

産婦人科領域における T-1982 に関する臨床的研究

松田静治・柏倉 高

丹野幹彦・倉林道男

順天堂大学医学部産婦人科学教室

江東病院産婦人科

富山化学工業㈱と科研化学㈱で共同開発中の新しい注射用 Cephamycin 系抗生剤である T-1982 について、産婦人科領域における臨床的検討を試みた。本剤の抗菌力は、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* および *S. marcescens* などに対して従来の注射用 Cephem 系抗生剤より一段と強い卓抜した MIC を示した。

本剤の臨床応用として、骨盤内感染症（子宮内感染、子宮付属器炎、骨盤腹膜炎など）、尿路感染症など10例に1日 2.0gを原則投与（静注、点滴静注）し、著効、有効あわせて9例（有効率 90.0%）の成績をおさめた。

副作用には特記すべきものを認めていない。

近年の Cephem 系抗生剤の開発努力は目覚ましいものがあるが、T-1982 は本邦で開発中の新しい注射用 Cephamycin 系抗生剤である。

本剤は Fig. 1 の構造式をもち、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有する。

特にグラム陰性桿菌のうち、*Proteus* や *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter* などに対して従来の Cephem 系薬剤に比して抗菌力が強く、また β -lactamase に対し強い抵抗力を持っている。また、殺菌的な作用を示すともいわれている。本剤の吸収性は良く、体内で代謝を受けず、大部分が尿中（および胆汁中）へ排泄され、かつ低毒性である¹⁾。

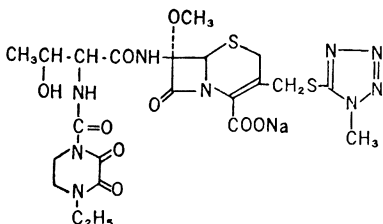
今回、われわれは T-1982 の提供を受け、その臨床有用性を検討する目的で臨床分離菌に対する感受性試験等について検討を行なうほか、産婦人科領域感染症に対する臨床応用を行なったので、以下その成績を報告する。

I. 基礎的検討

1) 抗菌力試験

性器感染症、尿路感染症由来のグラム陰性桿菌のうち、

Fig. 1 Chemical structure of T-1982



E. coli 23株, *K. pneumoniae* 20株, *P. mirabilis* 14株と性器感染症、創感染および乳腺膿瘍由来の *S. aureus* 20株を用い、T-1982 の抗菌力試験を日本化学療法学会標準法で実施し、MIC を Cefmetazole (CMZ), Cefazolin (CEZ) と比較した。成績は Table 1 の通りで接種菌量を原液 (10^8 cells/ml) と100倍希釈 (10^6 cells/ml) にして検討を行なった。

分離菌のうち *E. coli* の MIC は過半数の株が $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、*K. pneumoniae* では $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下、*P. mirabilis* では $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ (100倍希釈) に MIC のピークがあり、いずれも CEZ, CMZ に比べて数倍以上強い感受性効果が得られた。一方、*S. aureus* では $12.5 \mu\text{g/ml}$ にピークがみられ、CEZ, CMZ より劣る結果が得られた。

以上の結果より、グラム陰性桿菌に対する T-1982 の感受性効果は充分期待できるものと思われる。

II. 臨床応用

T-1982 を産婦人科領域における骨盤内感染症、尿路感染症など10例に使用した。1日投与量は全例 2.0g を2回に分けて投与した。点滴静注は5%ブドウ糖液 500 ml に1.0gを溶解し、1時間で朝夕2回点滴を行ない、one shot 静注の場合は1.0gを蒸留水ないし、生理食塩液 20 ml に溶解し、3~5分間で静注した。

治療効果の判定は、骨盤内感染症では主要自・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、その後治癒に向った場合を有効(+), 3日経過しても自・他覚所見に改善のみられないものを無効(-)とし、

