

T-1982 に関する基礎的臨床的研究

青河寛次・皆川正雄・柄川二郎・阿部 純

社会保険神戸中央病院産婦人科

杉山陽子・山路邦彦

近畿母児感染症センター

新しいセフェム系抗生物質 T-1982 の抗菌作用・吸収排泄・臨床成績を検討したところ、次の所見を得た。

1) 産婦人科領域で最近分離した 278 株に対する感受性分布は、*Pseudomonas aeruginosa* を除く G. N. B. にきわめて良好であり、*Klebsiella* sp. に $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* に対し $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、また *Enterobacter* の 60% を $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、*Proteus* sp. の大部分と *Citrobacter* の 62% を $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ 、*S. marcescens* の 65% と *Bacteroides* sp. の 95% を $12.5 \mu\text{g/ml}$ で発育阻止した。この *in vitro* activity は、他のセフェム剤に比べ優る場合が多い。

2) 本剤静脈内投与時の血中濃度は高く、その半減期は 93~114 分であり、尿中回収率は 75~80% である。

3) 産婦人科領域における性器感染など 9 例、尿路感染 16 例に対し、本剤 1 日量 0.5~2.0 g (1 例 4.0 g) を 3~12 日間静脈内投与したところ 21 例 (84%) に有用であった。副作用を来した症例はなかったが、真菌出現を 3 例みとめた。

富山化学工業(株)と科研化学(株)で共同開発中のセフェマイシン系抗生物質 T-1982 を臨床評価するため、その抗菌作用、吸収排泄ならびに臨床成績を検討したので報告する。

I. 研究方法

T-1982 の抗菌作用、吸収排泄および臨床成績を次の方法により検討した。

1) 抗菌作用

(1) 産婦人科領域で最近分離したグラム陽性または、陰性の好、嫌気性菌 278 株の本剤に対する感受性を測定した。

(2) 薬剤感受性は、 $10^8/\text{ml}$ 接種時における MIC を化学療法学会標準法に準じ実施した。

(3) 主な菌株については、CEZ, CPZ, CMZ などの MIC をも同時にあわせ測定し、本剤と比較した。

2) 吸収排泄

(1) 本剤を静脈内投与したさいの婦人血中濃度、尿中排泄などを追求した。

(2) 測定法は、*K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とする薄層 cup 法を用いた。

(3) 血中濃度には *consera*、尿中濃度には pH 7.0 の 1/15 M PBS を用い、標準曲線を作製した。

3) 臨床成績

(1) 産婦人科領域における内外性器感染など 9 例、尿

路感染 16 例を治療対象とした。

(2) 薬剤投与は、0.5~2.0 g を 1 日 1~2 回、3~12 日間静注または点滴静脈内投与した (1 例 4.0 g)。

(3) 臨床効果の判定は、重症例で特に著しい効果のあったものを著効、投与中における主な臨床所見および細菌学的所見の好転せるものを有効、主な臨床所見および細菌学的所見が不変ないし悪化せるものを無効、経過観察が不十分だったり、途中脱落したり、何らかの理由で化学療法効果を判断し難いものを不詳に区分した。

(4) 副作用は、直接反応、アレルギー反応などを自覚症状により判断した。

(5) 投与前後における血液、血液生化学、尿、免疫学的諸種検査を可及的に実施し、これら臨床検査成績は、正常値をこえるものすべてを異常とみなした上、薬剤投与との関連性を推定判断した。

II. 研究成績

T-1982 の抗菌作用、吸収排泄および臨床成績を前述方法により検討したところ、以下の結果を得た。

1) 抗菌作用

臨床分離した 278 株における感受性分布は次の通りである (Table 1)。

(1) 感受性分布の概況

T-1982 は、*S. pyogenes* に $1.56\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ 、*S. aureus* および *S. epidermidis* には $12.5\sim 25 \mu\text{g/ml}$ の MIC

Table 1 Susceptibility to T-1982 of isolated strains

Isolated	No. of tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200	
<i>S. pyogenes</i>	5					4	1								
<i>S. epidermidis</i>	4								3	1					
<i>S. aureus</i>	50								39	11					
<i>Klebsiella</i> sp.	29	9	11	6	3										
<i>E. coli</i>	50	6	20	24											
<i>P. mirabilis</i>	15		2		7	2	2	2							
<i>P. vulgaris</i>	8				3	3	1	1							
<i>P. rettgeri</i>	9		1	2	1	1	1	1	1	1					
<i>P. morganii</i>	11				4	1		3	1	1		1			
<i>S. marcescens</i>	20			2	1	3		4	3		3	4			
<i>Citrobacter</i>	21	3	1	2				1	6		1	5		2	
<i>Enterobacter</i>	10		2	3		1					2	2			
<i>P. aeruginosa</i>	21													2	19
<i>Peptococcus</i>	2									2					
<i>Bacteroides</i> sp.	23				4	9	5		4		1				

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* 50 strains (10^6 cells/ml)

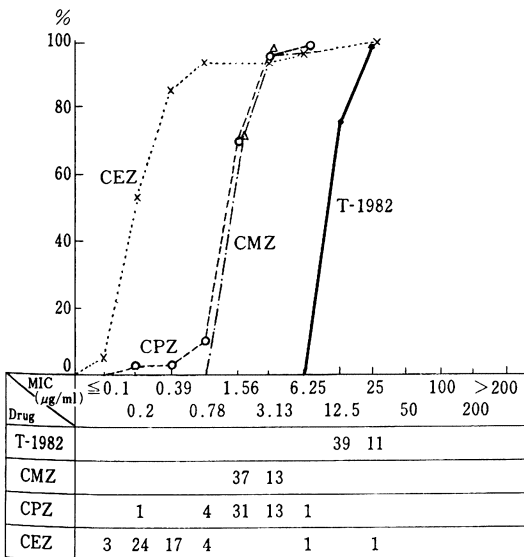
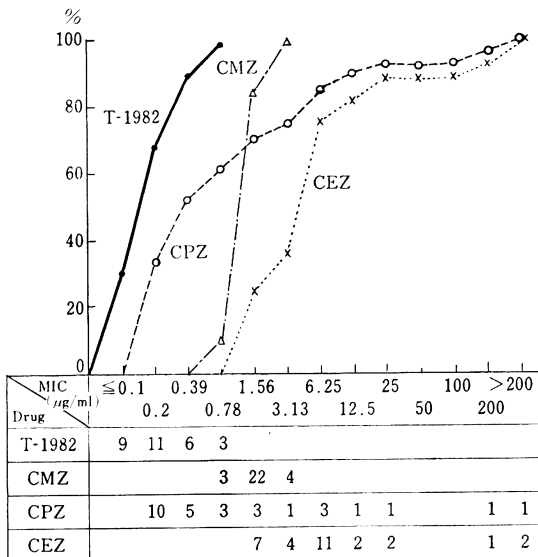


