

婦人科領域の感染症に対する T-1220 の使用経験

梅咲直彦・浜田和孝・山片重房

荻田幸雄・須川 信

大阪市立大学医学部産科婦人科学教室

山田文夫・竺原俊行・北島栄彦

長谷川博規・松本雅彦

大阪市立今宮市民病院産婦人科

化学療法剤の発達につれて耐性獲得菌の増加が現われ、それらに対する十分な抗生効果を期待するときには更に新しい化学療法剤の開発とその適用が必要となっている。

T-1220 は富山化学総合研究所で開発された新しい半合成ペニシリン系抗生物質で、その化学名および構造式は Fig. 1 のごとくであり、その特徴は従来のペニシリン系薬剤に見られない広範囲の抗菌スペクトルを有し、し

かも動物実験において ABPC 注と同等の安全性を有することが確認されている¹⁾。

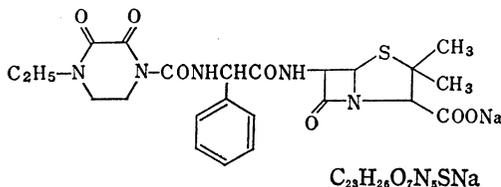
今回われわれは外来尿路系感染症および術後感染症に対し T-1220 を各種方法により投与する機会を得たので、その細菌学的効果、臨床効果および副作用に関し報告する。

I. 投与対象および投与方法

大阪市立大学病院産婦人科および大阪市立今宮市民病院産婦人科にて加療を受けた16人を対象とし、その疾患名を Table 1 に示した。対象とした症例を Table 2 にまとめたが、これらは主として尿路系感染症であり、T-1220 投与の直前における他の抗生物質投与の有無により単純性感染症と複雑性感染症の2群に分けた。すなわち Table 2 の症例1～9までは単純性感染症であり、10以降は複雑性感染症である。

投与方法は T-1220 1g 筋注1日1回または2回、および T-1220 2g 点滴静注1日1回または2回である。外来、入院患者別投与方法は、外来患者に対し筋注1g 1日1回投与、入院患者に対しては他の3種類の投与方法を用いた。

Fig. 1 Chemical structure of T-1220



$C_{23}H_{26}O_7N_5SNa$
Sodium 6-[D(-)- α -(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)- α -phenylacetamido] penicillanate

Table 1 Diseases treated with T-1220

Diagnosis	Number of cases
Acute cystitis	7
Subacute cystitis	1
Acute pyelonephritis	1
Acute cystitis (Postoperation of uterine cancer)	1
Chronic cystitis (")	3
Acute cystitis (Uterine cancer, radiotherapy)	1
Wound infection (Postoperation of myoma uteri)	1
Intrauterine infection (Chorioepithelioma)	1
Total	16

Osaka City Imamiya Hospital: 9 cases
Department of Obstetrics and Gynecology,
Osaka City University Medical School: 7 cases

Table 2 Clinical results of T-1220

Case No.	Diagnosis (Basic disease)	Route Daily dosis	Duration (days)	Organisms		Susceptibility	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
				Before	After				
1	Acute cystitis	m 1 g × 1	8	<i>E. coli</i> (++)	(-)		Disappear	Excellent	-
2	Acute cystitis	m 1 g × 1	15	<i>E. coli</i> (++)	(-)		Disappear	Excellent	-
3	Acute cystitis	d 2 g × 2	7	GNB (++)	(-)		Disappear	Excellent	-
4	Acute pyelitis	d 2 g × 2	10	<i>Strept.</i> (++)	(-)		Disappear	Excellent	-
5	Acute cystitis	d 2 g × 1	5	<i>E. coli</i> (++)	(-)		Unchange	Poor	-
6	Acute cystitis	m 1 g × 1	10	<i>E. coli</i> (++)	(+)		Unchange	Poor	-
7	Subacute cystitis	m 1 g × 1	20	<i>E. coli</i> (++)	(+)		Unchange	Poor	-
8	Acute cystitis	m 1 g × 1	5	<i>E. coli</i> (+)	(+)		Unchange	Poor	-
9	Acute pyelonephritis	d 2 g × 1	3	<i>E. coli</i> (++)	(-)		Disappear	Excellent	-
10	Acute cystitis (Postoperation of uterine cancer)	d 2 g × 2	3	<i>P. mirabilis</i> (++)	Enterococcus (++)	CET, CEZ, GM	Colonization	Good	-
11	Chronic cystitis (Postoperation of uterine cancer)	d 2 g × 2	5	<i>E. coli</i> (++)	(-)	GM	Disappear	Good	Rash
12	Acute cystitis (Uterine cancer, radiotherapy)	d 2 g × 2	3	<i>E. coli</i> (++)	(-) Enterococcus (++)	ABPC, CEZ, CEX, GM, CP	Colonization	Excellent	-
13	Intrauterine infection (Chorioepithelioma)	d 2 g × 2	4	<i>E. coli</i> (++)	(+)	ABPC, CBPC, SBPC, CER, KM, GM, (CEZ)	Unchange	Poor	-
14	Wound infection (Postoperation of myoma uteri)	d 2 g × 2	3	<i>Staph. epidermidis</i> (++)	(-)	ABPC, CBPC, SBPC, CET, CER, CEZ	Disappear	Excellent	-
15	Chronic cystitis (Postoperation of uterine cancer)	m 1 g × 2	5	<i>E. coli</i> (++)	(-)	GM, CEZ	Disappear	Excellent	-
16	Chronic cystitis (Postoperation of uterine cancer)	m 1 g × 2	5	<i>E. coli</i> (++)	(-)	GM, CEZ	Disappear	Excellent	-

