

TA-058 に関する基礎的・臨床的検討

徳永 勝正*・福田 安嗣*・菅 守隆

杉本 峯晴・安藤 正幸・徳臣晴比古*

熊本大学医学部第一内科学教室

(*現 熊本労災病院内科)

新しい抗生剤 TA-058 に関して、基礎的・臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1) 抗菌力

本剤の抗菌力は CBPC より優れ PIPC よりやや劣る。

2) 臨床成績

呼吸器感染症 6 例では著効 3 例、有効 2 例、無効 1 例であった。

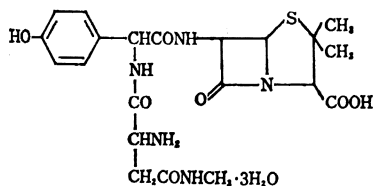
3) 全例に副作用と考えられる症状や使用後の臨床検査値に異常は認められず、安全性の高い有用な抗生剤と考えられる。

はじめに

新しく開発された TA-058 は側鎖にアミノ酸残基を導入した新規半合成ペニシリン剤であり、抗菌力はグラム陰性菌およびグラム陽性菌に有効であり、広範囲スペクトラムを有し、作用は低濃度で殺菌的に作用すると言われている¹⁾。今回われわれも、その試験管内抗菌力および臨床症例に対する効果について検討を行ったのでその成績を報告する。

Fig. 1 にその構造式を示した。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



Chemical name : (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

Molecular formula : $C_{21}H_{27}N_5O_7S \cdot 3H_2O$

Molecular weight : 547.58

I 抗菌力

1. 測定方法

患者由来の各種臨床分離株に対する TA-058 の試験

管内抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い寒天平板希釈法によって行った。接種菌液は一昼夜培養した菌液を 100 倍希釈して用いた。同時に CBPC, PIPC についても測定し、その結果を比較した。

2. 成績

各種菌株に対する抗菌力の成績は Table 1 と Fig. 2 ~6 に示す通りである。

S. aureus (54 株)

TA-058 の MIC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり、 $0.39 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布している。CBPC, PIPC も同様の分布であるが CBPC より優れていて PIPC と同程度であった。

E. coli (54 株)

S. aureus と同様に MIC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークはあるが、しかし、 $200 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は、本剤が 54 株中 29 株、CBPC 27 株、PIPC 3 株であり感受性曲線では PIPC より劣り CBPC より優れている。

E. cloacae (27 株)

本菌に対する MIC のピークは TA-058, CBPC とともに $6.25 \mu\text{g/ml}$ にあるが、PIPC の発育阻止率は 93%, TA-058 は 85%, CBPC は 70% であった。

K. pneumoniae (45 株)

本菌に対する感受性は余り良くない。TA-058 は $50 \mu\text{g/ml}$ で 51%, CBPC は 16% の感受性である。PIPC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ で 76% が発育を阻止されている。TA-058 は CBPC より優れているが PIPC より明らかに劣っている。

P. aeruginosa (47 株)

TA-058 の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ より $200 \mu\text{g/ml}$ 以

上に分布し、200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 47 株中 17 株認められた。CBPC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ より 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、耐性株は 13 株、PIPC は同様に分布しているが耐性株は 5 株であった。TA-058 と CBPC は同様の感受性曲線を示しているが、TA-058 が比較的低濃度による感受性が高い様である。

II 臨床的検討

1. 対象、投与方法

昭和 56 年 10 月より昭和 57 年 1 月までに、当第一内科および熊本労災病院に入院した呼吸器感染症 6 例において本剤を投与し、臨床効果と副作用発現の有無を検討

Table 1 Distribution of sensitivities of clinical isolates to TA-058, CBPC and PIPC (inoculum size 10^6 cells/ml)

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
<i>S. aureus</i> (54)	TA-058			1	3	3	28	16	1		1	1		
	CBPC				2	4	21	23	1		3			
	PIPC			1	5	1	25	18	2			1	1	
<i>E. coli</i> (54)	TA-058				1	4	14	4	1		1			29
	CBPC						2	15	7	2			1	27
	PIPC				4	12	8	3	6	1	5	8	4	3
<i>E. cloacae</i> (27)	TA-058					8		15					1	3
	CBPC					1	3	15	5	1				2
	PIPC				4	12	7	2			1		1	
<i>K. pneumoniae</i> (45)	TA-058					2	3		1	4	13	12		10
	CBPC						3	1	1	1	1	4	2	32
	PIPC					5	15	11	3	1	3			7
<i>P. aeruginosa</i> (47)	TA-058							1	3	7	10	5	4	17
	CBPC					1		1	1	4	7	17	3	13
	PIPC					4	9	13	7	6	1	1	1	5

Fig. 2 Distribution of sensitivities of clinical isolates to TA-058, CBPC and PIPC *S. aureus* 54 strains (inoculum size 10^6 cells/ml)

