

皮膚科領域の T-1220

荒田次郎・山本康生・洲脇正雄・野原 望

岡山大学医学部皮膚科学教室

T-1200 は、ABPC の誘導体として合成された半合成ペニシリン Sodium 6-[D (-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)- α -phenylacetamido] penicillanate である。今回、本薬剤について、皮膚科領域での基礎的、臨床的検討を行なう機会を得たので、以下にその成績を報告する。

I. 方 法

1) 皮膚科領域で最近感染症より採取された黄色ブドウ菌に対する T-1220 の MIC の分布：岡山大学皮膚科外来入院患者の皮膚化膿病巣より最近採取した33株の黄色ブドウ菌を使用した。検査方法は、化学療法学会標準法に準じた。ニッスイトリプトソヤブイオンに1夜培養した菌液をニッスイハートインフュージョン培地に画線塗抹した。

2) ラットにおける血中および皮膚内濃度の比較：Wistar 系雄性ラット (200 g 前後) を用い、10 mg/kg の投与量を 5 mg/ml の水溶液として腎筋内に注射した

Table 1 MIC of T-1220 against 33 strains of *St. aureus* isolated from skin infection
Inoculum size 10^8 /ml

$\mu\text{g/ml}$	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	>100
No. of strains	0	2	1	1	4	3	14	0	1	7

Table 2 Serum and skin levels of T-1220 after intramuscular injection in rats (10 mg/kg)

	1/2	1	2	4 hour
1	1.31	0.75	0.22	0.12
Serum 2	1.87	0.85	0.22	0.15
($\mu\text{g/ml}$) 3	2.08	0.51	0.10	0.24
4	1.91	0.72	0.13	0.25
$\bar{m} \pm \text{SD}$	1.79 ± 0.33	0.71 ± 0.14	0.18 ± 0.07	0.19 ± 0.06
1	1.30	0.45	0.25	0.22
Skin 2	2.80	0.63	0.45	0.38
($\mu\text{g/g}$) 3	2.16		0.86	0.34
4	3.90	0.87	0.76	0.59
$\bar{m} \pm \text{SD}$	2.54 ± 1.10	0.65 ± 0.21	0.58 ± 0.28	0.38 ± 0.15

Test organism : *Sarcina lutea*
ATCC 9341

後、30分、1時間、2時間、4時間に4匹ずつを1群として頸動脈切断採血屠殺した。背部皮膚を剃毛した後、背部皮膚を採取した。血液は血清分離採取し、0.1 M, pH 7.2, Na-phosphate buffer で2倍にしたものを試験材料とした。皮膚は、可及的に皮下組織を除去し、鋏で細切後、2倍量 (v/w) の上記 buffer 中で、polytron 高速ホモジェナイザーでホモジェナイズし、30分間放置した後 10,000 rpm で遠沈し、上清を試験材料とした。皮膚内濃度は、材料とした皮膚の単位重量あたりに換算した。

3) 臨床試験：岡山大学皮膚科、国立岡山病院、岡山済生会病院、岡山赤十字病院を訪れた12例の皮膚感染症に本剤を使用した。1日1回2g または1日2回1g を筋注した。

II. 結 果

1) 黄色ブドウ菌に対する T-1220 の MIC の分布：

Table 1 に掲げたように、MICの分布は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 0, $0.4 \mu\text{g/ml}$ 2, $0.8 \mu\text{g/ml}$ 1, $1.6 \mu\text{g/ml}$ 1, $3.2 \mu\text{g/ml}$ 4, $6.3 \mu\text{g/ml}$ 3, $12.5 \mu\text{g/ml}$ 14, $25 \mu\text{g/ml}$ 0, $50 \mu\text{g/ml}$ 1, >100

Fig. 1 Serum and skin levels of T-1220 after intramuscular injection in rats (10 mg/kg, as 10 mg/ml)

