

小児科領域における T-1220 に関する臨床的研究

大戸春美・関口博史・池田まり

加納一毅・高井荘次

国立仙台病院小児科

近年 β -lactam 系抗生物質の開発はめざましく、抗菌スペクトラム、抗菌力および毒性などにすぐれた新誘導体が、次々と臨床に供されている。T-1220¹⁾は piperazine 基を有するアミノベンジルペニシリン誘導体のひとつとして、富山化学総合研究所で開発された新しい半合成ペニシリン系抗生物質である。本剤は、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌性を有し、特に、*Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などのグラム陰性桿菌に対して、CBPC・SBPC より強い抗菌力を示している。また、小児細菌感染症の起炎菌として最近重要性の増している *Hemophilus influenzae* に対しては、現在 first choice とされる ABPC よりすぐれた抗菌力を有する。いっぽう、各種動物に対する毒性ならびに一般薬理作用に関する検討結果などから、本剤の安全性が確認されている。

今回、T-1220 を肺炎（膿胸）、化膿性髄膜炎、敗血症などの小児感染症 15 例に臨床応用し、治療中の体液内濃度測定をはじめとして多方面からの臨床的検討を行ない、特に、髄液中濃度／血中濃度は髄膜炎時のみならず髄膜炎のない患児でも同時測定し、化膿性髄膜炎時の高い髄液内移行率、peak 後血中濃度の急速な低下など、小児感染症に対する本剤の適応、投与方法、投与量などを考える上で重要な興味ある知見が得られたので報告する。

I. 方 法

1. 対 象

国立仙台病院小児科において、昭和 51 年 5 月から同年 9 月までの期間に、各種感染症で入院した患児を対象とした。投与開始前、T-1220 皮内反応を実施し、陰性例のみに投与した。

2. 投与方法・投与量

T-1220 の 1 日投与量を 4 回に分割し、6 時間ごとに、1 時間を要して静脈内持続点滴法により投与した。本剤は、ソリター-T 3 号（清水）に溶解して使用した。1 日量は、感染症の種類および程度により、約 100~400 mg/kg とした。

3. 体液内濃度測定法

T-1220 の体液内濃度測定は、*Micrococcus luteus* ATCC

9341 を検定菌とする薄層カップ法で行ない、標準液として、血中濃度測定にはヒト血清希釈系列を用い、尿中・胸水中・髄液中濃度測定には 1/15 M 磷酸緩衝液（pH 7.0）希釈系列を用いた。

4. 感受性測定法

分離菌の抗生物質感受性は、1 濃度感受性ディスク（昭和）を用いて測定した。一部の分離菌で MIC を測定したが、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法を用いた。

5. 臨床効果ならびに副作用の検討

小児感染症に対する T-1220 の臨床効果ならびにその副作用を検討するに際して、臨床症状の詳細な観察とともに、本剤投与開始前・投与中・投与終了後に細菌学的検査、血液検査、生化学検査（肝機能、腎機能、電解質）、血清学的検査および尿検査を実施した。

臨床効果は、臨床症状および起炎菌への効果を中心として、著効、有効、無効の 3 段階で判定した。

著効（Excellent）：主要臨床症状消失および起炎菌消失がともに本剤投与後 4 日以内に認められ、治癒したものの。

有効（Good）：主要臨床症状消失または（および）起炎菌消失が本剤投与後 5 日以上経てから認められ、治癒したものの。

無効（Poor）：上記以外のもの。

II. 結 果

1. 皮内反応成績および対象例の内訳

本剤投与による治療を予定した 16 例および髄膜に炎症のない症例として 1 回筋注した 1 例に皮内反応を実施した。17 例中、16 例が陰性、1 例が陽性であった。

陽性例は肺炎と診断して本剤投与を考慮した 9 歳 0 カ月の女兒例である。本例においては、T-1220 に対する皮内反応は陽性（発赤径 26×30 mm、膨疹なし）であったが、同時に実施した PCG, ABPC, CBPC, SBPC, CET, CER に対する皮内反応はすべて陰性であった。なお、この患児は薬剤アレルギーと考えられる既往歴はなかった。これらの皮内反応に用いた溶解液、薬剤濃度などの条件が一定でないため、陽性例が β -lactam 環に piperazine 核を導入した T-1220 の化学構造の特異性に起因するも

Table 1 Clinical results with T-1220

Case No.	Name	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organism			Administration of T-1220				Concurrent anti-biotics	Clinical effect	Side effect
						Before treatment	After treatment	Material	Daily dose (mg/kg)	Duration (days)	Method of admin.	Total dose (g)			
1	H. K.	3y 7m	M	15.65	Pneumonia	Normal flora Negative	Normal flora	Throat swab Blood	400×4	102.2	d. i. (1hr)	11.2	None	Good	None
2	I. T.	0y 7m	M	7.27	Purulent meningitis	<i>Str. pneumoniae</i> Negative	Negative	CSF Blood	500×4 750×4	275.1 412.7	d. i. (1hr)	51	None	Good	None
3	S. J.	1y 2m	M	10.55	Pneumonia	<i>Str. pneumoniae</i> Negative	Normal flora	Throat swab Blood	250×4	94.8	d. i. (1hr)	2	None	Poor	Skin eruption S-GOT ↑ (transient)
4	I. D.	2y 7m	M	12.7	Pneumonia (Measles)	<i>H. influenzae</i> Negative	Normal flora	Throat swab Blood	300×4	94.5	d. i. (1hr)	9.3	None	Excellent	None
5	C. K.	2y 1m	M	9.1	Suspected sepsis	Negative Negative	Negative	Blood CSF	700×4	307.7	d. i. (1hr)	55.3	None	Good	None
6	A. T.	0y 0m 16d	M	3.45	Infraorbital abscess, Maxillary ostitis	<i>Staph. aureus</i> Negative	Negative	Pus Blood	200×4	231.9	d. i. (1hr)	5	None	Good	None
7	H. A.	1y 4m	F	10.1	Purulent meningitis	<i>H. infl.</i> type e Negative	Negative	CSF Blood	750×4	297.0	d. i. (1hr)	71.25	None	Good	None
8	I. K.	1y 8m	M	8.6	Pneumonia	Normal flora Negative	Normal flora	Throat swab Blood	220×4	102.3	d. i. (1hr)	7.48	None	Excellent	None
9	K. T.	3y 3m	M	13.45	Pneumonia (Down's syndrome, ECD)	Normal flora Negative	Normal flora	Throat swab Blood	350×4	104.1	d. i. (1hr)	9.8	None	Good	S-GOT ↑ LDH ↑ Platelet count ↓ (transient)

10	C. Y.	9 Y 5m	F	24.97	Pneumonia	Normal flora Negative	Normal flora	Throat swab Blood	600×4	96.1	8	d. i. (1hr)	18	None	Good	None
11	M. G.	1 Y 5m	M	10.7	Pneumonia	Normal flora Negative	Normal flora	Throat swab Blood	275×4	102.8	8	d. i. (1hr)	8.25	None	Excellent	None
12	K. M.	2 Y 5m	F	11.75	Empyema	Staph. aureus Negative	Staph. aureus	Empyema fluid Blood	600×4	204.3	3	d. i. (1hr)	4.8	None	Poor	None
13	S. T.	12 Y 2m	M	32.25	Septicemia	Staph. aureus Negative	Staph. aureus	Blood CSF	1,200 ×4	148.8	6	d. i. (1hr)	22.8	None	Poor	None
14	K. M.	2 Y 5m	F	11.75	Empyema	H. infl., nontypable Staph. aureus	Negative	Empyema fluid	600×4	204.3	33	d. i. (1hr)	78	MCIPC 2g/day d. i. (1hr)	Good	None
15	W. S.	5 Y 5m	M	19.4	Pneumonia (Bronchial asthma)	Normal flora Negative	Normal flora	Throat swab Blood	500×4	103.1	9	d. i. (1hr)	16	None	Excellent	None

Table 2 Distribution of age and sex

Age (yrs.)	Sex		Total
	Male	Female	
<2	5	1	6
2~6	5	2	7
7~11	0	1	1
≥12	1	0	1
Total	11	4	15

