TA-058 に関する臨床的検討

竹田 義彦・小林 芳夫・藤森 一平
川崎市立川崎病院内科

新しく開発されたペニシリン系抗生物質である TA-058 について，その臨床効果を検討した。対象症例は 11 例で男性 6 例，女性 5 例であり，年齢は 28〜84 歳，平均 48.7 歳であった。疾患別の内訳は肺炎 4 例，扁桃炎 2 例，急性腎盂腎炎 4 例，敗血症 1 例であった。

投与方法は 1 回 1 g を 1 日 2〜3 回 one shot 静注にて投与し，投与日数は 3〜14 日，総投与量は 6〜28 g であった。

成績は，臨床的には肺炎 4 例中，有効 2 例，やや有効 1 例，無効 1 例で，有効率 50 %であり，扁桃炎 2 例では 2 例とも有効，急性腎盂腎炎 4 例では有効 3 例，やや有効 1 例であった。敗血症の 1 例は無効であった。すなわち全症例 11 例中，有効 7 例で有効率 63 %であった。細菌学的には，肺炎症例 3 例についての起炎菌は不明であったが，*E. coli* と *P. mirabilis* の複数菌感染症 1 例では無効であった。

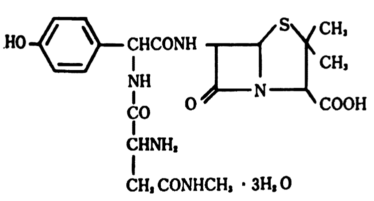
副作用としては発疹，胃腸症状などは認められず，その他の副作用も認められなかった。

臨床検査値に対しては，症例 8 で GOT (11→135 IU)，GPT (46→213 IU) の上昇が認められた。

はじめに

TA-058 は田辺製薬株式会社において開発された 6 位側鎖に N[4]-メチル-D-アスパラギンを有するペニシリン系抗生物質である (Fig. 1)。本剤はグラム陽性菌，グラム陰性菌に対し抗菌力を有し，殺菌作用は比較的強い。特に，*in vitro* における効果より *in vivo* における効果に優れ，各種実験的感染症において優れた治療効果を有するものであるとの報告[1] がある。また，臨床第一相試験において，高い有効血中濃度が長時間持続し，かつ安全性も高い[2] と報告されている。今回，我々は本剤を臨床的に検討する機会を得たので，その成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



(2S, 5R, 6R)-6-[2R-2-(2R-2-amino-3-N-methylcarbamoyl propionamido)-2-(4-hydroxyphenyl)-acetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3. 2. 0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

対象と方法

対象症例は，昭和 56 年 8 月から昭和 57 年 1 月までの間に川崎市立川崎病院内科に入院した患者 11 例で男性 6 例，女性 5 例であり，Table 1 に全症例を示した。年齢は 28 歳から 84 歳，平均年齢は 48.7 歳であった。疾患別の内訳は肺炎 4 例，扁桃炎 2 例，急性腎盂腎炎 4 例，敗血症 1 例であった。肺炎症例については肺気腫もしくは脳出血の基礎疾患を有していたものが各 1 例，急性腎盂腎炎については慢性関節リウマチを基礎疾患としたものが 1 例あった。

投与方法は Table 1 に示したように TA-058 を 1 回 1 g，1 日 2〜3 回 one shot 静注により投与した。1 日投与量は 2〜3 g，投与日数は 3〜14 日間，総投与量は 6〜28 g であった。

臨床効果判定は，自他覚症状の改善，原因菌を判定し得るものでは，その除菌効果，白血球数，赤沈，レ線所見などの改善を根拠として，総合的に著効，有効 やや有効および無効に分けて判定した。

臨 床 成 績

臨床成績については，Table 1 に示したとおりである。

症例 1 から 4 までは肺炎例である。症例 1 は基礎疾患を有しない 26 歳の男性でレ線的にも右中肺葉に陰影を認めた症例であるが，TA-058 1 回 1 g，1 日 2 回，11

