

TA-058 の呼吸器感染症に対する使用経験

林 泉・阿部 達也・宇野 顕

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

RTI 10 例に対する TA-058 の治療成績を報告する。

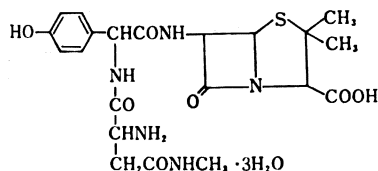
肺炎 8 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、急性気管支炎に化膿性扁桃腺炎を合併したもの 1 例に用い、著効 2 例、有効 8 例で有効率は 100 % であった。

臨床分離株に対する細菌学的効果は除菌率 87.5 % (7/8) であり、やや弱いとされる *Klebsiella* sp. 4 株はいずれも消失した。*S. aureus* は菌の減少 (3×10^7 cells/ml $\rightarrow$ 6×10^3 cells/ml) にとどまり、*S. viridans* は *K. pneumoniae* に菌交代した。

はじめに

TA-058 は本邦で開発された半合成ペニシリン剤で、Fig. 1 の如く側鎖に N⁴-メチル-D-アスパラギンを結合した Amoxicillin 誘導体である。本剤は従来の penicillin 剤より spectrum が広く、グラム陰性、陽性菌に有効で、PIPC 等より強い殺菌力を有し *in vivo* における効果が優れている。

Fig. 1 Structure of TA-058



血中濃度は TA-058 1 g の点滴静注で 60 分後の最高濃度は $70.3 \pm 6.7 \mu\text{g/ml}$ と PIPC の $39.7 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$ の約 2 倍と高く、半減期 (β 相) も 1 g 点滴静注で 97.8 min. と PIPC の 72 min. より長い。

本剤は尿路排泄型で、点滴静注後 8 時間で 87.9 ± 1.2 % が排泄され、PIPC の 73.9 ± 3.7 % より多い。

PBP は 2, 1A, 3, 1Bs の順に親和性を示し、蛋白結合率は低く 3.3 % であり、PCG の 54.0 %, PIPC の 17.2 % よりはるかに低い。

実験動物で近位尿管への影響が軽度認められているものの、CBPC や CER より毒性は弱いとされる。

臓器内濃度は肝 $\geq$ 腎 $>$ 血清 $>$ 肺の順であるが、肺では PIPC, CBPC 等より高い濃度を示す¹⁾。

目 的

当院 (いわき市立総合磐城共立病院) を受診した市中

感染の RTI に TA-058 を投与し、その臨床効果および細菌学的効果を検討した。

対 象

24 歳から 84 歳までの成人で、男性 7 例、女性 3 例、計 10 例である。臨床診断名は肺炎 8 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、急性気管支炎に化膿性扁桃腺炎を合併したもの 1 例である。基礎疾患を有するものは 5 例で、肺線維症、慢性腎炎、慢性気管支炎と気管支喘息、患側の肋骨骨折、患側の胸廓成形術を以前に行ったものなどが各 1 例ずつである。

投与方法および投与量

TA-058 1 g を 5 % glucose 250 ml に溶解し 60 分で 1 日 2 回点滴静注した。投与期間は 5 日間、10 日間が各 1 例で、14 日間が 8 例あった。

臨床効果判定基準

臨床症状、細菌学およびその他の臨床検査成績の推移を考慮して、下記の基準にもとづいて判定した。

著効：3 日以内に臨床症状の消失と臨床検査成績の改善を認め、かつ 7 日以内に起炎菌の消失を認めたもの。

有効：7 日以内に臨床症状の消失と臨床検査成績の改善傾向を認め、7 日以内に起炎菌の消失を認めたもの。

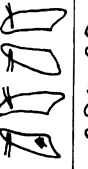
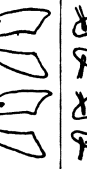
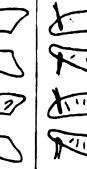
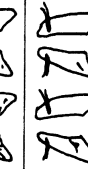
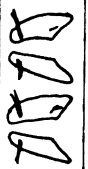
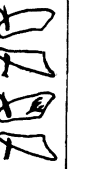
やや有効：細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善に 7 日以上を要したもの、または細菌学的効果がなくとも 7 日以内に臨床症状の改善が認められたもの。

