

小児科領域における T-1220 の基礎的・臨床的検討

西村忠史・小谷 泰・浅谷泰規

高島俊夫・広松憲二

大阪医科大学小児科学教室

今日、小児細菌感染症に対する合成 Penicillin 系薬剤の使用頻度は高く、かつその治療効果も大きいものがある。なかでも、Ampicillin (ABPC) のような広域抗菌スペクトラムを有する薬剤は日常の感染症治療に優先して使用されることが多い。近年このような現況からも抗菌スペクトラムの拡大、また吸収の面において、より有利性をもたす努力がなされ、既に使用されているものもある。

今度、富山化学工業株式会社総合研究所で Ampicillin の誘導体として開発された T-1220 は、グラム陽性および陰性菌に有効かつ殺菌的に作用し、さらに緑膿菌、変形菌、肺炎桿菌に対して従来の Penicillin に比べ、よりすぐれた抗菌力を示すといわれる¹⁾。従ってグラム陰性桿菌感染症の治療に苦慮している現況下では、本剤の開発はもちろん、その治療効果に対する期待は大きいものがある。

そこで著者らは、小児細菌性感染症に対し本剤による治療を試み、あわせ 2, 3 の基礎的検討を行なったので、その成績について述べる。

I. 抗 菌 力

病巣分離 Coagulase 陽性ブドウ球菌、緑膿菌、変形菌、大腸菌に対する T-1220 感受性を日本化学療法学会標準法により、Heart infusion agar (pH 7.2) を用い、平板希釈法で実施した。なお、接種菌量は 18 時間培養

原液と 100 倍希釈菌液で、それぞれ CBPC, ABPC 感受性についても検討し、それらとの比較を行なった。

(i) Coagulase 陽性ブドウ球菌に対する T-1220 感受性

病巣由来 Coagulase 陽性ブドウ球菌 32 株の感受性分布は (Fig. 1), 菌原液では 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ にあり、感受性ピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。いっぽう、ABPC では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に、CBPC では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に感受性ピークがみられた。ところで 100 倍希釈菌液を使用した場合、T-1220 の感受性ピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$, ABPC 0.1 $\mu\text{g/ml}$, CBPC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と、T-1220 では 1 管、ABPC 2 管、CBPC 1 管程度抗菌力はよくなっている。次にこれらの感受性相関をみると (Fig. 2), T-1220 は、ほぼ CBPC, ABPC との間に相関がみられたが、CBPC との相関において低濃度で 2~3 管程度 T-1220 の抗菌力のすぐれたものがあり、またいっぽう ABPC と比べた場合、0.78~50 $\mu\text{g/ml}$ の間で ABPC に比べ 2~6 管抗菌力の劣るものが 13 株みられた。

(ii) 緑膿菌に対する T-1220 感受性

病巣由来緑膿菌 32 株の感受性分布は (Fig. 3), 菌原液接種の場合、1.56~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にあり、感受性ピークは 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であったが、いっぽう、CBPC では 100 $\mu\text{g/ml}$ にみられている。しかし 100 倍希釈菌液では、T-1220 の感受性ピークは 3.13, 6.15 $\mu\text{g/ml}$ と 1 管

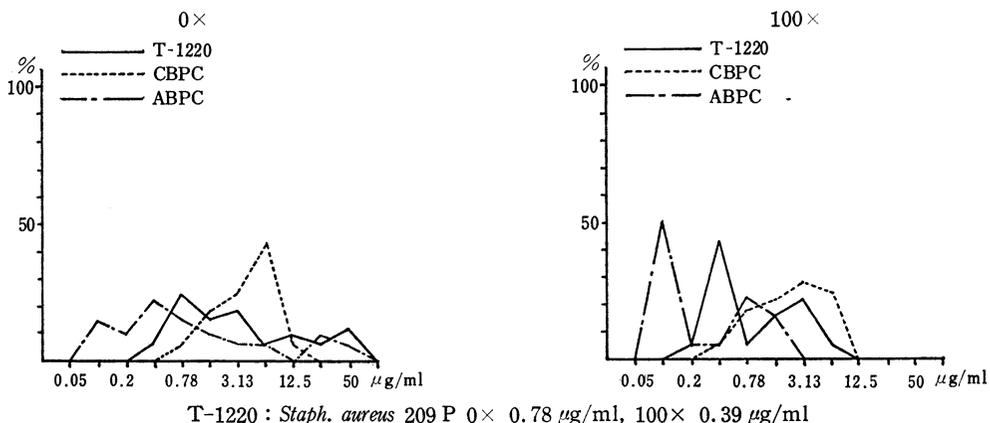
Fig. 1 Susceptibility of *Staph. aureus* to T-1220

