

新邦製広域 Penicillin, T-1220 に関する 小児科領域における基礎的・臨床的検討

中沢 進・佐藤 肇・藤井尚道

小島碩哉・新納憲司

都立荏原病院小児科, 昭和大学医学部小児科

岡 秀

田園調布総合病院小児科, 昭和大学医学部小児科

近岡 秀次郎

総合高津中央病院小児科, 昭和大学医学部小児科

定岡啓三・垣花淳一

昭和病院小児科, 昭和大学医学部小児科

平間 裕一

昭和大学医学部第二薬理学教室

T-1220 は本邦で開発された Ampicillin から出発した新広域 Penicillin であり (Fig. 1), 従来のこの種の PC である Carbenicillin, Sulbenicillin などに比較してグラム陰・陽性, 球・桿菌類に対する抗菌性がすぐれている点が特徴とされている。本剤は筋注, 静注 (one shot) ならびに点滴) 用として使用されるのであるが私たちも本剤を使用しての小児科領域における基礎的, 臨床的検討を行ない, 一連の成果を得ることが出来たので, 以下

Fig. 1 Chemical structure of T-1220

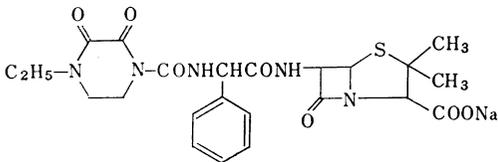
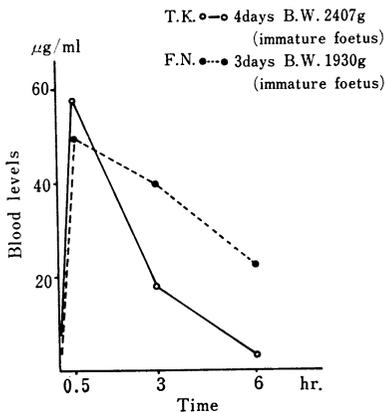


Fig. 2 Blood levels of T-1220 after intramuscular administration (50 mg/kg)



今日までの概況について報告する。

I. 血中濃度, 尿中濃度測定成績

小児に筋注, 静注 (one shot, 点滴) した場合の血中濃度, 尿中濃度について測定を行なった。測定法は血液, 尿いずれも *B. subtilis* ATCC 6633 の芽胞を使用, 薄層寒天平板 disc 法によって行ない, 尿およびスタンダードの希釈には 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) を使用した。

1. 筋注後の成績 (Fig. 2, 4)

50 mg/kg を 2 例の未熟児の臀筋内に 1 回筋注を行なった場合の成績である。

1) 血中濃度 (Fig. 2)

Peak は 30 分目にあって 50, 58 µg/ml, 3 時間目においても 40, 18 µg/ml, 6 時間目においても日齢 3 日目の

Fig. 3 Blood levels of T-1220 after intravenous administration (100mg/kg one shot)

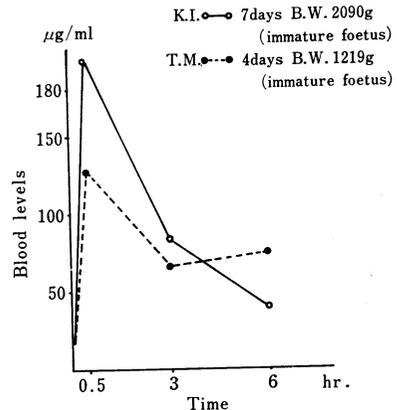


Fig. 4 Urinary excretion of T-1220 after i. m. or i. v. administration (immature foetus)

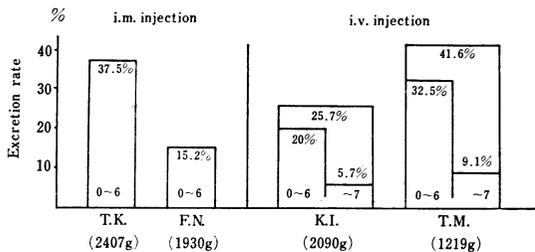


Fig. 5 Blood levels of T-1220 after drip intravenous infusion

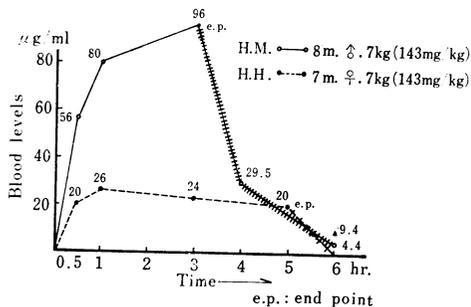


Fig. 6 Blood levels of T-1220 after drip intravenous infusion

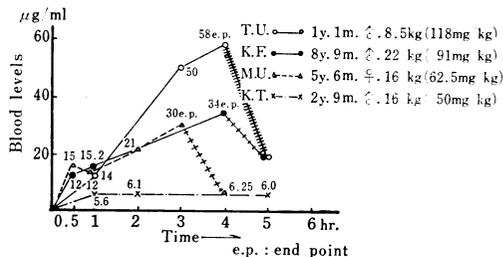
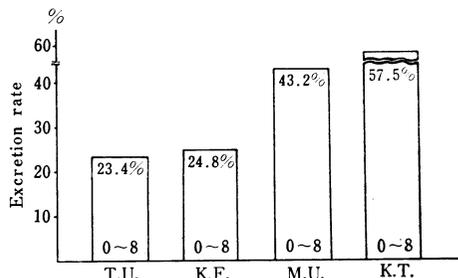


Fig. 7 Urinary excretion of T-1220 after drip intravenous infusion



未熟児 (1,930 g) では 23.0 µg/ml という高い血中濃度が持続した。

2) 尿中排泄 (Fig. 4)

6時間目までの排泄率は投与量の 15.2, 37.5% であり、低体重未熟児 (1,930 g) の排泄率が悪かった (15.2%)。

2. One shot 静注時の成績 (Fig. 3)

100 mg/kg を 10 ml の 5% glucose に溶解、約 7~8 分を要して 2 例の未熟児に静注を行なった場合の成績である。

1) 血中濃度 (Fig. 3)

Peak は注射後 30 分目にあつて 128, 200 µg/ml と非常に高くなり、6時間目においても 75, 40 µg/ml の高濃度が維持されていた。

2) 尿中排泄 (Fig. 4)

6時間目までは 32.5%, 20%, 7時間まででは投与量の 41.6%, 25.7% が排泄された。

3. 点滴静注時の成績

6例の小児に T-1220 50~143 mg/kg を Solita-T 3号 200 ml に溶解、3~4 時間で終了するよう点滴静注を行なった場合の成績である。

1) 血中濃度 (Fig. 5, 6)

血中濃度は注射開始後 30 分目から上昇し始め全例終

了時に peak に達し、点滴終了後 1 時間目では血中濃度は著しく下降するが、終了 2 時間目においても測定可能な血中濃度が持続した。また投与量のいかんによって持続血中濃度も影響され、明らかな dose response がみられた。

2) 尿中排泄 (Fig. 7)

4例について 8時間目までの尿中排泄率について測定されたが、投与量の 23.4~57.5% 間に分布していた。

II. 治療成績

治療法は筋注、静注 (one shot, 点滴) 群に大別できるが、筋注は生食に溶解、臀部に注射、one shot は 5% glucose 10~40 ml に溶解、2~5 分をかけて静注、点滴は大半 Solita-T 3号 100~300 ml に溶解、約 1~3 時間を要して終了するよう静注した。

また治療効果の判定は他の抗生剤の使用時に当たって採用している以下の基準によって行なってみた。

- 著効 (++) : 治療開始後 3~4 日以内に主症状著しく改善または消失 (肺炎では 6~7 日)
- 有効 (+) : 治療開始後 5~6 日以内に主症状著しく改善または消失 (肺炎では 8~9 日)
- 無効 (-) : 疑問、臨床効果の判定困難

1. 筋注による成績 (Table 1)

