

産婦人科領域における T-1220 の基礎的・臨床的検討

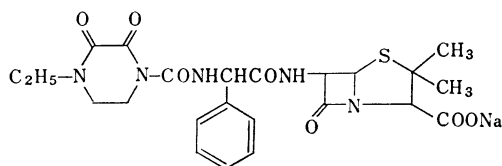
松田静治・丹野幹彦・柏倉 高・松本治朗

順天堂大学医学部産婦人科学教室

江東病院産婦人科

近年新しい合成ペニシリンの登場が数多く、ことに β -lactam 系抗生剤の開発は内外を問わず目覚ましいものがある。ここに報告する T-1220 は Ampicillin の amino 基に 4-ethyl-2, 3-dioxopiperazinylcarbonyl 基を導入したもので、富山化学で開発された新しい β -lactam 系抗生剤である。

本剤は下記の構造式を有し、グラム陽性菌、グラム陰性菌の各種細菌に広範囲な抗菌作用を示し、なかでも



Pseudomonas, *Klebsiella*, *Proteus* などにもかなりの抗菌力を発揮することが指摘されているほか、投与後の吸収態度も Dose response がみられ、体内ではほとんど代謝されず、主に尿中に排泄されるといわれている。いっぽう動物実験での急性、慢性毒性は低く、一般薬理作用の面でも特に問題は指摘されていない¹⁾。

われわれは今回本剤について検討を試みる機会を得、抗菌力試験、投与後の吸収および体内移行などの基礎的実験を行なうほか、産婦人科領域の感染症に対して臨床応用を試みたので以下報告する。

I. 基礎実験

1. 抗菌力試験

産婦人科領域の各種材料、すなわち子宮および尿路、その他化膿巣（骨盤内膿瘍など）由来のグラム陰性桿菌（*E. coli* 20 株、*Klebsiella* 8 株、*Pseudomonas aeruginosa* 11 株）計 39 株、主として化膿巣（乳腺膿瘍、創感染、骨盤内膿瘍）より分離した *Staphylococcus aureus* 23 株、以上計 62 株を用い、本剤の感受性試験を化学療法学会標準法に基づき Heart infusion 寒天平板を用いる倍数希釈法で行ない、最小発育阻止濃度（MIC）を測定し、併せて Carbenicillin (CBPC), Ampicillin (ABPC) との対比を試みた。

1) グラム陰性桿菌

本実験では接種菌量を 10^8 /ml と 10^6 /ml (100 倍希釈) で比較した。まず、*E. coli* に対する本剤の感受性分布は $1.56 \mu\text{g/ml}$ ～ $100 \mu\text{g/ml}$ に及び、感受性の山は $3.12 \mu\text{g/ml}$ に認められ、接種菌量による差は認められていない。

しかし *Klebsiella* と *Pseudomonas aeruginosa* では接種菌量により MIC の値にかなりの差が認められた。すなわち *Klebsiella* では 10^6 /ml の菌量接種により MIC は低くなり 6.25 ～ $25 \mu\text{g/ml}$ の間に MIC の分布を示し、*Pseudomonas aeruginosa* では同じく 10^6 /ml の場合 3.12 ～ $50 \mu\text{g/ml}$ の間に MIC の分布があり、 10^8 /ml の菌量に比し 1 段階程度の抗菌力の増強が認められた (Table 1)。

Table 1 Susceptibility of clinical isolated strains to T-1220

Organisms	No. of strains	Inoculum size (/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
			≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>E. coli</i>	20	10^8			3	11	3	1		1	1
		10^6			6	9	3		1		1
<i>Klebsiella</i>	8	10^8								1	7
		10^6					5	2	1		
<i>Ps. aeruginosa</i>	11	10^8					4	3	1	1	2
		10^6				1	6	3		1	
<i>Staph. aureus</i>	23	10^8			1	4	2	5	9		2
		10^6			8	6	3	4	2		

