

高齢者における TA-058 の体内動態と臨床的検討

稲松 孝思・井熊 克仁・浦山 京子・島田 馨

東京都養育院付属病院内科

新しい penicillin 系抗生物質 TA-058 の高齢者における体内動態および高齢者感染症 7 例に対する治療成績を検討した。

平均年齢 78.8 歳、血清クレアチニン値正常な高齢者 4 名に本剤 1 g を静注した時の 5 分後、8 時間後の血中濃度はそれぞれ 112.0 $\mu\text{g/ml}$ 、5.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。 β 相半減期は 2.4 時間、8 時間までの尿中回収率は 52.3% であった。

肺炎 4 例、急性気管支炎 1 例、丹毒 1 例、尿路感染症 1 例に本剤 1~2 g/日、3~23 日間使用し、著効 2 例、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 1 例の成績が得られ、有効率は 71.4% であった。本剤投与に起因すると思われる副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

はじめに

田辺製薬株式会社で開発された半合成 penicillin TA-058 の高齢者における体内動態を検討した。また、肺炎 4 例を含む 7 例の高齢者感染症に対して本剤の投与を行ったので、その治療成績について報告する。

方 法

1) 体内動態

高齢入院患者 4 名(年齢 72~92 歳, 78.8 \pm 9.0 歳, 体重 40.8 \pm 4.8 kg, 血清クレアチニン 0.7~1.2 mg/dl) を対象とした。これら症例の血清クレアチニンは正常域にあるが、クレアチニン・クリアランスは 28.0~58.7 ml/min., 平均 45.9 \pm 13.2 ml/min. であった (Table 1)。

TA-058 の皮内テスト陰性を確認した後、本剤 1 g を 20 ml の注射用蒸留水に溶解し、3 分間かけて one shot 静注し、5 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間後に採血した。また、静注 8 時間後まで 2 時

間毎に採尿した。

TA-058 の体液内濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 または *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする薄層平板ディスク法により行った。培地はトリプトソイ寒天培地 (栄研) を用いた。血中濃度測定にはブルー血清で、尿中濃度測定にはリン酸緩衝液 ($\frac{1}{15}$ M, pH 7.0) で作成した標準曲線を用いた。被検尿はリン酸緩衝液 ($\frac{1}{15}$ M, pH 7.0) で適宜希釈して測定に供した。

得られた測定値を two compartment open model にあてはめて pharmacokinetic parameter を算出した。

2) 臨床的検討

昭和 56 年 7 月より昭和 56 年 12 月までに入院した内科的感染症 7 例について TA-058 の臨床効果の検討を行った。全例 62 歳以上の高齢者であるが、3 例は 90 歳代の超高齢者である。対象疾患は肺炎 4 例、急性気管支炎 1 例、丹毒 1 例、尿路感染症 1 例である。尿路感染症 1 症例に対しては 1 回 0.5g, 1 日 2 回の投与を行った。他の 6 例には 1 回 1g, 1 日 2 回の投与を行った。投与期間は 3~23 日である。3 例では点滴静注、3 例では筋注、1 例では one shot 静注を行った。点滴静注の場合は 5% キシリット、ラクテック G もしくはソリタ T3 の 100 ml に溶解、60 分かけて投与した。筋注の場合は 0.5% プロカインもしくはリドカイン 2~3 ml に溶解して投与した。

臨床効果は従来からの基準¹⁾に従って、excellent (著効), good (有効), fair (やや有効), poor (無効) の 4 段階に分類した。また臨床的観察や検査成績から副作用の有無を検討した。

Table 1 Subjects in pharmacokinetic study of TA-058

Case	Sex	Age	Body weight	S-Creatinine (mg/dl)	Creatinine clearance (ml/min.)
K. Y.	F	76	39.0	0.9	45.1
A. M.	M	92	35.0	1.2	28.0
N. A.	F	72	46.0	1.0	51.8
F. K.	M	75	43.0	0.7	58.7
Mean		78.8	40.8	1.0	45.9
\pm S. D.		9.0	4.8	0.21	13.2

