

## T-1220 に関する基礎的・臨床的検討

浜田和裕・徳永勝正・福田安嗣

志摩 清・徳臣晴比古

熊本大学医学部第一内科学教室

T-1220 は、富山化学総合研究所において Ampicillin (ABPC) の誘導体として新しく開発されたペニシリン系抗生物質であり、その化学構造は Ampicillin に dioxo-piperazine 基を導入した化合物である (Fig. 1)。その抗菌力は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して、広範囲の抗菌スペクトラムを有している<sup>1)</sup>。

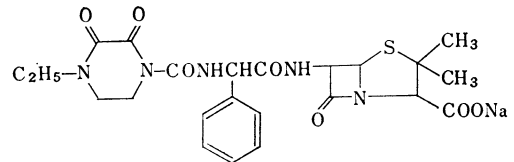
今回、われわれは本剤の基礎的検討を行なうとともに、臨床的には、呼吸器感染症を対象にしてその効果ならびに副作用の検討を行なったので、その成績について報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 測定方法

保存患者分離株に対する T-1220, CBPC, ABPC の試験管内抗菌力を日本化学療法学会標準法 (培地: Heart

Fig. 1 Chemical structure of T-1220



Infusion Agar (栄研), 接種菌量:  $10^8$ /ml または  $10^6$ /ml の菌液 1 白金耳, 培養: 20 時間,  $37^\circ\text{C}$ ) に従い, 寒天平板希釈法によって測定した。

## 2. 成 績

T-1220, CBPC および ABPC の各菌種に対する抗菌力は, Table 1, 2 に示すとおりである。

*St. aureus*

接種菌量  $10^8$ /ml における T-1220 の抗菌力は, 12.5,

Table 1 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to T-1220, CBPC and ABPC

(Inoculum size:  $10^8$ /ml)

Organism	No. of strains	Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )										
			$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	$\geq 400$
<i>Staph. aureus</i>	50	T-1220		2	2	6	2	17	5	1	12	2	1
		CBPC		2	3	18	25		1	1			
		ABPC	5	8	17	5		4	11				
<i>E. coli</i>	50	T-1220		3	17	7		1		4	2	8	8
		CBPC			3	10	6	3		3		1	24
		ABPC			3	12	9	1	1		2		22
<i>Kleb. pneumoniae</i>	50	T-1220		1			1	3	3	19	8	6	9
		CBPC				1					1	8	40
		ABPC			1				6	5	12	1	25
<i>Proteus</i>	32	T-1220	1	5	8	6	4	1	2		2	2	1
		CBPC		1	7	4	3		3	1	3	2	8
		ABPC			9	6	2	1					14
<i>Pseud. aeruginosa</i>	40	T-1220		1		2	3	14	8	4	2	1	5
		CBPC		1				1	4	8	21	1	4
		ABPC						1			1	1	37
<i>Serratia</i>	50	T-1220		1	2	3		8	4	1	4	6	21
		CBPC				2	3		7	1	5	3	29
		ABPC					1	2	2	2	4	5	34

Table 2 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to T-1220, CBPC and ABPC

(Inoculum size : 10<sup>6</sup>/ml)

Organism	No. of strains	Anti-biotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
			$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	$\geq 400$
<i>E. coli</i>	50	T-1220		1	3	4	15	5		4	5	7	3	3	
		CBPC				2	5	13	4		1		1	2	22
		ABPC		1		1	6	16	1		3			5	17
<i>Kleb. pneumoniae</i>	50	T-1220			1	2		16	15	4	3	5	1	1	2
		CBPC						2	1	1	1	3	10	18	14
		ABPC				2		1		5	17	12	5	1	7
<i>Proteus</i>	32	T-1220		1	12	8	4	2				4	1		
		CBPC				10	4	1	2		6		2	2	5
		ABPC				1	11	5	1					2	12
<i>Pseud. aeruginosa</i>	40	T-1220	1		1		8	24	2		2		2		
		CBPC		1						1	15	17	2	1	3
		ABPC								1			2	1	36
<i>Serratia</i>	50	T-1220			1	10	4	5	1	4	2	2	9	12	
		CBPC					3	5	5	3	2	5	1	1	25
		ABPC							3	2	3	4	4	4	30

100  $\mu\text{g/ml}$  の 2 峰性を呈し、100  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度で発育が阻止されたものは、50 株中 47 株で 94% であり、200  $\mu\text{g/ml}$  で発育阻止できない株が 1 株認められた。ABPC は 1.56, 25  $\mu\text{g/ml}$  にピークを認め、25  $\mu\text{g/ml}$  以下で全株に発育阻止が認められた。CBPC では 6.25  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあり、50  $\mu\text{g/ml}$  以下で全株に発育阻止が認められた。

#### *E. coli*

接種菌量 10<sup>8</sup>/ml で T-1220 は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にピークを認め、100  $\mu\text{g/ml}$  以下で発育阻止されたものは 34/50 (68%), 400  $\mu\text{g/ml}$  以上は 8 株であった。ABPC のピークは 3.13  $\mu\text{g/ml}$  と 400  $\mu\text{g/ml}$  以上に認められ、100  $\mu\text{g/ml}$  以下のものは 28/50 (56%) であり、400  $\mu\text{g/ml}$  以上は 22 株認められた。CBPC では、400  $\mu\text{g/ml}$  以上が多く 24 株認められ、100  $\mu\text{g/ml}$  以上は 25/50 (50%) であった。

#### *Kleb. pneumoniae*

10<sup>8</sup>/ml 接種における T-1220 の抗菌力は、50  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあり、100  $\mu\text{g/ml}$  以下は 35/50 (70%), 400  $\mu\text{g/ml}$  以上には 9 株を認めた。ABPC は 100  $\mu\text{g/ml}$  と 400  $\mu\text{g/ml}$  以上の 2 峰性で、100  $\mu\text{g/ml}$  以下は 24/50 (48%), 400  $\mu\text{g/ml}$  以上は 25 株であった。CBPC では 200  $\mu\text{g/ml}$  以上が多く 48 株あり、100  $\mu\text{g/ml}$  以下は 2 株のみであった。

また、T-1220 のピークは、10<sup>8</sup>/ml 接種では 50  $\mu\text{g/ml}$  であったが、10<sup>6</sup>/ml では 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に認められた。

