

産婦人科領域における T-2588 の臨床的検討

川村光弘・牟禮一秀・山下幸紀・清水哲也

旭川医科大学産婦人科学教室

芳賀宏光

旭川赤十字病院

桜庭 衡

日鋼記念病院

溝口久富

北海道健康保険北辰病院

山崎知文

釧路労災病院

長谷川天洙

名寄市立総合病院

新しいセファロsporin系抗生物質である T-2588 の産婦人科領域における臨床的検討を行ない、次のような結果を得た。

- 1) 17 例に投与し、16 例で臨床的に有効と判定された。
 - 2) 細菌学的効果は 4 例で検討し、その結果、2 例が菌消失、1 例が菌交代、1 例が不変であった。
 - 3) 副作用は 1 例に悪心、1 例に下痢が見られたが、症状は極めて軽微であった。
- 以上より、T-2588 は、産婦人科領域感染症に対して有用と判断された。

T-2588 は、富山化学工業（株）で新しく開発されたエステル型セフェム系経口抗生剤であり、投与後エステラーゼにより加水分解され、抗菌活性を示す T-2525 となる（Fig. 1）。T-2525 は β -lactamase に対し安定であり、その抗菌スペクトルは広域である。ことに従来の経口抗生剤では、感受性の低い *Citrobacter*, *Enterobacter*, Indole 陽性 *Proteus*, *Serratia* に対しても強い抗菌力を示し、また嫌気性菌に対しても強い抗菌力を

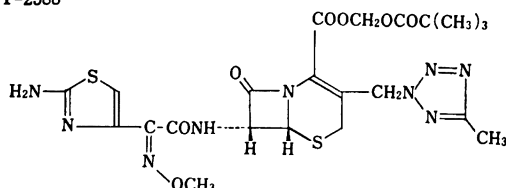
示すといわれている¹⁾。また安全性については、一般毒性試験などで検討され、特に問題となる所見はみとめられていない。著者らは、産婦人科領域における感染症患者に T-2588 を投与し、その臨床的検討を行なったので報告する。

I. 対象および方法

昭和 59 年 8 月から昭和 60 年 3 月に旭川医科大学付属病院産婦人科および関連施設で加療した産婦人科領域

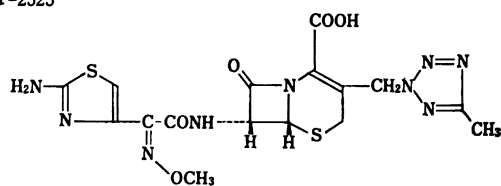
Fig. 1 Chemical structure of T-2588 and T-2525

T-2588



pivaloyloxymethyl (+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

T-2525



(+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

Table 1 Clinical effects of T-2588 1) Intrauterine infections

No.	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism (Before/After)	Pretreatment (ineffective)	Dose (mg×times/day×days)	Clinical improvement	Overall effect	Abnormal laboratory finding, side effect
1	31	61	Intrauterine infection	—	<i>P. cepacia</i>	—	100×3×7	Fairly improved	Good	—
2	35	47	Endometritis	Uterine myoma	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i>	—	100×3×6	Improved	Good	Diarrhea
3	44	49	Endometritis	Uterine myoma	<i>S. agalactiae</i>	—	100×3×4 + 100×4×4	Improved	Good	—
4	22	46	Endometritis	—	—	—	100×3×4 + 100×4×3	Fairly improved	Good	Nausea
5	31	64	Puerperal endometritis	—	<i>A. xylosoxidans</i>	—	100×3×8	Improved	Good	—
6	24	54	Puerperal endometritis	—	—	—	100×3×8	Improved	Good	—

Table 2 Clinical effects of T-2588 2) Uterine adnexitis and intrapelvic infections

No.	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism (Before/After)	Pretreatment (ineffective)	Dose (mg×times/day×days)	Clinical improvement	Overall effect	Abnormal laboratory finding, side effect
7	41	56	Right adnexitis	—	<i>S. viridans</i> <i>T. glabrata</i>	—	100×3×8	Improved	Good	—
8	33	51	Right adnexitis	—	—	—	100×2×5	Improved	Good	—
9	44	63	Right adnexitis	—	—	—	100×2×6	Improved	Good	—
10	25	43	Left adnexitis	—	—	Cefazolin Cefotiam	100×3×7	Fairly improved	Good	—
11	42	63	Perimetritis	Uterine myoma	—	—	100×3×6	Improved	Good	—

