

外科領域における TA-058 の臨床使用成績

酒井 克治・藤本 幹夫・上田 隆美

大阪市立大学医学部外科第二教室

佐々木武也・前田 貞邦

藤井寺市立道明寺病院外科

沢 田 晃

大阪市立桃山市民病院外科

土 居 進

大阪市立北市民病院外科

森 本 護

森本病院外科

川島 正好

藤井外科病院

政田 明德・松本敬之助

城東中央病院外科

新しく開発された半合成ペニシリン剤 TA-058 の血清中濃度、胆汁中濃度および尿中排泄量を測定するとともに、これを臨床症例に応用した。本剤 1 g を胆石症患者 5 例に one shot 静注したところ、その平均血清中濃度のピークは 30 分後にあらわれ、平均 58.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し、1 時間後は平均 42.5 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後は平均 21.6 $\mu\text{g/ml}$ となり、6 時間後も全例で測定できた。胆汁中濃度は 3 例について測定した。症例によるばらつきがみられたが、3 例中 2 例で 6 時間後まで測定できた。そのうち 1 例では 3 時間後にピーク値 130.3 $\mu\text{g/ml}$ を示し、4 時間後にも 115.7 $\mu\text{g/ml}$ の高値を示した。尿中排泄は良好で 1 g one shot 静注後 8 時間までに投与量の 88.9% が排泄された。

本剤を外科領域の感染症 15 例に試用した。感染症別に有効率をみると、化膿性胆管炎 1 例中 1 例、胸腔内感染症 1 例中 1 例、腹腔内感染症 2 例中 2 例、術後腹壁創感染 6 例中 5 例 (83.3%)、皮膚・軟部組織感染症 4 例中 3 例 (75%) にそれぞれ有効であり、敗血症疑いの 1 例では無効であった。副作用はなかったが、一過性の検査値異常を示したものが 1 例あった。

はじめに

TA-058 は田辺製薬株式会社により開発されたペニシリン系抗生物質で、Fig. 1 のような構造式をもっている。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌におよぶ広い

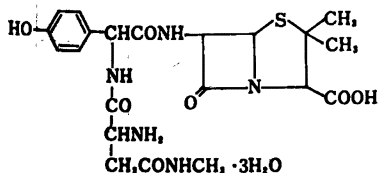
抗菌スペクトラムをもち、グラム陰性菌のうちとくに *E. coli*, *S. typhi*, *S. flexneri*, *P. mirabilis* および *H. influenzae* に対しては優れた抗菌力をもっている。

このものの抗菌作用は殺菌的で、CBPC, APPC および PIPC に比べて低い濃度で殺菌作用を示す。静注・筋注により速かに高い血中濃度が得られ、CBPC, CER に比べて腎毒性が少ないといわれている。今回、われわれは本剤を外科領域の感染症に試用したので、その結果を報告する。

吸収・排泄に関する検討

方法：胆石症術後の 5 症例を被験対象として、本剤 1.0 g を one shot 静注し、経時的血中濃度を測定し

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



た。また、そのうちの3例について総胆管に留置したT-チューブより採取された胆汁中の濃度を測定した。Bioassay には薄層平板カップ法を行い検定用菌としては *E. coli* ATCC 27166 をもちいた。なお、working standard の希釈には、血清の standard として Moni-

Trol I を、尿および胆汁のそれには pH 7.0 phosphate buffer を用いた。

1) 血清中濃度 (Fig. 2, Table 1): 本剤 1g を one shot 静注したのちの血清中濃度のピークは 30 分後にみられ、80.5~42.7 $\mu\text{g/ml}$ (平均 58.4 $\mu\text{g/ml}$) を示し、

