

新ペニシリン系抗生剤 TA-058 の臨床効果の検討

澤田 博義・小西 博・臼井 忠男・石倉 浩人

和泉洋一郎・望月 敏弘・内野 治人

京都大学医学部内科第一講座

島田 恒治

島田市民病院内科

造血器腫瘍を基礎疾患とする続発性感染症5例を含む10例（肺感染症4例，尿路感染症3例，扁桃炎・気管支炎・膀胱炎の混合感染1例，胆のう炎1例および急性リンパ性白血病に続発する発熱例1例）に TA-058 を投与し，肺感染症の4例中著効1例，有効2例，無効1例，尿路感染症の2例は著効1例，有効1例，混合感染の1例は扁桃炎・気管支炎に対しては著効，膀胱炎に対しては有効，胆のう炎1例はやや有効，発熱1例は有効であった。

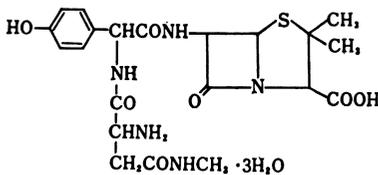
本剤投与によると考えられる明確な副作用は認めなかった。

本剤は造血器腫瘍に併発する感染症を含む一般感染症に有用と思われる。

はじめに

TA-058 は田辺製薬株式会社により開発された，半合成ペニシリン剤で側鎖にアミノ酸残基を導入したユニークな構造を有し (Fig. 1)¹⁾，グラム陰性菌のみならず，グラム陽性菌にも有効な広範囲ペニシリンである。作用は殺菌的で静注，点滴，筋注等により，速やかに高い血中濃度及び組織内濃度が得られ，半減期が長い特徴を有している²⁾。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



我々は本剤の試供を受け，内科領域に於ける感染症に使用したので報告する。

患者及び投与方法

京都大学第一内科及びその関連病院に入院し，細菌感染症と診断された10例（症例2，3は同一症例の異なる時期に本剤を投与しているため2例としてあつかっている。）の患者に本剤を投与した。男女比は男5例，女5例で年齢は24歳から79歳，平均48歳である。

本剤の投与方法として，まず皮内反応陰性を確認したのち，静注の場合は1gあるいは2gを20mlの生理食塩水，あるいは20%ブドウ糖液20mlに溶解投与，

あるいは5%ブドウ糖液100~300mlに溶解，30分~2時間かけて点滴静注した。投与総量は10g~78g（平均33.0g）である。効果判定は症状の消失，及び菌の陰性化が得られたものを著効 (Excellent)，本剤の投与が細菌学的あるいは臨床的に症状の改善に寄与したと考えられるものを，その程度に従って有効 (Good)，やや有効 (Fair)，効果が認められないものを無効 (Poor) とし，主治医の判断に従って判定を下した³⁾。

臨床成績

投与患者の概要を Table 1 に示した。各症例の感染巣は気管支炎，肺炎等の肺感染症4例，腎盂炎，膀胱炎等の尿路感染症3例，扁桃炎・気管支炎・膀胱炎の混合感染1例，胆のう炎1例，発熱（急性リンパ性白血病「ALL」に続発する）1例である。症例10例中5例は造血器腫瘍を基礎疾患とする続発性感染症であった。

肺感染症で著効あるいは有効と判定されたのは4例中3例である。すなわち，気管支炎の3例（症例1，2，7）はすべて自他覚症状の消失を認めた。症例5 (S. K. 例) は *S. pneumoniae* による肺炎であるが，本剤投与によっても白血球数，CRP，胸部レ線等の検査所見，臨床症状いずれも軽快せず無効とした。本症例は本剤中止後，CEZ 6g/day の投与により著効を得た。尿路感染症の3例中，症例4，10は腎盂炎の症例である。本剤投与により発熱の消失，白血球増多の正常化，尿細菌の陰性化が得られたので，著効とした。症例8は狭心症のため入院した患者にバルンカテーテル留置にて治療を行い，その後バルン抜去後も，膿尿持続するため本剤を投与し

