

## T-1220 に関する基礎的・臨床的検討

蟹本雄右・加藤直樹・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任：西浦常雄教授)

ABPC より誘導された、新しい半合成ペニシリン T-1220 は同じ  $\beta$ -ラクタム環を持つ CBPC, SBPC などと比較して、*P. aeruginosa*, *Klebsiella* などにより強い抗菌力を示し、Fig. 1 のような構造式を有する。

T-1220 の吸収・分布・排泄は、血中濃度に関しては CBPC に比して若干低いものの、腎、肝の組織内濃度は T-1220 が高値を示し、尿中への移行は CBPC と大体同じ程度の移行で、66% の回収率を示したと報告されている<sup>2)</sup>。われわれはまず各種標準菌株に対する T-1220 の抗菌力を測定し、さらに尿路由来の臨床分離菌株に対する抗菌力を主に CBPC との対比によって検討した。また成人男子 1 例について尿中濃度とその回収率を測定した。いっぽう臨床効果の検討を各種尿路感染症患者を対象にして行なったので、これらの結果について報告する。

## 1. 抗菌力

## 1. 検討方法

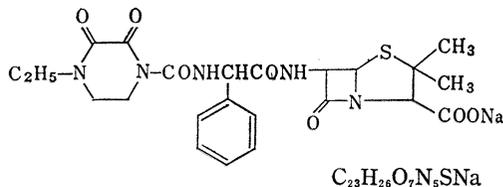
T-1220 の抗菌力を測定した菌種は教室保存の 12 種の標準菌株と尿路由来の *P. aeruginosa* 105 株、*Klebsiella* 71 株、さらに予備実験より得られた ABPC 耐性 *E. coli* 100 株である。主に CBPC と比較検討を行ない、ABPC 耐性 *E. coli* については Ticarcillin を対照において抗菌

Table 1 Antibacterial activity of T-1220 and CBPC against standard strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

Standard strains	T-1220	CBPC
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	3.13	25
" K-12	1.56	1.56
" KP	0.39	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	12.5	>100
<i>Shigella flexneri</i> 2a 5503	0.78	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.39	0.78
" shogen	6.25	50
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	12.5	>100
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0.20	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P	0.78	0.20
" 226	0.39	0.78
" Terajima	0.78	0.78

MIC ( $\mu$ g/ml)

Fig. 1 Chemical structure of T-1220



Sodium 6- [D (-)- $\alpha$ -(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)- $\alpha$ -phenylacetamido] penicillanate

力を検討した。MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従い、Heart Infusion Agar (栄研) を用い、寒天平板法で行なった。

## 2. 成績

標準株 12 株に対する MIC を 10<sup>8</sup>/ml と 10<sup>6</sup>/ml の接種菌量について CBPC と比較検討した結果は Table 1, 2 に示すように、CBPC に比べて T-1220 はグラム陽性菌でもグラム陰性菌でも抗菌力は同程度もしくは 1 管から 2 管すぐれていた。

特に *Klebsiella* と *Aeromonas* に関しては、CBPC がい

Table 2 Antibacterial activity of T-1220 and CBPC against standard strains (10<sup>6</sup> cells/ml)

Standard strains	T-1220	CBPC
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	3.13	6.25
" K-12	0.39	1.56
" KP	0.20	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	1.56	>100
<i>Shigella flexneri</i> 2a 5503	0.39	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.39	0.78
" shogen	0.78	25
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	0.78	100
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0.10	0.20
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0.39	0.39
" 226	0.39	0.39
" Terajima	0.78	0.78

MIC ( $\mu$ g/ml)

Fig. 2 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* isolated from urinary tract  
105 Strains (Inoculum size  $10^8$  cells/ml)

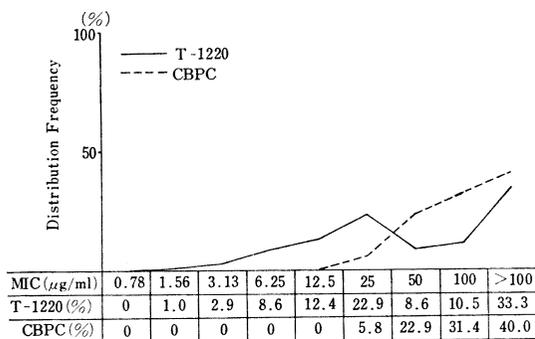


Fig. 3 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* isolated from urinary tract  
105 Strains (Inoculum size  $10^6$  cells/ml)

