

外科領域における TA-058 の基礎的、臨床的検討

横山 隆・三好 信和・市川 徹

児玉 節・渡橋 和政

広島大学医学部第一外科

新しく開発された半合成ペニシリン剤 TA-058 について、外科領域における基礎的、臨床的検討を行い、次の結論をえた。

抗菌力は *S. aureus*, *E. coli*, *Enterobacter* に対しては比較的良好な感受性を示した。

胆汁中濃度は、胆道閉塞により左右されるが可成り良好な移行を示した。

腹水中濃度は 2 g 静注後 1 時間で peak 値に達し、4 時間後も比較的高濃度を維持し、良好な移行を示した。

外科的感染症 8 例に本剤を投与した結果、著効 1 例、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 1 例の成績を得、認むべき副作用を経験しなかった。

はじめに

TA-058 は田辺製薬株式会社により開発された 6 位側鎖に N⁴-メチル-D-アスパラギンを有する penicillin 系新抗生物質である。本剤はグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に幅広い抗菌力を有しているが、その特徴は殺菌作用が強く、且つ *in vitro* における抗菌力よりも *in vivo* における効果が優れている点である¹⁾。我々は、今は本剤を外科的感染症に臨床投与すると共に若干の基礎的検討を行ったので併せて報告する。

1. 臨床分離菌に対する抗菌力 (Table 1)

外科病巣由来の各種細菌に対する TA-058 の抗菌力を日本化学療法学会標準法²⁾にしたがい最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) を測定した。

測定した菌種及び株数は *S. aureus* 12 株, *E. coli* 20 株, *Klebsiella* 16 株, *Enterobacter* 14 株, *P. aeruginosa* 18 株, 計 80 株である。

S. aureus 12 株では 0.78~12.5 µg/ml に分布し、比較的良好な感受性を示した。

E. coli 20 株では 0.39~100 µg/ml 以上に分布しているが、12.5 µg/ml 以下の MIC に分布する株が 70% であった。*Klebsiella* 16 株に対する MIC は 6.25~100 µg/ml 以上に分布し、特に 100 µg/ml 以上に peak 値がある点から臨床的效果は得難いと考えられる。*Enterobacter* 14 株では 0.78~100 µg/ml 以上と幅広い分布をしているが 25 µg/ml 以下の MIC を示す株が 71% に認められ比較的良好な感受性を示した。*P. aeruginosa* 18 株では、1.56~100 µg/ml 以上に分布し、50 µg/ml 以上の株が 56% であり、本菌の感染症に対しては感受性を検討の上投与する必要がある。

2. 胆汁中移行について (Fig. 1)

当科に入院した患者で、胆道ドレナージを施行した症例 3 例において TA-058 を 1 g 静注し測定した。測定方法は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カ

Table 1 MIC of TA-058 for clinical isolates

Organism	MIC (µg/ml)											Total
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. aureus</i>			1	2	3	5	1					12
<i>E. coli</i>		1	1	5	4	1	2		1		5	20
<i>K. pneumoniae</i>						1	1	2	4	1	7	16
<i>Enterobacter</i>			1	2	2	3	1	1			4	14
<i>P. aeruginosa</i>				1	1	1	4	1	2	3	5	18

10⁸ cells/ml

ップ法を行い、standard としては、pH 7.0 の磷酸緩衝液を用いた。なお培地はトリプトソイ寒天培地（榮研）を使用した。

症例1及び2は胆石症にて、総胆管に T-チューブドレナージを施行した症例で、症例3は胃癌肝門部転移に対し、PTCD を行い、このチューブより胆汁を採取した。結果は、Fig. 1 の如くで、症例1、2では肝機能で GOT, GPT の上昇が主に認められたが、いずれも比較的良好な胆汁中移行を示し、症例1では、peak 値は2～3時間の胆汁で $92 \mu\text{g/ml}$ 、症例2では、1～2時間で $91.5 \mu\text{g/ml}$ であった。症例3は、PTCD 後徐々に黄疸軽減時に測定した。胆汁の流出は良好であったが、胆汁中移行は不良で、1～2時間目の胆汁で、peak 値は $21.5 \mu\text{g/ml}$ であった。以上のことから、黄疸を有する症例では胆汁移行が障害されるが、黄疸を有さない症例ではほぼ中等度の移行を示すものと考えられた。