Table 1 Clinical effect of TA-058 treatment

Case No.	Patient	Age Sex	Disease	TA-058 administration	Total dose	Organism Before ↓ After	Response	Side effect	Combination antimicrobial agents
1	K. S.	38 M	Bronchitis (Malignant lymphoma)	2 g×2(D. I.)/day×4	14 g	ND ↓ ND	Good	—	—
2	M. N.	55 F	Acute Bronchitis (ALL)	1 g×2(D. I.)/day×5	10 g	<i>P. aeruginosa</i> (pharynx)(++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (pharynx)(+)	Excellent	—	—
3	ibid	55 F	Fever(ALL)	1 g×2(D. I.)/day×5	10 g	<i>Enterococcus</i> (urine) 10 ⁵ /ml ↓ <i>Enterococcus</i> (urine) 10 ⁴ /ml	Good	—	—
4	K. O.	54 F	Pyelonephritis	2 g×3(D. I.)/day×4 + 2 g×2(D. I.)/day×9	60 g	<i>E. coli</i> (urine) ↓ (-)	Excellent	—	—
5	S. K.	24 M	Lobar pneumonia	2 g×3(D. I.)/day×6	36 g	<i>S. pneumoniae</i> (sputum) ↓ NE	Poor	—	—
6	K. K.	33 M	Cholecystitis	1 g×2(D. I.)/day×19	38 g	<i>α-Streptococcus</i> (bile) 10 ⁴ /ml <i>E. coli</i> ↓ NE	Good	—	—
7	Y. M.	38 M	Bronchitis(AML)	1 g×2(I. V.)/day×6	12 g	ND ↓ ND	Good	—	—
8	M. M.	71 F	Cystitis	1 g×2(D. I.)/day×14	28 g	<i>E. coli</i> (urine) 10 ⁵ /ml ↓ <i>E. coli</i> (urine) 10 ⁵ /ml	Good	—	—
9	K. S.	38 M	Acute bronchitis Tonsillitis Cystitis	2 g×3(I. V.)/day×13	78 g	<i>S. pyogenes</i> (pharynx) <i>S. epidermidis</i> (urine) 10 ³ /ml ↓ Normal flora(pharynx) (-) (urine)	Excellent Good	—	—
10	K. T.	79 F	Pyelitis (Malignant lymphoma)	2 g×2(D. I.)/day×11	44 g	<i>E. coli</i> (urine) 10 ⁵ /ml ↓ (-)	Excellent	—	—

