

腹膜炎の化学療法 (IV)→TA-058 の腹水中移行とその臨床効果について

谷村 弘・斎藤 徹・小林 展章・佐藤 友信・関谷 司

黄 文 芳・加藤 仁司・高橋 裕・日笠 頼則

京都大学外科学教室第二講座

安芸 敏彦・田村 尚史・伊豆蔵 健

高島病院外科

安本 裕・尾崎 信弘

豊郷病院外科

丸山 啓介

守山病院外科

瀬戸山元一・中島 久公

舞鶴市民病院外科

羽白 洸・竹中 正文

島田市民病院外科

丸山 泉

関西電力病院外科

端野 博康・頼 文夫

神鋼病院外科

塩田 隆三・山内 清明

日本パプテスト病院外科

小林真佐夫・大佛 正隆・宇都宮裕文

島根県立中央病院外科

杉谷 章・竹本 寛・小川 郁夫・加地 弘

静岡労災病院外科

In vivo における薬効が優れているといわれる新しい合成ペニシリン剤 TA-058 の腹膜炎を中心とした腹腔内感染症について基礎的・臨床的研究を行った。

1) 腹腔ドレーンを挿入した2例において、TA-058 1g 静注後の腹水中濃度を血中濃度と比較検討した。1～2時間後に、それぞれ 66.0 $\mu\text{g/ml}$ 、74.0 $\mu\text{g/ml}$ と最高腹水中濃度に達し、6時間後も 20.2 $\mu\text{g/ml}$ 、18.2 $\mu\text{g/ml}$ と高値を維持していた。

2) 腹膜炎18例、腹腔内膿瘍6例、腹膜炎術後腹壁創感染3例、計27例に対して TA-058 1～2g 1日1～2回静注または点滴静注にて5～9日(平均6.6日)間投与した際の臨床的効果は、著効5例、有効13例、やや有効4例、無効3例、判定不能2例で有効率72.0%であった。細菌学的効果は、*E. coli* 87.5%、*S. faecalis* 83.3%、*Bacteroides* spp. 85.7%が消失したが、*P. aeruginosa* が残存した。副作用は1例も認められなかった。

以上、TA-058 は腹水中へも高濃度に移行し、腹膜炎をはじめとする腹腔内感染症に対して有用な薬剤の1つといえる。

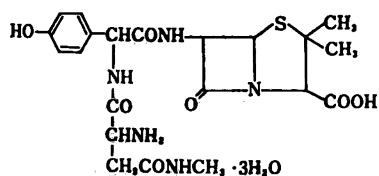
はじめに

最近の抗生物質の開発は、cephalosporin 系薬剤が中心となり、第3世代とも呼ばれる優れた薬剤の開発が相次ぎ、昨年より多数市販され、臨床に供されている¹⁾。しかし、その開発が主としてグラム陰性桿菌に対する抗菌スペクトルの拡大と抗菌力の増強に向けられてきたため、グラム陽性菌に対する抗菌力はかえって弱くなっているものが多い²⁾。

一方、腹腔内感染症の起炎菌はその過半数をグラム陰性桿菌が占めているが、最近では本邦でもグラム陽性球菌である *S. faecalis* がとくに菌交代として増加しつつある³⁾。

TA-058 は、Fig. 1 のごとき化学構造式を有し、グラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示すのはもちろん、グラム陰性菌にも幅広い抗菌スペクトルを有し、さらに *in vitro* の抗菌力が *in vivo* においても十分に発揮される合成 PC 剤であり、外科的感染症に対しても期待が寄せられている⁴⁾。われわれは、すでに TA-058 の胆道感染症に対する検討を行い、その臨床応用への評価を行ったが⁵⁾、今回は腹膜炎を含む腹腔内感染症に対する臨床効果と有用性、および基礎的研究として腹水中移行を検討した。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



対象と方法

昭和56年10月から昭和57年8月までの11カ月間に京都大学医学部第二外科およびその関連施設において入院治療を受けた28例を対象とし、その臨床効果を腹腔内感染症および創感染合併症27例について検討した。男22例、女5例であり、年齢は男11~82歳(平均49.3歳)、女46~79歳(平均59.4歳)であった。このうち2例(症例15と、臨床効果検討例ではない47歳男の症例28)において TA-058 の腹水中移行を検討した。

まず、急性虫垂炎により盲腸周囲膿瘍を形成していた限局性腹膜炎の症例(74歳、男性、体重64kg)に対して、虫垂切除術と腹腔ドレナージを行って、手術当日から5日間、1日膿性腹水排泄量を集めた中から、1日平均の腹水中濃度を測定した。

