

産婦人科領域感染症に対する T-2588 と Bacampicillin (BAPC)
の薬効比較試験成績

松田 静治*・柏倉 高・鈴木 正明

順天堂大学産婦人科

江東病院産婦人科

高瀬 善次郎

川崎医科大学産婦人科

清水 哲也・山下 幸紀・石川 陸男・牟禮 一秀・川村 光弘

旭川医科大学産婦人科及びその協力機関

一戸喜兵衛・牧野田 知・山口 辰美

北海道大学産婦人科

真木 正博・関 晴夫・竹内 譲

秋田大学産婦人科

千村 哲朗・渡辺 哲也・森崎 伸之・吉村由紀子

山形大学産婦人科及びその協力機関

蜂屋 祥一・森本 紀・北川 道弘

東京慈恵会医科大学産婦人科学教室

貝原 学・小林 拓郎

東京大学医学部付属病院分院産婦人科

穂垣 正暢・吉田 裕・岩瀬 一

帝京大学産婦人科及びその協力機関

張 南薫・福永 完吾・国井 勝昭

昭和大学産婦人科及びその協力機関

小原 達也・松井 幸雄・野田 正和・藤井 トム・田中 信孝

東京共済病院産婦人科

小 幡 功

立正佼成会付属佼成病院産婦人科

林 茂・中村 英世・友松 守彦

川崎市立川崎病院産婦人科

水口 弘司・植村 次雄・多賀 理吉・白須 和裕

横浜市立大学産婦人科

舘野 政也・佐伯 吉則

富山県立中央病院産婦人科

八神 喜昭・水野金一郎・中谷 剛彬・高木 孝・石丸 忠敬

北村 隆・坂井田 宏・奥村 豊・今西 春彦・稲葉 芳一

堀 悟・山田 幸生・藤田 宏之・大嶋 勉・林 好寛

名古屋市立大学産婦人科及びその協力機関

二 宮 敬 宇

多治見市民病院産婦人科

野田 克巳・早崎 源基・伊藤 邦彦・伊藤 俊哉

飯田 光雄・陳 超 権・馬場 義孝・森 秀弘

岐阜大学産婦人科及びその協力機関

岡田 弘二・山元 貴雄・保田 仁介・金尾 昌明

京都府立医科大学産婦人科及びその協力機関

一條 元彦・島本 郁子・中野 司郎・中野 洋子

奈良県立医科大学産婦人科学教室

西野 英男・高松 茂明・長松 正章

大手前病院産婦人科

野田 起一郎・堀 井 高 久

近畿大学産婦人科学教室

本 郷 基 弘・栄 勝 美

岡山赤十字病院産婦人科

平 林 光 司・岡 田 悦 子

国立福山病院産婦人科

藤原 篤・占 部 武・内藤 博之

広島大学産婦人科

土 光 文 夫

社会保険広島市民病院産婦人科

鳥 越 正・高杉 信義・斉 藤 剛

山口大学産婦人科

白川 光一・幾島 泰郎・岩永 嘉明・江 本 精

福岡大学産婦人科学教室

山 邊 徹・今村 定臣・今道 節夫

長崎大学産婦人科

久 保 田 健 二

国立長崎中央病院産婦人科

加 藤 俊・梅津 純也・友尾 靖・長末 直樹・安 部 宏

藤 本 俊・西尾 絃明・森永 英徳・井 手 信

久留米大学産婦人科学教室及びその協力機関

前山 昌男・宗村 正英・宮崎 康二・姫野 隆一・永村 嘉彦

熊本大学産婦人科学教室及びその協力機関

小 川 暢 也**

愛媛大学薬理学教室

出 口 浩 一***

東京総合臨床検査センター研究部

* 執筆者

** コントローラー

*** 細菌学的検討機関責任者

(昭和 61 年 5 月 8 日受付)

新しく開発された cephem 系経口抗生剤 T-2588 の産婦人科領域感染症に対する有効性、安全性、有用性を客観的に検討する目的で、Bacampicillin (BAPC) を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。

対象疾患は子宮内感染、子宮付属器炎とバルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍とした。投与量は、1日量として T-2588 300 mg (分3)、BAPC 1,000 mg (分4) とした。投与日数は7日間を原則とした。

試験終了後、臨床効果、細菌学的効果、安全性、有用性を検討し、以下の成績を得た。

1) 臨床効果 (小委員会判定) : T-2588 投与群 75 例のうち著効、有効を合わせた有効率は 74.7%、BAPC 投与群 87 例では 65.5% であり、両投与群間に有意差は認められなかった。

2) 症例別細菌学的効果 : 小委員会による細菌学的効果判定が可能であったのは T-2588 投与群で 41 例、BAPC 投与群で 55 例であった。T-2588 投与群では陰性化 35 例、一部消失 1 例、菌交代 1 例、不変 4 例であり、85.4% の陰性化率であった。BAPC 投与群では陰性化 32 例、一部消失 1 例、菌交代 18 例、不変 4 例であり、58.2% の陰性化率であった。陰性化率において T-2588 投与群が有意に優れていた (χ^2 -test : $P < 0.01$)。

3) 臨床効果 (主治医判定) : T-2588 投与群では 75 例のうち著明改善、改善を合わせた改善率は 82.7%、BAPC 投与群 87 例では 70.1% であった。疾患群別には、子宮内感染、子宮付属器炎 (A 群) において T-2588 投与群 49 例の改善率は 83.7%、BAPC 投与群 54 例では 78.8% であった。バルトリン腺炎・バルトリン腺膿瘍 (B 群) においては、T-2588 投与群 26 例の改善率は 80.8%、BAPC 投与群 33 例では 78.8% であった。いずれの場合も、両投与群間に有意差は認められなかった。

4) 安全性 : 副作用は T-2588 投与群で、来院しなかった 2 例を除く 106 例中 6 例に認められ、発現率は 5.7% であった。BAPC 投与群では 118 例中 7 例に認められ、発現率は 5.9% であった。発現率において、両投与群間に有意差は認められなかった。臨床検査値異常は、T-2588 投与群で検査の無かった 6 例を除く 102 例中 2 例に認められ、発現率は 2.0% であった。BAPC 投与群では検査の無かった 4 例を除く 114 例中 4 例に認められ、発現率は 3.5% であった。いずれも両投与群間に有意差は認められなかった。

5) 有用性 : T-2588 投与群 75 例では非常に満足 10 例、満足 51 例、どちらともいえない 11 例、不満 3 例で、非常に満足と満足を合わせた有用率は 81.3% であった。BAPC 投与群 87 例では非常に満足 12 例、満足 51 例、どちらともいえない 16 例、不満 7 例、非常に不満 1 例で、有用率は 72.4% であった。有用率で両投与群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より、T-2588 は産婦人科領域感染症のうち、子宮内感染、子宮付属器炎、バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍に対し、臨床的に有用性の高い薬剤であると考えられた。

T-2588 は富山化学工業 (株) で開発された新規の経口用エステル型 cephem 系抗生剤で、内服後腸管から吸収され腸管壁のエステラーゼにより抗菌活性を示す T-2525 に速やかに加水分解される Prodrug である (Fig. 1)。

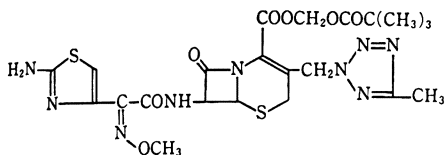
産婦人科領域の感染症においては、グラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌がほぼ同程度の割合で分離されるため幅

広い抗菌スペクトルを有する抗生剤の投与が望まれる。

T-2588 はグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌に対し、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有する。特に従来抗生剤に比べ、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus* などのグラム陰性菌、*B. fragilis* などの嫌気性菌に対し強い抗菌力を有し、また β -lactamase に対してもきわめて安定である。

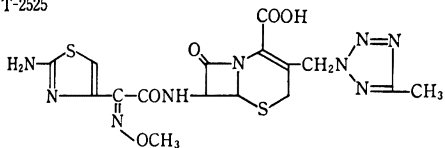
Fig. 1 Chemical structure of T-2588 and T-2525

T-2588



Pivaloyloxymethyl[6R, 7R]-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-3-cephem-4-carboxylate

T-2525



[6R, 7R]-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid

以上の点から産婦人科領域における本剤の有用性が期待され、最初に全国7施設において一般臨床試験を行なった。その結果は第33回日本化学療法学会総会に発表したが、産婦人科領域感染症として109例に本剤が投与され、89.9%の有効率が得られた⁹⁾。

今回、その結果をもとに本剤の有効性、安全性、有用性を客観的に評価する目的で二重盲検比較試験を行なった。対照薬としては、産婦人科領域感染症の中で頻用されている Bacampicillin (BAPC) を選定した。

I. 試験方法

本試験は全国32施設ならびにその協力機関28施設、計60施設において昭和60年4月から60年12月までの間に実施された。

1. 対象疾患ならびに対象症例

対象疾患は子宮内感染(産褥熱、産褥子宮内感染、感染性流産、子宮留膿腫、子宮内膜炎)、子宮付属器炎(卵管炎、卵管留膿腫、卵巣炎、卵巣膿瘍)、バルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍とし、以下の診断基準を満たす患者を対象症例とした。

〔診断基準〕

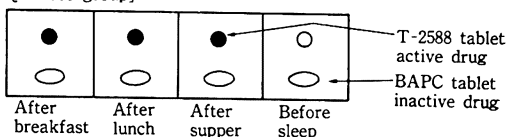
A群: 子宮内感染・子宮付属器炎

患者への問診あるいは腹部の触診による疼痛のほか、診により子宮体部あるいは子宮付属器相当部位に明らかに疼痛を有する症例。

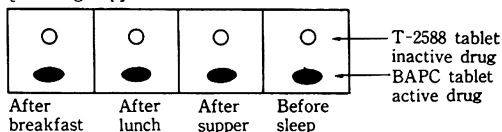
B群: バルトリン腺炎・バルトリン腺膿瘍

Fig. 2 Scheme of administration

[T-2588 group]



[BAPC group]



発赤、腫脹、疼痛を有する症例。バルトリン腺膿瘍については膿汁が証明し得る症例。また、下記に該当する症例はあらかじめ対象から除外することとした。

- 1) 16歳未満の症例
 - 2) 診断基準に適合しない症例
 - 3) 本試験直前の治療で T-2588 または Ampicillin (ABPC), Amoxicillin (AMPC), Bacampicillin (BAPC) が投与された症例
 - 4) ペニシリン系、セフェム系によるアレルギーの既往のある症例
 - 5) 重篤な肝、腎機能障害のある症例
 - 6) 妊婦および授乳婦
 - 7) その他主治医が不適当と判断した症例
2. 検討薬剤および投与方法

検討薬剤ならびに1日投与量は下記のとおりである。

試験薬剤: T-2588 1回 100 mg (力価) 1日3回
対照薬剤: BAPC 1回 250 mg (力価) 1日4回

両薬剤は形状が異なるため、それぞれに対応する外観上識別不能な偽薬を組み合わせるにより、二重盲検法の適確性を期した。

投与は Fig. 2 に示したスケジュールに従い1回1包1日4回とし、各包装には朝食後、昼食後、夕食後、就寝前のラベルを貼付した。

両薬剤とも第一次投与3日分、第二次投与4日分を別途包装し、計7日分を1箱に収容し厳封したものを1症例分とし、投与は第一次投与薬剤より行なうこととした。また、4症例分を1組とし、各組とも T-2588, BAPC が2症例ずつになるようあらかじめコントローラーが無作為に割り付けて組番を記載した。各施設では割り付けられた薬剤を患者の受付順に薬剤の若い順から投与することとした。

3. コントローラー

コントローラーは愛媛大学医学部薬理学教室・小川暢

也に委嘱し、各薬剤含量の適合性、両薬剤とそのプラセボの識別不能性の保証、薬剤の無作為割り付け、キーコードの保管と開封および開封後のデータの不変性、統計処理の公平性の保証などを依頼した。また、コントローラーが無作為に抽出した割り付け後の薬剤について、試験開始時および終了時に両薬剤の含有量の検定などの製剤学的試験を星薬科大学薬剤学教室（永井恒司教授）に依頼した。その結果両薬剤とも規格に合致したものであることが確認された。

4. 薬剤の投与期間

投与期間は7日間連続投与を原則とし、重篤な副作用が発現した場合は投与を中止することができるものとした。また、治癒のためそれ以上の投与が不要と主治医が判断した場合、あるいは症状の改善がみられず検討薬剤を無効と判断し、他剤に変更する場合でも最低3日間は投与することとした。

なお、これら投与を中止する場合も投与中止時に所定の検査を行ない、中止理由および所見を調査表に記入し、その時点での効果判定を行なうこととした。

5. 併用薬剤

他の抗菌剤、抗生物質、ステロイド剤、消炎鎮痛剤など検討薬剤の効果に明らかに影響を与える薬剤の併用は禁止した。ただし、治療上やむを得ず併用を行なった場合は、その時点までの結果についての判定を行なった上で併用薬剤名、投与期間などを調査表に記入することとした。

