

## T-2588 の産婦人科領域における臨床応用

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

新しいセフェム系の経口抗生剤 T-2588 について産婦人科領域感染症に対する臨床応用を行なった。対象疾患は性器感染症で、子宮内膜炎兼子宮付属器炎 1 例、淋菌性頸管炎 1 例、バルトリン腺膿瘍 6 例、外陰部膿瘍 2 例の計 10 例に使用し全例有効であった。さらに分離菌(起炎菌)の細菌学的効果も全例有効であった。

T-2588 は富山化学工業(株)で開発された cephem 系経口抗生剤であり Fig. 1 の化学構造式を有し、腸管から吸収され、エステラーゼにより加水分解を受け、抗菌活性を有する T-2525 となる prodrug である。

本剤は広い抗菌スペクトルを有し、特に従来の経口剤では感受性を示さない Indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* および *Bacteroides fragilis* にも感受性を示すことが注目される。また、 $\beta$ -lactamase に安定であることも本剤の特長の一つである。

以上のことから性器感染症に対する有用性が期待されたので本剤の産婦人科領域における臨床応用を試みた。以下、その成績を報告する。

## I. 臨床成績

T-2588 を産婦人科領域の臨床応用として、中等症までの子宮内感染症、外性器感染症の計 10 例に使用した。投与方法は 1 日量 200~300 mg を 2~3 回に分けて経口投与し、投与期間は 4~7 日である。

効果判定基準は、著効・有効・無効の 3 段階とし、本

剤投与により主要自・他覚所見が 3 日以内に消失したものを著効(++)、主要自・他覚所見が 3 日以内に改善し、その後治癒した場合を有効(+)とし、3 日以内に改善の徴候が認められないものを無効(-)とした。

## 1. 子宮内感染 (Table 1)

本剤を 2 例に使用した。すなわち症例 1, 2 の子宮内膜炎兼左子宮付属器炎と頸管炎である。

症例 1 は、下腹部痛を主訴に来院。内診所見等により上記診断のもと、本剤朝・夕 1 回 100 mg ずつ 1 日 200 mg を 5 日間内服投与した。本剤投与により下腹部痛、子宮体部圧痛、左付属器抵抗圧痛が軽減し、また白血球数 9,200 から 6,000, CRP (卅) から (-) となったため臨床的に有効と判定した。また来院時子宮内分泌液の細菌培養により *E. coli* と *Streptococcus* sp. が検出されたが、投与後の細菌培養は陰性であった。

症例 2 は、配偶者が淋疾治療中の患者で、頸管内分泌物の細菌培養により、*N. gonorrhoeae* を検出。本剤 1 回 100 mg 1 日 3 回 6 日間の投与を行なったところ膿性帯下は漸次消失し、6 日後の検査で本菌は認められず(培養陰性)、よって有効と判定した。

## 2. 外性器感染 (Table 1)

8 例に本剤を投与したが、内訳は症例 3 から 8 まではバルトリン腺膿瘍、症例 9 と 10 は外陰部膿瘍である。いずれも外陰部の発赤・腫張・疼痛を主訴として来院した。起炎菌は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* sp., *Klebsiella* sp., *Peptococcus*, *Bacteroides* など、4 例から複数菌が分離された。成績は全例が本剤投与と切開の併用により自他覚症状の改善をみ、菌の消失も確認され、有効と判定した。なお、投与方法は 1 日 200~300 mg を分 2 あるいは分 3 で 4~7 日間内服投与した。

## 3. 臨床成績の総括

以上の成績をまとめたのが Table 2 である。子宮内感染 2 例(頸管炎含む)、バルトリン腺膿瘍 6 例、外陰部膿瘍 2 例の計 10 例のうち処置(切開)を併用した例が

