

TA-058 に関する臨床的研究

青木 信樹・関 根 理・薄田 芳丸・湯浅 保子

信楽園病院内科

武 田 元

新潟大学第二内科学教室

呼吸器感染症 12 例, 尿路感染症 2 例, 計 14 例の感染症例に TA-058 を使用した。

対象は 29 歳～81 歳の男性 8 例, 女性 6 例で 1 日 2.0 ないし 4.0 g を全例経静脈的に使用し, 期間は 3～24 日であった。

臨床効果は有効 10, 無効 4 であった。

副作用は臨床的には下痢が 1 例, 検査成績上, アルカリフォスファターゼの上昇が 1 例にみられたが, いずれも軽微で使用終了後改善しており, 重篤なものは認められなかった。

はじめに

TA-058 は田辺製薬株式会社において開発された新合成ペニシリン剤で, 好気性, 嫌気性を問わず, Gram 陽性菌, Gram 陰性菌に対し幅広い抗菌力を示し, 特に *in vitro* における効果より, *in vivo* における効果が各種実験感染症において認められている¹⁾。

われわれは 14 例の感染症例に本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I 対 象

昭和 56 年 10 月より昭和 57 年 4 月までの間に新潟大学第二内科, 信楽園病院に入院した 14 例で, 男性 8 例, 女性 6 例, 年齢は 29 歳から 81 歳までである。

疾患の内訳は呼吸器感染症 12 例, 尿路感染症 2 例である。呼吸器感染症では急性気管支炎 1 例, 肺炎 8 例, 肺気腫, 気管支拡張症, 気管支喘息各 1 例で, 肺炎例のうち 3 例は肺気腫ないし気管支拡張症を基礎に有していた。尿路感染症 2 例はいずれも急性腎盂腎炎である。

起因菌は呼吸器感染症では 3 例が不明であったが, *H. influenzae* が 5 例, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. maltophilia* が各 1 例より, 尿路感染症ではそれぞれ *S. faecalis*, *E. coli* が検出され, いずれも起因菌と考えられた。

II 使用法, 使用量

全例経静脈的に使用し, 1 例で一時 one shot 静注を行ったことがあったが, 全例点滴静注であった。one shot 静注は 20 ml の生理的食塩水に溶解し 4～5 分で行い, 点滴静注の場合は 100～500 ml の糖液又は電解

質液に混じ 30～90 分かけて行った。1 日使用量は 2 ないし 4 g で, 1 g 2 回が 10 例, 2 g 2 回が 3 例, 1 g 2 回から 2 g 2 回に増量したものが 1 例であった。使用期間は症例 5 の 24 日が最長で, 総使用量は症例 7 の 84 g が最多であった。

III 効果判定基準

下記の判定基準に従った。

著効(Excellent): 1) 原因菌が明らかな場合はその消失と臨床症状の急速な改善を得たもの。2) 原因菌が不明であっても臨床症状が急速に改善したもの。3) 他の抗菌剤が無効で TA-058 に変更後急速に改善をみたもの。

有効(Good): 原因菌消失と臨床症状の改善のいずれかがみられたもの。

やや有効(Fair): 臨床症状の一部あるいは軽度改善をみたもの。

無効(Poor): 臨床症状が不変又は増悪したもの。

判定不能(Undetermined): 1) 治療の適応でなかったもの。2) 何らかの理由で効果判定前に投与を中止したもの。3) 他の抗菌剤, 消炎剤(steroid 等)が併用されたもの。

IV 副作用の検討

使用時, 使用期間中の血管痛, 悪心, 嘔吐, めまい, 発熱, 発疹, 下痢などの有無に留意し, 使用前後の検査成績から副作用をチェックし, 腎機能については血清尿素窒素(BUN), クレアチニン(Cr.), 尿蛋白(Urine protein), 肝機能に関してはトランスアミナーゼ(GOT, GPT), アルカリフォスファターゼ(Al-P), 総ビリルビ

