

TA-058 の基礎的および臨床的効果の検討

福田 吉彦・坪倉 省吾・大槻 勝紀・前田 洋一
 杉山 修成・土居荘之介・杉本 修
 大阪医科大学産科婦人科学教室

辻井 清重
 北摂病院産婦人科

新しい合成ペニシリン剤 TA-058 の各種組織への移行性ならびに産婦人科領域感染症の臨床成績について検討した。

腹式子宮全摘出術を施行した7例について1g 静注投与した場合の肘静脈血、子宮動脈血、子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部、卵管および卵巣への移行濃度を検討した。組織は静注後37 min. から187 min. にわたって採取した。肘静脈血中濃度は2.7 μg/ml ~ 15.9 μg/ml, 子宮動脈血では2.7 μg/ml ~ 28.5 μg/ml であった。

臨床成績では、産婦人科領域における感染症10例について検討した結果、著効5例、有効4例、無効1例で有効率(90%)であった。

本剤投与によると思われる副作用は認められなかった。

はじめに

産婦人科領域の感染症の主要な起炎菌として、ブドウ球菌、グラム陰性桿菌、嫌気性菌等があげられるが、近年特にグラム陰性桿菌感染症の増加がみられ、広範囲スペクトルを持つペニシリン系およびセフェム系の薬剤が最も広く使用されている。

今回われわれは田辺製薬株式会社が新しく開発した安全性が高く、かつ、初期ペニシリンの特徴である殺菌作用をも持つといわれている¹⁾新しいペニシリン製剤 TA-

058 (Fig. 1) の女性生殖器内への移行性および婦人科領域感染症への臨床的効果の検討を行ったのでその成績を報告する。

I 基礎的検討

1. 対象および方法

昭和56年8月から昭和57年1月までの6カ月間に、大阪医科大学産科婦人科学教室および北摂病院産婦人科において子宮筋腫または上皮内癌にて腹式子宮全摘出術を施行した10例を対象とした。手術開始前30分、注射用蒸留水20mlに溶解したTA-058 1gを3分間かけて静注した。術中両側子宮動脈を同時にはさみ、採血し、同時に肘静脈よりも採血した。子宮摘出後、子宮内膜(5例)、子宮筋層(7例)、子宮頸部(7例)、子宮腔部(5例)、卵管(7例)、卵巣(7例)から組織を採取した。結局術前注射の不正確な2例、採血の不正確な1例計3例は除外し、残り7例について検討をした。

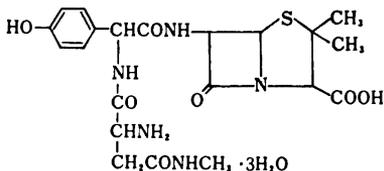
2. 検体の採取方法ならびに結果

子宮動脈血ならびに肘静脈血は採取後、血清を分離し、検体は濃度測定まで-20°Cで凍結保存した。また、子宮摘出後の組織はTA-058静注後35分から187分後に採取しており、採取後、生理的食塩液で洗浄後-20°Cで凍結保存をした。各部位中濃度はBioassay法により測定した。

測定結果はTable 1 および Fig. 2~4 に示す。各部位中濃度は肘静脈血2.7~15.9 μg/ml, 子宮動脈血

Fig. 1 Chemical structure of TA-058

1. Chemical structure



2. Chemical name: (2S, 5R, 6R)-6-[2R-2-(2R-2-amino-3-N-methyl carbamoyl propionamido)-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3. 2. 0] heptane-2-carboxylic acid trihydrate

2.7~28.5 $\mu\text{g/ml}$, 右卵管 0.9~23.5 $\mu\text{g/ml}$, 左卵巢 1.4~13.0 $\mu\text{g/ml}$, 子宮筋層 0.8~26.0 $\mu\text{g/ml}$, 子宮頸部 0.9~11.0 $\mu\text{g/ml}$, 子宮腔部 1.1~5.3 $\mu\text{g/ml}$, 子宮内膜 1.0~6.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、それぞれ静注後の時間経過とともに減少しており、血中濃度とほぼ比例していた。

