

外科領域における T-1220 の基礎的・臨床的研究

柴田清人・由良二郎・品川長夫・西 秀樹・鈴木一也
 鈴木芳太郎・恵美奈実・土井孝司・石川 周・高岡哲郎
 名古屋市立大学医学部第一外科学教室
 (主任: 柴田清人教授)

T-1220 は富山化学工業(株)総合研究所で開発された β -ラクタム系の新しい抗生剤である。本剤はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌性を示し、特に *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などに優れた抗菌性を示している。本剤は皮下、筋注または静注投与により速やかに吸収され、尿中にはほとんど未変化体のまま排泄される。

また、各種動物に対する毒性ならびに一般薬理作用に関する検討結果などから判断して本剤の毒性は低く、安全性の高い抗生剤と考えられる。

われわれは今回、本剤に関して、若干の基礎的検討を行なうとともに、外科的感染症に使用したのでその成績について報告する。

I. 抗 菌 力

外科的感染症の病巣から分離された *Pseudomonas* 54 株について、T-1220 と Carbenicillin (以下 CBPC と略す) に対する感受性を日本化学療法学会標準法 (pH 7.0 Heart Infusion 培地使用、接種菌量 10^6 個/ml と 10^8 個/ml) にしたがって、最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) をもって測定し比較した。

10^6 個/ml の接種菌量の場合 (Fig. 1) は、MIC のピークは T-1220 で $6.3 \mu\text{g/ml}$ にあり、CBPC では $50 \mu\text{g/ml}$ にあり、ピークの比較では 3 段階 T-1220 が良好な感受性を示している。いっぽう接種菌量の多い 10^8 個/ml の場合には、MIC のピークは T-1220 が $6.3 \mu\text{g/ml}$ とかわらないが、CBPC ではそのピークは $100 \mu\text{g/ml}$

と一段階耐性側にかわっている。

感受性の相関関係 (Fig. 2) をみると、 10^6 個/ml の接種においては CBPC に対して MIC $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の株が 53 株あるが、そのうちの 47 株は T-1220 に対し MIC が $3.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ であり、T-1220 は CBPC より約 3 段階程度感受性は鋭い。 10^8 個/ml 接種においてもほぼ同様なことがいえる。しかし CBPC に対して高度耐性株が数株みられるが、これらに対する T-1220 の感受性は不良である。

II. T-1220 の胆汁中移行

T-1220 の体液中濃度の測定は、*Sarcina lutea* ATCC 9341 株を検定菌とする薄層カップ法により、その生物学的力価を測定した。使用培地は Heart Infusion 培地 (pH 7.2) であり予備拡散 1 時間、判定は 37°C 18 時間培養後に行なった。T-1220 の標準曲線作成にあたっては、ヒト血中濃度測定の場合にはモニターロール 1 を、ヒト胆汁中濃度測定の場合には、pH 8.0 の phosphate buffer を、ヒト尿中濃度測定および家兎血中濃度測定には pH 7.0 の phosphate buffer を、家兎胆汁中濃度測定の場合にはプールした家兎正常胆汁 (pH 8.4) を用い希釈にあたった。

家兎胆汁中移行: 体重 3 kg 前後の雄白色家兎を用いた。背臥位に固定し正中切開にて開腹後、総胆管にカニューレーションを行ない、胆汁の流出が一定になってから行なった。本剤の 20 mg/kg を筋注し、血中濃度は投与後 1/2, 1, 2, 4, 6 時間のものを測定した。胆汁は投