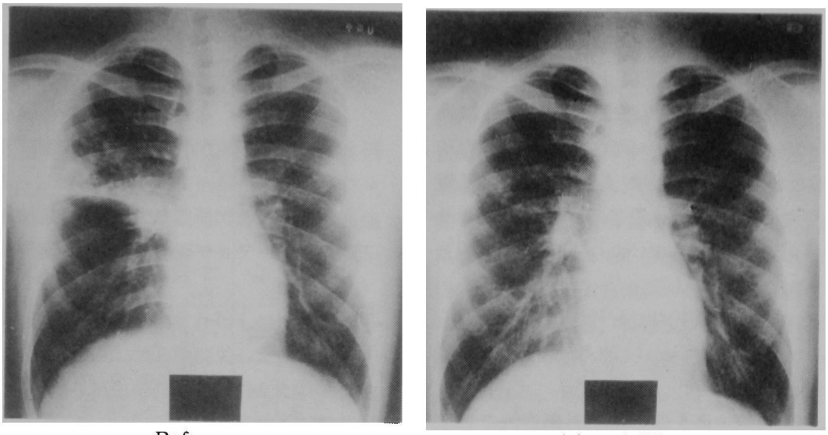
Table 1 Summary of cases treated with TA-058

Case	Age Sex	Infection (Underlying disease)	Therapy before TA-058	Therapy with TA-058 Daily dose (g×times)	Days	Route	Isolated organism Before / After	Bacterial effect	Clinical effect	Adverse effect
1 H. Y.	26 M	Pneumonia	None	1.0×2	11	I. V.	Unknown	Unknown	Good	None
2 T. C.	65 M	Pneumonia (Emphysema)	None	1.0×2	15	I. V.	Unknown	Unknown	Fair	None
3 Y. F.	30 F	Pneumonia	None	1.0×2	7	I. V.	Unknown	Unknown	Good	None
4 F. S.	41 M	Pneumonia (Cerebral hemorrhage)	None	1.0×2	7	I. V.	*E. coli, P. mirabilis* / *E. coli*	Unchanged	Poor	None
5 M. K.	28 M	Tonsillitis	None	1.0×3	8	I. V.	Unknown	Unknown	Good	None
6 T. F.	84 F	Tonsillitis	None	1.0×2	7	I. V.	Unknown	Unknown	Good	None
7 T. I.	35 F	Acute pyelonephritis	Nalidixic acid 2 g×1 day	1.0×2	8	I. V.	Unknown	Unknown	Good	None
8 Y. M.	50 F	Acute pyelonephritis	CEX 2 g×2 days	1.0×2	7	I. V.	Unknown	Unknown	Good	GOT↑, GPT↑
9 M. M.	59 F	Acute pyelonephritis (Rheumatoid arthritis)	None	1.0×2	7	I. V.	*E. coli* / (−)	Good	Good	None
10 H. N.	64 M	Acute pyelonephritis (Lung cancer)	ABPC 1 g× unknown	1.0×2	11	I. V.	Unknown	Unknown	Fair	None
11 T. N.	56 M	Septicaemia (Head injury)	None	1.0×2	3	I. V.	*P. aeruginosa* / *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*	Poor	Poor	None

日間投与にて右中肺葉の陰影消失，自覚症状，他覚所見ともに改善した症例である（Fig. 2)。症例2は胸部レ線像の改善も緩徐で，かつ血沈値は高値のまま持続し，CRP の改善も 6+→2+ のままであり，自覚症状は改善したが，やや有効と判定した。症例3の急性肺炎例は TA-058 投与により自覚症状，他覚所見の消失・改善をみ，有効と判定した。症例4は脳出血後の vegetal stage の症例であり，気管切開個所から *E. coli* と *P. mirabilis* を検出したが，TA-058 1回1g，1日2回，7日間投与後も菌消失せず，無効と判定された。

