

呼吸器感染症に対する TA-058 の臨床的検討

早 瀬 満・大谷 信夫

金沢医科大学呼吸器内科

新合成ペニシリン系抗生物質 TA-058 を呼吸器感染症 17 例に投与し著効 4 例、有効 9 例、やや有効 3 例、無効 1 例、有効率 76.5% の結果を得た。やや有効以下 4 例は、高齢で基礎疾患を有した 2 例、肺化膿症 1 例および β -lactamase 産生 *H. influenzae* による肺炎 1 例であった。

本剤投与によるアレルギー症状など重篤な副作用は認めず、白血球減少、GOT および GPT 上昇、好酸球増多をそれぞれ 1 例ずつ計 3 例に検査値の異常を認めたがその程度は軽微であった。

17 例中起炎菌を判定しえたのは *S. pneumoniae* 2 例、*H. influenzae* 7 例、*S. pneumoniae* + *H. influenzae* 5 例の 14 例で、 β -lactamase 産生 *H. influenzae* 1 株以外本剤により除菌しえた。

はじめに

TA-058 は側鎖にアミノ酸残基を導入した新しい半合成ペニシリン系抗生物質で *in vitro* ではグラム陽性菌およびグラム陰性桿菌に広範囲抗菌スペクトラムをもち *in vivo* では *in vitro* の成績をよく反映するという特徴をもつ¹⁾、私達は本剤を呼吸器感染症に投与する機会を得たので報告する。

対象症例

昭和 56 年 7 月から昭和 57 年 4 月までの 10 カ月間に金沢医科大学呼吸器内科に入院した呼吸器感染症 17 症例で男 10 例、女 7 例で年齢は 25 歳から 81 歳にわたっていた。

基礎疾患としては気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患+気管支拡張症、脳硬塞+気管支拡張症、気管支拡張症、糖尿病、心不全、肝硬変、甲状腺機能亢進症がそれぞれ 1 例、および肺切後状態が 1 例にあった (Table 1)。

投与量、投与法

投与量は原則として 1 日 4 g 分 2 としたが症状に応じて増減し、投与総量は 14 g から 82 g にわたった (Table 1)。投与法は全例点滴静注法を用いた。

効果判定基準

原因菌の判明している場合はその動向を加味し、臨床症状 (自覚症状: 咳、痰の性状および量、呼吸困難、胸痛など、身体所見: 体温、ラ音、チアノーゼなど) と臨床検査成績 (赤沈、CRP、白血球数およびその百分比、動脈血ガス分析など) および胸部 X 線写真の経過から 2 日以内で軽快したものを著効 (excellent)、1 週間以内

に軽快したものを有効 (good)、1 週間以上でも軽快したものをやや有効 (fair)、悪化例を無効 (poor) の 4 段階に分け判定した。本剤治療の適応がない症例は除外した。

副作用に関する検査

本剤投与によるアレルギー症状をはじめ副作用の発現に留意した。また、投与前後の臨床検査成績を比較し本剤の影響をみた。検討した項目は、末梢血の赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン (Hb)、白血球数 (WBC) と百分比特好酸球数 (Eosino.)、血小板数 (Plts) 直接クームステスト、肝機能ではトランスアミナーゼ (GOT, GPT)、アルカリフォスファターゼ (Al-P)、総ビリルビン (T-Bil.)、腎機能では血清尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cr)、蛋白尿の有無をみた。RBC, Hb, WBC, Plts は Hemalog-10 (テクニコン) で GOT, GPT, Al-p, T-Bil., BUN, Cr は S-mac (テクニコン) で測定した。

結 果

(1) 臨床効果 (Table 1)

呼吸器感染症 17 例に本剤を投与し著効 4 例、有効 9 例、やや有効 3 例、無効 1 例で有効以上をまとめた有効率は 76.5% であった。やや有効 3 例は β -lactamase 産生 *H. influenzae* による肺炎 1 例、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) と気管支拡張症を基礎にもった 1 例、症例 5 の肺化膿症の計 3 例であった。肺化膿症例は本剤投与前に種々の抗生剤が投与されており、起炎菌不明のまま本剤投与したが軽快しえず、外科的に切除を行った。無効例 1 例は脳硬塞の後遺症で嚥下障害をもち、また COPD と気管支拡張症もあり、細菌学的検索をつづけたが起炎菌は判明せず肺炎から肺化膿症へと進展し無効と判定し

