

TA-058 の基礎的・臨床的検討 —子宮・付属器組織濃度と臨床成績—

宮本 尚彦・中村 英世・高橋 正明・林 茂
川崎市立川崎病院産婦人科

新しい半合成ペニシリン剤である TA-058 の基礎的・臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1. 臨床的検討では、婦人科性器感染症を中心とした9例に本剤を使用し、89% (8/9例) の有効率を得た。対象疾患の内訳は、腔断端膿瘍2例、創部感染1例、付属器炎3例、骨盤腹膜炎3例であった。これらの症例のうちで菌の検出が出来たものは7例で、菌種別では *S. aureus* 1株、*Streptococcus* sp. 1株、*E. coli* 3株、*Klebsiella* 2株、*Enterococcus* sp. 1株の合計8株であった。細菌学的効果では、消失3例、菌交代1例、存続3例であり、菌効果は57% (4/7例) であった。存続した3例は本剤使用前に *E. coli* が検出された1例、*Klebsiella* が検出された2例であった。

副作用は1例も経験せず、投与前後の末梢血、肝機能、腎機能にも著明な変化は認められなかった。

2. 基礎的検討では、単純子宮全摘予定の18例に本剤1gを静注し、30分～240分後の静脈血血清、子宮動脈血血清内濃度と子宮頸部、子宮筋層、子宮内膜、卵管、卵巣の各組織移行濃度を測定した。30分後の4例平均でみると、静脈血血清内濃度 39.4 $\mu\text{g/ml}$ に対し、子宮動脈血血清内濃度は 39.4 $\mu\text{g/ml}$ と等しい値を示した。また各組織への移行を比べると、子宮頸部内濃度が最も高く 22.2 $\mu\text{g/g}$ を示し、卵管内濃度が最も低く 16.5 $\mu\text{g/g}$ を示した。また、静脈血血清を100とした場合のその他、すなわち子宮静脈血および各組織への移行の比率は、子宮動脈血血清は100を示し、子宮頸部、子宮筋層、子宮内膜、卵管、卵巣の比はそれぞれ 56.3, 50.5, 45.7, 51.5, 42.0 であった。60分後の5例の平均では、静脈血血清内濃度 25.8 $\mu\text{g/ml}$ 、子宮動脈血 25.9 $\mu\text{g/ml}$ であり、子宮頸部 14.2 $\mu\text{g/g}$ 、子宮筋層 12.4 $\mu\text{g/g}$ 、子宮内膜 9.94 $\mu\text{g/g}$ 、卵管 13 $\mu\text{g/g}$ 、卵巣 12.9 $\mu\text{g/g}$ の値を示した。静脈血、子宮動脈血および他の組織内濃度は静注後経時的に減少した。静注240分後に静脈血血清内濃度が 3.7 $\mu\text{g/ml}$ 、子宮動脈血内濃度 3.7 $\mu\text{g/ml}$ 、卵管 2.6 $\mu\text{g/g}$ 、子宮内膜 1.3 $\mu\text{g/g}$ を示した1例があった。

はじめに

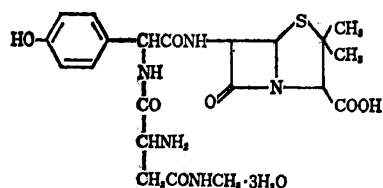
TA-058 は田辺製薬株式会社において開発された6位側鎖に N-メチル-D-アスパラギンを有するペニシリン系抗生物質で Fig. 1 の構造式を有する。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し抗菌力を有し、殺菌力は強く¹⁾、特に *in vitro* における効果より *in vivo* における効果に優れ、各種実験的感染症に対して優れた治療成績が認められている²⁾。

今回、われわれは産婦人科領域において本剤に対する臨床的・基礎的検討を行ったので、その成績を報告する。

臨床的検討

方法：

Fig. 1 Structure of TA-058



(2S, 5R, 6R)-6-[2R-2-(2R-2-amino-3-N-methylcarbamoyl propionamido)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylic acid trihydrate

