

## T-1220 の基礎的・臨床的研究

一緑膿菌性慢性呼吸器感染症を中心に一

松本慶蔵・宇塚良夫・永武 毅・鈴木 寛  
 渡辺貴和雄・野口行雄・今岡 誠・玉置公俊  
 罹 士易・岩崎温子・井手政利  
 長崎大学熱帯医学研究所内科  
 木 村 久 男  
 福島労災病院内科

Penicillin 系および Cephalosporin 系の両  $\beta$ -ラクタム型抗生物質は、細菌に対する抗菌力が強く、それに応じた臨床効果を示し、毒性の低い、いわゆる化学療法係数の高い抗生物質である。PCG の発見によって登場したこの薬剤は、Isoxazoryl 系誘導体による耐性ブドウ球菌に対する抗菌力獲得、ABPC によるグラム陰性桿菌群への抗菌スペクトラムの拡大とその有効範囲を広げ、すべての細菌感染症を  $\beta$ -ラクタム系抗生物質でカバーする努力がなされてきた。

今度、富山化学の研究陣の開発せる T-1220<sup>1)</sup> は ABPC に Piperazine 基を導入した新誘導体であり、これまで PC 系薬剤が十分な抗菌力を示さなかった *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* などのグラム陰性桿菌に高い抗菌力を有する点で注目され、ますます実質的に抗菌領域が広まることとなった。

さて私どもがこれまで主な研究対象としてきた難治性慢性呼吸器感染症の起炎菌は、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* と略記) と *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae* と略記) が多い。そこで慢性呼吸器感染症を中心に、両菌に抗菌力が高い本剤を用いた場合の基礎的臨床的効果を検討したところ、慢性気道病巣中への薬剤移行に関する新しい宿主要因の観点などいくつかの興味ある知見を得たので報告する。

## I. 方 法

## 1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

1) *H. influenzae* に対する抗菌力測定法の検討

*H. influenzae* は X, V の両発育因子を要求するため、化学療法学会標準法による Heart Infusion Agar (以下 HIA) での感受性測定は不可能である。そこで私どもの本菌に対する常用培地である Fildes Agar 使用の影響を検討した。

感受性測定培地: HIA <BBL> および Fildes Agar (Brain Heart Infusion Agar <BBL> に、消化家兔血液を 5% に加えたもの)。

細菌: *E. coli* NIHJ, *P. aeruginosa* NCTC-10490, *H. influenzae* H-5163 株 (呼吸器感染症由来新鮮分離株)。

接種法: HIA では、化学療法学会標準法に従い、HI Broth で一夜培養後  $10^{-2}$  に希釈して 1 白金耳接種。Fildes Agar では Fildes Broth で一夜培養後原液、 $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$  希釈液をそれぞれ接種し、接種菌量の影響も検討した。

2) 呼吸器病原 *H. influenzae* に対する抗菌力

培地: Fildes Agar.

細菌: 喀痰定量培養法により  $\geq 10^7$ /ml 検出された *H. influenzae* 19 株について T-1220 を含む 15 薬剤の MIC を測定した。

3) 呼吸器病原 *P. aeruginosa* に対する抗菌力

喀痰から  $\geq 10^7$ /ml 検出した *P. aeruginosa* 34 株について、化学療法学会標準法により MIC を求め、CBPC, SBPC, GM と比較検討した。

## 4) その他の呼吸器病原グラム陰性桿菌に対する抗菌力

喀痰より  $\geq 10^7$ /ml 検出した *E. coli* 5 株, *Klebsiella pneumoniae* 8 株, *Klebsiella ozaenae* 1 株, *Serratia marcescens* 3 株に対する MIC を化学療法学会標準法により検討した。

## 2. 体液中濃度測定法の検討

薄層平板カップ法による生物学的定量における検定菌、培地、希釈液の影響について検討した。

検定菌: *Bacillus subtilis* ATCC 6633

*Sarcina lutea* ATCC 9341

培地: Trypticase Soy Agar <BBL> (pH 7.3)

SL-15 <栄研> (pH 6.0)

希釈液: 1/15 M PBS (pH 7.2) 希釈系

ヒト血漿希釈系

以上をおのおの組合わせて測定し、回帰曲線を求めてその安定性、測定の難易を検討した。

Table 1 Effect of medium and inoculum size on *in vitro* susceptibility testing to T-1220

| Organism   | Fildes Agar         |                     |                     |                     | Heart Infusion Agar |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|  | 10 <sup>8</sup> /ml | 10 <sup>7</sup> /ml | 10 <sup>6</sup> /ml | 10 <sup>5</sup> /ml | 10 <sup>6</sup> /ml |
| <i>Haemophilus influenzae</i> H-51-63                              | 0.1*                | 0.1                 | 0.1                 |                     |                     |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-10490<br>(from Toyama Chemical) | 0.1                 | 0.1                 | 0.05                |                     |                     |
| <i>E. coli</i> NIHJ<br>(from Toyama Chemical)                      |                     | 0.1                 | 0.05                | 0.05                |                     |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-10490<br>(kept in our Depart.)  |                     |                     | 3.13                |                     | 1.56                |
| <i>E. coli</i> NIHJ<br>(kept in our Depart.)                       |                     |                     | 3.13                |                     | 1.56                |

\* : MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )Table 2 MICs against respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae*

| No. of strain | T-1220 | ABPC | CBPC | SBPC | MFIPC | CEZ  | CEX  | CFT  | CP   | TC   | DOTC | EM   | CLDM | GM   | NA   |
|---------------|--------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1             | 0.05   | 0.2  | 0.2  | 0.39 | 12.5  | 12.5 | 12.5 | 3.13 | 0.39 | 0.78 | 0.78 | 6.25 | 25   | 12.5 | 0.78 |
| 2             | 0.05   | 0.2  | 0.39 | 0.39 | 25    | 25   | 50   | 12.5 | 0.78 | 0.78 | 0.78 | 1.56 | 6.25 | 1.56 | 1.56 |
| 3             | 0.05   | 0.2  | 0.39 | 0.39 | 25    | 25   | 50   | 6.25 | 0.78 | 1.56 | 0.78 | 3.13 | 6.25 | 1.56 | 1.56 |
| 4             | 0.05   | 0.2  | 0.39 | 0.39 | 12.5  | 25   | 25   | 6.25 | 0.39 | 0.78 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 1.56 | 1.56 |
| 5             | 0.05   | 0.2  | 0.39 | 0.39 | 25    | 25   | 12.5 | 3.13 | 0.39 | 0.78 | 0.78 | 3.13 | 6.25 | 3.13 | 1.56 |
| 6             | 0.05   | 0.2  | 0.39 | 0.39 | 25    | 25   | 50   | 6.25 | 0.78 | 1.56 | 0.78 | 6.25 | 25   | 1.56 | 3.13 |
| 7             | 0.05   | 0.2  | 0.39 | 0.39 | 25    | 25   | 12.5 | 6.25 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 3.13 | 12.5 | 3.13 | 3.13 |
| 8             | 0.05   | 0.39 | 0.39 | 0.78 | 25    | 25   | 50   | 6.25 | 0.78 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 6.25 | 1.56 | 1.56 |
| 9             | 0.05   | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 25    | 25   | 25   | 6.25 | 0.78 | 1.56 | 0.78 | 6.25 | 50   | 1.56 | 3.13 |
| 10            | 0.05   | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 25    | 25   | 25   | 6.25 | 0.78 | 1.56 | 0.78 | 6.25 | 50   | 3.13 | 3.13 |
| 11            | 0.05   | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 25    | 25   | 50   | 6.25 | 0.78 | 1.56 | 0.78 | 3.13 | 12.5 | 1.56 | 3.13 |
| 12            | 0.05   | 0.39 | 0.2  | 0.39 | 25    | 25   | 12.5 | 3.13 | 0.78 | 0.78 | 0.78 | 3.13 | 3.13 | 1.56 | 3.13 |
| 13            | 0.05   | 0.39 | 0.2  | 0.39 | 12.5  | 25   | 50   | 6.25 | 0.39 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 3.13 | 1.56 | 1.56 |
| 14            | 0.05   | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 25    | 50   | 12.5 | 6.25 | 0.78 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 1.56 | 1.56 |
| 15            | 0.1    | 0.2  | 0.39 | 0.39 | 25    | 25   | 50   | 6.25 | 0.78 | 0.78 | 0.78 | 1.56 | 6.25 | 1.56 | 1.56 |
| 16            | 0.1    | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 12.5  | 25   | 12.5 | 3.13 | 0.39 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 6.25 | 1.56 | 3.13 |
| 17            | 0.1    | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 25    | 25   | 12.5 | 3.13 | 0.39 | 1.56 | 0.39 | 6.25 | 12.5 | 1.56 | 3.13 |
| 18            | 0.1    | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 25    | 25   | 25   | 6.25 | 0.78 | 0.78 | 0.78 | 3.13 | 1.56 | 3.13 | 3.13 |
| 19            | 0.39   | 0.78 | 0.78 | 0.78 | 100   | 25   | 25   | 6.25 | 0.78 | 0.78 | 6.25 | 1.56 | 12.5 | 1.56 | 6.25 |

## 3. ラットにおける臓器内濃度

Wistar 系ラット雄, 体重約 100 g を 1 群 3 匹とし, T-1220 100 mg/kg を大腿部に筋注し, 経時的に脱血屠殺し, 血清, 肺, 肝, 腎を摘出して臓器内濃度を測定した。

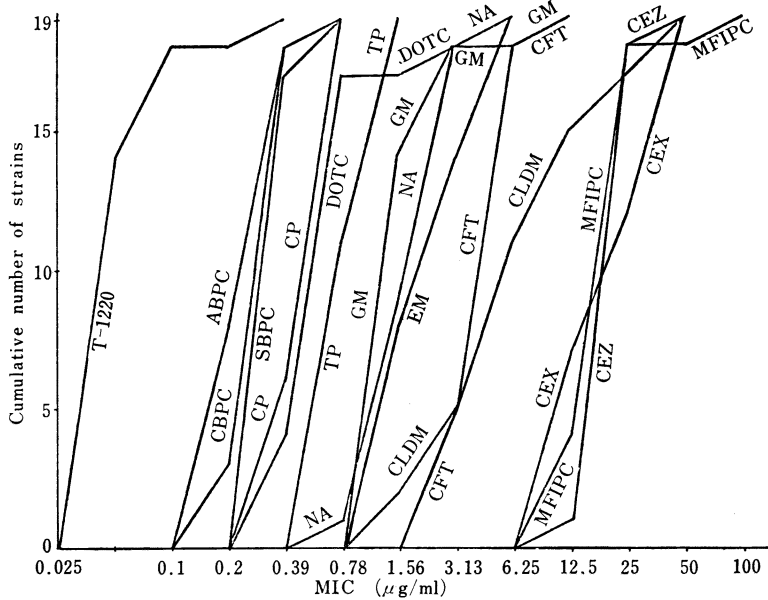
臓器処理法: 血液は 4℃にて凝固させ, 血清を分離して検体とした。肺, 肝, 腎は 2 倍量の 1/15 M PBS pH 7.2 を加え, Universal homogenizer <日本精工> にてホモジナイズした。検体はいずれも測定まで -20℃に

