

## 産婦人科領域における T-1220 の臨床的検討

張 南薫・上原一浩・杉崎賢三  
大沼靖彦・簡野光晴・荒井秀二

樋口和海・中山徹也

昭和大学医学部産婦人科学教室

武田重三・松崎 浩・山口 巖

石井千勝・藤山武久

昭和大学藤ヶ丘病院産婦人科

国 井 勝 昭

国井病院

T-1220 は富山化学で開発した  $\beta$ -ラクタム系の新抗生物質で、Ampicillin の Amino 基に 4-ethyl-2, 3-dioxo-piperazinylcarbonyl 基を導入したものの Na 塩である。

本剤の抗菌スペクトルは、Ampicillin と同じく、広域性でその作用は殺菌的であるが、特に *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などにすぐれた抗菌性を示すことが明らかにされている<sup>1)</sup>。

また、本剤は経口的にはほとんど吸収されず、皮下、筋注、静注によって速やかに吸収され、体内でほとんど代謝を受けず、そのままの形で尿中に排泄される。

われわれは本剤について、産婦人科領域において検討を行ない、結果を得たので、以下に報告する。

## I. 実験方法

体液内濃度測定には、*B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層平板 Disc 法により測定し、標準曲線は pH 7.0 の磷酸緩衝液を使用した。

臨床試験は、産婦人科領域の感染症を対象とし、昭和51年5月から10月までの間に、昭和大学病院産婦人科、昭和大学藤ヶ丘病院産婦人科に入院した患者に使用した。

## II. 基礎実験成績

## 1) 血中濃度

Fig. 1 に示す成績は2名の産褥婦(腎機能正常)に T-1220 1g を静注した場合の血清中濃度である。その吸収は速く、30分値は 18.9~19.8 (平均 19.35)  $\mu\text{g/ml}$  である。その消長は急カーブを画いて減少し、1時間値 10.4~9.2 (平均 9.8)  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間値 4.2~3.6 (平均 3.9)  $\mu\text{g/ml}$ 、3時間値 1.0~0.8 (平均 0.9)  $\mu\text{g/ml}$ 、4時間値、痕跡という成績を得た。

## 2) 臍帯血、羊水中移行 (Fig. 2, Table 1)

臍帯血、羊水への移行を観察するため、分娩前、T-

1220 1g を産婦に静注し、分娩直後に臍帯血、羊水および母体血を採取して測定した。その成績は Fig. 2 および Table 1 に示すとおりで、40分より5時間にわたる種々の時間に合計11例の採取測定が行なわれた。臍帯血中濃度は、母体血中濃度への出現よりややおくれる傾向にあるのは他の抗生物質と同様で、8.8~1.7  $\mu\text{g/ml}$  の濃度が得られた。また、羊水中には 0.78~2.05  $\mu\text{g/ml}$  の濃度が得られた。

## III. 臨床成績

## 1) 対象および投与方法

25例の産婦人科的感染症に使用した。Table 2~3 に示したように、乳腺炎1例、骨盤腹膜炎4例、子宮内膜炎

Fig. 1 Serum levels of T-1220 after intravenous injection of 1.0 g in women (Average of 2 cases)

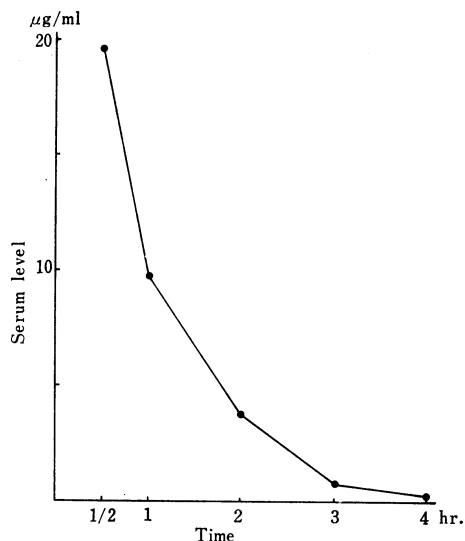
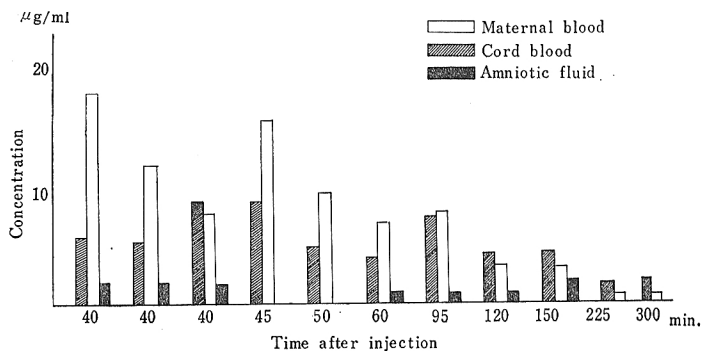


