

産婦人科領域における TA-058 の基礎的・臨床的研究

張 南薫・福永 完吾・日高 輝雄

田原 隆三・鈴木 利昭・河合 清文

昭和大学医学部産婦人科学教室

国井 勝昭

国井産婦人科病院

新しいペニシリン系抗生物質 TA-058 について産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：産婦人科臨床分離株 15 種 70 株の MIC 分布は、1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に 27.2% の感受性株があり、一方、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も 30% あった。
2. 吸収、排泄：1g 静注後の 30 分値は 34.7 $\mu\text{g/ml}$ 、半減期 78 分、AUC 値 64.6 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ であった。6 時間内尿中排泄率 58.1% であった。
3. 骨盤内性器組織内濃度：1g 静注後の静脈血清、子宮動脈血清、子宮各部位、付属器組織内濃度を測定し、その薬力学的解析を行った。最高濃度到達時間 (T_{max}) は各組織で 42.9~52.6 分、半減期 ($T_{1/2}$) は子宮動脈 56.8 分、各組織 45.2~55.3 分、最高濃度 (C_{max}) は子宮動脈血清 24.4 $\mu\text{g/ml}$ 、各組織 10.6~16.5 $\mu\text{g/g}$ 、濃度曲線下面積 (AUC) は血清 74.5 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ 、各組織 25.8~41.4 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ で良好な移行を示した。
4. 胎盤移行性：1g 母体投与後、良好な胎盤移行を示し、臍帯血清、羊水に母体血清の約 25~30% の移行が認められた。
5. 母乳中移行は低かった。
6. 臨床成績：10 例の産婦人科的感染症 (7 種疾患) に 1 回 1g、1 日 2~3 回投与で 9 例に臨床効果を認め、副作用は少なかった。

以上の諸成績から TA-058 の産婦人科領域における有用性を認めた。

まえがき

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 N⁴-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ある。

本剤はグラム陽性菌、陰性菌に抗菌力を有し、作用は殺菌的で、CBPC、APPC、および PIPC より低濃度で殺菌作用を示し、且つ接種菌量の影響が少ない。また、*in vitro* における効果より *in vivo* における効果に優れ、各種実験感染症でよい治療効果が認められている。

吸収、排泄動態では、静注、筋注により速やかに高い血中濃度が得られ、組織内濃度も高く、半減期も長い。尿中へも高率に排泄される。また、毒性も低い¹⁾。

われわれは本剤について、産婦人科領域で検討を行い、結果を得たので以下に報告する。

材料と方法

抗菌力は日本化学療法学会標準法により測定した。

体内濃度測定法は *E. coli* ATCC 27166 を検定菌とするカップ法により測定し、標準液希釈液はヒト血清および pH 7.0 $\frac{1}{15}$ M 磷酸緩衝液を使用した。

臨床試験は産婦人科領域の感染症を対象とし、昭和 56 年 6 月より昭和 57 年 6 月までの間に昭和大学産婦人科関連施設に入院した患者に使用した。

成 績

1. 抗菌力 (Table 1)

最近、産婦人科領域の種々の検体から分離された種々の菌株 15 種 70 株について、MIC 値を測定した。成績は 10^6 cells/ml のデータで、*S. aureus* は 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ とに分れる。*S. faecalis* は 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で感受性である。*E. coli* は 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌に分れている。*K. pneumoniae* は 25~50 $\mu\text{g/ml}$ であり、*Serratia* は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、*P. aeruginosa* は 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と 50 $\mu\text{g/ml}$ とに分れている。*H. influenzae* は 0.05 $\mu\text{g/}$

ml と感受性であった。以上の各濃度における菌株数の分布を%で示した。感受性株は 1 56~3 13 $\mu\text{g/ml}$ 付近にピークがあり、27 2%を占め、一方 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も 30%に及んだ。

2. 吸収, 排泄

1) 血中濃度 体重 50 kg, 肝腎機能正常の婦人科入院患者に, TA-058 1g を 20 ml に溶解し, 約 3 分で静注し, その後の血中濃度を経時的に測定した。その経過は Fig 1 に示す如くで, その数値は 30 分値 34 7 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間値 19 6 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間値 7 8 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間値 2 5 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間値 0 85 $\mu\text{g/ml}$ であり, 半減期 78 分, AUC 値 64 6 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$. であった。

2) 尿中排泄 同上の症例の 6 時間内尿中排泄は Fig 2 の如くで, 2 時間内の排泄が, 2, 635 $\mu\text{g/ml}$ (448 mg), 2~4 時間内が 583 $\mu\text{g/ml}$, (116 6 mg), 4~6 時間内が 313 $\mu\text{g/ml}$ (15 7 mg) であり, 6 時間内の排泄率は 58 1%であった。

