

T-1220 の臨床的検討

藤井俊宥・今高国夫・中野昌人
滝塚久志・岡山謙一・金井豊親

勝 正 孝

国立霞ヶ浦病院感染症研究班内科

奥井津二・和田野好作

同 外 科

早 川 真 澄

同泌尿器科

新 井 峻

同耳鼻科

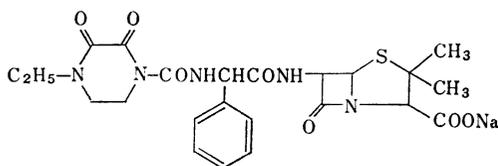
竹田直彦・能登谷隆

同 中 検

T-1220 は ABPC からの誘導体で、富山化学が新しく開発した薬剤である。

本剤の特徴はグラム陽性および陰性菌に有効でとくに *Ps. aeruginosa*, *Kleb. pneumoniae* および *Proteus* にすぐれた抗菌力を有するとされている¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of T-1220



構造式は Fig. 1 のごとくである。このような特徴を有する T-1220 について、国立霞ヶ浦病院感染症研究班では、呼吸器感染症、尿路感染症、胆道感染症などについて臨床的検討を行なったので、以下その成績について報告する。

I. 対象ならびに方法

対象は国立霞ヶ浦病院内科、泌尿器科、外科に入院した患者で、その内訳は、内科 28 例、泌尿器科 2 例、外科 3 例、計 33 例である。

性別では女性 21 例、男性 12 例で、年齢は 22 歳から 79 歳におよんでいる。

投与方法は、筋注および静注で行ない、筋注では 0.5% 塩酸リドカイン溶液で溶解し、静注の場合には 20% ブドウ糖 20 ml に溶解し使用した。

投与量は 1 日 2.0~8.0 g であり、投与日数は 4~32 日におよんでいる。総投与量は 15~96 g であった。

原因菌について、呼吸器感染症では純培養で証明出来

たものを一応原因菌とした。尿路感染症では 1 ml 中 10 万個以上証明したものとし、胆道感染症では A, B, C 胆汁ともに同一の菌が証明されたものとした。

効果判定には臨床症状と検査成績の改善を指標とした。

II. 成 績

症例は Table 1 に示したとおりであり、呼吸器感染症は 12 例である。

急性気管支炎の 1 例は 1 日 3.0 g の筋注で、自覚症状も改善し、7 日間の投与で治癒した。

症例 2~12 までは細菌性肺炎であり、これらはマイコプラズマ肺炎でないことを血清学的に裏付けた症例である。

肺炎における原因菌の決定は困難であるが症例 2, 7, 8, 9, 10, 11 は喀痰から純培養に菌が証明されており、症例 2 では T-1220 使用后 *E. coli* は消失し、症例 11 では *Klebsiella* が T-1220 を使用しても全く消失せず、その後 DKB 150 mg 使用で初めて *Klebsiella* の消失をみていることから、一応原因菌と考えられた。症例 7~10 では緑膿菌による肺炎であった。

症例 2~6 までは T-1220 1 日 3.0~4.0 g で有効であった。症例 7~10 では T-1220 を 1 回 3 g 静注で 1 日 2 回使用し、7~9 までは自覚症状の改善を認め有効と判定した。症例 10 では自覚症状の改善をみたが、緑膿菌の消失をみなかったのでやや有効と判定した。しかし症例 7~10 までの症例は、大部分が基礎疾患を有しており 4 例中 3 例に有効であったことは注目される。症例 11, 12 は 1 日 6 g を 7~10 日間使用したが効果が得られず、その後 1 日 8 g まで増量したが、効果が得られな

