

TA-058 の臨床的検討

大 山 馨・清水 隆作

富山県立中央病院内科

新しい penicillin 系抗生物質である TA-058 について、臨床分離株に対する抗菌力と 17 例の内科系感染症に本剤の投与を行って次のような結果を得た。

1. 抗菌力：臨床材料から分離した *S. aureus*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* および *Proteus* 計 150 株について Ampicillin (ABPC) および Piperacillin (PIPC) を対象として本剤の抗菌力を比較した。その結果本剤は *P. mirabilis* に対しては ABPC および PIPC より優れていたが、他の品種に対しては PIPC と同等か、やや劣る成績であった。

2. 臨床成績：本剤を 13 例の呼吸器感染症、1 例の敗血症、および 3 例の尿路感染症に投与したところ、呼吸器感染症では 10 例 (77.0%) に有効以上の成績がえられたが、敗血症の 1 例および尿路感染症の 3 例にはいずれも有効の成績がえられた。

3. 副作用：いずれの症例にも副作用はみられなかった。

序 文

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 N⁴-メチル-D-アスパラギンを有する penicillin 系抗生物質で、グラム陽性菌、グラム陰性菌に広い抗菌力を有し、特に *in vitro* よりも *in vivo* における効果が優れているといわれている¹⁾。

今回われわれは臨床分離株に対する本剤の抗菌力を測定するとともに、臨床症例に本剤を投与し、その効果を検討する機会を得たのでその成績を報告する。

I 抗 菌 力

1. 実験材料および方法

1) 供試菌株

被検菌株は臨床材料から分離した下記菌株を使用した。

<i>S. aureus</i>	20 株
<i>E. coli</i>	20 株
<i>Citrobacter</i>	7 株
<i>K. pneumoniae</i>	20 株
<i>Enterobacter</i>	13 株
<i>S. marcescens</i>	5 株
<i>Proteus</i>	45 株
<i>P. aeruginosa</i>	20 株
計 150 株	

2) MIC の測定

日本化学療法学会標準法²⁾ に準じて寒天平板希釈法に

より MIC の測定を行った。

培地は Heart infusion 寒天培地を用いた。

被検薬剤は TA-058, ABPC および PIPC の 3 剤について、おのおの 100 $\mu\text{g/ml}$ からの 2 倍希釈とし 0.2 $\mu\text{g/ml}$ までの濃度調製を行った寒天平板とした。

接種菌液は Heart infusion ブイヨンで 1 夜培養したものを原液とし、寒天培地で混濁、平板としてコロニーカウントを行って 10^6 cells/ml となるように滅菌生理食塩水で希釈調製した。

菌接種は 1 白金耳を画線塗抹し、37°C、18 時間後に判定を行った。

2. 実験結果

S. aureus, *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* および *P. aeruginosa* についての感受性試験成績は Table 1 に一括表示した。

1) *S. aureus*

被検 20 株での TA-058 の MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、対比した ABPC には劣るが、PIPC とほぼ同程度の優れた抗菌性を有することが認められた。

2) *E. coli*

E. coli 20 株での TA-058 の MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示す一群と、50 $\mu\text{g/ml}$ ~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布する二群に分かれた。この成績は対比した PIPC と同程度の抗菌性を示すものであり、ABPC よりはるかに優れた成績であった。

Table 1 Sensitivity of clinically isolated strains

Species (No. of strain)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i> (20 strains)	TA-058				2	6	9	3				
	ABPC	2	2	8	8							
	PIPC			1	3	11	4	1				
<i>E. coli</i> (20 strains)	TA-058			1	2	11		1		1	2	2
	ABPC					1	7	3				9
	PIPC			1	2	10				1	1	5
<i>Citrobacter</i> (7 strains)	TA-058						1		2	1		3
	ABPC								2			5
	PIPC					2		1				4
<i>Klebsiella</i> (20 strains)	TA-058								2	3	5	10
	ABPC					2		3	3	10	2	
	PIPC		1		2	10	4	3				
<i>Enterobacter</i> (13 strains)	TA-058					2	2	4			2	3
	ABPC						2	2	2	1		6
	PIPC			1	3	7				2		
<i>Serratia</i> (5 strains)	TA-058							1	1	1	2	
	ABPC							1		3	1	
	PIPC			1			2	2				
<i>P. aeruginosa</i> (20 strains)	TA-058					1		1	2	5	3	8
	ABPC										4	16
	PIPC				3	8	7	1				1

