

TA-058 の臨床的検討

渡辺 一功・浜本 恒男・日比野順子・椎名 和彦

泉 昭・森 健・池本 秀雄

順天堂大学医学部内科学教室

新しく田辺製薬株式会社で開発されたアモキシシリンの6位側鎖に N⁴-メチル-D-アスパラギンを結合させたペニシリン系抗生剤である TA-058 を呼吸器感染症例7例に投与し、その臨床効果、副作用などについて検討した。

対象とした症例は男子6例、女子1例、年齢分布は23歳より76歳（平均年齢58.9歳）におよび、疾病の内訳は気管支拡張症3例、気管支喘息、肺炎腫に合併した気道感染症3例、肺炎1例の計7症例である。投与方法は本剤 1.0 g を生理的食塩水 100~250 ml に溶解し、1~2時間にて点滴静注で投与した。投与期間は副作用のため3日で投与中止した症例を除外すると5~14日（平均9日）で、総投与量は10~28 g である。

臨床効果は副作用のため投与を中止した症例を除いた6例中著効5例、有効1例であり、疾患別では気管支拡張症2例中1例が著効、有効1例、気管支喘息、肺炎腫に合併した気道感染症は3例ともに著効で、肺炎の1例も著効であった。細菌学的には2例で *H. influenzae* が除菌できたが、1例で *Klebsiella* に菌交代がみられた。

副作用は本剤投与による臨床検査値の異常は認めないが、75歳の気管支拡張症の男子症例に本剤投与3日後に発疹、好酸球増多を認めたが、これ以外には下痢、発熱、嘔気、嘔吐などの副作用は認めなかった。

はじめに

TA-058 は近年増加の傾向にあるグラム陰性菌感染症にも有効で、かつ初期のペニシリンの特徴であった強いβ-ラクタム剤の開発を目的に田辺製薬株式会社において開発された半合成ペニシリンである。

TA-058 はアミノ酸残基をもつ多数のペニシリン合成誘導体から選びだされたものであり、側鎖に N⁴-メチル-D-アスパラギンを結合したアモキシシリン誘導体であり、Fig. 1 に示すごとき構造をもっており、このアスパラギンが良好な抗菌スペクトルをもっているとされている。その抗菌スペクトルは広くグラム陽性菌から陰性菌にまで及んでいる。

グラム陽性菌に対する抗菌力はカルペニシリン、ピペラシリンと同程度の抗菌活性をもつとされている。一方グラム陰性桿菌についてみると、淋菌、インフルエンザ菌などに対して良好な活性を示し、嫌気性菌に対する作用も比較的強いことが認められている。

今回、著者らは本剤を呼吸器感染症の7例に使用する機会を得たので、その臨床成績、副作用などについて報告する。

対象ならびに方法

対象は順天堂大学医学部内科および関連病院に入院した7症例であり、性別は男子6例、女子1例、年齢は23歳より76歳におよび、平均年齢は58.9歳である。疾患の内訳は気管支拡張症3例、気管支喘息および肺炎腫に伴った気道感染症3例、肺炎1例である（Table 1）。

投与方法および効果判定

本剤投与前にペニシリン系、セフェム系抗生剤に対する薬剤アレルギーの既往歴を慎重に問診し、皮内テスト陰性者に投与したが、皮内テストが陽性のため投与できなかった症例はなかった。

投与方法は Table 1 に示すごとく、全症例ともに本

Fig. 1 Chemical structure of TA-058

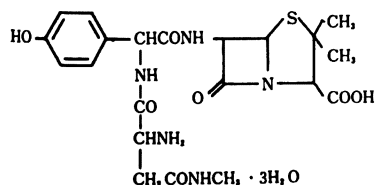


Table 1 Clinical Results of TA-058

No. Case	Age, Sex	Diagnosis (Underlying Disease)	Administration of TA-058				Causative Organism Before ↓ After	Effects		Side Effects
			Route	Daily Dose (g×times)	Duration (days)	Total Dose (g)		Bacteriological	Clinical	
1. H. M.	64, M	Bronchiectasis	D. I.	1.0×2	8	16	<i>H. influenzae</i> (H) ↓ N. F. ↓ <i>Klebsiella</i> (H)	Eradicated (Superinfection with <i>Klebsiella</i>)	Good	(—)
2. T. S.	53, M	Bronchiectasis (Chronic Hepatitis)	D. I.	1.0×2	10	20	<i>H. influenzae</i> (H) ↓ N. F.	Eradicated	Excellent	(—)
3. I. S.	23, F	Pneumonia	D. I.	1.0×2	14	28	N. F. ↓ N. F.	Unevaluabe	Excellent	(—)
4. S. S.	75, M	Bronchiectasis	D. I.	1.0×2	3	6	N. F. ↓ N. F.	Unevaluabe	N. D.	Eruption Eosinophilia
5. S. S.	76, M	R. T. I. (Emphysema)	D. I.	1.0×2	8	16	N. F. ↓ N. F.	Unevaluabe	Excellent	(—)
6. S. T.	56, M	R. T. I. (Bronchial asthma)	D. I.	1.0×2	9	18	N. F. ↓	Unevaluabe	Excellent	(—)
7. T. H.	65, M	R. T. I. (Bronchial asthma)	D. I.	1.0×2	5	10	N. F. ↓ <i>P. aeruginosa</i> (H)	Unevaluabe	Excellent	(—)

