

TA-058 の基礎的、臨床的検討

沢江 義郎・草場 公宏・柏木征三郎・小野 亨雄
桶田 俊光・岡田 薫・熊谷 幸雄
九州大学医学部第一内科，医療技術短大部

新しく開発された注射用広域性ペニシリン系抗生物質である TA-058 について、基礎的、臨床的検討を行い、つぎのような結果が得られた。

1) TA-058 の抗菌力を九大第一内科入院患者由来の臨床分離菌について測定したところ、TA-058 の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の占める割合は、*S. aureus* 89%，*S. faecalis* 85%，*E. coli* 37%，*K. pneumoniae* 0%，*Enterobacter* sp. 63%，*S. marcescens* 4%，*Proteus* sp. 79%，*P. aeruginosa* 8%であった。これらを AMPC の抗菌力と比較すると、TA-058 がグラム陽性球菌では2段階劣るが、グラム陰性桿菌では2段階ないしそれ以上優れていた。

2) TA-058 の 2g を健康成人3名に静注したときの血清中 TA-058 濃度の平均値は、注射終了直後 $283.3 \mu\text{g/ml}$ 、6時間後 $3.3 \mu\text{g/ml}$ であり、 $T_{1/2}(\beta)$ 1.3 hr.、AUC $202 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$. であった。このときの尿中排泄率は6時間後までに66%であった。慢性腎不全例では尿中排泄率が著明に低下し、 $T_{1/2}(\beta)$ が非常に延長した。

3) 肺炎9例、気管支炎3例、肺結核1例、膀胱炎7例、腎盂腎炎4例、敗血症および細菌性心内膜炎3例、髄膜炎、関節炎、肛門周囲膿瘍の各1例、計30例に TA-058 を1日1~8g、3~55日間使用した。臨床効果としての有効率は呼吸器感染症54.5%、尿路感染症72.7%、その他66.7%で、全体として64.3%であった。細菌学的には *K. pneumoniae*、非酸菌によるものに無効例が多かった。副作用として1例に血管痛が認められたのみで、臨床検査成績で GOT、GPT 上昇2例、ALP 上昇1例が認められたが、いずれも肝障害のある症例であった。

はじめに

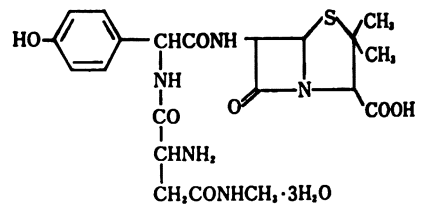
新しく開発された注射用広域性半合成ペニシリン系抗生物質である TA-058 は Fig. 1 に示すような構造のものであり、日常の臨床の場で多用されている amoxicillin (AMPC) の6位の側鎖のアミノ基に *N*⁴-メチル-D-アスパラギンを結合したものである。この薬剤の特長として、殺菌作用が強く、とくに *in vitro* より *in vivo* の抗菌活性がより強く、しかも注射により高い血中濃度が得られ、半減時間も1.4時間と比較的長く、組織移行も良好であると言われている。また、蛋白結合率が低く、副作用が少ないとも言われている。

そこで、われわれもこの TA-058 について、臨床分離菌に対する抗菌力、健康成人及び症例に投与したときの血中濃度と尿中排泄率、さらに症例に応用したときの臨床効果と副作用の有無など、基礎的・臨床的検討を行ったので報告する。

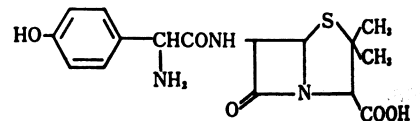
材料及び方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

Fig. 1 Chemical structures of TA-058 and AMPC



a) TA-058



b) Amoxicillin (AMPC)

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から主として昭和55年8月から昭和56年9月までの間に分離された *S. aureus* 27株、*S. faecalis* 26株、*E. coli* 27株、*K. pneumoniae* 27株、*E. cloacae* 26株、*E. aerogenes* 1

株, *S. marcescens* 27 株, *P. mirabilis* 22 株, *P. vulgaris* 6 株, *P. aeruginosa* 26 株について, 日本化学療法学会標準法²⁾により TA-058 及び対照薬としての AMPC の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお, 接種菌液はトリプトソイブイオン(栄研)の1夜増菌培養液を滅菌生理食塩水で100倍に希釈したものをを用いた(Inoculum size: 10^6 cells/ml と表示)。

2. 血清中 TA-058 濃度と尿中排泄量測定

31歳から42歳までの健康成人男子2名(身長・体重168 cm・57 kg, 162 cm・64 kg)と女子1名(158 cm・47 kg)の計3名に, TA-058 の2 gを注射用生理食塩液20 mlに溶解して, 4~6分間かけてゆっくり静注した。このときの注射前, 静注終了直後, 終了時から5, 10, 15, 30, 60, 120, 240, 360分後に約5 mlを採血した。同時に, 注射前, 注射終了時から2, 4, 6時間後に完全に排尿させ, その尿量を測定するとともに, その一部を採取した。次に, 63歳女子の慢性腎不全例(身長136 cm, 35 kg, 血清尿素窒素 66 mg/dl, 血清クレアチニン6.5 mg/dl, クレアチニン・クリアランス8.9 ml/min)に TA-058 の0.5 gを蒸留水20 mlに溶解してゆっくり静注して治療したときの19日目に, 注射前, 静注終了直後, 終了時から15, 30, 60, 120, 240, 360分後に約5 mlを採血した。同時に, 注射前, 注射終了直後, 2, 4, 6時間後に排尿させ, 尿量を測定するとともに, その一部を採取した。また, 36歳男子の *S. faecalis* (MIC: 3.13 μ g/ml)による細菌性心内膜炎例(身長165 cm, 体重65.5 kg, クレアチニン・クリアランス117 ml/min)に TA-058 の2 gを生理食塩液100 mlに溶解し, 1時間かけて点滴静注して治療したが, その血清発育阻止試験を施行したときの血清について TA-058 濃度を測定した。即ち, 注射前, 点滴静注終了後30, 75, 135, 320, 500分に約5 mlを採血した。

これらの採血した血液は凝固したのち血清を分離し, 一部尿とともに TA-058 濃度測定まで -20°C に保存した。

TA-058 の血清中及び尿中濃度の測定は Bioassay 法ないし HPLC 法によった。Bioassay 法は *E. coli* ATCC 27166 を検定菌とする寒天孔拡散法 (Agar well 法) で, 測定培地にはペプトン 1.5 g/dl, 寒天 1.5 g/dl, *E. coli* 1×10^6 cells/ml を含んだものをを用いた。HPLC 法は TSK-GEL, LS 410 カラムに, 移動相としてメタノール-pH 7.0, 0.05 M リン酸塩緩衝液 (5.5 : 94.5) 混合液を用いた。

得られた血清中 TA-058 濃度の経時的推移について, 2-compartment open model の $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ (β の重みづけ: $1/c^2$) のそれぞれの数値及び pharmacoki-

netic parameters を computer を用いて最小自乗法により算出した。

血清発育阻止試験は TA-058 投与中の細菌性心内膜炎患者の血清をトリプトソイブイオン(栄研)により4倍から128倍まで2倍希釈系列を作成した0.5 mlに, 血液から分離された起炎菌の同ブイオンによる一夜増菌培養液の100倍希釈したものを一滴ずつ接種し, 一昼夜培養した。このときの起炎菌の発育が阻止された最大希釈倍数を血清発育阻止倍数とした。さらに, これら血清希釈培養液を血液寒天培地に塗抹し, 一夜培養後に起炎菌の陰性であった最大希釈倍数を血清殺菌倍数とした。