症例28では、十二指腸潰瘍穿孔性腹膜炎(47歳、男

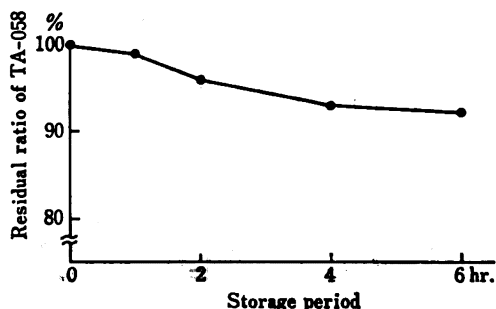
性、体重59kg)に対して、胃切除と腹腔内洗浄後、腹腔ドレナージを行い、経時的に6時間排泄される腹水を採取した。その後は CEZ 2g×2回、AMK 100g 1日3回併用したので、臨床効果の判定からは除外したが、TA-058 の腹水中濃度は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法および Bioassay 法で行った。その際、いずれの症例も、TA-058 2g を生理食塩液 20 ml に溶解後、5分間かけて静脈内に投与し、4時間まで血中濃度を併せて測定した。

薬剤の測定方法は、検定菌として *E. coli* ATCC 27166 を用いる Bioassay 法および下記の HPLC 法を併用し、TA-058 の代謝分解物である penicilloic acid, 5-epi-penicilloic acid, Amoxicillin (AMPC) を分離定量した。標準曲線は、血清中濃度は保存血清にて、腹水中濃度は $\frac{1}{15}$ M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて作成し、希釈もそれによった。

TA-058 の HPLC 法は、TSK-GEL, LS-410 (5 μ , 東洋曹達) を充填した 150 mm×4 mm i.d. のカラムを装着した日立製作所 635 型高速液体クロマトグラフ装置を用い、限外ろ過(ウルトラフリー, ミリポア社)した腹水を直接カラムに注入した。0.1 M KH_2PO_4 と 0.1 M Na_2HPO_4 とで作製した 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 5.0) を移動相として流速 1 ml/min. にて分離後、0.2 M K_2HPO_4 と 0.2 M Na_2HPO_4 とで作製した 0.2 M リン酸緩衝液 0.3 ml/min. (pH 11.4) と fluorescamine-acetone 溶液 0.4 ml/min. とを試薬とし、反応 coil 内で約8秒間反応後、excitation 380 nm, emission 480 nm において日立蛍光光度計 240-S にて蛍光検出を行った。

臨床的検討は、TA-058 を1回1~2g、1日1~2回、静注または1時間の点滴静注にて、5日間以上投与し、その臨床効果の判定は、原則として悪心、嘔吐、食欲不振、疼痛など自覚的症状の寛解、解熱、白血球数、CRP の正常化、腹水量の減少および触診による圧痛、

Fig. 2 Stability of TA-058 in human ascitic fluid (10 μ g/ml, 25 °C)



腹壁筋性防禦, Blumberg 徴候など他覚的所見の著しい改善が3日以内に得られたものを有効例, これらの炎症症状の全部, または一部の改善が5日以内に認められたものを有効例とし, 7日以内に一部の改善が認められたものをやや有効例とし, 7日以上使用しても症状の改善が認められなかったものを無効例と判定した。

また, 細菌学的検討のために, 手術時または腹腔ドレーンから得られた腹水を嫌気性菌輸送用容器ケンキゴーター® (クリニカルサブライ) に採取し, 菌の分離, 同定を行い, 日本化学療法学会感受性試験法に基づき, 接種菌量 10^6 cells/ml にて, TA-058 の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

血中濃度および腹水中移行

(1) TA-058 2 g 静注時の血清中濃度

症例 15 での TA-058 2 g 投与直後の血清中濃度は

600 μ g/ml であり, 1時間後 45.8 μ g/ml, 4時間後には 8.9 μ g/ml となった (Table 1, Fig. 3)。症例 28 での TA-058 2 g 投与後の血清中濃度は 30 分後 116.5 μ g/ml であり, 1時間後 38.4 μ g/ml, 4時間後には 8.6 μ g/ml であり, 6時間後には 4.5 μ g/ml であった (Table 1, Fig. 4)。

(2) TA-058 2 g 静注時の腹水中濃度

症例 15 での TA-058 2 g 投与後 1 時間目には 65.6 μ g/ml, 2 時間後に最高腹水中濃度 74.0 μ g/ml に達し, 4 時間後 37.8 μ g/ml, 6 時間後でも 18.2 μ g/ml を維持していた (Table 1, Fig. 3)。