無効：臨床症状と臨床検査成績の改善が 7 日以後にも全く認められなかったものまたは悪化したもの。

成 績

10 症例の臨床成績をまとめて Table 1, 2 に示す。

Table 1 Therapeutic effect of TA-058 on respiratory tract infection

Case No.	Name	Age & Sex	Diagnosis	Organisms isolated		Daily dose and Duration	Clinical response				Side effect	Clinical effect
				Before	After		X-photo	Fever	ESR	WBC		
1	S. S.	60 M	Pneumonia	N. F.	N. F.	2 g × 14		38.2 ↓ 36.7	64 ↓ 35	13,800 ↓ 4,800	(-)	Excellent
2	M. A.	52 M	Pneumonia	<i>K. oxytoca</i> (25)	(-)	2 g × 5		39.4 ↓ 36.6	55 ↓ 7	10,600 ↓ 4,800	(-)	Excellent
3	M. S.	24 F	Pneumonia	N. F.	N. F.	2 g × 9.5		38.0 ↓ 36.7	25 ↓ 12	4,300 ↓ 8,200	(-)	Good
4	R. W.	47 M	Pneumonia	N. F.		2 g × 14		38.6 ↓ 36.7	55 ↓ 23	8,800 ↓ 13,400	(-)	Good
5	T. O.	84 M	Pneumonia	<i>P. morganii</i> (50) <i>K. oxytoca</i> (50)	(-) (-)	2 g × 14		38.6 ↓ 37.6	56 ↓ 93	18,600 ↓ 13,400	(-)	Good
6	T. Y.	67 M	Acute exacerbation of chronic bronchitis	N. F.		2 g × 14		37.8 ↓ 36.8	47 ↓ 3	18,500 ↓ 11,500	(-)	Good
7	K. E.	64 F	Pneumonia	<i>K. pneumoniae</i> (25) <i>β-Streptococcus</i>	(-) (-)	2 g × 13.5		37.8 ↓ 36.8	51 ↓ 16	9,700 ↓ 4,600	(-)	Good
8	S. N.	26 F	Bronchitis Suppurative tonsillitis	<i>S. viridans</i> (3.13) <i>S. aureus</i> (3.13) 3×10^7	<i>K. pneumoniae</i> (6.25) <i>S. aureus</i> 6×10^6	2 g × 14		37.6 ↓ 36.6	22 ↓ 6	5,300 ↓ 3,600	(-)	Good
9	T. K.	74 M	Pneumonia	N. F.		2 g × 14		37.8 ↓ 36.7	31 ↓ 12	9,000 ↓ 5,400	(-)	Good
10	Y. M.	60 M	Pneumonia	<i>K. pneumoniae</i>	(-)	2 g × 14		38.2 ↓ 36.8	76 ↓ 15	8,300 ↓ 6,000	(-)	Good

N. F. : Normal flora

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

Case No.	Total dose (g)	Side effect	RBC (×10 ⁴)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Platelet (×10 ⁴)		S-GOT		S-GPT		Al-P		BUN (mg/dl)		S-Creatinine		Urine protein		Urine sugar	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	28	(-)	397	389	13.7	13.3	37.8	37.1	19.0	18.9	56	41	44	39	8.7	7.0	16.2	13.3	1.0	1.2	(-)	(-)	(-)	(-)
2	10	(-)	461	445	13.9	14.2	40.5	36.8	21.0	18.5	23	18	19	20	7.6	6.7	19.2	17.7	1.2	1.2	(+)	(-)	(-)	(-)
3	19	(-)	358	430	11.6	12.5	32.4	35.3	21.4	25.9	11	11	6	10	4.1	4.1	13.1	14.2	0.9	0.9	(-)	(-)	(-)	(-)
4	28	(-)	494	506	15.5	16.3	44.3	46.9	17.3	15.7	24	29	30	56	7.0	8.1	20.4	19.5	1.1	0.7	(-)	(-)	(-)	(-)
5	28	(-)	347	267	11.5	9.0	32.6	25.1	24.6	32.9	20	30	13	21	4.8	7.3	55.0	47.5	3.1	1.8	(-)	(-)	(-)	(-)
6	28	(-)	458	460	14.5	14.5	40.3	39.5	20.2	15.6	16	34	21	53	5.6	5.4	14.2	25.9	1.1	0.7	(-)	(-)	(-)	(-)
7	27	(-)	442	412	13.8	13.0	39.6	35.6	19.1	18.8	22	25	13	18	7.6	6.2	17.5	18.5	0.6	0.6	(-)	(-)	(-)	(-)
8	28	(-)	453	426	12.6	12.1	36.6	33.6	25.4	28.7	14	20	9	19	11.6	9.8	14.4	13.1	0.7	0.7	(-)	(-)	(-)	(-)
9	28	(-)	419	435	13.1	13.3	37.0	39.0	32.3	30.5	21	29	25	23	7.2	6.7	17.1	19.3	1.1	0.9	(-)	(-)	(-)	(-)
10	28	(-)	445	450	14.6	14.9	46.1	41.8	19.6	24.7	27	23	23	20	9.4	8.4	14.1	13.7	0.5	0.8	(-)	(-)	(-)	(-)

B : Before, A : After

臨床分離菌は8株あり *Klebsiella* 4株, *Proteus*, β -*Streptococcus*, *S. viridans*, *S. aureus* が各1株であった。そのうち *Klebsiella* 4株と β -*Streptococcus*, *Proteus*, *S. viridans* は消失したが, *S. aureus* は菌量の減少 (3×10^7 cells/ml $\rightarrow$ 6×10^3 cells/ml) をみたのみであった。また *S. viridans* のあとに *K. pneumoniae* が出現した。除菌率は87.5%であった。

