

T-1220 に関する研究

青河寛次・皆川正雄

社会保険神戸中央病院産婦人科

杉山陽子・山路邦彦

近畿母児感染症センター

富山化学総合研究所が開発した β -ラクタム系抗生物質 T-1220 の臨床意義を明らかにするため、その抗菌作用・吸収排泄・臨床成績などを目下検討しているの、現在までに得た知見を報告する。

I. 抗菌作用

最近臨床分離した細菌ならびに原虫：127株の T-1220 感受性を検討した。測定方法は化学療法学会標準法に準じ、 10^8 /ml 接種時の MIC を、細菌は agar-plate 法により 37°C over night, 原虫は 10% 血清加 SYS 培地 37°C 48 時間培養に従い測定した。なお、この際同時に Carbenicillin (CBPC) に対する MIC をも比較測定した (Table 1)。

Str. pyogenes : 8 株は $0.05\sim 0.1\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、CBPC よりもやや鋭い感受性値であるが、*St. aureus*, *St. epidermidis* は $0.78\sim >100\mu\text{g/ml}$ の広い感受性分布を呈し、CBPC に等しい。*E. coli* : 50 株は $1.56\sim >100\mu\text{g/ml}$ と *Staphylococcus* に似た広い分布であり、この傾向は *Proteus sp.* の Indole (+) 株、Indole (-) 株および *Serratia* についても認められた。しかし、*Klebsiella sp.* : 8 株は $\geq 100\mu\text{g/ml}$ である。*Pseudomonas aerug.* : 14 種は、T-1220 に $6.25\sim >100\mu\text{g/ml}$ の範囲の MIC を認め、このうち $\leq 25\mu\text{g/ml}$ が 64% に相当し、CBPC に比べて明らかに良好な感受性株が多かった。*Trichomonas vag.* にはすべて $>100\mu\text{g/ml}$ である。

E. coli の本剤と CBPC との感受性相関は Fig. 1 の通りであるが、CBPC に若干高い MIC を示す株がみられやすく、*Pseudomonas* の相関の場合にその傾向が明らかであった。

II. 体内移行

Sarcina lutea ATCC 9341 株を検定菌とする薄層 cup 法により、T-1220 を人に筋注および点滴した際の体内移行を追求した。投与対象は健康人 volunteers 4 例 (体重 : $48\sim 55\text{kg}$, Ccr: $86\sim 104$ の婦人) と子宮癌第 3 期患者と妊娠 10 カ月で妊娠中毒症を伴う婦人各 1 例である。

健康婦人に T-1220 0.5, 1.0 g 筋注時の血中濃度は (Fig. 2), 10 分後 : $9.4, 17.6\mu\text{g/ml}$ と早期からかなり高

値を占め、30 分後 : $10.7, 23.5\mu\text{g/ml}$ で peak level に当たる。その後急速に低下しはじめ、1 時間後 : $6.8, 15.4\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 : $3.5, 7.5\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 : $1.1, 1.8\mu\text{g/ml}$ で、6 時間後には両者とも trace 値である。これに対し、前述の Ccr: 47 で腎障害中等度の子宮癌例に 0.5 g 筋注すると、10, 30 分毎に $12.0, 13.4\mu\text{g/ml}$ で 1 時間後 : $9.6\mu\text{g/ml}$ であるが、2 時間以降には健康人に比べて若干遷延傾向を呈し、2, 3, 4 時間後 : $9.2, 7.4, 4.8\mu\text{g/ml}$ であり、6, 10 時間後も $1.7, 0.7\mu\text{g/ml}$ である。

次に、T-1220 2.0g/100ml/2hrs 静脈内点滴時の血中濃度は (Fig. 3), 健康婦人で 1 時間後 : $25.0\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 : $48.0\mu\text{g/ml}$ で最高であり、点滴終了ののち 3 時間後 : $14.1\mu\text{g/ml}$, 4, 6 時間後 : $6.3, 2.0\mu\text{g/ml}$ と低下し、10 時間後には trace である。

同量を妊娠中毒症で Ccr: 31 の症例に連続点滴静注すると、健康婦人の場合よりも高値を示し、かつ、初回投与時よりも 5 回目 (毎 12 時間間隔) 投与時が更に高く、2 時間後 : $64.5\mu\text{g/ml}$, 3 時間後 : $29.0\mu\text{g/ml}$, 6, 10 時間後 : $9.1, 3.5\mu\text{g/ml}$ である。なお、本例では 5 回目点滴静注時の 4 時間後ごろに胎児を娩出し、血中濃度 : $16.3\mu\text{g/ml}$ の際、臍帯血 : $5.2\mu\text{g/ml}$, 羊水 : $2.7\mu\text{g/ml}$ の移行を得た。

