

産婦人科領域における TA-058 の基礎的、臨床的検討

山元 貴雄・保田 仁介・金尾 昌明・岡田 弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

(主任：岡田弘二教授)

新しい半合成ペニシリン剤である TA-058 の産婦人科領域における有用性を検討するため、血清、性器組織および骨盤死腔液の TA-058 濃度の測定を行い、さらに臨床例への応用を試みた。

TA-058 1g one shot 静注投与時の性器組織への移行は血清中濃度の 30~75% であった。

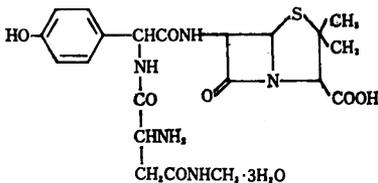
骨盤死腔液への TA-058 の移行は 1g, 2g one shot 静注投与時共、投与後 30 分で血清中濃度を上まわる良好な移行がみられた。

臨床例に対する検討では、骨盤死腔炎、骨盤腹膜炎、バルトリン腺炎等の産婦人科感染症 15 例に本剤を使用したところ 86.7% の有効率を示した。なお、自他覚的な副作用は 1 例も認められなかった。ただし、臨床検査値異常として一過性の eosinophilia が 1 例に認められた。

はじめに

TA-058 は、わが国で開発された新半合成ペニシリン剤であり、Fig. 1 に示すようにアモキシシリン誘導体である。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に有効な広域ペニシリン剤であり、特に *S. faecalis*, *P. mirabilis* 等にすぐれた抗菌力を示し、*E. coli* にも抗菌力を備えている。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



(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

又、本剤は種々の基礎的検討から殺菌作用が強いこと、血中濃度が高く持続が長いこと、体内でほとんど代謝を受けずに主として尿中に排泄されること、さらに血清蛋白との親和性が低いこと血中および組織中ではほとんど遊離型で存在すると考えられることなどの特徴が明らかにされ、*in vitro* よりも *in vivo* における活性が強いことが確認されている。

さらに本剤は毒性が極めて低いことより、大量投与も可能な安全性の高い薬剤と考えられている^{1a), b), 2)}。

我々は産婦人科領域における本剤の基礎的検討、ならびに臨床的有用性、安全性を検討する機会を得たので以下に報告する。

1. 血清、性器組織移行性の検討

a 方法

TA-058 の血清中濃度および性器組織への移行性を検討する目的で、単純子宮全摘術施行前に本剤を投与した。投与方法は one shot 静注であり、TA-058 1g を注射用蒸留水 20 ml に溶解し、末梢静脈へ投与した。術中、子宮動脈結紮時に子宮動脈血を採取し、同時に肘静脈血を採取した。血液は直ちに血清分離後、 -20°C にて凍結保存し測定に供した。卵巣、卵管、子宮体部筋層、子宮内膜、子宮頸部、子宮腔部の各組織は、採取後生理食塩水にて洗浄し、 -20°C にて凍結保存後測定に用いた。血清中ならびに組織中の TA-058 の濃度測定は田辺製薬研究所にて *E. coli* ATCC 27166, *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする bioassay 法を用いた。

b 結果

i) 血清および性器組織内濃度

本剤 1g one shot 静注時における末梢静脈および子宮動脈血清 ($\mu\text{g/ml}$)、性器各組織 ($\mu\text{g/g}$) 内の濃度を Fig. 2 に示した。

末梢静脈血清における TA-058 濃度は、投与後 30 分で $35.8 \mu\text{g/ml}$ で、その後すみやかに減少し、1 時間後で $19.8 \mu\text{g/ml}$ 、3 時間 30 分後には $4.2 \mu\text{g/ml}$ となった。一方子宮動脈血清中 TA-058 濃度は、投与後 1 時間で $18.0 \mu\text{g/ml}$ となり、やはりすみやかに減少し、3 時間 30 分後には $3.7 \mu\text{g/ml}$ となり、末梢静脈血清中と

ほぼ同じ値を示した。

性器各組織中濃度は組織により差があるが、投与後30分で組織1gあたり9.8~27.5 $\mu\text{g/g}$ 、2時間で組織1gあたり4.4~10.5 $\mu\text{g/g}$ 、3時間30分後で1.1~2.3 $\mu\text{g/g}$ であった。血清中より性器各組織への移行は投与後30分で約27~77%、3時間30分後で26~55%、2時間で約29~70%と良好であった。

ii) 骨盤死腔液中濃度

子宮頸癌の診断のもとに広汎子宮全摘術を行った後、骨盤死腔液への本剤の移行について検討を行った。

広汎子宮全摘術終了前に骨盤死腔より経腔的にペロロードレーンを留置し、術直後に本剤1g又は2gをone shot 静注投与後、経時的に末梢静脈血および骨盤死腔液を採取した。

