

TA-058 の臨床的検討

上田 聡一郎・後東 俊博・中 川 勝・六浦 聖治

吉本 幸子・亀岡 陽子・田村 正和・螺良 英郎

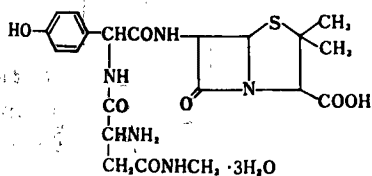
徳島大学医学部第三内科学教室

内科領域で経験した呼吸器および尿路感染症例9例に対して、半合成ペニシリン TA-058 を静注ないし点滴静注投与し、臨床効果、細菌学的効果および副作用、並びに血液、肝、腎機能に及ぼす影響について検討した。効果判定の対象となった呼吸器感染症例6例中、著効3例、有効1例、無効2例で、細菌学的には、*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *A. calcoaceticus* 等の消失をみた。尿路感染症例は1例のみで臨床的に著効を示し、細菌学的には原因菌である *E. coli* の消失をみた。投与全症例9例中、効果判定の対象となった7例で、著効4、有効1、無効2であり、有効率は71.4%であった。副作用および検査値の異常等に関しては特記すべきものはなかった。

はじめに

新しい半合成ペニシリン 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 trihydrate (Fig. 1)) はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対する広範囲な抗菌スペクトルを有し、従来のペニシリン剤以上に殺菌的であり、血中濃度の持続時間が長いことが特徴とされている¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



内科領域における呼吸器感染症例および尿路感染症例について本剤を使用し、臨床効果および副作用について検討した。

対象および方法

徳島大学第三内科入院患者のうち、呼吸器および尿路感染症症状、所見を有する男性5例、女性4例の計9例を対象とした(Table 1)。

基礎疾患を有していたものは、6例で、肺癌4例、気管支拡張症1例、慢性骨髄性白血病1例であった。症例の一部において喀痰融解剤、下熱鎮痛剤が併用されているが、これらは本剤投与前より持続的に投与されており、

特に本剤投与中に投与量の変更等はされていない。また他の抗生剤、抗癌剤、副腎皮質ホルモン剤等の使用もなかった。

感染部位別には、呼吸器症状を有する8例と、尿路感染症1例であった。

原因菌の検索は全例に施行した。呼吸器感染症例より、*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *A. calcoaceticus* などが検出され、尿路感染症例よりは、*E. coli*, *S. epidermidis* が検出された。

本剤の投与は、症例8は点滴静注にて約1時間で投与し、症例7は点滴静注及び静注投与し、他は静注で行った。投与量は1回1～2gを1日2回投与し、6～21日間使用した。総投与量は12～64gであった。

効果判定は、呼吸器感染症では自覚症状、他覚所見、胸部レ線所見、細菌学的検査所見を指標として総合的に判断し、急性期の諸症状や所見が3日以内に著しく改善したものを著効、1週間以内に改善したものを有効とし、それ以外の改善遅延例や不変例、増悪例を無効とした。尿路感染症例では、UTI薬効評価基準²⁾に従い、著効、有効、無効の3段階で判定した。

副作用は、自覚症状、他覚所見に加えて、諸検査を行い、本剤の造血臓器、肝機能、腎機能に及ぼす影響をみた。

成 績

1) 呼吸器感染症

呼吸器感染症が疑われた8例中2例(症例7, 8)はともに肺癌(扁平上皮癌)を基礎疾患として有しており、本剤投与のみならず他の各種抗生剤の使用にても、発熱、喀嗽等は続き、副腎皮質ホルモン剤投与にて、わず