Fig. 2 Serum concentration of TA-058 after 1g one shot intravenous injection

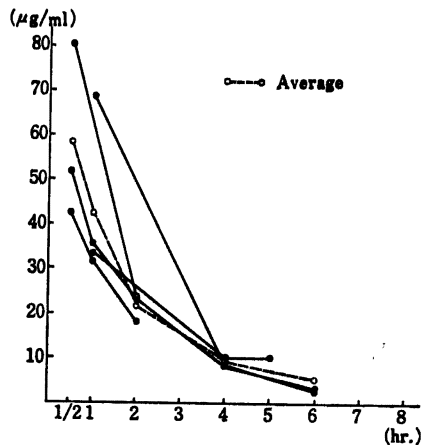


Fig. 3 Bile concentration of TA-058 after 1g one shot intravenous injection

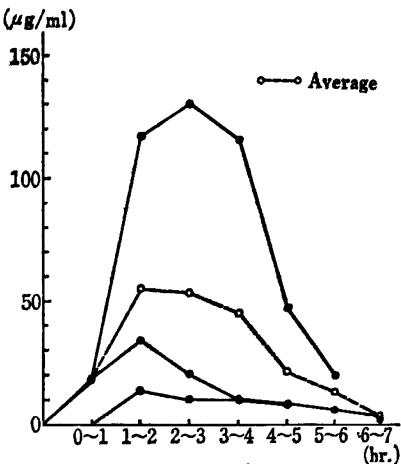


Table 1 Serum concentration of TA-058 after 1g one shot intravenous injection

Case				Serum concentration (μg/ml)				
No.	Name	Age (y.o.)	Body weight (kg)	30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.
1	T. K.	76	44	80.5	—	24.0	—	—
2	T. N.	73	52	—	33.6	—	10.1	10.1
3	F. O.	59	60	42.7	31.7	18.1	—	—
4	T. I.	55	65	—	68.8	—	8.7	2.8
5	T. U.	30	57	52.0	35.7	23.2	8.3	3.5
Average				58.4	42.5	21.6	9.3	5.5

Table 2 Bile concentration of TA-058 after 1g one shot intravenous injection for patients with T-tube drainage

Case				Bile concentration (μg/ml)						
No.	Name	Age (y.o.)	Body weight (kg)	0~1 hr.	1~2 hr.	2~3 hr.	3~4 hr.	4~5 hr.	5~6 hr.	6~7 hr.
1	T. K.	76	44	trace	14.0	10.2	10.2	8.5	—	—
2	T. N.	73	52	18.7	34.3	20.6	10.8	8.8	6.2	3.6
3	F. O.	59	60	18.1	117.1	130.3	115.7	47.1	20.8	—
Average				18.4	55.1	53.7	45.6	21.5	13.5	3.6

その後は1時間後平均 42.5 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後平均 21.6 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後平均 9.3 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後平均 5.5 $\mu\text{g/ml}$ で, 比較的ゆるやかに低下した。

2) 胆汁中濃度 (Fig. 3, Table 2): 本剤を投与された症例はいずれも総胆管結石症で, 術後に T-チューブドレナージを施行した患者である。

第1例は76歳, 男, 体重 44 kg の患者で検査は術後15日目に実施され, GOT 65, GPT 55 で軽度の上昇があった。本剤1gを one shot 静注した後の胆汁中濃度は, 1時間後は測定出来なかったが, 2時間後にはピーク値 14 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 以後漸減し5時間後は 8.5 $\mu\text{g/ml}$ となった。

第2例は73歳, 男, 体重 52 kg の患者である。術前に黄疸が強かったので, まず, PTCD を行って減黄をはかった後, 胆のう摘出術および総胆管切開術を行った。術後10日目に本剤の胆汁中濃度を測定した。検査当日の肝機能は GOT 58, GPT 45, Al-P 14, γ -GTP 110, LDH 280 で, 軽度の機能障害が認められた。投与後2時間でピーク値 34.3 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 7時間後にも 3.6 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

第3例は59歳, 男, 60 kg の患者で, 検査当日の肝機能は GOT 12, GPT 8, Al-P 8.8 で, 正常であった。第1, 2症例のピーク値がともに 34.4 および 14.0 $\mu\text{g/ml}$ で, 比較的低かったのに反し, この症例では投与後1~2時間の胆汁中濃度は 117.1 $\mu\text{g/ml}$, 2~3時間で 130.3 $\mu\text{g/ml}$, 3~4時間で 115.7 $\mu\text{g/ml}$ の高い値を示し, 5~6時間の胆汁からも 20.8 $\mu\text{g/ml}$ が測定された。

§) 尿中排泄: 本剤1gを one shot 静注した後の累積尿中排泄率は1時間までに投与量の 35.1%, 2時間までに 54.6%, 4時間までで 68.6%, 6時間までで 82.5%, 8時間で投与量の 88.9% であった。

臨床使用成績 (Table 4)

