

## TA-058 の内科領域における臨床的検討

伊藤 章・進藤 邦彦・福村 基典・福島 孝吉  
横浜市立大学第一内科

神永陽一郎・佐藤 芳美・崎山 典子  
横浜市立大学中央検査室細菌部

TA-058 を臨床的に用い、以下の結果が得られた。

- 1) 臨床分離株に対する抗菌力は、*E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対しては、ABPC, AMPC より優れた抗菌力を示したが、*K. pneumoniae* に対しては、ABPC, AMPC と特に変わりはない。
- 2) 臨床的には、呼吸器感染症 4 例、敗血症 1 例、計 5 例に本剤を投与し、3 例で有効、2 例無効で有効率 60.0% であった。
- 3) 細菌学的には、消失 1 例、菌交代 2 例、不明 2 例であった。
- 4) 副作用は特に認められず、本剤によると思われる臨床検査異常値も認められなかった。
- 5) 本剤の特長を生かして用いれば、今後とも有用な抗生剤となり得るであろう。

## はじめに

TA-058 は側鎖に N<sup>4</sup>-メチル-D-アスパラギンを有するアモキシシリンの誘導体でグラム陰性菌およびグラム陽性菌に対して広い抗菌スペクトルを有し、比較的殺菌作用も強く、さらに *in vitro* における効果よりも *in vivo* における効果の方が優れており<sup>1)2)4)</sup>、血中濃度も高く、半減期も長い<sup>3)</sup>とされている。

これらの特長を有する本剤を今回臨床的に用いる機会を得たので、臨床分離株に対する抗菌力と共に、内科領域感染症に対する臨床効果を検討した。

## I 研究方法

## 1. 試験管内抗菌力

臨床分離 *E. coli* 22 株、*K. pneumoniae* 22 株、*S. marcescens* 24 株、*P. aeruginosa* 24 株について化学療法学会標準法<sup>3)</sup>により MIC を測定した。接種菌量は  $10^6$  cells/ml で、対照薬としては、ABPC, AMPC を用いた。

## 2. 臨床的検討

昭和 56 年 7 月より昭和 57 年 3 月までの間に当内科に入院した内科領域感染症症例に対して本剤を投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。

臨床効果は発熱、咳、痰、尿所見、胸部レ線像、白血球数、好中球%、CRP、血沈、臨床症状などにより、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に判定した。

細菌学的効果は、検出菌の消長により、消失、減少、

交代、不変、不明に判定した。

また本剤投与中の副作用についても観察し、更に本剤投与前後における臨床検査値についても可能な限り検討した。検討した臨床検査項目は、白血球数(正常値 4,000~9,000/mm<sup>3</sup>)、赤血球数(男 500 万/mm<sup>3</sup>, 女 400 万/mm<sup>3</sup>)、血色素量(男 13~18 g/dl, 女 11~15 g/dl)、ヘマトクリット(男 45%, 女 40%)、GOT(9~27 mU/ml)、GPT(4~27 mU/ml)、Al-P(79~219 mU/ml)、BUN(6~20 mg/dl)、血清クレアチニン(男 1.0~1.3 mg/dl, 女 0.7~1.1 mg/dl) がある。

## II 研究成績

## 1. 試験管内抗菌力

a) *E. coli*

TA-058 は、5 株が 100  $\mu$ g/ml 以上の MIC を示し、他の 17 株は 0.2~3.1  $\mu$ g/ml の間に MIC が分布し、ピークは 1.6  $\mu$ g/ml で ABPC, AMPC よりも 1 段階程度優れた抗菌力を示した。

b) *K. pneumoniae*

TA-058 は、21 株が 25  $\mu$ g/ml より高い MIC を示し 1 株のみ 3.1  $\mu$ g/ml の MIC を示す株が認められた。ABPC は 12.5  $\mu$ g/ml 以上に、AMPC は全株の MIC が 25  $\mu$ g/ml 以上に分布した。ABPC は 22 株中 20 株が、AMPC は全株が耐性で、TA-058 とほぼ同等の分布を示した。