なお、上述した個々の併用薬剤が検討薬剤の効果に与える影響の有無については、キーコード開封前に小委員会にて判定した。

6. 臨床症状の観察および検査項目

1) 臨床症状の観察

観察項目は下記のとおりとし、可能な限り毎日記録することを原則としたが、少なくとも投与前、投与3日後および7日後には必ず記録し、休日にあたる際は前日または翌日に記録することとした。

[A群]

体温：実測値

下腹部痛：なし（0）、時々痛む（1）、常に痛む（2）の3段階表示

腹部からの圧痛：なし（0）、弱い（1）、強い（2）の3段階表示

内診による子宮体部あるいは付属器相当部位圧痛：なし（0）、軽度（1）、中等度（2）、強度（3）の4段階表示

[B群]

体温：実測値

発赤：なし（0）、あり（1）の2段階表示

腫脹：なし（0）、あり（1）の2段階表示

疼痛：なし（0）、あり（1）の2段階表示

大きさ：1 cm 未満（0）、1~2 cm（1）、2~3 cm（2）、3 cm 以上（3）の4段階表示

膿汁（バルトリン腺膿瘍のみ）：なし（0）、あり（1）の2段階表示

また、副作用が疑われる症状が発現した場合には、その症状、程度、発現日、転帰、処置、因果関係などについて可能な限り詳細に調査表に記載することとした。

2) 検査項目

白血球、CRP、血沈（1時間値）については、投与前開始前、投与開始3日後、7日後に必ず測定することとした。

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、S-GOT、S-GPT、Al-P、BUN、S-クレアチニン、尿蛋白、尿糖などについては、投与前開始および投与終了時に可能な限り測定することとした。

なお、投与開始以後の検査値が、投与前開始前に比較して悪化した場合は、検討薬剤との関係について調査表に記録することとした。

7. 細菌学的検査

投与前、投与後に子宮内容物、頸管分泌物、膿汁等の疾患に応じた適切な細菌検査材料を綿棒にて採取し、採取した検体はケンキポーター[®]（クリニカルサブライ）に封入後、速やかに東京総合臨床検査センター研究部に送付することとした。同施設において菌の分離・同定、β-lactamase 産生の有無、および T-2588 と BAPC に対する MIC を日本化学療法学会標準法に従って測定した。

また、各施設においても可能な限り細菌の分離・同定、感受性試験を実施することとした。

8. 判定

1) 主治医による判定

主治医独自の判定に従って投与開始時の重症度を重症、中等症、軽症の3段階で、また臨床効果を著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階で判定した。副作用についてはその重症度、投与継続の可否および薬剤との因果関係について判定した。さらに、臨床効果および副作用を総合的に勘案して、有用性を非常に満足、満足、どちらともいえない、不満、非常に不満の5段階に判定した。

2) 小委員会による判定

キーコード開封前に小委員会（委員：清水哲也、松田静治、張南薫、二宮敬宇、野田克巳、岡田弘二）により診断基準、判定基準が作成された。それに基づき除外

Table 1 Clinical and laboratory findings and their scores

		Check item	(Score)
A-group	Body temperature	~36.9°C	(0)
		37.0~37.4°C	(2)
		37.5~37.9°C	(4)
		38.0°C~	(6)
	Abdominal pain	None	(0)
		Painful sometimes	(1)
		Painful always	(2)
	Local tenderness	None	(0)
		Slight	(1)
		Medium	(2)
		Severe	(3)
	WBC	<8,000	(0)
8,000≤~<10,000		(1)	
10,000≤~<12,000		(2)	
12,000≤		(3)	
CRP	-	(0)	
	±~2+	(1)	
	3+~4+	(2)	
	5+~	(3)	
B-group	Pain	No	(0)
		Yes	(1)
	Size	<1 cm	(0)
		1~2 cm	(1)
		2~3 cm	(2)
		≥3 cm	(3)
Pus (Bartholin's abscess only)	No	(0)	
	Yes	(1)	

および脱落症例の決定、重症度、効果判定、解析方法などについて決定がなされた。

(1) 診断基準

細菌感染症を統一的に判定するため、下記診断基準を設定し、それに従い症例の採否を決定した。

A群: 内診により子宮体部あるいは子宮付属器相当部位に圧痛を有し、体温 37°C 以上、あるいは白血球数 8,000 以上、あるいは CRP(+) 以上の症例とする。ただし産褥子宮内感染については産褥後の日数および症状を考慮し、個々の症例につき採否を決定することとした。

B群: 発赤、腫脹、疼痛いずれをも有する症例とする。さらにバルトリン腺膿瘍については膿汁が認められる症例とした。

(2) 判定基準

下記基準により重症度、臨床効果、細菌学的効果を判定した。

① 観察時期

観察日としては投与開始時(-1~0)、3日後(2~4)および7日後(6~8)の3回を設けた。

② 観察項目とその点数化

観察項目およびその点数を Table 1 のように定めた。ただしA群の投与開始日における各検査項目の点数の合計(総合点数)が3点以下の症例は、除外することとした。

③ 重症度(A群のみ)

投与開始日における総合点数により、軽症(4~6)、中等症(7~9)、重症(10~)の3段階で判定した。

④ 臨床効果

[A群]

投与3日後、7日後の改善度を Fig. 3 に従って4段階で判定した。

次に、この改善度を用い、臨床効果を Fig. 4 に従って著効、有効、無効の3段階にて判定した。

Fig. 3 The criteria for improvement rate judgement by committee

		Day 3 or Day 7				
		Total score	10~	7~9	4~6	1~3
Day 0	10~					
	7~9					
	4~6					

Markedly improved
 Improved
 Slightly improved
 No improvement

Fig. 4 The criteria for clinical efficacy judgement by committee

		Day 7				
		Improvement rate	Markedly improved	Improved	Slightly improved	No improvement
Day 3	Markedly improved					
	Improved					
	Slightly improved					
	No improvement					

Excellent
 Good
 Poor

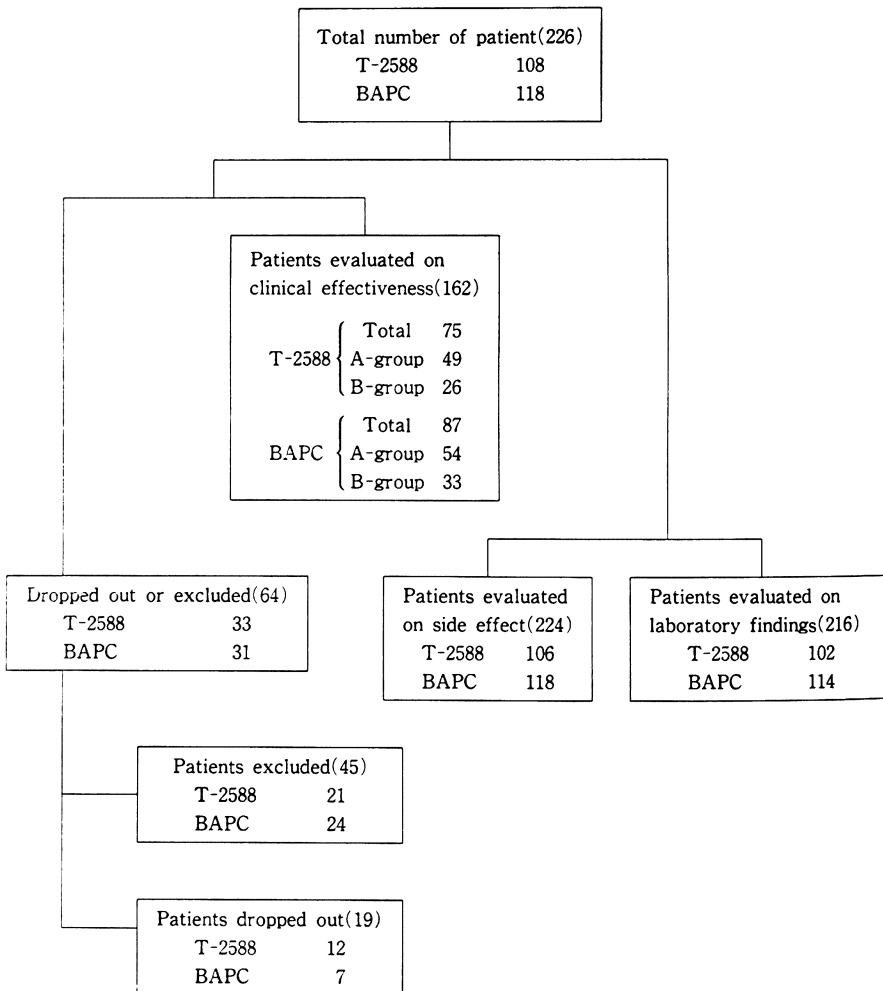
[B群]

著効：投与3日後の総合点数が、投与開始日に比べ2点以上減少し、7日後に自他覚症状が完全に消失したも

の。ただし穿孔、切開または排膿したものは有効とした。

有効：投与3日後の総合点数が、開始日に比べ1点減

Table 2 Construction of subjects in this experiment



少し、7日後に自覚症状が完全に消失したもの。

無効：投与3日後に自覚症状の改善が全くみられないか、あるいは7日後に自覚症状が完全に消失しないもの。

⑤ 細菌学的効果

疾患名、検査材料などを勘案し、個々の症例につき起炎菌を推定し、その消長により以下の5区分に判定し

た。

陰性化：薬剤投与後にすべての起炎菌が消失もしくは、治癒により検査材料採取が不能の場合。

一部消失：薬剤投与前に複数の起炎菌が分離され、投与後にその一部の菌種のみが消失した場合。

菌交代：薬剤投与後に起炎菌がすべて消失し、それ以外の菌種が分離された場合。

Table 3 Causes for exclusion and drop-out from evaluation

Causes		T-2588	BAPC	Statistical analysis
Exclusion	Disease out of the object	4	6	N.S.
	Symptoms are not satisfied the diagnosis criteria in committee	11	9	
	Age : less than sixteen	1	1	
	Previous administration of BAPC	0	3	
	Case with serious underlying disease and/or evaluation impossible	5	5	
	Sub total	21	24	
Drop-out	No consultation again	2	0	N.S.
	Combined administration with antiinflammatory agent	0	2	
	Treatment for less than 3 days	3	0	
	Insufficient examination	4	1	
	Unevaluable case with complications	3	4	
	Sub total	12	7	
Total		33	31	N.S.

Table 4 Classification of diseases

Diseases		T-2588	BAPC	Statistical analysis	
A-group	Intra-uterine infection	Puerperal fever	2	1	N.S.
		Puerperal intra-uterine infection	2	2	
		Endometritis	26	29	
		Pyometra	1	1	
	Sub total		31	33	—
	Adnexitis	Salpingitis	17	20	N.S.
Pyosalpinx		1	1		
Sub total		18	21	—	
A-group total		49	54	N.S.	
B-group	Bartholinitis	3	5	N.S.	
	Bartholin's abscess	23	28		
	B-group total		26		33
Total		75	87	N.S.	