TA-058 を投与された外科領域の感染症は15例で, そのうちわけは化膿性胆管炎1例, 胸腔内感染症1例, 腹腔内感染症2例, 術後腹壁創感染6例, 皮膚・軟部組織感染症4例, 敗血症疑1例である。これらの症例に対して, 本剤を1回1~2g, 1日2~3回, one shot 静注または点滴静注した。投与期間は7~16日間, 総投与量は 14~60 g であった。本剤の臨床効果判定は, Table 3 の基準にしたがって実施した。その結果, 化膿性胆管炎の1例は有効, 胸腔内感染症1例は著効, 腹腔内感染症2例中著効1例, 有効1例, 術後腹壁創感染6例では著効2例, 有効3例, 無効1例, 皮膚・軟部組織感染症4例中では著効1例, 有効2例, やや有効1例, 敗血症疑の1例は無効, などの結果をえた。これらをまとめると Table 5 のとおり, 15例中著効5例, 有効7例, やや有効1例, 無効2例となり, 著効と有効を合わせた有効率は15例中12例, 80.0% であった。

分離菌に対する検討

15 症例のうち11例から17株の細菌が分離された。すなわち緑膿菌単独感染2例, *Serratia* 単独感染2例, *S. faecalis*, *Citrobacter*, *S. epidermidis* 単独感染各1例, 混合感染4例で, 残り4症例からは菌が分離されなかった。本剤の投与により, 11例中5例 (45.5%) で菌が陰性化した。そのうちわけは, *Serratia* 単独感染1例, *S. epidermidis* 単独感染1例, *S. faecalis* と *E. coli*, *K. aerogenes* と *E. coli*, および *P. mirabilis* と *S. faecalis* との混合感染各1例であった。

副作用

本剤投与中に自・他覚的副作用は全く認められなかったが, 症例6で本剤投与前後に GPT が 60→93 に上昇した (Table 6)。これは投与を中止することにより正常値に復していることから, 本剤に由来するものと考えられた。

Table 3 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infectious diseases in the field of surgery

Excellent	The principal symptoms and signs disappear completely within 5 days after onset of the treatment.
Good	More than half of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment.
Fair	Any one of the symptoms and signs disappear within 14 days after onset of the treatment.
Poor	Either none of the symptoms and signs disappear or their aggravation is observed after 14 days.

Table 4 Clinical effects of TA-058

Cases No.	Age (y.o.)	Sex	Infection	Underlying disease	Dosage schedule			Isolated organisms (MIC, µg/ml)	Clinical course	Evaluation	Side effect
					Daily dose	Duration (days)	Total dosage (g)				
1	49	M	Cholangitis	Liver cell carcinoma in hilar region	2 g × 2	8	32	<i>S. faecalis</i> ↓ (3.13) <i>S. faecalis</i>	Cholecystectomy PTCD	Good	None
2	69	M	Empyema thoracis	Colon cancer	1 g × 2	12	24	Unknown		Excellent	None
3	67	M	Postoperative intra-abdominal infection	Gastric cancer Diabetes mellitus	1 g × 3	8	24	<i>C. freundii</i> (1.56)		Good	None
4	21	M	Peritonitis	Perforated appendicitis	1 g × 2	7	14	<i>S. faecalis</i> (12.5) <i>E. coli</i> (1.56)	Appendectomy, Drainage, Organisms disappeared	Excellent	None
5	28	M	Postoperative wound infection	Rectal cancer	1 g × 3	16	48	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. cepacia</i>		Good	None
6	28	M	Postoperative wound infection	Rectal cancer Adhesive intestinal obstruction	2 g × 2	13	52	<i>Serratia</i> sp. ↓ <i>S. epidermidis</i>	Incision Organisms disappeared	Good	GPT 60 → 93
7	76	M	Postoperative wound infection	Traumatic perforation of ileum	2 g × 3	10	60	<i>S. marcescens</i> ↓ (50) <i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i>	Organisms still remained	Poor	None
8	73	M	Postoperative wound infection	Gallbladder stone	2 g × 2	10	40	Unknown	Incision	Excellent	None
9	52	F	Postoperative wound infection	Sigmoid cancer	1 g × 2	14	28	<i>K. aerogenes</i> (100) <i>E. coli</i> (3.12)	Incision Organisms disappeared	Excellent	None
10	39	M	Postoperative wound infection after surgical reduction of the lt. leg fracture		1 g × 2	9	18	<i>P. cepacia</i>		Good	None
11	65	M	Infected burn wound of lt. arm		2 g × 2	7	28	<i>S. epidermidis</i> (50)	Organisms disappeared	Fair	None
12	41	M	Periproctal abscess		1 g × 2	8	16	<i>K. pneumoniae</i> (25) <i>E. coli</i> (1.56) <i>P. vulgaris</i> (3.13)	Incision	Good	None
13	83	M	Periproctal abscess		1 g × 2 2 g × 2	5 6	34	<i>P. mirabilis</i> (0.2) <i>S. faecalis</i> (1.56)	Incision Organisms disappeared	Good	None
14	44	F	Cellulitis of rt. leg		1 g × 2	7	14			Excellent	None
15	38	F	Sepsis suspected	Gastric cancer Peritoneal invasion	1 g × 2	7	14	Unknown		Poor	None