上、下気道感染症計 16 例。16 例中 15 例について咽頭粘液培養を行なって起炎菌の検索を行なっている。

Table 1 Clinical results of pediatric infections by intramuscular administration of T-1220

No.	Age	Sex	B. W. (kg.)	Diagnosis	T-1220 dosage				Isolated organisms	Clinical response	Remark	Side effect
					Single dose (g)	Time per day	Period (days)	Total dose (g)				
1	2 y 2m	M	12.5	Acute tonsillitis	0.25	1	2	0.5	<i>Neisseria</i> β - <i>Streptococcus</i>	Excellent	Normal temperature, 2nd day	(-)
2	2 y 7m	F	12.0	"	1.0	1	3	3.0	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	Excellent	Normal temperature, 2nd day	(-)
3	2 y 8m	M	15.0	"	1.0	1	4	4.0	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	Good	Normal temperature, 2nd day Disappearance of pharyngeal finding, 3rd day	(-)
4	2 y 9m	F	13.6	"	0.5	1	3	1.5	<i>Neisseria</i> β - <i>Streptococcus</i>	Excellent	Normal temperature, 2nd day	(-)
5	3 y 1m	M	14.2	"	0.5	1	3	1.5	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	Excellent	Normal temperature, 2nd day	(-)
6	3 y 8m	M	15	"	0.5	1	2	1.0	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	Excellent	Normal temperature, 3rd day	(-)
7	4 y 3m	M	15.6	"	0.5	1	3	1.5	—	Excellent	Normal temperature, 2nd day	(-)
8	4 y 6m	M	14.9	"	0.5	1	3	1.5	β - <i>Streptococcus</i>	Excellent	Normal temperature, 3rd day	(-)
9	6 y 2m	M	19.0	"	1.0	1	4	4.0	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	Good	Normal temperature, 3rd day Disappearance of tonsillar redness, 3rd day	(-)
10	5 y 1m	F	15.3	Tonsillitis lacunaris	0.5	1	4	2.0	β - <i>Streptococcus</i> <i>Staph. aureus</i> <i>Neisseria</i>	Excellent	Normal temperature, 3rd day Disappearance of core of boil, 3rd day	(-)
11	6 y	F	16.0	"	0.5	1	1	0.5	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	Excellent	Normal temperature, 2nd day Disappearance of core of boil, 2nd day	(-)
12	6 y 2m	F	16.8	"	0.5	1	3	1.5	β - <i>Streptococcus</i> <i>Staph. aureus</i> <i>Neisseria</i>	Excellent	Normal temperature, 3rd day Disappearance of core of boil, 3rd day	(-)
13	7 y 2m	M	17.5	"	0.5	1	4	2.0	β - <i>Streptococcus</i> <i>Staph. aureus</i> <i>Neisseria</i>	Excellent	Normal temperature, 2nd day Disappearance of core of boil, 2nd day	(-)
14	2 y 4m	M	13.4	Acute bronchitis	0.5	1	4	2.0	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	Excellent	Disappearance of rale and cough, 4th day	(-)
15	4 y 8m	F	15.2	"	0.5	1	6	3.0	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	Excellent	Disappearance of rale and cough, 4th day	(-)
16	2 y 8m	M	16.0	Broncho-pneumonia	0.8	2	5	8.0	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	Excellent	Normal temperature, 2nd day Decrease of rale, 4th day	(-)

Table 2 Clinical results of T-1220 in pediatric infections by intravenous administration of T-1220

No.	Case			Diagnosis	T-1220 dosage			Method	Isolated organisms	Disappearance of main symptom	Clinical response	Side effect	Others
	Age	Sex	B. W. (kg.)		Daily dose (g)	Days	Total dose (g)						
17	1 y 5 m	F	11	Acute tonsillitis Dehydration	0.6 × 1	4	2.4	i. v. d.	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	3 days	Excellent	(-)	
18	5 y 5 m	F	20	Tonsillitis lacunalis	1.0 × 2	2	4.0	"	<i>Strept. viridans</i>	3 "	"	(-)	
19	5 y 7 m	M	24	"	1.5 × 2 2.0 × 1	4 1	14.0	"	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	3 "	"	(-)	
20	7 y 6 m	M	21	"	1.0 × 1	4	4.0	"	"	4 "	"	(-)	
21	7 m	F	7.5	Acute bronchitis	0.35 × 1 0.35 × 2	1 3	2.45	i. m.	<i>Strept. viridans</i> <i>Staph. aureus</i>	4 "	Good	(-)	PC, CER ABPC (‡)
22	1 y 7 m	M	12	"	0.3 × 2	4	2.4	i. v. d.	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	4 "	Excellent	(-)	
23	1 y 7 m	M	12	"	0.3 × 2	4	2.4	"	"	5 "	"	(-)	
24	3 y 3 m	M	14	"	0.35 × 2	5	3.5	"	"	5 "	Good	(-)	
25	7 y 1 m	F	18	"	0.9 × 1 0.9 × 2	1 3	6.3	"	<i>Strept. viridans</i>	4 "	"	(-)	
26	1 y 1 m	M	8.5	Asthma bronchitis	1.0 × 1 1.0 × 2	1 3	7	"	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	3 "	Excellent	(-)	
27	2 y	M	12	"	0.6 × 1	3	1.8	"	"	3 "	"	(-)	
28	8 m	M	7	Broncho- pneumonia	0.7 × 2 0.35 × 2	5 2	8.4	i. v. d. i. m.	"	6 "	"	(-)	
29	3 y 3 m	M	15.5	Pneumonia	1.5 × 2	14	42.0	i. v. d.	(-)	8 "	Fair	(-)	
30	4 y 5 m	F	18	Broncho- pneumonia	1.0 × 2	10	20.0	"	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	7 "	Excellent	(-)	
31	5 y 6 m	F	16	"	1.0 × 2 1.0 × 1	3 1	7.0	"	"	3 "	"	(-)	
32	7 y 10 m	F	23	Pneumonia	2.0 × 2	7	28.0	i. v.	"	7 "	Good	(-)	
33	10 m	F	10	Measles pneumonia Dehydration	0.6 × 3 1.0 × 2	2 2	7.6	i. v. i. v. d.	"	4 "	"	(-)	
34	1 y 10 m	F	12	"	1.0 × 2 1.0 × 1	3 1	7.0	i. v. d.	"	5 "	Excellent	(-)	
35	2 y 6 m	F	12	Measles pneumonia	1.0 × 2 1.0 × 1	5 1	11.0	"	"	5 "	"	(-)	
36	2 y 9 m	F	11.5	"	1.0 × 2	8	16.0	"	"	6 "	"	(-)	

