

T-1982 の婦人性器内移行

館野政也・舌野 徹・舟坂雅春

富山県立中央病院産婦人科

T-1982 の産婦人科領域での基礎的検討として、1g 静脈内投与後の血清中濃度および婦人性器各組織内濃度を測定し、薬動力学的解析を行なった。

すなわち T-1982 1g 静脈内投与した際の血清中濃度は two compartment model, 婦人性器各組織内濃度は three compartment model により解析し、それぞれの simulation curve を作成した。

その結果 T-1982 の婦人性器各組織への移行は速やかであり、各組織内濃度推移は血清中濃度推移と相関しており、適度な時間、十分な組織内濃度を維持していた。

婦人の性器感染症、とりわけ子宮内感染は子宮筋層に多い。子宮内感染、殊に産褥の子宮内感染は重症に陥るケースが多いが、この原因としては、子宮自体が特殊な環境にあることに加え、薬剤の到達性の問題も含め、薬効のおよびにくい部位であるためと考えられる。われわれ産婦人科領域では起炎菌の検索が困難な場合が多いため、広範囲な spectrum を持ち、性器への到達性の良い抗生物質が、より有効であろうと考えられる。

今回われわれは富山化学工業(株)と科研化学(株)で共同開発中のセフェム系抗生物質 T-1982 を使用する機会を得たので、子宮摘出を目的とした婦人科手術患者を対象として T-1982 の女性性器への移行性を検討したので報告

する。

I. 材料および方法

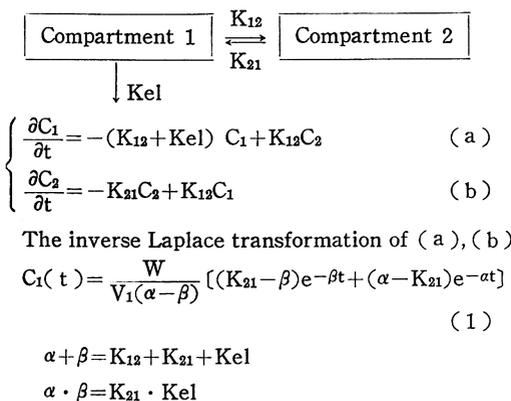
1) 測定対象

当科において主に子宮筋腫で単純子宮全摘術を行なう患者30名を対象とした。これらの対象患者の年齢は30～60歳(平均44歳, 標準偏差8歳), 体重43～75kg(平均57kg, 標準偏差9kg)に分布しており、いずれも術前の臨床検査で血液所見ならびに肝および腎機能に著変のないことを確認した。

2) 薬剤投与方法

T-1982 1g 力価を生理食塩水 20 ml で溶解後、ただちに約3分かけて静脈内に投与した。

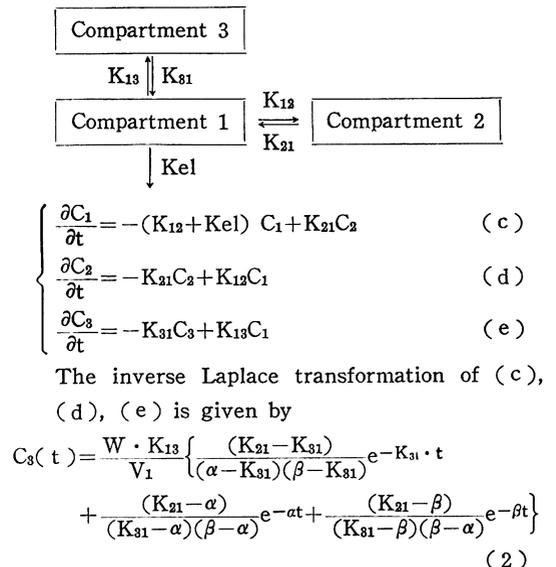
Fig. 1 Two compartment model (Chart I)

C : Drug concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)K : Transport rate constants (hr^{-1}) V_1 : Distribution volume of compartment 1

W : Drug dose

t : Time after injection (hr)

Fig. 2 Three compartment model (Chart II)



Symbols as same as Fig. 1

Table 1 Serum and tissue concentrations of T-1982 after intravenous injection of 1g

