

T-1220 に関する基礎的・臨床的研究

渡辺 彰・佐々木昌子・米本行範

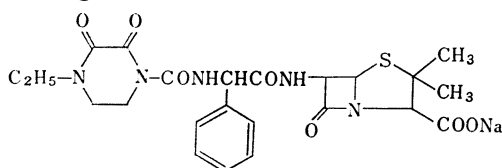
斎藤園子・大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

T-1220 はわが国で開発された新半合成ペニシリンであり、Fig. 1 に示すように側鎖に Piperazine 環誘導体を含む。

われわれはグラム陰性桿菌の臨床分離株に対する本剤の試験管内抗菌力を観察し、同時に同一株に対して測定した SBPC, CEZ, DKB の試験管内抗菌力と比較し、さらに呼吸器感染症に対する臨床効果を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of T-1220



I. 抗 菌 力

日本化学療法学会標準法¹⁾により、以下のとおり試験管内抗菌力を観察した。すなわち、Trypticase Soy Broth を用いて一夜培養を行なった原液の一金耳を Heart Infusion Agar (ニッサン) に接種し、37°C, 20 時間培養した後、各菌が完全に発育を阻止された濃度をもって最小発育阻止濃度とした。

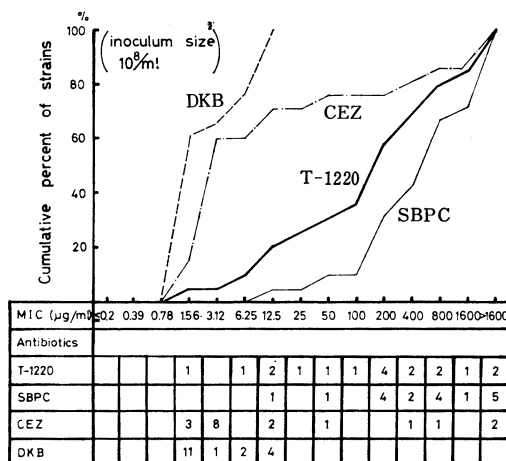
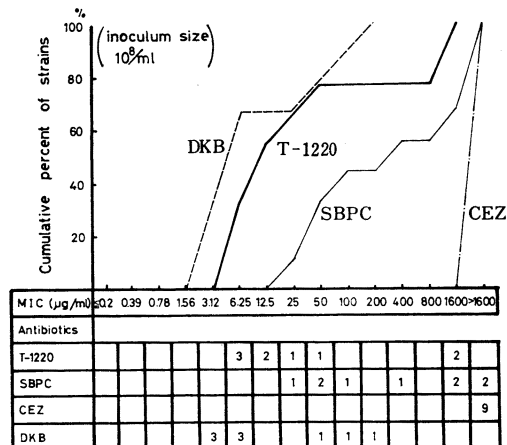
Klebsiella pneumoniae の臨床分離株 18 株に対する本剤の MIC を観察してみると、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものは 4 株に過ぎず、他の 14 株は 25~>1,600 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布した。他剤と比較してみると、Fig. 2 に示すように、CEZ および DKB よりは劣るが、SBPC より優れた抗菌力分布を示した。本剤と SBPC との感受性相関の分布を Fig. 4 に示す。

Pseudomonas aeruginosa の臨床分離株 9 株に対する本剤の MIC は、9 株中 5 株が 6.25 および 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、他の 4 株は 25~1,600 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。他剤と比較してみると、Fig. 3 に示すように DKB より 1~2 段階劣るが、SBPC より数段階優れた抗菌力分布を示した。本剤と SBPC との感受性相関の分布を Fig. 5 に示す。

II. 臨 床 成 績

1) 対 象

呼吸器感染症患者 6 名、延べ 7 例に本剤を投与した。

Fig. 2 Susceptibility distribution of *Kleb. pneumoniae* (18 patient strains)Fig. 3 Susceptibility distribution of *Pseud. aeruginosa* (9 patient strains)

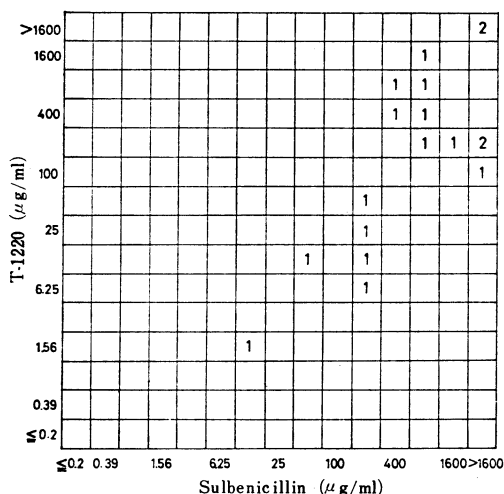
内訳は、びまん性汎細気管支炎 1 例、原発性肺癌に合併した細菌性肺炎 5 名、延べ 6 例（このうち 1 例では尿路感染を併発）である。

