

尿路感染症に対する TA-058 の臨床的検討

押 正 也・岸 洋 一・新島 端夫

東京大学医学部泌尿器科学教室

小林 克己・西村 洋司

三井記念病院泌尿器科

富永 登志・浅野美智雄

都立豊島病院泌尿器科

斉 藤 功

東京共済病院泌尿器科

仁 藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科

石井 泰憲

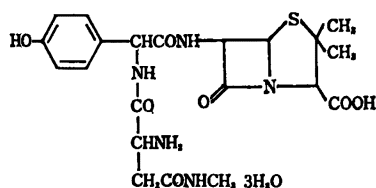
社会保険埼玉中央病院泌尿器科

新しい penicillin 系抗生物質の TA-058 を尿路感染症 26 例に投与し、臨床効果を検討した。投与量は 1 日 2 g ないし 4 g で、5 日間投与終了後に効果を判定した。急性単純性腎盂腎炎 1 例は著効、複雑性尿路感染症 22 例の総合臨床効果は、著効 4 例、有効 6 例、無効 12 例で、有効率は 45.5% であった。投与量による有効率の差は認められなかった。菌消失率は 26 株中 12 株 46.2% であった。副作用としては、自覚的症候を呈した例はなく、一般検査値の異常も認められなかった。

緒 言

TA-058 は田辺製薬株式会社において開発された 6 位側鎖に N⁴-メチル-D-アスパラギンを有するペニシリン系抗生物質である (Fig 1)。

Fig 1 Chemical structure of TA-058



本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に抗菌力を有し、殺菌作用は比較的強く、*in vitro* における効果より *in vivo* における効果に優れ、各種実験感染症で優れた治療効果が認められている。また本剤は体内ではほとんど代謝を受けず高率に尿中に排泄される^{1,2)}。

そこで我々は本剤を尿路感染症に投与し、その臨床効果および副作用について検討したので報告する。

対象および方法

(1) 投 与 法

投与対象は昭和 56 年 8 月より昭和 57 年 1 月までに東京大学泌尿器科およびその関連病院泌尿器科における入院患者で、尿路感染を有する 26 例 (男子 20 例、女子 6 例、年齢 20~85 歳、平均 67.7 歳) である。ただし、3 例は本剤投与前の尿培養で菌陰性であったことより効果判定から除外した。効果判定が可能であった 23 例の内訳は、急性単純性腎盂腎炎 1 例、複雑性腎盂腎炎 8 例、慢性複雑性膀胱炎 12 例、前立腺術後感染症 2 例であった。なお 22 例の複雑性尿路感染症の基礎疾患は、前立腺肥大症 9 例、膀胱腫瘍 5 例、神経因性膀胱 2 例、尿道狭窄 2 例、腎結石、腎杯憩室、膀胱尿管逆流、前立腺癌各 1 例であった。

投与方法は 1 日 2 g 朝・夕 2 回静注および点滴静注が 13 例、1 日 4 g 朝・夕 2 回投与が 12 例、1 日 1 回 2 g 投与が 1 例で、投与期間は全例 5 日間とした。

尚、起炎菌に対する MIC は田辺製薬微生物研究所にて測定した。

Table 1 Clinical summary of U. T. I. cases treated with TA-058 (1)

Case	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	U. T. I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation UTI	Side effect
					Daily dose (g x time)	Route		Species	Count		
1	72	F	C. C. P. Bladder tumor	G-1	2 x 2	I. V.	++ ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^6}{10^5}$	Poor	—
2	80	M	C. C. C. B. P. H.	G-5	2 x 2	I. V.	## +	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	$\frac{10^6}{10^5}$	Poor	—
3	79	M	C. C. C. B. P. H.	G-1	2 x 1	I. V.	++ +	<i>P. vulgaris</i> <i>P. vulgaris</i>	$\frac{10^6}{10^5}$	Poor	—
4	79	M	C. C. P. Bladder tumor	G-1	2 x 2	I. V.	± ±	<i>E. aerogenes</i> <i>E. aerogenes</i>	$\frac{10^6}{10^6}$	Poor	—
5	72	M	C. C. C. Neurogenic bladder	G-4	2 x 2	D. I.	++ —	<i>C. freundii</i> (—)	$\frac{10^6}{(-)}$	Excellent	—
6	67	M	Pro. bed. infection B. P. H.	G-2	2 x 2	D. I.	+ ±	<i>E. aerogenes</i> (—)	$\frac{10^6}{(-)}$	Moderate	—
7	62	F	C. C. P. V. U. R.	G-3	2 x 2	D. I.	+ +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	$\frac{10^6}{10^6}$	Poor	—
8	74	M	C. C. C. Bladder tumor	G-4	2 x 2	D. I.	+ —	<i>E. coli</i> (—)	$\frac{10^6}{(-)}$	Excellent	—
9	64	F	C. C. P. Caliceal diverticulum	G-3	1 x 2	D. I.	+ —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	$\frac{10^6}{<10^5}$	Moderate	—
10	73	M	C. C. C. B. P. H.	G-4	1 x 2	I. V.	+ +	<i>E. coli</i> (—)	$\frac{10^6}{(-)}$	Moderate	—
11	85	M	Pro. bed. infection B. P. H.	G-2	1 x 2	I. V.	++ ±	<i>E. cloacae</i> (—)	$\frac{10^6}{(-)}$	Moderate	—
12	78	M	C. C. C. B. P. H.	G-1	1 x 2	I. V.	+ —	<i>K. pneumoniae</i> (—)	$\frac{10^4}{(-)}$	Excellent	—
13	81	M	C. C. C. B. P. H.	G-4	1 x 2	I. V.	## +	<i>E. coli</i> <i>Micrococcus</i>	$\frac{10^7}{10^4}$	Moderate	—
14	20	M	C. C. C. Urethral stricture	G-1	1 x 2	I. V.	## ##	<i>P. vulgaris</i> <i>P. vulgaris</i>	$\frac{10^7}{10^8}$	Poor	—