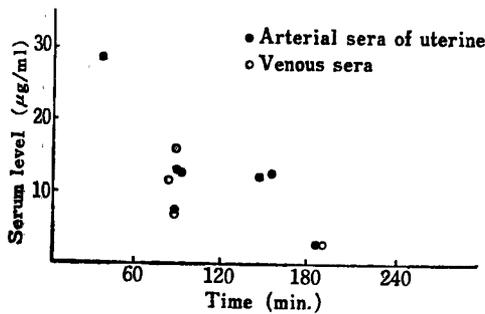
II 臨床的検討

1. 対象及び投与方法

昭和56年8月より昭和57年1月までの間に大阪医科大学附属病院及び北摂病院産婦人科に入院した産婦人科領域の各種感染症のうち特に女性生殖器感染症〔子宮内感染症6例(子宮実質炎3例, 産褥熱2例, 前期破水後1例), 骨盤内感染症4例(骨盤腹膜炎1例, リンパ囊腫感染症1例, 骨盤内膿瘍1例, 骨盤死腔炎1例)] 計10例を対象とした。

投与は原則として TA-058, 1g を補液 100 ml に溶解し 30~60 分で 1 日 2 回点滴静注した。投与日数は 3~9 日でその投与量は 6~32 g であった。なお TA-058 投与前に皮内反応テストを施行したが全例陰性であっ

Fig. 2 Concentration of TA-058 in arterial sera and venous sera



た。

2. 効果判定規準

臨床効果の判定は、自覚症状の改善度により下記の基準で判定した。

著効：主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、治療に至った場合。

有効：主要自覚症状が3日以内に改善傾向を示し、

Fig. 3 Concentration of TA-058 in oviduct, ovary and myometrium

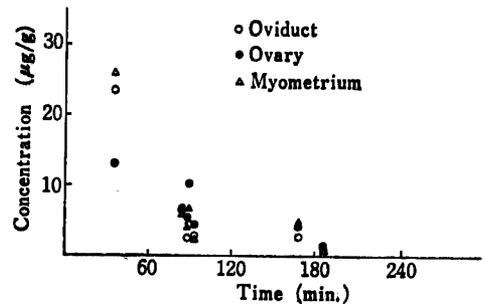


Fig. 4 Concentration of TA-058 in uterine cervix, portio vaginalis and endometrium

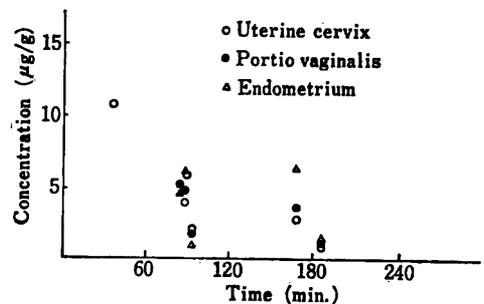


Table 1 Concentration of TA-058 in serum and genitalia (1g, I. V.)

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

Case	Age (years)	Body weight (kg)	Sampling time (minutes)	Arterial sera of uterine	Venous sera	Oviduct (right)	Ovary (left)	Myometrium	Uterine cervix	Portio vaginalis	Endometrium
1. S. N.	45	70	90	13.0	15.9	4.4	10.2	6.7	6.0		—
2. M. O.	47	62	89	7.4	6.8	2.5	5.5	4.1	4.0	4.9	6.3
3. M. A.	39	61	187	2.7	2.7	0.9	1.4	0.8	0.9	1.1	1.5
4. S. H.	48	70	85	12.0	11.5	6.8	6.5	6.0	5.3	5.3	4.7
5. T. N.	46	45	94	12.5	—	2.8	4.4	2.4	2.1	1.8	1.0
6. M. F.	63	50	37	28.5	—	23.5	13.0	26.0	11.0	—	—
7. R. N.	41	53	169	—	—	2.6	4.1	4.9	2.8	3.7	6.5