3. 臨床効果と副作用の有無

昭和56年7月から昭和57年6月までの間に, 九州大学第一内科及び関連病院内科に入院した肺炎9例, 急性気管支炎1例, 慢性気管支炎2例, 肺結核1例, 急性膀胱炎4例, 慢性膀胱炎3例, 急性腎盂腎炎2例, 慢性腎盂腎炎2例, 敗血症1例, 細菌性心内膜炎2例, 化膿性髄膜炎1例, 化膿性関節炎1例, 肛門周囲膿瘍1例の計30例に, TA-058 を1日1~8 g, 2~4回に分けて, 3~55日間使用した。しかし, 血管痛の激しかった1例では1回のみで中止した。TA-058 の投与方法は注射用蒸留水20 mlに溶解し, ゆっくりと3分以上かけて静注するか, 電解質液100~500 mlに溶解し, 1時間かけて点滴静注した。なお, 本剤の投与前に皮内反応を施行し, 全例陰性であることを確認した。

臨床効果の判定には, 解熱などの全身状態の改善, 自覚症状の消失と局所炎症所見ならびに起炎菌の消失, 検査成績の改善とによった。すなわち, 解熱, 自覚症状の消失がみられ, 局所炎症所見の改善, CRP の陰性化, 白血球増多の改善, 赤沈値の正常化などの認められたものを「有効」とし, とくに1週間以内に有効であったものを「著効」とした。解熱や自覚症状の改善はみられたものの, 検査成績の完全な正常化が認められなかったときや, 薬剤の中止により直ちに再燃のみられたものを「やや有効」とした。解熱せず, 自覚症状や全身状態及び検査成績の改善がみられなかったものを「無効」とした。また, 薬剤の適応でなかった症例や使用期間の不十分であった場合などは「判定不能」とした。起炎菌の消長について, 菌消失, 菌減少, 菌残存, 菌交代といった細菌学的効果として検討した。なお, 症状の改善により検体の採取ができなくなったときも菌消失とした。

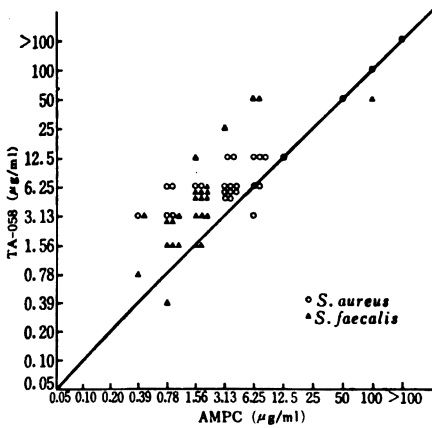
副作用については, 患者の訴えをよく聞くとともに, 血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し, その変化の有無を観察した。

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to TA-058 and AMPC

Strain (No.)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>S. aureus</i> (27)	TA-058							3 (11.1)	15 (66.7)	6 (88.9)		1 (92.6)	1 (96.3)	1 (100)
	AMPC				1 (3.7)	4 (18.5)	2 (25.9)	11 (66.7)	5 (85.2)	1 (88.9)	1 (92.6)	1 (96.3)	1 (100)	
<i>S. faecalis</i> (26)	TA-058				1 (3.8)	1 (7.7)	5 (26.9)	7 (53.9)	7 (80.8)	1 (84.6)	3 (100)			
	AMPC				2 (7.7)	7 (34.6)	13 (84.6)	1 (88.5)	2 (96.2)					1 (100)
<i>E. coli</i> (27)	TA-058				1 (3.7)		4 (18.5)	3 (29.6)	2 (37.0)	1 (40.7)		2 (48.1)	2 (100)	
	AMPC						1 (3.7)	2 (11.1)	5 (29.6)	1 (33.3)		1 (37.0)	17 (100)	
<i>K. pneumoniae</i> (27)	TA-058									2 (7.4)	7 (33.3)	10 (70.4)	8 (100)	
	AMPC										1 (3.7)	5 (29.6)	21 (100)	
<i>Enterobacter</i> sp. (27)	TA-058							6 (22.2)	6 (44.4)	5 (63.0)	1 (66.7)	2 (77.8)	6 (100)	
	AMPC												27 (100)	
<i>S. marcescens</i> (27)	TA-058									1* (3.7)			26 (100)	
	AMPC									1* (3.7)			26 (100)	
<i>Proteus</i> sp. (28)	TA-058												5 (100)	
	AMPC									1 (78.6)		1 (82.1)	6 (100)	
<i>P. aeruginosa</i> (26)	TA-058												10 (100)	
	AMPC									2* (7.7)	1 (11.5)	4 (26.9)	9 (61.5)	

(*) : Cumulative percent * $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$

Fig. 2 Correlogram of MICs between TA-058 and AMPC (1)



成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九大第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株について TA-058 の MIC を測定し、同時に測定した AMPC の MIC と比較した成績が Table 1 である。

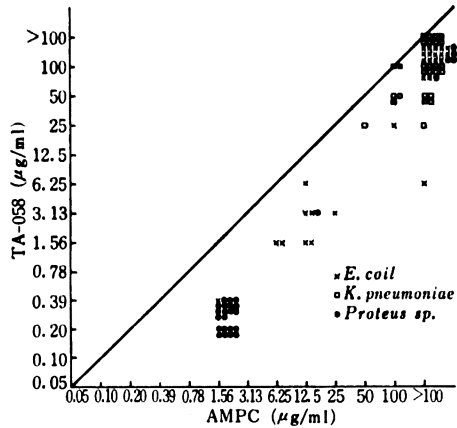
S. aureus 27 株では、TA-058 は 3.13~12.5 μg/ml に 24 株、89% があり、他は 50 μg/ml ないしそれ以上であった。AMPC は 0.39~12.5 μg/ml が 24 株と TA-058 と同数であったが、その多くは 0.78~6.25 μg/ml で、耐性菌では両者に差がなかったものの、TA-058 の方が 1~2 段階劣るものが多かった (Fig. 2)。

S. faecalis 26 株では、TA-058 は 0.39~12.5 μg/ml が 22 株、85% で、その多くは 1.56~6.25 μg/ml であった。また、残りの株も 25~50 μg/ml であった。AMPC は 100 μg/ml 以上の 1 株を除いて 0.39~6.25 μg/ml で、その多くは 0.78~1.56 μg/ml であった。そこで、TA-058 の方が 1~2 段階劣るものが多かった (Fig. 2)。

E. coli 27 株では、TA-058 は 0.39 μg/ml の 1 株のほか、1.56~6.25 μg/ml が 9 株で、6.25 μg/ml 以下は 37% にすぎず、25 μg/ml 1 株、100 μg/ml 2 株で、100 μg/ml 以上が 14 株、52% と多く、全体としてやや劣る成績であった。AMPC は 1.56 μg/ml の 1 株のほか 6.25~12.5 μg/ml は 7 株にすぎず、12.5 μg/ml 以下は 30% で、25、100 μg/ml の 1 株ずつのほかは 100 μg/ml 以上であった。そこで、TA-058 が AMPC よりは 2 段階ないしそれ以上優れた抗菌力であった (Fig. 3)。

K. pneumoniae 27 株では、TA-058 は 25~100 μg/ml が 19 株、70% で、その他は 100 μg/ml 以上であっ

Fig. 3 Correlogram of MICs between TA-058 and AMPC (2)



た。AMPC は 50~100 μg/ml が 6 株、30% のほかは 100 μg/ml 以上であった。そこで、TA-058 の方が AMPC よりも 2 段階優れているものの、全体として劣る抗菌力であった (Fig. 3)。