III. 臨床成績

産婦人科領域の諸感染症に対する T-1220 の臨床効果ならびに副作用を明らかにするため、当病院およびその協力機関で昭和 51 年 5 月より同年 11 月までの間に受診した 14 例につき検討した (Table 2)。

骨盤腹膜炎、羊水感染などの骨盤内性器感染 : 5 例には、前期破水に伴う子宮内感染の 2 例に速やかに解熱効果を認めるなど、4 例に奏効した。有効例を Fig. 4 に示した。

産婦人科手術後などの要因が先行した亜急性～急性膀胱炎 : 6 例は、*Klebsiella sp.* を除く 5 例に有効だった。

進行子宮癌における尿瘻形成の泌尿器同時感染でも、化学療法効果を 1 例に認めた (Fig. 5, 6)。

分離菌別には、*E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus*

Table 2 Clinical results of T-1220

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organism		T-1220 dosage			Clinical result	Side effect
				Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose (g)	Route	Duration		
1	56	F	1. Uterocervical cancer (stage 3) Urinary fistula 2. Chronic urinary tract infection	<i>E. coli</i>	3.12	1.0	i. m.	7	\pm	(-)
2	74	F	1. Uterocervical cancer (stage 4) Urinary and fecal fistula 2. Chronic urinary tract infection	<i>E. coli</i> <i>Prot. Indole</i> (-)	3.12 6.25	1.0	i. m.	6	+	(-)
3	27	F	Inflectional abortion			1.0	i. m.	5	-	(-)
4	39	F	Postoperative infection (myoma uteri)			2.0	i. v.	7	+	(-)
5	35	F	1. Toxemia of pregnancy (10th month) 2. Rupture of bag (former step)			4.0	d. i.	5	+	(-)
6	42	F	1. Myoma uteri 2. Bronchopneumonia Asthma bronchiale 3. Chronic urinary tract infection	<i>St. aureus</i> <i>St. aureus</i> <i>Klebsiella</i> sp.	12.5 1.56 100	4.0	d. i.	21	+	(-)
7	28	F	1. Toxemia of pregnancy (9th month) 2. Rupture of bag (former step)	<i>E. coli</i>	6.25	4.0	d. i.	4	+	(-)
8	34	F	1. Pelvic peritonitis 2. PSD			4.0	d. i.	7	\pm	(-)
9	43	F	1. Postoperation of myoma uteri 2. Subacute cystitis	<i>E. coli</i>	3.12	2.0	i. v.	4	+	(-)
10	47	F	1. Postoperation of myoma uteri 2. Acute cystitis	<i>E. coli</i>	6.25	2.0	i. v.	3	+	(-)
11	24	F	1. Subinvolutus uteri puerperalis 2. Acute cystitis	<i>E. coli</i>	3.12	2.0	i. v.	3	+	(-)
12	30	F	1. Post cesarotomy Subacute cystitis	<i>Klebsiella</i>	>100	2.0	i. v.	5	-	(-)
13	37	F	1. Chronic pelvic peritonitis 2. Subacute cystitis	<i>Prot. Indole</i> (-)	12.5	2.0	i. v.	5	+	(-)
14	34	F	1. Chronic neoplasm 2. Acute cystitis	<i>E. coli</i>	3.12	2.0	i. v.	3	+	(-)