における感染症患者 17 例を対象とした。全例に問診を行ない、薬物アレルギーの有無を確認し、患者の同意を得て、T-2588 を投与した。投与方法は、1 回 100 mg または 200 mg を 1 日 2～4 回経口投与とした。投与期間は特に定めず、また投与期間中には原則として、他の抗生剤、消炎剤、鎮痛下熱剤の併用を行なわなかった。

臨床効果は主として症状の推移から主治医が判定し、白血球数、CRP 値、血沈値などの検査値も参考として用いられた。細菌学的効果は、投与前後に細菌学的検査を行ない判定した。安全性は、投与中および投与後の自

他覚症状ならびに肝機能、腎機能などの検査値の異常の有無から、検討を行なった。これらの検討にもとづき、主治医が総合効果を判定した。

II. 成績

患者の年齢は 22 歳から 65 歳に分布し、平均 38 歳であった。体重は 43 kg から 64 kg に分布し、平均 53 kg であった。T-2588 の投与期間は、5～13 日間であり、総投与量は 1～4.8 g であった。対象疾患は、子宮内感染 6 例、子宮付属器炎を含む骨盤内感染 5 例、外性感器感染 6 例であった (Table 1, 2, 3)。

臨床効果は、17 例中 1 例を著明改善、12 例を改善、

Table 3 Clinical effects of T-2588 3) External genital infections

No.	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism (Before/After)	Pretreatment (ineffective)	Dose (mg×times/day×days)	Clinical improvement	Overall effect	Abnormal laboratory finding, side effect
12	48	49	Bartholin's abscess	—	— —	—	100×3×5	Markedly improved	Good	—
13	32	46	Bartholinitis	—	— —	—	100×3×10	Fairly improved	Fair	—
14	53	48	Bartholinitis	—	<i>S. faecalis</i> —	—	100×3×13	Improved	Good	—
15	38	58	Bartholin's abscess	—	<i>E. coli</i> —	—	200×3×8	Improved	Good	—
16	65	63	Left bartholin's abscess	—	<i>Staphylococcus</i> sp. —	—	100×3×7	Improved	Good	—
17	34	44	Bartholin's abscess	—	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	—	100×3×7	Improved	Good	—

Table 4 Bacteriological response

	Isolates	No. of strains	Eradicated	Replaced	Unchanged	Not clear	Eradicated rate (%)
Single infection	<i>S. aureus</i>	1		1			1 / 1
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1				1 / 1
	<i>S. faecalis</i>	1				1	
	<i>S. agalactiae</i>	1				1	
	Sub total	4	1	1		2	2 / 2 (100)
	<i>E. coli</i>	2	1		1		1 / 2
	<i>A. xylosoxidans</i>	1				1	
Mixed infection	<i>P. cepacia</i>	1				1	
	Sub total	4	1		1	2	1 / 2 (50.0)
	Total	8	2	1	1	4	3 / 4 (75.0)
	<i>S. viridans</i> + <i>T. glabrata</i>	1				1	
Mixed infection	Sub total	1				1	
	Total	9	2	1	1	5	3 / 4 (75.0)

4例をやや改善と判定した。疾患別では、子宮内感染6例中4例を改善、骨盤内感染5例中4例を改善、外性器感染6例中1例を著明改善、4例を改善と判定した。投与中に症状の増悪の見られた例はなかった。

投与前に17例中9例で起炎菌と思われる細菌を検出したが、投与後に細菌学的効果を判定し得たのは4例であった。4例のうち、T-2588投与前の検体から *Staphylococcus* sp. が検出された1例、および *E. coli* が検出された2例中1例は、投与後の検体からは細菌が検出されず、ともに菌陰性化と判定された。また投与前の検

体から *Staphylococcus aureus* が検出された1例は、投与後の検体から *Streptococcus faecalis* が検出され、菌交代と判定された。一方、投与前の検体から *E. coli* が検出された1例は、投与後も同様に *E. coli* が検出され、不変と判定された (Table 4)。

副作用として、T-2588投与中に、1例に悪心、1例に下痢が見られたが、症状は軽微であり投与を中断するには至らなかった。また投与中、投与後を通じて、腎機能、肝機能などの検査値の異常変動は、1例も見られなかった (Table 5)。

