

外科における T-1220 の基礎的・臨床的研究

石 山 俊 次

日本大学総合科学研究所

坂部 孝・中山一誠・岩本英男・岩井重富

鷹取睦美・川辺隆道・大橋 満・村田郁夫

杉山博昭・水足裕子

日本大学医学部第3外科学教室

Sodium 6-[D(-)- α -(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)- α -phenylacetamido] penicillanate (T-1220) は富山化学研究所が開発した新しい半合成ペニシリン系抗生物質で¹⁾, その抗菌スペクトルは Carbenicillin (CBPC)²⁾ に類似し, broad spectrum であるが, グラム陰性桿菌に対しては CBPC よりもより強い抗菌力を有し, とくに緑膿菌に対して優れた抗菌力を示すといわれる。その構造式は Fig. 1 のごとくで, 生体内代謝物としてはベータラクトラム環の開環したもの (T-1220B: 抗菌力なし), piperazine の開環したもの (T-1220A: 抗菌力あり) および T-1220C が考えられる³⁾。今回, T-1220 について基礎的臨床的検討を行なったので報告する。

I. 抗菌スペクトル

教室保存の標準株を用いて T-1220 の抗菌スペクトルを測定した (Table 1)。最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は日本化学療法学会標準法に準じて行ない, 菌液は 1 夜培養液 (推定菌量 10^8 個) を使用した。T-1220 は

Staphylococcus aureus に対して $0.4\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$ で発育を阻止し, これは CBPC とほぼ同程度の抗菌力であるが, *E. coli* に対しては $0.1\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$ の MIC で, CBPC および SBPC³⁾ よりも優れている。*Proteus* に対しても $0.1\sim 6.25\ \mu\text{g/ml}$ で発育を阻止するが, *Klebsiella* に対しては $50\ \mu\text{g/ml}$ であり, 抗菌力は弱い。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては $3.13\ \mu\text{g/ml}$ の MIC で優れた抗菌力を有し, T-1220 の大きな特長である。

II. 病巣分離の病原菌の感受性分布

外科病巣由来の各種病原菌, すなわち, *Staph. aureus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* および *Pseudomonas aeruginosa* の T-1220 に対する感受性 (MIC) を測定し, CBPC⁴⁾ および SBPC と比較した (Table 2)。*Staph. aureus* 54 株の T-1220 に対する MIC 分布をみると, $0.8\sim 100\ \mu\text{g/ml}$ の間に幅広く分布していて, 感性株は $12.5\ \mu\text{g/ml}$ に一番多く, 11 株認められる。これに対し, $100\ \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 19 株ある。いっぽう, CBPC では $6.25\sim 25\ \mu\text{g/ml}$ に 46 株 (85.2%) と大部

