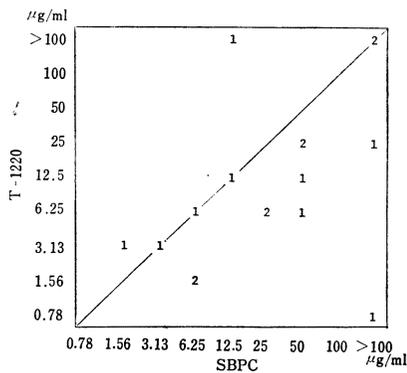


Fig. 14 Correlation of antibacterial activity between T-1220 and SBPC *Morganella morganii* (42 strains)

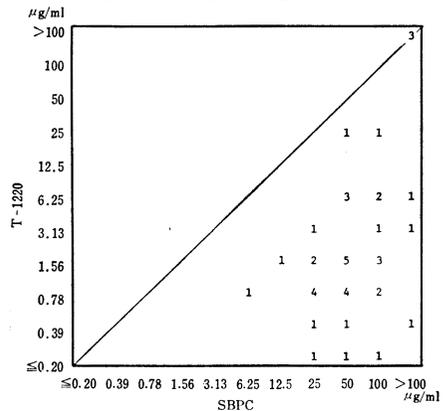


Fig. 15 Correlation of antibacterial activity between T-1220 and SBPC *Pseudomonas aeruginosa* (128 strains)

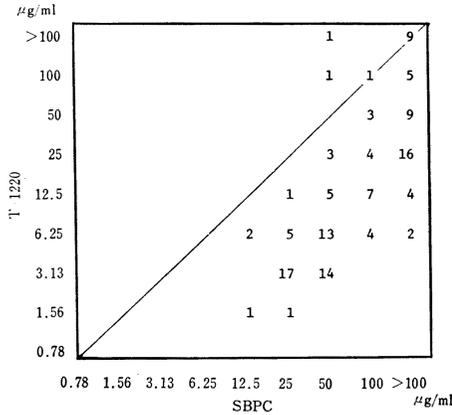


Fig. 16 Average organ levels of T-1220 administered 40 mg/kg i. m. in 3 Wistar rats

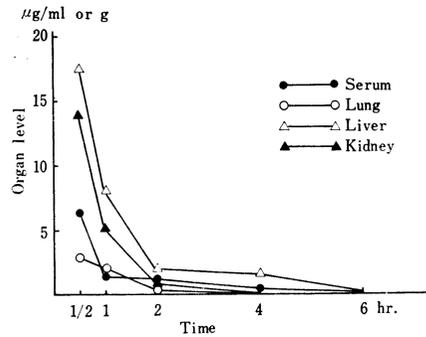


Table 3 Serum levels of T-1220 (4 g d. i. 2 hrs.)

(µg/ml)

Case				Drip infusion			Hours after administration						
Name	Age	B. W.	Sex	1/2	1	2	1/2	1	2	3	4	5	6
1. M. Y.	62 y. o.	56 kg	M	85	115	130	99	84	48	—	20	—	8.6
2. H. Y.	47 y. o.	48 kg	M	—	110	—	85	49	28	18	6.5	—	0
3. S. W.	63 y. o.	45 kg	F	—	—	110	—	58	27	10	5.6	5.4	—

(µg/ml)

たのに対し、SBPC では 50 µg/ml 以上にその MIC が存在した。

2. Rat における臓器内分布

実験方法：体重 180 g 前後の Wistar 系 rat 雄 15 匹を用い、各 3 匹を 1 群とし T-1220 40 mg/kg 筋注後 30 分、1、2、4 および 6 時間目に屠殺し、血清、肺、肝および腎の各濃度をカップ法で測定した。pH 7.2 1/15 M リン酸緩衝液を血清を除いた各臓器に 2 倍量加えて十分にホモジナイズし、必要に応じ同緩衝液で希釈したものについて測定した。検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用い、標準曲線は同緩衝液で作製した。

