

T-1220 に関する基礎的、臨床的研究

清水喜八郎・熊田徹平
 東京女子医科大学内科学教室
 奥住捷子
 東京大学医学部中央検査部

T-1220 は、グラム陰性、陽性の細菌に対して広範囲な抗菌性を有し、従来の広域スペクトラムペニシリン剤よりもさらに広範囲なスペクトラムをもつことが知られているペニシリン系薬剤である。

以下、本剤についておこなった基礎的、臨床的研究成績について報告する。

I. 抗 菌 力

1) 測定方法

臨床分離 *Pseudomonas aeruginosa* 27 株について T-1220 の最小発育阻止濃度 (MIC) を、日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法により測定をおこなった。

そのさい、18 時間培養菌液とその菌液の 100 倍希釈

菌液の、2 種の接種菌量による最小発育阻止濃度を測定した。

なお同時に Carbenicillin (CBPC) の最小発育阻止濃度をあわせ測定し、T-1220 の MIC と比較した。

2) 測定成績

T-1220 の *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は、Table 1, Fig. 1 に示すごとくであった。

すなわち、T-1220 の *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC は、接種菌量が $10^8/ml$ の場合は、3.2~50 $\mu g/ml$ に分布するが、12.5, 25 $\mu g/ml$ の MIC を示すものが過半数であり、その値は CBPC に比べてよいことが認められた。

Fig. 1 Correlogram between T-1220 and CBPC

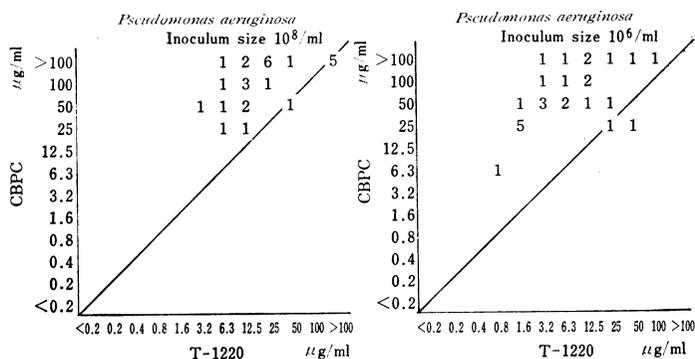


Table 1 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to T-1220 and CBPC (27 strains)

		Inoculum size $10^8/ml$											
Antibiotics	MIC ($\mu g/ml$)	<math><0.2</math>	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
	CBPC										2	5	5
T-1220							1	4	8	7	2		5
		Inoculum size $10^6/ml$											
CBPC								1		7	8	4	7
T-1220					1	6	5	4	5	3	2	1	

Table 2 Serum concentration in cup methods with different test organisms

Test organisms	($\mu\text{g/ml}$)			
	30'	1°	2°	4°
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	65	30	12.5	—
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	50	25	12.5	1.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	49	34	15	—
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	50	27	12.5	2.5

Standard : Consera

接種菌量を $10^6/\text{ml}$ に減少すると、MIC は $0.8\sim 10$ $\mu\text{g/ml}$ に分布し、 $10^8/\text{ml}$ 接種時に比して MIC 値は 2 ないし 3 段階よくなる傾向が認められ、抗菌力に関しては、本剤の緑膿菌に対する MIC は CBPC に比してすぐれていることが認められた。

Fig. 1 に示すごとく、CBPC に耐性のものでも、本剤には比較的良好な MIC を示すものが認められた。

II. 吸収, 排泄

1) T-1220 体液濃度測定法に関する検討

T-1220 の体液濃度測定に関して、*Staphylococcus aureus* 209 P 株、*B. subtilis* ATCC 6633 株、*Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を用い、HI 寒天(栄研)に上記検定菌を混和、各シャーレに 10 ml 分注せる薄層カップ法により、同一検体を各種検定菌により測定し、その測定値を比較した。

その成績は Table 2 に示すごとくであり、各測定値のバラツキは測定誤差範囲であり、どの検定菌を用いてもよいと思われるが、感度の面からみると、*B. subtilis* と *Micrococcus luteus* がすぐれていることが判明した。したがって、阻止円辺はやや不鮮明な面もあるが、感度のもっともすぐれた *Micrococcus luteus* を用いてのカップ法により、以下の測定をおこなった。

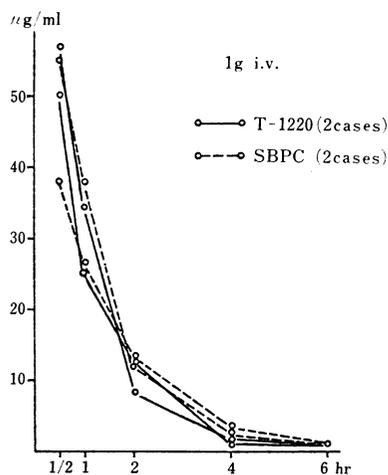
標準曲線の作成は、血中濃度測定のためには Consera による標準液を用い、尿中濃度測定のためには pH 7.0 1/15 M phosphate buffer を用い、血清はそのまま、尿は 20 倍希釈の検体を用い、カップ法により測定した。

検体をカップに注入後、 4°C 2 時間拡散後、 37°C 18 時間培養後判定した。

2) 被検対象および実験方法

被検対象は、健康男子成人 2 例。1 例は 29 歳、体重

Fig. 2 Serum concentration (cross over)



Standard : Consera

Table 3 Urinary recovery (0~6 hr) cross over 1g i. v.