Fig. 1 Sensitivity distribution of *Pseudomonas* to T-1220 and CBPC

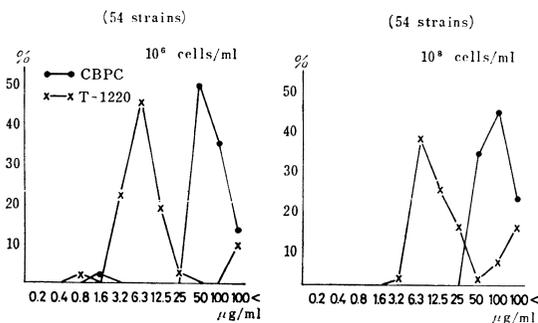


Fig. 2 Cross sensitivity of T-1220 and CBPC against *Pseudomonas*

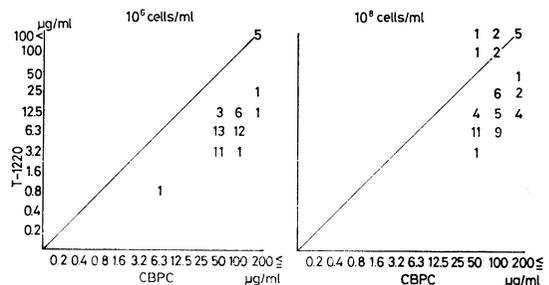


Table 1 Serum and bile levels of T-1220 in rabbit (20 mg/kg i. m.)

Serum levels								
hrs		1/2	1	2	4	6		
No. 1	1.8 kg	5.0	6.4	3.7	2.0	1.5		
2	1.8 kg	4.7	6.4	2.8	1.8	0.8		
3	1.8 kg	2.6	3.2	1.5	1.3	0.6		
mean		4.1	5.3	2.7	1.7	1.0		
(μg/ml)								
Bile levels								
hrs		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	0-6
No. 1	μg/ml	910	720	211	270	134	140	14.1 mg
1	mg	6.2	4.0	1.1	1.5	0.7	0.6	39.2%
2	μg/ml	810	322	248	124	180	136	10.0 mg
2	mg	5.7	1.9	1.1	0.4	0.5	0.4	27.8%
3	μg/ml	645	475	360	268	253	111	14.4 mg
3	mg	5.4	3.5	2.2	1.5	1.1	0.7	40.0%

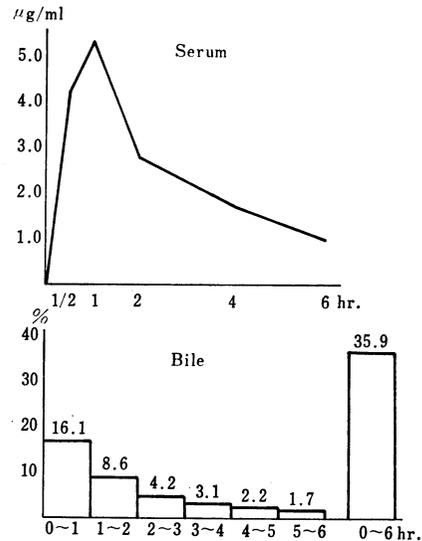
Table 2 Biliary excretion of T-1220 (1g i. m.)

Serum levels								
hrs		1/2	1	2	4	6		
	μg/ml	42.0	33.6	25.2	10.7	4.0		
Bile levels								
hrs	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	0-6	
	μg/ml	—	2.6	9.0	14.5	16.3	10.0	1,132.8μg (0.11%)
	ml	8.1	18.0	4.0	5.0	25.0	57.0	
	μg	—	46.8	36.0	72.5	407.5	570	
Urine levels								
hrs	0-2	2-4	4-6	0-6				
	μg/ml	2,500	1,250	1,000	508.8 mg (50.9%)			
	ml	100	55	190				
	mg	250	68.8	190				

与後より6時間まで各1時間ごとに全量を採取し検体とした。

血中濃度 (Table 1) は、3例平均でみると投与後1/2時間で4.1 μg/ml、1時間でピークとなり5.3 μg/ml、2時間で2.7 μg/ml、4時間で1.7 μg/ml、6時間で1.0 μg/mlであった。いっぽう胆汁中濃度は Table 1 に示

Fig. 3 Serum and bile levels of T-1220 in rabbits (20 mg/kg i. m., n=3)



すごとく、3例とも投与後1時間までの濃度が最も高く、低いもので645 μg/ml、高いもので910 μg/mlと高濃度移行を示している。血中濃度と比較するとそのピークは血中濃度の120~170倍である。胆汁中移行は以後経時的に減少しているが、6時間までの胆汁中総回収率はそれぞれ39.2%、27.8%、40.0%で平均35.9%と高率であった (Fig. 3)。

