

TA-058 の基礎的・臨床的検討

和志田裕人・津ヶ谷正行・平尾 憲昭・蜂須賀佑介
安城更生病院泌尿器科

竹内 賢次・大塚 和久

安城更生病院中央検査室微生物

新しく開発された半合成ペニシリン剤 TA-058 について基礎的、臨床的検討を行い、次のような結果を得た。

- 1) 前立腺肥大症患者に TA-058 2g を静注した後の前立腺肥大症組織内濃度は最高 43.5 $\mu\text{g/ml}$ で、対血中濃度比平均 27.0% と高い移行性を示した。
- 2) TA-058 による患者尿中での *S. warneri* の形態学的変化は、膨化、凝縮、正常の混在であった。*E. coli* においては、低濃度で菌体のわずかな伸長化がみられ、薬剤添加後の時間経過とともに菌体は、bulge, spheroplast が形成され、溶菌に至った。
- 3) 急性単純性膀胱炎 23 例に対する TA-058 の総合有効率は 91.3% であった。また、慢性複雑性尿路感染症患者 13 例に対する総合有効率は 38.5% であった。
- 4) 重篤な副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

結 言

TA-058 は田辺製薬株式会社において研究、開発された新しい半合成 penicillin 剤である。本剤の特長は、①側鎖にアミノ酸残基を導入した amoxicillin 誘導体、②グラム陰性菌およびグラム陽性菌に殺菌的に作用する広範囲 penicillin 剤、③速やかに高い血中濃度、組織内濃度が得られ、半減期は長くしかも腎毒性が少ないなどである。

今回、TA-058 について、1. 前立腺肥大症組織内濃度、2. 投与後尿中細菌の形態変化の基礎的検討、3. 急性単純性膀胱炎の臨床的検討、4. 複雑性尿路感染症の臨床的検討を加えたので報告する。

対象ならびに方法

I 前立腺肥大症組織内濃度

前立腺肥大症患者 5 名において、前立腺摘出術中に TA-058 2.0g を静注し、TA-058 の前立腺肥大症組織内濃度と摘出時血中濃度を測定した。

II 尿中細菌形態変化

5 例の女性急性膀胱炎患者を対象とした。薬剤の投与方法は TA-058 1g を生食水 20ml に溶解し、one shot 静注した。採尿は静注直前に 7 号 3 穴ネラトンカテーテルを経尿道的に留置し、この時得られた膀胱尿と、投与後 5, 15, 30 分にカテーテルを開放して採尿し尿の

一部を定量培養、形態観察に、残りを -20°C にて凍結保存し、尿中濃度測定に供した。尿中細菌形態は採尿直後に 1,500 ppm/min にて遠沈し、その沈渣の 1 白金耳をスライドガラス上にあらかじめ作成した薄層トリプトソイ寒天に塗抹し、透過型干渉位相差顕微鏡 (エコン) にて観察・撮影した。

尿中濃度は、*E. coli* ATCC 27166 を検定菌とした薄層カップ法にてさらに細菌の MIC は日本化学療法学会 MIC 測定法に従った。

III 臨床的検討

1. 急性単純性膀胱炎

当科を受診し、急性単純性膀胱炎と診断された女性 23 例を対象とし、年齢分布は 21~79 歳、平均 41.5 歳であった (Table 1)。

尿中の細菌定量培養で 10^4 cells/ml 以上のものを起炎菌と判断し、混合感染は 1 例であった。本剤 1g 及び 2g を 1 日 1 回、3 日間静注した。効果判定は UTI 薬効評価基準 (第 2 版) により行った。

2. 複雑性尿路感染症

当科に入院した複雑性尿路感染症を対象とした。年齢分布は 49~83 歳、平均 66.9 歳であった。投与方法は 2.0g one shot 静注とし、1 日 2 回、5 日間 (9 例)、1 日 3 回、5 日間 (4 例) の計 13 例であった。これら症例は一括して Table 2 に示す。なお、効果判定はいずれも UTI 薬効評価基準 (第 2 版) によった。