1g one shot 静注投与時の血清中および骨盤死腔液中の TA-058 濃度を Fig. 3 に示した。

骨盤死腔液中の濃度は投与後1時間で平均 $38.0 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$ 、2時間で $30.6 \pm 2.8 \mu\text{g/ml}$ 、4時間で $18.5 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$ 、6時間で $12.1 \pm 3.4 \mu\text{g/ml}$ となった。同時に採取した血清に対する割合は、それぞれ130.1%、167.2%、260.6%、155.1%であり、血清より骨盤死腔液への本剤の移行は極めて良好であった。

次に2g one shot 静注投与時の血清中および骨盤死腔液中の TA-058 濃度を Fig. 4 に示した。この時の骨盤死腔液中の濃度は投与後1時間で平均 74.7 ± 11.6

$\mu\text{g/ml}$ 、2時間で $60.7 \pm 6.8 \mu\text{g/ml}$ 、4時間で $25.3 \pm 5.9 \mu\text{g/ml}$ 、6時間で $12.2 \pm 1.9 \mu\text{g/ml}$ となった。同時に採取した血清に対する割合は、それぞれ117.6%、206.5%、287.5%、277.3%であり、血清より骨盤死腔液への本剤の移行は1g投与時と同様極めて良好であった。

2. 臨床例に対する検討

産婦人科領域における感染症15例に本剤を投与し検討を行った。Table 1 に投与症例の年齢、体重、診断および基礎疾患、分離菌、投与量、投与期間、投与方法、臨床効果および副作用の有無を示した。又、本剤投与前

Fig. 3 Concentration of TA-058 in serum and discharge from retroperitoneum after administration of 1.0 g dose intravenously (n=5)

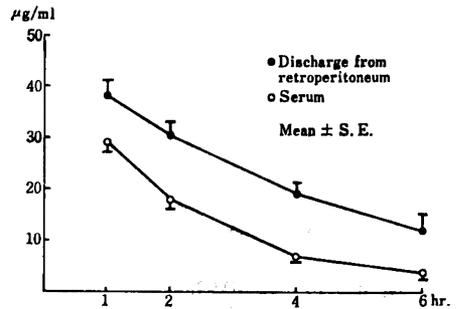


Fig. 2 Serum and tissue concentration of TA-058 after administration of 1.0 g dose intravenously

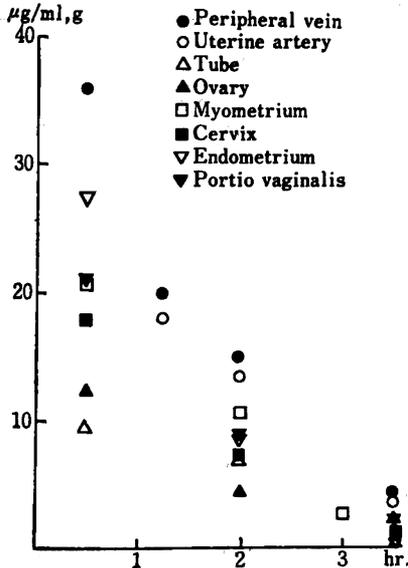
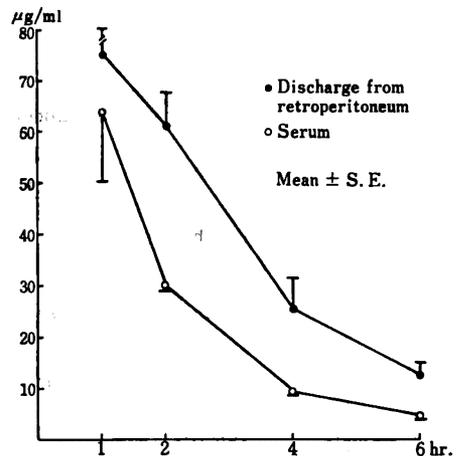


Fig. 4 Concentration of TA-058 in serum and discharge from retroperitoneum after administration of 2.0 g dose intravenously (n=3)