成績

1. 体内動態

TA-058 1g one shot 静注時の高齢者における血中濃度推移を Table 2, Fig. 1 に示した。4例の平均血中濃度についてみると、静注5分後では、 $112.0 \pm 5.93 \mu\text{g/ml}$ であった。1時間後では $43.63 \pm 10.41 \mu\text{g/ml}$ 、8時間後では $5.4 \pm 4.68 \mu\text{g/ml}$ であった。8時間後までの尿中回収率は $39.8 \sim 62.9\%$ 、平均 $52.3 \pm 11.7\%$ であった (Table 4)。Two compartment open model で解析した pharmacokinetic parameter は Table 3 に示したが、4例の平均血中濃度を用いて計算したパラメーターをみると、 $T_{1/2}(\beta)$ は 2.4時間、血中濃度曲線下面積 (AUC) $209.9 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床的検討

肺炎 4例、急性気管支炎 1例 丹毒 1例、尿路感染症

1例、計7例に本剤を使用し、著効2例、有効3例、やや有効1例、無効1例であり、有効以上の症例は7例中5例で有効率は71.4%であった。各々の症例の概略は、Table 5 に示すが、以下にその詳細を述べる。

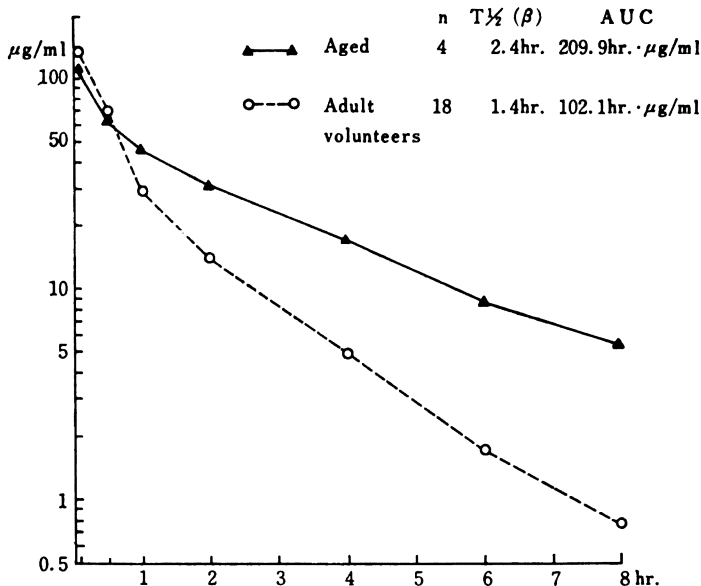
症例1 62歳、女、丹毒

7年前に乳癌の切除、右腋窩リンパ節にCo照射を行った後、常時右上肢に浮腫を認める症例である。昭和56年7月、突然悪寒戦慄を伴う発熱、右上肢の疼痛、発赤、浮腫の増強を認め、丹毒と診断した。血液培養は陰性であり、起炎菌は検出できなかった。本剤1回1g、1日2回3日間の投与で解熱、局所所見の急速な改善、CRPの改善がみられ、著効と判定した。

症例2 78歳、男、肺炎

慢性閉塞性肺疾患を基礎に有する急性肺炎例である。起炎菌は不明であったが、本剤1回1g、1日2回21日間の投与をおこなった。発熱、胸痛、咳嗽、膿性痰、レ

Fig. 1 Serum levels of TA-058 in aged (1,000 mg, I. V.)



	Serum levels of TA-058 ($\mu\text{g/ml}$)							Urinary recovery (0~8 hr.)
	1/12	1/2	1	2	4	6	8 hr.	
Aged patients (Mean±S.D.)	112.00 ±5.93	63.38 ±9.85	43.63 ±10.41	31.68 ±10.55	17.58 ±9.70	9.03 ±5.83	5.40 ±4.68	52.3 ±11.7
Adult volunteers* (Mean±S.D.)	135.23 ±10.09	59.93 ±5.01	28.99 ±2.75	13.81 ±1.36	4.92 ±0.56	1.72 ±0.16	0.74 ±0.10	79.72 ±2.84

* : Data from reference 2)

Table 2 Serum levels of TA-058 in aged
(1,000 mg, I. V.)

