

Aminobenzyl-Penicillin と Methylchlorophenyl-isoxazoly-Penicillin

併用療法——Ampiclox に関する研究

青河寛次・金尾昌明・奥村次郎・山路邦彦
 京都府立医科大学産婦人科学教室（主任：徳田教授）
 国立舞鶴病院産婦人科

（昭和 43 年 4 月 17 日受付）

I. い と ぐ ち

新生児・未熟児感染では、検体の採取がしばしば困難であり、また、たとえ検体を採取できたとしても病状の経過が急速なために、菌の臨床意義確定までの時間的余裕に乏しいものである。しかも、新生児・未熟児感染の初回治療に失敗すると、その予後に重大な影響を及ぼす場合が往々ある。従がつて、或る種の特定疾患を除き、新生児・未熟児感染では、原因菌の種類、或いは単独・混合感染の別なく、最初に選択した化学療法により確実に治療できることが要請される。

いつばう、新生児・未熟児の生体代謝は極めて変異性に富むので、成人・乳幼児では大した影響のない薬剤投与によつても毒性を示す可能性があり、重篤な副作用をみとめない抗生剤であることも当然必要である。

このため、前者に対しては、抗菌スペクトルの広域性・強力性と、投与法の多様性が要求され、いつばう、後者に関しては、薬剤の一層の安全性が考慮されねばならない。

この種の未熟児・新生児及び乳幼児の化学療法のため、合成ペニシリンである Aminobenzyl-Penicillin (AB-PC) と Methylchlorophenyl-isoxazoly-Penicillin (MCI-PC) との併用療法が考慮されており、その目的で合剤として Ampiclox がつくられている。

Ampiclox は、内服用滴剤と筋注用バイアルの 2 つの剤型がある。内服用滴剤は、1 瓶に 7 ml の蒸留水を加えて全量 8 ml の懸濁液とする。その 0.6 ml 中には、AB-PC : 60 mg, MCI-PC : 30 mg 含有する。また、筋注用バイアル中には、AB-PC : 50 mg, MCI-PC : 25 mg を Na 塩として含んでおり、0.5~1 ml の注射用蒸留水を加えて使用する。

そこで、吾々は新生児・未熟児感染に対する AB-PC と MCI-PC の併用療法の臨床意義を明らかにする目的で、その合剤：Ampiclox の体内濃度・抗菌作用・臨床試用成績を検討したゆえんである。

II. 血 中 濃 度

小児における Ampiclox 投与量を推定するため、先ず、成人における血中濃度を cross over test により厳

密に追求し、次いで、新生児・未熟児につき微量定量法を実施した。

A) 成人における血中濃度

(a) 実験方法

年齢：20~24 才の健康婦人 5 例（平均体重：51.6 kg）を、肝・腎機能検査が正常で血液所見も正常なことを確認したのち、被検対象とした。

これら 5 例の婦人に、Ampiclox 1 回 5.0 ml, 10.0 ml 内服及び 1 回 6 バイアル筋注後の体内濃度を、投与後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間の 5 回にわたり、cross over test により測定した。

Ampiclox の体内濃度測定にあつては、含有する AB-PC 及び MCI-PC 濃度のそれぞれがどのような移行を示すものかどうか、を知る必要がある。そこで私は、重層法における被検菌として、AB-PC : 0.1 mcg/ml, MCI-PC : 0.2 mcg/ml 感性の *Staphylococcus pyogenes* 保存株、並びに AB-PC : 3.1 mcg/ml, MCI-PC : ~ > 1,000 mcg/ml の *Escherichia coli* 保存株を用い、前者により全 Ampiclox 濃度、後者により含有する AB-PC 相当濃度を測定することとした。

(b) Ampiclox 経口投与時成績

Ampiclox : 5.0 ml (AB-PC : 167 mg, MCI-PC : 83 mg 含有) 及び 10.0 ml (AB-PC : 333 mg, MCI-PC : 166 mg 含有) を内服した成人の血中濃度は、表 1-2, 図 1-2 のとおりである。すなわち、

Ampiclox : 5.0 ml 経口投与後 30 分値は 0.6~trace (平均 0.3) mcg/ml であり、1 時間後には 1.6~0.5 (平均 1.0) mcg/ml と上昇する。そして Peak Level に当る 2 時間値は、2.7~1.1 (平均 1.8) mcg/ml である。4 時間値は 1.3~0.6 (平均 1.0) mcg/ml であり、6 時間値は測定不能だつた。

いつばう、Ampiclox : 10.0 ml 経口投与時には、30 分後：1.0~trace (平均 0.6) mcg/ml で、1, 2 時間値：2.9~0.8 (平均 1.7) mcg/ml, 3.4~1.8 (平均 1.5) mcg/ml と上昇するが、以後下降しはじめ 4, 6 時間値：2.2~1.0 (平均 1.5) mcg/ml, 1.0~trace (0.5) mcg/ml である。

表 1 成人における Ampiclox 血中濃度

投与法	測定目標	被検対象				血中濃度 (mcg/ml)				
		Case No.	年齢 (才)	性	体重 (kg)	0.5 時	1	2	4	6
Ampiclox 5.0 ml per os	Ampiclox 濃度	No. 1	24	F	57	trace	0.9	2.1	1.0	trace
		2	20	F	49	0.6	1.6	2.7	1.5	0.5
		3	22	F	46	0.4	1.1	1.9	1.2	0.4
		4	22	F	54	trace	0.5	1.1	0.9	trace
		5	22	F	52	0.4	1.0	1.4	0.6	trace
		平均			51.6	0.3	1.0	1.8	1.0	trace
	AB-PC 相当濃度	No. 1				tarce	0.7	1.4	0.8	trace
		2				0.5	1.3	1.8	1.1	0.4
		3				trace	1.0	1.6	0.9	trace
		4				trace	0.4	0.7	0.5	trace
		5				trace	0.6	1.1	0.4	trace
平均					trace	0.8	1.3	0.7	trace	

