

T-1220 による猩紅熱の治療

猩紅熱研究会(会長:中溝保三)

富 沢 功

札幌市立病院

飯村 達・和田 弘・庭野一次

都立豊島病院

清水長世・柳下徳雄

都立駒込病院

辻 正周・山口 剛

都立荏原病院

磯 貝 元

都立墨東病院

星 野 重 二

横浜市立万治病院

大久保暢夫・柏木義勝・柴田 実

都立衛生研究所

永 瀬 金 一 郎

国立予防研究所

グラム陽性菌のみならずグラム陰性菌,特に緑膿菌に抗菌力を示す抗生物質としては, CBPC や SBPC また最近 DKB などが臨床的に使用されている。

しかし,これらの薬剤の特にグラム陰性菌に対する抗菌力は,必ずしも未だ満足すべきものではなく,さらに強い抗菌力を有し,毒性の低い抗菌剤の出現が望まれている。

T-1220 は富山化学で開発された β -ラクタム系抗生物質で, Ampicillin 誘導体の1つである。その作用は殺菌的で,強力な抗菌力と低い毒性を示し,広範囲抗菌スペクトルを有し,特にグラム陰性菌に対しては,従来の抗生物質より強い抗菌力を示すといわれている。

今回,われわれは1976年8月より,猩紅熱患者にT-1220を使用し,その治療効果を検討すると同時に,T-1220使用患者から分離された溶連菌の菌型,また溶連菌に対するT-1220の抗菌力も検査したので,併せて報告する。

I. 抗菌力および溶連菌菌型

1) 実験方法

T-1220使用患者から分離したA群溶連菌31株,1976年猩紅熱患者から分離した59株について,日本化学療法学会標準法に従い,平板希釈法でMICを調べた。またPCG・CP・TC・ABPC・EMおよびOLを対照薬剤として,同時にMICを測定した。接種菌量は 10^8 ~

10^9 /mlである。

なおT-1220使用患者から分離されたA群溶連菌31株の菌型は,12型19株,18型5株,4型1株,1型1株,型別不能5株である。

2) 実験成績

Table 1に示すように,T-1220使用患者分離株では,T-1220に対して $0.10 \mu\text{g/ml}$ 27株(87.1%) $0.05 \mu\text{g/ml}$ 4株で,この成績は1976年猩紅熱患者分離株(Table 2)のMICとほとんど一致した成績である。

また他の薬剤と比較した場合,PCGのMICは $0.0125 \mu\text{g/ml}$ 96.8%と100.0%,ABPC $0.025 \mu\text{g/ml}$ 83.9%と88.1%で,T-1220よりも2~3段階希釈系列が低い。

しかし,CP・TC・EMおよびOLと比較すればはるかに低い感受性を示している。

II. 対象患者

1976年8月から11月までの4ヵ月間に,表記病院に入院し,臨床的ならびに細菌学的に猩紅熱と診断した症例のうち,下記の条件に該当する患者を選んだ。

- 1) 入院患者であること
- 2) 本剤単独投与で,治療が可能と判断されたもの
- 3) 本剤投与前に溶連菌の検査をし,陽性であるもの
- 4) 発病後7日以内のもの

なお,肝障害または腎障害などがあって,治療に支障をきたす恐れのあるものは,対象から除外した。

Table 1 MIC of 7 antibiotics to group A hemolytic *Streptococci* isolated from patients treated with T-1220 (31 strains)

Anti-biotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	No. of Strains 31(100%)	Anti-biotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	No. of Strains 31(100%)
PCG	1.56	30(96.8)	T-1220	1.56	27(87.1)
	0.78			0.78	
	0.39			0.39	
	0.20			0.20	
	0.10			0.10	
	0.05			0.05	
	0.025			0.025	
	0.0125			0.0125	
	0.0063			0.0063	
	≤ 0.0031			≤ 0.0031	
CP	200	13(41.9)	EM	>200	15(48.4)
	100			200	
	50			100	
	25			50	
	12.5			25	
	6.25			12.5	
	3.12			6.25	
	1.56			3.12	
	0.78			1.56	
	≤ 0.39			0.78	
TC	200	10(32.3)		0.39	13(41.9)
	100			0.20	
	50			0.10	
	25			0.05	
	12.5			≤ 0.025	
	6.25				
ABPC	3.12	5(16.1)	OL	>200	7(22.6)
	1.56			200	
	0.78			100	
	≤ 0.39			50	
				25	
				12.5	
ABPC	1.56	26(83.9)		6.25	9(29.0)
	0.78			3.12	
	0.39			1.56	
	0.20			0.78	
	0.10			0.39	
	0.05			0.20	
	0.025			0.10	
	0.0125			0.05	
	0.0063			≤ 0.025	
	≤ 0.0031				