Fig. 1 Correlogram of MIC between T-1220 and CBPC

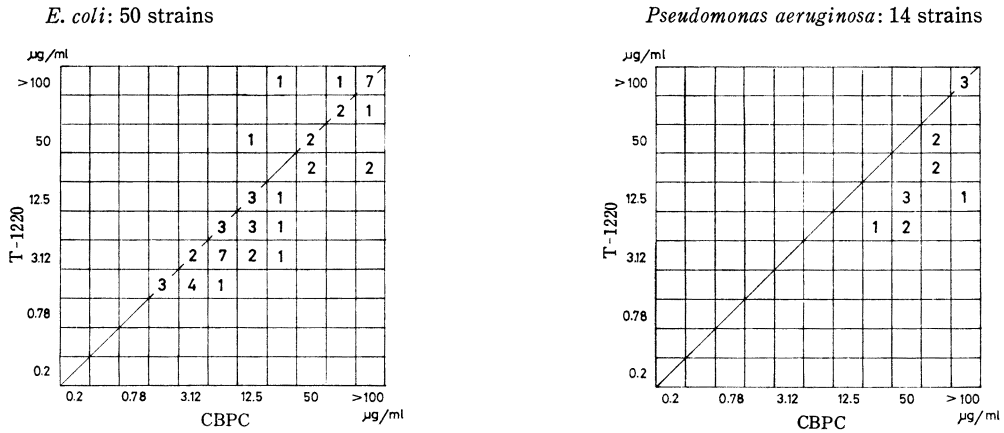
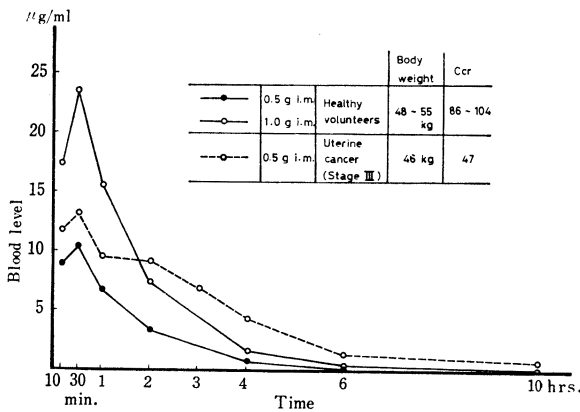


Fig. 2 Blood levels of T-1220



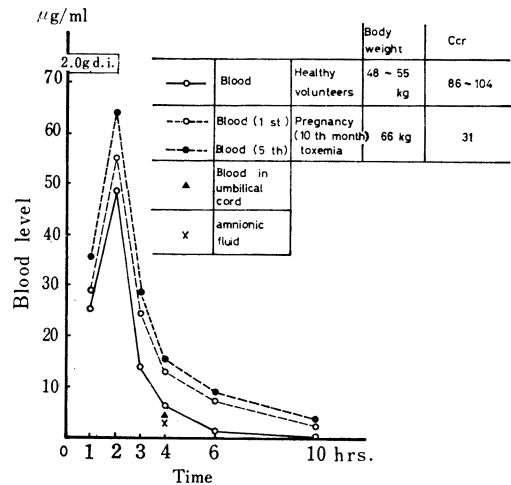
Indole (-)株などによる感染例には、良好な感受性に一致した臨床効果をもたらすことができた。

薬剤投与量別では、1日1.0g : 3例, 2.0g : 7例, 4.0g : 4例であり、慢性気管支肺炎例を除き3~7日間投与した。投与経路は、4.0gの場合静脈内点滴静注し、2.0gを静注、1.0gを筋注した。1日1.0g投与した感染治療例は有効、やや有効および無効が各1例であり、1日2.0g以上投与が望ましいのではないかと推定される。

副作用としては、アレルギー反応も含め、投与量、投与経路に関係なく、何らの異常を認めなかった。ただし、本剤投与時の副現象として進行子宮癌の2例で *Klebsiella*, 真菌に菌交代を来した。

T-1220 投与による臨床検査の推移は、8~11例の範囲では、血液所見、血液生化学、尿およびクームステストに特記すべき影響を呈さなかった (Table 3)。

Fig. 3 T-1220 levels in blood, umbilical cord and amniotic fluid



むすび

β-ラクタム系抗生物質である T-1220 の抗菌作用、体内移行、臨床成績を検討したところ次の知見を得た。

1) 臨床分離菌 : 127株の T-1220感受性分布をみると、広い抗菌スペクトルを示し、ことに *Pseudomonas aerug.* には50%, *E. coli* には62%, *St. aureus* には60%が1.56~12.5µg/mlのMICである。

2) 血中濃度 : 0.5~2.0g投与時の血中濃度は、比較的速やかに peak levelに達し、かつ、数時間後まで血中に認めた。

3) 産婦人科感染症 : 14例に本剤1.0~4.0g/dayを投与し、産褥子宮内感染、慢性尿路感染など12例に効果を

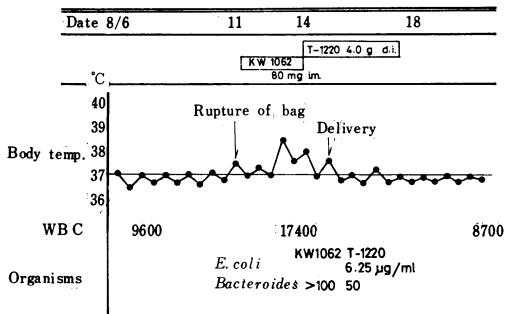


Fig. 4 Case 7 28y.
Nine months pregnant, Toxemia of pregnancy,
Rupture of bag in the former step