Enterobacter sp. 27 株では、TA-058 は 3.13~12.5 μg/ml が 17 株、63% で、100 μg/ml ないしそれ以上が 8 株、30% であった。一方、AMPC はすべて 100 μg/ml 以上であり、TA-058 にある程度の抗菌力が認められた。

S. marcescens 27 株では、TA-058、AMPC いずれも 12.5 μg/ml ないしそれ以下の 1 株、4% を除いて、すべて 100 μg/ml 以上であった。

Proteus sp. 28 株では、TA-058 は 0.20~0.39 μg/ml が 21 株、75% と優れた抗菌力があり、3.13 μg/ml の 1 株を除いて残り 6 株、21% が 100 μg/ml ないしそれ以上であった。AMPC は 21 株、75% が 1.56 μg/ml で 12.5 μg/ml の 1 株のほかは 100 μg/ml 以上であった。そこで、TA-058 の方が 2 段階ないしそれ以上に AMPC より優れた抗菌力であった (Fig. 3)。

P. aeruginosa 26 株では、TA-058 は 12.5 μg/ml ないしそれ以下が 2 株、8% のほか、25~100 μg/ml が 14 株、54% あり、その他は 100 μg/ml 以上で、ある程度の抗菌力が認められた。AMPC は 100 μg/ml の 1 株のほかはすべて 100 μg/ml 以上であった。

2. 血清中濃度及び尿中排泄率

年齢 31~42 歳の健康成人 3 名 (男子 2 名、女子 1 名) について、TA-058 の 2 g を生理食塩液 20 ml に溶解して約 5 分間で one-shot 静注したときの血清中 TA-058 濃度は、Table 2 に示すように、注射終了直後に 268~292 μg/ml、平均 283 μg/ml と比較的良好一致し

た高いピーク値が得られ、その後の経時的推移も3名ともほぼ近似した値であった。すなわち、3名の平均値±SD でみると、5分後 193.7±30.7 μg/ml と急速に減少し、10分後 163.7±14.2、15分後 139.7±22.5、30分後 100.0±13.9 μg/ml と短時間にほぼ直線的に減少したが、60分後は 56.3±9.2、120分後 27.0±3.5 μg/ml と減少もやや緩やかとなり、比較的高値が維持された。更に240分後には 9.3±2.1 μg/ml と減少し、360分後は 3.3±1.2 μg/ml であった。これらの成績を図示したものが Fig. 4 の実線である。個々の成績をみると、H. Y. 例が途中やや高値を示していた。

これらの個々の血清中濃度及びその平均値について、2-compartment open model によって算出された pharmacokinetic parameters が Table 3 である。平均値から求められた β は 0.54 hr⁻¹、T 1/2 (β) は 1.3 hr、AUC は 201.5 μg/ml·hr であった。この数値を用いて描かれた simulation curve は Fig. 5 のようになり、実測値とよく一致した。個々の成績をみると、T. T. 例では T 1/2 (β) が 1.1 hr と短く、AUC も小さく、H. Y. 例は血清中濃度が高く持続したため AUC がやや大きくなっていった。

このときの TA-058 の尿中排泄状況をみたのが Table 4 で、尿中 TA-058 濃度 (HPLC法) は注射後2時間までは 3~8 mg/ml と高濃度で、2~4時間も 1~5 mg/ml と比較的高濃度であったが、4~6時間は 0.3~1.0 mg/ml であった。そこで、尿中排泄率をみると3名とも非常に近似した値であり、その平均値は注射終了時から2時間までが 53.2%、2~4時間が 9.8%、4~6時間が 3.4%で、6時間後までの累計は 66.4%であった。これらの成績を図示したのが Fig. 6 である。

慢性腎不全 (H. K.) 例に TA-058 の 0.5 g を同様に静注したときの血清中 TA-058 濃度は Table 5 のように、注射前に 17.7 μg/ml の血清中濃度が残存しており、注射終了直後に 82.4 μg/ml となり、64.7 μg/ml の上昇であり、2 g の 283 μg/ml とよい dose response

Fig. 4 Serum levels of TA-058 after its administration to three healthy adults and cases treated with TA-058 (Bioassay method)

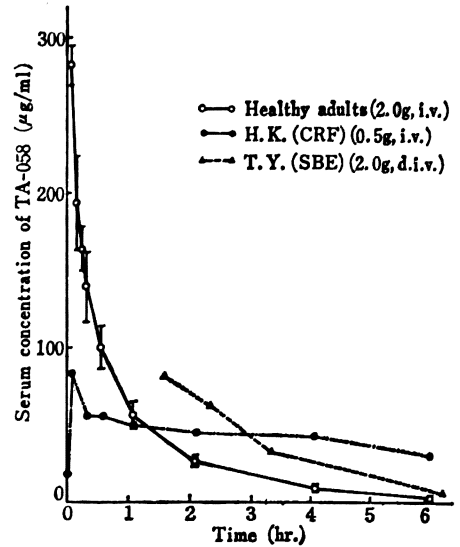


Fig. 5 Simulation curve of TA-058 in healthy adults

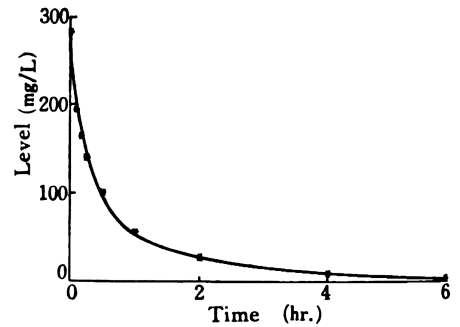


Table 2 Serum levels of TA-058 after administration of 2.0 g by i.v. injection (μg/ml) (Bioassay method)

Case	Age	Sex	Weight (kg)	Height (cm)	Before	Time after the i.v. injection of TA-058 (min.)								
						0	5	10	15	30	60	120	240	360
K. T.	42	M	64	162	0	292	184	154	117	91	51	25	11	4
T. T.	31	M	57	168	0	268	169	157	140	93	51	25	7	2
H. Y.	40	F	47	158	0	290	228	180	162	116	67	31	10	4
Mean ± SD					0	283.3 ± 13.3	193.7 ± 30.7	163.7 ± 14.2	139.7 ± 22.5	100.0 ± 13.9	56.3 ± 9.2	27.0 ± 3.5	9.3 ± 2.1	3.3 ± 1.2

Table 3 Pharmacokinetic parameters of TA-058 in healthy adults

Case	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	α (hr^{-1})	β (hr^{-1})	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	C_0 ($\mu\text{g/ml}$)	Vd (L)	AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$)
K. T.	181.7	73.2	4.24	0.48	1.4	254.9	17.18	195.4
T. T.	144.4	89.1	3.57	0.63	1.1	233.5	14.26	181.9
H. Y.	182.6	81.7	2.54	0.51	1.4	264.3	12.71	232.1
Mean	169.8	81.0	3.30	0.54	1.3	250.8	14.46	201.5

Table 4 Urinary excretions and recovery rates after administration of 2.0 g by i.v. injection (HPLC method)

Case	Before	0~2 hr			2~4 hr			4~6 hr			Total
	C	C	V	R	C	V	R	C	V	R	R
K. T.	0	7,747	134	51.9	2,067	100	10.3	965	90	4.3	66.6
T. T.	0	5,335 3,174	176 58	56.2	1,215	110	6.6	326	160	2.6	65.5
H. Y.	0	7,935	130	51.6	4,949	50	12.4	731	90	3.3	67.2
Mean \pm SD	0			53.2 \pm 2.6			9.8 \pm 2.9			3.4 \pm 0.9	66.4 \pm 0.9