症例 28 でも TA-058 2 g 投与後 1 時間後に最高腹水中濃度 66.0 μ g/ml に達し, 以後 4 時間後 31.0 μ g/ml, 6 時間後でも 20.2 μ g/ml と高濃度を維持していた (Table 1, Fig. 4)。

Table 1 Concentration in serum and ascitic fluid after intravenous administration of TA-058 (2.0 g)

Time (hr.)	Serum					Ascitic fluid			
	1/2	1	2	4	6	1	2	4	6
Case 15	50.0 (60.8)	45.8	38.0 (34.2)	8.9 (9.3)		65.6 (51.1)	74.0 (60.8)	37.8 (32.0)	18.2 (14.0)
Case 28	116.5 (129.7)	38.4 (40.4)	19.8 (18.7)	8.6 (5.7)	4.5 (1.8)	66.0 (66.2)	59.8 (58.4)	31.0 (32.1)	20.0 (21.6)

() : HPLC method

Fig. 3 Concentrations in serum and ascitic fluid after intravenous administration of TA-058 (2.0 g) —case 15—

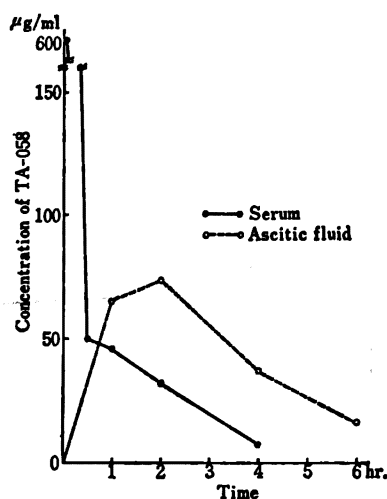


Fig. 4 Concentrations in serum and ascitic fluid after intravenous administration of TA-058 (2.0 g) —case 28—

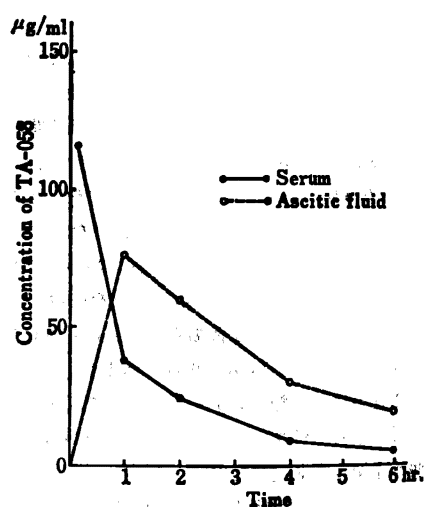


Table 2 Clinical effects of TA-058 on intra-abdominal infections (1)

No.	Case	Diagnosis	Complication	Pretreatment	TA-058				Isolated organisms	Clinical effects	Side effect
					Route	Dosis	Day	Total			
1	Y. K. 15M	Perforative peritonitis	Appendicitis	(-)	DI	1g x 2	5	10 g	<i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i> sp. <i>Escherichium</i> spp.	Good	(-)
2	M. S. 59M	Peritonitis	Duodenal ulcer Pneumonia	CPZ, PIPC	DI	1 x 2	5	10	Unknown	Unknown	(-)
3	I. I. 34M	Peritonitis	Appendicitis	CMZ, TOB	DI	1 x 2	6	12	Unknown	Excellent	(-)
4	E. F. 11M	Peritonitis	Appendicitis	(-)	DI	1 x 2	7	14	<i>E. coli</i>	Good	(-)
5	A. N. 50M	Peritonitis	Appendicitis	(-)	DI	1 x 2	7	14	<i>S. pneumoniae</i>	Excellent	(-)
6	Y. Y. 82M	Peritonitis	Crohn's disease	CET	DI	1 x 2	7	14	<i>E. coli</i> <i>P. vulgaris</i> <i>S. faecalis</i> <i>Bacteroides</i> spp.	Good	(-)
7	U. F. 79M	Acute perforative peritonitis	Gastric ulcer	(-)	DI	1 x 2	7	14	YLO	Good	(-)
8	S. M. 57M	Acute perforative peritonitis	Gastric ulcer	(-)	DI	1 x 2	7	14	YLO	Good	(-)
9	T. S. 64M	Acute perforative peritonitis	Gastric cancer	(-)	DI	1 x 2	7	14	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	Good	(-)
10	M. U. 62M	Acute perforative peritonitis	Appendicitis	(-)	DI	1 x 2	7	14	<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	Fair	(-)
11	Y. N. 56M	Acute perforative peritonitis	Gastric and duodenal ulcer	(-)	DI	1 x 2	8	16	YLO	Fair	(-)
12	T. Y. 11M	Peritonitis	Appendicitis	(-)	DI	1 x 1~2	9	15	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	Fair	(-)
13	H. K. 54M	Peritonitis	Traumatic rupture of intestine	(-)	DI	1 x 2	9	18	<i>T-Streptococcus</i> <i>S. marcescens</i>	Excellent	(-)
14	N. T. 61M	Peritonitis	Gastric cancer	(-)	DI	2 x 2	5	20	<i>S. aureus</i>	Poor	(-)