表 2 成人における Ampiclox 血中濃度

投与法	測定目標	被検対象				血中濃度 (mcg/ml)				
		Case No.	年齢 (才)	性	体重 (kg)	0.5 時	1	2	4	6
Ampiclox 10.0 ml per os	Ampiclox 濃度	No. 1	24	F	57	0.3	1.6	3.2	1.5	0.5
		2	20	F	49	1.0	2.9	3.4	2.2	1.0
		3	22	F	46	0.6	1.6	2.9	1.6	0.5
		4	22	F	54	trace	0.8	1.8	1.1	trace
		5	11	F	52	0.9	1.6	2.3	1.0	0.5
		平均			51.6	0.6	1.7	2.7	1.5	0.5
	AB-PC 相当濃度	No. 1				trace	1.1	2.1	1.3	0.4
		2				0.8	2.1	2.5	1.7	0.8
		3				0.4	1.3	2.3	1.5	0.5
		4				trace	0.7	1.6	1.1	trace
		5				0.5	1.0	1.8	0.9	0.4
平均					0.3	1.2	2.1	1.3	0.4	

図 1 成人における Ampiclox 血中濃度

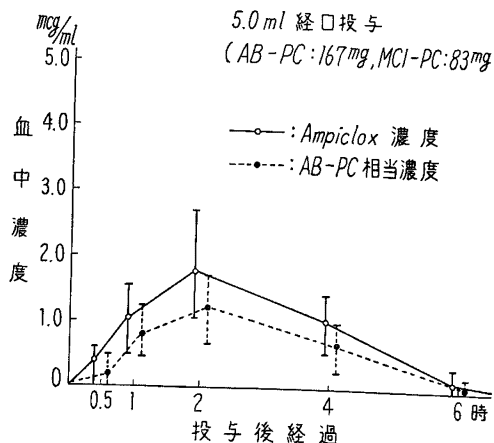


図 2 成人における Ampiclox 血中濃度

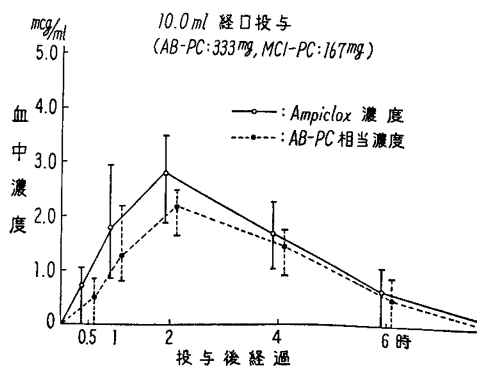
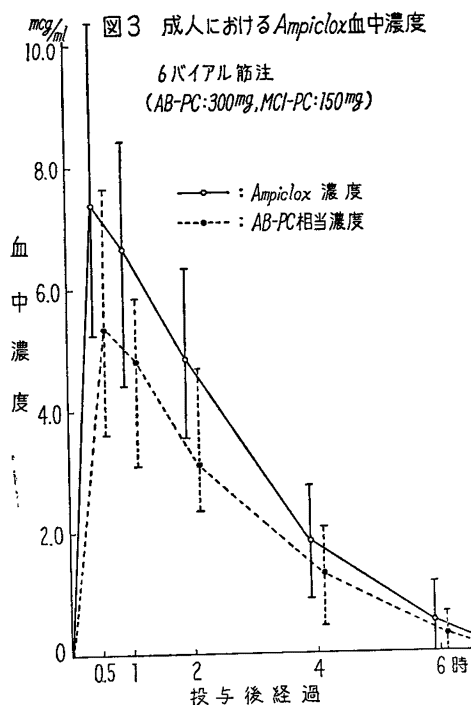


表 3 成人における Ampiclox 血中濃度

投与法	測定目標	被検対象				血中濃度 (mcg/ml)				
		Case No.	年齢 (才)	性	体重 (gk)	0.5 時	1	2	4	6
Ampiclox 6 パイアル i. m.	Ampiclox 濃度	No. 1	24	F	57	5.3	6.2	4.3	1.6	trace
		2	20	F	49	6.7	7.6	5.0	2.2	0.7
		3	22	F	46	8.1	4.4	3.6	1.0	trace
		4	22	F	54	7.0	6.9	4.7	1.8	0.8
		5	21	F	52	10.4	8.5	6.4	2.8	1.2
		平均				51.6	7.5	6.7	4.8	1.9
	AB-PC 相当濃度	No. 1				3.6	4.2	2.6	0.9	trace
		2				4.9	5.2	3.1	1.4	0.5
		3				6.0	3.1	2.3	0.5	trace
		4				5.3	4.7	3.5	1.1	0.4
		5				7.7	5.8	4.7	2.1	0.7
平均					5.4	4.6	3.2	1.2	0.3	



これら Ampiclox 内服時における AB-PC 相当濃度は、5.0 ml 経口投与・1.8~0.7 (平均 1.3) mcg/ml, 10.0 ml 経口投与・2.5~1.6 (平均 2.1) mcg/ml の Peak Level を 2 時間値に示し、これは全 Ampiclox 濃度の 2/3 に等しかった。