Case	T-1220	SBPC
1	49.7%	70.4%
2	43.9	83.6
Average	46.8	77.0

70 kg, 1 例は 29 歳 65 kg で、T-1220 1g を 20 ml のブドウ糖にとかし、5 分かけて静注し、1 週間の間隔において Sulbenicillin (SBPC) 1g を同様に静注し、その血中濃度、尿中濃度を、両剤について比較した。

血中濃度は、静注後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間値について、尿中濃度は 0~2 時間、2~4 時間、4~6 時間の検体について測定し、6 時間までの尿中回収率について、測定時間毎に尿量をあわせ測り、尿中濃度から、投与量に対する回収率を計算した。

3) 実験成績

T-1220 1g 1 回静注時の血中濃度は、Fig. 2 に示すごとくであった。

1 例は 30 分 50 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間 27 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、他の 1 例は 30 分 65 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間 33 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間 9 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間 3.2 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間 0.8 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、4 時間でかなり低い血中濃度を示し、6 時間では 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下となる。

Cross over で同様に、SBPC 1g 1 回静注時の血中濃度をおのおのについてしらべた成績も Fig. 2 に示す

Table 4 Results with T-1220 treatment

No.	Case	Sex Age	Diagnosis	Causative organisms	Daily dose	Duration (day)	Results	Side effect
1	S. T.	♂ 58	Pneumonia	?	1 g × 2 i. v.	14	Excellent	(-)
2	Y. Y.	♂ 40	Pneumonia	?	1 g × 2 i. v.	14	Excellent	(-)
3	K. I.	♂ 35	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1 g × 2 i. v.	7	Good	(-)

Table 5 Laboratory tests before and after T-1220 therapy

No.	RBC (×10 ⁴)		WBC		GOT		GPT		Al-P		BUN		Protein in urine	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	420	422	33,100	5,700	57	23	22	21	12.0	9.5	10	10	(-)	(-)
2	400	405	12,000	8,000	13	10	8	5	7	5	8	7	(-)	(-)
3	389	380	12,400	8,700	13	12	10	8	8	6	10	8	(±)	(-)

B : Before

A : After

とくであり、ほぼ同じパターンを示し、half life もほぼ同様であると考えられた。

この時の尿中排泄をみたのが Table 3 で、T-1220 1g, SBPC 1g 静注時の6時間までの尿中回収率である。

T-1220 は 49.7%, 43.9% であり、SBPC は 70.4%, 83.6% で、T-1220 平均値 46.8% , SBPC 平均値 77.0% で、前者は後者に比して、尿中よりの回収はやや少なかった。

III. 臨床成績

T-1220 を、細菌性肺炎2例、急性腎盂腎炎1例、計3例に使用した (Table 4)。

用法は、1回 1g, 1日2回静注で投与し、投与期間は、14日2例、7日1例であり、総投与量は14~28gであった。

症例1 S. T. 58歳 男

昭和51年4月上旬より発熱、咳嗽、喀痰を認め、4月10日には39℃におよび入院、胸部レントゲン像で左上肺部に陰影を認め、肺炎と診断した。白血球数は33,100、血沈 86/hr, CRP (++)、軽度呼吸困難、チアノーゼを認めた。喀痰検査にて原因菌は不明であった。T-1220 1回 1g, 1日2回静脈内に投与し、4日目には37℃以下となり、白血球数 8,200、1週間目における胸部レ線では異常陰影は著しく減少し、投与14日にて陰影消失、白血球 5,700、血沈 47/hr, CRP (-)。喀痰、咳嗽も4

日目より減少、10日目で消失し、全治した症例で、Table 5 に示すごとく臨床検査に異常なく、アレルギー症状も示さなかった。

症例2の細菌性肺炎も、症例1と同様、原因菌不明であるが、1日2gの投与で、ほぼ同様の経過をとった著効例であり、本例も副作用を認めなかった (Table 5)。

症例3は、急性の腎盂腎炎の症例であり、頻尿、排尿時不快感、発熱を主訴として入院、中間尿より *E. coli* を10⁵/ml以上検出し、尿沈渣で白血球 20~30/1視野に認めた。白血球数 12,400、赤沈 45/hr。