Table 1 Clinical results with TA-058

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organism	Dose/day (g × times)	Duration (days)	Route	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	K. S.	F.	53	Bronchopneumonia (-)	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	1 × 2	19	I. V.	38	+	?	-
2	Y. S.	F.	29	Chronic bronchitis (Bronchiectasis)	<i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	1 × 2	12	I. V.	24	+	Eradicated	-
3	M. K.	M.	25	Tonsillitis (-)	<i>A. calcoaceticus</i> <i>α-Streptococcus</i> <i>T-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	1 × 2	6	I. V.	12	+	?	-
4	M. O.	F.	55	Bronchopneumonia (CML)	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	1 × 2 2 × 2	9 8	I. V.	50	+	?	-
5	Y. N.	M.	72	Bronchopneumonia (Lung cancer)	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. aerogenes</i> <i>S. epidermidis</i> <i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	1 × 2 2 × 2	5 7	I. V.	38	-	Persisted	-
6	G. K.	M.	70	Bronchopneumonia (Lung cancer)	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	1 × 2	8	I. V.	16	-	?	-
7	T. M.	M.	77	Bronchopneumonia (Lung cancer)	Not detected	1 × 2 2 × 2	10 11	I. V. D. I.	64	?	?	-
8	F. K.	M.	55	Bronchopneumonia (Lung cancer)	Not detected	1 × 2	8	D. I.	16	?	?	-
9	M. I.	F.	25	Acute pyelonephritis (-)	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	1 × 2	7	I. V.	14	+	Eradicated	-

† : Excellent, + : Good, - : Poor

かに改善をみたにすぎなかった。結果的に感染症であるという確定診断が得られなかったため効果判定の対象より除外した。以下の6症例が効果判定の対象となった。

症例1 53歳、女性 発熱、咳嗽、膿性痰および胸部レ線上、右上葉に腫瘤影に随伴する肺炎所見が認められ、セフェム系経口抗生剤を投与されていたが、効果が認められず、本剤を投与（2g/日、2×）した。3日目には下熱し、喀痰、咳嗽も著しく減少した。胸部レ線上、腫瘤は残存したが、周囲の炎症像は消失した。著効例と考えられた。

症例2 29歳、女性 気管支拡張症にて、日頃より喀痰、咳嗽があったが、急性増悪をきたし呼吸困難を伴うようになったため入院した。本剤（2g/日、2×）を投与後、約200g/日あった膿性痰が50g/日以下となった。咳嗽も減少し、聴診上ラ音も減弱し、著効と判定した。急性増悪の原因菌は *H. influenzae* と考えられたが、本剤投与にて消失している。

症例3 25歳、男性 38～39℃の発熱、咽頭痛、関節痛が改善しないため入院した。扁桃の発赤腫張が認められ、本剤投与（2g/日、2×）により、3日目には平熱となり、臨床症状の消失および扁桃所見の正常化がみられた。検査上でもCRP（2+）→（-）となり、著効と考えられた。咽頭培養にて *A. calcoaceticus*, *α-Streptococcus*, *γ-Streptococcus* 等が認められた。

症例4 55歳、女性 寛解期の慢性骨髄性白血病例であるが、咳嗽、喀痰の出現と胸部レ線上、中葉症候群が確認された。本剤を投与（2g/日、2×を9日間、さらに4g/日、2×を8日間）したところ、6日目には咳嗽や喀痰の消失と食欲の回復をみ、胸部レ線上改善をみた。有効と判定した。

症例5 72歳、男性 扁平上皮型肺癌にて右下葉切除術施行後、約1年目に発熱、胸痛、咳嗽等にて来院した。胸部レ線上、右肺に肺炎様陰影を認めたため、本剤を投与（2g/日、2×を5日間、さらに4g/日、2×を7日間）したが、3日目に胸痛が改善し、CRP（5+）→（3+）となったものの、微熱がつづき、胸部レ線上も改善が認められず無効と判定した。菌検索では、本剤投与前検出されたもののうち、*K. pneumoniae* が消失したものの、*E. aerogenes*, *S. epidermidis* 等は残存した。

症例6 70歳、男性 扁平上皮型肺癌にて治療後しばらくして、発熱、咳嗽、喀痰の出現をみ、本剤投与（2g/日、2×）にても臨床症状の改善は全く認められず無効とした。