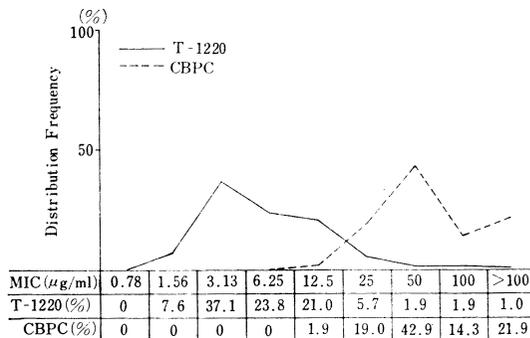


Fig. 4 Sensitivity distribution of *Klebsiella* species isolated from urinary tract  
71 Strains (Inoculum size  $10^8$  cells/ml)

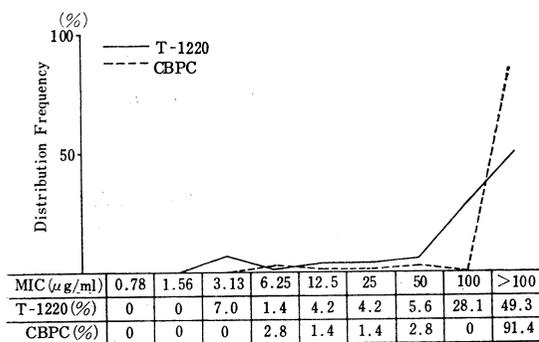


Fig. 5 Sensitivity distribution of *Klebsiella* species isolated from urinary tract  
71 Strains (Inoculum size  $10^6$  cells/ml)

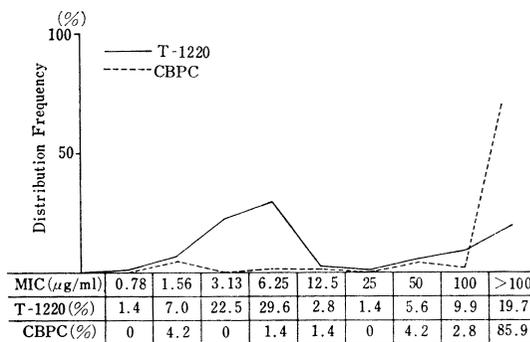


Fig. 6 T-1220 sensitivity distribution of ABPC resistant *E. coli* isolated from urinary tract  
100 Strains

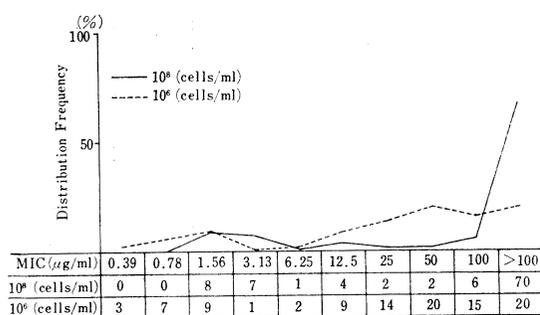
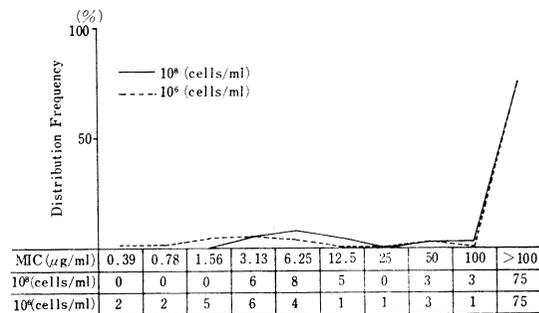


Fig. 7 Ticarcillin sensitivity distribution of ABPC resistant *E. coli* isolated from urinary tract  
100 Strains



いずれも  $10^8$ /ml の接種菌量で  $100 \mu\text{g/ml}$  以上を示すのに対して T-1220 では  $12.5 \mu\text{g/ml}$  であった。尿路由来の *P. aeruginosa* 105 株に対する T-1220 の MIC は Fig. 2, 3 の通りである。