$\text{C}_{21} \text{H}_{27} \text{N}_5 \text{O}_7 \text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (547.58)

Table 1 Clinical results with TA-058

Case	Age	Diagnosis	Bacteriology		Dosage and Route			Effect		Adverse effects
			Before	After	Daily dose (g x /day)	Duration (day)	Total dose (g)	Route	Bacteriological	Clinical
1 E. N.	37	Abscess of vaginal stump	<i>E. coli</i>	—	1.0 g x 2	5	10	I. V.	Eradicated	Good
2 Y. G.	45	Abscess of vaginal stump	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	1.0 g x 2	8	16	I. V.	Unchanged	Good
3 K. A.	36	Wound infection	<i>S. aureus</i>	—	1.0 g x 2	5	10	I. V.	Eradicated	Good
4 K. S.	23	Adnexitis	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella</i>	2.0 g x 3	4	24	I. V.	Unchanged	Good
5 J. I.	19	Pelvic peritonitis	<i>Streptococci</i>	<i>K. pneumoniae</i>	2.0 g x 2	11	42	D. I.	Alternated	Good
6 M. Y.	23	Adnexitis	—	—	1.0 g x 2	10	20	D. I.	Unknown	Good
7 K. T.	38	Pelvic peritonitis	—	—	2.0 g x 2	5	20	I. V.	Unknown	Good
8 Y. Y.	33	Bacteriemia	<i>Klebsiella</i> (A/V blood) <i>Klebsiella</i> (cervical discharge)	<i>Klebsiella</i>	1.0 g x 2	6	12	D. I.	Unchanged	Poor
9 T. T.	50	Pelvic peritonitis	<i>E. coli</i> <i>Enterococci</i>	—	2.0 g x 2	6	24	D. I.	Eradicated	Good

Table 2 Laboratory data

Case	RBC (×10 ⁴)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Platelet (×10 ⁴)		GOT		GPT		Al-P		BUN		Creatinine		Na		K		Cl	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
2 Y.G.	404	381	12.5	11.7	37.6	34.2	7,100	5,000	19.3	38.5	10	15	8	18	73	83	14.5	11.4	0.7	0.7	144	139	4.0	4.8	100	104
3 K.A.	380	441	11.7	13.5	36.0	40.4	10,100	7,200	25.4	41.5	9	15	8	9	154	156	8.9	12.1	0.7	0.7	139	139	3.3	4.4	105	104
4 K.S.	373	417	11.4	12.7	33.7	37.7	7,400	3,400	23.3	22.8	12	6	5	4	61	67	14.3	13.3	0.6	0.6	140	140	3.4	4.0	103	103
5 J. I.	383	356	11.3	10.3	34.2	31.0	9,400	7,800	28.6	49.8	—	19	—	20	—	74	—	15.3	—	0.7	—	138	—	4.5	—	99
6 M.Y.	406	394	12.8	12.0	37.1	35.8	7,100	3,900	24.2	34.9	11	17	6	17	69	75	8.5	9.4	0.7	0.8	137	144	3.4	4.3	99	104
7 K.T.	360	355	10.2	10.2	30.9	30.1	14,900	7,100	38.5	43.7	—	25	—	28	—	167	—	16.3	—	0.8	—	—	—	—	—	—
8 Y.Y.	399	438	11.9	13.1	36.5	39.9	6,600	5,700	35.2	30.6	15	10	8	10	122	104	7.8	10.9	0.7	0.7	138	143	3.8	4.1	102	102
9 T.T.	418	414	12.9	12.7	38.4	37.8	15,500	5,500	24.3	30.0	33	31	28	32	84	89	11.7	8.2	0.8	0.8	—	—	—	—	—	—