Fig. 1 Chemical structure of T-1220 and its metabolites

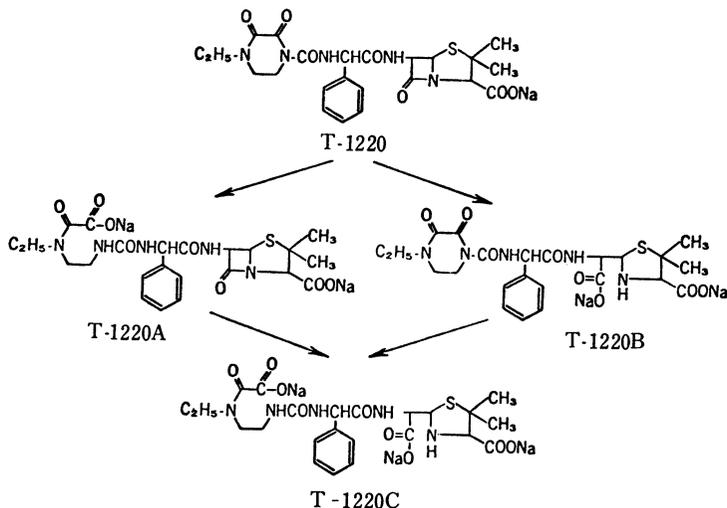


Table 1 Antimicrobial spectrum of T-1220, CBPC and SBPC

Organisms	MIC($\mu\text{g/ml}$)		
	T-1220	CBPC	SBPC
<i>Staph. aur.</i> JC-1	0.8	0.2	0.8
209 P	0.4	0.4	3.13
Terajima	0.8	0.8	3.13
Smith	3.13	3.13	25
Newman	0.8	0.8	3.13
ATCC 6538	0.8	0.8	3.13
<i>Streptococcus cook</i>	12.5	12.5	100
<i>S. faecalis</i> ATCC 8043	3.13	6.25	25
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	≤ 0.1	0.2	0.8
<i>Klebsiella pneumo.</i> PCI 602	50	>100	>100
<i>Bacillus pumilus</i> IFO 3813	0.8	3.13	1.56
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
<i>B. cer. mycoides</i> ATCC 9654	0.8	50	6.25
ATCC 11778	1.56	100	1.56
<i>Corynebacterium</i> Nozi	1.56	0.8	6.25
<i>Escherichia coli</i> K12	3.13	6.25	12.5
B	≤ 0.1	1.56	3.13
BMW	≤ 0.1	1.56	1.56
C 14	0.8	1.56	1.56
NIHJ	0.4	3.13	12.5
JC-2	3.13	6.25	50
<i>Shigella sonnei</i> I	0.8	6.25	6.25
<i>Aerobacter aerog.</i> IAH 1102	≤ 0.1	0.8	1.56
<i>Proteus morgani</i> No. 1001	6.25	3.13	50
<i>Proteus</i> sp. (MB 838)	≤ 0.1	0.4	0.4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 10490	3.13	6.25	3.13

分が分布し、SBPC では 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に 51 株 (94.4%) が分布している。よって、*Staph. aureus* では T-1220 において、CBPC あるいは SBPC よりも耐性株がやや多く存在し、いっぽう、T-1220 における感性株の分布は CBPC における感受性株の分布とはほぼ類似しているといえる。

E. coli 54 株の T-1220 に対する MIC 分布は、1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 37 株 (68.5%) の感性群があり、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性群とで 2 峰性分布を示す。CBPC および SBPC でも同様のことがいえるが、CBPC では 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に 38 株が、SBPC では 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ に 36 株が分布しており、感性株群においては T-1220 が CBPC および SBPC よりも抗菌力の強さにおいて優れていると考えられる。

Proteus mirabilis 27 株の T-1220 に対する MIC 分布をみると、SBPC よりも明らかにすぐれた分布を示しており、SBPC においては 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ に 25 株が分布するのに対し、T-1220 ではより低い 0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に 25 株が分布している。

Klebsiella 27 株では、CBPC および SBPC に対し全株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示すが、T-1220 に対して 6.25 $\mu\text{g/ml}$ (2 株)、25 $\mu\text{g/ml}$ (1 株)、および 50 $\mu\text{g/ml}$ (9 株) の MIC を示す株があり、T-1220 は *Klebsiella* に対しあまり効果を期待することはできないが、しかし CBPC あるいは SBPC に比較すると、それらよりはやや強い抗菌力を有しているといえる。

Pseudomonas 54 株の T-1220 に対する MIC 分布をみると、6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 7 株、12.5 $\mu\text{g/ml}$ に 19 株、25 $\mu\text{g/ml}$ に 15 株の分布が認められ、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上は 5 株

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates to T-1220, CBPC and SBPC

		MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
		≤ 0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aur.</i> 54 str.	T-1220				2	4	3	5	11	3	3	4	19
	CBPC				3	2	1	17	15	14	2		
	SBPC						3	21	30				
<i>E. coli</i> 54 str.	T-1220					19	14	4		4	1	1	11
	CBPC						10	15	13	3	1		12
	SBPC							12	17	7	1	3	14
<i>Pr. mir.</i> 27 str.	T-1220		1	7	13	3	1				1		1
	SBPC					2	13	4	2	4			2
<i>Klebsiella</i> 27 str.	T-1220							2		1	9	3	12
	CBPC												27
	SBPC												27
<i>Ps. aerug.</i> 54 str.	T-1220							7	19	15	7	1	5
	CBPC									3	5	27	19
	SBPC										9	30	15