凍結保存したが, 測定までに 4 回凍結融解を行なっている。

測定法: *Sarcina lutea* ATCC 9341 を検定菌とし, Trypticase Soy Agar <BBL> を用いる薄層カップ法で測定し, 標準曲線は 1/15 M PBS pH 7.2 稀釈系で作製した。

## 4. 臨床例における血中濃度, 唾液中排泄, 喀痰中濃度の検討

慢性呼吸器感染症 4 例に本剤 3~10 g を点滴静注し,

Fig. 1 MICs against respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae* 19 strains

血中濃度推移, 喀痰および唾液中移行濃度を測定した。血清は原液  $10^{-1}$  を測定し, 喀痰および唾液は 20% N-acetyl cysteine 溶液 (pH 7.2 に調整) を 1/4 量加えて  $37^{\circ}\text{C}$  30 分静置後振盪攪拌してホモジナイズし, そのまま検体とした。

測定は 3 と同様 *Sarcina lutea* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法で行ない, 標準曲線は 1/15 M PBS pH 7.2 で作製した。

## 5. 臨床症例における検討

呼吸器感染症 11 例, 尿路感染症 5 例, 細菌性心内膜炎 1 例に本剤を投与し, 有効性とそのメカニズム, 副作用などにつき検討を試みた。

### II. 成績

#### 1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

##### 1) *H. influenzae* に対する抗菌力測定法の検討

Fildes Agar により T-1220 の抗菌力が阻害されるか否かを調べるため, *P. aeruginosa* NCTC-10490 と *E. coli* NIHJ を本法および化学療法学会標準法で測定したが, 両菌ともに Fildes Agar で MIC  $3.13 \mu\text{g/ml}$ , Heart Infusion Agar で  $1.56 \mu\text{g/ml}$  で 1 段階の差であり, この培地は MIC 測定に使用可能であることが確認された。

Fildes Agar による感受性測定において, *H. influenzae* の MIC は  $10^8/\text{ml}$ ,  $10^7/\text{ml}$ ,  $10^6/\text{ml}$  の 3 者接種法のいずれも  $0.1 \mu\text{g/ml}$  で接種菌量の差のないことが示された (Table 1)。

##### 2) 呼吸器病原 *H. influenzae* に対する抗菌力

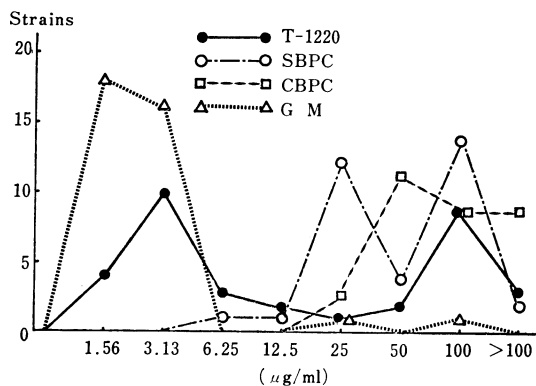
Table 2 および Fig 1 に MIC 成績を示す。T-1220 は 15 薬剤中最も高い抗菌力を示し, 19 株中 14 株で  $0.05 \mu\text{g/ml}$ , 4 株  $0.1 \mu\text{g/ml}$ , 1 株  $0.39 \mu\text{g/ml}$  であり, これまで本菌に対し最も抗菌力の強かった ABPC でも  $0.2 \mu\text{g/ml}$  8 株,  $0.39 \mu\text{g/ml}$  10 株,  $0.78 \mu\text{g/ml}$  1 株であり, T-1220 は ABPC に比し *H. influenzae* の場合抗菌力は 4~8 倍すぐれている。Table 2 で各菌株ごとに薬剤の MIC を比較すると, T-1220 で  $0.05 \mu\text{g/ml}$  と低値の菌株は ABPC, CBPC, SBPC においても低値のものが多く, T-1220 で  $0.39 \mu\text{g/ml}$  の株は ABPC, CBPC, SBPC で各  $0.78 \mu\text{g/ml}$  と高く, このレベルでも T-1220 の MIC は他の PC 剤の MIC との相関が推定された。

##### 3) 呼吸器病原 *P. aeruginosa* に対する抗菌力

T-1220, CBPC, SBPC, GM に対する 34 株の MIC 分布を Table 3 および Fig. 2 に示す。T-1220 は 2 峰性の分布を示し, ピークは  $3.13 \mu\text{g/ml}$  10 株,  $100 \mu\text{g/ml}$  9 株で, その両者をピークとするほぼ同じ大きさの 2 峰を形成している。CBPC, SBPC ではほとんどの株が 25~ $100 \mu\text{g/ml}$  に分布する。CBPC, SBPC で  $12.5\sim 50 \mu\text{g/ml}$  の菌は T-1220 ではほとんどが  $1.56\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  の感受性菌であり, T-1220 の緑膿菌に対する抗菌力は CBPC, SBPC のそれに比しほとんど 10 倍以上すぐれている。しかるに CBPC, SBPC で  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の株は T-1220 でも 25~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  と耐性化しており, 中に  $1.56\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  の感受性を保持しているものを認めた。GM は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  18 株,  $3.13 \mu\text{g/ml}$  14 株と 94%

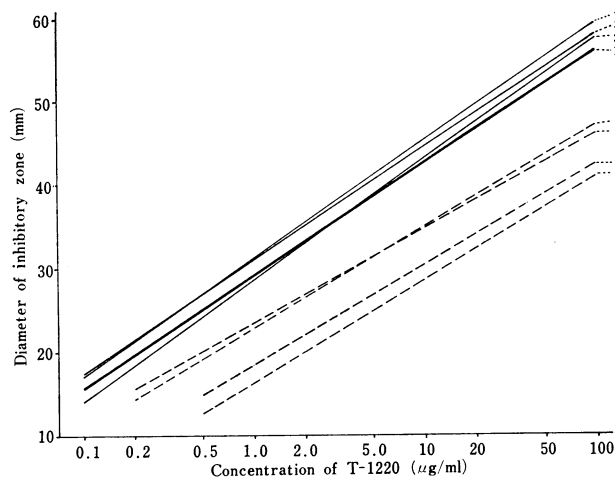
Table 3 MICs against respiratory pathogenic *Pseudomonas aeruginosa* 34 strains

| No. | CBPC | SBPC | T-1220 | GM   |
|-----|------|------|--------|------|
| 1   | 25   | 12.5 | 1.56   | 1.56 |
| 2   | 25   | 25   | 3.13   | 1.56 |
| 3   | 25   | 6.25 | 1.56   | 1.56 |
| 4   | 50   | 50   | 1.56   | 1.56 |
| 5   | 50   | 50   | 3.13   | 1.56 |
| 6   | 50   | 25   | 3.13   | 1.56 |
| 7   | 50   | 25   | 3.13   | 1.56 |
| 8   | 50   | 25   | 3.13   | 3.13 |
| 9   | 50   | >100 | 100    | 1.56 |
| 10  | 50   | 25   | 6.25   | 3.13 |
| 11  | 100  | 25   | 1.56   | 1.56 |
| 12  | 50   | 100  | 3.13   | 1.56 |
| 13  | 50   | 25   | 3.13   | 1.56 |
| 14  | 50   | 25   | 3.13   | 1.56 |
| 15  | 50   | 25   | 6.25   | 1.56 |
| 16  | 100  | 100  | 12.5   | 25   |
| 17  | 50   | 50   | 3.13   | 3.13 |
| 18  | 100  | 25   | 6.25   | 3.13 |
| 19  | 100  | 25   | 3.13   | 3.13 |
| 20  | 100  | 100  | 12.5   | 1.56 |
| 21  | 100  | 100  | 100    | 1.56 |
| 22  | >100 | >100 | 25     | 100  |
| 23  | 50   | 50   | 50     | 3.13 |
| 24  | 100  | 25   | 50     | 1.56 |
| 25  | >100 | 100  | 100    | 1.56 |
| 26  | 100  | 100  | 100    | 3.13 |
| 27  | >100 | 100  | 100    | 3.13 |
| 28  | 100  | 100  | 100    | 3.13 |
| 29  | >100 | 100  | 100    | 1.56 |
| 30  | >100 | 100  | 100    | 3.13 |
| 31  | >100 | 100  | >100   | 3.13 |
| 32  | >100 | 100  | 100    | 3.13 |
| 33  | >100 | 100  | >100   | 3.13 |
| 34  | >100 | 100  | >100   | 3.13 |

Fig. 2 MICs against *Ps. aeruginosa* (34 strains)Table 4 MICs against gram negative rods isolated from sputum  $\geq 10^7$ /ml

|                               | CBPC | SBPC | T-1220 | GM   |
|-------------------------------|------|------|--------|------|
| <i>E. coli</i>                |      |      |        |      |
| 1                             | >100 | >100 | 50     | 1.56 |
| 2                             | >100 | >100 | 50     | 1.56 |
| 3                             | >100 | >100 | 50     | 1.56 |
| 4                             | >100 | >100 | >100   | 1.56 |
| 5                             | >100 | >100 | >100   | 3.13 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  |      |      |        |      |
| 1                             | 50   | 50   | 3.13   | 1.56 |
| 2                             | 50   | 100  | 3.13   | 1.56 |
| 3                             | >100 | 100  | 6.25   | 1.56 |
| 4                             | >100 | >100 | 3.13   | 1.56 |
| 5                             | >100 | >100 | 3.13   | 3.13 |
| 6                             | 50   | 100  | 6.25   | 1.56 |
| 7                             | >100 | >100 | 100    | 1.56 |
| 8                             | >100 | >100 | >100   | 12.5 |
| <i>Klebsiella ozaenae</i>     |      |      |        |      |
| 1                             | 100  | 100  | 0.78   | 0.2  |
| <i>Serratia marcescens</i>    |      |      |        |      |
| 1                             | 6.25 | 12.5 | 1.56   | 1.56 |
| 2                             | 6.25 | 25   | 3.13   | 1.56 |
| 3                             | >100 | >100 | 6.25   | 1.56 |
| <i>E. coli</i>                |      |      |        |      |
| NIHJ                          | 6.25 | 12.5 | 1.56   | 0.78 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |      |      |        |      |
| NCTC-10490                    | 0.78 | 1.56 | 1.56   | 3.13 |