実験成績：各 3 匹の臓器内濃度の平均値を Fig. 16 に示した。

いずれも投与後 30 分目に各臓器内濃度はピーク値を示し、肝>腎>血清>肺の順に高い値を得た。血清濃度に対する各臓器内濃度のピーク値における比は、肝 2.8、腎 2.2、肺 0.46 であった。

肺および腎臓器内濃度活性は 4 時間目、血清および肝臓器内濃度活性は 6 時間目には全く測定できず、速やかに排泄される傾向がみられた。

3. 血中および喀痰内移行濃度

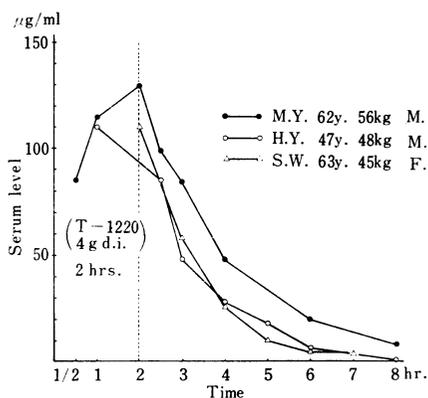
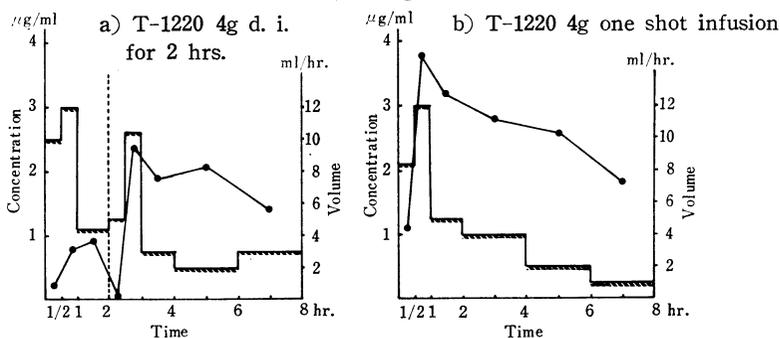
実験方法：血中濃度は T-1220 4 g を 5% ブドウ糖液 500 ml に溶解し、腎機能に著変をみない肺癌患者 1 例 (62 歳, 56 kg, 男) と後記症例 2 例 (Case 9, 10) の計 3 例に 2 時間かけて点滴静注し、経時的に採血して人血清を標準液としたカップ法で測定した。

喀痰内移行濃度は、膿性痰を喀出する慢性気管支炎の症例 (Case 8) に T-1220 4 g を 5% ブドウ糖液とともに 2 時間かけて点滴静注した場合と、one shot 静注 (5 分間) した場合の喀痰を経時的に蓄痰し、pH 7.2 1/15 M リン酸緩衝液を標準液としたカップ法で測定し、両者の移行濃度を比較した。

実験成績：血中濃度測定成績を Table 3 および Fig. 17 に示した。点滴終了時に 110~130 µg/ml の値を示し、点滴終了後 2 時間目に 27~48 µg/ml、4~6 時間目にはほぼ 10 µg/ml 以下に下降した。

喀痰内濃度の成績は Fig. 18 に示した。T-1220 4 g 点滴静注の場合 (Fig. 18, a) 点滴終了後 30 分~1 時間目の喀痰にピーク値 2.4 µg/ml、以後 4~6 時間の喀痰で 1.4 µg/ml の濃度を得た。一方、one shot 静注 (5 分間) の場合 (Fig. 18, b)、静注後 30 分~1 時間の間の喀痰にピーク値 3.8 µg/ml、以後徐々に下降し 6~8 時

Fig. 17 Serum levels of T-1220

Fig. 18 Sputum concentration of T-1220
Case 8 C. T. 66 y. 65 kg F. Chronic bronchitis

間後の喀痰に $1.8 \mu\text{g/ml}$ の値を得た。すなわち、2時間点滴静注法よりも one shot 静注の場合が喀痰に高い移行濃度が得られた。

4. 呼吸器感染症への応用

対象症例ならびに投与方法、投与量：対象症例は、全例昭和51年3月から8月までの入院症例で、下気道肺感染症の症例に限定した。肺炎および気管支肺炎6例、肺化膿症2例、慢性気管支炎4例の計12例で、年齢は30歳から70歳、男性5例、女性7例であった。

