

TA-058 の人組織内濃度について

葛西 洋一・中西 昌美・西代 博之・吉本 正典

北海道大学第一外科

沢田 康夫・橋本伊久雄・中村 孝・三上 二郎

天使病院外科

斉藤美知子・戸次 英一

天使病院内科

山口東太郎

田辺製薬株式会社微生物研究所

腹膜炎を合併せる急性虫垂炎 12 例, 胆道系感染症 5 例, 癌を原因とする腸閉塞症に合併の汎発性腹膜炎 3 例および十二指腸潰瘍 1 例の計 21 例の患者の手術にさいして, 術前または術中に TA-058 1 g を静注し, 各種体液, 組織を術中に採取し, TA-058 濃度を測定した。測定法は *M. luteus* ATCC 9341 または *E. coli* ATCC 27166 を検定菌とする bioassay 法である。総胆管胆汁内濃度は 114.48~520.0 (平均 256.74±131.79) $\mu\text{g/ml}$ を示し, 胆嚢内胆汁でも, 胆嚢管閉塞例で 29.4 $\mu\text{g/ml}$, 胆嚢管開存例では 285.0 $\mu\text{g/ml}$ に達した。胆嚢壁内濃度は 5.3~32.7 (平均 16.3±9.44) $\mu\text{g/g}$ を示した。急性虫垂炎における虫垂壁内濃度は炎症程度に比例し, 重症例では高濃度の移行を示した。膿腫性虫垂炎 3 例において, 虫垂壁内濃度よりも内容の胆汁内濃度が高濃度を示し, また腸閉塞を伴った汎発性腹膜炎では漿液性の腹水では低濃度であったが, 膿性の腹水では短時間で高濃度に達し, 長時間高濃度を維持していた。このことは膿瘍壁よりも内容の胆汁への移行が良好なことが示唆され, TA-058 の大きな特長と考えられる。12 例の病巣より起炎菌を分離し得たが, その大部分は複数菌であった。TA-058 の病巣内濃度は起炎菌の大部分の MIC を大幅に上廻っており, TA-058 の腹部炎症性疾患に対する有用性が示唆されたといえる。

結 言

感染症化学療法において, 起炎菌を検索し, それに感受性を有する薬剤を使用せねばならぬことは当然であるが, 投与量, 投与方法ならびに投与間隔が適切でなければ, 効果をあげることは出来ない¹⁻³⁾。従来, これらを検討する要因として, 起炎菌の感受性, 薬剤の人体内血中動態および尿中排泄動態が検索されて来た。しかし化学療法に際して, 最も必要であるのは, 血中濃度ではなく, 目的とする炎症組織内の抗生剤濃度ならびにその動態であろう⁴⁾。これを人体において測定することは非常に困難であり, とくにその動態についての検索は不可能といっても過言ではない。従って, 一般には動物実験により, 各種組織内濃度を検索して, 人体組織内動態を推定しているのが現状である。しかし, 動物に人体と同様な病態を作ることは非常に困難であり, 動物実験の結果をそのまま臨床に応用することは, かなりの無理がある。

外科系の各科においては, 治療上種々の組織を切除す

る機会がある。この機会を利用して抗生剤の組織内濃度を測定する試みは, 既に各種の抗生剤について施行されている。しかし, その例数はあまり多くはなく, 特に経時的に検索することは不可能に近い。したがって, 多数の種々の薬剤の測定値の集積から組織内動態を類推する他に方法はなく, これらの研究成績のそれぞれが極めて貴重であるといえる。また臨床的に感染せる病巣を切除する機会は少なく, とくに急性の重症な炎症病巣内濃度を測定出来る機会は極めて少ない。これらの点より人体においては, 薬剤の種類, 投与方法, 投与量によって大きな差異があるのは当然であり, 炎症病巣内抗生剤濃度の検討が困難な理由の一つであるといえる⁵⁻²⁰⁾。

今回 TA-058 の静注による, 体液および組織内の TA-058 濃度を測定し, 若干の興味ある成績を得たので報告する。

対象と検索方法

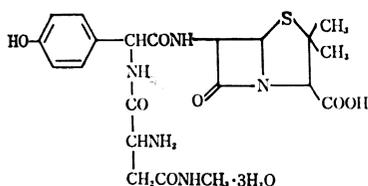
1. 使用薬剤

TA-058 は 1980 年、田辺製薬株式会社において開発された 6 位側鎖に N⁴-メチル-D-アスパラギンを有する penicillin 系抗生物質である²⁹⁻³²⁾。

化学名：(2S, 5R, 6R)-6-[2R-2-(2R-2-amino-3-N-methyl carbamoylpropionamido)-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3. 2. 0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

化学構造式：Fig. 1 のごとくである。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



分子式：C₂₁H₂₇N₅O₇S·3H₂O

分子量：547.58

外観は白色の結晶または結晶性の粉末で、水にやや溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール、クロロホルム、アセトン、エーテルにはほとんど溶けない。水溶液の pH は 4.0~6.0 (20 mg/ml) である。1g の vial 剤を 20 ml の注射用蒸留水に溶解して、静注および点滴静注用として使用した。

2. 対象症例

症例は 1981 年 8 月より 1982 年 1 月までの 6 カ月間に天徳病院外科に入院した 21 例を対象とした。年齢は 7 歳より 76 歳、平均 37 歳、男性 8 例、女性 13 例であった。疾患別には急性および亜急性の胆嚢炎 1 例、胆管炎 5 例、種々の原因による急性腹膜炎 15 例、うち急性虫垂炎によるもの 11 例、癌による腸閉塞に合併せるもの 3 例、横行結腸憩室炎 1 例であったが、他に十二指腸潰瘍 1 例を使用した。

3. 試料の採取および保存

全例、手術前あるいは手術中に TA-058 1g を 20 ml の注射用蒸留水に溶解し約 3 分間にて静注し、手術中に試料を採取した。術前に他の抗生剤を投与されていた患者は、十分な排泄時間を置いたことを確かめて実施した。静注後、試料採取時の時間または臓器の血行遮断時の時間をチェックし、またなるべくこの時間に末梢血を採血して血中濃度との対比を試みた。