Table 2 Clinical effects of TA-058 on intra-abdominal infections (2)

No.	Case	Diagnosis	Complication	Pretreatment	TA-058				Isolated organisms	Clinical effects	Side effect
					Route	Dosis	Day	Total			
15	K. H. 74M	Localized peritonitis	Appendicitis	(-)	DI	2g x 2	5	20 g	<i>S. faecalis</i>	Excellent	(-)
16	K. M. 33M	Peritonitis	Duodenal ulcer	(-)	DI	2 x 2	6	24	Fungi	Excellent	(-)
17	S. M. 23M	Peritonitis	Appendicitis	CTM	DI	2 x 2	6	24	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	Fair	(-)
18	J. Y. 24M	Peritonitis	Appendicitis	(-)	DI	2 x 2	6	24	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i>	Good	(-)
19	N. W. 46 F	Pelvic abscess	Bladder carcinoma	(-)	DI	1 x 2	6	12	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	Good	(-)
20	M. T. 45M	Perityphilitic abscess	Diverticulosis	(-)	DI	1 x 2	7	14	<i>B. fragilis</i> → <i>E. coli</i>	Good	(-)
21	T. H. 41M	Perirectal abscess	(-)	(-)	DI	1 x 2	7	14	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	Good	(-)
22	I. N. 74M	Pelvic abscess	Gall stone	CMZ, PIPC	DI	1 x 2	9	18	<i>E. aerogenes</i> <i>S. faecalis</i> <i>B. fragilis</i>	Poor	(-)
23	K. S. 76M	Pelvic abscess	Colon cancer	CMZ	DI	2 x 2	5	20	<i>P. aeruginosa</i>	Unknown	(-)
24	E. K. 46 F	Perityphilitic abscess	Appendicitis	SBPC, CMZ	DI	2 x 2	7	28	<i>P. putida</i>	Good	(-)
25	I. O. 66 F	Abscess of abdominal wall	(-)	(-)	IV	1 x 1	5	5	<i>P. vulgaris</i>	Poor	(-)
26	T. O. 79 F	Abscess of abdominal wall	(-)	CTM	DI	2 x 2	7	28	<i>S. faecalis</i> <i>B. fragilis</i>	Good	(-)
27	K. K. 60 F	Abscess of abdominal wall	Appendicitis	(-)	DI	2 x 2	7	28	<i>P. putida</i>	Good	(-)

(3) TA-058 1g 1日2回連続投与5日間の腹水中濃度

症例15では回盲部の膿瘍腔ドレナージであり、中等度の炎症であったため翌日 2.5 μg/ml、2日後 1.1 μg/ml、3日後 1.2 μg/ml、4日後 14.0 μg/ml にとどまっていた。症例28では、上腹部ドレナージであるため、翌日 72.0 μg/ml、2日目 20.6 μg/ml であった。

(4) Bioassay 法と HPLC 法による相関性は腹水14検体では、 $r=0.984$ であり、よく相関性があった。

臨床治療成績

腹腔内感染症の27例（腹膜炎18例、腹腔内膿瘍6例、腹壁膿瘍3例）について、TA-058 の臨床的検討を行った結果をTable 2 に示した。その成績は、著効5例、有効13例、やや有効4例、無効3例、他剤併用の為判

定不能2例で、その有効率 72.0 %であった。別稿⁵⁾の胆道感染症と併せて腹腔内感染症全体として、50例中著効8例、有効29例で有効率 78.7 %と優れた成績が得られた (Table 3)。

