

T-2588 の産婦人科領域への応用

館野政也

富山県立中央病院産婦人科

新セフェム系経口抗生剤 T-2588 について、基礎的・臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

- 1) 18 例の産婦人科感染症に T-2588 を使用した結果、著効 1 例、有効 17 例で無効例は 1 例もなく、有効率は 100% であった。
- 2) 細菌学的には、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. epidermidis* などに有効であった。
- 3) 乳汁中への移行は極く軽微であって、褥婦に使用しても比較的安全であることが伺えた。
- 4) 副作用、臨床検査値の異常は 18 例中 1 例にも認められなかった。

産婦人科領域における骨盤内感染症に関しては特別な場合を除き、その臓器の位置的な関係から起炎菌の証明が困難な場合が多く、感染症と思われる症例に対する治療に当っては抗生物質の選択に迷う場合が少なくない。そこで、これら感染症の治療に当っては広範囲抗菌スペクトラムの抗生物質の使用を余儀なくさせられる。

今回、我々が臨床応用する機会を得た T-2588 (Fig. 1) の抗菌活性体 T-2525 (Fig. 2) はグラム陽性およびグラム陰性菌に対して広範囲抗菌スペクトラムを有するとされている¹⁾。本剤はことにグラム陰性菌に対する抗菌力が優れており、*E. coli*, *K. pneumoniae*, Indole (+) *Proteus*, *S. marcescens*, *Citrobacter*, *Enterobacter* などに対して強い抗菌活性を示している。また体内動態は経口投与によって比較的高い血中濃度が得られ、主として尿中排泄されるが腎毒性は極めて低いと考えられている²⁾。そこで、少数例ではあるが、その臨床成績について報告したいと思う。なお、産科領域においては産褥乳腺炎に対する治療において抗生物質の乳汁中への移行の問題がしばしばとり上げられるので、T-2588 の乳汁中への移行についても少数例ではあるが検討したので報告する。

I. 研究対象および方法

- 1) 乳汁中への移行に関する研究対象および方法
褥婦 5 例について、T-2588 を食後 200 mg 経口投与し、投与後 2 時間、3 時間および 4 時間の時点で採血お

よび採乳を行ない、T-2525 の血清中濃度および乳汁中の濃度について検討を加えた。

T-2525 の測定は *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とするペーパーディスク法により行なった。血清中濃度はヒトプール血清 (10% リン酸で pH 7.2 に調整) で作成した標準曲線を、乳汁中濃度は 1/15 M PBS (pH 7.0) で作成した標準曲線を用いた。

- 2) 産婦人科感染症に対する治療対象および治療法と効果判定

産婦人科感染症 18 例を T-2588 による治療の対象とした。疾患の内訳は子宮内感染症 5 例、付属器炎および卵管溜膿腫 2 例、骨盤腹膜炎 6 例、外陰膿瘍 2 例、バルトリン腺膿瘍 3 例である。T-2588 の投与方法は 1 日 300 mg を 3 回に分けて食後 100 mg 宛服用させた。投与期間は 5 日間 17 例、7 日間 1 例であった。投与前後の菌の検出は可及的に起炎菌を反映するよう、子宮内感染については子宮内容物、骨盤腹膜炎についてダグラス穿刺液、膿瘍については膿汁を検体として菌の発見につとめた。効果判定は臨床症状、検査成績、細菌に対する効果に基づき判定した。すなわち、すべてが改善されたものを著効、臨床所見が改善し、細菌学的効果が無効または不明のもの、あるいは細菌学的には有効であるが臨床所見が不満足のもの、全く効果の認められなかった例を無効とした。また自他覚的副作用についても検討した。

