

## 皮膚科領域における T-1220 の基礎的ならびに臨床的検討

徳田安章・外間治夫・東ちえ子

若新多汪・権東 明

東京医科大学皮膚科学教室

(主任：徳田安章教授)

徳 田 安 基

市立岡谷病院皮膚科

(医長：徳田安基博士)

ペニシリン系抗生物質は細菌細胞壁の合成阻害により抗菌活性をあらわすとされ、他の抗菌剤にくらべて殺菌域の広いのが特徴である。

当初の gram 陽性球菌を主とした抗菌スペクトルが、新しい半合成体の出現によって次第に拡大され、それにつれて临床上の有用性も増大してきているのは周知である。

今回、ABPC の誘導體で、CBPC に似て緑膿菌にも抗菌力をもつ T-1220 につき、臨床的並びに基礎的検討をおこなったのでその概要を述べる。

## I. T-1220 について

分子式は  $C_{23}H_{26}O_7N_5SNa$  で示され、化学構造は Fig. 1 のごとくである。分子量は 539.55、水およびメタノール

Fig. 1 Chemical structure of T-1220

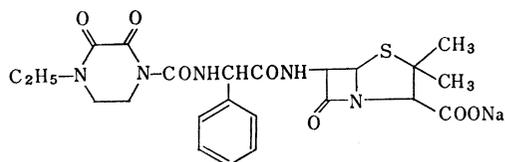


Table 1 Serum levels after T-1220 and CBPC, intramuscularly 0.5 g

Cross over study, 4 cases of healthy adults

CBPC 0.5 g i.m.

T-1220 0.5 g i.m.

	30'	1°	2°	4°	6°	30'	1°	2°	4°	6°
1) 22 ♂	11.05	7.80	2.25	1.15	0.77	10.65	8.55	2.64	1.40	0.55
2) 23 ♂	10.35	8.40	5.20	2.80	1.28	9.70	7.17	4.08	2.65	1.46
3) 22 ♂	10.60	9.25	2.05	1.67	0.84	13.10	10.55	3.20	1.53	0.60
4) 24 ♂	8.23	7.65	1.90	0.94	0.57	10.56	6.80	2.55	1.20	0.80
Aver.	10.05	8.27	2.85	1.64	0.87	11.00	8.26	3.10	1.69	0.85

Standard: Fetal calf serum, Test strain: *B. subtilis* ATCC 6633, Cup plate method

Table 2 Serum levels after T-1220 and CBPC, intramuscularly 1.0 g

Cross over study, 4 cases of healthy adults

CBPC 1.0 g i.m.

T-1220 1.0 g i.m.

	30'	1°	2°	4°	6°	30'	1°	2°	4°	6°
1) 22 ♂	27.30	20.60	8.50	4.05		28.60	21.55	7.45	3.55	
2) 23 ♂	29.00	21.60	11.00	3.70		26.35	22.80	9.77	4.20	
3) 22 ♂	30.08	24.53	9.15	2.95		32.55	25.45	10.05	2.84	
4) 24 ♂	27.15	21.30	7.48	3.65		26.60	24.50	7.10	3.40	
Aver.	28.40	22.00	9.03	3.58		28.52	23.57	8.59	3.49	

Standard: Fetal calf serum, Test strain: *B. subtilis* ATCC 6633, Cup plate method

Table 3 Sensitivity distribution of clinically isolated *St. aureus* to T-1220 and CBPC

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
T-1220		0	14	25	12	7	5	3	0	0	0
CBPC		1	8	17	25	7	5	2	1	0	0

Fig. 2 Serum levels after T-1220 and CBPC, intramuscularly

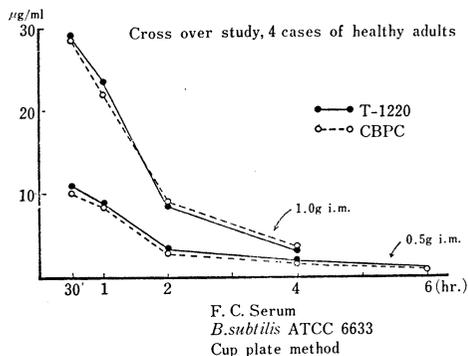


Table 4 Skin concentration of T-1220 and CBPC in rabbit (50 mg/kg, i.m.)

Drug	Time Specimen	Time				
		30'	1°	2°	3°	5°
T-1220	Serum	26.4	16.5	7.4	2.6	0.9
	Skin	7.3	5.2	2.5	0.4	Sp.
CBPC	Serum	31.6	17.8	7.0	2.1	0.6
	Skin	9.8	5.5	2.1	0.2	Sp.