Fig. 3 Standard curve of T-1220



| No. of standard curve | Organism           | Medium | Solvent of T-1220 | Regression curve       | Correlation coefficient | Range                                      |
|-----------------------|--------------------|--------|-------------------|------------------------|-------------------------|--|
| 1                     | <i>S. lutea</i>    | TSA    | PBS               | $Y=13.43 \log X+29.0$  | 0.992                   | 0.1 $\mu\text{g/ml}$ —100 $\mu\text{g/ml}$ |
| 2                     | <i>S. lutea</i>    | TSA    | Plasma            | $Y=14.44 \log X+28.5$  | 0.990                   | 0.1 $\mu\text{g/ml}$ —100 $\mu\text{g/ml}$ |
| 3                     | <i>S. lutea</i>    | SL-15  | PBS               | $Y=13.50 \log X+30.9$  | 0.991                   | 0.1 $\mu\text{g/ml}$ —100 $\mu\text{g/ml}$ |
| 4                     | <i>S. lutea</i>    | SL-15  | Plasma            | $Y=13.99 \log X+31.1$  | 0.977                   | 0.1 $\mu\text{g/ml}$ —100 $\mu\text{g/ml}$ |
| 5                     | <i>B. subtilis</i> | TSA    | PBS               | $Y=11.18 \log X+23.4$  | 0.993                   | 0.2 $\mu\text{g/ml}$ —100 $\mu\text{g/ml}$ |
| 6                     | <i>B. subtilis</i> | TSA    | Plasma            | $Y=12.02 \log X+22.7$  | 0.994                   | 0.2 $\mu\text{g/ml}$ —100 $\mu\text{g/ml}$ |
| 7                     | <i>B. subtilis</i> | SL-15  | PBS               | $Y=12.21 \log X+16.30$ | 0.993                   | 0.5 $\mu\text{g/ml}$ —100 $\mu\text{g/ml}$ |
| 8                     | <i>B. subtilis</i> | SL-15  | Plasma            | $Y=11.91 \log X+18.35$ | 0.981                   | 0.5 $\mu\text{g/ml}$ —100 $\mu\text{g/ml}$ |

note *S. lutea* : *Sarcina lutea* ATCC 9341, *B. subtilis* : *Bacillus subtilis* ATCC 6633

TSA : Trypticase Soy Agar (BBL) pH 7.3, SL-15 : medium for *Sarcina lutea* SL-15 (Eiken) pH 6.0

PBS : 1/15 M phosphate buffered saline pH 7.2, Plasma : pooled human plasma

が分布し、25  $\mu\text{g/ml}$ , 100  $\mu\text{g/ml}$  がおのおの1株であった。

この結果は T-1220 の緑膿菌に対する抗菌力の画期的にすぐれていることを示すとともに、本剤が広く用いられていない現在、すでに耐性菌が認められること、それは CBPC, SBPC の耐性化に伴うものであることを示している。

#### 4) その他の略痰より $\geq 10^7/\text{ml}$ 分離せるグラム陰性桿菌に対する抗菌力

Table 4 に MIC 成績を示す。*E. coli* 5株は CBPC, SBPC には  $>100 \mu\text{g/ml}$  の耐性菌であり、T-1220 に対しても 50  $\mu\text{g/ml}$  3株,  $>100 \mu\text{g/ml}$  2株と耐性化を示した。GM には 1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  と耐性菌を認めていない。

*Klebsiella pneumoniae* 8株では CBPC, SBPC で全株 50  $\mu\text{g/ml}$  以上であるが、T-1220 には6株が 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$ , 2株が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。この成績は、

菌数が少数なので即断し難いが、T-1220 が本来 *Klebsiella pneumoniae* にすぐれた抗菌力を有し、この点で従来の PC 系薬剤と著しく異なる。ただし本菌の場合も CBPC, SBPC の使用によると考えられる自然耐性菌の出現がみられた。GM に対しては従来の成績と同様に、ほとんどの株で感受性があり、1株のみに耐性化がみられた。

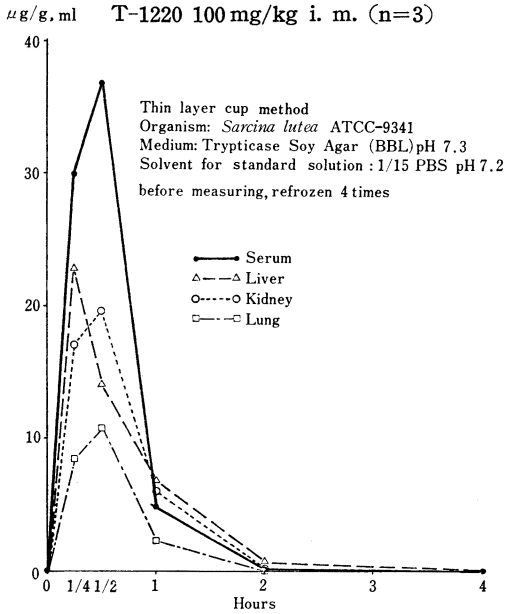
*Klebsiella ozaenae* 1株では 3 PC 剤中 T-1220 にのみ感受性があった。

*Serratia marcescens* 3株は T-1220 に対し 1.56, 3.13, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  各1株で、CBPC, SBPC に比し 4~16倍高い抗菌力を示し、GM にやや近い成績であった。

#### 2. 体液中濃度測定法の検討

検定菌、培地、希釈液のそれぞれの組み合わせによる検量線を Fig. 3 に示す。阻止円径は *Sarcina lutea* の方が大きく、検出感度も *Bacillus subtilis* よりすぐれている。阻止円境界は *Bacillus subtilis* の方がやや鮮明であった。検量線の傾きは、*Bacillus subtilis* の 11.18~12.21 に対し、

Fig. 4 Tissue levels of T-1220 in rats



*Sarcina lutea* は 13.43~14.44 と大きく、濃度差により鋭敏である。*Sarcina lutea* においては、培地の違い、希釈液の違いによる検量線の違いはほとんどないが、相関係数は PBS 希釈系の方がヒト血漿希釈系よりも 1 に近く、測定値のバラツキが少ない。以上の結果より、以後の T-1220 濃度測定は、検定菌 *Sarcina lutea* ATCC 9341、

培地 Trypticase Soy Agar <BBL> を用いる薄層カップ法にて行ない、検量線は T-1220 原末の 1/15 M PBS pH 7.2 希釈系列で作製することとした。

3. ラットにおける臓器内濃度

Fig. 4 に 100 mg/kg 筋注時の臓器内濃度推移を示す。ピーク値は血清、肝、腎、肺の順でおのおの 36.8 μg/ml, 22.8 μg/g, 19.6 μg/g, 10.6 μg/g であり、血清、腎、肺では 30 分に、肝では 15 分にピークが認められた。いずれの臓器からも消失は速やかであり、2 時間後にはいずれも 1 μg/g 以下であり、4 時間後には全く検出されなかった。この成績は、実験方法の項に示したように、被検材料は 4 回の凍結融解後のものであることから、その評価は臓器内濃度の傾向を知ることと止めるべきものと判断している。

4. 臨床例における薬剤移行性の検討

4 例の慢性呼吸器感染症（慢性気管支・細気管支炎 2 例、気管支拡張症 2 例）と細菌性心内膜炎 1 例を対象に、血液移行 4 例、喀痰移行 2 例、唾液 1 例、Probenecid に対する反応の 1 例を検討した。その中 2 例の成績を Fig. 5, 6 に示し、慢性気管支・細気管支炎の中の 1 例および細菌性心内膜炎については臨床成績の項に示した。

1) 図示しなかった 1 例は、後記の症例に含まれない 72 歳、38 kg の女子で、本剤 5 g を 5% ブドウ糖 250 ml に溶解し 1 時間で点滴したもので、点滴 30 分値 196 μg/ml、点滴終了時は 428 μg/ml で半減期は 36 分であ

Fig. 5 Serum & sputum levels of T-1220  
T. I. ♂ 31 y. 48 kg Bronchiectasis, Bronchial asthma