Table 1 Clinical results of T-1220

Case	Age	Sex	Infection		Causative organism	T-1220			Clinical effect	Side effect
			Diagnosis	Underlying disease		Daily dose (g/day)	Duration (days)	Route		
1 T. H.	79	F	Acute bronchitis	Cerebral infantile paralysis	ND	3	7	i. m.	Good	-
2 H. S.	29	M	Pneumonia		<i>E. coli</i>	3	32	"	"	"
3 Y. N.	29	F	"		ND	3	7	"	"	"
4 T. K.	62	M	"		"	3	14	"	"	"
5 I. S.	22	M	"		"	4	10	"	"	"
6 F. Y.	23	F	"	Lung tuberculosis	<i>Pseudomonas</i>	4	7	"	"	"
7 H. S.	42	F	"	"	"	6	7	i. v.	"	"
8 S. N.	73	M	"	"	"	6	7	"	"	"
9 T. A.	54	F	"	"	"	6	14	"	"	Fever
10 T. H.	48	F	"	"	"	6	7	"	Fair	-
11 N. K.	67	F	"	"	<i>Klebsiella</i>	6	10	i. v.	Failure	-
12 K. M.	44	F	"	Hyperthyroidism	ND	8	8	i. m., i. v.	"	-
					ND	8	6	i. m., i. v.	"	-
13 M. N.	51	M	Acute cystitis		<i>E. coli</i>	2	10	i. m.	Excellent	-
14 M. N.	51	M	Acute pyelonephritis		"	2	14	"	Good	-
15 J. K.	65	M	"	Cerebral thrombosis	"	3	5	"	"	-
16 S. S.	62	F	"	Primary multiple myositis	"	3	7	"	"	-
17 S. M.	37	F	"	Acute nephritis	"	3	7	"	"	-
18 S. N.	27	F	"		<i>Citrobacter</i>	3	7	"	"	-
					<i>Enterobacter</i>					
19 T. K.	76	M	"	Chronic renal failure	<i>Prot. vulgaris</i>	6	7	i. v.	"	-
20 Y. T.	76	M	"	Cerebral thrombosis	<i>Pseudomonas</i>	3	8	i. m.	"	-
21 S. T.	43	F	"	SLE	<i>E. coli</i>	3	5	"	Failure	-
22 I. I.	67	F	"	RA	<i>Pseudomonas</i>	3	8	i. v.	"	-
					<i>Pseudomonas</i>	5	2	i. v.	"	-
23 T. S.	56	F	Chronic pyelonephritis	Aplastic anemia	<i>E. coli</i>	3	5	i. m.	Good	-
24 H. H.	70	F	"	Chronic bronchitis	"	3	7	"	"	-
25 K. T.	38	F	"	SLE	"	6	4	i. v.	"	-
26 K. M.	72	F	"	Diabetes mellitus	"	6	7	"	"	-
27 N. S.	62	F	"	"	<i>Citrobacter</i>	3	7	i. m.	"	-
28 S. S.	54	F	"	RA	<i>E. coli</i>	3	7	i. m.	Failure	-
29 Y. I.	36	F	"	SLE	<i>E. coli</i>	6	7	i. v.	"	-
30 S. T.	65	M	Cholecystitis	Gallstone	<i>E. coli, Kleb. Enterobacter</i>	6	7	"	Good	-
31 T. S.	45	M	"		"	6	7	"	"	-
32 T. K.	39	M	"		ND	6	8	i. v.	"	-
33 K. K.	68	F	Purulent peritonitis	Ovarian cystoma	"	4	7	i. v.	"	-
					"	4	20	i. m.	"	-

Table 2 Clinical effects of T-1220

Diagnosis	No. of patients	Effective rate (%)
Acute bronchitis	1	1/ 1
Pneumonia	11	8/11 (72.7)
Acute cystitis	1	1/ 1
Acute pyelonephritis	9	7/ 9 (77.8)
Chronic pyelonephritis	7	5/ 7 (71.4)
Cholecystitis	3	3/ 3
Purulent peritonitis	1	1/ 1
Total	33	26/33 (78.8)

Table 3 Clinical effects of T-1220 classified by causative organisms

Causative organisms	No. of strains	Effective rate (%)
<i>E. coli</i>	14	11/14 (78.6)
<i>Enterobacter</i>	2	2/ 2
<i>Citrobacter</i>	2	2/ 2
<i>Pseudomonas</i>	6	4/ 6 (66.7)
<i>Klebsiella</i>	2	1/ 2
<i>Prot. vulgaris</i>	1	1/ 1
Total	27	21/27 (77.8)

