呼吸器感染症に対する TA-058 の効果

高木 健三・山川 育夫・原 通広・佐竹 辰夫
名古屋大学医学部第二内科

横山 繁樹
陶生病院

今井 昌利
一宮市民病院内科

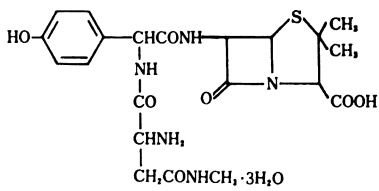
入院中の呼吸器感染症の患者20例に対して TA-058 を使用し，以下の臨床成績を得た。患者の内訳は，肺炎12例，気管支炎6例，気管支拡張症2例で，基礎疾患として肺結核症，肺癌などを有するものが5例であった。本剤は1回 1～2g，1日2回を点滴静注にて投薬した。最長投薬日数は40日で，最大投薬量は 80g であった。

臨床効果は，著効2例，有効12例，やや有効1例，無効4例，判定不能1例であり，有効率は73.7%であった。副作用は GPT，Al-P の軽度上昇を1例に認めたのみで継続投与可能であった。肺結核症，肺癌などの基礎疾患を有する患者を含むことを考慮すれば満足すべき効果であった。

概　論

田辺製薬株式会社において開発された TA-058 は，6位側鎖に N^4-メチル-D-アスパラギンを有する penicillin 系抗生物質で下記の構造式を有する（Fig. 1）。本剤は，

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



静注，点滴静注，筋注により速やかに高い血中濃度および組織内濃度が得られ，半減期も長いという特徴を有する。

今回，私達は内科領域における呼吸器感染症の治療に TA-058 を用い，その臨床効果と副作用等を検討したので報告する。

I 対　象

名古屋大学医学部附属病院，および他の2病院に，昭和56年7月から昭和57年1月までに入院した20例を投与対象とした。その内訳は，肺炎12例，気管支炎6例，気管支拡張症2例であった。Table 1 に示したように，基礎疾患として，塵肺1例，肺癌1例，陳旧性肺結核症3例などを認めた。

II 方　法

TA-058 は，症状の程度，体重等を考慮して1回 1～2g，1日2回を原則として点滴静注法で投与した。生理食塩液またはブドウ糖液 200～500 ml で溶解し，1～2時間かけて注射するのを一応の基準とした。使用日数は2～40日間で，総投与量は 3～80g であった。また，全例 TA-058 の単独投与とし，他の抗生物質との併用例はなかった。

III 効果判定基準

臨床効果は自覚症状をもとにした美濃らの基準[1]に，白血球数，CRP，赤沈値，胸部X線像などの検査成績の推移を合わせて総合的に判定した。すなわち，

著効：自覚症状が1～2日でほとんど消失し，検査成績も投与中あるいは投与後に著しく改善したもの

有効：自覚症状が3～4日でほとんど消失するか，または1～2日の間に明らかに軽減したもので，検査成績も投与中あるいは投与後にかなり改善したもの

やや有効：自覚症状がある程度まで緩解したが治癒には至らなかったもので，検査成績も改善を認め無効とはいえないもの

無効：自覚症状が不変，または増悪し，検査成績も不変，または増悪をみとめたもの

一方，基礎疾患による症状がすでにあった場合は，急性期の症状の改善を判定の基準とした。

なお，細菌学的効果判定は今回，対象とした20例中14例で有意菌が検出されなかったこともあり，行わなかった。

Ⅳ 臨床効果ならびに副作用

臨床所見および検査成績は一括して Table 1, 2 に示した。Table 中の菌不明とは検痰の結果が常在菌のみの場合をさす。効果判定は著効卅，有効廾，やや有効十，無効一で表わした。