Inoculum size : 10^6 cells/ml3) *Citrobacter*

被検7株での TA-058 の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml} \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、3株が耐性を示す成績であった。また、対比した ABPC および PIPC も同様に4～5株の耐性株が認められ、3剤とも *Citrobacter* に対する抗菌性は強いものとはいえなかった。

4) *Klebsiella*

Klebsiella 20株に対する TA-058 の MIC は $25 \mu\text{g/ml} \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布、その中10株が耐性を示し、対比した PIPC や ABPC の抗菌力よりも劣るものであった。

5) *Enterobacter*

被検13株での TA-058 の MIC は $3.13 \mu\text{g/ml} \sim$

$12.5 \mu\text{g/ml}$ に8株、 $100 \mu\text{g/ml} \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に5株が分布し、二峰性を示すことが認められた。この成績は ABPC と同程度とみなされ、PIPC の抗菌力より劣るものであった。

6) *Serratia*

S. marcescens 5株では TA-058 に対する感受性は MIC $12.5 \mu\text{g/ml} \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、PIPC より劣るが ABPC と同程度の抗菌性であることが認められた。

7) *P. aeruginosa*

被検20株に対する TA-058 の MIC は $3.13 \mu\text{g/ml} \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、その中11株が $100 \mu\text{g/ml} \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布する成績をえた。この成績は ABPC

Table 2 Sensitivity of clinically isolated strains

Species (No. of strain)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>P. mirabilis</i> (11 strains)	TA-058	2	6	2		1						
	ABPC				5	4		1		1		
	PIPC	1	4	3	1		2					
<i>P. vulgaris</i> (14 strains)	TA-058		1	3		2	1	1	2	1	2	1
	ABPC					1	1	3		2	2	5
	PIPC		2	2	3	1	2	3			1	
<i>P. morganii</i> (13 strains)	TA-058				1		5	1	1	2	3	
	ABPC					1	2		2		1	7
	PIPC		1	3	1	1	4	1		1	1	
<i>P. rettgeri</i> (7 strains)	TA-058					1	2	1	3			
	ABPC					2	2					3
	PIPC			1	1	1	3		1			

Inoculum size : 10^6 cells/ml

と対比すべきでないが、ABPCより優れた成績であり、PIPCには劣るものであった。

8) *Proteus*

P. mirabilis, *P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri* による感受性の差異は Table 2 に示したごとく、

P. mirabilis 11 株に対する TA-058 の MIC は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ ~ $3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ にピークを示す優れた抗菌性が認められた。この成績は TA-058 が 3 剤中最も強い抗菌性を示すものであった。*P. vulgaris* 14 株では TA-058 の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ ~ $>100 \mu\text{g/ml}$ までに広範に分布し、いずれにピークが存在することもない成績をえた。

P. morganii 13 株では TA-058 の MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ ~ $100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、対比した PIPC とほぼ同程度の抗菌性を有することが認められた。

P. rettgeri 7 株でも TA-058 の MIC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ ~ $25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、PIPC と同程度の抗菌性を有することが認められた。

以上の成績から、TA-058 はグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に作用する抗生物質であり、*S. aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. morganii*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri* および *P. aeruginosa* に対して抗菌力を有することがみとめられ、とくに *P. mirabilis* に対しては、ABPC および PIPC より優れた抗菌性を有することが示さ

れたが、その他の菌種に対しては PIPC と同程度か、やや劣る成績であった。

II 臨床成績

1. 対 象

当院へ入院した内科系感染症のうち、呼吸器感染症 13 例、敗血症 1 例、尿路感染症 3 例の計 17 例で、うち男性 10 例、女性 7 例で年齢の分布は 18 歳から 75 歳におよんだ。

