

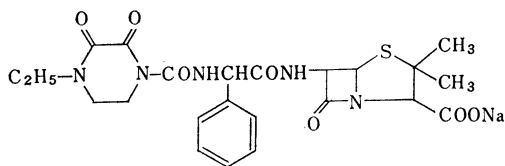
産婦人科領域における T-1220 の基礎的・臨床的研究

高瀬善次郎・白藤博子・内田昌宏

川崎医科大学産婦人科学教室

T-1220 は Ampicillin (ABPC) の Amino 基に 4-Ethyl-2, 3-dioxopiperazinylcarbonyl 基を導入した新しい半合成ペニシリンである。本剤は Fig. 1 に示す構造式を有し、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対し抗菌性を示し、とくに *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などに強い抗菌力を示すことが知られている¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of T-1220



今回、本剤について産婦人科領域での基礎的、臨床的検討を行なう機会を得たので、その成績を報告する。

I. 抗菌力

実験方法：当教室保存の臨床分離菌である *Staph. aureus* 50株, *E. coli* 50株, *Klebsiella pneumoniae* 50株, *Pseudomonas aeruginosa* 50株, *Proteus mirabilis* 50株, *Proteus vulgaris* 17株に対する T-1220 の抗菌力 (MIC) の測定を日本化学療法学会標準法により寒天平板希釈法で行なった。また同時に対照薬剤として Sulbenicillin (SBPC), Carbenicillin (CBPC) の MIC を測定し、感受性の分布について比較検討を行なった。なお接種菌量は *Staph. aureus* が 10^8 /ml, 他は 10^6 /ml であった。

実験成績：臨床分離菌に対する感受性分布を Table 1 に示した。

Staph. aureus 50株に対して T-1220 は $1.56\mu\text{g/ml}$ で発育阻止の認められるものから $>100\mu\text{g/ml}$ の耐性を示すものまでかなり幅広く分布しており、全体として

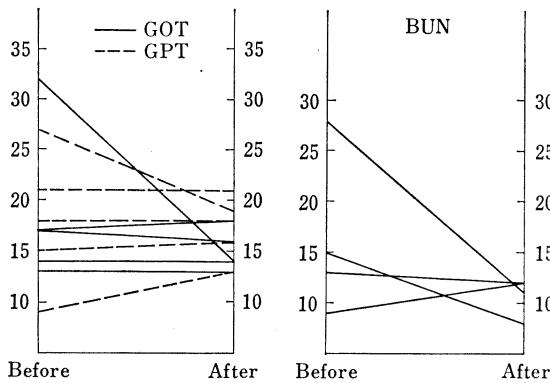
Table 1 Sensitivity of T-1220, SBPC and CBPC against clinical isolated organisms

Bacteria	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											Inoculum size (cells/ml)
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staphylococcus aureus</i>	50	T-1220				9			6	13	10	3	9	10^8
		SBPC					3	33	14					
		CBPC			3	6		15	17	4	5			
<i>E. coli</i>	50	T-1220				5	14	4	4	7	10	1	5	10^6
		SBPC					3	9	7	3	1	1	26	
		CBPC					3	11	10		1	1	24	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	50	T-1220				2	18	13	4		5	1	7	10^6
		SBPC									3	5	42	
		CBPC									2	2	46	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50	T-1220				1	8	20	11	6	2		2	10^6
		SBPC								9	25	11	5	
		CBPC							1	4	20	11	14	
<i>Proteus mirabilis</i>	50	T-1220		20	16	5	2		2	1	3	1		10^6
		SBPC			11	26	5	1			2		5	
		CBPC			17	22	2	4					5	
<i>Proteus vulgaris</i>	17	T-1220			5	5	1			4		1	1	10^6
		SBPC				3	4	1	1		3		5	
		CBPC				2	4		2	1	3		5	