c) *S. marcescens*

24 株中 15 株は TA-058 に対して 100  $\mu$ g/ml 以上の

Table 1 Summary of infected patients on TA-058 treatment

Case	Age Sex	Diagnosis (Complication)	TA-058			Organisms Before/After	MIC	Clinical Effect	Adverse Effects	Drug before TA-058
			Daily dose	Days	Total					
			Route							
1 H. T.	73 M	Chr. Bronchitis (Lung cancer)	2 g x 2	13	52 g	D. I.	<i>E. aerogenes</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. epidermidis</i>	25	-	FOM, DKB
2 N. S.	50 F	Pneumonia (S. L. E.)	1 x 2	12	24	D. I.	<i>S. aureus</i> ?	3.13	+	-
3 K. K.	46 F	Lung Abscess	1 x 2	22	44	D. I.	<i>H. parahaemolyticus</i> <i>C. albicans</i>		+	TMS-19-Q
4 M. T.	27 M	Sepsis (S. L. E.)	2 x 2	14	56	D. I.	<i>S. epidermidis</i> (-)	0.78	+	SN-401
5 I. S.	60 M	Pneumonia (Myelofibrosis) (Hepatitis)	2 x 2	7	28	D. I.	Not found		-	SN-401

Table 2 Laboratory findings

Case	WBC	RBC	Hb	Ht	Neutro.	Eosino.	GOT	GPT	AI-P	BUN	Creat.	CRP	BSR
1 Before	2,000	309	9.8	27.9	—	—	26	8	160	18	1.1	4+	90
1 After	16,900	339	10.8	31.2	(79)	(0)	(33)	(17)	—	(24)	(1.0)	(5+)	(120)
2 Before	11,100	358	10.8	30.7	93	0	43	64	—	28	0.7	3+	60
2 After	8,600	377	11.3	32.9	71	0	49	71	764	36	0.8	±	53
3 Before	10,800	334	11.3	33.8	62	0	26	14	217	10	0.6	4+	65
3 After	7,700	402	12.6	38.0	34	5	31	20	187	15	0.7	—	20
4 Before	2,600	391	9.6	28.9	40	6	212	175	303	25	1.1	±	85
4 After	8,600	370	10.9	30.8	62	6	120	200	300	24	0.9	±	67
5 Before	1,400	199	6.3	18.2	4	4	20	14	143	18	0.9	5+	130
5 After	3,000	262	8.4	23.4	3	3	38	35	303	20	1.0	6+	165

MIC を示し耐性であったが、1.6~6.3  $\mu\text{g/ml}$  の間に 8 株の感受性株も認められており、ABPC の 3 株、AMPC の 2 株のみに比べると 1~2 段階程度優れた抗菌力を示している。

d) *P. aeruginosa*

24 株中 20 株が 12.5~50  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、*P. aeruginosa* に対して抗菌力を示した株も認められたが、ABPC、AMPC は全株 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。

2. 臨床成績

当内科入院中の呼吸器感染症 4 例、敗血症 1 例、計 5 例に対して本剤を投与した。男 3 例、女 2 例で、年齢は 35~73 歳に分布し、各年代 1 例ずつである。

呼吸器感染症は、肺炎 2 例、肺膿瘍 1 例、慢性気管支炎 1 例で、肺膿瘍以外には S.L.E. 骨髄線維症、肺癌を

基礎疾患として有している。敗血症の 1 例も S.L.E. を基礎疾患に有しており、5 例中 4 例が基礎疾患のある症例である。

投与方法は、1 回 1g から 2g を 1 日 2 回、5%ブドウ糖、電解質液あるいは蒸留水 100~200 ml に溶解して約 60 分~120 分かけて点滴した。1 回 1g、1 日 2g 投与例は 2 例、1 回 2g、1 日 4g 投与例は 3 例で、投与期間は 7 日~22 日間、平均 15 日間、総投与量は平均 39g であった。

検出菌は、呼吸器感染症は喀痰により、敗血症は血液培養により検索したが、喀痰からの検出菌は *E. aerogenes*、*S. aureus*、*H. parahaemolyticus* 各 1 例ずつで他の 1 例は normal flora であった。血中からは、*S. epidermidis* が検出された。

Fig. 1 Sensitivity distribution and cumulative curve of *E. coli* (22 strains) to TA-058 and penicillins ( $10^6$  cells/ml)