Serum:  $\mu\text{g/ml}$ , Skin:  $\mu\text{g/g}$  (n.w.)

に可溶性の白色粉末である。極めて安定性が高く、抗菌スペクトルは gram 陽性菌および大腸菌、チフス菌、プロテウス、緑膿菌にまたがっている。抗菌力は一般に CBPC, SBPC よりも強いが、CET, CEZ に劣るとされている。

## II. 血中濃度

抗菌スペクトルおよび化学構造の類似している CBPC と T-1220 の血中濃度を比較した。

血中濃度の検定法は、試験菌を枯草菌 ATCC 6633 株芽胞とする薄層カップ法であり、予め定差図によって直線関係の成立することを確認して検定した。

被検者は当大学学生の 4 例ですべて健康者である。それぞれに T-1220 の 500 mg, 1000 mg および CBPC の 500 mg, 1000 mg を 3~4 日間に筋注して、30分, 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度を cross over 法によって比較検討した。すなわち T-1220, CBPC の 500 mg および 1000

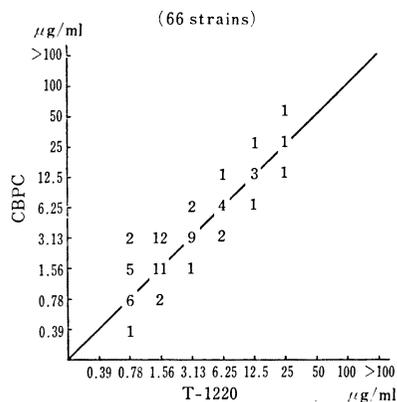
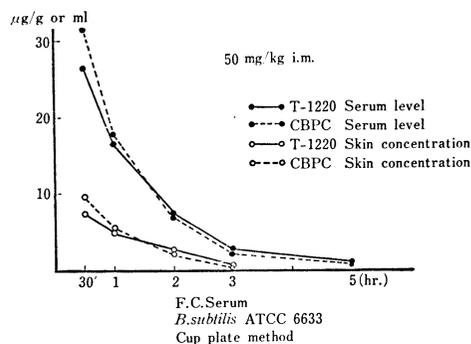
Fig. 3 Correlogram of MICs between T-1220 and CBPC against *Staphylococcus aureus*

Fig. 4 Skin concentration of T-1220 and CBPC in rabbit



mg の 4 検体の cross over 法による比較である。

その結果を Table 1, 2 および Fig. 2 に掲げた。

Fig. 2 で明らかなように、T-1220 と CBPC の血中濃度の比較で、両者に殆ど差異が認められなかった。ピークは共に 30分にあり、1.0g 筋注時には約 29  $\mu\text{g/ml}$ , 0.5g 筋注時には 10  $\mu\text{g/ml}$  であった。その後はかなり急速に減少するが 4 時間値でも 0.5g 筋注で 1.5  $\mu\text{g/ml}$  以上で Prolongation は良好であった。

## III. 膿皮症原因黄色ブドウ菌の T-1220 感受性

被検菌株は 66 株で、すべて最近当教室外来において採取した新鮮菌株である。これらにつき化学療法学会制定の方法に従って MIC を検定した。検定菌量は  $10^8/\text{ml}$  である。

Fig. 5 Case 1. Furuncle, 31 aged male.  
Before treatment.



Fig. 6 Case 1. After treatment.

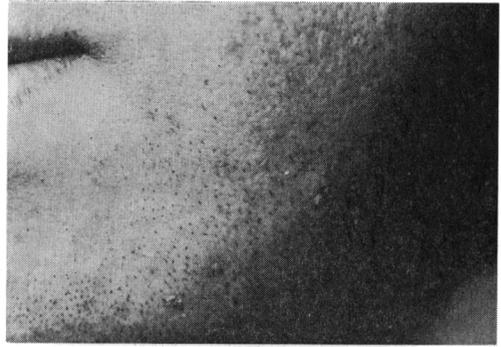


Fig. 7 Case 8. Impetigo contagiosa 4 aged boy.  
Before treatment.

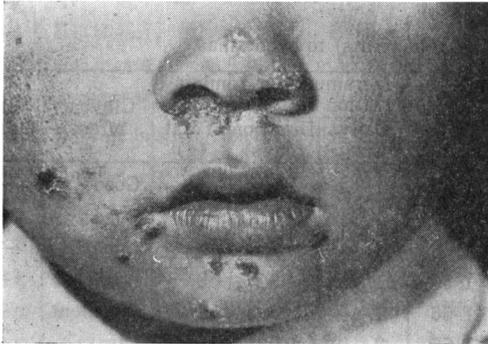


Fig. 8 Case 8. After treatment.