のかどうか不明であり、今後の検討を要する。

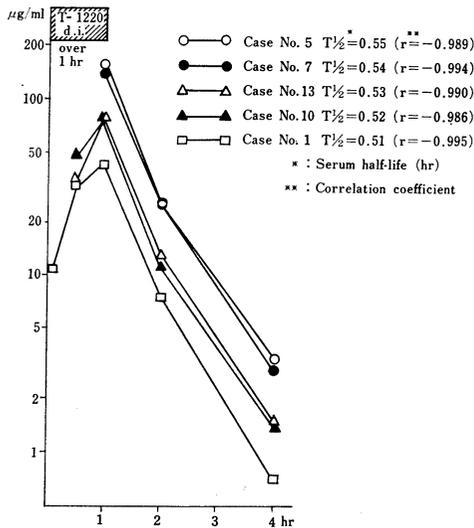
各種感染症治療のため本剤の使用対象となった症例は、Table 1に示した15例である。性別年齢別構成は、Table 2に示したとおり、男児11例、女児4例であり、年齢は生後16日~12歳に分布しているが、乳幼児が大部分である。疾患別には、呼吸器感染症10例(肺炎8例、膿胸2例)、化膿性髄膜炎2例、敗血症1例、敗血症疑1例、膿瘍1例である。なお症例12と14は同一患児である。

2. 投与方法・投与量

本剤の投与方法・投与量は、著者らの施設で従来よりβ-lactam系抗生剤について適用している基準に従った。全症例においてT-1220の投与は、本剤1日量を4回に分割し、6時間ごとに1時間を要する静脈内持続点滴法によった。実際には、T-1220 1g(力価)溶解液とソリター-T 3号(清水)100mlとの混合溶液では、配合後6時間でもT-1220力価の低下は全く認められないので、本剤1日量の1/2をソリター-T 3号200mlに溶解した溶液を調製し、その半量100mlを1時間点滴静注投与した後、残り100mlは6時間後に同様使用した。以下同様の方法をくり返した。

投与量・期間の詳細はTable 1に示した。1日投与量は、94.5~412.7 mg/kgに分布し、平均180 mg/kgであるが、肺炎と診断された8例では、1日量として平均100 mg/kg(94.5~104.1 mg/kg)が投与されたのに比して、肺炎以外の7例では、化膿性髄膜炎、膿胸、敗血症などのいずれも重症感染症であるため、感染部位、起炎菌、重症度を考慮し、1日量平均260 mg/kg(148.8~412.7 mg/kg)の比較的大量投与が行なわれた。投与期間は3~33日に分布し、平均11.7日であるが、本剤が無効あるいは本剤による副作用のため、比較的早期に他剤へ変更した3例(症例3, 12, 13)を除くと、7~33日、平均13.7日となる。総投与量は前述の3例を除くと、5~78 g、平均28.4 gである。本剤を単独で投与したのは、15例中、症例14を除く14例である。症例14では、

Fig. 1 Serum concentrations of T-1220 in 5 patients with normal renal functions after i. v. drip infusion of T-1220 dissolved in 100 ml of Solita-T3 over 1 hour.
Assay : Cup plate method with *Micrococcus luteus* ATCC 9341
Standard curve : Human serum



Case No.	Age (Body weight)	Sex	Day of admin.	Dose (mg/kg)	Time (hr)					
					1/6	1/2	1	2	4	6
5	2y1m (9.1kg)	M	18th	76.9			155	26.0	3.35	<0.2
7	1y4m (10.1kg)	F	14th	74.3			140	26.5	2.95	<0.2
13	12y2m (32.25kg)	M	4th	37.2		35.0	79.0	13.0	1.5	<0.2
1	3y7m (15.65kg)	M	7th	25.6	10.5	32.0	44.0	7.6	0.7	<0.2
10	9y5m (24.97kg)	F	5th	24.0	48.5	76.5	11.25	1.43	<0.2	

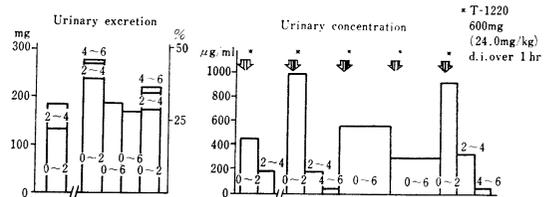
H. influenzae と *Staph. aureus* とが起炎菌と考えられ、前者に対しては本剤の抗菌力がすぐれているが、後者には本剤がほとんど無効と考えられたので、後者に抗菌力の強い MCIPC を併用した。

3. 血中濃度測定成績

腎機能正常患児 5 例 (症例 1, 5, 7, 10, 13) において、本剤投与による治療中、1 時間点滴静注時の血中濃度を測定し、その成績を Fig. 1 に示した。5 例とも、1 時間の点滴静注終了時に peak があり、その後急速に血中濃度が減少して、投与 6 時間後には、いずれも最小測定可能濃度 0.2 µg/ml 以下であった。peak 値は、投与量、年齢、体重の大きな相違により、44.0~155 µg/ml と広い分布を示したが、最小二乗法により求めた血中半減期は、5 例とも極めて近似し 0.51~0.55 時間と短く、従来の広域合成ペニシリン剤と同様な傾向が認められた。投与量別に peak 値を比較すると、約 100 mg/kg/day に相当する 2 例 (症例 1, 10) でおおの 44.0 µg/ml,

Fig. 2 Urinary concentration and excretion in a patient

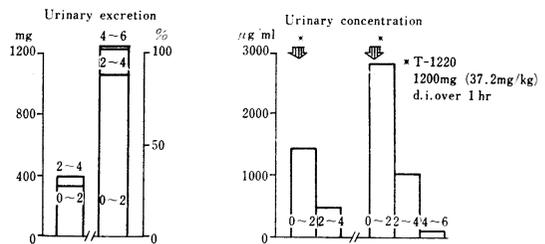
Case No. 10 C. Y. (9 y 5 m, 24.97 kg, F)
Renal function : PSP 32% (15 min), 65% (2 hr)
BUN 7 mg/dl, Creatinine 0.6 mg/dl, Ccr 62.4 ml/min



Day of admin.	Time (hr)	Concentration (µg/ml)	Volume (ml)	Excretion (mg) (%)	Total excretion within 6 hr
4th	0-2	448	293	131 21.9	35.1%
	2-4	163	310	50.5 8.4	
5th	0-2	985	240	236 39.4	
	2-4	170	188	32.0 5.3	
	4-6	21	218	4.6 0.8	
6th	0-6	560	334	187 31.2	
	0-6	290	577	167 27.9	
6th	0-2	920	188	173 28.8	36.5%
	2-4	320	106	33.9 5.7	
	4-6	40.5	298	12.1 2.0	
Mean					35.1%

Fig. 3 Urinary concentration and excretion in a patient

Case No. 13 S. T. (12 y 2 m, 32.25 kg, M)
Renal function : PSP 32% (15 min) 63% (2 hr)
BUN 8 mg/dl, Creatinine 0.7 mg/dl, Ccr 96.6 ml/min



Day of admin.	Time (hr)	Concentration (µg/ml)	Volume (ml)	Excretion (mg) (%)
1st	0-2	1430	237	339 28.2
	2-4	482	122	58.8 4.9
4th	0-2	2800	378	1058 88.2
	2-4	1010	170	172 14.3 (103.3%) **
	4-6	56	175	9.8 0.8

** Total excretion within 6hr

76.5 µg/ml, 約 150 mg/kg/day の症例 13 で 79.0 µg/ml, 約 300 mg/kg/day に相当し年齢・体重がほぼ等しい

2例(症例5, 7)でおのおの155 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 140 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となり, doseの増加に応じた peak 値の上昇が認められ, いずれも本剤による急性細菌感染症の治療が充分可能な濃度である。

4. 尿中排泄・濃度測定成績

腎機能正常患児2例(症例10, 13)における本剤投与による治療中の尿中排泄・濃度測定成績を Fig. 2, Fig. 3に示した。この2例で尿中排泄・濃度測定と同時に血中濃度を測定した成績は前述した。6時間までの尿中回収率は, 症例10で27.9~44.7%, 平均35.1%, 症例13で103.3%であった。本剤の尿中排泄率は実験動物の種類による相違ならびにヒトにおける個体間のばらつきが大きいとされ²⁾, 今回の成績でも, わずか2例における測定ではあるが, 測定時条件によるばらつきが認められた。