(c) Ampiclox 筋注時成績

Ampiclox : 6 パイアル (AB-PC : 300 mg, MCI-PC : 150 mg 含有) を筋注した成人 5 例の血中濃度は、表 3,

図 3 のとおりである。すなわち、投与 30 分値は Peak を示し、10.4~5.3 (平均 7.5) mcg/ml の Ampiclox 濃度である。1 時間値は 8.5~4.4 (平均 6.7) mcg/ml にやや低下しはじめ、2 時間値は 6.4~3.6 (平均 4.8) mcg/ml で Peak の 2/3 強に相当する。4 時間値は、2.8~1.0 (平均 1.9) mcg/ml であり、6 時間値は、1.2~trace (平均 0.5) mcg/ml である。そして筋注時におけるこのさいの AB-PC 相当濃度は、内服の場合と同様、Peak Level で全 Ampiclox 濃度の 2/3 相当値であつた。

B) 新生児・未熟児における血中濃度

(a) 実験方法

生後 5~13 日の新生児 (体重 2,700~3,900 g) 及び生後 10~21 日の未熟児 (体重 2,200~2,400 g) につき、各投与群・8~6 例の血中濃度を測定した。測定法は、毛細管を用いる微量定量法により、前回とはほぼ同一方法に準じ実施した。

なお、新生児・未熟児には、便宜上、成人体重 50 kg のほぼ 3 倍を小児の pro kilo 投与量と仮定し、全例に 3 kg 相当量を投与して追求した。

(b) 経口投与時成績

体重 3,900~2,400 g (平均 3,287 g) 児 : 8 例に Ampiclox : 0.3 ml (AB-PC : 30 mg, MCI-PC : 15 mg 含有)、体重 3,700~2,200 (平均 3,133) g 児 : 6 例に Ampiclox : 0.6 ml (AB-PC : 60 mg, MCI-PC : 30 mg 含有) をそれぞれ内服させ、表 4-5、図 4-5 の成績をえた。

まず、Ampiclox : 0.3 ml 経口投与群では、30 分値 : 0.7~trace (平均 0.28) mcg/ml, 1 時間値 : 1.9~trace (平均 0.55) mcg/ml であるが、2 時間後には Peak Level に達し、3.0~trace (平均 1.83) mcg/ml である。

表 4 新生児・未熟児における Ampiclox 血中濃度

投与法	測定目標	被検対象				血中濃度 (mcg/ml)				
		Case No.	日 齢	性	体 重 (g)	0.5 時	1	2	4	6
Ampiclox 0.3 ml per os	Ampiclox 濃 度	No. 1	5	M	3,400	0.3	0.5	1.6	0.9	0.3
		2	8	M	3,900	0.5	1.3	2.7	1.4	0.5
		3	10	F	3,500	trace	1.6	0.9	0.6	trace
		4	13	F	3,700	0.7	1.9	3.0	2.1	1.1
		5	7	M	2,900	trace	0.4	trace	trace	trace
		6	10	F	2,400	0.4	1.1	2.3	1.3	0.4
		7	7	F	3,100	trace	trace	1.7	0.5	0.3
		8	7	M	3,400	0.3	0.8	2.6	1.2	0.3
	8例平均			3,287	0.28	0.95	1.83	1.13	0.4	
	AB-PC 相当濃度	No. 1				0.3	0.3	1.0	0.5	trace
		2				0.3	0.9	1.9	1.0	0.3
		3				trace	1.1	0.5	0.3	trace
		4				0.4	1.3	2.2	1.4	0.7
		5				trace	trace	trace	trace	trace
		6				trace	0.6	1.7	0.8	trace
7					trace	trace	1.2	0.3	trace	
7例平均				trace	0.60	1.21	0.61	trace		

表 5 新生児・未熟児における Ampiclox 血中濃度

投与法	測定目標	被検対象				血中濃度 (mcg/ml)				
		Case No.	日 齢	性	体 重 (g)	0.5 時	1	2	4	6
Ampiclox 0.6 ml per os	Ampiclox 濃 度	No. 1	10	M	3,700	0.3	1.4	1.5	1.2	0.3
		2	7	F	2,900	0.8	2.4	2.9	2.1	0.9
		3	7	F	3,500	1.1	2.5	3.2	2.7	1.1
		4	13	F	2,900	trace	0.5	0.8	0.6	trace
		5	21	M	2,200	0.6	2.1	3.6	1.9	0.7
		6	10	F	3,600	0.5	1.8	2.8	1.4	0.5
		平均			3,133	0.55	1.78	2.45	1.65	0.66
	AB-PC 相当濃度	No. 1				trace	0.9	1.0	0.8	trace
		2				0.5	1.7	2.0	1.5	0.5
		3				0.6	1.8	2.3	1.3	0.5
		4				trace	trace	0.5	0.3	trace
		5					1.5	2.1	1.2	0.4
6					0.3	1.2	1.9	0.7	trace	
6例平均					0.28	1.18	1.63	0.97	0.23	

4時間値は 2.1~trace(平均 1.13) mcg/ml で、6時間値：1.1~trace(平均 0.4) mcg/ml である。

次に、Ampiclox：0.6 ml 経口投与時には、30分値：1.1~trace(平均 0.55) mcg/ml、1時間値：2.5~0.5(平均 1.78) mcg/ml であり、2時間値：3.6~0.8(平均 2.45) mcg/ml で Peak Level に当る。4時間値：2.7~0.6(平均 1.65) mcg/ml、6時間値：1.1~trace(平均

0.66) mcg/ml に低下する。

これら Ampiclox 内服児につき、その AB-PC 相当濃度を同時に測定すると、0.3 ml 経口投与：2.2~trace(平均 1.21) mcg/ml、0.6 ml 経口投与：2.3~0.5(平均 1.63) mcg/ml の Peak Level を示した。