Fig. 2 Correlogram between T-1220 and other Penicillins

Staph. aureus 0×

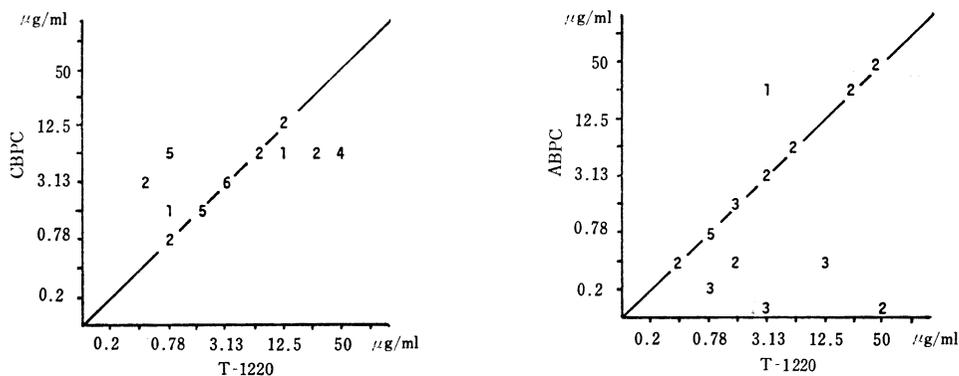


Fig. 3 Susceptibility of *P. aeruginosa* to T-1220

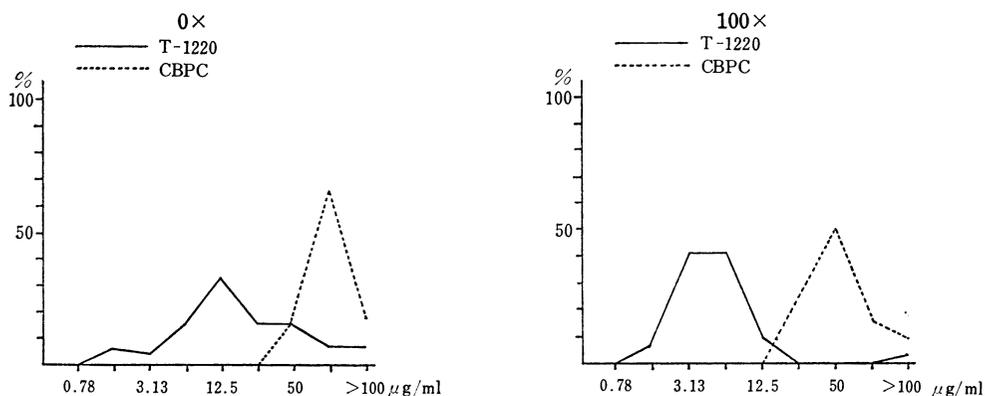
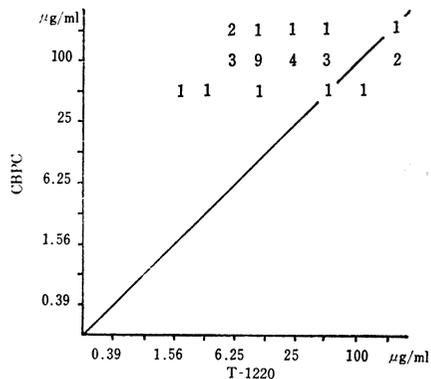


Fig. 4 Correlogram between T-1220 and CBPC

P. aeruginosa 0×



いし 2 管低濃度に偏したが、CBPC では 50 µg/ml であった。

両剤の感受性相関は菌原液接種の場合 (Fig. 4)、T-1220 の抗菌力は CBPC に比べ 4~6 管すぐれていた。

(iii) 大腸菌に対する T-1220 感受性

大腸菌 16 株について検討した (Fig. 5)。菌原液を用いた場合、T-1220 の感受性分布は 0.2~100 µg/ml 以上と広く、感受性ピークも 1.56, 12.5, 100 µg/ml 以上にみられた。しかし CBPC では 25 µg/ml、ABPC では 3.13 µg/ml であった。100 倍希釈菌液では、CBPC、ABPC とも感受性ピークは菌原液接種時と著明な差はないが、1 管程度抗菌力の増強した株が増えている。

また感受性相関は菌原液で比べたが (Fig. 6)、T-1220 の抗菌力は CBPC、ABPC に比し 1~2 管程度強く現われているが、ABPC において T-1220 に 2~3 管程度すぐれた株が 6 株みられた。

