

小児科領域における T-1220 の基礎的・臨床的検討

小林 裕・森川嘉郎・春田恒和・片桐 寿

神戸市立中央市民病院小児科

寺村文男・上田 憲・斎藤彰博・服部愛子

静岡県立中央病院小児科

山本勇志・南場一郎・富田温子・伊藤正利

木谷 洋・奥原賢二・入道秀樹

福井県立病院小児科

T-1220 は富山化学工業(株) 総合研究所において開発された広域 Penicillin (PC) で, Ampicillin (ABPC) の Amino 基に 4-Ethyl-2, 3-dioxopiperazinylcarbonyl 基を導入したものの Na 塩である。グラム陰性, 陽性の各種細菌に広い抗菌性を示し, 特に *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などによぐれた抗菌力を有し, 各種動物試験の成績から毒性は低いと考えられる。成人における本剤 1g 静注後 15 分の血中濃度は約 40 $\mu\text{g/ml}$, 以後急速に低下して 4 時間では 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下となり, 血中濃度半減時間 ($T_{1/2}$) は 35 分前後, 2g 静注後 15 分では約 80 $\mu\text{g/ml}$ で明らかな dose response が認められた。その血中濃度の高さおよび推移は Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC) と類似しているが, 静注では本剤の方が若干ピークが高く, 低下勾配が急である。本剤のヒト血清蛋白との結合率は 22% と低く, 体内ではほとんど代謝されず, 主に尿中に排泄される¹⁾。また成人における臨床成績もこれらの特性を反映するものと考えられたので, われわれは富山化学工業(株) より本剤の提供を受け, 基礎的, 臨床的検討を行ない, 若干の知見を得たので報告する。

I. 対象および方法

1) 臨床分離株に対する抗菌力

E. coli 4 株, *Klebsiella pneumoniae* 2 株, *K. oxytoca* 13 株, *Enterobacter* 1 株, *Ps. aeruginosa* 3 株, *H. influenzae* 1 株について, 化学療法学会法に準じて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。使用培地は, *H. influenzae* はチョコレート寒天, 他はトリプトソイ寒天 pH 7.4 で, BHI over night growth 原液および 10^{-2} , 10^{-4} 希釈液各 1 白金耳を接種, 37°C 24 時間培養後判定した。使用抗生剤は T-1220, CBPC, SBPC, ABPC の 4 剤である。

2) 血中および髄液中濃度

a) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎

体重 2 kg 前後の白色健常家兎 24 羽を用いた。黄色ブドウ球菌 209 P 株を BHI に接種, その over night growth

5 ml を 100 ml の BHI に加え, 3 時間振盪培養後遠沈, 沈渣を生理食塩水にて 3 回遠沈洗浄後, Optical density 550 m μ で吸光度 0.7 に調整した菌液とした。その生菌数は 10^8 である。この菌液 0.5 ml を家兎大槽内に接種 24 時間後, 本剤 100 mg/kg を One shot 静注し, 3 群に分け, 各群それぞれ 30 分, 1 時間, 2 時間後に, 血液および髄液を採取後屠殺剖検した。

血液, 髄液の T-1220 濃度測定には *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする Paper disc 法を用いた。Standard は pH 7.0 の 1/15 M 磷酸緩衝液で作製した。

b) 臨床例

本剤を使用した臨床例から採取した一部の血清, 髄液について, 上記方法にて濃度を測定した。

3) 臨床検討

対象は 1976 年 5 月以降神戸市立中央市民病院, 福井県立病院, 静岡県立中央病院各小児科において取扱った小児急性細菌感染症例のうち, 本剤を投与するのが適当と考えられた 30 例である。各症例の年齢, 性, 体重, 診断名, 起炎菌, 本剤の投与量, 方法, 日数, 臨床経過, 効果判定, 副作用の有無を一覧表として Table 1 に示した。肺炎 10 例, 尿路感染症 9 例, 敗血症 4 例, 化膿性髄膜炎 2 例, 脳膿瘍, 化膿性耳下腺炎, 化膿性リンパ節炎, 化膿性下顎周囲炎, 眼瞼膿瘍各 1 例であった。なお表の主要症状所見消失日数は投与開始日を 1 日として計算してあるので, 熱 2 日とあれば翌日下熱したことを意味する。

効果判定基準は投与開始後 72 時間以内に起炎菌, 主要症状所見が消失したものを著効, 120 時間以内に消失したものを有効, 他を無効とした。ただし, 肺炎の場合咳嗽, 胸部 XP 所見については必ずしもこの基準にこだわらず, 末梢血白血球, CRP などの経過も参考として総合判定し, 化膿性髄膜炎では 1 週間以内に臨床症状, 髄液中起炎菌消失, 糖正常化, 細胞数 100/cmm 以下になったものを著効とした。

Table 1 A summary of the patients

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Causative organism and its sensitivity	T-		
						Daily dose (mg)	mg/kg	Daily times
1	4 y 4m	M	14.5	Pneumonia Measles	Unknown	3,200	220	4
2	1 y	M	12.0	Pneumonia	Unknown	1,200	100	4
3	1 y 7m	M	13.0	Pneumonia	Unknown	1,000	77	4
4	1 y 3m	M	11.0	Pneumonia	Unknown	1,000	91	4
5	1 y	M	9.0	Pneumonia Measles	Unknown	1,000	111	3
6	4 y 6m	M	18.8	Pneumonia Pancytopenia	Unknown	2,000	106	4
7	1 y 7m	F	9.0	Pneumonia	<i>H. influenzae</i> CBPC (++)	1,000	111	4
8	2 y 5m	F	12.0	Pneumonia	Unknown	1,200	100	4
9	11 y 1m	M	30.0	Pneumonia	Unknown	4,000	133	4
10	8 y 8m	F	23.0	Pneumonia	Unknown	4,000 2,000	174 87	4
11	8m	F	6.45	UTI	<i>E. coli</i> *6.3 µg/ml	650	100	4
12	3 y 11m	M	12.0	UTI Hydroureter	<i>P. mirabilis</i> *100 µg/ml	1,200	100	4
13	3 y 10m	M	10.85	UTI Cerebral palsy	<i>Ps. aeruginosa</i> *25.0 µg/ml	750	68	3
14	11m	F	8.15	UTI	Unknown	750	91	3
15	9 y 4m	F	26.0	UTI	Unknown	1,500	57.7	3
16	5 y 1m	F	15.0	UTI	GNB	1,500	100	3
17	5m	F	7.95	UTI	<i>E. coli</i> CBPC (++)	750	94.3	3
18	6 y	F	18.5	UTI	<i>E. coli</i> CBPC (++)	2,000	108	4
19	11 y 2m	F	35.0	UTI	<i>Enterococcus</i> CBPC (++)	1,000	114	4