Subject			Time (min.)	Venous serum ($\mu\text{g/ml}$)	Concentration ($\mu\text{g/g}$)					
Name	Age	B.W. (kg)			Myometrium	Endometrium	Perimetrium	Portio vaginalis	Oviduct	Ovarium
S. N.	52	64	14	76.0	87.5	53.0	82.5	56.5	65.0	31.5
F. Y.	48	51	14	137	80.0	30.5	104	81.5	64.0	25.0
T. Y.	49	55	17	72.0	68.8	130	120	125	120	90
H. O.	36	46	17	63.0	122.5	110	115	128	128	178
M. Y.	49	48	18	52.0	70.0	40.0	47.5	52.5	50.0	54.0
T. M.	37	56	24	93.0	56.3	41.5	56.3	79.0	54.0	34.0
M. I.	33	52	25	50.0	21.0	90.0	25.0	87.0	90.0	83.0
T. T.	52	67	30	73.3	8.0	19.8	58.0	75.0	58.0	46.3
I. K.	48	57	30	61.3	60.0	145	100	46.0	103	35.0
T. S.	44	54	31	92.5	56.0	26.0	66.5	69.0	57.5	37.5
S. N.	52	50	41	91.5	48.0	56.0	68.0	68.0	87.5	56.5
K. H.	42	—	50	36.0	55.0	53.8	85.0	100	70.0	63.8
H. S.	59	59	56	59.0	42.5	58.0	150	59.0	46.0	44.0
S. U.	41	61	65	44.0	31.0	22.0	32.0	59.0	54.0	12.0
H. T.	60	56	115	57.0	37.5	16.3	45.5	21.9	—	—
S. T.	47	70	120	37.7	21.0	27.0	25.8	27.1	25.0	29.0
K. F.	39	—	120	40.0	55.0	62.5	92.5	75.0	46.0	50.0
T. F.	40	58	145	26.8	13.0	19.0	20.5	27.0	20.5	16.5
H. O.	43	56	150	12.0	12.8	7.8	2.2	31.0	18.0	17.0
C. K.	45	75	160	25.3	6.8	11.5	14.3	19.3	20.5	26.5
Y. H.	31	62	180	—	7.5	10.0	11.0	18.5	24.5	29.5
M. O.	46	44	200	17.1	19.8	8.8	7.8	11.8	—	—
A. Y.	48	69	205	25.7	6.5	9.0	9.0	12.5	9.0	9.0
S. K.	30	—	210	17.3	5.3	37.0	19.5	28.0	21.0	21.0
T. I.	45	—	225	24.1	11.5	20.0	8.8	13.0	17.0	20.0
S. T.	49	—	240	14.4	16.0	16.0	23.0	37.0	17.5	33.5
H. M.	32	64	249	6.0	1.5	1.3	2.8	3.3	3.7	4.2
K. N.	43	59	289	6.1	<1.0	3.0	5.5	5.0	2.4	5.0
F. K.	41	44	361	3.6	1.5	11.0	3.4	2.3	2.0	1.3
E. I.	35	43	382	1.3	1.5	7.5	2.4	2.5	2.7	2.6

3) 検体採取法

T-1982 静脈内投与終了時から、開腹手術時、両側子宮動静脈の結紮までに要した時間を、子宮摘出時間とした。両側子宮動静脈結紮時、可及的早急に肘静脈から血液を採取した。摘出子宮より、子宮筋層、子宮内膜、子宮外膜、子宮腔部、卵巣、卵管を分離し附着血液を生理食塩水で洗い流した後、濃度測定まで、 -20°C で凍結保存した。

4) 薬剤濃度測定法

各組織検体を解凍後秤量し、4倍量の1/15M phosphate buffer solution (pH 6.0) (以下 PBS と略す) を加えて氷冷下ホモジナイズし、 $1000\times G$ 10分間遠心分離した上

Table 2 Pharmacokinetic parameters for T-1982 after intravenous injection of 1g

V (L)	K_{12} (hr^{-1})	K_{21} (hr^{-1})	K_{el} (hr^{-1})	α (hr^{-1})	β (hr^{-1})	T 1/2 (min.)	Total clearance (ml/min.)
5.63	8.97	9.39	1.20	18.97	0.592	70.2	112

清を測定試料とした。薬剤濃度は *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とするペーパーディスク法により測定した。血清中濃度測定のためにはヒトプール血清 (10%リン酸にて pH7.2 に調整) で作成した標準曲線

Table 3 Pharmacokinetic parameters for T-1982 after intravenous injection of 1g

Parameter \ Tissue	Myometrium	Endometrium	Perimetrium	Portio vaginalis	Oviduct	Ovarium
K_{12} (hr ⁻¹)	15.08	6.54	6.62	7.37	7.71	7.46
K_{21} (hr ⁻¹)	16.94	6.82	5.38	6.17	6.81	8.53
C_{max} (μg/ml)	82.8	69.6	84.5	84.7	82.2	67.1
T_{max} (min.)	6.2	16.8	21.8	18.8	16.8	12.7