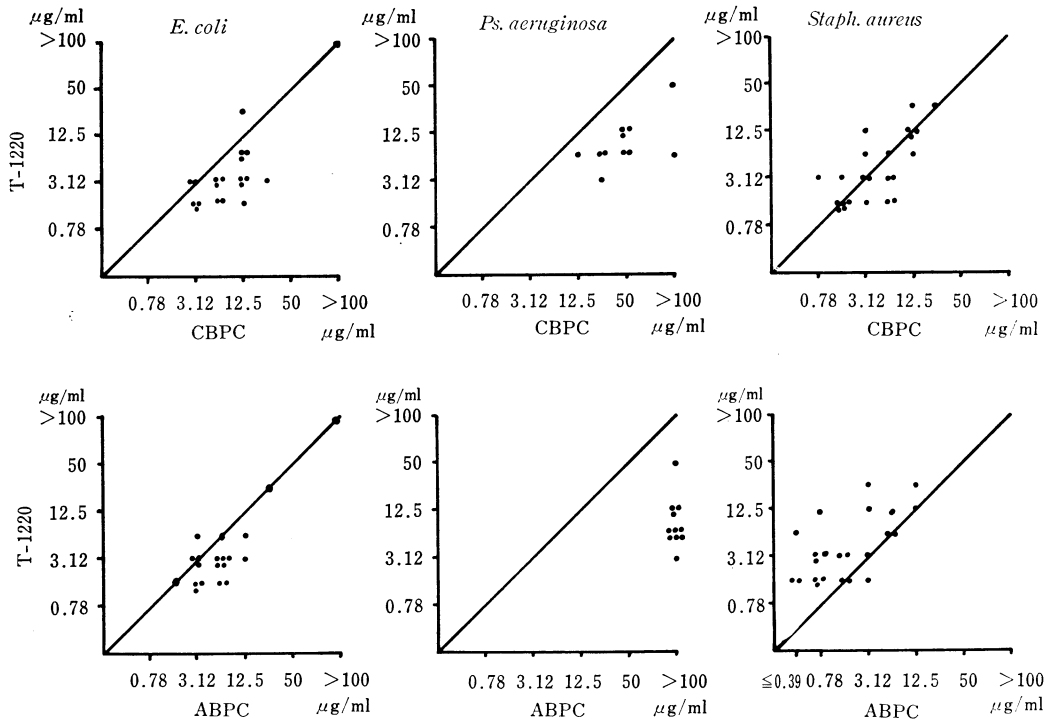
Fig. 1 Correlorgram between T-1220, CBPC and ABPC (Inoculum size : 10^6 /ml)

Fig. 1 は本剤と同時に感受性測定を行なった CBPC, ABPC との感受性相関を示したものであるが, *E. coli* では CBPC に比し本剤の MIC が 1~2 段階低いものが多く, さらに *Pseudomonas aeruginosa* については CBPC の MIC 25~50 $\mu\text{g/ml}$ に対して本剤のそれは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に感受性値の山を作り, 明らかに CBPC より強い発育阻止作用がうかがわれた。

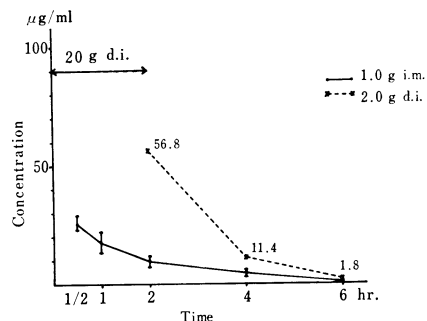
2) グラム陽性球菌

グラム陽性球菌の代表菌種として実施した *Staphylococcus aureus* における本剤の MIC は 1.56~100 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し, 100 倍稀釈菌量で MIC が低くなる場合が認められた。CBPC, ABPC と比較した場合 CBPC とはほぼ同様の阻止濃度が得られたが, ABPC に対しては本剤の MIC は数段階高く, 従って本菌に対する抗菌力は ABPC に比べて一段と弱い結果が得られた (Fig. 1)。

2. 血中濃度

健康婦人 2 例について早朝空腹時, T-1220 1.0 g を 1 回臀部に注射し, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間後に採血し, *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を検定菌とする薄層カップ法 (1/15 M, pH 7.0 phosphate buffer 希釈) により血中濃度を測定した。なお 1 例ではあるが本剤 2.0 g 2 時間点滴後の血中濃度の推移についても同様の方法で

Fig. 2 Blood levels of T-1220



測定した。成績は Fig. 2 に示すように本剤の吸収は良好で, 筋注では投与後 30 分で平均 25.4 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し, 以後漸減し 1 時間値平均 18.3 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間値 9.5 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間値 4.3 $\mu\text{g/ml}$ となり, 6 時間後はほとんど検出されない。2.0 g 点滴静注例では 2 時間後の点滴終了時 56.8 $\mu\text{g/ml}$ の濃度値を示し, 終了後 2 時間で 11.4 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後では 1.8 $\mu\text{g/ml}$ と急速に減少した。

