

産婦人科領域における T-1982 の基礎的、臨床的検討

穴井恵子・渋谷孝博・熊本有宏・白川光一

福岡大学医学部産婦人科学教室

新しいセフェム系抗生物質 T-1982 について産婦人科領域における基礎的、臨床的検討を行ない、つぎのような結果が得られた。

1) T-1982 点滴静注後の動脈血、静脈血中および子宮組織の各部位における濃度を、時間的経過とともに測定した結果、本剤の各組織への移行は良好であった。

2) 産婦人科領域における感染症患者 6 例に使用した結果は、著効 2 例、有効 4 例で有効率は 100% であった。なお副作用は 1 例も認められなかった。

以上、症例数は少ないが、本剤は産婦人科領域の感染症に対しても十分その有効性が認められると考えられた。

T-1982 は新しく開発されたセフェム系抗生物質であり、7 α の位置にメトキシ基を有する。その構造式は Fig. 1 に示す通りである。

本剤は各種細菌が産生する β -lactamase に対して強い抵抗性を有し、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陰性菌のうち *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* に対しては CMZ, CEZ, CPZ より抗菌力が優れている¹⁾。

本剤は筋注、静注により高い血中濃度が得られ、主として尿中に高濃度に排泄される。

われわれは、本剤を産婦人科領域において使用し、さらに本剤投与後の血中濃度、子宮を主体とする内性器の組織内濃度を測定し、組織への移行度についての検討を加えたので報告する。

I. 血液および組織内濃度

1) 方法

単純子宮全摘術予定患者（主として子宮筋腫）に本剤 1 g を 5% グルコース 250 ml に溶解して、手術前約 2 ～

4 時間のあいだに、1 時間かけて点滴静注を行なった。

手術時に片側子宮動脈を結紮後可及的すみやかに、反対側子宮動脈に穿刺採血すると同時に肘静脈血を採取した。また摘出標本については子宮膈部、頸部、子宮内膜、子宮筋層、卵管、卵巣からそれぞれ約 1 g の組織を切除、採取して、それらの組織内濃度を測定した。濃度測定法としては、検定菌 *K. pneumoniae* ATCC 10031 を用い、Cup 法で行なった。

2) 結果

成績は Table 1 および Fig. 2 に示す通りであるが Fig. 2 はとくに時間的経過に考慮を払って図示したものである。これらの成績によれば子宮の各部位の組織における測定結果に変動が認められはするが、本剤の組織への移行は良好で、点滴静注後の時間的経過とともに、組織内濃度は低下した。しかし静注後 4 時間 30 分経過後も、まだ組織内には本剤の残存が認められた。血中濃度は点滴静注後の子宮動脈血について、2 時間 14 分でも 22.1 μ g/ml と高い血中濃度が得られ、時間的経過にもない減少し、4 時間 30 分で 3.6 μ g/ml であった。なお肘静脈血中濃度についても動脈血中濃度とほぼ類似の時間的経過パターンによる減少が認められた。

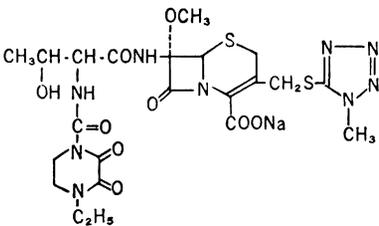
II. 臨床成績

1) 方法

T-1982 の臨床使用例は、急性バルトリン腺炎 1 例、単純子宮全摘術後の子宮旁結合織炎 2 例、分娩後会陰血腫感染 1 例、外陰癌術後創部感染 1 例、子宮内感染 1 例の計 6 例である (Table 2 参照)。年齢は 31 歳から 66 歳。投与方法はいずれも 1 g \times 2/day の点滴静注によった。投与日数は 5 ～ 7 日間、総投与量は 10 ～ 14 g であった。

