

TA-058 の臨床的検討

山作房之輔・鈴木 康稔
水原郷病院内科

TA-058 を5例の感染症患者に使用した。*Streptococcus faecalis*による亜急性細菌性心内膜炎例は1g, 1日3回の1.5時間点滴療法では完全には解熱せず, 効果不十分のため2g, 3回点滴に倍増し, 解熱, 検査値正常化して有効であった。増量後のTA-058 血中濃度は点滴直前が10.8および13.2 $\mu\text{g/ml}$, 点滴終了時の最高濃度は123 $\mu\text{g/ml}$ であった。このほかは1gを1日2回使用し, 肺炎1例はやや有効, *Streptococcus pneumoniae*による慢性気管支炎急性増悪は有効, 慢性腎盂腎炎急性増悪の2例のうち*Streptococcus faecalis*による例は有効, *E. coli*による1例はやや有効であった。副作用, 臨床検査値異常は全例に認めなかった。

はじめに

TA-058 は6位側鎖にN⁴-メチル-D-アスパラギンをもつ広域ペニシリンで, cephem 剤に抗菌性のない*S. faecalis*などの細菌感染症に対する効果が期待されている。私どもは*S. faecalis*感染症2例を含む5例の感染症に使用したのでその成績を報告する。

対象

亜急性細菌性心内膜炎1名, 肺炎1名, 慢性気管支炎急性増悪1名, 慢性腎盂腎炎急性増悪2名で, 起炎菌は*S. faecalis* 2例, *S. pneumoniae* 1例, *E. coli* 1例である。4名はTable 1に示した基礎疾患を有していた。

成績

概要はTable 1示した。

症例1 亜急性細菌性心内膜炎 (Fig. 1)

基礎疾患として僧帽弁閉鎖不全症があり, 1981年7月

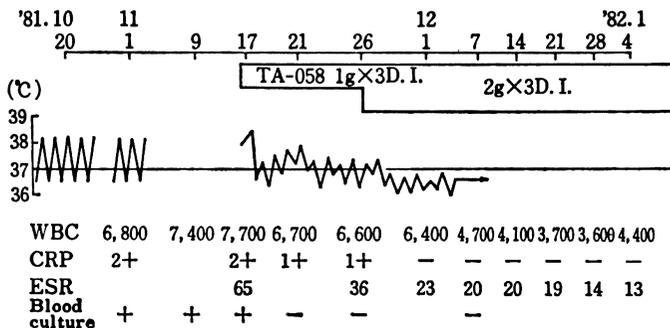
には*Klebsiella*による心内膜炎の既往がある。1981年10月中旬から38°C台の発熱が持続すると外来を受診し, 11月1日と9日の血液培養で*S. faecalis*が検出されたので17日に入院した。起炎菌に対する抗生剤感受性はTA-058 0.39 $\mu\text{g/ml}$, ディスク法ではPCG 卍, ABPC, CEZ, EMはそれぞれ卍であった。

入院当日の最高体温は38.4°Cで, 同日からTA-058 1gをSolita T₁号500mlに溶解しておよそ1.5時間かける点滴静注を8時間間隔で実施した。治療開始後血液培養は陰性となったが, 体温は37°C台に止まり, CRPも陰転せず, 効果不十分のため10日後から1回量を2gに増量したところ解熱し, CRPも陰性化し, 53日間, 総量288gを用いて治療を終了した。

症例2 肺炎

1981年12月20日に2回目の脳梗塞発作をおこし, 傾眠状態となって24日に入院し, 入院時の胸部レ線像で右上肺野に肺炎陰影を認め26日からTA-058 1gを12時間間隔で静注した。意識障害のため喀痰を採取でき

Fig. 1 Y. H., 61 y.o., F, Bacterial endocarditis



ず、起炎菌は不明であったが5日後のレ線像はやや改善した。しかし、37°C 台の熱は持続し、30日のCRPは依然6+で、この時点で不良な条件下におけるレ線像の改善を評価してやや有効とした。患者はさらにストレス潰瘍のため下血を呈し、輸血を行ったが翌年1月5日死亡した。

症例3 慢性気管支炎急性増悪

1981年11月20日頃から、平熱であったが咳が増加し、CRP 6+ となり24日の胸部レ線像で右上肺野に小範囲の気管支肺炎陰影を認め、喀痰培養で PCG, ABPC, CEZ, EM にディスク法で卅の感受性の *S. pneumoniae* を認めた。25日からTA-058を Solita T₁ 号200mlに溶解し、およそ1時間の点滴静注を12時間間隔で行い、喀痰中の *S. pneumoniae* は4日目に消失、7日後に咳は消失し、9日目にはCRPも陰性となり、レ線像も改善して有効であった。