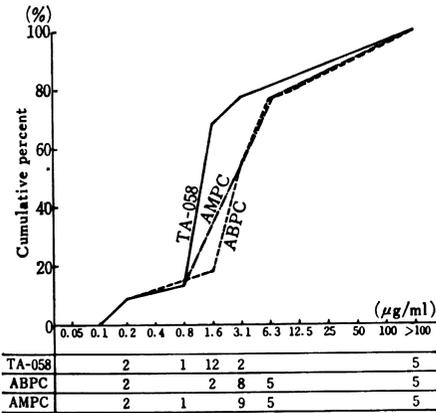


Fig. 2 Sensitivity distribution and cumulative curve of *K. pneumoniae* (22 strains) to TA-058 and penicillins ( $10^6$  cells/ml)

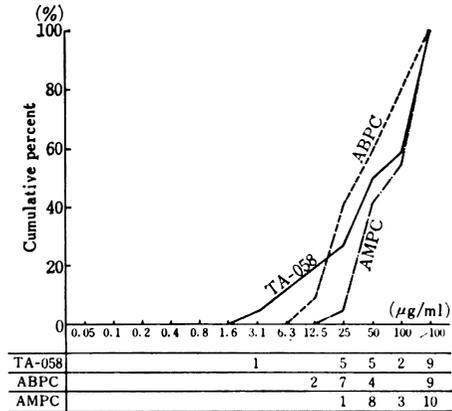


Fig. 3 Sensitivity distribution and cumulative curve of *S. marcescens* (24 strains) to TA-058 and penicillins ( $10^6$  cells/ml)

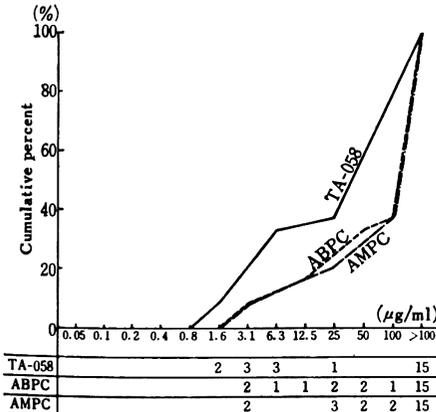
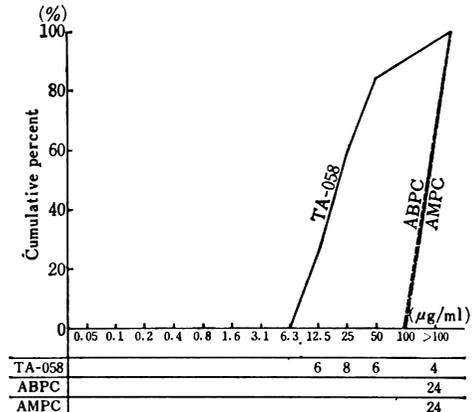


Fig. 4 Sensitivity distribution and cumulative curve of *P. aeruginosa* (24 strains) to TA-058 and penicillins ( $10^6$  cells/ml)



TA-058 に対する MIC は *E. aerogenes* 25.0  $\mu\text{g/ml}$ , *S. aureus* 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , *S. epidermidis* 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。

細菌学的には血中分離 *S. epidermidis* は消失したが、他の気道分離菌の内、*E. aerogenes* は *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. epidermidis* の複数菌感染症へと交代し、*H. parahaemolyticus* は *C. albicans* へと交代し、*S. aureus* 検出例では痰が喀出されなくなり、細菌学的効果は不明であった。

臨床効果は、3例すなわち敗血症、肺炎、肺膿瘍各1例において有効で、他の2例すなわち肺炎と慢性気管支

炎各1例では無効で有効率は60.0%であった。

副作用は特に認められず、皮内反応陽性のために投与できなかった例もなかった。

臨床検査値に対する影響については、GOT で4例、GPT で3例、Al-P で3例、BUN で3例異常値がみられているが、いずれも投与前から示していた異常値の変動あるいは基礎疾患に基づく異常値であり、本剤による影響とは考えられなかった。

次に、5症例について述べる。

症例1. H. T., 73歳, 男, 慢性気管支炎

左肺門部陰影あり。肺癌の診断にて入院治療中。反回

Fig. 5 Case 2: N. S. 50 y. o., F Pneumonia (S. L. E.)