Table 1-1 Sensitivity distribution of clinical isolates

E. coli (23 strains)

Antibiotics	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
T-1982	10^8	4	12	5	1	1					
	10^6	6	14	3							
CMZ	10^8			6	14	2			1		
	10^6		3	11	8	1					
CEZ	10^8				1	7	10	3	1	1	
	10^6				7	11	4	1			

Table 1-2 Sensitivity distribution of clinical isolates

K. pneumoniae (20 strains)

Antibiotics	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
T-1982	10^8		9	6	4	1					
	10^6	12	6	2							
CMZ	10^8			2	9	5	3	1			
	10^6			10	9	1					
CEZ	10^8					9	8	2	1		
	10^6				8	9	3				

Table 1-3 Sensitivity distribution of clinical isolates

P. mirabilis (14 strains)

Antibiotics	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
T-1982	10^8		2	4	5	2	1				
	10^6	1	5	6	1	1					
CMZ	10^8					3	6	3	2		
	10^6				2	6	5	1			
CEZ	10^8						3	9	1	1	
	10^6						10	3	1		

Table 1-4 Sensitivity distribution of clinical isolates

S. aureus (20 strains)

Antibiotics	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
T-1982	10^8							11	8	1	
	10^6						4	11	4	1	
CMZ	10^8			1	15	3					1
	10^6			10	8	1		1			
CEZ	10^8		7	8	3		1		1		
	10^6	3	10	5	1		1				

Table 2 Clinical effect of T-1982

No.	Name	Age	Diagnosis	Dose (g)		Organism		Note	Clinical effect	Side effect
				Daily	Total	Before	After			
1	H. M.	29	Puerperal fever	2.0 (D. I.)	8.0	<i>E. coli</i> (Uterus)	(-)	Fever, Tenderness of uterus Finding of lochia. AMPC poor WBC 10,300→7,000	++	-
2	T. O.	32	Puerperal fever (Post cesarotomy)	2.0 (D. I.)	10.0	β - <i>Streptococcus</i> (Uterus)	<i>S. epidermidis</i> (±)	Fever, Tenderness of uterus Finding of lochia. WBC 18,300 →11,400 (Rupture C. P. P.)	+	-
3	K. S.	21	Endometritis (Post abortion)	2.0 (D. I.)	8.0	Anaerobic GPR (Uterus)	(-)	Fever Lower abdominal pain Tenderness of uterus CFT poor	+	-
4	T. N.	38	Endometritis adnexitis	2.0	12.0	<i>E. coli</i> (+) <i>Klebsiella</i> (+) <i>Bacteroides</i> (+) (Uterus)	<i>Enterococcus</i> (±)	Fever Lower abdominal pain Tenderness of uterus Finding of adnexal uteri	+	-
5	M. H.	38	Adnexa abscess	2.0 (D. I.)	14.0	<i>B. fragilis</i> (Douglas pouch)	<i>Enterococcus</i> (±) Pus of oviduct (+)	Fever→ Lower abdominal pain → Finding of adnexa WBC 10,800→12,300	-	-
6	K. T.	28	Pelvoeperitonitis	2.0 (I. V.)	12.0			Fever Lower abdominal pain Adnexa pain WBC 12,600→ 9,200. Douglas pouch(-) CEX poor	+	-
7	Y. K.	25	Infection of wound perineum (Puerpe- ral)	2.0	8.0	<i>E. coli</i> <i>Peptococcus</i>	(-)	Redness, Induration Use of section	+	-
8	M. M.	24	Pyelonephritis	2.0 (D. I.)	10.0	<i>E. coli</i> > 10 ⁶ /ml	(-)	Fever Lower back pain Finding of urinary sediment After 2 days(-)	+	-
9	K. M.	70	Cystitis (Ovarian cancer)	2.0 (D. I.)	10.0	<i>E. coli</i> (##) <i>P. morganii</i> (##) <i>Serratia</i> (##) <i>S. faecalis</i> (+) > 10 ⁶ /ml	<i>S. faecalis</i> (+)	Urine after 2 days <i>S. faecalis</i> > 10 ⁵ /ml after 5 days > 10 ⁶ /ml. Fever(-) <i>P. morganii</i> ; CEZ, ABPC poor	+	-
10	H. T.	44	Cystitis (Ovarian tumor)	2.0	10.0	<i>Klebsiella</i> (##) <i>E. coli</i> (##) <i>S. faecalis</i> (##)	(-)	Symptom after 3 days organism(-) <i>Kleb.</i> ; CEZ(##), ABPC poor	+	-