d : drip intravenous infusion
m : intramuscular injection

Table 3 Bacteriological effects

	Number of cases
Disappear	10
Colonization	2
Unchange	4
Total	16

Table 4 Bacteriological effects classified by isolated organisms

Isolated organisms	Disappear	Colonization	Unchange	Total
<i>E. coli</i>	7	1	4	12
<i>Streptococcus</i>	1	0	0	1
<i>P. mirabilis</i>	0	1	0	1
<i>Staph. epidermidis</i>	1	0	0	1
GNB	1	0	0	1
Total	10	2	4	16

Table 5 Bacteriological effects classified by route of administration

Route	Dosis		Disappear	Colonization	Unchange	Total
	g/time	times/day				
Drip intravenous infusion	2	1	2	0	0	2
	2	2	4	2	1	7
Intramuscular injection	1	1	2	0	3	5
	1	2	2	0	0	2

Table 6 Clinical effects

Excellent	10
Good	2
Poor	4
Total	16

Table 7 Clinical effects classified by route of administration

Route	Dosis		Excellent	Good	Poor	Total
	g/time	times/day				
Drip intravenous infusion	2	1	2	0	0	2
	2	2	4	2	1	7
Intramuscular injection	1	1	2	0	3	5
	1	2	2	0	0	2

Table 8 Side effects

Abnormality of renal function	0/7
Abnormality of liver function	0/7
Abnormality of hematological analysis	0/7
Rash	1/16

いずれの投与法においてもこの薬剤に対するアナフィラキシーショックを避けるため投与前に skin test を行ない、薬剤過敏症の存在しないことを確認した。

II. 効果判定基準

1) 細菌学的効果

尿路系感染症においては T-1220 投与前後の尿中細菌の消長を、他の感染症においては投与前後の膿または分泌物中の細菌の消長をもとに、菌消失、菌交代、菌不変の3段階に分け判定した。

一部の症例（複雑性感染症）の分離菌に対しては下記の抗生物質の感受性をテストした。

PCG, KM, TC, ABPC, SBPC, CBPC, CER, CET, CEZ, GM.

2) 臨床効果

臨床効果を次に示す3段階に評価した。

著効：主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合。

有効：主要自他覚症状が3日以内に改善傾向を示し、その後治癒した場合。

無効：主要自他覚症状が3日経過しても改善されない場合。

III. 副作用の検討

副作用の検討は、臨床症状および下記の検査により行なった。

1) 血液検査

赤血球数、白血球数、白血球分類。

2) 腎機能検査

BUN, PSP, クレアチニンクリアランス, urinalysis。

3) 肝機能検査

GOT, GPT, TTT, ZTT, ALP, LDH, 総蛋白, A/G, 総ビリルビン。

IV. 成績

1) 細菌学的効果

細菌学的効果を Table 3 に、分離菌別効果は Table 4 に、投与法別細菌学的効果は Table 5 に示した。なお分離細菌の抗生物質に対する感受性

に関する検討の一部を Table 2 に示した。

2) 臨床効果

臨床効果は Table 6 に示した。著効および有効例をあわせると75%に効果が認められた。

投与方法別臨床効果は Table 7 に示した。

3) 副作用

副作用の結果は Table 8 に示した。1例の発疹出現例を除いて、血液像、肝機能、腎機能に全く影響をおよぼさなかった。

発疹の出現した例は Table 2 の症例11 (55歳) で、T-1220の点滴静注2g 1日2回を連日投与していたところ、5日目に下肢を中心として米粒大の発疹が出現したため、T-1220投与による発疹と考え投与を中止し、グリチルリチン静注治療を行なったところ、まもなく発疹は消失した。

筋注投与群において注射部位の疼痛、発赤、硬結などは認められなかった。

V. 考 察

T-1220 は新しく開発されたペニシリン系抗生物質で従来の抗生物質にみられない広範囲の抗菌スペクトルを有しているとされている¹⁾。

今回われわれは産婦人科領域の感染症に対し T-1220 を投与し、その投与方法、臨床および細菌学的効果、副作用に関し検討を行なった。

症例は2例を除いて尿路系感染症であるが、その起炎菌は *E. coli* が16例中12例に出現し75%を占め、この成績は最近のグラム陰性桿菌の増加傾向²⁾³⁾ と同一の成績を示している。