Table 1 Clinical summary of U. T. I. cases treated with TA-058 (2)

Case	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	U. T. I. group	Treatment		Pyuria*		Bacteriuria*		Evaluation UPI	Side effect
					Daily dose (g x time)	Route			Species	Count		
15	67	M	C. C. C. Neurogenic bladder	G-1	1 x 2	I. V.	##	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	Poor	—
16	77	F	C. C. P. Bladder tumor	G-1	2 x 2	D. I.	+	—	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁶	Poor	—
17	60	M	C. C. C. Urethral stricture	G-1	2 x 2	I. V.	##	##	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	10 ⁷ 10 ⁷	Poor	—
18	77	M	C. C. C. B. P. H.	G-1	2 x 2	I. V.	##	—	<i>S. aureus</i> (—)	10 ⁷ (—)	Excellent	—
19	43	M	C. C. P. Right renal stone	G-5	1 x 2	D. I.	+	##	<i>P. mirabilis</i> , <i>P. morganii</i> , <i>P. vulgaris</i> <i>P. mirabilis</i> , <i>P. morganii</i>	10 ⁶ 10 ⁵	Poor	—
20	63	M	C. C. P. Prostatic cancer	G-1	1 x 2	D. I.	##	+	<i>P. mirabilis</i> <i>P. vulgaris</i> , <i>S. marcescens</i>	10 ⁵ 10 ⁵	Poor	—
21	73	M	A. C. P. B. P. H.	G-5	1 x 2	D. I.	##	##	<i>P. mirabilis</i> , <i>P. morganii</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁵ 10 ⁵	Poor	—
22	73	M	C. C. C. Bladder tumor	G-4	2 x 2	I. V.	##	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ <10 ³	Moderate	—
23	80	M	C. C. C. B. P. H.	G-1	2 x 2	I. V.	##	±	(—) (—)	(—) (—)	(—)	—
24	24	F	A. C. P. V. U. R.	G-3	1 x 2	I. V.	##	—	(—) (—)	(—) (—)	(—)	—
25	78	M	C. C. C. Prostatic cancer	G-1	1 x 2	I. V.	+	##	(—) (—)	(—) (—)	(—)	—
26	60	F	A. S. P.	(—)	1 x 2	D. I.	##	—	<i>E. coli</i> (—)	10 ⁵ (—)	Excellent	—

* Before treatment
After treatment

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

C. C. C. : Chronic complicated cystitis

A. C. P. : Acute complicated pyelonephritis

A. S. P. : Acute simple pyelonephritis

(2) 効果判定

U T I 研究会の薬効評価基準 (第二版)⁹⁾ に準じて判定した。

(3) 副作用

本剤投与 26 例全例につき 自覚症状および 検査可能であった症例につき血液像, 肝機能, 腎機能を検討した。

成 績

(1) 総合臨床効果

症例および臨床成績を一括して Table 1 に示した。急性単純性腎盂腎炎の 1 例 (No. 28) では, 細菌尿・膿尿共に消失し, 著効であった。U T I 薬効評価基準に

Table 2 Overall clinical efficacy of TA-058 in complicated U. T. I.

