

## 産婦人科領域における TA-058 の基礎的・臨床的検討

高瀬善次郎・藤原 道久・中山 雅人

三好 敏裕・河本 義之・白藤 博子

川崎医科大学産婦人科学教室

新規半合成ペニシリン剤 TA-058 の抗菌力および臨床成績について検討した。

各種臨床分離株に対する TA-058 の抗菌力の比較では、黄色ブドウ球菌については SBPC と同程度の感受性であった。グラム陰性菌では *E. coli* に対し PIPC よりやや劣る感受性を示し、*P. mirabilis* に対しては他の PC 剤中やや優れた成績を示した。

産婦人科領域感染症 4 例に 1 日 2 g 投与して、有効 2 例、無効 2 例の成績を得た。

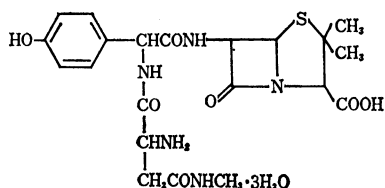
本剤によると思われる副作用は、1 例も認めなかった。

## はじめに

TA-058 は、田辺製薬株式会社で開発された新しい注射用半合成ペニシリン剤で、グラム陰性菌およびグラム陽性菌に有効な広範囲抗菌スペクトルをもち、作用は殺菌的である<sup>1)</sup>。

化学構造式は Fig. 1 に示す如く、アモキシシリンの側鎖に N<sup>4</sup>-メチル-D-アスパラギンを結合させたものである。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



今回、本剤について産婦人科領域での細菌学的・臨床的検討を行い、いささかの知見を得たので、その成績について報告する。

## 1. 抗菌力

産婦人科性器感染症から分離した教室保存株の *S. aureus* (50 株), *E. coli* (50 株), *K. pneumoniae* (50 株), *P. mirabilis* (50 株), *P. vulgaris* (25 株), *S. marcescens* (50 株) (本菌のみ尿路感染症分離株), *P. aeruginosa* (50 株) について TA-058 の抗菌力を Piperacillin (PIPC), Sulbencillin (SBPC) および

Ampicillin (ABPC) を対照として比較検討した。

MIC の測定は日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従い寒天平板希釈法で行った。なお、接種菌量はいずれも  $10^8$  cells/ml および  $10^6$  cells/ml であった。

各種臨床分離株に対する感受性分布を Fig. 2~8 に示した。

*S. aureus* に対する本剤の抗菌力の peak は、 $10^8$  cells/ml 接種では  $3.13 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^6$  cells/ml 接種では  $6.25 \mu\text{g/ml}$  であり、本剤は SBPC と同程度であり ABPC, PIPC より劣った。

*E. coli* では、本剤の抗菌力は 2 峰性の分布を示し、 $10^8$  cells/ml 接種では peak は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  と  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株 23 株が認められた。これは PIPC よりやや劣る成績であり、 $10^6$  cells/ml では本剤の  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株が 23 株であるのに対し PIPC は 10 株であった。また、ABPC, SBPC よりはやや優れていた。

*K. pneumoniae* については、 $10^6$  cells/ml 接種では、本剤は ABPC よりやや劣り PIPC が最も優れていた。*P. mirabilis* においては、本剤の抗菌力の peak は  $10^8$  cells/ml 接種で  $0.78 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^6$  cells/ml 接種で  $0.39 \mu\text{g/ml}$  であり他剤に比べ本剤がやや優れていたが、 $10^6$  cells/ml で PIPC, SBPC に  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株がみられないのに 3 株の耐性株があった。Indole positive の *P. vulgaris* では  $10^6$  cells/ml 接種で、PIPC, SBPC, TA-058 の順であった。

*S. marcescens* に対しては SBPC と同等であったが、PIPC より劣る成績であった。

*P. aeruginosa* についても本剤の抗菌力は、PIPC が最も優れ、SBPC よりやや劣る成績であった。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus*