#### *Proteus*

T-1220 は接種菌量 10<sup>8</sup>/ml で 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にピークを認め、100  $\mu\text{g/ml}$  以下では 29/32 (91%), 400  $\mu\text{g/ml}$  以上は 1 株であった。また、10<sup>6</sup>/ml では 0.39~0.78  $\mu\text{g/ml}$  にピークを認めた。ABPC は 10<sup>8</sup>/ml の場合、1.56  $\mu\text{g/ml}$  と 400  $\mu\text{g/ml}$  以上の 2 ヵ所にピークがあり、100  $\mu\text{g/ml}$  以下は 18/32 (56%), 400  $\mu\text{g/ml}$  以上は 14 株認められ、CBPC では 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあり、100  $\mu\text{g/ml}$  以下は 22/32 (69%) で、400  $\mu\text{g/ml}$  以上は 8 株であった。

#### *Pseud. aeruginosa*

接種菌量 10<sup>8</sup>/ml で T-1220 は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にピークを認め、100  $\mu\text{g/ml}$  以下は 34/40 (85%), 400  $\mu\text{g/ml}$  以上は 5 株であった。ABPC は 100  $\mu\text{g/ml}$  以下に 2 株のみ感受性を示した。CBPC では 100  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示し、100  $\mu\text{g/ml}$  以下では 35/40 (88%) であり、400  $\mu\text{g/ml}$  以上は 4 株であった。

接種菌量 10<sup>6</sup>/ml では T-1220 のピークは、3.13  $\mu\text{g/ml}$  にあり 40 株中 24 株と高い山を認めた。また、CBPC のピークは 25~50  $\mu\text{g/ml}$  であった。

Fig. 2 Correlogram between T-1220 and CBPC  
*St. aureus* (50 strains)  
Inoculum size :  $10^8$ /ml

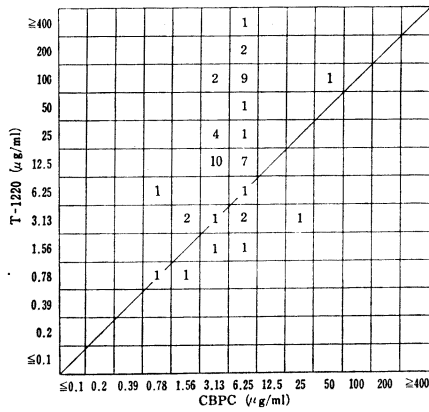


Fig. 3 Correlogram between T-1220 and ABPC  
*St. aureus* (50 strains)  
Inoculum size :  $10^8$ /ml

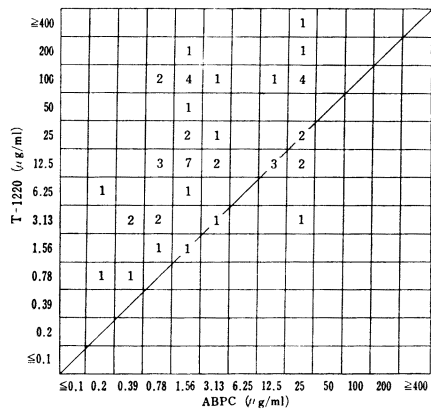


Fig. 4 Correlogram between T-1220 and CBPC  
*E. coli* (50 strains)

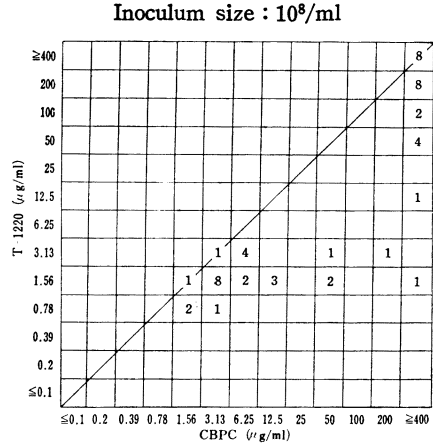
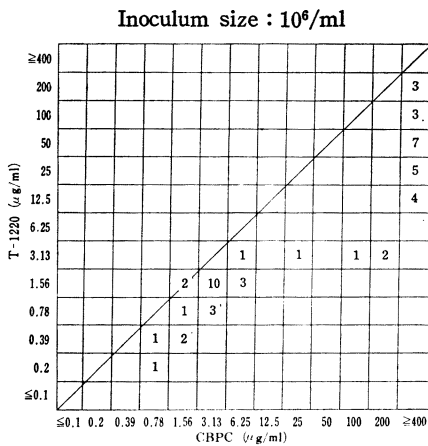


Fig. 5 Correlogram between T-1220 and ABPC  
*E. coli* (50 strains)

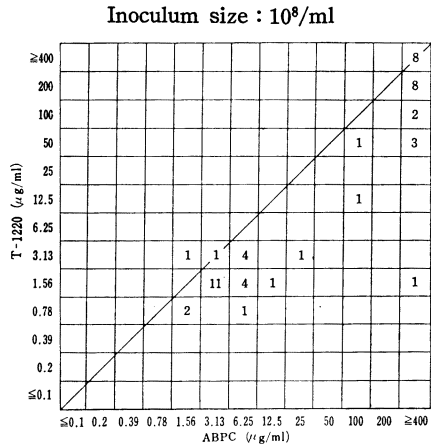
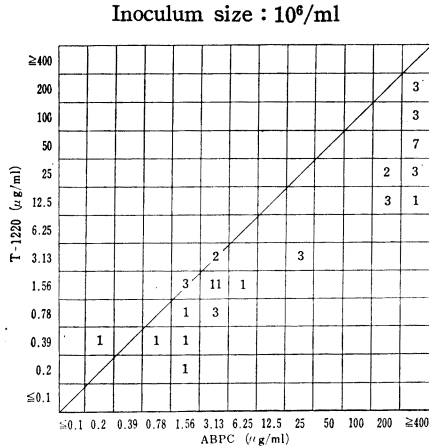


Fig. 6 Correlogram between T-1220 and CBPC

*Klebsiella pneumoniae* (50 strains)

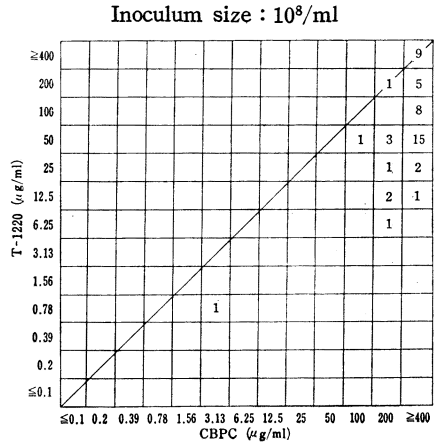
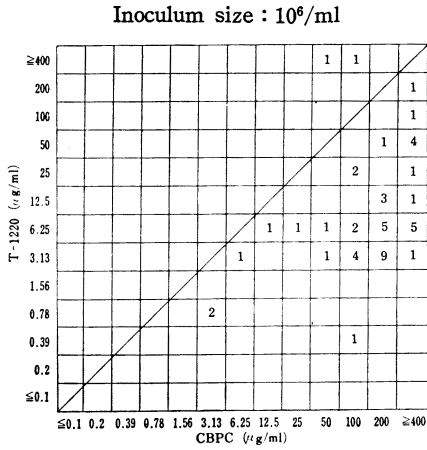