そして、新生児・未熟児における Ampiclox 血中濃度は、0.3 ml から 0.6 ml へ増量することにより 1.5

図4 新生児・未熟児における Ampiclox 血中濃度

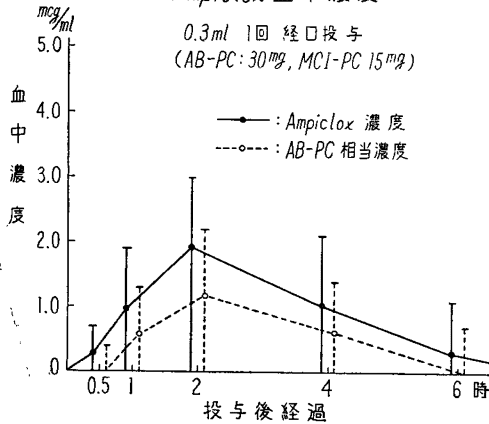


図5 新生児・未熟児における Ampiclox 血中濃度

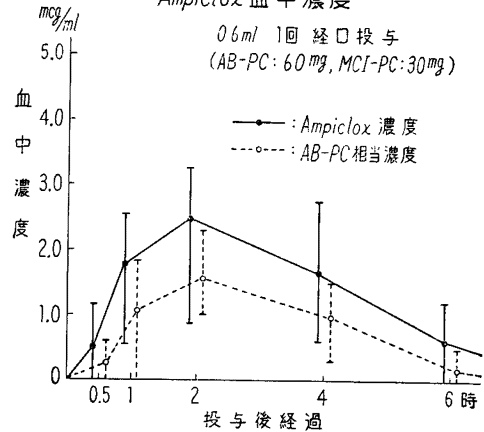


表6 新生児・未熟児における Ampiclox 血中濃度

投与法	測定目標	被検対象				血中濃度 (mcg/ml)					
		Case No.	日 齢	性	体 重 (g)	0.5 時	1	2	4	6	
Ampiclox 1 バイアル i. m.	Ampiclox 濃 度	No. 1	7	F	3,200	4.7	6.4	4.9	1.8	0.3	
		2	8	F	3,600	12.4	10.9	7.5	3.6	1.4	
		3	5	M	2,800	9.5	9.3	6.8	2.7	1.1	
		4	20	M	2,400	8.9	7.2	4.4	1.5	0.5	
		5	7	M	3,800	6.2	4.7	3.1	1.1	trace	
		6	8	F	3,600	7.8	5.1	4.2	1.9	0.4	
		7	11	M	2,700	10.6	9.4	7.0	3.9	1.2	
	7例平均			3,157	8.51	7.57	5.41	2.36	0.73		
		AB-PC 相当濃度	No. 1				3.4	4.0	3.3	1.3	trace
	2						8.5	7.1	5.0	2.7	0.9
	3						6.7	6.2	5.1	1.9	0.7
	4						6.4	4.8	3.0	1.1	
	5						4.1	3.6	2.2	0.7	trace
6						5.9	3.3	2.9	1.3	0.7	
6例平均					5.83	4.83	3.58	1.50	0.46		

1.5 倍前後の上昇を呈した。

(c) 筋注時成績

体重 3,800~2,400)平均 3,157) g の新生児・未熟児: 7 例に Ampiclox 1 バイアル (AB-PC: 50 mg, MCI-PC: 25 mg 含有) 筋注し, 表 6, 図 6 の成績をえた。すなわち,

30 分値: 12.4・4.7(平均 8.51) mcg/ml で, 1 時間値: 10.9~4.7(平均 7.57) mcg/ml とやや低下し, 2 時間値: 7.5~3.1 (平均 5.41) mcg/ml, 4 時間値: 3.9~1.1(平均 2.36) mcg/ml となり, 6 時間値は 1.4~trace (平均 0.73) mcg/ml である。

このときの含有 AB-PC 相当濃度は Peak Level で

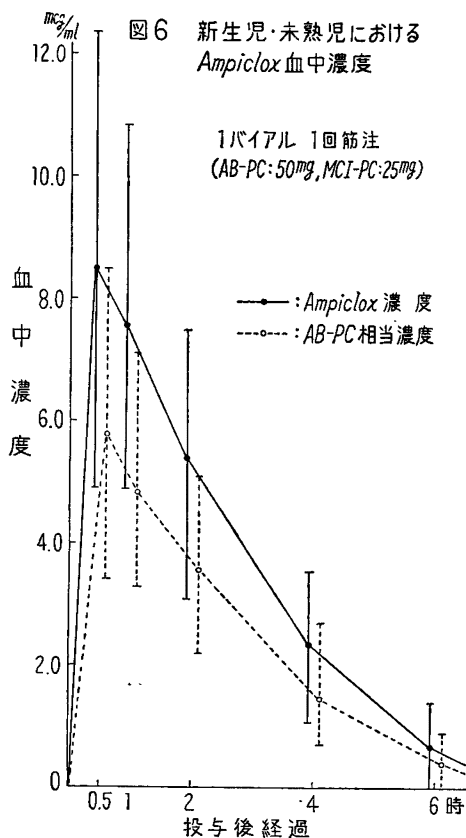
8.5~4.1(平均 5.83) mcg/ml であるから, やはり投与 Ampiclox 全濃度の 2/3 の抗菌価であった。

C) 小 括

新生児・未熟児における Ampiclox 経口投与時の血中濃度は, 0.3 ml で 3.0~trace (平均 1.83) mcg/ml であり, 0.5 ml で 3.6~6.8(平均 2.45) mcg/ml の Peak Level を 2 時間値が占め, これは成人における pro kilo 量のほぼ 3 倍相当量の投与である。

また, Ampiclox 1 バイアル筋注時には, 30 分値: 12.4~4.7(平均 8.51) mcg/ml であり, 高い濃度を維持して 6 時間後に至っている。