$10^8$ /ml 接種時には CBPC と同様に  $100 \mu\text{g/ml}$  以上

を示す菌が多くみられるが、 $10^6$ /ml 接種において T-1220 は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  に peak を認めるのに比して CBPC は  $50 \mu\text{g/ml}$  と 4 管の抗菌力の差を認めた。さらに *Klebsiella* 71 株の MIC は Fig. 4, 5 のごとく、 $10^8$ /ml 接種時の T-1220 の MIC は 49.3% が  $100 \mu\text{g/ml}$  以上で

Table 3 Urinary excretion after 1.0 g i. m. of T-1220  
(Healthy volunteer ♂ 1 case)  
Test strain; *Bacillus subtilis* ATCC 6633  
Thin layer cup method 1/15 M phosphate buffer solution (pH 7.2)

Time (hr)	Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Excretion (mg)	Recovery rate (%)
0 ~ 1	7,200	432	43.2
1 ~ 2	6,300	126	12.6
2 ~ 4	4,800	336	33.6
4 ~ 6	1,460	73	7.3
Total		967	96.7

Table 4 Results of clinical trial with T-1220 (1)  
(2.0 g/day i. v. for 5 days)

No.	Age	Sex	Diagnosis	Indwelling catheter	Isolated organism			Pyuria	Bacteriuria	Clinical effect
					Strain	Counts (cells/ml)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
1	64	♂	CCC	(+) Cystostomy	<i>S. epidermidis</i> N. I. G. N. B.	$>10^7$	0.39	Unchanged	Negative	Good
2	65	♂	CCP	(+) blt. Nephrostomy	N. I. G. N. B.	$1 \times 10^5$		Unchanged	<i>S. epidermidis</i> $<10^8$ <i>P. aeruginosa</i>	Good
3	62	♂	CCC	(-)	<i>E. coli</i>	$>10^7$	1.56	Decreased	Negative	Good
4	79	♂	CCC	(-)	<i>P. vulgaris</i>	$2 \times 10^8$	0.39	Improved	Negative	Excellent
5	22	♀	CCC	(+)	<i>P. vulgaris</i>	$>10^7$	50	Unchanged	<i>P. vulgaris</i> $86 \times 10^5$	Poor
6	74	♂	CCC	(+)	<i>S. faecalis</i>	$>10^7$	6.25	Unchanged	<i>S. faecalis</i> $64 \times 10^8$ <i>S. epidermidis</i>	Poor
7	64	♂	CCC	(+)	<i>P. aeruginosa</i>	$>10^7$	$>100$	Unchanged	<i>P. aeruginosa</i> $11 \times 10^5$	Poor
8	66	♂	CCP	(+) blt. Ureterostomy	<i>Klebsiella</i>	$>10^7$	50	Unchanged	<i>E. coli</i> $62 \times 10^8$ <i>P. morganii</i> <i>S. faecalis</i>	Poor
					<i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>S. faecalis</i>	$>10^7$	$>100$ 50 25	Unchanged	<i>Enterobacter</i> $<10^7$	Poor

CCC; Chronic complicated cystitis

CCP; Chronic complicated pyelonephritis

あったが、 $10^6/\text{ml}$  接種において peak は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  に移動し  $10^6/\text{ml}$  接種でも全く抗菌力の認められない CBPC に比較すると著明なる差異であった。

この点より T-1220 は接種菌量による抗菌力の変化の大きなことを特徴とする抗生剤であるとの印象を受けた。

尿路由来の *E. coli* 350 株から基礎実験により選ばれた ABPC 耐性 *E. coli* (MIC  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ ) 100 株に対する

MIC を Fig. 6 に示す。

比較検討は同じくペニシリン系抗生物質として最近開発された Ticarcillin を用いた (Fig. 7)。

ABPC 耐性 *E. coli* 100 株の中でその 4 分の 3 に相当する 76 株では T-1220 にも耐性であったが、 $10^6/\text{ml}$  接種においては Ticarcillin に比較して MIC が大きく変動し、感性菌が多く見られるようになった。

Table 5 Results of clinical trial with T-1220 (2)

