

TA-058 の臨床的検討

松本 法親・横田 欣児・長野 準

国立療養所南福岡病院呼吸器科

新しく開発された半合成 penicillin 系抗生物質である TA-058 の臨床的検討を行った。

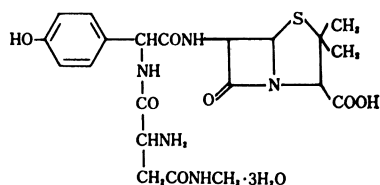
- 1) 入院症例5例について検討した。疾患別では、気管支肺炎2例、膿胸1例、肺化膿症1例、急性歯肉炎1例であった。起炎菌としては1例で緑膿菌が検出された。臨床効果は有効4例、やや有効1例であった。
- 2) 副作用としては自覚的なものはみられなかったが、臨床検査値の異常としては、1例にGOT, GPT, LAP, γ -GTP 上昇、1例に好酸球増多が認められた。

序 文

TA-058 は側鎖に N⁴-メチル-D-アスパラギンを有する、新規半合成ペニシリン剤であり、化学構造式はFig. 1 に示すとおりである。

TA-058 は、好気性菌および嫌気性菌のグラム陽性菌

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



(2S, 5R, 6R)-6-[(2R-2-(2R-2-amino-3-N-methyl carbamoyl propionamido)-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.1] heptane-2-carboxylic acid trihydrate

並びにグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを有し、抗菌作用型式は殺菌的であり、各種実験感染症で優れた治療効果が認められることより、*in vitro*における効果より *in vivo*における効果に優れた薬剤であるという報告がなされている¹⁾。

今回我々は、感染症5例に対する TA-058 の臨床的検討を行ったので、その成績を報告する。

対象症例

昭和56年11月より昭和57年1月までに当院を受診した5例を対象とした。

内訳は、気管支拡張症およびRAに伴う気管支肺炎1例、肺癌に伴う膿胸1例、肺化膿症1例、陳旧性肺結核に伴う気管支肺炎1例、急性歯肉炎1例であった。重症度はすべて中等症と考えられた。また、年齢は5例中4例は60歳以上の高齢者であった (Table 1)。

投与方法および効果判定

1日投与量は6gが3例、4gが1例、2gが1例で

Table 1 Background, dosage, side effects of the cases treated with TA-058

Cases No.	Diagnosis	Underlying diseases	Age	Sex	Dose(g×days)	Route	Remarks
1	Bronchopneumonia	RA, Bronchiectasis	60	F	6×11	D. I.	(-)
2	Pyothorax	Lung cancer	75	M	6×13	D. I.	(-)
3	Lung abscess	(-)	60	M	6×14	D. I.	Elevation of GOT, GPT, LAP, γ -GTP
4	Bronchopneumonia	Pulmonary tuberculosis	63	F	4×15	D. I.	Eosinophilia
5	Acute gingivitis	Bronchial asthma	38	F	2×5	I. V.	(-)

Table 2 Clinical results of TA-058

Cases No.	Diagnosis	Causative organism	WBC	CRP	Symptoms	Clinical effects
1	Bronchopneumonia	<i>P. aeruginosa</i> (H)→(+)	7,400→9,200	3+→6+	Improvement of chest X-P	Fair
2	Pyothorax	N. D.	9,500→6,500	6+→5+	Pleural effusion (puruloid→yellow) fever ↓, disappearance of chest pain	Good
3	Lung abscess	N. D.	8,100→4,000	2+→-	fever ↓, disappearance of chest pain, cough, sputum	Good
4	Bronchopneumonia	N. D.	11,000→7,200	5+→-	fever ↓, disappearance of cough, sputum	Good
5	Acute gingivitis	N. D.	9,900→8,000	+→-	disappearance of swelling, pain	Good

N.D. : not detected

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

Cases No.	CRP	RBC (×10 ⁴)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Baso. (%)	Eosin. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Pt. GOT (%)	GPT (IU)	Al-P (K. A.)	LAP (U)	γ-GTP (mU/ ml)	T- bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/ dl)	S-Cr. (mg/ dl)	Na (mEq /L)	K (mEq /L)	Cl (mEq /L)
1	Before	3+	335	9.9	32	7,400	0	0	77	19	4	20	12	6.3		0.5	14		137	3.9	102
	After	6+	289	8.2	28	9,200	0	1	81	14	4	42					10.7	0.7	140	4.1	103
2	Before	6+	245	8.0	27	9,500	2	5	66	17	10	32	12	7		0.4	14	1.12	135	3.9	102
	After	5+	215	6.2	22	6,500	2	10	56	23	9	48	35	21.2		0.7	13	1.10	131	5.0	98
3	Before	2+	343	11.1	35	8,100	0	2	75	20	3	19	20	15	8.4	51	17	1.05	140	4.0	107
	After	—	317	10.3	32	3,200	0	6	48	37	9	28	79	82	9.7	72	14	0.96	141	4.3	106
4	Before	5+	404	12.2	39	11,000	1	1	68	23	7	44	15	15	6.0		13		138	4.7	98
	After	—	407	12.2	46	7,200	1	12	47	33	7	23	16	8	6.1		17	0.72	138	4.6	104
5	Before	+	438	12.1	40	9,800	0	2	63	31	4	31	8	3	3.4	103	12	0.75	141	4.0	102
	After	—	457	12.8	42	8,000	1	12	54	26	7	14	5	5	3.8	117	10	0.81	141	4.4	102