5. 髄液中濃度測定成績

化膿性髄膜炎2例(症例2, 7)において, 本剤投与による治療中, 髄液中濃度と血中濃度とを同時に測定した。さらに, 髄膜炎のない臨床例として, 急性骨髄性白血病完全寛解中の男児(2歳11カ月)について同様の測定を行った。ただし, 後者の例におけるT-1220の投与は1回のみ筋肉内注射によった。以上3例の濃度測定成績ならびに主要髄液検査所見を Table 3に示した。ペニシリン系抗生物質の組織濃度(肝・腎を除く)は血清蛋白結合率と逆相関するので²⁾, 血清蛋白結合率が比較的低い本剤の髄液内移行は良好であろうと予想された。化膿性髄膜炎2例における髄液中濃度, 髄液血清比(CSF/serum ratio)は, それぞれ, 3.27~24.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.36~3.65(症例2); 1.0~6.65 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.25~1.9(症例7)に分布し本剤による治療が充分期待できる濃度を示したが, 正常髄膜例の1回の測定結果は, 同時測定の血中濃度が43.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とかなり上昇したにもかかわらず, 最小測定可能

Table 3 Simultaneous cerebrospinal fluid and serum concentrations of T-1220

Subject	Dose, Method of admin.	Day of admin.	Time after admin. (hr)	CSF concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Serum concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	CSF/Serum ratio	CSF findings			
							Cell count (/cmm)	Protein (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Cl (mEq/l)
Case No. 2 Pneumococcal meningitis I. T., M 0y 7m(7.27kg)	500mg(69.0mg/kg) d. i. over 1 hr	2nd	4 $\frac{1}{2}$	18.25	5.0	3.65	12,032/3	500	49	99.6
		4th	3 $\frac{3}{4}$	15.6	4.9	3.18	2,176/3	500	88	99.0
		7th	3 $\frac{3}{4}$	12.2	10.6	1.15	375/3	170	85	102.1
Case No. 7 <i>H. influenzae</i> , type e, meningitis H. A., F 1y 4m(10.1kg)	750mg(103.4mg/kg) d. i. over 1 hr	8th	1 $\frac{1}{2}$	24.5	68.0	0.36	6/3	170	90	111.8
		17th	2	3.27	2.6	1.26	29/3	30	58	120.6
		2nd	4 $\frac{3}{4}$	6.65	7.5	0.89	4,350/3	380	44	113.9
		4th	2 $\frac{1}{2}$	5.0	9.0	0.56	3,728/3	300	36	120.0
		9th	6	1.2	0.75	1.6	2,928/3	240	45	116.0
		11th	5 $\frac{3}{4}$	4.55	n. d.*	n. d.*	n. d.*	n. d.*	60	109.8
Complete remission of AML K. K., M 2y 11m(17.1kg)	860mg(50.3mg/kg) i. m.	15th	2 $\frac{3}{4}$	1.75	5.7	0.31	536/3	100	44	121.1
		18th	3 $\frac{1}{4}$	1.35	5.4	0.25	432/3	30	59	126.2
		22nd	5 $\frac{1}{2}$	1.0	0.525	1.9	268/3	30	45	120.3
		(Single)	5/6	<0.2	43.0	<0.005	15/3	20	52	122.2

* : not done

Table 4 Pleural fluid concentration of T-1220
Case No. 12 K. M. (2y5m, 11.75 kg, F)
Empyema (*Staph. aureus*)
T-1220 600 mg (51.1 mg/kg) d. i. over 1
hr

Day of admin.	Time after admin. (hr)	Pleural fluid concentration($\mu\text{g/ml}$)
2nd	6	3.6
3rd	6	8.7

濃度 $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、他のペニシリン系抗生物質と同様な傾向を示した。

Fig. 1 に示した症例 7 の本剤投与 14 日目における経時的血中濃度測定成績と Table 3 に示した髄液採取時の血中濃度測定成績との間に不一致の認められる原因は、次のような事情によると考えられる。すなわち、経時的血中濃度測定に際しては本剤の点滴速度を絶えず調節し、正確に点滴時間を 1 時間としたのに対し、それ以外の場合には 1 時間という点滴時間の指示が実施に際して点滴速度にばらつきがでたためである。しかしながら、この程度のばらつきの治療効果ならびに副作用に対する影響は無視できるものと思われる。

6. 胸水中濃度測定成績

膿胸の 1 例 (症例 12) における本剤投与による治療中の胸水中濃度測定成績を Table 4 に示した。本剤投与 2 日目、3 日目の投与 6 時間後の胸水中濃度はそれぞれ $3.6 \mu\text{g/ml}$ 、 $8.7 \mu\text{g/ml}$ であったが、本例の膿胸中から分離された *Staph. aureus* は β -lactamase 産生株と考えられ、本剤濃度を低下させた可能性があるため、本例における本剤の胸水中濃度は実測値より高いと推定される。

7. 感受性測定成績

本剤投与と症例から分離され、起炎菌と考えられた細菌の各種抗生剤に対する感受性試験の成績を Table 5 に示した。

8. 臨床効果

本剤投与による治療を実施した 15 例中、著効 4 例、有効 8 例、無効 3 例、有効率 80.0% の成績が得られた。症例の概要は Table 1 に示した。

呼吸器感染症 10 例のうち 8 例の肺炎に対しては、全例約 100 mg/kg/day 、6 時間ごと、1 時間点滴静注法により本剤を投与し、著効 4 例、有効 3 例、無効 1 例、有効率 87.5% という満足すべき臨床効果が得られた。無効例 (症例 3) は、副作用のため投与 3 日後に本剤を中止し、投与期間が不十分であった。膿胸 2 例は同一患児で胸水内移行は Table 4 に示すごとく比較的良好で

Table 5 Susceptibility of isolated organisms

Case No.	Organism	Clinical effect	T-1220	PCG	ABPC	SBPC	MPIPC	CET	CER	CEZ	CEX	KM	GM	DKB	EM	OL	LM	CP	TC	MNC	CL
2	<i>Str. pneumoniae</i>	Good		≠	≠	≠		≠	≠		≠	+	+	+	≠	+		+	+		
3	<i>Str. pneumoniae</i>	Poor		≠	+		≠	≠	≠		≠	+	+	+	≠			+	+		
4	<i>H. influenzae</i>	Excellent		≠	≠		≠	≠	≠		+	+	≠	≠	+			+	+		
6	<i>Staph. aureus</i>	Good		+	+		+	+	+		+	+	+	+	+			+	+		+
7	<i>H. influenzae</i> , type e	Good	0.1*	+	+		+	+	+		+	+	+	+	+			+	+		+
12	<i>Staph. aureus</i>	Poor		+	+		+	+	+		+	+	+	+	+			+	+		+
13	<i>Staph. aureus</i>	Poor	>100*	+	+		+	+	+		+	+	+	+	+			+	+		+
14	<i>Staph. aureus</i> <i>H. influenzae</i> , nontypable	Good	≤0.025*	+	+		+	+	+		+	+	+	+	+			+	+		+

*: MIC; $\mu\text{g/ml}$ (Inoculum size $10^6/\text{ml}$)

あり、起炎菌に対する本剤の感受性により臨床効果が左右され、*Staph. aureus* による症例12では無効、*Staph. aureus* に *H. influenzae*, nontypable (本剤 MIC ≤ 0.025 μg/ml) が混合感染し MCIPC と併用した症例14では有効であった。

化膿性髄膜炎2例では比較的少量の本剤を点滴静注法にて投与し、全例有効であった。*Str. pneumoniae* 髄膜炎(症例2)に対して275.1 → 412.7mg/kg/dayの本剤が投与され、Table 3に示すごとく髄液中濃度が3.27~24.5 μg/ml (CSF/serum ratio 0.36~3.65)に分布し、起炎菌は本剤に感受性と考えられ、投与2日目に髄液の細菌培養が陰性化した。しかし、臨床所見の改善が遅れ、有効と判定した。しかし、本症の診断・治療開始の遅れにもとづくと考えられる精神発達遅滞、けいれん、脳波異常などの神経学的後遺症を残した。

H. influenzae, type e 髄膜炎(症例7)では、起炎菌のMICは0.1 μg/ml (Table 5)と測定され、297.0 mg/kg/day 投与中の髄液中濃度が1.0~6.65 μg/ml (CSF/serum ratio 0.25~1.9)に分布し、かなりの長時間にわたりMICの10倍以上の髄液中濃度が維持されたと推定された。投与2日目以後は髄液から細菌の分離を認めず一般状態も好転したが、髄液所見、体温などの正常化に5日以上を要したので、有効と判定した。なお、症例7についての詳細は別に発表を予定している。