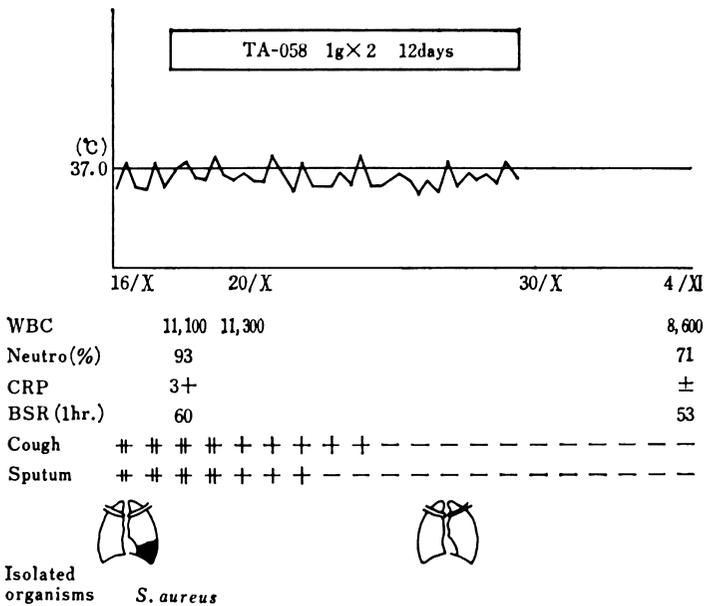
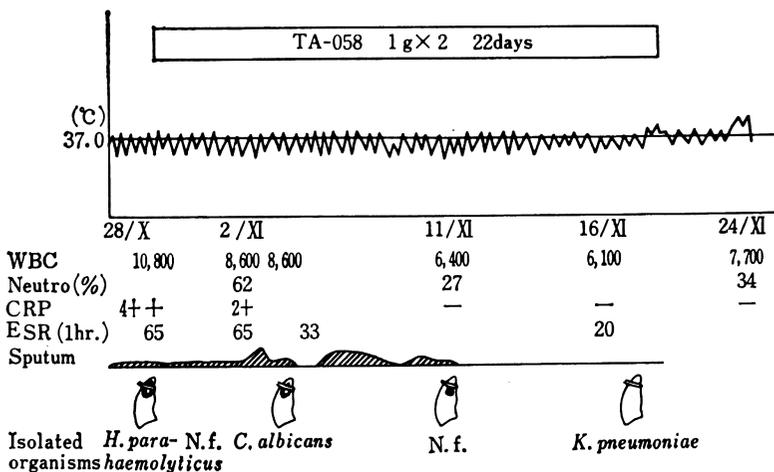


Fig. 6 Case 3: K. K. 46 y. o., F Lung abscess



神経麻痺により嚥下性肺炎および慢性気管支炎を生じ、長期にわたって各種抗生物質が投与されていた症例である。今回は、特に肺炎様陰影はみられていないが、喀痰の増量、咳、呼吸困難、発熱があり、それまで使用していた FOM と DKB から TA-058 1回2g, 1日2回点滴に変更した。

検出菌は *E. aerogenes* (MIC 25  $\mu\text{g/ml}$  であったが、本剤投与後も変わらず、白血球数はむしろ増加し、CRP も 4+→5+ と悪化した。検出菌も *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. epidermidis* へと交代した。臨床的には無効と判定した。

GOT が 26→33, BUN 18→24 へと正常値から異常値へと投与中に変動がみられたが、以前より時々異常値を示しており、本剤によるものとは考えられなかった。

#### 症例2. N. S., 50歳, 女, 肺炎

S.L.E. にてステロイド投与中。咳、痰、発熱 左下部に陰影。白血球増多, 好中球増多を示したために肺炎の合併と考え、本剤を投与した。1回1g, 1日2回ソリタ T3号 200ml にて2時間かけて点滴したところ3日目より、咳、痰が少なくなり、1週間目頃より痰も出なくなり下熱し、白血球数も正常化し、肺陰影も消失した。当初 *S. aureus* が検出されたが、症状の改善に伴い痰が喀出されなくなったため、本剤投与後の検出菌は不明である。臨床的には有効と判定した。尚、副作用は特に認められなかった。臨床検査値で、GOT, GPT, Al-P, BUN がいずれも異常値を示しているが、投与前から異常値を示しており、本剤に基づくものとは考えられなかった。