全例本剤単独の点滴静注法にて投与し、1例 (Case 1) は筋注投与を併用した。1日投与量は $2 \sim 6 \text{ g}$ ($27.4 \sim 125 \text{ mg/kg}$) で、7日から最高33日間投与し、総投与量は 18 g から 80 g であった。

臨床成績ならびに副作用：臨床効果は、咳嗽、喀痰などの自覚症状と、白血球数、CRP、血沈、胸部レ線像、体温などの推移から、総合的に著効(卍)、有効(卅)、やや有効(+), 無効(-)の4段階に分けて判定した。肺感染症の起炎菌決定は困難であったので、細菌学的効果判定は行なわなかった。

臨床成績は一括して Table 4 に示し、本剤使用前後の

主な検査成績を Table 5 に示した。呼吸器感染症12例における臨床効果は、著効2例、有効4例、やや有効1例、無効5例で、(卍)以上を有効とした有効率は、50%であった。無効例は、下気道疾患の中でもとくに慢性気管支炎が多くを占めていた。

本剤投与による副作用は、自覚的には何ら訴えはなく、血液、肝機能、腎機能検査ならびに尿所見などにも特に異常を認めたものはなかった。

ここで良好な経過をとった1例を例示する。

Case 1 35歳、男性、塗装工 (Fig. 19)。

臨床診断：気管支肺炎、気管支拡張症

16歳の頃より咳嗽、喀痰に気づくようになり、肺炎、気管支拡張症の診断のもとに2回の入院歴がある。今回は、昭和51年3月20日頃より痰量の増加と発熱、血痰、労作時の呼吸困難が現われ入院した。

入院時、咳嗽があり喀痰も著明で、喀痰量は1日100ml前後、黄色調を帯び血液を混じていた。胸部聴診上、全肺野とくに下肺野に著明な湿性ラ音を聴取し、太鼓ばち指、チアノーゼが認められた。喀痰細菌検査では起炎菌は判明しなかった。胸部レ線像は、両側肺特に右中下

Table 4 Clinical effect of T-1220 in respiratory infectious disease

No.	Patient Age B.W. Sex	Diagnosis	Dosage		Bacteria in sputum	Laboratory findings				Response	Side effect	
			Daily dosis (g)	Admin. days		Total dose (g)	WBC	CRP	ESR (1 hr)			Chest X-ray
1	K. I. 35 48 M	Pneumonia with bronchiectasis	4 d. i. 2 i. m.	7	42	<i>α-St.</i> <i>Neisseria</i>	12,500→ 9,200	6(+) (+)	80→50	nearly improved	(+)	(-)
2	K. T. 68 50 F	Bronchopneumonia	4 d. i.	7	28	<i>α-St.</i> <i>Neisseria</i>	10,300→ 5,400	3(+) (-)	125→46	nearly improved	(+)	(-)
3	K. T. 30 43 F	Bronchopneumonia	4 d. i.	11	44	<i>α-St.</i> <i>Neisseria</i>	13,600→ 5,700	6(+) (+)	31→18	nearly improved	(+)	(-)
4	M. T. 70 49 F	Bronchopneumonia	4 d. i.	7	28	<i>α-St.</i> <i>Neisseria</i>	7,200→ 7,000	(-) (+)	41→47	unchanged	(-)	(-)
5	U. T. 53 39 F	Chr. bronchitis	4 d. i.	20	80	<i>Ps. aeruginosa</i>	9,100→ 5,300	2(+) 3(+)	66→76	unchanged	(-)	(-)
6	Y. M. 41 73 M	Bacterial pneumonia	2 d. i.	9	18	<i>α-St.</i> <i>Staph. aureus</i> <i>Neisseria</i>	11,000→ 4,200	5(+) (-)	50→20	improved	(#)	(-)
7	H. I. 41 55 M	Lung abscess	2 d. i.	33	66	<i>α-St.</i> <i>Neisseria</i>	9,200→ 4,200	(-) (-)	20→7	almost improved	(#)	(-)
8	C. T. 66 65 F	Chr. bronchitis	4 d. i.	10	40	<i>Haemophilus</i> <i>influenzae</i>	8,100→ 5,400	(#) (±)	40→40	unchanged	(+)	(-)
9	H. Y. 47 48 M	Lung abscess	4 d. i.	13	52	—	6,600→ 8,000	(#) (-)	67→20	unchanged	(+)	(-)
10	S. W. 63 45 F	Bronchopneumonia	4 d. i.	8	32	<i>Klebsella</i>	6,500→ 10,200	(+) 4(+)	18→36	unchanged	(-)	(-)
11	H. N. 52 43 M	Chr. bronchitis	4 d. i.	14	56	<i>Klebsella</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	7,000→ 5,800	4(+) (-)	10→23	unchanged	(-)	(-)
12	S. K. 59 33 F	Chr. bronchitis	4 d. i.	7	28	Mucoid type <i>Ps. aeruginosa</i>	6,700→ 6,500	(±) (±)	75→111	unchanged	(-)	(-)