Staph. aureus による敗血症(症例13)では、148.8 mg/kg/day、6時間ごと、1時間点滴静注により79.0 μg/mlという比較的高い血中 peak 値を得たが、分離菌のMICが >100 μg/mlを示し、起炎菌の消失および臨床症状の改善が認められず、本剤は無効と判定し、MCIPC → CEZ に替え副腎皮質ステロイド剤を併用して治療した。血液培養陰性であったが、臨床的に敗血症が疑われた症例5は、本剤投与により臨床症状、検査所見の改善が認められた。*Staph. aureus* による上顎の膿瘍(症例6)に対し、本剤は *in vitro* で感受性が低いと考えられたが、臨床的には効果が認められた。

起炎菌(分離菌)別にみると、Table 5に

Table 6 Clinical laboratory findings before, during and after treatment with T-1220

Case No.	Age	Sex	RBC (×10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)	Hct (%)		Platelet count (×10 ⁴ /mm ³)		WBC (×10 ³ /mm ³)		Eosinophils (/mm ³), (%)**		Icteric index		Al-P (mU/ml)											
			Bef.	Dur.		Aft.	Bef.	Dur.	Aft.	Bef.	Dur.	Aft.	Bef.	Dur.	Aft.	Bef.	Dur.	Aft.	Bef.	Dur.	Aft.						
1	3y7m	M	439	425	420	13.7	13.4	11.9	41	43	39	26.5	26.2	39.2	9.8	7.0	8.5	175	875	1,138	4	4	4	81	103	108	
2	0y7m	M	326	358	422	9.9	9.4	12.5	30	31	37	7.9	29.7	28.7	13.6	11.2	8.8	6	113	144	n.d.*	4	4	4	287	390	400
3	1y2m	M	424	431	431	12.2	13.0	11.1	37	39	35	12.9	11.1	35.2	11.2	6.6	8.3	50	175	663	4	5	5	201	228	151	
4	2y7m	M	443	409	n.d.*	12.8	11.3	n.d.*	40	34	n.d.*	20.4	26.6	n.d.*	7.5	8.4	n.d.*	6	213	n.d.*	6***	6***	n.d.*	151***	103***	183***	
5	2y1m	M	318	407	426	9.2	9.8	10.6	28	31	37	36.2	24.5	37.5	20.9	13.2	14.2	69	506	2,994	4	5	5	115	137	100	
6	0y0m16d	M	385	307	330	12.8	11.2	11.2	40	32	35	13.9	50.0	32.1	19.2	18.1	13.7	338	269	469	n.d.*	4	4	4	n.d.*	n.d.*	252
7	1y4m	F	331	391	397	9.8	10.9	12.6	32	33	42	2.7	29.5	25.8	16.6	15.6	7.8	0*	288	94	94	5	4	5	166	140	142
8	1y8m	M	453	393	427	13.3	12.2	11.2	39	36	38	17.2	30.5	26.8	16.7	7.8	8.2	81	143	169	6	6	4	182	172	170	
9	3y3m	M	424	459	410	12.4	13.7	12.8	42	41	42	23.5	2.8	14.3	17.0	9.6	6.4	44	44	44	4	n.d.*	4	260	220	228	
10	9y5m	F	400	410	411	12.0	12.6	12.7	37	39	40	6.6	11.2	22.9	4.6	5.2	4.8	1*	2*	0*	5	n.d.*	4	160	168	192	
11	1y5m	M	410	408	412	12.3	12.5	10.9	38	38	37	27.6	14.0	27.6	5.0	5.2	8.3	2*	0*	0*	4	3	6	600	556	308	
12	2y5m	F	336	326	330	9.9	9.8	10.1	36	34	32	27.0	11.4	26.6	14.9	11.2	18.9	0*	0*	0*	2	4	4	124	140	152	
13	12y2m	M	371	314	346	10.7	9.9	10.2	34	30	31	27.5	26.9	28.4	15.3	10.7	9.0	0*	0*	0*	4	4	4	131	144	175	
14	2y5m	F	281	323	384	8.3	9.8	10.4	25	32	34	37.8	34.0	36.2	14.8	13.3	9.0	0*	4*	1*	4	7***	7***	152	187***	220***	
15	5y5m	M	373	411	416	11.1	12.0	11.6	37	37	38	29.2	28.7	23.6	10.8	6.5	8.4	0*	1*	5*	7	5	6	140	120	156	

***: HBs-Ag (+)

*: not done

Aft.: After

Dur.: During

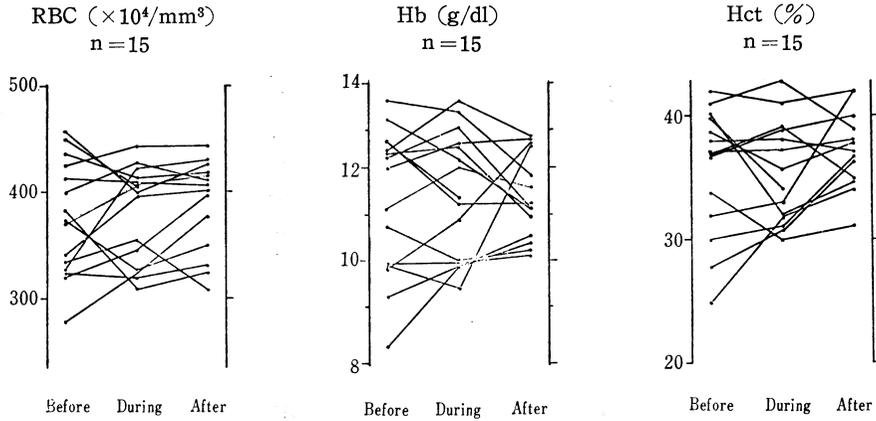
Bef.: Before

Case No.	Age	Sex	S-GOT (mU/ml)		S-GPT (mU/ml)		LDH (mU/ml)		BUN (mg/ml)		Creatinine (mg/dl)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		Cl (mEq/l)									
			Bef.	Dur.	Aft.	Bef.	Dur.	Aft.	Bef.	Dur.	Aft.	Bef.	Dur.	Aft.	Bef.	Dur.	Aft.	Bef.	Dur.	Aft.						
1	3y7m	M	35	39	43	15	18	18	10	10	0.5	0.6	0.5	141.0	140.7	144.3	4.4	5.0	4.8	94.6	97.2	102.4				
2	0y7m	M	143	76	28	36	45	14	10	10	0.4	0.5	0.6	125.0	138.5	148.7	4.8	5.2	4.9	88.4	98.5	103.0				
3	1y2m	M	63	125	33	28	23	23	15	10	0.5	0.7	0.6	141.7	138.0	144.5	5.5	5.6	4.9	100.1	99.7	105.6				
4	2y1m	M	143***79***	80***	335***	190***	64***	335***	10	10	0.6	0.6	0.8	138.8	142.8	142.2	4.4	4.3	4.4	102.9	105.7	107.8				
5	2y1m	M	35	25	28	19	13	24	10	10	0.5	0.5	0.5	142.0	141.1	140.0	4.1	4.4	4.6	101.6	100.2	102.5				
6	0y0m16d	M	59	35	40	52	18	20	10	15	n.d.*	0.5	0.6	132.0	n.d.*	140.0	6.2	n.d.*	5.5	94.5	n.d.*	102.0				
7	1y4m	F	133	50	20	55	16	22	15	10	0.6	0.5	0.5	136.0	142.1	140.2	4.2	5.1	4.6	101.7	99.6	102.6				
8	1y8m	M	42	36	32	15	16	14	372	330	302	10	10	0.6	0.6	0.7	138.2	142.2	142.0	4.4	4.8	4.7	100.6	98.2	102.3	
9	3y3m	M	48	104	20	88	56	40	380	1,536	380	10	10	0.6	0.6	0.7	147.0	137.8	139.9	4.7	5.3	4.2	105.6	99.9	97.7	
10	9y5m	F	26	20	32	15	40	12	292	248	220	15	7	14	0.7	0.6	0.8	141.7	141.0	144.0	4.2	4.4	4.2	97.6	96.9	101.2
11	1y5m	M	70	40	50	28	28	20	540	336	370	8	6	14	0.6	0.8	0.4	140.0	141.8	136.8	5.0	5.3	4.5	106.2	106.8	107.4
12	2y5m	F	42	32	36	6	14	28	490	430	416	19	8	4	1.1	1.2	0.6	133.0	137.3	139.0	4.3	4.8	5.0	96.9	101.8	104.1
13	12y2m	M	47	50	40	32	36	28	242	204	220	13	8	8	0.9	0.7	0.7	130.8	136.0	140.6	4.9	4.4	4.6	96.3	96.3	99.0
14	2y5m	F	36	40***	64***	28	23***	24***	360	217***	390***	10	6	13	0.6	0.6	0.6	134.4	139.2	144.8	5.5	4.8	4.3	102.8	102.5	106.8
15	5y5m	M	25	22	30	9	10	12	276	214	250	14	9	10	1.1	0.8	0.8	140.0	141.8	143.0	4.9	4.7	4.9	100.8	102.0	100.2