なお起炎菌が検出されたのは 3 例で、*K. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* の

Fig. 1 Chemical structure of T-1982

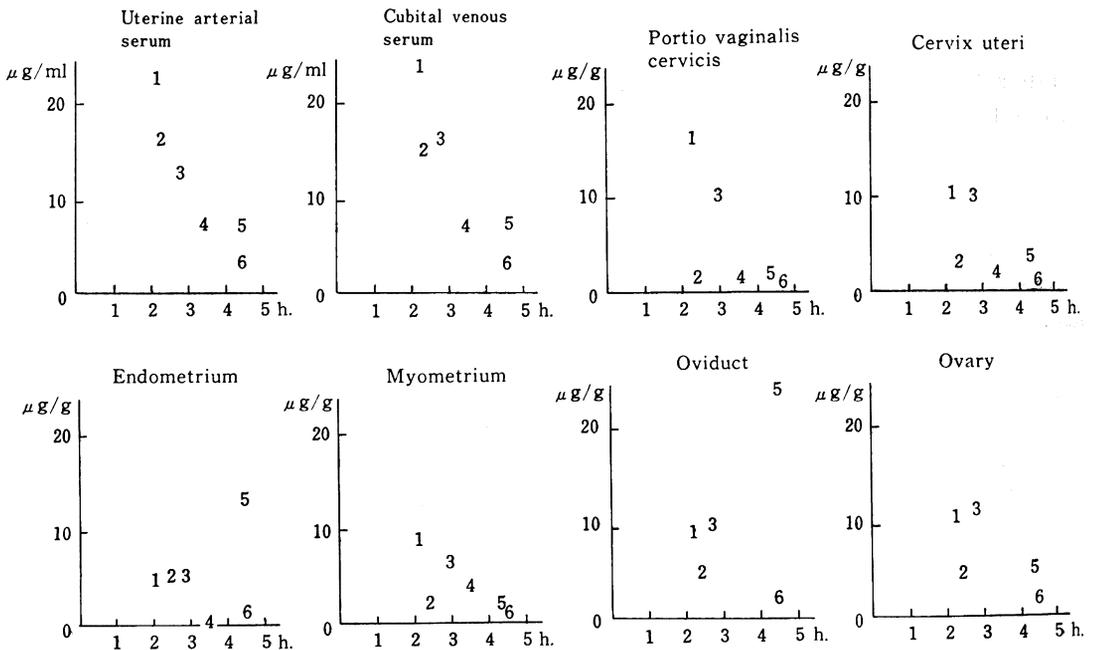


Sodium 7 β -[(2R, 3S)-2-(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-3-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate

Table 1 Serum level and genitalia concentration of T-1982

Case No.	Sampling time	Uterine arterial serum ($\mu\text{g/ml}$)	Cubital venous serum ($\mu\text{g/ml}$)	Portio vaginalis cervicis ($\mu\text{g/g}$)	Cervix uteri ($\mu\text{g/g}$)	Endometrium ($\mu\text{g/g}$)	Myometrium ($\mu\text{g/g}$)	Oviduct ($\mu\text{g/g}$)	Ovary ($\mu\text{g/g}$)
1	2° 14'	22.1	23.6	15.8	9.8	5.2	8.6	8.9	10.1
2	2° 25'	15.9	15.0	1.6	2.4	5.3	2.1	4.2	4.6
3	2° 49'	12.6	15.3	9.9	9.7	5.3	5.8	9.6	10.7
4	3° 32'	7.2	6.9	1.6	1.6	0	2.7	/	/
5	4° 28'	9.1	7.2	1.5	3.0	13.3	2.0	23.7	5.0
6	4° 30'	3.6	3.8	0.5	0.7	1.7	0.4	1.7	1.4

Fig. 2 Concentration of T-1982 in serum and genitalia at various sampling times



各1例ずつであった。臨床効果判定基準としては、著効：主要自覚症状が3日以内に著しく改善され、治癒に至った場合、有効：主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合、無効：主要自覚症状が3日経過しても改善されなかった場合とした。

2) 結果

症例1は急性バルトリン腺炎と診断された症例であるが、38.6°Cの発熱があり、局所に膿瘍を形成し、熱感、疼痛が高度であり、疼痛による歩行障害さえも認められていた。そして初診時の穿刺膿から *S. pneumoniae* が分離された。T-1982 2 g/day, 7日間の投与によって解熱、白血球数の減少、CRPの改善が認められたため、著効と判定した (Fig. 3 参照)。