投与方法別効果は1g 筋注1日1回投与例において全例が単純性感染症であったにもかかわらず有効例は5例中2例にすぎず、そのうちの1例は20日間の連続投与においても無効であった。2g 点滴静注1日1回投与を単純性感染症に施行した2例においては2例共著効であり、また1g 筋注1日2回群では複雑性感染症の2例中2例に著効であった。1g 筋注1日1回群では単純性感染症にもかかわらず無効例が多いのに反し、1g 筋注1日2回群において複雑性感染症に全例効果を示したという事実は、後者は抗生物質濃度を MIC 以上のレベルに1日2回保たしめたためと考えられる。

また2g 点滴静注1日1回群において単純性感染症に全例有効であったが、これは抗生物質濃度が一定の有効濃度以上にさえ保たしめれば、それが1日1回のピークであっても有効となることを示している。

2g 点滴静注1日2回投与例の細菌学的効果は7例中4例に菌消失を、2例に菌交代を示した。いっぽう臨床

的効果は7例中6例(86%)に有効または著効を示した。

2例の菌交代を認めた症例においては臨床症状の改善がみられているが、それは最初の病原性の強い細菌が病原性の低い細菌に交代したために症状が消失し、有効と判定されたものである。

2g 点滴静注1日2回投与にもかかわらず、細菌学的にも臨床的にも全く効果の認められなかった例(症例 No. 13) は、悪性絨毛上皮腫に合併した子宮内膜炎で、T-1220 投与にもかかわらず38℃以上の発熱が続き、4回目に T-1220 の投与を中止し、CEZ 6g, CER 2g 投与を開始、抗生物質変更後4日目に体温は37℃に低下した。この症例は入院時の血液検査にて総蛋白 5.8 g/dl で A/G が 3.0 と γ -globulin の低下が顕著であり、vaginal discharge よりの分離菌は *E. coli* であった。そして *in vitro* における感受性テストにおいて種々の抗生物質に対して感受性を有する成績を示し、T-1220 に対しても当然感受性を有すると考えられながら、*in vivo* における T-1200 の投与では無効を示し、治療効果を得るためには非常に大量の CEZ, CER の投与が必要であった。この事実は、抗生物質が有効に働くためには宿主の感染防衛能も重要な factor として関与することを考えさせるものである⁴⁾。

今回は T-1220 の最高投与量を2g 点滴1日2回に抑え検討を行なったが、この投与量にて効果の認められない症例においては2g 点滴静注1日3回投与の検討が必要であると考えられる。

複雑性感染症における T-1220 有効例の分離菌の他の抗生物質に対する感受性を検討したところ、2例は T-1220 以外に GM, CEZ にのみ感受性を有した。他の2例は T-1220 が臨床上有効にもかかわらずその分離菌は GM または CEZ には感受性を示さなかった。この成績より、T-1220 は GM, CEZ と同様またはより優れた抗菌力を有していると推察される。

副作用の検討では軽度の発疹(1例)以外認められず、安全性の高い抗生物質であることが判明した。

今後、従来の薬剤においては治療困難な *Klebsiella* 感染症、*Pseudomonas* 感染症などにも T-1220 の効果を検討していきたい。

結 語

1) 単純性感染症に対し T-1220 2g 点滴静注1日1回、または1g 筋注1日2回が有効である。

2) 複雑性感染症に対し T-1200 1g 筋注1日2回、2g 点滴静注1日2回が有効である。

3) T-1220 は GM, CEZ とほぼ同様の効果を示し、さらに若干例において後2者が無効であった例にも効果を

示した。

4) T-1220 は一定の投与量の範囲において重篤な副作用の認められない安全性の高い薬剤であると判断された。

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) 真下啓明: 最近の感染症とその治療の問題点。最新医学 31: 1253~1257, 1976
- 3) 清水喜八郎: 病原菌の最近の推移, グラム陰性菌。最新医学 31: 1300~1305, 1976
- 4) 螺良英郎, 河野通昭, 滝下佳寛, 香西勝人, 斉藤紀, 田村正和: Opportunistic infection。治療 57: 1955~1962, 1975

CLINICAL STUDIES ON T-1220 IN THE FIELD OF GYNECOLOGY

NAOHIKO UMESAKI, KAZUTAKA HAMADA, SHIGEFUSA YAMAGATA,
SACHIO OGITA and TADASHI SUGAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City University Medical School

FUMIO YAMADA, TOSHIYUKI JUKUHARA, HIDEHIKO KITAJIMA,
HIRONORI HASEGAWA and MASAHICO MATSUMOTO

Osaka City Imamiya Hospital

T-1220 was administered to 16 cases of simple and complicated infections.

The results of trial were; excellent in 10 cases, good in 2 cases and ineffectiveness in 4 cases. The rate of effectiveness was 75%. Rash was observed in 1 of 16 cases (6.25%). No abnormalities were observed in all cases with respect to hematological analysis, liver and renal function test.