	7m	F	7.0	Pyothorax after measles	1.0×2	18	36.0	i. v. d.	Pus : <i>Staph. aur.</i>	5 days	"	(-)	Combined antib. : Sisomicin CER, GM(##) PC, KM, ABPC(-)
37													
38	6 y 4m	F	17.5	Chickenpox (pyogenes) Dehydration	1.0×2	4	8.0	"	<i>Neisseria Strept. viridans</i> Pus: (-)	4 "	Fair	(-)	
39	9 y 1m	F	27.0	AML Chickenpox	2.0×2 2.0×1	6 1	26.0	"	Pharynx mucus : (-)	6 "	?	(-)	Combined : Ara-C
40	9 y	M	22.0	Orbital phlegmon	2.0×1 2.0×2	2 2	12.0	"	(-)	3 "	Excellent	(-)	
41	5 y	F	18.5	r-Cervical lymphadenitis	1.0×2 1.0×1	3 1	7.0	"	Pharynx : <i>Neisseria Strept. viridans</i> Pus: (-)	4 "	"	(-)	
42	21 d	M	1,645 g	Pyogenes coxitis	0.15×2	8	2.4	i. v.	Pus : <i>Pseud. Enterobacter</i> →(-)	6 "	Good	(-)	
43	4 y 6m	M	15.5	<i>Strepto.</i> infection	1.0×1 1.0×2	2 5	12.0	i. v. d.	<i>Neisseria Strept. viridans</i>	5 "	Excellent	(-)	
44	10 d	F	1,428 g	<i>Pseud.</i> infection	0.15×2	20	6.0	i. v.	Pharynx, stool : <i>Pseud.</i> (+) Blood : (-)	On the 10th day bacteria disappeared	Good	(-)	
45	6 y 3m	M	17	UTI	1.5×2 2.0×1	3 1	11.0	i. v. d.	Urine : <i>E. coli</i> 10 ⁷	On the 3rd day bacteria disappeared	"	(-)	
46	7 y 6m	F	22	"	1.5×2 2.0×2 2.0×1	2 3 1	20.0	"	Urine : <i>Proteus</i> 10 ⁶	On the 5th day bacteria disappeared	Excellent	(-)	ABPC(##), NA, GM CER, CEX(##) KM(-)
47	10 y 5m	M	29.5	"	3.0×1 3.0×2	1 4	27.0	"	Urine : <i>E. coli</i> 10 ⁵	On the 3rd day bacteria disappeared	"	(-)	KM, GM, CER, ABPC, CL, NA(##)
48	15 y 5m	F	53	"	2.0×3 2.0×1	5 1	32.0	"	Urine : <i>E. coli</i> 10 ⁷	On the 4th day bacteria disappeared	"	(-)	GM, CEX, ABPC, KM, CEZ(##)
49	8m	M	8.0	Sepsis, Meningitis, Pyothorax	1.0×3	25	75.0	"	<i>H. influenzae</i>		?	GOT : 21→129 GPT : 400 mg/kg bacteria didn't disappear	
50	8 y 7m	F	26	Pyogenes meningitis, Pyothorax, Encephalitis rubella	2.0×1 1.0×1 3.0×2 2.0×2	17 4 17 8	172.0	i. v. " i. v. d. "	<i>St. pneumoniae</i>	On the 8th day bacteria : (-) On the 15th day disturbance of consciousness and finding of chest disappeared	Excellent Eruption	(-)	Combined : Antihistamin drug PC, CP, LM, JM, CER, ABPC (##)
51	6 d	M	3,210 g	Sterile meningitis	0.3×2	7	4.2	i. v.	(-)		?	(-)	The amount of cell : hospitalized 1, 21 6/3 7th day 60/3
52	9 y 3m	M	26	Sterile meningitis	2×2	10	40.0	i. v. d.	(-)	On the 3rd day disturbance of consciousness and on the 5th day Patho-reflex disappeared	?	(-)	

急性扁桃炎……9例

発熱、咽頭諸粘膜、扁桃の著明な発赤、腫脹を主体とした病型であり、3例からは β -Streptococcus が多量に証明されている。T-1220 筋注は1回 0.25~1.0g, 1日1回, 2~4日間行なっているが、全例2~3日目には平温に復し、以後の再発熱をみていない。

腺窩性扁桃炎……4例

急性扁桃炎に比較して炎症症状が強く、偽膜ならびに両側頸下リンパ腺腫脹を伴い、発熱も 39.0°C 前後持続、他医で2~3日治療後も下熱の傾向をみなかった病型である。4例中3例の咽頭粘液培養上多数の β -Streptococcus が証明されている。全例低学年小児症例であったが、0.5g, 1日1回1~4日(大半3~4日)の筋注で2~3日目には平温に復し、局所所見も好転している。

急性気管支炎……2例, 気管支肺炎……1例

咳嗽、発熱を主訴として来院し、胸部レントゲン所見上診定された病型であるが、気管支炎幼児2例で0.5g, 1日1回4~6日間の筋注で、気管支肺炎の1例(2年8ヵ月)では0.8g, 1日2回5日間の筋注によって2日目には平温となり、4~5日目には胸部所見も著しく好転した。

16例中 T-1220 の筋注期間は1~6日(大半3~6日)となっているが、筋注部位の諸変化(出血, 筋硬結など)はその後の検査によって認めていない。

2. 静注による成績 (Table 2)

One shot ならびに点滴静注による成績の概況は以下のごとくであった(症例計36例)。

急性扁桃炎, 腺窩性扁桃炎, 急性気管支炎, 喘息性気管支炎……計11例

腺窩性扁桃炎で扁桃炎症状が著明で偽膜が多く高熱の持続した症例(5年7ヵ月, 7年6ヵ月)ならびに急性気管支炎, 喘息性気管支炎の症例に対しては1~2.0g, 1日1~2回, 2~5日間の点滴静注, 他は one shot 1日1~2回, 2~5日間を行なっているが全例3~4日以内に平温に復し、咽頭ならびに胸部所見も好転している。

気管支肺炎……5例

弛張熱, 咳嗽, 呼吸困難などを主訴として来院, 胸部の他覚的所見ならびにレントゲン像から気管支肺炎と確定された症例である。

8ヵ月 8 (No. 28) (右上葉部肺炎)には5日間1回 0.7g, 1日2回, 以後2日間半減して0.35g, 1日2回計7日間の点滴静注を行なっているが注射開始後2日目から平温となり, 3日目には呼吸困難消失, 6日目には胸部所見も著しく好転以後順調に経過, 注射開始時は

Fig. 8 Bronchopneumonia 8 m M. 7 kg

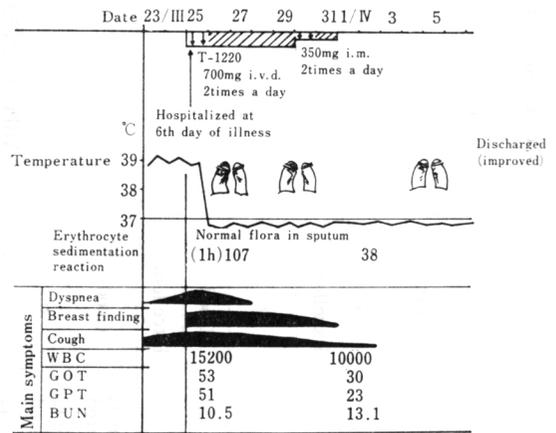


Fig. 9 (1)

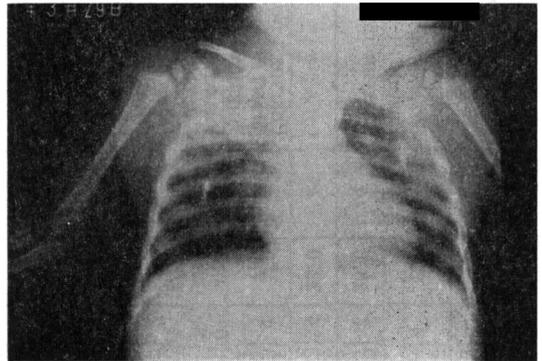


Fig. 9 (2)

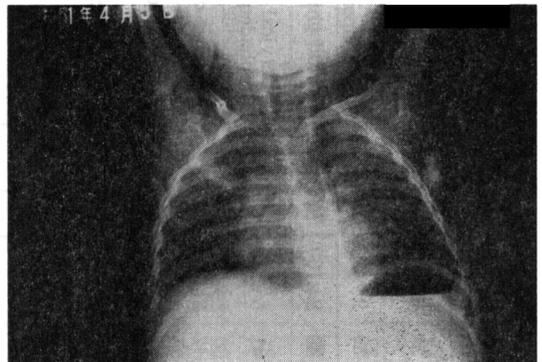


Fig. 10 Bronchopneumonia 3 y 3 m M. 15.5 kg

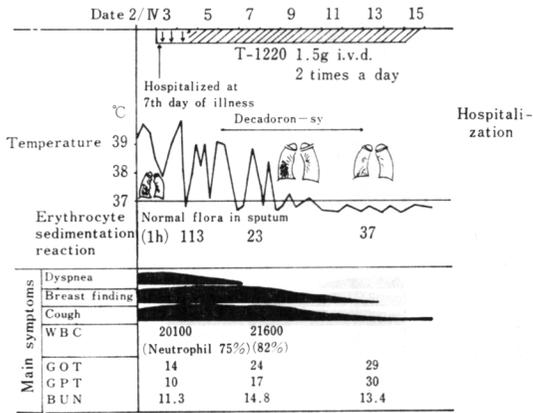


Fig. 12 Bronchopneumonia 4 y 5 m F. 18.0 kg

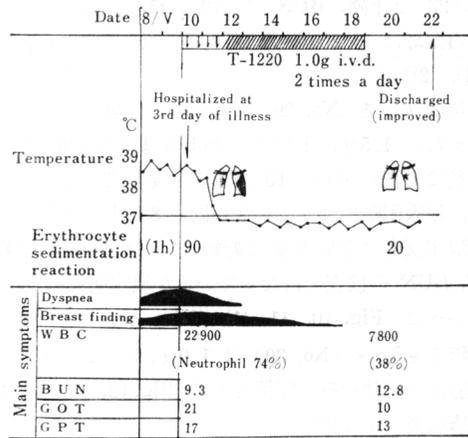


Fig. 11 (1)