Table 2 Clinical effects of T-1220 treatment

No.	Age	Diagnosis	Organisms	Sensitivity	Dosage			Clinical effects	Side effects	Note
					Daily dose (g)	Duration (days)	Total (g)			
1	28	Right mammary abscess	<i>Staph. aureus</i>	CBPC(+), SBPC(+), ABPC(-), MPIPC(+), CER(+), KM(+), GM(##)	3×1	10	30	+	-	Incision Disappearance of bacteria
2	32	Right mammary abscess	<i>E. coli</i>	CBPC(+), SBPC(+), ABPC(+), CER(+), KM(+), SM(+), GM(##)	3×1	8	24	+	-	Incision Disappearance of bacteria
3	37	Pyelonephritis (Post-op. myoma uteri)	<i>Klebsiella</i>	CBPC(-), SBPC(-), ABPC(-), CER(-), KM(##), SM(+), GM(##)	1×2	6	12	+	Flushing of face	Disappearance of bacteria
4	67	Pyelonephritis (Post-op. cancer of the vulva)	<i>E. coli</i>	CBPC(##), SBPC(+), KM(##), GM(##) CBPC(##), SBPC(##), KM(+), GM(+)	2×2	9	36	+	-	Disappearance of bacteria Colonization (<i>E. coli</i> > 10 ⁵ → <i>Pseudo.</i> < 10 ⁵)
5	53	Pulmonary edema (Post-op. uterine, ovarian cancer)	<i>Klebsiella</i>	CBPC(-), SBPC(-), KM(##), GM(##) CBPC(+), SBPC(+), KM(-), GM(##)	2×2	8	32	+	-	Disappearance of bacteria Colonization (<i>Kleb.</i> > 10 ⁵ → <i>Pseudo.</i> < 10 ⁵)

Fig. 2 Laboratory findings before and after administration of T-1220



SBPC, CBPC に比べ劣っている傾向が認められた。

E. coli 50株に対しては、T-1220 の peak は $3.13\mu\text{g}/\text{ml}$ で、SBPC, CBPC より低い MIC を示し、また、 $>100\mu\text{g}/\text{ml}$ の耐性株は T-1220 の 10% に対し、SBPC, CBPC では約 50% 存在し、T-1220 は SBPC, CBPC よりすぐれていた。

Klebsiella 50株に対しては T-1220 の peak は $3.13\mu\text{g}/\text{ml}$ を示したのに対し、SBPC, CBPC はいずれも $\geq 50\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しており、T-1220 は対照薬剤に比べ、非常にすぐれた感受性を示した。

Pseudomonas aeruginosa に対しては T-1220 の peak は $6.25\mu\text{g}/\text{ml}$ であるのに対して、SBPC, CBPC のそれはいずれも $50\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。また $>100\mu\text{g}/\text{ml}$ の耐性株は T-1220 に 4%、SBPC に 10%、CBPC に 28% 存在し、T-1220 は対照薬剤に比べ、非常にすぐれた感受性を示した。

Proteus mirabilis 50株に対しては、T-1220 の peak は $0.39\mu\text{g}/\text{ml}$ であるのに対し、SBPC, CBPC のそれは $1.56\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。また $>100\mu\text{g}/\text{ml}$ の耐性株は T-1220 に 0%、SBPC, CBPC ともに 10% 存在し、全体として T-1220 は対照薬剤に比べすぐれた成績を示した。

Proteus vulgaris 17株に対して、感受性の peak は T-1220 が $0.78\sim 1.56\mu\text{g}/\text{ml}$ 、SBPC および CBPC は $1.56\sim 3.13\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。また $>100\mu\text{g}/\text{ml}$ の耐性株は T-1220 に 6%、SBPC, CBPC にはともに 30% 存在し、全体として T-1220 は対照薬剤に比べ、すぐれた成績であった。

II. 臨床成績

昭和51年5月より8月まで当科を受診した婦人科領域における感染症の乳腺膿瘍2例、および手術後の腎盂腎炎2例、子宮・卵巣癌手術後の肺水腫1例について、治

療効果・副作用など臨床的検討を行なった。

投与方法は1日2～4gを1～2回に分けて静注した。投与期間は6～10日間であった。また本剤の投与前および投与後に菌の分離・同定を行ない、検出菌についても検討を行なった。

臨床効果の判定は次の基準により行なった。

- 著効(++)：主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合
 有効(+)：主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合
 無効(-)：主要自覚症状が3日経過しても改善されない場合。なお、手術、切開など外科的療法を併用して有効であったものは著効とせず、有効とみなした。

また副作用については自覚症状のほか、臨床検査所見として投与前後において血液検査(赤血球数、Hb, Ht, 白血球数、白血球像)、腎機能検査(BUN, クレアチニン)、肝機能検査(黄疸指数、総蛋白、A/G、総ビリルビン、ALP, GOT, GPT)を行なった。

