

耳鼻咽喉科領域における T-1220 に関する 基礎的ならびに臨床的研究

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

最近、合成 Penicillin 剤の研究開発は、大部分が Ampicillin から誘導合成されており、抗菌スペクトラムをさらに拡大し、グラム陽性、陰性菌に対して強力な抗菌作用を発揮するもの、あるいは半量投与で従来の Ampicillin と同程度の血中濃度の上昇が可能な Penicillin 剤の出現がめざましい。とりわけ半合成 Penicillin 剤の開発傾向は、緑膿菌を含めたグラム陰性桿菌に対して抗菌力が強く、しかも低毒性の新しいタイプの Penicillin 剤の研究に集中されてきた感が強い。

T-1220は、富山化学総合研究所で Ampicillin の Amino 基に 4-Ethyl-2, 3-dioxopiperazinylcarbonyl を導入した Na 塩の合成 Penicillin 剤であり、グラム陽性ならびに陰性菌、ことに *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* あるいは *Serratia* などのグラム陰性桿菌群に強い抗菌作用を有する新規の β -ラクタム系抗生物質として開発され、注目を浴びるに至った。

T-1220 の物理化学的性状は、外観が白色の結晶性の粉末状を呈し、その溶解性は水、メタノールに易溶であるが、エタノールに難溶で、アセトン、エーテル、クロロホルムにほとんど溶解しない。T-1220 の化学構造式は、Fig. 1 に示したとおりであり、その分子式は $C_{23}H_{26}O_7N_5SNa$ で表わされ、また分子量は 539.6 と算定されている。なお T-1220 の安定性に関しては、密封容器中で安定であり、その水溶液 (25w/v %) は 5°C で 16 日間、25°C で 24 時間の保存により、それぞれの残存力価は 90% 以上とされている。

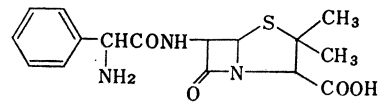
T-1220 の毒性については、動物実験で急性および慢性とも毒性は低く、また催奇形作用も認められないという¹⁾。

著者は、今回新合成 Penicillin 剤 T-1220 に関して、その試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内移行濃度などの基礎的検討を行なうとともに、耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症に対して臨床的応用を試み、優れた結果が得られたので、その成績の概要を報告する。

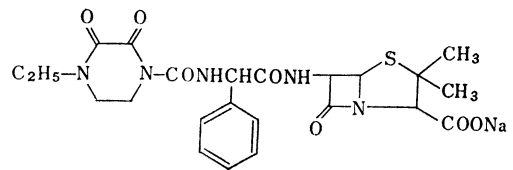
I. 基礎的検討

新半合成 Penicillin 剤 T-1220 について、その試験管

Fig. 1 Comparison of chemical structures of Ampicillin and T-1220



Ampicillin



T-1220

内抗菌力、血中濃度ならびに臓器組織内移行濃度などの基礎的検討を行なった結果、つぎのような成績が得られた。

1. 試験管内抗菌力

i) 実験方法：T-1220 の試験管内抗菌力の測定方法は、日本化学療法学会 MIC 小委員会の指示基準による寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 Minimal inhibitory concentration (MIC) を測定した。すなわち、抗菌力試験培地は、Heart infusion agar (栄研) を使用し、培地接種試験菌は Trypto-soy broth (栄研) で 37°C で 18 時間増菌培養を行ない、37°C、24 時間孵卵器内で培養後、培地上的菌集落発生の有無を肉眼的観察により測定し、その接種菌の MIC 値を測定した。T-1220 を初めとする被検薬剤は、最高濃度を 100 μ g/ml とし、以下順次 2 倍通減希釈により最低希釈濃度を 0.2 μ g/ml とした薬剤の希釈系列を作製した。接種菌量はグラム陽性菌では 10^8 /ml、グラム陰性菌では 10^6 /ml とした。

T-1220 の抗菌力の比較抗生物質は、Penicillin G (PC G), Aminobenzylpenicillin (ABPC), Carboxybenzylpenicillin (CBPC), Sulfobenzylpenicillin (SBPC), Aminocyclohexylpenicillin (ACPC), Methylchlorophenyliso-

Test organisms	T-1220	ABPC	SBPC
<i>Staphylococcus aureus</i> FAD 209 P JC-1	0.78	0.05	3.13
" Terashima	3.13	0.1	3.13
" Smith	25	0.1	3.13
<i>Streptococcus hemolyticus</i> Type 12	0.78	0.39	0.78
"	0.39	0.78	0.78
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	3.13		0.19
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PC-1602	1.56	3.13	>100
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.2	12.5	12.5
<i>Proteus vulgaris</i> IAM-1025	1.56	25	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-10490	0.39	>100	12.5
" IAM-1007	3.13	>100	
<i>Shigella flexneri</i> 2a	1.56		6.25
<i>Salmonella typhi</i> T-287	1.56		3.13

Table 1 Antibacterial spectrum of penicillins
MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Drugs	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≥ 100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤ 0.2
T-1220		3	2	6	10	19	16	4		
PCG	14	7	6	2	10	4	4	3	6	4
ABPC	3	5	8	5	8	11	6	5	5	4
MCIPC	3			1	7		7	8	10	24
MDIPC	4				3	2	1	3	2	45
MFIPC	3	2			4	1	3	12	25	10
ACPC	8	2	7	5	20	9	6	2	1	
CBPC		4	7	10	21	5	5	3	3	2
SBPC		4		3	17	5	5	3		

Table 2 Comparison of antibacterial activity of T-1220 with that of other penicillins against 60 coagulase-positive staphylococcal strains (Agar plate dilution method)

SBPC: 37 strains

xazolympenicillin (MCIPC), Methylchlorophenylisoxazolyl penicillin (MDIPC), Methylfluorophenylisoxazolyl penicillin (MFIPC) などの Penicillin 系 8 剤と Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Fradiomycin (FRM), Gentamicin (GM), Kasugamycin (KSM), Lividomycin (LVDM), Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB), Erythromycin (EM), Oleandomycin (OL), Leucomycin (LM), Lincomycin (LCM), Chloramphenicol (CP), Tetracycline (TC), Oxytetracycline (OTC), Cephalixin (CEX), Cephaloridine (CER), Colistin (CL) および Polymyxin B (PLB) などの 19 種の既知抗生物質について MIC を測定し、T-1220 との抗菌力を比較検討した。