C : Urinary concentration of TA-058 ($\mu\text{g/ml}$)

V : Urine volume (ml)

R : Urinary excretion rate (%)

Table 5 Serum level of TA-058 after administration of 0.5 g by i. v. injection in Chronic renal failure ($\mu\text{g/ml}$) (Bioassay method)

Case	Age	Sex	Weight (kg)	Height (cm)	Before	Time after i. v. injection of TA-058 (min.)						
						0	15	30	60	120	240	360
H. K.	63	F	35.0	136.0	17.7	82.4	55.4	55.0	49.8	44.1	43.1	30.1

Table 6 Pharmacokinetic parameters of TA-058 after administration of 0.5 g by i.v. injection in CRF

Case	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	α (hr^{-1})	β (hr^{-1})	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	C_0 ($\mu\text{g/ml}$)	Vd (L)	AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$)
H. K.	26.3	38.4	14.29	0.097	7.1	64.7	12.9	397.7

Table 7 Urinary excretions and recovery rates of TA-058 after administration of 0.5 g by i.v. injection in CRF (Bioassay method)

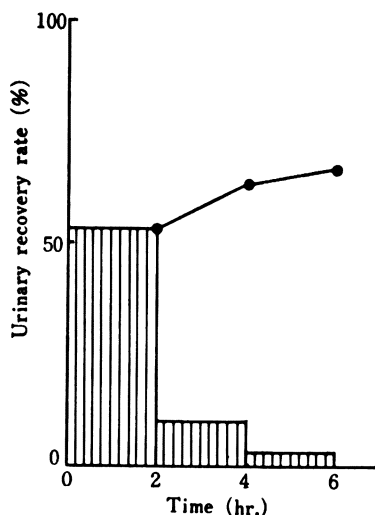
Case	Before			0~2 hr			2~4 hr			4~6 hr			Total
	C	V	R	C	V	R	C	V	R	C	V	R	R
H. K.	75.3	300	22.6	64.6 111.3	75 100	3.2	110.7	125	2.7	114.4	100	2.3	8.2

C : Urinary concentration of TA-058 ($\mu\text{g/ml}$)

V : Urine volume (ml)

R : Urinary excretion rate (%)

Fig. 6 Urinary recovery rates of TA-058 after administration of 2.0 g to three healthy adults by i.v. infusion



が認められた。しかし、その後は15分後に55.4 $\mu\text{g/ml}$ と減少したが、30分後55.0, 60分後49.8 $\mu\text{g/ml}$ とごく僅かに減少したにすぎず、120分後44.1, 240分後43.1, 360分後30.1 $\mu\text{g/ml}$ と僅かに減少するもの高濃度が持続した。これを図示したのがFig. 4の破線で、TA-058の排泄が非常に遅延した。これらのデータから求められた pharmacokinetic parameters は Table 6 のようになり、 $T_{1/2}(\beta)$ が7.1 hr と著明に延長し、AUC は397.7 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ と大きな値となった。このときの尿中排泄状況をみたのが Table 7 であり、尿中TA-058濃度は110 $\mu\text{g/ml}$ 前後が持続しており、6時間後までの尿中排泄率は8.2%にすぎなかった。

*S. faecalis*による細菌性心内膜炎例にTA-058の2gを1時間かけて点滴静注したときの血清発育阻止及び殺

菌能試験を行ったときの血清中TA-058濃度はTable 8のようであった。すなわち、点滴終了から30分後80.8, 75分後61.6 $\mu\text{g/ml}$ であり、血清発育阻止能及び殺菌能は16倍であった。さらに135分後は31.6 $\mu\text{g/ml}$ で、発育阻止能は8倍であったが、殺菌能は4倍であった。血清中濃度は320分後6.5, 500分後1.9 $\mu\text{g/ml}$ となり、発育阻止能及び殺菌能はいずれも4倍以下であった。これらの血清中TA-058濃度を図示したのがFig. 4の点線であるが、その経時的推移は健康成人のものとはほぼ一致していた。

3. 臨床効果と副作用の有無

九大第一内科及び関連病院内科に入院中の肺炎9例、急性及び慢性気管支炎3例、肺結核1例の計13例の呼吸器感染症と、急性及び慢性膀胱炎7例、急性及び慢性腎盂腎炎4例の計11例の尿路感染症と、その他として敗血症1例、細菌性心内膜炎2例、化膿性髄膜炎、化膿性関節炎、肛門周囲膿瘍の各1例、総計30例にTA-058を使用した。症例はTable 9に示すように、年齢が20歳から91歳であったが、とくに70歳以上の高齢者が多く、性別は男子13例、女子17例で、とくに尿路感染症は殆んどが女性であった。基礎疾患としては、呼吸器感染症には著明なものは少なかったが、尿路感染症は意識障害や運動障害のため寝たきりの高齢者が多く、尿道カテーテルが留置されているものが多かった。その他の疾患にも何らかの基礎疾患のあるものが多かった。起炎菌の明らかにできたものは呼吸器感染症には少なかったが *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *M. tuberculosis* の1種ないし2種によるものが5例で、*M. pneumoniae* に対する抗体の上昇あるいは高値のみられたのが3例あった。尿路感染症は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. faecalis*, *S. aureus*, *A. xylosoxidans*, *P. aeruginosa* の1種ないし数種によるもので、敗血症と肛門周囲膿瘍は *K. pneumoniae* によるもので、細菌性心内膜炎の1例は *S. faecalis* によるものであった。全体として起炎菌の明らかでなかったものが11

Table 8 Serum growth inhibition test and serum level of TA-058 after administration of 2.0 g by d.i.v. infusion in S.B.E. (T. Y.) (Bioassay method)

	Before	After the end of d.i.v. infusion of TA-058 (min.)				
		30	75	135	320	500
Maximum serum growth inhibition	4>	16	16	8	4>	4>
Maximum serum bactericidal activity	4>	16	16	4	4>	4>
Concentration of TA-058 ($\mu\text{g/ml}$)	0.1	80.8	61.6	31.6	6.5	1.9

Table 9 Clinical results with TA-058 (1)

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Antibiotics given before	Dosage of TA-058 (g x times x days)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1 K. Y.	57	F	34	Pneumonia	—	<i>E. coli</i>	—	2.0×2×5 (d.i.v.)	Excellent	Eradicated	—
2 H. H.	47	M	48	Pneumonia	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i>	MINO 0.2×9 ST 3T×117	2.0×2×5 (d.i.v.)	Good	Superinfected (<i>K. pneumoniae</i>)	—
3 J. K.	84	M	52	Pneumonia	—	—	CER 2.0×5	1.0×2×14 (d.i.v.)	Good	Unknown	—
4 M. M.	78	F	38	Pneumonia	Influenza	n. f.	—	1.0×2×14 (d.i.v.)	Good	Unknown	—
5 T. S.	71	F	54	Pneumonia	—	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	CEZ 2.0×1	2.0×2×9 (d.i.v.)	Fair	Persistent	—
6 H. I.	81	M	36	Pneumonia	Gastric cancer and Metastasis	—	—	2.0×2×12 (d.i.v.)	Fair	Unknown	—
7 K. N.	36	F	57	Pneumonia	Dermatomyositis	(<i>Candida</i>)	CFS 2.0×3	2.0×2×8 (d.i.v.)	Poor	Unknown	—
8 T. H.	77	F	42	Pneumonia	—	—	—	1.0×2×14 (i.v.)	Poor	Unknown	—
9 N. M.	81	F	42	Pneumonia	Bronchial athma	—	TOB 0.06×9	1.0×2×7 (d.i.v.)	Poor	Unknown	—
10 K. S.	74	M	41	Acute bronchitis	CVD	—	—	1.0×2×5 (d.i.v.)	Good	Unknown	—
11 M. S.	83	F	41	Chronic bronchitis	Bronchial athma Pulm fibrosis	n. f.	DOTC 0.2×1	1.0×2×9 (d.i.v.)	Good	Unknown	—
12 E. Y.	66	M	62	Chronic bronchitis	Aspergilloma	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	—	2.0×1×1 (d.i.v.)	Unknown	Unknown	pain at injected vein
13 M. H.	77	M	46	Pulmonary tuberculosis	—	<i>M. tuberculosis</i> <i>K. pneumoniae</i>	—	2.0×2×3 (d.i.v.)	Unknown	Persistent	—
14 T. Y.	52	F	56	Acute cystitis	Diabetes mell. Liver cirrhosis	<i>S. faecalis</i>	CMZ 2.0×1	1.0×2×5 (i.v.)	Good	Eradicated	—
15 C. M.	75	F	41	Acute cystitis	Fracture of femoral head	<i>E. coli</i>	—	1.0×2×6 (d.i.v.)	Good	Eradicated	—