Table 5 Laboratory findings before and after T-2588 administration

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb (g/dl)		Ht (%)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (IU)		ESR (mm/hr)		CRP	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	444		6,900	5,800	13.3		38.2								9	10	-	-
2	406	451	8,600	9,900	11.6	12.5	34.7	38.3	23	19	12	7	7.2*	8.0*	76	24	卅	±
3	458	484	4,990	13,200	8.0	11.0	27.5	34.0	13	15	12	14	13	59	34	18	+	-
4	462	460	5,200	4,290	14.0	13.4	42.0	39.0	12	14	9	11			21	12	+	±
5	451	441	7,480	4,990	14.2	13.1	43.9	40.9							27	9	±	-
6	460	460	8,660	5,200	12.1	11.9	29.7	40.0							20	10	+	-
7		432	8,000	5,000	12.8	13.6	40.1	39.6	20	19	16	16			11	5	-	-
8	420	416	6,900	6,400	12.6	12.0	32.0	33.0	18	16	10	12			24	20	+	-
9	442	428	4,800	5,400	13.2	13.0	34.0	33.0	12	8	10	6			16	18	±	-
10	515	508	5,500	5,200	15.3	15.5	46.3	46.1	18	17	15	16	64	66	22	20	-	-
11			7,000						17		29		103					
12	437	388	8,400	9,400	12.7	11.2	36.9	32.7	16	12	9	9	143	109	56		#	-
13		400		3,900			12.2	35.8		11		9		5.0*	35	19	-	-
14	443	445	7,800	8,200	13.1	13.2	40.5	41.8	21		13		8.8*		31	20	-	-
15	455	433	6,400	7,100	12.7	11.9	39.8	36.7	16	19	17	21	4.6*	5.2*	30		-	
16	507	427	7,100	6,300	14.8	12.9	46.4	38.6	25	17	26	16	102	80	52	40	#	±
17	442		6,800	6,000	13.4		40.0								15	19	+	+

B: Before A: After * (KA)

総合効果については、17 例中 16 例を有効と判定した。疾患別では、子宮内感染、骨盤内感染を全例有効と判定し、バルトリン腺腫瘍 6 例中 5 例を有効と判定した。

III. 症 例

症例 No.2 M.O. 35 歳 子宮内膜炎 (Fig. 2)

昭和 56 年に当科にて子宮筋腫と診断されていたが、鳩卵大と小さくまた育児希望もあったため特別な治療は行なわなかった。今回妊娠の診断後外来的に経過をみていたところ、筋腫は増大傾向を示し、昭和 59 年 10 月 25 日妊娠 34 週に早産した。産後の経過は順調で、7 日目に退院となったが、退院後昭和 59 年 11 月 10 日より下腹痛出現、血性悪露が著明に増加した。同日当科を受診し、子宮内膜炎と診断され、子宮収縮剤、消炎剤を投与された。その後も症状の改善が見られず、38.2°C の熱発も出現したため、T-2588 を 1 回 100 mg, 1 日 3 回、6 日間経口投与した。投与開始第 2 日目より平熱となり、下腹痛も消失した。T-2588 投与前後についてみると、CRP 値は (卅) から (±) となり、血沈値も 1 時間値 76 から 24 となり、著明な改善が見られた。細菌学的検索では、子宮内容から、投与前には *Staphylococcus aureus* が検出され、投与後には *Streptococcus*

faecalis が検出された。副作用としては、投与開始第 4 日目に下痢が見られたが、投与を中断するには至らず、投与終了後症状は速やかに消失した。また、T-2588 投与中および投与後に腎機能や肝機能などの検査値の異常

Fig. 2 Case No. 2 M.O. 35 yrs 47 kg Endometritis

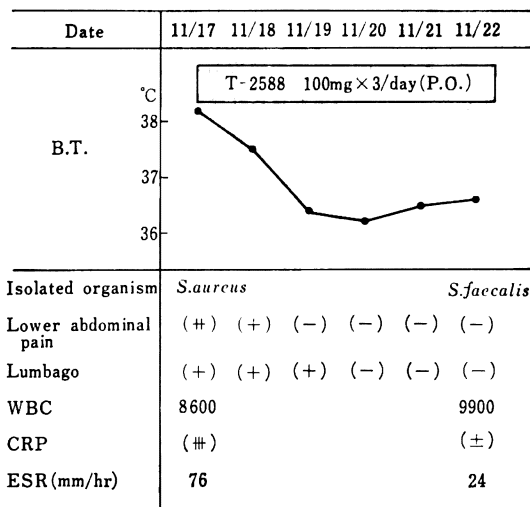
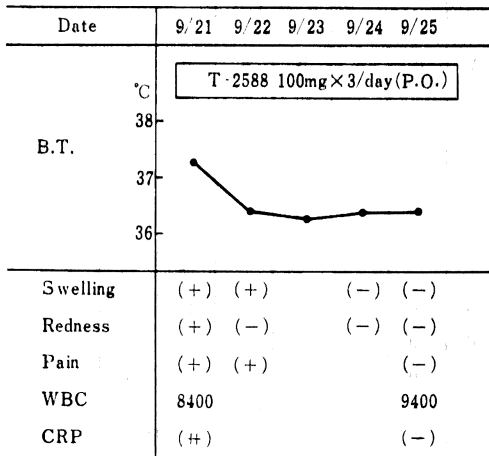