症例4 慢性腎盂腎炎急性増悪

脳梗塞後遺症のため寝たきりで、おむつを使用しており、従来から時々腎盂腎炎の急性増悪をおこして発熱していた。今回の発熱時には尿中から *S. faecalis* が 10^6

Fig. 2 Serum concentration of TA-058
MIC of *S. faecalis* : 0.39 µg/ml

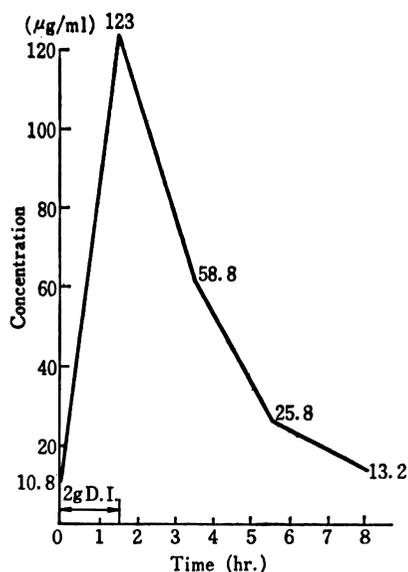


Table 1 Clinical results of TA-058

Case	Sex and Age	Diagnosis (Underlying disease)	Organism	Dose	Clinical effect	Side effect
1. Y. H.	F 61	S. B. E. (Mitral insufficiency)	<i>S. faecalis</i>	1 g × 3 D. I. 10 days 2 g × 3 D. I. 43 days	Fair Good	(-)
2. M. I.	M 67	Pneumonia (Cerebral infarction)		1 g × 2 I. V. 10 days	Fair	(-)
3. T. I.	M 80	Chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i>	1 g × 2 D. I. 19 days	Good	(-)
4. S. W.	F 61	Chronic pyelonephritis (Cerebral infarction)	<i>S. faecalis</i> 10^6 /ml	1 g × 2 I. M. 23 days	Good	(-)
5. K. T.	F 81	Chronic pyelonephritis (Cerebral infarction)	<i>E. coli</i> 10^7 /ml	1 g × 2 I. M. 21 days	Fair	(-)

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

Case	RBC ($\times 10^4$)		Hb		WBC		Eosino (%)		S-GOT		S-GPT		Al-P		BUN		S-Cr.	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. Y. H.	277	338	9.1	11.3	7,700	5,100	2	4	9	17	3	10	4.7	4.9	10	14	1.0	1.1
2. M. I.	288		8.7		8,200		0		48		36		9.4		97	75	3.5	1.8
3. T. I.	410	407	12.7	12.5	8,300	4,500	0	4	17	14	13	8	0.6	0.7	12	14	1.5	1.2
4. S. W.	371	375	12.0	12.1	7,100	7,700	0	1										
5. K. T.	322	353	9.2	10.0	13,300	6,800	0	2										

B : Before therapy A : After therapy

/ml 分離され、初め T-1982 を用いたが解熱せず、菌も消失せず、ディスク法で ABPC に拮の感受性を示したので TA-058 1g を 0.5% リドカイン液に溶解して 1 日 2 回筋注した。4 日目から解熱し、9 日目の尿培養は陰性で有効であった。

症例 5 慢性腎盂腎炎急性増悪

1981 年 10 月 16 日に脳梗塞発作をおこし、傾眠状態で自発的な訴えはないが時々発熱し、11 月 28 日に尿培養したところ ABPC, CEZ にディスク法で拮の *E. coli* 10^7 /ml を認め、12 月 1 日より TA-058 1g を 0.5% リドカイン液に溶解して 1 日 2 回筋注した。尿中細菌は消失したが時々 37°C 台の発熱を認め、CRP も 6+ から

3+ と改善したのみ、尿中白血球も毎視野 40~50 から 20~30 に低下したのみで、やや有効と判定した。

副作用、臨床検査異常

臨床的な副作用は認めなかった。治療前後の検査値を対比し得た 2 例では異常なく、症例 2 の BUN, creatinine 値は治療開始前から高値を示し、脳梗塞、ストレス潰瘍、輸血などによる catabolism 亢進によるものと考えられる (Table 2)。

考 察

S. faecalis は cephem 系抗生剤に耐性で、近年

Table 3 Bactericidal activities of patient's sera against causative *S. faecalis*

(TA-058 : 2 g/1.5 hr. D. I.)

