

## 産婦人科領域の感染症に対する TA-058 の基礎的・臨床的検討

岡田 悦子・平林 光司

国立福山病院産婦人科

新しく開発されたペニシリン剤, TA-058 について基礎的・臨床的検討を行い, 以下の成績を得た。

1) TA-058 1g を30分間で点滴静注投与した場合の子宮動脈血中濃度及び女性性器組織内濃度は点滴終了時に最高値となり, 最高濃度はそれぞれ子宮動脈血で 98.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 卵巣で 30.0  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 卵管で 41.6  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 子宮内膜で 62.7  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 子宮筋層で 48.5  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 子宮頸腔上部で 47.1  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 子宮腔部で 58.6  $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。また, TA-058 の子宮動脈血中濃度の半減期は 1.8 時間で, 女性性器組織内濃度の半減期は 0.8~2.7 時間であった。

2) 産婦人科領域で併発した感染症 10 例 (術後腹壁膿瘍, 子宮膣膿腫, 膈断端膿瘍, 後腹膜膿瘍, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 産褥感染) に, 本剤を 5~8 日間, 総投与量 10~30g 投与し, 80% の有効率を得た。白血球増多症および血沈値の亢進は推計学上有意に改善された。副作用は 1 例も認められなかった。また, 細菌学的には 50% に菌消失例が認められ, 30% に菌交代例が認められ, 20% は TA-058 投与後の細菌学的検索が不可能であった。

以上の結果より, TA-058 は産婦人科領域の感染症に対し有効かつ安全な抗生物質であると結論された。

## はじめに

TA-058 は側鎖にアミノ酸残基を導入した新しい半合成ペニシリン剤であり, グラム陰性菌および陽性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し, その作用形成は殺菌的であって, CBPC, ABPC および PIPC に比較して低濃度で強い殺菌作用を有し, 静脈内注入, 点滴静注および筋肉内注射で PIPC の約 2 倍に達する高い血中濃度が得られ, 半減期も長いとされており, また動物実験において CBPC および CER に比較して腎毒性が低く, 蛋白結合率も低いとされている。

このたび田辺製薬株式会社より TA-058 の提供を受け, 産婦人科領域の感染症に対して基礎的・臨床的検討を行い, 以下の成績が得られたので, ここにこれを報告する。

## I 血液中および組織内濃度に関する基礎的検討

## 1. 対象および方法

国立福山病院において, 子宮筋腫のため単純子宮全摘除術を受けた 22 例の患者を対象に血清および組織内濃度の測定を行った。これらの患者に対して手術開始前に, TA-058 1g を 5%ブドウ糖 250 ml に溶解して 30 分間の点滴静注を行い, 投与開始後 30 分から 6 時間の間に, 両側子宮動脈を結紮して子宮動脈血を採取し, 同

時に肘静脈からも採血して血清中の TA-058 濃度を測定した。

また全摘した子宮の筋腫部分を避け, 子宮体部筋層, 子宮体部内膜, 子宮頸腔上部および子宮頸腔部から組織を採取し, さらに付属器を摘除したものでは卵巣および卵管から組織をそれぞれ採取した。これら各組織は生理食塩水で洗浄し, 凍結保存後組織内の TA-058 濃度を測定した。なお, これらの患者はすべて術前に TA-058 皮内反応が陰性であり, 術前検査において肝腎機能は全例正常であった。

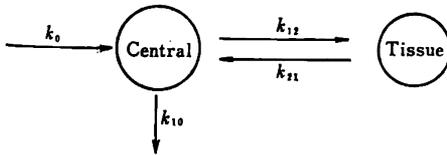
血清および組織内 TA-058 濃度は田辺製薬微生物研究所において以下の方法で測定した。すなわち, まず *E. coli* ATCC 27166 株を試験菌として, 15%ペプトン, 1.5%寒天, pH 6.0 の培地による薄層カップ法で測定し, この方法でその濃度が正確に測定できなかったもの, つまりホモジネート中濃度が 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下のものでは, *M. luteus* ATCC 9341 株を試験菌として, トリプトソイ寒天, pH 6.0 の培地による薄層カップ法で測定した。

各検体中の TA-058 濃度は,  $\frac{1}{15}$  M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で希釈した TA-058 による検量線を用いて算出した。なお血清は 5 倍以上に希釈することによって阻止内径に対する血清の影響を除去した。また組織は解凍後, 組織表面の水分をろ紙で拭ったのち, 組織重量を

Table 1 TA-058 concentrations in genital in genital organs after 30 minutes intravenous drip infusion of 1 g