著者らは胆石症の手術に際して、次の方法を通常行っている。開腹後、胆嚢管より総胆管へカニューレを挿入し、総胆管胆汁を採取後、胆管造影を施行、その後胆

嚢摘出術を施行する。したがって胆嚢管はカニューレ挿入前に結紮され、総胆管、胆嚢間の交通は遮断されることになる。胆嚢胆汁の一部は胆嚢穿刺によって採取したが、一部は胆嚢摘出後、直ちに胆嚢より採取した。総胆管、胆嚢胆汁とも、経時的に採取するように心掛け、胆汁内動態の解明の資料とした。切除した胆嚢は切り開き、付着した血液、胆汁等をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗浄して凍結保存を行った。

急性虫垂炎では、開腹後、まず腹水を採取し、摘出した虫垂は内腔を開いて糞石等を取り除き、表面に付着した血液、胆汁等をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗浄して -20°C にて凍結保存した。一部の膿腫性の虫垂炎では、虫垂内容の胆汁を採取し、虫垂壁内 TA-058 の濃度との対比試料とした。また腹水はなるべく経時的にとることを心掛けた。

これらの凍結保存試料は、凍結状態のまま田辺製薬株式会社微生物研究所(埼玉県戸田市)に送付して測定に供した。

4. 測定方法

試料はゆっくり融解後、血清はそのまま、胆汁、腹水、胆汁等は 3,000 r.p.m. 10 分間の遠心沈澱後の上清を測定に供した。組織は秤量後、その重量の 5 倍量の 1/15 M phosphate buffer solution (pH 7.0) を加え、polytron homogenizer で homogenate を作製、3,000 r.p.m. 10 分間遠心沈澱後、その上清を測定に供した。

測定方法は、*M. luteus* ATCC 9341 または *E. coli* ATCC 27166 を検定菌とする plate agar well 法による bioassay 法で、測定用培地には、*M. luteus* はトリプトソイ寒天培地(pH 6.0)を使用し、*E. coli* には Difco peptone 1.5%, agar 1.5% (pH 6.0) を使用した。

標準液として、新鮮血清または 1/15 M phosphate buffer solution (pH 7.0) を血清および腹水にもちい、胆汁、組織には 1/15 M phosphate buffer solution (pH 7.0) を使用した標準液系列を、測定の度に作製してもちいた。この測定法の測定限界は 0.1 μg/ml であった。

5. 起炎菌の検索

細菌検査は病巣より採取した材料を嫌気ポーターにとり、田辺製薬株式会社微生物研究所に送付し、菌の培養、分離、同定ならびに MIC の測定を施行した。これらの菌のうち、常在菌と考えられ、かつ菌数の少ないものを除外して起炎菌とし、日本化学療法学会標準法によって TA-058 の MIC を測定した。

検討成績

TA-058 の各種人体内組織における測定結果を Fig. 2.

Table 1 TA-058 concentration in serum, bile and gall bladder wall after I. V. of 1 g

Case No., Name	1. K. S.	2. S. N.	3. Y. S.	4. Y. M.	5. S. F.	
Age, Sex	59 yr., F	76 yr., F	67 yr., F	60 yr., F	75 yr., M	
Body weight	51 kg	44.5 kg	53.5 kg	67.5 kg	46 kg	
Diagnosis	Acute cholecystitis, cholelithiasis with cystic duct tumor	Acute cholecystitis, cholangitis, cholecyst-choledocholithiasis	Acute cholecystitis, cholelithiasis	Subacute cholecystitis, cholelithiasis	Subacute cholecystitis, cholelithiasis	
Isolated organisms in gall bladder bile, MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)	No growth	<i>E. coli</i> 0.78 <i>K. pneumoniae</i> 3.13	<i>E. coli</i> 0.78	No growth	No growth	
Laboratory findings before operation	WBC	8,400	4,400	3,900	5,000	5,500
	S-GOT	10	16	17	16	28
	S-GPT	7	6	10	12	20
	Al-P	6.8	6.8	5.6	7.1	3.1
	BUN	20.2	18.1	10.2	17.9	27.0
Site	Time after injection					
Serum (μ g/ml)	3°20'					15.6
Common duct bile (A-bile) (μ g/ml)	28'		237.8			
	30'	114.48				
	33'	117.7				
	36'		282.2			
	40'	117.7				
	1°20'			520.0		
	1°24'			450.0		
	1°25'			410.0		
	2°13'				272.7	
	2°20'				228.3	
2°45'					170.0	
2°46'					160.0	
Gall bladder bile (B-bile) (μ g/ml)	13'	trace*				
	42'	29.4				
	1°37'			5.5		
	2° 5'				128.0*	
	2°28'				120.0	
	2°44'					285.0*
2°58'					255.0	
Wall of gall bladder (μ g/g)	42'	32.7				
	42'	24.6 (Cystic duct tumor)				
	1°		7.2			
	1°37'			9.8 (Serious infected)		
	1°37'			5.3 (Slight infected)		
	2°28'				16.0	
	2°58'					18.5
Inflammatory degree of gall bladder	(##)	(#)	(##)	(#)	(#)	
Cystic duct obstruction	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	

* Punctured gall bladder bile. In case 2, the gall bladder was atrophic and bile in gall bladder was very few.

