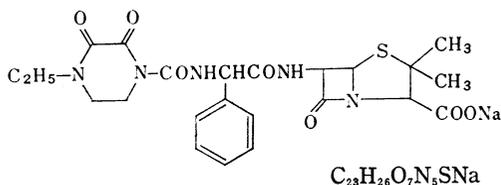


T-1220 の基礎的ならびに臨床的検討

武田 元・川島士郎・庭山昌俊・岩永守登
 蒲沢知子・鈴木康稔・木下康民
 新潟大学医学部第二内科学教室
 渡 部 信
 新潟県立津川病院内科

T-1220 は富山化学工業(株)総合研究所で開発したβ-ラクタム系の新抗生剤で、Ampicillin の誘導体である(Fig. 1)。本剤はグラム陰・陽性の各種細菌に対して広範囲な抗菌性を有し、特に *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などに優れた抗菌性を示している¹⁾。私どもは本剤について基礎的な面ではアミノ配糖体系抗生剤との相互作用を *in vitro* で検討し、臨床では肺感染症患者に使用して治療効果を検討した。

Fig. 1 Chemical structure of T-1220



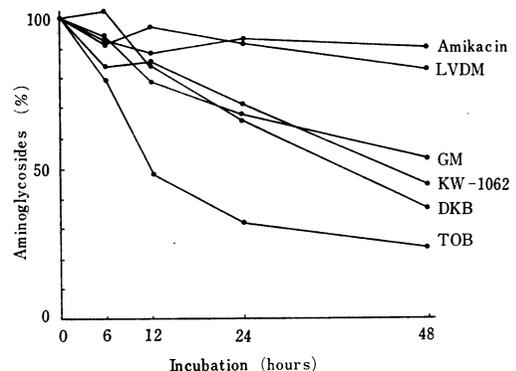
Sodium 6- [D (-)-α-(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-α-phenylacetamido]penicillanate

I. T-1220 によるアミノ配糖体系抗生剤の不活化

実験方法：pH 7.8 の 1/15 モル 磷酸緩衝液を溶媒として 400 μg/ml の T-1220 と 20 μg/ml の各種アミノ配糖体系抗生剤 (GM, DKB, TOB, KW-1062, Amikacin, LVDM) の等容混合液 (従って、最終濃度は T-1220 が 200 μg/ml, アミノ配糖体系抗生剤が 10 μg/ml となる) と、対照として 10 μg/ml のアミノ配糖体系単独溶液を作製し、37°C で 6, 12, 24, 48 時間保温したのち薄層カップ法でアミノ配糖体系抗生剤の活性残存率を測定した。検定菌には MIC が T-1220 で 500 μg/ml, 上記の各アミノ配糖体系抗生剤で 0.78~3.12 μg/ml を示す臨床分離の *Klebsiella pneumoniae* 竹内株²⁾を用いた。

結果：Fig. 2 のとおり、T-1220 とアミノ配糖体系抗生剤を 37°C で保温することにより、時間の経過につれて T-1220 は GM, DKB, TOB, KW-1062 の活性を低下させ、とくに TOB では最も著明であった。12 時間後の活性残存率は TOB 48.1%, 24 時間後では GM 67.0%, DKB 65.4%, TOB 31.5%, KW-1062 70.8%, 48 時

Fig. 2 Inactivation of aminoglycosides by T-1220



間後では GM 52.8%, DKB 36.5%, TOB 23.1%, KW-1062 44.2% であった。これに対して Amikacin と LVDM の活性はほとんど低下せず、48 時間後の活性残存率は Amikacin 89.3%, LVDM 82.0% であった。なお、いずれのアミノ配糖体系抗生剤も単独では 48 時間保温後も活性低下は認められなかった。

II. 臨床的検討

新潟大学第二内科および新潟県立津川病院に入院中の肺感染症患者 4 名に T-1220 を使用した。治療効果は有効 3 例、無効 1 例で、副作用は肝、腎機能をはじめ、その他でも認められなかった (Table 1, Table 2)。次に各症例の経過を解説する。