いため、他剤に変更した症例であった。

尿路感染症は症例 13~29 までであり、とくに症例 13~22 までは急性で、23~29 までは慢性である。しかもこれらの尿路感染症は 3 例を除きすべて基礎疾患を有しており、単なる単純性とはいえず、複雑性との中間型ともいべき症例が大部分である。

急性尿路感染症の中で、症例の 13, 14 は 1 日 2.0 g の筋注で効果を認めており、これらは基礎疾患を有していない、単純性尿路感染症である。

症例 15~22 までは、1 例を除き基礎疾患を有しており、とくに症例 19 は慢性腎不全の例であったが、1 日 6.0 g の多量を使用したにもかかわらず、とくに副作用は認められなかった。

症例 21, 22 は無効例である。症例 21 は SLE のために PSL 20 mg/日使用中であったが、経過中に発熱を生じ、尿から *E. coli* を認めた。本菌は T-1220 に対し感受性であったが、菌の消失はみられなかった。症例 22 は RA で入院中に発熱し、尿から *Pseudomonas* を証明した例で本例は副スの離脱が困難な例でやはり PSL 5 mg/日使用中であった。

症例 23~29 までは慢性尿路感染症で、基礎疾患は全例に認められた。症例 23~27 までは T-1220 を 1 日 3.0~

6.0 g 使用し、有効例であった。症例 28 では、初め 1 日 3.0 g 使用し、尿中菌の消失をみないため 6 g まで増量したが、菌の消失が得られず、さらにこの患者は、血管が細く静注が困難であったので、他剤に変更した例である。症例 29 は SLE で PSL 15 mg/日を使用していた例で、T-1220 を 1 日 6.0 g 使用したが菌の消失をみなかった。

症例 30~32 までは胆道感染症である。症例 30 は胆石に併発した胆嚢炎であったが、T-1220 1 日 6.0 g 使用で下熱し、胆汁からも *E. coli*, *Klebsiella* の消失をみた例である。症例 31 も 1 日 6.0 g 使用で有効であった。症例 32 は原因菌不明であったが、黄疸、発熱、心窩部痛で入院し、GOT, GPT, Al-P の上昇を認め、胆嚢炎の診断で CBPC 3.0 g を投与していたが下熱せず、T-1220 6.0 g/日投与で下熱し、自他覚症状の改善をみた症例である。

症例 33 は化膿性腹膜炎で、4.0 g を 20 日間使用し有効であった症例である。

Table 2 は T-1220 の疾患別効果をみたものであり、急性気管支炎は 1/1, 細菌性肺炎は 8/11, 急性膀胱炎 1/1, 急性腎盂腎炎 7/9, 慢性腎盂腎炎 5/7, 胆嚢炎 3/3, 化膿性腹膜炎 1/1 に有効であった。結局 33 例中 26 例に