Table 2 MIC of antibiotics to group A hemolytic *Streptococci* isolated in 1976 (59 strains)

Anti-biotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	No. of Strains 59(100%)	Anti-biotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	No. of strains 59(100%)
PCG	1.56	59(100)	T-1220	1.56	52(88.1)
	0.78			0.78	
	0.39			0.39	
	0.20			0.20	
	0.10			0.10	
	0.05			0.05	
	0.025			0.025	
	0.0125			0.0125	
	0.0063			0.0063	
	≤ 0.0031			≤ 0.0031	
CP	200	37(62.7)	EM	>200	33(55.9)
	100			200	
	50			100	
	25			50	
	12.5			25	
	6.25			12.5	
	3.12			6.25	
	1.56			3.12	
	0.78			1.56	
	≤ 0.39			0.78	
TC	200	11(18.6)		0.39	10(16.9)
	100			0.20	
	50			0.10	
	25			0.05	
	12.5			≤ 0.025	
	6.25				
ABPC	3.12	7(11.9)	OL	>200	12(20.3)
	1.56			200	
	0.78			100	
	≤ 0.39			50	
				25	
				12.5	
ABPC	1.56	52(88.1)		6.25	3(5.1)
	0.78			3.12	
	0.39			1.56	
	0.20			0.78	
	0.10			0.39	
	0.05			0.20	
	0.025			0.10	
	0.0125			0.05	
	0.0063			≤ 0.025	
	≤ 0.0031				

Table 3 Age of patients

Dose \ Age	5	6	7	8	9	10	11	Total
100 mg/kg		1	5	7	2	1	1	17
40 mg/kg	2		3					5
Total	2	1	8	7	2	1	1	22
(%)	(9.1)	(4.5)	(36.4)	(31.8)	(9.1)	(4.5)	(4.5)	(100.0)

Table 4 First day onset of medication

Dose \ Days	1	2	3	4	5	total
100 mg/kg	1	5	3	5	3	17
40 mg/kg			2	3		5
Total	1	5	5	8	3	22
(%)	(4.5)	(22.7)	(22.7)	(36.4)	(13.6)	(100.0)

上記の期間中に、T-1220 を使用し治療した患者数は 32 例である。しかし、32 例の中には体重 1 kg 当り 40 mg を投与したものが 10 例含まれている。

また入院時の溶連菌陰性例や、本剤投与による副作用により、投与を中止したものが 10 例あった。これらを脱落例として除外した、22 例（うち 40 mg/kg 5 例）が治験の対象となった。

22 例の患者の年齢は、Table 3 に示すように、5~11 歳で、7~9 歳が最も多く 17 例（77.3%）である。また性別は男 12 例、女 10 例である。

III. 投与方法・投与量

投与方法：T-1220 を体重 1 kg 当り 1 日 100 mg 以上を、静注の場合には 20% ブドウ糖 20 ml に溶解し、3~4 分かけて注射するか、また点滴静注の場合には、5% ブドウ糖かソリタ T 3 号 500 ml に溶解して注射することを条件としたが、実際には全例とも 5% ブドウ糖かソリタ T 3 号 100~200 ml に溶解し、1 時間で点滴静注した。また筋注を行なったものは 1 例もなかった。

投与回数と日数：原則として 1 日 1~2 回、5 日間連続投与を条件としたが、全例とも 1 日 1 回法で実施した。

過敏症テスト：添付のテスト液を使用し、投与前に必ず実施した。

合併症に対する治療：主治医の判断によって行ない、原則として他剤との併用療法は行なわなかった。

IV. 投与開始病日

Table 4 に示すように、全例 5 病日以内に投与を開始した。4 病日が最も多く、次に 2~3 病日で、2~4

Table 5 Days required for the disappearance of pathogen after the initiation of T-1220