Fig. 5 Susceptibility of *E. coli* to T-1220

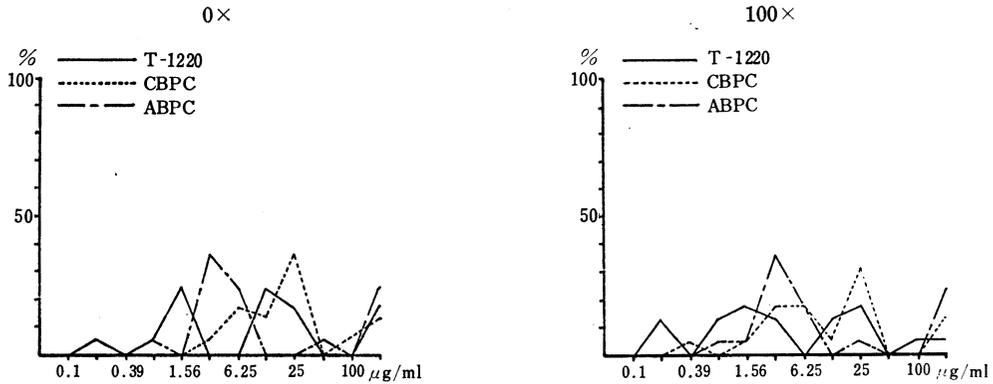


Fig. 6 Correlogram between T-1220 and other Penicillins

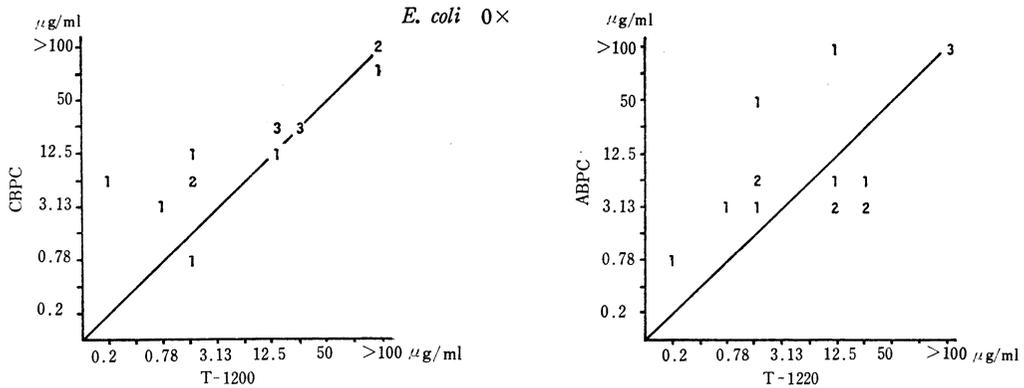
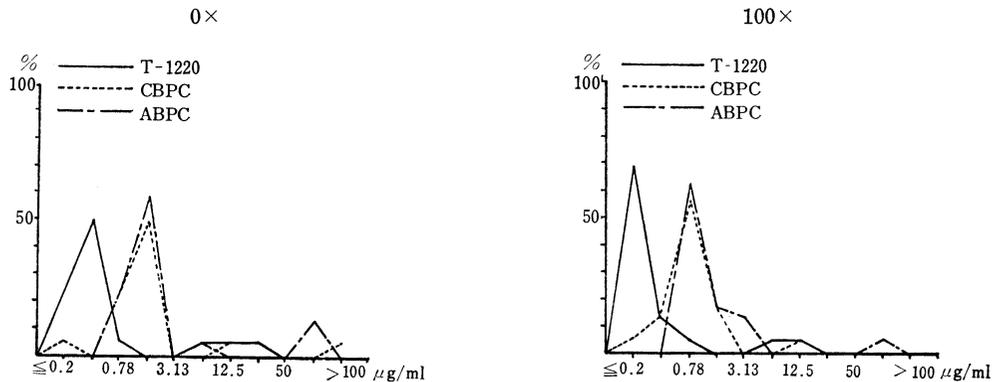


Fig. 7 Susceptibility of *Proteus* to T-1220



(iv) 変形菌に対する T-1220 感受性

変形菌 16 株の T-1220 の感受性分布は (Fig 7), 菌原液では 0.2~25 µg/ml にあり, 感受性ピークは 0.39 µg/ml であった。いっぽう CBPC, ABPC ではそれぞれ 1.56 µg/ml にピークがみられた。しかし 100 倍稀釈菌液を用いた場合, 感受性ピークはそれぞれ 1 管程度低濃