症例2は、高度異型上皮のため単純子宮全摘術後25日目の右下腹部痛で、37.0~38.0°Cの発熱があり、右子宮旁結合織炎と診断され、外来患者として CFT の投与を行なったが無効であったため、術後94日目より入院せしめ、T-1982 2 g/day, 7日間の投与を施行した。その結果、右下腹部痛も軽快、解熱し、CRP も2+から陰転したため有効と判定した。

症例3は、主症状は分娩(他院)後の会陰血腫の感染例で、分娩後22日目に38.0°Cの発熱、会陰部の疼痛著明となったため、分娩後33日目に当科受診、即日入院とともにT-1982 2 g/day, 7日間の投与によって解熱し、3日目における膿瘍の直腸への自潰と前後して疼痛も緩和し、検査所見として白血球数もかなり減少し、CRPも改

Table 2 Clinical results of T-1982

Case No.	Age (yrs.)	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms	Treatment				Clinical efficacy	Side effect
					Daily dose (g × time)	Duration (day)	Total dose (g)	Route		
1	34	47	Acute bartholinitis	<i>S. pneumoniae</i>	1 × 2	7	14	D. I. V.	Excellent	(-)
2	41	43	Parametritis (Postoperative heterotypical epithelium)	Unknown	1 × 2	7	14	D. I. V.	Good	(-)
3	31	52	Postoperative hematoma perineum infection	Unknown	1 × 2	7	14	D. I. V.	Excellent	(-)
4	66	54	Postoperative wound infection (Vulva cancer Diabetes mellitus)	<i>S. epidermidis</i>	1 × 2	5	10	D. I. V.	Good	(-)
5	42	44	Intrauterine infection (Thyroma Primary aldosteronism)	<i>K. pneumoniae</i>	1 × 2	5	10	D. I. V.	Good	(-)
6	41	52	Parametritis	Unknown	1 × 2	5	10	D. I. V.	Good	(-)

Fig. 3 Case 1 34yrs. 47kg. Acute bartholinitis

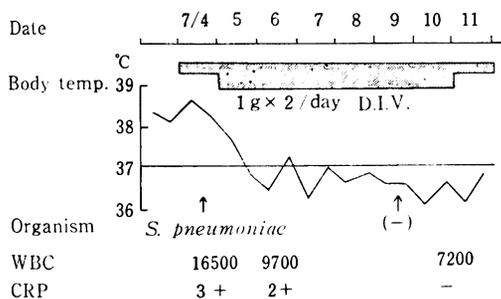
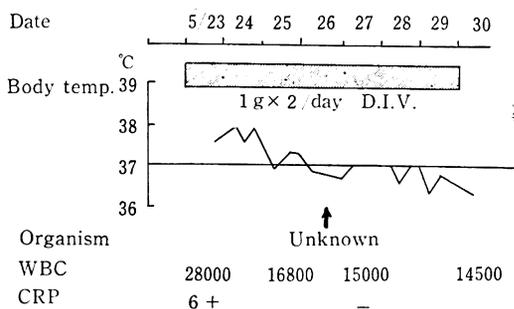


Fig. 4 Case 3 31yrs. 52kg. Postoperative hematoma, perineum infection



善されたので著効と判定した (Fig. 4 参照)。

症例 4 は、外陰癌に対する広汎外陰切除術施行後の患者で、術後 CET を投与したが発熱が持続するため、T-1982 2g/day, 5 日間の投与を行なったところ、解熱したため有効と判定した。

症例 5 は、子宮筋腫、原発性アルドステロン症、甲状腺腫合併例であったが、強度の下腹痛があり、白血球数 16,600, CRP 6+ で、発熱は認められなかったが、子宮内容より *K. pneumoniae* が検出されたため、子宮内感染との診断のもとに、T-1982 2g/day, 5 日間の投与を行なった結果、自覚症状は消失し、検査所見としても白血球数は減少し、CRP も改善されたため有効と判定し