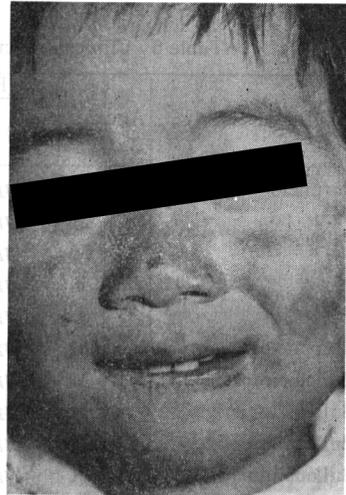


Fig. 9 Case 11. Staphylococcal toxic epidermal  
necrosis (Lyell).  
1 year boy.  
Before treatment.

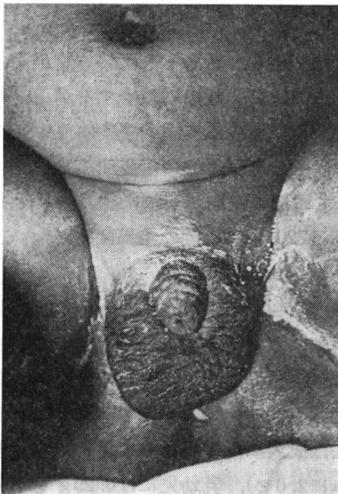


Fig. 10 Case 11. Before treatment.

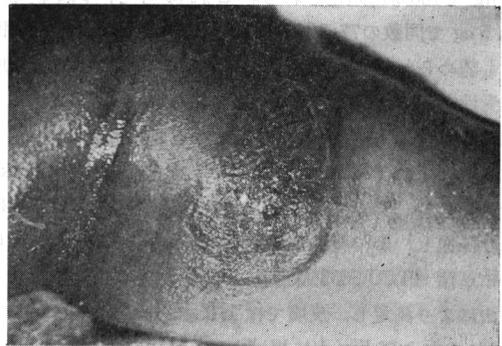


Fig. 11 Case 11. Touch culture by blood agar plate. Before treatment.

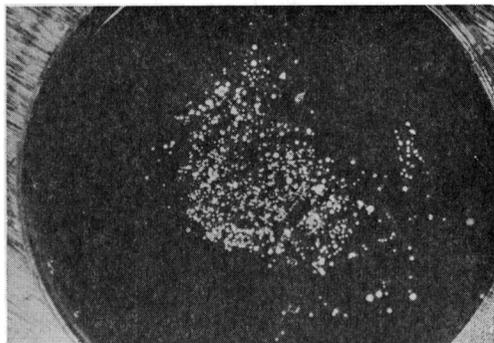


Fig. 12 Case 11. After treatment.

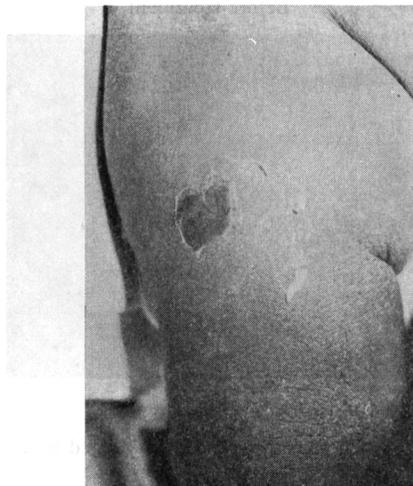


Table 5 Clinical effects of T-1220 (i.m. 1.0 g in adults) to pyodermas

Case	Diagnosis	Age	Sex	Bacteriological result		Intramuscular administration of T-1220			Clinical effect	Side effect
				Causative organisms	T-1220 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Daily dosis (g)	Duration (days)	Total (g)		
1	Furuncle	31	M	<i>Staph. aureus</i>	1.56	1	6	6	Good	-
2	"	20	M	<i>Staph. aureus</i>	0.78	1	6	6	Good	-
3	"	38	M	<i>Staph. aureus</i>	1.56	1	7	7	Good	-
4	"	53	F	<i>Staph. aureus</i>	1.56	1	8	8	Good	-
5	"	41	F	<i>Staph. aureus</i>	1.56	1	8	8	Excellent	-
6	Carbuncle	66	M	<i>Staph. aureus</i>	1.56	2	9	18	Fair	-
7	Bullous impetigo	1	M	<i>Staph. aureus</i>	1.56	0.25	7	1.75	Fair	-
8	Bullous impetigo	4	M	<i>Staph. aureus</i>	0.78	0.25	4	1.0	Excellent	-
9	Bullous impetigo	16	M	<i>Staph. aureus</i>	0.78	1	5	5	Excellent	-
10	Bullous impetigo	3	M	<i>Staph. epidermidis</i>	0.78	0.25	5	1.25	Good	-
11	Lyell syndrome	1	M	<i>Staph. aureus</i>	1.56	0.25	7	1.75	Fair	-