Table 1 Transference of T-1220 into umbilical cord blood and amniotic fluid after intravenous injection of 1.0g at delivery

Case No.	Dosis (g)	Administration method	Time after injection	Maternal blood ( $\mu\text{g/ml}$ )	Umbilical cord blood ( $\mu\text{g/ml}$ )	Amniotic fluid ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	1.0	intravenous injection	40 min.	18.5	6.0	1.82
2			40 "	12.0	5.4	1.45
3			40 "	7.8	8.8	1.6
4			45 "	16.0	8.8	-
5			50 "	9.6	5.0	-
6			1 hr.	7.0	4.0	0.78
7			1 hr. 35 min.	8.0	7.7	0.78
8			2 hr.	3.2	4.1	0.78
9			2 hr. 30 min.	3.12	4.4	2.05
10			3 hr. 45 min.	0.78	1.7	-
11			5 hr.	< 0.78	2.15	-

Fig. 2 Transference of T-1220 in umbilical cord blood and amniotic fluid after intravenous injection of 1.0g at delivery



3例, 子宮筋層内膜炎兼付属器炎1例, 付属器炎1例, 子宮旁結合織炎1例, 産褥熱1例, 急性膀胱炎6例, 慢性膀胱炎2例, 腎盂腎炎5例である。投与方法は1回2g静注, 1日2回を原則としたが, 一部に1日1回, および点滴静注を併用した症例もある。

#### 2) 効果判定基準

効果判定には, 検出菌の消長, 自他覚症状の消長, 検査成績の変化などから総合的に判定し, 菌の消失しないものは無効, 自他覚症状の消失程度が著明でないものは不明とした。

尿路感染症のように判定の容易な例では著効例を設けたが, 他の感染症では, 有効, やや有効, 不明, 無効の4群に分類した。

#### 3) 疾患別臨床効果

Table 4 に示したように, 骨盤内感染症では骨盤腹膜炎4例中3例有効, 1例無効, 子宮内膜炎3例中3例有

効, 子宮筋層内膜炎兼付属器炎1例有効, 付属器炎1例無効, 子宮旁結合織炎1例有効, 産褥熱1例有効で, 合計11例中9例(81.8%)に有効例が認められた。尿路感染症では, 急性膀胱炎6例中著効5例, 有効1例, 慢性複雑性膀胱炎2例中有効1例, 無効1例, 腎盂腎炎5例中著効3例, 有効2例で, 合計13例中12例(92.3%)に有効例が認められた。乳腺炎の1例は無効であった。

#### 4) 起炎菌別臨床効果

Table 5 に示したように, 乳腺炎および骨盤内感染症では, ブ菌感染症2例中1例有効, 1例無効, ブ菌・大腸菌混合感染1例有効, 大腸菌感染症1例有効, 不明8例中6例有効, 2例無効であり, 尿路感染症では大腸菌感染症10例中著効7例, 有効3例, *Proteus*・*Enterococcus*混合感染症1例有効, *Staph. epidermidis*1例著効, 不明1例無効であった。