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella* sp. 29 strains (10^6 cells/ml)



を示し、ブドウ球菌にはやや高い値であった。

G. P. C. に比べ、G. N. B. にはたいへん鋭い感受性を示す菌種が多かった。すなわち、*Klebsiella* sp. 29株には $\leq 0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* 50株には $\leq 0.1 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ ときわめて強い抗菌力を呈し注目される。

P. mirabilis、*P. vulgaris*には、これよりやや高いMIC

であるが、いずれも $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ であり、*P. rettgeri*、*P. morganii*の大部分もこれに等しい感受性の幅を得た。

S. marcescens 20株のうち、 $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ が65%を占め、また*Citrobacter* 21株中62%は $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ 、*Enterobacter* 10株中60%が $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。しかし、*P. aeruginosa* 21株には、いずれも $\geq 200 \mu\text{g/ml}$ で

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 50 strains (10⁶ cells/ml)

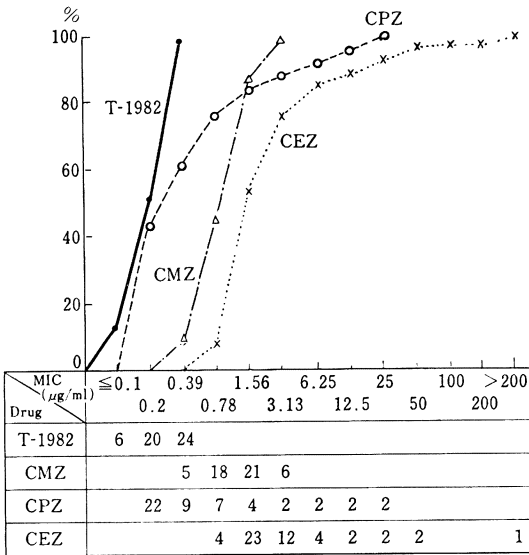


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates indole (+) *Proteus* sp. 28 strains (10⁶ cells/ml)

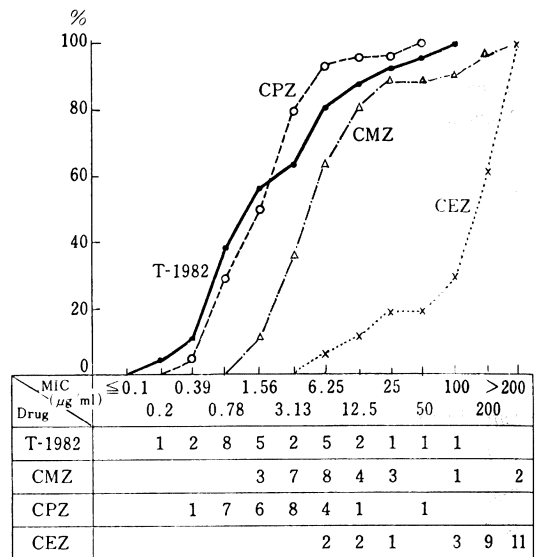


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 15 strains (10⁶ cells/ml)

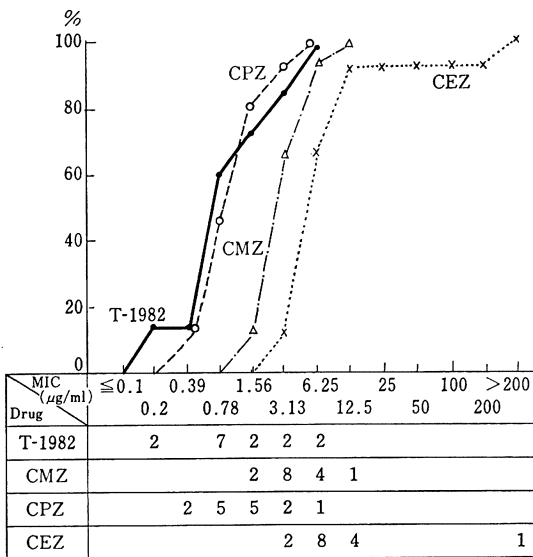
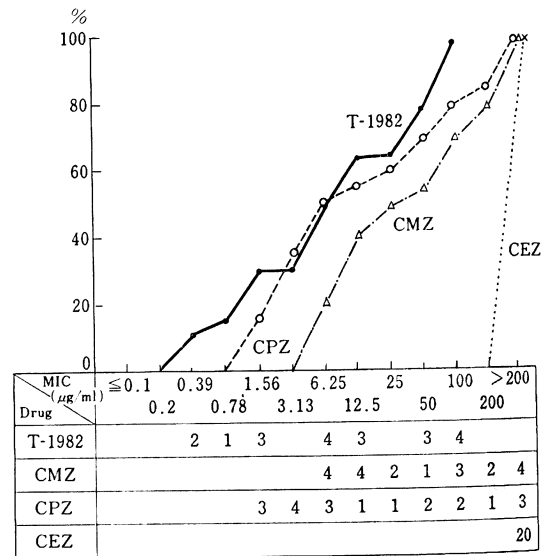


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 20 strains (10⁶ cells/ml)



あった。

一方、嫌気性菌では、*Peptococcus* 2株は 25 μg/ml であるが、*Bacteroides* sp. 23株中96%が ≤12.5 μg/ml であった。

(2) 他剤との感受性比較 (Fig. 1~9)

臨床分離した同一菌株の主なものにつき、本剤と CEZ, CPZ, CMZ などとの感受性を比較測定した。

S. aureus 50株に対しては、CEZ は ≤0.78 μg/ml でその96%を阻止し、臨床応用されて10余年経った今日でもなお圧倒的に強い抗菌力を立証した。CPZ, CMZ の MIC はこれよりも高く、1.56~3.13 μg/ml 付近であったが、T-1982 の MIC は 12.5~25 μg/ml でさらにこれらを上廻った。

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *Citrobacter* 21 strains (10⁶ cells/ml)

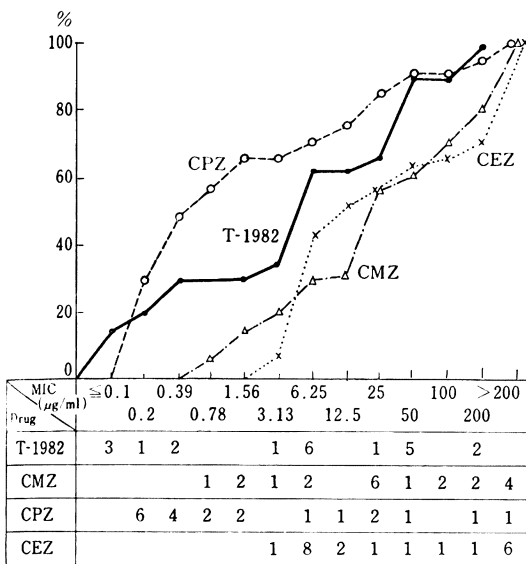


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *Bacteroides* sp. 23 strains (10⁶ cells/ml)