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

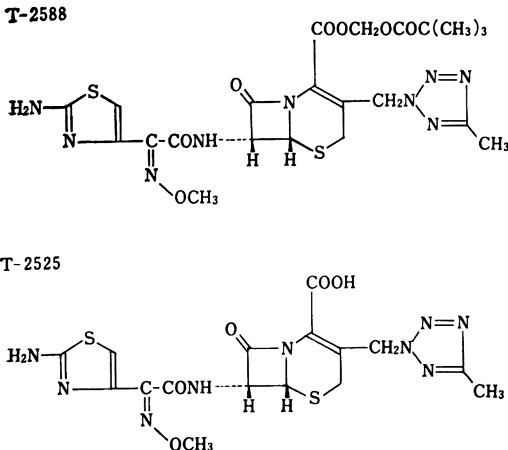


Table 1 Clinical effect of T-2588

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms	Dosage			Note (Clinical response)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	I. S.	38	Endometritis I-Adnexitis	<i>E. coli</i> (+) <i>Streptococcus</i> sp. (#)	200	5	1.0	Lower abdominal pain Tenderness and resistance of I-adnexa WBC 9,200→6,000, CRP 3+→(-)	Eradicated	+	-
2	M. T.	19	Cervicitis	<i>N. gonorrhoeae</i> (+)	300	6	1.8	Leukorrhoea (disappeared after 6 days) Hus. (+)	Eradicated	+	-
3	T. A.	47	I-Bartholin's abscess	<i>S. epidermidis</i> (##)	200	4	0.8	Redness, swelling and pain of Hen's egg sized (with incision)	Eradicated	+	-
4	A. I.	39	I-Bartholin's abscess	<i>S. epidermidis</i> (+) $\alpha$ - <i>Streptococcus</i> (+)	300	5	1.5	Redness, swelling and pain of Hen's egg sized (with incision)	Eradicated	+	-
5	S. I.	23	I-Bartholin's abscess	<i>S. epidermidis</i> (+) <i>Peptococcus</i> (#)	300	4	1.2	Redness, swelling and pain of the little finger's head sized (with incision)	Eradicated	+	-
6	K. W.	46	r-Bartholin's abscess	<i>S. aureus</i> (+) $\alpha$ - <i>Streptococcus</i> (+)	300	6	1.8	Redness, swelling and pain of small Goose's egg sized (with incision)	Eradicated	+	-
7	K. K.	36	I-Bartholin's abscess	<i>Klebsiella</i> sp. (##)	300	7	2.1	Redness, swelling and pain of Hen's egg sized (with incision)	Eradicated	+	-
8	M. S.	49	I-Bartholin's abscess	$\beta$ - <i>Streptococcus</i> (##)	300	7	2.1	Redness, swelling and pain of Goose's egg sized (with incision)	Eradicated	+	-
9	J. I.	15	Vulvar abscess	<i>Bacteroides</i> (##) <i>Peptococcus</i> (+) <i>Corynebacterium</i> (+)	200	4	0.8	Redness and induration of Hen's egg sized (with incision)	Eradicated	+	-
10	Y. T.	37	Vulvar abscess	<i>Peptococcus</i> (##)	300	7	2.1	Redness, swelling and pain of Hen's egg sized (with incision)	Eradicated	+	-

Table 2 Summary of clinical effect after T-2588 administration

Diagnosis		Total	Excellent	Good	Poor	Isolated organisms
Intra-uterine infections	Endometritis	2		2		<i>E. coli</i> <i>Streptococcus</i> sp. <i>N. gonorrhoeae</i>
	Cervicitis					
External genital infections	Bartholin's abscess	6		6		<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> $\alpha$ - <i>Streptococcus</i> $\beta$ - <i>Streptococcus</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Peptococcus</i>
	Vulvar abscess	2		2		<i>Bacteroides</i> <i>Peptococcus</i> <i>Corynebacterium</i>
Total		10		10		Eradicated rate 100%

Table 3 Laboratory findings

No.	RBC( $\times 10^4$ )		H <sub>g</sub> (g/dl)		Ht(%)		WBC		Plat( $\times 10^4$ )		S-GOT		S-GPT		Al-P		BUN(mg/dl)		S-Cr.(mg/dl)	
	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.
1	394	401	12.4	12.7	37.5	38.1	9,200	6,000	25.6	26.2	9	11	6	5	1.1		9.2	8.8	0.7	0.6
2	413	410	12.5	12.2	37.2	37.1	5,200	4,800	21.6	22.2										
3	431	422	13.5	13.4	41.3	42.0	6,000	4,800	13.0	14.0	13	10	5	3	1.4	1.7	11.3	12.3	0.8	0.9
4	389	384	12.9	12.5	37.8	37.3	11,700	7,800	27.8	29.5	11	13	6	6	1.1	1.0	11.3	11.6	0.8	0.7
5	457	472	13.4	13.6	39.4	39.9	7,200	6,300	28.2	27.9										
6	437	450	14.0	14.1	41.7	41.8	8,100	7,000	29.0	31.0	18	15	9	8	1.3	1.2	12.1	11.2	0.9	0.8
7	429	412	14.4	14.1	42.5	42.1	7,400	5,600	23.9	27.5	15	13	8	10	0.9	1.0	9.8	10.5	0.8	0.9
8	443	420	10.6	10.5	33.8	32.8	9,100	5,800	27.5	28.2										
9	405	412	12.9	13.1	39.8	38.5	7,200	5,400												
10	407	401	13.0	12.8	38.4	38.2	9,100	6,300	18.3	21.2	11	12	7	8	1.0	0.9	11.5	11.0	0.8	0.9