2. 投与方法および投与量

本剤の投与は 5%ブドウ糖液 250ml に溶解して 60 分かけて点滴静注した。

1 回投与量は症状に応じて 0.5 g, 1.0 g, 2.0 g, 3.0 g および 4.0 g の 5 通りで、投与回数は 1 日 2 回とした。従って 1 日の投与量は 1 g から 8 g の範囲で、投与期間は 7 日から 17 日におよび、最高投与量は 136 g であった。

なお本剤の投与を行うため皮内反応を行い、反応陽性のため本剤の投与を断念した症例はなかった。

3. 効果判定

呼吸器感染症および尿路感染症における本剤の効果判定は従来われわれが行っている基準³⁾に従った。

4. 成 績

治療対象者、TA-058 の投与量、臨床分離菌、治療効

Table 3 Clinical summary treated with TA-058

Case No.	Name	Age & Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose(g) Duration & Route	Isolated organisms		Effect		
					Strains	TA-058 MIC(μ g/ml)	Clinical	Bacteriolo- gical	Overall
1	Y. S.	69 M	Bronchitis (Bronchialasthma)	2 $\times$ 2,8 D. I.	<i>P. vulgaris</i>	6.25	Poor	Replaced	Poor
2	N. H.	55 M	Bronchitis	2 $\times$ 2,9 D. I.	Unknown		Good		Good
3	Y. K.	45 M	Bronchitis	2 $\times$ 2,14 D. I.	<i>S. aureus</i>	3.13	Good	Eradicated	Good
4	F. H.	68 M	D. P. B.	3 $\times$ 2,10 D. I.	<i>S. aureus</i> <i>H. parainfluenzae</i>	6.25 0.2	Good	Eradicated	Good
5	H. H.	75 M	Bronchiectasis	3 $\times$ 2,8 D. I.	<i>S. aureus</i>	6.25	Poor	Persisted	Poor
6	T. R.	33 M	Pneumonia	2 $\times$ 2,10 D. I.	<i>H. influenzae</i>	0.39	Good	Eradicated	Good
7	K. S.	31 M	Pneumonia	1 $\times$ 2,3 2 $\times$ 2,7 D. I.	Unknown		Good		Good
8	I. S.	65 F	Pneumonia	2 $\times$ 2,15 D. I.	<i>H. parainfluenzae</i> <i>H. parahemoliticus</i>	0.2 1.56	Good	Eradicated	Good
9	I. S.	62 M	Pneumonia	2 $\times$ 2,7 D. I.	<i>S. epidermidis</i>	6.25	Good	Eradicated	Good
10	A. S.	62 F	Pneumonia	2 $\times$ 2,13 D. I.	<i>H. influenzae</i>	3.13	Good	Eradicated	Good
11	N. M.	36 F	Pneumonia	2 $\times$ 2,14 D. I.	<i>S. aureus</i>	1.56	Good	Eradicated	Good
12	S. T.	70 M	Pneumonia	2 $\times$ 2,14 D. I.	<i>K. pneumoniae</i>	12.5	Good	Eradicated	Good
13	K. J.	58 M	Pneumonia (Lung cancer)	3 $\times$ 2,14 D. I.	<i>K. pneumoniae</i>	25	Poor	Reduced	Poor
14	Y. T.	55 F	Septicemia	2 $\times$ 2,4 4 $\times$ 2,15 D. I.	<i>S. epidermidis</i>	1.56	Good	Eradicated	Good
15	H. F.	70 F	Acute cystitis (Lung cancer)	2 $\times$ 2,7 D. I.	<i>E. coli</i>	3.13	Good	Eradicated	Good
16	I. F.	22 F	Acute cystitis (Meningitis)	0.5 $\times$ 2,2 1 $\times$ 2,6 D. I.	<i>E. coli</i>	1.56	Good	Eradicated	Good
17	H. M.	18 F	Pyelonephritis	2 $\times$ 2,8 D. I.	<i>E. coli</i>	3.13	Good	Eradicated	Good

Table 4 Laboratory findings (No. 1)