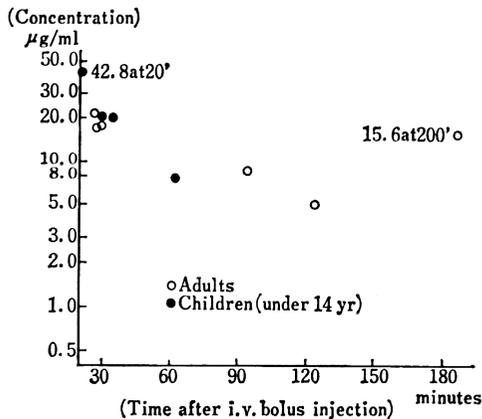
Table 2-1 TA-058 concentration in various tissues or body fluids from patients with acute appendicitis after intravenous bolus administration of 1 g

Case No., Name, Age, Sex and Body weight	Diagnosis, Isolated organisms, MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)	Time after injection (hr.) (min.)	TA-058 concentration		Laboratory findings
			Tissues or body fluids (μ g/g or μ g/ml)		
1. M. M. 8 yr., M 35 kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis, <i>E. coli</i> 0.78 <i>K. pneumoniae</i> 1.56	25 min. 35	Appendix	0.06	WBC 10,500 BUN 18.0
			Serum	20.1	
2. T. M. 16 yr., F 55 kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis, No growth	1 hr. 27 1 35	Appendix	3.3	WBC 8,100 GOT 25 GPT 18 AI-P 7.9 BUN 18.0
			Serum	8.6	
3. N. K. 24 yr., F 59 kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis <i>E. coli</i> 0.78 <i>S. faecalis</i> 6.25 <i>E. aerogenes</i> 1.56 <i>B. fragilis</i> 50.0	2	Appendix	2.7	WBC 10,500 GOT 20 GPT 18 AI-P 7.8
4. N. S. 16 yr., F 50 kg	Catarrhal appendicitis with localized peritonitis, No growth	2 17	Appendix	1.1	WBC 13,600 GOT 20 GPT 15 AI-P 7.8 BUN 15.0
5. E. D. 19 yr., F 55 kg	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis, No growth	15 27	Appendix	9.3	WBC 11,200 GOT 20 GPT 14 AI-P 6.7 BUN 18.1
			Serum	21.5	
6. K. W. 36 yr., M 55 kg	Phlegmonous appendicitis with localized peritonitis, <i>E. coli</i> 0.78 <i>B. fragilis</i> 100.0	20 30	Appendix	6.3	WBC 16,700 GOT 25 GPT 20 AI-P 7.5 BUN 18.1
			Serum	17.7	
7. Y. W. 7 yr., M 30 kg	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis, <i>E. coli</i> 0.78	30 30 30	Serum	19.2	WBC 20,500 GOT 20 GPT 15 AI-P 9.7 BUN 10.1
			Appendix	12.3	
			Pus in appendix	16.2	
8. M. S. 14 yr., M 40 kg	Phlegmonous empyemic appendicitis with localized peritonitis, <i>E. coli</i> 0.78 <i>K. pneumoniae</i> 1.56	1 3 1 3 1 3	Serum	7.7	WBC 11,500 GOT 25 GPT 20 AI-P 7.5 BUN 15.0
			Appendix	3.9	
			Pus in appendix	3.0	

Table 2-2 TA-058 concentration in various tissues or body fluids from patients with acute appendicitis after intravenous bolus administration of 1 g

Case No., Name, Age, Sex and Body weight	Diagnosis, Isolated organisms, MIC 10 ⁸ cells/ml (μ g/ml)	Time after injection (hr.) (min.)	TA-058 concentration		Laboratory findings	
			Tissues or body fluids (μ g/g or μ g/ml)			
9. M. M. 28 yr., F 58 kg	Gangrenous appendicitis with localized peritonitis, <i>E. coli</i> 0.78 <i>E. aerogenes</i> 1.56 <i>S. faecalis</i> 6.25	25 min.	Appendix	4.2	WBC 15,800 GOT 15 GPT 10 Al-P 7.8 BUN 10.1	
10. S. A. 22 yr., F 54 kg	Gangrenous empyemic appendicitis with localized peritonitis, <i>E. coli</i> 0.78	17	Appendix	13.3	WBC 16,400 GOT 25 GPT 20 Al-P 5.8 BUN 20.1	
		17	Pus in appendix	14.5		
		28	Serum	17.5		
11. C. I. 8 yr., F 33 kg	Gangrenous perforative appendicitis with diffuse peritonitis, <i>E. coli</i> 0.78 <i>E. aerogenes</i> 1.56 <i>S. faecalis</i> 6.25 <i>B. fragilis</i> 50.0	10	Ascites with pus	40.6	WBC 22,200 GOT 20 GPT 25 Al-P 10.5 BUN 18.0	
		11	Appendix	45.0		
		15	Ascites with pus	61.4		
		20	Serum	42.8		
12. S. S. 26 yr., M 58.5 kg	Transverse colon diverticulitis and catarrhal appendicitis with localized peritonitis, <i>C. freundii</i> 400.0 <i>E. cloacae</i> 0.78 <i>S. faecalis</i> 6.25 <i>B. fragilis</i> 400.0 <i>E. cloacae</i> 50.0	1 hr. 43	Appendix	trace	WBC 8,100 GOT 20 GPT 15 Al-P 6.5 BUN 20.1	
		1 47	Colon wall	0.3		
		1 47	Omentum with pus	1.9		
		2 15	Serum	5.0		

Fig. 2 Blood level of TA-058 after i. v. bolus administration of 1 g



～5 および Table 1～4 に示す。以下各項目に従って検討することにする。

1. 血中濃度

TA-058 の血中濃度の検索は 10 例について静注後 20 分より 3 時間 20 分に亘って行ったのみであるが、5.0～42.8 μ g/ml の数値を得た。成人例、小児例もあり、体重 (30～58.5 (平均 44.15 \pm 11.0) kg) および静注後の時間によるばらつきもあるが、静注後 30 分前後の血中濃度は 17.5～42.8 μ g/ml であった。Fig. 2 にこの結果を示した。

2. 胆汁および胆嚢壁内濃度

Table 1 にこの結果を示した。症例 1～3 は胆嚢管の閉塞があり、症例 4, 5 は開存していた。胆嚢壁の炎症程度は症例 2, 3 が充血、肥厚高度で他は中等度であつ

た。また症例2の胆嚢は萎縮しており、胆嚢内胆汁はごく少量であった。またこれらを Fig. 3 に示した。

1) A胆汁(総胆管内胆汁)内濃度

TA-058 1g 静注後 28分～2時間 46分に亘り、5例より12の試料を得て検索したが 114.48～520.0(平均 256.74±131.79) μg/ml の濃度を示した。静注後の上昇は急速で、下降もまた緩やかであった。