年齢分布は 50~77 歳と比較的高齢者が多い。性別は男性 5 名、女性 1 名延べ 2 例であった。

2) 投与方法ならびに投与量

本剤の投与は全例において点滴静注を行なった。1 日

Fig. 4 Correlogram between T-1220 and Sulbenicillin. *Klebsiella pneumoniae* (18 patient strains)



投与量は4～8gで、全例において1日2回分割投与を行なった。使用期間および総使用量は、副作用のため投与を中止した2例では、1日計6gおよび2日計12gであったが、他の5例では10日～15日、計56～120gであった。

3) 成績

各症例に対するT-1220の臨床成績を、Table 1に示した。

臨床効果の判定には自覚症状(咳嗽、喀痰、発熱など)および他覚所見(胸部ラ音、胸部レ線写真、細菌学的所見など)の改善を目標としたが、有効1例、やや有効1例、無効3例、不明2例(副作用例)という結果であった。

細菌学的にみると、副作用例を除く効果判定可能な5例において、症例3では*Klebsiella pneumoniae*への菌交代を示したが、*Pseudomonas aeruginosa*を消失させ得た。他の4例では投与前後で分離菌は不変であった。

症例1では*Pseudomonas aeruginosa*を分離してMICを測定したが、T-1220投与前後で50μg/ml→1,600μg/mlと、本剤に対する高度耐性の獲得がみられた。

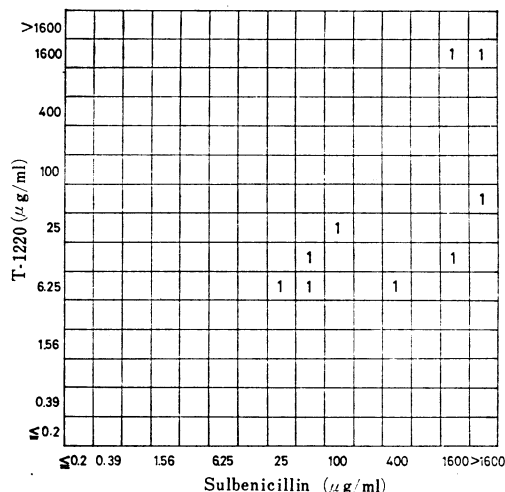
以下に各症例の臨床経過を示す。

症例1 S.T. 55歳 男 びまん性汎細気管支炎

2年前より咳嗽、喀痰があり、胸部レ線上、びまん性に小結節陰影が散布し、6ヵ月前より発熱、息切れ、呼吸困難を訴えて入院した。入院後、抗生剤と副腎皮質ホルモン剤の投与により一般症状は徐々に改善したが、微熱、膿性喀痰が残っていた。

喀痰よりの分離菌は、*Haemophilus influenzae*→*Klebsiella*

Fig. 5 Correlogram between T-1220 and Sulbenicillin. *Pseudomonas aeruginosa* (9 patient strains)



pneumoniae→*Pseudomonas aeruginosa*と交代し、*Pseudomonas*となつてからは各種抗生剤に抵抗している。

本症例にT-1220を14日間投与したが、喀痰の量および性状、労作時の息切れなどは改善をみなかった。

本症例では先に述べたように、本剤に対する*Pseudomonas*の高度耐性の獲得がみられ、総合的に無効と判定した。

症例2 H.S. 53歳 女 肺癌、肺炎、慢性腎盂腎炎

2年前より血痰、胸部レ線上に腫瘤があり、生検にて肺癌と診断され、放射線照射、抗癌剤投与を受けていた。今回入院中、腫瘤の増大圧迫により無気肺および閉塞性肺炎を併発し、DKB+CEZを投与して発熱、咳嗽などはある程度改善したが、投与前より低下していた腎機能の増悪があり、両薬剤とも投与を中止した。

本症例に対してT-1220を10日間投与したが、喀痰より*Klebsiella pneumoniae*が相変わらず検出され、臨床症状も改善せず、無効と判定した。

症例3・症例2の再投与例

前回に本剤を投与した後、CETを投与していたが、*Pseudomonas aeruginosa*に菌交代し、発熱、咳嗽、呼吸困難などが増悪したため、本剤に切り替え、15日間投与した。投与開始後、上記症状はいずれも軽快し、*Pseudomonas*は消失したが、その後はいずれも*Klebsiella*を分離した。