また抗菌力試験に際して使用した被検菌は、各研究機関から分与をうけた標準菌 13 株と化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性 *Staphylococci* 60 株、病巣から分離同定した *Escherichia coli* 28 株、*Proteus mirabilis*

26 株、*Klebsiella pneumoniae* 16 株および *Pseudomonas aeruginosa* 60 株を MIC の測定対象菌株とした。

ii) 実験成績：各被検菌株の抗菌力試験は、前述の実験方法に従い各被検菌株の MIC を測定した。その結果、各被検菌株の抗菌力は、Table 1 に示したとおり、T-1220 と ABPC および SBPC の MIC 値と比較したが、*Staphylococcus aureus* は 0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ と幅広く、*Streptococcus hemolyticus* は 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ となり、*Bacillus subtilis*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi* などはいずれも 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。また *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であり、*Escherichia coli* は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と MIC が低く、とりわけ *Pseudomonas aeruginosa* は 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と SBPC よりかなり低い MIC 値を示しており、T-1220 はグラム陽性および陰性菌のいずれに対しても抗菌力を有する Broad spectrum の Penicillin 剤である。

Drugs	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≥ 100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤ 0.2
T-1220		3	2	6	10	19	16	4		
SM	33		2	1	3	15	2	3		1
KM	22		2	1	9	12	11	3		
EM	37	2		1				3		17
LM	26					11	22			1
OL	29	3	2	2	2	3	7	10	2	
LCM	24	1		2	4	1	11	13	2	2
TC	39		1	4	3	3	6	1	3	
OTC	37			1		9	2	2	5	4
CP	21	9	8	13	8	1				
CER	4	1	2	1	8	2	5	5	5	27

Table 3 Comparison of antibacterial activity of T-1220 with that of other antibiotics against 60 coagulase-positive staphylococcal strains (Agar plate dilution method)

Drugs	No. of strains	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≥ 100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤ 0.2
T-1220	26				2	4	9	11			
ABPC	18	3		1	2	9	2	1			
CBPC	27			4		3	8	12			
SBPC	26			4		12	7	3			
ACPC	14	10	4								
GM	22	1		1		2	4	7	7		
LVDM	20	8		4	7	1					
DKB	22			1		1	10	6	1	3	
TOB	27					1	8	13	5		
CEX	18	5	2	6	3	2					

Table 4 Comparison of antibacterial activity of T-1220 with that of other antibiotics against *Proteus mirabilis*

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性 *Staphylococci* 60株に対する T-1220 の抗菌力は、Table 2 に示したとおり、0.78~50 $\mu\text{g/ml}$ の比較的広範囲に感受性の分布がみられ、特に 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC が集中しており、その MIC のピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあったが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は認められなかった。T-1220 と他 8 種 Penicillin 剤との抗菌力の比較では、MCI PC, MDIPC および MFIPC など耐性ブドウ球菌用の Isoxazolyl 系 Penicillin 剤より *Staphylococcus aureus* に対しては劣っていたが、CBPC, SBPC より 1, 2 段階程度 MIC が低かった。また T-1220 と Penicillin 剤以外の既知抗生物質 10 種との抗菌力の比較では、Table 3 に示したとおり、*Staphylococcus aureus* に対しては CER 以外の抗生物質と同等か、もしくはまさっていた。

病巣分離の *Proteus mirabilis* 26 株に対して T-1220 の

抗菌力は、Table 4 に示したとおり、1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の比較的低い範囲内に MIC の分布がみられ、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークが認められた。T-1220 と他 4 種 Penicillin 剤との比較では、CBPC と同程度であり、ABPC, SBPC および ACPC より 1, 2 段階程度感受性が優れていたが、Aminoglycoside 系抗生物質よりは 1, 2 段階程度 MIC が高かった。

病巣分離の *Klebsiella pneumoniae* 16 株の T-1220 に対する抗菌力は、Table 5 に示したとおり、3.13~ $\geq 100\mu\text{g/ml}$ に MIC の分布がみられ、6.25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークが認められ、他の比較 4 種 Penicillin 剤より感受性が優れていたが、Aminoglycoside 系抗生物質よりは抗菌力が劣っていた。

病巣分離の *Escherichia coli* 28 株に対する T-1220 の抗菌力は、Table 6 に示したとおり、1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にわ

Drugs	No. of strains	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≥ 100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤ 0.2
T-1220	16	2			2	10	2				
ABPC	7	5		1			1				
CBPC	15	13			1	1					
SBPC	16	14				2					
ACPC	7	7									
GM	17							4	7		6
LVDM	29	4			6	15	2	2			
DKB	10							9	1		
TOB	13						2	2	5	4	
CEX	8			4	1	2			1		

Table 5 Comparison of antibacterial activity of T-1220 with that of other antibiotics against *Klebsiella pneumoniae*

Drugs	No. of strains	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≥ 100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤ 0.2
T-1220	28				2	6	8	12			
ABPC	46	14		5	9	8	2	8			
CBPC	46	9	14	4	9	6	2		2		
SBPC	26	3	4	6	5	5	3				
ACPC	14	12	2								
GM	43						5	14	15	9	
LVDM	47	2		7	7	20	7	4			
DKB	22			1		1	10	6	1	3	
TOB	27					1	8	13	5		
CEX	14		1	6	6			1			

Table 6 Comparison of antibacterial activity of T-1220 with that of other antibiotics against *Escherichia coli*

たり感受性分布がみられ、特に $1.56\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークが認められた。T-1220 と他比較 4 種 Penicillin 剤と同等もしくはやや抗菌力が優れていたが、Aminoglycoside 系抗生物質よりは 1, 2 段階程度抗菌力が劣っていた。

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* 60 株に対する T-1220 の抗菌力は、Table 7 に示したとおり、 $1.56\sim\geq 100\mu\text{g/ml}$ にわたる MIC の分布がみられたが、とりわけ $3.13\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ に MIC が集中しており、その MIC のピークは $6.25\mu\text{g/ml}$ に認められた。T-1220 と他比較 Penicillin 剤の ABPC, CBPC および SBPC より数段階 MIC が低かった。また T-1220 は、*Pseudomonas aeruginosa* に対して KSM, CL, LVDM などより抗菌力が優れていたが、他の GM, PLB, DKB および TOB などの一連の既知抗緑膿菌性の抗生物質よりは数段階感受性が劣っていた。