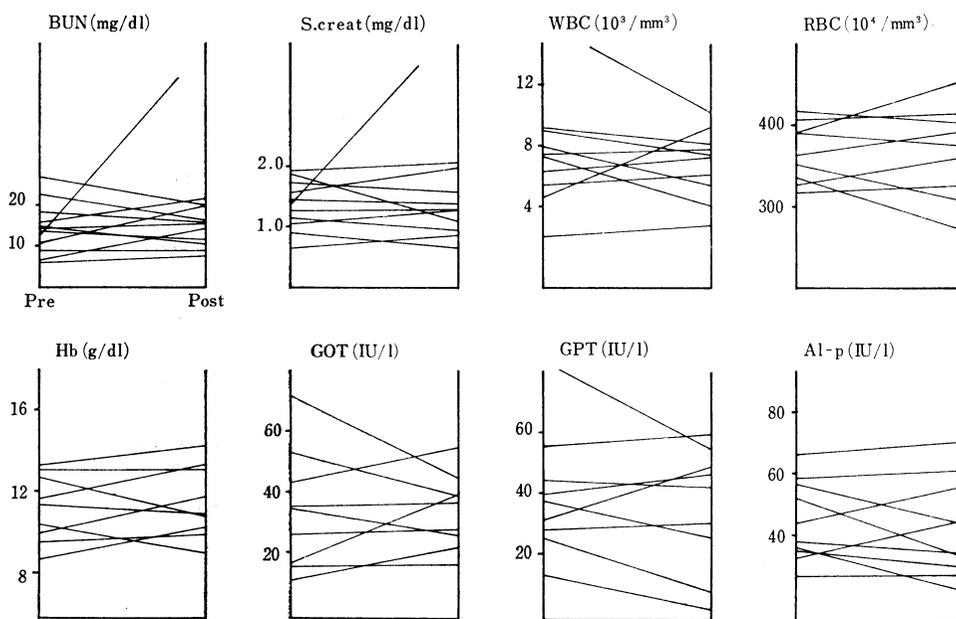
No.	Age	Sex	Diagnosis	Indwelling catheter	Isolated organism			Pyuria	Bacteriuria	Dose (g/day)	Period (days)	Clinical effect
					Strain	Counts (cells/ml)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					
9	50	♂	CCP	(-)	<i>P. aeruginosa</i>	$1 \times 10^5$	100	Improved	Negative	4.0	5	Good
10	54	♀	CCC	(-)	<i>E. coli</i>	$>10^7$	50	Disappeared	Negative	4.0	5	Excellent
11	64	♂	ACP	(+)	<i>Serratia</i>	$1 \times 10^5$	3.13	Unchanged	Altered	6.0 4.0 8.0	7 8 5	Poor
12	51	♂	CCP	(+) rt. Nephrostomy	<i>Klebsiella</i> <i>P. morganii</i> <i>S. faecalis</i>	$1 \times 10^5$	$>100$ $>100$ $>100$	Unchanged	Negative	4.0	5	Good
			CCC	(+)	<i>Serratia</i>	$1 \times 10^5$	100	Disappeared	Negative			Excellent

CCC ; Chronic complicated cystitis

CCP ; Chronic complicated pyelonephritis

ACP ; Acute complicated pyelonephritis

Fig. 8 Changes of laboratory finding after treatment of T-1220



## II. 尿 中 濃 度

### 1. 検 討 方 法

健康成人男子 1 例 (年齢 26 歳, 体重 75 kg) に T-1220, 1.0 g を筋注投与し, 尿中濃度および回収率を検定菌 *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株で薄層カップ法を用いて検討した (Table 3)。

### 2. 成 績

投与後 2 時間までにその 55% を回収し, 最高尿中濃度は 7,200  $\mu\text{g/ml}$  と非常に高い値を示し, 6 時間で 96.7% の回収率であった。この成績は検定菌の差異や 1 例のみの検討であることなどから即断はできないが, 尿路におけるこの薬剤の効果に大きな期待を持たせるものであった。

### Ⅲ. 臨床的検討

#### 1. 検討方法

昭和51年2月より昭和51年8月までの当科入院の尿路感染症患者を対象に T-1220 の臨床効果の検討を行なった。症例は総計12例で男性が10例、女性2例である (Table 4, 5)。最高年齢は79歳、最低年齢は22歳、平均年齢は59歳で、すべてが複雑性尿路感染症の症例であった。

投与方法は1回1.0gあるいは2.0gを5%ブドウ糖20mlに溶解し、1日2回朝、夕に静注した。投与期間は5日間とした。対象患者は12名であったが、尿管皮膚瘻設置などの2症例においては、それぞれの感染部位に対する効果を別々に検討したので、総計14例となり、対象疾患は慢性複雑性膀胱炎8例、慢性複雑性腎盂腎炎5例、急性複雑性腎盂腎炎1例となった。臨床効果の判定は細菌尿、膿尿の推移に基づき、UTI研究会の判定基準<sup>2)</sup>に準じて行なった。