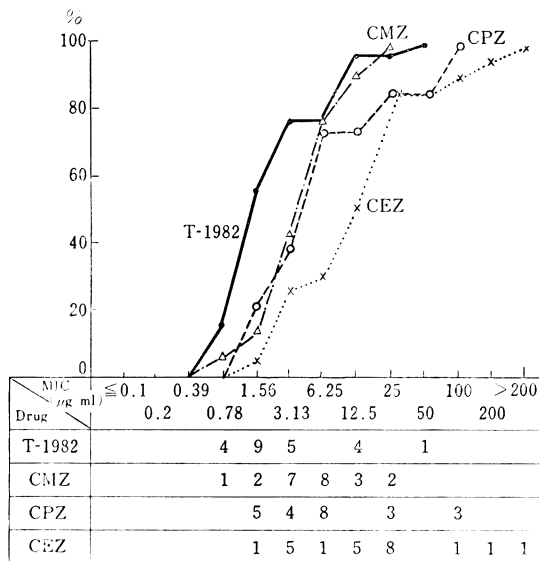
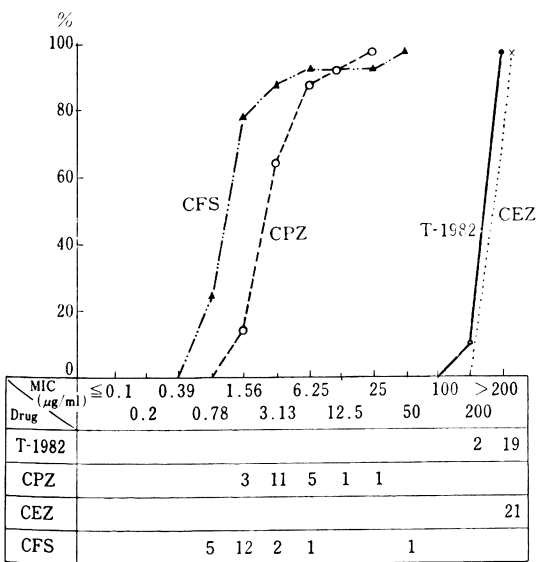


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 21 strains (10⁶ cells/ml)



Klebsiella sp. 29株には、本剤は ≤0.78 μg/ml で全株を阻止し、CPZ では62%であり、また CMZ は ≤1.56 μg/ml で86%を阻止し、CPZ につき、CEZ は ≥1.56 μg/ml にひろい感受性分布を呈した。

E. coli にもまた本剤は優れた *in vitro* activity を示し、MIC ≤0.39 μg/ml で50株すべての発育を阻止したが、CPZ は本剤につき優れた抗菌力を有し62%が相当

した。CMZ は 0.39~3.13 μg/ml の狭い幅に全株があり良好な感受性を認めた。これに対し、CEZ は0.78~>200 μg/ml にひろく分布するが、しかし、≤6.25 μg/ml に86%が相当した。

多くの抗生物質は従来 *Proteus* group にあまり優れた抗菌活性を示さなかったが、T-1982 はこの点、優れた抗菌力が認められた。すなわち、*P. mirabilis* に対し、本剤と CPZ は共に MIC ≤6.25 μg/ml で15株全てを発育阻止し、CMZ は93%、CEZ は67%が相当した。indole (+) *Proteus* sp. 28株には MIC ≤6.25 μg/ml に CPZ 93%、T-1982 82%、CMZ 64%であり、本剤と CPZ がほぼ等しい感受性パターンを示し、CMZ はこれよりやや鈍い分布を得た。CEZ ははるかに劣る分布であった。

Proteus sp. よりさらに薬剤耐性の多い *S. marcescens* には、MIC ≤6.25 μg/ml に本剤と CPZ が50%、CMZ 20%が相当し、本剤、CPZ、CMZ がこの順に大差ない感受性パターンを示した。CEZ はすべて >200 μg/ml であった。

Citrobacter には、CPZ が最も良好な感受性を示し、本剤はこれをやや下廻った。その MIC ≤6.25 μg/ml では CPZ は71%、T-1982 は62%、CEZ は43%、CMZ は29%の株の発育を阻止した。

P. aeruginosa には、CFS、CPZ がきわめて良好な感受性を有し、T-1982 と CEZ には高度耐性であった。

Bacteroides sp. には、T-1982 はMIC ≤3.13 μg/ml で78%、CMZ 44%、CPZ 39%、CEZ 26%が相当した。

Fig. 10 Blood level and urinary excretion of T-1982 after 1g i. v. administration

Case 45 yrs. F. 61 kg Myoma uteri corporis
BUN : 17 mg/dl Ccr : 76 ml/min.

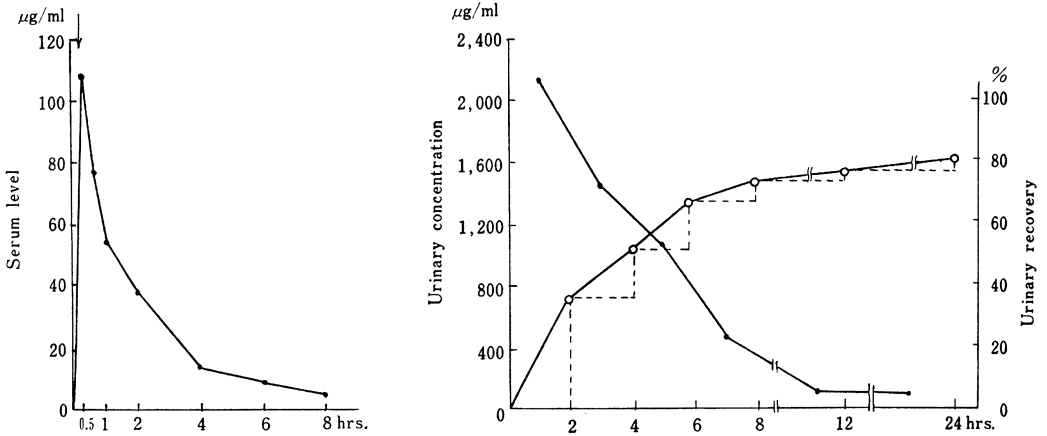
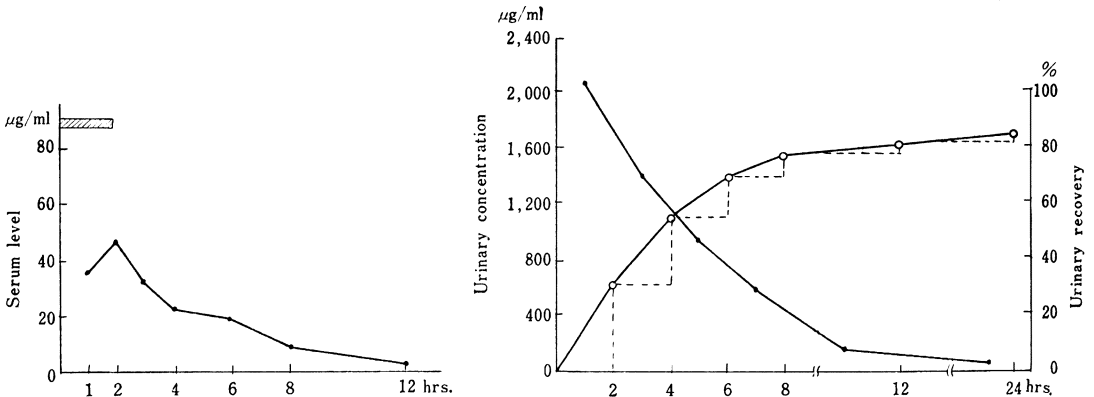