これらの場合, Ampiclox に含有する AB-PC 相当濃



度は、全 Ampiclox 濃度のほぼ 2/3 であり、血中濃度の推移からみて、併用による相加作用をみとめるものと解せられる。

そして、小児における Ampiclox 投与は、経口投与が 1回 0.3 ml, 0.6 ml 毎 6 時間隔、筋注時には 1 バイアル毎 12 時間隔投与が、常用臨床量として適正なものと考えられる。

III. 抗菌作用

新生児・未熟児感染における Ampiclox 臨床応用の意義を、気道感染の特異性、並びに、気道分離菌の感受性分布の現況、の 2 点から究明した。

A) 新生児気道細菌叢の特異性

気道感染は、新生児をふくめた小児における抗生物質療法の重要な対象であるが、新生児・未熟児では、生存環境により気道内細菌叢に著しい変動をみとめるので、この点を 2, 3 追求した。

まず、新生児気道への細菌の侵襲性に、羊水感染の有無がどのような相関性を示すかどうか、を検索するため、帝切分娩児で追求したところ図 7 の成績である。すなわち、羊水感染のあるさいには、娩出直後に 85% に何らかの気道内有菌状態を示す点から、子宮内肺炎に対する

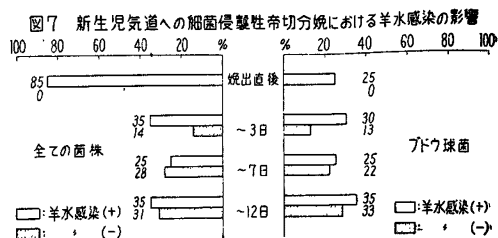


表 7 羊水感染における新生児気道分離細菌 — 帝切分娩直後

症例数	混合感染				
	I	II	III	IV	V 以上
27	39	14	5	0	
分離菌					
ブドウ球菌					33
その他のグラム陽性球菌					15
大腸菌					53
クレブシエラ					21
変形菌・緑膿菌					14
その他のグラム陰性桿菌					19
嫌気性菌					12
その他					1

積極的な対策が考慮されるべきである。そして、娩出直後には、ブ菌以外のものも多く、ブ菌は 25% 検出されたにすぎなかつたが、しかし、生後 3 日には菌を検出した 35 例中 30 例がブ菌で占められた。そして、生後 ~ 7 日、~ 14 日では、羊水感染の有無にかかわらず、30% 前後の有菌率を示し、それら検出菌の大部分がブ菌だったのである。従がつて、羊水感染の影響が最も著しい娩出直後までと、生後 5 日以降とでは、気道感染の分離菌に顕著な相異があるものと推定される。

いま、帝切羊水感染児の気道分離菌を表 7 により観察すると、2~3 種の混合感染がかなり多数を占め、先天肺炎における混合感染の病態を推測させるものがある。そして、これら菌株は、大腸菌: 53 株で首位を占め、*Klebsiella*・変形菌・緑膿菌なども比較的多数検出され、グラム陰性桿菌の意義を改めて認識させられるものがある。

いつぼう、帝切児以外に、早期破水を伴なう遷延分娩児の気道内細菌検索成績でも、表 8 のごとく、前者同様にグラム陰性桿菌を中心とする混合感染が多く、一般に産科因子の著しい影響がある新生児感染の特異性を明示する所見である。

B) 新生児気道から最近分離した諸種細菌の感受性

図8 新生児気道分離細菌のAmpiclox
感受性累積分布

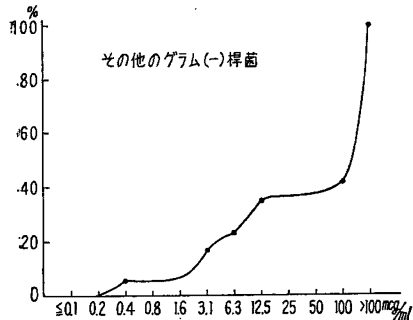
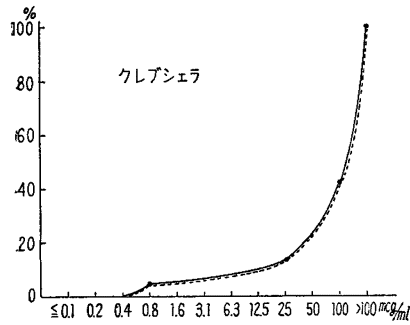
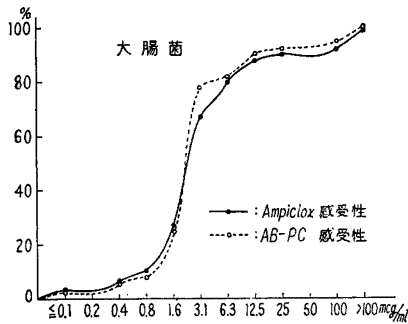
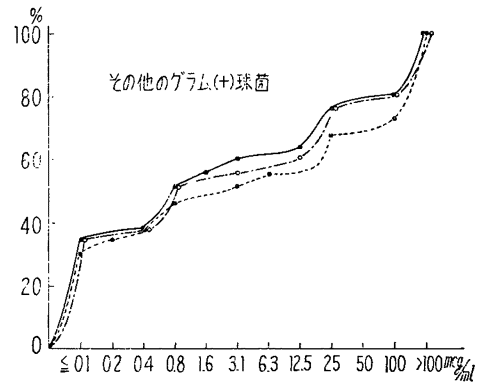
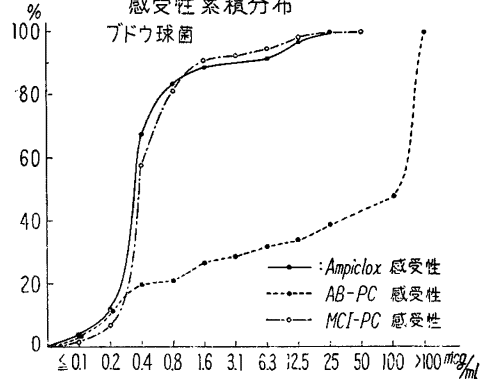