対象は川崎市立川崎病院産婦人科に入院中の患者9名で、本研究は昭和56年7月から昭和57年1月の間に実施した。年齢は19～50歳にわたっている。

対象疾患は、単純子宮全摘術後腔断端膿瘍2例、術後創部感染1例、付属器炎3例、骨盤腹膜炎3例であった (Table 1)。

投与方法は静注5例、点滴静注4例で、投与量は1.0 g×2/日が5例、2.0 g×2/日が3例、2.0 g×3/日が1例、投与期間は4日～11日間、総投与量は10～42 gであった。

成績：

臨床効果判定基準は以下のように定めた。

著効：主要症状の大部分が投与3日以内にほぼ改善したものの。

有効：主要症状の大部分が投与3日以内に改善の傾向を示したものの。

無効：3日以内に改善の傾向を示さなかったものの。

上記の基準にあてはめると、9例の臨床効果は有効8例、無効1例となり、有効率は88.8%であった。

細菌学的効果についてみると、菌を検出できたのは7例、8株であった。菌種別では、*S. aureus* 1株、*Streptococcus* sp. 1株、*E. coli* 3株、*Klebsiella* 2株、*Enterococcus* sp. 1株であった。すなわち、1例では *E. coli* と *Enterococcus* sp. が同時に検出された。

本剤使用後に菌の消失をみたものは7例中3例であり、菌交代 (*Streptococcus* sp. → *K. pneumoniae*) したものが1例あった。本剤投与前に *Klebsiella* の検出された2例では投与後も菌は存続した。したがって、菌消失例および菌交代例は計4例であり、菌効果は57.1%であった。

9例のうち臨床効果を示さなかった症例は症例8である。この症例は付属器炎により菌血症も併発した患者で、TA-058 1回1g、1日2回、6日間、点滴静注 (計12g) するも下腹部痛・圧痛持続し、細菌学的検討では投与後の動・静脈血培養では菌陰性化した。なお子宮頸管よりの分泌物より検出されていた *Klebsiella* が本剤投与後もあいかわらず検出されていたため、無効と判定した。

副作用は1例も経験されなかった。本剤投与前後に可能な限り、末梢血肝機能、腎機能検査を施行した。この成績は Table 2 に示した通りである。いずれの症例についても著明な変動は認められなかった。

組織内濃度

方法：

子宮筋腫の診断名にて単純子宮全摘術を予定している

18例に TA-058 1g (注射用蒸留水 20 ml に溶解) を正中静脈より緩徐に静注し、両側子宮動脈結紮までの時間を組織採取時間とした。両側子宮動脈結紮と同時に肘静脈および子宮動脈より採血した。また、組織の採取部位は子宮頸部、子宮内膜、子宮体筋層、卵管膨大部、卵巣の5カ所とした。採取血液はすみやかに遠沈して血清を分離した。また採取組織は付着血液を清潔なガーゼを用いて除去、測定までの間凍結保存した。

組織重量の4倍の $\frac{3}{16}$ M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を加え、氷冷下にポリトロンを用いて homogenize, 3,000 r.p.m. にて10分間遠沈し、上清について濃度測定を行った。

濃度測定は *E. coli* ATCC 27166 株もしくは *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする Bioassay 法によった。検量曲線は $\frac{3}{16}$ M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて作成したものを用いた。