Case No.	Peripheral blood										Hemogram									
	RBC(10 ⁴)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (10 ³)		Platelet (10 ⁴)		Eosino.(%)		Baso. (%)		Neutro. (%)		Lympho. (%)		Mono. (%)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	351	358	11.2	11.4	31.5	31.9	11.4	10.9	31.4	28.7	1	1	1	0	68	73	29	25	1	1
2	413	442	13.0	13.6	36.5	37.9	12.5	6.7	36.2	27.4	2	1	1	0	66	59	29	39	2	1
3	464	428	14.1	13.8	44.1	40.1	12.2	5.3	35.8	21.5	1	7	0	1	77	41	21	50	1	1
4	437	403	11.9	10.5	35.6	31.3	12.7	9.4	28.6	46.2	1	2	1	1	72	51	24	44	2	2
5	417	419	12.7	12.6	37.8	37.8	11.5	5.2	18.8	25.2	4	2	1	0	85	70	9	27	1	1
6	509	516	15.1	15.3	44.4	45.1	13.2	6.6	26.5	28.1	1	4	0	0	83	60	15	32	1	4
7	456	439	13.4	13.3	40.8	38.4	14.5	6.5	22.0	41.7	2	0	1	1	79	44	17	49	1	6
8	338	324	10.5	10.2	30.7	29.2	10.6	5.5	35.2	33.3	2	8	0	1	70	52	26	39	2	0
9	472	417	12.6	12.2	41.3	37.3	10.7	5.4	11.5	11.7	0	3	0	0	91	56	6	38	0	3
10	370	401	10.7	10.9	30.3	30.8	10.2	6.1	28.9	28.3	0	4	0	0	71	67	25	28	3	1
11	386	379	11.6	11.4	34.1	33.5	10.1	3.8	25.4	18.3	2	6	0	1	62	37	34	52	2	4
12	378	380	12.5	12.8	34.8	35.4	11.2	7.4	18.7	44.6	0	0	0	0	87	62	13	37	0	1
13	415	380	12.4	11.9	37.1	35.0	15.9	18.2	32.1	24.6	1	1	0	1	83	71	16	24	1	3
14	402	451	10.6	12.2	31.3	36.8	11.4	9.0	61.5	33.0	1	1	0	0	73	62	24	35	2	2
15	422	410	13.9	13.0	39.1	36.4	10.1	8.3	33.5	26.0	1	2	0	0	69	61	28	33	2	4
16	382	397	11.3	11.2	33.9	31.8	10.2	6.9	20.2	13.6	0	1	0	0	77	55	22	43	1	1
17	426	448	11.7	11.8	36.8	37.7	16.7	4.5	28.4	25.6	0	0	0	0	72	48	28	45	0	2

B : Before A : After

Table 5 Laboratory findings (No. 2)

Case No.	Hepatic function						Renal function				Direct Coomb's test	
	GOT(K. U.)		GPT(K. U.)		Al-P(K. A. U.)		BUN(mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		B	A
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
1	21	19	24	22	4.6	5.4	21	20	0.7	0.8	—	—
2	27	32	17	26	5.5	8.7	21	16	1.0	1.1	—	—
3	26	28	23	18	8.5	8.0	19	18	0.7	0.9	—	—
4	10	19	4	21	6.8	6.5	22	20	0.8	0.8	—	—
5	21	15	16	11	5.7	5.6	16	20	0.7	0.8	—	—
6	15	18	24	22	6.8	4.8	17	16	1.0	0.9	—	—
7	46	46	29	51	5.8	6.2	9	14	1.1	0.6	—	—
8	14	23	9	17	6.4	6.3	20	20	0.7	0.9	—	—
9	74	65	39	48	4.3	3.7	20	17	1.0	0.9	—	—
10	24	20	13	18	7.2	6.1	18	20	1.0	0.9	—	—
11	15	22	10	16	6.9	5.1	15	10	0.6	0.7	—	—
12	38	36	22	28	9.8	9.2	16	18	1.3	1.0	—	—
13	30	40	29	28	7.6	4.9	19	20	0.8	0.9	—	—
14	31	12	32	17	10.9	6.4	19	16	0.6	0.6	—	—
15	25	18	11	5	10.5	7.4	15	12	1.0	0.8	—	—
16	36	28	18	21	6.7	4.7	19	18	1.0	0.8	—	—
17	11	7	7	6	4.2	3.8	13	11	0.8	0.8	—	—