#### 5) 投与経路, 投与量別臨床効果

Table 2 Therapeutic results of T-1220

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Underlying disease	T-1220			Pathogenic organism	Clinical finding	Effect	Side effect
					Daily dose (g)	Total days	Ad. method				
1	H. M.	30	Acute mastitis		1×2 2×2	1 } 10 9 }	i. v.	Milk: <i>Staph. aureus</i> →(-)	Breast pain→(+)	Failed	(-)
2	N. T.	31	Pelvic peritonitis		2×1 2×2	9 } 13 4 }	i. v.	Ascites: (-)	Fever→(-) in 2 days Pain→(-) in 8 days	Good	(-)
3	R. H.	25	"		2×2 2×3	8 } 10 2 }	i. v.	(-)	Fever→(+)	Failed	(-)
4	K. I.	28	"	Adnexitis	2×1 2×2	1 } 7 6 }	i. v.	Exsudate: (-)	Fever→(-) in 5 days Pain→(-) in 7 days	Good	(-)
5	I. K.	31	"	Abortion	2×2 1×2	4 } 6 2 }	i. v.	(-)	Fever→(-) in 4 days	Good	(-)
6	T. K.	25	Metroendo metritis	Abortion	2×1 2×2	2 } 8 6 }	i. v.	(-)	Fever→(-) in 5 days	Good	(-)
7	M. T.	26	"	Chronic adnexitis Tuben adhesion	2×1	7	i. v.	Uterine exsudate: <i>E. coli</i> →(-)	Fever→(-) in 4 days Pain→(-) in 7 days	Good	(-)
8	R. H.	24	Metroendo metritis Adnexitis		2×1 2×2 2×3	9 } 25 12 } 4 }	i. v.	Vaginal discharge: <i>Staph. aureus</i> (+) <i>E. coli</i> (H)→ <i>E. coli</i> (+)	Pain→(-)	Good	(-)
9	S. Y.	47	Parametritis	Myoma ut. op.	2×2 2×1	2 } 3 1 }	i. v.	Vaginal exsudate: <i>Staph. aureus</i> (H)→(+)	Fever→(-) in 2 days	Good	Chillness (+)
10	Y. K.	20	r. Adnexitis		1×2 2×2	4 } 15 11 }	i. v.	(-)	Fever→(+) Pain→(+)	Failed	(-)

Table 3 Therapeutic results of T-1220

11	M. M.	56	Acute cystitis	Myoma ut. Diabetes mel. Hypertension	1×2	5	i. v.	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup> →(-)	Fever→(-) in 4 days Miction pain→(-) Pollakisuria→(-)	Excellent	(-)
12	M. S.	25	"		2×1	5	i. v.	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> →(-)	Miction pain→ (-) in 3 days Pollakisuria (-) Residual sensation (-)	Good	(-)

13	A. K.	27	Acute cystitis			2×2	4	i. v.	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> →(-)	Miction pain→(-) in 2 days Residual sensation→(-)	Excellent	(-)
14	M. G.	64	Chronic cystitis	Ca. collum ut.		2×2	8	i. v.	<i>Proteus</i> 10 <sup>4</sup> →(-) <i>Enterococ.</i> →(-)	Fever→(-) in 4 days	Good	(-)
15	H. Y.	56	Chronic cystitis	Ca. vulvae		2×2	7	i. v.	(-)	Fever (+)→(+)	Failed	(-)
16	S. O.	35	Acute pyelonephritis	Subinvolutio ut.		3×2 2×2	4 } 2 }	d. i.	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> →(-)	Fever→(-) in 3 days Miction pain→(-) Residual sensation (-)	Excellent	(-)
17	K. H.	26	"			2×1 2×2	1 } 4 }	d. i.	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> →(-)	Fever→(+) in 3 days Lumbago→(-)	Excellent	(-)
18	Y. T.	28	"			2×2 2×1	5 } 1 }	i. v.	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> →(-)	Fever→(-) in 5 days Lumbago→(-)	Good	(-)
19	Y. T.	22	"			2×2	5	i. v.	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> →(-)	Fever→(-) in 3 days Lumbago→(-) Abdominal pain→(-)	Excellent	(-)
20	Y. H.	32	"			2×2 1×2	5 } 2 }	i. v.	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> →(-)	Fever→(-) in 5 days	Good	(-)
21	U. I.	26	Puerperal fever			2×2 2×1	4 } 1 }	d. i.	(-)	Fever→(-) in 3 days Abdominal pain→(-)	Good	(-)
22	K. O.	29	Endometritis	Abortion		2×2 2×1	4 } 1 }	i. v.	(-)	Fever→(-) in 4 days Abdominal pain→(-)	Good	(-)
23	H. I.	30	Acute cystitis			2×1	4	i. v.	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> →(-)	Miction pain→(-) in 3 days Pollakisuria→(-)	Excellent	(-)
24	T. S.	32	"			2×1	5	i. v.	<i>Staph. epidermidis</i> 10 <sup>5</sup> →(-)	Miction pain→(-) in 2 days Pollakisuria→(-) in 2 days Haenaturea→(-)	Excellent	(-)
25	T. I.	19	"			2×1	4	i. v.	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> →(-)	Miction pain→(-) in 3 days Pollakisuria→(-) in 3 days	Excellent	(-)