Test organism: *Sarcina lutea* ATCC 9341

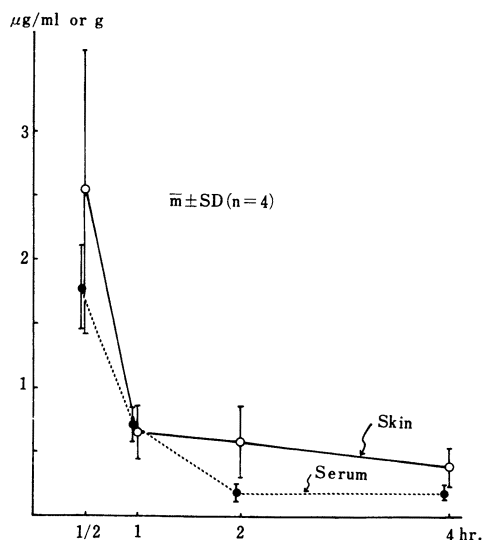


Table 3 Clinical use of T-1220 in dermatology

No.	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Daily dosis	Duration (days)	Result	Side effect	Laboratory examination
1	20	♂	Multiple folliculitis	<i>St. epidermidis</i> (ABPC—)	2 g × 1 i. m.	4	failure	none	
2	76	♂	Furuncle		1 g × 2 i. m.	3	excellent	none	GOT 16→22 GPT 26→18 ALP 3.3→3.3
3	18	♂	Furunculosis	<i>St. aureus</i> (ABPC +)	2 g × 1 i. m.	4	excellent	none	
4	50	♂	Furunculosis	<i>St. aureus</i>	2 g × 2 d. i.	6	excellent	none	
5	65	♀	Furuncle	<i>St. aureus</i> (ABPC ++)	2 g × 1 i. m.	6	good	none	
6	35	♀	Furuncle	<i>St. aureus</i> (ABPC —)	2 g × 1 i. m.	6	failure	none	
7	41	♂	Impetigo	<i>Proteus mirabilis</i>	2 g × 2 i. m.	8	fair	none	
8	23	♀	Acne conglobata		2 g × 1 i. m.	4	?	none	
9	73	♀	Secondary infection (Radiodermatitis)		2 g × 1 i. m.	4	?	none	
10	46	♀	Secondary infection (Seborrheic keratosis)	<i>St. aureus</i> (ABPC —)	1 g × 2 i. m.	7	good	none	GOT 13→12 GPT 12→14 ALP 1.8→1.9
11	53	♂	Secondary infection (Tinea pedis)	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i>	1 g × 2 i. m. 2 g × 2 i. m.	2) 3) 5	good	none	
12	54	♂	Abscess	<i>St. aureus</i> (ABPC —)	1 g × 2 i. m.	7	good	none	

μg/ml 7 株であった。多峰性の分布を示しているが、12.5 μg/ml と >100 μg/ml に大きな山があった。

2) ラットにおける実験 (Table 2, Fig. 1)

血清濃度は30分値1.79 ± 0.33, 1時間値0.71 ± 0.14, 2時間値0.18 ± 0.07, 4時間値0.19 ± 0.06 μg/ml であり、これに対して皮膚内濃度は、30分値2.54 ± 1.11, 1時間値0.65 ± 0.21, 2時間値0.58 ± 0.28, 4時間値0.38 ± 0.51 μg/g であって、ほぼ同値を示した1時間値以外は、皮膚内濃度が高目に出ている点で注目される。

3) 臨床成績 (Table 3)

12例に使用し、2例の判定不能例を除いた10例中、著

効3例、有効4例、やや有効1例、無効2例であった。使用12例に自覚的副作用のあったものはなく、2例に行なった使用前後の GOT, GPT, Al-Pase には著変がなかった。使用方法は2 g 1日1～2回筋注, 1 g 2回筋注, 2 g 2回点滴静注などであった。

III. 考按とまとめ

黄色ブ菌に対する MIC の分布は結果に示した如く多峰性であり、そのパターンは従来 ABPC において観察されるパターンに類似している。第23回日本化学療法学会東日本支部総会において全国集計された成績¹⁾では、ABPC より2～3稀釈濃度劣るものが多い。われわれが、