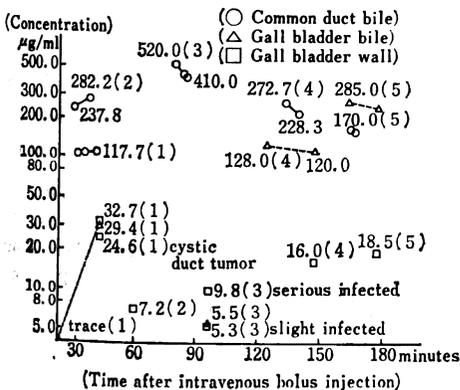
2) B胆汁(胆嚢内胆汁)内濃度

症例2では量が少なく、測定が出来なかったが、4例において測定した。症例1, 3は胆嚢管の閉塞があり、低濃度であったが、胆嚢管開存例の症例4, 5では極めて高値であった。症例1, 3, 5では、術中胆嚢穿刺により得たB胆汁と、胆嚢摘出後に摘出胆嚢より採取したB胆汁より測定を行った。症例1において、静注後13分に穿刺により得たB胆汁内濃度は trace であったが、その29分後摘出胆嚢内B胆汁濃度は 29.4 μg/ml と上昇していた。本症例は胆嚢管の鶏卵大の腫瘍により胆嚢管は完全に閉塞し、胆嚢は手拳大以上に拡張し、混濁した白色胆汁を有する急性胆嚢炎の症例であった。症例3では胆嚢管閉塞があり、静注後1時間37分のB胆汁内濃度は 5.5 μg/ml の低値であった。症例4では2時間5分後の穿刺B胆汁内濃度は 128.0 μg/ml であったが、その23分後の摘出胆嚢内B胆汁では 120.0 μg/ml とやや低値となったが、いずれも胆嚢管閉塞例より極めて高値であった。症例5で、穿刺B胆汁は静注後2時間44分で 285.0 μg/ml、14分後の摘出時には 255.0 μg/ml とやや低下していたが、この数値はほぼ同時刻に採取したA胆汁内 TA-058 濃度よりも高値であった。

3) 胆嚢壁内濃度

5例全例について、静注後42分より2時間58分の間

Fig. 3 TA-058 concentration in common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall after i.v. bolus injection of 1g



に胆嚢壁内濃度を測定し、5.3～32.7(平均 16.30±9.44) μg/g の結果を得た。症例1は胆嚢管閉塞例であるがB胆汁内濃度よりも胆嚢壁内濃度が高濃度であった。症例3では胆石の胆嚢壁への嵌入により、炎症程度の強い部とやや軽度の部が存在していたが、分離して測定した結果、炎症の強い部は 9.8 μg/g、やや軽度の部は 5.3 μg/g の数値を得た。B胆汁は前者の部より採取したが、胆嚢壁内濃度はB胆汁濃度より高値であった。胆嚢壁内濃度と炎症程度との相関は、炎症程度の強いものが高値を示した。

3. 急性虫垂炎における組織内濃度

Table 2 に12例の急性虫垂炎(1例は横行結腸憩室炎の合併)の結果を示す。症例1～4および12の5例はカタル性(軽症)の虫垂炎、症例5～8の4例は蜂窩織炎性(中等症)の虫垂炎、症例9～11の3例は壊疽性および穿孔性の重症例である。これらの成績を Fig. 4 に示した。

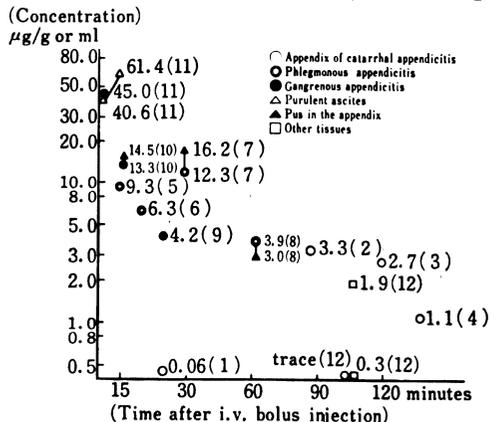
1) 虫垂壁内濃度

TA-058 1g 静注後、11分より2時間17分に亘り測定した。カタル性、軽症の虫垂炎における虫垂内 TA-058 濃度は trace～3.3 μg/g の数値を示した。中等症の4例は 3.9～12.3 μg/g の数値を示し、重症の3例では 4.2～45.0 μg/g を示した。TA-058 は炎症程度に比例して、重症なもの程、高濃度の移行を示した。

2) 虫垂内胆汁内濃度

症例7, 8および10は虫垂壁内腔に胆汁を貯留した膿腫性の虫垂炎であったが、虫垂壁と虫垂内胆汁を分離して TA-058 濃度を測定した。症例8では虫垂壁内濃度 3.9 μg/g、虫垂内胆汁内濃度 3.0 μg/ml であったが、症例7の前者は 12.3 μg/g、後者は 16.2 μg/ml、

Fig. 4 TA-058 concentration in appendix, pus in appendix, purulent ascites and other tissues after i.v. bolus injection of 1g



症例 10 では前者 13.3 $\mu\text{g/g}$, 後者 14.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。他の薬剤に比して非常に興味ある数値を得た。

3) 腹水その他の濃度

症例 11 は穿孔性虫垂炎で大量の膿性腹水を認めたが、膿性腹水内 TA-058 濃度は 1 g 静注後 10 分で 40.6 $\mu\text{g/ml}$, 15 分で 61.4 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。症例 12 は横行結腸

憩室炎を合併しており、憩室部の切除を行ったが、TA-058 濃度は静注後 1 時間 47 分で 0.3 $\mu\text{g/g}$, 憩室を包んでいた炎症を伴った大網膜は 1.9 $\mu\text{g/g}$ の濃度を示した。