さらに尿路感染症では尿中細菌の消長、自覚症状の改善、尿沈渣所見(膿球)をもとに下した。

以上の成績の一覧を示すと Table 2 の通りである。

1) 骨盤内感染症, 他

子宮内感染, 子宮付属器炎, 骨盤腹膜炎など7例に使用した。点滴静注ないし静注を4~7日間実施した(いずれも1日2.0g投与)。成績は, 著効1例, 有効5例, 無効1例であった。

次に主なる症例につき略述する。

症例1 H.M. 産褥熱

前期破水, 微弱陣痛による吸引分娩後2日目より発熱(38℃台), 子宮体部に圧痛, 抵抗を認む。子宮内より *E. coli* が分離されたが, 本剤1日2.0g, 4日間の投与後, 培養陰性となり, 自・他覚所見も3日目より著明な改善をみた。

症例2 T.O. 産褥熱

前期破水, CPD および高年初産婦のため腹式帝王切開術を施行(男児2,800g)。産褥3日目より38℃台の発熱つづき, 下腹痛とともに悪露の悪臭を認め, 子宮内に, 培養により β -*Streptococcus* を分離した。本剤投与2日後に解熱し, 悪露所見や自・他覚所見も軽快に向った。投与後の子宮内培養では *S. epidermidis* が少数分離されている。

症例4 T.N. 子宮内膜炎, 子宮付属器炎

数日間の発熱(38~39℃), 強い下腹痛を訴えて入院, 子宮体部と両側付属器に圧痛抵抗を認め, 子宮内より *E. coli* (+), *K. pneumoniae* (+) と *Bacteroides* (+) を分離したが, 本剤1日2.0g による治療開始後3日目に解熱するとともに, 自・他覚所見の著明な改善をみた。

症例5 M.H. 付属器膿瘍

本剤は3カ月前に急性子宮付属器炎の既往がある。その後再燃し, 他医の許でペニシリン剤の投与をうけるも好転せず転科して来た例で, 38~39℃台の発熱, 下腹部痛があり局所所見として左付属器に超鶏卵大の圧痛硬結が認められ, ダグラス窩穿刺で *B. fragilis* が検出されたが, 本剤投与7日後も自・他覚所見に改善をみず, 無効と判定した。本例はその後開腹し, 卵管溜膿腫の摘除を行なった。

2) 尿路感染症

本剤を腎盂腎炎1例, 膀胱炎2例計3例に1日2.0gの点滴静注ないし静注を5日間行ない, 効果はいずれも有効であった。

症例8の *E. coli* による腎盂腎炎では2日後に菌消失と解熱をみた。膀胱炎2例のうち症例9の卵巣癌に伴うものでは *E. coli*, *Serratia* など4種の菌が分離されたが,

本剤投与後, *S. faecalis* を除き2日後尿中菌の消失をみた。症例10では *E. coli*, *K. pneumoniae* と *S. faecalis* が分離されたが, 3日後, 自覚症状とともに尿中菌の消失をみた。

3) 臨床成績のまとめ

以上を総括すると骨盤内感染症では6例中1例著効, 4例有効, 産褥創感染の1例は有効, 尿路感染症では3例とも有効で, 結局10例中9例(有効率90%)が有効であった。また細菌学的効果は単独菌感染で5例中4例, 混合菌感染では4例全例に効果がみられた。

4) 副作用

本剤投与による副作用は特記すべきものを認めていない。さらに投与前後の肝機能(GOT, GPT, Al-P), 腎機能(BUN, 尿蛋白など)を検討した例については特に異常所見を認めなかった。