treated with T-1220

1220			Day of disappearance of cardinal signs and symptoms	Results	Adverse reactions
Route	Duration (days)	Total amount (g)			
Drip (30')	3	9.6	Fever, dyspnea cyanosis, cough and X-ray unchanged	Failure	None
Drip (30')	4	4.8	4-Fever. 2-Cyanosis. 3-Dyspnea. 9-X-ray	Good	None
i . v .	3	2.75	2-Fever, rale. 3-Cough, X-ray	Excellent	None
i . v .	5	4.5	2-Fever, rale, X-ray shadow diminished during 3 days	Excellent	None
Drip (1°)	7	6.66	4-Fever. 2-Dyspnea. 3-Rale. 5-Cough. 8-X-ray	Excellent	None
Drip (1°30')	11	21.5	5-Fever. 4-Dyspnea, cyanosis. 7-Rale. 11-Cough, X-ray	Good	None
i . v .	5	5.0	2-Fever, dyspnea. 6-Cough. 8-X-ray	Excellent	None
i . v .	4	4.5	2-Fever. 4-Cough. X-ray shadow diminished during 4 days	Excellent	None
Drip (3°)	4	16.0	3-Fever. 5-Rale, cough. X-ray shadow diminished during 6 days	Excellent	Eruption
Drip (3°)	6 4	29.0	4-Fever. Rale, cough and X-ray shadow diminished during 7 days	Good	None
i . v .	10	6.5	<3-Proteinuria, pyuria	Excellent	None
i . v .	6	7.2	<3-Pyuria. <7-Bacteriuria	Excellent	None
i . v .	12	9.0	Bacteriuria not disappeared. Pyuria unchanged	Failure	None
i . v .	4	2.25	2-Fever. 3-Pyuria	Excellent	None
i . v .	7	10.5	3-Fever, proteinuria but pyuria unchanged	Failure	None
i . v .	4	6.0	2-Fever. 5-Proteinuria, pyuria. 2-Bacteriuria	Excellent	None
i . v .	4	3.0	2-Fever, bacteriuria. 3-Pyuria	Excellent	None
i . v .	6	11.0	2-Fever, bacteriuria. 3-Proteinuria, pyuria	Excellent	None
i . v .	4	15.0	4-Bacteriuria. 5-Fever. 4-Proteinuria, pyuria	Good	None

Table 1

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Causative organism and its sensitivity	T-		
						Daily dose (mg)	mg/kg	Daily times
20	2 y 5m	F	11.5	Sepsis AML	Unknown	1,200	104	4
21	5 y 1m	F	14.0	Sepsis Down's syndrome	Group A β -hemolytic <i>Streptococcus</i> ABPC (++)	1,500	107	3
22	7 d	F	2.1	Sepsis Premature baby	<i>K. pneumoniae</i> *>100 μ g/ml	250	119	4
23	13 y	F	30.0	Sepsis	Unknown	1,500 2,000	50 66.7	3 4
24	2 d	F	2.99	Purulent meningitis	<i>E. coli</i> *>100 μ g/ml	800	267	4
25	16 d	M	3.5	Purulent meningitis	Unknown	800 1,200	229 343	4
26	11m	M	8.05	Brain abscess	Unknown	2,400	298	4
27	1m	M	5.8	Purulent parotitis	<i>Staph. aureus</i> ABPC (++)	600	104	3
28	5 y 11m	F	18.0	Purulent lymphadenitis	Unknown	2,000	111	4
29	13 y 4m	M	40.5	AML Mandibular cellulitis	<i>Ps. aeruginosa</i> *100 μ g/ml	3,000	74	6
30	7 y	M	28.0	Abscess of the right eyelid	Unknown	4,000	143	4

(*) : MIC of T-1220

Table 2 The sex and age distribution of 30 patients

Sex \ Age	< 1 mo.	< 6 mo.	< 12 mo.	< 6 y.	< 12 y.	< 15 y.	Total
Male	1	1	1	8	2	1	14
Female	2	1	2	6	4	1	16
Total	3	2	3	14	6	2	30

対象の年齢は生後2日から13歳4カ月にわたり (Table 2), 性別では男児14例, 女児16例, ただし尿路感染症9例では男児2例, 女児7例であった。T-1220 1日投与量は50 mg/kg から343 mg/kg にわたっており, 50~150 mg/kg がもっとも多く, 1日投与回数は3~4回で, One shot 静注22例, 点滴8例, 投与日数は最短3日, 最長32日で, 4~7日19例, 8~12日7例

で, 総投与量の最高は症例 No. 29 の43 gであった。

効果判定と副作用の点検をかねて, できるだけ投与前, 中, 後の尿, 末梢血, CRP, 赤沈, 血液化学の諸検査を行なった。

II. 成績

1) 臨床分離株の感受性

疑似赤痢で送院されて来た患者の糞便から純培養状に

(Continued)

1220			Day of disappearance of cardinal signs and symptoms	Results	Adverse reactions
Route	Duration (days)	Total amount (g)			
i. v.	4	4.8	7-Fever	Good	None
Drip (30')	8	12.0	6-Fever. <4-Bacteremia	Good	None
i. v.	5	1.25	2-Fever. <4-Bacteremia	Excellent	None
i. v.	16	29.5	5-Fever	Good	None
i. v.	6	4.8	Fever, CSF finding unchanged	Failure	None
i. v.	19 13	31.6	7-Fever, CSF finding	Excellent	None
i. v.	4	7.8	4-expired	Failure	None
i. v.	26	15.6	5-Fever. Redness and swelling diminished (incision)	Good	Eosinophilia
Drip (30')	12	24.0	6-Fever. Redness and swelling diminished	Good	Eruption
i. v.	15	43.0	4-Fever. <16-Bacilli in Pus	Good	None
i. v.	8	29.0	4-Fever. 8-Redness, swelling	Good	None

Table 3 The daily dose and duration of T-1220 administration

Dose (mg/kg)	50～		100～		150～		200～		250～		300～		
No. of patients	13		12		1		1		2		1		
Duration (Days)	3	4	5	6	7	8	10	11	12	15	16	26	32
No. of patients	2	9	3	3	2	2	2	1	2	1	1	1	1