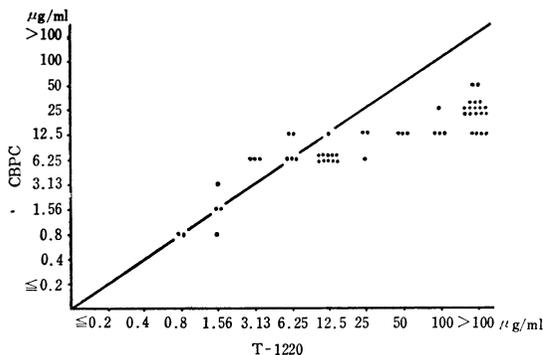
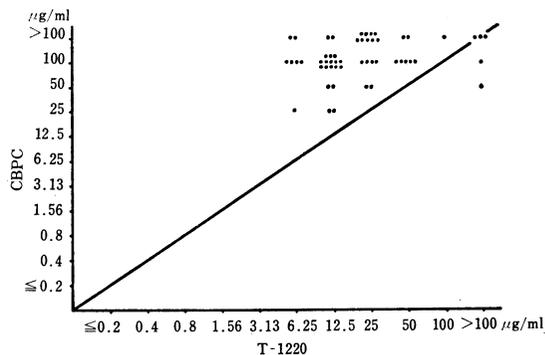
Fig. 2 Cross resistance (*Staph. aur.* 54strs.)Fig. 3 Cross resistance (*Ps. aerug.* 54strs.)

Table 3 Serum levels of T-1220

*500 mg i. m.

	1/4	1/2	1	2	4	6	hrs.
O. S. (7.25mg/kg)	12.4	10.3	8.9	6.4	0.9	n. d.	µg/ml
A. Y. (8.33mg/kg)	17.8	14.9	10.2	3.6	trace	n. d.	
M. F. (7.14mg/kg)	11.9	12.4	6.8	1.9	trace	n. d.	
Average	14.03	12.53	8.63	3.97	trace	n. d.	

Table 4 Urinary excretions of T-1220

*500 mg i. m.

	1/2	1	2	4	6	hrs.	Recovery
O. S.	560	1,200	1,440	495	110	µg/ml	264.3mg (52.9%)
	61	36	78	126	111	ml	
	34.2	43.2	112.3	62.4	12.2	mg	
A. Y.	1,220	2,450	2,200	530	54.5	µg/ml	250.5mg (50.1%)
	24	18	57	86	111	ml	
	29.3	44.1	125.4	45.6	6.1	mg	
M. F.	1,280	2,500	1,540	685	134	µg/ml	235.5mg (47.1%)
	25	22	42	97	129	ml	
	32.0	55.0	64.7	66.5	17.3	mg	
Average	1,020	2,050	1,727	570	99.5	µg/ml	250.1mg (50.0%)
	31.8	47.4	100.8	58.2	11.9	mg	

のみである。これに対し、CBPC では 25 µg/ml に 3 株、50 µg/ml に 5 株、100 µg/ml に 27 株および 100 µg/ml 以上に 19 株が分布し、T-1220 においては CBPC よりも明らかに優れた感受性分布が認められる。

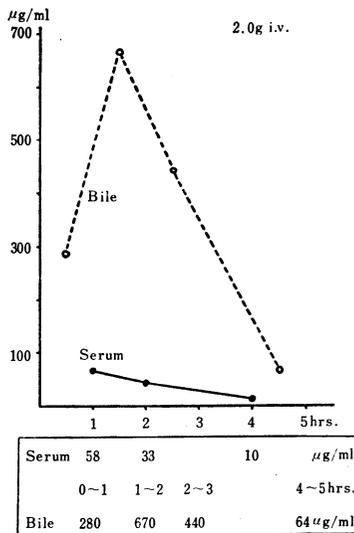
次に、*Staph. aureus* 54 株の T-1220 および CBPC に対する感受性相関をみると、感性株においては両剤の抗菌力はほぼ等しいが、CBPC に対して 12.5~50 µg/ml の MIC 分布を示す株においては、その大部分が T-1220 に対し 100 µg/ml およびそれ以上の MIC を示している (Fig. 2)。

Pseudomonas 54 株の T-1220 および CBPC に対する感受性相関をみると、大部分の株は CBPC に 100 µg/ml およびそれ以上であるが、それらの株は、T-1220 に 6.25~50 µg/ml の MIC を示しており、*Pseudomonas* に対して T-1220 は CBPC よりも抗菌力が優れている (Fig. 3)。