Fig. 11 Blood level and urinary excretion of T-1982 after 1g d. i. administration

Case 31 yrs. F. 57kg Pregnancy 35w. SFD
BUN : 15 mg/dl Ccr : 41 ml/min.



本剤は比較的良好な累積分布を示し、CMZ, CPZ はほぼこれに近いパターンを呈し、CEZ はこれを若干下廻るパターンを得た。

(3) 小括

T-1982 は、グラム陰性桿菌に対し強い試験管内抗菌力を呈し、特に、*Klebsiella* sp., *E. coli*, *P. mirabilis* にきわめて優れ、また他剤耐性の多い indole (+) *Proteus* sp., *S. marcescens*, *Citrobacter* にも良好な感受性株が少ない。しかし、*P. aeruginosa* では高度耐性株が大部分を占めた。

Bacteroides sp. にも優れた抗菌作用を得たが、しかし、*Staphylococcus* などグラム陽性球菌には G. N. B. に比べかなり高い MIC を示した。

2) 吸収排泄

婦人に静脈内投与したさいの吸収排泄成績のうち、本稿では血中濃度、尿中排泄を測定した2例と、開腹手術時 0.5g または 1.0g 静脈内点滴投与した33例につき血中濃度の薬動力学定数について述べる。

(1) 血中濃度 (Fig. 10, 11)

45歳、子宮筋腫術後婦人で BUN, Ccr., 肝機能正常な症例に、本剤を 1.0g/20ml/3min. で one shot 静注した。静注0.25時間後 108 µg/ml, 0.5時間後 75.0 µg/ml の血清中濃度を示し、以後、1, 2, 4時間値 53.7 µg/ml, 39.2 µg/ml, 13.4 µg/ml と低下したが、6, 8時間後も 9.1, 4.3 µg/ml の値を得た。

また31歳、妊娠35週婦人で、BUN 15 mg/dl, Ccr. 41

Table 2 Pharmacokinetic parameters of serum concentration

Parameter Drug	Vd (L)	K ₁₂ (hr ⁻¹)	K ₂₁ (hr ⁻¹)	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	T _{1/2} (min)	C _{max} (μg/ml) (60 min)	Total clearance (ml/min)
T-1982 0.5 g	5.08	1.05	0.739	3.40	0.447	93.0	56.0	62.6
T-1982 1 g	4.44	0.97	0.827	2.59	0.373	114.4	119.2	61.2

Table 3-1 Clinical cases with T-1982 treatment in gynecological fields

Case No.	Age	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Isolate	MIC (μg/ml)	Dose, duration and route	Clinical effect	Adverse reaction	Remarks
1	81	F	46	1) Cervix cancer 2 stage 2) Postoperative intrapelvic infection 3) UTI with bladder-paralysis	<i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i> sp.	0.1 3.13	1.0 g × 2 × 7 d. i. → 0.5 g × 2 × 5 i. v.	Good	None	CPM ineffective
2	39	F	46	1) Cervix cancer 0 stage 2) Postoperative intrapelvic infection	<i>Klebsiella</i> sp. <i>Peptostreptococcus</i>	0.2 1.56	1.0 g × 2 × 7 d. i.	Excellent	None	
3	62	F	43	1) Cervix cancer 4 stage (Focus infection) 2) Cloaca-building, chronic UTI	<i>Klebsiella</i> sp. <i>Enterobacter</i> <i>Peptostreptococcus</i>	0.2 0.39 3.13	1.0 g × 2 × 7 d. i.	Good	None	after 5 days recurrence <i>S. pyogenes</i> <i>Bacteroides</i> appeared
4	53	F	49	1) Malignant ovarian tumor 2) Chronic pelveoperitonitis	<i>Bacteroides</i> sp. <i>S. epidermidis</i>	1.56 25	2.0 g × 2 × 7 d. i.	Good	None	FOM, CPM ineffective
5	69	F	40	1) Prolapsus uteri with chronic cervicitis 2) Postoperative pelvic abscess	<i>S. marcescens</i>	1.56	1.0 g × 2 × 10 d. i.	Good	None	CTT ineffective
6	44	F	52	1) Cervix cancer 0 stage 2) Chronic pelveoperitonitis 3) Postoperative wound infection	<i>Klebsiella</i> sp.	0.39	1.0 g × 2 × 7 i. v.	Good	None	<i>Candida</i> appeared
7	27	F	62	1) ovarian cyst 2) Postoperative wound infection	<i>S. pyogenes</i>	1.56	1.0 g × 1 × 5 i. v.	Poor	None	CTT effective
8	28	F	52	Acute puerperal mastitis			1.0 g × 2 × 5 i. v.	Good	None	
9	25	F	52	Acute puerperal mastitis	<i>S. aureus</i>	12.5	1.0 g × 2 × 5 d. i.	Good	None	

