

T-1220 の基礎的・臨床的検討

成田光陽・小山哲夫

千葉大学医学部第一内科学教室

小林章男

千葉大学医学部附属病院検査部

T-1220 は半合成 PC 系抗生物質であり、ABPC の誘導体であるが、グラム陽性、陰性菌に対して抗菌性を示し、特にクレブシエラ、変形菌、緑膿菌などでは CBPC、SBPC よりも強い抗菌性を示し、臨床分離菌に対しても優れた感受性を示すと報告されている¹⁾。

今回われわれは本抗生物質に関して基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

I. 基礎的検討

1) 方法と対象

<感受性試験>

当検査室に依頼された、昭和 51 年 11 月～12 月の臨床材料から、大腸菌、クレブシエラ、エンテロバクター、変形菌、プロビデンス、緑膿菌を分離し、化学療法学会の測定法²⁾によって各株の MIC を調べた。前述菌種の各株は GM 耐性と感受性株にそれぞれ分けた。GM 耐性株は主に当検査室保存の株である (GM に 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の MIC を有する株を GM 耐性株とした)。

2) 成績

<感受性 (Table 1)>

ここでは T-1220 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に MIC を有する株を T-1220 感受性株と決めた。

大腸菌 23 株のうち、GM 感受性株の 72.7% は T-1220 に感受性であった。しかし GM 耐性株の 1 株は T-1220 にも MIC は 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であり、高度耐性であった。被検のクレブシエラ 22 株はすべて GM 感受性株であったが、その 86.4% の株は T-1220 にも感受性であった。エンテロバクターでは 22 株の GM 感受性株のうち 45.5% は T-1220 にも感受性であったが、GM 耐性菌株の 5 株はすべて T-1220 にも MIC で 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性株であった。GM 感受性の変形菌 10 株のうち 80% は T-1220 にも感受性であったが、3 株の GM 耐性菌のうち、1 株のみが T-1220 に感受性であった。被検 *Providencia* のすべての株は GM 耐性であったが、T-1220 に対しては 21% の株が感受性であった。GM 感受性の緑膿菌 13 株のうち 92.3% は T-1220 に感受性であったが、GM 耐性菌 18 株はその 61.1% が T-1220 に

Table 1 Susceptibility of gentamicin-sensitive and resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* to T-1220

Organism	No. of Strain	Minimal inhibitory concentration (μg per ml)											
		0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100	
<i>E. coli</i>	a)	22			5	4	5	1	1	1	1	1	3
	b)	1											1
<i>Klebsiella</i>	a)	22			1	3	10	5			1	2	
<i>Enterobacter</i>	a)	22		1		1	4	4		3	3	6	
	b)	5								2	3		
<i>Proteus</i>	a)	10	2	2		1	2	1	1	1			
	b)	3					1					2	
<i>Providencia</i>	b)	19				1	1	2	1	1	4	9	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	a)	13			1	4	6	1		1			
	b)	18				1	6	4	2	1	1	3	

a)=gentamicin-sensitive strain, b)=gentamicin-resistant strain (MIC : >25 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

Table 2 Clinical results with T-1220 treatment

Case No.	Name	Age Sex	Underlying disease	Infection	Daily dosage (g×time)	Duration (days)	Total dosage(g)	Route	Causative organism	Effect	Side effect
1	H. O.	28 M	SLE	Pyelonephritis	2×2	18	76	d. i.	<i>Ps. aeruginosa</i>	++	GOT ↑, GPT ↑ (HB-Ag+)
2	A. K.	20 F	Rheumatic pneumonitis	Pneumonia	4×2	3	24	d. i.	Unknown	-	-
3	Y. I.	66 M	Hepato-lithiasis	Cholangitis	2×2	25	100	d. i.	Unknown	+	-
4	T. Y.	70 M	Aplastic anemia	Sepsis	4×2	12	96	d. i.	<i>E. coli</i>	-	-
5	M. K.	30 F	A. L. L.	Sepsis	4×2	29	232	d. i.	<i>E. coli</i>	+	-
6	G. A.	70 M	Diabetic nephropathy	Pneumonia	1×2	27	54	i. v.	<i>Klebsiella</i>	++	-
7	Y. O.	60 M	Chronic renal failure	Peritonitis	2×1 3×1 1×1	5	30	d. i. p. d.	<i>Ps. aeruginosa</i>	++	-
8	T. M.	51 M	Chronic renal failure	Peritonitis	1×2 1×1	10	30	d. i. p. d.	G (-) Rod	++	Rash (in 6 day)
9	K. T.	43 F	Subarachnoid hemorrhage (after operation)	Meningitis	4×2	10	80	d. i.	Unknown	++	-
10	S. S.	31 F	Craniopharyngioma (after operation)	Meningitis	4×2	11	88	d. i.	Unknown	++	GOT ↑, GPT ↑
11	K. N.	22 F	Aplastic anemia	Sepsis	3×2	4	24	d. i.	Unknown	-	-
12	Y. S.	66 M	Pharyngeal tumor	Pneumonia	3×2	63	378	d. i.	<i>Ps. aeruginosa</i>	+	-