度に偏した。

感受性相関は (Fig. 8), 菌原液は低濃度で, T-1220 の抗菌力は CBPC に比べ 2 管程度, ABPC に比べ 2~3 管程度すぐれている。

II. 吸収・排泄

健康小児 5 例を対象にした。T-1220 50 mg/kg 1 回筋

Fig. 8 Correlogram between T-1220 and other Penicillins

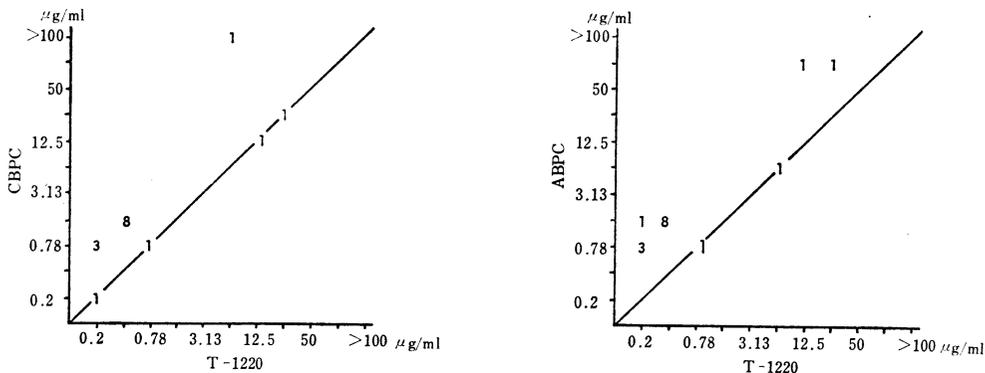
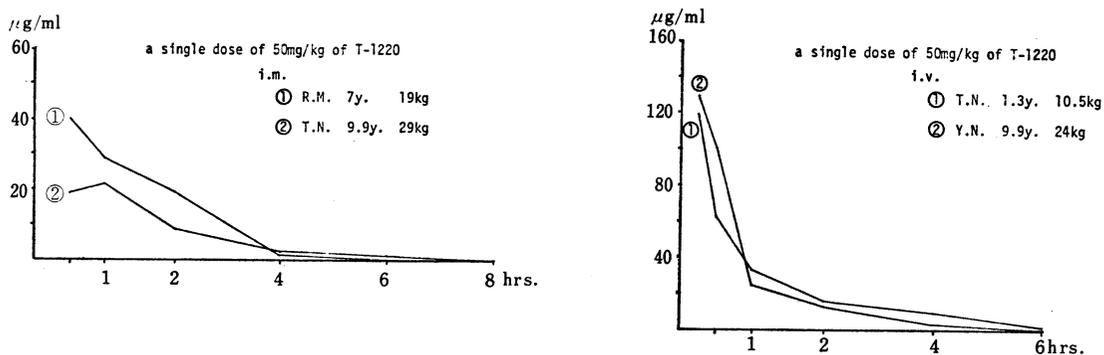
Proteus 0×

Fig. 9 Serum concentrations of T-1220 in children



注2例, 50 mg/kg one shot 静注2例で, 1例にT-1220 1回 1.0g one shot 静注, 6時間毎連続投与を行なった。なお無菌性髄膜炎2例については髄液濃度を血中濃度と平行して測定した。

測定方法は *B. subtilis* PCI 219 を試験菌とし, ディスク法で測定した。

Standardとして血中濃度測定にはヒト血清希釈液, 髄液濃度ならびに尿中排泄量測定には1/15 M Phosphate Buffer (pH 7.0)を用いた。なお採血は投与後30分, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間, 8時間に行ない, 尿中排泄は3例につき投与後2時間, 4時間, 6時間, 8時間までそれぞれ全尿を回収し, 投与量との比をもって排泄率を表わした。

(i) 血中濃度および髄液濃度

T-1220 50 mg/kg 筋注後の血中濃度推移をみると, 濃度ピークは筋注後30分で平均29.7 µg/ml, その後漸次低下し, 1時間後平均25.2 µg/ml, 2時間後平均17.7 µg/mlを示した。なお筋注6時間後では平均0.34 µg/mlときわめて低値であった (Fig. 9)。

また50 mg/kg one shot 静注後の血中濃度では, その濃度ピークは15分後にあり, 平均127 µg/ml, 30分後平均81 µg/mlと急速に低下し, 1時間後では平均28.5 µg/ml, 2時間後15.0 µg/ml, 4時間後7.1 µg/mlで, 6時間後にはほとんど血中に証明されなかった。なおT-1220 1.0gをone shot 静注で6時間毎連続投与した時の血中濃度は, 第1回, 第2回, 第3回の静注後30分の血中濃度はそれぞれ45 µg/ml, 44 µg/ml, 42 µg/mlで, 6時間後には血中にほとんど証明されず, 連続投与によって画一的な推移を示した (Fig. 10)。

次に無菌性髄膜炎2例を対象にしてT-1220の髄液移行をみた。T-1220 500 mg one shot 静注後2時間の髄液濃度は0.18 µg/mlで, その時の血中濃度は11.5 µg/mlであった。またT-1220 900 mgを同一人についてone shot 静注および筋注した場合の注射1時間後の髄液濃度をみた。one shot 静注では, 血中濃度23.0 µg/mlに対して髄液濃度は0.26 µg/mlであったが, 筋注時では血中濃度25.0 µg/mlで, 髄液濃度は測定不能であった。

(ii) 尿中排泄

尿中排泄は筋注2例, one shot 静注1例について検討した。筋注後8時間までの T-1220 総排泄量はそれぞれ 751.4 mg, 1,207.1 mg で, 排泄率は 79.1%, 80.4%, 平均 79.8% であった。one shot 静注後の総排泄量は 279.4 mg で, 排泄率は 23.3% であった (Table 1)。