3. 腹水移行 (Fig. 2)

当科に入院した胃癌患者に、R II 根治手術時、腹腔内にアトム5号栄養チューブを挿入、術当日、TA-058 2g 静注、経時的に腹腔内浸出液を採取した。測定方法は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法を行い、standard として pH 7.0 の磷酸緩衝液を用いた。なお培地はトリプトソイ寒天培地（榮研）を使用した。結果は Fig. 2 の如くで、1時間後には peak 値

に達し、それぞれ $74 \mu\text{g/ml}$, $69 \mu\text{g/ml}$ であった。4時間後も $28 \mu\text{g/ml}$, $16 \mu\text{g/ml}$ と比較的高値を示し、腹腔内浸出液への移行は比較的良好で、腹腔内感染症に対して良好な効果が期待される。

4. 臨床成績 (Table 2, Fig. 3)

TA-058 を、当科に昭和56年10月より昭和57年3月迄の間に入院した外科的感染症8例に投与し検討した。投与方法は全例 TA-058 を 5% glucose 20 ml に溶解、3～5分かけて静注した。

疾患としては胆道系感染症3例、腹膜炎2例、腹膜炎術後腹腔内膿瘍1例、術後創感染症1例、食道腫瘍術後腹腔内・縦隔内膿瘍1例である。分離菌としては、*E. coli* 3株、*P. aeruginosa* 2株、*Klebsiella* 2株、*Peptostreptococcus*, *B. fragilis*, *P. rettgeri* 各々1株であった。投与量は 5.5～42 g にわたり、投与期間は、4～14日であった。効果判定は当教室の基準に従い、