分離された *K. oxytoca* の本剤, CBPC, SBPC, ABPC 感受性を接種菌量別に各濃度で発育を抑制された菌株数で示した (Table 4)。原液はほぼ 10^8 に当るので、 10^{-2} 稀釈は 10^6 , 10^{-4} 稀釈は 10^4 となる。その 1 白金耳ずつを接種したのであるが、便宜上これを 10^8 , 10^6 , 10^4 として表現した。 10^8 接種では、T-1220 は $50 \mu\text{g/ml}$ 1 株, $100 \mu\text{g/ml}$ 2 株, 残り 10 株は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であったが、

他の 3 剤はすべて $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。接種菌量を減らすと、各薬剤とも $100 \mu\text{g/ml}$ 以下で抑制される菌株が出現したが、この傾向は T-1220 においてもっとも顕著で、ついで ABPC, SBPC, CBPC の順であった。

他の菌種の成績を Table 5 に MIC 値で示した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Ps. aeruginosa* とも、 10^8 接種で、本剤の MIC はいずれも他の 3 剤よりもすぐれ

Table 4 Sensitivity of *Klebsiella oxytoca* isolated from bloody stool

Drug	No. of strains	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
			3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100
T-1220	13	10^8					1	2	10
		10^6		5	4				4
		10^4	4	5					4
CBPC	13	10^8							13
		10^6							13
		10^4					5		8
SBPC	13	10^8							13
		10^6					1	2	10
		10^4					1	8	4
ABPC	13	10^8							13
		10^6					6	3	4
		10^4				4	5		4

Table 5 Sensitivity of clinical isolates to penicillins ($\mu\text{g/ml}$)

Organism	Source	Drug Inoculum size	T-1220			CBPC			SBPC			ABPC		
			10^8	10^6	10^4	10^8	10^6	10^4	10^8	10^6	10^4	10^8	10^6	10^4
<i>E. coli</i>	Urine		6.3	3.1	3.1	>100	25	12.5	25	25	12.5	12.5	12.5	12.5
	CSF		>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	Urine		1.6	1.6	1.6	25	12.5	6.3	25	12.5	6.3	12.5	6.3	6.3
	Urine		6.3	3.1	3.1	25	25	12.5	50	25	25	12.5	12.5	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Blood		>100	6.3	6.3	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100	50
	Urine		>100	6.3	6.3	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100	50
<i>Enterobacter</i>	Pharyngeal swab		6.3	3.1	1.6	>100	25	3.1	>100	25	12.5	>100	>100	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pus		100	6.3	3.1	>100	100	50	>100	50	25	>100	>100	>100
	Urine		25	6.3	3.1	100	100	100	100	100	25	>100	>100	>100
	Blood		12.5	3.1	1.6	50	25	12.5	50	25	6.3	>100	>100	100
<i>H. influenzae</i>	CSF		0.025									0.2		

ていた。接種菌量を減らすと前表と同じ傾向が表われたが、完全な交叉耐性を示した *E. coli* の1株では菌量の影響がなく、 10^8 で MIC 値が低い菌株では、菌量を減らしてもそれほど大きな差が認められなかった点が注目された。*H. influenzae* の1株では本剤の MIC は ABPC の1/10であった。

2) 血中、髄液中濃度

a) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎

8羽の家兎の時間別実測値および髄液血清比百分率とその平均値を Table 6に、平均値の推移を Fig. 1に示した。同じ家兎から経時的に採取したものではなく、各

群それぞれ個体が違うので、時間別の比較には難点もあるが、血中濃度、髄液中濃度ともピークはほぼ投与後30分にあり、以後低下、2時間では非常に低値となった。しかし血中濃度の低下勾配が髄液中濃度のそれより急なために、髄液血清比百分率は時間の経過とともに逆に高くなった。すなわち髄液中濃度平均値は30分3.5、1時間2.0、2時間0.32 $\mu\text{g/ml}$ 、髄液血清比百分率はそれぞれ9.7、17.1、32.0%であった。

b) 小児の血中、髄液中濃度

血中濃度を Table 7に示した。3時間点滴例2例と One shot 静注後30分と2時間に採血した各1例であ

Table 6 The blood and cerebrospinal fluid levels of T-1220 after an intravenous administration of 100 mg/kg in the Staphylococcal meningitis of rabbits.

Serum($\mu\text{g/ml}$)			CSF($\mu\text{g/ml}$)			CSF/Serum(%)		
30 min	1 hr	2 hr	30 min	1 hr	2 hr	30 min	1 hr	2 hr
40	5	0	5.9	2.3	0	14.8	46.0	
27	3.9	1	4.4	1	0	16.3	25.6	
65	42	1	4.2	9.7	0	6.5	23.1	
18	11.2	3.6	2.08	2.1	1.52	11.6	18.8	42.2
13.5	8	0	2	0	0	14.8		
46	13	1.7	1.7	1	1	3.7	7.7	58.8
24.5	7.2	0	3.4	0	0	13.9		
56	2.95	1	4.4	0	0	7.9		
Mean $\pm$ SE								
36.3 $\pm$ 6.5	11.7 $\pm$ 4.5	1.0 $\pm$ 0.4	3.5 $\pm$ 0.5	2.0 $\pm$ 1.1	0.32 $\pm$ 0.2	9.7	17.1	32.0

る。点滴静注例を Fig. 2 に図示した。

3 時間点滴では血中濃度は点滴中はほぼプラトーに推移し、終了後速やかに低下した。One shot 静注は個体の違う各 1 回の採血であるので、評価はむずかしいが、投与量がほぼ同じであることからあえて比較すれば、30 分約 25、2 時間約 10 $\mu\text{g/ml}$ の低下勾配は点滴終了後のそれとはほぼ類似のように思われた。すなわち点滴をすれば、点滴時間だけある濃度以上の持続時間が延長する。しかし 33.3~43.5 mg/kg の 3 時間点滴では、ピークは 12~18 $\mu\text{g/ml}$ 程度であった。

症例 No. 25 の化膿性髄膜炎で、治療開始後 3、7 日目、57 mg/kg One shot 静注 1、1 ¼ 時間後の髄液中濃度はそれぞれ 12.0、14.2 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 3)。