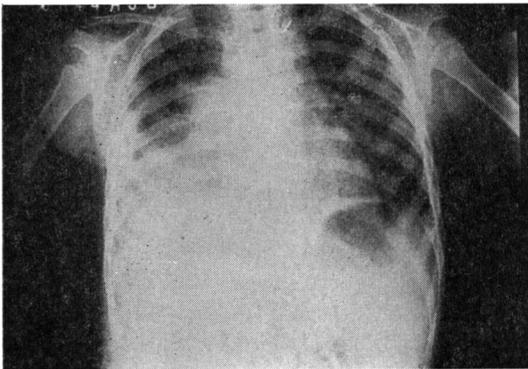


Fig. 11 (2)

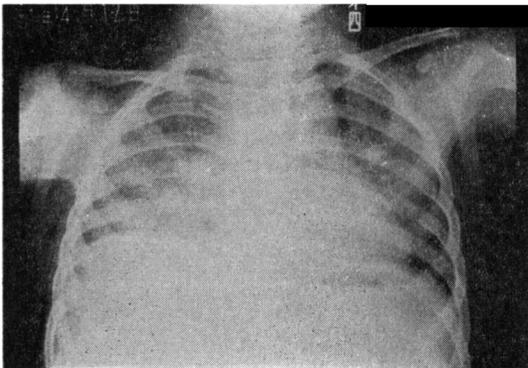


Fig. 13 (1)

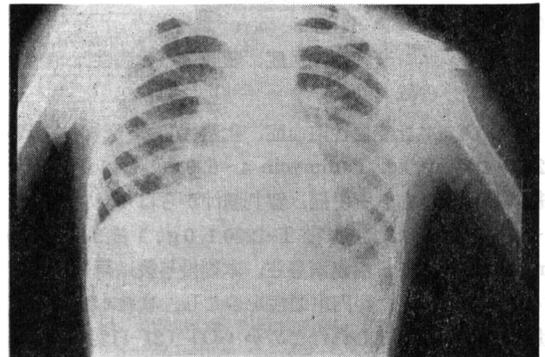
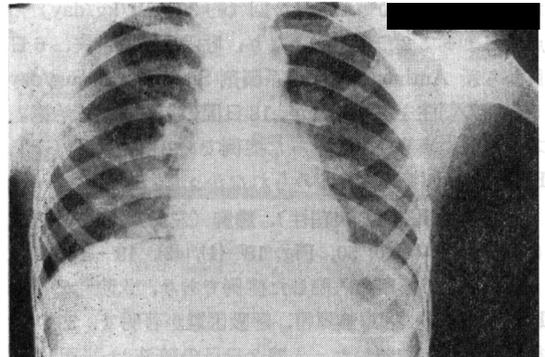


Fig. 13 (2)



GOT 53, GPT 51 であったが、注射終了後は GOT 30, GPT 23 と下降, BUN も 10.5→13.1 と正常値となり, 白血球は 15,200 から 10,000 に減少した (Fig. 8, 9—(1), (2))。

3年3ヵ月♂(No. 29)は右側中, 下葉の気管支肺炎であったが 1.5g, 1日2回 Solita-T3号 200ml に溶解, 約2時間を要して10日間の点滴静注を行なっているが, 呼吸困難消失までに5日間, 8日目に平温に復し, 臨床反応はやや緩慢に好転した。点滴中に GOT, GPT, BUN の検査を行なっているが異常所見は認められなかった (Fig. 10, 11—(1), (2))。

4年5ヵ月♀(No. 30)は 1.0g, 1日2回9日間の点滴静注で著効をみた症例である (Fig. 12, 13—(1), (2))。

麻疹肺炎……4例

広範な病巣のある麻疹に併発した病型であり臨床症状は重症であったが T-1220, 1回 0.6~1.0g 大半 1.0g, 1日1~2回, 4~8日間の点滴静注によく反応し, 5~6日目には著しい臨床症状の好転がみられた。その1例(2年9ヵ月♀ No. 36)の経過を略記しておいた (Fig. 14, 15—(1), (2))。

インフルエンザ菌性敗血症, 髄膜炎(化膿性), 膿胸, 8ヵ月♂(No. 49)

インフルエンザ菌性敗血症, 化膿性髄膜炎で ABPC 200~400mg/kg, Panimycin 4~6.0mg/kg, 約3週間継続後膿胸(右)を併発, 穿刺膿汁からはインフルエンザ菌が証明された。以後 T-1220 1.0g, 1日3回約 350mg/kg/day 25日間点滴静注, 本剤投与後は再発熱もなく順調に経過したが内水頭症をのこし, また本症には大量持続点滴が行なわれたためか GOT (21→129), GPT (16→79) の上昇がみられた。

麻疹後膿胸, 7ヵ月♀(No. 37, Fig. 16, 17—(1), (2))。

Staph. aureus を起炎菌とした麻疹後右側膿胸。本菌は PCG, ABPC, KM 耐性, CER, GM 高度感性株であったが T-1220 1.0g, 1日2回(約 300mg/kg/day) の点滴によって2日目平温となり, 呼吸困難も消失, 6日目から新 Aminoglycoside 系製剤 Sisomicin 50mg/day 5日間の筋注を併用したが, 18日間の点滴静注で治癒。本剤長期点滴静注を行なった症例であるが, GOT, GPT, BUN には何等の変化もみられなかった。

化膿性髄膜炎(肺炎菌性), 膿胸(左側), 麻疹脳炎, 8年7ヵ月♀(No. 50, Fig. 18—(1), (2), 19—(1), (2))。

麻疹脳炎の診断で入院した症例であり, 入院時の麻疹 HI 価 4,096×, 意識障害, 呼吸困難が著明で, 39℃ 前後の弛張熱が持続した。入院2日目の髄液は著明に混

Fig. 14 Measles pneumonia 2y 9m F. 11.5 kg

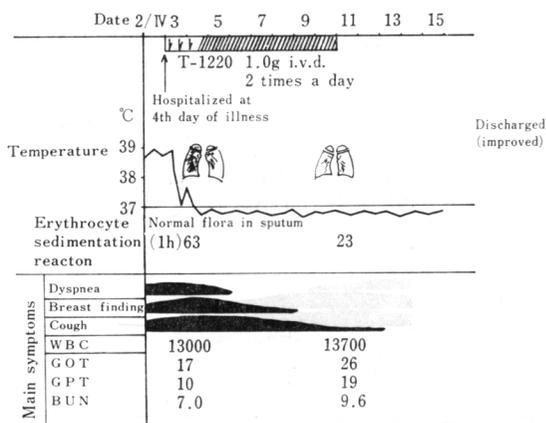


Fig. 15 (1)

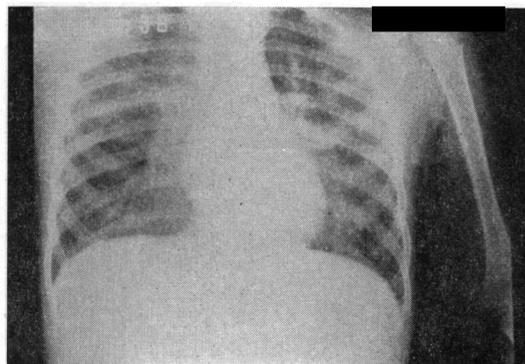


Fig. 15 (2)