成績：

各症例の実測値および mean $\pm$ S.D. を Table 3 に示した。

TA-058 1g 静注30分後の4例では、静脈血血清内 TA-058 濃度が $39.45 \pm 6.53 \mu\text{g/ml}$ であったのに対し、子宮動脈血血清内濃度は $39.48 \pm 6.57 \mu\text{g/ml}$ とほぼ等しい値を示した。また、各組織内濃度は子宮頸部内濃度が最も高く、 $22.23 \pm 10.62 \mu\text{g/g}$ を示し、卵管内濃度が最も低く $16.58 \pm 9.17 \mu\text{g/g}$ を示した。また、静脈血血清内濃度を100とした場合、子宮静脈血血清および各組織への移行の比率は、子宮動脈血血清では100、子宮頸部、子宮筋層、子宮内膜、卵管、卵巣はそれぞれ56.3、50.5、45.7、51.5、42.0であった。60分後5例については、静脈血血清内濃度 $25.82 \pm 8.65 \mu\text{g/ml}$ 、子宮動脈血血清 $25.86 \pm 11.05 \mu\text{g/ml}$ であり、子宮頸部 $14.18 \pm 9.82 \mu\text{g/g}$ 、子宮筋層 $12.42 \pm 6.88 \mu\text{g/g}$ 、子宮内膜 $9.94 \pm 3.94 \mu\text{g/g}$ 、卵管 $12.98 \pm 6.96 \mu\text{g/g}$ 、卵巣 $12.88 \pm 5.09 \mu\text{g/g}$ であった。その他の測定時でもこの比率は30分後の場合と同様の傾向であった。静脈血血清、子宮動脈血血清および他の組織内濃度は静注後経時的に減少したが、静注240分後の静脈血内濃度が $3.7 \mu\text{g/ml}$ 、子宮動脈血内濃度 $3.7 \mu\text{g/ml}$ 、卵管 $2.6 \mu\text{g/g}$ 、子宮内膜 $1.3 \mu\text{g/g}$ を示した1例があった。

考 案

新しく開発された TA-058 は6位側鎖に N⁴-メチル-D-アスパラギンを有する注射用のペニシリン系抗生物質で、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し抗菌力を有し、殺菌力は強く¹⁾、特に *in vitro* における効果より *in vivo* における効果に優れ、各種実験的感染症に対し

Table 3 Serum and genitalia tissue concentration of TA-058 (1.0 g. I. V.) ($\mu\text{g/ml}$, g)

Case	Time (min.)	Venous serum	Arterial serum	Ovarium	Fallopian tube	Cervix	Myometrium	Endometrium
1	30	48.4	48.4	30.0	30.8	36.9	30.0	19.8
2		40.2	39.3	13.5	19.3	12.5	14.9	24.4
3		34.2	37.5	13.5	19.8	22.6	17.9	11.0
4		35.0	32.7	9.3	11.5	16.9	16.9	16.9
Mean		39.45	39.48	16.58	20.35	22.23	19.93	18.03
$\pm$ S. D.		6.53	6.57	9.17	7.94	10.62	6.83	5.61
5	60	33.5	37.5	18.8	10.6	27.1	17.4	14.0
6		19.6	16.8	7.3	8.5	8.9	5.9	5.3
7		29.0	27.7	11.8	11.8	11.0	10.3	9.5
8		33.0	35.0	17.5	25.2	21.2	21.7	12.7
9		14.0	12.3	9.0	8.8	2.7	6.8	8.2
Mean		25.82	25.86	12.88	12.98	14.18	12.42	9.94
$\pm$ S. D.		8.65	11.05	5.09	6.96	9.82	6.88	3.49
10	90	16.4	16.4	2.7	3.1	6.8	4.6	6.5
11		17.3	14.1	—	5.3	6.8	4.5	—
12		35.5	32.5	19.0	23.0	19.0	16.5	10.0
Mean		23.07	21.00	10.85	10.47	10.87	8.53	8.25
$\pm$ S. D.		10.78	10.03	11.53	10.91	7.04	6.90	2.47
13	120	16.0	15.0	13.2	7.5	—	2.6	5.9
14		10.5	11.9	6.9	2.8	7.5	4.0	5.0
15		7.6	7.8	3.6	1.9	6.4	2.2	—
Mean		11.37	11.57	7.90	4.07	6.95	2.93	5.45
$\pm$ S. D.		4.27	3.61	4.88	3.01	0.78	0.95	0.64
16	150	9.0	10.0	6.8	6.6	6.5	5.3	10.5
17		10.0	9.0	4.7	2.7	5.3	3.7	—
Mean		9.50	9.50	5.75	4.65	5.90	4.50	10.5
$\pm$ S. D.		0.71	0.71	1.48	2.76	0.85	1.13	—
18	240	3.7	3.7	3.7	2.6	—	1.3	—