III. 治療成績

肺炎11例, 腺窩性扁桃炎1例, 頸部リンパ節炎1例, 尿路感染症1例, 敗血症1例計15例について T-1220 の治療を試みた (Table 2~3)。

年齢は生後6ヵ月より9歳9ヵ月の小児で, 投与量は1日 200 mg~4,000 mg, 体重kg当り 57~250 mg を2~4回の one shot 静注および1日4~6回の点滴静注で単独使用した。投与期間は4~10日間である。

効果判定には, 臨床症状ならびにレ線所見の改善, 菌陰性化, 検査所見を参考にして判定した。臨床検査として血液検査 (RBC, WBC, Hb, Ht, 白血球分類, 血小板, 赤沈, CRP), 肝機能検査 (GOT, GPT), 腎機能検査 (BUN), 尿検査 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣) を行なった。

治療効果は, 15例中10例有効, 5例無効であった。

次に2, 3の症例について経過を述べる。

症例3 K. S. 肺炎 1歳 男児 (Fig. 11)

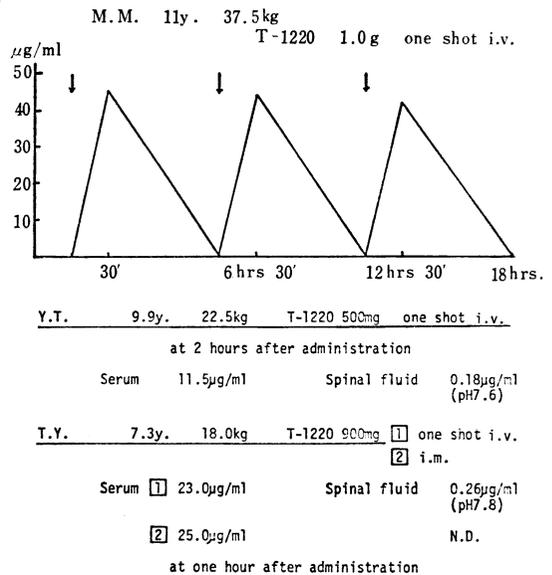
来院10日前より中耳炎にて治療を受けていたが, 3日前より咳嗽強く, 38.0°C 前後の発熱をきたすようになったため来院。胸部レ線所見にて肺炎と診断され入院した。

入院翌日より T-1220 1日 2.0 g (250 mg/kg), 1回 500 mg 1時間の点滴静注を1日4回行なった。

入院時, 胸部聴診上ラ音を聴取し, 白血球数 15,300/mm³, CRP 4+, 血沈1時間値 42, 2時間値 77 と促進していた。投与5日目には胸部聴診上ラ音も消失し, レ線所見も改善し, 白血球数 11,700/mm³, 喘鳴, 咳嗽もやや軽減した。投与10日目には咳嗽もほとんど消失したため, 10日間の使用で中止した。なお咽頭よりの検出細菌は *Strept. viridans* であった。

症例13 K. K. 急性頸部リンパ節炎 5歳 女児

Fig. 10 Concentrations of T-1220 in serum and spinal fluid of children



(Fig. 12)

来院5日前より 38.0~39.0°C の発熱が持続し, 右頸部リンパ節の腫脹に気付いた。近医にて治療を受けていたが, 軽快せず来院。頸部リンパ節炎にて入院した。

入院後 T-1220 1日 4.0 g (235 mg/kg), 1回 1.0 g を1日4回, 1時間点滴静注で治療を開始した。

投与4日目には解熱傾向を認め, 頸部の腫脹もやや軽減した。7日目にはほとんど腫脹はみられず, CRP 2+, 8日間の投与で中止した。

症例15 H. S. 敗血症 心室中隔欠損症 6歳 男児 (Fig. 13)

幼児期より VSD の診断を受けており, 某医にて経過観察中であったが, 毎月7~10日間隔で 38.0~39.0°C の発熱が続いていた。2月14日早朝起床時に右片麻痺に気付く, 直ちに脳神経外科に受診, 脳血管撮影によって右中脳動脈閉塞症と診断された。その後も解熱傾向がみられず, 小児科へ紹介され入院した。

入院後 CET 1日 3.0 g の投与を開始した。入院時の

Table 1 Urinary concentrations of T-1220 in children a single dose of 50 mg/kg of T-1220 i. m., i. v.