著効：投与後48時間以内に著しく症状の改善をみたもの。

有効：投与後臨床症状が漸次改善したもの。

やや有効：投与後しだいに症状の改善をみたが他の因子が大きく関与したと考えられるもの。

無効：症状の不変もしくは増悪したもの。

とした。

その結果、著効1例、有効5例、やや有効1例、無効1例であった。起炎菌の消失した症例は3例、菌交代が4例に認められ、起炎菌の検索を充分行う必要を示唆している。

本剤投与による自覚的副作用は全例認めなかった。投

Fig. 1 Concentration of TA-058 in serum and bile after 1 g I. V. injection

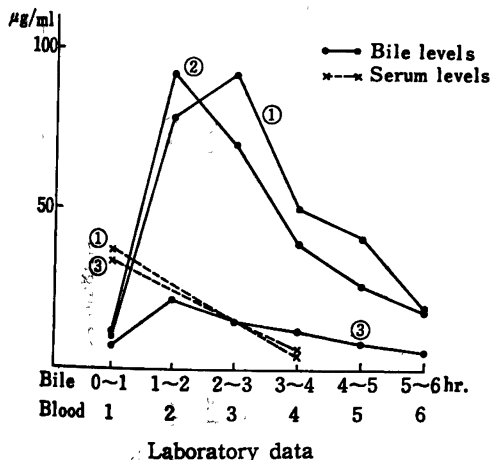


Fig. 2 Concentration of TA-058 in ascites after 2 g I. V. injection

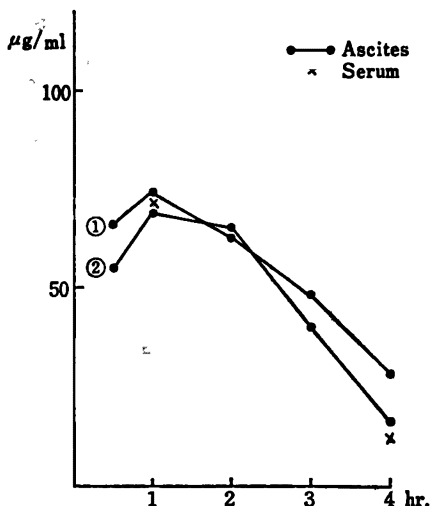


Table 2 Clinical cases of TA-058 administration

No.	Age & Sex	Infectious disease	Basic disease	Organism		TA-058 administration		Clinical course	Effect	Side effect
				Before	After	Daily dose	Total dose			
1	16 ♀	Intraabdominal abscess	Panperitonitis	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i> <i>Pepto-streptococcus</i>	<i>Candida</i>	1 g I.V. × 3	23 g (8 days)	General condition improved but febricula continued	Fair	(—)
2	66 ♀	Cholecystitis	Cholelithiasis Liver cirrhosis	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. aerogenes</i>	1 g I.V. × 3	42 g (14 days)	Fever dropped gradually General condition improved	Good	(—)
3	35 ♂	Cholecystitis	Cholelithiasis	<i>E. coli</i>	(—)	1 g I.V. × 2	18 g (9 days)	Fever dropped gradually	Good	(—)
4	39 ♂	Cholecystitis	Cholelithiasis	Unknown		1 g I.V. × 3	18 g (6 days)	Fever dropped	Good	(—)
5	59 ♂	Intraabdominal abscess Mediastinitis	Cancer of the esophagus	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. aerogenes</i> <i>S. marcescens</i>	1 g I.V. × 3	26 g (9 days)	Fever continued CRP not improved	Poor	(—)
6	79 ♀	Wound infection	Ileus	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Candida</i>	1 g I.V. × 3	21 g (7 days)	Fever dropped Local finding improved	Good	(—)
7	9 ♀	Peritonitis due to appendicitis	—	<i>E. coli</i> <i>P. rettgeri</i>	(—)	0.5 g I.V. × 3	5.5 g (4 days)	Fever dropped General finding improved	Good	(—)
8	45 ♀	Primary peritonitis	1-Salpingitis	<i>B. fragilis</i>	(—)	1 g I.V. × 3	25 g (9 days)	Fever dropped General condition improved	Excellent	(—)

Fig. 3 Laboratory data before and after TA-058 administration (1)