2）尿路感染症

症例9 25歳、女性 高熱、腰痛、排尿時痛などがあり、膿尿を認めた。尿中より *E. coli*, *S. epidermidis* を

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

Case No.	RBC($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		ALP (KAU)		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)	
	B*	A**	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	342	377	10.9	11.6	8,000	6,000	10	20	9	24	6.8	8.5	13.0	11.0	0.7	0.9
2	499	328	12.8	11.6	8,400	6,000	17	19	13	11	13.8	10.3	10.0	15.0	0.7	0.7
3	510	460	14.2	12.8	10,200	8,100	14	18	10	13	7.2	9.3	22.0	14.0	1.0	1.1
4	443	432	11.7	12.1	6,400	4,900	18	23	24	23	16.9	13.3	10.0	12.0	0.8	0.8
5	344	312	11.3	9.6	11,500	7,500	24	29	17	19	11.0	9.9	8.0	14.0	1.0	1.0
6	336	366	9.2	9.6	6,000	11,400	7	10	8	11	10.6	7.0	21.0	10.0	1.0	1.2
7	367	309	10.9	9.0	6,100	9,400	14	18	18	31	10.6	8.0	17.0	18.0	1.3	1.4
8	284	271	8.9	7.9	11,200	11,900	10	10	16	20	19.1	19.8	13.0	10.0	0.6	0.6
9	426	394	13.1	12.3	17,000	5,500	27	9	16	10	3.4	2.7	14.0	9.0	0.9	0.7

B* : Before treatment, A** : After treatment

10⁴ cells/ml 検出した。本剤投与 (2 g/日, 2 ×) にて、3 日目には下熱し、症状や膿尿も著しく改善し、著効を呈した。

以上、効果判定の対象となった呼吸器感染症例 6 例中 3 例が著効、1 例が有効、2 例が無効であり、尿路感染症例 1 例が著効であった。投与全症例での有効率は 7 例中 5 例 (71.4%) であった。

副 作 用

本剤投与に伴う、自・他覚的な副作用および造血機能、腎機能、肝機能を中心に影響をみた (Table 1, 2)。自覚症状や他覚所見では特記すべき副作用は認められなかった。臨床検査上では、造血機能上、症例 2 で、赤血球数の減少があるが、ヘモグロビン値はあまり変動がなく、赤血球数測定誤差の可能性が強いと考えられる。症例 5 ではヘモグロビン値の低下が認められるが、本例では、基礎疾患として肺癌があり、低栄養状態が持続しており本剤による直接の影響とは考えにくい。肝機能では、GOT, GPT では異常をみていない。ALP は基礎疾患によると考えられる軽度の上昇が本剤投与前既に数症例に存在しているが、本剤の投与によっても特に増悪傾向は認められなかった。同様に BUN も症例 3 で本剤投与前軽度の上昇を認めるが、特に本剤投与による増悪はなかった。

考 察

TA-058 を呼吸器感染症と尿路感染症の 9 例に投与し、効果判定の対象となった 7 例中 5 例に有効性を認め、71.4% の有効率を得た。

本剤は好気性および嫌気性のグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを有することを特徴としている。今回の検討においても、細菌学的に *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* 等に有効であった。また今回の検討では比較的重症な例においても 1 日 2~4 g に使用にて有効性が認められており、副作用に関しても特に重篤なものはなく、検査上特に本剤投与によると考えられる異常値は認められず、安全性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) NISHINO, T.; N. ISHII, T. TANINO, S. OHSHIMA, & T. YAMAGUCHI: *In Vitro and in Vivo* antibacterial activity of TA-058, a new broad-spectrum semisynthetic penicillin. *Current Chemotherapy and Infectious Disease (Proceedings of the 11 th ICC and the 19 th ICAAC)* Vol I: 362~363, 1980
- 2) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980

CLINICAL EVALUATION OF TA-058

SOICHIRO UEDA, TOSHIHIRO GOTOH, MASARU NAKAGAWA,

SEIJI MUTUURA, SACHIKO YOSHIMOTO, YOHKO KAMEOKA,

MASAKAZU TAMURA and EIRO TSUBURA

The 3rd Department of Internal Medicine, Tokushima University,
School of Medicine, Tokushima

Clinical effectiveness of TA-058, a new semisynthetic penicillin, was studied in 9 adult cases of infectious diseases. These cases consisted of 8 cases of acute and chronic upper or lower respiratory tract infections and 1 case of urinary tract infection. TA-058 was given to the patients with dosage of 1-2 g/day intravenously. Clinical effectiveness was determined about 7 days later. Clinical and bacteriological effectiveness were obtained in 5 out of 7 cases (71.4%). Excellent efficacy was obtained in 4 cases, good in one case and poor in two cases respectively. There were no serious adverse reactions.

It was concluded that TA-058 was supposed to be active and useful antibiotic against respiratory infections by gram-negative bacteria without major side effects.