Fig. 7 Correlogram between T-1220 and ABPC

*Klebsiella pneumoniae* (50 strains)

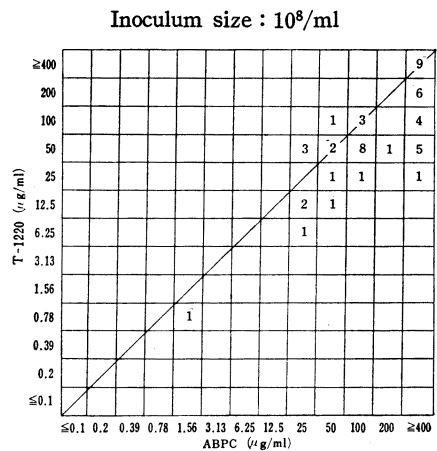
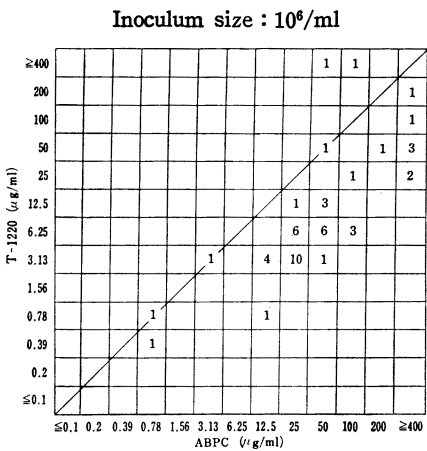


Fig. 8 Correlogram between T-1220 and CBPC

*Proteus* (32 strains)

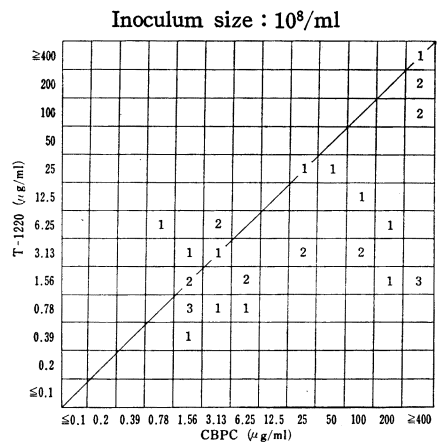
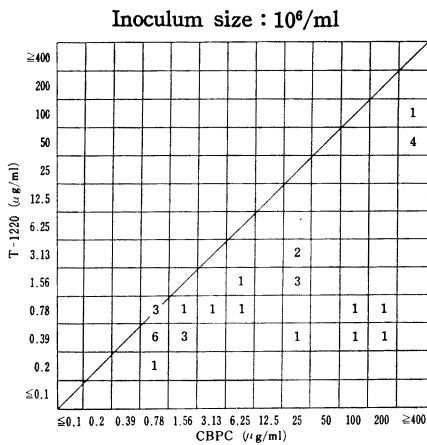


Fig. 9 Correlogram between T-1220 and ABPC  
*Proteus* (32 strains)

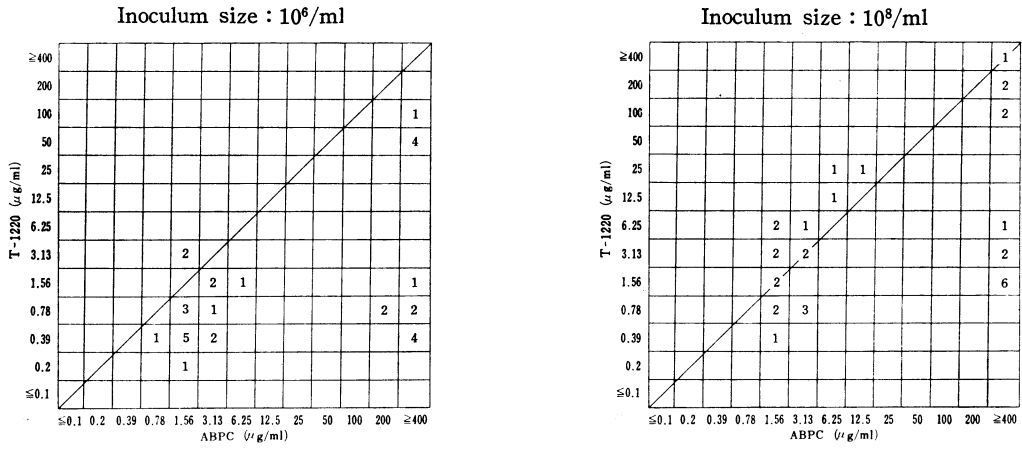


Fig. 10 Correlogram between T-1220 and CBPC  
*Ps. aeruginosa* (40 strains)

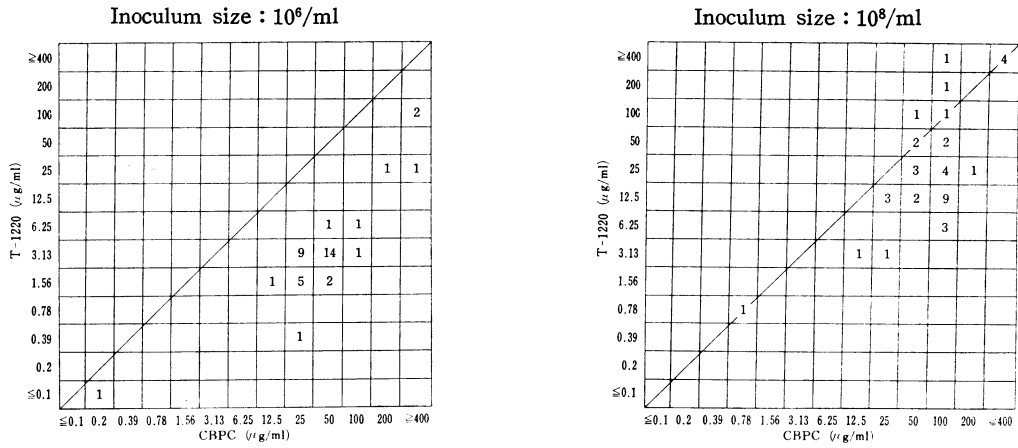


Fig. 11 Correlogram between T-1220 and ABPC  
*Ps. aeruginosa* (40 strains)