3. 骨盤内性器組織内濃度

子宮各部位, 付属器等の骨盤内性器組織内への移行濃度を測定するため, 子宮筋腫により単純子宮全摘出術施

行患者 9 例に術前本剤 1g を静注し, 一定時間後に臓器を摘出した。投与後, 摘出までの時間は, 注射後, 両側子宮動脈結紮までの時間とし, 同時に肘静脈と子宮動脈から採血した。摘出臓器は子宮頸部, 子宮腔部, 子宮内膜, 子宮筋層, 子宮漿膜, 卵管, 卵巣の各部位に分離採取し, 濃度測定まで -20°C に凍結保存した。測定時, 燐酸緩衝液を加え, ホモジナイザーで組織乳剤とし, これを遠心してその上清を測定した。

1) 測定成績 Table 2 に示すとおり, 投与後 55 分より 6 時間 25 分にわたり 9 例について測定した。血清中濃度は 55 分の 24 $\mu\text{g/ml}$ を最高値とし, 経時的に減少し, 6 時間 25 分では 1 0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。子宮動脈血清も静脈血清値とほぼ一致し, 同じ消長を示した (Fig. 3)。子宮各部位, 付属器各部位も 55 分後の子宮内膜の 18 5 $\mu\text{g/g}$ を最高値とし, 各部位ともほぼ同じ程度の濃度でパラツキも少なく, 同様の消長を示し, 血清中濃度の 10~77%の濃度を保つことが明らかである。

2) 薬動力学的定数の算出 Two compartment model を用い, 血清中濃度は $C=A\cdot e^{-\alpha t}+B\cdot e^{-\beta t}$ の式を, 子宮動脈血清および各組織中濃度は $C=A\cdot(e^{-K_E t}-e^{-K$

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to TA-058

70 strains, 10^6 cells/ml

	0 05	0 1	0 2	0 39	0 78	1.56	3 13	6 25	12 5	25	50	100	>100	total
<i>S aureus</i>						1	2					2		5
<i>S epidermidis</i>					1		2							3
<i>S faecalis</i>						2	2	1						5
<i>S pyogenes</i>	1													1
<i>E coli</i>				3	5	4	2							4
<i>K pneumoniae</i>										2	4		2	8
<i>K oxytoca</i>											1			1
<i>P vulgaris</i>										1				1
<i>P mirabilis</i>													1	1
<i>P morgani</i>													1	1
<i>S marcescens</i>													5	5
<i>C freundii</i>							1	1					4	6
<i>E cloacae</i>			1			1		1					1	4
<i>P aeruginosa</i>						1	1				2	2	3	9
<i>H influenzae</i>	2													2
Total	3		1	3	6	9	10	3		3	7	4	21	70
%	4 3		1 4	4 3	8 6	12 9	14 3	4 3		4 3	10 0	5 7	30 0	

Fig. 1 Serum levels of TA-058 (1 g, I.V.)

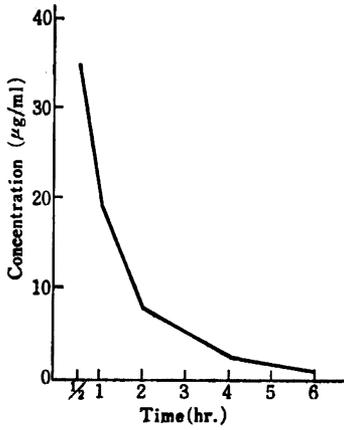


Fig. 2 Urinary levels and excretion of TA-058 (1 g, I.V.)

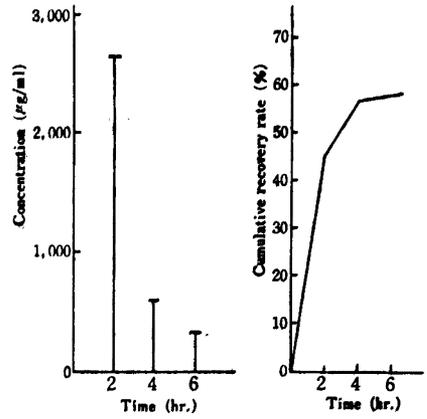
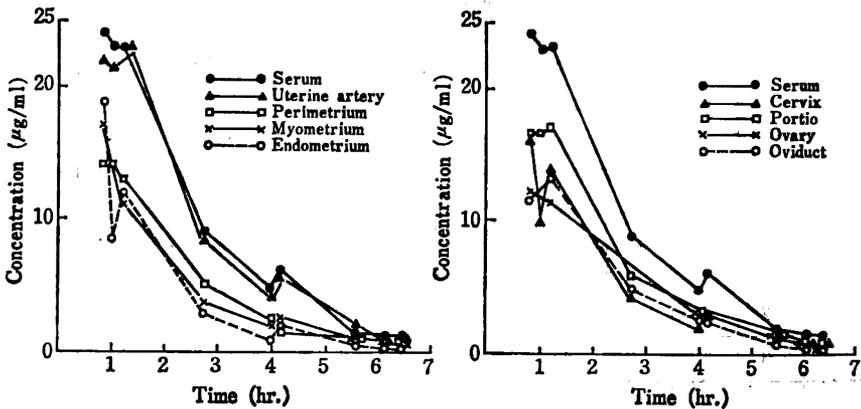