図9 新生児気道分離細菌のAmpiclox
感受性累積分布



広い不定の分布を示した。

次に、これら諸種細菌に対する Ampiclox 投与効果の可能性を推定するため、その感受性の累積分布曲線で見ると図 8-9 のようである。すなわち、大腸菌の Ampiclox 感受性は 3.1 mcg/ml: 70% に対し、6.3 mcg/ml: 80% となり AB-PC 感受性に等しい。ブドウ球菌に対しては、AB-PC は通常臨床投与量による抗菌力では 30% 前後の感受性にとどまると思われるが、しかし、MCI-PC には 90% 以上の感受性を示し、Ampiclox 単位でもほぼ同様のすぐれた抗菌力をえた。

C) 小括

新生児 未熟児の気道内細菌叢は、生存環境に影響されて変動し易く、ことに混合感染の多い場合がある。しかも、いつたん、感染が成立すると、最初の薬剤選択が疾患の予後を左右する可能性が大きいので、抗菌スペクトルや投与量の面で慎重な配慮が必要である。

AB-PC と MCI-PC 合剤である Ampiclox は、併用による相乗効果を抗菌力の上から証明することはできなかったが、しかし、大腸菌・ブドウ球菌を主とするそれぞれの感性菌に対し、合剤による臨床投与量の範囲で十分な抗菌力をみとめ、抗菌スペクトル拡大としての臨床意義を果しうるものと解せられる。

分布

新生児気道から最近分離した諸種細菌:177株の Ampiclox 感受性を Agar-Plate 法により検索し、グラム (-) 桿菌では、AB-PC 感受性、グラム (+) 球菌では MCI-PC、AB-PC 感受性をも一部併施した。このさい、Ampiclox の抗菌価は、AB-PC: MCI-PC を 2:1 に混合した重量比を以て Ampiclox 濃度と仮定した。

臨床分離大腸菌: 60 株は、MIC: 3.1 mcg/ml を Peak とし、1.6~12.5 mcg/ml に 48 株が分布したが、いつぼう、*Klebsiella*: 21 株は ≥ 100 mcg/ml に 18 株が相当した。また、ブドウ球菌: 56 株は、0.4 mcg/ml を中心に 0.2~0.8 mcg/ml に 45 株が分布した。これら以外のグラム (+) 球菌・グラム (-) 桿菌は、それぞれ幅

表 8 早期破水を伴う遷延分娩児の

Case No.	分娩経過			ブドウ球菌			レンサ球菌			双球菌			
	分娩所要時間	破水後時間	母体温(°C)	MIC									
				Am-piclox	AB-PC	MCI-PC	Am-piclox	AB-PC	MCI-PC	Am-piclox	AB-PC	MCI-PC	
1	38	22	37.8	0.8	>100	0.4							
2	26	11	37.0										
3	31	17	37.4										
4	28	15	37.6	0.2	25	1.6							
5	40	40	36.8										
6	30+ α	19	37.5	6.3	100	6.3							
7	35	11	37.5										
8	27	27+ α	36.9							≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	
9	30+ α	21	37.7	0.4	>100	0.4							
10	62	24	38.5	0.8	>100	0.8							
11	57	10	37.8										
12	29	17	37.3	0.2	1.6	0.2							
13	34	13	37.5				≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1				
14	55	14	38.1										
15	92	12	37.6	0.4	>100	0.4							
16	32	27	37.3							≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	
17	29	15	37.5										
18	27	22	37.6										
19	42	13	38.5	0.8	>100	0.8							
20	37	15	37.2				≤ 0.1	0.2	≤ 0.1				
21	49	18	38.2										

表 9 新生児気道から最近分離した諸種細菌の Ampiclox 感受性分布

分離菌		被検薬剤	MIC (mcg/ml)											
菌種	株数		≤ 0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100
大腸菌	60	Ampiclox	2		2	2	11	25	7	5	1		2	3
		AB-PC	2		2	1	10	26	8	5	1		2	3
クレブシエラ	21	Ampiclox				1					2		6	12
		AB-PC				1					2		6	12
グラム(-)桿菌	17	Ampiclox			1			2	1	2			1	
ブドウ球菌	56	Ampiclox	2	5	31	9	3		1	3	2			
		AB-PC	2	5	4	1	3	1	2	1	3		5	29
		MCI-PC	1	3	29	13	5	1	1	2		1		
その他のグラム(+)球菌	23	Ampiclox	8		1	3	1	1		1	3		1	4
		AB-PC	7	1	1	2		1	1		3		1	6
		MCI-PC	8		1	3		1		1	4		1	4

IV. 臨床成績

新生児・未熟児感染に対する Ampiclox の治療成績、並びに、その投与時随伴現象は、表 10-11 のとおりであ

る。

A) 治療成績

先天肺炎・急性肺炎、肛門炎の各例に対し、Ampiclox

気道内細菌検索

その他グラム(+)球菌		大腸菌		クレブシエラ		緑膿菌・変形菌		その他グラム(-)桿菌		嫌気性菌		その他		
Am-piclox	AB-PC	MCI-PC	Am-piclox	AB-PC	Am-piclox	AB-PC	Am-piclox	AB-PC	Am-piclox	AB-PC	Am-piclox	AB-PC	Am-piclox	AB-PC
			3.1	3.1										
			6.3	6.3										
			3.1	3.1	>100	>100			25	25				
							>100	>100						
			3.1	3.1										
			3.1	3.1										
≤0.1	0.2	≤0.1			>100	>100								
			1.6	1.6										
									25	25				
			3.1	3.1										0.2
			6.3	6.3										6.3
			3.1	3.1								0.4		
			1.6	1.6										
≤0.1	0.4	≤0.1			>100	>100								
			12.5	12.5				25	25					
			3.1	3.1					6.3	6.3				
			3.1	3.1										
			>100	>100							0.4	0.8		