3. 臍帯血・羊水移行

1) 1 回投与

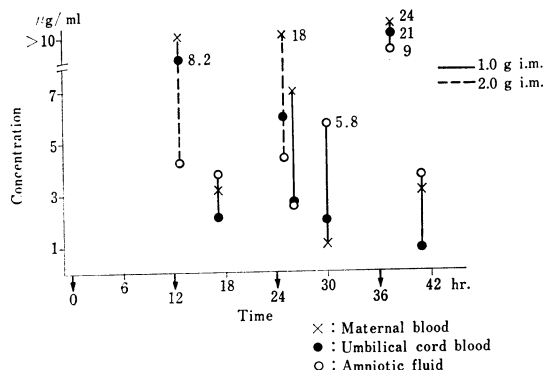
本剤の臍帯血, 羊水への移行を観察する目的で分娩前

Table 2 Concentration of T-1220 in maternal blood, umbilical cord blood and amniotic fluid after intramuscular injection

No.	Dose (g)	Time (after injection)	Maternal blood ($\mu\text{g/ml}$)	Umbilical cord blood ($\mu\text{g/ml}$)	U/M ratio (%)	Amniotic fluid ($\mu\text{g/ml}$)	A/M ratio (%)
1	1.0	1 hr. 10 min	18.8	4.6	24.5	trace	—
2	1.0	2 hr. 50 min.	5.2	2.9	55.7	N. D.	—
3	1.0	4 hr. 50 min.	2.0	trace	—	1.2	60.0
4	2.0	2 hr. 15 min.	11.2	6.0	53.6	1.0	8.9
5	2.0	4 hr. 20 min.	5.3	1.8	34.0	1.8	34.0

Table 3 Concentration of T-1220 in maternal blood, umbilical cord blood and amniotic fluid after intravenous drip infusion for 1 hr

No.	Dose (g)	Time (after injection)	Maternal blood ($\mu\text{g/ml}$)	Umbilical cord blood ($\mu\text{g/ml}$)	U/M ratio (%)	Amniotic fluid ($\mu\text{g/ml}$)	A/M ratio (%)
1	2.0	28 min.	42.4	32.0	75.4	3.4	8.0
2	2.0	1 hr. 10 min.	29.0	7.4	25.5	4.0	14.0
3	2.0	3 hr. 20 min.	6.3	1.2	19.0	1.8	28.6

Fig. 3 Transfer of T-1220 into umbilical cord blood and amniotic fluid after continuous administration
Intramuscular injection every 12 hours

に1回、1.0～2.0 gを筋注し、胎児娩出時の臍帯血、羊水ならびに母体血を採取し、上記の方法で濃度を測定した。実験対象産婦5例の投与後材料採取までの時間は1時間10分～4時間50分である。成績はTable 2のとおりで、5例の臍帯血移行は4時間50分の採取例で痕跡程度の移行を示したものを除くと、母体血の1/4～1/2程度(24.5～55.7%)の臍帯血中濃度が得られた。羊水中へは4例中痕跡程度の移行を認めた1例(1時間10分後の採取例)のほか1.0～1.8 $\mu\text{g/ml}$ の濃度移行が認められた。その他3例の産婦に本剤2.0 gを60分かけて点滴静注し、経胎盤移行を検討した。投与後試料採取ま

Table 4 Transfer of T-1220 into mother's milk

Dose (route)	Case	Time (hr.)	
		2	6
1.0 g (i. m.)	1	0	trace
	2	0	1.2
	3	trace	trace

($\mu\text{g/ml}$)

での時間は28分～3時間20分で、成績はTable 3のとおりで、臍帯血中濃度は母体血の1/5～3/4の値を示し、羊水中へも1.8～4.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度移行が認められた。

2) 連続投与

7例の産婦に本剤1.0 g(一部症例2.0 g)を12時間毎2～4回筋注し、経胎盤移行を検討(試料採取時間50分～6時間)したが、うち2例に5.8～9.0 $\mu\text{g/ml}$ の羊水濃度が得られた(Fig. 3)。その他2.0 g点滴静注を12時間毎2回実施した例(採取時間2時間50分)の羊水移行は8.2 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度であった。

4. 乳汁内移行

正常褥婦3例に本剤1.0 gを1回筋注し、2, 6時間後の乳汁内濃度を測定した。本剤の乳汁内移行はCBPC, SBPCとはほぼ同様の傾向を示し、2時間後ではほとんど検出されず、6時間後に痕跡程度～1.2 $\mu\text{g/ml}$ と濃度移行は一般に低い傾向が認められた(Table 4)。

Table 5 Clinical effect of T-1220 (Intra-pelvic infections)