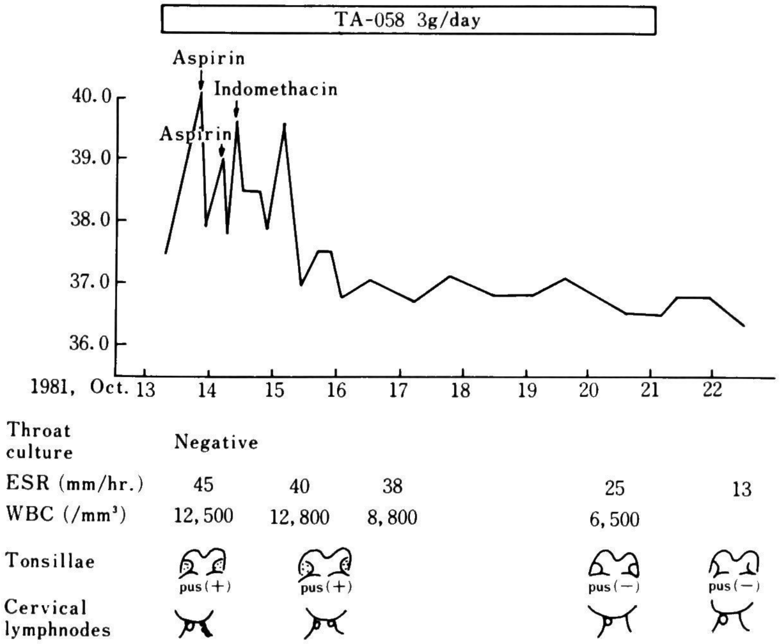
症例5，6は扁桃炎症例である。症例5はなんらの基礎疾患も有しない 28 歳の男性で発熱と激しい自覚症状があり，頸部リンパ節の腫脹も著しかった。TA-058 1回1g，1日3回の投与により，3日後には下熱傾向を示し軽快した（Fig. 3)。症例6は 84 歳という高齢者に発症した急性扁桃炎であるが，TA-058 投与翌日には完全解熱をみ，投与3日目には扁桃腫脹も消失，有効と判定した。

Fig. 2　Case 1 : H. Y. 26 y. o., Male, Pneumonia　TA-058 2 g/day



Before　　After 1 W

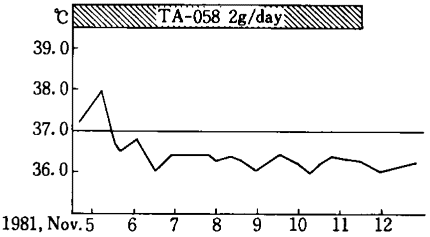
Fig. 3　Case 5 : M. K. 28 y. o., Male, Tonsillitis



症例7から症例10までは急性腎盂腎炎例である。症例7は前投与抗生剤 nalidixic acid (NA) 2.0g/日を1日間投与されたが，翌日になっても解熱しない為入院した症例である。TA-058 1回1g，1日2回の投与により投与開始3日目に完全解熱を得，有効と判定した。TA-058 投与前の原因菌が不明であるのは NA 投与の為と考えられる。症例8は CEX 2.0g 2日間投与されたにもかかわらず発熱，腰痛持続し入院。TA-058 1回1g，1日2回により投与開始4日目に完全解熱を得，膿尿の改善をみた症例で有効と判定した。本症例における原因菌不明の原因も症例7と同様前投与抗生剤の影響と考えられる。症例9は慢性関節リウマチを基礎疾患にもつ症例で，腰痛と発熱を主訴に来院し，尿培養で *E. coli* が検出された。TA-058 1回1g，1日2回投与により2日目より解熱，自覚症状軽快し，尿培養も陰性化，有効と判定した。本症における血沈値の亢進は原病にもとづくものと考えられる (Fig. 4)。症例10は基礎疾患に肺癌を有する64歳の男性患者である。近医より ABPC 1日量 1g を投与されていた（投与期間不明）が高熱持続するため本院に入院となった症例である。ABPC 投与のため原因菌は不明であった。膿尿の改善，一時的解熱をみたが，37.5°C から 38°C の発熱が出没するためやや有効と判定した。