不変：薬剤投与後も投与前の起炎菌がすべて持続した場合。

不明：薬剤投与後に起炎菌の消長が不明である場合。

9. 除外および脱落

症例の採否についてはキーコード開封前に小委員会を開催し、除外・脱落規定を設け、個々の症例につき適合、不適合の判定を行なった。

10. キーコードの開封

試験終了後、本研究会参加施設代表者の出席のもとに小委員会決定・判定内容について報告、了解を得た後、症例が固定され、コントローラーよりキーコードの開封がなされた。

11. データの解析

解析方法はノンパラメトリック手法を用い、背景因子、臨床効果、細菌学的効果、臨床症状、臨床検査値の改善度、副作用、有用性などについて両投与群間の比較を行なった。

統計手法は MANN-WHITNEY の U 検定 (U), χ^2 検定 (χ^2), 累積 χ^2 検定 (Cum. χ^2) または FISHER の直接確率法を用い、両側危険率 5% 以下を有意差ありとし、

10% 以下を傾向ありとして参考に供した。

II. 試験成績

1. 対象症例の検討

本比較試験の総投与症例は 226 例 (T-2588 投与群 108 例, BAPC 投与群 118 例) であった。これら 226 例について、小委員会において解析対象症例としての適否が検討され、64 例が臨床効果と有用性判定より除外された (Table 2)。その内訳は除外症例 45 例 (T-2588 投与群 21 例, BAPC 投与群 24 例), 脱落症例 19 例 (T-2588 投与群 12 例, BAPC 投与群 7 例) であった。したがって、解析対象症例は T-2588 75 例 (A群 49 例, B群 26 例), BAPC 87 例 (A群 54 例, B群 33 例) であった。

副作用の検討は、初診時以後来院しなかった 2 例を除き残りすべての症例、すなわち T-2588 投与群 106 例, BAPC 投与群 118 例が解析対象とされた。

臨床検査値異常については、初診時以後来院しなかった 2 例と投与後の検査が無かった 8 例計 10 例を除き、T-2588 投与群 102 例, BAPC 投与群 114 例が解析対象とされた。

2. 除外・脱落例とその理由

Table 5 Patient characteristics

Characteristics		Total			A-group			B-group		
		T-2588	BAPC	Statistical analysis	T-2588	BAPC	Statistical analysis	T-2588	BAPC	Statistical analysis
Age (years)	16~19	1	5	N.S.	1	4	N.S.	0	1	N.S.
	20~29	34	28		27	18		7	10	
	30~39	20	33		13	24		7	9	
	40~49	15	15		7	7		8	8	
	50~	5	6		1	1		4	5	
Body weight (kg)	~39	1	0	N.S.	1	0	N.S.	0	0	N.S.
	40~49	34	35		23	23		11	12	
	50~59	29	37		18	22		11	15	
	60~	7	9		6	7		1	2	
	Unknown	4	6		1	2		3	4	
Out/Inpatient	In	16	15	N.S.	12	12	N.S.	4	3	N.S.
	Out	59	72		37	42		22	30	
Severity doctors in charge	Mild	20	20	N.S.	11	16	N.S.	9	4	N.S.
	Moderate	53	64		38	37		15	27	
	Severe	2	3		0	1		2	2	
Underlying disease and complication	With	28	25	N.S.	23	20	N.S.	5	5	N.S.
	Without	47	62		26	34		21	28	
Pretreatment with antibiotics	With	11	10	N.S.	11	7	N.S.	0	3	N.S.
	Without	59	73		34	44		25	29	
	Unknown	5	4		4	3		1	1	

両投与群の除外・脱落理由を Table 3 に示す。除外症例は、対象外疾患 10 例 (T-2588 投与群 4 例, BAPC 投与群 6 例), 診断基準不適合 20 例 (T-2588 投与群 11 例, BAPC 投与群 9 例), 16 歳未満投与症例 2 例 (T-2588 投与群 1 例, BAPC 投与群 1 例), 前投薬違反 3 例 (BAPC 投与群 3 例), 基礎疾患重篤(癌)または評価不適な症例 10 例 (T-2588 投与群 5 例, BAPC 投与群 5 例) の計 45 例であった。

上記, 基礎疾患重篤または評価不適当とした 10 例は, 基礎疾患として子宮体部癌 (T-2588 投与群 1 例), 子宮頸癌 (T-2588 投与群 4 例, BAPC 投与群 4 例), 子宮体部癌疑い (BAPC 投与群 1 例) の症例であり, 今回の経口抗生剤の薬効評価上, 不適と考え除外したものである。

脱落症例は, 初診時以後来院しなかった 2 例 (T-2588 投与群 2 例), 併用薬違反 (BAPC 投与群 2 例), 投与 3 日未満の症例 3 例 (T-2588 投与群 3 例), 検査不備の症例 5 例 (T-2588 投与群 4 例, BAPC 投与群 1 例), その他委員会が不適当とした症例 7 例 (T-2588 投与群

3 例, BAPC 投与群 4 例) の計 19 例であった。上記, その他委員会が不適当とした症例は, T-2588 投与群では帝王切開 3 日後から投薬を開始し, 前治療に CTM あるいは CPZ を用いていた症例 2 例, カンジダ膣炎を合併しており投与開始日に頸管ポリープの切除術を行なった症例 1 例の計 3 例であり, BAPC 投与群では分娩直後から投与した症例 1 例, 帝王切開 9 日後から投薬を開始し, 前治療に LMOX を用いていた症例 1 例, 中絶 4 日後から投薬を開始し, 前治療に DOTC を投与した症例 1 例, 過去に腹式単純子宮全摘術を施行していた症例 1 例の計 4 例であった。本研究においては Table 1 に示したように, 各症状を点数化し, その点数の下降の程度により臨床効果を判定している。したがって上記の症例の場合, 診断および臨床所見の推移から各症状をそのまま点数化することができず, 薬効評価上不適と判定されたものである。

3. 対象症例の背景因子の検討

臨床効果解析対象症例 162 例 (T-2588 投与群 75 例, BAPC 投与群 87 例) の各背景因子について, 両投与群

Table 6 Initial symptoms (A-group)

Symptoms		A-group total			Intra-uterine infection			Adnexitis		
		T-2588	BAPC	Statistical analysis	T-2588	BAPC	Statistical analysis	T-2588	BAPC	Statistical analysis
Body temperature (°C)	~36.9	9	19	Cum.x ² : P<0.05 U: P<0.05	5	8	N.S.	4	11	U: P<0.05 Cum.x ² : P<0.1
	37.0~37.4	17	20		10	13		7	7	
	37.5~37.9	13	9		8	7		5	2	
	38.0~	10	6		8	5		2	1	
Lower abdominal pain	-	5	1	Cum.x ² : P<0.05 U: P<0.05	5	1	Cum.x ² : P<0.05 U: P<0.05	0	0	N.S.
	+	20	17		11	7		9	10	
	#	24	36		15	25		9	11	
Lower abdominal tenderness	-	2	1	N.S.	1	0	N.S.	1	1	N.S.
	+	21	25		13	15		8	10	
	#	22	26		16	17		6	9	
	Unknown	4	2		1	1		3	1	
*Local tenderness	+	5	6	N.S.	3	4	N.S.	2	2	N.S.
	#	32	25		20	14		12	11	
	##	12	23		8	15		4	8	
WBC (/mm ³)	<8,000	20	23	N.S.	9	13	N.S.	11	10	N.S.
	8,000~<10,000	12	17		9	8		3	9	
	10,000~<12,000	6	7		5	7		1	0	
	12,000~	11	7		8	5		3	2	
CRP	-	13	12	N.S.	5	9	N.S.	8	3	N.S.
	±~2+	21	26		14	13		7	13	
	3+~4+	9	13		8	9		1	4	
	5+~	6	3		4	2		2	1	

* Local tenderness means local tenderness on uterine body or adnexa.

間の比較検討を行なった。

1) 疾患

A群のうち子宮内感染は T-2588 投与群 31 例, BAPC 投与群 33 例, 子宮付属器炎は T-2588 投与群 18 例, BAPC 投与群 21 例, B群では T-2588 投与群 26 例, BAPC 投与群 33 例で, 両投与群の疾患の分布に

有意差は認められなかった (Table 4)。

2) 年齢・体重

両投与群の患者の年齢, 体重の分布には両投与群間に有意差は認められなかった (Table 6)。

3) 入院・外来, 重症度, 基礎疾患・合併症, 前化療の有無

Table 7 Background of patients (A-group)

—Severity judged by committee members—

Diagnosis	Drug	Mild	Moderate	Severe	Total	Statistical analysis
Intra-uterine infection	T-2588	7	8	16	31	N.S.
	BAPC	8	13	12	33	
Adnexitis	T-2588	9	3	6	18	$\chi^2: P < 0.1$ Cum. $\chi^2: P < 0.1$
	BAPC	10	10	1	21	
Total	T-2588	16	11	22	49	$\chi^2: P < 0.1$ Cum. $\chi^2: P < 0.1$
	BAPC	18	23	13	54	

Table 8 Causative bacteria

Causative bacteria		Total			A-group			B-group		
		T-2588	BAPC	Statistical analysis	T-2588	BAPC	Statistical analysis	T-2588	BAPC	Statistical analysis
Monomicrobial infection	Gram positive bacteria	7	13	N.S.	4	10	N.S.	3	3	N.S.
	Gram negative bacteria	7	9		5	3		2	6	
	Anaerobe	15	12		10	7		5	5	
	Sub total	29	34		19	20		10	14	
Polymicrobial infection	G(+) + G(+)	0	1	N.S.	0	0	N.S.	0	1	N.S.
	G(+) + G(-)	0	2		0	1		0	1	
	Anaerobe + G(+)	6	8		4	5		2	3	
	Anaerobe + G(-)	12	15		4	6		8	9	
	Anaerobe + Anaerobe	2	0		1	0		1	0	
	G(+) + G(-) + Anaerobe	0	1		0	0		0	1	
	Sub total	20	27		9	12		11	15	
Total		49	61	N.S.	28	32	N.S.	21	29	N.S.

全症例、A群、B群いずれにおいても、背景因子のこれらの項目の分布には両投与群間に有意差は認められなかった (Table 5)。

4) 投与開始時所見 (A群)

A群の観察および検査項目につき解析を行なった。

体温については T-2588 投与群において高く ($U \cdot P < 0.05$, $Cum. \chi^2 : P < 0.1$)、下腹部痛については BAPC 投与群が強かった (U , $Cum. \chi^2 : P < 0.05$)。腹部圧痛、内診圧痛、WBC、CRP については両投与群間

に有意差は認められなかった (Table 6)。

5) 委員会重症度判定 (Table 7)

A群について、症状と検査値の総合点数から主治医判定とは別に軽症、中等症、重症の判定を行なった。両投与群間の重症度別例数を Table 7 に示す。T-2588 投与群において重症例が多い傾向が認められた (χ^2 , $Cum. \chi^2 : P < 0.1$)。

6) 起炎菌および薬剤感受性

解析対象全症例 162 例中、小委員会において起炎菌が

Fig. 5 Distribution of MIC

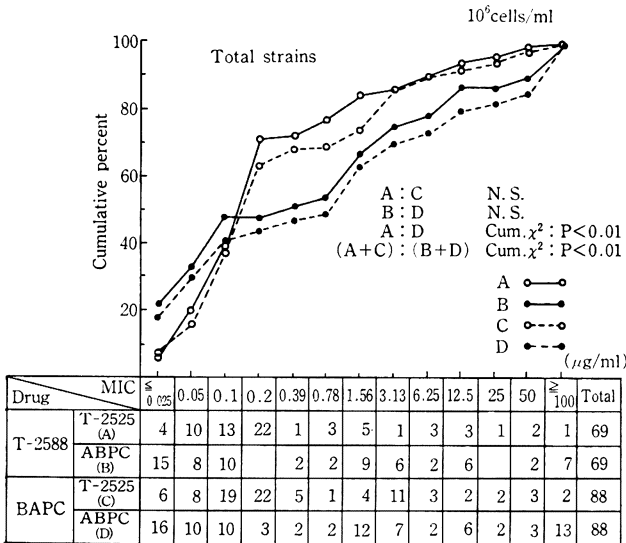
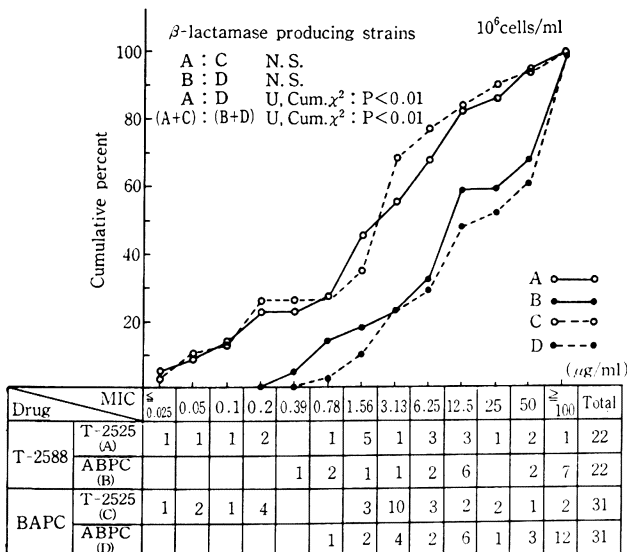


Fig. 6 Distribution of MIC



推定された症例は 110 例であり、単独感染 63 例、混合感染 47 例であった。単独感染の内訳はグラム陽性菌 20 例、グラム陰性菌 16 例、嫌気性菌 27 例であり、両投与群の起炎菌の分布に有意差は認められなかった。また、混合感染においても、いずれの細菌の組合せについてもその分布に有意差は認められなかった (Table 8)。

Fig. 5 に両投与群における起炎菌感受性分布を示す。T-2588 投与群の菌株に対する T-2525 の MIC 分布 (A) と BAPC 投与群の菌株に対する T-2525 の MIC 分布 (C) はほぼ同様で、両者の分布の間 (A : C) には有意な偏りは認められなかった。同様に BAPC 投与群の菌株に対する ABPC の MIC 分布 (D) と T-2588 投与群の菌株に対する ABPC の MIC 分布 (B) の間 (B : D) に有意な偏りは認められなかった。しかし、T-2588 投与群の菌株に対する T-2525 の MIC 分布 (A) と BAPC 投与群の菌株に対する ABPC の MIC 分布 (D) を比較すると、T-2525 の MIC 分布が有意に感性側に偏っていた (Cum. χ^2 : $P < 0.01$)。また、投与薬剤に関係なく MIC の測定がなされたすべての菌株 157 株について両薬剤の MIC 分布をみると、T-2525 の MIC 分布 (A+C) と ABPC の MIC 分布 (B+D) の間には