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4	2	2	8 (36.4%)
Decreased	1		1	2 (9.1%)
Replaced			1	1 (4.5%)
Unchanged	1	2	8	11 (50%)
Efficacy on Pyuria	6 (27.3%)	4 (18.2%)	12 (54.5%)	Case total 22
	Excellent	4 (18.2%)	Overall effectiveness rate 10/22 (45.5%)	
	Moderate	6 (27.3%)		
	Poor (or Failed)	12 (54.5%)		

Table 3 Overall clinical efficacy of TA-058 classified by type of infection

Group		No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	10 (45%)	2		8	20%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (9%)		2		100%
	3rd group (Upper U. T. I.)	2 (9%)		1	1	50%
	4th group (Lower U. T. I.)	5 (23%)	2	3		100%
	Sub total	19 (86%)	4	6	9	52.6%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (14%)			3	0%
	6th group (No catheter indwelt)	0 (0%)				
	Sub total	3 (14%)			3	0%
Total		22 (100%)	4	6	12	45.5%

Table 4 Clinical efficacy according to the dosage administrated

Dose	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Effectiveness rate
2 g/day	11	1	4	6	45%
4 g/day	11	3	2	6	45%
Total	22	4	6	12	45%

Table 7 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		S-GOT		S-GPT		Al-P		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20	18	17	14	128	128	19	20	1.4	1.5
2	333	369	5,100	5,300	7.8	8.0	25.5	27.5	—	—	40	27	26	32	98	94	20	19	1.0	1.1
3	253	235	7,600	8,600	7.7	7.4	26.0	24.4	25.0	28.0	11	20	1	5	142	164	80	72	6.6	6.1
4	338	368	7,600	7,900	9.6	10.0	30.0	31.9	—	—	32	41	47	47	76	81	20	19	1.3	1.1
5	345	419	6,300	5,400	11.4	14.0	35.0	41.3	25.1	40.2	18	15	17	11	7.6	7.5	15.3	13.1	0.8	1.1
6	400	409	7,700	7,600	13.1	12.9	37.7	38.5	55.1	42.1	20	19	12	10	9.7	9.8	29.4	24.7	2.0	2.0
7	285	293	7,300	7,200	9.1	8.9	26.7	27.1	36.3	37.4	16	21	9	10	5.5	5.2	13.7	11.9	1.6	1.1
8	395	397	7,200	9,500	12.8	12.7	38.0	38.2	36.6	40.4	15	21	16	22	5.9	5.9	23.0	16.2	1.3	1.0
9	333	389	4,200	4,600	10.4	12.2	31.3	37.2	23.3	29.8	20	22	17	22	4.5	5.4	14.5	19.1	0.6	0.7
10	552	515	22,000	8,200	15.3	14.3	46.0	42.5	23.2	29.8	16	16	20	24	9.0	8.6	16.5	15.2	1.6	1.5
11	385	364	19,800	5,200	12.2	11.6	37.5	35.5	24.5	33.6	10	10	5	6	5.9	4.8	16.4	14.6	1.3	1.0
12	395	378	6,100	6,600	12.5	11.8	37.0	35.5	25.6	37.2	16	14	8	13	8.9	8.0	18.3	9.7	1.3	1.2
13	459	463	12,000	7,000	14.7	14.6	44.7	43.0	23.5	26.1	10	10	7	9	8.3	6.9	17.6	17.2	1.4	1.3
14	465	479	8,200	10,300	14.8	14.5	43.1	42.2	23.6	38.9	21	15	6	13	6	7	8	9	0.9	1.2
15	327	318	6,500	5,400	7.8	7.6	24.4	23.9	28.9	29.7	11	11	4	4	7	6	16	10	0.9	0.8
16	278	274	22,900	10,600	8.3	8.0	26.4	24.6	27.0	16.8	76	29	28	22	13	10	31	8	1.9	0.9
17	338	351	6,000	7,100	10.7	11.0	32.7	34.3	20.3	24.7	167	243	114	123	14	18	13	14	1.1	0.9
18	375	388	6,500	5,300	11.5	12.1	34.3	35.5	25.5	24.3	17	20	6	11	7	7	11	14	0.7	0.8
19	432	419	11,900	14,500	14.1	13.5	40.9	39.6	24.8	31.3	24	18	26	25	12.1	11.3	18.0	21.1	1.6	1.5
20	370	296	12,900	13,700	11.2	9.0	33.3	26.8	—	—	32	29	20	18	11.3	11.9	16.3	13.5	1.0	1.0
21	428	432	10,200	9,900	12.4	12.1	37.3	38.9	—	—	18	21	18	24	8.3	8.8	20.2	23.6	1.0	1.1
22	433	403	9,800	6,300	12.8	11.8	39.3	35.8	—	—	26	18	23	19	7.4	6.5	13.7	16.3	0.9	0.9
23	422	444	6,100	8,500	11.2	11.2	34.3	35.5	43.7	42.7	16	20	1	5	94	97	15	17	1.4	1.1
24	378	410	6,600	6,300	11.8	12.7	36.6	39.3	—	—	17	18	17	18	119	130	21	36	1.4	1.6
25	379	357	9,800	5,300	12.2	11.6	36.0	33.8	16.7	17.6	30	29	12	11	7	6	19	18	1.0	0.9
26	431	403	10,500	7,600	12.7	12.5	38.0	38.3	22.0	29.2	9	10	12	10	5.0	6.8	6.3	12	1.0	1.0