表 10 新生児・未熟児感染に対する Ampiclox 治療成績

臨床診断	Ampiclox 投与		投与例数	治療効果				
	1日投与量	期間		+	+	±	-	?
急性肺炎, 先天性肺炎	1 amp. i.m.×2	5	2	1	1			
急性上気道感染	0.6 ml p.o.×4	5~7	14	1	6	2	4	1
急性結膜炎	〃	5	5		3	1	1	
皮膚化膿症	〃	5~7	23	1	10	5	4	3
肛門周囲炎	1 amp. i.m.×2	7	1		1			
臍感染	0.6 ml p.o.×4	5~10	3		1	2		
計		5~10日	48例	3	22	10	9	4例

1 バイアルを毎 12 時間筋注したところ、いずれにもす
 ずれた投与効果をえた。

<症例 1> 日令：6日，♂，体重 3,400g

臨床診断：新生児急性肺炎

臨床経過：正常分娩児であるが，生後5日夜より37.8
 °C，6日目には39.7°C発熱を突然呈し，呼吸促迫，陥没
 呼吸を時々みとめたが，胸部打聴診所見は異常なし。胸
 部X線所見で右肺上野に炎性陰影をみとめたので，急性

肺炎として Ampiclox 投与開始した。投与第3日より
 37.3°C に急速な下熱をみとめ，呼吸も平静に復した。

<症例 2> ♀，体重 2,900g

臨床診断：先天性肺炎(?)

臨床経過：遷延分娩：42時間，破水13時間後に娩出
 し，分娩経過中に母体発熱：38.6°C だった児で，児気
 道からも多数のブドウ球菌・大腸菌を検出した。全身所
 見をも併せて考えて，先天性肺炎を疑い，Ampiclox を筋

表 11 投与時随伴現象及び臨床検査

臨床症状	観察例数	投与時経過		投与終了後	
		～3日	～7日		
食思不振	43	4	10	0	
嘔吐	43	0	0	0	
軟便・下痢	43	0	1	0	
体重増加への影響	43	1	3	0	
局所所見	発赤	3	0	0	0
	腫脹	3	0	0	0
	硬結	3	0	0	0
	膿瘍形成	3	0	0	0
肝機能	皮膚黄疸 Ikterometer	41	0	0	0
	Meulengracht	9	0	0	0
	Bilirubin	5	0	0	0
	尿ウロビリノゲン	13	0	0	0
	GPT	7	0	0	0
	AI-P	7	0	0	0
腎機能	浮腫	37	0	0	0
	蛋白尿	37	1?	0	0
	BUN	6	0	0	0
アレルギー反応	48	0	0	0	

注した。投与4日目には顔面チアノーゼ・呼吸促進などの全身所見回復し来り、胸部捻髪音も消失した。

先天性肺炎の臨床診断はかなりむずかしいが、吾々は本例以外にその可能性のある早期破水を伴う遷延分娩児・7例に対し、Ampiclox 筋注3日間を行ない、感染予防効果をえている。

<症例3> 日令6日，♀，体重3,500g

臨床診断：肛門炎

臨床経過：生後3日目から外陰部より肛門に及ぶ瀰漫性発赤を呈した。本症と密接な関係ありと考えられる糞便よりは、純培養状に多数のブドウ球菌を検出した。本例は、最初EM内服を行なっていたが、EM:500mcg/mlの耐性菌を検出したため、Ampiclox 筋注に変更し、投与3日目から肛門の発赤及び軽度のびらんは消失しはじめ、6日目には完全に好転した。

Ampiclox を経口投与した45例には、1回0.6ml ずつ1日4回用いて、その治療効果を追求した。

急性上気道感染・14例には、5～7日間内服させ、著効：1例、有効：6例、やや有効：2例、無効：4例、不詳：1例であり、9例に良好な成果をえたことになる。

<症例4> 日令42日，♀，体重：2,300g

臨床診断：急性咽喉炎

臨床経過：未熟児哺育中、突然38.2°Cの発熱あり、瀰漫性の咽頭発赤をみとめたので、Ampiclox 内服を行ない、3日後下熱、咽頭所見も好転した。

ただし、本例は、内服2日目から投薬を嫌うような印象があり、哺乳力も減退した点が留意される。

皮膚化膿症は、ブドウ球菌性のことが多いが、その23例に同一量を5～7日間経口投与したところ、著効：1例、有効：10例、やや有効：5例、無効：4例、不詳：3例であり、けつきよく16例に投与効果をえたことになる。

<症例5> 生後8日，♂，体重：3,700g

臨床診断：表在性膿瘍疹

臨床経過：生後8日目ごろ、顔面・胸背部に点在性の発赤を伴う膿瘍疹をみとめたので Ampiclox 内服を開始した。投与2日目から膿瘍の痂皮化縮小傾向を来し、5日目には発赤消退し、膿瘍乾燥治療に至った。本例では、哺乳力減少はみとめなかつた。

臍感染の3例には、5～10日間投与した。このうち、臍部の膿性分泌が投与3日で消失し有効な例があつたが、他の2例は、臍脱後の膿性分泌の漿液化後もなお湿潤をつづけたので、のちに局所療法を併用した。