2. 血中濃度

i) 実験方法：T-1220 の血中濃度の測定対象は、健康成人（肝、腎機能正常）とヒトロ蓋扁桃肥大症、咽頭扁桃肥大症および慢性副鼻腔炎などの手術例について組織内移行濃度測定と平行して調べた。

血中濃度の測定方法は、3 例の健康成人の Volunteers に $0.5\sim 1.0\text{g}$ （5% グルコース 20ml 溶解）を cross over により緩徐静注後、15分、30分、1時間、2時間、4時間および 6 時間目に経時的に肘静脈から採血し、その分離血清について *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を標準菌とし、Mycin assay agar を double layer とした薄層カップ法で血中活性値を測定した。T-1220 の標準曲線は、本剤の標準品を Phosphate buffer (pH 7.2) で希釈して薬剤の希釈系列を作製し、 $100\mu\text{g/ml}$ を最高濃度として以下順次 2 倍遙減希釈を行ない、T-1220 の各濃度の菌阻止帯長を測定して標準曲線を得た。

Drugs	No. of strains	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≥ 100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤ 0.2
T-1220	60	2	3	6	10	26	9	4			
ABPC	60	60									
CBPC	60	34	21	3		2					
SBPC	37	7	15	12	2	1					
KSM	60	56	2	1	1						
GM	60	1	1	6	6	6	17	14	2	5	2
PLB	60	7	3		2	14	23	9	2		
CL	60	13	7	18	17	5					
LVDM	60	32	17	8	1	2					
DKB	60					10	8	22	12	8	
TOB	60			1	2	6	12	16	19	4	

Table 7 Comparison of antibacterial activity of T-1220 with that of other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*

Table 8 Serum concentration of T-1220 in normal adults (0.5 g, i. v.)...cross over

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
					1/4 hr.	1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	S. S.	38	F	49.5	16	9.2	4.8	2.4	0.06	—
2	S. T.	19	M	58.5	15	10	6.2	2.2	0.4	—
3	K. S.	40	M	62	17	8.8	5.4	1.7	0.5	—
Average					16	9.3	5.5	2.1	0.5	—

ii) 実験成績：T-1220 静注後の血中濃度の時間的消長は、前述の実験方法により測定した。その結果、T-1220 0.5g を静注した場合、Table 8, Fig. 2 に示したとおり、3例平均値が静注15分後に16 $\mu\text{g/ml}$ と急激な上昇がみられて血中濃度は最高値に達した。しかし30分後に9.3 $\mu\text{g/ml}$ と血中から減少し始め、静注1時間後には5.5 $\mu\text{g/ml}$ と著しく消失した。さらに静注2時間後には2.1 $\mu\text{g/ml}$ と血中活性値は低くなり、4時間後に0.5 $\mu\text{g/ml}$ と減少し、静注6時間後には血中活性値の測定は不能となった。

T-1220 1g 静注後の血中濃度の成績は、Table 9, Fig. 3 に示したとおり、同症例で cross over による3例平均値が静注15分後に39.3 $\mu\text{g/ml}$ と急激に高値を示して血中濃度の最高値に達したが、30分後には18.3 $\mu\text{g/ml}$ と血中から減少傾向がみられた。さらに静注1時間後には9.8 $\mu\text{g/ml}$ と血中から著しく消失し始め、静注2時間後には3.7 $\mu\text{g/ml}$ と活性値は低くなり、4時間後には1.4 $\mu\text{g/ml}$ と減少し、静注6時間後には血中活性値は測定不能となった。T-1220 0.5g と1.0g 静注とでは、Fig. 4 に示したとおり、両者に dose response が認められた。

Fig. 2 Serum concentration of T-1220 in normal adults (0.5g, i. v.)...average of 3 cases

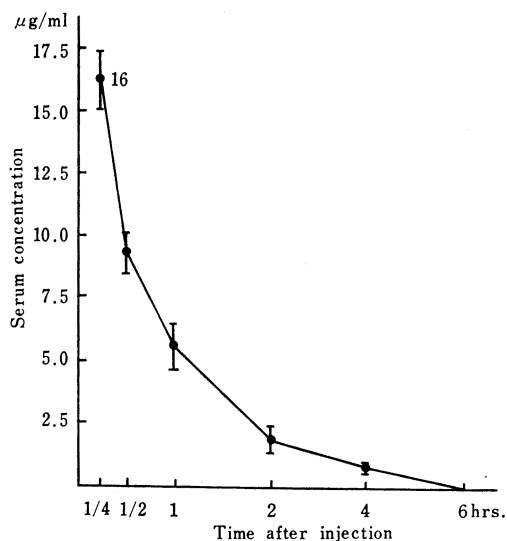


Table 9 Serum concentration of T-1220 in normal adults (1g, i. v.)...cross over

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
					1/4 hr.	1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	S. S.	38	F	49.5	42	22	11	4.4	1.6	—
2	S. T.	19	M	58.5	40	19	10	3.6	1.4	—
3	K. S.	40	M	62	36	14	8.5	3.2	1.2	—
Average					39.3	18.3	9.8	3.7	1.4	—

3. 臓器組織内移行濃度

i) 実験方法：T-1220 静注後の臓器組織内移行濃度の測定方法は、T-1220 1g 静注1時間後に手術時に摘出したヒトロ蓋扁桃7例と咽頭扁桃1例および上顎洞粘膜6例の切除組織片の各1gを破砕乳化させ、この組織乳化液を Phosphate buffer (pH 7.2) で5倍希釈を行ない、氷庫保存により18時間浸漬させ、その遠沈上清液を前述の血中濃度測定の場合に準じ、薄層カップ法により臓器組織内活性値を測定した。

ii) 実験成績：T-1220 1g 静注後の臓器組織内移行濃度は、前述の実験方法に従い測定した結果、Table 10 に示したとおり、手術時に摘出したヒトロ蓋扁桃7例平均の組織内活性値は $5.0\mu\text{g/g}$ となり、その際の血清濃度は $9.7\mu\text{g/ml}$ であった。また咽頭扁桃では $5.4\mu\text{g/g}$ の活性値を測定し、その時点における血清濃度は $11.4\mu\text{g/ml}$ を測定し得た。上顎洞粘膜6例では、 $4.0\mu\text{g/g}$ の組織内活性値が得られ、同時点における血清濃度は $9.3\mu\text{g/ml}$ の活性値を測定し得た。