Table 1 Clinical results of TA-058

Case	Age Sex	B. W. (kg)	Diagnosis Underlying disease & complication	Isolated organisms	Invalid preceding therapy	Administration		B. T. & Lab. find.			Evaluation		Remarks	
						Daily dose	Duration (days)	Total dose	B. T. (°C)	ESR (mm/hr.)	CRP (/mm ³)	WBC (/mm ³)		Bacterio- logical
1. M. O.	61 F	55	Bronchitis act. Hypertension	N. F. N. F.	None	1g × 2	D. I. 14	38.6 37.0	42 22	3+ —	9,400 3,800	Unknown	Good	
2. K. T.	81 M	58	Pneumonia & Pleuritis Arteriosclerosis	E. coli E. coli	LCM	1 × 2	D. I. 3	38.0 37.7	115 103	6+ 6+	19,600 14,100	Persisted	Poor	MINO effective
3. R. T.	72 F	58	Pneumonia & Pleuritis Arteriosclerosis	H. influenzae N. F.	None	1 × 2	D. I. 14	38.4 37.0	76 26	4+ 1+	9,700 5,100	Eradica- ted	Good	
4. Y. S.	29 F	?	Pneumonia Giant cell ca.	N. F. H. influenzae	AMPC	1 × 2 1 × 2	I. V. D. I. 9	38.0 37.0	— 5	4+ ±	9,900 5,500	Unknown	Good	
5. Y. I.	71 M	49	Pneumonia Lung ca.	P. maltophilia P. maltophilia	MINO Ceftazi- dime	1 × 2	D. I. 24	37.0 37.0	4 32	2+ 6+	8,600 14,600	Persisted	Poor	+ MINO
6. Y. K.	59 F	31	Pneumonia Old tbc.	N. F. N. F.	?	1 × 2	D. I. 3	37.4 37.0	55 —	5+ —	5,800 3,400	Unknown	Poor	Sulbactam + CPZ effective
7. N. H.	76 M	39	Pneumonia Pulm. emphysema	H. influenzae K. pneumoniae Citrobacter	None	1 × 2 2 × 2	D. I. 2 D. I. 20	37.3 37.0	147 —	6+ 1+	20,200 8,800	Eradica- ted	Good	Diarrhea
8. M. W.	73 M	43	Pneumonia Pulm. emphysema	H. influenzae E. coli S. aureus	None	2 × 2	D. I. 14	37.0 37.0	46 22	6+ ±	26,600 9,500	Eradica- ted	Good	
9. S. T.	67 M	48	Pneumonia Bronchiectasis Chr. hepatitis	H. influenzae N. F.	None	1 × 2	D. I. 14	37.0 37.0	28 39	2+ ±	11,400 6,400	Eradica- ted	Good	
10. Y. Y.	76 M	47	Pulm. emphysema D. M.	S. pneumoniae P. aeruginosa E. coli S. aureus	None	1 × 2	D. I. 14	37.0 37.0	80 95	2+ 3+	12,400 9,500	Replaced	Poor	
11. F. S.	34 M	47	Bronchiectasis (—)	S. aureus N. F.	None	2 × 2	D. I. 7	37.1 37.0	— —	3+ ±	9,200 5,500	Eradica- ted	Good	
12. S. S.	64 F	36	Bronch. asthma (—)	H. influenzae N. F.	None	2 × 2	D. I. 7	37.0 37.0	— 13	4+ ±	13,300 7,000	Eradica- ted	Good	
13. K. H.	71 M	60	Pyelonephritis act. Malig. lymphoma Hypertrophy (Prostate)	S. faecalis 10 ⁶ cells/ml (—)	None	1 × 2	D. I. 14	39.6 37.0	40 10	4+ —	2,250 4,200	Eradica- ted	Good	
14. T. F.	67 F	57	Pyelonephritis act. Iron def. anemia Hypertension	E. coli 10 ⁷ cells/ml (—)	None	1 × 2	D. I. 14	38.0 37.0	183 43	— —	1,800 2,600	Eradica- ted	Good	

Table 2 Laboratory findings before and after TA-058 therapy
(B : Before therapy A : After therapy)