Table 9 Clinical results with TA-058 (2)

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Antibiotics given before	Dosage of TA-058 (g × times × days)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
16 M. K.	85	F	52	Acute cystitis	Gastrectomy	<i>K. pneumoniae</i>	—	1.0 × 2 × 6 (d.i.v.)	Good	Eradicated	—
17 Y. M.	82	F	40	Acute cystitis(C⊕)	Arteriosclerosis of brain artery	<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. aureus</i>	—	2.0 × 2 × 5 (i.v.)	Good	Eradicated (Colonization) (<i>K. pneumoniae</i>)	—
18 H. T.	91	F	45	Chronic cystitis(C⊕)	Apoplexy	<i>P. mirabilis</i>	NA 2.0 × 7	1.0 × 2 × 6 (d.i.v.)	Good	Superinfected (<i>K. oxytoca</i>)	—
19 T. I.	80	F	50	Chronic cystitis(C⊕)	Apoplexy	① <i>P. mirabilis</i> ② <i>E. coli</i>	—	1.0 × 2 × 6 (d.i.v.)	Good	Colonization (<i>E. coli</i>)	—
20 H. S.	74	F	42	Chronic cystitis(C⊕)	Eczema	① <i>K. pneumoniae</i> ② <i>E. coli</i>	NA	1.0 × 2 × 6 (d.i.v.)	Good	① Eradicated ② Diminished	—
21 H. A.	58	M	56	Acute pyelonephritis	Subarachnoidal hemorrhage	<i>E. coli</i>	—	1.0 × 2 × 9 (i.v.)	Fair	Eradicated	—
22 K. K.	82	F	39	Acute pyelonephritis (C⊕)	Apoplexy	<i>E. coli</i>	—	1.0 × 2 × 5 (d.i.v.)	Fair	Unknown	—
23 H. K.	63	F	35	Chronic pyelonephritis	Stone of ureter	<i>E. coli</i>	—	0.5 × 2 × 43 (i.v.)	Good	Unknown	—
24 S. N.	85	M	45	Chronic pyelonephritis	Apoplexy	<i>A. xylosoxidans</i> <i>P. aeruginosa</i>	NA 1.5 × 12	2.0 × 2 × 5 (i.v.)	Poor	Unknown	—
25 M. H.	36	M	62	Sepsis	Diabetes mellitus	<i>K. pneumoniae</i>	—	2.0 × 2 × 6 (d.i.v.)	Excellent	Eradicated	—
26 T. Y.	36	M	66	S. B. E.	Mitral stenosis Diabetes mellitus	<i>S. faecalis</i>	Ceftriaxone 2.0 × 8	2.0 × 2 × 8 2.0 × 3 × 4 (d.i.v.) 2.0 × 4 × 43	Good	Eradicated	—
27 H. T.	50	M	60	S. B. E.	Aortic regurgitation Heart failure	(<i>S. epidermidis</i>)	PCG+SM	2.0 × 4 × 4 (d.i.v.)	Poor	Unknown	—
28 T. N.	20	M	68	Meningitis purulenta	—		—	2.0 × 3 × 6 2.0 × 2 × 16 (d.i.v.)	Good	Unknown	—
29 T. K.	87	F	41	Arthritis purulenta	Apoplexy		TIPC 3.0 × 8	1.0 × 2 × 7 (i.v.)	Good	Unknown	—
30 G. S.	83	M	51	Perianal abscess	Rectal cancer Apoplexy	<i>K. pneumoniae</i>	—	1.0 × 2 × 19 (d.i.v.)	Poor	Persistent	—

例と多く、抗生剤が既に使用されていたものが13例と多かった。

TA-058の使用量は1日1~8g, 3~55日間, 朝夕2回に分けて投与されていたが, 主として1日2~4g, 5~14日間の使用であった。例外として腎不全例に1日1g, 心内膜炎の1例に1日8gを4回に分けて43日間と長期間使用した。

臨床効果は呼吸器感染症13例では著効1例, 有効5例, やや有効2例, 無効3例, 判定不能2例で, 有効率54.5%であった。*E. coli*, *P. aeruginosa* によると思われるものに有効で, *M. pneumoniae* に対する抗体の上昇あるいは高値が認められた3例ではいずれもやや有効が無効であった。尿路感染症11例では有効8例, やや有効2例, 無効1例で, 有効率72.7%であった。*A. xylosoxidans*, *P. aeruginosa* による慢性腎盂腎炎が無効であり, *E. coli* による急性腎盂腎炎がいずれもやや有効に留まった。その他の感染症では *K. pneumoniae* 性敗血症が著効, *S. faecalis* 性心内膜炎及び化膿性の髄膜炎と関節炎が有効, 起炎菌不明の心内膜炎と *K. pneumoniae* による肛門周囲膿瘍が無効であった。全体の30例では著効2例, 有効16例, やや有効4例, 無効6例, 判定不能2例で, 有効率64.3%であり, やや有効まで入れると78.6%であった。これら無効例の多くにはアミノ配糖体系抗生剤が併用されたが, なかには併用が有効なものも認められた。細菌学的効果としては, 起炎菌の明らかであったものの多くは消失したが, なかに *K. pneumoniae* が存続したり, 菌交代現象として新たに出現したりした。

副作用として1例に激しい血管痛が認められた以外に, とくに著明なものはなく, 臨床検査成績でTable 10に示すように, GOT, GPT 上昇が2例, Al-P 上昇が1例に認められた。しかし, 臨床検査成績に異常の見られた症例はいずれも基礎疾患として肝障害のあるものであった。

つぎに, TA-058 使用例の中から興味ある症例を呈示すると, Fig. 7 に示す *S. faecalis* による心内膜炎の場合, Table 8 に示した血清発育阻止試験から8倍以上の発育阻止能のあるのは点滴終了から2.5時間であり, 1日2回の点滴静注では無効で, 1日に2g 4回の投与によってはじめて有効となった。また, Fig. 8 に示す化膿性髄膜炎では, 髄液からは起炎菌が検出できなかったが, TA-058 を1日6g, 3回に分けて点滴静注したところ, 7日目には解熱し, 自覚症状の軽快, 髄液所見の改善がみられた。

考 察

新しく開発された注射用広域性ペニシリン系抗生物質である TA-058 は AMPC に類似した構造のものであり, 強い殺菌作用とともに高い血清中濃度が得られ, 組織移行も良好で, 毒性が極めて低いという特徴があるとされている¹⁾。