Dose \ Days	1	2	3
100 mg/kg	15	2	
40 mg/kg	5		
Total	20	2	
(%)	(90.9)	(9.1)	

病日に投与開始したものは 18 例（81.8%）である。

V. 治療成績

従来、われわれは猩紅熱に対する薬剤の効果判定は、薬剤投与開始後、①咽頭溶連菌が陰性になるまでの日数、②解熱までの日数、③発疹消褪までの日数および④再排菌の有無などを基準にしてきた^{1)~6)}。

1) 咽頭溶連菌陰転までの日数 (Table 5)

入院時咽頭溶連菌陽性であった 22 例のうち、20 例（90.9%）が投与翌日に、また 2 例（いずれも 100 mg/kg 使用例）が 2 日目に陰性となった。

入院時に咽頭から分離した A 群溶連菌の菌型は 12 型が最も多く 10 例、次いで 18 型、型別不能がそれぞれ 5 例、また 1 型、4 型はそれぞれ 1 例のみであった。

2) 解熱までの日数 (Table 6)

投与翌日に 37.0°C 以下に解熱したものの 11 例（50.0%）で、3 日目以内に解熱したものは 18 例（81.8%）であるが、投与期間中にも 37.0°C 以上の微熱が持続した症例が 1 例あった。

3) 発疹消褪までの日数 (Table 7)

投与 1 日目に発疹消褪したものが 1 例（4.5%）、3 日

Table 6 Days to alleviate fever from the initiation of T-1220

Dose	Days							continue	Total
	1	2	3	4	5	6			
100 mg/kg	9	1	4	1	1	1			17
40 mg/kg	2	1	1				1		5
Total	11	2	5	1	1	1	1	1	22
(%)	(50.0)	(9.1)	(22.7)	(4.5)	(4.5)	(4.5)	(4.5)	(4.5)	(100.0)

Table 7 Days required to disappear exanthem from the initiation of T-1220

Dose	Days						Total
	1	2	3	4	5	6	
100 mg/kg	1		8	7		1	17
40 mg/kg			4		1		5
Total	1		12	7	1	1	22
(%)	(4.5)		(54.5)	(31.8)	(4.5)	(4.5)	(100.0)

Table 8 Reappearance of pharyngeal pathogen

Dose	DAT					Total
	1	2	3	4	5	
100 mg/kg		2	1		1	4/17(23.5)
40 mg/kg		2				2/5 (40.0)
Total		4	1		1	6/22(27.3)

DAT: Days after the treatment discontinued

Table 9 Therapeutic results of T-1220

Dose	Result				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
100 mg/kg	8	5	3	1	17
40 mg/kg	1	1	2	1	5
Total	9	6	5	2	22
(%)	(40.9)	(27.3)	(22.7)	(9.1)	(100.0)

Table 10 Side effect

No.	Age	Sex	Side effect
6	11	F	Eruption (like measles) (3rd day after administration had been discontinued)
16	7	F	Abdominal pain and diarrhea(11 times, 4th day)→Discontinuation
17	7	M	Numbness of both arm and hand (1st day)→Discontinuation
18	9	M	Numbness of tongue, flush on face, shaking chills (1st day, after 50ml of drip infusion)→Discontinuation

目 12 例 (54.5%), 4 日目 7 例 (31.8%) で, 4 日目までに消褪したものは 20 例 (90.9%) である。また 5 日目, 6 日目に消褪したものがそれぞれ 1 例あったが, 投与開始病日との相関性は認められなかった。

4) 再排菌 (Table 8)

投与終了後の再排菌は, 100 mg 使用群 4 例 (23.5%), 40 mg 使用群 2 例 (40.0%) で, 後者に高率であったことは, 当然の結果であろう。なお再排菌の菌型は, いずれも入院時の菌型と同型である。

また投与終了後再排菌までの日数は, 100 mg 使用群 2 日目 2 例, 3, 5 日目それぞれ 1 例である。40 mg 使

用群は 2 例とも 2 日目に再排菌がみられた。

5) 総合効果判定 (Table 9)