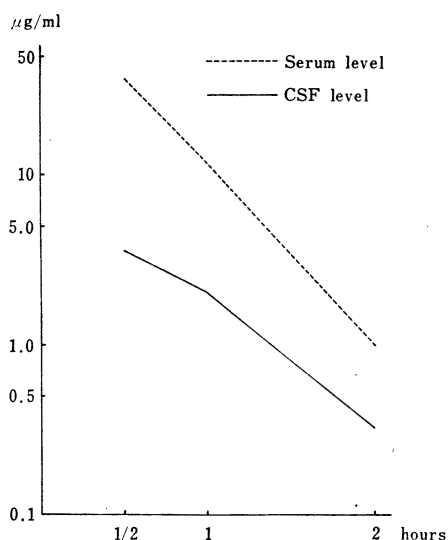
3) 臨床成績

a) 臨床使用効果

Table 8 に疾患別の臨床効果を示した。耳下腺、リンパ節、下顎周囲、眼瞼の化膿性炎症は「種々の」として一括した。

肺炎では 1 例に無効例がみられた。この症例 (No. 1) は麻疹に引続いて起こった肺炎で、本剤の使用にもかかわらず臨床症状所見すべて改善せず、Cefazolin (CEZ) に変更して急速に下熱好転したものである。なお症例 No. 9、10 の 2 例は赤血球寒凝集価が上昇しており、好中球増多があり、CRP 高度陽性ではあったが、マイコプラズマ肺炎を除外できない。肺炎の場合起炎菌の検索はすべて咽頭培養によっているので、決定困難であった。症例 No. 7 は *H. influenzae* が検出されているが、果して起炎菌かどうかは不明である。症例 No. 6 は Pancytopenia の治療中肺炎を合併したもので、判定基準から

Fig. 1 The blood and CSF levels of T-1220 after an intravenous administration of 100 mg/kg in the Staphylococcal meningitis of rabbits.



は著効とはし得ないが、このような反応に乏しい状態を考慮すれば、優秀な効果があったとみるべきで、本剤使用中血液所見もかなり改善した。

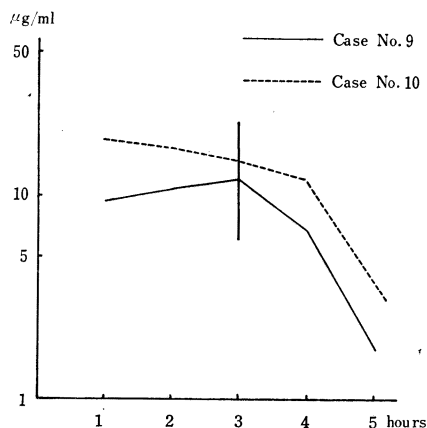
尿路感染症は 9 例中 2 例に無効例がみられた。1 例 (No. 13) は脳性小児麻痺を基礎に持ち、絶えず尿路感染を反復し他剤もほとんど効果がない *Ps. aeruginosa* による症例で、好中球増多、CRP は消失、菌もかなり減少はしたが、消失までに至らなかったことと糖尿が継続したため無効とした。他の 1 例 (No. 15) は ABPC 無効

Table 7 The serum levels of T-1220 after an i. v. drip or bolus injection in children

Case No.	Sex	Age	Body weight (kg)	Dose		Serum ($\mu\text{g/ml}$)					
				(g)	(mg/kg)	1*	2	3	4	5	6
9	M	11 y 1m	30	1.0	33.3	9.2	10.5	11.8	6.8	1.8	0
10	F	8 y 8m	23	1.0	43.5	18.0	16.2	14.2	11.8	2.8	0
11	F	8m	6.45	0.16	24.8	10.8 $\mu\text{g/ml}$: 2 hours after i. v. bolus injection					
13	M	3 y 10m	10.85	0.25	22.9	24.5 $\mu\text{g/ml}$: 30 min. after i. v. bolus injection					

(*) : Hours after initiation of intravenous drip (3 hrs.)

Fig. 2 The serum levels of T-1220 during and after the 3-hour intravenous drip infusion in children



例で、引続き本剤を使用したため起炎菌を決定できなかった。下熱、白血球数、好中球増加、尿蛋白、CRPの消失は速やかであったが、膿尿は使用中不変、使用中止後しばらくして消失した。両例とも判定基準上は無効であったが、本剤が好影響をおよぼしたことは確実と考えられた。有効例中症例 No. 12 は ABPC, NA, No. 14 は AMPC 無効例であった。なお症例 No. 14 の起炎菌不明の理由は AMPC 使用中であったためであろう。

敗血症は無効例はなかった。症例 No. 20 は AML 治療中発熱の継続した例、No. 23 は約 1 カ月間発熱持続、種々の抗生剤が使用されたが下熱せず入院した例で、いずれも各種培養を反復したが陰性であった。しかし局所症状なく、また種々の検査でも全身反応を示す以外の異常は認められず、敗血症と考えたものである。両例とも本剤使用後下熱好転した。特に No. 20 は PCG 3 日間使用しても下熱傾向なく、本剤開始後速やかに下熱し、白血球、好中球、血小板が増加、一般状態も良好となった。

髄膜炎の症例 No. 24 は無効であったが、高度耐性の

E. coli によるものであるから、当然の結果であろう。症例 No. 25 (Fig. 3) は入院前抗生剤が使用されていないのに菌が検出できなかった点、髄液細胞中単核球がやや優位であった点など若干の疑問はあるが、蛋白増量はかなり著明であり、治療開始前に末梢血に白血球増多がみられたことから、化膿性と考えの方が妥当であろう。T-1220 の髄液中濃度は 12~14 $\mu\text{g/ml}$ で、これも化膿性とする 1 つの根拠となると考えられる。もし漿液性となれば、本剤の髄液中移行は抜群によいということになる。

脳膿瘍の症例 No. 26 は第 4 病日の入院であったが、すでに重篤で、翌日意識濁し、痙攣、呼吸停止をきたし、挿管呼吸管理を行なったが、4 日目に死亡、剖検にて診断を決定した。いかなる抗生剤を使用しても反応しなかったのではないかとと思われる。

膿瘍を形成した症例は、一般に排膿しないと下熱しにくいので、著効と判定できる場合は少ない。したがって症例 No. 27 以下の化膿症はいずれも有効の部類に入った。しかし症例 No. 28, 30 が切開あるいは自然排膿なしに治癒したことは、相当な効果があったことを示すものであろう。またこのためにこの 2 例は起炎菌が決定できなかった。

以上を集計すると、30 例中著効 14、有効 11、無効 5 例、有効率 83.3% であった。

b) 副作用

30 例中 2 例に発疹を認めた。1 例 (No. 9) は肺炎で、本剤 1 日 133 mg/kg を 4 回に分割、3 時間で点滴静注中、4 日目に麻疹様発疹が全身に出現、すでに下熱、臨床症状、胸部 XP 所見も好転していたので本剤を中止、ABPC 経口投与に変更した。ABPC 投与による発疹の増悪は認められなかった。他の 1 例 (No. 28) は頸部リンパ節炎で、本剤 1 日 111 mg/kg を 4 回に分割 30 分点滴静注中、2 日目に全身に粟粒大紅色疹が出現した。そのまま投与を継続したが、増悪することなく、約 10 日間続い