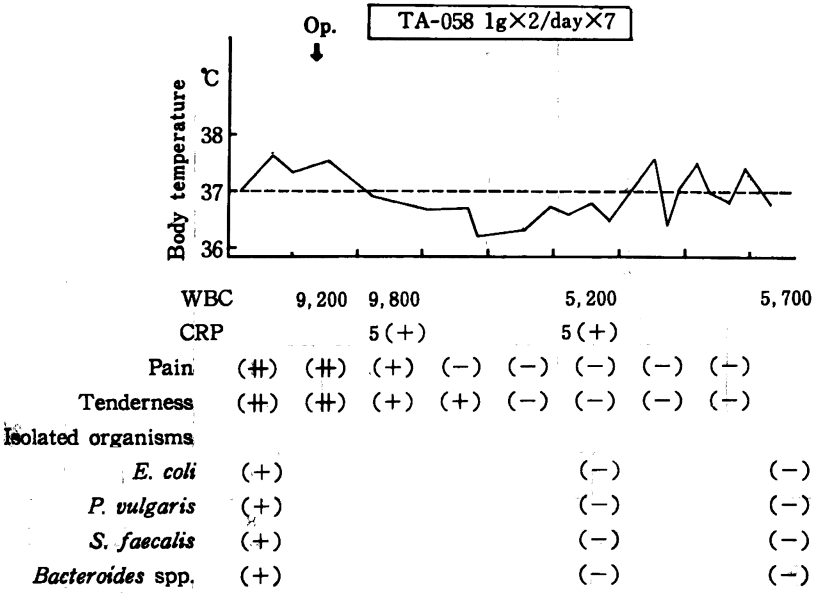
以下、代表的な症例を紹介する。

症例6：体重 51 kg、82歳の男性で、6日前に下痢を来とし、内服薬にて下痢は消失したが、2日前に右下腹部痛を生じ、来院した回腸末端部 Crohn 病による穿孔性腹膜炎症例である。回盲部切除術および腹膜炎ドレナージ術を施行し、TA-058 1g、1日2回の点滴静注にて2日目に解熱、腹痛、圧痛の消失、5日目に白血球数の正常化、腹水中 *E. coli* の陰性化を認めたが、CRP が依然 5 (+) であり有効とした (Fig. 5)。なお、5日目からの発熱は、慢性気管支炎に併発した肺炎によるものである。

Table 3 Clinical efficacy of TA-058

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Effectiveness rate (%)
Cholecystitis ⁵⁾	12	2	10	0	0	0	100.0
Cholangitis ⁵⁾	11	1	6	2	1	1	70.0
Peritonitis	18	5	7	4	1	1	70.5
Others	9	0	6	0	2	1	75.0
Total	50	8	29	6	4	3	78.7

Fig. 5 Case 6 82 M Peritonitis



細菌学的効果

細菌学的効果の判定は、*Candida* および酵母様菌のみ検出された4例を除く21例から43株の菌を検出した。その種類は Table 4 に示すように *E. coli* 12株, *Enterobacter* 2株, *P. aeruginosa* 3株, *S. faecalis* 7株, *Bacteroides* spp. 8株などであり、その MIC は Table 5 に示す通りであった。TA-058 による治療以前に他の化学療法剤が使用されていたものが8例あった。CET が無効であった症例6から検出された菌に対する TA-058 の MIC は、*E. coli* (0.78), *P. vulgaris* (3.13), *S. faecalis* (3.13), *Bacteroides* spp. (1.56, 3.13, 25) で、すべて除菌できた。SBPC と CMZ の併用療法が無効であった症例24での *P. putida* (MIC<0.2) も消失した。また、CTM 無効の症例26でも *B. fragilis*, *S. faecalis* に対する MIC がそれぞれ 12.5, 1.56 であり、5日目には除菌できた。

TA-058 の細菌学的効果は、*E. coli* 87.5%, *S. faecalis* 83.3%, *Bacteroides* spp. 87.5% であった。菌交代現象は、症例20で *B. fragilis* は消失したが *E. coli*

が出現し、この *E. coli* に対する TA-058 の MIC は 100 以上であった。

副作用

TA-058 の臨床効果を検討した27例、腹水中移行のみ検討した症例28を含めて計28症例において、薬剤アレルギー、消化器症状、血液一般検査および主な生化学的検査成績の異常値は全く認められなかった。

考 察

最近5年間に我々の教室と第一線病院との共同研究にて、嫌気ポーターを使用して、307例の腹膜炎症例における起炎菌の同定を検討したが⁹⁾、その起炎菌の検出率をみても、菌陰性は23.1%で、好気性菌のみ検出された症例は、特に最近の150例では18%に過ぎない。これを菌陽性例96例について検討してみると、好気性菌と嫌気性菌の両者が同じ1例で検出された症例が62.5%、これに嫌気性菌のみ検出した症例9.4%を加えると、71.9%もの症例に嫌気性菌感染が認められたことになり、腹膜炎の起炎菌としては、先に述べた腸内細菌叢