あり、投与期間は5～15日間、総投与量は10～84gであった。投与法は、2g投与例については静注にて行ない、他はすべて1～2時間の点滴静注にて行った。

臨床効果の判定は起炎菌の消長、発熱、WBC、CRP、胸部X-P等の改善を考慮して、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。また、本剤の副作用検討を目的として、自他覚症状の観察、ならびに末梢血液像、肝・腎機能などの検索を実施した。

臨床成績

TA-058を、気管支肺炎2例、膿胸1例、肺化膿症1例、急性菌肉炎1例に投与し、細菌学および臨床効果について検討を行った(Table 2)。

喀痰の塗抹・培養の結果、症例1では緑膿菌が(++)検出され、起炎菌と考えられた。TA-058の投与により消失はしなかったが、(++)→(+)と減少した。胸部X-P上、気管支肺炎の像は縮小～消失した。なお、WBC、CRP、発熱等の改善はみられなかったが、これは基礎にactive RAを有していたためと考えられた。以上よりやや有効と判定した。

症例2は、肺癌に伴う浸出性胸膜炎のため drainage中の患者で、胸膜生検および胸水細胞診ではClass 1であった。TA-058使用開始2日前から胸水が膿性になり、胸水からGNBが(+++)検出された(同定はできていない)。臨床的に高熱、胸部の激痛を訴えたが、投与開始3日目より、下熱、胸痛も消失し、胸水も黄色に復した。投与後の胸水の細菌学的検査は実施できなかった。以上より有効と判定した。

症例3、4、5は、常在菌しか検出できず起炎菌は不明であったが、WBC、CRPが正常化し臨床症状も改善したのですべて有効と判定した。

以上により、対象5症例のうち、4例が臨床的に有効、1例がやや有効と判定された。

副作用

自覚的な副作用は1例も認められなかったが、臨床検査値の異常としては、症例3で、GOT、GPT、LAP、 γ -GTPが中等度の異常を示し、投与終了後1カ月に正常化した。また症例4は好酸球増多が認められた(Table 3)。

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注射用penicillin剤であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し抗菌力を有しており、その抗菌作用は、ABPC、PIPCに比し、より殺菌的であるといわれている¹⁾。また、動物の感染実験では、すぐれた治療効果を示すことから、*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考えられる。

健康人での体内動態をPIPC、ABPC、CBPCと比較すると、 β 相における血中濃度半減期はTA-058が最も長くなっており、AUCも大きくなっている。また、喀痰中移行等、各組織中への移行も良好なことから、呼吸器感染症に対する臨床効果が期待された。

今回我々は、気管支肺炎2例、膿胸1例、肺化膿症1例、急性菌肉炎1例の計5例に対し、TA-058の投与を行い、有効4例、やや有効1例の結果を得た。各症例の背景因子をみると、年齢は5例中4例が60歳以上の高齢者であり、また、肺癌、陳旧性肺結核等の基礎疾患を有していたことから考えて、満足しうる臨床効果が得られた。

副作用としては、2例において、血液像、肝機能に異常値出現が認められ、本剤との因果関係が疑われたが、自覚的な副作用は全例において認められなかった。

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)

CLINICAL STUDIES OF TA-058

NORICHIKA MATSUMOTO, KINJI YOKOTA and HITOSHI NAGANO

Department of Respiratory Disease,
The Minami Fukuoka National Chest Hospital

TA-058, a new semisynthetic penicillin, was studied clinically.

- 1) TA-058 was used in the treatment of 5 patients, consisting of 2 patients with bronchopneumonia, 1 with pyothorax, 1 with lung abscess and 1 with acute gingivitis. One strain of *P. aeruginosa* was cultured for potentially pathogenic organism. The clinical results were evaluated as good in 4 patients, fair in 1 patient.
- 2) As adverse effects which emerged during the course of TA-058 administration, elevation of GOT, GPT, LAP and γ -GTP was noticed in 1 patient and eosinophilia was noticed in 1 patient.