Fig. 1 Structure of T-2588

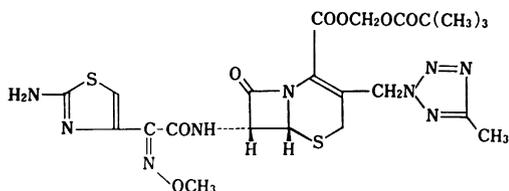


Fig. 2 Structure of T-2525

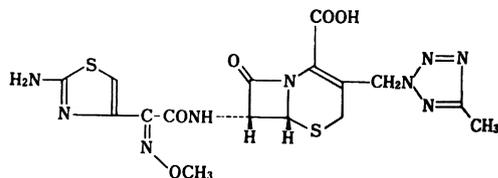


Table 1-1 Clinical effect of T-2588

Case No.	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Organism	Dose			Clinical response	Clinical effect	Side effect
				Daily (mg)	Day	Total (mg)			
1	31	Puerperal intrauterine infection	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> → (-)	100 × 3	5	1,500	B.T. 37.6 → 36.5 WBC 10,400 → 8,100 CRP 2(+) → (+) ESR 80/115 → 61/100	Excellent	(-)
2	28	Puerperal intrauterine infection	No growth (Uterine contents)	100 × 3	5	1,500	B.T. 37.6 → 36.2 WBC 9,700 → ND CRP 2(+) → ND ESR 85/128 → ND	Good	(-)
3	26	Puerperal intrauterine infection	No growth (Uterine contents)	100 × 3	5	1,500	B.T. 38.0 → 36.4 WBC 16,000 → 12,600 CRP 3(+) → (+) ESR 32/90 → 20/40	Good	(-)
4	34	Intrauterine infection	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> → <i>E. faecalis</i> <i>T. glabrata</i>	100 × 3	5	1,500	B.T. 37.4 → 36.8 WBC 5,000 → 4,400 CRP (+) → (±) ESR 14/33 → 11/26	Good	(-)
5	25	Intrauterine infection post cesarean section	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> → (Uterine secretion) <i>E. faecalis</i>	100 × 3	5	1,500	B.T. 37.2 → 36.5 WBC 12,100 → 9,100 CRP (-) → (+) ESR 102/120 → 92/117	Good	(-)
6	21	Left adnexitis	<i>Lactobacillus</i> sp. → (-) (Douglas')	100 × 3	5	1,500	B.T. 36.8 → 36.2 WBC 9,500 → 7,300 CRP (-) → N D ESR ND → N D	Good	(-)
7	34	Pyosalpinx	No growth (Douglas')	100 × 3	5	1,500	B.T. 37.2 → 36.8 WBC 9,900 → 9,600 CRP 6(+) → 3(+) ESR 84/124 → 85/126	Good	(-)
8	28	Pelvioperitonitis	No growth (Douglas')	100 × 3	5	1,500	B.T. ND → ND WBC 9,700 → 5,400 CRP (-) → (-) ESR 2/10 → 6/12	Good	(-)
9	21	Pelvioperitonitis	<i>C. albicans</i> → <i>C. albicans</i>	100 × 3	5	1,500	B.T. 37.2 → 36.5 WBC 3,800 → 5,200 CRP (-) → (-) ESR 6/16 → 10/22	Good	(-)

Table 1-2 Clinical effect of T-2588

Case No.	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Organism	Dose			Clinical response	Clinical effect	Side effect
				Daily (mg)	Day	Total (mg)			
10	26	Pelvioperitonitis	No growth (Douglas')	100 × 3	5	1,500	B.T. ND → ND WBC 5,000 → 8,400 CRP (-) → (-) ESR 6/18 → 7/21	Good	(-)
11	30	Pelvioperitonitis	No growth (Douglas')	100 × 3	5	1,500	B.T. ND → ND WBC 6,500 → 5,200 CRP (-) → (-) ESR 13/27 → 20/30	Good	(-)
12	31	Pelvioperitonitis	No growth (Douglas')	100 × 3	5	1,500	B.T. ND → ND WBC 13,400 → 7,300 CRP 2 (+) → (-) ESR 34/64 → 20/34	Good	(-)
13	29	Acute pelvioperitonitis (Endometriosis)	<i>T. glabrata</i> → <i>T. glabrata</i>	100 × 3	5	1,500	B.T. 37.0 → 36.4 WBC 8,200 → 4,600 CRP 2 (+) → (+) ESR 5/16 → 8/26	Good	(-)
14	50	Bartholin's abscess	<i>E. coli</i> → (Bartholin's abscess) → (-)	100 × 3	5	1,500	B.T. 36.8 → 35.6 WBC 8,700 → 5,800 CRP (+) → (-) ESR 22/50 → 70/140	Good	(-)
15	46	Left Bartholin's abscess	<i>E. coli</i> → (Bartholin's abscess) → ND	100 × 3	7	2,100	B.T. 38.0 → 36.8 WBC 13,400 → 6,500 CRP 2 (+) → (±) ESR 67/105 → 77/135	Good	(-)
16	30	Bartholin's abscess	No growth (Bartholin's abscess)	100 × 3	5	1,500	B.T. ND → ND WBC 5,200 → 4,800 CRP (-) → (-) ESR 50/90 → 22/53	Good	(-)
17	40	Vulvar abscess	<i>E. coli</i> → (Vulvar abscess) → ND	100 × 3	5	1,500	B.T. 36.8 → 36.5 WBC 9,700 → 11,000 CRP (-) → (-) ESR 6/20 → 6/16	Good	(-)
18	59	Vulvar abscess	<i>S. agalactiae</i> <i>Micrococcus</i> sp. → ND	100 × 3	5	1,500	B.T. ND → ND WBC 4,800 → 4,300 CRP (-) → (-) ESR 15/55 → 45/90	Good	(-)