Table 1 Cases treated with TA-058

No.	Case	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease	Dosage (g)	Clinical effect	Side effect
1	H.Y.	59	M	Bronchopneumonia	Bronchial asthma	$2 \times 11 = 22$	excellent	GOT ↑ GPT ↑
2	K.T.	78	M	Bronchopneumonia	COPD	$3 \times 2 + 2 \times 16 = 38$	fair	
3	I.T.	33	M	Pneumonia	Bronchiectasis(s)	$4 \times 9 = 36$	excellent	
4	K.A.	60	F	COPD Acute exacerbation		$3 \times 19 = 57$	good	
5	H.E.	40	F	Lung abscess		$4 \times 14 = 56$	fair	
6	S.N.	71	M	COPD Acute exacerbation		$2 \times 15 = 30$	good	eosinophilia
7	M.S.	68	F	Bronchiectasis	DM	$2 \times 9 = 18$	good	
8	O.K.	47	M	Acute bronchitis	Post thoracostomy	$2 \times 9 = 18$	good	
9	Y.Y.	72	M	COPD Acute exacerbation		$2 \times 8 = 16$	good	
10	K.T.	26	F	Bronchiectasis		$4 \times 6 = 24$	excellent	
11	S.K.	73	M	Bronchopneumonia		$2 \times 1 + 6 \times 5 = 32$	good	leukopenia
12	M.Y.	81	M	Lung abscess	Bronchiectasis Cerebral infarction	$2 \times 1 + 4 \times 20 = 82$	poor	
13	M.F.	59	F	Bronchopneumonia	Bronchiectasis	$2 \times 1 + 4 \times 9 = 38$	good	
14	T.Y.	74	M	COPD Acute exacerbation		$2 \times 1 + 4 \times 11 = 46$	good	
15	N.N.	25	F	Pneumonia	Hyperthyroidism	$6 \times 8 = 48$	fair	
16	N.S.	63	M	Bronchiectasis	Heart failure	$2 \times 1 + 4 \times 10 = 42$	excellent	
17	T.S.	60	F	Bronchiectasis	Liver cirrhosis	$2 \times 1 + 4 \times 3 = 14$	good	

Table 2 Bacteriological effect of TA-058

No.	Case	Age	Sex	Total dosage(g)	Duration (day)	Causative organism	Bacteriological effect	Remarks
1	H.Y.	59	M	22	11	<i>S. pneumoniae</i>	eradicated	2) CH × 32
2	K.T.	78	M	38	18	<i>H. influenzae</i>	eradicated	
3	I.T.	33	M	36	9	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	eradicated	
4	K.A.	60	F	57	19	<i>H. influenzae</i>	eradicated	3) MP-CF × 4
5	H.E.	40	F	56	14	Unknown	unjudged	
6	S.N.	71	M	30	15	<i>H. influenzae</i>	eradicated	
7	M.S.	68	F	18	9	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	eradicated	CH × 8
8	O.K.	47	M	18	9	Unknown	unjudged	
9	Y.Y.	72	M	16	8	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	eradicated	
10	K.T.	26	F	24	6	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	eradicated	CH × 16
11	S.K.	73	M	32	6	<i>S. pneumoniae</i>	eradicated	CH × 32
12	M.Y.	81	M	82	21	Unknown	unjudged	CH × 8
13	M.F.	59	F	38	10	<i>H. influenzae</i>	eradicated	
14	T.Y.	74	M	46	12	<i>H. influenzae</i>	eradicated	
15	N.N.	25	F	48	8	1) <i>H. influenzae</i>	persistent	
16	N.S.	63	M	42	11	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	eradicated	
17	T.S.	60	F	14	4	<i>H. influenzae</i>	eradicated	

1) β -lactamase production(+), 2) CH : Cold hemagglutination3) MP-CF : *M. pneumoniae* CF-titer