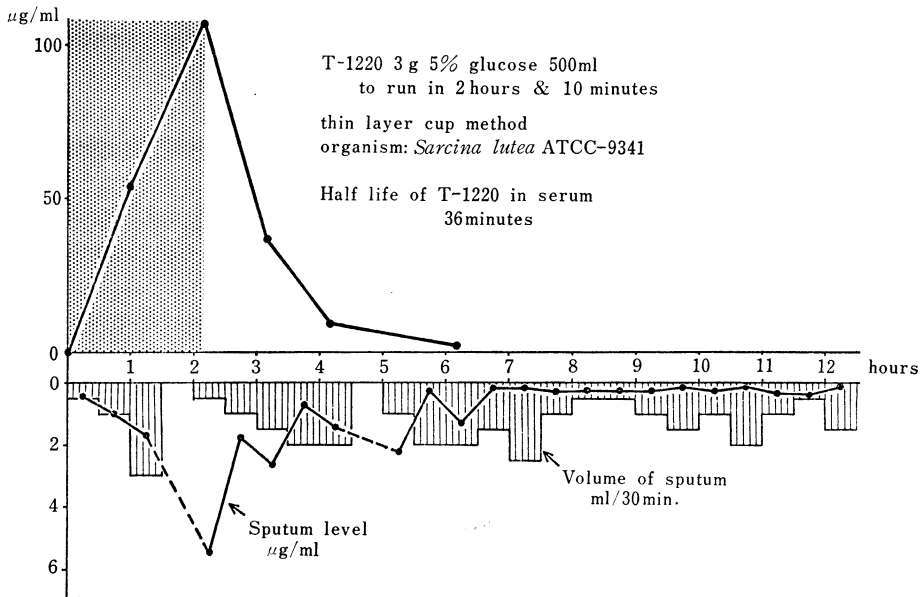
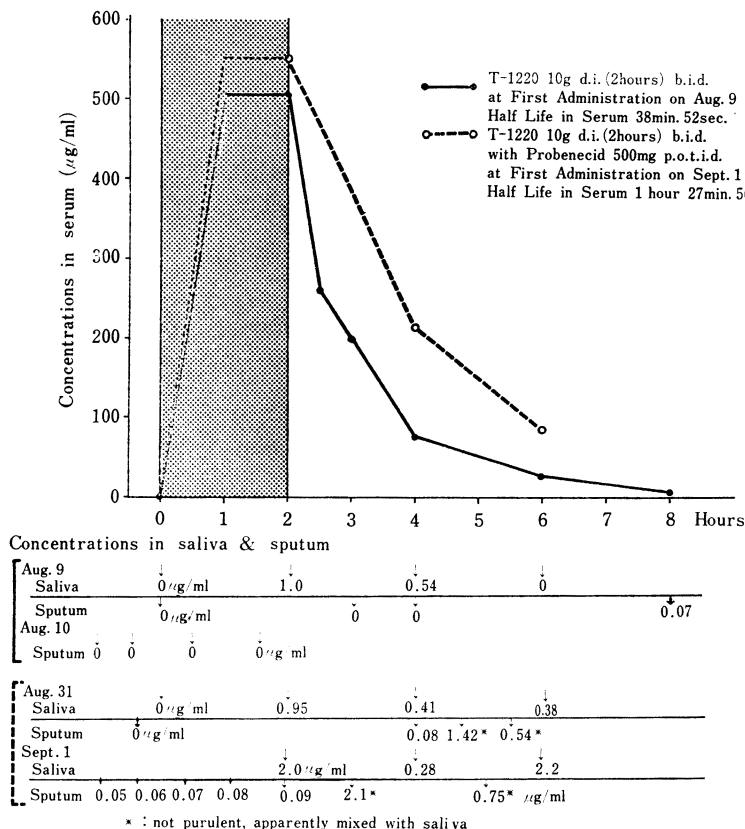


Fig. 6 Concentration of T-1220 in serum, saliva & sputum  
K. I. ♀ 59 y. 46 kg Bronchiectasis



った。

2) 後記臨床例 No. 7 の症例であり, Fig. 5 に図示の条件にて本剤 3g を点滴した場合の血中濃度と, 喀痰中濃度および喀痰量を示したピーク値は点滴終了時にあり 108 µg/ml で, 半減期は 36 分であった。喀痰中濃度ピークは点滴終了時にあり 5.5 µg/ml で血中濃度ピークとの比は 5.1% で比較的高値を示した。喀痰中濃度は点滴中に増加し, 点滴終了後約 5 時間持続した。

3) 後記症例 No. 9 の症例である。本例においては血中濃度推移とそれに対応する喀痰中濃度, 唾液濃度の推移の関係と, 血中濃度の Probenecid による反応性とそれに対応する喀痰中・唾液濃度の推移を検討することを目的とした。その成績を Fig. 6 に記す。

すなわち本剤 10g を 5% ブドウ糖 500 ml に溶解し, 2 時間かけて点滴した時の血中濃度は, 点滴中ピークはすでに 1 時間にあり, 点滴終了時まで持続し, その値は 506 µg/ml であり, 点滴終了後の半減期は約 39 分であった。これに対し Probenecid 1,500 mg 併用投与における同量, 同法の本剤投与による血中濃度推移は, 図示

のように血中濃度のピークも高く, 半減期も 1 時間 28 分と延長した。ピーク値は 549 µg/ml, 投与後 2 時間値も 200 µg/ml 以上を示した。Probenecid 非併用時の唾液中濃度は点滴終了時に高く, 併用時も同様であったが点滴終了後 4 時間後に 2.2 µg/ml と高値を示した。併用時の唾液中濃度ピークは非併用時の 2 倍であった。喀痰中濃度は非併用時の点滴日にはほとんど認められず, 併用時の点滴日には, 点滴後に高値を得たが, 唾液の混入が推定された。

以上の成績は次のように考えられる。

i) 血中濃度ピークは点滴終了時に得られるが, 大量の場合それ以前にも認められ, 終了時まで平行する。血中濃度の半減期は 36~38 分とよく一致し, 排泄の速やかなことを示唆している。Probenecid 併用時に血中濃度上昇, 半減期延長で反応が明確に得られた。

ii) 2 例において良好な喀痰移行(1 例は後述), 1 例において著明な低率移行の相反する成績が得られた。前者の 1 例は気管支拡張症に喘息の合併した例で同一例で他の PC 系薬物移行率も高く, 一般の喘息例における高

Table 5 Therapeutic

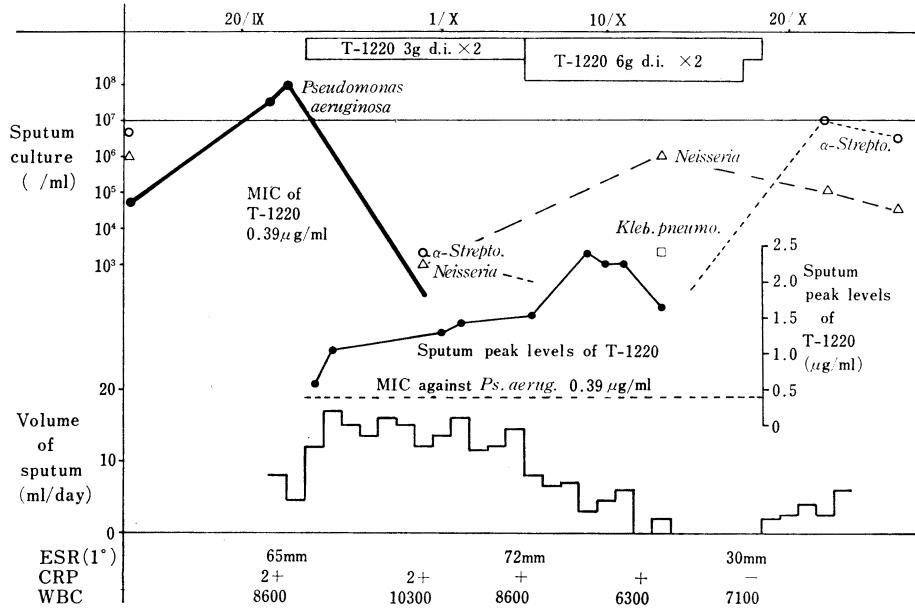
| Case No.                     | Name  | Sex Age | B. W. | Diagnosis                     | Underlying diseases                                     | Isolated organisms                           |   |
|------------------------------|-------|---------|-------|-------------------------------|---|--|---|
|                              |       |         |       |                               |   | Before                                       | After                                       |
| I) Respiratory infections    |       |         |       |                               |   |  |   |
| 1                            | J. O. | M 17    | 51    | Mycoplasma pneumonia*         |   | <i>H. influ.</i><br>10 <sup>6</sup> /ml      | No sputum                                   |
| 2                            | R. I. | F 69    | 36    | Bacterial pneumonia           | Paralysis of vocal cords,<br>Thyroidectomy              | Normal flora                                 | No sputum                                   |
| 3                            | S. N. | F 79    | 34    | Bronchopneumonia              | Arteriosclerotic heart disease                          | Normal flora                                 | No sputum                                   |
| 4                            | S. H. | M 80    | 38    | Chronic bronchitis            | Bronchial asthma  | <i>Str. pneumo.</i><br>10 <sup>8</sup> /ml   | Normal flora                                |
| 5                            | T. S. | M 84    | 49    | Chronic bronchitis            |   | <i>H. influ.</i><br>10 <sup>8</sup> /ml*     | Normal flora                                |
| 6                            | T. K. | M 44    | 50    | Chronic bronchitis            | Silicotuberculosis                                      | <i>P. aerug.</i>                             | <i>P. aerug.</i>                            |
| 7                            | T. I. | M 31    | 48    | Bronchiectasis                | Bronchial asthma  | Mixed infection                              | Normal flora                                |
| 8                            | K. I. | M 47    | 96    | Bronchiectasis                |   | <i>P. aerug.</i><br>10 <sup>7</sup> /ml*     | <i>P. aerug.</i><br>10 <sup>7</sup> /ml**   |
| 9                            | K. I. | F 59    | 45    | Bronchiectasis                |   | <i>P. aerug.</i><br>10 <sup>8</sup> /ml*     | <i>P. aerug.</i><br>10 <sup>8</sup> /ml**   |
|                              |       |         |       |                               |   | <i>P. aerug.</i><br>10 <sup>8</sup> /ml**    | <i>P. aerug.</i><br>10 <sup>7</sup> /ml***  |
|                              |       |         |       |                               |   | <i>P. aerug.</i><br>10 <sup>7</sup> /ml*     | <i>P. aerug.</i><br>10 <sup>7</sup> /ml**   |
| 10                           | H. T. | M 63    | 58    | Chronic broncho-bronchiolitis |   | <i>P. aerug.</i><br>10 <sup>7</sup> /ml*     | Normal flora                                |
| 11                           | M. K. | F 73    | 37    | Chronic broncho-bronchiolitis | Chyluria (Filariasis)                                   | <i>P. aerug.</i><br>10 <sup>8</sup> /ml*     | <i>P. aerug.</i><br>10 <sup>8</sup> /ml**   |
| II) Urinary tract infections |       |         |       |                               |   |  |   |
| 12                           | S. F. | F 82    |       | U. T. I.                      | Right hemiplegia, D. M.,<br>Indwel. catheter            | <i>Kleb. pneumo.</i><br>10 <sup>6</sup> /ml  | <i>Kleb. pneumo.</i><br>10 <sup>5</sup> /ml |
| 13                           | T. M. | M 37    |       | U. T. I.                      | Spinal cord injury, Indwel.<br>catheter, Chr. hepatitis | <i>Prot. vulgaris</i><br>10 <sup>7</sup> /ml | <i>Kleb. pneumo.</i><br>10 <sup>7</sup> /ml |
| 14                           | U. W. | F 71    | 56    | U. T. I.                      | Hypertension,<br>Arteriosclerosis                       | <i>E. coli</i><br>10 <sup>7</sup> /ml        | (-)   |
| 15                           | I. M. | M 74    |       | U. T. I.                      | Right hemiplegia,<br>Silicosis                          | <i>P. aerug.</i><br>10 <sup>5</sup> /ml      | <i>P. aerug.</i><br>10 <sup>5</sup> /ml     |
| 16                           | N. S. | F 64    |       | U. T. I.                      | Left hemiplegia, Diabetes<br>mellitus                   | <i>E. coli</i><br>10 <sup>5</sup> /ml        | <i>E. coli</i><br>10 <sup>3</sup> /ml       |
| 17                           | S. M. | M 29    | 67    | U. T. I.<br>(Pyelonephritis)  | Epilepsy, Hepatitis                                     | <i>E. coli</i><br>10 <sup>5</sup> /ml        | (-)   |
| III) Other                   |       |         |       |                               |   |  |   |
| 18                           | R. M. | M 22    | 38    | S. B. E.                      | Supravalvular aortic<br>stenosis syndrome               | <i>Str. viridans</i><br>600/ml               | (-)   |