II. 臨床的検討

新半合成 Penicillin 剤 T-1220 を耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症に対して使用し、臨床的に治療成績の検討を行なった。

1. 使用対象および方法：耳鼻咽喉科領域における急性感染症、すなわち15歳から42歳までの急性化膿性中耳炎2例、耳癩6例および急性腺窩性扁桃炎12例、総計20例(男17例、女3例)を T-1220 静注療法の使用対象とした。

T-1220 の使用方法は、通常 Penicillin 皮内反応陰性者に対して1日1回2g (5%グルコース 20ml 溶解) を one shot で緩徐静注を行なった。

なお、T-1220 静注療法に際して感染病巣所の膿汁または分泌物中から病原菌の分離同定を行ない、その分離細菌の MIC を測定して臨床治療効果を検討する場合の参考資料とした。

また、T-1220 静注療法時の臨床的副作用の発現の有無を観察するとともに、T-1220 静注前後の血清電解質

Fig. 3 Serum concentration of T-1220 in normal adults (1g, i. v.)...average of 3 cases

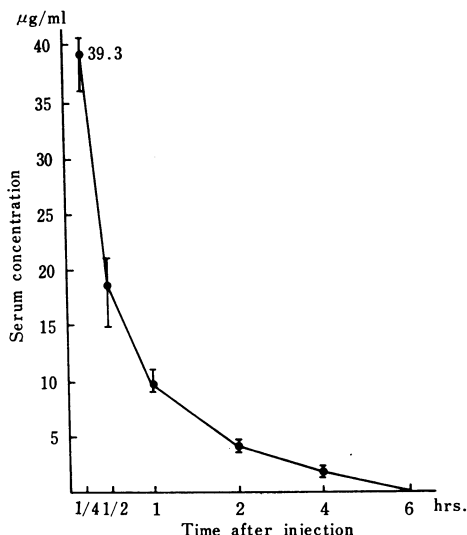


Fig. 4 Comparison of serum concentration of T-1220 in normal adults (cross over)... average of 3 cases

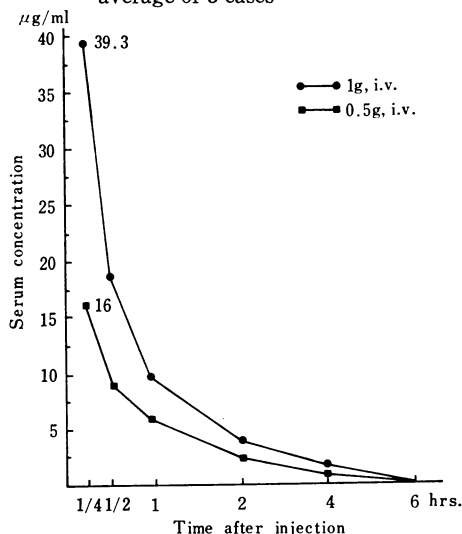


Table 10 Comparison of tissue concentration of T-1220 in serum with that in tissues (one hour after intravenous injection of T-1220 1g)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissues removed	Serum concentration (μg/ml)	Tissue concentration (μg/g)
1	K. S.	40	F	62	Palatine tonsilla (R)	10.8	5.5
2	"	"	"	"	" (L)	10.8	6.2
3	M. O.	32	F	73	" (R)	11	5.0
4	E. S.	8	F	23	" (R)	9	5.0
5	"	"	"	"	" (L)	9	5.0
6	S. S.	38	F	38	" (R)	8.8	4.2
7	"	"	"	"	" (L)	8.8	4.2
Average						9.7	5.0
1	S. M.	7	M	21	Pharyngeal tonsilla	11.4	5.4
1	U. N.	17	M	71.5	Mucous membrane of maxillary sinus	10	2.6
2	"	"	"	"	" (L)	8.8	2.4
3	S. K.	38	M	63	"	9	4.4
4	"	"	"	"	"	9	4.4
5	S. S.	34	F	50.5	" (R)	10	5.5
6	K. M.	36	M	57.5	" (L)	8.8	4.6
Average						9.3	4.0

(Na, Ca, Cl, K), 肝機能 (ZTT, TTT, GOT, GPT) および Audiogram におよぼす影響についても検討を行なった。T-1220 静注療法の治療効果を検討する関係上, 本剤使用中は他の化学療法剤の使用は一切行なわなかった。

2. 治療効果の判定基準: T-1220 静注による臨床治療効果の判定基準は, 一応便宜的に著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair) および無効 (Poor) の4段階に区分判定した。すなわち, T-1220 静注後5日以内に全身状態が回復し, 感染病巣の菌培養が陰性化, 局所の発赤, 浮腫, 腫脹, 疼痛あるいは排膿などが消失治癒したものを著効 Excellent (卅), 同様状態が10日以内に消失治癒したものを有効 Good (十), T-1220 静注開始後10日以上治癒に日数を要したものをやや有効 Fair (+), T-1220 静注療法開始後全く症状の改善傾向の認められなかったものを無効 Poor (-) と判定した。

3. 治療成績: 耳鼻咽喉科領域における3種類の代表的な急性感染症に対して, 前述の投与条件に従って T-1220の静注療法を行ない, 本剤の臨床治療効果を検討した結果, その治療成績は, Table 11に示したとおりとなったが, 以下 T-1220 静注療法の各疾患別について詳述する。