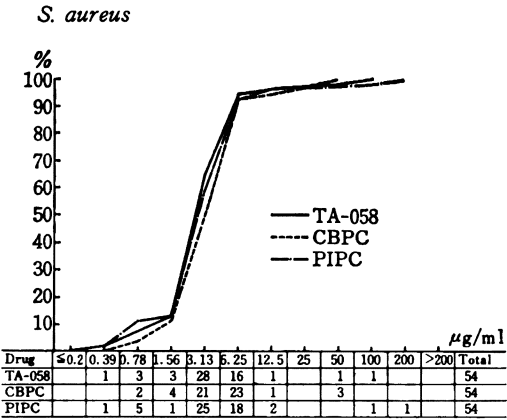


Fig. 3 Distribution of sensitivities of clinical isolates to TA-058, CBPC and PIPC *E. coli* 54 strains (inoculum size 10^6 cells/ml)

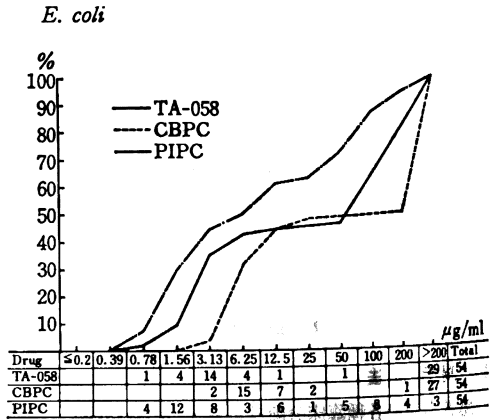


Fig. 4 Distribution of sensitivities of clinical isolates to TA-058, CBPC and PIPC
E. cloacae 27 strains (inoculum size 10^6 cells/ml)

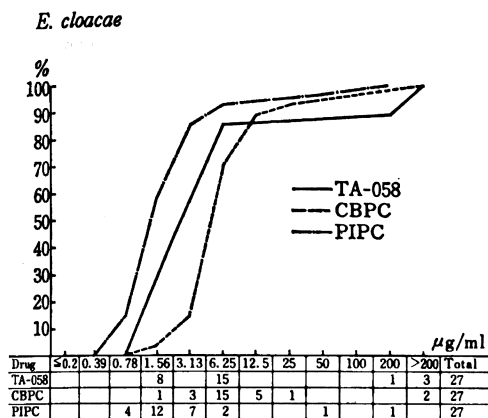
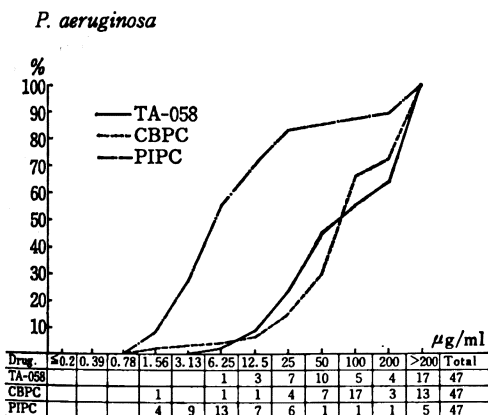


Fig. 6 Distribution of sensitivities of clinical isolates to TA-058, CBPC and PIPC
P. aeruginosa 47 strains (inoculum size 10^6 cells/ml)



した。

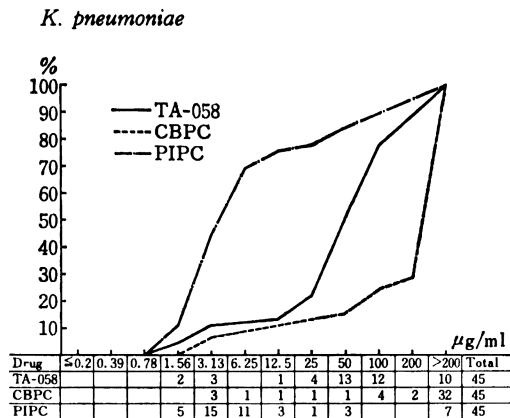
年齢は37歳から70歳で男性2例、女性4例であった。1日投与量は2g 1例、4g 4例で、投与は全例点滴静注で行った。投与日数は5～11日間である。その症例構成、臨床成績についてはTable 2, 3に示した。

効果判定については、発熱、咳嗽、喀痰などの自覚症状、胸部レ線所見、喀痰中の細菌、さらに白血球数、血沈値、CRPなどから総合的に著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

2. 成績

気管支肺炎2例、肺炎1例は投与開始3～4日目には

Fig. 5 Distribution of sensitivities of clinical isolates to TA-058, CBPC and PIPC
K. pneumoniae 45 strains (inoculum size 10^6 cell/ml)



自覚症状も著明に改善し、胸部レ線像も著明な陰影改善を認め著効と判定した。次の気管支拡張に併発した気管支肺炎と肺炎においても前3例よりやや自覚症状の改善は良くなかったが、本剤を10, 11日間投与して自覚症状の改善、胸部レ線像の消失および検査値の改善を認め有効と判定した。症例6の肺癌に併発した閉塞性肺炎では本剤を1日4g投与し、5日間経過を見たが解熱、咳嗽、喀痰量の減少は認められなかった。細菌学的にも投与前 *K. pneumoniae* であったが本菌の消失は認めず、*P. aeruginosa* も検出される様になり本症例は無効と判定した。