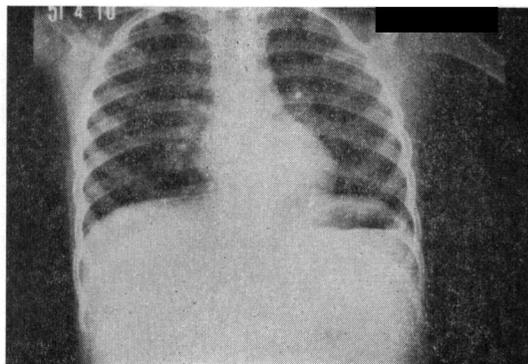


Fig. 16 Pyothorax after measles 7 m F. 7.0 kg

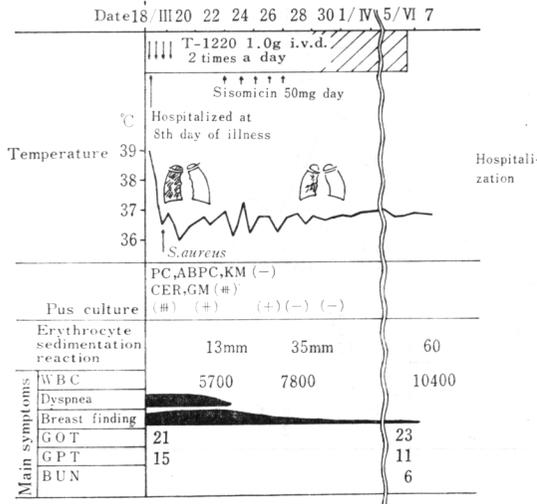


Fig. 17 (1)

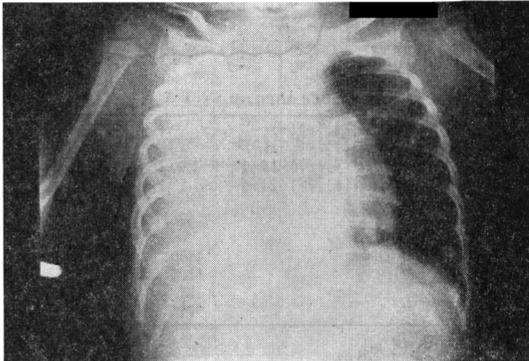


Fig. 17 (2)

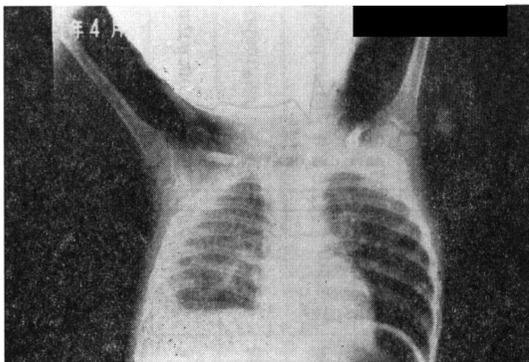


Fig. 18 (1) Pyogenes meningitis, Pyothorax and Encephalitis rubella 8 y 7 m F. 26 kg

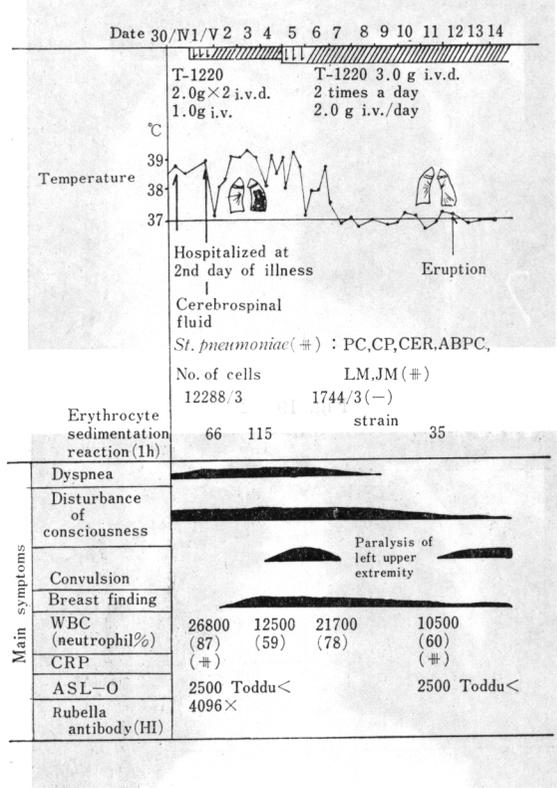


Fig. 18 (2) Pyogenes meningitis, Pyothorax and Encephalitis rubella

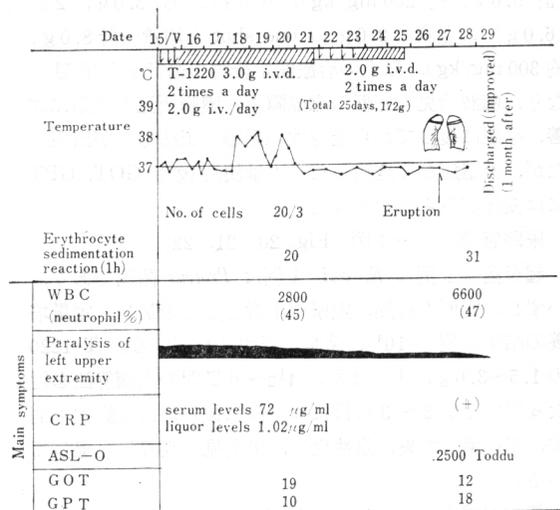


Fig. 19 (1)

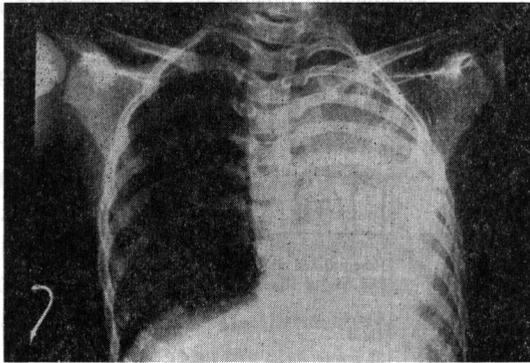
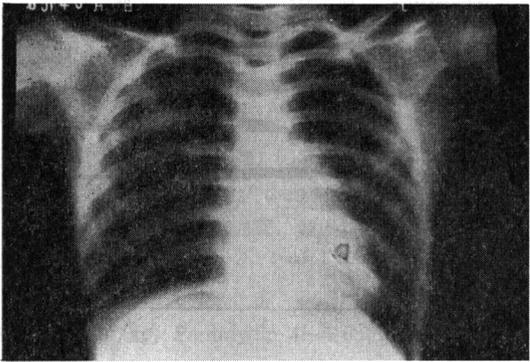


Fig. 19 (2)



濁、細胞数 12,288/3, 大半个核白血球, 培養上肺炎球菌が純培養状に証明され, 本菌は PCG, ABPC, CP, CER, EM 系などすべてに感性であった。T-1220, 2.0 g, 2回 (4.0 g) の点滴に 1.0 g の one shot を併用 (計 5.0 g, 約 200 mg/kg), 6日目から 3.0 g, 2回 (6.0 g) の点滴に 2.0 g の one shot を増量 (計 8.0 g, 約 300 mg/kg), 以上の治療開始後約 1 週目から平温となり, 髄液所見も好転, 意識障害, 膿胸所見も次第に改善, 平温に復してから全身性の発疹 (風疹様) が出現したが, 後遺症なく全治した。大量使用後も GOT, GPT には変化がみられなかった。

尿路感染症…… 4 例 (Fig. 20, 21, 22)