有意な偏りが認められた (χ^2 : $P < 0.01$)。この MIC 分布の偏りは薬剤の割り付けの際に生じたものではなく、両薬剤自体の抗菌力の差に基づくものと考えられた。

MIC が測定された 157 株のうち 53 株が β -lactamase 産生株であり、この菌株に対する感受性分布を Fig. 6 に示す。T-2588 投与群と BAPC 投与群の菌株に対する T-2525 の MIC 分布 (A および C) はほぼ同様で、両者の分布の間 (A : C) には有意な偏りは認められなかった。同様に BAPC 投与群および T-2588 投与群の菌株に対する ABPC の MIC 分布 (D および B) の間 (B : D) に有意な偏りは認められなかった。しかし、T-2588 投与群の菌株に対する T-2525 の MIC 分布 (A) と BAPC 投与群の菌株に対する ABPC の MIC 分布 (D) を比較すると、T-2525 の分布が有意に感性側に偏っていた (U, Cum. χ^2 : $P < 0.01$)。またすべての β -lactamase 産生株 53 株について両薬剤の MIC 分布をみると、T-2525 の MIC 分布 (A+C) と ABPC の MIC 分布 (B+D) の間には有意な偏りが認められた (U, Cum. χ^2 : $P < 0.01$)。この MIC 分布の偏りも、薬剤の割り付けの際に生じたものではなく、両薬剤自体の抗菌力の差に基づくものと考えられた。

Table 9 Distribution of MIC —Total strains—

Causative bacteria	Drug	Medication	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6CFU/ml													Total	Statistical analysis		
			0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100				
Aerobe	Gram positive bacteria	T-2588	T-2525 (A)			2	3		1	4		1	2			1	14	N.S.	
			ABPC (B)	4		2		1	2	1	1	1	1			1	14		
		BAPC	T-2525 (C)		1	5	3		1	4	7	1			2		24		
		ABPC (D)	4	2	5	1	1	1	2	4	2	1			1	24			
	Gram negative bacteria	T-2588	T-2525 (A)	3	2	6	7		1							1	20		A : C N.S. B : D N.S. A : D U, Cum. χ^2 : $P < 0.01$ (A+C) : (B+D) U, Cum. χ^2 : $P < 0.01$
			ABPC (B)					1		8	4		1			1	5		
BAPC		T-2525 (C)	5	3	7	8	2									2	27		
	ABPC (D)				1	1	1	10	3				1		10	27			
Anaerobe	T-2588	T-2525 (A)	1	8	5	12	1	1	1	1	2	1	1	1		35	A : C N.S. B : D N.S. A : D U : $P < 0.1$ Cum. χ^2 : $P < 0.05$ (A+C) : (B+D) U, Cum. χ^2 : $P < 0.01$		
		ABPC (B)	11	8	8						1	1	4		1	1		35	
	BAPC	T-2525 (C)	1	4	7	11	3				4	2	2	2	1			37	
		ABPC (D)	12	8	5	1							5	1	3	2		37	

また Table 9 にグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌別の MIC 分布を示す。グラム陽性菌においては BAPC 投与群が優れている傾向が認められ (U, Cum. χ^2 : P <

0.1), グラム陰性菌においては T-2588 投与群が有意に優れていた (U, Cum. χ^2 : P < 0.01)。また、嫌気性菌については BAPC 投与群が有意に優れた MIC 分布を示

Table 10 Clinical efficacy (committee members)

Diagnosis	Drug	No. of patients	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)		Statistical analysis	
						(E)	(E+G)		
A-group	Puerperal fever	T-2588	2		2				N.S.
		BAPC	1		1			100	
	Puerperal intra-uterine infection	T-2588	2		2			100	N.S.
		BAPC	2	2			100	100	
	Endometritis	T-2588	26	9	11	6	34.6	76.9	N.S.
		BAPC	29	6	15	8	20.7	72.4	
	Pyometra	T-2588	1		1			100	N.S.
		BAPC	1		1			100	
	Sub total	T-2588	31	9	16	6	29.0	80.6	N.S.
		BAPC	33	8	17	8	24.2	75.8	
Adnexitis	Salpingitis	T-2588	17	2	10	5	11.8	70.6	N.S.
		BAPC	20	2	8	10	10.0	50.0	
	Pyosalpinx	T-2588	1		1			100	N.S.
		BAPC	1		1			100	
Sub total	T-2588	18	2	11	5	11.1	72.2	N.S.	
	BAPC	21	2	9	10	9.5	52.4		
A-group total	T-2588	49	11	27	11	22.4	77.6	N.S.	
	BAPC	54	10	26	18	18.5	66.7		
B-group	Bartholinitis	T-2588	3	2	1		66.7	100	U: P < 0.05
		BAPC	5		1	4		20.0	
	Bartholin's abscess	T-2588	23	2	13	8	8.7	65.2	N.S.
		BAPC	28	4	16	8	14.3	71.4	
B-group total	T-2588	26	4	14	8	15.4	69.2	N.S.	
	BAPC	33	4	17	12	12.1	63.6		
Total	T-2588	75	15	41	19	20.0	74.7	N.S.	
	BAPC	87	14	43	30	16.1	65.5		

E: Excellent, E+G: Excellent+Good.

Table 11 Initial severity (A-group) and clinical efficacy (committee members)

Severity	Drug	No. of patients	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)		Statistical analysis
						(E)	(E+G)	
Mild	T-2588	16		6	10		37.5	N.S.
	BAPC	18		5	13		27.8	
Moderate	T-2588	11	4	7		36.4	100	N.S.
	BAPC	23	5	14	4	21.7	82.6	
Severe	T-2588	22	7	14	1	31.8	95.5	N.S.
	BAPC	13	5	7	1	38.5	92.3	
Total	T-2588	49	11	27	11	22.4	77.6	N.S.
	BAPC	54	10	26	18	18.5	66.7	

E: Excellent, E+G: Excellent+Good.

していた (U, Cum. χ^2 : $P < 0.01$)。

4. 小委員会判定による臨床効果

1) 全症例および疾患別

小委員会における判定が行なわれた 162 例に対し、両投与群間の疾患別臨床効果を比較検討した (Table 10)。

全症例では T-2588 投与群 75 例中、著効 15 例、有効 41 例、無効 19 例であり、BAPC 投与群 87 例中、著効 14 例、有効 43 例、無効 30 例であった。その有

効率 (著効+有効) は T-2588 投与群 74.7%, BAPC 投与群 65.5% であり、両投与群間に有意差は認められなかった。

A 群では T-2588 投与群 49 例中、著効 11 例、有効 27 例、無効 11 例で有効率 77.6%, BAPC 投与群 54 例中、著効 10 例、有効 26 例、無効 18 例で有効率 66.7% であり、有意差は認められなかった。

B 群では T-2588 投与群 26 例中、著効 4 例、有効 14

Table 12 Patient characteristics and clinical efficacy (committee members)

Characteristics			Drug	No. of patients	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)		Statistical analysis
								(E)	(E+G)	
Severity (doctors in charge)	A-group	Mild	T-2588	11	1	5	5	9.1	54.6	N.S.
			BAPC	16		10	6		62.5	
		Moderate	T-2588	38	10	22	6	26.3	84.2	N.S.
			BAPC	37	10	15	12	27.0	67.5	
		Severe	T-2588							-
			BAPC	1		1			100	
	B-group	Mild	T-2588	9	1	5	3	11.1	66.7	N.S.
			BAPC	4	1		3	25.0	25.0	
		Moderate	T-2588	15	3	8	4	20.0	73.3	N.S.
			BAPC	27	3	17	7	11.1	84.1	
		Severe	T-2588	2		1	1		50.0	-
			BAPC	2			2		0	
Total	Mild	T-2588	20	2	10	8	10.0	60.0	N.S.	
		BAPC	20	1	10	9	5.0	55.0		
	Moderate	T-2588	53	13	30	10	24.5	81.1	N.S.	
		BAPC	64	13	32	19	20.3	70.0		
	Severe	T-2588	2		1	1		50.0	-	
		BAPC	3		1	2		33.3		
Out/In patient	In	T-2588	16	2	12	2	12.5	87.5	N.S.	
		BAPC	15		12	3		80.0		
	Out	T-2588	59	13	29	17	22.0	71.2	N.S.	
		BAPC	72	14	31	27	19.4	60.0		
Underlying disease and complication	With	T-2588	28	6	16	6	21.4	78.6	N.S.	
		BAPC	25	6	12	7	24.0	72.0		
	Without	T-2588	47	9	25	13	19.1	72.3	N.S.	
		BAPC	62	8	31	23	12.9	62.9		
Pretreatment with antibiotics	With	T-2588	11	2	5	4	18.2	63.6	N.S.	
		BAPC	10	2	5	3	20.0	70.0		
	Without	T-2588	59	11	34	14	18.6	76.3	N.S.	
		BAPC	73	11	36	26	15.1	64.4		

E: Excellent, G: Good.

Table 13 Initial symptoms and clinical efficacy (committee members) —A-group—

Characteristics		Drug	No. of patients	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate(%)		Statistical analysis
							(E)	(E+G)	
Body temperature (°C)	~36.9	T-2588	9		2	7		22.2	N.S.
		BAPC	19	2	6	11	10.5	42.1	
	37.0~37.4	T-2588	17	4	9	4	23.5	76.5	N.S.
		BAPC	20	3	11	6	15.0	70.0	
37.5~37.9	T-2588	13	4	9		30.8	100	N.S.	
	BAPC	9	4	4	1	44.4	88.9		
38.0~	T-2588	10	3	7		30.0	100	N.S.	
	BAPC	6	1	5		16.7	100		
Lower abdominal pain	-	T-2588	5	1	4		20.0	100	N.S.
		BAPC	1		1			100	
	+	T-2588	20	4	8	8	20.0	60.0	N.S.
BAPC		17		8	9		47.1		
#	T-2588	24	6	15	3	25.0	87.5	N.S.	
	BAPC	36	10	17	9	27.8	75.0		
Lower abdominal tenderness	-	T-2588	2		1	1		50.0	N.S.
		BAPC	1			1		0	
	+	T-2588	21	6	11	4	28.6	81.0	U: P<0.1
		BAPC	25	4	10	11	16.0	56.0	
#	T-2588	22	5	12	5	22.7	77.3	N.S.	
	BAPC	26	6	15	5	23.1	80.8		
Unknown	T-2588	4		3	1		75.0	N.S.	
	BAPC	2		1	1		50.0		
*Local tenderness	+	T-2588	5		3	2		40.0	N.S.
		BAPC	6		3	3		50.0	
	#	T-2588	32	9	16	7	28.1	78.1	U: P<0.1
BAPC		25	3	12	10	12.0	60.0		
##	T-2588	12	2	8	2	16.7	83.3	N.S.	
	BAPC	23	7	11	5	30.4	78.3		
WBC (/mm ³)	~ <8,000	T-2588	20	1	11	8	5.0	60.0	N.S.
		BAPC	23	4	9	10	17.4	56.5	
	8,000~<10,000	T-2588	12	5	5	2	41.7	83.3	N.S.
		BAPC	17	3	9	5	17.6	70.6	
10,000~<12,000	T-2588	6	3	3		50.0	60.0	U: P<0.05	
	BAPC	7		4	3		57.1		
12,000~	T-2588	11	2	8	1	18.2	90.9	N.S.	
	BAPC	7	3	4		42.9	100		
CRP	-	T-2588	13	2	7	4	15.4	69.2	U: P<0.1
		BAPC	12		4	8		33.3	
	±~2+	T-2588	21	5	11	5	23.8	76.2	N.S.
		BAPC	26	6	11	9	23.1	65.4	
3+~4+	T-2588	9	3	6		33.3	100	N.S.	
	BAPC	13	4	9		30.8	100		
5+~	T-2588	6	1	3	2	16.7	66.7	N.S.	
	BAPC	3		2	1		66.7		

* Local tenderness means local tenderness on uterine body or adnexa.

E: Excellent, G: Good.