Table 4 Clinical results classified by diagnosis

Infection	Clinical effect					Total (Cure rate)
	Excellent	Good	Fair	Failed	Undecided	
Mastitis				1		1
Intrapelvic infections		9		2		11 (81.8%)
Urinary tract infections	8	4		1		13 (92.3%)
Total	8	13		4		25 (84%)

Table 5 Clinical results classified by isolated organisms

Diagnosis	Isolated organism	Clinical effect					Total	Cure rate
		Excellent	Good	Fair	Failed	Undecided		
Intrapelvic infections & Mastitis	<i>Staph. aureus</i>		1		1		2	50%
	<i>Staph. aureus</i>		1				1	100%
	<i>E. coli</i>		1				1	100%
	not determined		6		2		8	75%
Urinary tract infections	<i>E. coli</i>	7	3				10	100%
	<i>Proteus</i> <i>Enterococcus</i>		1				1	100%
	<i>Staph. epidermidis</i>	1					1	100%
	not determined				1		1	
Total		8	13		4		25	84%

Table 6 The results of liver and kidney function tests

Case No.	Diagnosis	S-GOT		S-GPT		ALP		BUN	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	Acute mastitis	15	16	11	12	12.6	12.0		
2	Pelvic peritonitis	40	37	24	17	3.6	3.3	12.8	13.2
3	"							12.0	
4	"	29	20	15	16	4.8	6.4	24.2	10.6
5	"	10		17		3.4		8.0	
6	Metroendometritis	38	35	21	20	5.6	3.4	10.0	4.2
7	"	17	16	10	6	1.8	2.0	9.9	10.4
8	Metroendometritis adnexitis	148	55	122	49	7.4	6.0	13.0	
9	Parametritis	23	21	16	17	5.9	2.9	9.6	8.5
10	r. Adnexitis	23	29	15	19	7.0		27.3	15.5
11	Acute cystitis	29	15	13	14	2.7	3.1	11.5	10.0
12	"	10	13	7	5	4.9	4.9	12.1	16.9
13	"	12	15	7	8	6.2	6.0	7.3	8.2
14	Chronic cystitis	20	24	23	25	5.6	5.6	10.0	10.0
15	"		20		11		6.4		10.0
16	Acute pyelonephritis	14	19	5	14	10.3		13.3	16.0
17	"	21	21	15	18	11.8	12.8	15.0	15.0
18	"	18	19	3	14				
19	"	19	20	12	16	5.7	5.6	6.0	8.0
20	"		12		8		4.9	10.0	9.0
21	Puerperal fever								
22	Endometritis	18	16	15	15	4.7	4.6		
23	Acute cystitis	12	17	14	15	4.2	4.9	14.6	12.7
24	"	13	17	6	5	4.7	4.0	11.4	7.2
25	"	13	14	8	8	5.1		9.2	9.6