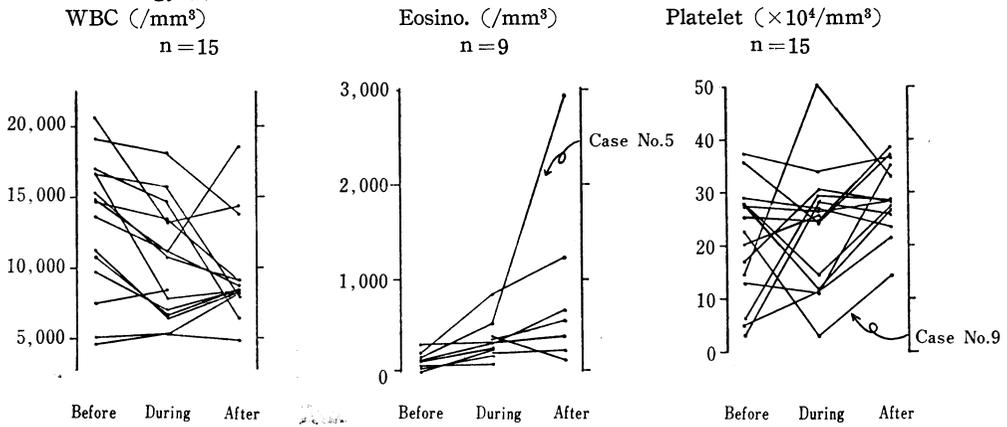
Urinalysis

Case No.	Age	Sex	Protein		Glucose		Urobilin		Urobilinogen		RBC/HPF		WBC/HPF		Sediment		Cast		
			Bef.	Dur.	Aft.	Bef.	Dur.	Aft.	Bef.	Dur.	Aft.	Bef.	Dur.	Aft.	Bef.	Dur.	Aft.	Bef.	Dur.
1	3y7m	M	-	-	-	-	-	-	Norm. Norm. Norm.	0	0	1~2	1	0	1	0	0	0	0
2	0y7m	M	+	-	-	-	-	n.d.*	Norm. Norm. Norm.	0	1	0	1	1~2	0	0	0	0	0
3	1y2m	M	-	-	-	-	-	-	Norm. Norm.	1	1	1	0	0	1~2	0	0	0	0
4	2y7m	M	-	-	-	-	-	n.d.*	n.d.* Norm. n.d.*	0	0	n.d.*	1~2	0	n.d.*	0	0	n.d.*	0
5	2y1m	M	-	-	-	-	-	-	Norm. Norm. Norm.	1~2	1	1	6~8	2~3	3~4	0	0	0	0
6	0y0m16d	M	n.d.*	-	-	-	-	n.d.* n.d.*	n.d.* Norm. Norm.	n.d.*	1	1	n.d.*	1~2	0	n.d.*	0	0	0
7	1y4m	F	+	+	-	-	-	n.d.*	+ Norm. Norm.	0	1~2	1~2	0	2~3	1~2	0	0	0	0
8	1y8m	M	-	-	-	-	-	-	Norm. Norm. Norm.	0	0	1	0	1	1~2	0	0	0	0
9	3y3m	M	-	-	-	-	-	-	+ Norm. Norm.	2~3	1	1	1~2	1~2	0	0	0	0	0
10	9y5m	F	-	-	-	-	-	-	Norm. Norm. Norm.	1	3~4	1~2	3~4	1~2	1	0	0	0	0
11	1y5m	M	-	-	-	-	-	-	Norm.	1~2	1	0	0	1	1	0	0	0	0
12	2y5m	F	n.d.*	-	-	-	-	n.d.*	n.d.* Norm. Norm.	n.d.*	1	2~3	n.d.*	3~4	4~6	n.d.*	0	0	0
13	12y2m	M	-	-	-	-	-	+	Norm. Norm. Norm.	1~2	2~3	0	1~2	1	0	0	0	0	0
14	2y5m	F	-	-	-	-	-	+	Norm. Norm. Norm.	3~4	3~4	6~8	4~6	3~4	1~2	0	0	0	0
15	5y5m	M	±	-	-	-	-	-	Norm. Norm.	3~4	0	1	1	0	1~2	0	0	0	0

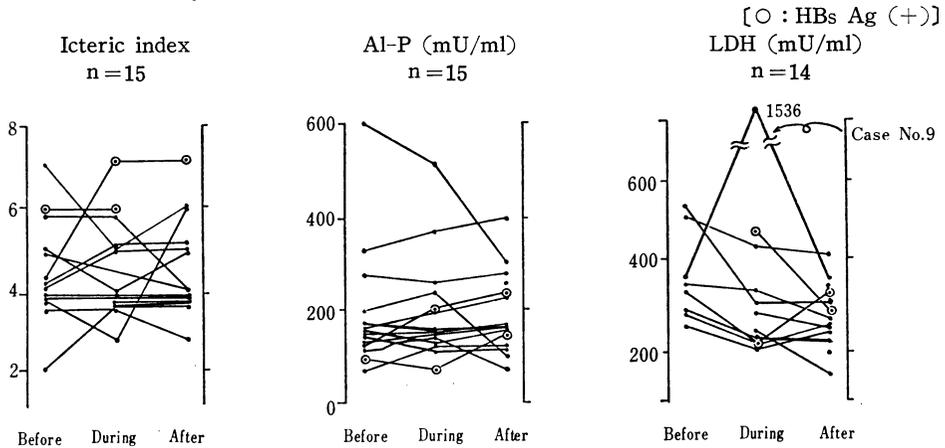
Fig. 4 Clinical laboratory findings before, during and after administration of T-1220
Hematology (1)



Hematology (2)

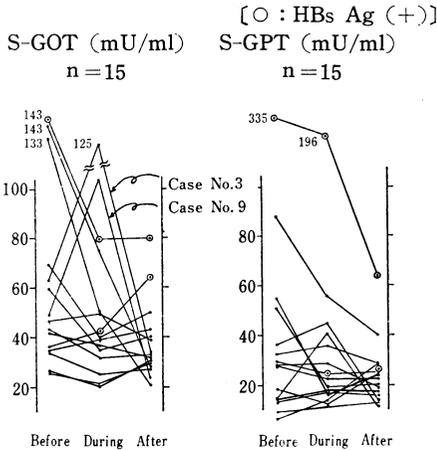


Blood chemistry (1)

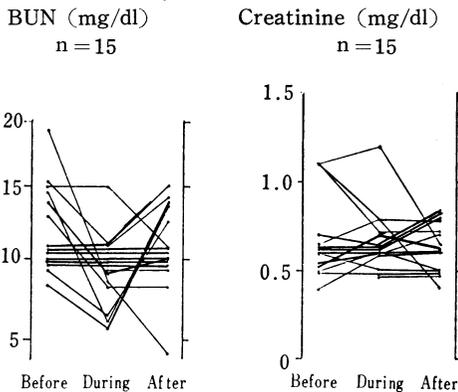


示すように、*H. influenzae* 3 例中、著効 1 例、有効 2 例、*Staph. aureus* 3 例中、有効 1 例、無効 2 例、*Str. pneumoniae* 2 例中、有効 1 例、無効 1 例となり、本剤が *H. influenzae* 感染症に対して極めて有力な薬剤となり得ることを示す