Table 4 Equations for the concentration of T-1982 in serum and uterus tissue after intravenous injection of 1g

Serum	$C_1(t) = 92.56e^{-18.97t} + 85.08e^{-0.592t}$
Myometrium	$C_3(t) = 608.9e^{-16.94t} - 687.4e^{-18.97t} + 78.49e^{-0.592t}$
Endometrium	$C_3(t) = -39.55e^{-6.82t} - 49.86e^{-18.97t} + 89.40e^{-0.592t}$
Perimetrium	$C_3(t) = -72.47e^{-5.38t} - 45.10e^{-18.97t} + 117.57e^{-0.592t}$
Portio vaginalis	$C_3(t) = -59.09e^{-6.17t} - 53.36e^{-18.97t} + 112.45e^{-0.592t}$
Oviduct	$C_3(t) = -46.90e^{-6.81t} - 58.70e^{-18.97t} + 105.60e^{-0.592t}$
Ovarium	$C_3(t) = -13.82e^{-8.53t} - 66.18e^{-18.97t} + 80.01e^{-0.592t}$

The data were calculated by computer by means of the two or three compartments model (μg/ml or g)

Fig. 3 Simulated and actual concentration of T-1982 in serum levels following intravenous injection

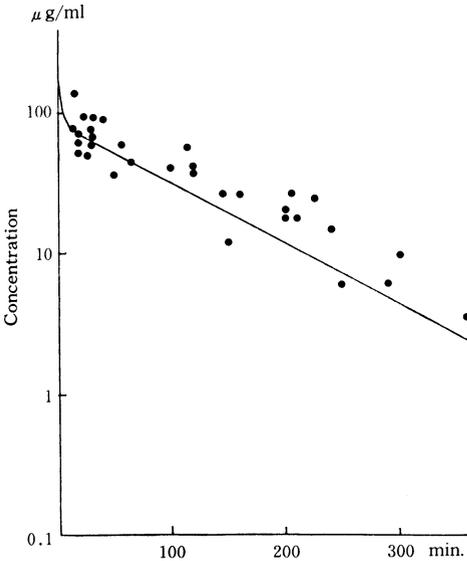
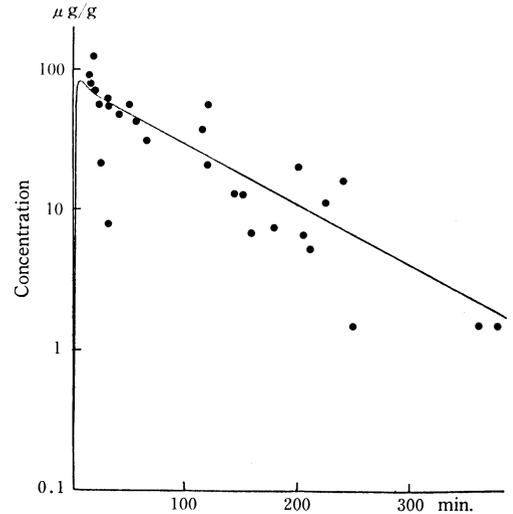


Fig. 4 Simulated and actual concentrations of T-1982 in myometrium of uterus following 1g intravenous injection



を、また組織内濃度測定のためには 1/15M PBS(pH6.0) で作成した標準曲線を用いた。

5) 薬動学的解析

血清中濃度および子宮各組織内濃度の測定値は各個人各1点の時間であり、今回の解析にあたっては個人差の

影響を無視して行なった。

T-1982 1g 静脈内投与後の血清中濃度の薬動学的解析を Fig. 1(Chart I) に示す two compartment model で、婦人性器各組織内濃度の薬動学的解析を Fig. 2 (Chart II) に示す three compartment model を用いて

Fig. 5 Simulated and actual concentrations of T-1982 in endometrium of uterus following 1 g intravenous injection