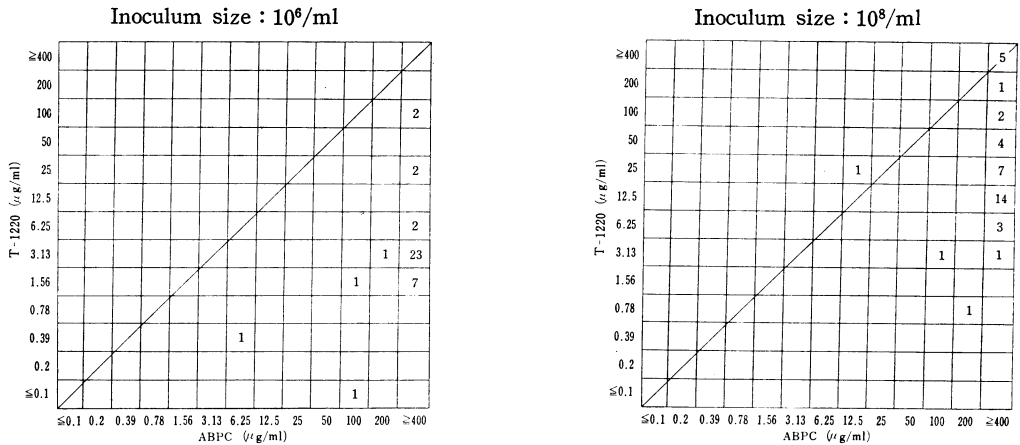


Fig. 12 Correlogram between T-1220 and CBPC

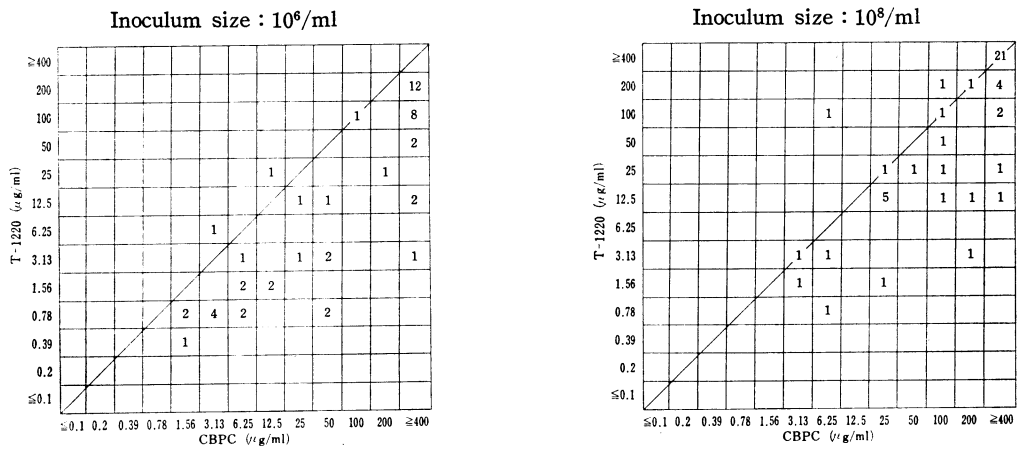
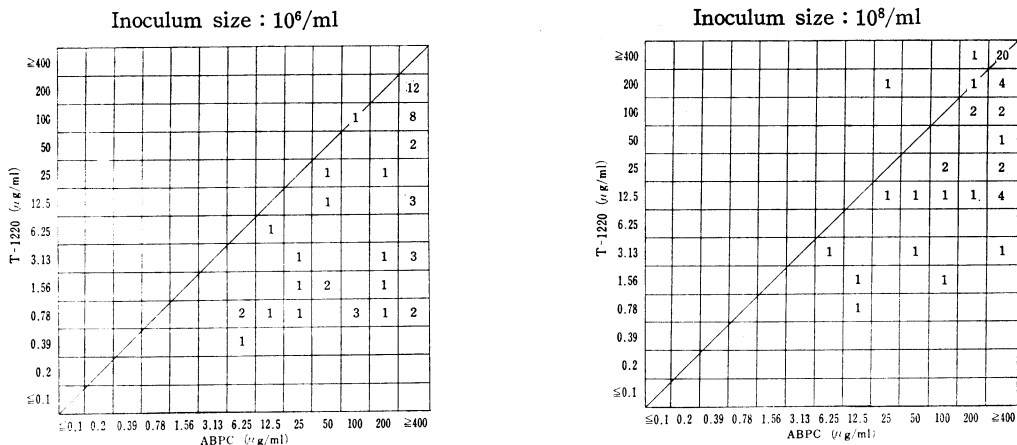
*Serratia* (50 strains)

Fig. 13 Correlogram between T-1220 and ABPC

*Serratia* (50 strains)*Serratia*

接種菌量  $10^8/\text{ml}$  において T-1220 は  $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  と  $400 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上にピークを認めた。  $100 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下は、T-1220 23/50 (46%)、ABPC 11/50 (22%)、CBPC 18/50 (36%) であった。また、  $200 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上は、それぞれ 27 株、39 株、32 株であった。

3 剤の各菌種における感受性相関は、Fig. 2~13 に示すとおりで、*St. aureus* では、ABPC、CBPC とともに T-1220 よりややすぐれ、*E. coli*、*Kleb. pneumoniae*、*Proteus*、*Serratia* では、T-1220 が ABPC、CBPC よりすぐれている。*Ps. aeruginosa* では、T-1220 は CBPC より 2~4 管すぐれた MIC を示した。

## II. 組織内濃度

## 1. 測定方法

肺結核患者 2 名および非結核性呼吸器疾患 4 名に対

し、T-1220  $1\text{g} \sim 2\text{g}$  を筋注、静注、点滴静注で投与し、その血中および喀痰中濃度を経時的に測定した。検定菌として *B. subtilis* PCI219 を用い、使用培地は Heart Infusion Agar、平板カップ法によった。血中濃度は 30 分、60 分、2 時間、4 時間、6 時間目に採血し、遠心分離後、血清を直接測定に用いた。喀痰中濃度については投与後より 3 時間までと 3~6 時間までの 2 回にわけて蓄痰したものに、約  $1/10$  量のパパインを加え、 $37^\circ\text{C}$  30 分間保温後、遠心分離し、pH 7.0 の磷酸緩衝液希釈の標準曲線を用いて、その上澄の濃度の算出を行なった。