ND : not detected NE : not examined

Table 2 Influences of TA-058 on the laboratory examination

Patient No.	TA-058 administration	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht(%)	WBC ($\times 10^3$)	Baso.	Eosin.	WBC percentage		Mono.	Other	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
								Neutro.	Lymph.								
1	B	448	12.5	36.5	22.3	1	20	72	1	6	0	24.2	15	18	63	14.0	—
	A	396	12.1	36.6	24.8	1	42	49	0	6.5	1.5	8.8	8	7	44	13.0	—
2	B	311	9.5	27.9	2.8	0	0.5	12.5	85.5	1.5	0	4.5	11	12	82	20.0	0.7
	A	305	8.8	27.3	4.1	0.5	0	57	37	5	0.5	44.2	8	6	55	15.0	—
3	B	212	6.9	19.6	3.6	1	0	49	31	19	0	14.6	12	13	58	9.0	—
	A	263	9.0	26.1	3.3	1	0	46	53	0	0	2.3	20	14	54	13.0	—
4	B	429	12.1	36.9	13.1	1	1	57	31	10	0	14.2	16	16	157	26.8	1.15
	A	417	12.1	35.8	4.9	4	6	52	26	12	0	31.1	—	—	—	—	—
5	B	512	15.5	46.1	8.3	0	2	60	30	8	0	18.5	41	103	310	12.9	1.21
	A	522	16.1	47.5	16.9	0	5	65	17	8	5	28.4	84	138	346	12.4	1.00
6	B	340	11.2	32.7	5.3	0	1	69	21	9	0	17.1	16	14	86	9.0	0.4
	A	324	11.0	32.0	4.4	0	3	65	22	9	1	15.3	18	18	124	10.0	0.7
7	B	239	8.0	22.9	1.2	0	0	2	96	0	2	7	12	6	18	8.0	0.8
	A	269	8.1	23.7	4.4	0	0	22	78	0	0	30	9	10	20	9.0	0.8
8	B	409	11.7	34.0	4.7	9	1	56	32	2	0	16	9	6	131	26.8	1.63
	A	394	10.9	32.6	5.0	4	2	52	36	6	0	15.8	13	7	110	21.0	2.04
9	B	524	16.8	49.4	15.7	0	0	81	15	4	0	18.3	22	20	125	14.7	1.18
	A	467	15.1	43.8	7.6	0	5	52	38	5	0	32.4	17	16	124	8.0	0.77
10	B	355	11.9	34.0	4.4	0	1	47	41	11	0	8.5	42	30	10.2	14.0	0.7
	A	340	10.9	32.0	6.0	1	3	49	40	7	0	11.8	17	9	8.2	8.1	0.3

B : Before
A : After

た症例である。本剤投与後3日目に膿尿はほぼ消失した。

又、細菌学的には耐性菌への菌交代を認めたが総合的に有効とした。症例9(K. S. 例)は急性気管支炎に扁桃炎(化膿性)と膀胱炎を合併した症例であるが、本剤投与により発熱、咽頭痛、咳嗽、扁桃の腫脹のいずれも軽快し検査上に炎症所見の消失がみられ、気管支炎・扁桃炎に対しては著効とし、又、膀胱炎症状の消失したので、膀胱炎に対しては有効とした。症例6の胆のう炎は、エコーにて胆石症の合併を認め、十二指腸ゾンデを施行し、胆汁中より α -*Streptococcus* 及び *E. coli* を検出した症例で本剤投与により発熱、圧痛の消失を得、有効とした。本例は巨大肝脾腫を認めるため、その後、外科に転科、胆のう摘除及び摘脾を施行し、脾及び肝生検の病理組織診にて肝、脾に細網細胞の浸潤を認めた稀な例である。症例3は症例2と同一症例であるが、ALLの経過中、抗白血病剤の投与を繰り返しているうちに発熱を生じた症例である。本例は尿の細菌検査にて *Enterococcus* 10^5 /ml を認めたが、発熱のない時も同程度の細菌を尿中に認め、又、UTIとしての症状はなく、感染臓器を腎とは特定出来なかったが、本剤を5日間投与したところ発熱は消失し有効と判定した。なお本剤投与後、菌は尿中より消失したが、その後短時間で再び *Enterococcus* を認める様になった。

起炎菌別にみると、本剤は *E. coli* (2例)、*Streptococcus* と *E. coli* の混合感染(1例)に優れた効果を示し、これらの症例では本剤投与後、菌の消失をみた。又、尿細菌検査にて *S. epidermidis* を検出すると同時にまた、咽頭 swab より *S. pyogenes* を検出した気管支炎・扁桃炎・膀胱炎の合併例(症例9)では、本剤投与により咽頭 swab より *S. pyogenes* は消失した。この症例で本剤投与前後で、尿より検出された *S. epidermidis* が膀胱炎の起炎菌かどうかは不明である。症例8は最初、尿より本剤に感受性を有する *E. coli* (10^5 /ml で MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$) が検出されたが、本剤投与後、本剤に耐性の *E. coli* (10^5 /ml で MIC $>100 \mu\text{g/ml}$) に菌交代していた。又、1例の *S. pneumoniae* による肺炎(症例5)に対し本剤は感受性を示さなかった。3例の起炎菌不明例に対しては本剤はいずれも有効、あるいは著効と判定された。今回の我々の症例で造血器腫瘍患者に続発した5例の感染症に本剤はいずれも有効であった。