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms (MIC : µg/ml)	Dose			Note (Clinical response)	Effect	Side effect
					Daily (g)	Days	Total (g)			
1	T. K.	26	Puerperal fever	<i>Klebsiella</i> (6.25) <i>Peptococcus</i>	4.0 d. i.	5	20.0	Fever ↘ Stinking lochia ↘ Tenderness of uterus ↘ Bacteria (Intra-uterine) → (-)	+	-
2	A. N.	22	Pyometra (Puerperium)	<i>Klebsiella</i> (6.25)	8.0 d. i.	4	32.0	Pus (Intra-uterine) ↘ Bacteria (-) Fever, Ischuria ↘ Tenderness of uterus ↘ (Used with cervical drainage)	+	-
3	F. T.	28	Endometritis	Intra- vagina { <i>E. coli</i> <i>α-Strept.</i>	4.0 i. m.	4	8.0	Fever, Lower abdominal pain ↘ Tenderness of uterus ↘	+	-
4	N. U.	28	Right adnexitis Endometritis (Post abortion)	<i>E. coli</i> (3.12) <i>Staph. aureus</i> (12.5)	4.0 d. i.	6	24.0	Fever, Lower abdominal pain ↘ Tenderness of adnexa and uterus ↘ Bacteria (Intra-uterine) → (-)	+	-
5	R. I.	25	Left adnexitis Endometritis (Post abortion)		8.0 4.0 d. i.	4	24.0	Fever, Lower abdominal pain ↘ Tenderness of adnexa and uterus ↘ Bacteria (Intra-uterine) → (-) <i>E. coli</i> (Cervical canal) → <i>E. coli</i>	+	-
6	K. I.	21	Left adnexitis		4.0 i. m.	5	20.0	Slight fever, Lower abdominal pain ↘ Induration, resistance and tenderness of adnexa ↘	++	-
7	Y. S.	35	Pelvicoperitonitis (Douglas abscess)	<i>E. coli</i> (3.12)	4.0 d. i.	6	24.0	High fever → Not Pyretolysis Lower abdominal pain, Resist of Douglas → Unchanged → Incision of Douglas → Abdominal drainage	-	-
8	T. T.	26	Endometritis	<i>E. coli</i> (1.56) <i>Staph. epidermidis</i>	2.0 i. v.	5	10.0	Lower abdominal pain, Tenderness of uterus ↘ Leukorrhea ↘	++	-
9	K. O.	31	Inflammatory mass of right adnexa		4.0 d. i.	6	24.0	Slight fever, Lower, abdominal pain ↘ Tenderness and resist of mass (Hen's egg-sized) of adnexa ↘ → op.	+	-
10	M. S.	29	Puerperal lochiometra	<i>β-Strept.</i> <i>Staph. epidermidis</i>	4.0 d. i.	4	16.0	Fever ↘ Stinking lochia ↘ Tenderness of uterus ↘	++	-
11	A. M.	24	Endometritis (Infectious abortion)	<i>E. coli</i> <i>β-Strept.</i> <i>Peptococcus</i>	4.0 d. i.	4	16.0	Fever → Not pyretolysis Lower abdominal pain ↘ Leukorrhea (pus) → Unchanged Tenderness of uterus → Unchanged	-	-

II. 臨床実験

T-1220 の臨床応用として産婦人科領域における骨盤内感染症、尿路感染症、乳腺膿瘍、外陰膿瘍計 20 例に本剤を使用した。投与方法は筋注、one shot 静注および点滴静注の 3 者を用い、1 日量として筋注 2.0~4.0 g, one shot 静注 2.0 g, 点滴静注 4.0~8.0 g を投与した。

1. 骨盤内感染症

産褥熱、骨盤腹膜炎、子宮溜膿腫、子宮付属器炎、子宮内膜炎など 11 例に使用した。内訳は本剤の点滴投与群が 8 例、one shot 静注 1 例、筋注使用群 2 例で、点滴静注群で 4~6 日、one shot 静注で 5 日、筋注群で 4~5 日間の投与を行なった。効果判定の基準としてそれぞれの群において主要自他覚症状（菌消失を含む）が 3 日以内に著しく改善したものを著効、主要自他覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合を有効と判定し、これらの症状が 3 日経過しても改善されない場合を無効とした。以上に基づき骨盤内感染症における本剤の効果をみると、Table 5 に示すように 11 例中著効 3 例、有効 6 例、無効 2 例の結果が得られた。次に投与方法別に成績を述べる。

1) 点滴静注

1 日 4.0 g (5%ブドウ糖 500 ml に本剤 2.0 g を溶解し、1 日 2 回点滴静注) 投与を原則として、2 例には 1 日 8.0 g 点滴 (1 回 4.0 g 1 日 2 回) を行なった。計 8 例における成績は著効 1 例、有効 5 例、無効 2 例である。以下症例をあげて略述する (Table 5)。