Case	Serum level of TA-058 ($\mu\text{g/ml}$)						
	1/12	1/2	1	2	4	6	8 hr.
K. Y.	107.5	68.2	51.3	35.0	18.0	10.8	6.0
A. M.	113.0	72.5	52.0	45.0	31.0	16.5	11.8
N. A.	120.0	63.0	41.4	25.2	12.4	4.7	2.0
F. K.	107.5	49.8	29.8	21.5	8.9	4.1	1.8
Mean	112.00	63.38	43.63	31.68	17.58	9.03	5.40
\pm S.D.	5.93	9.85	10.41	10.55	9.70	5.83	4.68

Table 3 Pharmacokinetic parameters of
TA-058 in aged

Case	(1,000 mg, I. V.)					
	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	α (1/hr.)	β (1/hr.)	$T_{1/2}(\beta)$ (hr.)	AUC (hr. \cdot $\mu\text{g/ml}$)
K. Y.	65.9	42.0	1.18	0.24	2.9	230.8
A. M.	64.6	67.9	3.84	0.22	3.2	325.4
N. A.	83.3	61.4	3.75	0.43	1.6	165.0
F. K.	90.9	45.0	4.12	0.40	1.7	134.6
Mean	75.8	56.2	3.35	0.30	2.4	209.9

Table 4 Urinary levels and excretion of TA-058 in aged (1,000 mg, I. V.)

Case	Ccr (ml/min.)	0~2 hr. level ($\mu\text{g/ml}$, mg)		2~4 hr. level ($\mu\text{g/ml}$, mg)		4~6 hr. level ($\mu\text{g/ml}$, mg)		6~8 hr. level ($\mu\text{g/ml}$, mg)		0~8 hr. recovery rate (mg) (%)	
A. M.	28.0	2,550	229.2	(0~4 hr.)		1,700	137.0	400	32.0	398.2	39.8
N. A.	51.8	2,850	202.9	830	215.7	420	103.3	93	23.4	545.3	54.3
F. K.	58.7	1,850	469.2	410	83.1	270	69.9	127	6.5	628.7	62.9
Mean											52.3
\pm S. D.											\pm 11.7

Table 5 Clinical results of TA-058

Case	Age • Sex	Diagnosis	Bacteriology before/after	Dosage	Clinical Effect	Adverse Effect	
1	F. K.	62 • F	Erysipelas		1 g \times 2 \times 3 days D. I.	Excellent	(-)
2	A. K.	78 • M	Pneumonia		1 g \times 2 \times 21 days I. V.	Good	(-)
3	F. U.	70 • F	UTI	<i>Acinetobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.5 g \times 2 \times 23 days I. M.	Fair	(-)
4	N. A.	72 • F	Acute bronchitis		1 g \times 2 \times 10 days I. M.	Excellent	(-)
5	A. M.	92 • M	Pneumonia	<i>S. aureus</i> <i>Klebsiella</i> <i>H. influenzae</i>	1 g \times 2 \times 18 days I. M.	Good	(-)
6	K. K.	94 • F	Pneumonia	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	1 g \times 2 \times 22 days D. I.	Good	(-)
7	K. S.	95 • F	Pneumonia	<i>Klebsiella</i>	1 g \times 2 \times 7 days D. I.	Poor	(-)

線像、動脈血ガス分析値は次第に改善したが、微熱がやや遷延したため有効と判定した。

症例 3 70歳, 女, 尿路感染症

昭和53年以来、脳梗塞のため寝たきりの患者である。神経因性膀胱のため尿路感染症を繰り返し、発熱の度に各種抗生剤の投与をうけ、その都度小康状態を得ていた。昭和56年6月5日より再び発熱を認め、当院に入院した。E. coli による腎盂腎炎の診断のもとに Cefotaxime 2g/日の投与、尿道カテーテル留置を行い、解熱、膿尿の改善が得られた。Cefotaxime 中止2週後に再び発熱、膿尿の増悪がみられ、TA-058 1g/日の投与を行った。尿培養では *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter* の5種類の細菌が 10^8 CFU/ml 以上検出されたが、本剤投与4日目には解熱し膿尿の改善もみられた。しかし $10,000/\text{mm}^3$ 以上の白血球増多は続き、8日目には再び発熱がみられ、以後解熱しかけては再び発熱を繰り返した。本剤使用後の尿培養では *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* が検出され、いずれもディスク法にて penicillin 系諸剤に耐性の菌株であった。本剤投与開始後一旦は臨床症状の改善をみたが、経過中に再燃をみたため、やや有効と判定した。本症例はその後 Cefbuperazone, CP-45899+Cefoperazone 合剤に変更しても治癒させ得なかった難治例であり、TA-058 中止2カ月後に死亡した。剖検では腎周囲炎がみられた。