低い点は他のペニシリン系抗生剤と同様の成績であった。

本剤を点滴静注した場合の血中濃度と喀痰内濃度の検討では、その推移は SBPC の成績⁴⁾ とほぼ同様の傾向を示したが、最高血中濃度および喀痰内濃度は SBPC に比べやや低い傾向が伺われた。

One shot 静注の場合が点滴静注法よりも喀痰への移行濃度が高い結果が得られた点は、気道感染症の治療上、投与方法として今後さらに検討されるべきであろう。

呼吸器感染症における本剤の臨床効果は、12例のうち50%の有効率であった。細菌性肺炎、肺化膿症の急性感染症8例のうち6例(75%)は有効であったが、慢性気管支炎4例は全例その効果は認め難かった。さらに症例を増して本剤の臨床効果は検討されるべきであろう。1日投与量は2~6gとしたが、当然ではあるが各症例の重症度や病態、感染部位、起炎菌や本剤のMIC、体内動態などから、1日投与量、投回数、投与方法などは決められるべきである。

ま と め

Penicillin 系の新抗生物質 T-1220 についての基礎的研究ならびに呼吸器感染症症例に投与した場合の臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1) 抗菌力：各種の臨床材料由来の分離菌 976 株 (*Staphylococcus aureus* 81, *Salmonella* 33, *Shigella* 47, *Citrobacter freundii* 63, *Escherichia coli* 81, *Erwinia herbicola* 11, *Klebsiella aerogenes* 81, *Enterobacter aerogenes* 43, *Enterobacter cloacae* 42, *Serratia marcescens* 161, *Proteus vulgaris* 26, *Proteus mirabilis* 51, *Proteus rettgeri* 22, *Proteus inconstans* 17, *Morganella morganii* 42, *Aeromonas hydrophila* 23, *Vibrio parahaemolyticus* 24, *Pseudomonas aeruginosa* 128) および教室保存の標準株 23 株の計 999 株についての最小発育阻止濃度を求め、Sulbenicillin (SBPC) と比較した。

T-1220 は、全般に SBPC より 2~3 管強い抗菌力を示した。

2) Rat における臓器内濃度：Wistar 系 rat に 40mg/kg 筋注した場合の臓器内濃度分布は、肝>腎>血清>肺の順であった。

3) 血中濃度：3名の呼吸器系患者に T-1220 4g を 5% 糖液 500 ml とともに 2 時間点滴静注した場合の血中濃度推移は、点滴終了時に 110~130 $\mu\text{g/ml}$ 、終了後 2 時間目に 27~48 $\mu\text{g/ml}$ 、4~6 時間目には 10 $\mu\text{g/ml}$ 以下に下降した。

4) 喀痰内移行濃度：膿性痰をみる慢性気管支炎の症例に、本剤 4g を 2 時間点滴静注した場合は最高 2.4 $\mu\text{g/ml}$ 、one shot 静注(5分間)した場合は最高 3.8 $\mu\text{g/ml}$ の値を得た。