上の13株では3株が消失、10株が存続していた。

(3) 副作用

本剤投与26例全例において自覚的症状は皆無であり、臨床検査値においても本剤投与のためと思われる変動は認められなかった (Table 7)。

考 察

今回我々が検討した複雑性尿路感染症22例の総合臨床効果は、著効4例、有効6例、無効12例でその有効率は45.5%であった。これは全国集計成績¹⁾とほぼ同程度の成績であったが、UTI病態群別にみると、カテーテル留置症例が第1群10例、第5群3例計13例と全体の59%を占めており、その有効率が15.4%と低率であった。反面カテーテル非留置症例9例では、単独感染のみではあったが8例が有効であり、これは他の抗生剤と比較して遜色ないものと思われた^{4,6)}。投与量別の有効率は1日2g投与群と1日4g投与群共に45%であり、我々の症例ではdose responseは認められなかった。

細菌学的効果の面では、菌株数が少なくはっきりしたことはいえないが、起炎菌26株中12株、46.2%の菌消失率はやや物足りない感じがした。菌種別にみると*E. coli*、*Enterobacter*の消失率は良好であったが、*Serratia*は4株全て存続し、1株が投薬後出現株として認められ、*Proteus* sp. では8株中2株消失、6株存続、1株投薬後出現株として認められており、*Serratia*および*Proteus* sp.の菌消失率は低率であった。*P. aeruginosa*は4株中2株消失、2株存続であり、その菌消失率は50%であった。更にMICを測定し得た24株について検討してみると、MICが100 μ g/ml以上の菌株が半数以上で、存続した11株中10株が100 μ g/ml以上のMIC

であった。MICが25 μ g/ml以下の11株では10株が消失していた。これらの所見より、抗菌力が臨床効果に反映しているものと思われた。

副作用に関しては、自覚的症状および検査値においても異常は認められず、安全性の高い薬剤であると思われた。

以上より、本剤は症例および菌種を選んで用いるならば尿路感染症に対して更に有用性が期待出来ると考えられた。

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) NISHINO, T.; N. ISHII, T. TANINO & T. YAMAGUCHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of TA-058, a new broad-spectrum semisynthetic penicillin. *Current Chemotherapy and Infectious Disease (Proceedings of the 11 th ICC and the 19 th ICAAC)* Vol. I: 362~363, 1980
- 3) UTI研究会: UTI薬効評価基準(第二版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 4) 塚田 修, 他(5施設): 複雑性尿路感染症に対するCefmenoxime (SCE-1365)の臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1): 719~726, 1981
- 5) 塚田 修, 他(5施設): 複雑性尿路感染症に対するCefotetan (YM 09330)の臨床的検討。Chemotherapy 30 (S-1): 628~638, 1982
- 6) 岸 洋一, 他(5施設): 複雑性尿路感染症に対するCefpiramide (SM-1652)の臨床的検討。Chemotherapy 31 (S-1): 448~496, 1983

CLINICAL EVALUATION OF TA-058 IN URINARY TRACT INFECTIONS

MASAYA OSHI, HIROICHI KISHI and TADAO NIJIMA
Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

KATSUMI KOBAYASHI and YOJI NISHIMURA
Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

TAKASHI TOMINAGA and MICHIO ASANO
Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

ISAO SAITO
Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

HIROSHI NITO
Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital

YASUNORI ISHII
Department of Urology, Saitama Chuo Hospital of Social Health Insurance

TA-058, a new semisynthetic penicillin, was administered to 26 cases with urinary tract infections. All patients received TA-058 of 2~4 g for 5 days. One case of acute simple pyelonephritis showed excellent result. The results obtained in 22 cases with complicated urinary tract infections were excellent in 4, moderate in 6 and poor in 12 cases, with efficacy rate of 45.5%. There was no relationship between daily dose and the frequency of favorable responses. In bacteriological responses, eradication of strains resulted in 12 (46.2%) out of 26 strains.

Neither subjective symptoms nor abnormal laboratory findings to the drug were observed.