以下，20症例につきその臨床経過，検査成績からの効果判定と副作用の概略を示す。

各症例における経過

＜症例1＞

昭和50年頃から，咳嗽・喀痰の症状があり，昭和53年近医にて慢性気管支炎と診断され適宜抗生物質の投与を受けていた。昭和56年6月，呼吸困難，体重減少，発熱のため名大病院受診し，8月13日入院。慢性気管支炎の急性増悪と考え，TA-058 を投与した。自覚症状および他覚的所見の改善が認められないため，無効例と判定した。副作用は認めなかった。

＜症例2＞

10年来，咳嗽・喀痰の症状があり，昭和53年3月名大病院受診し塵肺，慢性気管支炎と診断された。慢性気管支炎の急性増悪がしばしば認められ，今回，56年7月3日微熱および労作時の呼吸困難を訴え入院した。TA-058投与後，喀痰量の減少，ラ音の減少，解熱，CRP陰性化などが認められ副作用もなく有効例と判定した。

＜症例3＞

昭和38年頃より咳嗽・喀痰の症状があり，昭和40年名大病院にて気管支拡張症と診断され，以後，外来治療と入院治療をくり返してきた。今回，56年8月微熱および労作時の呼吸困難のため入院，感染症合併が疑われたので TA-058 を投与した。治療前の喀痰から *K. pneumoniae, H. influenzae, P. aeruginosa* が検出されたが，治療中，治療後の喀痰から *H. influenzae* のみ消失した。副作用もなく，自覚症状の改善も考えあわせて，やや有効例とした。

＜症例4＞

昭和50年5月頃から咳嗽・喀痰の症状があり，昭和53年5月名大病院にて慢性気管支炎，慢性副鼻腔炎と診断された。以後，外来治療と入院治療をくり返してきた。今回，56年7月，微熱，喀痰量の増加がみられTA-058を投与した。治療前の喀痰から *S. aureus, Pseudomonas* sp. が検出されたが，治療中，治療後の喀痰では *P. aeruginosa* が検出された。自覚症状，他覚的所見の改善が認められないので無効例とした。副作用は認めなかった。

＜症例5＞

昭和56年10月17日から咳嗽，労作時呼吸困難を訴え，近医受診，感冒として治療されていた。11月7日胸部X線写真上の異常影から肺炎と診断，11月9日入院した。TA-058 投与後，自覚症状の軽度改善は認められたが，他覚的所見の悪化より無効例とした。なお，その後の検査で基礎疾患として肺癌が証明された。また，投与16日目に尿糖が検出されたが，血糖値は87 mg/dl と正常であり，本剤投与との関連は不明である。

＜症例6＞

昭和53年から2年間，肺結核症として入院，治療。その後，気管支炎症状が続いていたが昭和56年11月16日咳嗽・喀痰症状の増悪から入院した。TA-058 投与後，胸部X線写真の改善は認められなかったが，喀痰量の著しい減少などの自覚症状の明らかな改善がみられたので有効例と判定した。副作用は認めなかった。

＜症例7＞

昭和56年11月，咳嗽・喀痰および発熱を訴え，外来通院していたが症状増悪のため気管支炎と診断され12月10日入院。TA-058 投与後解熱，咳嗽の減少などの自覚症状の明らかな改善がみられ，副作用はなく有効例と判定した。

＜症例8＞

昭和56年12月5日より咳嗽，発熱を訴え，近医受診，胸部X線写真上の異常影から肺炎と診断され，12月8日紹介され入院。喀痰から起炎菌は検出されなかった症例であるが，TA-058 投与後炎症所見，胸部X線写真上の異常影消失から有効例と判定した。副作用は認めなかった。

＜症例9＞

昭和56年12月初旬より咳嗽を訴えていたが12月11日より発熱がみられ，12月16日外来受診し胸部X線写真上の異常影から肺炎と診断され入院した。TA-058 投与後，炎症所見の改善が認められ，さらに胸部X線写真上の異常影もほぼ消失したので有効例と判定した。副作用は認めなかった。

＜症例10＞

昭和56年12月27日頃より咳嗽出現，57年1月6日症状の改善がみられないため胸部X線写真を撮り肺炎と診断，同日入院した。TA-058 投与後，自覚症状，他覚的所見の改善および胸部X線写真の改善がみられたので有効例と判定した。GPT, Al-P の軽度上昇を認めたが，