Fig. 3 Clinical course of a 16-day-old male with purulent meningitis of unknown pathogen, treated with intravenous T-1220 administration from the 2nd day after onset (Case No. 25)

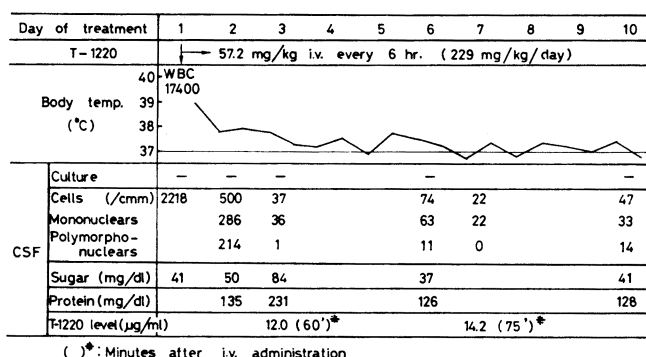


Table 8 Results of clinical trial of T-1220

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Good	Failure	Efficacy rate (%)
Pneumonia	10	6	3	1	90.0
Urinary tract infection	9	6	1	2	77.8
Sepsis	4	1	3	0	100
Purulent meningitis	2	1	0	1	50.0
Brain abscess	1	0	0	1	0
Miscellaneous	4	0	4	0	100
Total	30	14	11	5	83.3

で投与中にもかかわらず消失した。特に第2例は本剤によるものかどうか疑問があるが、一応副作用と考えれば、発現率は6.7%となる。

各症例の検査成績を Table 9 に示した。症例 No. は Table 1 と同じ番号を使用してある。この表では投与開始日を0日として、投与開始後の日数を表わした。当該感染症および基礎疾患に帰し得ない異常値に*印を附した。前後とも検査できた症例が少ないが、尿には異常出現せず、また本剤使用によると考えられる貧血も認めなかった。GOT は投与前から異常高値を示したものが症例 No. 8, 11, 12, 21 と4例あったが、No. 8, 12, 21 は投与にもかかわらず軽快または正常化した。No. 11 はやや上昇気味であったが、48→50→52で有意かどうか疑問であり、むしろ本剤がそれほど悪影響を与えなかったとみるべきかも知れない。本剤終了後異常値を示した症例は No. 26 のみであったが、死亡前日の成績であり、そのためであろう。GPT に異常値を認めたものはなかった。Al-P については、小児の正常値が不明確であり、年齢差もあるので、評価は差控えるが、少なくとも非常に著明な上昇を認めた例はなかった。BUN は症例 No. 13, 29 に投与前異常高値を認めたが、投与にもかかわらず

軽快または正常化した。No. 26 で使用後高値がみられたが、これは死亡前の成績である。すなわち血液化学においては、本剤によると考えられる異常は認められなかった。

症例 No. 27 (化膿性耳下腺炎) に、本剤1日104mg/kg を3回に分割 One shot 静注で、好酸球が投与前の0%から6日目9%、26日間の投与終了2日後15%と上昇した。その後の経過が追跡できず、また他にアレルギー様症状も認められなかったが、漸増しているのも、本剤によるものと考えらるべきであろう。

なお、本剤静注による静脈痛、静脈炎、悪心、嘔吐などは認めなかった。

以上を総括すると、30例中発疹2例(6.7%)、好酸球増多1例(3.3%)、計3例(10%)の副作用があったことになる。

III. 考 按

本剤はグラム陰性桿菌特に緑膿菌に対して既存の広域PCよりすぐれた抗菌力を示すが、MIC 測定時接種菌量の影響をより強くうけ、また MIC と最小殺菌濃度(MBC)との開きが大きく、高濃度に接触させてもフィラメント像を形成し、溶菌し難いといわれている³⁾。グラム

Table 9 Laboratory examination

Case No.	Duration of treatment(days)	Days after treatment	Urinalysis			C B C							Blood chemistry				ESR (mm/hr.)	CRP	CHAT
			Protein (mg/dl)	Sediment		RBC (×10 ⁴)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (×10 ³)	Neutrophils (%)	Eosinophils (%)	Platelet (×10 ⁴)	GOT (u)	GPT (u)	Al-P(King-Armstrong U)	BUN (mg/dl)			
				RBC/HPF	WBC/HPF														
1	3	0				505	12.6	38.6	85	71	0	45.9	38	15	7.6	6		6+	
		3				440	11.2	34.1	164	78	1	71.8						4+	
		6				447	11.4	34.1	109	77	2	61.4						2+	
2	4	0	—	0	1~2	492	13.1	35.8	138	58	0	28.2	33	15	10.4	5		3+	
		4				518	12.8	38.2	94	47	3	53.9						1+	
		7	—	0	0~1	513	12.6	37.4	69	45	0	48.0	26	16	14.5	13		—	× 8
3	3	2	30			478	9.9	29.2	113	44	2	41.0	40	18	9.6	5		3+	×128
4	5	2	±	0	0	479	11.9	35.4	102	49	3	29.2	31	15	17.6	5		2+	×16
		5	±	0	0	506	12.9	38.2	138	33	8		41	25	22.1	13		1+	
5	7	0	30	0	0	472	11.0	32.8	256	62	0		28	13	9.5	4		3+	
		3	—	0	0~1								32	13	10.5				
		7	—	0	0~1	457	10.3	31.9	84	28	3	58.2	29	15	11.5	6		—	
6	11	0	—	0	0	238	8.4	25.2	31	33	0	3.5	24	9	14.1	13		6+	
		4	30	0	0~1	278	9.3	27.5	17	13	1	4.9	21	15	11.8	9		2+	
		11	—	0	0	284	9.5	28.3	55	44	0	6.5	27	10	18.5	14		—	
		15	—	5~6	0	263	9.0	27.4	55	69	1	5.8							
7	5	0	—	0~1	5~6	375	9.6	31.5	166	70	1		21	6	15.8		68	6+	
		6				384	9.9	31.0	58			16.2					32	—	
8	4	0				493	11.7	37.0	132	57	0		97*	28		6	32	4+	
		4				478	11.2	37.6	194				52*	37		9	33	1+	
9	4	0	—	0	0	440	12.9	39.0	62	71	0		23	8			60	3+	×64
		4	—	0	0	469	13.5	41.0	98				40	36		12	33	—	×256
10	10	0	±			401	12.0	37.0	132	70	2		36	18			92	6+	×128
		4	±			406	12.3	38.0	105				37	23		12	102	2+	×1,024
11	10	0	30	2~3	30~40	402	11.0	33.0	216	55	0	77.0	48*	20		8	92	4+	
		4	—	0	1~2	406	11.1		93			69.0	50*	40		11	52	—	
		10	—	1~2	0~1							31.6	52*	24		14	13	—	
12	6	0	—	1~2	10~15	385	11.9	35.0	156	50	3	31.9	47*	11		15		1+	
		4	—	0	0~1	364	11.2	33.0	91			54.6	38	11		13	32	—	
		14	—	0	0	390	11.5	33.5	137				43	11		11		—	
13	12	0	—	1~3	Many	370	8.2	28.0	50	48	5	49.6	18	10	40.3	28*	5	2+	
		12	±	5~6	Many	377	8.2	28.0	39	34	3		15	7	38.8	16*	10	—	
14	4	0	±	5~6	Many	453	12.5	35.0	75	12	0						12	—	
15	7	0	+	0	Many	392	11.9	32.0	266	73	0						134	10+	
		7	—	1~3	Many				68	29	2						85	±	