投与終了後, ①菌陰転 2 日目, ②解熱 2 日目, ③発疹消褪 3 日目までを著効とし, また再排菌を考慮して効果を判定してみると, Table 9 に示すように, 著効 9 例 (40.9%), 有効 6 例 (27.3%), やや有効 5 例 (22.7%), 無効 2 例 (9.1%) となり, 有効率 (著効+有効) は 15 例 (68.2%) である。また 40 mg 使用群に著効, 有効が少ないことが認められた。

VI. 副作用

Table 10 に示すように 4 例 (12.5%) にみられ

Table 11 Biochemical findings

No.	Age	Sex	WBC			GOT			GPT			ALP			ASO		
			I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
1	8	M	8,100	7,200	6,100	17	20	19	7	6	9	12.1	15.0	14.2	<50	250	
2	9	F	8,900	5,000		17	16		10	6		14.4	14.0		166	250	
3	8	F	7,700	9,800	10,400	16	16	15	18	6	8	15.7	13.2	12.6	<50	<50	
4	7	F	8,400	5,900	6,500	20	34	24	7	13	10	11.0	12.1	13.6	<50		625
5	9	M	9,200	9,000	4,900	14	13	16	9	9	8	14.7	15.9	18.2	166	250	833
6	11	F	15,900	4,400	5,400	19	16	16	9	12	13	23.7	17.0	13.2	<50	<50	333
7	8	M	19,700	6,600	6,500	14	22	17	6	12	10	13.2	14.4	15.4	50	125	166
8	8	F	16,200	7,500		12	19		8	10		15.2	16.8		<50	<50	
9	7	M	9,000	9,900	7,400	22	23	22	7	8	8	14.7	14.8		<50	625	625
10	8	F	8,700	6,500	5,900	13	16	18	8	7	8	17.9	15.8	14.2	<50	100	125
11	7	M	11,500	5,500		17	14		6	16		16.4	15.0		<50		
12	8	M	5,700	5,800		14	14		8	6		15.7	16.4		<50	<50	
13	8	F	13,900	4,100		31	20		16	10		16.3	14.3		<50	125	
14	10	M	7,200	4,400		16	20		10	8		14.7	17.8		<50	250	166
15	7	M	10,600	6,000	5,600	24	22	19	21	8	12	18.3	16.3	14.6	50	50	250
16	7	F	18,800	6,600		15	17		7	6		16.8	17.9		<50	>2,500	
17	7	M	10,300	6,300		20	15		8	6		14.3	15.5		<50	100	
18	9	M	19,000			14	16		14	9		15.8	16.3		<50	166	

I : Before the initiation

II : After the treatment

III : One week after the treatment

た。この4例はいずれも1日量体重1kg当り100mg使用例である。T-1220の副作用は種々の病像を示しており、投与を中止したものが3例(No. 16, 17, 18)ある。ABPC内服による副作用に薬疹が多いことは周知のことであるが、T-1220による薬疹は1例(No. 6)のみであった。

他に投与終了後2日目に再排菌があり、ABPCを内服し3日目に、麻疹様の発疹が出現した1例(No. 14)があるが、これはABPCによる薬疹と考えられる。

VII. 臨床検査成績

100mg/kg使用群のうちの18例について、諸検査を実施した。いずれも投与前・投与終了後および投与終了1週後の3回行った。その成績はTable 11に示すごとくである。

1) 白血球数

投与終了直後に5,000未満の減少を示したものが3例、投与終了1週後に1例あるのみで、その他の症例のうちではNo. 3が増加の傾向を示したが、これは風疹を合併したもので、大部分の症例が順調に経過している。

2) 肝機能

GOT: 投与終了後に一時的に、投与前より正常値内ではあるが高い値を示したものはあるが、他の症例で問

題にすべき値を示したものはなかった。

GPT: 全例とも異常値を示したものはなかった。

ALP: 投与前より高値を示すものが多く、投与終了後および終了1週に特に、投与前より高値を示したものはなかった。

3) ASO

投与前は全例とも166u以下であるが、投与終了後625uの高値を示したもの(No. 9)がある。終了1週後に625u(No. 4)、833u(No. 5)は、いずれも再排菌のあった症例である。また、脱落例では、投与終了後に>2,500uの高値を示したもの(No. 16)もあった。