III. 考 案

近年数多くの Cephem 系剤の登場をみているが, このうち1972年頃より開発が進められた Cephamycin 系抗菌剤は嫌気性菌にも効果が期待されるなど, 抗菌スペクトラムの拡大の面で新しい特色を有しており, すでに Cefoxitin (CFX)²⁾, Cefmetazole (CMZ)³⁾ が登場しているが, これらと同様 Cephamycin 系に属する本剤についてわれわれは *in vitro* の抗菌力試験と臨床応用に関する検討を試みた。

本剤は各種細菌産生の β -lactamase に安定であり, *Pseudomonas* や *S. faecalis* を除き広い抗菌スペクトラムを有するが, 特に *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Bacteroides* などに対して強い抗菌力を示し, かつ *in vitro* より *in vivo* の効果の優れている点が指摘されている¹⁾。

われわれも *in vitro* の抗菌力試験のうえで産婦人科領域の臨床分離グラム陰性桿菌に対する本剤のすぐれた抗菌作用を立証することができたが, 特に分離頻度の高い *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus group* に対して既存の Cephalosporin, Cephamycin すなわち CEZ, CMZ より一段と低い MIC (0.39 μ g/ml) を有することは注目すべきである。その他, *Serratia*, *Enterobacter*, さらに各種嫌気性菌 (*Bacteroides* ほか) に対する感受性効果も強調されており, この点からも各種の骨盤内感染症, 尿路感染症, 羊水感染症の主たる起炎菌がグラム陰性桿菌であることを考慮すると, 本剤の抗菌力の特徴は臨床上の有用性を充分予測させるものであろう。ただ *Staphylococcus* に対する MIC は CMZ, CFX のような Cephamycin 剤に較べてかなり劣る成績が得られている。

一方本剤の吸収はかなり速く, 尿中へ高濃度で排泄され, 尿中排泄率も8時間で80%と報告されており¹⁾, 経

胎盤による臍帯血中、羊水への移行も認められるが²⁾、移行率からみて他の Cephamicin 剤との間には大きな差はみられていない³⁾。

臨床応用成績では骨盤内感染症、尿路感染症など計10例に使用し、著効1例、有効8例 90.0%の有効率が得られているが、このうち骨盤内感染症では6例中5例(83.3%)が有効以上であった。細菌学的効果は単独菌感染と混合菌感染を比較することは症例数の少ないことから困難であるが、分離頻度の高い *E. coli* と一部嫌気性菌に対する効果は裏付けられた。今回の T-1982 シンポジウムにおける産婦人科疾患の有効率は94%と報告されており、結局産婦人科領域では嫌気性菌の分離される症例の多いことと、*Pseudomonas* を除くグラム陰性桿菌に対す

る効果の面から婦人科領域感染症が尿路感染症とともに本剤の主な適応症と考えられる。

本剤の副作用については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ていない。

文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム I，T-1982 抄録集，1981
- 2) 松田静治，丹野幹彦，柏倉 高，古谷 博：産婦人科領域における Cefoxitin の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-1)：460~467，1978
- 3) 松田静治，清田明憲，丹野幹彦，柏倉 高：CS-1170の産婦人科領域における基礎的臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-5)：550~557，1978

CLINICAL STUDIES ON T-1982 IN
THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAGURA, MIKIHICO TANNO and MICHIO KURABAYASHI

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

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

T-1982, a new parenteral cephamycin antibiotic jointly developed by Toyoma Chemical Co., Ltd. and Kaken Chemical Co., Ltd., was clinically studied in the field of obstetrics and gynecology.

The antibacterial activity of T-1982 was superior to that of other existing cepheims with by far excellent MICs against species including *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* and *S. marcescens*.

T-1982 was administered to a total of 10 cases with intrapelvic infections (intrauterine infections, uterine adnexitis, pelveoperitonitis, etc.) and with urinary tract infections, principally at a daily dose of 2.0 g by intravenous injection or drip infusion. The results were excellent or good in 9 cases (90%).

No appreciable side effects were noted.