R. T. I. : Respiratory Tract Infection

N. F. : Normal Flora

N. D. : Not Determined

剤がペニシリン系抗生剤であるため 1.0 g を生理的食塩水 100~250 ml に溶解し、1~2 時間の点滴静注法で 1 日 2 回投与した。

投与日数は本剤投与 3 日後に発疹、好酸球増多が出現したため投与を中止した症例 4 を除いて 5 日より 14 日 (平均 9 日) であり、総投与量は症例 4 の 6 g を除いて 10~28 g (平均 18 g) である。

臨床効果の判定は自覚症状のほかに白血球数、CRP、赤沈値、胸部レ線像などの諸検査成績と起炎菌の推移をもあわせ総合的に判断した。

著効 (Excellent) は本剤投与後 3 日以内に臨床症状が自覚的に著明に改善したものを、有効 (Good) は臨床症状の改善が投与開始後 1 週間以内に認められたもの、やや有効 (Fair) は自覚症状はある程度まで改善したが、治癒にはいたらず、臨床検査成績も改善傾向を示し無効とはいえないもの、無効 (Poor) は自覚症状、臨床検査成績ともに不変または悪化したものと概ねの判定基準としている。また基礎疾患が重篤で他剤が併用されたもの、試験薬剤の対象外疾患であるもの、副作用などの出現で投与期間が薬効判定には不十分と考えられたものを判定不能 (Not determined) としている。

成 績

Table 1 に示すように呼吸器感染症 7 例に TA-058 を使用したが臨床効果判定が可能であった症例は 6 例である。症例 4 は本剤投与 3 日後に発疹、好酸球増多をきたしたため臨床効果判定からは除外した。

臨床効果は Table 2 に示すごとくで、6 例中 5 例が著効、1 例が有効で全例が有効以上の成績であった。疾患別では気管支拡張症 3 例中著効 1 例、有効 1 例、判定不能 1 例、気管支喘息、肺炎腫に気道感染を合併した 3 例はともに著効であり、肺炎の 1 例も著効の成績であった。

細菌学的効果は 7 例のうち症例 1、症例 2 の気管支拡張症の症例より *H. influenzae* が検出されたが、その他の症例では起炎菌は不詳であった。TA-058 の投与により *H. influenzae* は除菌できたが、症例 1 では *Klebsiella* に菌交代がみられた。症例 6 では正常細菌叢より *P. aeruginosa* がやや多数分離されたが菌交代とはいえない。

副 作 用

本剤投与前後における血液生化学的検査は Table 3

Table 2 Summary of clinical trials of TA-058

Diagnosis	Total Case No.	Clinical effects				
		Excellent	Good	Fair	Poor	N. D.*
Bronchiectasis	3	1	1			1
R. T. I.	3	3				
Pneumonia	1	1				
Total	7	5	1			1

* N. D. : Not Determined

Table 3 Laboratory data before (B) and after (A) the administration of TA-058 (I)

Case	Age†	Sex	GOT (U)		GPT (U)		Al-P (U)		Creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. H. M.	64	M	15	15	11	10	8.7	6.7	1.3	1.2	18	14
2. T. S.	53	M	64	33	42	27	7.4	6.8	1.0	1.0	13	10
3. I. S.	23	F	21	27	9	15	4.2	3.4	1.0	0.6		
4. S. S.	75	M	27	16	12	12	9.6	9.2	1.1	1.2		
5. S. S.	76	M		27		3		4.0		0.8		
6. S. T.	56	M	32	10	15	15	6.2	6.4	1.0	1.1		
7. T. H.	65	M	27	16	9	6	5.4	4.2	1.2	0.8		

Table 4 Laboratory data before (B) and after (A) the administration of TA-058 (II)

Case	Age	Sex	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Pl ($\times 10^4$)	
			B	A	B	A	B	A	B	A
1. H. M.	64	M	463	388	13.2	11.6	39.8	34.3	23.4	28.2
2. T. S.	53	M		497		16.0		47.6		26.7
3. I. S.	23	F	387	324	9.2	8.4	28.0	27.0		18.1
4. S. S.	75	M	387	347	13.8	12.4	43.5	39.0	13.9	18.0
5. S. S.	76	M	460	446	14.8	13.8	47.0	44.0		19.6
6. S. T.	56	M	433	384	14.0	13.7	43.5	40.0	11.2	15.0
7. T. H.	65	M	387	324	12.8	10.7	38.5	34.0		