継続投与可能であった。

＜症例11＞

昭和56年12月30日頃より咳嗽を訴え近医にて治療していたが，57年1月12日発熱もみられるため再受診し，胸部X線写真の異常影から肺炎と診断され同日紹介され入院した。TA-058投与開始後1日目で他剤に変更されているため判定不能例とした。なお，副作用は認めなかった。

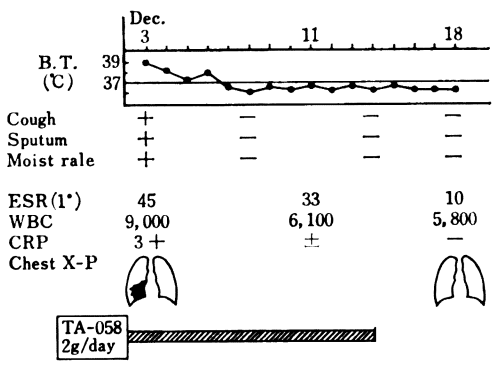
＜症例12＞

昭和56年11月23日頃から咳嗽・喀痰を訴えていたが11月30日左胸痛のため受診，胸部X線写真から肺炎と診断され同日入院した。TA-058投与後，自覚症状，他覚的所見の著明改善および胸部X線写真の著明改善がみられたので著効例と判定した。副作用は認めなかった。

＜症例13＞

昭和56年11月29日に血痰，12月2日には右胸痛，発熱がみられ11月30日受診，12月2日気管支肺炎と診断され入院した。TA-058投与後 Fig. 2 に示した如くの良好な経過を示したので著効例と判定した。副作用は認めなかった。

Fig. 2 Case 13 Bronchopneumonia 70y.o. Female



＜症例14＞

昭和56年12月29日から左胸痛があり咳嗽・喀痰もみられた。胸部X線写真にて肺炎と診断され，昭和57年1月7日入院した。TA-058投与後も胸部X線写真の異常影の改善がみられないので無効例と判定した。副作用は認めなかった。

＜症例15＞

昭和57年1月初旬より右胸痛を訴えていたが1月18日胸部X線写真にて肺炎と診断され入院した。TA-058投与後CRPなどの改善，胸部X線写真の異常影の改善から有効例と判定した。副作用は認めなかった。

＜症例16＞

昭和56年12月初旬より咳嗽・喀痰を訴えていたが昭和57年1月5日近医にて胸部X線写真にて異常影を指摘された。1月8日気管支肺炎にて入院した。TA-058投与後咳嗽・喀痰などの自覚症状，赤沈，CRPなどの臨床所見の改善および胸部X線写真の異常影の改善がみられたので有効例と判定した。副作用は認めなかった。

＜症例17＞

昭和57年1月初旬より感冒様症状がみられたが，その後咳嗽・喀痰，発熱を呈するため，1月9日受診，胸部X線写真にて肺炎と診断され同日入院した。TA-058投与後赤沈，CRPおよび胸部X線写真の異常影の改善が認められたので有効例と判定した。副作用は認めなかった。

＜症例18＞

昭和56年11月頃より咳嗽を訴えていたが軽快せず，昭和57年1月8日胸部X線写真を撮り肺炎と診断され1月11日入院した。TA-058投与後赤沈，CRPおよび胸部X線写真の異常影の改善などがみられたので有効例と判定した。副作用は認めなかった。

＜症例19＞

症例3と同一症例である。昭和56年12月下旬より咳嗽・喀痰などの自覚症状の悪化がみられたので昭和57年1月9日入院した。治療前の喀痰から *H. influenzae* が検出されたが，TA-058投与後の喀痰からは消失していた。赤沈，CRPの改善もみられたので有効例と判定した。副作用は認めなかった。