Table 2 Tissue concentration of TA-058 after intravenous injection of 1 g

(µg/ml, µg/g)

	Time after administration (hr. : min.)									
	0 : 55	1 : 10	1 : 13	2 : 45	4 : 00	4 : 07	5 : 30	6 : 05	6 : 25	
Serum	24.0	23.0	23.0	8.8	4.6	6.0	1.3	1.0	1.0	
Uterine artery	22.0	21.5	23.0	8.4	4.0	5.5	1.8	0.5	1.0	
Perimetrium	14.0	14.0	13.0	5.0	2.2	1.8	0.7	0.5	0.3	
Myometrium	17.5	11.0	11.0	3.6	1.7	2.2	0.6	0.4	0.3	
Endometrium	18.5	8.4	11.8	2.8	0.9	2.0	0.6	0.3	0.2	
Cervix	16.0	9.8	13.8	4.0	1.7	2.9	0.8	0.3	0.6	
Portio	16.5	16.8	17.0	5.7	2.5	2.9	1.2	0.7	0.3	
Ovary	12.0	—	11.3	—	—	2.5	0.8	—	0.1	
Oviduct	11.5	—	13.3	4.6	2.2	2.3	0.5	—	0.3	

Fig. 3 Tissue concentration of TA-058 (1 g, I. V.)



A*) の式を用いて, Simplex 法により各薬動学的定数を求めた。Table 3 に解析した各薬動学的定数を示した。血清ならびに各組織中濃度の半減期 ($T_{1/2}$) は表に示すように血清は 68.3 分, 各組織は 45.2~55.3 分に分布した。又, 最高濃度到達時間 (T_{max}) は卵巣が 42.9 分とやや速い他は 47.2~52.6 分とおおむね近似した数値を示した。最高濃度 (C_{max}) は子宮動脈血清が 24.4 $\mu\text{g/ml}$, 各組織には 10.6~16.5 $\mu\text{g/g}$ の移行が認められた。濃度曲線下面積 (AUC) は静脈血清 74.5 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$. に対し, 子宮動脈血清 57.1 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$. で 76.6% に相当し, 各組織中には 25.8~41.4 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$. で 34.6~55.6% に相当し良好な移行を示した。Fig. 4 に上述の数値より得られた血清中濃度, 子宮動脈, 子宮漿膜, 子宮筋層, 子宮内膜の濃度のシミュレーションカーブを, Fig. 5 に静脈血清および, 子宮頸部, 子宮腔部, 卵管, 卵巣の濃度のシミュレーションカーブを示

した。各部位とも, 血清中濃度とよく相関した時間的推移を以て消長することを示している。

4. 胎児・胎盤移行性

胎児, 胎盤への移行を観察するため, 脐帯血清, 羊水中濃度を測定した。分娩前, 本剤 1.0 g を産婦に静注し, 分娩直後に母体血, 脐帯血, 羊水を採取して測定に供した。成績は Table 4 および Fig. 6 に示すとおりで, 静注後 24 分から 9 時間 37 分におよぶ時間帯内に合計 11 例について測定した。

1) 静注後の母体血清中濃度

図示の如く, 静注後 42~45 分にピークがあり, 平均 34.5 $\mu\text{g/ml}$ で, 以後急速に減衰し, 1 時間前後で 26.0 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 5 分で 6.5 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間 2 分で 2.1 $\mu\text{g/ml}$, 9 時間 37 分では 0.2 $\mu\text{g/ml}$ の数値が得られた。