その結果は Table 3 に示したごとくである。すなわち T-1220 では  $3.13 \mu\text{g}$  で 77.2% までが発育が阻止され、 $25 \mu\text{g}$  で 100% に阻止される。これに対し、CBPC では  $12.5 \mu\text{g}$  で同数の 77.3% が抑制されるが、Fig. 3 の相関図でも認められるように、T-1220 のほうが約 1 段階程度感受性が大きであった。

#### IV. 家兎血中濃度および皮膚内濃度

成熟家兎に T-1220 および CBPC をそれぞれ 50 mg/kg 宛筋注して、30分、1、2、3、5 時間後に心臓穿刺により採血し、かつ背面皮膚を約 0.5 g 宛採取し、これらを枯草菌 ATCC 6633 株芽胞を試験菌とする薄層カップ法により測定し、皮膚では 1.0 g あたりに換算して Table 4 および Fig. 4 に掲げた。

T-1220 では皮膚、血清ともに 30 分値がもっとも高値で、1 時間まで比較的緩徐に減少するが、その後は急速に減少していく。一般に皮膚内濃度は血中濃度のおよそ 3 分の 1 程度でほぼ平行的に消長する。

CBPC でも同様の傾向が明瞭に認められ、人体血中濃度同様に T-1220、CBPC 間の差異は殆どない。

#### V. 臨床効果

治験開始は昭和 51 年 7 月 1 日より同年 10 月 10 日までで、治験対象は東京医大皮膚科および市立岡谷病院皮膚科外来を訪れた 11 例である。内訳は癬 5 例、よう 1 例、伝染性膿痂疹 4 例、Lyell 症候群 1 例の計 11 例である。

投与方法は成人には原則として 1 日 1.0 g を 1 回筋注（ようのみに 2.0 g）、乳幼児には 0.25 g を 1 日 1 回筋注

した。なお可能な限り Heart Infusion 培地で培養し、かつ MIC を測定した。

治療効果判定は次のような筆者の判定基準によった。

著効：3日以内にかんがりの改善，5日以内にほとんど治癒したものを。

有効：5日以内にかんがりの改善，7日以内にほとんど治癒したものを。

やや有効：明らかに症状の改善を認めるも治癒にそれ以上を要したものを。

無効：症状の改善を認めないか、増悪をきたしたものを。以下に2，3の症例を掲げる。

〔第1例〕 31歳男 癩

数日前より左下顎部に痤瘡様皮疹を生じ、次第に腫脹し、発赤が周囲に拡大した(Fig. 5)。

これにT-1220を1.0g宛毎日筋注した。なお局所療法はリパノール湿布のみに止めた。

4日目には発赤、腫脹が軽減し、疼痛も殆ど消褪した。7日目にはほぼ治癒と判定した(Fig. 6)。なお該病変の附近の髭毛部に1個の膿疱の新生がみられたが、培養により *Propionibacterium acnes* が検出されたので、癩の続発は否定した。本症例は有効と判定した。

〔第8例〕 4歳男 伝染性膿痂疹

3，4日前より顔面とくに鼻前庭に数個の点状紅斑が生じ、これが水疱化すると共に鼻尖、頬、下顎に同様皮疹が多発し、次いで痂皮を形成するにいたった(Fig. 7)。

鼻前庭病巣から黄色ブ菌が多数検出され、T-1220のMICは0.78 $\mu$ g/mlであった。これにT-1220を1日0.25g宛筋注したところ、その後の皮疹の新生は停止し、4日でFig. 8のように鼻尖に痂皮をのこすのみでほぼ治癒した。副作用は認められず、著効と判定した。

〔第11例〕 1歳男 Lyell 症候群

5，6日前頃より顔面に水疱、痂皮が多発し、これが次第に拡大しつつ数を増した。昨日から腋窩、臀部、陰股部に有痛性の潮紅をきたし、38 $^{\circ}$ Cの発熱をみた。

初診時には顔面とくに口囲、頬部、頸部にびらん、痂皮が混在し、腋窩、臀部、陰股部(Fig. 9)に潮紅とびらん、右大腿に大きな水疱が認められた(Fig. 10)。なおNIKOLSKY 現象陽性であった。口囲のびらん面の血液寒天によるTouch cultureではFig. 11のごとく多数の黄色ブ菌が検出されT-1220のMICは1.56 $\mu$ g/mlであった。