臨床成績は一括して Table 2 に示した。

症例1, 2は産褥乳腺膿瘍でいずれも投与開始日に切開排膿を実施した症例で、有効であった。検出菌として1例に *Staph. aureus*、1例に *E. coli* が認められたが、いずれも投与後陰性となった。腎盂腎炎の2例は子宮筋腫術後および外陰癌術後のもので、いずれも有効症例である。そのうち症例3は *Klebsiella* が検出されたが、投与後陰性となり、症例4については検出菌の *E. coli* は消失したが、同時に菌交代(*Pseudomonas*)がみられた。症例5は子宮・卵巣癌術後に肺水腫を起こした症例で、検出菌の *Klebsiella* は消失したが、同じく菌交代がみられた。臨床効果は有効であった。なお、これらの菌交代現象で出現した *Pseudomonas* は共に菌数 $10^3/\text{ml}$ 以下で、自然に消失している。

副作用としては腎盂腎炎(症例3)において、投与開始後3日目に軽度の顔面紅潮がみられたが、一過性のもので投与を中止する必要はなかった。臨床検査値については全例に異常が認められなかった。なお投与前後の GOT, GPT および BUN の値を Fig. 2 に示した。

III. 考 按

β -ラクタム系抗生物質の中で、SBPC や CBPC はグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有することが知られ、臨床的に用いられている。しかしながら、*Pseudomonas* に対する抗菌力はまだ満足すべきものではない。

新しく開発された T-1220 は同系統の薬剤でグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して抗菌性を示し、特に

Klebsiella pneumoniae, *Proteus* group, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*などに強い抗菌力が示されている¹⁾。

われわれは今回、T-1220の抗菌力を当教室で臨床分離された267の菌株、とくにグラム陰性菌について測定し、その感受性分布をSBPC、CBPCと比較検討した。*Staph. aureus*についてはT-1220はSBPC、CBPCに比較し劣る成績であった。しかしグラム陰性菌である*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*に対していずれもT-1220はSBPC、CBPCに比較してすぐれた成績を示した。とくに*Klebsiella*については $\geq 100\mu\text{g/ml}$ の耐性株がSBPC、CBPCでいずれも90%以上存在したのに対してT-1220では14%と少なく、大きな差異が認められた。*Pseudomonas*については $\geq 100\mu\text{g/ml}$ の耐性株はT-1220 4%, SBPC 32%, CBPC 50%であり、また感受性のpeakがT-1220で $6.25\mu\text{g/ml}$ であるのに対し、SBPC、CBPCは $50\mu\text{g/ml}$ であることは注目される。従ってグラム陰性菌全般にわたる感染症に対する効果に期待することが大きい。

臨床的検討については乳腺膿瘍2例、手術後の腎盂腎炎2例および肺水腫1例、計5例にとどまったが、いずれも臨床効果は有効であった。1日の投与量は乳腺膿瘍に対して3g、術後感染症には2gおよび4gをone shot静注したが、例数が少ないので、今後更に検討する

必要があると思われる。検出菌の推移を全例について調べた結果、消失したものが5例、そのうち菌交代と思われるものが2例あった。副作用は臨床検査値を含め検討したが、特記すべきものは認められなかった。

ま と め

新しく開発された半合成ペニシリンT-1220について基礎的検討および臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

抗菌力は感受性分布で*Staph. aureus*に対してSBPC、CBPCに比較して劣っていた。しかしグラム陰性菌である*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*に対してはいずれもT-1220はSBPC、CBPCに比較してすぐれており、その差はとくに*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*において大きかった。

臨床については乳腺膿瘍2例、術後の腎盂腎炎2例および肺水腫1例、計5例に対して1日2~4g静注して検討を行ない、全例有効であった。なお副作用は1例に軽度の顔面紅潮がみられたが、その他は検査所見を含めて異常は認められなかった。

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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF T-1220 IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, HIROKO SHIRAFUJI and MASAHIRO UCHIDA
Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical College

Fundamental and clinical investigation on T-1220, a new semisynthetic penicillin, in the field of obstetrics and gynecology were carried out. The results are summarized as follows.

1) The antibacterial activity of T-1220 against clinically isolated strains was comparatively investigated, employing Sulbenicillin and Carbenicillin as the control drug. The antibacterial activity of T-1220 against gram negative microorganisms such as *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris* was superior to that of Sulbenicillin or Carbenicillin. However, the antibacterial activity of this drug against *Staphylococcus aureus* was rather inferior to that of them.

2) As the clinical studies T-1220 was used for the treatment of total 5 cases consisting of 2 cases of tumor in mammary gland, 2 cases of post-operative pyelonephritis and one case of pulmonary oedema and it was effective to all cases. As the side effect slight grade of facial flushing was observed in one case, but it was only transient and not necessary to discontinue the administration.