No.	Patient	Age (y.)	B. W. (kg)	2	4	6	8 hrs.	Total (mg)	Recovery (%)
i. m.	1 R.M.	7.0	19	197.5	541.7	11.4	0.8	751.4	79.1
	2 T.N.	9.9	29	964.8	154.8	78.0	9.5	1,207.1	80.4
i. v.	3 Y.N.	9.9	24	74.8	181.0	23.0		279.4	23.3

Table 2 Clinical results (1)

No.	Patient	Age (y.)	Sex	B. W. (kg)	Disease	Organism	Dose (mg/day)	Duration (days)	Clinical response	Side effect
1	N. S.	.6	M	8.7	Pneumonia	<i>Staph. epid.</i>	600 i. m. (68)	6	Poor	—
2	K. Y.	.6	F	4.5	Pneumonia	<i>Candida</i>	400 i. v. (88)	7	Poor	—
3	K. S.	1.0	M	8.0	Pneumonia	<i>Strept. virid.</i>	2,000* d. i. (250)	10	Good	—
4	K. N.	1.8	F	8.5	Pneumonia	<i>Strept. virid.</i>	600 i. v. (70)	5	Poor	—
5	M. M.	1.11	F	14.0	Pneumonia	<i>Staph. epid.</i> <i>Strept. virid.</i>	800 i. v. (57)	4	Good	—
6	K. H.	2.8	M	11.0	Pneumonia	<i>Strept. virid.</i> <i>Neisseria</i>	750 i. v. (68)	6	Good	—
7	S. T.	3.1	F	14.0	Pneumonia	<i>Strept. virid.</i>	1,500 i. v. (107)	5	Good	—
8	S. K.	3.1	M	19.0	Pneumonia	—	1,500* i. v. (78) i. m.	7	Poor	Induration
9	F. N.	4.3	M	17.0	Pneumonia	<i>Neisseria</i>	1,500 i. v. (88)	4	Good	—
10	N. M.	5.1	M	16.5	Pneumonia	<i>Neisseria</i>	1,500 i. v. (90)	6	Poor	—
11	Y. T.	9.9	F	22.5	Pneumonia	<i>Strept. virid.</i>	1,500 i. v. (66)	5	Good	—

(): mg/kg * : drip infusion ×4/day
 * : one shot i. v. ×3/day for 2 days
 i. m. ×2/day for 5 days

Table 3 Clinical results (2)

No.	Patient	Age (y.)	Sex	B. W. (kg)	Disease	Organism	Dose (mg/day)	Duration (days)	Clinical response	Side effect
12	I. K.	1.8	M	10.5	Tonsillitis	<i>Neisseria</i>	2,000** d. i. (190)	7	Good	GOT↑
13	K. K.	5.0	F	17.0	Cervical lymphadenitis	—	4,000* d. i. (235)	8	Good	—
14	K. T.	7.9	M	22.5	UTI	<i>Klebsiella</i>	2,000 i. v. (44)	5	Good	—
15	H. S.	6.0	M	20.0	Septicemia	<i>Strept. dysgalactiae</i>	3,000** d. i. (150)	10	Good	Rash

(): mg/kg
 * : drip infusion ×4/day
 ** : drip infusion ×6/day

血液培養によって *Streptococcus dysgalactiae* を検出したため、細菌性心内膜炎と診断した (Fig. 14)。しかし CET の治療を行なうも菌の陰性化はみられず、貧血を呈するようになった。PCG 50万単位1日4回の one shot 静注に変更。その後全身状態の改善もみられ、9日間の投与で動脈血培養で菌も陰性となったため、いったん PCG 投与を中止した。しかし中止翌日より再び38.0℃の発熱

をきたし、血液培養にて菌陽性となったため T-1220 1日3.0g、すなわち1回500mg 1日6回、4時間毎の点滴静注を実施した。7日間の使用で菌陰性化した。しかし中止後再び38.5℃の発熱があり、投与を再開、3日間の継続により菌消失、全身状態、検査所見も漸次改善された。