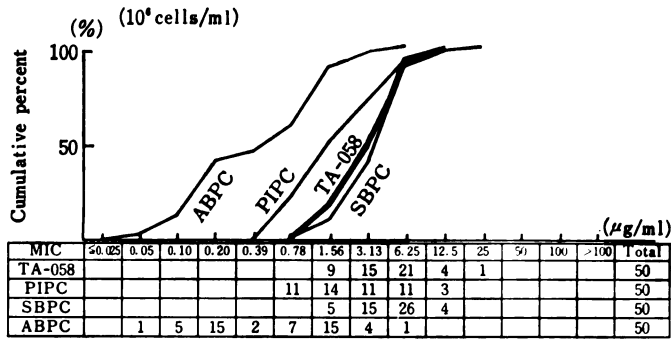
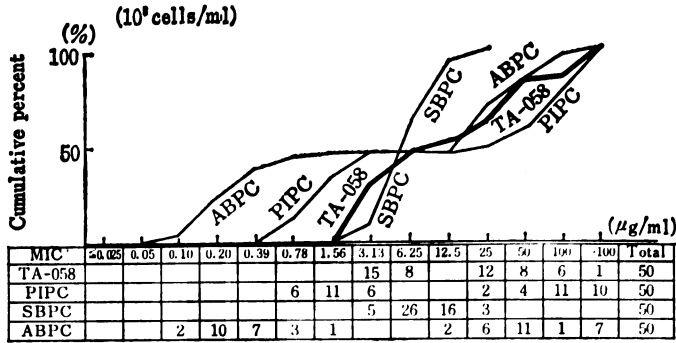


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli*

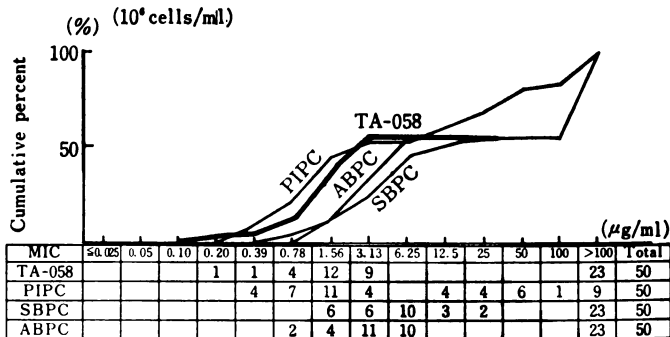
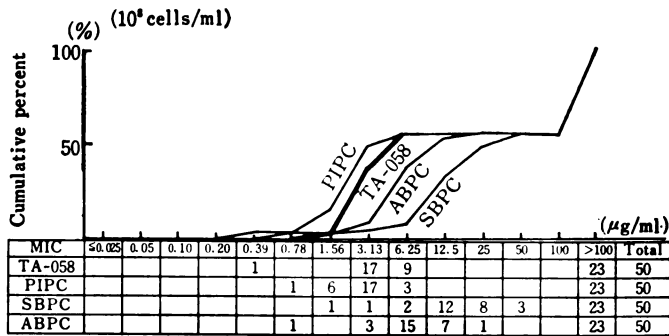