症例11は広範囲の脳挫傷を伴う頭部外傷症例で膀胱留置カテーテルの挿入されていた56歳の男性例である。昭和57年1月6日悪寒戦慄を伴い 40°C の高熱が出現，TA-058 1回1g，1日2回の投与を血液培養，尿培養施行後に開始した。1月9日になっても全く解熱せず，血液培養にて原因菌が *P. aeruginosa* と判明したため，GM 40mg 1日4回投与と CBPC 1日 24g の併用投与に変更し，完全解熱を得た。なお TA-058 投与中の

Fig. 4 Case 9: M. M. 59 y. o., Female, Acute pyelonephritis (R. A.)



	Nov. 5	7	12
ESR (mm/hr.)	105	105	103
WBC (/mm³)	24,300	11,900	9,900
GOT (u)	20	13	17
GPT (u)	9	6	13
Urine culture	*E. coli* >10⁵ cells/ml	(−)	(−)
Blood culture	(−)		

Table 2 Laboratory findings (B : Before A : After)

Case	RBC (×10⁴/mm³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm³)		Eosino (%)		Platelet (×10⁴/mm³)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (IU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		FBS (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	451	497	15.6	16.1	44.4	47.4	8,000	5,400	0	0	13.4	23.8	13	11	24	26	42	34	12.1	12.1	1.0	0.9	126	107
2	373	368	10.6	10.2	33.3	32.5	13,600	5,100	0	2	18.6	20.0	39	23	11	13	375	332	25.4	20.3	1.4	1.0	89	77
3	426	432	12.9	12.8	38.5	38.1	16,500	7,400	1	1	22.1	32.0	14	13	6	10	45	63	13.3	11.8	0.8	0.8	94	73
4	506	487	13.4	13.4	40.8	39.8	7,300	7,700	0	10	25.2	25.9	6	18	6	18	90	86	11.2	10.4	0.8	0.9	75	80
5	503	467	15.1	14.3	45.9	41.9	12,500	6,500	0	1	18.4	40.0	34	21	32	47	98	105	13.4	11.1	1.3	0.9	105	82
6	414	390	12.4	11.5	37.1	35.0	15,300	6,600	0	0	22.9	27.6	15	14	12	10	129	110	32.8	25.1	1.0	1.0	159	126
7	438	408	14.3	13.1	42.2	38.3	12,300	8,300	0	0	15.5	18.8	7	14	6	11	110	91	19.5	11.6	1.0	0.9	69	72
8	413	371	12.7	11.7	33.1	34.2	7,800	6,000	2	0	47.1	49.9	11	135	46	213	74	86	20.4	17.9	1.2	0.9	136	106
9	354	349	8.5	8.1	25.7	25.1	24,300	9,900	3	0	50.6	52.9	20	17	9	13	140	116	17.7	16.5	0.9	0.9	138	73
10	397	409	12.0	12.8	37.2	38.4	7,900	10,400	0	0	35.9	33.5	23	27	19	47	66	86	16.1	20.9	1.1	0.9	121	92
11	364	355	10.6	10.2	31.1	30.2	8,600	10,900	0	0	31.9	23.8	23	47	15	43	64	62	14.1	12.4	0.8	0.9	94	127

1月8日の血液培養では *P. aeruginosa* と *P. mirabilis* が検出され，尿培養でもこれら2菌種が検出されていた。1月6日の尿培養は *P. aeruginosa* のみ検出されていることよりみて本症の侵入門戸は尿路であったと考えたい。TA-058 は *P. aeruginosa* には抗菌力を有しないが，投与中に本来なら抗菌力を有すると考えられる *P. mirabilis* を同時に検出したため，本例は一応無効と考えた。

すなわち，肺炎4症例のうち，臨床的に有効であった症例は2例で，有効率は50%であった。細菌学的には，*E. coli* と *P. mirabilis* の混合感染例1例は無効であったが，その他の症例では喀痰培養で常在菌のみ検出されたため判定は不明である。