## 2. 成績

原発性肺癌に呼吸器感染症を合併した 2 例に対し、本剤  $2\text{g}$  を 5% ブドウ糖液  $500\text{ml}$  に溶解し、2 時間で点滴静注した時の平均血中濃度の推移は、Fig. 14 に示すとおりで、30 分後に平均約  $70 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、1 時間後は  $100 \mu\text{g}/\text{ml}$

Fig. 14 Serum levels of T-1220 after d. i. v. administration of 2 g of T-1220 in patients (Lung cancer)

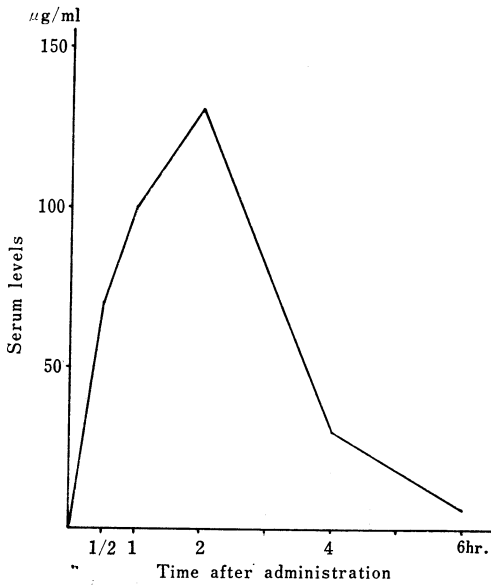
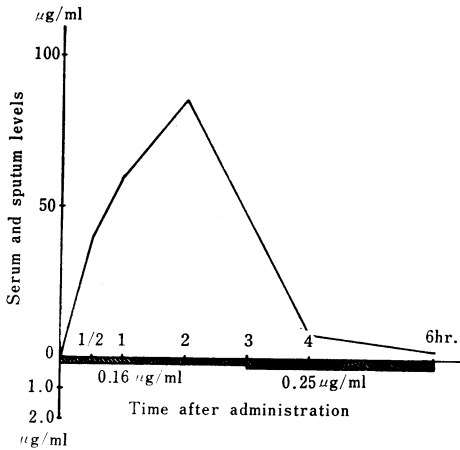


Fig. 15 Serum and sputum levels of T-1220 after d. i. v. administration of 2 g in patient (Chr. bronchitis+Lung abscess) weight 48 kg, Female, 35 yrs.



で、2時間後の点滴終了時にピークを認め、130  $\mu\text{g/ml}$  に達した。その後は速やかに減少し、4時間後30  $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後6.4  $\mu\text{g/ml}$ であった。また、2g点滴静注、1g静注、1g筋注後のおおのの血中および喀痰中濃度を測定した結果は、Fig. 15~17 に示してある。すなわち2g点滴静注では、30分後40  $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後60  $\mu\text{g/ml}$ で、2時間後には85  $\mu\text{g/ml}$ とピークを認め、それに対

Fig. 16 Serum and sputum levels of T-1220 after i. v. administration of 1 g in patient (Lung abscess+Pulmonary tuberculosis) weight 40 kg, Male, 60 yrs.

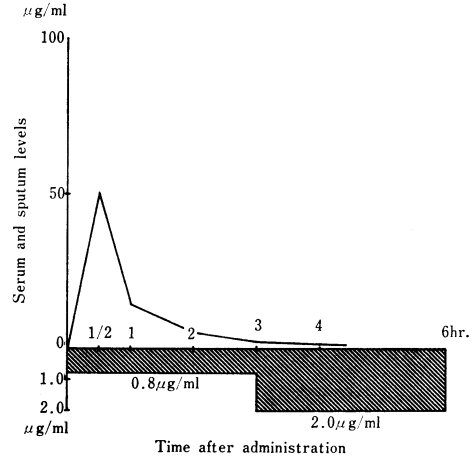
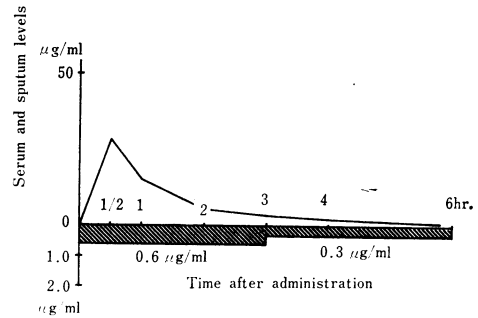


Fig. 17 Serum and sputum levels of T-1220 after i. m. administration of 1 g in patient (Pulmonary tuberculosis+Bronchiectasis) weight 45 kg, Male, 76 yrs.



し、喀痰中濃度は0~3時間まで0.16  $\mu\text{g/ml}$ 、3~6時間まで0.25  $\mu\text{g/ml}$ を示した。1gを生食水20mlに溶解し、静注した場合は、血中濃度は30分後にピークを認め50  $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後12  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後2.4  $\mu\text{g/ml}$ 、3時間後0.8  $\mu\text{g/ml}$ であり、喀痰中濃度は、0~3時間まで0.8  $\mu\text{g/ml}$ 、3~6時間まで2.0  $\mu\text{g/ml}$ であった。また、1g筋注においては、30分後にピークを認め、27  $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後14  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後5.1  $\mu\text{g/ml}$ 、3時間後3.4  $\mu\text{g/ml}$ であり、喀痰中濃度は、0~3時間まで0.6  $\mu\text{g/ml}$ 、3~6時間まで0.3  $\mu\text{g/ml}$ であった。

### III. 臨床成績

昭和51年7月から9月までの3ヵ月間に、当第一内科および関連施設において主に呼吸器感染症を対象とし

Table 3 Clinical results of T-1220 (R. T. I. without underlying disease)

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Causative organisms		Dose (g)		Clinical effects	Side effects
					Pre	Post	Daily	Total		
1	54	M	40	Acute pneumonia	Unknown	/	1×2 i. v.	28	Good	—
2	28	M	54	"	<i>β-Strept.</i>	(—)	1×2 i. v.	28	Excellent	—
3	20	F	42	"	<i>Diplo. pneumo.</i>	(—)	2×2 d. i.	48	Excellent	—
4	32	M	51	"	Unknown	/	1×2 i. m. 1×1 i. v. 2×1 d. i.	14	Failure	—
5	34	F	/	"	Unknown	/	2×1 d. i.	4	/	Rash

Table 4 Clinical results of T-1220 (R. T. I. with underlying disease)