Table 4 Bacteriological effects of TA-058

Isolated organisms	No. of strains	Eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown	Eradicated (%)
<i>S. aureus</i>	1				1	
<i>S. faecalis</i>	7	5		1	1	5/6 (83.3)
<i>S. pneumoniae</i>	1	1				1/1
<i>r-Streptococcus</i>	1	1				1/1
Sub-total	10	7		1	2	7/8 (87.5)
<i>E. coli</i>	12	7		1	4	7/8 (87.5)
<i>K. pneumoniae</i>	1			1		0/1
<i>E. cloacae</i>	1	1				1/1
<i>E. aerogenes</i>	1			1		0/1
<i>S. marcescens</i>	1	1				1/1
<i>P. aeruginosa</i>	3			2	1	0/2
<i>P. putida</i>	2	2				2/2
<i>P. vulgaris</i>	2	1		1		1/2
Sub-total	23	12		6	5	12/18 (66.7)
<i>B. fragilis</i>	4 (---)	1	1	1	1	2/3 (67)
<i>Bacteroides</i> spp.	4 (---)	4	(+)	(+)		4/4 (85.7)
<i>Eubacterium</i> spp.	2	2				2/2
Sub-total	10	7	1	1	1	8/9 (88.9)
Total	43	26	1	8	8	27/35 (77.1)
<i>Candida</i>	1	1				
Fungi	3	1			2	

Table 5 MICs of isolated organisms from human ascitic fluid

[illegible]

そのままが反映していることがわかる (Fig. 6)。5年間の検出菌の菌種内訳では、496株中148株が嫌気性菌であり、*Bacteroides* が80株と半数近くを占め、次いで *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* であった。一方、好気性菌は321株であり、*E. coli* が37.0%を占め、*Klebsiella* が16.8%, *S. faecalis* を含む *Streptococcus* が16.5%, *Pseudomonas* は6.9%に過ぎなかった。従って、腹膜炎の化学療法に際しては、これら各腸内細菌に十分に抗菌力を発揮し得る抗生物質を選ばねばならない。

最近では、腹腔内感染症においても、もっぱら低毒性であるという点から合成 PC 系や⁷⁾, cephalosporin 系薬剤など β -lactam 剤の使用が抗生物質の主流をなしている⁸⁾。しかし、合成 PC 系薬剤では、ABPC と6位ベンゼン核の *o*-位に水酸基をもつ AMPC を基本型として、2位の COOH 基をエステル化する方法と、6位側鎖の NH₂ 基の H を他の基に置換する方法の2通りがあるが、最近、新しく登場した Ticarcillin (TIPC) や Piperacillin (PIPC) も ABPC の6位側鎖置換体である。従来の6位側鎖置換体には共通して *in vitro* 効果は優れていても *in vivo* すなわち、各種実験感染症における ED₅₀ 値が CBPC や SBPC と大差なく、菌量の増加により抗菌力の低下が認められたのに対し、TA-058 は AMPC の6位側鎖置換体として、N⁴-メチル-D-アスパラギンを結合した最初のものであり、接種菌量の影響が少なく、抗菌力が十分に *in vivo* でも発揮できるところに特徴があるとされている⁹⁾。われわれの成績で MIC が 12.5~25 μ g/ml である *Bacteroides* spp. が臨床例では除菌されたものも少なからず認められたことから裏付けられよう (Table 4)。*S. faecalis* が腹腔感染症に

おいて検出される頻度が *E. coli*, *B. fragilis* に次いで第3位であり⁹⁾, また、最近、若い女性の尿路感染症の原因菌として注目を集めているコアグラゼ陰性ブドウ球菌 *S. saprophyticus* が腹腔内感染症の起炎菌として問題になる可能性もある¹⁰⁾。これらグラム陽性菌とグラム陰性菌とくに *E. coli*, *P. mirabilis* のほか *P. cepacia* に対しても強い抗菌力を有し、MIC と MBC が近い TA-058 はその抗菌スペクトルからも期待できる薬剤であろう。

TA-058 の血清中濃度は、マウス、ラット、ウサギ、イヌに 20 mg/kg を静注した際には、PIPC, CBPC の濃度よりも高く、肺内濃度でも TA-058 が最も高い¹¹⁾。臨床においても TA-058 の血清中濃度は PIPC の約2倍で、CBPC とほぼ同程度である。その血中濃度半減期も PIPC よりも長く、1.6時間である。すなわち、TA-058 も高い血中濃度と臓器移行性に優れ、血行を介して感染巣への移行が良いと考えられる。