例, 無効 8 例で有効率 69.2%, BAPC 投与群 33 例中, 著効 4 例, 有効 17 例, 無効 12 例で有効率 63.8% であり, 両投与群間に有意差は認められなかった。

疾患別では子宮内感染, 子宮付属器炎, バルトリン腺膿瘍において, 両投与群間で有意差は認められなかった。バルトリン腺炎においては T-2588 投与群 3 例中, 著効 2 例, 有効 1 例で有効率 100%, BAPC 投与群 5 例中, 有効 1 例, 無効 4 例で有効率 20.0% であり, 少数例ではあるが T-2588 投与群が有意に優れていた (U: $P < 0.05$)。

2) 重症度別

小委員会により重症度が判定された A 群 103 例について, 重症度別の臨床効果の比較を行なった (Table 11)。両投与群間に有意差は認められなかった。

3) 背景因子別

全症例について, 主治医重症度, 入院・外来, 基礎疾患・合併症, 前治療の有無につき層別解析を行なった結果, いずれにおいても両投与群間に有意差は認められなかった (Table 12)。

4) 投与開始時所見別

A 群の症例だけで, 体温, 下腹部痛, 腹部圧痛, 内診圧痛, WBC, CRP について臨床効果の層別解析を行なった (Table 13)。

腹部圧痛の弱い (+) 群 (U: $P < 0.1$), 内診圧痛の中等度 (卅) の群 (U: $P < 0.1$), CRP (-) の群 (U: $P < 0.1$) で T-2588 が優れている傾向が認められ, WBC 10,000 ~ < 12,000 の群 (U, Cum. χ^2 : $P < 0.05$) で T-2588 が有意に優れていた。その他の層別項目については, 両投与群間に有意差は認められなかった。

5) 臨床症状, 臨床検査値の改善率

Fig. 7 Profile of symptomatic improvement —A-group—

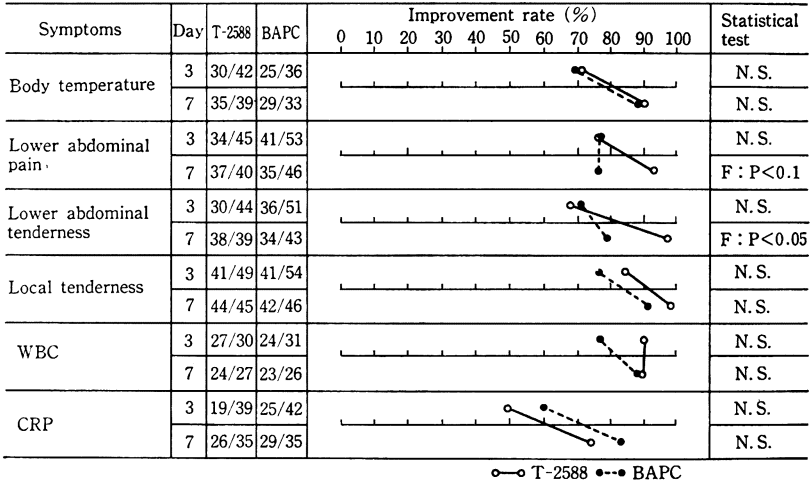
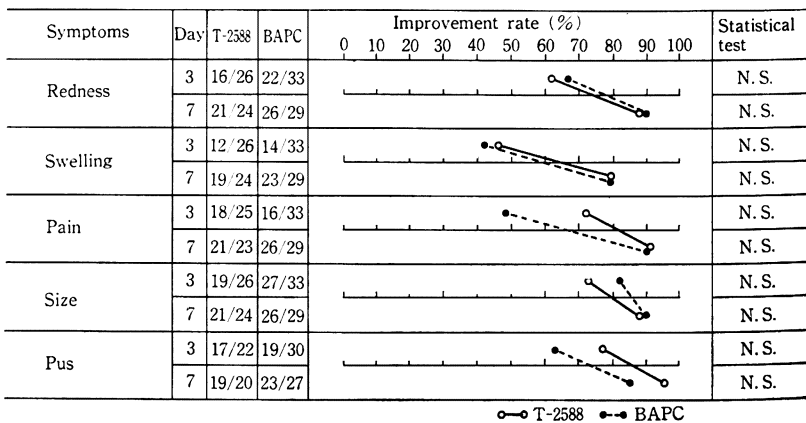


Fig. 8 Profile of symptomatic improvement —B-group—



臨床症状、臨床検査値の投与開始3日後、7日後の改善率を両投与群間で比較検討した (Fig. 7, Fig. 8)。改善率は、投与前に比べ1段階以上改善した症例を改善例として算出した。なお、体温、WBC、CRP、大きさについては、Table 1 に従いそれぞれ段階化し、また、各項目において投与前の所見が正常な症例は解析より除外した。

A群においては、下腹部痛 ($\chi^2: P < 0.1$) および腹部E痛 ($\chi^2: P < 0.05$) の改善率において T-2588 投与群が優れていた。また、B群においては、各項目において有意差は認められなかった。

5. 小委員会判定による細菌学的効果

解析対象症例 162 例に対する細菌学的効果を比較検討した (Table 14)。T-2588 投与群 75 例のうち起炎菌検出例が 49 例であり、陰性化 35 例、一部消失 1 例、

菌交代 1 例、存続 4 例、不明 8 例で陰性化率 (不明例を除く) 85.4% であった。BAPC 投与群 87 例では起炎菌検出例が 61 例であり、陰性化 32 例、一部消失 1 例、菌交代 18 例、存続 4 例、不明 6 例で陰性化率 58.2% であった。細菌学的効果は陰性化率において T-2588 投与群が有意に優れていた ($\chi^2: P < 0.01$)。

1) 疾患別細菌学的効果

疾患別では子宮内感染において T-2588 投与群が陰性化率で優れている傾向があり ($\chi^2: P < 0.1$)、子宮付属器炎においても T-2588 投与群が優れている傾向 (FISHER: $P < 0.1$) が認められた。バルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍では両投与群間に有意差は認められなかった。

2) 起炎菌別細菌学的効果

両投与群で起炎菌が推定された症例について、起炎菌

Table 14 Bacteriological effect (committee members)

Diagnosis		Drug	No. of patients	Eradicated	Partially eliminated	Replaced	Unchanged	Unknown	Eradication rate (%)	Statistical analysis
A-group	Puerperal fever	T-2588	1	1					100	N.S.
		BAPC	1			1			0	
	Puerperal intra-uterine infection	T-2588	1	1					100	N.S.
		BAPC	2				1	1	0	
	Endometritis	T-2588	19	10	1	1	2	5	71.4	N.S.
		BAPC	19	8		11			42.1	
Pyometra	T-2588	1							N.S.	
	BAPC	1					1			
Sub total		T-2588	21	12	1	1	2	5	75.0	$\chi^2: P < 0.1$
		BAPC	23	8		12	1	2	38.1	
Adnexitis	Salpingitis	T-2588	6	4				2	100	N.S.
		BAPC	9	3		4		2	42.9	
	Pyosalpinx	T-2588	1	1					100	N.S.
Sub total		T-2588	7	5				2	100	FISHER: $P < 0.1$
		BAPC	9	3		4		2	42.9	
A-group total		T-2588	28	17	1	1	2	7	81.0	$\chi^2: P < 0.01$
		BAPC	32	11		16	1	4	39.3	
B-group	Bartholinitis	T-2588	2	2					100	N.S.
		BAPC	4	1			1	2	50.0	
	Bartholin's abscess	T-2588	19	16			2	1	88.9	N.S.
BAPC		25	20	1	2	2		80.0		
B-group total		T-2588	21	18			2	1	90.0	N.S.
		BAPC	29	21	1	2	3	2	77.8	
Total		T-2588	49	35	1	1	4	8	85.4	$\chi^2: P < 0.01$
		BAPC	61	32	1	18	4	6	58.2	

Eradication rate: Eradication/(Total-Unknown).

Statistical test was performed for both eradication rate.

Table 15 Bacteriological effect classified by causative bacteria —Monomicrobial infection—

Causative bacteria		Drug	No. of strains	Eradicated	Partially eliminated	Replaced	Unchanged	Unknown	Eradication rate (%)	Statistical analysis
Gram positive bacteria	<i>S. aureus</i>	T-2588	1	1					100	—
		BAPC	5	3		1	1		60.0	
	CNS*	T-2588	3	2				1	100	—
		BAPC	2			2			0	
<i>Streptococcus</i> spp.	T-2588	3	3					100	N.S.	
	BAPC	6	2		4			33.3		
Sub total		T-2588	7	6				1	100	FISHER : P<0.05
		BAPC	13	5		7	1		38.5	
Aerobe	<i>E. coli</i>	T-2588	3	2			1		66.7	—
		BAPC	2	1			1		50.0	
	<i>K. pneumoniae</i>	T-2588	2	2					100	—
		BAPC	1	1					100	
	<i>Enterobacter</i> spp.	T-2588	1					1	0	—
		BAPC	1						—	
	<i>P. mirabilis</i>	T-2588	—						—	—
BAPC		1						—		
<i>Pseudomonas</i> spp.	T-2588	1	1					100	—	
	BAPC	1				1		0		
<i>H. influenzae</i>	T-2588	—						—	—	
	BAPC	3	3					100		
Sub total		T-2588	7	5			2	71.4	N.S.	
		BAPC	9	5		1	1	2		71.4
Anaerobe	Anaerobic streptococci	T-2588	7	4		1		2	80.0	N.S.
		BAPC	8	5		3			62.5	
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	T-2588	6	5			1		83.3	N.S.
		BAPC	4	3		1			75.0	
	<i>E. lentum</i>	T-2588	1					1	—	—
BAPC		—						—		
<i>Bacteroides oralis</i>	T-2588	1				1		0	—	
	BAPC	—						—		
Sub total		T-2588	15	9		1	2	3	75.0	N.S.
		BAPC	12	8		4			66.7	
Total		T-2588	29	20		1	4		80.0	N.S.
		BAPC	34	18		12	2		56.3	

Eradication rate : Eradicated/(Total-Unknown) .

* CNS : Coagulase negative staphylococci.

別に細菌学的効果を比較検討した (Table 15, 16)。単独感染は T-2588 投与群のうち 29 例に認められ、陰性化率 80.0% であり、BAPC 投与群では 34 例で陰性化率 56.3% であったが、両投与群間に有意差は認められなかった。

混合感染は T-2588 投与群のうち 20 例に認められ、陰性化率は 93.8% であった。BAPC 投与群では 27 例

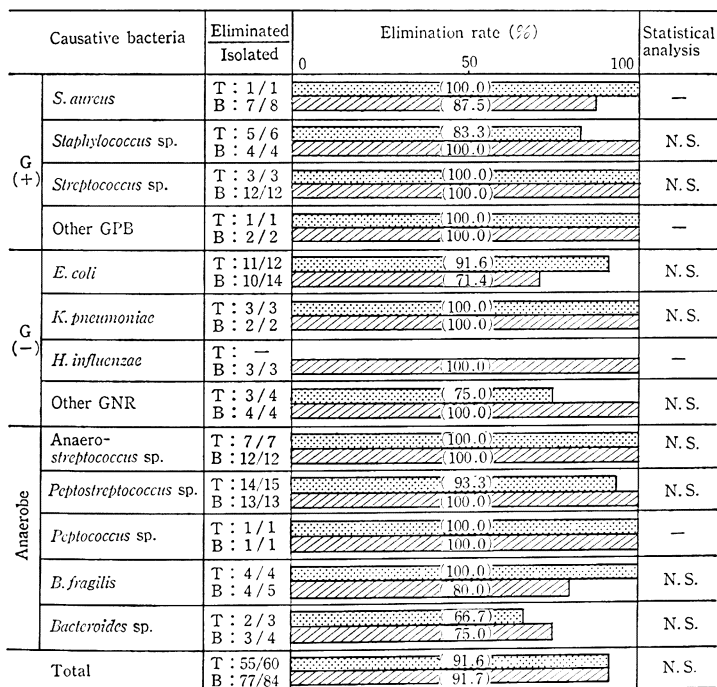
であり、陰性化率は 60.9% であった。混合感染では T-2588 投与群のほうが陰性化率において有意に優れていた (FISHER : P<0.05)。

Table 17 に菌交代と判定された 19 例について投与前後の分離菌の推移を示した。表中 1 例が T-2588 投与群の症例であり、他の 18 例はすべて BAPC 投与群であった。また B 群の症例は 2 例のみであり、他はすべて A

Table 16 Bacteriological effect classified by causative bacteria
— Polymicrobial infection —

Causative bacteria	Drug	No. of cases	Eradicated	Partially eliminated	Replaced	Un- changed	Unknown	Eradication rate (%)	Statistical analysis
G(+)+G(+)	T-2588 BAPC	1	1					— 100	—
G(+)+G(-)	T-2588 BAPC	2	1				1	— 100	—
Anaerobe+G(+)	T-2588 BAPC	6 8	3 3	1			2 1	75.0 42.9	N.S.
Anaerobe+G(-)	T-2588 BAPC	12 15	10 9	1	1	2	2 2	100 69.2	N.S.
Anaerobe + Anaerobe	T-2588 BAPC	2	2					100 —	—
Anaerobe+G(+)+G(-)	T-2588 BAPC	1			1			— 0	—
Total	T-2588 BAPC	20 27	15 14	1 1	6	2	4 4	93.8 60.9	FISHER : P<0.05

Fig. 9 Bacteriological response



T : T-2588, B : BAPC.