VIII. 考 按

溶連菌感染症の代表的疾患である猩紅熱の治療には、PC系薬剤が最も有効とされている。10数年前にTC耐性株が出現し、最近ではMacrolide系薬剤やCP耐性株も出現してきているので、われわれはABPCやCEXなどを主に治療薬としている現況である。

T-1220の場合には、注射という不便さがあるため、今回はABPCやCEXのように7日間投与という方法をとらずに、1日1回5日間点滴静注を実施した。もちろん6時間ごとの薬剤服用の場合よりは、比較にならぬほど高い血中濃度が得られるわけであるが、数時間後に

は排泄されてしまうという不利な点は否定できないように考える。

ABPC 30~40 mg/kg および CEX 40~60 mg/kg を使用し、猩紅熱の治療をしたわれわれの今までの報告¹⁾と比較してみると、投与開始後2日目までの菌陰転率は、T-1220 100%、ABPC 99.0%、CEX 94.5%で、T-1220 は CEX よりもすぐれた成績である。また投与3日目までの解熱率は、T-1220 81.8%、ABPC 84.4%、CEX 83.5%でほとんど差が認められない。次に投与終了後の再排菌では、T-1220 27.3%、ABPC 5.3%、CEX 6.3%で、明らかに T-1220 は ABPC、CEX よりも高率である。これはまず第1に他の薬剤が7日間投与に対して、T-1220 が5日間投与である点があげられる。また T-1220 は 40 mg/kg 使用に再排菌が多かった。なお抗菌力を比較した場合に、MIC で ABPC と2段階程度の差があることにも関係があると思われる。

副作用については、T-1220 注射中に両腕・手先のしびれ感とか、50 ml 注入後舌のしびれ・顔面紅潮・悪寒などがあって中止した症例があるが、これは患者が特異体質なのか、または注射の速度などが問題になるように思われる。

PC 系薬剤にはしばしばみられる薬疹については、T-1220 は1例(3.1%)のみで、ABPC 8.0%に比較すれば、はるかに少ない。

臨床検査成績では、特記するほどの障害を示した症例はないので、この点では安心して使用できるように考えられる。

結 語

猩紅熱患者32名に T-1220 を使用して治療を試みたが、入院時の咽頭溶連菌陰性患者と、副作用のあった患者計10例を除外した22例の成績は次のごとくである。

投与法は、原則として1日量 100 mg/kg を5日間点滴静注した(40 mg/kg 5例を含む)。

- 1) 投与開始後咽頭溶連菌が陰性になるまでの日数
投与翌日20例(90.9%)、2日目2例である。
- 2) 解熱までの日数
投与翌日11例(50%)、3日目までが18例(81.8%)である。
- 3) 発疹消褪までの日数
3日目までが13例(59.1%)、4日目まで20例(91.1%)である。
- 4) 再排菌