III. 血中濃度および尿中排泄

健康成人男子 3 名に T-1220 を 500mg 筋注して経時的に血中および尿中濃度を測定した。測定法は試験菌に *Bacillus subtilis* ATCC 6633、培地に Heart Infusion

Fig. 4 Serum and biliary concentrations of T-1220



Agar (HIA) 10ml, single layer を用いるカップ法で、標準曲線として血中濃度測定には Moni-trol I 血清（乾燥標準人血清：ミドリ十字）で希釈したものを用い、尿中濃度の測定には 1/15M pH6.0 磷酸緩衝液 (PBS) で希釈したものを用いた。検体は、血清は原液で、尿は pH 6.0 PBS で適当に希釈して測定に供した。

血中濃度を3名の平均値でみると、筋注15分後に最高濃度 14.03 µg/ml を示し、30分後 12.53 µg/ml、1時間後 8.63 µg/ml、2時間後 3.97 µg/ml であり、4時間後は痕跡、6時間後は検出できなくなる (Table 3)。

尿中濃度をみると、筋注30分後から 1,000 µg/ml 以上の高濃度を示し、1時間後に最高濃度 2,050 µg/ml に達した。2時間後にも 1,727 µg/ml と高濃度であるが、その後、4時間後 570 µg/ml、6時間後 99.5 µg/ml と減少する。尿中回収率は、6時間後までで 50.0% である (Table 4)。

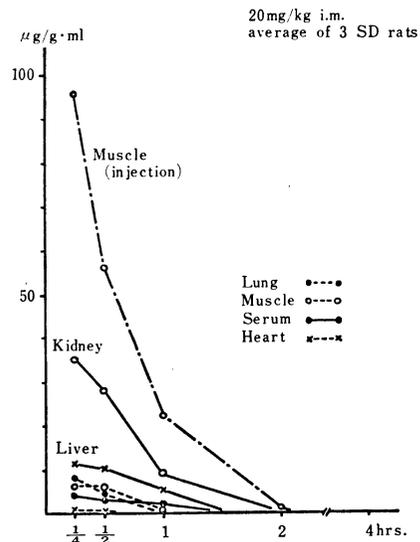
IV. 胆汁中濃度

胆石症にて胆のう摘出術および総胆管ドレナージ (Tチューブ) を行なった患者で、T-1220 の胆汁中濃度を測定した。患者は術後1週間以上経過し、抗生剤使用を中止して3日以上たっており、肝機能正常のものである。T-1220 2.0g を 20% ブドウ糖液 20ml に溶解し、約3分かけて静注した後1, 2, 3および4時間目に血中濃度を測定するとともに胆汁中濃度を測定した。胆汁は静注から1時間後まで、1時間後から2時間後まで、2時間後から3時間後まで、および4時間後から5時間後までをそれぞれ貯留し、それらについて濃度を測

Table 5 Tissue concentrations of T-1220 20mg/kg i. m. average of 3 SD rats

	1/4	1/2	1	2	4	hrs.
Brain	n. d.	µg/g				
Heart	0.6	0.63	trace	n. d.	n. d.	//
Liver	11.7	10.35	4.65	n. d.	n. d.	//
Kidney	34.2	29.1	9.84	trace	n. d.	//
Lung	7.11	4.38	trace	n. d.	n. d.	//
Spleen	trace	trace	trace	n. d.	n. d.	//
Muscle	6.36	6.24	0.75	n. d.	n. d.	//
Muscle(inj.)	95.7	57.0	22.2	1.14	n. d.	//
Serum	5.05	3.40	2.08	n. d.	n. d.	µg/ml