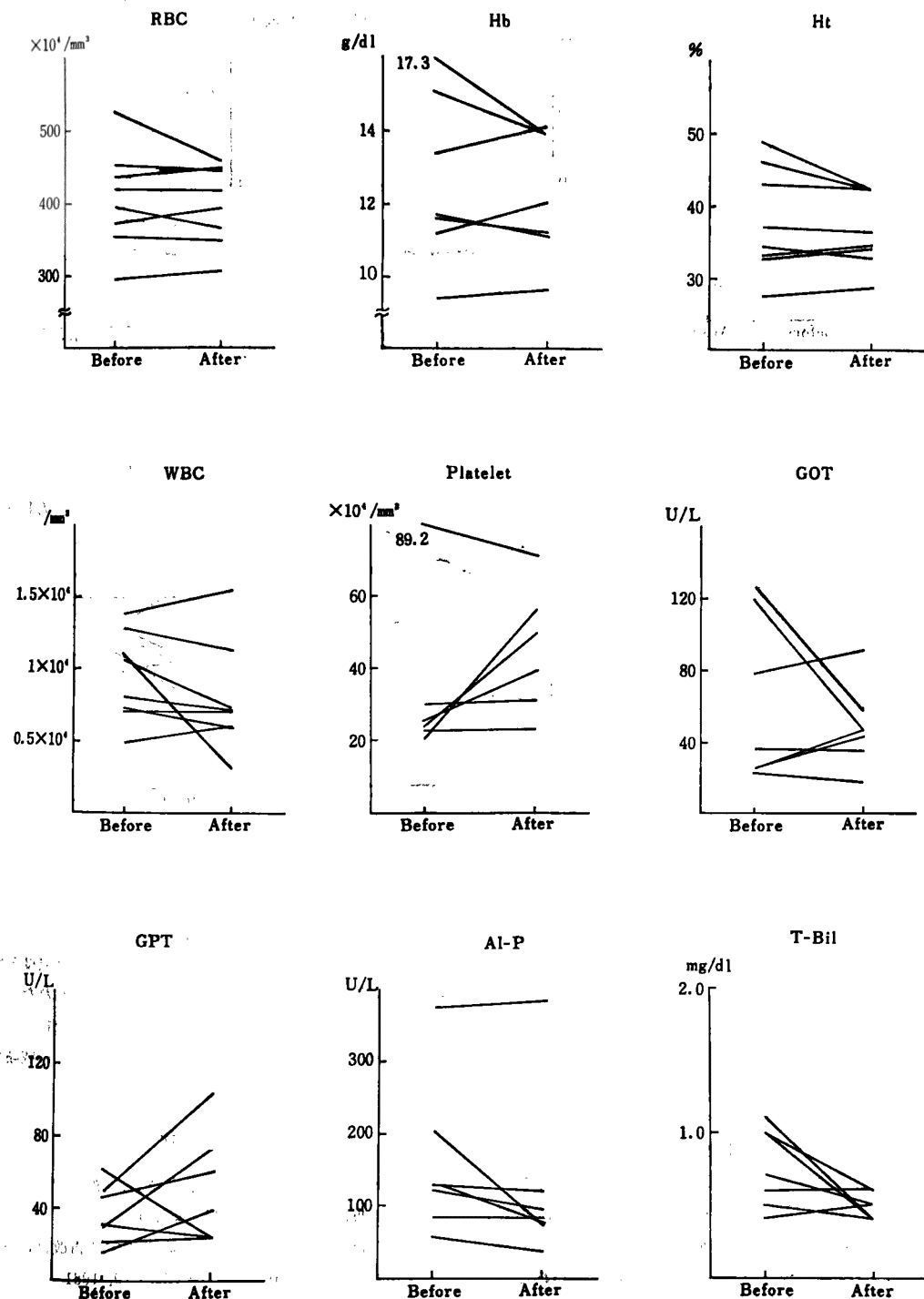
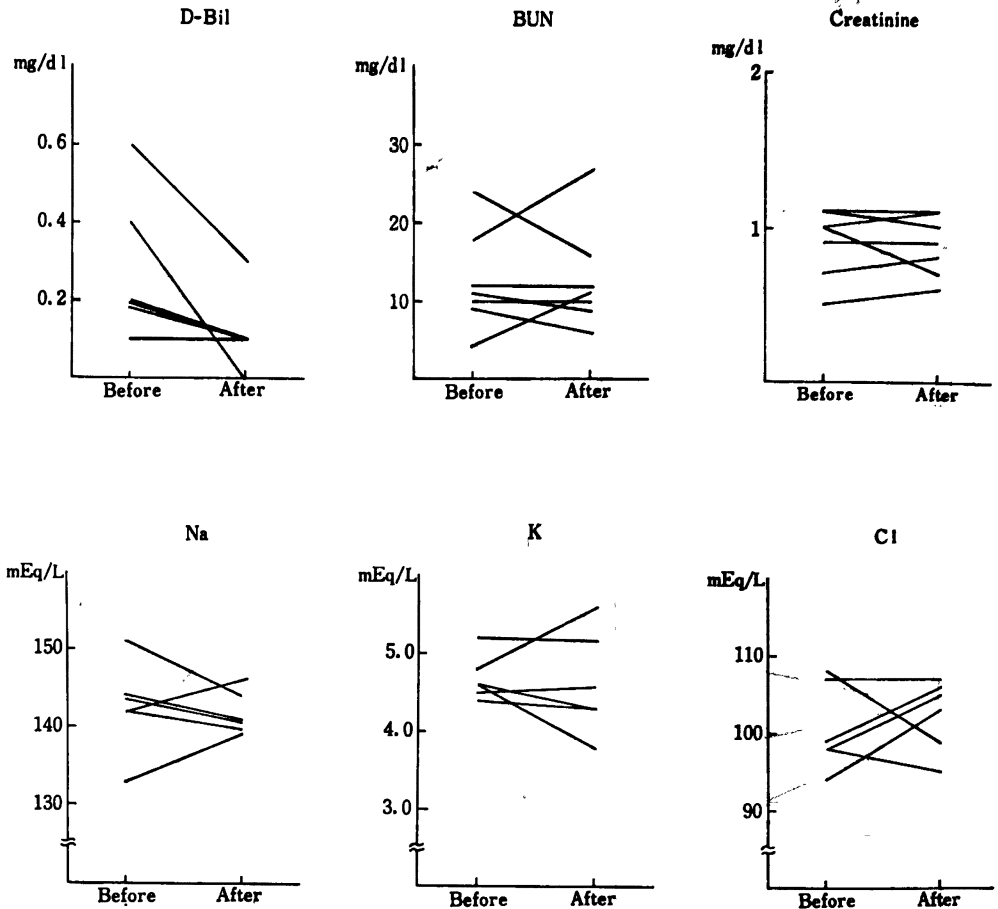