そこで, まず九大第一内科入院患者由来の臨床分離菌に対する TA-058 の抗菌力を測定し, AMPC の抗菌力と比較した。グラム陽性球菌では *S. aureus* と *S. faecalis* についてのみ検討したが, その85~89%が12.5 µg/ml 以下と耐性菌が比較的少なかった。しかし, その多くは

Fig. 7 Clinical course of case (26) T. Y. 36 y.o. M, SBE with MS

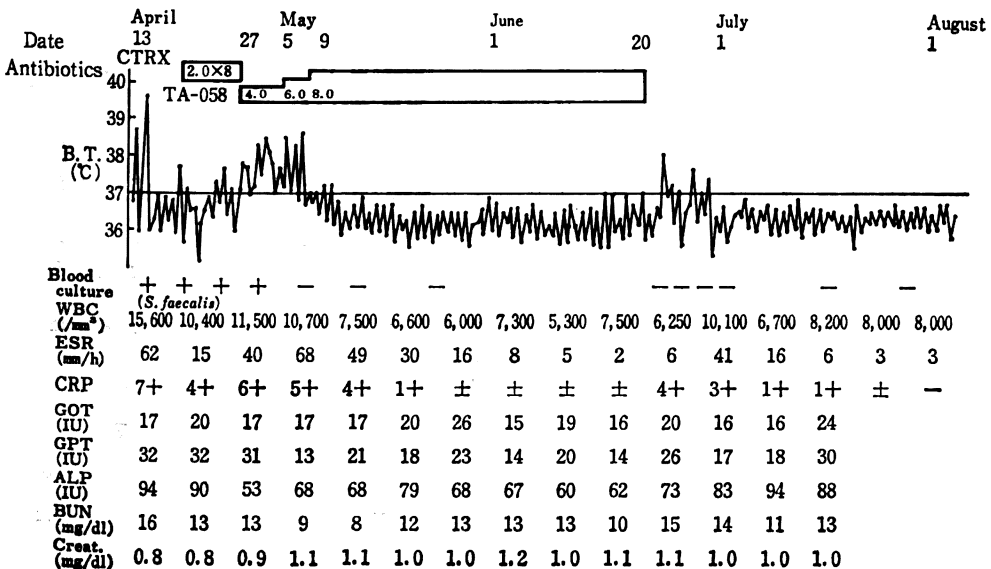


Table 10 Laboratory findings of cases treated with TA-058 (1)

Case	Age	Sex	Time	Hemanalysis					ESR (mm 1h/2h)	CRP CA-T MpHA	Liver function				Renal function			Serum electrolytes			Urinalysis		
				Hb (g/dl)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	N (%)			E (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	ALP (K.A. U.)	T. Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	P	S	
1 K. Y.	57	F	B A	13.1 13.8	395 417	37 43	12,000 5,700	90 44	0 0	23/31 25/47	4+ —	4 >	20 >	17 26	12 13	9.4 10.9	0.3 0.3	13.1 14.8	136 141	4.1 5.3	— —	— —	— —
2 H. H.	47	M	B A	11.2 12.5	388 390	39 37	8,600 5,700	68 42	0 1	45 25	3+ +	—	—	22 10	26 19	19.0 5.7	0.3 0.2	16.4	136	4.1	—	—	—
3 J. K.	84	M	B A	11.1 11.6	331 341	30 31	10,500 9,600	60	2	96 49	2+ —	—	—	36 31	29 26	13.1 12.8	1.0 0.8	21.5 20.4	132 134	3.6 3.5	101 103	—	—
4 M. M.	78	F	B A	12.9 12.3	412 411	32 31	8,900 8,100	—	—	92/111 21/52	5+ 1+	—	—	35 31	29 32	6.9 7.7	1.0 1.1	22 22	143 141	3.2 3.5	108 106	—	—
5 T. S.	71	F	B A	11.4 10.6	356 326	31 31	26,700 7,600	93 76	0 0	44/89 34/71	5+ 1+	4 128	40 160	18 23	23 20	117* 82*	0.4 0.4	19 14	141 140	4.2 4.7	103 107	+	+
6 H. I.	81	M	B A	11.1 10.6	316 310	32 31	7,100 6,800	84 82	0 2	96 26	6+ 2+	4	640	39	29	4.4	0.8	23 25	141 142	3.5 2.9	106 100	±	—
7 K. N.	36	F	B A	13.4 14.8	474 509	42 45	10,600 9,300	81 80	0 0	25 45	2+ 2+	32 32	160 40	58 58	77 62	85* 94*	0.4 0.4	14 12	143 142	3.9 4.1	105 91	—	—
8 T. H.	77	F	B A	11.2 12.1	361 351	29 32	3,600 4,000	—	—	82/101 52/82	3+ 2+	—	—	38 31	40 40	5.0 5.5	0.4 0.3	18 14	141 143	3.5 3.7	103 103	—	—
9 N. M.	81	F	B A	11.0 10.2	364 348	33 35	6,500 8,900	71 92	4 0	13/32 12/36	6+ 1+	—	—	45 45	19 21	14.9 29.3	0.5 1.2	21 30	133 130	2.7 2.7	94 92	+	+
10 K. S.	74	M	B A	10.3 11.9	263 300	27 29	10,100 4,800	70 51	10 10	94/134 91/123	4+ 3+	—	—	11 36	7 23	11.2 6.5	1.0 0.8	28 15	137 137	4.4 3.9	101 108	—	—

* I.U.

Table 10 Laboratory findings of cases treated with TA-058 (2)

Case	Age	Sex	Time	Hemanalysis						ESR (mm. 1h/2h)	CRP	CA-T	MpHA	Liver function			Renal function			Serum electrolytes			Urinalysis					
				Hb (g/dl)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	N (%)	E (%)					GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	ALP (K.A. U.)	T. Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	P	S				
11	M. S.	83	F	B	A	11.9	371	35	5,200	71	1	37/83	—	128	40	>	24	11	8.5	0.5	29	1.1	143	5.6	103	—	—	
				A		11.6	368	35	4,600			58/96	±	64	40	>	14	10	6.5	0.4								
12	E. Y.	66	M	B	A	10.3	379	36	8,100			40/60	5+				45	39	187*	1.0	11	0.9	132	4.4	102	—	##	
				A		9.6	361		9,000	63	1	74/107	6+	4	40	>	46	27	149*	0.7	13	0.9	126	4.6	96	—	##	
13	M. H.	77	M	B	A	10.2	312	32	7,300	65	3	95/125	5+	4	160		33	24	91*	0.7	14	0.8	142	3.5	97	—	—	
				A		9.5	278	30	11,200	76	0	86/168	3+	160		27	19	66*	0.5	15	0.7	137	2.9	99	—	—		
14	T. Y.	52	F	B	A	14.3	422	41	4,800	38	2	13/35	—				84	108	76*	0.5	14	0.5	136	4.0	106	±	+	
				A							26/52					161	210	78*	0.6	12	0.6	140	4.3	106	—	—		
15	C. M.	75	F	B	A	12.0	365	36	7,800			12/21	—				26	19	11.2	0.8	19	0.7	136	3.1	103	+	—	
				A		11.8	375	35	6,100			11/23	—				12	8	13.0	0.7	20	0.8	142	3.6	103	—	—	
16	M. K.	85	F	B	A	9.8	294	27	6,500			36/56	2+				26	19	13.0	1.0	21	0.9	129	4.1	103	+	—	
				A		10.1	301	31	6,700			21/38	—				19	8	12.1	1.1	21	1.0	133	3.6	104	+	—	
17	Y. M.	82	F	B	A	10.7	331	32	7,900	70	0	16/					86	65	9.0	0.8	25		139	4.5		—	—	
				A																								
18	H. T.	91	F	B	A	12.3	388	32	4,000	36	5	13/	—				11	6	13.0	1.0	18	7.6	139	3.9	101	##	—	
				A		10.1	341	28	4,500	57	6	14/	—				12	8	5.3	0.9	18	7.0	136	3.6	100	±	—	
19	T. I.	80	F	B	A	11.1	342	32	6,500			64/	2+				40	32	12.0	1.0	20	0.6	131	4.1	101	+	—	
				A		10.9	312	31	7,200			52/	—				36	26	11.0	0.9	20	0.9	129	4.6	106	+	—	
20	H. S.	74	F	B	A	11.2	326	33	6,500			62/101	1+				12	9	13.0	1.1	20	0.7	133	4.2	101	+	—	
				A		12.1	342	34	6,200	78	5	32/51	—				30	12	11.6	0.9	19	0.7	132	4.2	103	—	—	