ヒト胆汁中移行：胆道癌にて外胆汁瘻を作成した症例に対し、T-1220を1回1g筋注投与した。血中濃度は投与後1/2時間で42.0 μg/mlとピークを示し、1時間で33.6 μg/ml、2時間で25.2 μg/ml、4時間で10.7 μg/ml、6時間で4.0 μg/mlであった。胆汁中濃度は Table 2 に示すごとく投与後4~5時間でピーク値16.3 μg/mlを示した。6時間までの胆汁中総回収率は0.11%であった。同時に測定した尿中濃度は投与後2時間までは2,500 μg/mlと高い移行を示し、6時間までの尿中回収率は50.9%であった。本症例は基礎疾患の関係上肝障害があり、測定時の状態はMG 25, total bilirubin 4.2 mg/dl, direct bilirubin 3.3 mg/dl, ZTT 10.8, TTT 6.4, S-GOT 84, S-GPT 43, alkaline phosphatase 55.3 KA単位であり、BUNは11 mg/dlであった。

Ⅲ. 臨床使用成績

外科的感染症の5例に本剤を使用し、その臨床効果、副作用および本剤投与前後の臨床検査成績の変動について検討した (Table 3)。

臨床効果判定基準は、著効とは3日以内に主要症状の大部分が消褪したもの、有効とは5日以内に主要症状の

Table 3 Clinical responses of T-1220

No.	Sex Age	Disease	Organisms	Sensitivity test			T-1220			Efficacy	Side effect
				CBPC	GM	ABPC	Route	Daily dose (g×times)	Duration (days)		
1	♂ 33	Intraabdominal abscess (Esophageal varix postope.)	<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Enterococcus</i>	—	⊕	+	d. i.	1 × 2	6	good	—
				—	⊕	—					
2	♂ 73	Intraabdominal abscess (Rectal cancer postope.)	—	—	—	i. v.	2 × 2	5	good	—	
3	♂ 43	Bilateral necrotizing fasciitis	<i>Staphylococcus epidermidis</i> GNB	⊕	⊕	—	i. m. ↓ i. v.	1 × 2 ↓ 2 × 2	5 4	excellent	—
				⊕	⊕	—	i. m.	2 × 2	4	poor	—
4	♂ 65	Pneumonia (Metastatic lung cancer)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>	⊕ —	⊕ ⊕	— —	i. m.	2 × 2	4	poor	—
5	♂ 66	Pneumonia (Intrahepatic stone postope.)	<i>Streptococcus viridans</i> <i>Escherichia</i>	⊕	⊕	⊕	i. m.	2 × 2	7	good	—

1つ以上が消褪ないし軽快したもの、無効とは6日以後症状不変もしくは悪化したものとした。

症例1：33歳男子で肝硬変にともなう食道静脈瘤出血の症例である。食道離断術施行後10日目頃より発熱をきたし腹腔内遺残膿瘍が認められた。ドレーンよりの検出菌は、*Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Enterococcus* であった。CET 1日4gの投与が行なわれていたが、本剤に変更し2gを1日2回に分け点滴で投与した。6日間の投与で平熱となり、排膿も著減した有効例である。本剤投与前後の臨床検査値は RBC 351×10⁴→377×10⁴, WBC 9,600→10,800, Ht 29.5→33.3%, Hb 10.2→10.9 mg/dl, Na 134→140, K 4.2→4.2, Cl 107→109, S-GOT 56→232, S-GPT 36→94, Al-P 7.9→11.2 KA単位, total bilirubin 1.0↓→1.0 mg/dl, BUN 7→10であり、手術と基礎疾患による肝機能の変動が認められるが、本剤によると考えられる異常変動はなかった。

症例2：73歳男子で直腸癌にて直腸切断術後に発生した腹腔内膿瘍の症例である。術後発熱をきたすとともに白血球数の増多がみられた。本剤の1日4gを2回に分けて one shot にて静注を行なった。膿瘍に対して外科的処置を加えることなく軽快した有効例である。本剤投与前後の臨床検査値には異常は認められなかった。

症例3：45歳男子で壊死性筋膜炎の症例である。Josamycinの内服にて治療が行なわれていたが、発熱、白血球増多、排膿状態不変のため本剤を使用した。炎症の全身症状は3日以内に消失した。検出菌は *Staphylo-*

ccus epidermidis と同定不能のグラム陰性桿菌(以下 GNB と略す)であり、GNBの感受性はディスク法にて CBPC ⊕, GM ⊕, ABPC — であった。本剤投与前後の臨床検査値に異常は認められなかった。