1975年 ABPC について、ブ菌に対する MIC の分布を見た成績でも、ピークは、0.1, 6.3, >100にあり、T-1220 のピーク0.4, 12.5, >100よりは、感性群のピークがより低い MIC となっている。

ラットにおける血清濃度と皮膚内濃度の検討では、結果に記した成績が得られた。30分値では、すでに皮膚内濃度が高く、1時間値で血清値がやや高く、2時間、4時間と皮膚内濃度が高い。

全国集計におけるラットの筋注の成績を見ると、その血清濃度のピークは15分にあり、その後、急速に下降すると思われ、血清と皮膚内濃度を比較する場合、15分値の検討も必要と考えられる。しかし、われわれが、ABPC, PVPC, TAPC, AMPC の内服で検討した成績²⁾³⁾⁴⁾では、皮膚内濃度は、1時間、2時間値で血清濃度の1/3～1/4となっていて、上記 T-1220 の成績は、興味あるものといえる。

臨床成績は、12例中著効3例、有効4例、やや有効1例、無効2例、判定不能2例であった。有効以上が12例中7例であるから、皮膚化膿症の原因の多くがブ菌であること、および上記ブ菌に対する本剤の MIC の分布などより予想される成績より、よい成績といえる。

全国集計のヒトにおける血中濃度の推移を見ると、筋注で、1g の場合ピークが30分にあつて 25 $\mu\text{g/ml}$ 前後、1時間値 20 $\mu\text{g/ml}$ 前後、4時間値が 5 $\mu\text{g/ml}$ 前後となっていて、理想的には1日4回以上の投与が望まれるが、重症感染症の他は、1回1～2g を1日2～3回注射することにより、適応症に対する治療目的は達せられよう。

副作用は、この治験の範囲では経験されなかった。

臨床検討にご協力戴いた岡山赤十字病院 藤田慎一郎長、岡山済生会病院 難波英彦部長、国立岡山病院 福代新治部長に深謝します。

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) 荒田次郎, 谷奥喜平, 徳丸伸之: 皮膚科領域の Pivampicillin. *Chemotherapy* 22: 698～701, 1974
- 3) 荒田次郎, 谷奥喜平: 皮膚科領域の Amoxycillin. *Chemotherapy* 21: 1808～1811, 1973
- 4) 荒田次郎, 谷奥喜平: 皮膚科領域の Talampicillin. *感染症学会雑誌* 49: 615～619, 1975

T-1220 IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

JIRO ARATA, YASUO YAMAMOTO, MASAO SUWAKI
and NOZOMI NOHARA

From the Department of Dermatology, Okayama University Medical School
(Director: Prof. NOZOMI NOHARA)

1) MICs of T-1220 against 33 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from the lesions of skin infection were studied. MIC was 0.4 $\mu\text{g/ml}$ in 2 strains, 0.8 in 1, 1.6 in 1, 3.2 in 4, 6.3 in 3, 12.5 in 14, 50 in 1 and >100 in 7.

2) Serum and skin levels of this drug (10 mg/kg, i.m.) were determined in rats at 0.5, 1, 2 and 4 hours. Serum levels were 1.79 ± 0.33 , 0.71 ± 0.14 , 0.18 ± 0.07 and 0.19 ± 0.06 $\mu\text{g/ml}$ respectively at 0.5, 1, 2 and 4 hours. The corresponding skin levels were 2.54 ± 1.11 , 0.65 ± 0.21 , 0.58 ± 0.28 and 0.38 ± 0.15 $\mu\text{g/g}$ (wet skin) ($n=4$).

3) T-1220 was used clinically in 12 cases of skin infection with the following result: excellent in 2 cases, good in 5 cases, fair in 1 case, failure in 2 cases. In 2 cases evaluation was not possible. No side effect was observed within the limit of this clinical trial.