Fig. 3 Case No. 12 R. T. 48 yrs 49 kg
Bartholin's abscess



は見られなかった。臨床効果は改善，細菌学的効果は菌交代と判定した。副作用も軽微であったことから，総合効果は有効と判定した (Fig. 2)。

症例 No. 12 R. T. 48 歳 パルトリン腺腫瘍 (Fig. 3)

昭和 47 年よりパルトリン腺感染を反復していたが，昭和 59 年 9 月 21 日，外陰部の腫脹，疼痛，熱感を主訴として来院した。パルトリン腺腫瘍と診断し，切開排膿を行なうとともに，T-2588 を 1 回 100 mg，1 日 3 回，5 日間経口投与した。腫脹は投与第 3 日目に，疼痛は第 4 日目に消失し，膿汁排出も第 4 日目に止り，膿瘍の大きさも縮小した。T-2588 投与前後についてみると，CRP は (++) から (-) となった。また投与中および投与後に，副作用や，腎機能，肝機能などの検査値の異常変動は見られなかった。

細菌学的検索では，投与前，投与後とも，細菌が検出されず，細菌学的効果は不明であった。臨床効果を著明改善と判定し，副作用も見られなかったが切開併用のため，総合効果は有効と判定した。

IV. 考 察

産婦人科領域における感染症の多くは，グラム陰性桿菌をはじめとする好気性菌を起炎菌とするが，しばしば嫌気性菌との混合感染もみとめられる^{2,4)}。そのため，産婦人科領域において治療目的で抗生物質を投与する場合，第 1 選択として用いる薬剤は，好気性菌から嫌気性菌におよぶ広い抗菌スペクトルを有していることが望ましい。また経口抗生剤は，臨床の場合においては，外来的に投与される機会が多いため，より高い安全性が要求される。今回我々が検討した T-2588 は，従来の経口抗生剤と比較して広い抗菌スペクトルを有しており， β -lactamase に対しても安定であるといわれている¹⁾。そこで著者らは，産婦人科領域における感染症 17 例について，本剤の臨床的検討を行なった。臨床効果は 17 例中 13 例で改善，4 例でやや改善と判定され，投与した全例において何らかの改善が見られた。細菌学的効果の検討が可能であったのは 4 例で，うち 2 例が菌陰性化，1 例が菌交代，1 例が不変という結果を示した。副作用としては，17 例中 2 例に軽微な消化器症状が見られただけで，他の重篤な症状は見られなかった。また投与中，投与後における肝機能，腎機能などの検査値の異常変動は見られなかった。総合効果として，17 例中 16 例を有効と判定し，その有効率は 94.1% であった。以上のように検討症例は少なかったが，高い有効性と安全性とを示すことから，T-2588 は産婦人科領域において優れた有用性を有する薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 島田 馨：第 33 回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム，T-2588 抄録集，東京，1985
- 2) 高瀬善次郎：産婦人科領域におけるグラム陰性菌感染症。日本臨床 35：1483～1488，1977
- 3) 清水哲也，石川睦男，山下幸紀，芳賀宏光，小田欣一，山崎知文，鳥居 豊，川村光弘，牟禮一秀，相馬 彰，浅川竹仁，小倉敏充：産婦人科領域における術後化学療法の評価。産婦人科治療 48：631～636，1984

CLINICAL STUDIES ON T-2588 IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

MITSUHIRO KAWAMURA, KAZUhide MURE, KOHKI YAMASHITA and TETSUYA SHIMIZU

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College

HIROMITSU HAGA

Asahikawa Red Cross Hospital

MAMORU SAKURABA

Nikko Memorial Hospital

HISATOMI MIZOGUCHI

Hokkaido Health Insurance Hokushin Hospital

TOMOFUMI YAMAZAKI

Kushiro Rosai Hospital

TENSHU HASEGAWA

Nayoro Municipal General Hospital

Clinical studies on T-2588, a new oral cephalosporin antibiotic, in the field of obstetrics and gynecology were investigated, and the following results were obtained.

1) In the treatment on 17 cases, the therapeutic effect was good in 16 cases.

2) Bacteriological response was studied on 4 cases. Elimination of organisms was found in 2 cases, replacement in 1 case, and unchanged in 1 case.

3) No side effect was observed except for 1 case of slight diarrhea and 1 case of slight nausea.

From the results obtained, it is expected that T-2588 is effective for infections in the field of obstetrics and gynecology.