本剤の投与例につき末梢血の血液検査、血液像、GOT、GPT、BUN、検尿等の検査結果を Table 2 に示した。症例9で本剤投与中、軽度の eosinophilia を認めたが、投与続行により eosinophilia の減少を認めたので本剤との因果関係は不明である。又、症例5、9で肝機能の異常を認めるが、症例5では薬剤使用前より肝機能の異

常値があり、恐らくアルコール性肝障害あるいは、慢性肝炎によるもので本剤投与によるものとは思われない。又、症例9は eosinophilia と同様、本剤投与中に肝機能の正常化がみられるので、本剤との因果関係は不明である。又、症例6でも ALP の異常を認めるが、これは原疾患(胆石症及び悪性細網症細胞の肝への浸潤)によるもので本剤投与によるものではない。又、症例1、2、3、6、7、9で血液学的異常を認めるが、いずれも原疾患によるもので本剤投与によるものではない。本剤による BUN、検尿の異常、静脈炎、発熱は経験しなかった。

考 察

TA-058 は広範囲に抗菌スペクトラムを有する新半合成ペニシリン剤でグラム陽性、陰性菌にすぐれた抗菌力を示し、その作用は殺菌的である。

今回の私共の臨床的検討で本剤は *Streptococcus*, *E. coli* 等のグラム陽性、陰性菌による感染症に有効であったが、*S. pneumoniae* の1例には無効であった。造血器腫瘍患者はその疾患の性質上、あるいは治療により重症感染症を合併することが多いが、本剤は5例の造血器腫瘍患者に続発した感染症に全例共有効性を示した。

ただ、今回の trial では compromised host に生ずる opportunistic infection の起炎菌として代表的な *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* 等のグラム陰性菌に対する本剤の効果を検討出来なかったので、これらの菌に対する効果については今後検討されるべき問題である。本剤の特色は血中及び臓器内濃度が長時間持続するので、少量でかつ i. v. 投与でも十分な点である。私共の投与例では 1g を1日2回投与、あるいは 2g を1日2回及び3回投与で十分な効果が得られるようである。

本剤の副作用としては、10例共、本剤投与によると考えられる明確な副作用は認めなかった。

本剤は造血器腫瘍に併発する感染症を含む一般感染症に有用であろう。

文 献

- 1) WAGATSUMA, M.; M. SETO, T. MIYAGISHIMA, M. KAWAZU, T. YAMAGUCHI & S. OHSHIMA: Synthesis and antibacterial activity of asparagine derivatives of aminobenzylpenicillin. *J. Antibiotics* 36(2): 147~154(1983)
- 2) 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)
- 3) 沢田博義、他:新セファマイシン系抗生剤 Cefotetan (YM-09330) の臨床効果の検討。 *Chemotherapy* 30 (S-1): 493~497, 1982

CLINICAL STUDIES ON THE NEW PENICILLIN
DERIVATIVE (TA-058) IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

HIROYOSHI SAWADA, HIROSHI KONISHI, TADAO USUI, HIROTO ISHIKURA,
YOICHIRO IZUMI, TOSHIHIRO MOCHIZUKI and HARUTO UCHINO
The First Division of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University

KOJI SHIMADA
Department of Internal Medicine, Shimada City Hospital, Shimada

The new penicillin antibiotic TA-058 was applied to 10 cases with various infections. Excellent or good results were obtained in 3 of 4 cases with pulmonary infections, all 3 cases with urinary tract infections, one case with cholecystitis and a leukemic patient with fever, and a case with severe tonsillitis, bronchitis and cystitis. No side effect was observed.

It is expected that this antibiotic may constitute an advance in the antibiotic treatment of gram-positive and gram-negative infections.