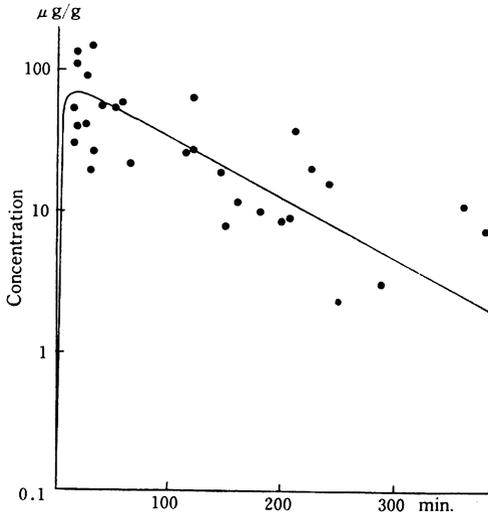


Fig. 6 Simulated and actual concentrations of T-1982 in perimetrium of uterus following 1 g intravenous injection

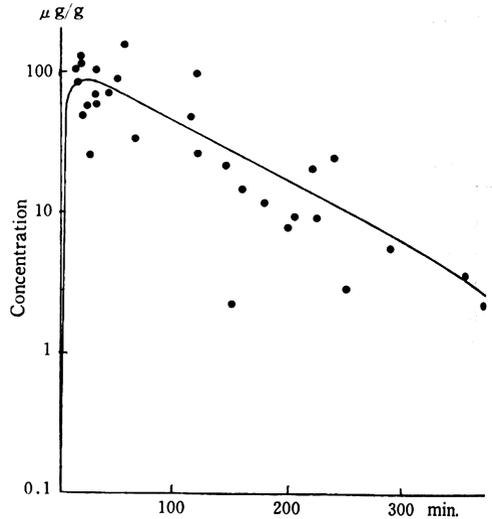


Fig. 7 Simulated and actual concentrations of T-1982 in portio vaginalis of uterus following 1 g intravenous injection

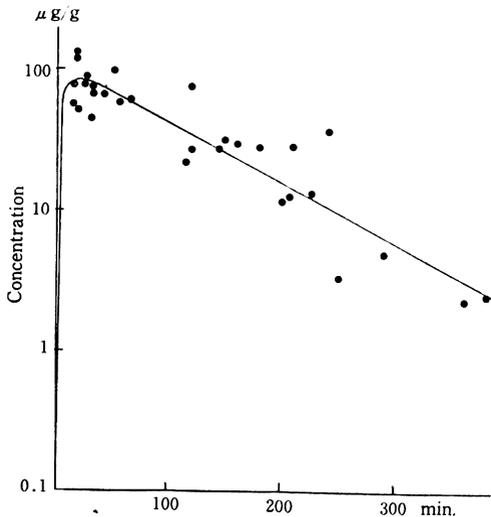
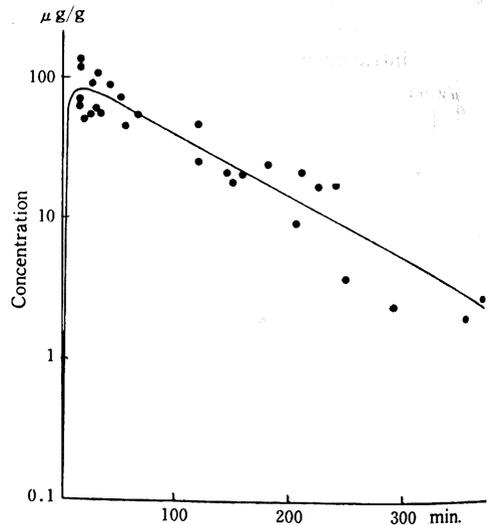


Fig. 8 Simulated and actual concentrations of T-1982 in oviduct following 1 g intravenous injection



行なった。ただし、compartment 3 の各組織の薬剤量は血清中濃度にはほとんど影響を与えず、また組織内濃度は血清中濃度に関係した推移を示すものとして推算式を求めた。

各定数は MONTE CARLO 法¹⁾ および Simplex 法により算出した。血清中濃度推移は評価関数(1)

$$f = \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i - \bar{x}_i}{x_i} \right)^2 \quad \begin{matrix} x_i : \text{測定値} & \bar{x}_i : \text{推定値} \\ f : \text{評価関数} & n : \text{測定値} \end{matrix} \quad (1)$$

を最小とするパラメーターを選定し、組織内濃度はこのパラメーターを用いて、評価関数として測定値と推定値の残差二乗和によりこれを最小とするパラメーターの組み合わせを選定した。解析には NEC ACOS 250 Computer を使用した。

II. 結 果

T-1982 1g 静脈内投与後の血清中および各組織内濃度の測定結果を Table 1 に、また Fig. 1 (Chart I) に示

Fig. 9 Simulated and actual concentrations of T-1982 in ovarium following 1g intravenous injection