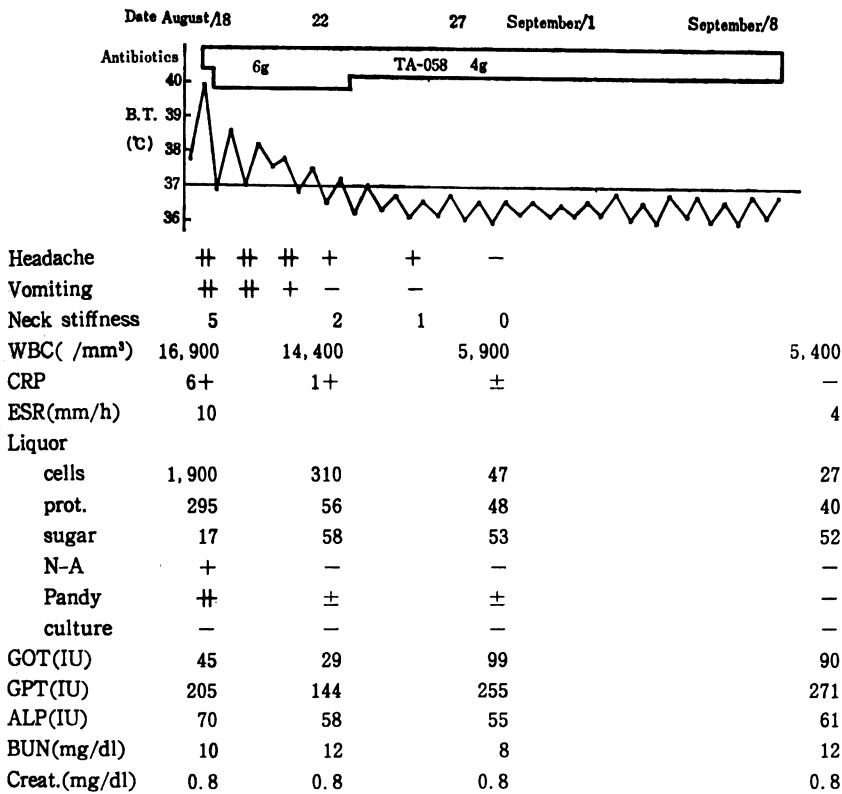
* I.U.

Table 10 Laboratory findings of cases treated with TA-058 (3)

Case	Age	Sex	Time	Hemanalysis						CRP	CA-T	MpHA	Liver function				Renal function			Serum electrolytes			Urinalysis			
				Hb (g/dl)	RBC (10^6 / mm ³)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	N (%)	E (%)				·ESR (mm 1h/2h)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	ALP (K.A. U.)	T. Bil. (mg/ dl)	BUN (mg/ dl)	Creat. (mg/ dl)	Na (mEq/ /L)	K (mEq/ /L)	Cl (mEq/ /L)	P	S		
21	H. A.	58	M	B	11.7	369	34	16,100	85	0	21/31	3+				25	20	11.3	18	1.6	133	3.6	103	+	-	
				A	11.6	384	34	6,200			18/29	-				30	42	14.0	18	1.6	130	3.6	104	-	-	
22	K. K.	82	F	B	9.5	282	28	16,500	85	0		3+				19	10		32	1.9				+	-	
				A	10.2	312	30	6,700				-				23	10		21	1.7				+	-	
23	H. K.	63	F	B	6.6	189	21	7,500	67	3	161/175	2+				11	6	9.7	0.4	6.5	138	5.0	111	##	-	
				A	6.3	165	20	6,000	56	1	130/182	-				13	9	5.9	0.4	7.3	136	4.9	110	##	-	
24	S. N.	85	F	B	11.7	399	36	7,700	61	0	15/	1+				15	8	6.5	0.3	12	143	3.4		+	-	
				A	11.8	370	36	8,300	79	0	12/					15	6	6.7	0.4	16	144	3.7		-	-	
25	M. H.	36	M	B	18.1	576	52	18,400	94	0	62/	4+				56	39	4.2	1.0	13	145	3.3	98	+	##	
				A	15.8	509	46	6,500	58	2	30/	-				47	73	8.9	0.5	10	1.1	143	4.7	102	-	-
26	T. Y.	36	M	B	12.0	425	38	11,500	84	3	40/77	6+				17	31	53*	0.7	13	0.9	137	3.9	102	+	##
				A	15.5	540	43	6,300	62	4	6/18	±				16	14	62*	0.5	10	1.1	142	3.4	104	-	-
27	H. T.	50	M	B	10.3	337	31	9,900	77	2	40/106	3+				17	8		1.0	19	1.1	135	4.4	98	±	-
				A	10.9	353	32	7,500	69	7	32/74	4+				32	31	87*	0.4	30	1.2	138	4.3	97	+	-
28	T. N.	20	M	B	17.5	641	51	16,900	86	0	10/	6+				45	205	70*	1.7	10	0.8	135	3.9	96	±	-
				A	16.0	548	48	5,400	53	2	4/	-				90	271	61*	1.2	12	0.8	140	4.3	102	-	-
29	T. K.	87	F	B	11.2	412	34	6,800			56/120	3+				129	56	12.0	0.4	21	1.4	142	4.6	99	-	-
				A	11.8	410	34	5,900			32/80	-				102	49	11.6	0.5	19	1.2	148	4.6	101	-	-
30	G. S.	83	M	B	11.3	315	32	10,800	65	6	35/75	5+				18	11	12.1	0.8	14	0.9	126	3.9	93	-	-
				A	12.1	365	32	10,100	75	3	18/29	-				21	19	11.8	0.6	10	0.4	131	4.3	101	-	-

* I.U.

Fig. 8 Clinical course of case (28) T. N. 20 y.o. M, Bacterial meningitis



1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、AMPCより1~2段階劣っていた。これらの菌種はいわゆる第3世代の cephem 系抗生物質の普及に伴って増加傾向にあるもので、TA-058 も今後有用な薬剤となるかも知れない。グラム陰性桿菌では *Proteus sp.* の75%が0.20~0.39 $\mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力があり、*E. coli* にも37%が0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、AMPCより2~3段階優れた抗菌力が認められた。しかし、100 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上のものも相当数あり、必ずしも満足のできるものではない。また、*Enterobacter sp.* には3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ が63%で、AMPCにない抗菌力が認められ、*K. pneumoniae* にも25~100 $\mu\text{g/ml}$ が70%と、これも不十分ながら抗菌力が認められた。しかし、*S. marcescens* には殆んど抗菌力が認められなかった。また、*P. aeruginosa* には12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下は8%に過ぎなかったが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以下は62%であった。

これらの成績は全国集計¹⁾でのTA-058の抗菌力とほぼ一致していたが、それでは*E. coli*の57%が12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下となっており、われわれの成績より抗菌力が優れたものとなっていた。また、多くが広域性ペニシリン系のABPCないしCBPC、PIPCの抗菌力と比較され