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*K. pneumoniae*

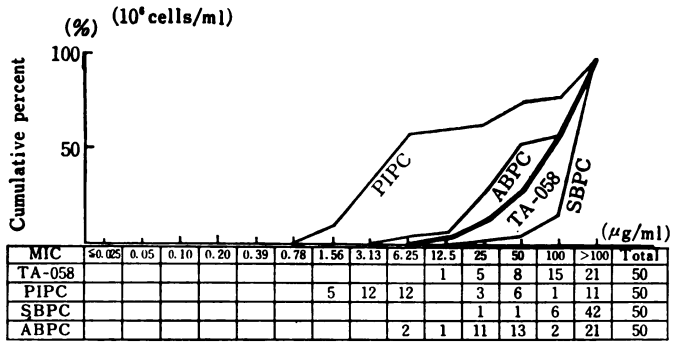
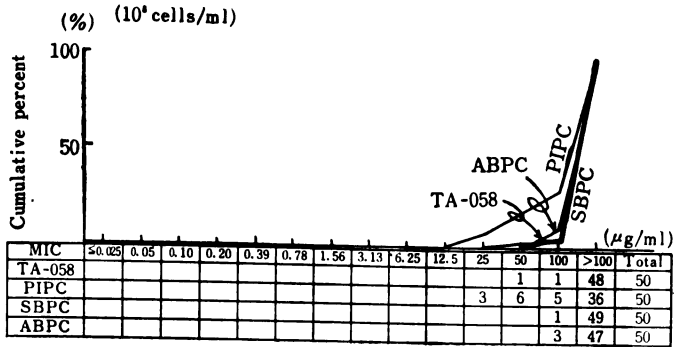


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*P. mirabilis*

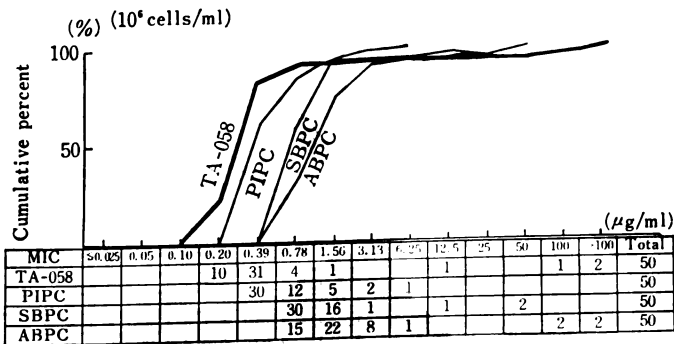
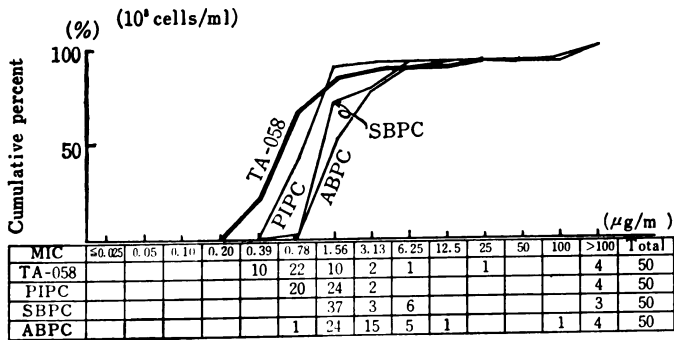


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris*

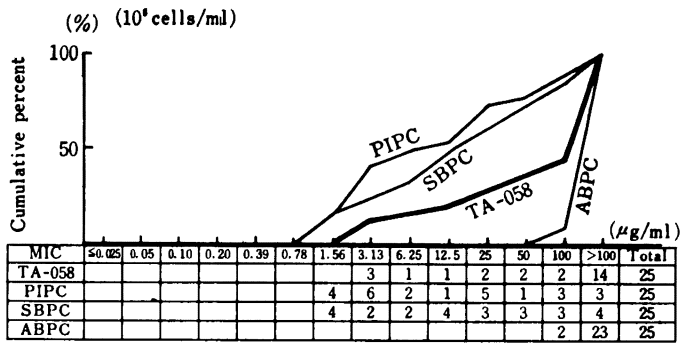
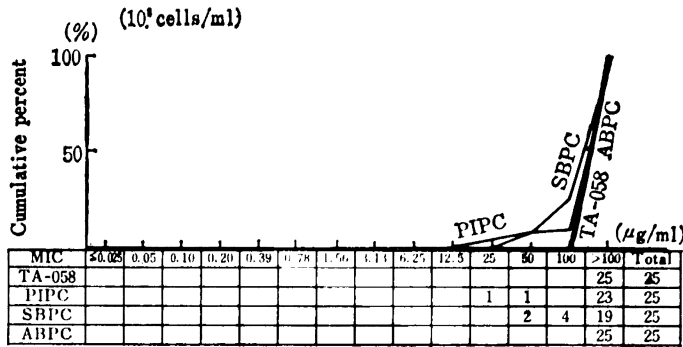