No.	Age	B. W. (kg)	Time after start of drip infusion (min.)	Uterine artery ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tissue concentration ( $\mu\text{g/g}$ )					
					Adnexa		Uterus			
					Ovary	Oviduct	Endo-metrium	Myo-metrium	Portio supravaginalis	Portio vaginalis
1	45	39	30	121.9	29.5	53.8	47.8	52.2	52.2	68.0
2	48	54	30	83.8	30.5	35.7	43.8	45.1	45.1	53.8
3	49	70	57	51.1	19.0	19.0	18.5	25.5	32.0	22.5
4	60	48	67	39.1	18.5	18.5	19.0	31.5	20.0	24.0
5	37	46	67	37.6	21.2	19.0	19.5	22.4	19.0	24.3
6	50	65	73	20.1	16.5	14.0	12.5	15.0	15.5	18.5
7	51	55	75	—	17.0	14.0	17.0	16.5	16.0	18.0
8	63	51	82	23.5	12.0	13.6	11.8	12.9	13.6	—
9	43	61	83	17.7	14.8	10.0	10.6	13.6	11.2	—
10	33	49	84	16.4	17.5	11.2	7.4	7.0	10.6	12.9
11	47	67	90	15.5	11.9	9.8	7.0	7.4	16.5	13.6
12	42	59	91	24.5	15.2	11.5	13.2	13.9	11.2	—
13	48	63	95	21.5	7.5	10.8	6.5	8.8	12.5	—
14	39	51	106	13.1	10.5	9.0	6.5	7.8	8.4	—
15	38	72	130	12.1	—	6.6	9.5	4.2	5.0	—
16	41	50	133	9.1	—	—	4.5	3.6	5.2	—
17	45	47	170	8.4	5.5	4.5	4.4	4.5	4.8	—
18	40	55	172	16.3	11.0	5.8	5.3	6.4	10.0	—
19	34	55	210	3.7	1.4	1.5	0.9	1.3	1.4	—
20	47	67	305	2.5	0.6	0.7	0.4	0.6	1.1	—
21	60	54	353	5.7	3.5	3.5	3.2	3.2	2.8	—
22	50	72	388	1.5	0.4	0.3	0.3	0.6	0.6	—

Table 2 Two-compartment model



$$C = \frac{A}{\alpha T} (1 - e^{-\alpha t}) + \frac{B}{\beta T} (1 - e^{-\beta t}) \quad (t \leq T)$$

$$C = \frac{1 - e^{-\alpha T}}{\alpha T} A e^{-\alpha(t-T)} + \frac{1 - e^{-\beta T}}{\beta T} B e^{-\beta(t-T)} \quad (t > T)$$

C : Blood concentration

$k_0$  : Drip infusion rate constant

$k_{12}, k_{21}$  : Transfer rate constant

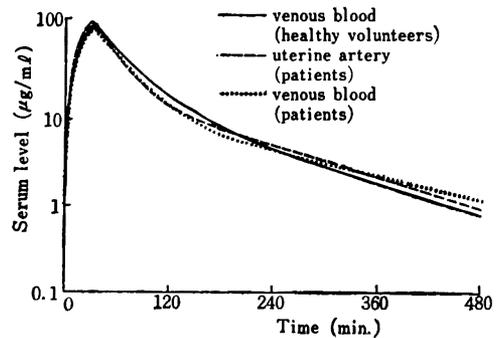
$k_{10}$  : Elimination rate constant

T : Drip infusion time

A, B : Drug concentration at zero time in  $\alpha$  and  $\beta$

$\alpha, \beta$  phase : Hybrid rate constant for distribution and elimination phase

Fig. 1 TA-058 concentrations in serum and simulation curves after 30 minutes intravenous drip infusion of 1 g



秤量し、4~9倍量の  $\frac{1}{2}$  M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を加え、Kinematika 社製 Polytoron を用いて氷冷下にホモジネートし、4°C、3,000 r.p.m. 10 分間の遠心沈澱を行い、その遠沈上清の TA-058 濃度を測定した。

2. 測定結果

これら 22 例の血中および組織内 TA-058 濃度は Table 1 に示すとおりである。これらの実測値について、Table 2 に示すような一般的な two-compartment model を用い、非線型最小二乗法プログラム NONLIN による curve-fitting の速度定数を算出して以下に述べる結果が得られた。この計算にあたって、血中 TA-058 濃度と組織内 TA-058 濃度を対比して検討した結果、各組織は tissue compartment よりむしろ central compartment とみなして計算するのが妥当と判断された。TA-058 1g を 30 分間にわたって点滴静注したときの平均血中濃度の理論曲線は Fig. 1 のようで、正常人静脈血中で得られている理論曲線とほぼ一致しており、また子宮動脈血と肘静脈血との間には血中 TA-058 濃度に大差は認められなかった。また子宮動脈血中濃度 (実線) と実測値 (星印) との関係は Fig. 2 のようで、点滴静注終了時に血中濃度のピークがみられ、 $C_{max}$  は 98.0  $\mu\text{g/ml}$  であり、以後血中濃度は漸減して、半減期  $T_{1/2}$  は 1.8 時間であった。

卵巣、卵管の組織内 TA-058 濃度を simulation すると、Fig 3 に示すとおり点滴静注終了時に組織内濃度は最高であり、卵巣では  $C_{max}$  は 30.0  $\mu\text{g/g}$ 、卵管では 41.6  $\mu\text{g/g}$  であり、卵巣よりも卵管が組織内濃度が高値であった。

子宮内の各組織内 TA-058 濃度は Fig. 4 に示すとおりで、 $C_{max}$  は子宮内膜で 62.7  $\mu\text{g/g}$ 、子宮筋層で 48.5  $\mu\text{g/g}$ 、腔上部 47.1  $\mu\text{g/g}$ 、腔部で 58.6  $\mu\text{g/g}$  であった。したがって組織内濃度の  $C_{max}$  は、子宮内膜>子宮頸腔部>子宮体筋層>子宮頸腔上部>卵管>卵巣の順で高