Fig. 5 Interrelation between MIC and the clinical response of T-1220

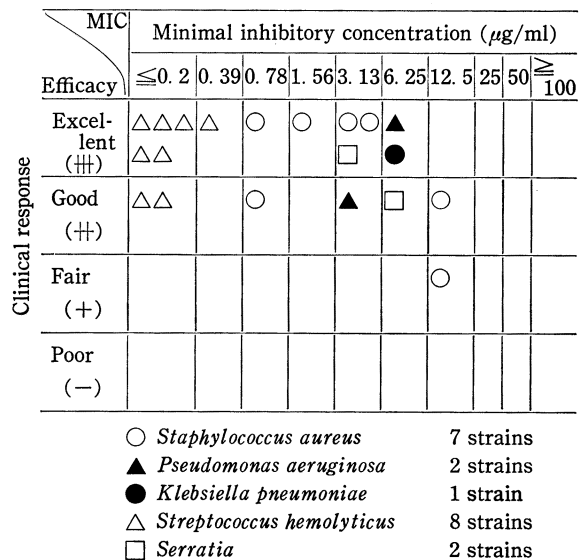


Table 11 Therapeutic results of T-1220

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC (μ g/ml)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effects
							Daily dose (g)	Term (days)	Total dose (g)				
1	U. T.	42	M	Acute purulent otitis media	<i>Staph. aureus</i>	12.5	2	6	12	3	6	—	++
2	Y. S.	29	M	"	"		2	5	10	3	5	—	++
3	Y. S.	15	M	Furuncle of the ear	<i>Pseud. aerug.</i>	6.25	2	5	10	3	5	—	++
4	T. S.	28	M	"	<i>Pseud. aerug.</i> <i>Serratia</i>	3.13 6.25	2	6	12	3	6	—	++
5	Y. O.	34	M	"	<i>Staph. aureus</i>	0.78	2	4	8	2	4	—	++
6	Y. M.	28	M	"	"	0.78	2	6	12	4	6	—	++
7	F. Y.	34	F	"	"	3.13	2	5	10	3	5	—	++
8	T. T.	32	M	"	"	1.56	2	4	8	2	4	—	++
9	K. F.	28	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Serratia</i>	3.13	2	5	10	3	5	—	++
10	K. O.	28	M	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. hemoly.</i>	3.13 0.2	2	4	8	2	4	—	++
11	M. K.	23	M	"	<i>Kleb. pneumoniae.</i>	6.25	2	5	10	3	5	—	++
12	I. Y.	37	M	"	<i>Strept. hemoly.</i>	0.2	2	7	14	3	7	—	++
13	M. T.	34	M	"	"	0.2	2	5	10	3	5	—	++
14	Y. K.	32	M	"	"	0.2	2	5	10	3	5	—	++
15	T. K.	28	M	"	"	0.2	2	4	8	2	4	—	++
16	R. H.	37	F	"	"		2	4	8	2	4	—	++
17	M. O.	33	F	"	"	0.2	2	6	12	3	6	—	++
18	T. T.	24	M	"	"	0.39	2	4	8	2	4	—	++
19	K. O.	34	M	"	<i>Strept. hemoly.</i> <i>Haemophilus</i>	0.2	2	4	8	2	4	—	++
20	H. S.	25	M	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Enterococcus</i>	12.5	2	11	22	6	11	—	+

Table 12 Efficacy of T-1220 by species classified by diseases

Diagnosis	Efficacy				Total
	Excellent (卅)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	
Acute purulent otitis media	1	1			2
Furuncle of the ear	4	2			6
Acute lacunar tonsillitis	9	2	1		12
Total	14	5	1		20 cases
	19 cases 95%				

i) 急性化膿性中耳炎：本疾患2例に対して T-1220 を1日1回2gのone shot 静注療法を5~6日間行なった結果、Table 11に示したとおり、3日で耳痛軽快、耳漏停止し、外耳道内乾燥、鼓膜膨隆消失、菌培養陰性となり、5~6日間で耳内閉塞感、難聴、鼓膜発赤、穿孔などが消退治癒した。両症例の耳漏中から *Staphylococcus aureus* が分離同定され、その1例は12.5 μ g/mlのMICを示した。本症例の1例は著効、他の1例は有効となった。

ii) 耳癬：本疾患6例に対して T-1220 を1日1回2gのone shot 静注療法を行なった結果、Table 11に示したとおり、3日で耳痛軽快、排膿停止し、菌培養陰性となり、5日で外耳道の耳漏乾燥し、発赤、腫脹が消退治癒した。外耳道内の耳漏中から *Pseudomonas aeruginosa* 1株、*Pseudomonas aeruginosa*+*Serratia* 1例、*Staphylococcus aureus* 4株が分離同定され、分離された *Pseudomonas aeruginosa* は3.13~6.25 μ g/ml、*Serratia* は6.25 μ g/ml、*Staphylococcus aureus* は0.78~3.13 μ g/mlのMIC値を示した。

本疾患6例の治療効果は、著効4例および有効2例の結果が得られた。

iii) 急性腺窩性扁桃炎：本疾患12例に対して T-1220 を1日1回2gのone shot 静注療法を行なった結果、Table 11に示したとおり、咽頭痛、嚙下痛軽快、解熱、扁桃の膿栓子などは3日で軽快消退し、扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは5日で消失治癒した。扁桃の膿栓子から *Serratia* 1株、*Streptococcus hemolyticus* 7株、*Klebsiella pneumoniae* 1株、*Staphylococcus aureus*+*Streptococcus hemolyticus* 1例、*Streptococcus hemolyticus*+*Haemophilus* 1例および *Staphylococcus aureus*+*Enterococcus* 1例を分離同定した。その分離菌の *Serratia* は、3.13 μ g/ml、*Streptococcus hemolyticus* は0.2~0.39 μ g/ml、*Staphylococcus aureus* は3.13~12.5 μ g/ml、*Klebsiella pneumoniae*

は6.25 μ g/mlのMICを示した。

本疾患12例の治療効果は、著効9例、有効2例およびやや有効1例の成績が得られた。

以上 T-1220 静注療法の疾患別の治療効果は、Table 12に示したとおり、著効14例、有効5例およびやや有効1例の結果が得られ、その有効率は著効、有効例を合算すると、19例、95%の良好な治療成績であった。

T-1220 静注療法の分離菌別の治療効果は、Table 13に示したとおり、感染病巣から *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus hemolyticus* などのグラム陽性球菌などの分離以外に *Pseudomonas aeruginosa* あるいは *Serratia* などのグラム陰性桿菌などにも有効例が認められた。

また、T-1220 静注例における病巣分離菌の薬剤感受性と臨床治療効果との関係は、Fig. 5に示したとおり、両者間にほとんど相関関係がみられ一致していた。

4. 副作用：耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症20例に対して T-1220 を1日1回2gのone shot 静注療法を行なったが、臨床的に副作用と考えられる症状の発現は全く認められなかった。