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens*

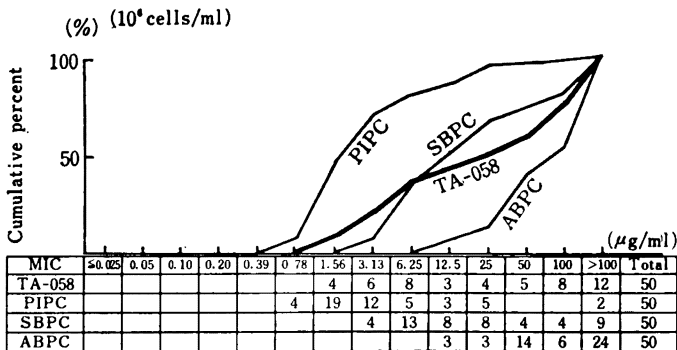
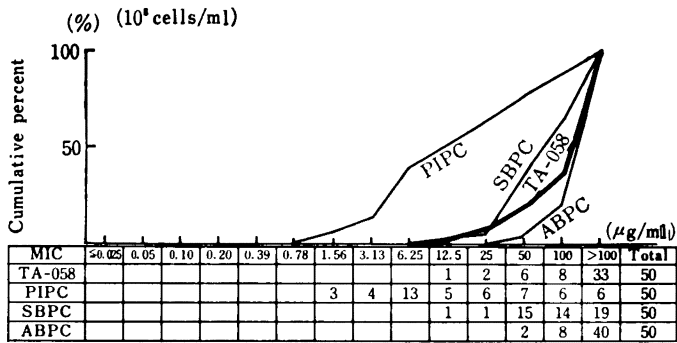
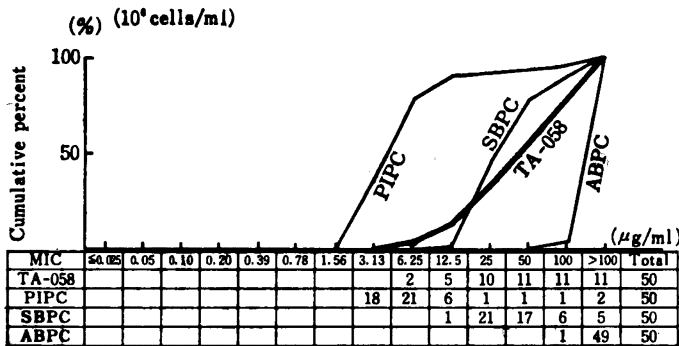
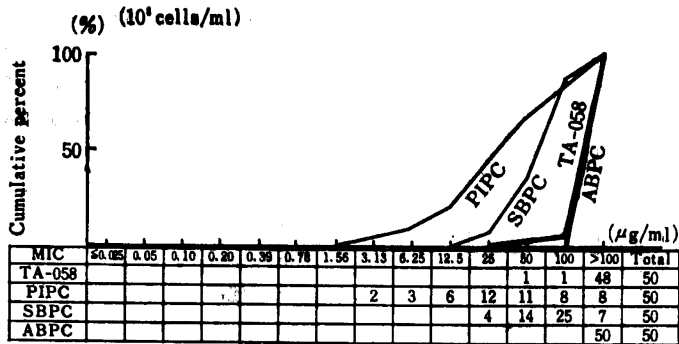