値を示した。

一方、薬物速度理論パラメータは Table 3 のようで、半減期  $T_{1/2}$  は子宮動脈血で 1.8 時間、肘静脈血で 2.3 時間、卵巣、卵管および子宮内膜で 0.8~0.9 時間、子宮頸腔部で 1.2 時間、子宮頸腔上部で 2.7 時間、子宮筋層で 2.3 時間であり、また area under the curve of serum concentration-time (AUC) は各組織によってやや異なるが、動脈血中濃度の 42~63% に達した。以上の検討により TA-058 は子宮および付属器への移行性が良好であるという結果が得られた。

II 産婦人科領域の感染症における臨床的検討

1. 対象および方法

昭和 58 年 6 月より昭和 57 年 1 月までの入院期間に、国立福山病院産婦人科に入院した感染症 10 例について、TA-058 の点滴静注を行った。10 例の内訳は Table 4 に示すとおりで、年齢は 23 歳から 73 歳、平均 49 歳、体重は 40 kg から 60 kg、平均 52 kg<sup>2</sup> であり、感染症

Fig. 2 Serum concentrations in uterine artery and the simulation curve after 30 minutes intravenous drip infusion of TA-058 1g administration

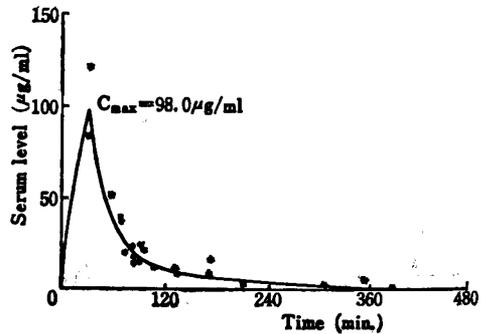
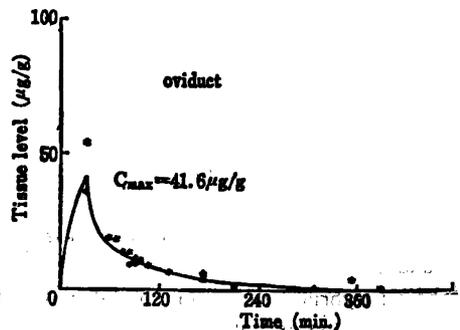
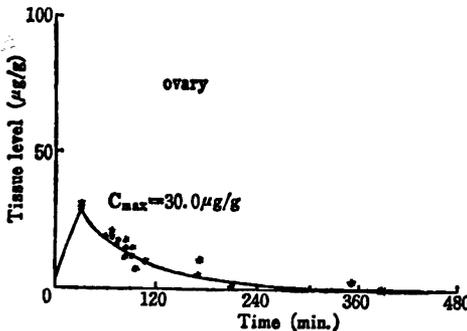


Fig. 3 Tissue concentrations in ovary and oviduct and the simulation curves after 30 minutes intravenous drip infusion of TA-058 1g administration



の内容は子宮体癌3例に伴う術後腹壁膿瘍および子宮瘤膿瘍、子宮筋腫および子宮脱術後の腔断端膿瘍2例、卵巣癌術後の後腹膜膿瘍1例、妊娠中の子宮内感染2例、子宮付属器炎1例、産褥感染1例であった。

TA-058投与方法は5%糖液または電解質液500mlにTA-058 2gを溶解して、90~120分間かけて点滴静

注した。1日1回投与例が3例、1日2回投与例が7例で、投与期間は5~8日で、総投与量は10~30gであった。これらの症例ではいずれも投与前問診により薬剤その他に対するアレルギー既往歴がないこと、TA-058皮内反応が陰性であることなどを確認したのち投与し、かつ投与中他の抗生剤の併用は行わなかった。

Fig. 4 Tissue concentrations in uterine organs and the simulation curves after 30 minutes intravenous drip infusion of TA-058 1g administration