Table 2 Clinical effects of TA-058 in gynecological infections

Case	Age (years)	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Prior drug (effect)	Organisms		Administration of TA-058			Clinical effect	Side effect
						before	after	Daily dose (g x time)	Duration (days)	Route		
1 S. K.	45	60	Pelvic-peritonitis	Post abdominal hysterectomy	FOM (poor)	<i>K. pneumoniae</i>	Negative	1 g x 2	5	D. I.	Excellent	None
2 H. K.	46 ^{ca}	49	Lymphocyst	Uterine cervical cancer	CPM (poor)	Unknown	—	1 g x 2 5 g	4 5	D. I. I. V.	Poor	None
3 Y. Y.	25	63	Puerperal fever		—	<i>Pseudomonas</i> sp.	Negative	1 g x 1 1 g x 2	2 4	D. I.	Good	None
4 T. U.	26	47	Myometritis		—	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i>	Negative	1 g x 2	4	D. I.	Excellent	None
5 T. T.	27	56	Intrauterine infection		—	<i>E. cloacae</i> <i>S. epidermidis</i>	Negative	1 g x 1 1 g x 2	1 3	D. I.	Excellent	None
6 S. N.	30 ^{ca}	53	Puerperal fever		CER-GM (poor)	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i> sp.	Negative	1 g x 2	3	D. I.	Excellent	None
7 K. T.	39	53	Pelvic abscess		—	<i>E. coli</i>	Negative	1 g x 1 1 g x 2	2 2	D. I.	Good	None
8 K. T.	66	50	Retroperitoneal space infection	Uterine cervical cancer	CED (poor)	<i>E. coli</i>	Negative	1 g x 2	5	D. I.	Excellent	None
9 M. T.	19	47	Myometritis		—	N. T.	—	1 g x 2 1 g x 1	3 1	D. I.	Good	None
10 K. K.	26	50	Myometritis		CMZ* (poor)	N. T.	—	1 g x 1 1 g x 2	1 4	D. I.	Good	None

N. T. not tested

要 考

1. TA-058 の女性生殖器への移行性は、各組織内濃度において幾分バラツキは認められるが、ほぼ血清中濃度と同じ消長をたどり、経時的に減少を示し、また、各組織間に有意の濃度差を認めなかった。すなわち、本剤はほぼ均等に女性生殖器へ移行すると思われた。

2. 臨床効果では無作為に選択した婦人科感染症10例中着効5例、有効4例、無効1例と90%が有効以上の効果を示した。すなわち、本剤は婦人科感染症に有効であると判定した。また、細菌学的効果では投与前に検出された菌全例が消失していること、また、グラム陽性および陰性菌両者に有効であったことより強い殺菌力および広い抗菌スペクトルを持つと思われた。特に一部のセフェム系薬剤、GM、FOM無効例に対しても菌種により有効であることが判明した。

3. 副作用は今回投与した10例全例とも認めなかつ

たことより安全な薬剤と思われるが今後も慎重な観察が必要であろう。

ま と め

新しいペニシリン製剤である TA-058 は、産婦人科領域感染症に対して有効かつ安全な薬剤と考えられる。

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 a) 高瀬善次郎、他：産婦人科領域における Cefamandole の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27(S-5) : 568~573, 1979
- b) 杉本 修、他：産婦人科領域における 6059-S の使用経験。Chemotherapy 28(S-7) : 909~914, 1980

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

YOSHIHIKO FUKUDA, SHOGO TSUBOKURA, KATSUNORI OHTSUKI,
YOICHI MAEDA, SHUSEI SUGIYAMA, SOUNOSUKE DOI
and OSAMU SUGIMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College

KIYOSHIGE TSUJII

Department of Obstetrics and Gynecology, Hokusetsu Hospital

(Director : Professor OSAMU SUGIMOTO)

TA-058, a new injectable penicillin, was evaluated pharmacologically and clinically in the field of obstetrics and gynecology.

In pharmacological studies, 1 g of TA-058 was intravenously administered to 7 cases prior to simple abdominal hysterectomy, and the concentrations of TA-058 after injection were determined in venous blood, arterial blood of uterus, uterine cervix, portio vaginalis, myometrium, endometrium, oviduct and ovary. The samples were collected during 37 min. to 187 min. after intravenous administration. The venous blood concentration of 4 cases ranged from 2.7 $\mu\text{g/ml}$ to 15.9 $\mu\text{g/ml}$ and the arterial blood concentration of 6 cases showed from 2.7 $\mu\text{g/ml}$ to 28.5 $\mu\text{g/ml}$.

TA-058 was administered to 10 cases of various types of bacterial infections and clinical efficacy was excellent in 5 cases, good in 4 cases and failure in one cases. Overall cure rate was 90.0%. No side effects nor adverse reactions on clinical laboratory findings in blood and hepatic and renal function were observed.