症例4：65歳男子で食道癌の肺転移があり、肺炎を併発した症例である。喀痰より *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* が検出されているが、本剤の1日4gを1日2回に分けて筋注投与した。しかし投与4日後にて癌進行による食道気管支瘻を形成し呼吸不全にて死亡した。4日間の投与で症状は不変であったため無効と判定した。本剤投与による臨床検査値の変動については検討できなかった。

症例5：66歳男子で肝内結石症にて肝左葉切除が施行され、術後に肺炎を併発した症例である。喀痰より *Streptococcus viridans* と *Escherichia* が証明されたが本剤の1日4gを2回に分けて筋注投与したところ7日間で胸部X線所見も改善された有効例である。本剤投与前後の臨床検査値に異常は認められなかった。

5例に使用した結果著効1例、有効3例、無効1例であった。本剤投与による悪心、嘔吐、下痢などの消化器系の副作用ならびに発疹、アレルギーなどの副作用も認められず、本剤投与前後の肝機能(S-GOT, S-GPT, Al-P, total bilirubin)、腎機能(BUN)、検血(RBC, Hb, Ht, WBC)などの臨床検査所見においても本剤によると思われる異常所見は認められず、副作用も全くなかった。

IV. 考 察

新しいβ-ラクタム系抗生剤である T-1220 は GNB に対して、その抗菌力は良好であり、*Pseudomonas* に対しては CBPC より MIC で約 3 段階程度優れている。本剤はその抗菌力からみて GNB 特に *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* に有効であり、これらを起炎菌とする外科的感染症に対して有効な薬剤であろう。

本剤の胆汁中移行について検討したが、家兎における胆汁中移行は非常に良好であった。

臨床例の 1 例に使用したが、肝障害のある症例のためその胆汁中移行は不良であった。しかし肝障害がないかまたは軽度の症例に対しては胆汁中移行は良好であろうと考えられる。胆道感染の起炎菌としては大腸菌が最も多く、つづいて *Klebsiella* であり、そのほとんどは GNB である事はすでに報告¹⁾²⁾ しているが、本剤の抗菌力はこれら GNB、なかでも大腸菌、*Klebsiella* に対し良好な感受性を示すことより、胆道感染症に対しても有効な薬剤であると考えられる。

結 語

外科病巣分離の緑膿菌に対する T-1220 の抗菌力を CBPC のそれと比較検討したが、T-1220 は CBPC より MIC で約 3 段階程度良好な感受性を示した。

T-1220 の胆汁中移行を測定した。家兎においてはその移行は非常に良好であり、ピークと比較すると血中濃度の 120~170 倍の移行であり、投与後 6 時間までの胆汁中総回収率 3 例平均は 35.9% であった。臨床例の 1 例について検討したが、肝機能障害があるため移行は少なかった。しかし肝機能正常かまたは軽度の障害例ではその移行は良好であると考えられた。

外科的感染症 5 例に本剤を使用した結果、著効 1 例、有効 3 例、無効 1 例であり、副作用ならびに臨床検査値には異常は認められなかった。

文 献

- 1) 柴田清人, 由良二郎, 児玉幸昌, 品川長夫, 鈴木芳太郎, 村松 泰: 外科領域における抗生物質療法の実際。外科診療 16: 389~397, 1974
- 2) 柴田清人, 品川長夫, 鈴木芳太郎: 外科領域のグラム陰性桿菌感染症。外科 36: 1421~1428, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1220
IN SURGICAL FIELD

KIYOHITO SHIBATA, JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA,
HIDEKI NISHI, ICHIYA SUZUKI, YOSHITARO SUZUKI,
MINORU EMINA, TAKASHI DOI, SHU ISHIKAWA
and TETSURO TAKAOKA

First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine
(Director: Prof. Kiyohito Shibata)

Following results were obtained in our fundamental and clinical studies on T-1220.

The antibacterial activity of T-1220 was almost 3 times effective to that of carbenicillin against *Pseudomonas*. Biliary excretion was measured in 1 clinical case and 3 normal rabbits. T-1220 was excreted well in bile in spite of the presence of abnormality in hepatic function.

T-1220 was administered to 5 cases of severe infections in surgical field, and clinical response was excellent in 1 case, good in 3 cases and poor in 1 case. No side effect or adverse reaction was observed.