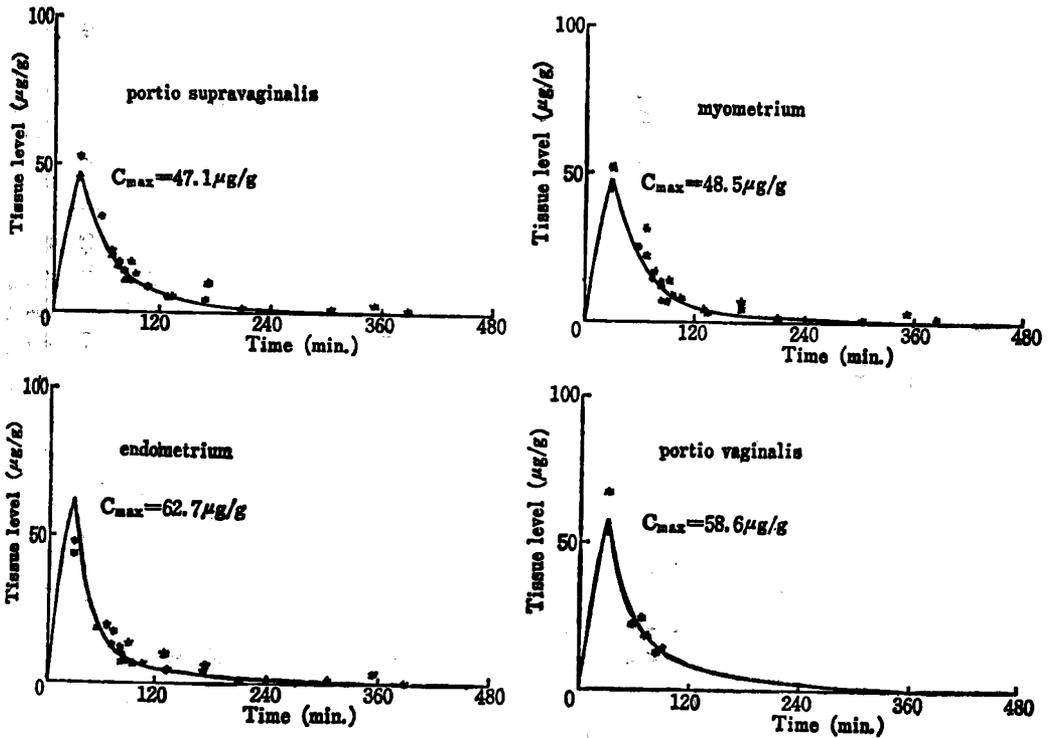


Table 3 Pharmacokinetics parameter

	A (μg/ml)	B (μg/ml)	$\alpha$ (hr. <sup>-1</sup> )	$\beta$ (hr. <sup>-1</sup> )	$T_{1/2}(\beta)$ (hr.)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (μg/ml · hr.)
Venous blood*	106.4	18.0	1.80	0.42	1.7	102.0
Uterine artery Venous blood	143.0 101.2	17.8 10.6	2.49 1.74	0.39 0.30	1.8 2.3	103.0 93.5
Ovary Oviduct	106.4 102.1	33.4 29.0	80.4 11.6	0.83 0.78	0.8 0.9	41.5 46.0
Endometrium Myometrium	103.1 69.0	17.9 3.3	3.62 1.80	0.77 0.30	0.9 2.3	51.7 49.3
Portio supravaginalis Portio vaginalis	63.3 71.8	3.5 21.6	1.56 2.62	0.26 0.60	2.7 1.2	54.1 63.4

\*: Calculated from healthy volunteers

Table 4 Clinical results with TA-058 administrations

No.	Age (yr)	BW (kg)	Diagnosis	Underlying Disease Complication	Organisms		Antibiotics before TA-058 treatment	Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect	
					Before	After		Daily Dose (g x times)	Duration (Days)	Route				Total Dose (g)
1	73	46	Post op. abdominal abscess	Endometrial cancer (IIIst.)	<i>P. aeruginosa</i> (-)	25	CEZ	2 x 1	5	IVD	10	Eliminated	(-)	
2	53	49	Pyometra	Endometrial cancer (IIst.)	<i>E. coli</i> <i>P. morganii</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> Not determined	>100 1.56 3.13 3.13	(-)	2 x 1	5	IVD	10	Not determined	(-)	
3	34	58	Abscess of vaginal stump	Myoma uteri	<i>S. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. fragilis</i> (-)	3.13 25 12.5	(-)	2 x 1	5	IVD	10	Excellent	Eliminated	(-)
4	63	51	Retroperitoneal abscess	Ovarian cancer (IIst.)	<i>P. maltophilia</i> <i>S. faecalis</i> <i>E. aerogenes</i>	200 3.13 400	(-)	2 x 2	5	IVD	20	Poor	Replaced	(-)
5	61	51	Pyometra	Endometrial cancer (IIst.)	<i>S. viridans</i> <i>E. coli</i>	0.39 >100	(-)	2 x 2	5	IVD	20	Good	Replaced	(-)
6	34	50	Intra-uterine infection	Gestation 20 weeks	<i>B. fragilis</i> <i>Peptococcus</i> <i>S. saprophyticus</i> <i>S. marcescens</i>	12.5 1.56 1.56 1.56	DKB	2 x 2	5	IVD	20	Good	Replaced	(-)
7	46	60	Adnexitis	None	<i>S. epidermidis</i> (-)	3.13	(-)	2 x 2	5	IVD	20	Excellent	Eliminated	(-)
8	23	59	Puerperal fever	Post partum	<i>E. coli</i> Not determined	0.78	(-)	2 x 2	5	IVD	20	Good	Not determined	(-)
9	73	40	Abscess of vaginal stump	Prolapsus uteri	<i>S. faecalis</i> (-)	3.13	CET	2 x 2	5	IVD	20	Good	Eliminated	(-)
10	34	55	Intra-uterine infection	Gestation 42 weeks PROM	<i>K. oxytoca</i> <i>S. marcescens</i> (-)	12.5	(-)	2 x 2	8	IVD	30	Poor	Eliminated	(-)

また TA-058 投与の効果判定基準については、主要症状の大部分が投与開始後3日以内に著明に改善されたものを著効、5日以内に改善傾向がみられその後治癒したものを有効、7日以内に重要症状の消退しないものを無効とした。なお外科的処置を加えた場合は1段階その効果を減じて評価した。細菌学的効果については、菌が陰性化したものを消失とし、菌種が交代したものを菌交代とした。