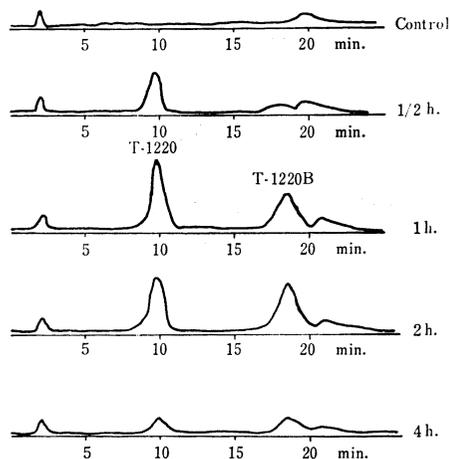
Fig. 5 Tissue concentrations of T-1220



定したが、T-1220 は pH (とくにアルカリ) により容易に分解するため、胆汁は採取後ただちに pH6.0 PBS にて3倍以上に希釈した。Bioassay 時にはそれら胆汁をさらに pH 6.0 PBS にて数倍希釈し、カップ法を用いて測定した。T-1220 の胆汁中濃度は、0~1時間後 280 µg/ml で1時間後の血中濃度 (58 µg/ml) の約5倍を示し、1~2時間後に最高濃度 670 µg/ml に達し、2時間後の血中濃度 (33 µg/ml) の約20倍になる。その後は減少し、4~5時間後 64 µg/ml であり、蓄積傾向は認められない (Fig. 4)。

V. 臓器内濃度

SD系ラットに T-1220 を 20 mg/kg の割合に筋注し、経時的に断頭瀉血した後、各臓器をとり出して濃度を測定した。臓器別にみると、腎に最も高濃度を示し、

Fig. 6 High speed liquid chromatogram (1)
(human bile)

15分後 $34.2 \mu\text{g/g}$ (最高値) で, 30分後 $29.1 \mu\text{g/g}$, 1時間後 $9.84 \mu\text{g/g}$ と減少し, 2時間後には痕跡程度に検出されるようになり, 蓄積傾向はない。次いで肝に高く, 15分後に最高濃度 $11.7 \mu\text{g/g}$ を示すが, 2時間後には測定不能となり, 肝よりの消失も速やかである。肺へはほぼ血中濃度と等しい濃度移行があり, 筋肉への移行もよいが, 脳への移行は認められなかった。また, 筋注した部位の濃度低下もすみやかであり, 筋注後の吸収も比較的良好である (Table 5, Fig. 5)。

VI. 代 謝

前記のヒト胆汁について T-1220 の胆汁中代謝物の検討を行なった。胆汁は採取後, ただちに pH 6.0 PBS を加え分解を防ぎ, 冷室に保存しておいた。胆汁中代謝物の検討は, 高速液体クロマトグラフィーおよび Bioautography により行なった。高速液体クロマトグラフィーは以下の条件で行なった。Instrument: Shimadzu 830 Liquid Chromatograph, Column: Zipax SAX (2.1 mm ϕ × 1m), Mobile phase: Gradient Function No. 3 $2.5 \times 10^{-5} \text{M HClO}_4$ (pH 6.5) \rightarrow $2.5 \times 10^{-2} \text{M HClO}_4$ (pH 6.5), Column pressure: 67.5 kg/cm², Flow rate: about 1ml/min., Detector: UV Photometer (220m μ), Chart speed: 1 cm/min. また, 対照としては T-1220 静注前の胆汁を使用した。Fig. 6 にみるごとく, Chart 上には約 10 分後に T-1220 の山が現われ, ついで約 18 分後に T-1220 B (T-1220 のベターラクタム環が開き抗菌力を失ったもの) の山が現われる。T-1220 および T-1220 B の時間的推移をみると, 静注 30 分後に T-1220 が明らかに認められ, それに対し T-1220 B はまだわずかしら認められない。1 時間後には T-1220 は最

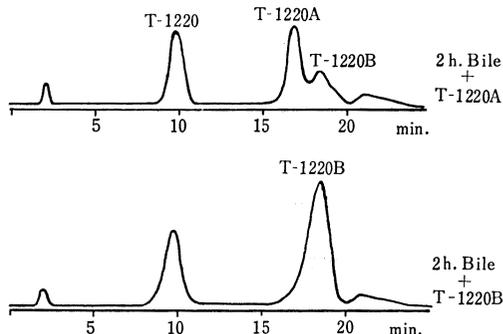
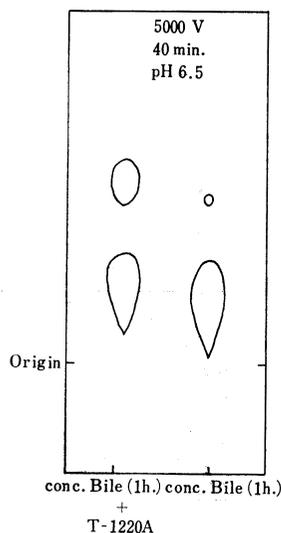
Fig. 7 High speed liquid chromatogram (2)
(human bile)