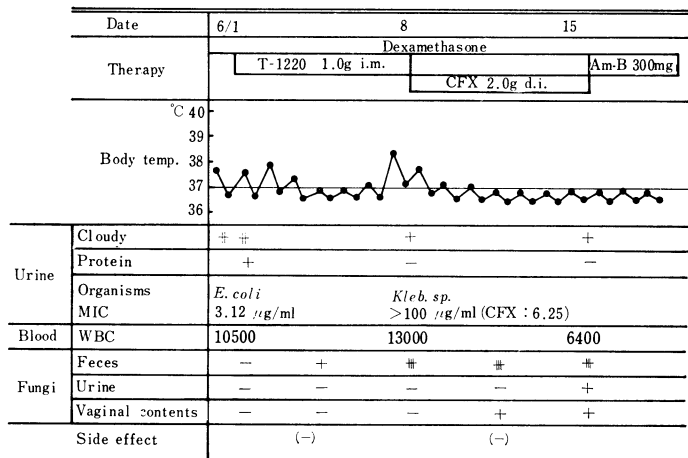


Fig. 5 Case 1 56y.
Uterocervical cancer in the
3rd stage, Urinary fistula,
Chronic U. T. I.

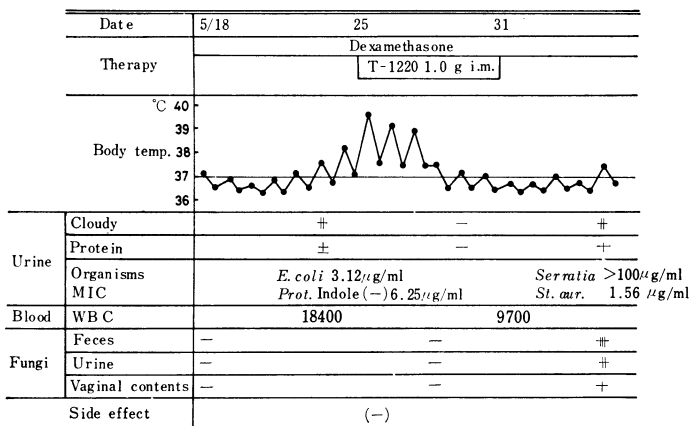


Fig. 6 Case 2 74y.
Uterocervical cancer in the 4th
stage, Urinary and fecal fistula,
Chronic U. T. I.

Table 3 Change of laboratory findings before and after administration of T-1220

	No. of cases	Normal	Abnormal	Abnormal	Normal	Unknown
		↓ Normal	↓ Normal	↓ Abnormal	↓ Abnormal	
RBC	11	5	2	3		1
Ht	11	5		5		1
Hb	11	4	1	5		1
Reticulocyte	11	5	1	4		1
WBC	11	3	2	5		1
Eosinophilic	11	9		1		1
Platelet	10	8		2		
S-GOT	11	8		2		1
S-GPT	11	8		2		1
S-bilirubin	11	10				1
Al-P	11	6		4		1
LDH	11	8		2		1
Total cholesterol	9	5		4		
BUN	11	8		2		1
Scr.	9	7		2		
Oliguria	8	8				
Proteinuria	8	1	4	3		
Glucosuria	8	8				
Urinary sediment	8	2	5	1		
Direct coombs test	10	9				1
Indirect coombs test	10	9				1

得た。副作用としては、特記すべきものはなく、ただ化学療法時における副現象として、菌交代 2 例を経験した。

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

STUDIES ON T-1220

KANJI SEIGA and MASAO MINAGAWA

Gynecology and Obstetrics, Social Insurance Kobe Central Hospital

YOKO SUGIYAMA and KUNIHICO YAMAJI

Kinki Mothers' and Children's Infections Center

Studies on the antibacterial activity, transfer to the interior body and clinical evaluation of T-1220, β -lactam analog antibiotic, were carried out and the following results were obtained.

1) The sensitivity distribution of T-1220 against 127 strains isolated from clinical specimens showed that it has broad antibacterial spectrum and the percentages of number of strains that MIC of this drug were less than $12.5 \mu\text{g/ml}$ was 50% in *Pseudomonas aeruginosa*, 62% in *E. coli* and 60% in *Staphylococcus aureus*.

2) After administration of 0.5–2.0 g blood level rapidly reached the peak and the measurable blood levels of the drug was maintained for the entire several hours.

3) To 14 cases of infectious diseases in obstetrics and gynecology 1.0–4.0 g of this drug was administered every day and it was effective against 12 cases of puerperal uterine infection and chronic urinary tract infections. As side effect any abnormality was not found. There are 2 cases of colonization.