## 2. 結 果

Table 4 に示した 10 例の産婦人科感染症においては、TA-058 投与前発熱、下腹痛、下腹部不快感などの自覚症状や、圧痛、抵抗、膿汁分泌などの他覚所見、白血球増多、CRP 陽性などの検査所見があり、1 例に CEZ が、1 例に DKB が、1 例に CET が投与されていたがいずれも無効であった。細菌学的にすべての症例に病原菌が分離され、その内訳は Table 5 に示すように *S. faecalis* が 3 株、*S. epidermidis*、*E. coli* および *B. fragilis* が各 2 株、*S. viridans*、*P. aeruginosa*、*K. pneumoniae*、*P.morganii*、*S. marcescens*、*K. oxytoca*、*P. maltophilia* および *Peptococcus* が各 1 株、計 17 株であった。うち単独感染は 6 例であり、混合感染は 4 例であった。

これらの 10 例において、TA-058 投与後の臨床効果は著効 2 例 (20%)、有効 6 例 (60%)、無効 2 例 (20%) で、有効率は 80% であった。細菌学的に菌消失を認めたものは 5 例で、症例 4、5 および 6 の 3 例では菌交代が認められ、その菌種は *S. faecalis*、*E. aerogenes*、*E. coli*、*S. saprophyticus* および *S. marcescens* の各 1 株、計 5 株であった。なお症例 2 および 8 の 2 例では TA-058 投与後の細菌学的検査は施行できなかった。

## 3. 副作用と投与前後の臨床検査値

TA-058 投与により臨床上副作用と考えられる症状は

全く観察されなかった。Table 6 は TA-058 投与前後の臨床検査値であるが、平均赤血球数は 391 から 381/mm<sup>3</sup> に、平均血色素量は 12.1 から 11.6 g/dl に、平均ヘマトクリット値は 35.3 から 33.4% に、それぞれ投与前後やや減少したが推計学上の有意差は認めなかった。やや減少した主な理由は症例 4、5 および 6 の悪性腫瘍および妊娠例において出血がみられたためである。

一方白血球数は TA-058 投与により、13,980 から 8,026/mm<sup>3</sup> に有意 (p<0.05) に減少し、血沈も 75 から 35 mm/hr. に有意 (p<0.05) に減少した。血小板数は 26.5 から 35.1×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup> に増加したが推計学上の有意差は認めなかった。

血液化学値においては、GOT が 19 から 14 K.U. に、GPT が 9 から 10 K.U. に、Al-P が 7.2 から 6.8 K.U. に、BUN が 14 から 10 mg/dl に、クレアチニが 0.9 から 0.8 mg/dl に TA-058 投与後それぞれ変化したが、いずれも推計学上の有意差は認めなかった。しかしながら血清総ビリルビン値は TA-058 投与前平均 0.7 から投与後 0.4 mg/dl に有意 (p<0.05) に減少した。

## 4. 症 例

ここで TA-058 投与を行った産婦人科感染症の代表的なもの 5 症例について、さらに詳述すると、

### 症例 1 (Fig. 5), 73 歳, 子宮体癌術後腹壁創腫瘍

子宮体癌(内膜腺癌)にて腹式子宮全摘除術およびリンパ節廓清術を施行し、予防的な CEZ 投与を行ったが、術後 9 日目に腹壁創に膿瘍を形成し、38.8°C に発熱したので、腹壁に小切開を加え、切開創から *P. aeruginosa* を分離した。白血球数 9,100/mm<sup>3</sup>、CRP (卅)、血沈 85 mm/hr. であった。TA-058 2 g/day、5 日間の投与を行い、投与 3 日目から解熱し始め、5 日目には切開創から菌が消失して局所所見は改善した。

### 症例 5 (Fig. 6), 61 歳, 子宮体癌に伴う子宮窩膿腫

子宮体癌(内膜腺癌)Ⅱ期にて膿様の帯下が子宮腔から湧出して下腹部疼痛を伴い、37.6°C に発熱、子宮腔内分泌物から *S. viridans* が分離された。TA-058 2 g 1 日 2 回を 5 日間 5% 糖液 250 ml に溶解して点滴静注したところ、投与開始 4 日目より帯下減少し、体温は正常となり、白血球数は 9,600 から 4,360/mm<sup>3</sup> となり、血沈も 24 から 15 mm/hr. となったので、臨床的には有効と判定したが、細菌学的には投与 8 日目に腔分泌物から *E. coli* が分離され菌交代がみられた。

### 症例 6 (Fig. 7), 34 歳, 妊娠 20 週, 子宮内感染

妊娠 20 週にて自然破水をきたしたので、予防的に DKB 100 mg 1 日 2 回の投与を行ったが、子宮収縮が開始したので破水後 58 時間で子宮内容除去術を施行した。ところが術後に 38.8°C の発熱を来し、子宮腔内