症例 1 28 歳 女性 肺炎

昭和 45 年に肺生検で特発性肺血鉄症と診断されている。今回は、昭和 51 年 7 月 1 日に咳嗽と胸痛を自覚し、2 日から高熱が持続するようになり、血痰、呼吸困難も伴ってきた。5 日の入院時には胸部ラ音が著明で、胸部レ線線で両肺に肺炎像を認めた。ただちに T-1220 3g の 1 日 2 回点滴静注を開始したところ、翌日には平熱となり、3 日後には自・他覚症状も著明に改善した。胸部レ線像もその後順調に改善したので 15 日間で治療を終了した。入院時の喀痰培養では *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Ps. aeruginosa* が混在して分離された。

Table 1 Cases treated with T-1220

Case No.	Age, Sex	Diagnosis	Isolated organisms	Daily dose	Duration (days)	Results	Side effects
1	28, F	Pneumonia	<i>Citrobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	3 g × 2 d. i.	15	effective	(-)
2	95, M	Pneumonia	<i>Serratia</i>	1 g × 2 i. m. 1 g × 1 i. m.	11 4	effective	(-)
3	86, M	Pneumonia		1 g × 2 i. m.	9	effective	(-)
4	16, M	Pulmonary suppuration	<i>Klebsiella</i>	3 g × 2 d. i.	13	ineffective	(-)

Table 2 Laboratory tests before and after T-1220 therapy

Case No.	GOT (u)		GPT (u)		Al-P (u)		BUN (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	24	22	12	10	5.6	6.4	8	8
2	40	30	32	29	5.4	6.1	15	18
3	41	25	28	15	14.0	12.0	35	24
4	27	27	24	17	24.1	19.7	10	7

症例 2 95歳 男性 肺炎

昭和 51 年 6 月 28 日に 39°C の発熱が出現し、29 日には咳嗽、喀痰、胸痛も伴うようになり入院した。ただちに T-1220 1g の 1 日 2 回筋注を開始したところ、翌日から平熱となり、6 日目頃には自・他覚症状もすべて消失したので治療は 15 日間で終了した。入院時の喀痰培養では *Serratia* が分離され、治療により 3 日目には消失したが、その薬剤感受性はディスク法で CBPC (+), SBPC (+), ABPC (+) であった。

症例 3 86歳 男性 肺炎

昭和 51 年 8 月 10 日に 40°C の発熱と咳嗽があり、同日入院した。入院時には喀痰はごく少なかったけれども呼吸困難があり、胸部ラ音を聴取し、胸部レ線で右下肺野に肺炎像を認めた。白血球数 25,900, CRP (7+)。ただちに T-1220 1g の 1 日 2 回筋注を開始したところ翌日から平熱となり、3 日後には自・他覚症状は全く消失した。胸部レ線像も順調に改善したので治療は 9 日間で終了した。終了時の検査では白血球数 6,600, CRP (-)。喀痰培養をくりかえしたが、有意な菌は分離されなかった。

症例 4 16歳 男性 肺化膿症

昭和 51 年 6 月上旬から微熱が出現し、感冒として治療を受けていたが解熱せず、6 月 17 日の胸部レ線で両側肺異常陰影を認められ某病院に入院した。入院 3 日後か

ら血痰が出現し、CBPC (6g/日), CET (2~8g/日), SM (1g/日), INH, EM など使用されたが無効で肺陰影は増悪し、高熱も持続したために 7 月 5 日に転入院してきた。入院時には 39°C 前後の発熱、咳嗽、10 ml/日位の喀痰、胸痛、胸部ラ音を認め、検査では白血球数 13,000, 好中球の桿状核球 12%, 分葉核球 69%, 赤沈 (1 時間値) 90 mm, CRP (4+) であった。治療は T-1220 3g を 1 日 2 回点滴静注するとともに、DOTC 200 mg/日, GM 160 mg/日, Clindamycin 3.6 g/日などを併用したけれども効果はなく、発熱の持続と胸部レ線所見の悪化をみたので 13 日間で T-1220 治療を中止した。入院時の喀痰培養で分離された *Klebsiella* の薬剤感受性はディスク法で CBPC (-), ABPC (+), CER (H), DOTC (H), GM (H) であった。本症例はその後 CEZ 8g/日, GM 240 mg/日, CP 2g/日の 3 剤併用により治癒退院した。

III. 考 按

ペニシリン系抗生剤とアミノ配糖体系抗生剤の相互作用についての私どものこれまでの実験からは、CBPC や SBPC は GM, DKB, TOB, KM, AKM とは互いに抗菌活性を低下させる作用が強く、Amikacin, LVDM, RSM, SM とでは弱いということが示されたが²⁰⁾, T-1220 でも CBPC や SBPC の場合と同様の結果が得られた。つまり、今回の実験に用いた各種アミノ配糖体系抗