results of T-1220

| Method of admin. | Dose of T-1220  |                |                 |                | Clinical effect | Side effect | Note  |
|------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-------------|---|
|                  | Single dose (g) | Times in a day | days            | Total dose (g) |                 |             |   |
| d. i.            | 2               | 2              | 12              | 48             | Good            | (-)         | *Cold agglutinin ↑, CF titer ↑, mixed infection                                     |
| d. i.            | 2               | 2              | 8               | 32             | Good            | (-)         |   |
| d. i.            | 2               | 2              | 7               | 28             | Good            | (-)         |   |
| d. i.            | 2               | 1              | 14              | 28             | Excellent       | (-)         |   |
| i. v.            | 1               | 2              | 7               | 14             | Good            | (-)         | *MIC ≤ 0.025 μg/ml  |
| d. i.            | 2               | 2              | 16              | 64             | Fair            | (-)         |   |
| d. i.            | 3               | 1              | 7               | 21             | Fair*           | (-)         | *Status asthenicus  |
| d. i.            | 12              | 1              | 5               | 60             | Poor            | (-)         | *MIC 100 μg/ml, **100 μg/ml   |
| d. i.            | 10              | 2              | 5.5             | 110            | Poor            | (-)         | *MIC 0.39 μg/ml, **0.39 μg/ml   |
| d. i.            | 10              | 2              | 21              | 420            | Poor            | ?*          | With Probenecid 0.5 g p. o. t. i. d., *Leukopenia, **MIC ≤ 0.2 μg/ml, ***0.39 μg/ml |
| Inhalation       | 1               | 3              | 5.7             | 17             | Poor            | (-)         | *MIC 0.39 μg/ml, **0.78 μg/ml   |
| d. i. {          | 3<br>6          | 2<br>2         | 12<br>12.5      | 222            | Good            | ( - )       | *MIC 0.39 μg/ml   |
| d. i.            | 10              | 2              | 8               |                |                 |             |   |
| i. m.            | 1               | 2              | 10              | 20             | Poor            | ( - )       |   |
| d. i.            | 2               | 1              | 8               | 16             | Poor            | ( - )       |   |
| i. m.            | 1               | 1              | 10              | 10             | Excellent       | Eruption*   | *Appeared on 8th day, disappeared after 3 days using flucoat cream.                 |
| d. i.            | 2               | 1              | 10              | 20             | Poor            | ( - )       |   |
| i. m.            | 1               | 1              | 8               | 8              | Good            | ( - )       |   |
| d. i.            | 2               | 1              | 5               | 10             | Good            | ( - )       |   |
| i. m.            | 1               | 1              | 5               | 5              |                 |             |   |
| d. i. {          | 5<br>2<br>5     | 2<br>2<br>2    | 2.5<br>3.5<br>6 | 99             | Good            | ( - )       | Continuing to administration, Cerebral vascular accident on 6th day                 |

Fig. 7 H. T. ♂ 63 y. 58.0 kg Chronic broncho-bronchiolitis



率移行と一致する。前者の他の1例は血中濃度は測定していないが、他のPC系薬剤でも通常の推移をとり、これまでに発表してきた濃度にはば一致した。後者の異常低率移行は後記症例の項に示すように、病巣部の血流不全によるものと判明したが、かかる指摘は重要な示唆を与えるものとなる。

##### 5. 臨床検討成績

呼吸器感染症 11 例（急性肺炎 3、慢性気管支炎 3、気管支拡張症 3、慢性気管支・細気管支炎 2）と基礎疾患を有する尿路感染症 6 例、細菌性心内膜炎 1 例の計 18 症例がその対象であり、全症例を Table 5 に示した。

投与量は、呼吸器感染症では、1g 5 分間での静注 1 日 2 回が 1 例、残り 10 例は、30 分より 3 時間までの点滴静注投与で 2g 1 日 1 回から 10g 1 日 2 回までで総投与量は 14g から 530g にわたる。投与量は起炎菌、細菌数の変化、宿主要因で決定し、投与方法も同様である。1 例には本剤 1g を 1 日 3 回吸入する方法を試みた。

尿路感染症 6 例中 5 例は筋注か点滴静注で投与し 1 日 1 回 4 例、1 日 2 回 1 例いずれも 1 日投与量は 2g であり、他の 1 例は 1 日 1 回 2g 点滴を 5 日間試み、6 日目より 1 日 1 回 1g 筋注を行なった。投与日数は 8~10 日間で総投与量は 8~20g であった。

細菌性心内膜炎 1 例には 5g 点滴 1 日 2 回を試み、3 日目より 2g 点滴 1 日 2 回に変更し、さらに 5 日目より再び 5g 点滴 1 日 2 回に変更した。変更基準は細菌数および SBT (Serum bactericidal test) の結果によった。

有効性表現は、著効、有効、やや有効、無効の四段階にて行ない、有効性基準は、すでに提示した基準<sup>2)</sup>に加え、起炎菌の消失および減少を大きな基準にしている。

臨床効果は、呼吸器感染症 11 例中著効 1 例、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 3 例で有効率は 6/11 (55%) であった。起炎菌の確定された症例で見ると、肺炎球菌 1 例著効、インフルエンザ菌 2 例有効、緑膿菌 5 例中有効 1、やや有効 1、無効 3 であった。尿路感染症 6 例では著効 1、有効 2、無効 3 で無効 3 例中 2 例は留置カテーテル施行のもの、他の 1 例は半身不随の症例であった。起炎菌別では大腸菌 3 例は著効もしくは有効、肺炎桿菌 1 例無効、緑膿菌 1 例無効、変形菌から肺炎桿菌に菌交代 1 例無効の成績であった。

細菌性心内膜炎 1 例では有効の成績が得られた。以下に主要症例における本剤の効果について述べる。

##### 1) 慢性緑膿菌性呼吸器感染症 2 症例の検討 症例 1 (有効例) case No. 10 (Fig. 7)

H. T. 男性 63 歳 58 kg 無職。慢性気管支・細気管支炎。

約 2 年前より咳、黄色痰、運動時呼吸困難が出現し、近医を受診し加療していたが、症状は持続しむしろ悪化した。当科に 7 月 15 日緑膿菌性呼吸器感染症の診断の許に入院し、抗生物質点滴をうけ、起炎菌消失し、症状も軽快して 8 月 20 日退院した。入院中選択的気管支肺胞造影法などの検査にて上記の診断をうけた。その後再び 9 月 20 日より呼吸困難が増強し、喀痰の咯出が困難と

Fig. 8 K. I. ♀ 59 y. 45 kg Bronchiectasis

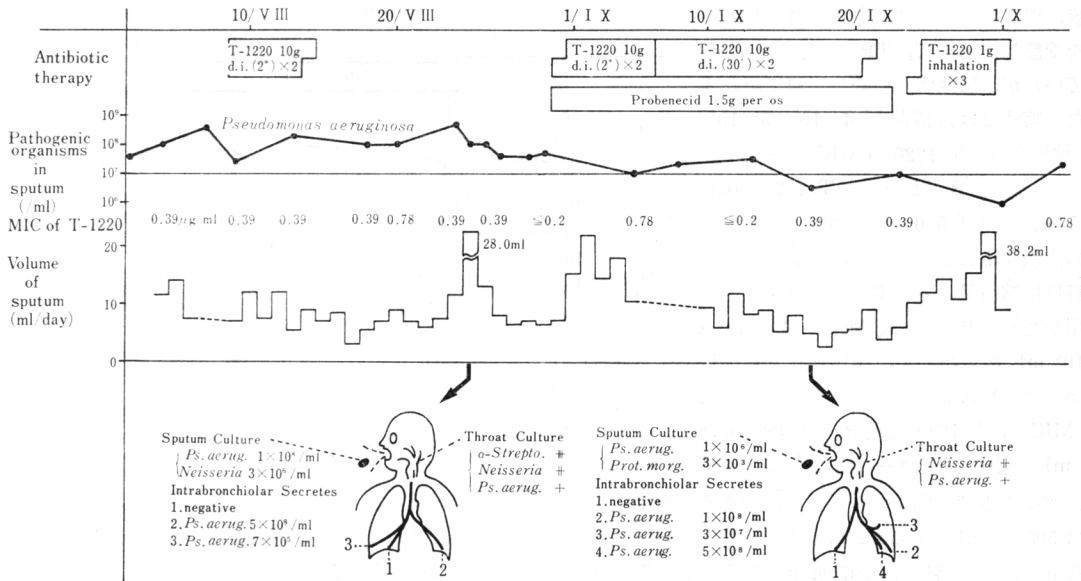
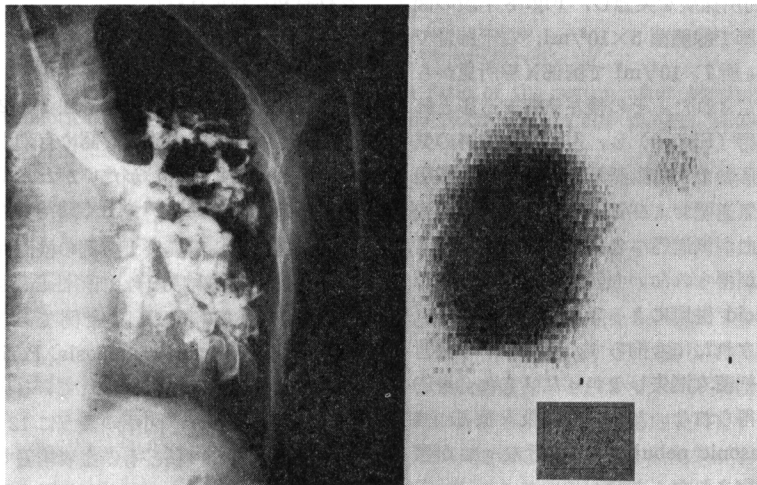