症例 4 72歳, 女, 急性気管支炎

気管支喘息の患者であり、発熱、膿性痰、呼吸困難を訴えて受診したが、胸部レ線像上陰影を認めず、急性気管支炎と診断した。起炎菌は不明であるが、本剤投与後速みやかに解熱し、膿性痰、呼吸困難も消失し、著効と判定した。

症例 5 92歳, 男, 肺炎

発熱、膿性痰、胸部レ線像より肺炎と診断した喀痰からは *H. influenzae* (卅), *S. aureus* (+), *Klebsiella* (+) が検出された。本剤投与3日目には解熱し、呼吸器症状も速やかに消失したが、レ線陰影、CRP、血沈の改善がやや遅れたため、有効と判定した。

症例 6 94歳, 女, 肺炎

糖尿病のため経口糖尿病薬を服用していたが、食思不振出現後、低血糖発作による意識障害にて入院。微熱のみであったが、胸部レ線像より肺炎と診断した。気管穿刺痰の培養で *S. aureus* (卅), *P. aeruginosa* (+) が検出され、本剤1g 1日2回の投与により解熱、白血球数、CRP の改善が得られた。胸部レ線陰影がやや遷延したが、有効と判定した。

症例 7 95歳, 女, 肺炎

感冒に罹る後、肺炎を併発した。本剤投与後も解熱せず、白血球、CRP にも改善がみられず、気管穿刺痰の培養では *Klebsiella* が検出された。Cephem 系抗生剤に変更後治癒しており、本剤は無効と判定した。

全症例において TA-058 使用中に本剤によると思われる副作用はみられなかった。本剤使用前後の諸検査値

Table 6 Laboratory findings

Case	RBC ($\times 10^4/\text{mm}$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Eosino (%)		Platelet ($\times 10^4$)		GOT (I. U.)	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
2	411	402	11.6	11.2	34.9	34.6	9,100	9,200	2	1	23.0	32.1	6	9
3	291	255	8.1	7.0	26.2	22.5	12,900	9,100	3	3	42.8	51.6	14	9
4	427	407	12.4	12.1	38.0	36.5	12,700	6,700	0.5	0	24.7	32.7	11	10
5	351	375	9.8	10.6	31.0	33.4	6,200	5,900	1	2	20.7	21.4	11	16
6	300	360	8.4	9.8	27.1	31.5	9,400	5,800		1		17.2	10	9
7	406	363	12.3	11.0	38.6	34.5	9,700	15,000	0	1	22.9	22.5	8	7

Case	GPT (I. U.)		Al-P (I. U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
2	1	7	34	44	9	11	0.7	0.8	138	141	3.9	3.5	106	108
3	2	6	26	26	57	56	5.2	3.1	138	134	5.1	4.3	103	98
4	7	11	24	19	22	15	1.1	1.0	138	142	4.7	4.6	101	109
5	9	17	39	37	19	23	1.1	1.2	142	141	4.3	4.0	112	109
6	2	2	73	91	19	4	0.7	0.4	136	134	3.9	4.7	107	105
7	6	2	33	27	28	17	0.7	0.7	144	143	4.3	4.1	107	102