生剤は T-1220 による活性低下の強い群 (GM, DKB, TOB, KW-1062) と弱い群 (Amikacin, LVDM) の 2 群に分けることができた。このように、個々のアミノ配糖体系生剤がペニシリンとの相互作用において差異を示すことは興味深いことであり、Holt らの基礎的実験でも CBPC や Ticarcillin の GM, TOB, Sisomicin に対する活性低下作用は強く、Amikacin に対しては弱いということが示されている⁹⁾。

今回の臨床症例は肺感染症の 4 例で、このうち症例 1 は特発性肺血鉄症が基礎疾患として存在していたけれども肺炎は著明に改善した。症例 2 と症例 3 は 95 歳および 86 歳という高齢者に発生した肺炎であったが、T-1220 の 2 g/日筋注でいずれも著効を示した。喀痰培養で症例 3 からは有意な菌は分離されなかったが、症例 1 からは *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Ps. aeruginosa* が、症例 2 からは *Serratia* が分離されたが、これらの菌株に対して T-1220 は強い抗菌力を有したものである。本剤はグラム陰・陽性の各種細菌に対して広範囲な抗菌性を有し、とくに *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などに優れた抗菌性を示す¹⁰⁾ので、今後とも臨床的に有用なものとなろう。症例 4 の肺化膿症は唯一の無効例である。喀痰培養で分離された *Klebsiella* の薬剤感受性はディスク法で CBPC (-), ABPC (+), CER (H), DOTC (H), GM (H), CP (H) であった。治療ははじめ T-1220 を 1 日 6 g 点滴静注するとともに DOTC 200 mg/日, GM 160 mg/日, Clindamycin 3.6 g/日などを次々と併用したが効果はなかった。無効の原因としては T-1220 の分離菌に対する抗菌性が低かったのかも知れないということは CBPC, ABPC に対する分離菌の感

受性から推測して充分考えられる。また、一般的にいえることであるが、本症例のばあいの各生剤の使用量や病巣への移行がどうであったかということがあげられる。本症例はその後 T-1220 を CEZ に代え、GM を増量し、CP をあらたに加えることによって治癒した。

副作用については 4 例とも認められなかったが、アレルギーや肝、腎障害などについては今後とも注意する必要がある。

む す び

1) T-1220 と各種アミノ配糖体系生剤 (GM, DKB, TOB, KW-1062, Amikacin, LVDM) の相互作用に関して *in vitro* で検討した。T-1220 による GM, DKB, TOB, KW-1062 の活性低下は強く、Amikacin, LVDM では弱かった。

2) 肺感染症 4 例に T-1220 を使用した結果、有効 3 例、無効 1 例であった。副作用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
- 2) 川島士郎: Penicillin 系生剤と Aminoglycoside 系生剤の相互作用に関する研究 I・抗菌力の不活性化について。Chemotherapy 23(12): 3767~3774, 1975
- 3) 川島士郎: Penicillin 系生剤と Aminoglycoside 系生剤の相互作用に関する研究 II・試験管内における両剤間の反応。Chemotherapy 23(12): 3775~3780, 1975
- 4) HOLT, H. A.; J. M. BROUGHAL, M. MCCARTHY & D. S. REEVES: Interactions between Aminoglycoside Antibiotics and Carbenicillin or Ticarcillin. Infection 4(2): 107~109, 1976

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1220

HAJIME TAKEDA, SHIRO KAWASHIMA, MASATOSHI NIWAYAMA,
MORITO IWANAGA, TOMOKO KABASAWA,
YASUTOSHI SUZUKI and YASUTAMI KINOSHITA

The Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

MAKOTO WATANABE

Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Tsugawa Hospital

Fundamental and clinical studies were carried out on T-1220, a new penicillin antibiotic.

1) In order to observe the interaction between T-1220 and aminoglycoside antibiotics the mixture of these drugs was incubated at 37°C for up to 48 hours in pH 7.8 phosphate buffer solution and the residual activity of each aminoglycoside was assayed biologically by thin layer cup method.

T-1220 inactivated GM, DKB, KW-1062 and TOB in particular. On the other hand, it did not inactivate Amikacin and LVDM remarkably.

2) T-1220 administered to 4 patients with pulmonary infections was effective in 3 cases and ineffective in 1 case. No side effects were observed.