Fig. 9



なり9月22日再入院した。9月14日喀痰中の緑膿菌数は  $5 \times 10^4$ /ml であったが、9月22日には  $10^7 \sim 10^8$ /ml に増加し、これと一致した喀痰量の増加が認められた。血液ガスは入院時 PaO<sub>2</sub> 57.4 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 40.7 mmHg, AaDO<sub>2</sub> 44.3 mmHg と悪化していた。9月24日より T-1220 3g を5% ブドウ糖 500ml に溶解し2時間での点滴を1日2回行なった。第1回の点滴後より次第に喀痰の喀出が容易となり、喀痰中緑膿菌は9月30日の培養ではすでに消失し、血液ガスは9月29日 PaO<sub>2</sub> 62.5 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 49.6 mmHg, AaDO<sub>2</sub> 28.8 mmHg と改善した。しかし喀痰は完全膿性で痰量も1日10~15ml

と変わらないため、10月6日より本剤6gを2時間点滴1日2回に増量したところ、喀痰量は図示のように消失した。本剤の起炎菌のMICは0.39~0.78 μg/ml であり、喀出痰中濃度ピーク値は3g点滴時に0.57~1.43 μg/ml, 6g点滴時に1.53~2.4 μg/ml であり、多くの場合MICを越え、dose responseを認めた。この喀痰中濃度が緑膿菌を消失せしめたものであろう。

症例2 (無効例) case No. 9 (Fig. 8)

K. I. 女性 59歳 45kg. 気管支拡張症。

約10年前、咳、痰に気づき、肺結核として2年間治療 (SM, INH, Sulfonamide など) を受けた。その後痰

はほとんど出ていなかったが、約1年前から咳、痰が増加し、時に血痰も認めた。近医を受診し、ABPC、TPなどの投与をうけていたが、膿性痰が持続し当科に紹介された。喀痰には緑膿菌が $4 \times 10^7 \sim 5 \times 10^8$ /ml 検出され、T-1220のMICは $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。8月9日よりT-1220、10gを5%ブドウ糖500mlに溶解し、2時間での点滴を1日2回行ない、第2日目と第4日目に喀痰量が軽度増加し、ドレナージ効果が認められたが、緑膿菌は $4 \times 10^7 \sim 2 \times 10^8/\text{ml}$ で変わらず、臨床症状も変化しなかった。Fig. 8にその経過を示すが、菌のMICはT-1220使用後も $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ で耐性化しなかった。本例の血中濃度

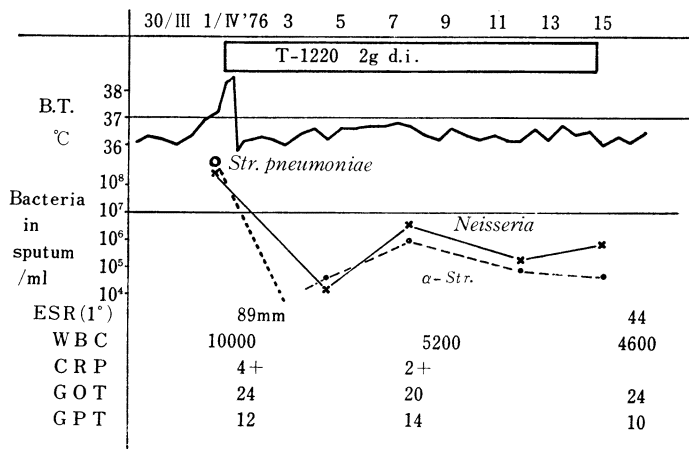
度、喀痰中濃度を測定すると、前述のように血中ピーク値は $506 \mu\text{g}/\text{ml}$ であるが、喀出痰では第1日目の点滴終了後6時間目の喀痰で $0.07 \mu\text{g}/\text{ml}$ 検出された以外は第2日目までの喀痰で検出不能であった。

8月25日気管支局所採痰を実施し、Fig. 8下段の図に示すように、左下肺で緑膿菌 $5 \times 10^8/\text{ml}$ 、右下肺野では1ヶ所菌陰性、1ヶ所 $7 \times 10^4/\text{ml}$ で胸部X線所見からも主病巣は左側と推定された。その後左気管支造影と肺シンチングラムを施行(Fig. 9)し、左中・下肺野の気管支の著明な拡張変形および肺動脈系血流の欠如が証明された。このように気道壁および気道内に存在する病巣に加え、肺血流の乏血が気道内への薬剤移行を著しく阻害し、化学療法効果が得られないものと推定された。既述のようにProbenecid併用によって血中濃度は高く、かつ保持時間を延長されたにも拘らず、喀痰中への移行は極めて低く、起炎細菌も消失しなかった。また全身の投与によって効果が得られないため本剤の吸入療法( $1 \text{g} \times 3$ 回/日、Ultrasonic nebulizer)も行なったが図示のように無効と判定された。

以上2例の緑膿菌呼吸器感染症中有効例、無効例の各1例を詳述したが、本剤に感受性を保持し、血流の保全がある場合は、その感受性に応じて難治性慢性呼吸器感染症でもその効果が期待されるが、後者のように高度の気管支拡張症に加え、薬物を主として送るべき血流の不全がある場合には、たとえ感受性を保持していても効果を期待できないことが示された。この例において本剤に対する感受性が変化しなかったことも私どもの見解を裏付ける一因となろう。

## 2) 肺炎球菌性、インフルエンザ菌性呼吸器感染症の検討

Fig. 10 S. H. ♂ 80 y. 38 kg Chronic bronchitis, Brochial asthma



肺炎球菌による慢性気管支炎症例は長期に亘る経過をもつ例でFig. 10にその経過を示す。本剤2gを5%ブドウ糖500mlに溶解し、3時間で点滴する方法で投与したが、図示のように急速な解熱、肺炎球菌の消失がみられ著効と判定された。

インフルエンザ菌感染症例は、マイコプラズマ肺炎の混合感染症と慢性気管支炎の各1例で、前者は2g点滴1日2回、後者は1g5分間静注1日2回法で急速な細菌の消失と臨床症状の改善を認め有効と判定した。

症例が少なく確言しがたいが、インフルエンザ菌性呼吸器感染症に有効性がつよく期待される。

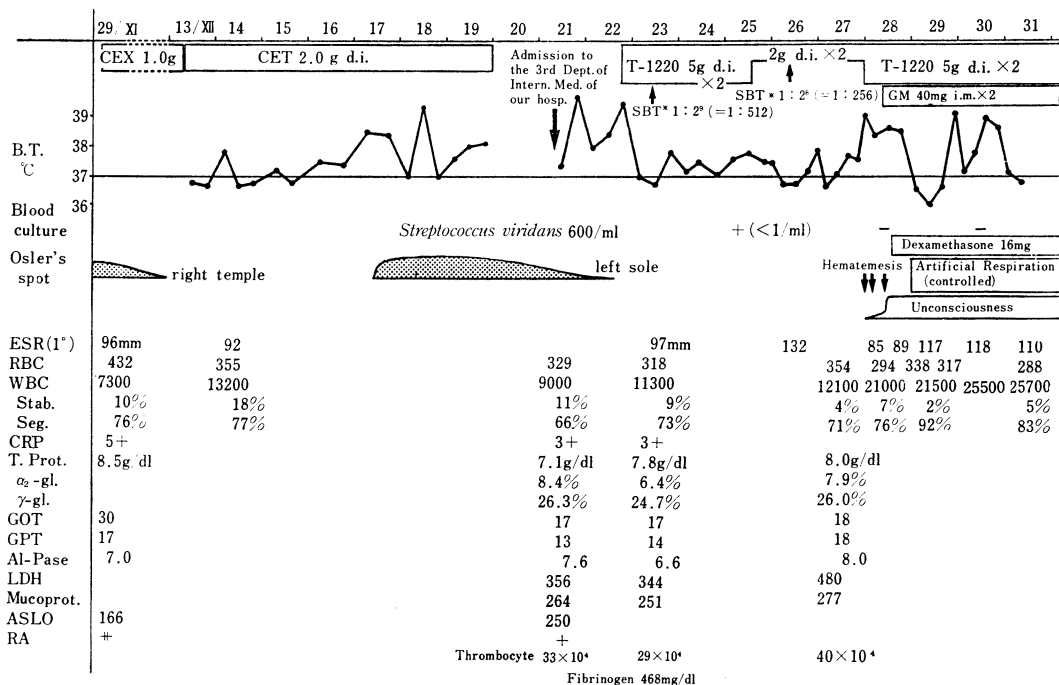
## 3) 細菌性心内膜炎1症例の検討 (Fig. 11)

R. M. 22歳 男子。細菌性心内膜炎。

本学第3内科の入院症例であり、基礎疾患としてSupravalvular aortic stenosis, Peripheral pulmonary stenosisとして既に報告されている症例で、高熱を主訴にSBEを疑われ、図示のように12月21日第3内科に入院した。同日の私どもの血液培養で600/mlの緑連菌が検出された。第3内科より化学療法の相談をうけ、本剤5g/5%ブドウ糖500ml、3時間点滴を1日2回行なうこととした。本剤の大量使用は、血液1ml当たりの細菌が多いこと、重症の基礎疾患をもつこと、発症(10月27日)より治療までの期間が長いことによった。23日の点滴終了時のSBT (Serum bactericidal test) 値は512倍で、点滴後8時間でもSBT値は4倍を保持した。急速な解熱と菌数の著明な減少から本剤を2g×2回/日とし、26日における点滴終了時SBTは256×と高値であった。28日未明より発熱、頭痛、吐血、意識消失し、脳内出血が疑われたが、本剤を再び5g×2回/日とし、GM 80mg/日を併用した。しかしGM併用前

Fig. 11 R. M. ♂ 22 y. SBE, Supravulvular aortic stenosis syndrome

height 148 cm, weight 38 kg



SBT\*: Serum bactericidal test; maximal dilution ratio of the serum after administration of antibiotics to be able to kill the pathogens isolated from the patient himself

併用後共に血液培養は陰性であった。本症例は1月6日に死亡し、剖検されたが心内膜炎が大動脈弁上に確認された。以上の経過から本剤の投与は心内膜炎に対し有効であると判定したが、本剤投与量の減少が果して後の発作に影響を与えたか否かは尚不明である。