Case	Total dose		BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Urine protein	GOT (U.)	GPT (U.)	Al-P (K. A.)	T-bil. (mg/dl)	Ht (%)	Plat (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Neutro. (%)	Eosino. (%)	Coombs
1. M. O.	28g	B A	19 13	0.7 0.5	(-) (-)	14 22	9 22	5.2 4.3	0.6 0.5	37.0 32.0	25.9	9,400 3,800	81 55	0 3	(-) (-)
2. K. T.	6	B A	35 42	2.6 2.4	(-)	23 38	19 32	7.4 5.5	0.3	42.0 39.0	23.2 31.4	19,600 14,100	81 78	3 2	
3. R. T.	28	B A	12 15	0.6 0.7	(-) (-)	13 24	9 18	6.1 6.0	0.3 0.4	39.0 38.0	17.9 23.7	9,700 5,100	78 57	1 2	(-)
4. Y. S.	28	B A	7 10	0.2 0.2	(-) (-)	11 13	8 11	9.8 6.3	0.1 0.3	44.0 38.0	35.9 27.6	9,900 5,500	72 61	0 2	(-)
5. Y. I.	48	B A	18 12	0.8 0.8	(-) (-)	14 16	15 18	(199) (227)	1.1 1.2	39.1 36.9	15.0 19.8	8,600 14,600	88 95	1 0	
6. Y. K.	6	B A	14 9	0.3 0.3	(+) (-)	17 13	8 5	6.7 5.7	0.2	43.5 42.0	19.4 25.4	5,800 3,400	69 57	0 3	(-)
7. N. H.	84	B A	26 25	2.0 1.2	(-) (-)	13 13	7 9	6.5 5.7		35.0 31.0	33.9 30.8	20,200 8,800	85 74	0 4	
8. M. W.	56	B A	40 22	1.6 0.8	(-)	16 19	8 24	7.4 6.1	0.5	51.0 45.5	17.7 25.7	26,600 9,500	96 75	0 1	(-)
9. S. T.	28	B A	11 10	0.6 0.5	(-) (-)	18 28	5 24	8.5 7.6	0.5 0.6	44.5 43.0	15.4 17.9	11,400 6,400	64 40	5 12	(-) (-)
10. Y. Y.	28	B A	16 9	0.6 0.6	(-) (-)	21 20	10 7	7.8 4.9	0.5 0.3	48.0 41.0	23.0 20.0	12,400 9,500	75 60	3 3	(-)
11. F. S.	28	B A	6 15	0.7 0.7	(-)	10 17	5 12	5.7 4.9		45.0 44.0	42.9 35.1	9,200 5,500	62 58	4 4	(-)
12. S. S.	28	B A	7 7	0.4 0.5		32 13	21 11	7.2 6.7		45.0 42.0	44.3	13,300 7,000	94 76	0 0	
13. K. H.	28	B A	30 41	1.7 2.5	(-) (+)	18 13	13 10	(100) (88)	0.6 0.5	22.0 23.0	7.2 18.0	2,250 4,200	78 59	0 0	
14. T. F.	28	B A	15 22	1.2 1.0	(-) (-)	11 16	5 12	(134) (298)	0.5 0.5	8.4 23.0	3.9 4.0	1,800 2,600	39 35	0 0	(-)

(parenthesized figure of Al-P : international unit)

ン (T-Bil), 骨髄機能への影響についてはヘマトクリット (Ht), 血小板数 (Plat), 白血球数 (WBC), 末梢血好中球百分比 (Neutro.) を指標とし, 直接クームス試験 (Coombs) も可能なかぎり行った。

V 結 果

1. 臨床効果 (Table 1)

有効 10, 無効 4 の結果であった。

呼吸器感染症では有効 8, 無効 4 であった。

有効の症例 8 は肺気腫を基礎に有する患者の *H. influenzae* を起因菌とする両側性の重症肺炎で, 途中うっ血性心不全の合併をみている。入院時白血球数 26,600, CRP 6+, 血液ガス分析では pH 7.240, PO₂ 26.0 torr, PCO₂ 44.5 torr であったが, 本剤による治療後それぞれ 9,500, $\pm$ 7,433, 60.8 torr, 41.4 torr と好転し, 胸部 X 線所見も著明な改善をみた。

症例 9 は気管支拡張症, 慢性肝炎にて管理中の患者が咳嗽, 喀痰, 強度の呼吸困難を訴えた肺炎例で, 治療前の血液ガス所見は pH 7.339, PO₂ 32.1 torr, PCO₂ 52.2 torr であったが, 治療後おのおの 7.398, 67.9 torr, 45.8 torr と著明に改善した。

無効の症例 2 は 81 歳という高齢者の胸膜炎を伴った肺炎で LCM 使用では効なく, 喀痰より *E. coli* が分離された為, 本剤を使用して見たが症状の好転が得られず, 喀痰中の *E. coli* は持続して検出され, 胸部 X 線像はむしろ増悪した。本剤を中止し, Cafatriaxone, さらに MINO と変更し, 諸症状, 胸部 X 線所見の改善をみた。

症例 5 は基礎に肺癌を有する患者の肺炎例で, 喀痰よりは *P. maltophilia* が検出され, Cefazidime, MINO と使用したが無効で, MINO に本剤を併用したものの, 臨床検査成績, 胸部 X 線像はむしろ増悪した。

症例 6 は肺結核により左胸部成形術を受け, 肺活量が 500 ml という低肺機能患者が肺炎を発症したもので, 本剤にて解熱, 喀痰量の減少をみたものの, X 線所見はむしろ増悪した。Sulbactam/CPZ に変更後改善した。

症例 10 は糖尿病患者の肺気腫混合感染で, 喀痰より *S. pneumoniae* が分離され, 本剤を使用したもので, 一時臨床症状の改善をみたが, その後増悪し, 喀痰よりの分離菌も *P. aeruginosa* に菌交代し, 以後全く消失せず, 種々の抗生剤の使用を試みたが, 結局不幸な転帰をとった。