症例 1 T. K. 産褥熱

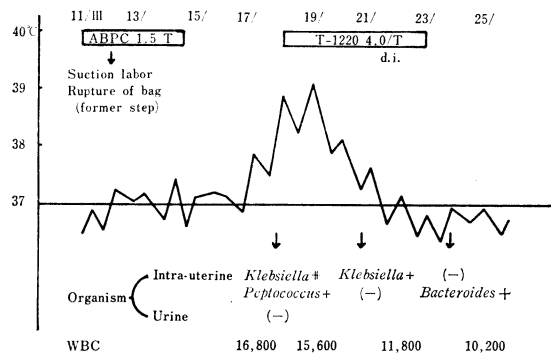
前期破水により遷延分娩の経過をとり、吸引手術後 5 日目より発熱をきたし、悪臭ある悪露と子宮体部の圧痛を訴えた症例で、産褥早期の発症をみない Type の産褥熱である。子宮内より *Klebsiella* と *Peptococcus* が分離され、本剤による治療を開始、4 日後には解熱し、子宮内細菌も減少 (*Klebsiella* のみ)、子宮の局所所見や悪露の性状も漸次軽快し、治癒に向かった。分離 *Klebsiella* の MIC は 6.25 µg/ml である (Fig. 4)。

症例 2 A. N. 産褥子宮溜膿腫

分娩 11 日目に発熱とともに尿閉をきたし、緊急入院した症例で子宮体部の圧痛著明で、膿性悪露が認められたため、子宮頸管拡張により子宮内の膿汁排出をはかるとともに本剤 1 日 8.0 g の点滴を施行した。子宮内培養により *Klebsiella* (MIC 6.25 µg/ml) が分離されたが、3 日後解熱とともに培養も陰性 (好、嫌気性菌) に終わり、尿閉および子宮の圧痛も消失した。本例ではドレーナージを併用したため有効と判定した。

症例 4 N. U. 右子宮付属器炎、子宮内膜炎

Fig. 4 T. K. 26 y. Puerperal fever



症例 5 R. I. 左子宮付属器炎、子宮内膜炎

両例とも某医の許で人工妊娠中絶をうけた後発熱、下腹痛があり入院してきた症例で、いずれも子宮付属器、子宮体部の圧痛、抵抗がみられ、本剤投与後自他覚所見の軽快、消失をみた。症例 4 では初回、子宮内より *E. coli* (MIC 3.12 µg/ml) と *Staph. aureus* (MIC 12.5 µg/ml) が分離されたが、4 日後の培養は陰性となった。

症例 7 Y. S. 骨盤腹膜炎

高熱 (39°C 台)、下腹痛を訴えて入院、子宮から両側付属器にかけて圧痛著明で境界不明、ダグラス窩の抵抗、圧痛強く、ダグラス窩穿刺にて膿汁吸引、*E. coli* (MIC 3.12 µg/ml) を多数分離した。早速本剤 1 日 4.0 g の点滴で治療を開始したが、4 日後も高熱つづき (血液培養は陰性)、局所所見にも好転がみられず、加えて悪心、下痢を伴った。以後ダグラス窩切開にて排膿を試み、ひきつづき本剤を投与したが、6 日後も発熱はか自他覚所見に改善がみられず、麻痺性イレウスの所見を呈したため本剤無効と判定し、他剤 (セファロスポリン系) に切り替え、次いで開腹ドレーナージを行なった。なお分離菌である *E. coli* は ABPC, CEZ, GM には感受性菌 (ディスク法) である。

症例 9 K. O. 右炎症性付属器腫瘍

右下腹痛を訴え、鶏卵大におよぶ右付属器の疼痛性腫瘍に対し本剤を投与し、5 日後局所所見の消退を認めた。その後 7 日目患側付属器を剔除し、右卵管溜水腫 (卵管炎) が組織所見で認められた。

症例 10 M. S. 産褥悪露滞留

産褥 2 日目より発熱をみ、悪露に悪臭があり、子宮体部の圧痛を認めたので本剤を投与した。子宮内培養では β-*Streptococcus* と *Staph. epidermidis* が検出された。治療 2 日目には解熱し、悪露症状も急速な改善をみた。

症例 11 A. M. 子宮内膜炎

妊娠 4 ヶ月にて感染流産の経過をとり、38°C 台の発

Table 6 Clinical effect of T-1220 (Urinary tract infections)