急性結膜炎：5例には5日間内服させ、有効：3例、やや有効：1例であつた。

以上の Ampiclox 治療成績：48例中、著効：3例をふくむ35例：72.9%に投与効果をみとめたことになる。

B) 投与時随伴現象

Ampiclox を筋注した3例は、注射部位の発赤・腫脹など、局所所見に何らの異常をみとめなかつた。

内服した43例では、投与3日後までに4例、7日後までに10例に哺乳力減退を来したが、本剤投与に関係すると思われる嘔吐などはなかつた。しかし、哺乳力減退に関連して、新生児体重増加の停止が4例に一過性にみとめられた。抗生物質内服による食思不振はしばしばみとめられる副作用であり、本剤の場合、薬剤の直接作用か、或いは、剤型の味がまずいため児が嫌悪するゆえか、そのいずれとも決めがたい。しかし、本剤の場合、味覚上の問題がかなりあるものと推測され、今後、製剤上の配慮が必要と思われる。

筋注 内服いずれの場合にもアレルギー反応は全く経験しなかつた。

次に、Ampiclox 投与時における肝・腎機能への影響を検討したところ、血清ビリルビン・S-GPT・アルカリフォスファターゼ・蛋白尿・などに及ぼす薬剤作用はないと推定される。新生児・未熟児期における生体代謝は変異性が著しく、成人や幼児に準じてこれら臨床検査成績を判定するのは危険であり、今後とも慎重に追求す

べきである。しかし、合成 PC それ自体は、アレルギー反応を除き、一般に毒性に極めて乏しいと考えられており、Ampiclox は、この安全性の高い点で、他の抗生物質に比し最も優れているといえる。

C) 小 括

AB-PC と MCI-PC の合剤である Ampiclox は、抗菌スペクトルのひろさの点から、新生児・未熟児感染に有用であり、ことに、子宮内感染・分娩直後における感染ないし感染予防、並びに、混合感染に対し積極的に用いるべきである。

吾々は、新生児肺炎・皮膚化膿症・膣炎・結膜炎・肛門炎など 48 例に 1 日 2 バイアル筋注、または、1 回 0.6 ml ずつ毎 6 時間間隔内服 5~10 日間により、72.9% の有効率をえた。

本剤内服時に、43 例中 10 例に食思不振をみとめ、このうち 3 例に体重増加の停止を来したが、しかし、これ以外には内服・筋注いずれにも特記すべき投与時随伴現象はなく、アレルギー反応も経験しなかつた。また、肝、腎機能に及ぼす臨床検査所見も、本剤投与の影響は全くなく、合成 PC としての本剤の安全性がたしかめられた。

V. む す び

新生児・未熟児・乳幼児感染に対する抗生物質としては、抗菌スペクトルの広域性と安全性が要請され、そのため、AB-PC と MCI-PC の併用療法の可能性が考えられる。そこで、吾々は、この合剤である Ampiclox の体内濃度・抗菌作用・臨床試用成績を追求した。

そして、Ampiclox 血中濃度測定成績から、本剤経口

抗与 0.3~0.6 ml 1 日 4 回、筋注 1 バイアル 1 日 2 回以上が、通常の適正投与量であることを意味づけえた。

また、新生児気道細菌叢の特異性を検索し、そのさいにおける Ampiclox 感受性の臨床意義とその限界を追求した。

次に、新生児肺炎・急性気道感染・皮膚化膿症など 48 例に Ampiclox を投与し 72.9% の有効率をえた。このさい、投与時随伴現象としては軽度の胃腸障害以外に、なんらの副作用を来さなかつた。

このように、Ampiclox は新生児・未熟児感染に対し有用な薬剤であるが、しかし、現在のところ、血中濃度・抗菌作用の面からみて、合剤による相乗作用は証明できなかった。いつぼう、*in vitro* で AB-PC の Penicillinase による失活は、MCI-PC 共存下で大幅に減少するといわれており、Ampiclox はこの相互作用を期待できる合剤といえる。

従がつて、Ampiclox は、合剤としての臨床価値を明確にするため、今後若干の問題点をのこしているのは事実であるが、AB-PC と MCI-PC の併用療法の有用性は臨床明らかであり、新生児・未熟児感染における valuable な化学療法剤と考えられる。

本論文の要旨は、第 14 回日本化学療法学会中日本支部総会（昭和 42 年 11 月、大阪市）でその一部を発表したが、第 16 回日本化学療法学会総会（昭和 43 年 5 月、東京都）でその後の成績を発表予定である。

徳田教授の御教示を感謝する。また、症例追求に御協力いただいた諸関係病院に感謝する。

AN EVALUATION OF AMINOBENZYL-PENICILLIN AND METHYLCHLOROPHENYL-ISOXAZOLYL-PENICILLIN IN COMBINATION IN PREMATURE AND NEW-BORN BABIES

KANZI SEIGA, MASAACKI KANEO, JIRO OKUMURA
and KUNIHICO YAMAJI

Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine (Prof: G. TOKUDA)
Obstetrics and Gynecology, Maizuru National Hospital

Infections in premature infants or newborn babies may require empirical treatment with a broad-spectrum and low-toxic antibiotic before bacteriological data are available. A combined therapy of ampicillin with cloxacillin would possibly meet this requirement.

In this report, Ampiclox, a combination drug of the two penicillins, was tested for antibacterial activities, serum levels and clinical responses in premature or newborn. The results obtained were as follows.

- 1) Based on the serum levels the optimum dose of administration was considered 0.3 to 0.6 ml per

once, four times daily in oral route or one vial per once, two times or more in intramuscular one.

2) With a possible marked change of bacterial flora, which is characteristic in respiratory tracts of premature or new-born with respiratory infection, the concomitant change of its sensitivity to Ampiclox has been discussed, related to the clinical significance of treatment with this agent.

3) Ampiclox was administered to 48 cases of pneumonia, acute respiratory infection, pyodermitis *etc.*, with the effectiveness rate of 72.9%.

No side reaction was observed but a slight gastrointestinal consequence.