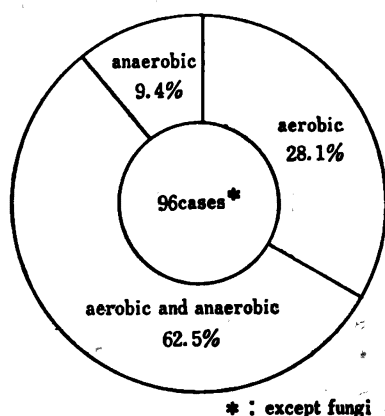
今回、われわれの検討では、TA-058 2g 静注1~2時間後に、腹水中濃度が 66~74 μ g/ml に達し、6時間後でも 18.2~20 μ g/ml を維持していた。TA-058 の虫垂炎時の腹水中濃度 61.4 μ g/ml、骨盤死腔中濃度 91.5 μ g/ml という報告と併せ、考えれば、腹腔内嫌気性菌の中心となる *Bacteroides*¹¹⁾ に対しても、十分に効果を発揮できるものと思われる。

しかしながら、*P. aeruginosa* に対する治療法として一般に現在市販 β -lactam 系薬剤では1回投与量よりも投与回数が大切であることが指摘されており¹²⁾, 4時間で殆ど体外へ排泄されてしまう TA-058 は、その投与回数が臨床効果を左右することも否定できない。われわれが評価した TA-058 の臨床効果がやや有効あるいは無効のものは7例あり、その投与法にも問題があると思われた。すなわち、腹膜炎の症例12では、投与開始後2日目までは TA-058 1g 1日2回投与であったが、3日目からは1日1回であり、腹壁感染症の症例25においても TA-058 1g 1日1回静注であった。半減期の極めて長い β -lactam 系薬剤が開発中であり、近い将来1日1回投与でこと足る時代が来るかもしれないが、PC 系薬剤では少なくとも1日2回以上の投与が臨床像の改善、病巣からの除菌にはぜひ必要であろう。

次に TA-058 の β -lactamase に対する抵抗性が問題である。すなわち、第3世代の cephalosporin 剤とは異なり、TA-058 は penicillinase I, II により分解される。TA-058 も限外汚濁にて β -lactamase 活性物を除外して、比較してみると、ヒト感染胆汁中での分解により 21.6%に減少する例もあることが判明した⁹⁾。

このことは感染腹水に TA-058 を添加し、25℃で

Fig. 6 Ratio of anaerobic organisms isolated from ascitic fluid of patients with peritonitis (1981)



incubate した場合に β -lactamase により TA-058 の β -lactam 環が開環されて抗菌力が失活している。

体液中薬剤濃度の測定は、抗生物質の場合には大量処理能力と経済性から、従来 Bioassay 法が用いられてきたが、最近、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法による測定も次第に普及してきた。われわれも 1980 年より HPLC 法による抗生物質の測定を行っているが、その臨床的意義は単なる目的の 1 薬剤を測定することばかりでなく、その代謝物や体液中分解物を分離同定できるほか、同系薬剤 2～3 混合使用時の定量もできる利点がある。今回の腹膜炎症例でも AMK や CEZ を併用されていたが HPLC 法にて TA-058 の濃度を分離定量できている。

しかし、HPLC 法の TA-058 と Bioassay 法での測定値の相関性については、腹水試料については数例でしか検討していないが、 $r=0.984$ とよい相関があり、腹水中での抗菌活性は TA-058 であるといえる。

副作用として、PC 系薬剤である ABPC や AMPC では発疹の発生率が 5～8% とかなり高い¹³⁾といわれるが、TA-058 の全国集計 1,209 例中発疹は、わずか 3 例 0.2% と極めて少なく、外科領域の感染症 152 例中には 1 例もなかった。われわれの腹水濃度測定 1 例を含めた腹腔感染症 24 例においても副作用は 1 例もなかった。このように TA-058 は PC 系薬剤ではあるが、アレルギー系の副作用発生率も低く、安全性が高いものと思われる。

以下の事実から、TA-058 はペニシリン分解酵素に破壊され易い欠点を有するとはいえ、広い抗菌スペクトル、優れた *in vivo* 効果、高い血清中濃度、腹水中移行性の優秀性などから腹腔内感染症に対して有用な注射用アモキシシリン製剤といえよう。¹³⁾