Table 3-2 Clinical cases with T-1982 treatment in gynec-obstetrical fields

Case No.	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Pyuria ($\times 10^n$)	Bacteriuria ($\times 10^n$)	Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dose, duration and route	Clinical effect	Adverse reaction	Remarks
10	F	45	1) AC 2) Vulvo-cervicitis	+2	6	<i>E. coli</i>	0.39	0.5 g \times 1 \times 3 i. v.	Good	None	
11	F	57	AC	+1	6	<i>E. coli</i>	0.39	0.5 g \times 1 \times 3 i. v.	Good	None	
12	F	51	AC	+2	5	<i>E. coli</i>	0.2	0.5 g \times 1 \times 3 i. v.	Good	None	<i>Candida</i> appeared
13	F	63	AC	+1	5	<i>E. coli</i>	0.39	0.5 g \times 1 \times 3 i. v.	Good	None	
14	F	48	1) AC 2) Ovarian dysfunction	+1	6	<i>E. coli</i>	0.1	0.5 g \times 1 \times 3 i. v.	Good	None	
15	F	52	1) AC 2) Climacteric trouble	+2	6	<i>E. coli</i>	0.2	0.5 g \times 1 \times 3 i. v.	Good	None	
16	F	46	AC	+3	5	<i>E. coli</i>	0.2	0.5 g \times 1 \times 3 i. v.	Good	None	
17	F	58	1) Chronic cystitis 2) Myoma uteri	+3	5	<i>E. coli</i>	0.2	1.0 g \times 1 \times 3 i. v.	Good	None	
18	F	51	1) Chronic cystitis 2) Myoma uteri	+2	4	<i>Citrobacter</i>	50	1.0 g \times 1 \times 3 i. v.	Poor	None	Pyuria continued
19	F	53	1) AC 2) Perineal laceration	+2	6	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i>	12.5 0.2	0.5 g \times 1 \times 3 i. v.	Good	None	
20	F	50	1) AC 2) Colpoperineal laceration	+3	4	<i>E. coli</i>	0.39	0.5 g \times 2 \times 3 i. v.	Poor	None	
21	F	47	Acute puerperal cystitis	+2	6	<i>E. coli</i>	0.2	0.5 g \times 2 \times 3 i. v.	Good	None	
22	F	60	Acute puerperal cystitis	+2	6	<i>E. coli</i>	0.39	0.5 g \times 2 \times 3 i. v.	Good	None	<i>Candida</i> appeared
23	F	46	1) AC 2) Perineal laceration	+3	6	<i>E. coli</i>	0.39	0.5 g \times 2 \times 3 i. v.	Good	None	
24	F	54	1) Chronic pyelonephritis 2) Myoma uteri	+3	4	<i>Klebsiella</i> sp.	0.1	1.0 g \times 1 \times 6 i. v.	Excellent	None	Recurrence after 2w
25	F	44	1) Cervix cancer 2. stage 2) Chronic UTI with postoperative bladder-paralysis	+1	6	<i>P. aeruginosa</i>	>200	0.5 g \times 2 \times 4 i. v.	Poor	None	CPM effective

AC : Acute cystitis

Fig. 12 Case 1 81 yrs. F. 46 kg Carcinoma colli 2 st. Anaemia. Postoperative intrapelvic infection and UTI with bladder-paralysis

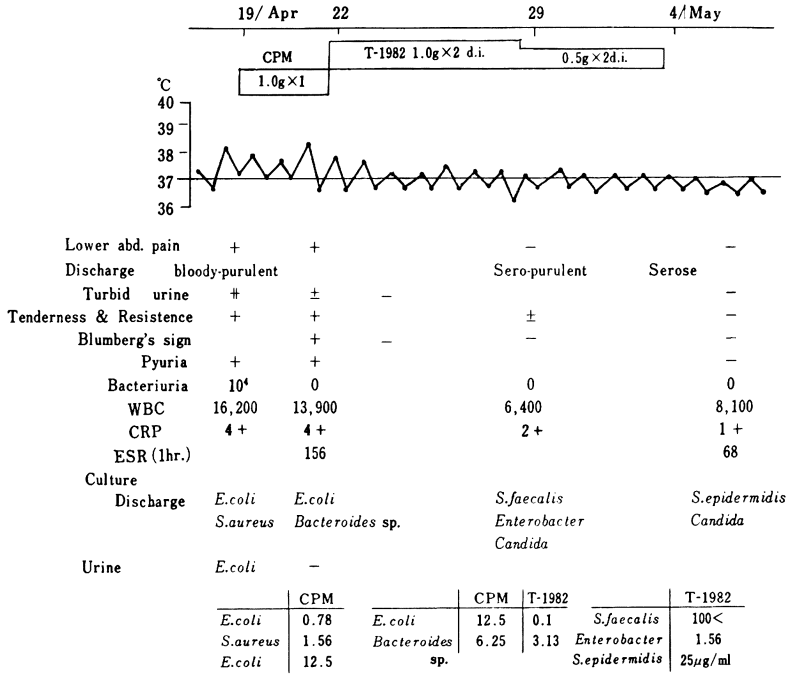


Fig. 13 Case 4 53 yrs. F. 49 kg Malignant ovarian tumor, Chronic pelveoperitonitis

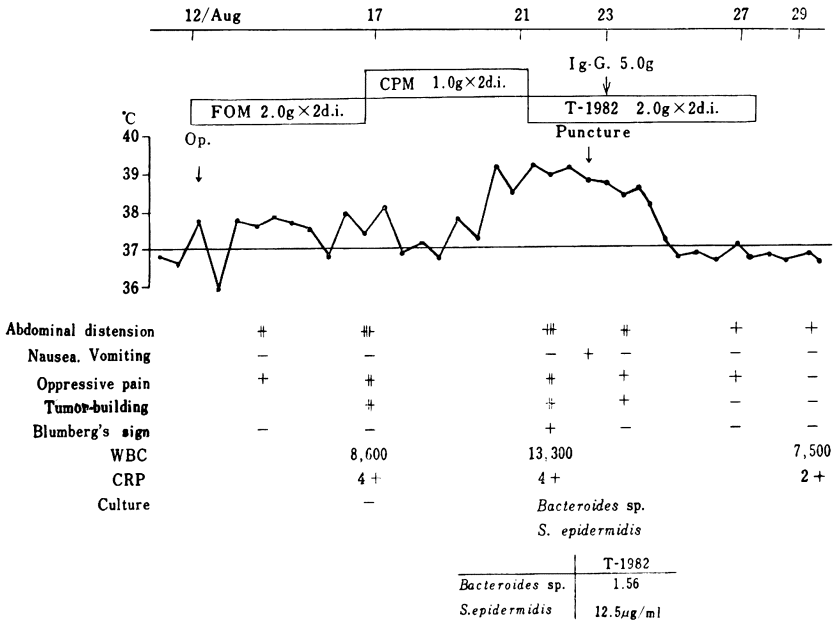
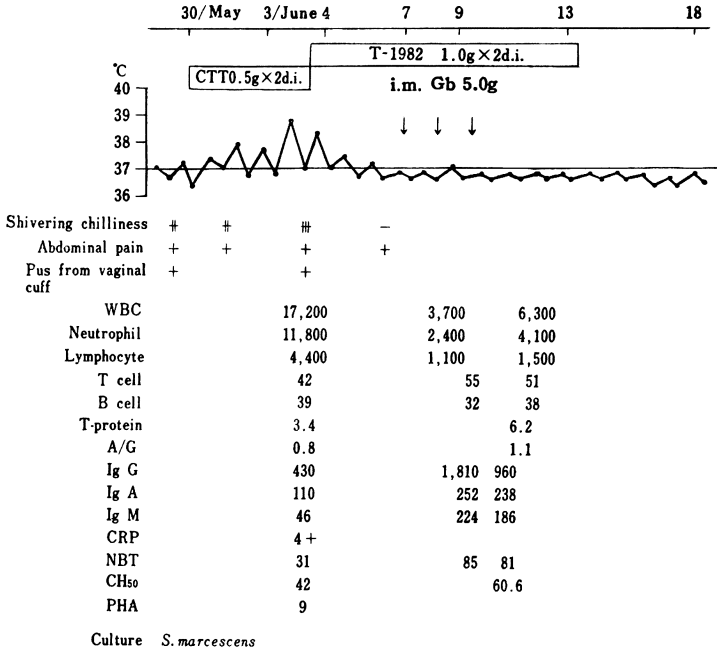
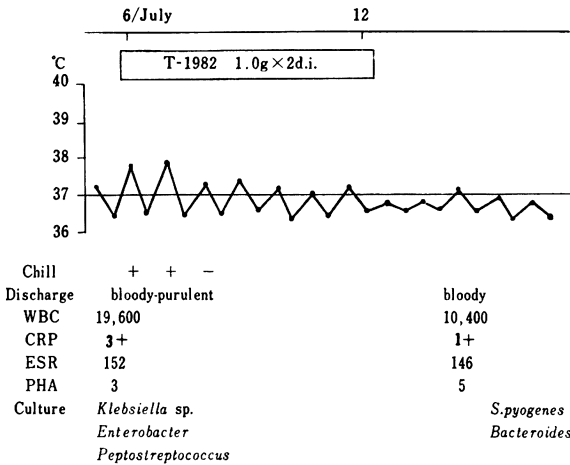