を Table 6 に示すが、本剤によると思われる検査値異常は認められなかった。

考 案

TA-058 の若年健常成人 18 名における体内動態を検討した成績²⁾によれば、本剤 1 g 静注 5 分後の血中濃度は $135.23 \pm 10.09 \mu\text{g/ml}$ 、8 時間後で $0.7 \mu\text{g/ml}$ 、 β 相半減期は 1.4 時間、分布容積は 9 liter/body、血中濃度曲線下面積 (AUC) は $102.1 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ 、8 時間までの尿中回収率は 79.7% と報告されている。血中クレアチニン値正常の高齢者について検討した今回の我々の成績では、本剤 1 g 静注 5 分後の血中濃度は $112.00 \pm 2.97 \mu\text{g/ml}$ と、若年健常成人と大差のない成績であったが、 β 相半減期は 1.7 倍に延長、AUC は約 2 倍に増加している成績であった。また、投与 8 時間までの尿中回収率も高齢者では 52.3% と低い値を示した。これらの高齢者にみられた TA-058 の薬動力学的特徴は、従来報告してきた各種 cephem 系薬剤や、アミノ配糖体などの腎排泄型抗生剤の高齢者における体内動態検討成績³⁾⁻⁶⁾と一致するものである。血清クレアチニン値が正常であっても、70 歳代の 3 症例ではクレアチニン・クリアランスは $45.1 \sim 58.7 \text{ ml/min}$ の値を示し、92 歳の症例ではクレアチニン・クリアランスは 28.0 ml/min と低値を示しており (Table 1)、加齢にともなう腎機能低下がみられている。高齢者における TA-058 の血中半減期延長は、主としてこの腎機能低下によるものと思われ、個々の症例についてみると、クレアチニン・クリアランス値の低い例ほど血中半減期は長い傾向がみられた。

TA-058 を 7 例の高齢者感染症に使用したが、上述の体内動態を考慮して、肺炎に対しても 1 日 2 g の投与で治療を試みた。肺炎 4 例中 3 例に有効以上の臨床効果を認め、無効であった 1 例は本剤に耐性の *Klebsiella* による肺炎例であった。また、丹毒、急性気管支炎の 2 例は起炎菌不明であったが、本剤 2 g/日の投与で著効を

示した。尿路感染症の症例 3 に対しては、本剤 1 g/11 の投与を行ったが、神経因性膀胱、カテーテル留置といった悪条件下の複数菌感染症例であり、各種 cephem 系薬剤にても治療に導き得なかった難治例であるため、TA-058 の臨床効果が、やや有効にとどまってもやむを得ない症例と思われる。

90 歳代の 3 症例を含む 7 例の高齢者に本剤 1 ~ 2 g/日、3 ~ 23 日間の投与を行ったが、本剤によると思われる副作用、検査値の異常は 1 例もみられなかった。本剤は高い忍容性を有する薬剤といわれており²⁾、本剤有効菌種による感染症に対しては高齢者においても有用性の高い薬剤といえよう。

文 献

- 1) 島田 馨, 稲松孝思, 佐藤京子: Cefamandole の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 27 (S-5): 204~209, 1979
- 2) 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)
- 3) 島田 馨, 稲松孝思, 浦山京子: 老年者における Cephalothin, Cephmandole, 6059-S, Tobramycin の薬動力学的検討—健常人との対比. *最新医学* 36: 1006~1012, 1981
- 4) 島田 馨, 稲松孝思, 浦山京子, 安達桂子: Cefotetan (YM-09330) の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 30 (S-1): 442~446, 1982
- 5) 稲松孝思, 島田 馨, 浦山京子, 井熊克仁: T-1982 の高齢者における薬行動態と臨床的検討. *Chemotherapy* 30 (S-3): 491~496, 1982
- 6) INAMATSU, T.; K. SHIMADA & K. URAYAMA: Pharmacokinetics of ceftizoxime in aged patients. *Current Chemotherapy and Immunotherapy (Proceedings of the 12th ICC)* Vol. I: 401~403, 1982

PHARMACOKINETIC AND CLINICAL STUDY IN AGED PATIENTS ON TA-058

TAKASHI INAMATSU, KATSUHITO IKUMA, KAORU SHIMADA
and KYOKO URAYAMA
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Pharmacokinetic study of TA-058 in 4 aged patients with normal serum creatinine levels was performed. Serum concentration of TA-058 by bolus intravenous injection of 1 g at 1/12, 1/2, 1, 2, 4, 6 and 8 hours after injection were 112, 63.4, 43.6, 31.7, 17.6, 9.0 and 5.4 $\mu\text{g/ml}$ respectively. Serum half life of β phase was 2.4 hours. Area under the curve was 209.9 hr. $\cdot\mu\text{g/ml}$. Urinary recovery rate during first 8 hours was 52.3%.

TA-058 was given in 7 aged patients (4 with pneumonia, 1 with acute bronchitis, 1 with erysipelas and 1 with U. T. I.). Satisfactory response was obtained in 5 patients by administration of TA-058 of 0.5 to 1 g on every 12 hours. Non adverse effect was noted in every patients.