++ : Excellent, + : Good, - : Poor

感受性であるに過ぎなかった。

II. 臨床的検討

1) 対象

対象は各種疾患において感染症を合併した 12 例で、基礎疾患としては Table 2 にみられるごとく、かなり重症例を含んでいる。年齢では 20~70 歳までであり、50 歳以上と以下は半々であった。感染症としては敗血症、肺炎各 3 例、腹膜炎、髄膜炎各 2 例、胆管炎、腎盂腎炎各 1 例であった。

2) 治療成績 (Table 2)

効果判定は臨床効果、臨床検査成績 (レ線上的異常所見を含む) の改善、細菌学的検査成績の改善の 3 点を目標とし総合判定した。

症例 1: SLE に合併の急性腎盂腎炎で、発熱などの臨床所見は著明に改善、尿中細菌も陰性化して著効と判定。

症例 2: リウマチ様急性間質性肺炎に気管支肺炎を合併、症状、レ線写真ともに改善せず、無効と判定。

症例 3: 肝内胆石に合併せる胆管炎で原因菌は不明であるが、発熱もほぼ抑制され、CRP、赤沈値の改善を示し、有効と判定した。

症例 4: 再生不良性貧血での敗血症で、発熱改善されず、無効と判定。

症例 5: 急性リンパ性白血病での敗血症で、発熱はほぼ抑制され、血中菌は消失、有効と判定。

症例 6: 糖尿病性腎症における腎不全例で、腹膜透析中の症例である。気管支肺炎を合併、投与により胸部レ線写真の改善と喀痰菌の消失を認め、著効と判定。

症例 7: 慢性腎不全にて腹膜透析中の症例で、急性腹膜炎を併発、5g を点滴静注、1g を腹腔内に注入、臨床症状、腹水所見ともに著明な改善を示し、著効と判定 (Fig. 1)。

症例 8: 慢性腎不全にて腹膜透析中の症例で、急性腹膜炎を併発、点滴静注 2g、腹腔内に 1g を注入、臨床症状、腹水所見ともに著明な改善を示し、著効と判定。

症例 9: 後下小脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血の手術後、急性化膿性髄膜炎を併発、Cephalosporin 系にて効果なく、本剤投与により臨床症状、髄液所見の改善をみとめ、著効と判定。

症例 10: 頭蓋咽頭腫の手術後、化膿性髄膜炎を併発、本剤使用により臨床所見、髄液所見ともに改善を認め、著効と判定 (Fig. 2)。

症例 11: 再生不良性貧血にて敗血症を合併、各種の抗生物質にて無効なく、本剤投与も無効。

症例 12: 喉頭がん再発の手術後、緑膿菌による嚥下性肺炎を併発、本剤使用により臨床症状著明に改善、胸部

Fig. 1 Peritonitis renal failure
Peritoneal dialysis
Case 7 Y. O. 60y. M.

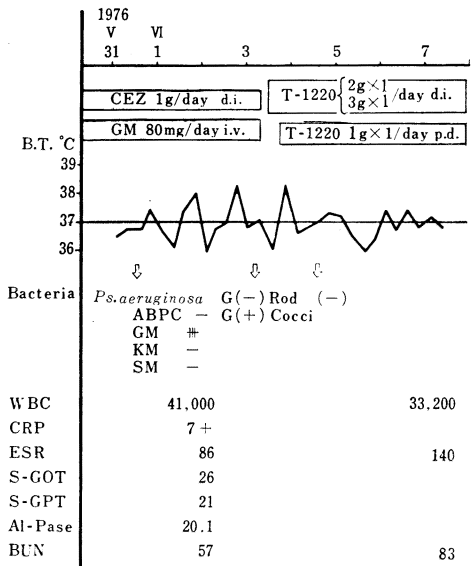
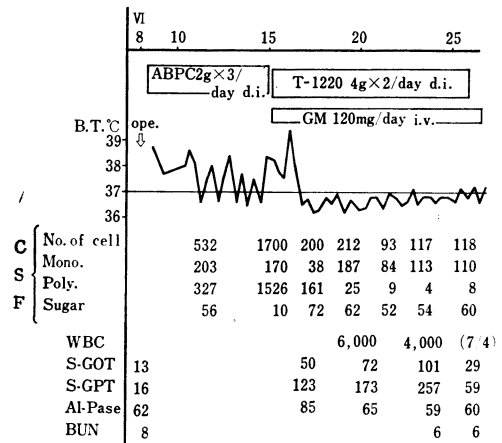


Fig. 2 Purulent meningitis after operation of
craniopharyngioma
Case 10 S. S. 31y. F.