ているが、おそらく注射剤ということのためであろう。ABPCとAMPCとの抗菌力の間には大差がないと言われており²⁾、TA-058とABPCとの間の比較でもわれわれと同様の成績となっている。また、CBPCとTA-058との比較では両者に殆んど差異がなく、PIPCとでは*P. aeruginosa*、indole(+) *Proteus*、*K. pneumoniae*などの菌種でTA-058が劣っている。さらに、われわれの測定できなかった菌種の中で、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*などの呼吸器感染症の主な起炎菌に対して非常に優れた抗菌力があり、*S. pyogenes*などは殆んどが0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、*H. influenzae*も0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下が殆んどであった³⁾。これら *in vitro* の抗菌力よりも、感染治療実験による *in vivo* での抗菌力の比較で、他の広域性ペニシリン系薬剤より優れている成績がある⁴⁾。しかし、グラム陰性桿菌に対する抗菌力のみからみると、最近の cephem 系抗生物質の抗菌力には遙かに及ばないものと言える。

つぎに、TA-058の吸収、排泄について、健康成人3名にTA-058の2gを静注する方法によって検討した。TA-058の血清中濃度は静注終了直後に270~290 $\mu\text{g/ml}$ と高くなり、4時間後までは10 $\mu\text{g/ml}$ 前後の濃度

が維持されており、6時間後には4~6 µg/mlと少なくなった。そのT_{1/2}(β)は1.3時間とABPC, CBPC, PIPCなどと比べるとやや長く、AUCも202 µg/ml・hrと大きくなった。他方、1gの静注の成績¹⁾では、静注終了直後135.2 ± 10.1 µg/ml、6時間後1.7 ± 0.2 µg/mlで、AUCは102 µg/ml・hrと明らかなdose responseが存在している。このときのT_{1/2}(β)は1.4時間と2gの時と変らなかつた。点滴静注で投与した場合、ピーク値が2gで110、1gで60 µg/mlと低下し、T_{1/2}(β)は1.4~1.5時間とわずかに延長するものの、AUCは小さくなっている。われわれの2g点滴静注では点滴終了時の測定ができておらず、経時的变化の把握が不十分であるが、β相は健康成人と近似した成績と思われた。

TA-058の2g静注時の尿中排泄率は6時間後までに66.4%であり、他施設の71~80%に比べるとやや低値であった。われわれの場合、HPLC法による測定値であるため、HPLC法とBioassay法との間に非常によい正の相関があるとは言え、HPLC法での値の方がやや低値になるようで¹⁾、そのために尿中排泄率が低値になったと思われる。また、尿中のみでなく胆汁中にも比較的良く排泄されると言われている。慢性腎不全例の成績では、注射前に17.7 µg/mlの残存があり、注射直後は82.4 µg/mlとなり、上昇した63.7 µg/mlは2g静注時の成績と比較して、非常に良好なdose responseを示すものと言える。しかし、血清中濃度のその後の減少は非常に遅延し、T_{1/2}(β)は7.1時間で、尿中排泄率は6時間で8.2%と少なかった。また、TA-058の2gの点滴静注の場合は、他施設の成績よりやや高値を示した¹⁾。

TA-058を臨床応用したときのわれわれの有効率は呼吸器感染症で54.5%、尿路感染症で72.7%、敗血症その他で66.7%であり、全体として64.3%であった。この成績は全国集計¹⁾の内科領域でみられた、それぞれ73.8%、78.8%、64%、全体で74.2%に比べるとやや低率であった。われわれの症例は高齢者が多く、しかも尿路感染症でカテーテル留置例が多かったことが関係しているであろう。また、1日1g朝夕2回の投与が半数の16例で行われているが、血清中濃度の動きと起炎菌

に対する抗菌力の両面から判断して、菌種によっては使用量が不足している可能性もある。この点については、心内膜炎症例の血清発育阻止試験成績(Table 8)と治療効果で明らかにされると考える。しかし、1回の使用量が2gでも有効率は55%にすぎず、使用量の問題ではなく、宿主側の条件も大いに関係していると思われる。

起炎菌別では*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*などによるもので無効例が多かったが、検出された菌株の多くは消失していた。全国集計¹⁾でみると、グラム陽性球菌には80%以上の消失率であるが、グラム陰性桿菌では*H. influenzae*が92%、*E. coli*が78%、*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*などは29~50%の消失率と劣っていた。

副作用として、われわれは血管痛のみしか認められなかったが、確かに副作用は少ないようで、全国集計の1,200例の1.2%に認められたに過ぎない。そこでは主として下痢と発疹が認められている¹⁾。臨床検査成績の異常でも、GOT, GPT, Al-Pの上昇が少数例に認められたが、もともと高値を示していた症例であった。頻度は少ないものの、好酸球増多とともに、多い異常反応であると言える¹⁾。今後とも注意してみても行く必要がある。

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) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について, *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) SUTHERLAND, R.; E. A. P. CROYDON, & G. N. ROLINSON: Amoxicillin: A new semi-synthetic penicillin. *Brit. Med. J.* 3: 13~16, 1972
- 4) NISHINO, T.; N. ISHII, T. TANINO, S. OSHIMA, & T. YAMAGUCHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of TA-058, a new broad spectrum semisynthetic penicillin. *Current Chemotherapy and Infectious Disease (Proceeding of the 11th ICC and 19th ICAAC)* Vol. I 362~363, 1980

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON TA-058

TOSHIRO SAWAE, TOMOHIRO KUSABA, SEIZABURO KASHIWAGI,
MICHIO ONO, TOSHIMITSU OKEDA, KAORU OKADA and YUKIO KUMAGAI
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
and School of Health Sciences, Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on TA-058, a new semisynthetic penicillin antibiotic, and results were follows.

1) Antimicrobial activities

MICs of TA-058 against clinical isolates from our clinic were determined. With the inoculum size of 10^8 cells/ml, percentages of strains susceptible to 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or less were *S. aureus* 89%, *S. faecalis* 85%, *E. coli* 37%, *K. pneumoniae* 0%, *Enterobacter* sp. 63%, *S. marcescens* 4%, *Proteus* sp. 79%, *P. aeruginosa* 8%. Antimicrobial activities against Gram-positive cocci were inferior to AMPC, but its activities against Gram-negative bacilli were superior to AMPC.

2) Serum levels and urinary excretion rates

Three healthy adults were bolusly injected with 2 g of TA-058, and mean serum levels of TA-058 were 283.3 $\mu\text{g/ml}$ at the end of the injection, 3.3 $\mu\text{g/ml}$ after 6 hours. Pharmacokinetic parameters calculated with these data were $T_{1/2}(\beta)$ 1.3 hr., AUC 202 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$. Urinary excretion rates were 66% during 6 hours. In a case of chronic renal failure, urinary excretion rate was very small and $T_{1/2}(\beta)$ was lengthened.

3) Clinical efficacy

Nine patients with pneumonia, 3 with bronchitis, 1 with pulmonary tuberculosis, 7 with cystitis, 4 with pyelonephritis, 3 with bacteremia, 1 with meningitis, 1 with arthritis, and 1 with perianal abscess were treated with TA-058 daily at a dose of 1-8 g for 3-55 days. Clinical responses were excellent in 2 cases, good in 16, fair in 4, poor in 6, and unknown in 2 cases. Its efficacy rates were 54.5% in RTI, 72.7% in UTI, and 66.7% in other cases. One patient complained of vascular pain on the first trial of TA-058. GOT, GPT elevation was observed in 2 patients and ALP elevation in a case, who had previously liver damages.