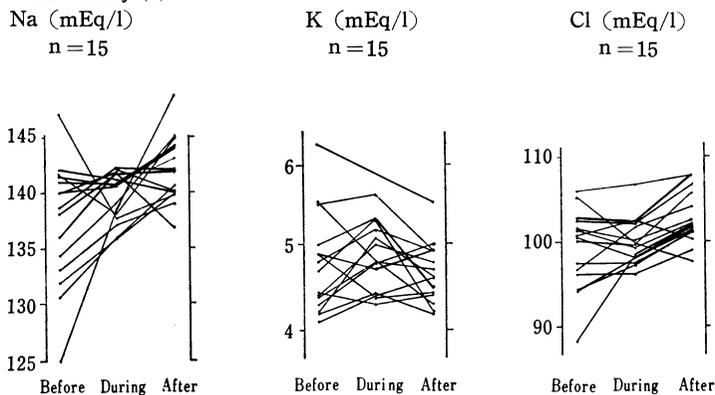
Blood chemistry (2)



Blood chemistry (3)



Blood chemistry (4)



いっぽう、*Staph. aureus* 感染症は本剤の適応となりがたいことが示唆された。

9. 副作用

T-1220 の投与開始前・投与中・投与終了後に施行した臨床検査の成績を Table 6, Fig. 4 に示した。本剤の副作用は、15 例中、2 例 (症例 3, 9) に認められた。症例 3 では、本剤投与 3 日目に痒痒感を伴う全身の発疹が出現したので、本剤による薬疹と考え、本剤の投与を中止して、CET に変更したところ本剤中止後 2~3 日目に発疹の増強が認められたが、以後漸時軽快し、中止後 6 日目に消失した。皮疹出現時に S-GOT が一過性に 125 mU/ml と上昇したが、後に正常化した。症例 9 において、本剤投与中に S-GOT の上昇 (104 mU/ml) ・LDH の上昇 (1,536 mU/ml) ・血小板数の減少 ($2.8 \times 10^4 / \text{mm}^3$) が認められたが、投与終了後すべて正常化した。

なお、2 例 (症例 5, 15) に本剤投与中~投与終了後にかけて好酸球増多の傾向が認められたが、感染症との関係も疑われ今後の検討を要するので、今回は副作用から除外した。

III. 考 察

小児科領域の一般急性細菌感染症の起炎菌は、グラム陰性桿菌が増加しているとはいえグラム陽性菌が主体となっている。これらの各種感染症に対し抗菌力にすぐれ毒性の低い Penicillin 系および Cephalosporin 系の β -lactam 系抗生物質が広く使用されてきた。T-1220 の抗菌力は、グラム陽性球菌の大部分で ABPC と CBPC ・ SBPC との中間に、多くのグラム陰性桿菌で従来の広域合成ペニシリン剤より上位に位置され、毒性は他の β -lactam 系抗生物質同様低いといわれる。小児感染症に本剤を臨床応用する場合、*H. influenzae*, *Ps. aeruginosa* などに対する高い抗菌力からみてこれらの細菌による感染症における治療効果が期待されるが、いっぽう、Isoxazolyil

系ペニシリン剤以外の合成ペニシリン剤の共通の弱点である耐性ブドウ球菌による不活性化を念頭におく必要であろう。

今回の本剤投与の対象となった症例について疾患別に考察を加える。

1. 肺炎および膿胸

下気道感染症の起炎菌の決定には問題が多く、上気道細菌の混入を避ける目的で、肺穿刺、Transtracheal Aspiration (TTA)⁹⁾、気管支局所採痰法⁹⁾などが提唱され、それぞれ上気道細菌の検査に比し明らかに有意義である。小児科領域では、最近、TTA⁹⁾、肺穿刺⁶⁾⁷⁾、洗浄喀痰培養法⁹⁾が幼児・小児の下気道感染症の起炎菌の決定に際し信頼できる手段であると評価されている。また、胸腔穿刺液からの菌の証明は起炎菌としての診断的価値が高いので、少量の胸水でも存在が疑われれば胸腔穿刺を考慮すべきであり、菌血症の証明は特異的診断と結びつき小児科領域でも血液培養は安全に行なえる⁷⁾ので、下気道感染症には必ず実施すべきであると考えられる。実施上の安全性、簡便性を考慮し、われわれは、肺炎および膿胸を主とする下気道感染症の患児に対し、咽頭培養(喀痰培養)、胸水が疑われれば胸腔穿刺、血液培養を routine として行なっている。上原ら⁹⁾によれば、肺炎の主体(病原)菌は *H. influenzae*、GNB、*Staph. aureus*、*Str. pneumoniae*、膿胸では *Staph. aureus*、*H. influenzae*、*Str. pneumoniae*、A群β溶連菌とされる。小児の急性下気道感染の約10~20%を占めると推定される *Staph. aureus* に対する治療として、T-1220の投与は ABPC・CBPC・SBPCと同様に不相当であろう。*H. influenzae*、*Str. pneumoniae*、*Kleb. pneumoniae* および *Ps. aeruginosa* の感受性菌の T-1220 に対する MIC は、おのおの、0.05~0.39 μg/ml、0.013~0.1 μg/ml、3.13~6.25 μg/ml、1.56~6.25 μg/ml に分布している¹⁰⁾¹¹⁾。一般に肺炎病巣への薬剤の移行は良好でかつすみやかに血中濃度とはほぼ同程度の病巣内薬剤濃度が得られることより¹²⁾、今回の肺炎に対する 100 mg/kg/day、6時間ごと、1時間点滴静注法における血中濃度測定成績 (Fig. 1, 症例 1, 10) と対比させて本剤の投与量を検討すると、peak 値が MIC の 10~10⁸ 倍を越えており、*Staph. aureus* を除くグラム陽性球菌性肺炎および本剤感受性のグラム陰性桿菌性肺炎に対しては、前記投与量で充分であろう。投与量についての詳細な検討は今後の症例の集積を待たなければならない。本剤耐性の *Ps. aeruginosa*、*Klebsiella* などによる肺炎に対しては、他剤によらねばならないことは当然であるが、本剤感受性の *Ps. aeruginosa*、*Klebsiella*、*Serratia* などにおいても耐性発現防止のため Aminoglycoside 剤との併用を

考慮すべきであろう。本剤の血中半減期は、Fig. 1 に示すごとく、点滴終了後 0.51~0.55 時間と短いので、有効濃度を維持するためには one shot 静注は不相当と考えられ、著者らが行なっている 1日2回以上の点滴静注法が原則となろう。血液培養陽性の肺炎の方が陰性例より死亡率が高いとの報告¹³⁾があるが、今回の肺炎8例はすべて血液培養陰性であったとはいえ、この8例につき副作用出現のため投与中止した無効例1例以外は著効または有効の結果が得られ、本剤感受性菌による肺炎に対する有効性が示された。しかしながら、*Staph. aureus* が起炎菌の主体となる膿胸では、現時点で PC 耐性菌が多いことを考えると、起炎菌不明の場合も加え本剤を単独使用すべきではないと考える。小児科領域における *Staph. aureus* 呼吸器感染症に対する Isoxazolyl 系ペニシリン剤との併用効果については今後の検討が待たれる。β-lactamase 産生の *Staph. aureus* による膿胸1例の検討ではあるが、本剤の胸水中濃度測定成績 (Table 4) と前述の MIC 値と A群β溶連菌の MIC 分布 (≤0.025~0.05 μg/ml)¹⁴⁾ とを考慮すれば、200 mg/kg/day、6時間ごと点滴静注法により PC 耐性 *Staph. aureus* を除くグラム陽性球菌性膿胸に対する本剤の効果は充分に期待でき、最近増加傾向にあるといわれる *H. influenzae* 膿胸に対して本剤は first choice となり得るものと思われる。

2. 化膿性髄膜炎

一般的に、化膿性髄膜炎に対する抗生物質の評価は、起炎菌の MIC はもとより各種条件下における全身投与時の髄液内移行の成績を考慮して行なわれるべきであり、T-1220の本症に対する投与方法(経路)、投与量、投与間隔などの検討を含めた総合的評価は、今後の臨床例の蓄積を待ちつつ、基礎的研究を含めたあらゆる角度からの検討が望まれる。しかしながら、本症の絶対数は近年減少の傾向にあるといわれ、多数例における髄液中濃度および臨床効果の検討にはかなりの長期間が必要である。いっぽう、本症の予後は、他の感染症とは異なり、比較的高い死亡率のみならずこれに神経学的後遺症が加わり、現在なお悲惨である。そこで、今回の化膿性髄膜炎2例および髄膜炎のない1例における髄液中濃度/血中濃度測定成績 (Table 3) について従来の広域合成ペニシリン剤と比較を行ない、髄膜炎治療における本剤の位置づけを行なった。投与後日数などの各種測定時条件の記載のない報告もあり、同一に比較することはできないが、化膿性髄膜炎での本剤の CSF/serum ratio は小児科領域において、ABPC¹⁵⁾¹⁶⁾ および CBPC¹⁷⁾ と同程度もしくは高いと推定された。髄膜炎のない場合には、本剤は髄