Other GPB T : *Corynebacterium* sp. 1
B : *S. epidermidis* 2

Other GNR T : *Gardnerella vaginalis* 1 *E. aerogenes* 1 *P. mirabilis* 1
Pseudomonas sp.
B : *Gardnerella vaginalis* 1 *M. Morganii* 1 *P. mirabilis* 1
Pseudomonas sp.1

Anaero- T : *S. intermedius* 4 *S. constellatus* 3
streptococcus sp. B : *S. intermedius* 7 *S. constellatus* 3 Anaero-*streptococcus* sp. 2

Table 17 Isolated bacteria before and after treatment in patients that bacteriological response was replaced

No.	Drug	Isolated bacteria before treatment	Isolated bacteria after treatment	MIC (10 ⁶ CFU/ml)		β -lactamase*
				T-2525	ABPC	
1	BAPC	<i>S. equinus</i> CNS <i>P. anaerobius</i>	<i>E. coli</i>	0.2	>100	+
2	BAPC	<i>M. morgani</i> <i>E. coli</i> <i>S. equinus</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	<i>E. coli</i> ① <i>E. coli</i> ②	0.78	>100	+
				0.39	>100	+
3	BAPC	<i>S. epidermidis</i>	<i>K. pneumoniae</i>	0.2	>100	+
4	BAPC	<i>S. pyogenes</i>	<i>E. coli</i>	0.1	>100	+
5	BAPC	<i>S. epidermidis</i> γ -streptococcus <i>Peptococcus</i>	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	N.D.	N.D.	N.D.
				N.D.	N.D.	N.D.
6	BAPC	CNS <i>S. intermedius</i>	<i>E. coli</i>	0.2	>100	+
7	BAPC	<i>P. magnus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	0.025	50	+
8	BAPC	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	<i>M. morgani</i> <i>B. thetaiotaomicron</i>	0.78	>100	+
				>100	>100	+
9	BAPC	CNS	<i>E. coli</i>	0.1	>100	+
10	BAPC	<i>S. agalactiae</i>	<i>E. coli</i>	0.2	>100	+
11	BAPC	<i>S. intermedius</i>	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	0.2	>100	+
				25	>100	+
12	BAPC	<i>P. cepacia</i>	<i>E. coli</i>	0.1	>100	+
13	BAPC	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	0.2	>100	+
14	BAPC	<i>S. sanguis</i> <i>P. magnus</i>	<i>E. coli</i>	0.78	>100	+
15	T-2588	<i>S. intermedium</i>	<i>A. israeli</i>	0.78	0.2	-
16	BAPC	<i>S. agalactiae</i>	<i>E. coli</i>	0.39	>100	+
17	BAPC	<i>S. agalactiae</i>	<i>E. coli</i>	0.78	>100	+
18	BAPC	<i>S. intermedius</i>	<i>K. pneumoniae</i>	0.1	100	+
19	BAPC	<i>S. constellatus</i>	<i>E. coli</i>	0.2	>100	+

N.D.: Not done.

* +: β -lactamase producing strains, -: β -lactamase not-producing strains.

群であった。BAPC 投与群の交代菌は β -lactamase の測定のみされなかった1例を除きすべて β -lactamase 産生株であり、ABPC 高度耐生株であった。

また、Fig. 9 に起炎菌の消長を示した。T-2588 投与群で 60 株中 55 株 (91.6%) の消失で、BAPC 投与群で 84 株中 77 株 (91.7%) の消失であり、両投与群間に有意差は認められなかった。

3) 起炎菌別臨床効果

起炎菌別臨床効果を比較検討した (Table 18, 19)。単

独感染では T-2588 投与群 29 例で有効率 79.3% であり、BAPC 投与群 34 例では有効率 67.6% であった。両投与群間で有意差は認められず、またグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌のいずれにおいても有意差は認められなかった。

混合感染では T-2588 投与群 20 例で有効率 85.0% であり、BAPC 投与群 27 例では有効率 74.1% であった。両投与群間で有意差は認められなかった。

6. 主治医判定による臨床効果

Table 18 Causative bacteria and clinical efficacy (committee members) —Monomicrobial infection—

Causative bacteria		Drug	No. of strains	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)	Statistical analysis
				Excellent	Good	Poor		
Gram positive bacteria	<i>S. aureus</i>	T-2588 BAPC	1 5			1 3	0 40.0	—
	CNS	T-2588 BAPC	3 2		2 1	1	66.7 100	—
	<i>Streptococcus</i> spp.	T-2588 BAPC	3 6	1 3	2 1	2	100 66.7	—
	Sub total	T-2588 BAPC	7 13	1 5	4 3	2 5	71.4 61.5	N.S.
Aerobe Gram negative bacteria	<i>E. coli</i>	T-2588 BAPC	3 2		2 1	1 1	66.7 50.0	—
	<i>K. pneumoniae</i>	T-2588 BAPC	2 1	1 1	1		100 100	—
	<i>Enterobacter</i> spp.	T-2588 BAPC	1 1	1		1	100 100	—
	<i>P. mirabilis</i>	T-2588 BAPC	— 1			1	— 100	—
	<i>Pseudomonas</i> spp.	T-2588 BAPC	1 1		1 1		100 100	—
	<i>H. influenzae</i>	T-2588 BAPC	— 3			2 1	— 66.7	—
	Sub total	T-2588 BAPC	7 9	2 1	4 6	1 2	85.7 77.8	N.S.
	Anaerobe	Anaerobic streptococci	T-2588 BAPC	7 8		6 5	1 3	85.7 62.5
<i>Peptostreptococcus</i> spp.		T-2588 BAPC	6 4	2 1	4 2	1	100 75.0	N.S.
<i>E. lentum</i>		T-2588 BAPC	1 —			1	0 —	—
<i>Bacteroides oralis</i>		T-2588 BAPC	1 —			1	0 —	—
Sub total		T-2588 BAPC	15 12	2 1	10 7	3 4	80.0 66.7	N.S.
Total		T-2588	29	5	18	6	79.3	N.S.
		BAPC	34	7	16	11	67.6	

Efficacy rate : (Excellent+Good)/Total.

1) 全症例および疾患別

解析対象症例 162 例の疾患別臨床効果を比較検討した (Table 20)。

全症例を対象とした解析では、T-2588 投与群 75 例中、著明改善 11 例、改善 51 例、やや改善 9 例、不変 4 例であり、BAPC 投与群 87 例では、著明改善 14 例、改善 47 例、やや改善 18 例、不変 7 例、悪化 1 例であった。改善率 (著明改善+改善/全症例) は T-2588 投与群 82.7%、BAPC 投与群 70.1% であり、両投与群間

で有意差は認められなかった。

A 群についてみると、T-2588 投与群 49 例中、著明改善 6 例、改善 35 例、やや改善 7 例、不変 1 例であり、BAPC 投与群 54 例中では、著明改善 8 例、改善 27 例、やや改善 14 例、不変 5 例であった。改善率は T-2588 投与群 83.7%、BAPC 投与群 64.8% で、両投与群間に有意差は認められなかった。また子宮内感染、子宮付属器炎においても両投与群間に有意差は認められなかった。

Table 19 Causative bacteria and clinical efficacy (committee members)
—Polymicrobial infection—

Causative bacteria	Drug	No. of cases	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			Excellent	Good	Poor		
G(+)+G(+)	T-2588 BAPC	1		1		— 100	—
G(+)+G(-)	T-2588 BAPC	2			2	— 0	—
Anaerobe+G(+)	T-2588 BAPC	6 8	4 2	1 6	1	83.3 100	N.S.
Anaerobe+G(-)	T-2588 BAPC	12 15	2 4	8 7	2 4	83.3 73.3	N.S.
Anaerobe+Anaerobe	T-2588 BAPC	2		2		100 —	—
Anaerobe+G(+)+G(-)	T-2588 BAPC	1			1	— 0	—
Total	T-2588	20	6	11	3	85.0	N.S.
	BAPC	27	6	14	7	74.1	

Efficacy rate : (Excellent+Good)/Total.

B群では、T-2588 投与群 26 例中、著明改善 5 例、改善 16 例、やや改善 2 例、不変 3 例であり、BAPC 投与群 33 例では、著明改善 6 例、改善 20 例、やや改善 4 例、不変 2 例、悪化 1 例であった。改善率は T-2588 投与群 80.8%、BAPC 投与群 78.8% であり、両投与群間に有意差は認められなかった。疾患別では、バルトリン腺炎において T-2588 投与群 3 例中、著明改善 2 例、改善 1 例で改善率 100%、BAPC 投与群 5 例では、改善 1 例、やや改善 3 例、悪化 1 例で改善率 20% であり、少数例ではあるが T-2588 投与群が有意に優れていた ($U : P < 0.05$)。バルトリン腺膿瘍においては、両投与群間に有意差は認められなかった。

2) 背景因子別

主治医重症度、入院・外来、基礎疾患・合併症、前治療の有無につき層別解析を行なった結果、前投薬なしの群において、T-2588 投与群が優れている傾向が認められた ($U, \text{Cum. } \chi^2 : P < 0.1$)。その他の項目については、両投与群間において有意差は認められなかった (Table 21)。

3) 投与開始時所見別

A群の症例だけで、体温、下腹部痛、腹部圧痛、内診圧痛、WBC、CRP について層別解析を行なった。その結果、体温 $37.5 \sim < 37.9^\circ\text{C}$ の群 ($U : P < 0.01, \text{Cum. } \chi^2 : P < 0.05$)、腹部圧痛の弱い (+) 群 ($U : P < 0.05$)、CRP(-) の群 ($U : P < 0.05$) において、T-2588 投与群が有意に優れていた。なお、WBC $10,000 \sim < 12,000$ の

群 (FISHER : $P < 0.1$) で T-2588 投与群が優れている傾向が認められた。その他の項目においては、両投与群間に有意差は認められなかった (Table 22)。

7. 副作用および臨床検査値異常

副作用が発現した症例は、T-2588 投与群では 106 例中 6 例 (5.7%) であり、そのうち投与が中止されたのは 2 例であった。BAPC 投与群では 118 例中 7 例 (5.9%) であり、そのうち投与が中止されたのは 3 例であった。副作用の発現率において、両投与群間に有意差は認められなかった。副作用の症状の内訳は、T-2588 投与群では悪心 1 例、悪心・嘔吐 1 例、胃部不快感・嘔気・嘔吐 1 例、下痢 1 例、軟便 1 例、発疹 1 例の計 6 例であり、BAPC 投与群では胃痛 2 例、胃部不快感・両大腿部麻痺 1 例、発疹 4 例の計 7 例であった (Table 23, 24)。

また、臨床検査値の異常を呈した症例は、T-2588 投与群 102 例中 2 例 (2.0%)、BAPC 投与群 114 例中 4 例 (3.5%) であり、両投与群の発現率に有意差は認められなかった。その内訳は、T-2588 投与群では総ビリルビンの上昇、GPT の上昇各 1 例であり、BAPC 投与群では GOT・GPT・Al-P・LDH の上昇 1 例、好酸球の増多 3 例であった (Table 25, 26)。

8. 主治医判定による有用性

主治医判定により判定された有用性を両投与群間で比較検討した (Table 27)。

全症例では T-2588 投与群 75 例中、非常に満足¹¹ 例、満足 51 例、どちらともいえない 9 例、不満 4 例で

Table 20 Clinical efficacy (doctors in charge)

	Diagnosis	Drug	No. of patients	Markedly improved	Improved	Fairly improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)		Statistical analysis
									(M)	(M+I)	
A-group	Puerperal fever	T-2588	2	1	1				50.0	100	N.S.
		BAPC	1	1					100	100	
	Puerperal intra-uterine infection	T-2588	2		2					100	N.S.
		BAPC	2	1	1				50.0	100	
	Endometritis	T-2588	26	4	18	3	1		15.4	84.6	N.S.
		BAPC	29	3	16	7	3		10.3	65.5	
	Pyometra	T-2588	1		1					100	N.S.
		BAPC	1		1					100	
	Sub total	T-2588	31	5	22	3	1		16.1	87.1	N.S.
		BAPC	33	5	18	7	3		15.2	69.7	
Adnexitis	Salpingitis	T-2588	17	1	12	4			5.9	76.5	N.S.
		BAPC	20	2	9	7	2		10.0	55.0	
	Pyosalpinx	T-2588	1		1					100	N.S.
BAPC	1	1						100			
Sub total	T-2588	18	1	13	4			5.6	77.8	N.S.	
	BAPC	21	3	9	7	2		14.3	57.1		
A-group total	T-2588	49	6	35	7	1		12.2	83.7	N.S.	
	BAPC	54	8	27	14	5		14.8	64.8		
B-group	Bartholinitis	T-2588	3	2	1				66.7	100	U: P<0.05
		BAPC	5		1	3		1	20.0		
	Bartholin's abscess	T-2588	23	3	15	2	3		13.0	78.3	N.S.
		BAPC	28	6	19	1	2		21.4	89.3	
B-group total	T-2588	26	5	16	2	3		19.2	80.8	N.S.	
	BAPC	33	6	20	4	2	1	18.2	78.8		
Total	T-2588	75	11	51	9	4		14.7	82.7	N.S.	
	BAPC	87	14	47	18	7	1	16.1	70.1		

M: Markedly improved, I: Improved.