多いため著効例はなかったが、全例有効であった。また、細菌学的効果を見ると、単独感染5例、複数菌感染5例のすべてが有効で細菌消失効果が認められた。起炎菌として分離されたのは、グラム陽性菌としては *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* であり、グラム陰性菌としては *E. coli*, *Klebsiella* sp., *N. gonorrhoeae*, 嫌気性菌では *Bacteroides*, *Peptococcus* であった。

#### 4. 副作用

本剤の経口投与によると思われる自・他覚的副作用および臨床検査値異常は認められなかった。Table 3 に本剤を使用した10例の臨床検査値の一覧を示した。

### II. 考 察

近年、注射用 cephem 系抗生剤の開発は著しいものがあり、多くの新薬が登場しているが、経口セフェム剤については、抗菌力、吸排などの面で目新しいものがない現状である。今回開発された T-2588 は、抗菌力、抗菌スペクトルにおいて従来の経口抗生剤を凌ぐものであり、また  $\beta$ -lactamase にも安定である。本剤は経口投与後の吸収率が 30% で、従来の経口剤に劣るが、その

抗菌力は 30% の吸収でも十分に臨床効果が期待されるものである。特にグラム陰性菌に対する抗菌力が優れており、従来耐性であった *Enterobacter*, *S. marcescens*, Indole (+) *Proteus* にも感受性を有することが特徴である。また、*Peptococcus*, *Peptostreptococcus* に対しても ampicillin (ABPC) と同程度の抗菌力を有する<sup>1)</sup>。

我々はいままで経口抗生剤の産婦人科領域感染症の臨床応用として cefadroxil (CDX)<sup>2)</sup>, cefaclor (CCL)<sup>3)</sup>, bacampicillin (BAPC)<sup>4)</sup> について検討を行なって来たが、その際の投与量はそれぞれ1日 0.75~1.5g, 0.75g, 1.0g であり、有効率は 87.5%, 88.2%, 75.9% であった。今回 T-2588 を性器感染症 10 例に使用したが、症例数では各剤に差があり、一概に比較できないが本剤1日 200~300mg の投与で全例有効であった。また起炎菌についても本剤投与後に 10 例の全例に菌の消失を認めた。このことは、本剤の強い抗菌力と良好な病巣への移行性を裏づけるものと考えられる。また、本剤は食後投与の方が空腹時よりも、わずかであるが血中濃度が高いという報告のため<sup>1)</sup>、すべて食後投与とした。

結局、本剤は経口セフェム剤としての性質上軽度、中

等度の性器感染症が主な治療対象と考えられるが、有効性、安全性の面からも産婦人科領域の性器感染症に対し、有用な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588, 1985
- 2) 松田静治, 奥山輝明, 鈴木正明, 古谷 博: Cef-

adroxil の産婦人科領域における臨床応用。Chemotherapy 28 (S-2): 400~405, 1980

- 3) 松田静治, 丹野幹彦, 柏倉 高, 秋葉隆三: Cefaclor の産婦人科領域における臨床応用。Chemotherapy 27 (S-7): 645~652, 1979
- 4) 松田静治, 丹野幹彦, 柏倉 高, 藤田 克: Bacampicillin の産婦人科領域における臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-4): 336~341, 1979

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

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAGURA and MASAOKI SUZUKI

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

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

T-2588, a new oral cephem antibacterial agent, was evaluated clinically in the field of obstetrics and gynecology and the following results were obtained.

Two patients with intra-uterine infection and 8 patients with external genital infection were treated with T-2588 at daily dose of 200 mg~300 mg for 4~7 days. The effective rate was 100% and no side effect was observed.