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms (MIC: µg/ml)	Dose			Note (Clinical response)	Disapp. of bact. (days)	Effect	Side effect
					Daily (g)	Days	Total (g)				
1	S. M.	26	Pyelonephritis (Puerperium)	<i>E. coli</i> (3.12)	4.0 d. i.	5	20.0	Fever → Lumbago, Pollakiuria Urinary sediment ↓	3	+	—
2	K. Y.	31	Cystitis (Post-op. ablatio placenta)	<i>Enterobacter</i>	4.0 d. i.	4	16.0	Trias (+) → (Hypertension W 16 T)	3	+	—
3	T. O.	51	Cystitis (Uterocervical cancer)	<i>Pseudomonas</i> (+) (6.25) <i>Enterococcus</i> (+)	4.0 d. i.	5	20.0	Bacteriuria → Decreased (Reappearance after 3 weeks)		+	—
4	T. F.	27	Cystitis (Post-op. ovarian cystoma)	<i>E. coli</i> (3.12)	2.0 i. v.	4	8.0	Trias (+) ↓	3	+	—
5	M. Y.	25	Pyelonephritis (Puerperium)	<i>E. coli</i> (3.12)	4.0 i. m.	4	16.0	Fever → Lumbago, Urinary sediment ↓	2	++	—
6	F. T.	42	Chronic cystitis (Post-op. uterocervical cancer)	<i>Pseudomonas</i> (12.5)	4.0 i. m.	6	24.0	Slight fever → Co ⁶⁰ treatment (Post-op. 50 days)	5	+	—
7	Y. T.	37	Cystitis (Post-op. myoma uteri)	<i>E. coli</i> (6.25)	4.0 i. m.	4	16.0	Trias ↓	3	++	—

熱、強い下腹痛、子宮体部圧痛、膿性帯下を呈した流産後の子宮内膜炎に使用したが、4日後も発熱つづき(37~38℃)、膿血性帯下や局所所見にも好転がみられず、本剤は無効であった。本剤は後に遺残胎盤の除去を行なった。

2) One shot 静注

1例であるが子宮内膜炎例(症例8)に1日2.0g(分2投与)の静注を行ない、2日目より下腹痛軽快し、子宮の局所々見は4日目には著明に改善され、初回に子宮内より分離された *E. coli* (MIC 1.56 µg/ml) は5日後の培養成績で他菌も含めて陰性の結果に終わった。

3) 筋注(分2投与)

症例3 F. T. 子宮内膜炎

症例6 K. I. 左子宮付属器炎

いずれも急性の子宮内膜炎および子宮付属器炎で発熱、下腹痛と強い局所所見(圧痛抵抗)を呈したが、本剤投与で3日以内に自覚所見に改善、消失が認められたもので、殊に症例6では著効と判定した。

2. 尿路感染症

T-1220 を尿路感染症7例に使用した。対象は入院中の膀胱炎(術後を含む)および産褥腎盂腎炎(術後を含む)、子宮頸癌、子宮筋腫、卵巣腫瘍、帝王切開など術後の炎症が5例を占め、うち複雑性尿路感染は2例である。投与方法別では1日4.0gの点滴静注3例、1日4.0gの筋注3例および1日2.0gのone shot 静注1例で本剤の治療日数は4~6日、総量は8.0~24.0gにおよんでいる。尿中起炎菌の内訳は *E. coli* 4例、*Enterobacter* 1例、*Pseudomonas* 2例(1例は *Enterococcus* 混在)であった。治療効果の判定は自覚症状の改善、消失、尿中細菌の消失、尿沈渣所見をもとに下した。成績はTable 6に示すとおりで全例に効果が認められ、有効の結果を得、特に2日以内に尿中菌が消失し、自覚症状や尿所見が著明に改善した症例5(腎盂腎炎)と症例7(膀胱炎)では本剤著効と判定した。症例3の子宮頸癌IV期に伴う膀胱炎では尿中より *Pseudomonas* と *Enterococcus* が分離され、5日の治療後残尿感は消失し、尿中の *Pseudomonas* は減少したが、なお 10³/ml 存在した。本例は尿沈渣所見、自覚症状の推移から一応有効と判定したが、病勢の進展から3週後 *Pseudomonas* の再出現をみた。本症における有効例の尿中細菌消失、症状消失ないし改善までの投与日数は平均3~4日であり、また臨床効果と起炎菌の本剤に対する感受性試験の成績とはよく一致した。以下に主なる症例について略述する。

症例5 M. Y. 産褥腎盂腎炎

正常分娩後産褥13日目に39℃台の発熱、腰痛あり入

Table 7 Clinical effect of T-1220 (Others)