Fig. 14 Case 5 69 yrs. F. 40 kg Prolapsus uteri with chronic cervicitis, Postoperative pelvic abscess



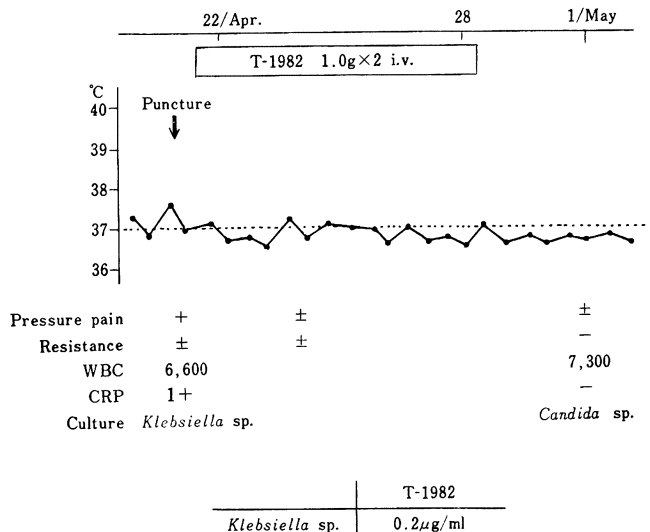
	CTT	T-1982
<i>S. marcescens</i>	12.5	1.56µg/ml

Fig. 15 Case 3 62 yrs. F. 43kg Cervix cancer 4 stage (Focus infection), Cloaca-building, Chronic UTI



	T-1982		T-1982
<i>Klebsiella</i> sp.	0.2	<i>S. pyogenes</i>	1.56
<i>Enterobacter</i>	0.39	<i>Bacteroides</i> sp.	50µg/ml
<i>Peptostreptococcus</i>	3.13µg/ml		

Fig. 16 Case 6 44 yrs. F. 52 kg Cervix cancer 0 stage. Chronic pelveoperitonitis, Postoperative wound infection



ml/min. の症例に、本剤 1.0 g /500 ml/120 min. 点滴静注したところ、血清中濃度は、1 時間値 36.4 μg/ml、2 時間 (点滴終了) 値 47.5 μg/ml で最高値を示した。3、4 時間値は、31.0、22.3 μg/ml となり、しだいに低くなったが、6、8 時間値でもなお 19.6、8.1 μg/ml の血中濃度を示した。

(2) 尿中排泄 (Fig. 10, 11)

上記 1.0 g one shot 静注例の尿中濃度は、0~2 時間 2,117 μg/ml、2~4 時間 1,454 μg/ml、4~6 時間 1,075 μg/ml、6~8 時間 412 μg/ml、8~12 時間 115 μg/ml、12~24 時間 67.7 μg/ml であった。その尿中排泄量は順次 359.9、159.9、150.5、60.1、3.0、4.0 mg であり、結局 24 時間の尿中回収率は 74.8% であった。

一方、1.0 g 点滴例の尿中濃度は、0~2 時間 2,067 μg/ml、2~4 時間 1,417 μg/ml、4~6 時間 933 μg/ml、6~8 時間 571 μg/ml、8~12 時間 171 μg/ml、12~24 時間 70.2 μg/ml であった。

その尿中排泄量は順次 310、240、140、80、36、33 mg であり、尿中回収率 (24 時間) は 83.3% となった。

(3) 血中濃度の薬動力学定数

開腹手術時に本剤 0.5 g を 13 例、1.0 g を 20 例に 1 時間で静脈内点滴投与し、two compartment model に基づいたその血中濃度の薬動力学定数を Monte Carlo Simulation および Simplex 法により求めた。なおパラメータの算出には NEC ACOS 250 Computer を使用した。この際、残差二乗和が最小になるパラメーターを採

用した。その結果、血中濃度の半減期は 0.5 g 投与 93.0、1 g 投与 114.4 分と持続性に優れていることがわかった (Table 2)。

3) 臨床成績 (Table 3-1, 3-2)

産婦人科領域の諸種感染 25 例に対し、本剤 0.5~4.0 g /day を 3~12 日間静注または点滴静脈内投与して、その臨床効果ならびに生体への影響を観察したところ、以下の所見を得た。

(1) 術後骨盤死腔炎、骨盤腹膜炎などにおける効果 (Fig. 12~15)

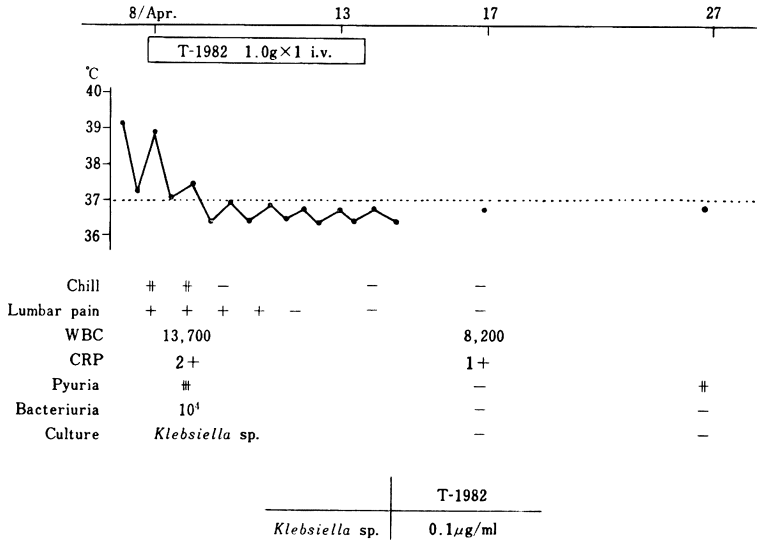
子宮癌術後骨盤死腔炎 2 例、悪性卵巣腫瘍術後、子宮脱術後骨盤内感染 2 例、子宮癌末期病巣感染 1 例に対し、本剤 2.0 g /day (1 例 4.0 g) 投与したところすべてに有効であった。