なお本剤の投与後の血中濃度は点滴終了時には 25 µg/

Fig. 11 K. S. 1 y. M Pneumonia

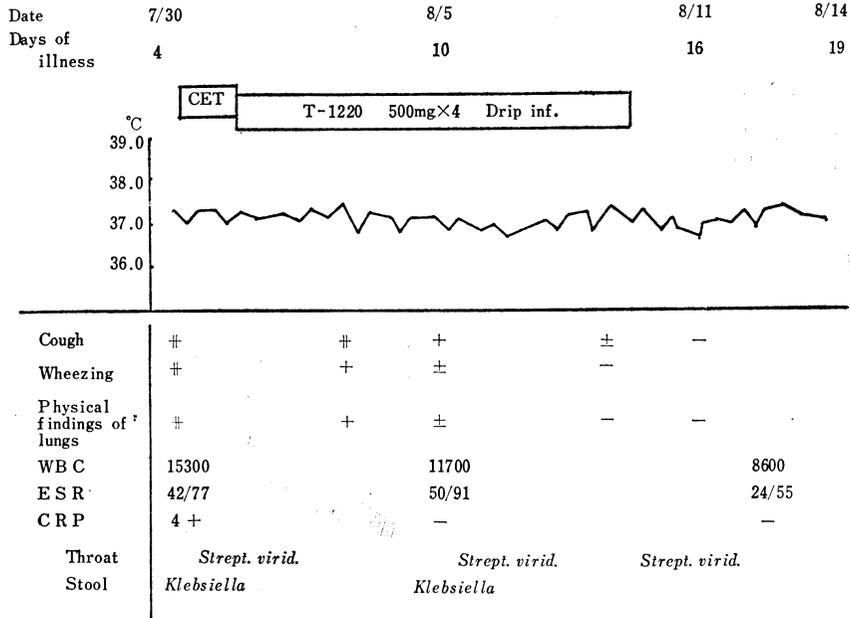
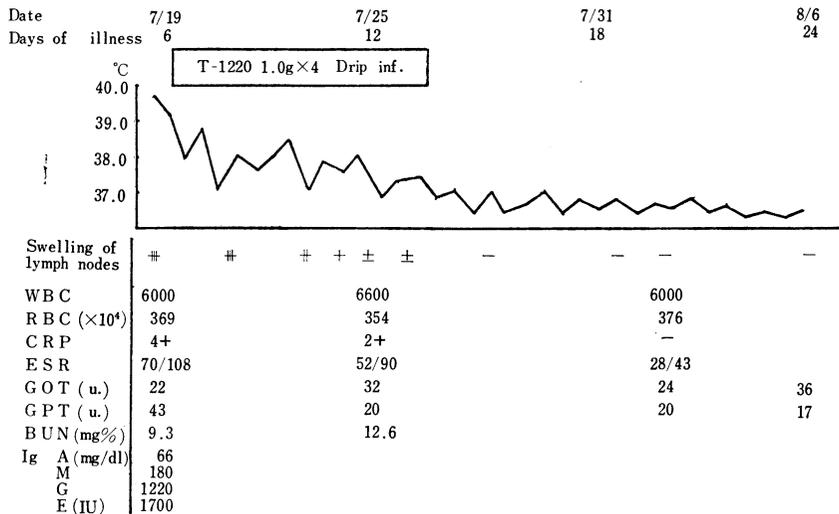


Fig. 12 K. K. 5 y. F Cervical lymphadenitis



ml で、4時間目には測定不能であった。また *Strept. dysgalactiae* に対する T-1220 の MIC は接種菌量 10⁸/ml で 0.39 μg/ml, 10⁶/ml で 0.2 μg/ml であった。

IV. 副作用

症例 8 は使用 3 日目より 1 日 2 回の筋注に変更したが、5 日間の筋注で臀部に硬結を認めるようになった。なお本患児は過去にも熱性痙れんの際、Phenobarbital の筋注によって硬結を生じた既往がある。

症例 12 は GOT が使用前 31u, 使用后 43u と軽度の

上昇をみとめた。

症例 15 は点滴静注開始後から終了後 10 分位で自然消失するが、点滴静注ごとに発疹の出現をみとめたが、中止することなく使用した。

V. 考 按

Penicillin の合成化に成功して以来、多種類の合成 Penicillin が開発され、これによって小児細菌感染症の治療に大きい期待がもたれるようになった。

しかし、今日その治療に苦慮しているグラム陰性桿菌

Fig. 13 H. S. 6 y. M 20 kg Septicemia (with VSD)

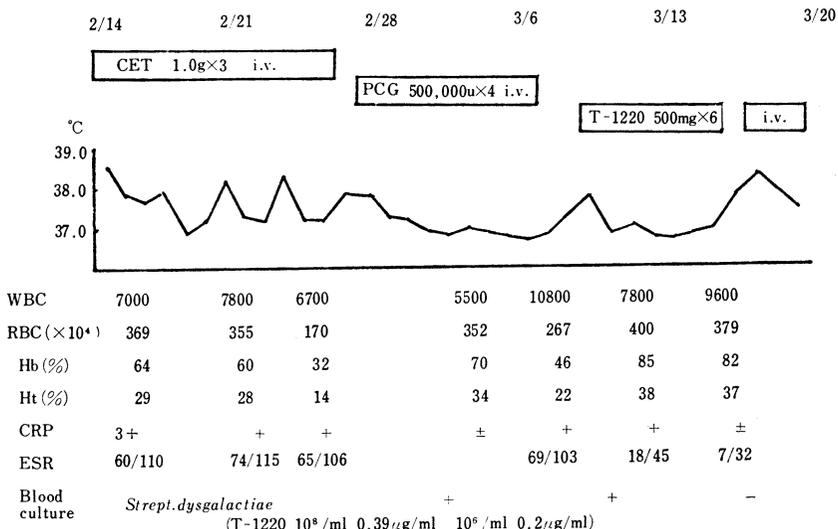
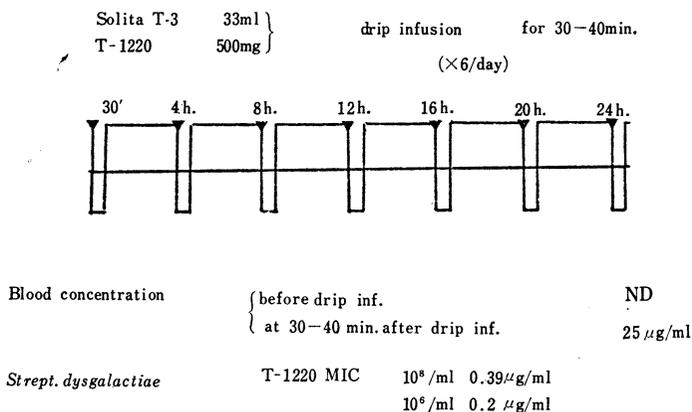