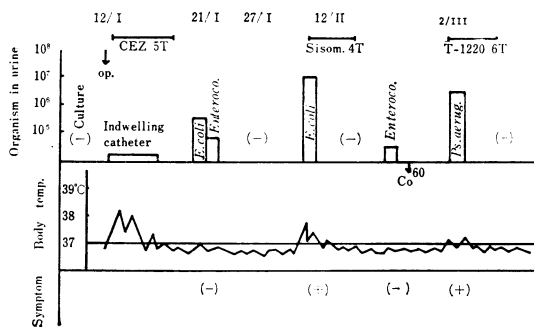
No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms (MIC: μg/ml)	Dose			Note (Clinical response)	Effect	Side effect
					daily (g)	days	total (g)			
1	N. S.	27	Right puerperal mammary abscess	<i>Staph. aureus</i> (12.5)	2.0 i. v.	4	8.0	Goose's egg-sized flushing in mamma, swelling→ Make to abscess(Incision)	—	—
2	S. A.	31	Vulval abscess (Wound infection)	<i>E. coli</i> (3.12)	2.0 i. m.	3	6.0	Excruciating pain in vul- va, Hen's egg-sized indu- ration in left vulva, Ten- derness ↗, Become larger to make to abscess	—	—

Table 8 Clinical effect of classified by administration of T-1220

Daily dose (g)	(route)	No. of cases	Good*	Poor	Content		
					Intra-pelvic infections	U. T. I.	Others
8.0	(d. i.)	2	2	0	2*		
4.0	(d. i.)	9	7	2	4 (2)**	3	
2.0	(i. v.)	3	2	1	1	1	(1)
4.0	(i. m.)	5	5	0	2	3	
2.0	(i. m.)	1	0	1			(1)
Total		20	16 (80.0%)	4	9 (2)	7	(2)

*: Excellent+Good, **: Poor

Fig. 5 F. T. 42 y. Post-op. uterocervical cancer, Cystitis



院、尿培養、沈渣鏡検にて *E. coli* を証明する。本剤筋注（1日 4.0 g）後 2 日目に解熱、尿中菌の消失をみ、膿尿所見も著明に改善した。

症例 6 F. T. 慢性膀胱炎

子宮頸癌術後に断続的な細菌尿の出現と急性症状の既往を有する患者で、コバルト照射中 *Pseudomonas* が尿中に 10⁷/ml 出現したため本剤を投与した。筋注 3 日目より尿中 *Pseudomonas* は減少し、5 日後には菌消失し、その後発熱もみえていない (Fig. 5)。

症例 1 S. M. 産褥腎盂腎炎

妊娠 10 ヶ月、子宮筋腫合併のため腹式帝王切開を施行、産褥 8 日目より発熱、腰痛を訴え、尿中より *E. coli*（菌数 5 × 10⁷/ml）が分離された。腎盂腎炎の診断のもと、本剤 1 日 4.0 g の点滴治療後 3 日目に菌消失、4 日後には解熱し、尿沈渣所見にも改善がみられた。

3. その他

膿瘍形成をみた産褥乳腺炎と会陰切開後の外陰部創感染（外陰左側部の鶏卵大発赤、硬結）に T-1220 の one shot 静注と筋注をそれぞれ試みたが、いずれの症例も膿瘍化が一層進み、無効と判定し切開した。乳腺膿瘍の起炎菌は *Staph. aureus*（本剤の MIC 12.5 μg/ml）、外陰部膿瘍のそれは *E. coli*（MIC 3.12 μg/ml）であった (Table 7)。

4. 臨床成績のまとめ

以上の成績を総括すると、骨盤内感染症 11 例、尿路感染症 7 例、その他 2 例計 20 例の産婦人科感染症に対する T-1220 の臨床効果は有効 16 例、80% の有効率である (Table 8)。疾患別では骨盤内感染症では 9 例有効、無効は 2 例で、複雑性感染症 2 例を含む 7 例の尿路感染症では全例に効果が認められた。しかし乳腺膿瘍、外陰部膿瘍の 2 例には本剤は奏効しなかった。投与方法別の効果の比較は症例数や病態のうえからも厳密には行な

い得ないが、点滴静注群 11 例中 9 例に効果が認められ、筋注使用群も 6 例中 5 例が有効である。

5. 副作用

本剤筋注時に注射部位に疼痛を訴えるものもあるが、注射に伴う局所の発赤、硬結を残すものはみられなかった。静注時の副作用は特に認めていない。また投与前後全例に肝機能 (S-GOT, S-GPT, AI-P), 腎機能 (BUN), 尿蛋白についても検討したが、特に異常所見を認めなかった。