尿路感染症の 2 例はいずれも有効であった。

症例 13 は基礎に悪性リンパ腫, 前立腺肥大を有する患者が腎盂腎炎を併発したもので, 中間尿より *S. faecalis* が検出され, 本剤を使用したところ, 臨床症状, 検査成績の著明な改善を得, 起因菌の消失をみた。

細菌学的には, 起因菌として *H. influenzae* が 5 例より, *E. coli* が 2 例, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. faecalis*, *P. maltophilia* が各 1 例より分離されたが, *H. influenzae* は本剤使用により全例消失をみ, *E. coli* は 1 例消失, 1 例存続, *S. aureus*, *S. faecalis* は消失, *P. maltophilia* は存続, *S. pneumoniae* は *P. aeruginosa* に菌交代という結果であった。治療前は常在菌のみで, 治療後 *H. influenzae* の分離された症例 4 は臨床的には有効であり, この *H. influenzae* のディスク法によるテストは ABPC 感受性であった。

2. 副作用 (Table 1, 2)

臨床的には症例 7 で使用 3 日目より下痢の出現をみているが, 止瀉剤の使用で継続して使用が可能であった。

検査成績上は症例 14 でアルカリフォスファターゼの軽度の上昇をみたが, GOT, GPT に異常はなく, 本剤との因果関係は明らかでない。

症例 8 の GPT の上昇は, 本剤使用中にうっ血性心不全を合併し, 一時 146 まで上昇したが使用を継続し 36 まで改善したことから, 副作用とは考えられない。

症例 9 の好酸球増多は本剤使用前から同程度の増加を認めており, 本剤との関連はないと考えられる。

症例 13 で BUN, Cr. の上昇, 尿蛋白の出現があるが, クレアチニクリアランスが 29.9 ml/min. の腎機能障害者で, それ以前から時々同様のことがみられており, 本剤の使用によるものではないと思われる。

VI 考 察

呼吸器感染症 12 例, 尿路感染症 2 例に使用した結果は, 有効 10, 無効 4 で有効率は 71.4 % で, 呼吸器感染症のみでは 66.7 % の有効率であった。

Gram 陽性, 陰性を問わず好気性菌, 嫌気性菌に対し広範な抗菌スペクトルを有し, かつ感染実験において *in vitro* より *in vivo* での効果が期待出来るということから, 本剤を高齢, 重篤な基礎疾患を有する呼吸器感染症に対して使用してみたが, 有効率が 66.7 % とほぼ期待通りの結果を得た。*H. influenzae* の分離された 5 例はいずれも有効で本剤の *H. influenzae* への強力な抗菌力が反映されたものと考えられる。しかし *E. coli*, *P. maltophilia* の検出された症例では菌の消失は得られず, 臨床的にも無効であった。抗菌力が PIPC, APPC などに比し若干下まわっていることを裏付けるものであるかも知れない。

副作用としては臨床的には下痢が 1 例に, 検査成績上アルカリフォスファターゼの上昇が 1 例にみられたのみで, いずれも軽微なものであった。

本剤は広範な抗菌スペクトルを有するが, 好気性

Gram 陽性菌においては ABPC に劣り、好気性 Gram 陰性菌でも *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae* を除けばやはり既存のものより劣っており、嫌気性菌に対しても従来の penicillin 剤より特に優れた抗菌力を有している訳ではない。感染実験により *in vivo* での成績が良く、かつ喀痰中への移行も比較的良好である²⁾ ことから慢性気道感染症、高齢者、長期臥床者、経管栄養患者の肺炎などに対し期待がもてる訳であるが、抗菌力がそれ程強力でないことから、投与量の決定、併用剤の使用などの

慎重な検討が必要であろう。

文 献

- 1) 西野武志：第 30 回 日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムⅢ，TA-058，pp. 21～56，1982（東京）
- 2) 国井乙彦：第 30 回 日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムⅢ，TA-058，pp. 59～103，1982（東京）

CLINICAL STUDIES OF TA-058

NOBUKI AOKI, OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and YASUKO YUASA
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

HAJIMU TAKEDA
The Second Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine

A new antibiotic TA-058 was studied in the clinic, and the following results were obtained.

TA-058 was administered to 14 patients: 12 respiratory tract infections, 2 urinary tract infections.

TA-058 was given intravenously in all cases at a daily dose 2.0 g or 4.0 g to the patients.

Clinical response was good in 10 patients, and poor in 4.

Diarrhea occurred in one patient, but it was able to continue the administration of TA-058 with the antidiarrheal agents. Although laboratory tests revealed the elevation of Al-P in one patient, this finding alleviated rapidly following cessation of the therapy. No severe side effects caused by the drug were observed.