4. 腸閉塞時の腹水その他の濃度

急性虫垂炎の症例 11 も汎発性腹膜炎を合併していた

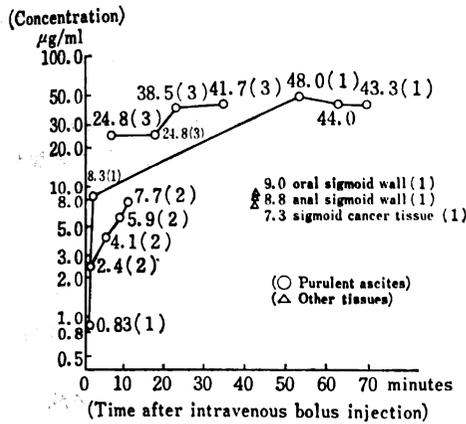
Table 3 TA-058 concentration in ascites and tissues from patients with panperitonitis due to intestinal obstruction after intravenous bolus administration of 1 g

Case No., Name, Age, Sex and Body weight	Diagnosis, Isolated organisms, MIC 10^6 cells/ml ($\mu\text{g/ml}$)	Time after injection (hr.) (min.)	TA-058 concentration		Laboratory findings
			Tissues or ascites ($\mu\text{g/g}$ or $\mu\text{g/ml}$)		
1. Y. Y. 76 yr., M 57 kg	Acute panperitonitis with intestinal obstruction due to sigmoid cancer, <i>E. coli</i> 12.5, <i>K. pneumoniae</i> 6.25, <i>S. faecalis</i> 6.25, <i>B. fragilis</i> 100.0	0 min.	Ascites with pus	trace	WBC 10,900
		1	Ascites with pus	0.83	GOT 23
		2	Ascites with pus	8.3	GPT 12
		43	Sigmoid cancer	7.3	AI-P 10.3
		43	Oral sigmoid wall	9.0	BUN 30.5
		43	Anal sigmoid wall	8.8	
		53	Ascites with pus	48.0	
		1 hr. 3	Ascites with pus	44.0	
2. T. N. 61 yr., F 45 kg	Acute panperitonitis with intestinal obstruction due to carcinomatous peritonitis with gastric cancer, No growth	1	Ascites with pus	2.4	WBC 21,100
		5	Ascites with pus	4.1	GOT 23
		8	Ascites with pus	5.9	GPT 12
		12	Ascites with pus	7.7	AI-P 7.1
					BUN 20.1
3. N. N. 44 yr., F 50.5 kg	Acute panperitonitis with intestinal obstruction due to carcinomatous peritonitis with right ovarian cancer, No growth	7	Ascites with pus	24.8	WBC 7,700
		18	Ascites with pus	24.8	GOT 46
		24	Ascites with pus	38.5	GPT 44
		35	Ascites with pus	41.7	AI-P 9.7
					BUN 28.9

Table 4 TA-058 concentration in various tissues from patients with duodenal ulcer after bolus intravenous administration of 1 g.

Case No., Name, Age, Sex and Body weight	Diagnosis, Isolated organisms, MIC 10^6 cells/ml ($\mu\text{g/ml}$)	Time after injection (hr.) (min.)	TA-058 concentration		Laboratory findings
			Tissues ($\mu\text{g/g}$)		
1. S. H. 33 yr., M, 68.5 kg	Duodenal ulcer	1 hr. 25 min.	Duodenal ulcer	8.0	WBC 8,400
		1 25	Normal gastric wall	12.8	GOT 16
		1 25	Normal duodenal wall	18.1	GPT 22
		1 25	Omentum	10.5	AI-P 8.6
					BUN 20.5

Fig. 5 TA-058 concentration in purulent ascites from patients with panperitonitis after i.v. bolus injection of 1g



が、悪性腫瘍を原因とした腸閉塞症に合併した汎発性腹膜炎における膿性腹水内およびその他の組織内 TA-058 濃度を Table 3 および Fig. 5 に示した。

症例1はS状結腸癌による腸閉塞症例で、3日間腸閉塞症状が持続し、開腹時強度に膨満した腸管と大量の混濁した膿性の腹水を有していた。術中に TA-058 1g を静注し、経時的に腹水を採取し TA-058 濃度を測定した。静注直後には trace であったが、1分後 0.83 µg/ml、2分後 8.3 µg/ml と上昇した。53分後には 48.0 µg/ml のピークに達し、1時間3分後 44.0 µg/ml、1時間10分後 43.3 µg/ml とやや下降したが、高濃度を維持していた。また静注後43分に切除したS状結腸では、結腸癌部 7.3 µg/g、口側部S状結腸 9.0 µg/g、肛門側部 8.8 µg/g であった。

症例2は胃癌による癌性腹膜炎のための多発性の腸狭窄で、試験開腹のみを行った症例で、腹水は比較的清澈であった。術中に TA-058 1g を静注し、腹水を経時的に採取した。腹水内 TA-058 濃度は1分後 2.4 µg/ml、5分後 4.1 µg/ml、8分後 5.9 µg/ml、12分後 7.7 µg/ml と上昇した。

症例3は右卵巣癌による癌性腹膜炎で、腸閉塞症状が強く、開腹して腸内容除去とドレナージを行った症例で、腹水の混濁は高度であった。TA-058 1g 静注後7分の腹水内 TA-058 濃度は 24.8 µg/ml、18分後 24.8 µg/ml、24分後 38.5 µg/ml、35分後 41.7 µg/ml と上昇を示した。症例による濃度の差異は、腹水の混濁程度によるものと考えられ、膿性の腹水では高い TA-058 濃度を示した。

5. 十二指腸潰瘍における組織内濃度

Table 4 に1例の十二指腸潰瘍手術時の各種組織内

濃度を示した。TA-058 1g 静注後1時間25分に胃切除を行ったが、TA-058 濃度は、十二指腸潰瘍部 8.0 µg/g、正常胃壁 12.8 µg/g、正常十二指腸 18.1 µg/g、大網膜 10.5 µg/g であった。

6. 分離菌ならびに MIC

各 Table 中に、手術時に炎症病巣より分離同定された菌と、その TA-058 に対する 10^6 cells/ml における MIC を示した。21例中、胆道系疾患のB胆汁より2例、急性虫垂炎に合併せる腹膜炎より9例、汎発性腹膜炎を伴う腸閉塞症例より1例、計12例より菌が分離されたが、単数菌は3例、2種の複数菌は4例、3種以上の複数菌は5例であり、複数菌感染が多数を占めていた。