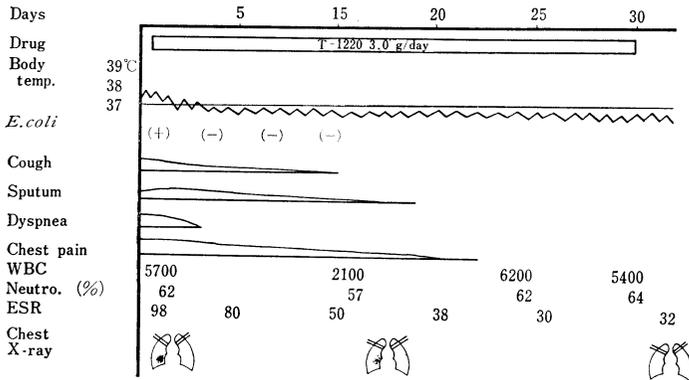


Fig. 2 Case 2. H. S. ♂ 29 y. Pneumonia

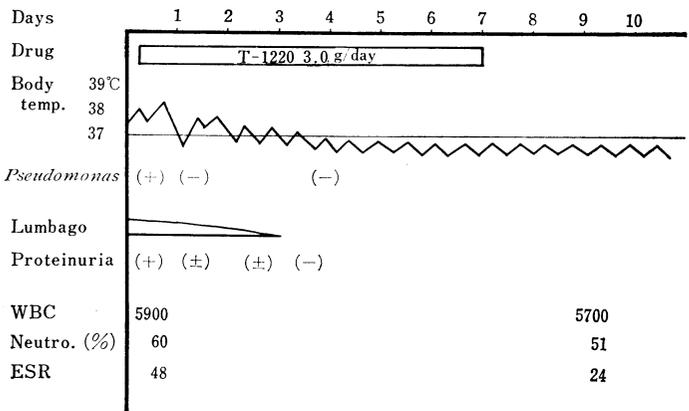


Fig. 3 Case 20. Y. T. ♂ 76 y. Acute pyelonephritis

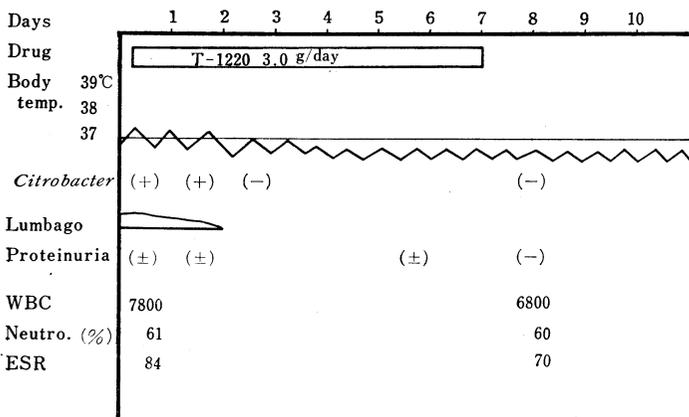


Fig. 4 Case 27. N. S. ♀ 62 y. Chronic pyelonephritis

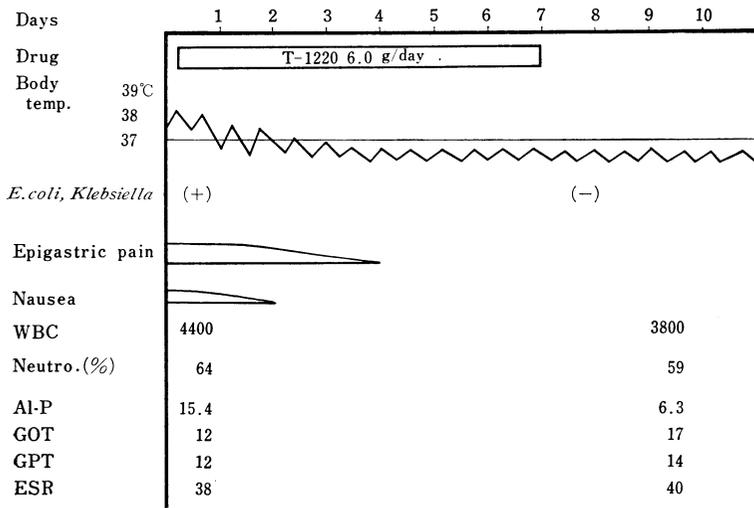


Fig. 5 Case 30. S. T. ♂ 65 y. Cholecystitis

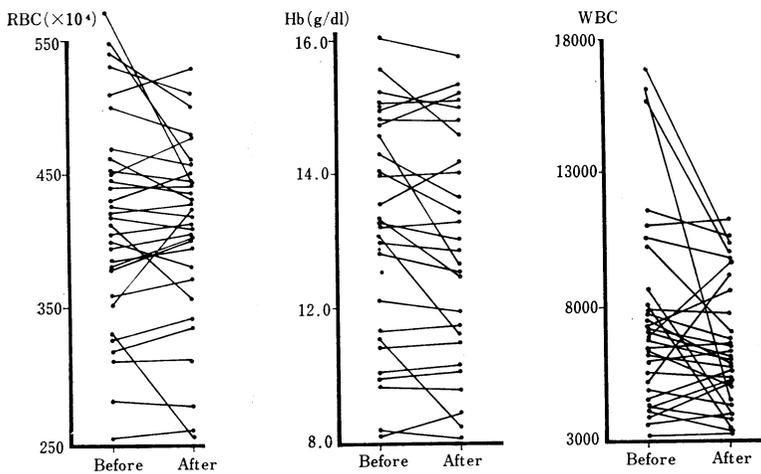


Fig. 6 Laboratory tests before and after administration of T-1220 (1)

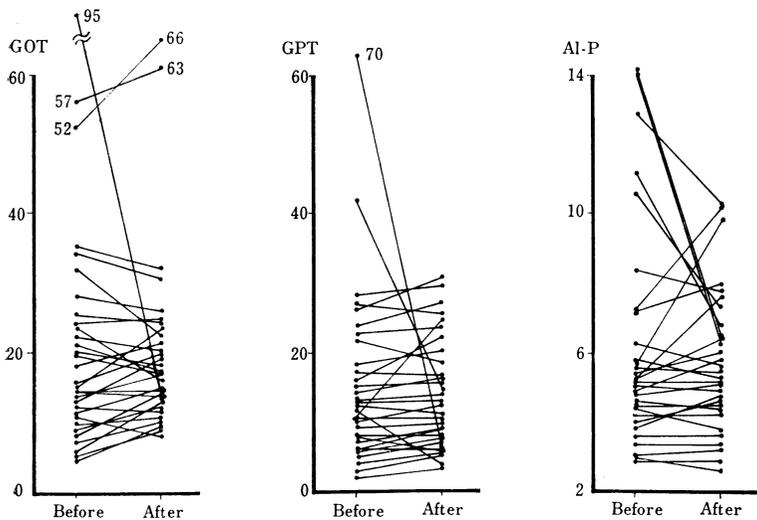


Fig. 7 Laboratory tests before and after administration of T-1220 (2)

有効であり、有効率は 78.8% であった。

Table 3 は T-1220 の原因菌別効果をみたものである。E. coli は 11/14, Enterobacter 2/2, Citrobacter 2/2, Pseudomonas 4/6, Klebsiella 1/2, Proteus vulgaris 1/1 に有効であった。これら 27 例に対する T-1220 の感受性は全例に施行していないが、Klebsiella の 1 例は耐性菌であった。

