

TA-058 に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木 文雄*・高松 健次**・河野 雅和・別府 敬三

大阪市立大学医学部第一内科学教室

(*: 現 多根病院内科 **: 現 和泉市立病院内科)

TA-058 について、臨床分離菌の感受性を測定するとともに、少数例の呼吸器感染症に投与し、その治療効果を検討した。

臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* の TA-058 に対する感受性分布のピークは、低接種菌量の場合、それぞれ 1.56~6.25, 3.13, 100, 0.2, >100, 50 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。TA-058 の抗菌力は接種菌量の影響を大きく受け、高接種菌量に於て抗菌活性がかなり低下することが認められた。

感染を伴った気管支拡張症、慢性気管支炎急性増悪各 1 例に、TA-058 を 1 日 4 g ~ 2 g 投与し、前者では無効、後者では有効の成績を得た。副作用は認められなかった。

はじめに

田辺製薬株式会社において開発されたペニシリン系抗生物質 TA-058, (2S, 5R, 6R)-6-[2R-2-(2R-2-amino-3-N-methyl carbamoylpropionamido)-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylic acid trihydrate¹⁾ について、臨床分離菌の感受性を測定するとともに、少数例ながら、慢性気道感染症に投与し、治療効果ならびに副作用について検討したので、その成績を報告する。

I 抗菌力

1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣より分離した *S. aureus* 39 株, *E. coli* 36 株, *K. pneumoniae* 24 株, *P. mirabilis* 28 株, *P. vulgaris* 12 株, *P. aeruginosa* 37 株の TA-058 に対する感受性を測定した。感受性測定は日本化学療法学会標準法に則って、Müller Hinton Agar (Difco) を用いた寒天平板希釈法により行い、接種菌量は Müller Hinton broth (Difco) 1 夜培養菌液を原液のまま、その 100 倍希釈液の 2 段階について実施した。なお、標準菌株として、*S. aureus* 209 PJC と *E. coli* NIHJ JC-2 に対する TA-058 の MIC を同時に測定した。

2. 成績

S. aureus 209 PJC に対する TA-058 の MIC は、原液接種、100 倍希釈液接種ともに 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示し、*E. coli* NIHJ JC-2 に対する TA-058 の MIC は原液接種では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液接種では 6.25 $\mu\text{g/ml}$

ml を示した。

病巣分離菌の TA-058 に対する感受性分布は Table 1 に示すとおりで、*S. aureus* は、100 倍希釈液接種の場合、すべて 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の TA-058 により発育阻止されるが、原液接種の場合には、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示す菌株は 14 株のみで、他の 25 株は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC で、しかも、11 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の耐性を示した。*E. coli* は 100 倍希釈液接種の場合 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示す菌株が 19 株存在し、他の 17 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示し、原液接種に於ては 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示す菌株が 10 株存在するが 24 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の耐性を示した。*K. pneumoniae* 24 株中 9 株は 100 倍希釈液接種の場合 25~50 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示したが 15 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の耐性を示し、原液接種に於ては 24 株全株が 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の耐性を示した。*P. mirabilis* 28 株中 21 株は 100 倍希釈液接種の場合 0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ のすぐれた感受性を示したが、原液接種に於ては 50 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示すもの 2 株を除き、他は全て 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。*P. vulgaris* も 100 倍希釈液接種に於ては 12 株中 5 株が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の TA-058 により発育阻止が認められたが、原液接種に於ては 12 株すべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。*P. aeruginosa* は 100 倍希釈液接種の場合 37 株中 24 株が 6.25~50 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示したが、原液接種に於ては 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下の TA-058 で発育阻止の認められたのは 4 株のみで、他は 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の耐性を示した。

Table 1 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria against TA-058

Organism	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i>	undiluted				1	6	1	2	4	5	9	5	6
	100×diluted					12	9	12	6				
<i>E. coli</i>	undiluted						1	2	7		2	5	19
	100×diluted				1	3	13	2					17
<i>K. pneumoniae</i>	undiluted											2	22
	100×diluted									3	6	9	6
<i>P. mirabilis</i>	undiluted										2		26
	100×diluted		13	7	1				1	1		2	3
<i>P. vulgaris</i>	undiluted												12
	100×diluted					1		1	2	1	1	1	5
<i>P. aeruginosa</i>	undiluted									1	3	2	31
	100×diluted							2	5	5	12	9	4

Table 2 Clinical results with TA-058

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Medication	Clinical effect	Bact. effect	Side effect
1	73	M	Infected bronchiectasis	—	<i>P. aeruginosa</i>	2 g×2 3 days	Poor	Persisted	—
2	66	M	Chronic bronchitis	—	<i>H. influenzae</i>	1 g×2 13 days	Good	Eradicated	—