		Dilution of sera						
		1 : 16	1 : 32	1 : 64	1 : 128	1 : 256	1 : 512	1 : 1024
Before the 88 th D. I. of TA-058	Undiluted	—	4 col.	++	+++	+++	+++	+++
	1 : 100	—	—	++	+++	+++	+++	+++
End of D. I. for 1.5 hr.	Undiluted	—	—	1 col.	8 col.	10 col.	14 col.	+++
	1 : 100	—	—	—	—	—	—	55 col.
3.5 hr.	Undiluted	—	—	1 col.	85 col.	++	+++	+++
	1 : 100	—	—	—	—	—	+++	+++
5.5 hr.	Undiluted	—	—	1 col.	30 col.	+++	+++	+++
	1 : 100	—	—	—	—	++	+++	+++
8 hr.	Undiluted	—	2 col.	+++	+++	+++	+++	+++
	1 : 100	—	—	+	+++	+++	+++	+++

Table 4 Bacteriostatic activities of patient's sera against causative *S. faecalis*

(TA-058 : 2 g/1.5 hr. D. I.)

		Dilution of sera					
		1 : 32	1 : 64	1 : 128	1 : 256	1 : 512	1 : 1024
Before the 88 th D. I. of TA-058	Undiluted	—	+	+	+	+	+
	1 : 100	—	—	+	+	+	+
End of D. I. for 1.5 hr.	Undiluted	—	—	—	—	—	+
	1 : 100	—	—	—	—	—	—
3.5 hr.	Undiluted	—	—	—	+	+	+
	1 : 100	—	—	—	—	+	+
5.5 hr.	Undiluted	—	—	+	+	+	+
	1 : 100	—	—	—	+	+	+
8 hr.	Undiluted	—	+	+	+	+	+
	1 : 100	—	—	+	+	+	+

cephem 剤の多用に伴い本菌による感染症が増加する傾向にあるが、penicillin 系抗生剤は優れた抗菌性を持ち、第一選択剤である。

症例 1 に TA-058 を 1 回量 2 g に増量し、完全に解熱し、CRP も陰性となってから治療開始以来 88 回目の注射時に点滴の代りに持続注入器を用いて 2 g を定速度で 1.5 時間で静脈内に注入して血中濃度を測定し、また血液培養から分離した起炎 *S. faecalis* に対する患者血清の殺菌力、発育阻止力を検討した (Fig. 2, Table 3, 4)。TA-058 の血中濃度は前回の点滴終了 6.5 時間後にあたる今回の注入前 10.8 $\mu\text{g/ml}$ 、注入終了時 123 $\mu\text{g/ml}$ 、注入終了 2, 4, 6.5 (次回注射前) 時間後にそれぞれ 58.8, 25.8, 13.2 $\mu\text{g/ml}$ で、患者は 2 g、1 日 3 回点滴療法中は起炎菌の MIC の約 25 倍高濃度にあたるおおよそ 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度を持続的に維持していた。一方、TA-058 血中濃度が最低の次回点滴開始直前でも

Brain Heart Infusion broth で血清を 16 倍に稀釈した培地中に 1 白金耳撪取された BHI broth 1 培養の起炎菌を完全に殺菌した。本例は治療開始後 10 日間 1 回 1 g を 1 日 3 回点滴しており、この際の最低 TA-058 血中濃度はおおよそ 5 $\mu\text{g/ml}$ 、最低殺菌濃度は 8 倍と考えられ、既に私ども¹⁾が指摘したように亜急性細菌性心内膜炎の難治性が今回も認められ、また、副作用や検査値異常をみることなく 53 日間、総量 288 g の大量療法を行い得て TA-058 の有用性が実証された。

文 献

- 1) 山作房之輔：菌血症疾患に関する研究 第 3 報 敗血症、細菌性心内膜炎の血中抗生剤濃度測定法と臨床的意義について。感染症学雑誌 48: 88~97, 1974

CLINICAL STUDIES ON TA-058

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI
Department of Medicine, Suibarago Hospital

A clinical administration of TA-058 was conducted with five patients who were suffering from various infections.

To one patient who had infective endocarditis which was caused by *S. faecalis* associated mitral insufficiency, drip injections of 1 g of TA-058 for 1.5 hrs. three times a day were given for ten days. This treatment eradicated the causative organism, but did not normalize her body temperature. Abatement of fever and normalization of laboratory data were gained by drip injection of 2 g of TA-058 three times a day. The maximum serum level of 2 g of TA-058 was 123 $\mu\text{g/ml}$, and the minimum level before the next drip injection was 13.2 $\mu\text{g/ml}$.

In other four patients TA-058 was used 1 g twice a day. Therapeutic effects of TA-058 were fair in one patient with pneumonia, and good in one with acute exacerbation of chronic bronchitis caused by *S. pneumoniae*.

In two patients with acute exacerbation of chronic pyelonephritis, effects of TA-058 were good in one caused by *S. faecalis*, and fair in one caused by *E. coli*. No side effects and abnormalities of laboratory data were found in any one case.