Table 5 Clinical efficacy of TA-058 for infections in the field of surgery

Infections	Number of cases	Clinical responses				Effectiveness rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Cholangitis	1		1			1/1
Empyema thoracis	1	1				1/1
Peritonitis & Postoperative intra-abdominal infection	2	1	1			2/2
Postoperative wound infection	6	2	3		1	5/6
Infection of soft tissues	4	1	2	1		3/4
Sepsis (suspicious)	1				1	0/1
Total	15	5	7	1	2	12/15(80.0)

Table 6 Laboratory findings before and after administration of TA-058

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g%)		WBC		GOT		GPT		Al-P (K-A)		BUN (mg/dl)		Cr. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	370	390	10.7	11.2	9,800	6,700	33	28	40	30	11.9	10.5	18	11	1.0	0.9
2	393	402	11.6	11.8	8,500	6,100	23	24	17	13	5.8	5.7	15.2	14.0	1.16	1.09
3	436	386	11.8	10.7	14,400	9,700	71	43	73	56	38.2	31.7	18	22	0.9	0.9
4	534	540	17.4	17.7	18,200	5,900	17	22	13	16	6.2	8.6	20	12	1.1	1.0
5	438	392	12.7	11.6	6,300	6,200	39	40	54	60	5.3	4.7	11	7	0.9	0.8
6	332	374	10.4	12.0	9,800	5,100	37	45	60	93	6.6	5.5	15	7	0.7	—
7	396	373	13.2	11.5	10,400	6,200	16	15	8	3	7.8	6.7	23.3	18.8	1.3	0.8
8	392	321	13.7	10.5	11,100	6,500	62	29	57	11	33.0	20.3	15.5	12.6	0.9	0.8
9	398	401	11.6	11.2	14,100	10,700	13	20	8	11	6.1	5.6	—	13	—	0.5
10	487	427	16.6	14.5	11,100	6,400	22	16	20	11	4.8	4.2	9	8	—	—
11	448	427	15.7	14.4	9,700	7,900	37	24	35	24	8.5	6.9	17.6	11.0	0.7	0.8
12	374	368	11.8	11.3	10,200	5,800	17	24	22	19	10.6	9.6	15.7	13.4	0.7	0.8
13	470	439	14.0	13.9	18,300	7,900	33	31	19	16	8.6	8.4	26.7	21.8	1.4	1.7
14	502	—	15.0	—	11,600	7,200	14	15	13	12	5.6	5.8	9.8	10.0	1.0	1.2
15	290	460	7.2	12.8	1,500	3,600	13	25	10	15	5.0	8.9	13.8	8.2	0.7	0.7

B: Before, A: After

考 案

TA-058 はアモキシシリンから誘導された新しい半合成広域ペニシリンで、既述のごとくグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して強い抗菌作用をもち³⁾、グラム陽性球菌に対しては CBPC、PIPC などと同程度の抗菌力を示す¹⁾。また、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は一般的に CBPC より強く、緑膿菌に対する抗菌力は PIPC、APPC には劣るが CBPC とほぼ等しいといわれている¹⁾。

われわれの臨床例では軽症及び中等度感染症が多かつ

たが、15 症例中有効以上の症例は 12 例で、有効率 80.0% となり、ほぼ満足できる結果がえられた。

実験的感染症において検討された結果によれば、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌などに対する生体内抗菌効果は PIPC、CBPC などよりも優れている²⁾。これは本剤の特徴として *in vitro* における効果よりも *in vivo* における効果が優れている²⁾ とする結果ともよく一致するところである。われわれの症例においても、症例 6 で治療前に分離された *Serratia* が本剤投与の 6 日目に消失し、また、症例 9 の *K. aerogenes* (MIC 100 $\mu\text{g/ml}$) および *E. coli* (MIC 3.12 $\mu\text{g/ml}$) が本剤投与の 5 日目に全