Fig. 8. Sensitivity distribution of clinical isolates  
*P. aeruginosa*



## 2. 臨床的検討

### 1) 対象および方法

対象は、昭和56年8月25日～57年1月16日までに当科に入院した感染症患者4名で、年齢分布は23歳から72歳であった。

症例の内訳は、子宮外妊娠術後の無症候性細菌尿1例、腎盂腎炎の2例、人工妊娠中絶後の両側子官付属器炎の1例であった。

投与方法はTA-058 1gを1日2回点滴静注にて投与、投与日数は3～10日で、総投与量は6～20gであった。なお、全症例に皮内反応試験による陰性を確認して投与した。効果判定は起炎菌の消長、臨床症状など主要自覚症状の経過を詳しく観察し、次のような判定基準に従って判定を行った。

著効：主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合。

有効：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。

無効：主要自覚症状が3日経過しても改善されない場合。

なお、切開、手術などの外科的療法を併用した場合

は、著効であつても有効とした。

### 2) 臨床効果

婦人科領域におけるTA-058投与4例の臨床的成績をTable 1に示した。

症例1は、子宮外妊娠術後の入院中に定期検査において発見された無症候性細菌尿の症例で、尿より *Klebsiella* sp. が検出され、菌数は  $10^8$  cells/ml 以上であった。本剤を3日間使用したが、菌数が不変だったので無効と判定した。

症例2は、巨大子宮筋腫術後の急性腎盂腎炎で、*E. coli* が  $10^8$  cells/ml 以上検出された。

本剤を4日間使用したが、菌数が不変で症状の改善もみられなかったので無効と判定した。

症例3は、子宮頸癌再発の腎盂腎炎で、検出菌は *P. morganii* および *C. freundii* で菌数はいずれも  $10^5$  cells/ml 以上であった。本剤を10日間使用し、菌数は不変であったが臨床症状の改善がみられたので、臨床効果を有効と判定した。

症例4は、人工妊娠中絶後の発熱および下腹部痛を主訴とする両側付属器炎の症例で、菌検出は不能であったが、本剤4日間の投与で発熱および白血球数が正常化し、自発痛も消失したので有効と判定した。

Table 1 Clinical effects of TA-058 treatment

| Case No. | Age | Diagnosis<br>(underlying condition)                  | Organisms                                | Sensitivity                             | Dosage         |       |                 | Clinical effect | Side effect | Bacterial count  |
|----------|-----|--|--|---|----------------|-------|-----------------|-----------------|-------------|--|
|          |     |  |  |   | Daily dose (g) | Route | Duration (days) |                 |             |  |
| 1        | 38  | Asymptomatic bacteriuria (after paracystis op.)      | <i>Klebsiella</i> sp.                    | ABPC(-), SBPC(-), CEZ(+), KM(+), GM(+)  | 1×2            | D. I. | 3               | (-)             | (-)         | >10 <sup>5</sup> cells/ml<br>→10 <sup>2</sup> cells/ml |
| 2        | 72  | Pyelonephritis (after hysteromyomectomy)             | <i>E. coli</i>                           | ABPC(-), SBPC(-), CEZ(+), CMZ(+), GM(+) | 1×2            | D. I. | 4               | (-)             | (-)         | >10 <sup>5</sup> cells/ml<br>→10 <sup>2</sup> cells/ml |
| 3        | 53  | Pyelonephritis (recurrence of cervical cancer)       | <i>P. morganii</i><br><i>C. freundii</i> | ABPC(+), SBPC(+), ABPC(+), SBPC(+)      | 1×2            | D. I. | 10              | (+)             | (-)         | >10 <sup>5</sup> cells/ml<br>→10 <sup>2</sup> cells/ml |
| 4        | 23  | Appendix (after artificial termination of pregnancy) | Not determined                           |   | 1×2            | D. I. | 4               | (+)             | (-)         | Unknown  |

## 3) 副作用および臨床検査値異常

TA-058 にもとづくと思われる自覚症状は認められなかった。また、本剤投与前後の血液所見 (RBC, WB C, Hb, Plat), 腎機能 (BUN, S-Cr), 肝機能 (GOT, GPT, Al-P) の検査を行った (Table 2)。