細菌学的には菌交代を示したが、臨床的には有効と判定した。

なお本症例では前述のように第1回投与前より腎機能の悪化があったが、これは基礎疾患および発熱による全

Table 1 Therapeutic effects of T-1220 on respiratory tract infections

Case No.	Age and Sex	Diagnosis	Daily dose (g×days)	Organism isolated		Clinical responses			Side effects
				Before	After	Fever	ESR (mm/h)	WBC	
1	55 M	diffuse Panbronchiolitis	4×14	<i>Pseud. aerug.</i> (###)	<i>Pseud. aerug.</i> (###)	37.6 ↓ 37.2	40 ↓ 36	11,700 ↓ 9,500	None
2	53 F	Pneumonia with lung cancer	8×10	<i>Kleb. pneum.</i> (##)	<i>Kleb. pneum.</i> (###)	38 ↓ 38	87 ↓ 140	7,500 ↓ 4,700	None
3	" " (the same as Case 2)	"	8×15	<i>Pseud. aerug.</i> (###)	<i>Kleb. pneum.</i> (###)	38 ↓ subsided	146 ↓ 94	6,400 ↓ 5,900	None
4	69 M	Pneumonia with lung cancer	8×13	<i>Serratia</i> (###)	<i>Kleb. pneum.</i> (##) <i>Serratia</i> (###)	38 ↓ 37	87 ↓ 111	11,300 ↓ 10,900	None
5	77 M	Pneumonia with lung cancer	8×12	<i>Kleb. pneum.</i> (###)	<i>Kleb. pneum.</i> (++)	38 ↓ 38	88 ↓ 112	13,700 ↓ 12,700	None
6	63 M	Pneumonia with lung cancer	6×1	<i>Kleb. pneum.</i> (###)					chill, shiver, fever
7	50 M	Pneumonia with lung cancer	6×2	<i>Kleb. pneum.</i> (###)					eruption

Table 2 Laboratory findings before and after administration of T-1220

Case No.	Age and Sex	Total dose (g)	Laboratory findings					Urine albumin
			GOT (7—25)	GPT (4—26)	ALP (20—80)	BUN (8—20)	Cr. (0.8—1.7)	
1	55 M	56	19→75*	17→52*	N. D. →35	11→13.2	1.1→N. D.	(—)→(—)
2	53 F	80	13→17	5→7	57→54	13.2→29.8**	2.8→4.1**	(+)→(+)**
3	53 F	120	16→28	15→52	63→11.6	28.1→28.6**	2.2→1.9**	(+)→(+)**
4	69 M	104	36→29	34→25	116→69	11.3→10.6	0.9→1.0	(—)→(—)
5	77 M	96	18→15	29→23	66→66	15.2→15.7	0.8→	(+)→(—)

* normalized immediately after the withdrawal

** chronic pyelonephritis treated with aminoglycosides

身状態の悪化があったところに、腎毒性の強い抗生剤を投与したためと思われる。抗生剤の本剤への変更、食事療法などにより、徐々に腎機能は改善した。本剤の2度にわたる投与では、腎毒性の少ないことが確認された。

症例4 K.N. 69歳 男 肺癌、肺炎

1年前より肺結核として治療を受け、血沈値などは著明に改善していたが、3ヵ月前より発熱、咳嗽、喀痰、胸部レ線陰影の増大があり、当科における精査により肺癌と確定診断した。胸部レ線上、右肺門下部の腫瘤陰影の他に、右上、下肺野に炎症像を認め、喀痰より *Serratia* を純培養的に分離した。

本剤を13日間投与したところ、他の症状の改善は少なかったが解熱傾向を示し、臨床的にはやや有効と思われる。喀痰からは相変わらず *Serratia* が検出され、胸部レ線の改善も認められなかった。

本症例はすでに肺癌の末期であったため、本剤の臨床効果を論ずるには不適切な症例であった、と考えられる。

症例5 S.W. 77歳 男 肺癌、肺炎、陳旧性脳硬塞（左片マヒ）、尿路感染

6ヵ月前より、咳嗽、喀痰、血痰があり、3ヵ月前より当科に入院して肺癌の治療を受けていた。入院時より、肺癌による二次感染と尿路感染を認め、種々の抗生剤による治療に抵抗していた。

本剤を12日間投与したが、臨床症状、喀痰および尿の細菌学的所見、胸部レ線所見のいずれも改善は認められず、無効と判定した。

症例6 I.C. 63歳 男 肺癌、肺炎

1ヵ月前より、咳嗽、喀痰、血痰、胸部レ線上異常陰影あり、当科での精査により肺癌と確定診断した。入院時より肺癌による二次感染を認め、喀痰より *Klebsiella pneumoniae* を分離し、Viccillin-S (ABPC+MCIPC) を投与したが余り改善せず、より抗菌力の強いと思われる本剤を追加投与した。ところが、投与初日の2回目の投与の際、点滴静注が1/2量ほど経過した時点で急激な発熱、悪寒、戦慄があり、本剤のみ投与を中止した。血圧低下、発疹などはなかった。その後 Viccillin-S のみ投与しているが同様症状は出現していない。本剤による副作用と考えられるが、事前の皮内反応試験は陰性であった。