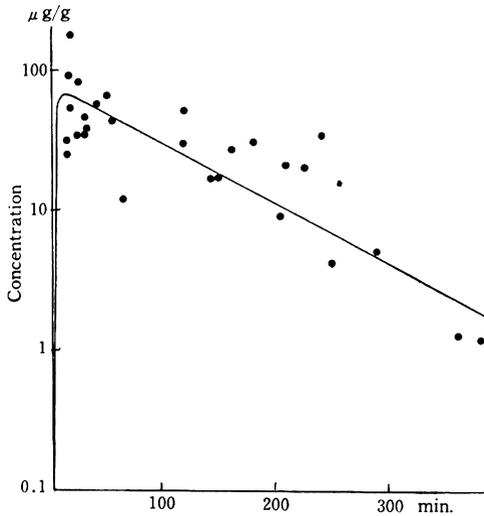


Table 5 Comparative study of Cmax and Tmax after intravenous injection of 1g

	T-1982		CZX		CTX	
	Tmax (min.)	Cmax (µg/g)	Tmax (min.)	Cmax (µg/g)	Tmax (min.)	Cmax (µg/g)
Myometrium	6.2	82.8	3.6	58.3	18.0	2.7
Endometrium	16.8	69.6	4.2	64.0	20.4	2.7
Perimetrium	21.8	84.5			24.6	3.2
Cervix			7.2	47.0	28.8	4.4
Portio vaginalis	18.8	84.7			27.6	3.6
Oviduct	16.8	82.2	5.4	57.9	22.2	3.7
Ovarium	12.7	67.1	12.6	32.2	24.0	3.1

感染症において、起炎菌に対する感受性が優れ、かつ薬剤の血清中濃度が高い場合であっても十分な治療効果の得られないことがある。この原因として患者側の要因ならびに薬剤の組織移行性の程度が薬剤の効果に反映しているのであろうと想像できる。一般的に抗生物質を投与する場合、*in vitro* の抗菌力と血清中濃度推移および体内動態から数例の感染症に投与し、経験的に投与量および投与方法を設定しているが、産婦人科領域での感染症、とりわけ性器感染症においては子宮および子宮付属器への薬剤の移行を知ることが、投与量および投与方法の設定に意味を持つばかりでなく、感染症に対する有効性を示唆できるものと考え、本剤投与後の血清中、子宮および子宮付属器の組織内濃度を測定し、薬動学的解析を試みた。

1g 静注時の血清中濃度および組織内濃度の測定点は各対象者1名につき1点の時間における測定点であり、かつ投与開始から組織摘出までの時間が異なるため、薬動学的解析にはそれぞれの測定点を連続させ、また個体差も無視した。

測定濃度については見かけ上疑問のある場合でも人為的な除外は行わず、すべての測定値を用いて解析した。

血清中濃度から得た薬動学的定数は分布容積5.63L、排泄速度定数 K_{el} 1.20hr⁻¹、total clearance 112 ml/min、 $T_{1/2}(\beta)$ 70.2分と計算され齋藤ら⁸⁾の報告している1g 静注時の6例の平均値±標準誤差、すなわちそれぞれ 4.64 ± 0.46 L、 1.15 ± 0.05 hr⁻¹、 88.9 ± 9.8 ml/min、 80.6 ± 4.4 min. と比較した場合、ほぼ一致した結果であった。

しかしながら K_{12} 、 K_{21} および α はそれぞれ 2.47 ± 0.42 hr⁻¹、 2.58 ± 0.33 hr⁻¹、 5.68 ± 0.73 hr⁻¹ に比べ、われ

す two compartment model を用いて各薬動学的定数を推定した結果を Table 2 に示す。

Two compartment model で解析した各定数より、血清中濃度推移を示す推算式は $c_1(t) = 92.56e^{-18.97t} + 85.08e^{-0.592t}$ と表わすことができ、これより、分布容積は5.63 L、 β 相の生物学的半減期は70.2分を示した。また total clearance は112 ml/min. であった。Table 1 の実測値を用い、子宮各組織内濃度を表わす薬動学的定数、ならびに各組織内最高濃度に達するまでの時間を Tmax (min.)、最高濃度を Cmax (µg/g) とし、Table 3 に示した。また血清中および各組織内濃度の推算式を Table 4 に、simulation curve を Fig. 3~9 に示す。