レ線写真上陰影縮小、喀痰中の緑膿菌の減少を認め、有効と判定。

副作用としては、全例に血液検査 (RBC, WBC, Hb, Ht)、肝機能 (GOT, GPT, Al-P)、腎機能 (BUN, S-Cr) 検査を行なったところ、2 例に軽度の GOT, GPT の上昇を認めたが、うち症例 1 は GOT (25→142)、GPT (24→456) で、HB 抗原一時陽性であり、T-1220 との関係は明確でない。1 例に軽度の発疹を認めたが、

投薬中止後すぐ消失した。

Ⅲ. 総括ならびに考察

1) 基礎的検討

T-1220 の毒性は低く、臨床治験において、成人では1日量4gが最も多く用いられ(38%),1日8g以上(最高1日16g)投与された症例も8.3%に及んでいる²⁾。

成人に2g静注した時の血中濃度は、最高で50 μ g/ml以上、3時間後もなお12.5 μ g/mlが持続存在している²⁾。このことから本報では一応T-1220に12.5 μ g/ml以下のMICを示した株を感受性株とした。

GM感受性の大腸菌では、73%がT-1220に感受性であり、他の施設の成績²⁾とはほとんど同じであった。クレブシエラは86%の株が感受性で、他の施設のそれよりやや感受性率がよかった。エンテロバクターは46%が感受性で、他のそれよりやや低く、変形菌は80%、緑膿菌は92%の感受性で、他の施設のそれよりそれぞれやや感受性率が高かった²⁾。

いっぽう、GM耐性の大腸菌、エンテロバクター、変形菌、緑膿菌では、GM感受性のそれぞれの菌種よりT-1220に対する感受性が、いずれも低かった。またGM耐性のプロビデンシアも大部分はT-1220にも耐性であった。しかしGMとT-1220に交差耐性のないことは明らかであった。

2) 臨床的検討

臨床例12例中6例(50%)に総合判定上著効、3例(25%)に有効、3例(25%)に無効を認めた。各判定項目別には臨床症状は12例中7例に著効、2例に有効、3例に無効を認めた。検査所見上は胸部レ線写真上は1例で陰影消失、1例で縮小、1例で不変、2例で腹水所

見の改善、2例で髄液所見の改善を示した。細菌学的には検出された菌7種では、6例で陰性化、1例で減少を示した。これら症例の重症度をみると、2例の中等症を除き、他10例はすべて重症例であり、無効とされた3例も、再生不良性貧血2例、急性間質性肺炎1例の重症例で、すべてその後死亡した例であった。これらの点を考慮すると、6例50%に著効、3例25%に有効という成績はかなり優れた成績と考えられる。

ま と め

新しいペニシリン系抗生剤T-1220の臨床分離腸内細菌および緑膿菌に対する抗菌力を試験管内で検討した。73%の大腸菌、86%のクレブシエラ、46%のエンテロバクター、80%の変形菌、21%のゲンタマイシン耐性プロビデンシア、92%のゲンタマイシン感受性および61%のゲンタマイシン耐性緑膿菌はT-1220の12.5 μ g/ml以下で発育を阻止された。

臨床的効果は、12例の重症な基礎疾患を有した細菌性感染症およびそれと疑われた患者に投与し検討した。1日投与量は2~8gで、投与期間は3~63日であり、6例に著効、3例に有効、3例は無効であった。ゲンタマイシンの併用で著効の見られた例もあった。

副作用としては1例でトランスアミネースの上昇、1例で発疹が見られたが、いずれも投与中止で回復した。

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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 23: 巻頭、1975

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS ON T-1220

MITSU HARU NARITA and AKIO KOYAMA

First Department of Internal Medicine, Chiba University, School of Medicine

AKIO KOBAYASHI

Clinical Laboratories, Chiba University Hospital

Laboratory and clinical investigations on T-1220, a new semisynthetic penicillin derivative, were performed, and the following results were obtained.

1) Minimum inhibitory concentrations of T-1220 against the bacilli isolated from the clinical specimens were examined. Seventy three per cent of *E. coli*, 86% of *Klebsiella*, 46% of *Enterobacter*, 80% of *Proteus* sp., 21% of gentamicin-resistant *Providencia*, 92% of GM-sensitive and 61% GM-resistant *Pseudomonas aeruginosa* were, respectively, inhibited at concentration of 12.5 $\mu\text{g/ml}$ of T-1220.

2) Twelve adult patients affecting from severe infections with underlying diseases were treated with T-1220 at daily dose of 2 to 8 g, and duration ranging from 3 to 63 days period. Excellent effects were obtained in 6 cases and good effects in 3 cases, but no effects were observed in the 3 cases who had ultimately fatal underlying diseases. As side effects, it was observed that development of S-GOT and S-GPT and skin rash that were reversible after discontinuation of the therapy in a case, respectively.