Fig. 14 H. S. 6 y. M 20 kg Septicemia (with VSD)



感染症の重要性は、それが小児では全身感染症として発症しやすいことにある。加えてこれら感染症が年少児に多く発症していることを考えれば、緑膿菌、変形菌、肺炎桿菌などに対し有効な抗生物質の出現は待ち望まれたものである。しかし、これら感染症の年齢的要因を考えた場合、臨床効果はもちろんのこと、その用法、用量、副作用についても充分な検討が加えられなければならない。

今回著者らの検討した T-1220 は抗菌力の点で黄色ブドウ球菌には CBPC とほぼ同程度であったが、ABPC に比べるとかなり劣った。いっぽうグラム陰性桿菌に対する抗菌力は緑膿菌では、CBPC に比べ 4~5 段階すぐれていた。変形菌、大腸菌についても緑膿菌ほどの差はないが CBPC、ABPC よりすぐれた抗菌力を示した。

次に T-1220 の吸収・排泄については体重 kg 当り 50 mg 1 回筋注では、30 分後の血中濃度ピークは平均 29.7 μ g/ml に達し、6 時間後では平均 0.34 μ g/ml であった。また体重 kg 当り 50 mg one shot 静注時では 15 分後で平均 127 μ g/ml に達しており、T-1220 1.0 g one shot 静注連続反復投与の場合も静注後 30 分で平均 43 μ g/ml の濃度ピークで画一的な推移を示し、蓄積傾向はみられなかった。排泄も筋注例では 8 時間後平均 79.8% とよい排泄率を示した。

T-1220 の臨床成績については 15 例中 10 例有効、5 例無効の結果を得た。今回の症例には検出細菌の多くが常在菌のため、緑膿菌を含めなお症例の検討が必要であるが、症例 15 敗血症では、投与量としては 1 日 3g (150 mg/kg) の 6 回分割静注投与で、難治性の経過をとった

症例を有効に導くことができた。

副作用としては発疹の出現が1例にあり、また筋注例において硬結がみられた。この症例では、事情により静脈の確保が2日間しかできず、止むをえず3日目より筋注にかえたが、中止後はなんら支障なく経過している。

グラム陰性桿菌、とくに緑膿菌を中心とした重症感染症の小児における現況を考えた場合、その基礎的検討成績の有利性が充分臨床に反映されるが、その使用にはな

お適切な症例の検討を加える必要がある。

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) 西村忠史, 小谷 泰, 北川秀雄, 藤原弘久: 小児科領域におけるCarbencillinの検討. *Chemotherapy* 17: 1196~1201, 1969

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON T-1220

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI, YASUNORI ASATANI,
TOSHIO TAKASHIMA and KENJI HIROMATSU
Department of Pediatrics, Osaka Medical College

The authors have carried out the laboratory and clinical studies of T-1220.

The results were as follows;

The sensitivity was measured by the plate dilution method with 32 strains of *Staph. aureus*, 32 strains of *P. aeruginosa*, 16 strains of *E. coli* and 16 strains of *Proteus*.

The distribution of sensitivity of *Staph. aureus* was 0.39–50 µg/ml and the peak of distribution was at 0.78 µg/ml. The growth of 56.3 % of *P. aeruginosa* was inhibited in concentration of less than 12.5 µg/ml.

And the peak of distribution of sensitivity of *P. aeruginosa* was at 12.5 µg/ml. The growth of 62.5% of *E. coli* and 43.8% of *Proteus* were inhibited in concentration of less than 12.5 µg/ml.

T-1220 were given intramuscular and intravenous dose of 50 mg per kg b.w. to 2 children, respectively. The maximum blood level was reached at 30 minutes after intramuscular dosing, ranging 19.5–40.0 µg/ml and level at 6 hours, ranging 0–0.68 µg/ml.

The maximum blood level was reached at 15 minutes after intravenous dosing, ranging 120–130 µg/ml and level at 4 hours, ranging 2.2–3.6 µg/ml, the blood level at 6 hours was not determined.

The urinary excretion rates were 79.1–80.4% up to 8 hours after intramuscular dosing.

T-1220 were effective in 6 of 11 cases of pneumonia and in 4 cases of other bacterial infections.

No side effects were observed except for one case with elevation of GOT and rash, respectively.