Improvement rate (%): (Markedly improved+Improved)/Total×100.

り、BAPC 投与群 87 例中では、非常に満足 14 例、満足 47 例、どちらともいえない 18 例、不満 7 例、非常に不満 1 例であった。その有用率（非常に満足+満足/全症例）は T-2588 投与群 82.7%、BAPC 投与群 80.1% であり、両投与群間に有意差は認められなかった。

III. 考 察

新 cephem 系経口抗生剤 T-2588 の産婦人科領域性感染症に対する有効性と安全性を評価し、本剤の有用性を検討する目的で、BAPC を対照薬とした二重盲検法による比較試験を全国 32 施設の共同研究により実施した。

本剤はグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、特に *E. coli*、*Klebsiella*、そして従

来耐性であった Indole (+) *Proteus* に対して強い抗菌力を有する。また、各種 β -lactamase に対して安定であることが特徴である。

以上から本剤の産婦人科領域感染症に対する有用性が期待され、昭和 59 年 6 月から 60 年 1 月まで全国 7 施設において基礎的および臨床的検討を行なった¹⁻⁷⁾。その結果は、第 33 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム、T-2588⁹⁾ において発表されたが、総症例 109 例中、子宮内感染 48 例では有効率 91.7%、子宮付属器炎 8 例では 87.5%、バルトリン腺腫瘍 19 例では 94.7% の有効率であった。この際、1 日投与量は 300 mg (分 3) が 72 例 (66%)、400 mg が 21 例 (19%) と大部分が 300~400 mg の投与量であった。また副作用の発現率は、シンポジウムの症例 1,650 例中 2.7% と安全

Table 21 Patient characteristics and clinical improvement (doctors in charge)

Characteristics			Drug	No. of patients	Markedly improved	Improved	Fairly improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)		Statistical analysis	
										(M)	(M+I)		
Severity (doctors in charge)	A-group	Mild	T-2588 BAPC	11 16	1	8 10	2 5	1		9.1	81.8 62.5	N.S.	
		Moderate	T-2588 BAPC	38 37	5 7	27 17	4 9	1 4		13.2 18.9	84.2 64.9	N.S.	
		Severe	T-2588 BAPC	— 1	— 1						— 100	— 100	—
	B-group	Mild	T-2588 BAPC	9 4	2	5 3	1	1 1			22.2	77.8 75.0	N.S.
		Moderate	T-2588 BAPC	15 27	3 6	10 15	4	2 1	1		20.0 22.2	86.7 77.8	N.S.
		Severe	T-2588 BAPC	2 2		1 2	1					50.0 100	N.S.
	Total	Mild	T-2588 BAPC	20 20	3	13 13	3 5	1 2			15.0	80.0 65.0	N.S.
		Moderate	T-2588 BAPC	53 64	8 13	37 32	5 13	3 5			15.1 20.3	84.9 70.3	N.S.
		Severe	T-2588 BAPC	2 3		1	1					50.0 100	N.S.
Out/In patient	In	T-2588 BAPC	16 15	1 3	13 8	1 3	1 1			6.2 20.0	87.5 73.3	N.S.	
	Out	T-2588 BAPC	59 72	10 11	38 39	8 15	3 6	1		16.9 15.3	81.4 69.4	N.S.	
Underlying disease and complication	With	T-2588 BAPC	28 25	4 4	21 16	3 3	1	1		14.3 16.0	89.3 80.0	N.S.	
	Without	T-2588 BAPC	47 62	7 10	30 31	6 15	4 6			14.9 16.1	78.7 66.1	N.S.	
Pretreatment with antibiotics	With	T-2588 BAPC	11 10	1 2	7 6	2 2	1			9.1 20.0	72.7 80.0	N.S.	
	Without	T-2588 BAPC	59 73	10 12	41 38	6 15	2 7	1		16.9 16.4	86.4 68.5	U: P<0.1 Cum. χ^2 : P<0.1	

M: Markedly improved, I: Improved.

性の高いことが確認されている。以上の結果から本剤の1日投与量を300 mg(分3)とし、今回の二重盲検比較試験を計画した。

対象疾患は、本剤が経口抗生剤であるため通院治療が可能な子宮内感染、子宮付属器炎(A群)とバルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍(B群)とした。

対照薬剤の選定にあたっては、本領域感染症に適応を有する経口抗生剤のうち、抗菌スペクトルが広範囲であること、日常診療において繁用され、その治療効果および副作用の評価が確立していることなどの条件を考慮し、Bacampicillin(BAPC)を対照薬剤とした。

本試験においては各疾患における主要な症状を点数化し、その総合点数の推移から臨床効果を判定した。各症状の点数化についてはすでにTable 1に示した通りである。

本試験において検討薬剤が投与された症例は226例であり、その内訳はT-2588投与群108例、BAPC投与群118例である。このうち解析対象例として採用された症例は162例(T-2588投与群75例、BAPC投与群87例)であった。本領域で初めて行なわれたOFLXとAMPCの二重盲検比較試験⁶⁾に比べ、今回の試験で除外・脱落例が少なかったことは、対象症例の選択につい

Table 22 Initial symptoms and clinical improvement (doctors in charge) - A₂ group -

Characteristics	Drug	No. of patients	Markedly improved	Improved	Fairly improved	Un-changed	Ag-gravated	Improvement rate (%)		Statistical analysis	
								(M)	(M+I)		
Body temperature (°C)	~36.9	T-2588	9	1	5	2	1		11.1	66.7	N.S.
		BAPC	19	3	8	7	1		15.8	57.9	
	37.0~37.4	T-2588	17	1	11	5			5.9	70.6	N.S.
		BAPC	20	2	12	3	3		10.0	70.0	
37.5~37.9	T-2588	13	2	11				15.4	100	U : P<0.01 Cum.χ ² : P<0.05	
	BAPC	9		5	3	1			55.6		
38.0~	T-2588	10	2	8				20.0	100	N.S.	
	BAPC	6	3	2	1			50.0	83.3		
Lower abdominal pain	-	T-2588	5	1	4				20.0	100	N.S.
		BAPC	1	1					100	100	
	+	T-2588	20	1	15	3	1		5.0	80.0	N.S.
BAPC		17	1	8	6	2		5.9	52.9		
#	T-2588	24	4	16	4			16.7	83.3	N.S.	
	BAPC	36	6	19	8	3		16.7	69.4		
Lower abdominal tenderness	-	T-2588	2		1	1				50.0	N.S.
		BAPC	1				1			0	
	+	T-2588	21	2	17	1	1		9.5	90.5	U : P<0.05 Cum.χ ² : P<0.05
		BAPC	25	2	12	9	2		8.0	56.0	
#	T-2588	22	4	14	4			18.2	81.8	N.S.	
	BAPC	26	6	13	5	2		23.1	73.1		
Unknown	T-2588	4		3	1				75.0	N.S.	
	BAPC	2		2					100		
*Local tenderness	+	T-2588	5	2	1	2			40.0	60.0	N.S.
		BAPC	6	1	3	1	1		16.7	66.7	
	#	T-2588	32	1	27	3	1		3.1	87.5	N.S.
BAPC		25	2	14	8	1		8.0	64.0		
##	T-2588	12	3	7	2			25.0	83.3	N.S.	
	BAPC	23	5	10	5	3		21.7	65.2		
WBC (/mm ³)	~ <8,000	T-2588	20		15	4	1			75.0	N.S.
		BAPC	23	1	13	5	4		4.3	60.9	
	8,000~<10,000	T-2588	12	1	10	1			8.7	91.7	N.S.
		BAPC	17	3	8	6			17.6	64.7	
10,000~<12,000	T-2588	6	1	5				16.7	100	FISHER : P<0.1	
	BAPC	7	1	2	3	1		14.3	42.9		
12,000~	T-2588	11	4	5	2			36.4	81.8	N.S.	
	BAPC	7	3	4				42.9	100		
CRP	-	T-2588	13	2	7	4			15.4	69.2	U : P<0.05 Cum.χ ² : P<0.1
		BAPC	12		4	5	3			33.3	
	±~2+	T-2588	21	1	18	1	1		4.8	90.5	N.S.
		BAPC	26	2	17	6	1		7.7	73.1	
3+~4+	T-2588	9	1	8				11.1	100	N.S.	
	BAPC	13	5	5	3			38.5	76.9		
5+~	T-2588	6	2	2	2			33.3	66.7	N.S.	
	BAPC	3	1	1		1		33.3	66.7		

*Local tenderness means local tenderness on uterine body or adnexa.

M : Markedly improved, I : Improved.

Table 23 Side effects (committee members)

Drug	No. of patients	No. of patients with no side effects	No. of patients with side effects			Statistical analysis
			Total (%)	Continued	Discontinued	
T-2588	106	100	6 (5.7)	4	2	N.S.
BAPC	118	111	7 (5.9)	5	2	

Table 24 Side effects (committee members)

Group	Age	Effect	Date of appearance	Administration	Severity of symptoms	Relation to the drug	Incidence (%)	Statistical analysis
T-2588	24	Nausea	3rd day	Continued	Mild	Possible	6/106 (5.7%)	N.S.
	22	Nausea and vomiting	2nd day	Discontinued	Severe	Definite		
	30	Stomach discomfort, nausea and vomiting	3rd day	Discontinued	Moderate	Undefinite		
	21	Soft stool	6th day	Continued	Mild	Probable		
	26	Diarrhea	1st day	Continued	Mild	Possible		
	36	Eruption	4th day	Continued	Mild	Probable		
BAPC	30	Epigastric pain	5th day	Continued	Mild	Possible	7/118 (5.9%)	
	40	Epigastric pain	3rd day	Continued	Mild	Probable		
	52	Stomach discomfort and urticaria	3rd day	Continued	Mild	Probable		
			4th day	Continued	Mild	Undefinite		
	23	Eruption	6th day	Discontinued	Moderate	Possible		
	45	Eruption	4th day	Discontinued	Moderate	Possible		
	34	Eruption	5th day	Discontinued	Mild	Possible		
40	Eruption	3rd day	Continued	Mild	Probable			

Table 25 Abnormal laboratory findings (committee members)

Drug	No. of patients tested	Abnormal changes		Statistical analysis
		No	Yes (%)	
T-2588	102	100	2 (2.0)	N.S.
BAPC	114	110	4 (3.5)	

て注意が払われ、試験方法にも充分習熟したためと考えられる。委員会判定による臨床効果を見ると、T-2588 投与群では有効率 74.7% であり、疾患別では子宮内感染で 80.6%、子宮付属器炎で 72.2%、バルトリン腺炎・膿瘍で 69.2% であった。BAPC 投与群では有効率 65.5% であり、疾患別では子宮内感染で 75.8%、子宮

付属器炎で 52.4%、バルトリン腺炎・膿瘍で 63.6% となり、いずれにおいても両投与群間で有意差は認められなかった。

細菌学的効果については、T-2588 投与群で 85.4% の陰性化率であり、BAPC 投与群の 58.2% に比べて T-2588 投与群が有意に優れていた ($\chi^2: P < 0.01$)。疾

Table 26 Abnormal laboratory findings (committee members)

Item	T-2588		BAPC		Statistical analysis
	No. of patients tested	No. of abnormalities	No. of patients tested	No. of abnormalities	
GOT ↑	82	0	90	1 (1.1%)	N.S.
GPT ↑	82	1 (1.2%)	90	1 (1.1%)	N.S.
ALP ↑	79	0	81	1 (1.2%)	N.S.
LDH ↑	69	0	67	1 (1.5%)	N.S.
Total bilirubin ↑	62	1 (1.6%)	63	0	N.S.
Eosinocyte ↑	69	0	75	3 (4.0%)	N.S.

Table 27 Usefulness (doctors in charge)

Group	Drug	No. of patients	Markedly satisfactory	Moderately satisfactory	Fairly satisfactory	Unsatisfactory	Markedly unsatisfactory	Usefulness rate (%)		Statistical analysis
								(Ma)	(Ma+Mo)	
A-group	T-2588	49	6	35	7	1		12.2	83.7	N.S.
	BAPC	54	8	27	14	5		14.8	64.8	
B-group	T-2588	26	5	16	2	3		19.2	80.8	N.S.
	BAPC	33	6	20	4	2	1	18.2	78.8	
Total	T-2588	75	11	51	9	4		14.7	82.7	N.S.
	BAPC	87	14	47	18	7	1	16.1	70.1	

Ma : Markedly satisfactory, Ma + Mo : Markedly satisfactory + Moderately satisfactory.