5) 呼吸器感染症への応用：呼吸器感染症 12 例(肺炎・気管支肺炎 6, 肺化膿症 2, 慢性気管支炎 4)に、本剤を 1 日 2~6g 投与した場合の臨床効果は、著効 2 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 5 例であった。なお本剤による副作用は認めなかった。

本論文の要旨は、第 23 回日本化学療法学会東日本支部総会で発表した。

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
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法(1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 23(8): 1~2, 1975
- 3) 原 耕平, 斉藤 厚, 那須 勝, 広田正毅：感染症と化学療法。内科 39: 76~83, 1977
- 4) 那須 勝, 斉藤 厚, 堤 恒雄, 広田正毅, 岩永正明, 中富昌夫, 堀田信宏, 原 耕平：難治性呼吸器感染症と抗生剤療法一特に Sulfbenzylpenicillin に関連して一。臨床と研究 52: 238~248, 1975

FUNDAMENTAL STUDIES ON T-1220, A NEW PENICILLIN DERIVATIVE, AND ITS APPLICATION TO RESPIRATORY INFECTIOUS DISEASE

MASARU NASU, MASAO NAKATOMI, KINICHI IZUMIKAWA,
NOBUHIRO HORIUCHI, MASAKI HIROTA, NOBUOKI MORI,
ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine, Japan

KATSUHIKO SAWATARI, CHIKAKO MOCHIDA, FUMIAKI IORI,
AI HAYASHI and TAKASHI ITOGA

Clinical Laboratory, Nagasaki University School of Medicine, Japan

Fundamental studies on a new penicillin antibiotic, T-1220 and clinical evaluation of the treatment of this drug against respiratory infections were carried out and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity

Minimum inhibitory concentrations of T-1220 against total 999 strains consisting of 976 strains isolated from various clinical specimens (81 strains of *Staphylococcus aureus*, 33 strains of *Salmonella*, 47 strains of *Shigella*, 63 strains of *Citrobacter freundii*, 81 strains of *Escherichia coli*, 11 strains of *Erwinia herbicola*, 81 strains of *Klebsiella pneumoniae*, 43 strains of *Enterobacter cloacae*, 161 strains of *Serratia marcescens*, 26 strains of *Proteus vulgaris*, 51 strains of *Proteus mirabilis*, 22 strains of *Proteus rettgerii*, 17 strains of *Proteus inconstans*, 42 strains of *Proteus morganii*, 23 strains of *Aeromonas hydrophila*, 24 strains of *Vibrio parahaemolyticus* and 128 strains of *Pseudomonas aeruginosa*) and 23 standard strains subcultured in our department, were compared with those of Sulbenicillin (SBPC).

The antibacterial activity of T-1220 was stronger than that of SBPC in general; in the minimum inhibitory concentrations usually 2-3 tubes' difference was observed.

2) Concentrations in the organs of the rat

The concentrations in the organs of the Wistar strains of rat administered intramuscularly at 40 mg/kg were in order, liver, kidney, serum and lung.

3) Blood level in man

Blood levels in 3 patients of respiratory diseases administered 4 g of T-1220 dissolved in 500 ml of 5% glucose by intravenous drip infusion at the speed for 2 hours were 110-130 $\mu\text{g/ml}$ at the end of drip infusion, 27-48 $\mu\text{g/ml}$ at 2nd hour after the end of the injection and it decreased to less than 10 $\mu\text{g/ml}$ at 4-6th hour after the end of injection.

4) Concentrations in sputa

The concentration in the purulent sputa of the patients with chronic bronchitis administered 4 g by intravenous drip infusion for 2 hours was 2.4 $\mu\text{g/ml}$ and in the case of one shot intravenous injection (for 5 min.) it was 3.8 $\mu\text{g/ml}$ at peak level.

5) Application to respiratory infections

Results of clinical evaluation in 12 cases of respiratory infections (6 cases of pneumonia and bronchopneumonia, 2 of lung abscess, 4 of chronic bronchitis) administered 2-6 g per day was remarkably effective in 2 cases (excellent), effective in 4 cases (good), slightly effective in 1 case (fair) and ineffective in 5 cases (poor). Side effect was not observed in any case.