Fig. 8 Electrophoresis



大値となり, T-1220 B も相当量に認められるようになる。2時間後には, T-1220 A はやや減少するが, それに対し T-1220 B は増加して最大値を示し, T-1220 A と T-1220 B はほぼ同量となる。その後は低下する。

約 18 分後の山が T-1220 B であることの確認のため, 2時間後胆汁に T-1220 B を加えて測定してみると, 約 18 分後の山が著明に高くなるのが認められ, 新たな山は出現しないので, それが T-1220 B であることがわかる (Fig. 7)。次に, T-1220 A の有無をみるため, 2時間後胆汁に T-1220 A を加えて測定してみると, T-1220 B の山の直前に T-1220 A の山が現われ, 1部 overlap している (Fig. 7)。このことは微量の T-1220 A が存在しても T-1220 B の山に隠されてしまう可能性もあることを意味する。幸い T-1220 A は抗菌力を有するので, 胆汁を凍結乾燥により濃縮したあと Ele-

Fig. 9 No.1 S. N. 65 yrs. M. Intra-pelvic abscess (rectal cancer)

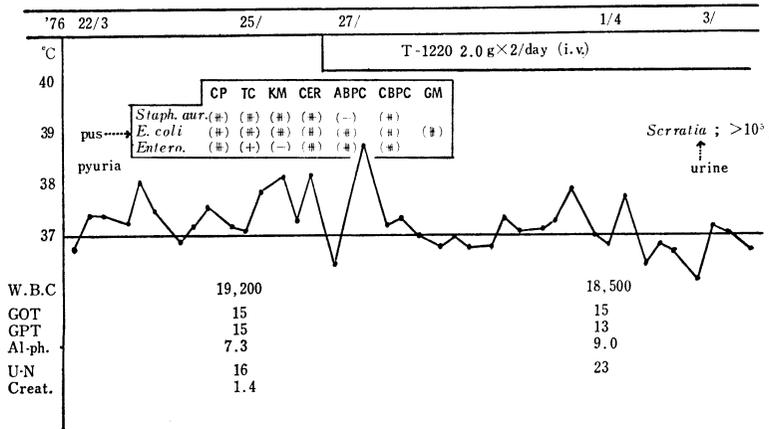
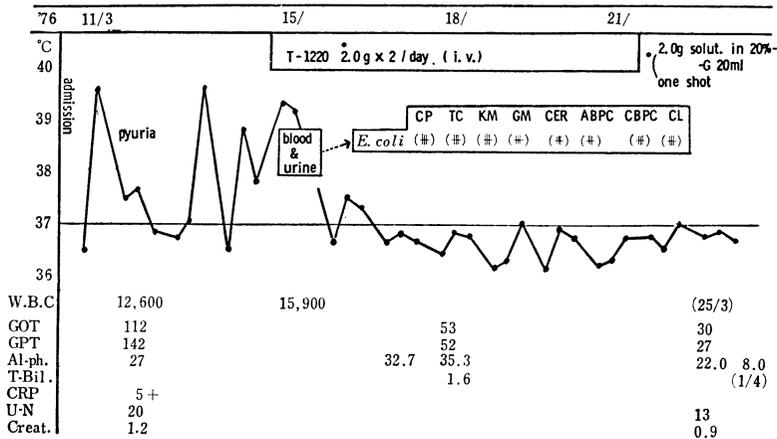


Fig. 10 No.2 E. S. 50 yrs. M. Bacteremia (esophageal cancer)



ctrophoresis (5,000V, 40 min., pH 6.5)を行ない Bioautography を施行したところ、T-1220 A に相当する阻止円がわずかに認められた (Fig. 8)。すなわち、T-1220 A が微量に含まれていることがわかった。以上の結果より、T-1220 をヒトに静注すると、胆汁中には T-1220 と T-1220 B がほぼ同量に排泄されるが、T-1220 A もごくわずかながら含まれている。