Table 2 Laboratory findings

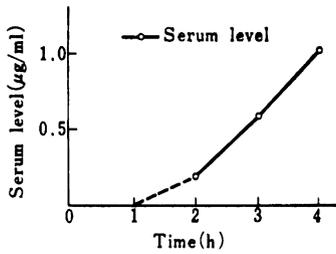
Case No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Plt. ($\times 10^4$)		Ht (%)		Hb (g/dl)		GOT		GPT		AI-P		BUN		S-Cr		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	381	414	10,400	8,100	32.6		33.9	36.0	11.1	12.0	16	12	8	5	18.1	12.6					
2	423	460*	5,500	9,700*	31.8	50.8*	33.4	35.8*	10.9	11.4*	13	12*	11	15*	16.9	11.8*	10	9*	0.7	0.5*	
3	467	391	16,000	12,600			36.1	30.3	12.2	9.6											
4	381	397	5,000	4,400	30.9	31.3	34.7	35.7	11.3	11.8	25	10	24	12	3.2	3.3	14			0.5	
5	378	403	12,100	9,100	43.6	50.8	29.7	32.3	9.5	10.3	9	6	8	5	7.8	7.6	8	11	0.7	0.7	
6	516*	488	9,500*	7,300	25.7*		43.8*	43.3	14.5*	14.9	32*		14*								
7	384	367	9,900	9,600	27.8	36.8	35.3	33.1	11.6	10.9	11	12	6	8	5.8	5.4	7	10	0.4	0.7	
8	459	440	9,700	5,400			42.6	40.4	14.6	13.8											
9	370	371	3,800	5,200	23.8	21.2	36.3	36.6	12.1	12.3											
10	354	358	5,000	8,400			35.3	35.8	11.8	12.3											
11	390	431	6,500	5,200			36.1	39.6	11.9	12.7											
12	435	410	13,400	7,300			37.9	37.0	12.8	12.4											
13	416	455	8,200	5,900	20.2	24.4	37.4	41.1	12.6	13.8	9	8	7	5	2.9	3.2	20	11	0.7	0.7	
14	433	425	8,700	5,800	22.5	23.9	39.8	38.6	13.5	12.9	15	15	16	17	6.5	5.8					
15	371	397	13,400	7,300	25.3	30.9	33.9	36.0	11.0	11.6	20	14	13	13	7.5	7.8	13	15	0.6	0.6	
17	474	484	9,700	11,000	18.1	18.6	43.6	44.0	14.3	14.4	14		12		4.3						
18	428	408	4,800	4,300	16.3	14.1	40.2	38.7	13.6	12.8											

B : Before

A : After

* In administration

Fig. 3 Serum level and mother's milk level of T-2525 (200 mg p. o., non-fasting)



Case	Serum level			
	Time (h)	2	3	4
1	<0.05	0.40	0.93	
2	0.50	0.72	1.05	
3	0.13	0.34	1.10	
4	0.09	0.91	1.35	
5	0.12	0.48	0.97	
Mean	0.18	0.57	1.08	(µg/ml)

Case	Mother's milk level			
	Time (h)	2	3	4
1	<0.025	<0.025	<0.025	
2	<0.025	<0.025	<0.025	
3	<0.025	<0.025	<0.025	
4	<0.025	<0.025	<0.025	
5	<0.025	<0.025	<0.025	
Mean	<0.025	<0.025	<0.025	(µg/ml)