起炎菌は 3 例は *E. coli*, 1 例は *Proteus* 菌属であり, いずれの症例も高熱, 頻尿を主訴として来院し, 定量培養の結果全例 $>10^6$ の菌量が証明されている。T-1220 の 1.5~3.0 g, 1 日 2 回, 4½~6 日間の点滴静注を行っているが 2~3 日目には平温に復し, 自覚症状も消失, 起炎菌の培養は陰性化し, 尿所見も改善し治癒している。

新生児感染症…… 10 日 ♀ (No. 44)

Fig. 20 Urinary tract infection (*Proteus*) 7 y 6 m F. 22 kg

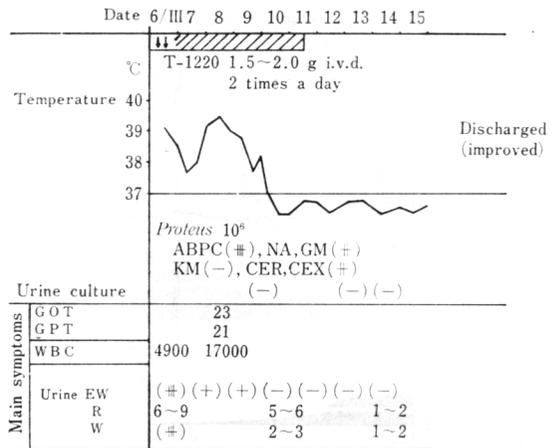


Fig. 21 Urinary tract infection 10 y 5 m M. 29.5 kg

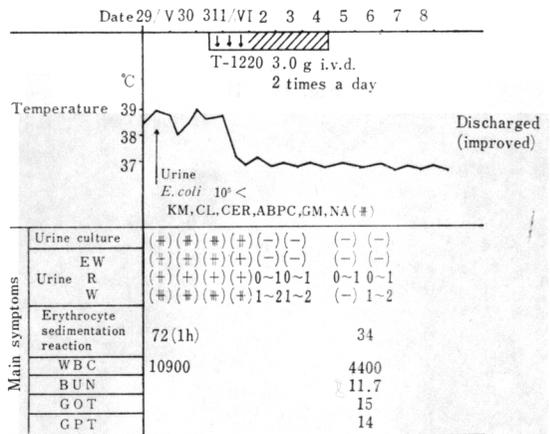


Fig. 22 Urinary tract infection (*E. coli*) 15 y 5 m F. 53 kg

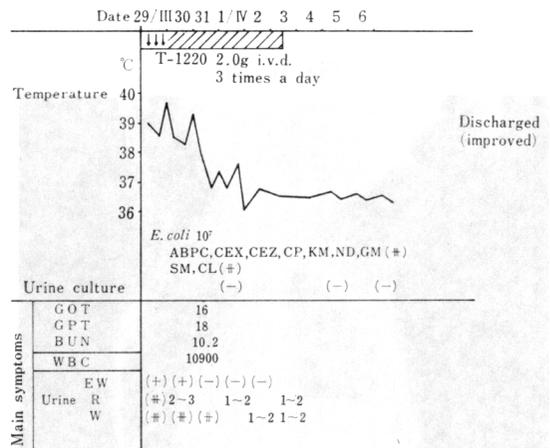


Table 3 Influence on the results of the liver and kidney function tests in pediatric infections

No.	Case		Diagnosis	T-1220 dosage			S-GOT (u)		S-GPT (u)		Al-P(u)		BUN (mg/dl)	
	Age	B. W. Sex (kg)		Daily dose (mg/kg)	Duration (days)	Total dose (g)	Before (initial)	After (on day)						
16	2 y 8 m	M 16.0	Bronchopneumonia	1,600 (100)	5	8.0	47 (8)	27 (8)	21 (8)	17 (8)	18 (8)	21.5 (8)	13.4 (8)	15.1 (8)
26	1 y 1 m	M 8.5	Asthmabronchitis	1,000 2,000 (118~235)	1 } 3 }	7.0	41 (5)	26 (5)	18 (5)	18 (5)			7.8 (5)	16.7 (5)
28	8 m	M 7.0	Bronchopneumonia	1,400 700 (100~200)	5 } 2 }	8.4	53 (9)	30 (9)	51 (9)	23 (9)	14.7 (9)	17.0 (9)	10.5 (9)	13.1 (9)
29	3 y 3 m	M 15.5	Pneumonia	3,000 (194)	14	42.0	24 (10)	29 (10)	17 (10)	30 (10)	16.0 (10)	20 (10)	11.3 (10)	13.4 (10)
30	4 y 5 m	F 18	Bronchopneumonia	2,000 (111)	10	20.0	21 (10)	10 (10)	17 (10)	13 (10)	19 (10)	21.5 (10)	9.3 (10)	12.8 (10)
31	5 y 6 m	F 16	Bronchopneumonia	2,000 1,000 (62.5~125)	3 } 1 }	7.0	24 (7)	17 (7)	8 (7)	11 (7)	12 (7)	12.7 (7)	15.3 (7)	11.7 (7)
34	1 y 10 m	F 12.0	Measles pneumonia	2,000 1,000 (833~167)	3 } 1 }	7.0	26 (7)	5 (7)	14 (7)	22 (7)	11.5 (7)	14.2 (7)	14.3 (7)	9.6 (7)
35	2 y 6 m	F 12.0	"	2,000 1,000 (83.3~167)	5 } 1 }	11.0	28 (6)	22 (6)	16 (6)	14 (6)	10.7 (6)	12.7 (6)	8.0 (6)	15.7 (6)
36	2 y 9 m	F 11.5	"	2,000 (174)	8	16.0	17 (8)	26 (8)	10 (8)	19 (8)	9.5 (8)	18.5 (8)	9.6 (8)	7 (8)
37	7 m	F 7.0	Pyothorax after measles	2,000 (286)	18	36.0	80 (22)	23 (22)	28 (22)	11 (22)	12.8 (22)	15.5 (22)	2.8 (22)	6.0 (22)
39	9 y 1 m	F 27	AML Chickenpox	4,000 2,000 (74~148)	6 } 1 }	26.0	18 (8)	12 (8)	16 (8)	35 (8)	13 (8)	12 (8)		
40	9 y	M 22	Orbital phlegmon	2,000 4,000 (91~182)	2 } 2 }	12.0		7 (4)		8 (4)		19 (4)		14.8 (4)
42	21 d	M 1,645 (g)	Pyogenes coxitis	300 (182)	8	2.4	90 (10)	47 (10)	36 (10)	26 (10)	17.5 (10)	26 (10)	2.4 (10)	2.5 (10)
43	4 y 6 m	M 15.5	Strepto. infection	1,000 2,000 (64.5~129)	2 } 5 }	12.0	25 (11)	26 (11)	17 (11)	19 (11)	14.7 (11)	18.5 (11)		16.5 (11)
44	10 d	F 1,428 (g)	Pseud. infection	300 (210)	20	6.0		50 (10)		24 (10)		35.5 (10)		3.7 (10)
47	10 y 5 m	M 29.5	UTI	3,000 6,000 (102~203)	1 } 4 }	27.0		15 (6)		14 (6)		15.5 (6)		11.7 (6)

Table 3 (Continued)

No.	Case		Diagnosis	T-1220 dosage			S-GOT (u)		S-GPT (u)		AI-P(u)		BUN (mg/dl)	
	Age	Sex		B. W. (kg)	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Before (initial)	After (on day)	Before (initial)	After (on day)	Before (initial)	After (on day)	Before (initial)
48	15 y 5m	F	53	6,000 2,000 (38~113)	5 } 6 1 } 6	32.0	16	20 (8)	18	21 (8)	10.3	7.9 (8)	10.2	13.7 (8)
49	8m	M	8.0	3,000 (375)	25	75.0	21	129 (17)	16	79 (17)			5.8	6.1 (17)
50	8 y 7m	F	26	5,000 8,000 4,000 (154~308)	4 } 17 } 25 4 } 4	172.0	34	12 (30)	16	18 (30)	15.5	15.5 (30)	16.7	12.5 (30)
51	6 d	M	3,210 (g)	600 (187)	7	4.2	126	47 (8)	51	31 (8)		8.7 (8)	6.1	4.6 (8)