VII. 臨床使用経験

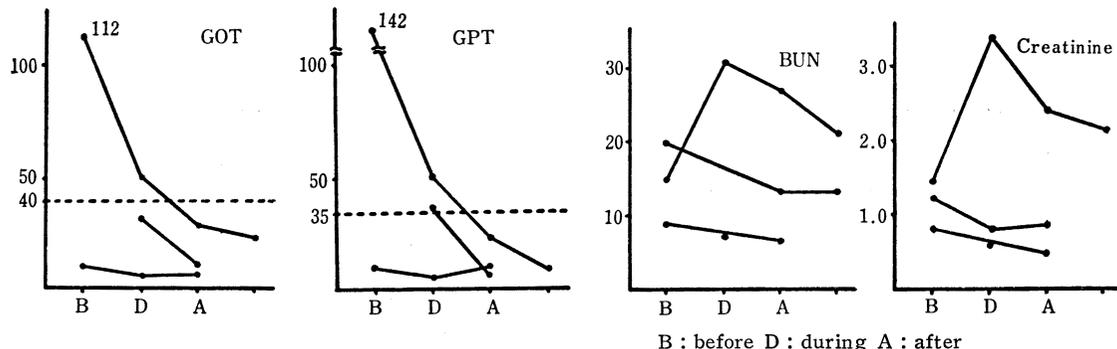
外科領域における若干の症例に対して T-1220 を使用して臨床的に検討した (Table 6)。T-1220 は 2.0 g を 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解して、1日2回静注した。第1例は直腸癌術後再発で骨盤腔内に腫瘍浸潤があり、腫瘍自壊に伴う膿瘍が会陰坐骨部に破れた患者で、膀胱浸潤による尿路感染も頻発し、膿尿が認められている。膿瘍部からは *Staph. aureus*, *E. coli*, *Enterococcus* が検出され、いずれも CBPC に感受性を有する。T-

1220 を使用したところ、2日目より解熱傾向があり、膿汁もやや減少した。しかし4日目頃より再び 38°C の発熱が出現し、尿 (膿尿) から *Serratia* が 10^5 個以上検出された。この症例では T-1220 は尿路感染には無効であったが、膿瘍に対しては効果があったと考えられる。副作用として使用後6日目に BUN および Creatinine の上昇が認められたが、尿路感染、尿路障害もあり、これが T-1220 によるものであるかどうかは確言できない (Fig. 9)。第2例は食道癌の術前であるが、入院後 39°C 台の原因不明の発熱が出現し、白血球数 12,600, GOT 112 (KAU), GPT 142, Creatinine 1.2 mg/dl である。血液培養と尿培養 (入院後膿尿があった) を行なったところ、*E. coli* が血液および尿より検出され、尿路感染から菌血症をおこしたものと考えられた。T-1220 使用により翌日より著明に解熱し、7日間の使用で完全に治癒した。また病状の軽快に従い肝腎機能も改善し

Table 6 Clinical responses of T-1220

No.	Name	Age	Sex	Disease	Organism and Susceptibility	Dose/day	Days	Adju. therapy	Side effect	Response
1	S. N.	65	M	Intra-pelvic abscess (recidiv of rectum Ca.)	ABPC CBPC CER CP KM <i>Staph. aur.</i> - # # # # <i>E. coli</i> # # # # # <i>Enterococcus</i> # # # + -	2.0 g × 2	19	-	BUN ↑ Creatinine ↑	good
2	E. S.	50	M	Bacteremia (U. T. I. esophageal Ca.)	ABPC CBPC CER CP KM <i>E. coli</i> # # # # #	2.0 g × 2	7	-	-	excellent
3	K. M.	58	M	Wound infection (Decubitus)	ABPC CER CP TC KM <i>G. N. B.</i> ++ ++ ++ # ++	2.0 g × 2	4	-	-	?
4	Y. A.	22	M	Abscess in abdominal wall (after appendectomy)	ABPC CER CP TC KM <i>G. N. B.</i> - - + + -	2.0 g × 2	27	-	-	good
5	K. S.	48	F	Subphrenic abscess (after gastrectomy)	-	2.0 g × 2	4	-	-	poor

Fig. 11 Laboratory findings



た (Fig. 10)。その他の 3 例を含め、5 例に T-1220 を使用したが、1 例の効果不明 (癌末期患者で治療途中で死亡) を除き 3 例に有効であった (Table 6)。副作用はとくになかったが、前述のごとく BUN および Creatinine の軽度上昇が第 1 例にあった (Fig. 11)。