液中に有意の濃度が検出されず、他の β -lactam 系抗生剤と同様な傾向を示した。小児科領域における化膿性髄膜炎の起炎菌の分布は、新生児期とそれ以後では異なり、新生児期ではグラム陰性桿菌が主体で起炎菌の種類が多く、乳児期以後ではインフルエンザ菌、髄膜炎菌、肺炎球菌で大部分を占めるとされ¹⁸⁾¹⁹⁾、著者らの最近の成績²⁰⁾でも同様な傾向を認めている。これら各種起炎菌すべてに対する本剤の抗菌力が現段階で明らかにされているわけではない。*H. influenzae* に対する MIC が ABPC より数倍すぐれていることから¹⁰⁾、欧米で乳児期以後の化膿性髄膜炎の主役で近年増加の傾向が報告され²¹⁾²²⁾、本邦でも注目され始めている *H. influenzae* 髄膜炎に対して、ABPC に代わり本剤が first choice となるであろうと予想される。しかし、最近、欧米では ABPC 耐性 *H. influenzae* 髄膜炎の報告が相次ぎ²³⁾²⁴⁾、再び *H. influenzae* 髄膜炎に対する CP の使用が是認され²⁴⁾²⁵⁾、本剤が ABPC との間に *H. influenzae* に対する感受性の相関が認められているので¹⁰⁾、本邦で現在のところ ABPC 耐性インフルエンザ菌出現の報告はないが、この点に今後注意する必要がある。新生児期に問題となる *Ps. aeruginosa* をはじめとするグラム陰性桿菌性髄膜炎における本剤の評価は今後の検討にゆだねられるが、広域合成ペニシリン剤の中でも強い抗菌力および高い髄液内移行率からみて有用性が期待できる。本剤を小児化膿性髄膜炎に対する有力な薬剤とするためには、one shot 静注と点滴静注の優劣、投与間隔、髄腔内注入の安全性・投与量などが、検討されなければならない。

3. 敗血症

小児敗血症の起炎菌は、西村ら²⁶⁾によれば、最近グラム陰性菌の増加が目立ち、グラム陽性菌では *Staph. aureus* が大部分で、グラム陰性菌では *Ps. aeruginosa* が最も多いとされる。今回の *Staph. aureus* による敗血症(症例 13)に対して、本剤は臨床的にも細菌学的にも全く効果が認められなかった。この無効例の起因は、血中濃度測定成績 (Fig. 1) および分離菌の MIC 値 (Table 5) より裏付けられた。また、症例 13 と敗血症疑の症例 5 において、点滴静注により比較的高い血中濃度が維持可能なことが示され、前述の MIC 値からみて *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella*, *H. influenzae* などの本剤感受性菌による敗血症に対する有効性が期待される。他の広域合成ペニシリン剤同様血中半減期が短く、投与法は点滴静注が原則となろう。

本剤による治療を受けた 15 例中 2 例に副作用が認められたが、いずれも本剤中止後に消失・正常化し、特に重篤と考えられる副作用はなかった。腎機能、血清電解

質に対する影響は認められなかったが、本剤は Na 塩であるため、今後とも、特に大量投与に際しては、Na の負荷に細心の注意を払う必要がある。今回の少数例の経験からは副作用発現頻度が多少高いような印象を受けたが、今後、本剤投与症例の増加に伴い、他の広域合成ペニシリン剤との比較の上で適切な評価を下すべきであろう。

以上の成績ならびに考察より、T-1220 は小児科領域の各種細菌感染症に対する抗菌化学療法剤として数々の有用性が示唆された。特に、前述した *H. influenzae* 感染症(髄膜炎、敗血症、肺炎、膿胸)²⁷⁾ および *Ps. aeruginosa* 感染症など、最近増加が注目される小児感染症の治療に対し信頼するにたる臨床効果を発揮するものと期待される。

結 論

新広域合成ペニシリン剤 T-1220 を、小児科領域において臨床応用し、治療中の体液内濃度測定、臨床効果・副作用の検討などを行ない、次の成績を得た。

1) T-1220 皮内反応は、17 例中、16 例が陰性、1 例が陽性であった。

2) 腎機能正常患児 5 例(肺炎 2 例、化膿性髄膜炎、敗血症、敗血症疑各 1 例)における本剤 6 時間ごと投与 4~18 日目の 24.0~76.9 mg/kg、1 時間点滴静注時の血中濃度推移は、極めて類似の経過をとり、点滴終了時に peak 値 44.0~155 μ g/ml を示したのち、半減期 0.51~0.55 時間をもって急速に下降し、6 時間後には <0.2 μ g/ml であった。

3) 腎機能正常患児 2 例(肺炎、敗血症各 1 例)における本剤 6 時間ごと投与 4, 5, 6; 4 日目の 24.0, 37.2 mg/kg、1 時間点滴静注時の 6 時間尿中排泄率は、おのおの、27.9~44.7% (平均 35.1%)、103.3% であった。

4) 化膿性髄膜炎 2 例 (*Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, type e 各 1 例)における本剤 6 時間ごと投与 2~17, 2~22 日目の 69.0~103.4, 74.3 mg/kg、1 時間点滴静注時、1½~4½, 2½~6 時間後の髄液中濃度は、おのおの、3.27~24.5 μ g/ml, 1.0~6.65 μ g/ml, CSF/serum ratio は、おのおの、0.36~3.65 (平均 1.92), 0.25~1.9 (平均 0.92) であり、すぐれた髄液内移行が認められた。髄膜炎のない患児 (AML 完全寛解期) における本剤 50.3 mg/kg 1 回筋注 5 時間後の髄液中濃度は <0.2 μ g/ml、同時血中濃度は 43.0 μ g/ml であった。

5) 膿胸の 1 例 (本剤耐性の *Staph. aureus*) における本剤 6 時間ごと投与 2, 3 日目の 51.1 mg/kg、1 時間点滴静注時、6 時間後の胸水中濃度は、おのおの、3.6 μ g/ml, 8.7 μ g/ml であった。

6) 小児感染症 15 例において、本剤の投与は、1 日量を 4 回に分割し、6 時間ごとに 1 時間を要する点滴静注法により、投与量は、肺炎の 8 例で 94.5~104.1 mg/kg/day (平均 100.0 mg/kg/day)、肺炎以外の 7 例で 148.8~412.7 mg/kg/day であった。肺炎 8 例中、著効 4 例、有効 3 例、無効 1 例。膿胸 2 例中、*Staph. aureus* 無効、*H. influenzae*, nontypable + *Staph. aureus* (MCIPC と併用) 有効。化膿性髄膜炎 2 例中、*Str. pneumoniae* 有効、*H. influenzae*, type e 有効。*Staph. aureus* による敗血症 1 例無効。敗血症疑 1 例有効。*Staph. aureus* による上顎膿瘍 1 例有効。計 15 例中、著効 4 例、有効 8 例、無効 3 例、有効率 80.0% の成績が得られた。

7) 本剤の副作用は、上記の 15 例中、2 例に発現した。肺炎の 1 例に S-GOT の上昇を伴う全身の発疹が認められた。ECD を有する Down 症候群児の肺炎の 1 例に、S-GOT・LDH の上昇、血小板数の減少が認められた。2 例とも、本剤投与中止後、消失・正常化し、後遺症はなかった。