なお、本剤の治療対象3例についてT-1220を1日2gごと4~11日間静注療法を行なった前後の肝機能(ZTT, TTT, GOT, GPT) および血清電解質(Na, Ca, Cl, K)の検査成績では、Fig. 6, 7に示したとおり、特に病的変動値は認められなかった。またT-1220を1日2gごと7~11日間静注前後の聴力におよぼす影響について比較検討を行なった結果、Fig. 8, 9に示したとおり、図は気導値だけ記載したが、Audiogram に対してはなんら悪影響を及ぼさなかった。

III. 総括ならびに考按

グラム陰性桿菌感染症は、感染症治療上最も難治もしくは重症感染症に陥る場合が多く、特に *Pseudomonas aeruginosa*、*Proteus*、*Serratia* などによりいわゆる菌交代症、あるいは Opportunistic infection をひき起こし、特

Table 13 Clinical response of T-1220 classified by species of bacterial isolates

Bacterial isolates	Efficacy				Total
	Excellent (≡)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1				1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i>		1			1
<i>Serratia</i>	1				1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1				1
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	2			6
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus</i>			1		1
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus hemolyticus</i>	1				1
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	5	2			7
<i>Streptococcus hemolyticus</i> <i>Haemophilus</i>	1				1
Total	14	5	1	0	20 cases

Fig. 6 Influence of T-1220 on serum electrolytes level

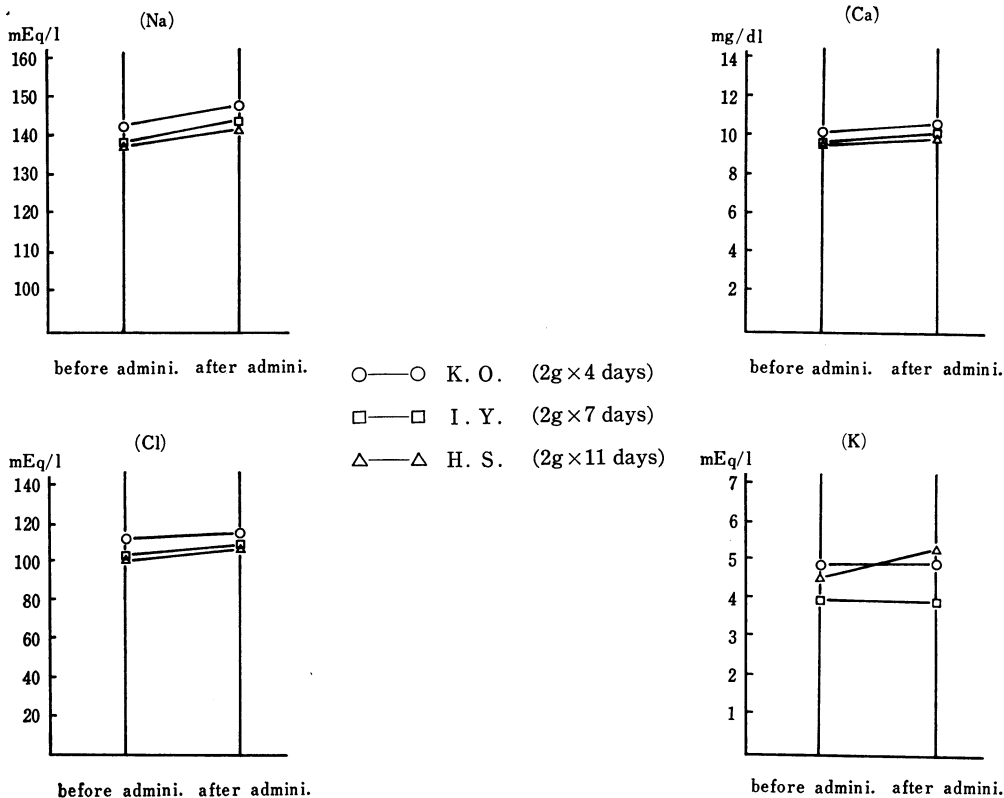
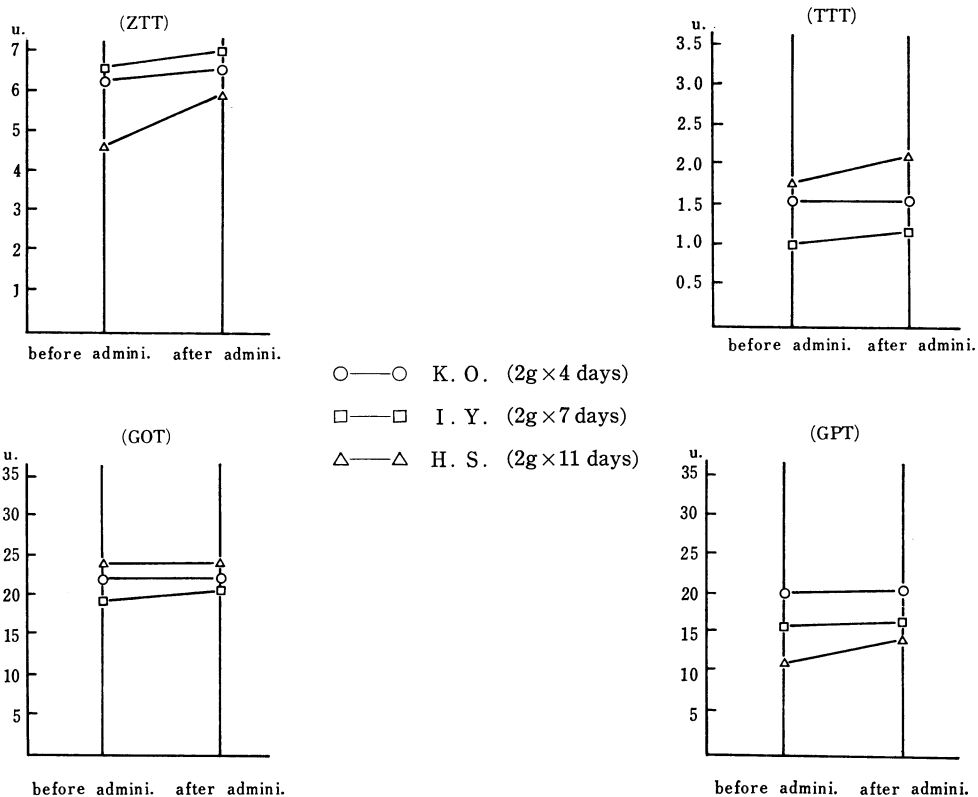