症例7 G.M. 50歳 男 肺癌、肺炎

1年半前より肺癌として入院治療、その後外来治療を受けていた。3週間前より発熱、咳嗽、喀痰が出現し、胸部レ線にて左下肺野に腫瘤陰影ならびに炎症像を認め、肺癌による二次感染として入院した。入院後、AMPC

を投与していたが、喀痰分離菌は *Diplococcus pneumoniae* より *Klebsiella pneumoniae* に交代し、症状の改善も認められなかった。

本症例に本剤を追加投与したが、投与開始の翌日、全身に痒痒感を伴う紅斑が出現し、本剤による副作用と考え、本剤のみ投与を中止したところ、発疹の消退を認めた。事前の皮内反応試験は陰性であった。

以上が実際に本剤を投与した症例であるが、この他に皮内反応陽性のため投与に至らなかった症例が2例あった。

4) 副作用

前述のように、投与7例中、発熱、悪寒、戦慄出現例1例、発疹出現例1例を認めた。

本剤の投与前後における肝機能、腎機能、尿蛋白などの検査成績を Table 2 に示した。この中で症例1および症例3において一過性のトランスアミナーゼ値とアルカリフォスファターゼ値の上昇を認めた。いずれも投与終了後に正常化している。症例2は症例3と同一患者であるが、この時点では肝機能は正常であった。

症例2および症例3（同一患者）の腎機能悪化は前述のように本剤によるものではないと考える。

他には目立った副作用はなかった。

III. 考 按

T-1220 は新しいペニシリン系薬剤で、広域スペクトラムを有し、とりわけ *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* などに対しては CBPC, SBPC よりも優れた抗菌力を示すといわれ、第23回日本化学療法学会東日本支部総会での本剤に関するシンポジウムにおいて、全国研究機関の集計成績が示された²⁾。

われわれの施設における臨床分離株に対する本剤の抗菌力分布も、同報告とはほぼ同様の傾向を示した。

同様のスペクトラムを有する SBPC と比較した成績では、*Klebsiella*, *Pseudomonas* 双方に対しおのおの数段階優れた抗菌力を示した。特に *Pseudomonas* に対する抗菌力が優れており、SBPC よりかなり優位にあり、DKB と比較してもわずかに1～2段階劣るのみであった。

臨床成績においてもこのことがうかがわれた。すなわち、われわれの施設における入院患者は肺癌などを基礎疾患に有する症例が多く、そのため、二次感染を起こしても難治例がほとんどであるが、症例3のように *Pseudomonas* を消失させ、臨床症状も改善させ得たことは充分に評価してよいと思う。

次に、副作用に関しては、従来の報告²⁾と比較してやや高頻度の副作用例を経験した。いずれも投与中止後、あるいは終了後に改善を認めているが、この点について

はなお今後注意が必要である。

結 語

T-1220 について基礎的、臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

1) 抗 菌 力

T-1220 の *Klebsiella pneumoniae* に対する MIC は、DKB および CEZ よりやや劣るが、SBPC より優れていた。

Pseudomonas aeruginosa に対する MIC は、DKB よりやや劣る程度で、SBPC よりかなり優れていた。

2) 臨 床 成 績

グラム陰性桿菌を分離した呼吸器感染症患者 6 名延べ 7 例に使用し、有効 1 例、やや有効 1 例、無効 3 例、不明 2 例（副作用例）という結果であり、とくに *Pseudomonas* 分離症例に対して良い成績を示した。

文 献

- 1) MIC 測定法委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22(6)；1126~1128, 1974
- 2) 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 *IN VITRO* ACTIVITY OF T-1220 AND CLINICAL EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTIONS

AKIRA WATANABE, MASAKO SASAKI, YUKINORI YONEMOTO,
SONOKO SAITO, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

Division of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis
and Cancer, Tohoku University

Antimicrobial activity of T-1220, a new penicillin derivative, was studied. The drug showed lower levels of MICs than those of Sulbenicillin against clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Clinical evaluation of the drug was made by intravenous administration to a total 7 cases with secondary respiratory tract infections with gram negative bacilli. In 2 cases the drug was withdrawn because of the onset of chill and fever during the drip infusion in a case and of eruption in the other.

Of 5 cases treated with daily doses of 4 to 8 grams of T-1220 a day for the periods of 10 to 15 days, a case of infected lung cancer with *Pseudomonas* showed an excellent therapeutic response. A fairly good clinical response was seen in a case of infected lung cancer, but no positive response was obtained in the remaining 3 cases.

No significant deterioration was observed in laboratory findings after the administration of T-1220.