Table 5 Isolated organisms

Strains	No. of strains
<i>S. faecalis</i>	3
<i>S. epidermidis</i>	2
<i>E. coli</i>	2
<i>B. fragilis</i>	2
<i>S. viridans</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	1
<i>K. pneumoniae</i>	1
<i>P.morganii</i>	1
<i>S. marcescens</i>	1
<i>K. oxytoca</i>	1
<i>P. maltophilia</i>	1
<i>Peptococcus</i>	1

Table 6 Results of laboratory tests before and after TA-058 administrations

Case No.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		ESR (mm/hr.)		GOT (K. U.)		GPT (K. U.)		Al-P (K. U.)		T-bilirubin (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		
	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
1	423	397	12.9	12.1	37.9	35.0	9,100	5,400	49.6	58.9	85	27	21	17	13	20	4.2	8.0	0.5	0.3	7	7	0.7	0.6	
2	412	433	12.2	11.6	36.1	32.2	11,300	8,300	36.2	37.5			11	14	5	8	7.1	5.2	0.4	0.6	16	13	1.0	1.0	
3	336	342	10.9	10.9	31.6	31.6	13,600	5,800	27.2	48.9	100	35	14	10	6	9	3.7	5.2	0.9	0.4	15	9	0.7	0.7	
4	360	328	11.3	10.2	33.2	30.1	13,900	9,800	24.5	38.4			16	14	10	10	7.4	6.4	0.4	0.3	11	9	0.9	0.8	
5	367	329	12.0	10.7	35.1	31.2	8,600	4,360	20.1	19.9	24	15	15	7	2	4	8.1	6.6	0.6	0.3	18	16	0.9	0.8	
6	349	309	11.0	9.8	33.3	29.1	11,300	6,200	32.6	30.3			10	24	5	14	4.6	6.8	0.4	0.2	10	6	0.8	0.6	
7	454	425	13.9	13.3	40.3	37.4	13,200	6,600	21.0	32.8	86	29	16	18	15	12	5.0	5.7	0.4	0.4	15	15	0.8	0.8	
8	497	492	13.3	13.5	40.7	39.9	14,700	6,800	23.6	37.0	34	20	20	11	9	5	13.9	11.8	0.7	0.5	10	10	0.9	0.8	
9	384	351	12.9	12.0	38.2	33.7	14,200	7,000	23.2	24.0	112	30	33	8	18	4	3.7	4.4	0.8	0.8	28	9	1.2	0.7	
10	336	408	10.6	12.3	27.0	33.9	29,900	20,000	7.3	23.3	84	92	36	14	11	11	14.0	7.5	1.5	0.4	13	10	1.1	0.7	
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	7	7	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
$\bar{x}$	391	381	12.1	11.6	35.3	33.4	13,980	8,026	26.5	35.1	75	35	19	14	9	10	7.2	6.8	0.7	0.4	14	10	0.9	0.8	
S. D.	54	60	1.1	1.2	4.2	3.3	5,980	4,470	11.2	12.0	33	26	9	5	5	5	3.9	2.1	0.3	0.2	6	3	0.2	0.1	
	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	$p < 0.05$	n. s.	n. s.	n. s.	$p < 0.05$	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	$p < 0.05$	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	

$\bar{x}$  : average  
b : before a : after

から嫌気性菌である *B. fragilis* および *Peptococcus* を分離したので TA-058 2g を 1日2回点滴静注した。本剤投与後下腹痛は消失し、臨床症状は改善され、有効と判定されたが、投与開始後5日目の腔分泌物では *S. saprophyticus* および *S. marcescens* が分離され、細菌学的には菌交代とした。

症例9 (Fig. 8), 73歳, 子宮脱術後の腔断端腫瘍  
子宮脱根本手術後3日目より 38.4°C の発熱がみられ、予防的 CET 投与中にもかかわらず術後6日目より腔断端および腔壁縫合部から膿汁の分泌がみられ、細菌学的に *S. faecalis* が分離された。TA-058 2g の1日2回の点滴静注で4日後に解熱し、腔分泌物も減少