＜症例20＞

症例2と同一症例である。昭和56年12月下旬より咳嗽・喀痰などの自覚症状の悪化を認めたので昭和57年1月12日入院した。治療前の喀痰から，*H. influenzae* が検出されたが，TA-058投与により消失した。自覚症状の改善もみられたので有効例と判定した。副作用は認めなかった。

V 考 案

呼吸器感染症20例のTA-058使用成績での有効率は臨床効果判定で著効2例，有効12例，やや有効1例，無効4例となり有効率は73.7％であった。無効例の症例1，4は緑膿菌感染症患者で，慢性副鼻腔炎を合併する重症例であり，症例5は基礎疾患として肺癌を有していた。

本剤の内科領域438例での副作用発症例は1.8％[2]である。私どもの20例では1例に軽度GPT，Al-P異常が認められたが，継続投与可能であった。

肺結核症，肺癌などの基礎疾患を有する患者を含むことを考慮すれば，TA-058使用成績での有効率73.7％は満足すべき効果であった。

Table 1 Effect of TA-058 in patients with respiratory tract infections

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organism detected in sputum	Route of administration	Total dosage	Efficacy	Side effect
1	T. H.	63	m	Chronic bronchitis (Paranasal sinusitis)	*H. influenzae* *P. aeruginosa*	D. I.	13	−	−
2	K. A.	50	m	Chronic bronchitis (Pneumoconiosis)	*H. influenzae* *S. aureus* *Pseudomonas*	D. I.	28	++	−
3	H. M.	65	f	Bronchiectasia	*K. pneumoniae* *H. influenzae* *P. aeruginosa*	D. I.	38	+	−
4	K. M.	35	f	Chronic bronchitis (Paranasal sinusitis)	*S. aureus* *Pseudomonas* sp.	D. I.	32	−	−
5	T. S.	66	f	Bronchopneumonia (Lung cancer)	Unknown	D. I.	30	−	?
6	H. N.	68	f	Chronic bronchitis (Old pulmonary tbc.)	Unknown	D. I.	80	++	−
7	T. U.	70	m	Acute bronchitis	Unknown	D. I.	52	++	−
8	K. K.	55	f	Pneumonia	Unknown	D. I.	56	++	−
9	S. M.	69	f	Pneumonia (Diabetes mellitus)	Unknown	D. I.	62	++	−
10	S. H.	68	m	Bronchopneumonia (Old pulmonary tbc.)	Unknown	D. I.	26	++	+
11	O. S.	56	m	Bronchopneumonia	No growth	D. I.	3	Unevaluable	−
12	K. M.	65	m	Bronchopneumonia (Diabetes mellitus)	Unknown	D. I.	22	+++	−
13	H. I.	70	f	Bronchopneumonia	Unknown	D. I.	24	+++	−
14	N. W.	41	f	Bronchopneumonia	Unknown	D. I.	13	−	−
15	A. K.	38	m	Pneumonia	No growth	D. I.	14	++	−
16	K. T.	66	m	Bronchopneumonia	Unknown	D. I.	22	++	−
17	M. S.	55	f	Pneumonia (Disturbance of liver function)	Unknown	D. I.	22	++	−
18	Y. H.	62	f	Pneumonia (Old pulmonary tbc.)	Unknown	D. I.	20	++	−
19	A. M.	65	f	Bronchiectasia (Hypertension)	*H. influenzae*	D. I.	64	++	−
20	K. A.	50	m	Chronic bronchitis (Pneumoconiosis)	*H. influenzae*	D. I.	44	++	−