16	4	0 7	30 —	0~1 0~1	Many 1~3	406	11.3	35.0	136 86	82 26	0 1	52.5	17	5			100 37	8+ —	
17	4	1	—	5~6	Many	374	11.3	32.0	85	34	0	40.9					10	2+	
18	6	0 7	+ ±	1~3 0~1	Many 1~3	373 399	11.8 12.8	35.0 38.0	53 53	35 51	0 1	30.7	18 20	7 10	12.9		9 8	91 25	4+ —
19	4	0	±	10~20	Many	460	12.8	41.0	274	92	0	9.6	14	4	19.1	14	5	3+	
20	4	0 7	— —	0 1~2	0 0	316 323	9.6 9.6	27.5 28.9	32 48	8 27	0 0	8.6 15.3	26 26	20 26	8.2 10.5	10 8		1+ 1+	
21	8	0 3 10	15 — —	0~1 0~1 0~1	1~2 1~2 0~1	421 380 398	11.7 10.3 10.7	35.5 31.4 32.2	428 74 66	82 51 45	0 0 1	5.1 6.1 25.1	60* 36 28	37 24 19	17.2 6.8 9.5		5 5 10	5+ 4+ —	
22	5	0	—	0	0	453	16.7	50.0	119							3		6+	
23	16	0 7 16	± ± —	0~1 0~1 0~1	1~3 1~3 0~1	442 427 455	13.6 12.4 13.0	37.0 38.0 37.0	53 82 79	24 77 32	1 3 5	41.7 32.0	16 9	5 5	8.5 8.3	10	56 40 28	2+ 1+	×64
24	6	1 7				448 386	15.9 14.5	48.0 46.0								12.2 14.4		2+	
25	32	2 16 37	— — —	0 0 0	0 0 0	423 359 340	14.3 11.8 10.9	41.3 34.6 30.7	79 95 104	21 32 37	4 4 5	33.9 46.1 43.3	36 25 35	19 13 16	13.8 18.3 22.8	5 3 5		— — —	
26	4	0 3	±	3~5	3~5	406 456	12.2 13.3	33.0 43.0	137 356	53 29	0 0	7.4 4.6	45 146*	19 26	12.2 13.8		20*	5+	
27	26	0 6 28	—			321 327 322	10.4 10.3 9.6	30.1 31.0 28.1	90 121 92	55 26 13	0 9 15*	37.4 50.0 26.2	30 24 26	27 18 16	13.8 13.7 21.2	8 5 10		4+ — —	
28	12	0 7 14	— — —	4~6 0 5~6	0 0 0~1	428 461 438	12.5 13.8 12.4	36.6 38.9 36.6	168 81 61	73 63 48	0 9 3	50.7 78.0 66.0	26 22	9 15	15.5 14.9	8 14		6+ 3+ —	
29	15	0 15	— —						12 141				21 20	24 14	5.7 11.6	16* 5	34		
30	8	0 8	—	3~5	1~3	426	13.4	38.0	89 63	42 23	0 3	32.2	36	32	11.9	10	63 20	4+ —	

(*) : Abnormal value probably unrelated to the infection or the underlying disease itself.

陰性桿菌についてのわれわれの成績も同様で、接種菌量の影響は *Klebsiella*, *Pseudomonas* に強く認められたが、 10^8 で $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の菌株で著明で、感受性菌ではその差は小さかった。*E. coli* では接種菌量による差はきわめて小さく、各抗生剤共通にどの菌量でも $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の交叉耐性の認められた 1 株があった。

接種菌量の影響の大きい理由が、Population 中の各個体の感受性分布の裾野が広いことにあるのか、Popula-

tion の β -lactamase の総量にあるのか、またはその他かは不明であるが、いずれにしてもこの現象は一般的には抗生剤として弱点であろう。しかし本剤の場合この現象が原液接種で高い MIC を示した菌株により強くあらわれており、これらに対しては有効な抗生剤が少ないので、消極的な意味ではあるが、現時点では逆に利点と考えられる。症例 No. 22 の *K. pneumoniae* による敗血症、No. 29 の *Ps. aeruginosa* による下顎周囲炎において、

原液接種では 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったのに奏効したことはその証左と思われる。この両菌株の 10^6 接種時の MIC は 6.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

本剤のマウスでの感染実験によると、1 回投与と 2 回以上投与との ED_{50} 値の差が CBPC などに比べて著明に大きいことが指摘されている¹⁾。この理由もまた菌量などの問題とからんで今後の課題であろうが、殺菌性が弱い点とあわせて、本剤ではある時間以上の、MIC をかなり越える血中濃度の維持を反復し、生体側の防禦因子との共同作用を期待することが必要となろう。われわれの 1 回 40 mg/kg 前後の 3 時間点滴では、10~20 $\mu\text{g/ml}$ のプラトー値しか得られなかったことを考えると、この量では点滴時間を 1 時間以内にすることが必要で、疾患の種類、重症度によっては、もっと大量を 1~2 時間点滴で 1 日 4 回反復せねばならぬであろう。しかしこの点についてはさらに検討を要する。