高齢の子宮癌術後例 (case 1) は、他剤無効で発熱が つづき、骨盤死腔液から *E. coli*, *Bacteroides* sp. を分離し、本剤 2.0 g 7 日間の後、1.0 g 5 日間投与で治癒した。途中、*S. faecalis*, *Enterobacter*, *S. epidermidis* を検出しているが、病原的意味はうすいと思われる。

子宮癌術後骨盤死腔炎の他例 (case 2) は、*Klebsiella* sp., *Peptostreptococcus* を分離した。

悪性卵巣腫瘍術後の慢性骨盤腹膜炎再燃 (case 4) および、子宮脱根治手術後の骨盤内膿瘍形成 (case 5) 例は、共に先行化学療法に反応せず高熱のつづいた重症例で、分離した *Bacteroides* sp., *S. epidermidis* および *S. marcescens* は本剤感受性菌であった。

Fig. 17 Case 24 36 yrs. F. 54 kg
Chronic pyelonephritis, Myoma uteri



子宮旁結合織炎などを含む子宮癌末期病巣感染 (case 3) は、総排出腔を形成しており、尿路感染をしばしば合併してきた。38℃発熱、血膿性帯下の著しい白血球増多を認め、*Klebsiella* sp., *Enterobacter*, *Peptostreptococcus* を検出した。本剤 2.0 g 7日間投与できれいに好転したが、*S. pyogenes*, *Bacteroides* sp. を分離した。

(2) 術創感染における効果 (Fig. 16)

子宮癌術後の腹壁術創感染 (case 6) は、穿刺膿から *Klebsiella* sp. を分離し、本剤 2.0 g 7日間投与で治癒した。

卵巣腫瘍術後 (case 7) 例は、*S. pyogenes* を分離し、本剤 1 g 1回5日間投与で効果不十分のため、他剤に変更した。ただしこの場合、投与間隔上の配慮が反省される。

(3) 下部尿路感染における効果

急性膀胱炎12例、慢性膀胱炎2例 (case 17, 18) に対し、本剤を1日0.5 g 3日間、静脈内投与したところ、有効12例、無効2例の成績を得た。

また本剤は血中濃度がやや長く、かつ尿中排泄も良好な点から、本剤投与と間隔を1日1回としたさいの臨床効果を追求してみた。

非妊婦の急性膀胱炎で、*E. coli* を分離した7例 (case 10~16) に本剤 0.5 g/day, 3日間投与したところ、全例に有効であった。

次に子宮筋腫合併の慢性膀胱炎で、*E. coli* を分離した例 (case 17) は本剤 1.0 g/day, 3日間投与で有効であった。

しかし子宮筋腫を合併し *Citrobacter* を分離した慢性

膀胱炎 (case 18) では、本剤 1.0 g/day, 3日間投与は無効であった。

産後の急性膀胱炎5例 (case 19~23) に本剤0.5~1 g/day, 3日間投与し、4例に有効、1例に無効の成績を得た。

(4) 上部尿路感染における効果 (Fig. 17)

複雑性上部尿路感染2例に対し、本剤1日1.0~2.0 g, 4~6日間投与し、著効、無効各1例ずつを得た。

子宮筋腫合併の慢性腎盂腎炎再燃例 (case 24) は、悪寒を伴う39℃発熱、膿尿、細菌尿を呈したが、本剤 1.0 g/day, 6日間投与で好転した。このような例で1日1回投与の妥当性については種々問題があり、本例も2週後再燃している点から反省させられるが、ともかく、分離菌の感受性に一致して著効を示したことは注目される。

子宮癌術後膀胱麻痺を伴う慢性尿路感染 (case 25) は、*P. aeruginosa* を分離し、本剤 0.5 g を1日2回、4日間投与で、当然ながら無効に終わった。

(5) 産褥乳腺炎における効果

乳房の疼痛性発赤、腫脹を伴った産褥乳腺炎2例 (case 8, 9) に対し、本剤 1.0 g を1日2回、5日間投与したところ、いずれも有効であった。このうち1例では投与前に *S. aureus* (MIC 12.5 μg/ml) を検出した。

(6) 副作用および副現象

静脈内投与した25例中、血管病、血栓性静脈炎など局所障害は皆無であり、また、静注に伴う悪心、心悸亢進、胸内苦悶、頭痛などの諸症状もまったくなかった。その

Table 4 Results of laboratory findings

	No. of cases	Before → After					Insufficient data
		N→N	Ab→N	N→Ab	Ab→Ab		
					Ameliorated unchange	Aggravation	
RBC	12	8			4		
Hb	12	7			5		
Ht	12	5			7		
Platelet	10	10					
WBC	12	3	7		2		
Eosinophile	11	11					
Coombs {direct	10	10					
	{indirect	10					
CRP	12		3		9		
S-Protein	10	3	1		6		
S-GOT	10	9			1		
S-GPT	10	9			1		
Al-P	10	8			2		
LDH	10	9			1		
Meulengracht	9	7			2		
S-Bilirubin {direct	5	3			2		
	{total	5					
BUN	9	6			3		
S-creatinine	9	7			2		
Proteinuria	24	10	11		3		
Glycosuria	24	24					
Urinary sediment	24	6	14		4		
S-Na	6	4			1		1
S-K	6	4			1		1
S-Cl	6	5					1

N : Normal Ab : Abnormal

Table 5 Clinical effects of T-1982 in obstetric and gynecological fields

Diagnosis	No. of cases	T-1982	Results			
			Excellent	Good	Poor	Questionable
Pelveoperitonitis etc.	5	1-4 g × 7-12d.	1	4		
Wound infection	2	1-2 g × 5-7d.		1	1	
Lower UTI { Simple	12	0.5-1 g × 3d.		11	1	
	{ Complicated	2	1 g × 3d.	1	1	
Upper UTI Complicated	2	1-2 g × 4-7d.	1		1	
Mastitis	2	2 g × 5d.		2		
(Total)	25		2	19	4	0

他、発疹、発熱などのアレルギー反応も経験しなかった。尿および腔内容に真菌出現をみとめた3例中、外陰掻痒、黄色苔状帯下を招き、腔真菌感染と診断された例は、抗真菌物質の局所投与で短時日にて治癒した。