#### 4) 副作用

Table 6に一括して諸種検査成績を示すが、副作用はTable 5に示すように、発疹1例(本剤中止後3日で消失)が認められた。肝機能障害はCase 1に認められたが、最近マイコプラズマ肺炎に肝障害を惹起する例が多く、入院時すでに肝腫大を認めたところから原疾患によるものと推定された。Case 9に肝機能GOTの軽度(43)上昇と白血球減少(2,900)が認められたが、本剤とともにProbenecidが併用されており、どちらの薬物によるものか判定できなかった。ただし両剤中止後正常化した。尿路感染症の症例に肝機能、腎機能の異常例がみられたが投与前値も同様であり、本剤によるものではない。

### III. 考 察

重症の気管支拡張症や慢性気管支・細気管支炎などの難治性慢性呼吸器感染症においては、今日ほど化学療法剤が数多く開発され応用されても、多くは緑膿菌感染症

が薬剤特に広領域PC系薬剤の使用によって肺炎桿菌感染症に移行し、後者にあってはさらに緑膿菌感染症に変わってゆき、使用抗菌剤の緑膿菌に対する抗菌力の低さと緑膿菌が容易に耐性化することにより、その化学療法がますます難渋することは極めて多く経験することである。この時に当たりT-1220が開発され、緑膿菌に対する高い抗菌力とこれまでPC系薬物がもち得なかった肺炎桿菌に対する高い抗菌力を具有することが述べられ、先述の難治感染症に対する効果が期待された。しかるに基本的にこの作用は保持するも、既に本剤の広範使用前から本剤に対する耐性緑膿菌、耐性肺炎桿菌が存在することが私どもの成績からも明らかにされ、耐性パターンからもCBPC, SBPCとの交叉耐性の故と推定された。これらの耐性菌は、最近開発中の他種のPC系抗緑膿菌製剤で見ても同様であった。従って、基本的に持っている緑膿菌に対する抗菌力(MICで3.13 μg/ml)の保持に対する臨床側の努力——適応症の選定、投与量の吟味など——が必要となる。このことは肺炎桿菌症に対しても同様である。

急性の緑膿菌あるいは肺炎桿菌による肺炎に対する効果は、起炎菌が感受性を有する限り従来のCBPC, SBPC

Table 6 Laboratory findings

| Case No.                     | Case Fever |      | ESR (1°) |    | RBC |     | Hb   |      | WBC    |        | GOT |     | GPT |     | Al-P |      | BUN  |      | s-Cr. |     | CRP |    | U. protein |   | U. glucose |   | Sediment |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|------------------------------|------------|------|----------|----|-----|-----|------|------|--------|--------|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|-------|-----|-----|----|------------|---|------------|---|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
|                              | B          | A    | B        | A  | B   | A   | B    | A    | B      | A      | B   | A   | B   | A   | B    | A    | B    | A    | B     | A   | B   | A  | B          | A | B          | A | B        | A | B | A |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| I) Respiratory infections    |            |      |          |    |     |     |      |      |        |        |     |     |     |     |      |      |      |      |       |     |     |    |            |   |            |   |          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 1                            | 38.5       | 36.8 | 70       | 6  | 412 | 458 | 13.3 | 13   | 7,900  | 5,500  | 35  | 50  | 36  | 85  | 1.9  | 2.4  | 13   | 12   | 1.2   | 0.9 | 6+  | -  | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 2                            | 38.9       | 36.5 | 83       | 55 | 406 | 400 | 10.8 | 10.4 | 13,600 | 4,700  | 22  | 22  | 14  | 11  | 9.8  | 7.8  | 8    | 11   | 0.7   | 0.7 | 3+  | +  | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 3                            | 37.2       | 36.8 | 40       | 42 | 334 | 344 | 12   | 12   | 4,000  | 4,200  | 25  | 19  | 13  | 12  | 10.6 | 10   | 14.6 | 18.7 | NT    | NT  | 4+  | 4+ | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 4                            | 38.5       | 36.5 | 89       | 44 | 378 | 326 | 14   | 14   | 10,000 | 4,600  | 24  | 20  | 12  | 14  | 9.8  | 13.3 | 31.1 | 17.2 | NT    | NT  | 4+  | 2+ | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |   |   |   |   |   |
| 5                            | 37.2       | 36.6 | 23       | 17 | 378 | 398 | 14.2 | 13.8 | 3,000  | 2,900  | 28  | 27  | 25  | 12  | 7.8  | 7.8  | 30.8 | 44   | 1.4   | 2.1 | -   | ±  | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |   |   |   |   |   |
| 6                            | 37.2       | 36.8 | 43       | 34 | 509 | 489 | 11.9 | 12.2 | 9,300  | 8,200  | 20  | 19  | 16  | 14  | 7.5  | 7.9  | 11.6 | 14.2 | 0.6   | 0.7 | 5+  | 3+ | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |   |   |   |   |
| 7                            | 36.8       | 36.5 | 26       | 14 | 446 | 460 | 13.6 |      | 5,700  | 6,200  | 19  | 13  | 7   | 8   | 5.3  | 3.9  | 14   | 11   | 0.9   | 1.0 | 2+  | 2+ | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |   |   |   |   |
| 8                            | 36.4       | 36.2 | 5        | 12 | 462 | 488 | 13.7 | 14.5 | 6,800  | 6,800  | 13  | 14  | 11  | 10  | 9.6  | 7.2  | 16   | 17   | 0.8   | 0.8 | 6+  | +  | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |   |   |   |   |
| 9                            | 36.2       | 36.5 | 18       | 20 | 369 | 385 | 11.1 | 12.1 | 5,800  | 6,800  | 18  | 18  | 13  | 14  | 10.5 | 12.8 | 13   | 14   | 0.8   | 0.8 | -   | -  | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |   |   |
|                              | 36.2       | 35.6 | 25       | 15 | 363 | 355 | 11.3 | 11.0 | 5,200  | 2,900  | 18  | 43  | 14  | 27  | 11.1 | 9.0  | 14   | 13   | 0.8   | 0.8 | +   | -  | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |   |   |
|                              | 35.8       | 35.8 | 10       | 25 | 355 | 347 | 10.9 | 10.8 | 3,200  | 7,100  | 43  | 24  | 27  | 18  | 9.0  | 9.6  | 13   | NT   | 0.8   | NT  | -   | 2+ | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |   |
| 10                           | 37.1       | 36.6 | 65       | 30 | 464 | 451 | 10.8 | 10.2 | 8,600  | 7,100  | 20  | 21  | 15  | 13  | 5.9  | 5.6  | 16   | 13   | 1.0   | 1.0 | 2+  | -  | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |   |   |
| 11                           | 36.9       | 36.6 | 11       | 10 | 427 | 451 | 13.5 | 14.3 | 4,300  | 4,200  | 23  | 25  | 15  | 20  | 6.8  | 6.5  | 12   | 15   | 0.6   | 1.1 | 2+  | -  | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |   |
| II) Urinary tract infections |            |      |          |    |     |     |      |      |        |        |     |     |     |     |      |      |      |      |       |     |     |    |            |   |            |   |          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 12                           | 37.4       | 36.8 |          |    | 304 | 385 | 7.9  | 7.0  | 13,800 | 13,100 | 13  | 16  | 7   | 8   | 5.7  | 5.4  | 41.3 | 48.3 | 4.2   | 4.8 | 4+  | 5+ | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |
| 13                           | 38.0       | 37.4 | 15       | 20 | 476 | 434 | 13.9 | 12.6 | 8,300  | 10,400 | 282 | 211 | 213 | 165 | 11.6 | 10.6 | 12.1 | 14   | 0.6   | 0.7 | +   | +  | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |
| 14                           | 38.1       | 36.2 | 71       | 21 | 516 | 436 | 14.4 | 12.1 | 15,300 | 7,100  | 50  | 25  | 20  | 15  | 10.5 | 5.8  | 96.4 | 39.0 | 3.6   | 1.6 | +   | +  | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |
| 15                           | 38.5       | 37.2 |          |    | 246 | 252 | 6.7  | 7.0  | 6,700  | 8,300  | 41  | 49  | 34  | 43  | 8.3  | 6.8  | 11.1 | 12.2 | 0.4   | 0.3 | +   | +  | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |
| 16                           | 37.0       | 36.5 |          |    | 439 | 450 | 12.6 | 12.8 | 7,100  | 6,100  | 15  | 17  | 13  | 15  | 8.7  | 8.3  | 12.1 | 14.7 | 0.7   | 0.6 | +   | -  | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |   |
| 17                           | 39.8       | 36.8 | 18       | 4  | 481 | 517 | 13.6 | 14.7 | 13,600 | 5,600  | 32  | 27  | 59  | 54  | 8.2  | 6.4  | 10.6 | 11.4 | 1.1   | 0.8 | 6+  | -  | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |   |
| III) Other                   |            |      |          |    |     |     |      |      |        |        |     |     |     |     |      |      |      |      |       |     |     |    |            |   |            |   |          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 18                           | 39.5       | -    | 97       | -  | 329 | -   | 10.3 | -    | 9,000  | -      | 17  | -   | 13  | -   | 7.6  | -    | 9    | -    | 0.8   | -   | 3+  | -  | -          | - | -          | - | -        | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

B : Before

A : After

よりも8~10倍少ない量でも抗菌性を発揮することが、これまでの実験結果からも期待できるが、耐性発現に対しては依然監視が必要であり、アミノグリコシド系薬剤との併用が望まれる。

本剤の他の大きな特徴は、インフルエンザ菌に対する高い抗菌力にある。従来の最高の抗菌力をもつABPCに比し著しく抗菌力が高い。一般にインフルエンザ菌性呼吸器感染症は一時的化学療法効果をあげるに困難ではないが、私どもの示した本菌の第I型感染症<sup>6)</sup>の化学療法にこのような抗菌力の高い薬物の投与がいかなる意味をもつかが大きな課題となろう。ただし単純な早期のインフルエンザ菌感染症にはAmoxycillinのような経口剤で充分であり、本剤のような注射剤を用いる必要性は少ないものと思われる。またいっぽう最近注目されている小児のインフルエンザ菌性髄膜炎には、感受性を保持する限り本剤の効果が期待される。このように経口剤と注射剤のインフルエンザ菌性感染症に対する使い分けが重要な将来の課題となろう。