#### 症例3. K. K., 46歳, 女, 肺膿瘍

咳、痰、全身倦怠、寝汗ひどく 38.5°C 前後の発熱が続くため近医受診。白血球増多を指摘され当院来診した。胸部レ線右上上肺野に空洞ニポーを伴う陰影があり、肺膿瘍と診断し、抗生剤療法を開始した。

当初、入院まで TMS-19-Q を内服にて投与していたが効果がなく、入院後 TA-058 投与に変更した。入院時、白血球数 10,800, CRP 4+, 喀痰 40ml, 血沈1時間内 65mm で、右上肺野背側にニポーを伴う空洞陰影が認められ、喀痰中からは *H. parahaemolyticus* が検出された。

TA-058 は1回1g, 1日2回ソリタ T3号 200ml に溶解して点滴したところ、次第に痰量減少し、白血球数も正常化、CRP も (-) となり、肺陰影も次第に薄くなってきた。微熱はあいかわらず残存したが、本剤は22日間投与し臨床的には有効と判定した。

尚、検出菌は経過中 *K. pneumoniae* や *C. albicans* へと菌交代した。

副作用は特に認められず、臨床検査値への影響も特に認められなかった。

#### 症例4. M. T., 27歳, 男, 敗血症

大動脈弁閉鎖不全および心内膜炎の既往があるが、今回は、S.L.E. の経過中、発熱が生じたため入院、当初血液培養陰性で、Vicillin S 経口投与のみで下熱傾向が見られていたが、入院10日目頃より 39°C 台の弛張熱が生じたため、Vicillin S 1日2g 点滴を行うも無効、FOM 点滴、さらに SN-401 を1日4.0g 点滴を行うも発熱は変わらず、血液培養にて *S. epidermidis* が検出されたため、TA-058 投与に変更した。1回2g 1日2回点滴により次第に下熱し、血中菌も消失した。尚、*S. epidermidis* の MIC は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。

臨床的には有効と判定した。副作用は特に認められなかったが、GOT, GPT, Al-P, BUN は本剤投与前より異常値を示しており、本剤投与後も大きな変動は認められなかった。

#### 症例5. I. S., 60歳, 男, 肺炎

骨髄線維症と肝炎の合併例で、ステロイドによる治療中に両肺野に陰影を生じ、高熱が持続した症例。

痰からは菌は検出されず、白血球数は 1,400 と少なく好中球は 4% と低く、リンパ球増多を示し、CRP 5+, 血沈 130mm で、本剤投与を行うも発熱は全く変わらず、肺陰影も変化がみられなかった。

臨床的には無効であり、副作用は特に認められなかったが、原疾患に基づく GOT, GPT, Al-P の変動が認められた。

## Ⅲ 考 案

TA-058 は側鎖にアミノ酸残基を導入したユニークな構造の半合成ペニシリン剤で、グラム陽性菌、グラム陰性菌に抗菌力を示し、特に *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* などに優れた抗菌力を示し、AMPC の誘導体でありながら AMPC が全く抗菌力を示さない *P. aeruginosa* にも抗菌力を示している。

また初期のペニシリンの特徴であった強い殺菌作用も残しており、*in vitro* における効果よりも *in vivo* における効果に優れ、各種実験感染症においても優れた治療効果が認められている。

このような特長を有する本剤を今回臨床的に用いる機会を得たが、臨床分離株に対する MIC は、我々の検討では *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対しては、比較した ABPC, AMPC より優れていたが、*K. pneumoniae* については、ほぼ同程度の抗菌力であった。

臨床的には、本剤が優れた抗菌力を示すこれらの菌に

よる感染症に用いるように期待したが、適当な症例は得られなかった。しかし、*E. aerogenes*, *S. aureus*, *H. parahaemolyticus* による呼吸器感染症、また *S. epidermidis* による敗血症に対し本剤を投与し、細菌学的には1例で消失、2例で菌交代、2例で不明であったが、臨床的には3例に有効で、有効率は60.0%を示した。