Fig. 23 Influence on the results of GOT and GPT value after continuous administration of T-1220 newborn immature foetus (3 cases)

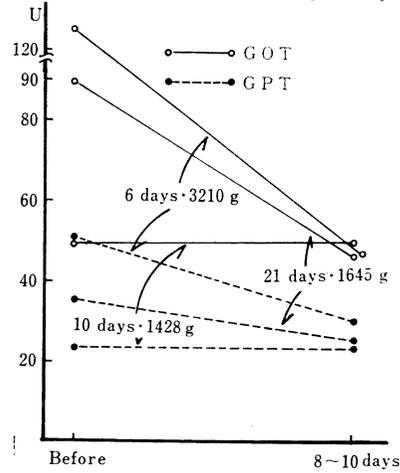


Fig. 24 Influence on the results of GOT value after continuous administration of T-1220 (16 cases)

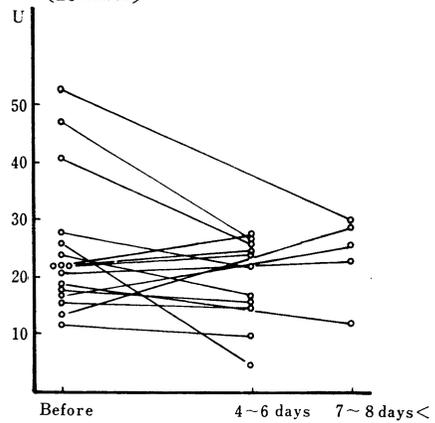


Fig. 25 Influence on the results of GPT value after continuous administration of T-1220 (16 cases)

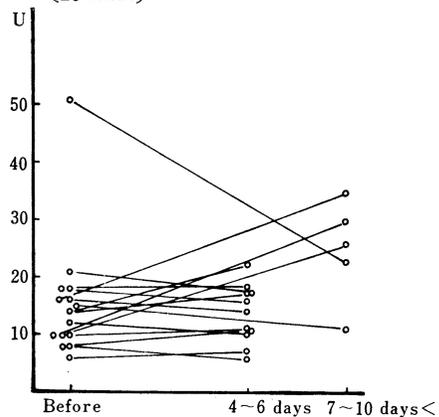


Fig. 26 Influence on the results of AI-P value after continuous administration of T-1220 (10 cases)

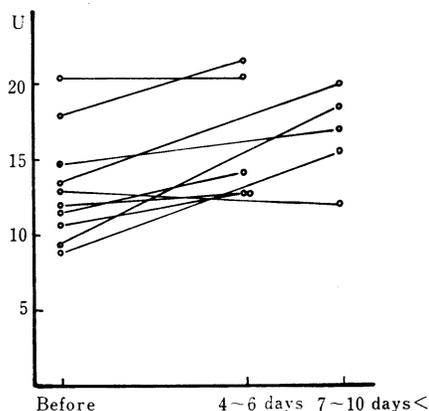


Fig. 27 Influence on the results of BUN value after continuous administration of T-1220 (16 cases)

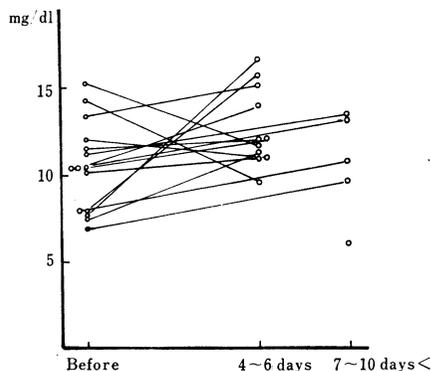


Table 4 The hematological findings

Case No.	WBC ($\times 10^3$)		RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Blood platelet ($\times 10^4$)		Eosino. (%)		Baso. (%)		Neutro. (%)		Lympho. (%)		Mono. (%)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
16	44	61	406	465	12.1	13.7				3			35	22	61	71	4	4
26		117		473		14.0				1				25		40		3
28	152	100	399	365	11.4	10.5	27.8						46	19	38	79	16	2
29	201	86	372	435	11.1	13.6	35.4			5			75	39	16	49	9	7
30	229	78	417	457	13.4	13.7							74	38	24	58	2	4
31	80	76	484	434	14.4	14.5		23.4					60	34	28	59	12	5
34	87	125	445	453	11.8	12.6	26.8			1			71	23	25	71	3	5
35	109	37	475	395	13.3	10.8	17.0	35.0					63	34	36	55	1	8
37	121	104	350	406	9.6	10.1		36.2		8			59	42	29	45	3	5
39	43	63	423	383	14.1	13.5		1					72	20	20	74	8	4
40		47		428		12.5				6				48		38		8
43		94		429		11.2				5				30		63		2
47	109	44		451		14.1								37		54		9
48	109	35	400	496	12.7	13.7	15	18		3			89	70	10	25	1	2
49	60	116	426	665	13.4	12.8												
50	268	66	488	428														

B : Before A : After

緑膿菌敗血症と思われる10日♀症例、生後3日目から38℃前後の弛張熱持続、血液培養では陰性であったが咽頭粘液、下痢便からは緑膿菌が純培養状に証明された。T-1220 0.15g、1日2回(計0.3g、約100mg/kg) one shot 静注、20日間、以上の治療によって5日目には平温に復し、以後の再発熱、再悪化がなくまた以上の治療によってGOT、GPT、BUNなどに変化を認め

ていない。

化膿性股関節炎……21日♂(No. 42)

病巣部穿刺液から緑膿菌と *Enterobacter* の2種類が培養上証明されている。該部の発赤、腫脹、化膿化が著明になってきたため2日目に小切開を加え排膿、T-1220、1回0.15g、1日2回静注、8日の使用で関節炎はほとんど治癒の状態に達した。本症例でも注射開始時また終了

時に GOT, GPT の検査を行なっているか何等の異常もみられなかった。

その他の感染症

水痘発疹の化膿化が著明で各処のリンパ節腫脹と 38°C 前後の弛張熱を伴った 6 年 4 ヶ月 ♀ (No. 38) には 2.0 g, 1 日 2 回の 4 日の点滴, 右頸部リンパ節が半鶏卵大に有痛性に腫大した 5 年 ♀ (No. 41) 症例には 1.0 g, 1 日 2 回, 3 日, 高熱の持続した溶連菌感染症 (4 年 6 ヶ月 ♂, No. 43) は 1.0 g, 1 日 2 回, 6 日間の点滴で 2 ~ 3 日目には平温に復し, 局所所見も著しく改善した。

3. 肝, 腎機能に及ぼす検査成績 (Table 3, Fig. 23, 24, 25, 26, 27)

本剤投与開始時ならびに投与継続 (大半点滴静注) 後 4 ~ 6 日, 7 ~ 10 日以上症例について肝機能 (GOT, GPT, Alkali phosphatase (Al-P)), 腎機能 (BUN) の比較検査を行なった。

新生児 3 例では 1 日 2 回の one shot を 7 ~ 20 日間継続したが肝機能には変化がなくその他, 乳幼児, 学童計 17 例についても検査を行なったが, インフルエンザ菌性敗血症, 化膿性髄膜炎, 臍腸併発の 8 ヶ月 ♂ 症例ですでに ABPC 400 mg/kg 3 週間以上点滴静注した後にさらに本剤 375 mg/kg/day 25 日間点滴静注後 GOT (21 → 129) GPT (16 → 79) の上昇がみられたにすぎなかった。また BUN についても 17 例について GOT, GPT と同日に平行して検査されているが本剤の大量, 長期投与例においても異常上昇値を示した症例には遭遇しなかった。

4. 各種血液所見に及ぼす影響 (Table 4)