II. 成績

1) T-2588 の母乳中への移行

Fig. 3 に示すように T-2588 を 200 mg 経口投与し、投与後 2 時間、3 時間および 4 時間の T-2525 の血清中濃度は時間の経過と共に上昇する。しかし、母乳中への移行はみられず（検出限界以下）投与 4 時間以後の推移は調べてないものの、本剤の母乳中への移行はほとんど無視し得る程度であると考えられた。

2) 臨床成績

今回の T-2588 の臨床成績をまとめると、Table 1 のごとくである。

即ち 18 例中著効を示した症例は産褥子宮内感染の 1 例 (Case No. 1) である。この症例は T-2588 300 mg/day 5 日間の使用により発熱、白血球増多および CRP が著明に改善され、細菌学的にも投与前に子宮内容物から検出された *K. pneumoniae*, *E. cloacae* は治療後完全に消失していた。したがって臨床的および細菌学的に効果が認められたので、著効と判定した。他の 17 症例（産褥子宮内感染症を含む子宮内感染症 4 例、付属器炎および卵管溜膿腫 2 例、骨盤腹膜炎 6 例、外陰膿瘍 2 例、バルトリン腺膿瘍 3 例）については、すべて有効と判定され、18 症例の有効率は 100% であった。細菌学的には *K. pneumoniae*, *E. cloacae* (症例 1), *K. pneu-*

moniae (症例 4), *S. epidermidis* (症例 5), *Lactobacillus* sp. (症例 6), *E. coli* (症例 14) の消失例が認められたものの、*E. faecalis* (症例 4, 5) に対しては菌の消失が認められず、本剤の抗菌力と関連した結果が得られた。

副作用および臨床検査値の異常は 1 例も認められなかった (Table 2)。

III. 考 察

産婦人科領域で取り扱う感染症は尿路感染症をはじめとして極めて多く、しかも骨盤腹膜炎や子宮付属器炎などは起炎菌に結びつく菌の証明は厳密には不可能である場合が大部分であると言っても過言ではない。

起炎菌の証明される場合は、*E. coli* が主役をなしている場合がもっとも多いと著者は考えている。この点から言えばグラム陰性桿菌に感受性の強い抗生物質の使用が先ず第一に考えられる。その他の検出菌としては、*K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *S. aureus* などが多いことを著者は経験している。その他、投与薬剤に関しては臓器内濃度分布の問題も重要であるが、最近の抗生物質は本剤も含めて、子宮内膜、筋層、付属器、死腔液などへの到達性に秀れていることが知られている¹⁻⁴⁾。

今回我々が臨床応用した T-2588 は 18 例という少数例ではあるが、グラム陰性桿菌に対する高い感受性、高い臓器内濃度分布¹⁾ などが関係して極めて有効であった印象をもっている。また、褥婦に使用しても乳汁中への移行は <0.025 µg/ml であり、比較的安心して使用できる薬剤ではないかと考えている。副作用、臨床検査値 (GOT, GPT, etc.) の異常は 18 例中 1 例にも認められず、副作用も少ない安全な薬剤であると言ってよいかと思う。

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 抄録集、1985
- 2) 館野政也、矢吹朗彦、浮田俊彦、山崎嘉久：産婦人科領域における Cefazolin の使用経験。薬物療法 5：169-174, 1972
- 3) 高瀬善次郎、藤原道久、河本義之、瀬戸真理子、白藤博子、内田昌宏：産婦人科領域における T-1982 の基礎的、臨床的研究。産婦人科の世界 35：435-451, 1983
- 4) 館野政也、舌野 徹、舟坂雅春：T-1982 の婦人性器内移行。Chemotherapy 30：169-174, 1982

APPLICATION OF T-2588 IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

MASAYA TATENO

Department of Obstetrics and Gynecology, Toyama Prefectural Central Hospital

Fundamental and clinical studies of T-2588 were carried out and the following results were obtained.

- 1) Clinical effects in gynecological infections were excellent in 1 and good in 17 patients, and the efficacy rate was 100%.
- 2) The bacteriological response was effective against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. epidermidis*, etc.
- 3) The mother's milk level of T-2525 was lower than 0.025 $\mu\text{g/ml}$ at 4 h after 200 mg p. o. administration, and the safety of T-2588 was suggested.
- 4) None of side effects and abnormal laboratory findings were noted in 18 patients.