後の臨床検査値を Table 2 に示した。いずれの検査値も左欄が投与前、右欄が投与後の値である。症例は広汎子宮全摘後の骨盤死腔炎 3 例、骨盤腹膜炎 4 例、汎発性腹膜炎 1 例、付属器炎 1 例、広汎子宮全摘後の化膿性リンパのう腫 1 例、バルトリン腺炎 2 例、子宮内膜炎 1 例、尿路感染症 2 例である。

治療効果の判定は、臨床効果、細菌学的効果ならびに臨床検査値を総合的にとらえ、主要自覚症状が薬剤投与開始後 3 日以内に著しく改善し治癒に至った場合を著効 (+); 主要自覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合を有効 (+), 主要自覚

症状が 3 日経過しても改善傾向が認められなかった場合を無効 (-) とした。

成績

上記の判定基準にもとづいた成績は Table 1 に示す如く有効 13 例、無効 2 例であり、有効率は 86.7% であった。

症例 1~3 は広汎子宮全摘出後の骨盤死腔炎である。いずれも発熱、下腹部自発痛、後腹膜死腔よりの分泌物の増加を認めた。分泌物より症例 1 では *E. coli*, 症例 3 では *S. faecalis*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Bacteroides*, *Eubacterium* がそれぞれ検出された。本剤投与により

Table 1 Clinical efficacy of TA-058

| Case | Age | Body weight (kg) | Diagnosis (Underlying disease) | Isolated organism (MIC) | Daily dose/Duration | Clinical effect | Side effect |
|------|-----|------------------|---|--|---------------------|-----------------|--------------|
| 1 | 57 | 60 | Parametritis (Uterine cervical cancer) | <i>E. coli</i> eradicated | 2 g × 2/6.5 d DIV | + | Eosinophil ↑ |
| 2 | 57 | 60 | Parametritis (Uterine cervical cancer) | unknown | 2 g × 2/5 d DIV | - | - |
| 3 | 48 | 45 | Parametritis (Uterine cervical cancer) | <i>S. faecalis</i> (6.25) <i>K. pneumoniae</i> (12.5) <i>E. coli</i> (0.78) <i>Bacteroides</i> (0.19) <i>Eubacterium</i> eradicated (1.56) | 1 g × 2/5 d DIV | + | - |
| 4 | 49 | 38 | Pelveoperitonitis (Dysplasia of uterine cervix) | <i>S. faecalis</i> (6.25) eradicated | 1 g × 2/5 d IV | + | - |
| 5 | 20 | 42 | Pelveoperitonitis (Old ectopic pregnancy) | unknown | 2 g × 2/9 d DIV | + | - |
| 6 | 35 | 45 | Pelveoperitonitis Pyosalpinx | <i>Actinomyces</i> (12.5) | 1 g × 2/5 d IV | + | - |
| 7 | 34 | 58 | Panperitonitis Pyosalpinx | <i>E. aerogenes</i> (3.13) change <i>S. marcescens</i> | 3 g × 2/8.5 d DIV | + | - |
| 8 | 44 | 51 | Pelveoperitonitis Pyosalpinx | unknown | 2 g × 2/6.5 d DIV | + | - |
| 9 | 40 | 50 | Adnexitis Pyosalpinx | unknown | 2 g × 2/9.5 d DIV | + | - |
| 10 | 68 | 54 | Lymphocystitis (Uterine cervical cancer) | unknown | 2 g × 2/9.5 d DIV | + | - |
| 11 | 44 | 48 | Bartholinitis | <i>S. epidermidis</i> (0.78) <i>S. faecalis</i> (6.25) eradicated | 1 g × 2/4 d IV | + | - |
| 12 | 33 | 50 | Bartholinitis | <i>E. coli</i> (1.56) eradicated | 1 g × 2/4 d IV | ± | - |
| 13 | 33 | 56 | Endometritis (Hydatidiform mole) | unknown | 1 g × 2/5 d IV | + | - |
| 14 | 31 | ? | UTI (Rec. of uterine cervical cancer) | <i>K. pneumoniae</i> change <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> | 2 g × 2/12 d DIV | - | - |
| 15 | 73 | 30 | UTI (Uterine cervical cancer) | <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> eradicated | 2 g × 2/6 d DIV | ± | - |

症例1, 3では, 自覚症状の改善, 菌の陰性化がみられ有効と判定した。症例2は無効であった。

症例4, 5, 6, 8は骨盤腹膜炎である。それぞれにダグラス窩穿刺を行い症例4では *S. faecalis*, 症例6では *Actinomyces* を検出した。症例5, 8については菌陰性であった。本剤投与により3例共自覚症状, 検査値の改善, 症例4, 6では菌の陰性化が認められ有効と判定した。