Fig. 7 Influence of T-1220 on liver function



殊な状態下における感染症として注目されてきている。

従って細菌感染症に対する化学療剤の開発は、必然的にこれらグラム陰性桿菌に強力な抗菌作用を有し、生体内での吸収排泄が優れ、毒性の低い新規の抗グラム陰性桿菌用抗菌性物質の開発が希求される傾向が強い。

T-1220は、 β -ラクタム系の抗生物質として *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* などに優れた抗菌力を発揮し、低毒性であることを特徴として多くの研究機関で基礎および臨床的に検討が加えられるに至った¹⁾。

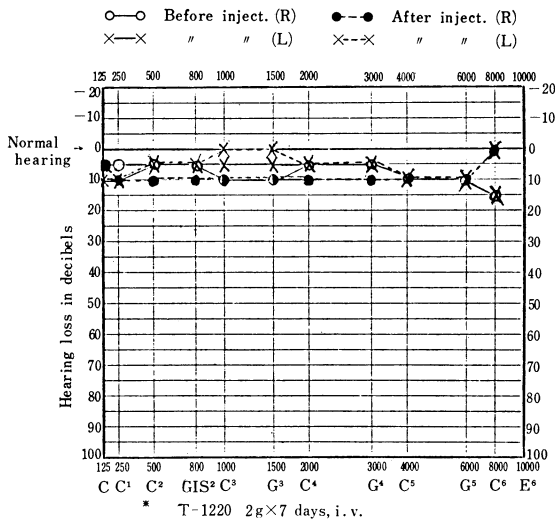
T-1220の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法で各標準菌株において、*Staphylococcus aureus* あるいは *Streptococcus hemolyticus* などのグラム陽性球菌群には 0.39~25 μ g/ml の範囲内の MIC を示し、また *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* などの一連のグラム陰性桿菌に対しては 0.2~3.13 μ g/ml の比較的低い MIC で菌発育阻止が可能であり、グラム陽性、陰性菌に抗菌力を有する Broad spectrum の抗生物質であった。

化膿性中耳炎の耳漏から分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌60株に対して、T-1220は 100 μ g/ml 以上の高度耐性株はなく、0.78~50 μ g/ml にわたり感受性が分布しており、とくに 3.13 μ g/ml に MIC のピークが認められた。T-1220は、耐性ブドウ球菌用の Isoxazolyl 系および Cephazolidine よりはやや感受性は劣るが、他の ABPC, ACPC, CBPC, SBPC などよりは数段階抗菌力が優れていた²⁾³⁾。

病巣分離の *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* および *Escherichia coli* などは T-1220 に対して、1.56~12.5 μ g/ml の範囲内に MIC の分布がみられ、とくに ABPC, CBPC, SBPC などより数段階抗菌力がまさっていたことは注目に値する。

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* に対する T-1220 の抗菌力は、1.56~ \geq 100 μ g/ml にわたり感受性分布がみられ、とくに 6.25 μ g/ml に MIC のピークが認められた。T-1220 の抗菌力は CBPC, SBPC よりは数段階感受性がまさっており、従来の抗緑膿菌性 Penicillin 剤に比べてきわめて優れた抗菌力を有していることは本剤のも

Fig. 8 Audiogram of I. Y. 37y. M. No. 1



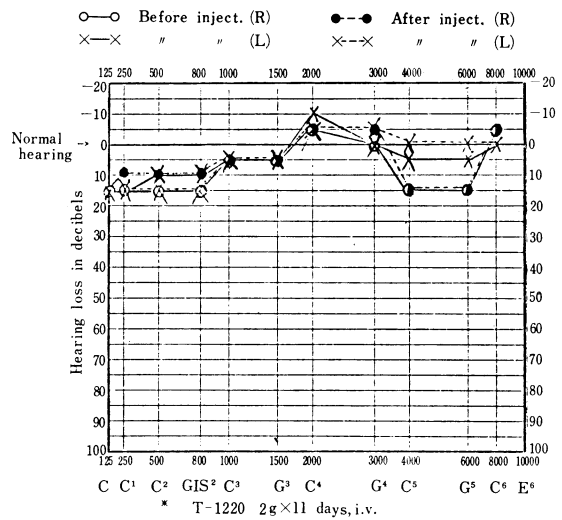
っとも大きな特徴の一つとして高く評価されてよからう。

T-1220 の血中濃度に関しては、薄層カップ法で 0.5g one shot 静注15分後に16 μ g/mlと最高値が得られ、30分後に9.3 μ g/mlと血中から消失し始め、静注1時間後には5.5 μ g/mlと著しく減少し、4時間後に0.5 μ g/mlと低くなり、静注6時間後には全く血中から消失してしまった。1g静注の場合の血中濃度は、0.5g静注の時間的消長と類似した傾向を示し、静注15分後には39.3 μ g/mlと最高値となり、4時間後に1.4 μ g/mlと減少したが、明らかに両者間に dose response が認められた。

T-1220 0.5g 静注の場合は、極めて短時間のうちに有効血中濃度が得られるが、血中からの消失も速やかであり、重症感染症の場合には1g以上の静注を行なうか、あるいは有効血中濃度の維持の観点から点滴静注療法がまさることはいうまでもないことである。しかし本剤を大量、持続的に使用する場合には、アレルギー性反応、肝あるいは腎機能には充分注意して静注すべきであろう。

T-1220 の臓器組織内濃度については、動物実験で腎、肝に高い濃度が得られており、ついで心、肺、脾、筋肉の順と報告されている¹⁾。T-1220 1g one shot 静注1時間後の手術時に摘出したヒト口蓋扁桃(7例)に5.0 μ g/g(血清濃度9.7 μ g/ml)、咽頭扁桃(1例)に5.4 μ g/g(血清濃度11.4 μ g/ml)、上顎洞粘膜(6例)に4.0 μ g/g(血清濃度9.3 μ g/ml)の活性値が測定されており、かなり各臓器組織への薬剤移行が良好であるように思われ、