菌種別に MIC を検討すると *E. coli* は11株で MIC は1株が 12.5 µg/ml であったが、他は 0.78 µg/ml を示し、*K. pneumoniae* の4株中1株は 6.25 µg/ml、1株は 3.13 µg/ml、2株が 1.56 µg/ml であった。*S. faecalis* は5株を得たが、全例とも 6.25 µg/ml であった。*E. aerogenes* は3株で、それぞれ 50.0、1.56 および 0.78 µg/ml を示した。2株の *E. cloacae* は 50.0 および 0.78 µg/ml であり、*C. freundii* の1株は 400.0 µg/ml であった。嫌気性菌の *B. fragilis* は5株を得たが、1株では 400.0 µg/ml、2株ずつが 100.0 µg/ml および 50.0 µg/ml であった。分離株数は総計 31 株であった。

考 按

今日、化学療法施行時の人体内における吸収、分布、代謝、排泄の動態は、血中濃度の推移、尿中からの排泄動態について検索されている。しかし、より有意義と考えられるのは、炎症組織内濃度、とくにその動態であろう⁴⁾。

今日まで多くの研究者によって、各種の化学療法剤の組織内濃度の検索が行われているが、臨床における組織内濃度では、投与後のある時点での数値を求め得るのみであり、同一個体の組織内濃度の経時変化を追求することは不可能に近い。今回の研究においても、胆汁、腹水等の一部で経時的検索を試みたが、一部症例のしかも短時間の追求にとどまった⁵⁻²⁸⁾。

TA-058 は田辺製薬株式会社において開発された6位側鎖に N⁴-メチル-D-アスパラギンを有する penicillin 系抗生物質であるが、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対する幅広い抗菌力を有し、殺菌作用は比較的強く、特に、*in vitro* における効果よりも *in vivo* における効果に優れ、各種実験感染症にて優れた治療効果が認められている。静注、点滴静注、筋注により ABPC、CBPC、PIPAC などより高い血中濃度が得られ、血中濃度持続時間も長く、半減期は約 70 分である。体内でほとんど代謝を受け

ず、大部分が未変化体のまま尿中に排泄され、尿中排泄率は8時間で約80%とされており、蛋白結合率も低い薬剤である。安全性については、急性、亜急性、慢性毒性、腎毒性、生殖試験、抗原性ならびに一般薬理試験で、安全性の高いことが認められている薬剤である³⁰⁻³²⁾。

胆汁内の抗生剤濃度は、通常経皮肝内胆管造影時または経皮胆管ドレーナージの胆汁、あるいはT-tubeによる総胆管ドレーナージの際の排泄胆汁によって測定されている。しかし、胆汁瘻時の胆汁排泄動態は、手術時の動態とは異っており、手術時には麻酔の影響はあるにせよ、炎症の存在している人体の病態生理像をそのまま有しているといえる。したがって総胆管内胆汁の抗生剤動態は、手術時に採取したもので検討することが望ましいといえよう。Penicillin系抗生剤は一般に胆汁移行は良好であるとされているが、TA-058の胆汁移行も良好で、1g静注後28分より、2時間46分までに114.48~520.0(平均256.74±131.79) µg/mlを示した。抗生剤静注時の総胆管胆汁濃度のピーク値は約1時間にあるので、本剤のピーク値は500.0~600.0 µg/mlに達するものと推定される。その後の下降は症例4, 5にみられる如くゆるやかで長時間高濃度を維持するといえる。

胆嚢内胆汁内濃度は、胆嚢管閉塞例ではtrace~29.4(平均11.67±17.19) µg/mlと低濃度であったが、これらの症例の胆嚢壁内濃度はそれぞれ胆嚢内胆汁濃度より高値を示しており、胆嚢管の閉塞があるために胆嚢壁より血行を介して抗生剤が移行したものと考えられる。胆嚢管開存例の移行が良好なのは当然であるが、120.0~285.0(平均172.0±80.19) µg/mlの移行を示した。症例5のごとく、総胆管内胆汁よりも高濃度を示す症例のあることは、本剤の胆嚢炎に対する有用性を示唆するものであるといえよう。

胆嚢壁内濃度は、炎症程度と完全に比例はしなかったが、7.2~32.7(平均16.3±9.44) µg/gの移行を示した。これらの結果より本剤は胆嚢炎、胆管炎などの胆道系感染症に有用な薬剤であるといえる。

急性虫垂炎における虫垂壁内濃度は0.06~45.0(平均9.22±14.61) µg/gであったが、炎症程度に正比例して、炎症の強い症例では高濃度を示した。外科系の各科領域で炎症組織を切除する機会は稀ではないが、炎症程度の軽い組織より、炎症程度の重篤な組織まで切除し得る機会は急性虫垂炎以外にはない。したがって炎症程度の異なった虫垂組織内濃度を検索することにより、抗生剤の炎症程度との関連を検討出来ることになる。各種抗生剤の検討において、筋注投与^{10,12)}では明確な関連を認めたが、静注投与ではあまり判然としないものが多い。しかしTA-058においては静注でも判然とした関連を

認めるようである。非常に興味あることは少数例ではあるが、膿腫性の虫垂炎における虫垂壁内濃度と虫垂内胆汁内濃度との検討で、TA-058の虫垂壁内濃度よりも、虫垂内容の胆汁内濃度が高値を示す症例のあることである。他の抗生剤では1:10~1:20で胆汁内濃度が低値を示している^{24,25)}。

腹膜炎における膿性腹水への移行も同様であり、漿液性に近い腹水では濃度も比較的lowく、胆汁性の腹水では、かなり粘稠、濃厚な胆汁においてもTA-058は高濃度の移行を早い時間より示し、しかも長時間高い濃度を維持している。このことは本剤の大きな特長の一つと考えられ、*in vitro*におけるよりも*in vivo*における効果が良好な原因の一つとも考えられ、TA-058は胆汁への移行の良好な薬剤といえるようである。