Table 3 Laboratory findings before and after administration of TA-058

Case No.	Before or After	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	S-GOT	S-GPT	ALP	BUN	S-Creatinine
1	Before	350	11.4	5,200	28	22	4.2	13	0.7
	After	370	11.9	4,700	23	21	3.9	15	0.7
2	Before	433	14.1	9,100	31	27	9.7	10	0.9
	After	410	13.6	8,100	35	29	9.8	11	0.9

II 臨床成績

1. 研究対象ならびに研究方法

昭和56年11月～12月に、大阪市大第一内科に入院した気管支拡張症1例、慢性気管支炎1例の計2例にTA-058を投与した。Table 2に、TA-058を投与した患者の年齢、性別、診断名、合併症、起炎菌、TA-058の投与量と投与法を表示した。

TA-058の投与は、いずれも1日量を2回に分け、300 mlの5% Xylitol液に溶解し、60～120分間を基と

して点滴静注した。

TA-058投与後の臨床症状の改善の程度と速さを基にして臨床効果の判定を行い起炎菌の消失の有無により細菌学的効果を判定した。

また、治療効果の判定と平行して、TA-058の副作用の有無の判定を目的として、自他覚症状の観察を行うとともに、TA-058投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検索を実施した。

2. 成績

2例に対するTA-058の治療効果は、Table 2に示

したとおり、臨床的には有効1例、無効1例、細菌学的にも菌消失1例、不変1例の成績であった。

以下、各症例について経過の概要を記載する。

症例1 73歳、男、感染を伴った気管支拡張症。両側肺広範囲に気管支拡張症と bulla を認め、膿性痰の喀出、赤沈値の亢進（1時間値 122 mm）あり、喀痰より *P. aeruginosa* を分離した。TA-058 1回2g 宛、1日2回の点滴静注を行ったが、臨床症状全く変化なく、3日間でTA-058の投与を中止した。喀痰中 *P. aeruginosa* も不変のまま持続した。なお、本例は TA-058 中止後 Cefsulodin 1日4g の投与に変更し、臨床症状の軽快をみた。

症例2 66歳、男、慢性気管支炎急性増悪。約7年前より、冬季に咳嗽、喀痰を訴え、徐々に症状増悪、呼吸困難も訴えるようになっていた。約1カ月前より、咳嗽、呼吸困難の増強、膿性喀痰の増加があり、急性増悪と考えられた。膿性痰の喀出1日40~50 ml、赤沈値亢進（1時間値 27 mm）CRP 卅、喀痰より *H. influenzae* を分離した。TA-058 1回1g 宛、1日2回の点滴静注を行い、喀痰量の減少、非膿性化、血液ガスの改善が認められ、有効と判定した。

以上2例について、TA-058 投与後に実施した臨床成績は Table 3 に示したとおり、いずれも TA-058 投与による臨床検査値の異常化は認められなかった。また、2例とも、自覚的副作用は全く認められなかった。

■ 考 察

TA-058 は、penicillin 骨格の6位の側鎖に N⁴-me-

thyl-D-asparagin を有する、broad spectrum の抗菌物質で、*in vitro* の抗菌力に比して、*in vivo* の治療効果がすぐれているとされている¹⁾。

今回検討した臨床分離菌に対する抗菌力をみても、*in vitro* の抗菌活性はあまり強力とはいえず、既存の各種 β -lactam 系抗生物質の *in vitro* 抗菌力と比較して、本物質に特徴的な抗菌力は認められなかった。特に、TA-058 の *in vitro* 抗菌力は、接種菌量の影響を大きく受け、原液接種での抗菌力は、100倍希釈液接種の場合に比較してかなり低下することが認められた。

臨床的に TA-058 の治療効果を検討したのはわずかに2例にとどまったが、*P. aeruginosa* を起炎菌とする気管支拡張症では無効、*H. influenzae* を起炎菌とする慢性気管支炎では有効の成績が得られた。副作用は特に認められなかった。なお、TA-058 が無効であった気管支拡張症では、その後に投与した Cefsulodin が有効であり、TA-058 の抗菌力も考慮に入れた場合、本物質の臨床的適応は慎重に検討する必要があるものと考えられる。

（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。）

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)

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON TA-058

FUMIO MIKI, KENJI TAKAMATSU, MASAKAZU KOHNO and KEIZO BEPPU

The first Department of Internal Medicine,
Osaka City University Medical School

From fundamental and clinical studies on TA-058, a new semisynthetic penicillin, the following results were obtained.

1) Peak minimum inhibitory concentrations of TA-058 against clinical isolates, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* were 1.56~6.25, 3.13, 100, 0.2, >100, 50 μ g/ml respectively in the low inoculum size.

But in the high inoculum size, antibacterial activities of TA-058 were decreased.

2) TA-058 was administered to 2 cases with respiratory tract infections at a daily dose of 2~4 g.

Good effect was observed in the case with chronic bronchitis but poor effect in the case with infected bronchiectasis. No adverse reaction was recognized.