2) 母体投与後の脐帯血清中濃度

脐帯血への移行は良好で速やかである。投与後 24 分

Table 3 Pharmacokinetic parameter of TA-058

No		A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	α , KA (min^{-1})	β , KE (min^{-1})	$T_{1/2}$ (β , KE) (min.)	T_{max} (min)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC(∞) ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$)	AUC(0-4) ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$)
1	Serum	41.33	4.80	0.010	0.010	68.3	—	—	74.5	68.2
2	Uterine artery	61.87	—	0.038	0.012	56.8	44.2	24.4	57.1	52.6
3	Perimetrium	41.62	—	0.033	0.013	55.3	47.2	14.3	34.4	31.7
4	Myometrium	43.39	—	0.030	0.013	53.2	49.6	12.7	31.0	28.6
5	Endometrium	47.58	—	0.026	0.014	49.0	51.2	10.6	25.8	24.0
6	Cervix	42.69	—	0.031	0.013	54.0	48.1	13.6	32.8	30.3
7	Portio	71.01	—	0.026	0.014	51.1	52.6	16.5	41.4	38.1
8	Ovary	46.40	—	0.034	0.015	45.2	42.9	13.1	27.5	26.2
9	Oviduct	43.75	—	0.029	0.013	52.8	49.8	12.5	30.6	28.2

$$1. C = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

$$2-9. C = A \cdot (e^{-KE t} - e^{-KA t})$$

Initial value : A=40, KA=0.03, KE=0.012

Weight : $1/C^2$

Fig 4 Tissue concentration of TA-058 (1g, I.V.)

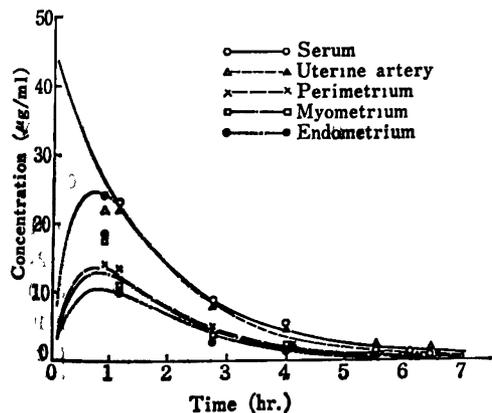
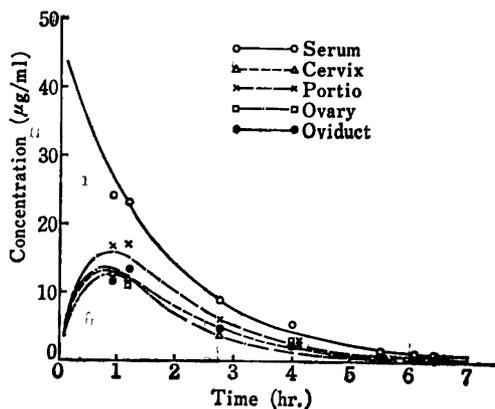


Fig 5 Tissue concentration of TA-058 (1g, I.V.)



で 7.8 $\mu\text{g/ml}$ の移行が認められ、42 分でピーク値 10.5 $\mu\text{g/ml}$ が得られ、1 時間前後では 9.7 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間 5 分で 6.8 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間 2 分で 3.1 $\mu\text{g/ml}$ 、9 時間 37 分では 0.85 $\mu\text{g/ml}$ の移行が認められた。その血中の消長は

母体血清中濃度の推移よりゆるやかなカーブを示した。

3) 羊水中濃度

羊水中への移行は、臍帯血への移行よりややおくれ、24 分では 2.2 $\mu\text{g/ml}$ 、42~45 分で 16.6 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間

Table 4 Transference of TA-058 into umbilical cord blood and amniotic fluid after intravenous injection of 1g

Time	Maternal blood		Umbilical cord blood		Amniotic fluid	
24'	21.5	23.0*	7.6	7.8*	0.4	2.2*
42'	43.4	34.5*	11.0	10.5*	30.6	16.6*
45'	25.5		10.0		2.6	
1°07'	41.5	26.0*	10.8	9.7*	3.0	2.5*
1°09'	11.5		8.5		2.0	
1°26'	10.0		7.3		—	
2°05'	6.5		6.8		—	
2°40'	8.2		6.5		4.4	
3°02'	2.1		3.1		9.0	
9°37'	0.2		0.85		4.2	

* mean

Fig. 6 Transference of TA-058 into umbilical cord blood and amniotic fluid after intravenous injection of 1g

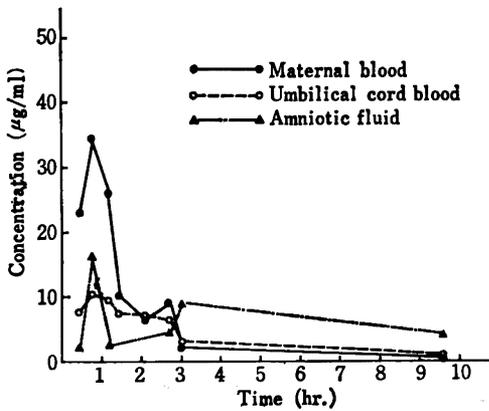


Fig. 7 Concentration of TA-058 in breast milk (1g, I.V.)