て消失し、臨床的にはいずれも有効あるいは着効の結果がえられた。症例9では分離菌の MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ で、低感性菌であったにもかかわらず、良好な臨床効果が収められたことは、病巣の状況にもよるが術後創感染に対する本剤の臨床的有用性を示唆するとも考えられる。

本剤は尿中排泄型で、先にのべたごとく、われわれの検討結果をみても、8時間までに88.9%が尿中に排泄されている。また、代謝されて、アモキシシリンにもどるという報告もみあたらない。さらに胆汁への移行も良く⁹⁾、胆道感染症にも大いに期待される抗生物質の1つと考えられる。本剤は既述のとおり、万能型抗生物質ではない。緑膿菌、インドール陽性変形菌、エンテロバクター等グラム陰性桿菌に対する抗菌力はむしろ弱い。したがって、本剤を今後、臨床例に応用するに当っては原因菌の情報を充分勘案して投与量、投与回数を決定する必要がある。若し分離菌が本剤の抗菌力の及ばないものであれば、徒らに過量投与に走ることなく、他剤との併用、または変薬など、適切な対処が必要である。

安全性の面から本剤を考察すれば、臨床検査値の過性異常を示したものが1例あった以外に、われわれの症例の中では副作用をあらわしたものは全くなかった。したがって、他のペニシリン剤と同様、副作用に対する一般的注意を守れば、本剤は安全に使用することが出来る薬剤であると思われる。

文 献

- 1) 植手鉄男：抗生物質・選択と臨床の実際。25, 1981
- 2) Nishino, T., et al.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of TA-058, a new broad-spectrum semisynthetic penicillin. Current Chemotherapy and Infections Disease (Proceedings of the 11th ICC and the 19th IC CAC) Vol. I, 362~363, 1980
- 3) 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)

A CLINICAL TRIAL ON TA-058 IN THE FIELD OF SURGERY

KATSUJI SAKAI, MIKIO FUJIMOTO and TAKAMI UEDA

Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

TAKEYA SASAKI and SADAKUNI MAEDA

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

AKIRA SAWADA

Department of Surgery, Osaka City Momoyama Municipal Hospital

SUSUMU DOI

Department of Surgery, Osaka City Kita Municipal Hospital

YUZURU MORIMOTO

Department of Surgery, Morimoto Hospital, Osaka

MASAYOSHI KAWASHIMA

Department of Surgery, Fujii Hospital, Osaka

KEINOSUKE MATSUMOTO and AKINORI MASADA

Department of Surgery, Joto-Chuo Hospital, Osaka

TA-058, a new semisynthetic penicillin, was tried in the field of surgery. Serum levels, bile concentration and urinary excretion were investigated on 5 patients with gallstone, and its clinical effectiveness including side effects was also investigated 15 patients. The results obtained were as follows:

1. Serum levels reach to their peak levels ranging from 80.5 $\mu\text{g/ml}$ to 42.7 $\mu\text{g/ml}$, averaged 58.4 $\mu\text{g/ml}$, in half an hour after single shot intravenous injections of 1 g of TA-058 in 20 ml of 20 % glucose solution into 5 patients and lasted 6 hours, decreasing gradually to the average level of 5.5 $\mu\text{g/ml}$.

Bile concentrations were assayed in 3 of 5 patients mentioned above. They varied with cases, showed their peaks one hour after injections in 2 cases, while in another case 3 hours after injection, showing the concentration of 14.0 $\mu\text{g/ml}$, 34.3 $\mu\text{g/ml}$ and 130 $\mu\text{g/ml}$ respectively and lasted 5 to 7 hours.

Total urinary excretion of the drug was 889 mg (88.9 %) on the average within 8 hours.

2. TA-058 was given to 15 patients with various surgical infections. The clinical results were excellent in 5 patients, good in 7, fair in one, poor in 2 and the efficacy rate was 80 %.

3. No side effect was noticed except a slight elevation of GPT in one case of postoperative wound infection after the drug administrations.