文 献

- 1) 谷村 弘, 他: 腹膜炎の化学療法 (II) — とくに Cefprozime による臨床的效果について。Chemotherapy 28 (S-5): 533～542, 1980
- 2) 谷村 弘, 他: 化膿性腹膜炎に対する Ceftizoxime と Cefazolin の二重盲検法薬効比較試験。Chemotherapy 29: 696～714, 1981
- 3) 谷村 弘: 腹膜炎の化学療法。JJHPA 18: 475～478, 1982
- 4) 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)
- 5) 谷村 弘, 他 (6 施設): 胆道感染症の化学療法 (XIX) — TA-058 の胆汁中移行とその臨床効果について。Chemotherapy 32 (S-2): 500～511, 1984
- 6) 谷村 弘, 日笠順則: 腹膜炎の化学療法。外科治療 48: 29～36, 1983
- 7) 谷村 弘, 他: 腹膜炎の化学療法, 特に Sulbenicillin の腹水移行について。Jpn. J. Antibiotics 31: 133～144, 1978
- 8) 谷村 弘: 化膿性腹膜炎に対する Cefotetan と Cefmetazole の二重盲検法による薬効比較試験。Jpn. J. Antibiotics 36: 369～390, 1983
- 9) 伊藤富由, 谷村 弘, 他: 化膿性腹膜炎患者の分離菌および抗生剤に対する感受性について。感染症学雑誌 55: 327, 1981
- 10) 黒坂公生: Staphylococcus 属。Medical Technology, 10: 231～235, 1982
- 11) 出口浩一: Primary infection を主とした患者から検出される細菌の様相 — 検出される菌種の特徴について (その 10)。メディヤサークル 27: 506～512, 1982
- 12) 尾花芳樹, 西野武志, 故中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析。Chemotherapy 26 (S-4): 41～47, 1978
- 13) 谷村 弘, 竹中正文, 丸山啓介, 他: 胆道感染症の化学療法 (VI), Pivmecillinam の胆汁中移行とその臨床的效果。Jpn. J. Antibiotics 32: 819～829, 1979

CHEMOTHERAPY OF PERITONITIS (IV) EXCRETION IN ASCITIC FLUID AND ITS CLINICAL EFFECT USING A NEW ANTIBIOTICS, TA-058

HIROSHI TANIMURA, TOHRU SAITO, NOBUAKI KOBAYASHI,
TOMONOBU SATO, TSUKASA SEKIYA, WU-FANG HUANG,
HITOSHI KATO, HIROSHI TAKAHASHI and YORINORI HIKASA
Second Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine

TOSHIHIKO AKI, NAOFUMI TAMURA and TAKESHI IZUKURA
Department of Surgery, Takashima Hospital

HIROSHI YASUMOTO and NOBUHIRO OZAKI
Department of Surgery, Toyosato Hospital

KEISUKE MARUYAMA
Department of Surgery, Moriyama Hospital

MOTOICHI SETOYAMA and HISAHIRO NAKAJIMA
Department of Surgery, Maizuru City Hospital

AKIRA HAJIRO and MASAFUMI TAKENAKA
Department of Surgery, Shimada City Hospital

IZUMI MARUYAMA
Department of Surgery, Kansaidenryoku Hospital

HIROYASU HASHINO and HUMIO RAI
Department of Surgery, Shinkou Hospital

RYUZO SHIODA and KIYOAKI YAMAUCHI
Department of Surgery, Japan Baptist Hospital

MASAO KOBAYASHI, MASATAKA OSARAGI and HIROFUMI UTSUNOMIYA
Department of Surgery, Shimane Central Hospital

AKIRA SUGITANI, HIROSHI TAKEMOTO, IKUO OGAWA and HIROSHI KAJI
Department of Surgery, Shizuoka Rosai Hospital

Fundamental and clinical studies on TA-058, a new injectable penicillin compound which was derived N⁴-methyl-D-asparaginyl residue on side chain of amoxicillin, performed to abdominal infections, especially on peritonitis, and following results were obtained.

1) The transfer into ascitic fluid and serum concentration were investigated against 2 patients with peritonitis. The peak concentration of ascitic fluid was observed in 1~2 hours after intravenous administration of 1.0 g of TA-058, 66.0 $\mu\text{g/ml}$ and 74.0 $\mu\text{g/ml}$, respectively. High concentration (20.0 $\mu\text{g/ml}$, 18.2 $\mu\text{g/ml}$) of ascitic fluid was maintained even after 6 hours.

2) TA-058 was treated in total of 27 cases with intra-abdominal infection; 18 cases of peritonitis, 6 cases of abdominal abscess and 3 cases of postoperative wound infection of the abdominal wall. The clinical efficacy was excellent in 5 cases, good in 13, fair in 4 and poor in 3, with an effectiveness rate of 72.0%.

3) In bacteriological effects, the treatment provided eradication of *E. coli*, *S. faecalis* and *Bacteroides* sp., while *P. aeruginosa* partially persisted.

4) No serious side effects were observed.