Fig. 3 Laboratory data before and after TA-058 administration (2)



与前後の臨床検査値は Fig. 3 に示したが、GOT, GPT の上昇が症例 3, 5 に認められたが、症例 3 は投与前より異常値を示した症例であり、又症例 5 は投与後で肝転移が証明された点から、本剤との関係はないと考えられた。

総 括

新しい PC 系抗生剤 TA-058 について、外科領域の感染症に対して臨床効果の検討を行うと同時に若干の基礎的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 外科病巣分離菌に対する抗菌力を検討した結果、*S. aureus*, *E. coli*, *Enterobacter* に対しては比較的良好な感受性を示した。*P. aeruginosa* に対しては MIC がやや高く、投与量・投与方法の検討が必要と思われた。

2. 胆道ドレナージを施行した患者において胆汁中移行を検討した結果、胆道閉塞により、左右されるが、可成り良好な移行を示し、胆道系感染症に対して効果が期

待出来るものと思われた。

3. 胃腫瘍患者において、術直後の腹腔内浸出液中の TA-058 の濃度を検討した結果 TA-058 2g 静注後 1 時間で peak 値に達し、4 時間後にも比較的高濃度を維持し、腹腔内浸出液中への移行は良好と考えられた。

4. 外科的感染症を有する 8 例に TA-058 を投与し、著効 1 例、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 1 例の成績を得、認むべき副作用を経験しなかった。

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)
- 2) 三橋 進: 最小発育阻止濃度測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON TA-058 IN THE SURGICAL FIELD

TAKASHI YOKOYAMA, NOBUKAZU MIYOSHI, TORU ICHIKAWA,
TAKASHI KODAMA and KAZUMASA ORIHASHI
The First Department of Surgery,
Hiroshima University, School of Medicine

A new semisynthetic penicillin TA-058 has been studied. Basic and clinical efficacy in the surgical field were made on. The results were as follows:

1. TA-058 showed relatively excellent antibacterial activities against *S. aureus*, *E. coli* and *Enterobacter* isolated from the surgical lesions.

Against *P. aeruginosa*, the MIC of TA-058 was a little bit higher, so that the administration dosage and method of TA-058 to the infections due to this organism were necessary to be scrutinized in the clinical field.

2. The biliary levels of TA-058 to the patients with drainage were examined. The concentration of TA-058 in bile showed a fluctuation according to the degree of blocked cystic ducts however TA-058 revealed the better transfer into bile.

Thus, a good therapeutic response can be expected against biliary tract infections.

3. The concentration of TA-058 in ascites just after operation of gastric tumor was also examined.

The concentration reached to the maximum at 1 hour after intravenous administration of TA-058 2.0 g and still maintained fairly high levels for 4 hours.

The results revealed that TA-058 has the good transference into ascites.

4. TA-058 was administered to 8 cases with surgical infections, and the clinical response was excellent in 1 case, good in 5 cases, fair in 1 case and poor in 1 case.

No noteworthy side effect attributable to the drug was observed.