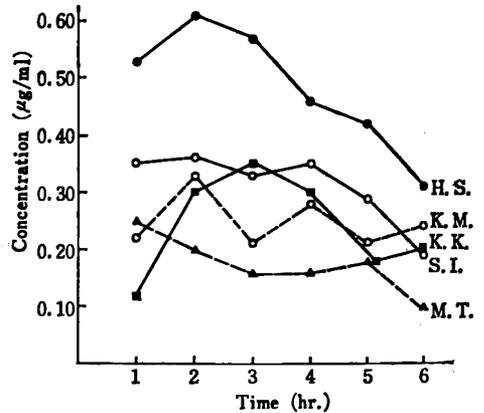


Table 5 Concentration of TA-058 in breast milk

1g I. V.

	1 hr.	2 hr.	3 hr.	4 hr.	5 hr.	6 hr.
H. S.	0.53	0.61	0.57	0.46	0.42	0.31
K. M.	0.22	0.33	0.21	0.28	0.21	0.24
M. T.	0.25	0.20	0.16	0.16	0.18	0.10
S. I.	0.35	0.36	0.33	0.35	0.29	0.19
K. K.	0.12	0.30	0.35	0.30	0.18	0.20

($\mu\text{g/ml}$)

Table 6 Clinical effect of TA-058 in gynecological infections

Case No.	Name	Age	B. W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organisms Before/After	Administration of TA-058			Clinical effect	Bacteriological response	Side effects
						Daily dose (g)	Duration (days)	Total (g)			
1	E. S.	22	41.5	Endometritis (D & C)	<i>E. coli</i> (##) <i>E. coli</i> (+)	2	6	11	Good	Decreased	None
2	A. Y.	23	45	Endometritis (Foetal death, D & C)	(-) <i>S. epidermidis</i> (+)	2~1	4	7	Good	Not clear	None
3	E. K.	34	50	Endometritis (D & C)	(-) (-)	2	5	9	Good	Not clear	None
4	Y. T.	47	47	Endometritis Adnexitis	<i>E. coli</i> (-)	5~1	12	26	Excellent	Eradicated	GOT ↑ GPT ↓
5	K. H.	28	49	Adnexitis (Hydrotubation)	(-) (-)	2~1	4	6	Good	Not clear	None
6	M. N.	34	50	L-Pyosalpinx	(-) (-)	2~1	8	14	Good	Not clear	None
7	K. U.	37	68	Parametritis Hysterectomy	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	2	8	16	Poor	Unchanged	None
8	H. N.	29	60	Puerperal fever	<i>E. coli</i> (##) <i>E. coli</i> (+)	2	4	8	Good	Decreased	None
9	N. S.	31	55	Puerperal fever	<i>E. coli</i> (##) (-)	2~1	5	8	Excellent	Eradicated	None
10	T. O.	49	47	Ileum diverticular abscess (Diverticulectomy)	<i>E. coli</i> (##) <i>E. coli</i> (+)	2	8	16	Good	Decreased	None

で 9.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が検出された。

5. 母乳中移行濃度

産褥婦に本剤 1g を静注して、投与後 1~6 時間内の母乳を採取し、移行濃度を測定した。成績は Table 5 および Fig. 7 に示すとおり、母乳中に 0.1~0.61 $\mu\text{g/ml}$ の低濃度の移行が認められ、そのピークは著明ではない

がおおむね 2~3 時間目にあり、一般に低濃度であった。

8. 臨床試験

1) 対象および投与方法

臨床試験は昭和 56 年 6 月より 57 年 6 月までの間に昭和大学関連施設に入院した 10 症例に使用した。その内

Table 7 Clinical efficacy of TA-058 classified by diagnosis

Diagnosis	Efficacy	Excellent	Good	Poor	Not clear	Total
Endometritis			3			3
Endometritis + Adnexitis		1				1
Adnexitis			1			1
Pyosalpinx			1			1
Parametritis				1		1
Puerperal fever		1	1			2
Ileum diverticular abscess			1			1