次に各症例を提示する。

症例 2 H. S. 29 歳 男 細菌性肺炎 (Fig. 2)

患者は脳性小児マヒで寝たきりであったが、入院 5 日前から咳嗽、喀痰、発熱を生じ、次第に呼吸困難が加わってきたため当院内科を受診し、胸部レ線で細菌性肺炎と診断され入院す。入院時右下肺野にラ音を聴診し、喀痰からは E. coli が純培養で証明された。T-1220 を 1 日 3.0 g 筋注で使用したところ、Fig. 2 のごとく 3 日目ではほとんど下熱し、呼吸困難は消失し、咳嗽、喀痰も次第に減少した。血沈も初め 98/1 hr. であったが次第に改善し、胸部レ線も 32 日目には全く正常になった症例である。

症例 20 Y. T. 76 歳 男 急性腎盂腎炎 (Fig. 3)

脳血栓症で入院した患者であるが、入院時 38°C の発熱があり、尿中から Pseudomonas を証明した。尿蛋白 (+) で血沈 48/1 hr. であった。T-1220 1 日 3.0 g 筋注で使用したところ、翌日には Pseudomonas は培養されなくなり、4 日目には下熱した。本剤はバレーン、カテーテルは使用しておらず、本菌は T-1220 感受性であった。

症例 27 N. S. 62 歳 女 慢性腎盂腎炎 (Fig. 4)

糖尿病の患者で腰痛および微熱が続いていたので、尿培養をしたところ Citrobacter が証明され入院した。T-1220 1 日 3.0 g 使用で 3 日目には尿から菌の消失をみた例である。7 日間使用し中止したが、その後も再発をみていない。