本剤の血清蛋白との結合率は 22% といわれ¹⁾、ABPC と同程度、SBPC、CBPC より遙かに低い。RUEBY²⁾ は各種 PC について、蛋白結合率が低いほど髄液中への移行がすぐれていたと述べており、この点本剤は期待が持てる抗生剤と考えられたので、家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎において検討した。その結果髄液中濃度は 100 mg/kg 静注後 30 分にピークがあり 1.7~5.9 $\mu\text{g/ml}$ で、以後低下した。この値を ABPC と比較するとほぼ同等と思われた³⁾が、本剤の場合髄液からの排泄が ABPC よりやや早いような印象であった。また臨床例 (No. 25, Fig. 3) での成績も ABPC に少なくとも匹敵するものであった⁴⁾。したがって髄液中移行からみれば本剤は有用ということになるが、この場合殺菌性が弱いといわれることが問題になる。化膿性髄膜炎は自然治癒のきわめて稀な疾患であり⁵⁾、一般には殺菌的な抗生剤が望ましい。もちろん静菌剤ではあっても、Chloramphenicol やサルファ剤が卓効を奏することは多くの成績から証明されているが、両剤の髄液中移行は抜群に良好で、PC 類とは比較にならない⁶⁾。したがって本剤が適応を持つとすれば、感受性のきわめて鋭敏な *H. influenzae* による髄膜炎ということになる。ただ最近の ABPC 耐性株の出現⁷⁾は、本菌についても交叉耐性が成立するかどうかの検討を要求している。いっぽうグラム陰性桿菌特に緑膿菌性髄膜炎の化学療法は現在きわめて困難である⁸⁾。CBPC や SBPC はその髄液中移行と MIC の相関からみてほとんど期待できない⁹⁾し、アミノ配糖体の髄液中移行は不十分で、多くの場合全身投与のみでは効果をあげ得ない^{10)~16)}。したがって髄腔内注入が併用されているのが現状であるが、抗菌剤の髄腔内注入にはかなりの副作用があり⁶⁾、

Gentamicin についても最近 MANGI ら¹⁷⁾が 4 mg 注入で両下肢痛と筋攣縮をきたした成人例を報告している。必要悪と考えるべきである。このような状況からすれば本剤の適用についてさらに検討の余地はあろう。特に本剤とアミノ配糖体との併用効果、また機序に問題はあるにしても、菌数が少なければ効果がよくなるとすれば、初回にアミノ配糖体を髄腔内に注入して菌数を減らしておいて、本剤の大量静注でつなぐというような投与法の工夫が今後の課題として残るかもしれない。

30 例の臨床成績では 83.3% の有効率であった。例数は少ないが、敗血症、髄膜炎などの重症感染症や *Klebsiella*, *Pseudomonas* がある程度含まれていることを考えれば、まず優秀な成績といって差支えない。小児科領域での全国集計の有効率 79.2%¹⁾とはほぼ同等であった。しかし肺炎の 1 例 (No. 1) に無効で、CEZ に変更して著効をみたことは、本剤の問題点を示すものであろう。すなわち経過からみて無効の理由は宿主側よりも起炎菌の側にあったと考えられ、証明はできなかったが、PC 耐性ブドウ球菌の可能性は否定できない。他の広域 PC と交叉耐性を示した *E. coli* の 1 例とともに、起炎菌不明時に発足する場合の本剤の選択にためらいを感じさせられる要因である。

副作用については、PC やセファロスポリンでよくみられる GOT, GPT, BUN の上昇が今回はみられなかった。例数が少ないための偶然かとも思われるが、全国集計の成績でも約 1,200 例中これらの上昇が約 20 例であったということは、本剤では少ない可能性を示すものかも知れないので、今後の症例の集積に待ちたい。いっぽう、発疹、好酸球増多のアレルギー性と考えられる副作用が計 3 例 (10%) にみられた。全国集計からみれば高率であるが、これはおそらく少数例のための偏りであろう。しかしアレルギー様反応は PC 類の宿命であり、使用に当って注意する必要がある。

以上われわれの成績および全国集計結果から、本剤は今までの広域 PC と異なる特性を持ち、有用な新抗生剤であるといえる。しかし真価が現われるのには、その特性を生かした投与法の考究にまだ多くの余地が残されていると考えられるので、今後の進展に更に期待したい。

結 論

新広域 PC T-1220 について検討し、以下の結論を得た。

1) 臨床材料由来の *E. coli* (4 株), *K. pneumoniae* (2 株), *K. oxytoca* (13 株), *Enterobacter* (1 株), *Ps. aeruginosa* (3 株) について、本剤の MIC を ABPC, CBPC, SBPC と比較したところ、いずれも本剤の方がすぐれていた。本

剤は接種菌量を減らすと、MIC 値が低下する傾向が著明であった。なお *H. influenzae* 1 株では ABPC の MIC 0.2 $\mu\text{g/ml}$ に対して、本剤は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎および臨床例での成績から、本剤の髄液中移行は ABPC に匹敵するが、髄液からの排泄がやや速かなように思われた。

3) 30 例の小児急性細菌感染症に使用した。対象の年齢は 2 日～13 歳 4 ヶ月、投与量は多くの例で 50～150 mg/kg/day を 3～4 回に分割静注、投与日数は 3～32 日であった。成績は肺炎 10 例中著効 6、有効 3、無効 1 例、尿路感染症 9 例中著効 6、有効 1、無効 2 例、敗血症 4 例中著効 1、有効 3 例、化膿性髄膜炎 2 例中著効 1、無効 1 例、脳膿瘍 1 例無効、その他の化膿症 4 例、いずれも有効で、計 30 例中著効 14、有効 11、無効 5 例、有効率 83.3% であった。

副作用は発疹を 2 例 (6.7%)、好酸球増多を 1 例 (3.3%) に認めた。貧血、GOT、GPT、BUN 上昇は認めなかった。

4) 以上の成績から、本剤は小児の中等症ないし重症細菌感染症に対して有用な新抗生剤と考えられた。ただし化膿性髄膜炎については、当面 *H. influenzae* によるものが適応となろう。その他の菌種によるものについては更に検討を要する。本剤の細菌学的特性から、投与法をさらに工夫することによって、自然治癒傾向の少ない重症感染症に対する有用性を増しうる可能性も考えられ、今後の検討が期待される。

本論文の成績中、家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における血中、髄液中濃度の実験は森川嘉郎が担当した。