Table 3 Hematological findings before and after TA-058 administration

No.	Age	Sex	Total dosage(g)	RBC($\times 10^4$)		WBC		Hb(g/dl)		PLTS($\times 10^4$)		Eosino		Remarks
				1) B	2) A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1	59	M	22	525	464	6,000	4,600	15.3	14.1	33.7	29.2	2	2	
2	78	M	38	373	402	13,300	6,400	11.2	11.2	32.7	11.0	0	0	
3	33	M	36	340	396	11,400	3,800	11.5	13.2	11.4	22.0	1	0	
4	60	F	57	464	420	8,200	4,900	13.5	11.6	38.7	31.1	1	1	
5	40	F	56	375	415	5,900	6,100	10.2	11.4	22.1	25.6	0	2	
6	71	M	30	396	350	5,600	3,900	12.8	11.4	32.2	28.6	4	8	
7	68	F	18	407	407	13,100	8,900	12.6	12.4	49.2	53.1	1	1	
8	47	M	18	520	496	6,900	6,000	18.1	15.4	25.4	23.4	0	1	
9	72	M	16	471	409	6,600	3,500	14.2	12.8	27.1	26.2	0	1	
10	26	F	24	411	376	6,800	3,700	9.8	9.5	25.4	31.2	3	0	
11	73	M	32	417	427	6,900	5,400	12.8	13.2	14.0	21.7	0	8	
12	81	M	82	308	299	4,500	5,600	9.3	9.7	29.8	38.9	1	1	
13	59	F	38	388	368	4,600	3,700	12.0	11.5	26.6	31.3	3	1	
14	74	M	46	418	352	4,500	4,900	13.0	11.5	13.6	33.7	0	1	
15	25	F	48	455	415	4,800	3,400	11.5	10.5	29.2	18.2	3	4	
16	63	M	42	428	466	7,900	4,600	15.1	15.7	23.2	22.0	0	1	
17	60	F	14	373	368	3,100	1,400	11.3	10.9	5.4	8.1	0	2	WBC 4,700 (7 days after)

1) B : before, 2) A : after

Table 4 Liver function tests before and after TA-058 administration

No.	Age	Sex	Total dosage(g)	GOT(IU/L)		GPT(IU/L)		Al-P(IU/L)		T-B(mg/dl)		Remarks
				1) B	2) A	B	A	B	A	B	A	
1	59	M	22	32	28	56	31	84	77	0.8	0.6	
2	78	M	38	18	25	14	19	96	102	0.3	0.3	
3	33	M	36	30	23	94	33	116	83	0.9	0.6	
4	60	F	57	46	85	34	83	151	127	0.4	0.3	
5	40	F	56	21	13	20	15	92	69	0.2	0.2	
6	71	M	30	20	23	41	25	181	130	0.6	0.4	
7	68	F	18	21	21	3	19	112	100	0.5	0.4	
8	47	M	18	64	17	87	35	104	72	0.6	0.5	
9	72	M	16	23	27	24	19	82	76	0.7	0.4	
10	26	F	24	17	28	7	15	65	60	0.2	0.1	
11	73	M	32	32	38	22	50	77	72	0.7	0.5	
12	81	M	82	25	32	15	15	107	101	0.6	0.8	
13	59	F	38	18	27	14	20	89	76	0.3	0.2	
14	74	M	46	90	30	48	51	72	79	0.3	0.4	
15	25	F	48	31	31	29	40	109	110	0.3	0.5	
16	63	M	42	25	36	10	45	134	117	0.6	0.3	
17	60	F	14	53	56	67	63	68	54	0.6	0.3	

1) B : before, 2) A : after

Table 5 Kidney function tests before and after TA-058 administration

No.	Age	Sex	Total dosage(g)	BUN(mg/dl)		Creati. (mg/dl)		Proteinuria		Remarks
				1) B	2) A	B	A	B	A	
1	59	M	22	15	12	1.2	1.0	+	-	
2	78	M	38	13	15	1.0	1.0	±	-	
3	33	M	36	13	16	0.7	1.2	+	-	
4	60	F	57	6	8	0.6	0.4	+	-	
5	40	F	56	12	13	0.7	0.7	-	-	
6	71	M	30	17	14	0.7	0.7	±	-	
7	68	F	18	12	13	0.7	0.7	±	-	
8	47	M	18	15	16	1.0	0.8	-	-	
9	72	M	16	13	15	1.1	1.0	±	-	
10	26	F	24	8	15	0.7	0.7	-	-	
11	73	M	32	20	12	1.3	1.0	+	-	
12	81	M	82	17	22	0.9	0.9	-	-	
13	59	F	38	16	13	0.9	0.9	-	-	
14	74	M	46	20	18	1.2	1.2	+	-	
15	25	F	48	12	11	0.5	0.5	+	-	
16	63	M	42	20	17	1.0	1.0	+	-	
17	60	F	14	11	17	0.8	0.8	+	-	