本剤の動物実験および人の血中濃度推移からみて、本剤の体外排泄が速やかであることが知られ、点滴時に薬剤量の少ない場合早期にピークに近づかないこと、さらに点滴終了後の半減期が約36~38分と極めて近似していることから推定される。従って重症感染症に対する投与方式は静注よりも点滴が主体となり、更に1日2回以上の投与が原則となろう。尿路感染症においては必ずしもこの原則はあたらぬ。

私どもは本研究に当たり緑膿菌性慢性呼吸器感染症に対する本剤の効果とその解析をその研究主題とした。気管支拡張症や慢性気管支・細気管支炎において血中濃度の高い保持と気道への薬物移行の促進、気道のドレナージ効果をその基礎に私どもが初めて慢性呼吸器感染症における薬物の点滴療法を提唱した<sup>6)</sup>。このことはPC系、Cephalosporin系抗生物質における気道分泌濃度/血中濃度比からも裏付けられるものであった<sup>8)</sup>。本剤についてのこの種の検討でも従来の成績と異なる気道分泌濃度/血中濃度比が得られたが、5.1%とやや高値なのは気管支喘息が合併することによるものと推定された。しかし1例の気管支拡張症症例で本剤1日20gの投与によっても、血中濃度も反応したProbenecid併用によっても従来より著しい低濃度しか検出できなかった。この理由の検討は、肺シンチグラムによって肺動脈系血流量がほとんど認められないことによるものと考えられた。従来の私どもの指摘した慢性呼吸器感染症における気道病巣の特異性に加えて、血流不全がこれに加えられた。本例のみでなく、他の感染症でもこの肺血流異常に

よる気道への低抗生物質移行が確認されている。気道への抗生物質移行に関する新しい宿主への観点とはこのことを指している。従ってT-1220のような高い抗菌力を有する抗生物質によっても全身投与には限界があることを示す。しかし気管支動脈系が抗生物質の気道移行にいかなる役割を果たしているかはなお明らかではない。

細菌性心内膜炎の重症型に本剤を投与した場合の効果は、有効の成績であった。しかしその後の経過や脳出血発作を考慮すると、本例に対する投与量と投与回数に反省せざるを得ない。動脈弁口狭窄を初めとした広範な動脈狭窄が化学療法にいかなる影響を及ぼしたかは明確ではないが、SBT値とその保持、従来のMICの7~10倍の血中濃度が広く正しいか否かが、本剤に限らず広くPC系薬剤として検討すべきではないかと考えている。本症例は本学第3内科により詳細に報告されようが、その報告をふまえて考慮すべきものであろう。

副作用は比較的軽度であり、従来のPC系薬物と異なるところはない。

以上の成績と考察の結果から、緑膿菌と肺炎桿菌、インフルエンザ菌に対する高い抗菌力からPC系薬剤の中で画期的な薬物と考えられ、自験例の有効率は必ずしも高くはないが、その宿主背景から当然であり、今後の化学療法剤の中で高い位置を占めることとなろう。

## 結 論

1. 呼吸器由来病原菌の本剤に対する感受性を測定し、次の成績を得た。

1) *H. influenzae* 19株に対するMICは0.05 µg/ml 14株、全株0.39 µg/ml以下でABPCに数倍すぐれ、被検15薬剤中最も抗菌力がすぐれていた。

2) *P. aeruginosa* 34株に対するMICは、3.13 µg/mlと100 µg/mlにほぼ等しいピークを有する2峰性の分布を示し、CBPC、SBPCより著しくすぐれているが、本剤使用前にも耐性菌の存在が認められた。

3) *Klebsiella pneumoniae* 8株中6株でMIC 3.13~6.25 µg/mlと従来のPC剤と異なり、すぐれた抗菌力を示した。

4) *Klebsiella ozaenae* 1株、*Serratia marcescens* 3株すべてに高い抗菌力を示した。

2. ラットに本剤100 mg/kg筋注時の臓器内濃度ピークは15~30分後で、血清、肝、腎、肺の順であり、臓器からの消失は速やかで2~4時間後には検出不能であった。

3. 慢性呼吸器感染症4症例、亜急性心内膜炎1症例に本剤を点滴静注し血中濃度、唾液および喀痰中濃度を測定し次の成績を得た。

1) 血中濃度推移は、明確な dose response を示し、かつ Probenecid に反応し血中濃度の上昇および半減期延長を認めた。

2) 喀痰中濃度移行は、従来の PC 系薬剤と異ならないが、気管支喘息合併症で高く、喀痰中濃度ピーク/血中濃度ピークは 5.1% であった。著しく低い濃度を示した気管支拡張症例は、その原因が病巣部における肺血流の著明な減少によるものと考えられる。

3) 細菌性心内膜炎における本剤 5g 点滴の点滴終了時の SBT 価は 512 倍で、終了後 8 時間値は 4 倍であった。

4. 呼吸器感染症 11 例、尿路感染症 6 例、細菌性心内膜炎 1 例 計 18 症例に本剤を主として点滴静注法により投与し、次の結果を得た。

1) 肺炎球菌、インフルエンザ菌性呼吸器感染症には著効ないし有効の成績を得た。

2) 緑膿菌感染症については、本剤に感受性を保持する限り有効であったが、肺血流量の著明な減少を伴う気管支拡張症では高感受性であったが、無効であった。1) および 2) の症例で本剤投与中本剤に病原菌が耐性化した例は認められなかった。

3) 尿路感染症 6 例 (留置カテーテル 2 例、半身不随 3 例および肝炎 1 例) には著効 1、有効 2、無効 3 例であった。

4) 亜急性心内膜炎重症例に対し、本剤 5g 2 回/日 ~ 2g 2 回/日の点滴投与で有効な成績を得た。

5) 副作用は 1 例に発疹、1 例に肝機能障害と白血球減少を認めたが、投与中止後軽快した。

## 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) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 木村久男, 西岡きよ, 本田一陽, 飯野正典, 松橋昭夫, 伊藤正秋, 高杉良吉, 小野寺幸男, 永塚道夫, 吉田 司, 福司主計: Talampicillin (PC-183) に関する基礎的・臨床的研究。感染症学雑誌 49: 485~493, 1975
- 3) HASHIBA, K.; A. ONO, S. MATSUO, M. YOSHIOKA, K. MORI, S. MOCHINAGA, C. FUGIWARA, K. YANO, and R. OSHIBUCHI: The syndrome of supra-aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation, and characteristic facies. Japanese Circulation Journal 34: 109~115, 1974
- 4) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 宇塚良夫: 肺炎の治療。臨床と研究 53: 1369~1375, 1976
- 5) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山紘一, 西岡きよ: インフルエンザ菌の臨床細菌学—慢性呼吸器感染症を中心に—。内科 26: 474~479, 1970
- 6) 松本慶蔵, 横山紘一, 齊藤順治, 荒井澄夫, 荒井一男, 西岡きよ, 中村 隆: 難治性呼吸器感染症と重症細菌性感染症の化学療法。PC 系抗生物質と Cephalosporin C 系抗生物質の大量点滴療法。I) 臨床的研究, II) 基礎的研究。最新医学 25: 1750~1761, 1915~1921, 1970
- 7) 松本慶蔵, 横山紘一, 荒井澄夫, 西岡きよ, 中村隆, 高杉良吉, 鈴木 治: Sulfobenzylpenicillin の大量点滴療法の基礎と臨床。Chemotherapy 19: 887~893, 1971
- 8) MATSUMOTO, K. & Y. UZUKA: Concentration of antibiotics in bronchiolar secretions of the patients with chronic respiratory infections. Chemotherapy 4: 73~78, Plenam Publishing Co. (New York), 1976



LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON T-1220  
— ESPECIALLY IN CHRONIC RESPIRATORY  
INFECTIONS CAUSED BY *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* —

KEIZO MATSUMOTO, YOSHIO UZUKA, TSUYOSHI NAGATAKE,  
HIROSHI SUZUKI, KIWAO WATANABE, YUKIO NOGUCHI,  
MAKOTO IMAOKA, KIMITOSHI TAMAKI, SHIEKI RHA,  
HARUKO IWASAKI and MASATOSHI IDE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine,  
Nagasaki University

HISAO KIMURA

Department of Internal Medicine, Fukushima Rosai Hospital

The laboratory and clinical studies on T-1220, a new derivative of penicillin, were performed with following results.

1) MIC values against 19 strains of respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae* ranged from 0.05  $\mu\text{g/ml}$  to 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , and were several times lower than those of ampicillin. *In vitro* antibacterial activity of T-1220 against *Haemophilus influenzae* was the best in 15 tested antibiotics.

2) MICs against 34 strains of respiratory pathogenic *Pseudomonas aeruginosa* were divided two almost equal groups, whose peak values were 3.13  $\mu\text{g/ml}$  and 100  $\mu\text{g/ml}$ .

3) 6 of 8 strains of respiratory pathogenic *Klebsiella pneumoniae* were sensitive to T-1220.

4) *Klebsiella ozaenae* 1 strain and *Serratia marcescens* 3 strains were all sensitive to T-1220.

5) After intramuscular administration of T-1220 100 mg/kg in rats, tissue concentrations reached peak values in 15 to 30 minutes. Tissue levels in order of concentrations were serum, liver, kidney and lung, and disappeared within 2 to 4 hours.

6) In 5 patients, the concentration of T-1220 were measured after intravenous instillation. Serum levels showed dose response, and increased and prolonged by probenecid. Sputum levels were almost the same as those of other penicillins. In one patient with bronchiectasis, whose sputum levels of T-1220 were extremely low, blood flow of pulmonary artery was remarkably low in focus, and this fact was thought to be the cause of low sputum levels. In a patient with subacute bacterial endocarditis, the serum bacterial test just after i.v. administrations of T-1220 5 g was 512, and 8 hours later it was 4.

7) 11 patients with respiratory infections, 6 patients with urinary tract infections and one patient with subacute bacterial endocarditis were administered T-1220 mainly by i.v. instillation. T-1220 was remarkably or moderately effective in 3 patients with respiratory infections caused by *Streptococcus pneumoniae* or *Haemophilus influenzae*. In the patients with chronic respiratory infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*, T-1220 was effective as long as the pathogenic organisms were sensitive, except one patient with bronchiectasis whose pulmonary blood flow was remarkably low in focus. In 6 patients with urinary tract infections, T-1220 was effective except 3 patients with hemiplegia or indwelling catheter. In one patient with severe subacute bacterial endocarditis, T-1220 was effective.

8) Eruption was observed in one patient, and disappeared soon after cessation of administration. In one patient administered with probenecid, transient granulocytopenia and mild elevation of GOT were observed.