(7) 臨床検査値の変動 (Table 4)

投与前後における諸種臨床検査成績の変動を追求したが、血液像、血液生化学、尿などに何らの影響なく、また、クームテストも異常なかった。

(8) 小括 (Table 5)

産婦人科領域における性器感染など9例、尿路感染16例に T-1982 を 0.5~2.0 g/day, 4 g/day (1例) 3~12日間静脈内投与したところ、21例84%に有効であり、子宮癌二次感染、子宮癌術後骨盤死腔炎、慢性腎盂腎炎などに臨床価値の高いことが立証された。ただ真菌出現を3例に認めた。また投与による著しい副作用はなく、肝、腎機能などに異常を招来した例には遭遇しなかった。

III. 総括および考按

新しいセフマイシン系抗生物質 T-1982 の抗菌作用、吸収排泄、臨床成績を種々検討したところ、臨床応用に耐えると思われる所見を得た。

産婦人科領域で最近分離した 278 株に対し、本剤はたいへん興味ある抗菌作用を示した。すなわち、わが領域における有力な病原菌である *Klebsiella* sp., *E. coli* などに対し、 ≤ 0.78 または $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、また *Enterobacter* の60%を $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$, *Proteus* sp. の大部分と *Citrobacter* の62%を $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$, *S. marcescens* の65%と *Bacteroides* sp. の95%を $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ で発育阻止した。

この *in vitro* activity を有力なセフェム系剤の MIC と比べると、*Klebsiella* sp. では T-1982 < CPZ < CMZ < CEZ, *E. coli* では T-1982 < CPZ \leq CMZ < CEZ, *Proteus* sp. では T-1982 \approx CPZ \leq CMZ < CEZ, *S. marcescens* では T-1982 \leq CPZ \leq CMZ < CEZ, *Citrobacter* では CPZ \leq T-1982 < CEZ < CMZ であるが、*P. aeruginosa* では CFS < CPZ < T-1982 であり、また *Bacteroides* sp. では T-1982 \approx CMZ \approx CPZ < CEZ であった。

本剤の学会シンポジウムにおける三橋氏の全国集計によると、上述菌株の感受性分布はほぼ近似した所見であり、また *H. influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* にも優れた感受性を報告している。

このように、*Staphylococcus* に対する感受性は他のセフェム系剤に比べやや鈍いが、*Pseudomonas* を除く G.N. B. および嫌気性菌に対する優れた感受性分布は、本剤の産婦人科領域における高い臨床価値を示唆するものと考

えられる。

次に、われわれが本剤を静脈内投与したさいの血中濃度は高く、かつ、8時間後も相当濃度を維持し、24時間の尿中排泄率は75~80%を示した。また手術患者に1時間で0.5 g, 1.0 g を静脈内点滴投与したさいの血中濃度半減期はそれぞれ93.0分, 114.4分であった。

新薬シンポジウムにおける全国集計成績によると、本剤血中濃度は筋注、静注、点滴静注 0.25~2.0 g の投与量の幅で、いずれも高く、その半減期は90~130分前後であり、尿中回収率は正常人で80%前後であるから、われわれの所見もおおむねこれに近いと思われる。

本剤は、プロベネシッド併用や、腎障害患者で影響を受けることが指摘されており、この点の配慮がわが領域でも必要であるが、別報⁹⁾で述べるように婦人性器内濃度なども良好なので、有用性が高いと推定される。

子宮癌術後骨盤死腔炎、子宮癌二次感染、慢性腎盂腎炎を含む産婦人科感染 25 例に対し、本剤 0.5~2.0 g/day, 4 g/day (1例) を 3~12日間静脈内投与したところ、21例84%に有用であった。

新薬シンポジウムにおける産婦人科臨床成績集計によると、子宮内感染、骨盤内感染、尿路感染など78例中、著効8例、有効65例、無効5例で有効率94%である。その分離菌は78例中 *E. coli* を主とする G. N. B. が41%で最も多くその有効率は98%を占め、また混合感染12例は全例有効であった。

われわれの臨床例は、すべてなんらの副作用も認めなかったが、真菌出現を3例に来した。

各科領域を含める全国集計によると、副作用発現例は1,216例中26例(2.1%)で、発現件数33例(2.7%)である。その内容は、発疹11例(0.9%)、発熱、下痢各5例(0.41%)などであった。また臨床検査異常値は、949~881例について詳しく追求された。このうち、GOT, GPT 上昇900例中34例、GOT, GPT, ALP 上昇9例、好酸球増多881例中10例に、薬剤投与との関連があるか、またはこれを疑わせるものがあったので、今後とも臨床上の留意が必要と思われる。

これを要約するに、T-1982 は、その抗菌作用、吸収排泄、臨床成績からみて、有力な新しいセフェマイシン系抗生物質と考えられるので、ひきつづきその臨床価値を意義づけてゆく予定である。

症例集積にご協力いただいた近畿産婦人科学会有志の先生方に深謝する。

文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シ

- ンボジウム I, T-1982 抄録集, 1981
- 2) 青河寛次: 周産期感染の治療。臨産34(7): 539
~546, 1980
- 3) 青河寛次, 他: 産婦人科領域における体内移行並びに臨床応用。Jap. J. Antibiot. 投稿中

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1982

KANJI SEIGA, MASAO MINAGAWA, JIRO EGAWA and JUN ABE

Gynecology and Obstetrics, Social Insurance Kobe Central Hospital

YOKO SUGIYAMA and KUNIHICO YAMAJI
Kinki Mothers' and Children's Infection Center

Antibacterial activity, absorption, excretion and clinical efficacy of T-1982, a new cephem antibiotic, were studied, and the following results were obtained.

1) Two hundred and seventy six strains isolated recently in the field of obstetrics and gynecology were determined for their susceptibility to T-1982. T-1982 was very active against gram-negative bacteria excluding *Pseudomonas aeruginosa*. The MICs of T-1982 were distributed at $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ against *Klebsiella* sp. and at $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ against *E. coli*. The drug inhibited 60% of *Enterobacter* at $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$, most *Proteus* sp. and 62% of *Citrobacter* at $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ and 65% of *S. marcescens* and 95% of *Bacteroides* sp. at $12.5 \mu\text{g/ml}$. The *in vitro* activity of T-1982 was superior to that of other cepheims against many species.

2) Serum levels of T-1982 after intravenous administration were high. Serum half lives of 0.5 g and 1 g were 93 and 114 minutes, respectively. The urinary recovery rate was 75~80%.

3) T-1982 was intravenously administered to 9 cases mainly with genital infections and 16 cases with urinary tract infections at a daily dose of 0.5~2.0 g (4.0 g in one case) for 3~12 days. The clinical results were excellent or good in 21 cases (84%). No side effects were observed. Appearance of *Candida* after treatment was noted in 3 cases.