B : Before

A : After

果および副作用については Table 3 に一括表示した。

呼吸器感染症の 13 例についてみると 気管支炎は 5 例であるが、その中 1 例は基礎疾患として気管支喘息をもち、また他の 1 例はびまん性細気管支炎であったにもかかわらず 1 例（症例 1）を除いて有効の成績がえられた。気管支拡張症（症例 5）に対しては効果がみられなかったが、肺炎の 8 例に対しては基礎疾患として肺癌を有していた 1 例（症例 13）以外には有効以上の成績がえられた。

結局以上の結果から呼吸器感染症に対する本剤の効果は 13 例中 10 例（77.0%）に有効以上の成績がえられた。

敗血症の 1 例は血液培養で *S. epidermidis* が検出され、当初 1 回 2 g 1 日 2 回の投与で効果なく、1 回 4 g 1 日 2 回の投与で治癒した。

尿路感染症としては 2 例の膀胱炎と 1 例の腎盂腎炎に本剤を投与したがいずれも有効であった。

5. 副作用

TA-058 投与症例について一般状態、血液一般検査、肝機能および腎機能検査、クームス反応について経過をおって観察した。それらの中、血液一般検査は Table 4 に、また血液生化学的検査およびクームス反応の成績は Table 5 にまとめた。その結果一般状態の観察では発疹

その他異常所見はみられなかった。また臨床検査成績のうでで本剤の副作用によると考えられる検査値の異常は認められなかった。

■ 考 察

TA-058 は 6 位側鎖に N⁴-メチル-D-アスパラギンを有する penicillin 系抗生物質であるが、その抗菌作用はグラム陽性菌、グラム陰性菌に広くおよぶが、その特徴とすることは、*in vitro* におけるよりも *in vivo* における効果がすぐれているとされている¹⁾。

実際にわれわれが行った抗菌力試験においては、*P. mirabilis* に対しては ABPC および PIPC よりすぐれていたが、その他の菌種に対しては PIPC と同等かそれよりやや劣った MIC をしめた。

一方臨床効果についてみると 13 例の呼吸器感染症、1 例の敗血症、尿路感染症 3 例の計 17 例の感染症に対して本剤の投与を行ったが呼吸器感染症 13 例中有効以上の成績がえられたのは 10 例（77.0%）であったが、1 回の投与量は 2 g から 3 g で、1 日 2 回の投与であり、本剤が特に他の penicillin 剤に比して少量で有効性がえられたという印象は薄かった。

敗血症に対しては 1 回 4 g 1 日 2 回の投与で良好な成績がえられており、また 3 例の尿路感染症では 1 回 1 g

ないし2g, 1日2回投与で良好な成績がえられているが, 特に本剤の特徴とされる *in vitro* の成績に較べて *in vivo* の成績が優れているということを証明しうるような臨床上の成績はえられなかった。

他方, 副作用についてみると, 本剤投与対象者17例において検査値異常を含めて, 本剤によると考えられる異常所見はみられなかった。

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) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974

3) 大山 馨, 鈴木国功, 清水隆作: Cefmenoxime の臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1): 455~463, 1981

CLINICAL STUDY OF TA-058

KAORU OYAMA and RYUSAKU SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

The authors report on the results of their clinical investigations of TA-058, a new semisynthetic penicillin antibiotic.

The antibacterial activity of TA-058 was compared to that of ampicillin (ABPC) and piperacillin (PIPC) in a total of 150 clinically isolated strains of *S. aureus*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* and *Proteus*.

TA-058 exhibited greater antibacterial activity against *P. mirabilis* than did ABPC and PIPC, and it was proved to be almost the same or slightly weak as PIPC against other strains.

TA-058 was then administered to a total of 17 patients, among whom there were 13 cases of respiratory tract infections (R.T.I.), one case of septicemia and 3 cases of urinary tract infections (U.T.I.).

Results obtained were good in 10 (77.0%) out of 13 R.T.I., good in the sole case of septicemia and U.T.I. also showed good in all cases.

No side effect nor adverse reaction of the drug observed in all cases.