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms		Dose (g)		Clinical effects	Side effects
						Pre	Post	Daily	Total		
1	43	F	53	Infectious disease of the lung	Lung tuberculosis	<i>Ps. aeru.</i>	<i>Ps. aeru.</i>	2×2 i. v.	56	Good	—
2	76	M	/	"	"	<i>Kl. pneu.</i>	<i>Kl. pneu.</i>	1×2 i. m.	28	Good	—
3	46	F	55	"	"	<i>Ps. aeru.</i>	<i>Ps. aeru.</i> <i>Kl. pneu.</i>	2×2 i. v.	56	/	—
4	60	M	40	Suppurative disease of the lung	"	<i>E. coli</i> <i>β-Strept.</i>	(—)	1×2 i. v.	28	Good	—
5	80	M	44	Bronchiectasis	"	<i>Kl. pneu.</i>	<i>Kl. pneu.</i>	2×2 i. v.	56	Good	—
6	43	M	/	Pneumonia	"	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	1×2 i. m. 1×3 i. v. 2×1 d. i.	37	Good	—
7	37	F	48	Suppurative disease of the lung	Chronic bronchitis	<i>Ps. aeru.</i>	<i>Ps. aeru.</i>	2×3 i. v.	66	Fair	—
8	75	F	36	Pneumonia	Bronchiectasis	GNR	(—)	1×2 i. v.	26	Good	—
9	74	F	48	Broncho-pneumonia	Lung cancer	<i>Kl. pneu.</i>	<i>Kl. pneu.</i>	2×1 d. i.	60	Good	—
10	76	M	49	"	"	<i>Ps. aeru.</i>	<i>Kl. pneu.</i>	1×2 i. m.	10	Failure	—
11	55	M	58.5	Pulmonary pleurisy	Chronic hepatitis	<i>Kl. pneu.</i>	<i>Kl. pneu.</i>	1×3 i. m.	21	Good	—
12	61	F	/	Suppurative disease of the lung	Lung tuberculosis	GNR	GNR	2×2 d. i.	56	Good	—
13	65	M	/	Pneumonia	Encephalomalacia	<i>St. aureus</i>	<i>St. aureus</i>	2×2 d. i.	56	Failure	—
14	65	F	/	"	Amyotrophic lateral sclerosis	/	/	2×2 d. i.	56	Good	—
15	62	M	40	Broncho-pneumonia	Lung tuberculosis	GPR	GPR	1×2 i. v. 2×1 i. v. 1×1 d. i.	39	Good	—

て 20 例に投与を行なった。その症例構成および臨床検査成績は Table 3～6 に示すとおりである。おのおのの症例について基礎疾患の有無、起炎菌、投与量および臨床効果について検討した。効果判定は発熱、咳嗽、喀痰などの自覚症状の消失、胸部レ線所見の改善、検査成績上、炎症所見の消失、細菌学的効果のいずれも認めるものを著効、これらの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。

基礎疾患のない呼吸器感染症 5 例は Table 3 のごとくいずれも急性肺炎であるが、第 1 例を除き 20 代～30 代の比較的若年齢層に投与している。本剤の投与は 1 日 1 g～4 g を筋注、静注、点滴静注で行ない、いずれも 2 週間以内の投与とした。結果は著効 2 例、有効 1 例、効果判定不能 1 例で、有効率 75% である。以下各症例について述べる。



Table 5 Clinical laboratory examinations of T-1220 (R. T. I. without underlying disease)

Case	WBC		CRP		GOT		GPT		Al-P		BUN	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	5,000	6,400	卅	—	21	16	13	10	6	4.5	21.5	22
2	6,900	8,600	卅	—	10	21	9	22	4	4.5	23.5	19.5
3	4,000	5,300	卅	—	22	14	11	7	8	6	10	10
4	5,500	8,800	卅	卅	6	16	6	16	6	/	15	/
5	19,100	/	/	/	12	/	14	/	4.5	/	14	/

Table 6 Clinical laboratory examinations of T-1220 (R. T. I. with underlying disease)

Case	WBC		CRP		GOT		GPT		Al-P		BUN	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	12,600	6,600	+	—	23	47	12	28	7.7	4.8	12	8
2	5,300	4,700	—	—	29	39	12	28	4.8	3.8	25	24
3	6,000	6,600	/	/	26	32	20	31	9.4	6.5	22	13
4	5,900	4,600	卅	+	23	26	12	17	9.4	8.3	14	9
5	4,800	5,200	+	—	13	29	28	20	7.7	6.5	25	25
6	7,800	6,300	卅	—	19	16	12	16	9.3	7.9	16	15
7	8,000	4,600	±	—	20	/	19	/	67*	/	9	/
8	5,800	6,400	+	—	12	30	26	14	2.7	2.0	13	18
9	6,900	5,400	卅	/	20	20	18	26	80*	90*	6	/
10	4,800	5,700	卅	/	24	44	18	35	96*	88*	21	38
11	5,900	5,900	±	—	32	30	69	40	122*	78*	18	13
12	15,900	4,800	6(+)	+	19	18	15	9	7.3	8.2	16.8	19.5
13	5,700	4,600	卅	6(+)	24	58	20	19	21.5	5.7	17	15
14	9,900	4,400	6(+)	4(+)	33	33	18	19	5.6	4.1	21.4	/
15	3,100	4,700	卅	+	52	72	37	47	7.2	8.8	20	23

\*No. 7, 9, 10, 11: Al-P mu/ml

#### 症例1 O. A. 54歳 男 急性肺炎

昭和50年8月上旬より38~38.5°Cの発熱、胸痛、咳嗽および膿性の喀痰をみたので入院。起炎菌不明であったが、T-1220 1g×2回/日静注、第2病日より解熱、第5病日より咳嗽および胸痛も消失、さらに喀痰も粘性となった。また、レ線で陰影も消失したので、臨床的に効果を認め有効とした。

#### 症例2 F. M. 28歳 男

#### 症例3 Y. T. 20歳 女

急性肺炎

両症例の起炎菌はβ-StreptococcusとDiplococcus pneumoniaeであるが、2例とも本剤の投与により速やかに自覚的に改善を認め、菌の消失をみたので著効とした。

#### 症例4 K. I. 32歳 男 急性肺炎

昭和51年7月初旬発熱、咳嗽、下痢を伴って入院、胸部レ線で異常陰影があった。投与方法をいろいろ変えて治療を行なったが、効果は認められず、無効と判定し

た。

#### 症例5 H. F. 34歳 女 肺炎

2カ月前に高熱、咽頭腫脹で来院し、他剤で軽快したが、7月13日左胸痛、咳、痰出現、38.6°Cの高熱のため受診、レ線所見で左肺野に陰影を認めたので入院。本剤投与後第2病日より解熱、胸痛および笛声音も消失した。咳嗽、喀痰量も減少し臨床的效果は有効であった。しかし、第2病日の点滴中に全身に痒痒感を訴え、次いで発疹を生じたので投与を中止した。その後、EM内服で症状は回復している。