日本化学療法学会総会新薬シンポジウム<sup>1)</sup>におけるTA-058の内科領域での臨床効果は、全体では419例中著効あるいは有効が311例で、有効率は74.2%であり、我々の検討症例の60.0%より優れている。これは、今回のわれわれの検討では症例数の少ないこと、5例中4例に基礎疾患があったこと、1例でMIC 25.0 µg/mlの*E. aerogenes*による感染であったことも一因であろう。

呼吸器感染症だけでみると、慢性気管支炎の有効率は64.2%と低く、肺炎では74.4%、肺臓腫瘍では75.0%となっている。我々の症例は少ないため有効率で比較しても意味はないと思われるが、肺炎(*S. aureus* 検出)、肺臓腫瘍(*Haemophilus* 検出)、敗血症(*S. epidermidis* 検出)例では有効であり、*E. aerogenes* 検出肺炎例と重症の基礎疾患である骨髄線維症では無効であった。

新薬シンポジウムでの集計<sup>1)</sup>でも、基礎疾患のある例では有効率は68.7%と基礎疾患のない例の80.7%に比べて低い有効率を示しており、検出菌別でも、*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* や混合感染例では低い有効率であり、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *H. influenzae* では高い有効率を示し、抗菌力と相関している。

したがって、本剤投与にあたっては基礎疾患の無い、感受性菌を起炎菌とする症例に用いれば優れた効果を示すと思われる。臨床的にはそのような症例ばかりではないが、効果が認められなければ直ちに他剤に変更することにすれば、本剤投与に際して必ずしも基礎疾患や検出菌にこだわる必要はなからう。

今回の検討では副作用として特に認めたものはなかった。新薬シンポジウムの集計<sup>1)</sup>では1.2%の発生頻度であった。これはかなり低い副作用発生頻度であるといえよう。おもな副作用は、発疹、悪心、下痢で特に変わった副作用は認められていない。

臨床検査値異常は、新薬シンポジウムの集計<sup>1)</sup>では、好酸球増多、GOT、GPT上昇が頻度的には各々1.7%、1.4%と高かった。我々の症例では異常値を示した例も認められたが、明らかに本剤によるものと断定できるものはなかった。

本剤投与以前に投与されていた抗生剤は、SN-401 2例、TMS-19-Q 1例、FOMとDKBの併用1例、投与なし1例であった。TMS-19-QとSN-401を投与したが無効であった症例は本剤に変更し効果が認められた。しかし、他の1例のSN-401無効例およびFOMとDKB併用にて無効であった例では、本剤に変更しても無効であった。

症例を選択して用いれば、本剤の特長を生かすことができ、更に有用な抗生剤となり得るであろう。

本論文の要旨は、TA-058研究会および第30回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムⅢ、TA-058において発表した。

## 文 献

- 1) 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)
- 2) TA-058 田辺製薬株式会社、資料
- 3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度の測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) NISHINO, T.; N. ISHII, T. TANINO, S. OHSHIMA & T. YAMAGUCHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of TA-058, a new broad spectrum semisynthetic penicillin. Current Chemotherapy and Infectious Diseases (Proceedings of the 11th ICC and the 19th ICAA C) Vol. I: 362~363, 1980
- 5) SHISHIDO, H.; K. MATSUMOTO, Y. UZUKA, T. NAGATAKE, M. YAMAMOTO, Y. SAKUMA & T. YAMAGUCHI: Phase I clinical study of TA-058. Current Chemotherapy and Immunotherapy (Proceedings of the 12th ICC) Vol. I: 329~331, 1981

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON TA-058  
IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

AKIRA ITO, KUNIHICO SHINDO, MOTONORI FUKUMURA  
and KOKICHI FUKUSHIMA

The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine

YOICHIRO KAMINAGA, YOSHIMI SATO and NORIKO SAKIYAMA  
Department of Microbiology, Central Laboratory,  
Yokohama City University, School of Medicine

TA-058 was clinically evaluated. The results obtained were summarized as follows;

- 1) Antibacterial activity of TA-058 against clinical isolates of *E. coli*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa* was superior to that of ABPC and AMPC.
- 2) Susceptibility of *K. pneumoniae* to TA-058 was poor.
- 3) Treatment with TA-058 was effective in 3 patients of 5 patients.
- 4) Neither adverse effect nor abnormal laboratory findings were observed.