100 mg 使用群に4例(23.5%)、40 mg 使用群に2例(40.0%)に認められた。

5) 副作用

4例に認められ、うち注射中にしびれのあったもの、腹痛・下痢のあった3例は投与を中止した。薬疹は1例のみであった。

6) 抗菌力

患者分離の31株で測定した結果、0.1 μg/ml の MIC を示すものが27株(87.1%)で、PCG・ABPC よりはやや高い感受性を示した。

7) 臨床検査成績

白血球数・肝機能(GOT・GPT・ALP)には特記すべきものはなかった。ASO は333 u 以上の上昇を示したものが4例あるが、うち2例は再排菌例であった。

以上の成績を総合的に判定すると、著効9例(40.9%)、有効6例(27.3%)、やや有効5例(22.7%)、無効2例(9.1%)である。

文 献

- 1) 飯村 達, 清水長世, 辻 正周, 佐藤磨人, 平山 顕, 磯貝 元, 中島邦夫, 谷垣利幸, 大久保暢夫, 柏木義勝, 柴田 実: Cephalexin (Cepol) による猩紅熱の治療。小児科臨床 25: 1318~1322, 1972
- 2) 清水長世, 飯村 達, 柳下徳雄, 中溝保三, 辻 正周, 平山 顕, 磯貝 元, 御簾納孝次郎, 古川晴康, 富沢 功, 星野重二, 中島邦夫, 山本琢三, 大久保暢夫, 柏木義勝, 柴田 実: Clindamycin (Dalacin) による猩紅熱の治療。小児科臨床 26: 1200~1205, 1973
- 3) 飯村 達, 清水長世, 平山 顕, 山口 剛, 富沢 功, 星野重二, 中島邦夫: 猩紅熱の抗生物質療法。感染症誌 47: 536~539, 1973
- 4) 富沢 功, 辻 正周, 山口 剛, 佐藤磨人, 飯村 達, 清水長世, 柳下徳雄, 平山 顕, 磯貝 元, 御簾納孝次郎, 大久保暢夫, 柏木義勝, 柴田 実: 猩紅熱に対する Minomycin の治療成績。感染症誌 49: 136~142, 1975
- 5) 飯村 達, 清水長世, 柳下徳雄, 平山 顕, 磯貝 元, 辻 正周, 山口 剛, 富沢 功, 星野重二, 中島邦夫: 猩紅熱に対する薬剤効果の評価。Chemotherapy 23(8): 2616~2617, 1975
- 6) 富沢 功, 飯村 達, 清水長世, 柳下徳雄, 辻 正周, 山口 剛, 佐藤磨人, 平山 顕, 磯貝 元, 柏木義勝, 柴田 実, 桑原章吾, 佐藤倚男: Ampicillin を対照薬とした Talampicillin の猩紅熱に対する二重盲検比較試験。感染症誌 49: 425~439, 1975

TREATMENT OF SCARLET FEVER BY T-1220
Research Group of Scarlet Fever (Chairman : YASUZO NAKAMIZO)

ISAO TOMISAWA

Sapporo Municipal Hospital

TATSU IIMURA, HIROSHI WADA and KAZUTSUGU NIWANO

Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

NAGAYO SHIMIZU and TOKUO YANAGISHITA

Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

MASACHIKA TSUJI and TSUYOSHI YAMAGUCHI

Tokyo Metropolitan Ebara Hospital

HAJIME ISOGAI

Tokyo Metropolitan Bokuto Hospital

SHIGEJI HOSHINO

Yokohama Municipal Manji Hospital

NOBUO OHKUBO, YOSHIKATSU KASHIWAGI and MINORU SHIBATA

Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health

KINICHIRO NAGASE

National Institute of Health

Clinical trial of T-1220 for the treatment of 32 cases suffering from scarlet fever was performed and the results on 22 cases, excepting the 10 negative cases in the culture of hemolytic *Streptococci* from throat swab on admission, are as follows.

The method of administration, as a rule intravenous drip infusion was performed at 100 mg/kg/day for 5 days (5 cases of 40 mg/kg were included).

1) Number of cases that the culture turned to negative at the following day after administration was 20 (90.9%) and number of cases that the culture turned to negative at 2nd day after administration was 2.

2) In 11 cases (50%) fever was alleviated at the following day after administration and in 18 cases (81.8%) fever was alleviated within 3 days after administration.

3) In 13 cases (59.1%) exanthema disappeared within 3 days after administration and in 20 cases (91.1%) within 4 days.

4) From 4 cases (23.5%) among the cases administered 100 mg of this drug microorganisms were reappeared and from 2 cases (40.0%) among the cases administered 40 mg of this drug microorganisms were reappeared.

5) Side effect was observed in 4 cases and among them in 3 cases, shaking chills, numbness and diarrhea were observed and administration was stopped to these cases.

6) The antibacterial activity of T-1220 against 31 strains isolated from patients was investigated and the number of strains showing 0.1 $\mu\text{g/ml}$ of MIC was 27 (87.1%). The result shows that T-1220 has higher sensitivity than that of PCG and ABPC.

7) Results of the laboratory examination. There was not a special mention on the number of white blood cells and the liver function (GOT, GPT and ALP). In 4 cases ASO titers showed over 333 unit, but 2 cases among them were the cases that reappearance of microorganisms was observed.

Judging synthetically from the above results, remarkably effective cases were 9 (40.9%), effective cases 6 (27.3%), slightly effective cases 5 (22.7%) and ineffective cases 2 (9.1%).