本症例の投与前におけるskin testは陰性であったが、本剤投与前のWBCは19,100と異常高値を示しており、発疹は一応本剤による副作用と判断したが、他に原因があることも考えられる。

なお、本剤の投与前後における検査成績はTable5のごとく、症例5を除き異常を認めなかった。

基礎疾患を有する呼吸器感染症 15 例は肺感染症 3 例、肺炎ないし気管支肺炎 7 例、肺胸膜炎 1 例、肺化膿症 3 例、気管支拡張症 1 例であり、年齢的にも比較的高年齢層が多かった (Table 4)。基礎疾患の内訳は肺結核 8 例、慢性気管支炎、気管支拡張症各 1 例、肺癌 2 例、慢性肝炎 1 例、脳軟化症 1 例、筋萎縮性側索硬化症 1 例である。起炎菌は喀痰培養において頻回にも多量に検出されたものを推定起炎菌とした。投与前における起炎菌は症例 4 の *β-Streptococcus*、症例 13 の *St. aureus*、症例 15 の GPR を除きすべてグラム陰性桿菌であり、*Pseudomonas aeruginosa* 4 例、*Kleb. pneumoniae* 4 例、*E. coli* 2 例、GNR としたものが 2 例であった。しかもこれらの起炎菌は症例 4 および症例 8 を除きすべて効果の有効、無効にかかわらず投与後も消失しなかった。特に症例 3 および症例 10 においては投与後 *Pseudomonas aeruginosa* から *Kleb. pneumoniae* への菌交代が認められた。本剤の投与は 1 日 2~8g を筋注、静注、点滴静注にて行ない、すべて 1 カ月以内に投与を終了した。

効果については、基礎疾患を有する難治性であったが、自覚的に明らかに改善を認め、有効としたものが 11 例 (有効率 78.6%)、やや有効および無効は 3 例であった。

以下各症例について述べる。

**症例 1** R. Y. 43 歳 女 肺感染症 (合併症：肺結核)

昭和 37 年肺結核発病、昭和 41 年右空洞切開術施行、昭和 51 年 7 月 38.7°C 台の発熱、呼吸困難を訴える。本剤 2g × 2 回/日静注投与、第 4 病日より解熱、喀痰量も 1/2 に減少、第 11 病日には喀痰消失した。細菌学的にも *Pseudomonas aeruginosa* が ++ → + と減少を示し、有効と判定した。

**症例 2** R. S. 76 歳 男 肺感染症 (合併症：肺結核)

昭和 46 年肺結核発病、結核菌陰性、入院以来 50~150 ml の喀痰、時々発熱あり。本剤 1g × 2 回/日筋注、咳嗽軽度改善、菌減少 (*Klebsiella* +++ → +)、解熱を認め、投与量を増した場合、自覚的に明らかに改善を認め得る傾向にあったため、有効と判定した。

**症例 3** A. A. 46 歳 女 肺感染症 (合併症：肺結核)

昭和 24 年肺結核発病、昭和 46 年入院、結核菌陰性。昭和 50 年より *Pseudomonas aeruginosa* を排出したため、DKB、CEX を使用したが無効。本剤 2g × 2 回/日静注、2 週間投与でも臨床的にも各種検査所見でも有効とみられるものはなかった。

本例は持続性緑膿菌排出の慢性患者で、急性増悪期でもなく、対象症例として不適格であったといえる。

**症例 4** T. O. 60 歳 男 肺化膿症 (合併症：肺結核)

昭和 28 年肺結核発病、昭和 51 年 7 月 38°C 台の発熱、右胸痛、喀痰 (100~150 ml の膿性痰)、咳嗽あり。本剤 1g × 2 回/日静注開始、第 2 病日に解熱、第 6 病日より粘性痰 30 ml、第 9 病日より粘性痰 10 ml と著明に減少、胸痛も第 3 病日に消失。細菌学的には第 11 病日の検査では *E. coli* および *β-Streptococcus* から *Klebsiella* (+) に菌交代、第 17 病日の検査で菌は消失した。右肺は肋膜肥厚を伴う高度の変化あり、当初からレ線の改善は期待できなかった。一般症状の改善、細菌学的所見および年齢、病歴を考慮して有効と判定した。

**症例 5** T. T. 80 歳 男 気管支拡張症 (合併症：肺結核)

昭和 51 年発熱、喀痰を訴えて入院、胸部異常陰影あり、重症の気管支拡張症で慢性の急性増悪期の患者である。本剤 2g × 2 回/日静注、第 2 病日より解熱、第 5 病日より膿性痰から粘性痰に好転し、量も 1/2 に減少。レ線も軽度改善した。急性増悪期を阻止し得たことを考慮して有効と判定した。

**症例 7** H. T. 37 歳 女 肺化膿症 (合併症：慢性気管支炎)

昭和 40 年肺膿瘍で入院、昭和 51 年 38.5°C の発熱、頭痛および胸痛を訴える。本剤 2g × 3 回/日静注、胸痛の消失、喀痰量の軽度減少などで臨床効果はやや有効であった。

**症例 8** C. I. 75 歳 女 肺炎 (合併症：気管支拡張症)

昭和 51 年発熱および咳嗽出現、右下肺野に陰影を認めたので入院。本剤 1g × 2 回/日静注、第 2 病日に解熱、第 6 病日に咳嗽および喀痰ともに消失、また胸部レ線の陰影消失および菌消失を認めたので、有効と判定した。

**症例 9** T. T. 74 歳 女 気管支肺炎 (合併症：肺病)

12~13 年前より関節リウマチで治療中昭和 51 年 1 月血痰出現、胸部異常陰影を指摘さる。当時血痰 (+)、咳嗽 (+)、発熱 (-)、喀痰 (-) であった。6 月肺癌の疑いで入院、結核菌 (-)、GPR (+)、GNR (+)、食欲不振、体重減少であった。本剤 2g × 1 回/日点滴静注とともに放射線併用。投与前 39.4°C の発熱が投与後第 6 病日で解熱、喀痰も第 5 病日で消失、レ線像は陰影の縮小をみたが、これは放射線の影響のためとも考えられ、不明としたが、臨床的に症状の改善が認められたので、有

効とした。

症例 10 K. S. 76 歳 男 気管支肺炎(合併症:肺癌)