て優れた治療成績が認められている¹⁾とされている。

臨床的検討としては9例に本剤を使用し、臨床的效果は89%に有効を認め、細菌学的には菌の検出された7例中57%を有効を認めた。

本剤は *Klebsiella*, *Pseudomonas* に対しては MIC が大きく、これらを起炎菌とする場合には臨床効果は期待しがたいが、感受性の良好な菌を起炎菌とする場合には本剤の安全性の高いことも考慮し、産婦人科領域の感染症の治療上意義のある薬剤であると考えられた。

本剤は投与後現在臨床的に用いられている PIPC などのような他のペニシリン剤に比し、高い血中濃度が得ら

れ、かつ半減期もやや長く、組織移行性についてもかなり良好であるとされている²⁾。今回、上記のような特長を有するという TA-058 についての基礎的検討として子宮および子宮付属器内移行濃度を測定した。症例数が十分多くないため断定的なことは言えないが、静脈血血清内濃度と子宮動脈血血清内濃度はいずれの測定時点でもほぼ同程度の値を示し、投与30分後では約40 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後では約26 $\mu\text{g/ml}$ であり、この値は経時的に漸減するが、4時間後でも3.7 $\mu\text{g/ml}$ を示した1例があった。

組織内移行性については、静脈血血清中濃度を100と

した場合、各組織内濃度は42から56と、ほぼ同程度の値を示した。すなわち、本剤は各組織内の血流量の程度にはかかわりなく各組織に良好に移行することが示唆された。

文 献

1) NISHINO, T., et al.: *In vitro* and *in vivo*

antibacterial activity of TA-058, a new broad spectrum semisynthetic penicillin. *Current Chemotherapy and Infectious Disease*. (Proceedings of the 11th ICC and the 19th ICAAC) Vol. I: 362~363, 1980

2) 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)

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON TA-058 IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NAOHIKO MIYAMOTO, HIDEYO NAKAMURA, MASAOKI TAKAHASHI
and SHIGERU HAYASHI

One gram of TA-058, a parenteral penicillin, was given by intravenous single shot to each of 18 patients who underwent total hysterectomy suffered from myoma of the uterus, and the levels of TA-058 in sera of cubital vena and uterine artery, and cervix, myometrium, endometrium, ovarium and Fallopian tube were determined by bioassay method with *E. coli* ATCC 27166 and *M. luteus* ATCC 9341 as the test organisms.

Mean venous serum level after injection of one gram of TA-058 was, 39.4 $\mu\text{g/ml}$ at 30 min., 25.8 $\mu\text{g/ml}$ at 60 min., 23.0 $\mu\text{g/ml}$ at 90 min., 11.3 $\mu\text{g/ml}$ at 120 min., 9.5 $\mu\text{g/ml}$ at 150 min. and 3.7 $\mu\text{g/ml}$ at 240 min., respectively. Mean serum level of the uterine artery was nearly equal to mean level of venous serum at the same time.

The rates of tissue levels to serum levels at 30 min. after injection were 56.3 % in cervix, 50.5 % in myometrium, 45.7 % in endometrium, 51.5 % in fallopian tube and 42.0 % in ovarium, respectively.

Clinical effect was estimated in nine cases, two cases of vaginal cuff abscess, one case of surgical wound infection, three cases of adnexitis and three cases of pelvic peritonitis. TA-058 was given by intravenous injection in five cases and dripping in four cases. Total doses ranged from ten to forty two grams. Clinical effect was obtained good in eight cases and poor in one case of adnexitis. The bacteriological effect was investigated *in vivo*, and found to be effective in 57.1 % of all cases.

No adverse reaction was observed in any of the cases treated with TA-058, nor was there any marked changes in the laboratory findings including peripheral blood examinations, hepatic and renal function.