総括とむすび

近年における化学療法の進歩は著しいものがあるいっぽう、感染症の変貌、宿主側要因の変化などを考慮すると、今後の化学療法の動向にはますます注目すべきものがある。今日新抗生剤が多数登場しているなかで目下特に注目されているのが β -lactam 系抗生剤である²⁾³⁾。T-1220 も本系統の薬剤で富山化学で独自に開発されたものである。われわれの検討では本剤の *Staph. aureus* に対する抗菌力は ABPC より若干劣るが、*Pseudomonas*, *Klebsiella* などには従来の広域ペニシリン系薬剤に比べて感受性効果は一段とすぐれている結果を得た。すなわち菌量 10^8 /ml では *Pseudomonas*, *Klebsiella* とも MIC は $6.25\mu\text{g/ml}$ にピークが認められ、両菌種とも接種菌量により MIC に差がみられている。*E. coli* の MIC も ABPC, CBPC より若干低い成績も得られている。また本剤の吸収は一般に CBPC と同程度と考えてよいが、 1.0g 、筋注時 30 分のピーク値は $25\mu\text{g/ml}$ 、点滴静注 (2.0g) は点滴終了時の 2 時間値が $55\mu\text{g/ml}$ と概して吸収はよい。one shot 静注の自験例がないが 1.0g 使用時は 15 分値が $40\mu\text{g/ml}$ と報告されている。本剤筋注時の母児間移行をみると、臍帯血や羊水への移行はかなりよく、臍帯血、母体血比 (U/M ratio) は $24.0\sim$

55.7% となり、羊水濃度も $1.0\sim 1.8\mu\text{g/ml}$ に達するものがある。しかし乳汁中への移行は一般に悪く、これは他の合成ペニシリンの場合と類似したものと考えられる。

臨床成績に関しては骨盤内感染症 11 例、尿路感染症 7 例、その他の膿瘍性疾患 (乳腺膿瘍、外陰膿瘍) 2 例計 20 例に使用し、有効 16 例、80% の有効率を収めた。骨盤内感染症では有効 9 例 (うち著効 3 例)、無効 2 例の成績を得たが、複雑性尿路感染 2 例を含めて計 7 例の腎盂腎炎、膀胱炎の全例に本剤が奏効したことは興味深い。分離菌別の効果をみると頻度の高い *E. coli* 性疾患への効果はもちろんのこと、*Klebsiella* や *Pseudomonas* (尿路感染症の 2 例は有効) および *Enterobacter* に起因する感染症例にも有効であった。なお分離菌の MIC と臨床効果の間にはおおむね一致がみられた。投与方法別に有効率を比較することは今回の実験では無理であるが、病態によっては点滴投与の有用性が一層高まろう。いずれにせよ本剤は *Pseudomonas* に対し抗菌力がよいという利点など、抗菌スペクトルのうえで新しい一方向を示したものであり、当領域でも骨盤内感染症、尿路感染症などで今後期待のもてる薬剤といえることができる。

最後に副作用であるが、本剤では毒性の低い点が指摘されており、注射時の異常を含めて肝、腎障害など特に問題となる点は認められなかった。

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) 松田静治: 抗生物質。産婦の世界 28: 311~315, 1976
- 3) 松田静治: 周産期の感染症。最新医学 31: 1271~1277, 1976

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1220 IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, MIKIHICO TANNO,
TAKASHI KASHIWAKURA and JIRO MATSUMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

Fundamental and clinical studies in the field of obstetrics and gynecology on T-1220, a new semisynthetic penicillin having broad spectrum, have been carried out.

1) The antibacterial activity of T-1220 against gram negative bacilli especially *Pseudomonas* and *Klebsiella* superior to that of CBPC, SBPC and ABPC. However, the activity against *Staphylococcus aureus* was slightly inferior to that of ABPC.

2) The absorption after the administration by injection (drip infusion, intravenous injection, intramuscular injection) was favorable and it seems to be almost same pattern as that of CBPC.

3) The transference between mother and infant such as cord blood and amniotic fluid was favorable, but the transference to milk was low. It seems to be same pattern as that of the other synthesized penicillin derivatives.

4) It was administered to total 20 cases consisting of 11 cases of intra-pelvic infections, 7 cases of urinary tract infections, 2 cases of the other purulent diseases and the effective rate was 80%.

5) From the classification by the isolated microorganisms, it was not only effective against *E. coli* of high frequency, but also against infectious diseases depending on *Pseudomonas*, *Klebsiella* and *Enterobacter*.

Almost coincidence between MIC against isolated microorganisms and clinical effect was observed.

6) Any side effect to be mentioned such as hepatic and renal disturbance was not observed.