Fig. 8

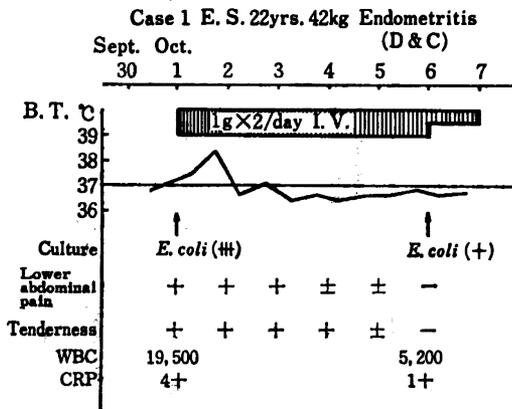


Fig. 9

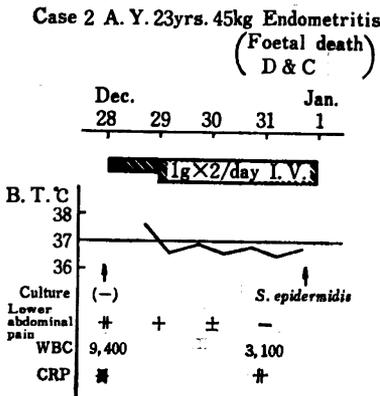


Fig. 10

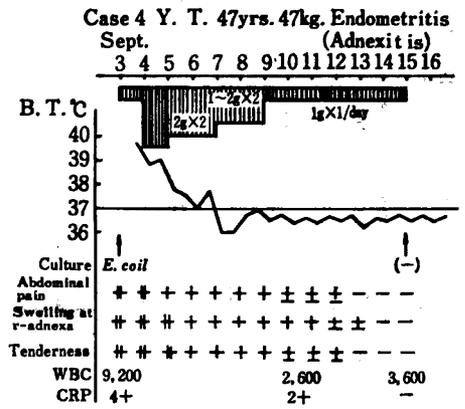
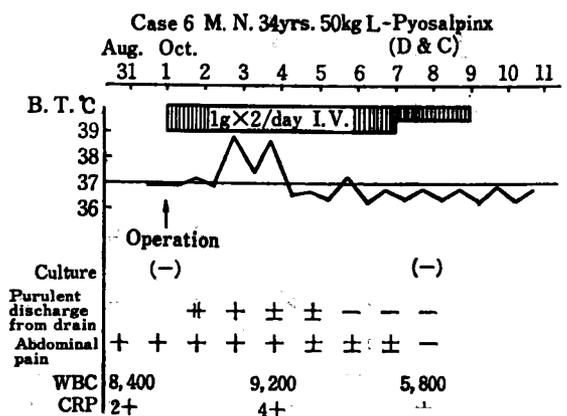


Fig. 11



者は Table 6 に示すように、子宮内膜炎 3 例、子宮内膜炎兼付属器炎 1 例、付属器炎 1 例、卵管溜膿腫 1 例、子宮旁結合織炎 1 例、産褥熱 2 例、回腸憩室膿瘍 1 例の合計 10 例である。投与方法は、1 回 1~2g を 1 日 2~3 回の静注または点滴静注で、他の抗生剤は併用していない。

2) 効果判定基準

効果判定は、起炎菌の消長、自他覚症状の消長、検査成績の変化などから総合的に判断し、菌の消長を中心として、3 日以内に菌の消失および主症状が著明に改善された場合を著効とし、菌が消失または減少して症状の改善が明らかでないものは不明または無効とした。細菌学的効果は消失、減少、菌交代、不変に分けた。

3) 疾患別臨床効果

Table 6, 7 に示すように子宮内膜炎の 3 例はいずれも人工妊娠中絶後の子宮内感染例で (Fig. 8, 9)、4~6 日間、7~11g の投与で 3 例とも有効であり、子宮内膜炎と付属器炎を合併した 1 例は 12 日間 26g の投与で著効であった (Fig. 10)。卵管通水術施行後の付属器炎の 1 例は 4 日間 6g の使用で有効、卵管溜膿腫の 1 例は手術により剔出し、膿が漏出したので、ドレーンを設置したが、8 日間 14g の投与で有効 (Fig. 11)。子宮筋腫で子宮全剔出術後の子宮旁結合織炎の 1 例は、腔断端部より *S. epidermidis* を検出し、本剤 1 日 2g を 8 日間

16g 投与したが、症状の改善なく、無効であった。産褥熱の 2 例は、ともに *E. coli* による感染であったが、ともによく反応し、それぞれ著効、有効であった。回腸憩室膿瘍の 1 例は、下腹部、子宮前壁の膿瘍として開腹し、回腸憩室膿瘍と判明したもので、切除後、腸吻合をしてドレーンを設置したが、腹膜炎症状もなく、有効であった (Fig. 12)。以上 10 例中著効 2 例、有効 7 例、無効 1 例で、有効率 90% であった。

4) 細菌学的効果

Table 8 に示すように治療前検出された菌は *E. coli* と *S. epidermidis* のみであったが、本剤による治療で消失 2 例、減少 3 例、不変 1 例の結果を得た。

5) 副作用

使用後のアレルギー反応等は 1 例もなく、副作用はなかった。検査値の変化では、1 例に使用後 GOT, GPT の上昇をみたが軽度でありその後正常に復した (Table 9, 10)。