Fig. 5 Case 1 73 y. o. Abdominal abscess

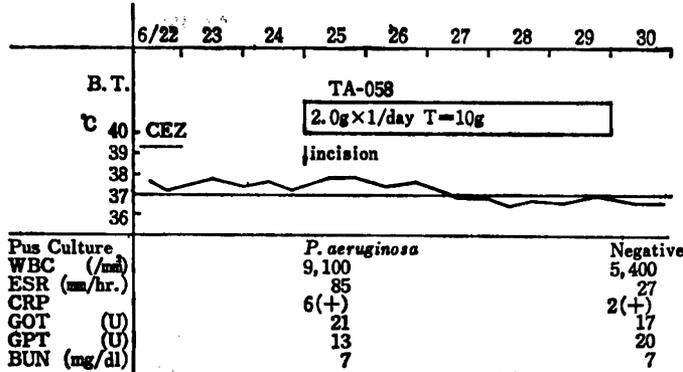


Fig. 6 Case 5 61 y. o. Pyometra

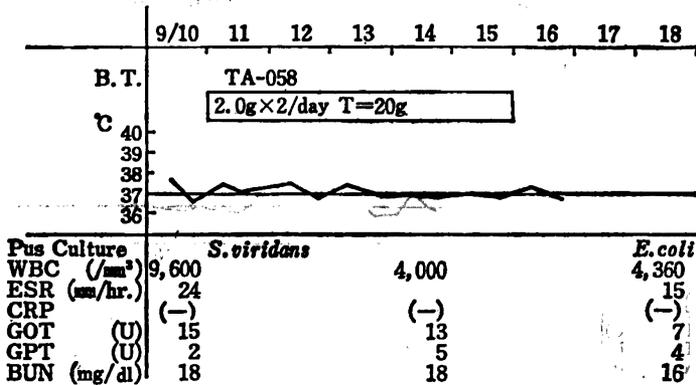
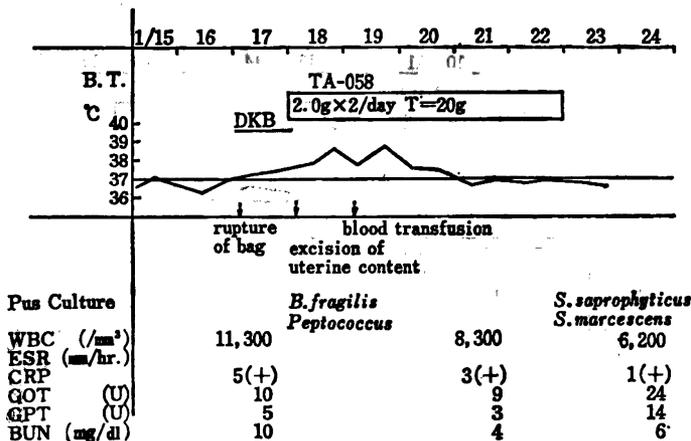


Fig. 7 Case 6 34 y. o. Intra-uterine infection (gestation 20 weeks)



し、臨床上有効であると判定した。細菌学的にも菌の消失を認めた。

**症例 10 (Fig. 9), 34 歳, 妊娠 42 週, 前期破水, 子宮内感染**

妊娠 42 週で自然破水があり、破水後 16 時間を経て、悪感、戦慄、発熱 38 °C あり、他医より送院された。来院時児心音はすでに消失しており、陣痛促進剤にて経膈分娩により死児を娩出した。分娩時混濁した羊水から *K. oxytoca* および *S. marcescens* を分離した。分娩後 TA-058 2 g の 1 日 2 回 7 日間の点滴静注を行い、本剤投与後 7 日目の悪露からは菌は消失したが、38 °C の発熱が持続し、下腹部疼痛もあり、子宮収縮が不良であったため、臨床効果は無効と判定した。

**■ 考案およびまとめ**

まず基礎検討においては、TA-058 1 g を 30 分かけて点滴静注を行うと、子宮動脈血中濃度は先に得られた正常人静脈血中濃度理論曲線<sup>1)</sup> とほぼ同様の推移をとり、点滴終了時最高濃度となりほぼ 100 µg/ml であり、

また半減期は 1.8 時間であった。これに対して子宮および子宮付属器の臓器内濃度は、血中濃度と同様に点滴終了時最高濃度となり、30~60 µg/ml の範囲にあり、血中濃度の 40~60 % の移行が認められ、半減期は 0.8~2.7 時間の範囲にあり、TA-058 の子宮および子宮付属器に対する組織内移行は良いものと考えられた。

このことは MIC が 15 µg/ml 以下の病原菌に対しては、TA-058 1 g の 30 分間の点滴静注により、1 時間以上の効果が持続することを示している。TA-058 は MIC が 15 µg/ml 以上のものは、グラム陽性菌では *S. aureus* の一部、*S. faecalis*, *S. viridans* など、グラム陰性菌では *K. pneumoniae*, *P. morganii* など *Proteus* の一部、*P. aeruginosa*, *H. alvei* など、嫌気性菌では *B. fragilis* などにすぎないので<sup>1)</sup>、多くの病原菌による産婦人科感染に有効であると思われた。

つぎに臨床検討においては、種々の基礎疾患を有する子宮瘤腫瘍、腔断端膿瘍および子宮内感染の各 2 例、腹壁創膿瘍、後腹膜膿瘍、付属器炎および産褥感染の各 1 例、計 10 例の産婦人科感染症に対して、TA-058 1 日

Fig. 8 Case 9 73 y. o. Abscess of vaginal stump

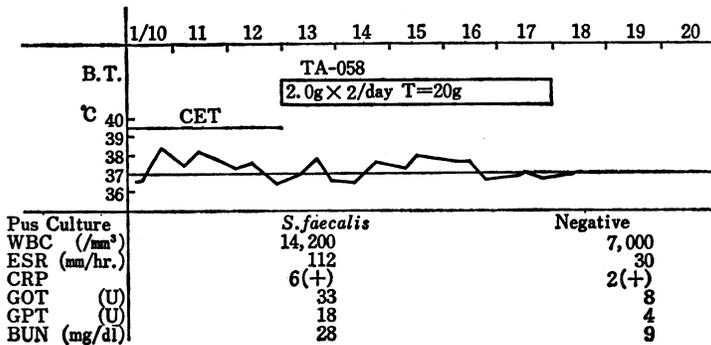
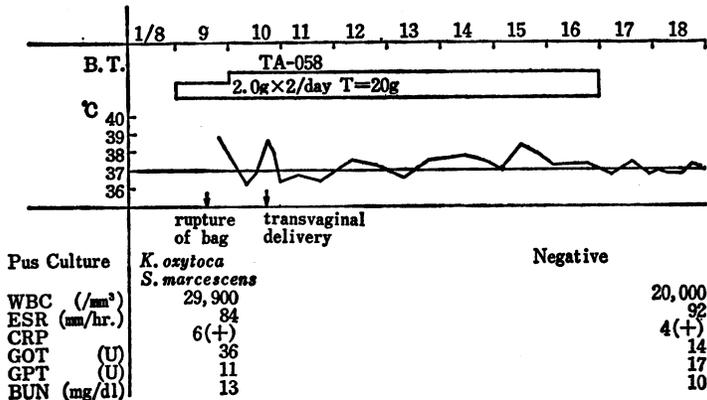