心房粗動により心不全にて入院。レ線像で左肺門に異常陰影あり。肺癌の病名のもとに治療、抗癌剤無効で、腫瘤影の増大もあるために放射線療法を行なう。放射線 2,000 rad. 終了時より高熱あり。CEX 1,500 mg/日 1 週間経口投与するも解熱せず。後本剤 1 g × 2 回/日 5 日間筋注、臨床的に効果がなかったため、他剤に変更した。

本症例は抗癌剤無効の肺癌合併症と考えられ、抗癌剤投与による免疫体質および強度の放射線照射による特異な症例である。高熱の原因も不明であり、細菌学的にも不明である。さらに本剤の投与量も少なく、投与期間も短いため、対象症例より除外すべきかもしれない。

症例 11 A. M. 55 歳 男 肺胸膜炎(合併症:慢性肝炎)

左胸痛出現、左腕の挙上困難と膿性痰出現、全身倦怠感、食欲不振を訴え、37.8°C に発熱して入院。本剤 1 g × 3 回/日筋注、第 2 病日より解熱、1 週間で一般症状改善され、レ線像も陰影縮小し、かつ細菌学的に菌減少したので、有効と判定した。

症例 6. 12~15

肺化膿症の症例 12 の起炎菌 *St. aureus* に対しては効果を示さなかったが、基礎疾患として肺結核に合併した 3 例、ALS に合併した 1 例の気管支肺炎を主とした呼吸器感染症に対し有効であった。

#### IV. 考 按

われわれ、呼吸器疾患を診察する者にとって、慢性呼吸器患者に多く出現するグラム陰性菌、特に *Pseudomonas aeruginosa* に対する治療に悩まされるのが現状である。今回、グラム陽性菌のみならず、グラム陰性菌にも有効とされるアミノベンジルペニシリンの誘導体である T-1220 について、基礎的ならびに臨床的検討を行なう機会を得た。

試験管内実験では、*St. aureus* に対しては、ABPC より弱い結果が得られている。ABPC はペニシリン耐性菌に有効でなく、かかる耐性菌による敗血症などの重篤な疾患には、使用すべきではないとされている<sup>2)</sup>。しかし、今回われわれが T-1220 の投与を試みたグラム陽性菌を起炎菌とする呼吸器感染症、5 例中 4 例に有効例をみたことより、本剤の効果はグラム陽性菌にも期待し得るものと思われる。また、*Klebsiella*, *E. coli*, *Proteus*, *Serratia* には、ABPC, CBPC より抗菌力の点で数段すぐれている結果が得られており、T-1220 のユニークな点といえよう (Fig. 2~13)。

事実、基礎疾患を有する呼吸器感染症に使用して (Table 4), *Kleb. pneumoniae*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* などの起炎菌による疾患に対し有効の成績が得られている。

*Pseudomonas aeruginosa* に対しては、接種菌量  $10^8$ /ml では 3.13  $\mu$ g/ml に、 $10^9$ /ml では 12.5  $\mu$ g/ml に感受性のピークが認められ、CBPC と比較し、2~4 管すぐれた結果が得られた。また、MIC 100  $\mu$ g/ml 以下をカバーする率は、 $10^8$ /ml では 85%、 $10^9$ /ml では 100% であった。ゆえに T-1220 の 2 g 点滴静注での血中濃度ピークが 130  $\mu$ g/ml (Fig. 14) であることから、*Pseudomonas* の感染症にも充分期待し得るものと考えられる。

ABPC などペニシリン系抗生剤が広く使用されている現在、これによる過敏症が問題となっている。アナフィラキシー様症状を呈する率は 0.1% で、その死亡率は 10 ないし 25% といわれている<sup>3)</sup>。われわれが治験を行なった症例で、点滴静注の際、発疹の認められたものが 1 例あった。本剤もその点では、他のペニシリン剤と同様、使用に際しては skin test が必要だと思われる。副作用は 1 例に発疹をみた以外認めず、また臨床検査数値も本剤の影響によると思われる異常は認められなかった。安全性の高い薬剤といえる。

#### 結 語

##### 1) 抗 菌 力

本剤の抗菌力は *St. aureus* に対しては、ABPC より弱い傾向にあるが、グラム陰性桿菌特に、*Kleb. pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* に対しては、ABPC, CBPC より数段強い抗菌力を示した。

##### 2) 血中、喀痰中濃度

本剤は、1 g 筋注および静注では 30 分後、2 g 点滴静注では 2 時間後に血中濃度のピークを示し、それぞれ 27, 50, 130  $\mu$ g/ml であった。

喀痰中濃度は個人差が大きく、投与量に対する dose response は認められず、多くは 2.0  $\mu$ g/ml 以下であった。

##### 3) 臨 床 成 績

本剤を急性および慢性の呼吸器感染症 20 例に使用し、著効 2 例、有効 12 例、やや有効 1 例、無効 3 例、効果判定不能 2 例の成績を得た。副作用は、1 例に点滴中痒感、発疹を認め、投与中止した以外、特に認められなかった。

#### 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) BEAR, D. M.; M. TURK and R. G. PETERSDORF:

Ampicillin. Med. Clin. North Amer. 54 : 1145  
~1159, 1970

ral penicillins. Med. Clin. North Amer. 54 :  
1081~1099, 1970

3) FISHMAN, L. S. and W. L. HEWITT : The natu-

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1220

KAZUHIRO HAMADA, KATSUMASA TOKUNAGA, YASUTSUGU FUKUDA,  
KIYOSHI SHIMA and HARUHIKO TOKUOMI

First Department of Internal Medicine, Kumamoto University School of Medicine

### 1) Antibacterial activity

The antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* of this drug seems to be slightly weak than that of ABPC and CBPC, but the antibacterial activity against gram negative bacilli, especially *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia* was more powerful than that of ABPC and CBPC.

### 2) Concentrations in blood and sputum

The peaks of the drug were observed at 30 min after intramuscular or intravenous administration of 1 g and at 2 hr after drip infusion and the levels were 27, 50 and 130  $\mu\text{g/ml}$ , respectively.

The concentrations in sputum were very different individually and dose response following the dosis of administration was not found and usually it was less than 2  $\mu\text{g/ml}$ .

### 3) Clinical results

This drug was used for 20 cases of acute and chronic respiratory infectious diseases and 2 remarkably effective cases, 12 effective cases, 1 fairly effective case, 3 ineffective cases and 2 unknown cases of effectiveness were observed.

Especially any side effect was not observed, except that one case complaining of itching sensation accompanying with rash during instillation was observed and the administration had to stop.