7. 総括

以上の成績を総括すると、TA-058 は産婦人科感染症に対し、臨床的、細菌学的効果が認められ、副作用は少ないことを認めた。

考 案

本剤は、側鎖にアミノ酸残基を導入した特異的な構造をもつ新しい半合成ペニシリンである。本剤の特徴として、抗菌力の点では広域の抗菌スペクトルを有し、殺菌作用で接種菌量による影響が少なく、マウス実験的感染症に対する効果は、CBPC, PIPC より優れているなどの点があげられている。また、注射後の吸収は良好で速やかに高い血中、組織中濃度が得られ、PIPC などに比し、半減期も長いなどの特徴もある。これらのことから、本剤はこれらの特徴を発揮して各科領域での感染症に対し有用な抗生剤となることが期待される。

この点について、昭和 57 年 6 月の第 30 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムにおいて、本剤の基礎的、臨床的研究の結果が報告され、その有用性が評価された¹⁾。

我々は、このシンポジウムの一環として本剤を産婦人

Fig. 12

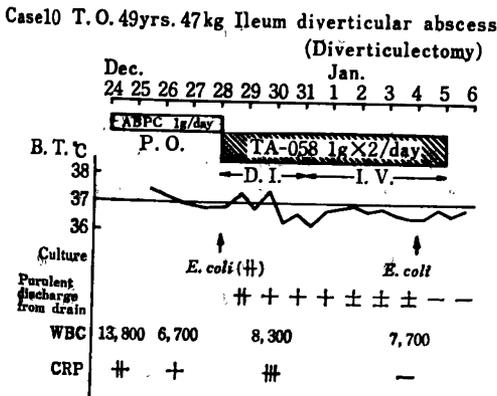


Table 8 Bacteriological response to TA-058

Isolated organisms before treatment	Response				Total
	Eradicated	Decreased	Unchanged	Not clear	
<i>E. coli</i>	2	3			5
<i>S. epidermidis</i>			1		1

Table 9 Laboratory findings before and after administration of TA-058

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb (g/dl)		Ht (%)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	469	428	19,500	5,200	15.2	14.1	47	44
2	443	428	9,400	3,100	13.9	13.3	44	43
3	384	334	9,300	7,100	13.5	11.0	42	33
4	380	426	9,200	3,600	10.2	12.0	30	40
5	445	396	15,700	9,000	14.0	12.5	42	41
6	392	389	8,400	5,800	12.1	11.6	40	39
7	365	380	12,700	9,700	11.0	11.5	40	42
8	385	418	8,100	3,400	12.3	12.8	38	40
9	397	407	11,000	5,100	10.7	10.6	36	37
10	356	360	13,800	7,700	10.9	11.4	31	33

Table 10 Laboratory findings before and after administration of TA-058

Case No.	GOT (U)		GPT (U)		Al-P (KA)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	25	20	27	17	3.4	4.5	13	7.4	0.6	0.6
2	12	10	10	8	4	3	5.2	4.3	0.1	0.08
3	13	15	12	9	3.4	4.7	8.8	11.6	0.6	0.6
4	18	29.5	9.5	25.5	3.9	2.4	15.2	10.2	0.4	0.5
5	14	11	8	3	4.8	5.0	12.6	13.8	0.4	0.3
6	12	12.5	9	10.5	6.1	5.9	5.0	6.8	0.4	0.4
7	11.5	8	7	4	4.6	5.4	11.0	5.7	0.5	0.5
8	10	10.5	8	12	7.2	8.6	—	—	0.4	0.3
9	11	13	11	9	8.0	7.4	7.4	8.2	0.4	0.5
10	11	23	4	11	5.9	4.1	9.6	6.0	0.6	0.62

科領域において検討し、ここに結果を得た。

産婦人科領域の感染症起因菌は近年、培養技術の向上普及にとともに、グラム陰性桿菌と嫌気性菌の検出頻度が高まっており⁹⁾、我々も同様のことを認め報告している⁹⁾。本剤は、抗菌力の特徴からいって産婦人科領域における効果を期待してよいものと言えるが、今回、我々が臨床分離株についてその感受性分布を調べたところでは、感受性株は、約30%が1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ 付近に分布のピークがある一方、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も30%に認められ、二極性の分布を示しているところに問題点があるものとみられ、シンボジウムにおける集計でもほぼ同様の傾向が得られたので、今後の臨床における実際使用では感受性検査の結果を重視することが必要となろう。すなわち、感受性株での抗菌力は相当良好で、生体内で抗菌力がよく発揮される特徴からみても、期待してよいものであるが、一方において、耐性菌が存在することに留意すべきであると考えらる。