Fig. 5 Case 5 42yrs. 44kg. Intrauterine infection

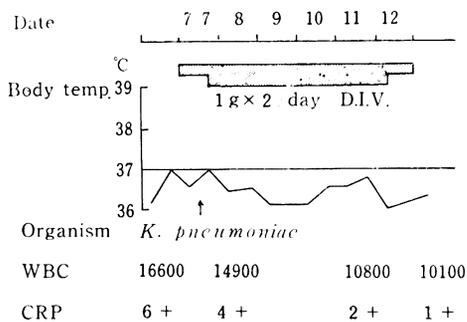
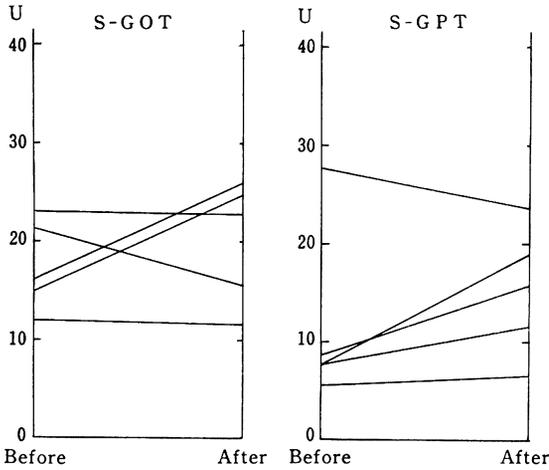


Fig. 6 S-GOT and S-GPT before and after T-1982 administration



た (Fig. 5 参照)。

症例 6 は、子宮筋腫に対する単純子宮全摘術後 5 日目に 38.0°C の発熱があり、子宮旁結合織炎と診断された患者であったが、T-1982 2 g/day, 5 日間の投与によって解熱したため、有効と判定した。

副作用に関しては、本剤に起因すると思われる臨床検査値異常および、副作用発現症例は皆無であった (Fig. 6 参照)。

III. 考 察

7 α の位置にメトキシ基を有し、各種細菌が産生する

β -lactamase に対して強い抵抗性を示すセフェム系の新しい抗生物質 T-1982 の産婦人科領域における基礎的、臨床的検討を試みた。

本剤の点滴静注後の子宮を主体とする摘出標本の各部位における濃度の測定結果には、部位による差異が認められるが、本剤の組織への移行は良好で、点滴静注後の時間的経過とともに組織内濃度は低下したが、静注後 4 時間 30 分経過してもなお組織内には T-1982 の残存が認められた。

血中濃度は点滴静注後の子宮動脈血について、2 時間 14 分でも 22.1 μ g/ml と高い血中濃度が得られ、時間的経過とともに減少し、4 時間 30 分で 3.6 μ g/ml であった。なお肘静脈血中濃度についても子宮動脈血中濃度とはほぼ類似の時間的経過パターンが認められた。

臨床成績では、急性バルトリン腺炎 1 例、単純全摘術後の子宮旁結合織炎 2 例、分娩後会陰血腫感染 1 例、外陰癌術後創部感染 1 例、子宮内感染 1 例の計 6 例に使用し、全例有効以上で、かつ本剤に起因すると思われる副作用は全く認められなかった。

以上 6 例と少数例ではあるが、本剤投与により、全例有効以上という良好な成績であったことから、産婦人科領域の感染症に対しても T-1982 は十分有用性のある薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 第 29 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I, T-1982 抄録集, 1981

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

KEIKO ANAI, TAKAHIRO SHIBUYA,
ARIHIRO KUMAMOTO and KOICHI SHIRAKAWA
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine,
Fukuoka University

T-1982, a new cephem antibiotic, was fundamentally and clinically studied in the field of obstetrics and gynecology. The following results were obtained.

1) The concentrations of the drug in arterial and venous blood and genitalia following intravenous drip infusion were measured. The results demonstrated favourable transfer of the drug into various genitalia.

2) Six patients with bacterial infections were treated with T-1982. The therapeutic results were markedly effective in 2 and good in 4, and the effective rate was 100%. No side effects were noted in any cases.

It is, therefore, presumed that T-1982 is a useful drug for infectious diseases in the field of obstetrics and gynecology although the number of subjects was not so large in this study.