稿を終るにあたり、ご校閲を賜った長崎大学松本慶蔵教授に深謝いたします。

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) KUNIN, C. M. : Effect of serum binding on the distribution of penicillins in the rabbit. *J. Lab. Clin. Med.* 65 : 406~415, 1965
- 3) PECORA, D. V. : A method of securing uncontaminated tracheal secretions for bacterial examination. *J. Thor. Surg.* 37 : 653~654, 1959
- 4) 中村 隆, 松本慶蔵, 横山紘一 : 新しい気管支局所採痰法について。日本医事新報 No. 2296 : 15~19, 1968
- 5) BARAN, D. & N. CORDIER : Usefulness of transtracheal puncture in the bacteriological diagnosis of lung infections in children. *Helv. Paediatr. Acta* 28 : 391~399, 1973
- 6) DE OLARTE, D. G. ; S. H. TRUJILLO, P. A. URIBE & O. N. AGUDELO : Lung puncture-aspiration as a bacteriologic diagnostic procedure in acute pneumonias of infants and children. *Clin. Paediatr.* 10 : 346~350, 1971
- 7) RAPKIN, R. H. : Bacteriological and clinical findings in acute pneumonia of childhood. *Clin. Paediatr.* 14 : 130~133, 1975
- 8) 上原すず子, 寺島 周, 野本泰正, 伊藤純一, 朝倉幸子, 阿部靖子, 村松芳子 : 小児呼吸器感染症の細菌学的診断。小児科診療 31 : 1476~1485, 1968
- 9) 上原すず子, 寺島 周, 野本泰正, 村松芳子, 岸本圭司 : 細菌感染。小児科診療 39 : 20~32, 1976
- 10) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄, 野口行雄, 今岡 誠, 玉置公俊, 罹 士易, 岩崎温子, 井手政利, 木村久男 : T-1220 の基礎的臨床的研究——緑膿菌性慢性呼吸器感染症を中心に——。Chemotherapy 25(5) : 105~121, 1977
- 11) 松本慶蔵 : personal communication.
- 12) 松本慶蔵, 木村久男 : 抗生物質の使いかた。現代医療 6 : 1091~1099, 1974
- 13) BULLOWA, J. G. M. & M. GLEICH : A comparison of the etiology, death rates and bacteremic incidence in the more frequent primary pneumonias of infants, children and adults. *Amer. J. Med. Sci.* 196 : 709~715, 1938
- 14) 宍戸春美, 他 : 第 135 回日本小児科学会宮城地方会発表, 1976
- 15) BARRETT, F. F. ; W. A. EARDLEY, M. D. YOW & H. A. LEVERETT : Ampicillin in the treatment of acute suppurative meningitis. *J. Pediatr.* 69 : 343~353, 1966
- 16) TABER, L. H. ; M. D. YOW & F. G. NIEBERG : The penetration of broad-spectrum antibiotics into the cerebrospinal fluid. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 145 : 473~481, 1967
- 17) NEU, H. C. & H. SWARZ : Carbenicillin : Clinical and laboratory experience with a parenterally administered penicillin for treatment of pseudomonas infections. *Ann. Intern. Med.* 71 : 903~911, 1969
- 18) MATHIES, A. W., Jr. & P. F. WEHRLE : Management of bacterial meningitis in children. *Pediatr. Clin. North Amer.* 15 : 185~195, 1968
- 19) KRUGMAN, S. & R. WARD : Infectious diseases of children and adults. Fifth ed. V. C. Mosby Co. St. Louis, 1973
- 20) 宍戸春美他 : 第 6 回東北児童精神医学懇話会発表, 1975
- 21) MICHAELS, R. H. : Increase in influenzal meningitis. *N. Engl. J. Med.* 285 : 666~667, 1971
- 22) SMITH, E. W. P., Jr. & R. E. HAYNES : Changing incidence of *Hemophilus influenzae* meningitis. *Pediatrics* 50 : 723~727, 1972
- 23) TOMEH, M. O. ; S. E. STARR, J. E. MCGOWAN, Jr., P. M. TERRY & A. J. NAHMIA : Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b infection. *J. A. M. A.* 229 : 295~297, 1974
- 24) JACOBSON, J. A. ; J. B. MCCORMICK, P. HAYES, C. THORNSBERRY & L. KIRVIN, : Epidemiological characteristics of infections caused by ampicillin-resistant *Hemophilus influenzae*. *Pediatrics* 58 : 388~391, 1976
- 25) Committee on Infectious Diseases : Current status of ampicillin-resistant *Hemophilus influenzae* type b. *Pediatrics* 57 : 417, 1976

- 26) 西村忠史, 小谷 泰: 最近の小児敗血症。小児科
17 : 1149~1159, 1976
- 27) McGOWAN, J. E., Jr. ; J. O. KLEINE, L. BRATTON,
M. W. BARNES & M. FINLAND : Meningitis and

bacteremia due to *Haemophilus influenzae* : Occurrence and mortality at Boston City Hospital in 12 selected years, 1935-1972. J. Infect. Dis. 130 : 119~124, 1974

CLINICAL STUDIES ON T-1220 IN PEDIATRIC INFECTIONS

HARUMI SHISHIDO, HIROSHI SEKIGUCHI, MARI IKEDA,
ICHIKI KANO and SOJI TAKAI

Department of Pediatrics, Sendai National Hospital

T-1220, a new semisynthetic penicillin, has been shown to have higher *in vitro* activities against *Hemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* etc. than ABPC, CBPC, or SBPC.

Clinical studies on T-1220 were performed, including the determination of serum, urine, cerebrospinal fluid (CSF), and pleural fluid concentrations. Results were as follows:

1) Intradermal skin test for T-1220 was negative in 16 and positive in 1 of 17 cases.
2) Serum levels of T-1220 in 5 patients (2 pneumonias, 1 purulent meningitis, 1 septicemia, and 1 suspected sepsis) with normal renal functions on 4th to 18th day of administration reached peak at the end of the intravenous drip infusion (d.i.) and decreased rapidly, and were not detectable 6 hours after the starting of d.i., T-1220 was administered 24.0 to 76.9 mg/kg d.i. over 1 hour every 6 hours. Peak levels varied from 44.0 to 155 $\mu\text{g/ml}$, and serum half-lives calculated by the least squares method ranged from 0.51 to 0.55 hour.

3) Urinary concentration and excretion were measured in 2 patients with normal renal functions. Urinary excretions within 6 hours in a patient of pneumonia on 4th, 5th, and 6th day of administration of 24.0 mg/kg d.i. over 1 hour every 6 hours ranged from 27.9 to 44.7% (average 35.1%). Urinary excretion within 6 hours in a patient of septicemia on 4th day of administration of 37.2 mg/kg d.i. over 1 hour every 6 hours was 103.3%.

4) Simultaneous CSF and serum T-1220 levels were determined in 2 patients with acute bacterial meningitis and one with no evidence of meningeal disease. In a patient of pneumococcal meningitis, 1½ to 4½ hours after 69.0 or 103.4 mg/kg d.i. over 1 hour every 6 hours on 2nd to 17th day of administration, CSF levels varied from 3.27 to 24.5 $\mu\text{g/ml}$ and CSF/serum ratios ranged from 0.36 to 3.65 (average 1.92). In a patient of *Hemophilus influenzae*, type e, meningitis, 2½ to 6 hours after 74.3 mg/kg d.i. over 1 hour every 6 hours on 2nd to 22nd day of administration, CSF levels varied from 1.0 to 6.65 $\mu\text{g/ml}$ and CSF/serum ratios ranged from 0.25 to 1.9 (average 0.92). In a patient with AML in remission and without evidence of meningitis, CSF level 5/6 hour after intramuscular injection of 50.3 mg/kg was not detectable, though serum level rose to 43.0 $\mu\text{g/ml}$.

5) In a patient of empyema due to β -lactamase-producing *Staphylococcus aureus*, pleural fluid levels 6 hours after 51.1 mg/kg d.i. over 1 hour every 6 hours on 2nd and 3rd day of administration were 3.6 $\mu\text{g/ml}$ and 8.7 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

6) The dose of T-1220 was 94.5 to 104.1 mg/kg/day (average 100.0 mg/kg/day) in 8 cases of pneumonia, and 148.8 to 412.7 mg/kg/day in 7 cases other than pneumonia. One of 4 divided daily dose was administered every 6 hours by d.i. over 1 hour. Clinical effects were as follows:

In 8 cases of pneumonia, excellent response in 4, good in 3, and poor in 1: In 2 cases of empyema, poor in *Staph. aureus* and good in *H. influenzae*, nontypable + *Staph. aureus* (combined with MCIPC): In 2 cases of purulent meningitis, good in both *Str. pneumoniae* and *H. influenzae*, type e: In a case of septicemia due to *Staph. aureus*, poor: In a case of suspected sepsis, good: In a case of infraorbital abscess due to *Staph. aureus*, good: In total, excellent in 4, good in 8, and poor in 3 of 15 pediatric infections.

7) Side effects were noticed in 2 of 15 cases. In a patient of pneumonia, generalized skin eruptions with the elevation of S-GOT appeared transiently. In another patient of pneumonia on Down's syndrome with ECD, transient thrombocytopenia and elevation of S-GOT and LDH were noticed.