Table 7 The laboratory findings of blood tests

Case No.	RBC (10 <sup>6</sup> )		WBC		Hb (g/dl)		Ht (%)		Eosino. (%)		Baso. (%)		Neutro. (%)		Lympho. (%)		Mono. (%)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	397	386	10,600	8,000	11.1	11.2	38.4	38.2	0		0		81		18		1	
2	334	355	9,000	6,800	11.2	11.2	37.0											
3	272	335	6,600	5,500	8.6	8.4	27.0	26.4										
4	360	374	13,800	5,900	10.7	11.0	39.0	35.0	4	9	0	1	80	56	12	31	4	3
5	340		8,800		11.3		34.0											
6	380	421	10,000	5,300	11.3	12.1	37.0		1	0	0	1	71	57	18	40	10	2
7	366	396	8,700	6,300	9.7	9.9	31.0	40.0	2	3	1	0	72	50	18	43	7	4
8	403	436	4,400	3,900	9.2	11.4	32.0	38.0		1			62					
9	334		15,500	6,000	11.7	10.9	37.0	37.0	0	1	0	0	58	61	40	29	2	9
10	429	417	5,200	6,300	9.6	11.0	38.0	40.0										
11	335	323	4,600	4,300	10.0	10.2	30.0	31.0										
12	447	428	6,650	4,890	12.8	12.8	39.0	39.0					70	56	21	41	9	2
13	375	385	8,250	8,250	11.9	11.9	35.0	35.0	1	1	1	1	73	53	19	39	6	6
14	356		4,200		10.9								75		19		6	
15	295	355	5,300	4,800	9.2	11.3												
16	455	469	9,030	4,680	13.4	13.4	42.0	40.0	1	3		1	85	49	12	43	2	4
17	300	286	8,600	8,700	10.1	10.0	29.0											
18	398	328	14,200	5,700	12.7	10.7	36.5	30.0					79	44	18	50	3	5
19	370	392	10,600	9,600	11.9	12.2	35.5	35.0		1			83	77	11	14	6	8
20	376	369	11,900	4,600	12.2	11.8	37.0	35.0										
21	480	485	15,800	5,800	16.0	15.9	38.0	40.0										
22	373	314	18,300	4,400	11.5	10.0	35.0	30.0	2	3	1		58	51	32	42	7	7
23	459	446	6,660	4,970	13.0	13.2	38.0	40.0					62	30	25	59	8	6
24	411	458	5,800	4,780	13.1	13.1	41.0	41.0	2	3	3	2	71	53	27	41	1	4
25	430	390	7,090	4,700	12.5	12.2	37.0	37.0		2	1							

1日1回2g 静注の2例の尿路感染症は2例とも有効であり、1回1g、1日2回静注の尿路感染症も著効であり、尿路感染症は治効がよい。1回2g、1日2回(計4g)静注が17例で大部分を占めるが、このうち4例が無効であり、これは疾患による差が多く、一定の傾向は少ない。点滴静注の2例はいずれも著効であった。

#### 6) 総合効果

上述の基準による判定の結果、著効8例、有効13例、無効4例の結果を得た。

#### 7) 副作用

本剤は他の合成ペニシリンと同じく、アレルギー反応について注意を必要とするものであるが、いわゆる、アレルギー反応らしき副作用はなく、ただ1例(第9例)に投与開始後3日目に、注射時悪寒を訴えた症例があったが、一時的症状であった。また、使用前後の血液検査所見、血液生化学検査所見はTable 6, 7に示したが、異常化を認めた症例はなかった。

以上の成績から、T-1220の産婦人科領域における感染症に対する臨床効果を認め、副作用は少ないことを認めた。

### IV. 考 察

T-1220は新しく合成されたβ-ラクタム系の新抗生物質である。本剤の抗菌スペクトルは広域性で、特に、*Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などに対し、従来の合成ペニシリンよりも優れた抗菌性を示すことが特徴とされている。この点については、われわれは検討する機会を得なかったが、本剤のシンポジウムに報告された成績は<sup>1)</sup>、それを証明しており、特にグラム陰性桿菌に対する効果は期待できるものと思われる。これは、近年わが領域の感染症起炎菌の約60%がグラム陰性桿菌で占められるとの報告が多く、われわれもそれを報告しているが<sup>2)3)4)</sup>、この点からみて、本剤のわが領域における有用性は期待できるものと思われる。