肝, 腎機能を検査した一部の症例について同時に各種血液所見の検査を行なった。Table 3 にある症例番号と血液検査症例番号とは同一症例であり, T-1220 の投与法も同一となっているが, 本剤の投与による貧血 (赤血球, 血色素), 異常白血球の出現がなく, No. 37, 7 ヶ月 ♀ (麻疹兼臍腸) のみ好酸球の増加 (0 → 8%) がみられたにすぎなかった。

総 括

Ampicillin から始まる各種広域 PC 系の代表が Carbenicillin, Sulbenicillin などであり, これらの製剤がグラム陰性桿菌類特に *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *E. coli* などに起因する感染症を治療するためには製剤の抗菌性の程度から大量投与を必要とする症例が多く, 大量投与に関する諸問題がすでに本邦学会においても検討され, その必要性が認識されてきた¹⁾²⁾。いずれにしても諸菌に対する抗菌性の強化が可能となれば使用用量の減少の外, 最も大切な臨床効果の前進が期待されるわけであり, 今回開発された新広域合成ペニシリン, T-1220 に

はこの一面が備えられていることになろう。私たちは今回本剤を使用しての各年齢層を含んでの小児科領域における吸収, 排泄ならびに各種感染症計 52 例についての治療成績と副作用について検討し以下の成果を収めることができた。投与法は筋注, 静注 (one shot, 点滴) が使用されたが静注が主体を占めている。

1) 未熟児に筋注, 静注 (one shot) した場合の血中濃度は高濃度を長時間維持し, 尿中排泄率は低く, この結果は他種抗生剤投与時の成績に類似しており³⁾, 未熟児, 新生児感染症の治療には 1 日 2 ~ 3 回の one shot 静注法が血中濃度の消長からみて利用する価値のあるような結果が得られた。

2) 点滴静注時の血中濃度は開始約 30 分目から上昇し, peak は大半終了時で, 注射終了後 2 時間目においても測定可能な血中濃度の持続がみられた。

3) 点滴静注時の 8 時間までの尿中排泄率は 23.4 ~ 57.5% 間に分布していた。

4) 筋注を主体とした症例計 16 例は幼児期の上, 下気道感染症であったが大半 0.25 ~ 0.5 g, 1 日 1 回, 2 ~ 4 日間の使用で主症状は好転し, 気管支肺炎の 1 例 (2 年 8 ヶ月 ♂) でも 1 回 0.8 g, 1 日 2 回, 5 日間の筋注で好転した。筋注は 1 日 1 ~ 2 回腎筋外側上部に 2 ~ 6 日間行なったが注射後局所に硬結, 出血などの変化はみられず, 咽頭粘液培養から *Streptococcus hemolyticus* (A 群), *Staphylococcus aureus* の多数証明された症例に対しても明らかに臨床効果がみられた。

5) 高熱の持続した腺窩性扁桃炎, 急性気管支炎, 気管支喘息に対しては約 50 ~ 100 mg/kg/day, 2 ~ 5 日間の静脈内投与で主症状は消失した。

6) 気管支肺炎, 麻疹肺炎に対しては大半点滴静注が行なわれたが, 使用用量約 100 ~ 150 mg/kg/day, 使用期間 4 ~ 10 日間で全例治癒に向かった。*Staphylococcus aureus* を起炎菌とした麻疹肺炎後の臍腸 (7 ヶ月 ♀) に対して約 300 mg/kg/day, 18 日間の点滴静注が行なわれ, 順調に経過し, 肝, 腎機能, 血液所見に何等の異常も認められなかった。

7) 肺炎菌性化膿性髄膜炎兼臍腸症例 (8 年 7 ヶ月 ♀) に対しては約 200 ~ 300 mg/kg/day, 25 日間の静注 (点滴, one shot 併用) が行なわれたが後遺症なく全治した。

8) *E. coli*, *Proteus* による急性尿路感染症に対する使用期間は 4 ~ 6 日で満足すべき成績が得られた。

9) 新生児急性重症感染症 (緑膿菌性敗血症?, 緑膿菌, *Enterobacter* 混合感染臍腸炎等) などに対しても本剤の静脈内投与がよく反応した。

10) 本剤投与開始時、使用後に肝、腎機能、各種血液所見に及ぼす影響について検査してみたがインフルエンザ菌性敗血症、化膿性髄膜炎、膿胸併発の8ヵ月乳児に本剤 375 mg/kg/day, 25日間点滴静注時 GOT, GPTの上昇をみたのみで他の大量投与例(約 200~300 mg/kg/day)には変化はみられなかった。

11) 今回の治療対象症例は筋注 16例, 静注 36例, 計 52例となっているが、筋注例である上、下気道感染症全例有効、静注(one shot, 点滴)例中肺炎、膿胸、敗血症、化膿性髄膜炎で、*Pseudomonas*, *Enterobacter*などを原因とした新生児感染症などの重症感染症の大半に奏効し、T-1220の使用用量は約 100~300 mg/kg/dayに分布していた。

12) 今回の治療対象となった 52例中臨床効果の疑問

であったのは重症慢性型のインフルエンザ菌性敗血症、化膿性髄膜炎、膿胸併発例ならびに水痘、無菌性髄膜炎(2例)計 4例であり、52例の有効率は約 90%であった。

13) 今後は各種疾患ならびに菌種による使用用量ならびに投与方法について症例を重ね検討する必要のあるものと思われる。

文 献

- 1) 石神襄次：抗生剤大量投与の適応と限界, *Carbenicillin*. 最新医学 29 (5): 850~858, 1974
- 2) 大越正秋, 池田直昭, 畠 亮, 小川由英, 勝岡洋治：抗生剤大量投与の適応と限界, *Sulbenicillin*. 最新医学 29 (5): 859~866, 1974
- 3) 藤井良知：小児化学療法の特異性。小児科 16 (12): 1213~1218, 1975

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES IN PEDIATRIC
FIELD ON T-1220, A PENICILLIN DERIVATIVE HAVING
BROAD SPECTRUM NEWLY DEVELOPED IN JAPAN

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO, NAOMICHI FUJII,
SEKIYA KOJIMA and KENJI NIINO

Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine,
Tokyo Ebara Municipal Hospital

SHU OKA

Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine,
Denenchofu Central Hospital

HIDEJIRO CHIKAOKA

Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine,
Takatsu Central Hospital

KEIZO SADAOKA and JUN-ICHI KAKIHANA

Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine,
Showa Hospital

YUICHI HIRAMA

The Second Department of Pharmacology,
Showa University, School of Medicine

Studies in the pediatric field on T-1220, a newly, synthesized broad spectrum penicillin, were carried out and the following results were obtained.

1) In the immature infants after intramuscular or intravenous injection the blood concentrations were maintaining at the high levels for a long time and the excretion rates were low.

2) The peaks of the blood levels in the infants and school children after drip infusion were usually observed at the end of the injection and the measurable amount of blood levels were detected for 2 hours after the end of injection.

3) The excretion rates in urine for 8 hours after the end of drip infusion were distributing between 23.4~57.5%.

4) Sixteen cases of acute respiratory infectious diseases including pneumonia were treated with mainly muscular injection (outside of the hind quarter) and the satisfactory results were obtained in most of the cases.

5) The satisfactory results were obtained by drip infusion to bronchopneumonia and measles pneumonia at the daily dose of about 100~150 mg/kg, to pyothorax after measles pneumonia (female, 7 months of age) at the daily dose of 300 mg/kg, to pneumococcal purulent meningitis accompanying with pyothorax (female, 8 years and 7 months of age) at the daily dose of about 200~300 mg/kg and to acute urinary passage infectious diseases by *E. coli* or *Proteus*.

6) Any effect to hepatic or renal function was not observed, except the elevation of S-GOT and S-GPT in the case of 8 months' infant suffering from sepsis by *H. influenzae* accompanying with purulent meningitis and pyothorax that this drug was administered intravenously at the daily dose of about 375 mg/kg for 25 days.

7) The clinical effective rate to total 52 treated cases consisting of 16 cases of muscular injection and 36 intravenous injection was about 90%. The daily doses of T-1220 used for the treatment of severe type of cases were mainly distributing between 100~300 mg/kg.