症例7は卵管留膿腫の破裂に続発した汎発性腹膜炎で

ある。ドレナージ手術施行後本剤投与により自覚症状, 検査値の改善がみられたが, *E. aerogenes* が *S. marcescens* に菌交代した。

症例9は急性付属器炎である。発熱, 下腹部激痛を認めため本剤を投与した。投与翌日より解熱し, 自覚症状も改善し有効とした。

症例10は広汎子宮全摘後の化膿性リンパのう腫で本剤投与により徐々に解熱, 自覚症状の改善がみられ有効とした。

Table 2 Laboratory findings before and after administration of TA-058

| | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | | WBC ($/\text{mm}^3$) | | Plate ($\times 10^9/\text{mm}^3$) | | Hb (g/dl) | | Ht (%) | |
|----|--------------------------------------|-------|---------------------------|--------|--|-------|--------------|-------|-----------|-------|
| | before | after | before | after | before | after | before | after | before | after |
| 1 | 379 | 374 | 9,700 | 5,700 | 281 | 374 | 11.9 | 11.2 | 34.3 | 33.1 |
| 2 | 380 | 341 | 4,400 | 5,600 | 325 | 309 | 11.0 | 10.1 | 33.0 | 29.7 |
| 3 | 386 | 374 | 12,200 | 8,600 | 492 | 465 | 11.7 | 11.0 | 37.4 | 37.1 |
| 4 | 337 | 374 | 10,900 | 6,100 | * | * | 11.5 | 12.4 | 36.2 | 37.7 |
| 5 | 433 | 394 | 15,300 | 7,700 | 300 | 480 | 12.3 | 11.0 | 38.1 | 33.3 |
| 6 | 442 | 393 | 10,100 | 6,700 | 406 | 343 | 13.0 | 12.2 | 41.4 | 38.6 |
| 7 | 482 | 411 | 13,400 | 10,700 | * | 297 | 14.6 | 13.0 | * | 38.2 |
| 8 | 451 | 446 | 16,200 | 10,600 | 264 | 436 | 13.7 | 13.6 | 41.0 | 39.7 |
| 9 | 444 | 452 | 8,900 | 8,800 | * | * | 13.1 | 13.3 | 39.2 | 40.0 |
| 10 | 274 | 266 | 10,400 | 6,400 | 510 | 397 | 8.3 | 8.0 | 25.8 | 24.7 |
| 11 | 369 | 397 | 9,400 | 5,700 | * | * | 11.3 | 12.0 | 35.7 | 37.4 |
| 12 | 427 | 397 | 9,800 | 6,700 | 256 | 232 | 12.4 | 11.5 | 39.7 | 36.5 |
| 13 | 309 | 350 | 10,300 | 6,700 | 123 | 163 | 8.2 | 8.8 | 29.2 | 29.9 |
| 14 | 324 | 311 | 4,800 | 5,600 | 393 | 276 | 9.1 | 9.1 | 29.0 | 28.7 |
| 15 | 287 | 247 | 9,100 | 4,200 | 154 | * | 9.9 | 8.3 | 30.2 | 25.4 |

| | S-GOT (KU) | | S-GPT (KU) | | BUN (mg/dl) | | Creatinine (mg/dl) | | CRP | |
|----|---------------|-------|---------------|-------|----------------|-------|-----------------------|-------|--------|-------|
| | before | after | before | after | before | after | before | after | before | after |
| 1 | 26 | 21 | 26 | 23 | 11 | * | 0.9 | * | 6+ | 3+ |
| 2 | 35 | 25 | 26 | 22 | * | * | * | * | 5+ | 7+ |
| 3 | 24 | 22 | 20 | 26 | 6 | 7 | 0.9 | 1.0 | 2+ | 1+ |
| 4 | 29 | 31 | 32 | 36 | 7 | 10 | 0.9 | 0.8 | 2+ | 1+ |
| 5 | 10 | 15 | 2 | 9 | 11 | 11 | 0.8 | 0.6 | 5+ | 2+ |
| 6 | 25 | 33 | 31 | 18 | 11 | 7 | 0.5 | 0.5 | 3+ | 1+ |
| 7 | 16 | * | 18 | * | * | 10 | * | 0.7 | 6+ | * |
| 8 | * | 12 | * | 13 | * | 10 | * | 0.8 | 6+ | 1+ |
| 9 | 18 | 23 | 21 | 24 | 9 | * | 0.5 | * | 5+ | 1+ |
| 10 | 22 | 15 | 11 | 6 | 5 | 4 | 0.9 | 0.8 | 6+ | 3+ |
| 11 | 47 | 18 | 33 | 15 | 11 | 14 | 0.7 | 0.8 | 2+ | 1+ |
| 12 | 18 | 22 | 12 | 12 | 7 | 9 | 0.5 | 0.5 | 2+ | — |
| 13 | 21 | 31 | 29 | 31 | 11 | 10 | 0.6 | 0.6 | 2+ | — |
| 14 | 22 | * | 8 | * | 4 | * | 0.6 | * | * | * |
| 15 | 28 | * | 14 | * | 22 | 10 | 0.7 | 0.5 | * | * |