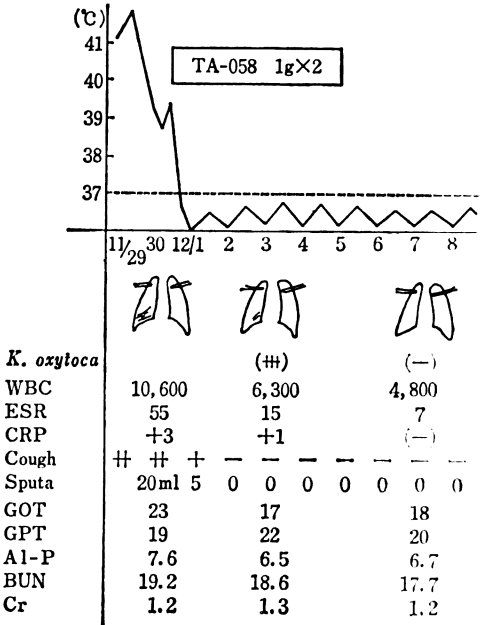
発熱は 38℃ 以上のもの6例, 37℃ 以上のもの4例全例が平熱に戻り, 平熱化も3日以内と早期であった。ESR は 50 mm/hr. 以上のもの6例, 20 mm/hr. 以上のもの4例であったが, 増悪した貧血の1例を除き9例が改善した。WBC は 10,000/mm³ 以上のものが, 4例あり, 7,000/mm³ 以上のものが4例あったが, 1例が増加した他は改善の方向に進んだ。

咳, 痰の性状と量, 胸部レントゲン線像, 菌の動向その他全身状態などを考慮し効果判定基準のにより判定したところ, 著効2例, 有効8例であり, 有効率100%であった。

症例を示す (Fig. 2)。

52歳男性で3日前からカゼ症状があり, 咳, 痰, 激しい胸痛を伴うようになり, 42℃の発熱を見たので受診し, 胸部 X-P で右肺炎と診断された。TA-058 1g を5% glucose 250 ml に溶解し60分で点滴静注した。

Fig. 2 Case No. 2 M. A. 52 y. o. M.
Pneumonia 48 kg



血液培養では陰性であったが、喀痰より *K. oxytoca* が分離された。この菌の TA-058 に対する感受性はあまり良くはなく、MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし TA-058 1 回の投与で平熱化し、WBC は 10,600/mm³ のものが 3 日後には 6,300/mm³ と減少し、CRP も +3 から 3 日後に +1、7 日後に (-) となった。また ESR も 55 mm/hr. から 15 mm/hr., 7 mm/hr. へと改善し、咳、痰も消失、胸痛もとれ、胸部 X-P 上も 3 日後にはほぼ消失した。*K. oxytoca* は 5 日間合計 10 g の TA-058 投与後には消失した。MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ とやや高値にもかかわらず著効を示したのは、*in vivo* における TA-058 の有効性が高いことを示す症例であった。

副作用

全例に見られなかった。TA-058 投与前に GOT 56, GPT 44 あったのも、投与後 GOT 41, GPT 39 とむしろ低下していた。慢性腎炎を有し、BUN 55, Creatinine 3.1 であった Case No. 5 も増悪傾向はなかった。

考察

TA-058 は PC 系抗生剤であり、PIPC と比較し種々の点で優れている。単剤での有効率も、内科系 73%, 外科系 83%, 泌尿器科 51%, 産婦人科 84%, 耳鼻咽

喉科 85%, 眼科 71% と高く、分離菌別臨床効果でみても、例えば内科系では単独感染でグラム陽性菌に 79%, グラム陰性菌で 72% の除菌率があり、特に GPB に有効であることは本剤の特徴と言ってよい¹⁾。やや弱いとされる *Klebsiella* sp. には、我々の分離菌の MIC は 6.25~50 $\mu\text{g/ml}$ であったが消失しており、*in vivo* で有効性の高いことを思わせる。

単剤での有用性もさることながら aminoglycosides 等との併用効果に更に進んだ効果を期待している。PIPC と aminoglycoside の併用効果²⁾以上のものが得られる可能性は大きい、今後の検討とされよう。

副作用の点についても問題なく、安心して使用できるものと思われる。

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) 青沼清一, 大沼菊夫, 渡辺 彰, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳: 抗生物質の併用に関する研究(I): 臨床分離緑膿菌に対する Piperacillin, Ticarcillin と Dibekacin との *in vitro* 併用効果に関する実験的考察. *Chemotherapy* 30: 149~153, 1982

CLINICAL STUDIES ON TA-058 IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

IZUMI HAYASHI, TATSUYA ABE and AKIRA UNO

Division of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Clinical investigations were performed on TA-058, a newly synthetic penicillin.

TA-058 was administered to 10 cases of respiratory tract infections, at daily dose 2.0 g for 5~14 days.

Clinical effectiveness of TA-058 was excellent in two cases and good in 8 cases (efficiency 100%).

Bacteriological effectiveness was good (87.5%) including 4 cases of *Klebsiella* sp..

Side effect with TA-058 was not observed.