症例 30 S. T. 65 歳 男 胆嚢炎 (Fig. 5)

胆嚢炎で入院した患者であるが、入院時 38°C の発熱を認め、胆汁から E. coli と Klebsiella が証明された。黄疸はなかったが、Al-P は 15.4 と上昇していた。T-1220 を 1 日 6.0 g 使用したところ、3 日目には下熱し自覚症状も改善した。また 9 日目には Al-P も正常となった。その後の検査で、本症には胆石が合併していることが判明した。

副作用について、今回は本剤を筋注と静注に使用したが、静注例で血管痛などの訴えもなく、自覚症状も全く異常を認めなかった。血管が出にくい例では静注の回数が多くなるにつれて、血管が使用し難くなる例がみられ

た。なお静注例で本剤使用中 13 日目に発熱を認めた症例が 1 例みられたが、本剤投与中止後すみやかに下熱した。

筋注例においては、軽度の注射部位の疼痛を訴える患者も数名みられたが、とくに注目される副作用は認められなかった。

末梢血液像は Fig. 6 のごとく、赤血球、血色素量および白血球数について、T-1220 使用前後に検査をした。1 例のみ赤血球数および血色素量が減少した例がみられたが、この症例は卵巣嚢腫で手術した患者であり、その後には化膿性腹膜炎を併発した例である。貧血は本剤の影響ではなく、むしろ疾患自体によるものと思われた。

肝機能についても同様に本剤投与前後において GOT, GPT, Al-P について検討を加えたが、Fig. 7 のごとくであり、GOT が投与前に 3 例上昇していたが、投与後に 1 例は正常にもどっていた。2 例は GOT が 52 から 66 (症例 26), 57 から 63 (症例 23) に上昇した例であった。しかし本例は投与前から軽度の上昇がみられる例であり、本剤によるものとは考えがたい。

GPT は本剤投与前で 2 例に上昇がみられたが、2 例ともに本剤投与後は正常にもどっていた。

Al-P は本剤投与前 5 例の上昇をみたが、本剤投与後はいずれも正常にもどっていた。

その他検尿、血清クレアチニン、尿素窒素などについても本剤投与前後において検査をしたが、いずれも異常を示した例はみられなかった。

また、本剤は溶解する時に微熱を発生し、多少溶解し難いため、使用する場合には前もって準備しておく必要があった。

Ⅲ. 考 按

T-1220 は富山化学が新しく開発した薬剤でその特徴は副作用が少なく、緑膿菌にも効果が認められることである。

本剤を呼吸器感染症 12 例、尿路感染症 17 例、胆嚢炎 3 例、化膿性腹膜炎 1 例に使用した。結果は前述のごとく、急性気管支炎および細菌性肺炎では有効率が高く、急性気管支炎は 1 日 3 g 7 日間有効であり、細菌性肺炎も 1 日 3.0~6.0 g で有効であった。しかも Klebsiella による肺炎は本剤に対し耐性菌であったので、これを除外すると肺炎は 10 例中 8 例 (80%) に有効であったことになり、かなりの有効率である。しかも緑膿菌性肺炎 4 例中 3 例に有効であったことは、本剤の特徴を裏付けるものであり、とくに基礎疾患を合併した例での有効は注目すべきである。

尿路感染症は 17 例であるが、急性膀胱炎は 1 例で、

もちろん有効であった。

急性腎盂腎炎9例中7例は基礎疾患を有しており、単純性と複雑性の中間型であった。このような例で9例中7例(77.8%)に効果を認めたことは、本剤の有用性を示しているものといえよう。

さらに慢性腎盂腎炎7例でも全く同様であり、7例全例に基礎疾患を有しており、単純性と複雑性の中間型であった。しかも慢性腎盂腎炎7例中5例(71.4%)に効果を認めたことは、本剤の有用性をさらに示しているものと思われた。

胆嚢炎は3例であるが、3例中1例は胆石を有していた例であり、しかも原因菌が *E. coli* と *Klebsiella* であり、これらが消失したことは、胆汁内分泌がすぐれていることを示していると同時に、胆嚢炎の治療にも効果が期待される。