#### 2. 臨床効果

14例の臨床効果を Table 4, 5 にまとめた。1日2.0g投与群では9例中4例、1日4.0g投与群では5例中4例が著効あるいは有効であった。すなわち複雑性尿路感染症14例中の8例、57%に有効な効果が得られた。有効例の分離菌の中には *Serratia*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* などの従来の化学療法剤には比較的感受性が低いと考えられる菌種がみられる。また MIC と臨床効果はほぼ比例していたが、中には症例6, 11のように感受性は充分であるにもかかわらず、臨床効果の得られなかった症例があり、いっぽう症例9, 10, 12のごとく感受性は低いにもかかわらず良好な効果が得られたものもある。カテーテル留置例は14症例中10例で、有効症例8例の中で留置例は4例、無効症例6例はすべて留置例であった。

#### 3. 副作用

T-1220 投与前後の肝機能、腎機能、血液化学的検討を行ない、その結果を Fig. 8 に示した。

症例11において BUN, Cr の上昇をみたが、これは原疾患である前立腺癌の悪化による腎後性腎障害に基づくもので、T-1220 の副作用とは認められなかった。また自覚的にも特に副作用はみられなかった。

#### Ⅳ. 考 察

T-1220 は ABPC より誘導された半合成ペニシリン

系薬剤で *P. aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella* などにも抗菌力を持つ wide spectrum の薬剤とされているが、われわれの検討でも同様に従来上記の菌種に対して抗菌力を持つとされる CBPC などに比較して、それを上回る抗菌力を示した。またこの薬剤は菌量による MIC の変動が大きく、一つの特徴ともいえるものであろう。特にこの差異は *Klebsiella*, ABPC 耐性 *E. coli* などで著明であった。臨床的検討においては *P. aeruginosa*, *Serratia* などに 100 µg/ml の MIC でありながら効果を得ているが、このようなものはすべて1日4.0g以上の投与例であった。また症例12のように長期間のカテーテル留置症例で膿尿、細菌尿が続きほとんどの抗生剤に対し耐性である尿路感染症に対し、投与中一過性に細菌尿の消失を認め、投薬中止により数日にて再び細菌尿を認めるのは、この薬剤の切れの良さを思わせるものである。一般的にこの薬剤は菌種による抗菌力に偏りがなく、また少数例の検討ではあるが1日2.0g投与群と1日4.0g投与群との有効率の差より、dose response の強い薬剤と考えられるが、副作用が少ないことから、大量投与も可能であると思われた。さらにこの薬剤は高い尿中濃度、回収率を示しているために尿路におけるこの薬剤の有効性は非常に高いと考えられる。

#### ま と め

1) 標準株12株と尿路由来の *P. aeruginosa* 105株、*Klebsiella* 71株、ABPC 耐性 *E. coli* 100株に対する T-1220 の抗菌力を CBPC と比較検討し、CBPC に比して特に 10<sup>8</sup>/ml 接種時に抗菌力のすぐれていることを確認した。

2) 成人男子1例に対し T-1220 1.0g 筋注投与時の尿中濃度、回収率を測定し、最高尿中濃度 7,200 µg/ml、6時間回収率 96% と高い値を得た。

3) 複雑性尿路感染症14症例に対し T-1220 を投与し、14例中8例 57% が有効であった。

4) これらの検討において T-1220 によると思われる副作用は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) UTI 研究会, 第24回日本化学療法学会総会, 1976

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1220

YUSUKE KANIMOTO, NAOKI KATO, YUKIMICHI KAWADA  
and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine  
(Director: Prof. TSUNEO NISHIURA)

T-1220, a new penicillin derivative synthesized in Japan, has been evaluated experimentally and clinically on urinary tract infections.

Results are summarized as follows.

1) Minimum inhibitory concentration of T-1220 was determined on 288 strains isolated from urinary tract infections by plate dilution method.

Compared with CBPC, T-1220 showed good antimicrobial activity.

2) Recovery ratio of T-1220 in urine after intramuscular injection of 1.0 g was 96.7% within 6 hours.

3) T-1220 was administrated intravenously at daily dose of 2.0 g or 4.0 g in 14 cases of urinary tract infections.

The therapeutic results were excellent in 3 patients, good in 5, poor in 6 with the effectiveness rate of 57%. No side effects were found in any of the patients.