Fig. 9 Case 10 34 y. o. Intra-uterine infection (gestation 42 weeks, PROM)



2~4g, 5~8日間, 計10~30gの投与を行い, 20%が著効, 60%が有効で80%の有効率が得られ, 無効は20%にすぎなかった。また TA-058 によると思われる副作用は認められず, TA-058 は有効かつ安全な抗生物質であると考えられた。

これら10例の感染症は *S. faecalis*, *S. epidermidis*, *E. coli* および *B. fragilis* の各2例を始めとする種々な病原菌17株の単独または混合感染であり, 投与後50%において病原菌は消失し, 30%に菌交代が認められ, 他の20%では TA-058 投与後の細菌学的検索が不可能であった。菌が消失した5例はいずれも MIC が 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下のものであった。一方菌交代が認められた3例は卵巣癌による後腹膜膿瘍, 子宮体癌による子宮瘤腫瘍および妊娠中前期破水による子宮内感染であり, いずれも局所環境が不良な複雑感染であって, 交代菌は *S. faecalis*, *E. aerogenes*, *E. coli*, *S. saprophyticus* および *S. marcescens* の各1株, 計5株であった。

このように最近の産婦人科感染は日和見的なものが増加する傾向にあり, とくに *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などのグラム陰性菌, *Staphylococcus*, *Streptococcus* などのグラム陽性菌, さらに *Bacteroides*, *Peptococcus* などの嫌気性菌の感染に対する対策が必要であろうと考えられる。

#### IV 結 論

半合成ペニシリン TA-058 について産婦人科領域の

基礎的および臨床的検討を行い, 以下の結論を得た。

(1) TA-058 1g を30分間点滴静注した場合, 血中濃度は点滴静注終了直後最も高く, 約100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり, 半減期は1.8時間であった。子宮および付属器の臓器内濃度も点滴終了直後最も高く, 30~60  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の範囲内にあり, 血中濃度の40~60%の移行が認められ, 半減期は0.8~2.7時間であった。

(2) 種々な基礎疾患を有する複雑な産婦人科領域の感染症10例に対し, TA-058 1日2~4g, 5~8日間, 計10~30gの投与を行い, 臨床的に80%の有効率があると判定された。細菌学的には50%に菌消失が認められ, 30%に菌交代が認められ, 20%は TA-058 投与後の細菌学的検索が不可能であった。これら10例において, TA-058 投与後臨床的にも全く副作用は観察されず, 臨床検査値の異常も認められなかった。なお TA-058 投与後白血球増多症および血沈値の亢進は推計学上有意に改善された。

以上の結果 TA-058 は産婦人科領域の感染症に対し有効かつ安全な抗生物質であると結論された。

#### 文 献

- 1) 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)

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON TA-058 IN THE OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL FIELDS

ETSUKO OKADA and KOJI HIRABAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, National Fukuyama Hospital

Fundamental and clinical studies were performed on TA-058, newly developed penicillin, and following results were obtained:

1) Maximum concentrations of TA-058 were observed immediately after intravenous drip infusion of 1 g TA-058 of 30 minutes' duration in both uterine arterial blood serum and female genital organic tissues; the concentrations were 98.0  $\mu\text{g/ml}$  in uterine arteries, 30.0  $\mu\text{g/g}$  in ovaries, 41.6  $\mu\text{g/g}$  in oviducts, 62.7  $\mu\text{g/g}$  in endometriums, 48.5  $\mu\text{g/g}$  in myometriums, 47.1  $\mu\text{g/g}$  in cervical supravaginal portions and 58.6  $\mu\text{g/g}$  in cervical vaginal portions, respectively. The half lives of TA-058 were 1.8 hours in uterine arteries and within 0.8 and 2.7 hours in female genital organic tissues.

2) Total amounts of 10 to 30 g of TA-058 of 5 to 8 days' duration were administered for 10 obstetrical and gynecological complicated infections, such as postoperative abdominal abscess, pyometra, vaginal stump abscess, retroperitoneal abscess, intrauterine infection, adnexitis and puerperal infections. Clinically, TA-058 were evident to be effective in 80% of cases. Leukocytosis and increased blood sedimentation rates were significantly improved. No side effects were observed. Bacteriologically, pathogens were eliminated in 50% of cases and replaced in 30% of cases. In 20% of cases, the pathogens were not determined following TA-058 administrations.

It was concluded that TA-058 was safe and effective antibiotics.