原因菌別効果では、本剤に対する耐性検査をすべてに施行していないので明らかではないが *E. coli* 14例中11例(78.5%)であり、*Enterobacter*, *Citrobacter* では少数であるが、全例に有効であった。さらに *Pseudomonas* では6例中4例に有効であり、*Proteus vulgaris* は1例であったが有効であったことは、これらの菌に対しても今後期待されるものと思われた。

今回の本剤の投与法は筋注と静注に限定して行なったが、点滴静注とほぼ同様な結果が得られたことは、点滴静注が困難な症例において、筋注ならびに静注で点滴静注とほぼ同様な治療効果が期待されるものと思われた。

静注例において薬剤投与中13日目にアレルギーによると思われる発熱が1例にみられた。しかし本剤中止後は、すみやかに下熱した。なお本剤をかなり早く静注し

ても血管痛などの副作用は認められなかった。筋注例で注射部位の軽度疼痛を訴える患者もみられたが、とくに注目される副作用は認められなかった。

血液検査を本剤投与前後で行なったが、末梢血液像、肝機能、BUN、クレアチニンなどで全く異常を認めず、検尿でも全く異常は示さなかった。

しかし本剤の皮内テストが陽性で、本剤が使用できなかった例が4例みられたことは注意すべき所見と思われる。

以上のごとく本剤は副作用が極めて少なく、しかも緑膿菌を含めた各種感染症に対して、かなりの効果を示したことは、今後新しい抗生剤として注目すべきものと思われた。

ま と め

T-1220 を以下の感染症に使用し、次の結果を得た。

急性気管支炎1例、細菌性肺炎11例中8例、急性膀胱炎1例、急性腎盂腎炎9例中7例、慢性腎盂腎炎7例中5例、胆嚢炎3例、化膿性腹膜炎1例に有効で、計33例中26例に有効で有効率78.8%であった。

原因菌別効果は *E. coli* 14例中11例、*Enterobacter* 2例、*Citrobacter* 2例、*Pseudomonas* 6例中4例、*Klebsiella* 2例中1例、*Proteus vulgaris* 1例に有効で、計27例中21例に有効で有効率は77.8%であった。

副作用はアレルギーによると思われる発熱が1例みられた。その他、血液検査、検尿などで異常を示した例はなかった。

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

CLINICAL STUDIES ON T-1220

TOSHIHIRO FUJII, KUNIO IMADAKA, MASATO NAKANO,
HISASHI TAKIZUKA, KENICHI OKAYAMA, YOSHICHIKA KANAI,
MASATAKA KATSU, SHINJI OKUI, KOUSAKU WADANO,
MASUMI HAYAKAWA, TAKASHI ARAI, NAOHIKO TAKEDA
and TAKASHI NOTOYA

Antibiotics Research Group, Kasumigaura National Hospital
(Department of Internal Medicine, Surgery, Urology, Otorhinology, Central Laboratory)

T-1220 was tested to the following infectious diseases and the following result was obtained.

It was effective to a case of acute bronchitis, to 8 out of 11 cases of bacterial pneumonia, to a case of acute cystitis, to 7 out of 9 cases of acute pyelonephritis, to 5 out of 7 cases of chronic pyelonephritis, to 3 cases of cholecystitis and to a case of purulent peritonitis. It was effective to 26 out of 33 cases in total and the effective rate was 78.8%.

Dividing from the group of the diseases depending on the strains of causative organisms, it was effective to 11 out of 14 cases of *E. coli*, to 2 cases of *Enterobacter*, to 2 cases of *Citrobacter*, to 4 out of 6 cases of *Pseudomonas*, to 1 out of 2 cases of *Klebsiella* and to a case of *Proteus vulgaris*. It was effective to 21 out of 27 cases in total and the effective rate was 77.8%.

As side effect, drug fever caused by T-1220 administration was observed in only one patient and any other abnormality was not observed in hematological examination or urine examination.