本剤の吸収に関しては、これまでの報告では吸収は速やかで、CBPC, SBPCなどと同傾向であり、peak値もよく似ている。その排泄も同傾向で腎を通じて速やかに行なわれ、half-lifeは1時間前後であるとされている。われわれの成績もこれと同様であり、静注後、急速にpeakに達し、急速に減少して4時間後には痕跡程度であったが、尿中濃度は高く、尿路感染症に対しては、そ

の抗菌スペクトル、抗菌力とともに利用価値の高いものといえる。羊水、臍帯血中への移行は良好で、他の合成ペニシリンと同様であるが、これは本剤の周産期感染症への利用価値を示すものといえる。

臨床成績では、産婦人科的感染症に対し、1回2g、1日1～2回静注の投与方法で、25例中21例、84%に効果を認めたが、なかんずく、尿路感染症の治効がよかったことは、その特性からみて首肯できるものである。ただし、複雑性の尿路感染症に対しては、従来の薬剤と同様、治効は同程度である。骨盤内感染症に対しては、80%程度の治効をあげたが、これは比較的難治な合併症のある症例も含まれていることからみて、他の合成ペニシリンと同程度の効果といえる。

副作用に関しては、一般に少ないという報告が多いが、他の合成ペニシリン同様注意が必要であろう。特に、静注時の注射速度をできるだけ緩徐にするように注意すべきである。種々の検査所見に対する影響は、今回のわれわれの使用範囲では認めなかったが、長期間大量にわたる使用では当然、慎重な観察を要する。

### む す び

新合成ペニシリンT-1220について産婦人科領域で検討を行ない、以下の結果を得た。吸収は良好で2g静注で、20μg/ml前後のpeak値を得た。臍帯血、羊水中への移行は良好であった。産婦人科的感染症に対し臨床効果を認め、副作用は少なかった。

### 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) 張 南薫、齊藤静雄、松崎 浩、藤山武久、千坂正毅、小森山義弘：産婦人科領域におけるCarfecillinに関する臨床的検討。Chemotherapy 23 (7)：2510～2517, 1975
- 3) 張 南薫、高橋亨正、藤山武久、小森山義弘、木村武彦、大沼靖彦、国井勝昭、齊藤忠明：産婦人科領域におけるCeftazidimeに関する臨床的検討。Chemotherapy 24 (4)：1149～1155, 1976
- 4) 張 南薫、深田守克、吉江正巳、蔵方宏昌、佐藤勲、藤山武久、国井勝昭：産婦人科領域における合成ペニシリンAmoxycillinに関する研究。Chemotherapy 21 (8)：1759～1766, 1973

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

NANKUN CHO, KAZUHIRO UEHARA, KENZO SUGIZAKI,  
YASUHIKO ONUMA, MITSU HARU KANNO, SHUJI ARAI,  
KAZUMI HIGUCHI and TETSUYA NAKAYAMA  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Showa University, School of Medicine

JYUZO TAKEDA, HIROSHI MATSUZAKI, IWAO YAMAGUCHI,  
CHIKATSU ISHII and TAKEHISA FUJIYAMA  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Showa University, Fujigaoka Hospital

KATSUAKI KUNII  
Kunii Hospital

The clinical studies on T-1220, a new derivative of ampicillin, were made in the field of obstetrics and gynecology and following results were obtained.

The serum levels in 2 patients with normal renal function after intravenous injection of 1.0 g were determined. The average peak level reached more than 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at 30 minutes and decreased rapidly in 4 hours. The transference of the drug into umbilical cord blood and amniotic fluid were good.

T-1220 was administered at daily dose of 2~6 g intravenously to 25 patients (1 with mastitis, 11 with intrapelvic infections, 13 with urinary tract infections). Clinical response was excellent in 8 cases, good in 13 cases, failed in 4 cases, effective rate being about 84%.

No noteworthy side effect was noted with T-1220.