子宮各組織内濃度推移をみると、子宮外膜中濃度が最も高い薬剤濃度推移を示し、次いで子宮腔部、卵管、子宮内膜、子宮筋層、卵巣の順であった。子宮各組織の最高濃度に達するまでの時間は子宮筋層が6.2分と最も短く、最長は、子宮外膜の21.8分であった。各組織の Cmax を比較した場合、最も高い値は子宮腔部の 84.7 µg/g、最も低い値は卵巣の 67.1 µg/g であった。

Ⅲ. 考 按

T-1982 は富山化学工業㈱および科研化学㈱で開発された新しい注射用セファマイシン系抗生物質である。本剤は広範囲なスペクトラムを有し、特に *Serratia*、*Enterobacter*、*Citrobacter*、および *Proteus* に対しては従来のセフェム系抗生剤に比べ強い抗菌活性を示すこと、また β -lactamase に対しても安定であることが特徴²⁾である。

われの得た値はそれぞれ 8.97 hr^{-1} , 9.39 hr^{-1} , 18.97 hr^{-1} を示し、異なる結果であったが、この原因として、静注後60分までの測定値に比較的大きなバラツキがみられたこと、また、個体差を無視し、測定値を連続させたことの影響が現われたものと考えられる。ここでわれわれが得たパラメーターを用いて子宮および子宮付属器中薬剤濃度の simulation curve を作成し、組織中の薬剤濃度が最高濃度に達するまでの時間を計算したところ子宮筋層が最も速く6.2分であり、最も遅い子宮外膜の21.8分に比べ約15分の差が認められた。最高濃度は子宮腔部の $84.7 \mu\text{g/g}$ であり、次いで子宮外膜、子宮筋層、卵管、子宮内膜であり、最も低い値を示した卵巣でも $67.1 \mu\text{g/g}$ であろうと計算された。過去において 1 g 静脈内投与においてこのような子宮各組織の薬動力学的解析を試みている薬剤として Cefprozil (CZX)⁴⁾, Cefotaxime (CTX)⁵⁾ が報告されているが、Table 5 に示すように CZX では子宮各組織内最高濃度は $32.2 \sim 64.0 \mu\text{g/g}$ で T-1982 よりやや低く、その濃度に達する時間は $3.6 \sim 12.6$ 分で非常に短い。CTX では各組織内最高濃度は $2.7 \sim 4.4 \mu\text{g/g}$ と非常に低く、それに達する時間は $18.0 \sim 28.8$ 分と遅い。CZX は組織内移行性は良いが、排泄が速いことが示唆され、CTX は移行性が悪

いことが考えられる。それらに比べ T-1982 は子宮および子宮付属器への移行は良好であり、適度な時間組織内濃度を維持していると考えられる。

謝 辞

本研究にあたり、薬剤濃度の測定には富山化学工業株式会社総合研究所第1研究所第3研究部渡辺泰雄、松永清美両氏、薬動力学的解析には同第2研究所第2研究部中嶋良文、野口雅志両氏のご協力をいただいた。ここに深謝する。

文 献

- 1) 沖野教郎, 佐々木泰雄: モンテカルロ積分を利用した多峰性関数の各峰分離——多峰性極値探索問題の一解法。計測自動制御学会論文集 8(16): 676~683, 1972
- 2) 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
- 3) 斎藤 篤, 他: T-1982 にかんする臨床的研究。Chemotherapy 30(S-3): 426~442, 1982
- 4) 中村英世: Cefprozil の基礎と臨床。Chemotherapy 28(S-5): 831~843, 1980
- 5) 高瀬善次郎, 他: 産婦人科領域における Cefotaxime の基礎的、臨床的研究。産婦人科の世界 32(11): 1345~1364, 1980

PHARMACOKINETIC STUDIES OF T-1982 IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

MASAYA TATENO, TOORU SHITANO and MASAHARU FUNASAKA
Department of Obstetrics and Gynecology,
Toyama Prefectural Central Hospital

For the purpose of basic study on T-1982 in the field of obstetrics and gynecology, the concentrations of T-1982 in the serum and various tissues of the uterus after intravenous injection of 1 g were measured by bioassay. And a pharmacokinetic analysis was studied in 30 patients.

1) The serum levels were calculated by two compartment model and various tissue levels were calculated by three compartment model, and these simulation curves were obtained.

2) T-1982 was rapidly distributed to these tissues, and these tissue levels were correlated with the serum levels. And sufficient tissue levels were maintained for an adequate period.