* Not examined

症例 11, 12 はバルトリン肺炎である。穿刺により症例 11 では *S. epidermidis*, *S. faecalis*, 症例 12 では *E. coli* が検出されたが, 本剤投与により菌の陰性化を認め有効とした。

症例 14, 15 は子宮頸癌術後の UTI である。症例 14 に本剤投与を行うも自覚症状改善せず, 又, *K. pneumoniae* が *S. marcescens*, *P. aeruginosa* と菌交代したため無効とした。症例 15 は *E. coli*, *K. pneumoniae* が検出されたが, 本剤投与によりすみやかに菌陰性化が認められ有効とした。

b 副作用

本剤投与を行ったすべての症例について自覚的な副作用は認められなかったが, 臨床検査値異常として 1 例 (症例 1) に一過性の eosinophilia がみられた。

3. 考 案

TA-058 1.0 g one shot 静注時の性器組織への移行は血清中濃度の約 30~75 % であった。一方, 骨盤死腔液へは投与後 30 分で, 血清中濃度を上まわる移行がみられた。これらの値は, 最近当教室で検討を行った新しい penicillin 剤である PIPC⁹⁾ の移行性を上まわる結果であった。

第 30 回日本化学療法学会における新薬シンポジウム²⁾によると, 臨床分離株に対する本剤の MIC₉₀ 値は *S. faecalis* では 6.25 μg/ml, *P. mirabilis* では 1.56 μg/ml であり, 上記組織移行性の成績より判断して, 本剤は十分有効性が期待される。

一方, *E. coli* に対する本剤の MIC のピークは 0.78~3.13 μg/ml であるが, 100 μg/ml 以上の耐性株も存在することより, 本剤 1.0 g 投与では不十分であると考

えられ, 増量による検討も必要である。

今回の臨床例に対する検討では, 骨盤死腔炎, 骨盤腹膜炎, バルトリン肺炎等の産婦人科感染症 15 例に本剤を使用したところ 86.7 % の有効率を示した。

本剤の副作用としては, 他の合成ペニシリン剤と同様, 自覚症状としては発疹, 消化器症状, 又臨床検査値異常としては GOT, GPT の上昇などが考えられるが, 今回の検討では自覚的な副作用は全例に認められなかった。ただし, 臨床検査値異常として 1 例 (症例 1) に本剤の影響と考えられる一過性の eosinophilia が認められた。

以上の基礎的, 臨床的検討より, TA-058 は産婦人科領域における感染症に対し, 有効性を示し, 又安全性をも有する薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) a) SHISHIDO, H., et al.: Phase I clinical study of TA-058
Current Chemotherapy and Immunotherapy (Proceeding of the 12th ICC) Vol. I: 329~333, 1982
- b) 山口東太郎, 他: 実験動物における TA-058 の体内動態。Chemotherapy' 32(S-2): 119~132, 1984
- 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 (東京)
- 3) 保田仁介, 山元貴雄, 本庄英雄, 岡田弘二, 金尾昌明, 山本 浩: 産婦人科領域における Piperacillin の基礎的, 臨床的検討。Jpn. J. Antibiotics 35(10): 2337~2342, 1982

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON TA-058 IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

TAKAO YAMAMOTO, JINSUKE YASUDA, MASAOKI KANAOKA
and HIROJI OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Director: Prof. HIROJI OKADA)

Fundamental and clinical studies on obstetrical and gynecological use of TA-058 were performed with following results.

1. Following a single intravenous injection of 1.0 g, the transfer of TA-058 to the internal genital organs was found to be clinically sufficient. The transfer of TA-058 to exudate of the dead space of pelvis was also sufficient.

2. In clinical trial, TA-058 was administered to 15 patients, and it showed good efficacy in all patients except two cases. No side effect was noted except eosinophilia in one case.