T-1220を0.25g宛毎日筋注すると共にパンフラン軟膏をガーゼに伸して貼布した。翌日には37.1 $^{\circ}$ Cに解熱し、3日目にはNIKOLSKY 現象は陰性化し、平熱に復した。4日目に両腋窩、陰股部の潮紅は完全に消褪し、顔面の痂皮もかなり脱落した。しかし右大腿部の水疱は痂

皮形成に止まっていた。7日間の治療後にこの病変もFig. 12のように落屑をのこしてほとんど治癒した。これはやや有効と判定した。

T-1220筋注療法の総括はTable 5に一括して表示した。治験総数は11例である。

深在性膿皮症(癩5例、よう1例)では著効1例、有効4例、やや有効1例であったが、癩5例では全例が有効ないし著効であり、無効例は皆無であった。

表在性膿皮症の伝染性膿痂疹4例では著効2例、有効1例、やや有効1例であり、著効・有効例をもって有効率を算出すると75%となった。

ブ菌性Lyell症候群では順調に軽快していったが、下腿病変のみがはかばかしくなく、結果としてやや有効となった。なお副作用は皆無であった。

### む す び

CBPCに抗菌スペクトルの類似した新抗生物質T-1220につき基礎的ならびに臨床的検討をおこない、以下のよう結論をえた。

1) 血中濃度。健康男子4例にcross over法によりT-1220 0.5g, 1.0g, CBPC 0.5g, 1.0g筋注後の血中濃度を比較したところ、T-1220とCBPCではほとんど差異を認めなかった。

2) T-1220に対する黄色ブ菌の感受性。外来において採取した66株の黄色ブ菌のT-1220感受性は1.56 $\mu$ gをピークとする正常分布であり、CBPCとの相関性が大きであったが、稀釈法における一段階程度T-1220が感受性が大きであった。

3) 家兎における皮膚内濃度。T-1220とCBPCの血中濃度は大差がなかった。一般に皮膚内濃度は血中濃度の約3分の1程度で、平行的に消長する。この数値から人体皮膚のそれを推定すると約10 $\mu$ g/g程度と算出される。

4) 臨床効果11例(表在性膿皮症5例、深在性膿皮症6例)において著効3例、有効5例、やや有効3例、無効0であり、著効・有効例をもって有効率を算出すると72.7%であった。

5) 副作用は皆無であった。

### 文 献

- 1) 徳田安章：膿皮症の抗生物質療法—その基礎と疹型を中心として—。皮膚科の臨床 13: 246~262, 1971
- 2) 徳田安章：黄色ブドウ菌感染発症をめぐって—発症と遅延型アレルギーの意義—。臨床免疫 3: 431~448, 1971
- 3) MIC測定法改定委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON T-1220,  
A NEW ANTIBIOTIC, IN THE DERMATOLOGICAL INFECTIONS

YASUAKI TOKUDA, HARUO HOKAMA, CHIEKO AZUMA,  
KAZUHIRO WAKASHIN and AKIRA GONDO  
Department of Dermatology, Tokyo Medical College  
(Director : Prof. YASUAKI TOKUDA)

YASUMOTO TOKUDA  
Department of Dermatology, Okaya Municipal Hospital  
(Director : Dr. YASUMOTO TOKUDA)

T-1220, a new antibiotic, at a dose of 1.0 g was administered intramuscularly to patients with the following results.

1) Serum levels of T-1220 and CBPC : Healthy volunteers were given T-1220 (500 mg and 1,000 mg) and CBPC (500 mg and 1,000 mg), each at single dose administered intramuscularly using cross over method. And then, serum levels were measured by the thin layer cup method. Same levels of blood recognized in T-1220 and CBPC.

2) Sensitivity of *Staphylococci*: pathogen of pyoderma to T-1220 and CBPC: 66 strains were examined regarding sensitivity to T-1220 and CBPC. When T-1220 and CBPC compared as to anti-bacterial action, T-1220 was observed to be slightly effective than CBPC.

3) Skin concentration of T-1220 and CBPC in rabbits: Nearly same levels of skin recognized T-1220 and CBPC, intramuscularly single dose 50 mg/kg administered.

4) Clinical results: T-1220 at a dose of 1.0 g daily i.m. was given to 11 patients with pyoderma. In 11 patients with pyoderma marked improvement was seen in 3, effectiveness seen in 5 and slight improvement seen in 3, in no case was the against ineffective.

5) Side effects: Significant side effects were none. In light of these clinical findings, T-1220 appears to be a potent antibiotic agent with an effective clinical application.