Efficacy, +++ : Excellent, ++ : Good, + : Fair, − : Poor

Table 2 Laboratory data before and after administration of TA-058

Case No.	S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (KAU) (IU/L)		BUN (mg/dl)		RBC ($\times 10^4$/mm^3)		Hb (g/dl)		WBC (/mm^3)		Thrombocyte ($\times 10^4$/mm^3)		ESR (h)		CRP		Urine protein	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	17	18	16	16	9.1	9.0	12.0	11.0	417	398	11.8	11.7	12,000	5,300	55.6	55.1			2+	3+	−	
2	8	21	8	21	7.5	8.6	9.0	12.0	541	526	14.9	14.2	5,400	5,800	30.5	31.0	17	3	+	−	±	−
3	17	18	14	15	5.3	5.3	15.0	16.0	426	453	12.1	13.5	5,000	6,600	34.4	36.3	26	28	+	+	±	±
4	14	19	11	11	5.3	5.1	6.0	4.0	474	452	10.6	10.2	4,900	5,300	34.5	34.5	118	104	±	+	−	−
5		17		14				4.8		370		11.1		6,200		54.2		115				−
6	12		13		51		12.5		351		11		4,700		37						−	
7								8.5		398		12.4		4,900		34.3		20				−
8		14		13		41		11.8		416		13.0		4,500		45.3		28		−		±
9	12		11		51		14.1		442		13.0		8,200		22.3		66					
10	23		22		69		25.9		426	371	13.2	12.0	12,500	5,200	22.6		100	16			+	−
11		12		13		68		12.8		414		14.3		23,800		11.0		82				±
12		11		10		10.5		18.0														±
13	20	24	7	8	7.3	7.1	10.1	12.3	376	370	11.1	10.9	9,000	5,800	27.2		45	10	3+	−	+	
14	21	14	10	7	11.6	10.6	11.6	10.8	476	427	12.5	11.1	8,100	8,600	61.4	57.4	20	18	3+	+	−	−
15	9	9	9	10	5.9	11.3	14.6	9.6	418	487	11.0	14.2	10,200	9,900	37.3	62.3	38		6+	+	±	−
16	16	22	10	21	6.9	6.1	20.5	13.5	393	419	12.8	13.0	8,400	5,700	41.6	27.2	80	23	5+	−	±	±
17		17		18						420		13.9		6,200						+		
18									330	333	11.0	11.3	5,900	3,900	51.0	33.2	108	22		−		
19	20	23	15	20	4.1	4.3	14.0	17.0	427	422	13.0	12.9	3,800	3,900	26.9	26.5		13	2+	−	−	−
20	8	10	9	13	7.4	7.8	10.0	11.0	518	460	14.7	14.2	7,800	7,300	27.7	26.6			2+	±	−	−

Table 3 Clinical effect of TA-058

Diagnosis \ Efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable
Bronchitis		4		2	
Pneumonia	2	7		2	1
Bronchiectasia		1	1		
Total	14(73.7%)		1	4	1

Effective rate : 14/19=73.7%

(本論文の要旨は第30回日本化学療法学会総会において発表した。)

謝　辞

なお，本治験を行うに際し御協力をいただいた名古屋大学医学部附属病院中央検査部細菌検査室，陶生病院，一宮市民病院に感謝致します。

文　献

1）美濃　真，他：小児科領域における懸濁用アイロゾンの使用成績について。臨床内科小児科 16(3)：323～326，1961

2）大石正夫：第30回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムIII，TA-058，III.臨床的検討，6.副作用，1982（東京）

TA-058 TREATMENT OF PATIENTS WITH RESPIRATORY TRACT INFECTION

KENZO TAKAGI, IKUO YAMAKAWA, MICHIHIRO HARA and TATSUO SATAKE
Second Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine

SHIGEKI YOKOYAMA
Department of Internal Medicine, Tosei Hospital

MASATOSHI IMAI
Department of Internal Medicine, Ichinomiya Municipal Hospital

TA-058 was administered to 20 patients with respiratory tract infection. The drug was administered by D. I. injection twice a day with the dosis of 1 to 2 g and total dosis ranged from 3 to 80 g.

The following results were obtained.

1) Clinical response to therapy was excellent in 2 cases, good in 12 cases, fair in 1 case, poor in 4 cases and unevaluable in 1 case. Effective rate was 73.7%.

2) As for side effects, the elevation of GPT and Al-P was found in 1 case, but it was transient.