起炎菌を分離同定し得たものは12例であるが、その大部分は複数菌感染であり、今日問題とされているグラム陰性桿菌群が主な起炎菌となっていた。*E. coli*ではTA-058に対するMICは 10^6 cells/mlで1株は12.5 µg/mlであったが他の10株は0.78 µg/mlであった。*K. pneumoniae*は1株は6.25 µg/mlであったが他の3株は1.56~3.13 µg/mlであり、*S. faecalis*は5株とも6.25 µg/mlであった。

これらの起炎菌のTA-058に対するMICと各種体液、組織内濃度を比較検討すると、胆道系感染症ではTA-058静注後30分より2時間以上に亘ってMICを上回る濃度を持続すると推定され、急性虫垂炎の虫垂内濃度は静注後15分より2時間以上に亘り検索しているが、特に炎症状態の強い虫垂では大部分のMICを上回る濃度を維持していると推定される。膿性腹水内濃度は投与後急速な上昇を示し、上昇後の低下の緩やかなことより考えて、長時間高濃度を維持すると考えられる。本研究と並行して施行した胆道系感染症の術前、急性腹膜炎の術後にTA-058 1~2g, 1日2回の点滴静注により行った臨床効果の検討では、S状結腸癌の1例のみは無効であったが、他は全例有効以上の成績を認めた。

以上の結果よりTA-058は、胆道系感染症、急性腹膜炎などの腹部炎症性疾患に使用して有用な薬剤であることが示唆されたといえる。

本論文の要旨は、第29回日本化学療法学会、東日本支部総会(昭和57年11月、仙台市)において発表した。なお一部は第22回ICAAC(4~6 Oct. 1982, Miami Beach, Florida)にて発表した。

文 献

- 1) 上田 泰, 真下啓明: 今日の化学療法, 感染症原因菌の動向(清水喜八郎), 3~13, ライフサイ

- エンス社, 1980
- 2) 清水喜八郎, 嶋田甚五郎: β -ラクタム系抗生物質の化学療法, β -ラクタム系抗生物質の細菌学的検討(横田 健), 3~22, メディカル・ジャーナル社, 1981
 - 3) 清水喜八郎, 嶋田甚五郎: これからの抗生物質の使い方(日常診療における抗生物質療法), 抗生物質の使用に際して必要な基礎知識——適切な化学療法を行なうための基礎的背景——(五島瑛智子), 17~30, メディカル・ジャーナル社, 1982
 - 4) 清水喜八郎, 嶋田甚五郎: β -ラクタム系抗生物質の化学療法, β -ラクタム系抗生物質の体内動態(嶋田甚五郎), 23~44, メディカル・ジャーナル社, 1981
 - 5) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫: Doxycycline 静注液の組織内濃度について. *Jpn. J. Antibiotics* 28: 775~777, 1975
 - 6) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 26: 377~378, 1978
 - 7) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 27 (S-4): 202~205, 1979
 - 8) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazole の組織内濃度について, とくに炎症組織内濃度の経時的变化について. *Chemotherapy* 27: 275~282, 1979
 - 9) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. NAKANISHI, Y. KASAI & Y. SAHASHI: Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. *Current Chemotherapy and Infectious Disease. (Proceedings the 11th ICC and the 19th ICAAC) Vol. I: 236~238, 1980*
 - 10) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄: Cefamandole の組織内濃度について, 特に炎症との関係について. *Chemotherapy* 27 (S-5): 340~347, 1979
 - 11) 葛西洋一, 中西昌美, 戸田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 笠井一弘, 重柄幹夫, 藤本和巳: Cefotaxime の人組織内濃度について, 特に炎症組織内動態について. *Chemotherapy* 28 (S-1): 81~88, 1980
 - 12) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 加藤 博, 松田繁雄: 6059-S の人組織内濃度について, 特に筋注における組織内動態. *Chemotherapy* 28 (S-7): 263~273, 1980
 - 13) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE & Y. WATANABE: Cefoperazone concentration in the bile and gall bladder wall after intravenous administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18: 980~982, 1980
 - 14) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄: Cefoperazone の人組織内濃度について, 特に組織内動態について. *Chemotherapy* 29: 637~645, 1981
 - 15) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 阿部 弘: Cefmenoxime (SCE-1365) の炎症組織内濃度について. *Chemotherapy* 29 (S-1): 225~239, 1981
 - 16) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Cefmenoxime concentration in infected tissues from patients after intramuscular and intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. In P. Periti and G. G. Grassi (ed.), *Current Chemotherapy and Immunotherapy (Proceedings of the 12th ICC)*, Vol. I: 358~360, 1982
 - 17) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 葛西洋一, 中西昌美: Dibekacin の臨床的研究, 人体各種組織内濃度および点滴静注による治療. *Jpn. J. Antibiotics* 34: 980~993, 1981
 - 18) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Dibekacin concentration in infected tissues from patients after intramuscular injection and intravenous drip infusion. *Current Chemotherapy and Immunotherapy (Proceedings of the 12th ICC)*, Vol. II: 815~817,