症例 2 において、子宮筋腫術後の腎盂腎炎に本剤 1g 1日2回、4日間点滴投与した例で、投与前の GOT, GPT は異常値を示していたが、本剤の投与によりさらに悪化した可能性も考えられるが、本剤との因果関係は不明であった。

その他については異常を示した症例はみられなかった。

Table 2 Laboratory findings before and after TA-058 administration

| Case No. | RBC<br>(×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> ) | WBC<br>(/mm <sup>3</sup> ) | Hb<br>(g/dl) | Plat<br>(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | GOT<br>(U) | GPT<br>(U) | Al-P<br>(I. U.) | BUN<br>(mg/dl) | S-Cr<br>(mg/dl) |
|----------|---|----------------------------|--------------|--|------------|------------|-----------------|----------------|-----------------|
| 1        | before                                      | 379                        | 5,700        | 11.5   | 35         | 8          | 32              | 11             | -               |
|          | after                                       | 375                        | 4,700        | 11.4   | 27         | 8          | 29              | 11             | -               |
| 2        | before                                      | 266                        | 10,700       | 9.0  | 21         | 57         | 72              | 15             | 0.5             |
|          | after                                       | 284                        | 9,300        | 9.6  | -          | 65         | 67              | 14             | 0.6             |
| 3        | before                                      | 365                        | 9,800        | 9.9  | 93.6       | 11         | 293             | 12             | -               |
|          | after                                       | 359                        | 9,600        | 9.8  | 80.0       | 10         | 292             | 14             | -               |
| 4        | before                                      | 487                        | 8,600        | 13.5   | 28.2       | -          | -               | -              | -               |
|          | after                                       | 446                        | 5,800        | 12.5   | 39.2       | -          | -               | -              | -               |

### 考按とまとめ

新規半合成ペニシリン剤 TA-058 について産婦人科領域での基礎的・臨床的検討を行った。

当教室保存の各種臨床分離株に対する TA-058 の MIC を測定した結果, *S. aureus* においては SBPC と同程度であり, *E. coli* では PIPC より劣り, SBPC, ABPC よりやや優れた成績であった。 *K. pneumoniae* に関しては ABPC よりやや劣っていた。 *P. mirabilis* においては, 本剤がやや優れていたが, *P. vulgaris* では PIPC, SBPC, TA-058 の順であった。 *S. marcescens* では SBPC と同等であり, *P. aeruginosa* については PIPC について SBPC よりやや劣る成績であった。 一般的にグラム陰性桿菌に対して 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の耐性菌が多い。

腎盂腎炎 2 例, 無症候性細菌尿 1 例, 子宮付属器炎 1 例の計 4 例について臨床的検討を行い, 有効 2 例, 無効 2 例の成績を得た。

今回の臨床検討は症例が少数例であり簡単に結論づけられないが, 抗菌力においては SBPC, ABPC と比較的類似しており, また, 安全性も高いといわれているので, 将来, 投与量の増量での検討も必要と考える。

### 文 献

- 1) 第 30 回日本化学療法学会, 新薬シンポジウム III, TA-058, 1982 (東京)
- 2) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。 *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974

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

ZENJIRO TAKASE, MICHIHISA FUJIWARA, MASATO NAKAYAMA,  
TOSHIHIRO MIYOSHI, YOSHIYUKI KAWAMOTO  
and HIROKO SHIRAFUJI  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Kawasaki Medical School

TA-058, a new semisynthetic penicillin derivative, was evaluated to obtain the following results.

- 1) The *in vitro* activities of TA-058 against various strains of clinical isolates were compared with those of piperacillin, sulbenicillin and ampicillin. TA-058 showed relatively same activities as sulbenicillin against *S. aureus*, *K. pneumoniae* and *S. marcescens*. Against *E. coli*, TA-058 was stronger than sulbenicillin. It was the most active against *P. mirabilis*, whereas less active against *P. vulgaris*.
- 2) TA-058 was administered to 4 cases of various types of infections, and clinical response was good 2 cases and poor 2 cases. No serious side effect of adverse reaction was observed.