Fig. 9 Audiogram of H. S. 25y. M. No. 2



上顎洞粘膜より扁桃組織への移行が高いようである。

T-1220 の耳鼻咽喉科領域の急性感染症20例に対する臨床使用成績は、T-1220を1日1回2gのone shot 静注療法を4~11日間行った結果、著効14例、有効5例およびやや有効1例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると19例、95%の極めて優れた治療効果が得られたことは感染症治療上注目値する。

T-1220 静注療法の場合、ほとんどの症例が治療3日後に主要症状の軽快消失がみられ、静注開始5日後には治癒する傾向が認められた。

なお、T-1220 静注例の病巣分離菌別の治療効果は、もちろん分離菌のすべてが起炎菌であったか否かを判断するのは困難ではあるが、グラム陽性球菌以外に *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* あるいは *Serratia* などのグラム陰性桿菌の分離例にも有効例が認められていることは *in vitro* での成績を裏書きしているものと思う。

また本剤の臨床治療効果と病巣分離菌の感受性(MIC)とは、両者間にほぼ一致した相関関係が認められており、生体宿主を介しての病原菌のT-1220に対する感受性の度合と薬効との関係が平行していた。

T-1220 の副作用に関しては特に本剤の静注療法中に臨床的に副作用と考えられる症状の発現はみられなかった。またT-1220 1日2gのone shot 静注療法を4~11日間行った症例において、その静注前後の比較で肝機能、血清電解質およびAudiogramにはほとんど悪影響はなく、毒性は少ないように思われる。

新半合成 Penicillin 剤 T-1220 は、その基礎的ならびに臨床的検討成績から、耳鼻咽喉科領域における感染症でグラム陽性、特に緑膿菌を含めたグラム陰性桿菌に対して極めて優れた治療効果が望める薬剤であると考えられる。

結 論

新半合成 Penicillin 剤 T-1220 について、その試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内濃度などの基礎的検討を行なうとともに、耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症に臨床応用した結果、次のような結論が得られた。

1) 試験管内抗菌力：T-1220 の各標準菌株に対する抗菌力は、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に比較的低い MIC を示し、Broad spectrum であった。耳漏分離の Coagulase 陽性 *Staphylococci* 60 株に対して、0.78~50 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布がみられ、その MIC のピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。他病巣分離の *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* などは 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC が分布していた。*Pseudomonas aeruginosa* は 1.56~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ にわたり感受性が分布し、6.25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークが認められた。

2) 血中濃度：T-1220 0.5g 静注後の血中濃度は、薄層カップ法で静注 15 分後に 16 $\mu\text{g/ml}$ と最高値に達し、1 時間後に 5.5 $\mu\text{g/ml}$ と減少し始め、静注 4 時間後に 0.5 $\mu\text{g/ml}$ と低値を示した。なお 1g 静注の場合は、15 分後に 39.3 $\mu\text{g/ml}$ と最高値となり、静注 4 時間後に 1.4 $\mu\text{g/ml}$ と血中活性値は減少した。

3) 臓器組織内移行濃度：T-1220 1g 静注 1 時間後に抽出したヒト口蓋扁桃には、5.0 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 9.7 $\mu\text{g/ml}$)、咽頭扁桃組織では 5.4 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 11.4 $\mu\text{g/ml}$) および上顎洞粘膜組織には 4.0 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 9.3 $\mu\text{g/ml}$) の活性値を測定し得た。

4) 臨床治療成績：耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症 20 例に対して T-1220 の静注療法を行ない臨床治療効果を検討した結果、著効 14 例、有効 5 例およびやや有効 1 例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると 19 例、95% の好成績が得られた。なお、T-1220 の臨床治療効果と病巣分離菌の感受性 (MIC) とは、ほぼ相関関係がみられた。

5) 副作用：T-1220 静注療法に際して、特に臨床的に副作用と考えられる症状の発現は認められなかった。また、本剤 1 日 2g を 4~11 日間静注した例では肝機能、血清電解質および Audiogram には何ら悪影響をおよぼさなかった。

なお本稿の要旨は、第 23 回日本化学療法学会東日本支部総会 (東京) で発表した。

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
- 2) 岩沢武彦、木戸 勉：Carbenicillin に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 17 (7): 1276~1286, 1969
- 3) 岩沢武彦：Sulfobenzyl penicillin の試験管内抗菌力、血中濃度および組織内移行に関する研究。耳鼻と臨床 20 (4): 562~573, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1220 IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Fundamental and clinical investigations with T-1220, a new Penicillin derivative, were performed with the results which may lead to the following conclusion.

1) *In vitro* antibacterial activity: The minimal inhibitory concentration of T-1220 was tested by an agar plate dilution method. The MIC of T-1220 against 60 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from otorrhoea was distributed at a range of 0.78 to 50 $\mu\text{g/ml}$, with a peak being observed particularly at 3.13 $\mu\text{g/ml}$. The MIC against 60 strains of *Pseudomonas aeruginosa* was 1.56 to ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ of T-1220, showing its peak at 6.25 $\mu\text{g/ml}$. Other strains of *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* were also examined on their sensitivity to T-1220 as well as other antibiotics.

2) Blood concentration: The blood concentration of T-1220 in healthy adults who were given 0.5 g by intravenous injection reached peak level of 16 $\mu\text{g/ml}$ on the average 15 minutes after injection. Even after 4 hours, clinically effective serum concentration of 0.5 $\mu\text{g/ml}$ was still demonstrable.

3) Tissues concentration: T-1220 activity was demonstrable at the concentration of 4.0 to 5.4 $\mu\text{g/g}$ in tissues of human palatine tonsilla, pharyngeal tonsilla and maxillary mucous membrane after one hour of intravenous injection of 1 g. At the same time, the serum concentration of T-1220 was 9.3 to 11.4 $\mu\text{g/ml}$.

4) Results of clinical treatment: T-1220 was injected intravenously to 20 cases of representative infections in the otorhinolaryngologic field, and it was excellent in 14 cases, good in 5 cases and fair in one case. When the cases in which it was excellent and good were considered together, the ratio of effectiveness was 95 per cent.

5) Side effect: No side effect was observed in these 20 cases. The comparative examinations of hepatic function, serum electrolytes and auditory acuity before and after treatment showed no significant disturbance.