- 1982
- 19) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 葛西洋一, 中西昌美, 加藤 博, 松田繁雄: Tobramycin 点滴静注投与における臨床的研究. *Jpn. J. Antibiotics* 34: 1158~1172, 1981
- 20) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 斉藤美知子, 八反田 薫, 戸次英一, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一: Amikacin 点滴静注の臨床的研究. *Jpn. J. Antibiotics* 35: 897~908, 1982
- 21) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 八反田 薫, 斉藤美知子, 加藤 博, 松田繁雄: 外科重症感染症に対する Latamoxef の検討. *最新医学* 37: 1991~2001, 1982
- 22) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 斉藤美知子, 八反田 薫, 戸次英一, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 出口浩一: Gentamicin 点滴静注の臨床的研究. *Jpn. J. Antibiotics* 36: 55~70, 1983
- 23) 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 奥田隆夫: Cefpi-pamide (SM-1652) の人組織内濃度について. *Chemotherapy* 31 (S-1): 169~179, 1983
- 24) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 斉藤美知子, 八反田 薫, 戸次英一, 奥村和夫, 武田憲三: Ceftazidime (SN-401) の人組織内濃度について. *Chemotherapy* 31 (S-3): 156~164, 1983
- 25) BEKKI, E.; M. SAITOH, M. TSUJISAKI, Y. SAWADA, I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA & J. MIKAMI: Ceftazidime concentration in infected tissues and body fluids from patients following intravenous administration. *Proceedings of the 13th ICC, part 101, PS 4.2/4~9, 28th Aug. to 2nd Sept. 1983 (Vienna)*
- 26) SAWADA, Y.; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Clinical pharmacokinetics of sulbactam plus cefoperazone in infected tissues following intravenous administration. *Proceedings of the 13th ICC, part 55, PS 4.1/6~14, 28th Aug. to 2nd Sept., 1983 (Vienna)*
- 27) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI, Y. KASAI, H. KATOH & S. MATSUDA: Latamoxef concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. *Proceedings of the 13th ICC, part 98, PS 4.2/10~22, 28th Aug. to 2nd Sept., 1983 (Vienna)*
- 28) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. SAITOH, E. BEKKI & M. TSUJISAKI: Tissue concentration and clinical efficacy of MT-141 on acute peritonitis and biliary tract infection following intravenous administration. *Proceedings of the 13th ICC, part 58, SE 4.2/5~6, 28th Aug. to 2nd Sept., 1983 (Vienna)*
- 29) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ, TA-058, 1982 (東京)
- 30) SHISHIDO, H.; K. MATSUMOTO, Y. UZUKA, T. NAGATAKE, M. YAMAMOTO, Y. SAKUMA, & T. YAMAGUCHI: Phase I clinical study of TA-058. *Current Chemotherapy and Immunotherapy (Proceedings of the 12th ICC) Vol I: 329~331, 1982*
- 31) YAMAGUCHI, T.; I. MAEZAWA, Y. SAKUMA, K. TANI, H. YOSHIDA, & S. OHSHIMA: Pharmacokinetic studies of TA-058 in laboratory animals. *Current Chemotherapy and Immunotherapy (Proceedings of the 12th ICC) Vol. I: 331~333, 1982*
- 32) SAWADA, Y.; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, Y. NAKANISHI, H. NISHINDAI & Y. KASAI: Tissue concentration and clinical effect of TA-058 in acute peritonitis. In *Abstracts of the 22nd ICAAC, 4~6th, October 1982, Miami Beach, Florida, No. 630*

CLINICAL PHARMACOKINETICS OF TA-058 IN INFECTED TISSUES FOLLOWING INTRAVENOUS ADMINISTRATION

YOICHI KASAI, YOSHIMI NAKANISHI, HIROYUKI NISHINDAI and MASANORI YOSHIMOTO

First Surgical Department, School of Medicine, Hokkaido University

YASUO SAWADA, IKUO HASHIMOTO, TAKASHI NAKAMURA and JIROH MIKAMI

Department of Surgery, Tenshi General Hospital

MICHIKO SAITOH and EIICHI BEKKI

Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital

(St. Franciscan Missionaries of Mary)

TOUTARO YAMAGUCHI

Microbiological Research Laboratory, TANABE SEIYAKU Co., Ltd.,

A new semisynthesized penicillin TA-058 for parenteral use, with broad spectrum for gram positive and negative bacteria, was administered to 21 hospitalized patients with infection of abdominal organs: 12 with acute appendicitis, 5 with cholecystitis and cholangitis, 3 with acute panperitonitis and intestinal obstruction due to abdominal cancer and one with duodenal ulcer. TA-058 at a dose of 1g was given by intravenous bolus injection before or during operation. Tissue specimens of different sites were taken from the surgically removed organs. Samples of purulent ascites and the biles were subsequently taken at intervals.

TA-058 concentration was determined according to a plate agar well bioassay method with *M. luteus* ATCC 9341 or *E. coli* ATCC 27166 as the test organisms.

The levels of TA-058 in the common duct bile increased quickly after injection and reached to the peak about at 1 hr. and then declined very slowly. That of the peak level was 520.0 $\mu\text{g/ml}$ and the mean level was $256.74 \pm 131.79 \mu\text{g/ml}$ (5 cases, $n=12$) at 28 to 166 min. after the administration. In cases of obstructed cystic duct, TA-058 was observed in the gall bladder bile through the gall bladder wall, the peak level was 29.4 $\mu\text{g/ml}$ and the mean level was $11.67 \pm 17.29 \mu\text{g/ml}$ (2 cases, $n=4$) at 13 to 197 min. after injection. In cases of opened cystic duct, which reached 285.0 $\mu\text{g/ml}$, that was higher than in the common duct bile, and the mean was $172.0 \pm 80.19 \mu\text{g/ml}$ (2 cases, $n=4$) at 125 to 178 min. after injection. TA-058 peak level in gall bladder wall was 32.7 $\mu\text{g/g}$ and the mean level was $16.3 \pm 9.44 \mu\text{g/g}$ (5 cases, $n=7$) after i. v.. TA-058 level in the infected appendix wall was directly proportional to degree of severity of inflammation, that the mean level was $9.22 \pm 14.61 \mu\text{g/g}$ (12 cases) at 15 to 103 min. after i. v.. TA-058 observed quickly in purulent ascites and stayed high levels for a long time. In purulent ascites of panperitonitis, TA-058 levels were trace, 0.83, 8.3, 48.0, 44.0 and 43.3 $\mu\text{g/ml}$ at 0, 1, 2, 53, 63, 70 min. after injection, respectively. The mean level of purulent ascites was $26.42 \pm 17.44 \mu\text{g/ml}$ (4 cases, $n=15$) at 0 to 70 min. after i. v.. In cases of empyemic appendicitis, TA-058 level in the pus in appendix wall was higher than which in appendix wall itself. The mean level was $11.23 \pm 7.79 \mu\text{g/ml}$ (3 cases) after i. v..

These results were suggested, TA-058 gives prolonged high concentrations in the bile, purulent ascites and the infected tissues satisfactory for relatively long time, that were higher than the MICs against pathogenic bacteria, particularly *E. coli* and *K. pneumoniae*.

For this reason, TA-058 is one of the preferred drugs for treatment of abdominal infections.