患別では子宮内感染 ($\chi^2 : P < 0.1$), 子宮付属器炎 (FISHER : $P < 0.1$) で T-2588 投与群が優れている傾向が認められた。パルトリン腺炎・膿瘍については有意差は認められなかった。

婦人の性器感染症では、近年検査法の進歩、普及に伴い嫌気性菌の分離頻度ならびに2種以上の菌種すなわち複数菌の分離される頻度が増加している^{10,11)}。本試験においても単独感染 63 例 (グラム陽性菌 20 例, グラム陰性菌 16 例, 嫌気性菌 27 例) のほか混合感染も 47 例認められ、うち嫌気性菌を含む症例は 44 例であった。また、本試験投与開始時に採取した全株の MIC および β -lactamase 産生株を検討し、BAPC に比べ T-2588 の優れた感受性効果が立証された。特に β -lacta-

mase 産生株に対する累計 MIC 分布において両薬剤間に MIC 分布の偏りが認められたが、この偏りは薬剤割り付けの際に生じたものではなく、両薬剤の抗菌力の差によるものと考えられた (Cum. $\chi^2 : P < 0.01$)。

本剤の MIC₈₀ が 0.39 μ g/ml 以下になるような菌種は、第 33 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム T-2588 によると、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* があげられ、また、張らが発表した *Peptostreptococcus* 63 株, *Anaerobic streptococcus* 33 株についても同様であった³⁾。

T-2588 の性器内移行については最高濃度で血清比の 30~40% に達すると報告されており³⁾、従来の cephem

系抗生剤と同様の結果であった。なお本剤 100 mg 投与後の最高血中濃度は約 1 $\mu\text{g/ml}$ と報告されている⁹⁾。

今回の臨床成績では、T-2588 投与群と BAPC 投与群のいずれにおいても高い有効性が得られ、一方細菌学的効果においては T-2588 が有意に優れている結果が得られた。その原因は菌交代例数の違いにあったと考えられる。すなわち菌交代を認めた 19 例の投与前後における分離菌の推移をみると、わずか 1 例のみに T-2588 投与群で菌交代がみられ、残りの 18 例は BAPC 投与群であった。また BAPC 投与群の菌交代は β -lactamase の測定はなされなかった 1 例を除きすべてが β -lactamase 産生株で、ABPC 高度耐性株に交代していた。

以上の臨床効果は、本剤が強い抗菌力と良好な組織移行を有し、 β -lactamase に安定であることを良く反映したものと考えられた。

なお細菌学的効果は、各症例 1 例ずつ採取検体の適否と臨床経過を合わせ、小委員会にて判定をした。その結果 *Enterococcus*, *Lactobacillus*, 真菌が起炎菌性がうすいとして除外された。

副作用については、両投与群間いずれにおいても消化器症状あるいは発疹であり、発現率において有意差は認められず、臨床所見上特に問題となる例を認めなかった。臨床検査値異常については T-2588 投与群 2 例、BAPC 投与群 4 例であり、両投与群間で有意差は認められなかった。また、副作用・臨床検査異常について、その発現頻度は従来の経口抗生剤と同程度であった。

以上 T-2588 の産婦人科領域感染症に対する有効性、安全性、有用性を客観的に評価する目的で、BAPC を対照薬として、対象疾患を子宮内感染症、子宮付属器炎、バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍に限定し、二重盲検比較試験を行なった結果、本剤は臨床効果、安全性、有用性とも BAPC に比べ同等以上の成績を有し、細菌学

の効果は有意に優れていた。したがって本剤は、産婦人科領域の性器感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 川村光弘, 牟禮一秀, 山下幸紀, 清水哲也, 芳賀宏光, 桜庭 衡, 溝口久富, 山崎知文, 長谷川天洙: 産婦人科領域における T-2588 の臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-2): 844~849, 1986
- 2) 松田静治, 柏倉 高, 鈴木正明: T-2588 の産婦人科領域における臨床応用。Chemotherapy 34 (S-2): 850~853, 1986
- 3) 張 南薫, 福永完吾, 国井勝昭, 出口浩一: 産婦人科領域における T-2588 の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 34 (S-2): 854~875, 1986
- 4) 館野政也: T-2588 の産婦人科領域への応用。Chemotherapy 34 (S-2): 876~881, 1986
- 5) 伊藤俊哉, 松波和寿, 高田恭宏, 伊藤邦彦, 早崎源基, 野田克己, 門元則達, 李 寿昌, 陳 超権, 飯田光雄: 産婦人科領域における T-2588 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 34(S-2): 882~893, 1986
- 6) 山元貴雄, 保田仁介, 金尾昌明, 岡田弘二: 産婦人科領域における T-2588 の臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-2): 894~901, 1986
- 7) 高瀬善次郎, 藤原道久, 三好敏裕, 中山雅人, 河本義之, 白藤博子: 産婦人科領域における T-2588 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34(S-2): 902~912, 1986
- 8) 高瀬善次郎, 松田静治: 産婦人科領域感染症に対する Ofloxacin (OFLX) と Amoxicillin (AMPC) の薬効比較試験成績。Chemotherapy 34: 31~63, 1986
- 9) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。T-2588, 1985
- 10) 松田静治: 感染症領域をめぐる最近の動き。産婦人科の実際 31(1): 59~65, 1982
- 11) 松田静治: 骨盤内感染症。産婦人科の実際 31(6): 959~963, 1982

COMPARATIVE CLINICAL STUDY OF T-2588 AND
BACAMPICILLIN (BAPC) ON THE INFECTIOUS
DISEASE IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND
GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAGURA and MASAOKI SUZUKI

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

ZENJIRO TAKASE

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

TETSUYA SHIMIZU, KOHKI YAMASHITA, MUTSUO ISHIKAWA, KAZUHIDE MURE
and MITSUHIRO KAWAMURA

Asahikawa Medical College and Related Hospitals

KIHYOE ICHINOHE, SATORU MAKINODA and TATSUMI YAMAGUCHI

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

MASAHIRO MAKI, HARUO SEKI and YUZURU TAKEUCHI

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

TETSURO CHIMURA, TETSUYA WATANABE, NOBUYUKI MORISAKI and YUKIKO YOSHIMURA

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

SHOICHI HACHIYA, OSAMU MORIMOTO and MICHIMIRO KITAGAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine

MANABU KAIBARA and TAKURO KOBAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo University Branch Hospital

MASANOBU HOGAKI, HIROSHI YOSHIDA and HAJIME IWASE

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Teikyo University
and Related Hospital

NANKUN CHO, KANGO FUKUNAGA and KATSUAKI KUNII

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Showa University
and Related Hospitals

TATSUYA KOHARA, YUKIO MATSUI, MASAKAZU NODA, TOM FUJII
and NOBUTAKA TANAKA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Kyosai Hospital

ISAO OBATA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kosei General Hospital

SHIGERU HAYASHI, HIDEYO NAKAMURA and MORIHIKO TOMOMATSU

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

HIROSHI MINAGUCHI, TSUGUO UEMURA, MICHİYOSHI TAGA and KAZUHIRO SHIRASU

Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City University,
School of Medicine

MASAYA TATENO and YOSHINORI SAEKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Toyama Prefectural Central Hospital

YOSHIKI YAGAMI, KINICHIRO MIZUNO, TAKAYOSHI NAKAYA, TAKASHI TAKAGI,
TADATAKA ISHIMARU, TAKASHI KITAMURA, HIROSHI SAKAIDA, YUTAKA OKUMURA,
HARUHIKO IMANISHI, YOSHIKAZU INABA, SATOSHI HORI, YUKIO YAMADA,
HIROYUKI FUJITA, TSUTOMU OHSHIMA and YOSHIHIRO HAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University Medical School
and Related Hospitals

KEIU NINOMIYA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tajimi Municipal Hospital

KATSUMI NODA, MOTOKI HAYASAKI, KUNIHICO ITOH, TOSHIYA ITOH, MITSUO IDA,
CHIYOKEN CHIN, YOSHITAKA BABA and HIDEHIRO MORI

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Gifu University
and Related Hospitals

HIROJI OKADA, TAKAO YAMAMOTO, JINSUKE YASUDA and MASAACKI KANAO

Department of Obstetrics and Gynecology,
Kyoto Prefectural University of Medicine and Related Hospital

MOTOHIKO ICHIJO, IKUKO SHIMAMOTO, SHIRO NAKANO and YOKO NAKANO

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University

HIDEO NISHINO, SHIGEAKI TAKAMATSU and MASAACKI NAGAMATSU

Department of Obstetrics and Gynecology, Ohtemae Hospital

KIICHIRO NODA and TAKAHISA HORII

Department of Obstetrics and Gynecology, Kinki University School of Medicine

MOTOHIRO HONGO and KATSUYOSHI SAKAE

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama Red Cross General Hospital

KOJI HIRABAYASHI and ETSUKO OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Fukuyama National Hospital

ATSUSHI FUJIWARA, TAKESHI URABE and HIROYUKI NAITO

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

FUMIO DOKO

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City Hospital

TADASHI TORIGOE, NOBUYOSHI TAKASUGI and TSUYOSHI SAITO

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

KOUICHI SHIRAKAWA, YASURO IKUSHIMA, YOSHIKI IWANAGA and MAKOTO EMOTO

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

TOORU YAMABE, SADAOMI IMAMURA and SETSUO IMAMICHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine

KENJI KUBOTA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki Central Hospital

TOSHI KATO, JUNYA UMEZU, YASUSHI TOMOO, NAOKI NAGASUE, HIROSHI ABE,
TOSHI FUJIMOTO, HIROAKI NISHIO, HIDENORI MORINAGA and NOBU IDE
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kurume University
and Related Hospitals

MASAO MAEYAMA, MASAHIDE MUNEMURA, KOUJI MIYAZAKI, KOUICHI HIMENO
and YOSHIHIKO NAGAMURA
Department of Obstetrics and Gynecology, Kumamoto University Medical School
and Related Hospitals

NOBUYA OGAWA
Department of Pharmacology, Ehime University, School of Medicine

KOICHI DEGUCHI
Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

The clinical efficacy, side effects and clinical usefulness of T-2588 were compared with dose of bacampicillin (BAPC) by a double-blind method in the treatment of obstetrical and gynecological infections. As the test compounds are oral antibacterial agents, the target diseases were limited to intra-uterine infection, adnexitis, Bartholinitis and Bartholin's abscess. T-2588 was administered for 7 days at the daily dose of 300 mg (divided into 3 times a day) and BAPC was administered for 7 days at the daily dose of 1,000 mg (divided into 4 times a day).

162 out of 226 patients administered test compound were selected for evaluation by committee members. 75 of these patients were treated with T-2588 and 87 patients treated with BAPC. Number of patients administered either T-2588 or BAPC was 49 and 54 in intra-uterine infection or adnexitis (A-group disease), and 26 and 33 in Bartholinitis or Bartholin's abscess (B-group disease), respectively. Following results were obtained.

1) Clinical efficacy (judgement by the committee members): 75 patients of T-2588-group and 87 of BAPC-group were evaluated for clinical efficacy. The efficacy rate (Excellent and Good) of T-2588 and BAPC was 74.2% and 65.5%, respectively. As to A-group disease, clinical efficacy rate of T-2588 and BAPC-group was 77.6% and 66.7%, respectively. As to B-group disease, clinical efficacy rate of T-2588 and BAPC-group was 69.2% and 63.6%, respectively. No significant difference was observed between T-2588-group and BAPC-group.

2) Clinical improvement (judgement by the doctors in charge): Clinical improvement rate (Markedly improved and improved) was 82.7% in T-2588 group and 70.1% in BAPC-group. As to A-group disease, clinical improvement rate of T-2588 and BAPC-group was 83.7% and 64.8%, respectively. No significant difference was observed between T-2588 and BAPC-group.

3) Bacteriological effect: 41 and 55 patients of T-2588 and BAPC-group were evaluated for bacteriological effect. Eradication rate (Eradicated) of T-2588 and BAPC-group was 85.4% and 58.2%, respectively. T-2588 was superior to BAPC with a statistical significance (χ^2 -test: $P < 0.01$).

4) Side effects were noted in 6 cases out of 106 patients with T-2588 and 7 out of 118 patients with BAPC, and abnormal laboratory findings were noted in 2 out of 102 patients with T-2588 and 4 out of 114 patients with BAPC-group. there was no significant difference between T-2588-group and BAPC-group.

From these results, it is concluded that T-2588 is useful agent in the treatment of obstetrical and gynecological infections.