文 献

- 1) 第 23 回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム I、T-1220 抄録集、1976
- 2) RUEDY, J.: The concentration of penicillin in the cerebrospinal fluid of rabbits with experimental meningitis. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 43: 763～772, 1965
- 3) 森川嘉郎、春田恒和、小林 裕: 家兎ブドウ球菌性髄膜炎における抗生剤の髄液中移行に関する研究、第 1 報 2、3 の合成ペニシリンについて。第 24 回日本化学療法学会西日本支部総会演題、1976.12.9、京都
- 4) 春田恒和、森川嘉郎、小林 裕: 小児化膿性髄膜炎における抗生剤の髄液中濃度と治療効果。第 24 回日本化学療法学会西日本支部総会演題、1976.12.9、京都
- 5) HAGGERTY, R. J. & M. ZIAI: Acute bacterial meningitis. *Adv. Pediat.* 13: 129～181, 1964
- 6) 小林 裕、赤石強司、西尾利一、小林陽之助、児玉眺子、田村時緒、寺村文男: Cefazolin に関する臨床的研究、特に小児化膿性髄膜炎の治療成績ならびに各種化学療法剤の髄液中濃度を中心としての化膿性髄膜炎化学療法に関する文献的考察。小児科紀要 18 (5/6): 93～141, 1972
- 7) THOMAS, W. J.; J. W. McREYNOLDS, C. R. MOCK & D. W. BAILEY: Ampicillin-resistant *Hemophilus influenzae* meningitis. *Lancet* 1974-1: 313, 1974
- 8) RAHAL, J. J., Jr.: Treatment of gram-negative bacillary meningitis in adults. *Ann. Int. Med.* 77: 295～302, 1972
- 9) 小林 裕: 小児化膿性髄膜炎の化学療法。*Jap. J. Antibiotics* 28 (4): 567～580, 1975
- 10) CHANG, M. J.; M. ESCOBEDO, D. C. ANDERSON, L. HILLMAN & R. D. FEIGIN: Kanamycin and gentamicin treatment of neonatal sepsis and meningitis. *Pediatrics* 56 (5): 695～699, 1975
- 11) McDONALD, L. L. & J. W. St. GEME, Jr.: Cerebrospinal fluid diffusion of kanamycin in newborn infants. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 2 (1): 41～44, 1972
- 12) KAISER, A. B. & Z. A. McGEE: Aminoglycoside therapy of gram-negative bacillary meningitis. *New Eng. J. Med.* 293 (24): 1215～1220, 1975
- 13) MOELLERING, R. C., Jr. & E. G. FISHER: Relationship of intraventricular gentamicin levels to cure of meningitis. Report of a case of *Proteus* meningitis successfully treated with intraventricular gentamicin. *J. Pediatr.* 81(3): 534～537, 1972
- 14) GOITEIN, K.; J. MICHEL & T. SACKS: Penetration of parenterally administered gentamicin into the cerebrospinal fluid in experimental meningitis. *Chemotherapy* 21 (3/4): 181～188, 1975
- 15) 西 秀樹、早川義秋、水野 章、高岡哲郎、内田吉則、恵美奈実、鈴木芳太郎、鈴木一也、品川長夫、由良二郎、柴田清人: 各種抗生剤の髄液移行濃度。第 24 回日本化学療法学会総会演題、1976.6.11、東京
- 16) 小林 裕: 小児の髄膜炎—化膿性髄膜炎化学療法の問題点。感染症 7 (2): 53～58, 1977
- 17) MANGI, R.; L. HOLSTEIN & V. T. ANDRIOLE: Intrathecal gentamicin in bacterial meningitis. *Clin. Res.* 22 (5): 707 A, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1220 IN CHILDREN

YUTAKA KOBAYASHI, YOSHIRO MORIKAWA,
TSUNEKAZU HARUTA and HISA KATAGIRI

Department of Pediatrics, Kobe Municipal Central Hospital

FUMIO TERAMURA, KEN UEDA,
AKIHIRO SAITO and YOSHIKO HATTORI

Department of Pediatrics, Shizuoka Central Prefectural Hospital

ISASHI YAMAMOTO, ICHIRO NANBA, HARUKO TOMITA,
MASATOSHI ITO, HIROSHI KITANI,

KENJI OKUHARA and HIDEKI IRIMICHI

Department of Pediatrics, Fukui Prefectural Hospital

A new broad spectrum antibiotic Penicillin T-1220 was evaluated in the treatment of bacterial infections in children, and the following results were obtained.

1) Minimal inhibitory concentration (MIC) of T-1220 was compared with those of Ampicillin, Carbenicillin, Sulbenicillin on the following clinical isolates: *Klebsiella oxytoca* (13 strains), *K. pneumoniae* (2 strains), *E. coli* (4 strains), *Enterobacter* (1 strain) and *Pseudomonas aeruginosa* (3 strains), and it was found that MIC of this drug was superior to either of the other three drugs. This antibiotic showed a marked tendency of a decrease of MIC in parallel with a decrease of a size of the inoculum. An MIC to one of the strains of *H. influenzae* was 0.025 µg/ml, while it was 0.2 µg/ml with Ampicillin.

2) The results of experimental meningitis in rabbits caused by *Staphylococcus aureus* and of the clinical studies indicated that the transfer of T-1220 into CSF is equal to that of Ampicillin but its excretion from CSF is slightly faster.

3) T-1220 was given in 30 children with acute bacterial infections. They ranged in age from 2 days to 13 years and 4 months. The dosage was 50–150 mg/kg/day in the majority of cases, and it was divided into 3 to 4 doses and given intravenously. The duration of administration extended from 3 to 32 days. The overall efficacy rate in 30 cases was 83.3%, i.e., excellent in 14, good in 11, and failure in 5; 6 excellent, 3 good and 1 failure in 10 cases of pneumonia; 6 excellent, 1 good and 2 failure in 9 cases of urinary tract infection; 1 excellent and 3 good in 4 cases of sepsis; 1 excellent and 1 failure in 2 cases of purulent meningitis; 1 failure in one case of brain abscess; 4 good in 4 cases of other conditions.

As to adverse reactions, rash developed in two cases (6.7%) and eosinophilia in one (3.3%). Neither anemia nor elevation of GOT, GPT and BUN was recognized.

4) Based on the above results, it was concluded that T-1220 is a potent new antibiotic in the treatment of moderate to severe bacterial infections in children. At the moment *H. influenzae* meningitis appears to be the most suitable candidate for this antibiotic, and further studies will be needed as to the indications for meningitis of other causative organisms. Through continued efforts to improve the mode of administration of the drug based on its bacteriological characteristics, T-1220 will find a wider applicability to the severe bacterial infections which are hardly expected to make a spontaneous recovery.