扁桃炎の2例はともに有効であったが，細菌学的には効果不明である。

急性腎盂腎炎4例中臨床的に有効であったものは3例であった。対象とした4例のうち2例が慢性関節リウマチおよび肝癌を基礎疾患に有する症例であった。敗血症例は広範囲の脳挫傷を伴う頭部外傷でカテーテル留置した症例であった。

細菌学的には，尿培養で菌検出されたものは1例であったが，その症例9では *E. coli* は消失した。他の症例で菌陰性の理由は前投与抗生剤の影響と考えた。症例11では血中，尿中の *P. aeruginosa* は消失せず，投与後はさらに *P. aeruginosa* と *P. mirabilis* が血中および尿中より検出されたため無効と判定した。今回われわれが検討した合計11例についてまとめると，有効7例で有効率は63%であった。

副作用としては発疹，胃腸症状などは認められなかった。またその他の副作用も認めなかった。

臨床検査値に対しては，症例8でGOT(11→135 IU), GPT (46→213 IU) の上昇が認められた。この症例は慢性肝炎のある症例で，以前からGOT, GPT の値が大きく変動していた症例であるが，今回の上昇は TA-058 投与に関係があるように思われた (Table 2)。

考　　察

TA-058 は6位側鎖に N^4-メチル-D-アスパラギンを有するペニシリン系抗生物質で，グラム陽性菌，グラム陰性菌に対し抗菌力を有し，殺菌作用は比較的強く，また特に *in vitro* における効果より *in vivo* における効果に優れ，各種実験的感染症において優れた治療効果を有するものであるとの報告がある。また，臨床第一相試験において，高い有効血中濃度が長時間持続し，かつ安全性も高いと報告されている。今回，我々は本剤を肺炎4例，扁桃炎2例および急性腎盂腎炎4例，敗血症1例に対して使用し，臨床的な検討を行ったところ，全体では63%の有効率であり，やや低値であった。しかし，症例1のようにCEX が前投与抗生剤として使用された1例や急性腎盂腎炎のうち前投与抗生剤が無効であった3例中2例に本剤が有効であったことは評価すべきと考えている。また，やや有効以下の成績を示した4例の症例については気管支拡張症の合併1例，脳出血後の vegetal stage にあり気管切開を施行した1例，肝癌合併例1例，広範囲の脳挫傷を伴う頭部外傷でカテーテル留置例1例であり，今回の低い有効率に対してはこの点も加味して考慮すべきものと考える。投与量および投与回数については，今回の検討では1回1g，1日2回または3回の one shot 静注であったが，本剤の高い安全性も考慮して増量の検討の余地も残されている。副作用については，発疹，胃腸症状など他のペニシリン系抗生物質に発生の高いものも認められず，安全性の高い薬剤と思われる。臨床検査値については慢性肝炎で GOT, GPT の上昇をみた例があったが，BUN, creatinine には影響はなく，また空腹時血糖値には影響を及ぼさなかった。いずれにしても本剤は今後臨床的使用に十分耐えうる薬剤であると考えられる。

文　　献

1) NISHINO, T., et al.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of TA-058, a new broad spectrum semisynthetic penicillin. Current Chemotherapy and Infectious Disease (Proceedings of the 11 th ICC and the 19 th ICAAC) Vol. I: 362～363, 1980
2) SHISHIDO, H., et al.: Phase I clinical studies of TA-058. Current Chemotherapy and Immunotherapy (Proceedings of the 12 th ICC) Vol. I: 329～331, 1981

CLINICAL STUDIES ON TA-058

YOSHIHIKO TAKEDA, YOSHIO KOBAYASHI and IPPEI FUJIMORI
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

TA-058, a new parenteral penicillin, has been investigated to give following results.

Eleven patients with various infectious diseases including pneumonia, tonsillitis, acute pyelonephritis and septicaemia were treated with 2～3 g daily dose of TA-058 for 3 to 14 days. It was 63 % of the efficacy rate.

Neither adverse effect, nor abnormal laboratory findings were noted except for the elevation of GOT and GPT in only one case with chronic hepatitis.