本剤の吸収、排泄、体内動態については、シンボジウムでの集計では、注射後速やかにピークレベルに達し、組織濃度も高く、PIPCに比し、それよりも高く、半減期も長い。排泄は尿中へ高率に排泄されている。この点について、我々の測定した成績も一致しており、吸収は良好で、蓄積性はないとみられる。子宮、卵管、卵巣など骨盤内の婦人器組織への移行について、我々の測定した成績では、1g静注で組織中に最高18.5 $\mu\text{g/g}$ が認められ、薬動学的解析結果からみると、各組織中濃度のAUC値は25.8~41.4 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ で血清の34.6~55.6%に相当し、移行のよいことを示した。婦人科疾患の標的臓器における組織移行が良いことは本剤の有用性を示す一つの根拠といえよう。

本剤の胎児、胎盤移行については、脐帯血清、羊水中濃度について測定した成績では、移行状態は良好で、脐帯血清中には母体血清の最高30%前後の移行がみられ、羊水中にもよく移行した。これは、子宮内胎児感染の予

防または治療の可能性を示唆しているものといえる。

臨床成績では、産婦人科的感染症に対し、1回1g 1日1～3回静脈内投与方法で、10例中9例に臨床的有効例を認めた。ただ除菌率がやや低かったが、これは、抗菌力の成績と一致するものと考ええる。

副作用については、一般に少ないという報告で、われわれも軽度の GOT, GPT の上昇を1例に認めたのみであるが、一般的には、他の PC 剤同様の注意が必要であることは当然である。

むすび

新しい合成ペニシリン TA-058 について産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。

抗菌力では、産婦人科領域分離株 15 種 70 株について MIC 分布を測定し、27.2%が 1.56～3.13 $\mu\text{g/ml}$ に、30%が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に感受性分布のピークがあることを認めた。

吸収、排泄は良好で、組織移行性、胎盤移行性は良好であるが、母乳中移行は低かった。

産婦人科的感染症に対し 1回1g, 1日1～3回投与で 10例中9例に臨床効果を認め、副作用は少なかった。

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)
- 2) 古谷 博, 松田静治: 産婦人科感染症の診断: 産婦人科感染症のすべて。産婦人科シリーズ24, 南江堂, 1979
- 3) 出口浩一: 腹水および婦人性器由来菌株の特徴と感受性。Jpn. J. Antibiotics 31: 183～190, 1978
- 4) 張 南薫, 福永完吾, 国井勝昭: 産婦人科領域における Cefotetan (YM 09330) の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 30 (S-1): 832～842, 1982

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

NANKUN CHO, KANGO FUKUNAGA, TERUO HIDAKA,
RYUUZOU TAHARA, TOSHIAKI SUZUKI and KIYOFUMI KAWAI
Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University, School of Medicine

KATSUAKI KUNII
Kunii Hospital

TA-058, a newly developed penicillin, was evaluated in the field of obstetrics and gynecology, and the following results were obtained.

1) The antibacterial activity was determined in 15 species (70 strains) of clinical isolates. The sensitivity distribution ranged from 1.56 to 3.13 $\mu\text{g/ml}$ in 27.2% and 30% with over 100 $\mu\text{g/ml}$.

2) As to the pharmacokinetics, concentration in serum was 34.7 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes after intravenous injection of 1 g. The half-life in serum estimated to be 78 minutes, and AUC was 64.6 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$. The urinary recovery rate was 58.1% in 6 hours.

3) The tissue penetration of TA-058 in uterine artery serum, uterine and adnexal tissues after intravenous injection of 1 g were determined and pharmacokinetic analysis was performed. The peak serum concentration (C_{max}) in uterine artery serum was 24.4 $\mu\text{g/ml}$ and the half-life ($T_{1/2}(\beta)$) was 56.8 min. C_{max} in each tissues were 10.6~16.5 $\mu\text{g/g}$, T_{max} were 42.9~52.6 min. and half-life ($T_{1/2}(\beta)$) were 45.2~55.3 min.. The area under the curve (AUC) was 74.5 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ in serum and were 25.8~41.4 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ in each tissues. Penetration of TA-058 into intrapelvic genital organs was found to be good.

4) Rapid transference of TA-058 into the umbilical cord serum and amniotic fluid was observed after an intravenous injection of 1 g, and those levels were about 25~30% of the mother's serum level.

5) Distribution of TA-058 into mother's milk after an intravenous injection of 1 g in puerperants was low.

6) TA-058 was administered intravenously to 10 cases of gynecobstetrical infections with daily dose of 2~3 g. The good clinical responses were assessed in 9 cases and few side effects were observed. As for the laboratory findings, a little elevation of transaminase was observed in one case. These results indicates that TA-058 is a useful drug in the field of obstetrics and gynecology.