3. 副作用

TA-058が投与された6例について、臨床的副作用の発現の有無と投与前後の血液像、肝機能などの諸検査(Table 3)を行ったが特記すべき異常は認めなかった。

■ 考 察

TA-058は、新しく開発されたペニシリン系の抗生剤であり、側鎖にアミノ酸残基を導入したユニークな構造式をしている²⁾。本剤は低濃度で殺菌的作用を示し、グラム陰性菌およびグラム陽性菌に抗菌力を有しているといわれている¹⁾。近年、基礎疾患を有する感染症では起炎菌としてグラム陰性菌の検出される頻度が高いといわれているが、しかし、慢性呼吸器疾患の急性増悪時や、急性呼吸器感染症の起炎菌は未だにグラム陽性菌の占める割合は大きく、殺菌力の強い抗生剤が望まれる所である。本剤は急性感染症の起炎菌不明の発症時期に first choice として使用すれば臨床効果は期待出来るものと思われる。

Table 2 Clinical Results of TA-058

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying Disease	Causative Organism	Administration			Clinical Effect	Side Effect
					Daily Dose	Route	Duration (days)		
1	62 F	Broncho-pneumonia	Gastric polyp	Normal flora ↓ "	2 g×2	D.I.V.	10	Excellent	—
2	58 F	Broncho-pneumonia	Lung cancer	Normal flora ↓ "	2 g×2	D.I.V.	6	Excellent	—
3	54 M	Pneumonia	—	Normal flora ↓ "	2 g×2	D.I.V.	10	Excellent	—
4	39 M	Broncho-pneumonia	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ ↓ (—)	2 g×2	D.I.V.	10	Good	—
5	37 F	Pneumonia	Bronchiectasis	<i>Haemophilus</i> sp. 10 ⁸ ↓ (—)	1 g×2	D.I.V.	11	Good	—
6	70 F	Pneumonia	Lung cancer	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ ↓ <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	2 g×2	D.I.V.	5	Poor	—

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

Case	RBC (10 ⁴ /mm ³)		WBC (/mm ³)		ESR (mm/hr)		CRP		S-GOT (K.U.)		S-GPT (K.U.)		Al-P (K. A.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	283	311	4,100	5,300	90	60	5+	±	14	16	15	18	8.5	7.8	9	11	0.9	1.1
2	327	303	10,000	4,900	50	28	5+	±	24	23	13	18	7.9	8.0	14	16	1.0	1.2
3	459	462	18,000	6,800	45	20	5+	±	13	16	10	13	7.8	8.0	19	17	1.3	1.1
4	474	462	11,100	7,400	78	12	5+	2+	18	28	11	34	9.8	9.8	9.8	9.0	0.9	1.4
5	401	390	10,200	5,700	75	30	5+	2+	23	32	30	29	105*	102*	9	10	0.7	0.8
6	447	442	10,200	8,700	90	110	3+	4+	21	20	8	7	9.5	10.0	18	19	1.4	1.4

b: before a: after

*: I. U.

各種臨床分離株に対する抗菌力はグラム陰性菌に対してやや弱い様であるが、しかし、CBPCより優れており PIPCよりやや劣る。しかし、マウス実験感染症に対する効果はCBPCおよびPIPCより優れているといわれている²⁾のでこの事より急性感染症に対しては効果が期待できる。

以上の事よりわれわれの6症例でも急性感染症の5例では著効3例、有効2例とよい成績を示した。肺癌による閉塞性肺炎では起炎菌が *K. pneumoniae* であり、効果は期待できなかった。しかし本症例のような場合はア

ミノ配糖体系抗生剤を併用するか、または本剤の投与量を増す必要があると思われる。この点については今後の検討を要する。

6症例に1日2～4gを点滴静注により5日から11日間にわたり使用したが、副作用ならびに臨床検査値の異常は認められなかった。

このように本剤は副作用の少ない安全性の高い抗生剤であり、慢性および基礎疾患を有する感染症の急性増悪や急性感染症の治療に対して重要な役割を占めるものと思われる。

文 献

ムⅢ, TA-058, 1982 (東京)

2) TA-058, 田辺製薬株式会社資料

1) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF TA-058

KATSUMASA TOKUNAGA*, YASUTSUGU FUKUDA*,

MORITAKA SUGA, MINEHARU SUGIMOTO,

MASAYUKI ANDO and HARUHIKO TOKUOMI*

The First Department of Internal Medicine,

Kumamoto University School of Medicine

(* Kumamoto Rosai Hospital)

TA-058, a new semisynthetic penicillin derivative, was studied fundamentally and clinically, and the following results were obtained.

1) Antibacterial results

The antibacterial activity against *S. aureus*, *E. coli*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* were examined, TA-058 was more active than that of CBPC but somewhat less active than that of PIPC.

2) Clinical results

TA-058 was used in the treatment of 6 cases with respiratory tract infections. The clinical results were evaluated as excellent in 3 cases, good in 2 cases and poor in one case.

3) Side effects

No side effects nor any abnormalities in laboratory findings were noticed. In conclusion, TA-058 seems to be a safe and useful drug in practice.