T-1220 を1回 1g, 1日2回投与し、3日目より下熱、7日後には白血球数 8,700、尿中細菌陰性、尿所見正常化し、自覚症状は投与3日目よりほとんど消失した有効例である。

本例も副作用を認めなかった (Table 5)。

以上細菌性肺炎2例に著効、急性腎盂腎炎1例に有効であり、3例とも、血液所見、肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P) および腎機能 (BUN, 尿蛋白) についてしらべ、アレルギー症状の有無についても観察したが、3例とも異常を認めなかった。

IV. 考 按

T-1220 は Ampicillin の amino 基に 4-ethyl-2, 3-dioxopiperazinylcarbonyl 基を導入したもので、この特徴は、従来の Penicillin 剤にみられなかった *Klebsiella*,

Proteus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* などにくぐれた抗菌力をもっていることである。

第23回日本化学療法学会東日本支部総会において、本剤に関する報告がおこなわれ、全国研究機関の成績が示された⁹⁾。

本剤の抗菌スペクトラムは、グラム陽性、陰性各種細菌にもつことが示された。そのうち *Pseudomonas aeruginosa* に抗菌力をもつことが示されたが、その成績は、私たちの成績とほぼ同様の傾向が認められ、接種菌量を少なくすると、MIC 値がよくなる傾向が認められた。このことがいかに臨床に反映するかは、今後の問題であるが、少なくとも従来の抗緑膿菌用ペニシリン剤に比してよい抗菌力を示すことは、今後本剤の臨床応用上注目すべきものである。

本剤の吸収排泄の態度についてしらべてみたが、この成績も日本化学療法学会に報告された全国成績の値とほぼ同様のパターンを示した。

この成績を、従来のペニシリン系薬剤と比較するため、cross over で SBPC と比較してみると、パターンはほぼ同様で、従って half life も同じと考えてよい。

尿中への排泄も、そのほとんどは投与後2時間で排泄されるが、6時間までの尿中回収率は約45%である。この値をSBPCと比較してみると、SBPCの6時間までの回収率77%より少ないことがわかった。

このことは、本剤の胆汁中への移行がSBPCに比して多く、従って腸管内に排泄され、再吸収されないで便中より体外に排泄されることが推定される。このことから、本剤の胆汁への移行がよいことが考えられ、胆道感染症にどのように反映するか、今後興味のもたれるところである。

しかし残念ながら、私どもは胆道感染症の経験例はもっていない。

臨床成績は、細菌性肺炎2例、急性腎盂腎炎の1例に使用した。

細菌性肺炎の2例はいずれも原因菌を検出できなかった。

が、ともに有効であったことは、本剤が、肺における病巣に移行し、その原因菌の発育をおさえる濃度に到達していたことが推定されたわけで、呼吸器感染症に有効性があることが考えられ、今後さらに検討を必要とするものである。

大腸菌性急性腎盂腎炎の1例には、よく反応した。

とくに、3症例に対しては、アレルギー性副作用は認めず、また、使用前後における血液像、肝機能、腎機能検査では、とくに変化を認めなかった。

副作用は全く認められなかったが、なお今後の検討を必要とするものである。

本剤は、従来のペニシリン剤より広域な抗菌スペクトラムをもつこと、さらに緑膿菌を始め多くの菌種によい抗菌力を示す点、注目に値する抗菌剤と思われる。

ま と め

T-1220 について検討をおこなった結果、以下の成績がえられた。

1) 抗 菌 力

T-1220 の *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC は、CBPC の MIC よりかなりすぐれていた。

2) 吸 収、排 泄

T-1220 1g 静注時の血中濃度の成績は、SBPC の血中濃度のパターンとほとんど同じであった。

尿中回収率は約47%で、SBPC の77%よりは少なかった。

3) 臨 床 成 績

肺炎2例、急性腎盂腎炎1例に使用し、全例有効であった。

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) MITSUHASHI, S.: Abstract of papers presented at the 16th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1976

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON T-1220

KIHACHIRO SHIMIZU and TETSUPEI KUMATA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

KATSUKO OKUZUMI

Central Clinical Laboratory, Tokyo University Hospital

Clinical and experimental studies on T-1220, semisynthetic penicillin, were carried out and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity of T-1220 was more active than CBPC against *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Concentrations of T-1220 and SBPC were determined in serum and urine of 2 normal volunteers. The serum concentrations of T-1220 was similar to that of SBPC, though urinary recovery of T-1220 was a little lower than SBPC. The average urinary recovery of T-1220 was about 47% during 6 hours, while the recovery of SBPC was 77%.

3) T-1220 was applied clinically in 2 cases of pneumonia and 1 case of acute pyelonephritis. Clinical results obtained were good in all the cases treated. No side effect was noted in any of the cases.