に示すが、本剤投与による肝機能障害、腎機能障害は認めていない。症例2は基礎疾患に慢性肝炎をもつ症例であるが、トランスアミネースの上昇はない。末梢血液検査所見は Table 4 に示すとおりであるが著変はなく、何れも本剤との直接の関係はない。症例3の23歳女性例は以前より鉄欠乏性貧血が著明であった症例である。

好酸球増多は症例4の発疹が出現した症例で1%より15%への増加がみられたが、その他の症例にはみられなかった。

クームス試験は2例に施行したがともに陰性であった。

本剤投与による発熱、悪心、嘔吐、下痢などの臨床症状は認められなかったが、症例4の75歳、男子の気管支拡張症の症例で好酸球増多とともに発疹が出現した。本症例の娘はペニシリンアレルギーがあるが、本症例はアレルギー歴はなく、勿論投与前の本剤の皮内反応は陰性であった。発疹は本剤投与3日後に軀幹を中心に軽度の痒痒感を伴う発疹が出現したため投与を中止、中止3日後にはこの発疹は消失している。

考 察

TA-058 は田辺製薬株式会社が開発した新しい半合成ペニシリンでアモキシシリンの側鎖に D-アスパラギンを結合させたもので Fig. 1 に示すように 6 位側鎖に N⁴-メチル-D-アスパラギンをもつユニークな構造である。このアスパラギンが良好な抗菌スペクトルをもつとされており、その抗菌スペクトラムは広く、グラム陽性菌から陰性菌にまで及んでいる。

グラム陽性菌に対する抗菌力はカルペニシリン、ピペラシリンと同程度の抗菌活性をもつとされているが、黄色ブドウ球菌に対して MIC のピークが 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、ピペラシリンより 2 段階劣り、スルベニシリンと

同程度という報告もある。一方、グラム陰性桿菌に対しては淋菌、インフルエンザ菌などに対しても良好な抗菌活性を示し、嫌気性菌に対する作用も比較的強いことが認められている。

TA-058 の抗菌力で特徴的なことは殺菌作用が菌量によって影響を受けにくい点、またその殺菌作用は強く、MIC と MBC でほとんど開きが認められていない点であるといわれている。

また本剤は *in vitro* での抗菌力がピペラシリンより劣る結果であったが、*in vivo* では *in vitro* 以上の成績が認められている。

今回我々の検討した 7 例の呼吸器感染症のうち効果判定可能であった 6 例全てが有効以上の臨床効果であったのは症例の疾患重症度が中等症であったにせよ評価されるべきものである。第 30 回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムでも解析対象症例数 310 例でも著効 47 例、有効 180 例、やや有効 40 例、無効 43 例で有効率は 310 例中 227 例、73.2% となっており、よい成績が報告されている。

副作用に関しては臨床検査値の異常は認めなかったが、1 例に発疹と好酸球増多を認めたのみであった。さきの新薬シンポジウムにおける副作用の検討でも解析対象症例 1,209 例のうち発疹はわずか 3 例 (0.2%) であり、好酸球増多も 693 例中 12 例 (1.7%) で本剤との関連性があるものは 4 例 (0.4%) ときわめて少なく、副作用全般をみても他のペニシリン系抗生剤と比較して重篤なものは少なく、その面での改善が認められる。

本剤は呼吸器感染症における主要起炎菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌に対して、また嫌気性菌に対する抗菌力もよく、少数例ではあるが、TA-058 は呼吸器感染症に有用性のある抗生剤と考えられる。

文 献

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)

CLINICAL STUDIES OF TA-058, A NEW SEMISYNTHETIC PENICILLIN, IN RESPIRATORY INFECTIOUS DISEASE

KAZUYOSHI WATANABE, TSUNEO HAMAMOTO, JUNKO HIBINO,
KAZUHIKO SHIINA, AKIRA IZUMI, TAKESHI MORI and HIDEO IKEMOTO
Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo

TA-058, a new semisynthetic penicillin derivative developed by Tanabe Seiyaku Co. Ltd., has a wide spectrum of activity against gram-positive and gram-negative bacteria.

TA-058 was used in the treatment of 7 cases of respiratory infectious disease: 3 cases of bronchiectasis, 3 cases of respiratory infectious tract infection with bronchial asthma and pulmonary emphysema and one case of pneumonia. TA-058 was administered by intravenous drip infusion at a dose of 1.0 g twice daily for 5 to 14 days except in one case who had an adverse effect.

Response was excellent in 5 cases, good in one case and not determined in one case because of adverse reaction.

Adverse reaction noted was eruption and eosinophilia in one patient but in the other 6 cases, no side effects were observed during the course of the administration.

From the results of the investigation it is concluded that TA-058 is as effective as ampicillin treating respiratory infectious disease.