ま と め

1) 新しいペニシリン系抗生物質 T-1220 について基礎的、臨床的検討を行なった。

2) T-1220 の抗菌スペクトルは CBPC に類似し、グラム陽性菌および陰性菌に対し幅広い抗菌力を有し、とくに緑膿菌に対して優れた抗菌力を示す。

3) 外科病巣分離の各種病原菌のうち、とくにグラム陰性桿菌である大腸菌、変形菌、肺炎桿菌および緑膿菌に対して T-1220 は CBPC よりも優れた抗菌力を示

す。

4) ヒトにおける T-1220 血中濃度は、500mg 筋注後 15 分で最高 14.03 μg/ml に達し、2 時間後 3.97 μg/ml であった。尿中濃度は 30 分後から 2 時間後にかけて 1,000~2,000 μg/ml の高濃度を示し、6 時間後までの尿中回収率は 50.0% であった。

5) ヒトにおける胆汁中濃度は T-1220 静注の場合には血中濃度の約 5~20 倍の濃度に達した。

6) ラットにおける臓器内濃度をみると、腎に最も高く、次いで肝、肺、筋、血清、心の順であった。

7) T-1220 のヒト胆汁中代謝物は T-1220 B がほとんどであり、T-1220 とほぼ同量に排泄される。T-1220 A も存在するが、非常に微量である。

8) 外科領域における疾患の 5 例に T-1220 を使用

し、有効3例、無効1例、不明1例の結果を得た。

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) 石山俊次, 坂部 孝, 高橋右一, 笠置 達, 長崎祥佑, 川上 郁, 中山一誠, 岩井重富, 岩本英男, 大島聰彦, 鷹取睦美: Carbenicillin (CBPC) の基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 17(7): 1202~1207, 1969
- 3) 石山俊次, 川上 郁, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 大島聰彦, 鷹取睦美, 川辺隆道, 鈴木邦夫, 村上不二哉: Sulfbenzylpenicillin (SBPC) の基礎および臨床的研究. *Chemotherapy* 19(8): 988~998, 1971
- 4) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 坂田育弘, 川村弘志, 水足裕子: 外科における Indanyl-Carbenicillin の吸収, 排泄, 代謝と臨床応用. *Chemotherapy* 23(2): 671~680, 1975

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1220 IN THE FIELD OF SURGERY

SHUNJI ISHIYAMA

General Science Laboratory, Nihon University

TAKASHI SAKABE, ISSEI NAKAYAMA, HIDEO IWAMOTO,
SHIGETOMI IWAI, MUTSUMI TAKATORI, TAKAMICHI KAWABE,
MITSURU OHASHI, IKUO MURATA, HIROAKI SUGIYAMA
and HIROKO MIZUASHI

The Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

1) Fundamental and clinical investigations on T-1220, a new penicillin antibiotic, were carried out.

2) The antibacterial spectrum of T-1220 was similar to that of CBPC, having widespread antibacterial activity against gram positive and negative microorganisms and especially the excellent antibacterial activity against *Pseudomonas* was observed.

3) T-1220 showed the more excellent antibacterial activity than CBPC against gram negative bacilli such as *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* among various kinds of pathogenic microorganisms isolated from surgical focus.

4) Blood levels in human volunteers muscularly administered T-1220 at the dose of 500 mg reached to the maximum level of 14.03 $\mu\text{g/ml}$ at 15 min. after administration and 3.97 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hr. after administration.

The concentrations in urine showed high level of 1,000-2,000 $\mu\text{g/ml}$ from 30 min. to 2 hr. after administration and the recovery rate in urine within 6 hr. after administration was 50.0%.

5) The concentration in human bile after intravenous injection of T-1220 showed about 5-20 times higher concentration than in blood level.

6) The highest concentration in the tissue of rats was observed in kidney and then liver, lung, muscle, serum and heart, in order.

7) The metabolites in human bile of T-1220 were almost T-1220B and the amount of excretion was as same as that of T-1220. T-1220A was also demonstrated, but the amount was very small.

8) T-1220 was used for the treatment of 5 cases in the surgical field and the result showed that 3 cases were good, one case ineffective and one case unknown.