1) B : before, 2) A : after

た。

(2) 細菌学的効果 (Table 2)

喀痰定量培養²⁾により起炎菌を判定しえた例は17例中14例で *S. pneumoniae* 2例, *H. influenzae* 7例, *S. pneumoniae* + *H. influenzae* 5例であった。うち除菌しえたのは13例で、症例15の *H. influenzae* は β -lactamase 産生株で除菌しえなかった。なお *M. pneumoniae* CF 価が1例で4倍, 寒冷凝集素価は32倍2例, 16倍1例, 8倍3例と認められたが全例有意と考えられず、対象17例に *M. pneumoniae* の関与はないと判断した。

(3) 副作用 (Table 1, 3, 4, 5)

皮内反応陽性例はなくアレルギー症状をみた例もなかった。その他特に副作用と思われるものはなかった。検査成績上からは、白血球減少を1例(症例17)、好酸球増多1例(症例11) GOT, GPT 上昇1例(症例4)の3件が認められた。白血球減少例は肝硬変を基礎にもち白血球数とともに血小板数も低値であった。本剤投与4日目に白血球数1,400となり本剤中止後7日目に4,700に回復した。肝機能では本剤投与終了後異常値を示した例は GOT 1例, GPT 2例, GOT, GPT 1例の計4例であったが、上述の症例4以外はその程度は極く軽微で有意と考えられなかった。症例17と症例4については、本剤との因果関係があると判断された。なお症例4

は本剤中止後18日目では異常であったが半年後には正常域に復していた。好酸球増多例は本剤投与終了後8% (実数432) と好酸球の増加をみた。その後、外来通院をしておらず経過は不明であったが本剤との因果関係は疑われた。腎機能では全例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ペニシリン系抗生物質で抗菌スペクトラム、抗菌力は従来のペニシリン系抗生物質と同等であるが *in vitro* における効果より *in vivo* における効果が優れているといわれている¹⁾。呼吸器感染症17例に本剤を投与し著効4例, 有効9例, やや有効3例, 無効1例で有効率は76.5%と新薬シンポジウムの成績¹⁾と同程度であった。やや有効以下の4例は肺化膿症1例, 基礎疾患をもつ高齢者が2例, β -lactamase 産生 *H. influenzae* による肺炎1例であった。肺化膿症で1日量4gと少なく増量の必要があったものと思われる。高齢者では基礎疾患とともに個々の背景因子が効果判定に大きな比重を占めると思われた。 β -lactamase 産生菌については本剤が β -lactamase に不安定である¹⁾ためと判断した。

副作用としては、白血球減少、好酸球増多、GOT, GPT 上昇のそれぞれ1例計3例に認められたがその程

度は軽微で、本剤は従来のペニシリン系抗生物質と比し
その安全性に大きな差はないと思われる。

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) 西岡きよ, 助川善兵衛, 渡辺貴和雄, 宇塚良夫,
松本慶蔵: 呼吸器感染症の起炎菌検索に関する検
討, 第一報 喀痰定量培養法。臨床検査 17: 1007
~1009, 1974

CLINICAL STUDY ON TA-058 IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTION

MITSURU HAYASE and NOBUO OHYA

Division of Respiratory Disease, Department of
Internal Medicine, Kanazawa Medical University

TA-058 was administered to 17 patients with respiratory tract infection. The clinical effectiveness was excellent in 4 patients, good in 9, fair in 3 and poor in 1. The clinical effective rate was 76.5%.

As side effects, one case showed a decrease in leucocyte counts from 3,100/mm³ to 1,400/mm³ for four days' administration of TA-058, one case showed eosinophilia and one case showed slight elevations of GOT and GPT in serum.

The causative organisms were able to isolate in 14 cases: *H. influenzae*; 7 cases, *S. pneumoniae*; 2 cases, *H. influenzae* and *S. pneumoniae*; 5 cases.

These organisms didn't yield after administration of TA-058 except one case isolated β -lactamase produced *H. influenzae*.