Table 1 Results of clinical trial of TA-058 in acute simple cystitis

No.	Age	Sex	Disease	Route	Daily dose (g) x days	Bacteriemia		Pyuria		Symptoms		Clinical effects	Side effects
						Before	After	Before	After	Before	After		
1	33	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> >10 ⁷	-	+	-	+	-	Excellent	-
2	79	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>C. diversus</i> >10 ⁷	-	+	-	+	-	Excellent	-
3	25	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	-	+	-	+	-	Excellent	-
4	44	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	-	##	-	+	-	Excellent	-
5	72	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> >10 ⁷	-	+	-	+	-	Excellent	-
6	53	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> 10 ⁴	-	+	-	+	-	Excellent	-
7	27	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	-	##	-	+	-	Excellent	-
8	62	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> >10 ⁷	<i>E. coli</i> >10 ⁷	##	±	+	+	Poor	-
9	34	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> >10 ⁷ <i>β-Streptococcus</i>	<i>S. epidermidis</i> >10 ⁷	+	-	+	+	Moderate	-
10	21	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> >10 ⁷	<i>E. coli</i> >10 ⁷	+	+	-	-	Poor	-
11	28	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> >10 ⁷	-	##	-	+	-	Excellent	-
12	31	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	-	##	-	+	-	Excellent	-
13	46	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> >10 ⁷	-	##	-	+	-	Excellent	-
14	33	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> 10 ⁴	-	##	-	+	-	Excellent	-
15	53	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> >10 ⁷	-	##	-	+	-	Excellent	-
16	24	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	-	##	-	+	-	Excellent	-
17	56	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	-	+	-	+	-	Excellent	-
18	40	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	-	+	-	+	-	Excellent	-
19	60	f	A. S. C.	i. v.	2x3	<i>α-Streptococcus</i> 10 ⁴	-	##	-	+	-	Excellent	-
20	25	f	A. S. C.	i. v.	1x1	<i>S. warneri</i> 10 ⁶	-	+	-	+	-	Excellent	-
21	33	f	A. S. C.	i. v.	1x1	<i>S. epidermidis</i> <i>E. cloacae</i> 10 ⁷	-	+	-	+	-	Excellent	-
22	54	f	A. S. C.	i. v.	0.5x1	<i>E. coli</i> >10 ⁷	-	+	-	##	-	Excellent	-
23	22	f	A. S. C.	i. v.	1x1	<i>E. coli</i> 10 ⁶	-	+	-	+	-	Excellent	-

Table 2 Results of clinical trial of TA-058 in complicated U. T. I.

No.	Age	Sex	Disease	U. T. I. group	Catheter	Route	Daily dose(g) x days	Bacteriuria		Pyuria	Clinical effects	Side effects	
								Before	After				
1	83	m	C. C. C.	G-6	-	d. i.	4x5	<i>P. putida</i> <i>P. morganii</i> >10 ⁷ <i>F. meningosepticum</i>	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> >10 ⁷ <i>P. morganii</i>	+	+	Poor	-
2	62	m	C. C. C.	G-6	-	d. i.	4x5	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ <i>P. morganii</i> <i>S. faecalis</i>	<i>S. epidermidis</i> <i>P. morganii</i> 10 ⁴ <i>K. pneumoniae</i>	±	±	Poor	GOT ↑ 32→69→116→62 GPT ↑ 28→113→195→125
3	71	m	C. C. C.	G-2	-	d. i.	4x5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷	##	##	Poor	-
4	66	m	C. C. C.	G-2	-	d. i.	4x5	<i>S. faecalis</i> 10 ⁴	-	##	##	Moderate	-
5	71	m	C. C. C.	G-5 (urethra)	+	d. i.	4x5	<i>C. freundii</i> <i>E. coli</i> <i>P. maltophilia</i>	<i>C. freundii</i> 10 ⁷	##	##	Poor	-
6	66	m	C. C. C.	G-2	-	d. i.	4x5	<i>S. aureus</i> 10 ⁶	<i>S. aureus</i> 10 ⁶	##	##	Poor	GOT ↑ 27→61→41 GPT ↑ 49→112→96
7	68	m	C. C. C.	G-2	-	d. i.	4x5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷	##	##	Poor	-
8	82	m	C. C. C.	G-4	-	d. i.	4x5	<i>P. morganii</i> 10 ⁷	<i>P. morganii</i> 10 ⁷	±	±	Poor	-
9	73	m	C. C. C.	G-1 (urethra)	+	d. i.	6x5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵	-	±	±	Moderate	-
10	60	f	C. C. C.	G-6	-	d. i.	6x5	<i>S. faecalis</i> <i>a-Streptococcus</i> 10 ⁷	-	±	±	Moderate	-
11	59	m	C. C. C.	G-6	-	d. i.	6x5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴ <i>S. faecalis</i>	<i>S. epidermidis</i> <i>S. marcescens</i> 10 ³	±	±	Poor	-
12	49	m	C. C. C.	G-4	-	d. i.	4x5	<i>A. faecalis</i> 10 ⁶	-	##	+	Moderate	-
13	60	m	C. C. P.	G-6	-	d. i.	6x5	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> >10 ⁷	-	##	-	Excellent	-

成績

I 前立腺肥大症組織内濃度 (Table 3)

前立腺肥大症組織内濃度は、17.0~43.5 $\mu\text{g/g}$ (平均 $31.4 \pm 4.5 \mu\text{g/g}$) (投与後 15~40分) であり、前立腺肥大症組織内濃度/血中濃度は、19.7~32.2% (平均 27.0 $\pm 2.5\%$) であった。

II 尿中細菌形態変化

各症例の尿中濃度の変化、尿中分離菌等の詳細は、Table 4 に示した。投与 5 分後の尿中濃度は、24.0 ~ 27.0 $\mu\text{g/ml}$ 、30 分後では、460~1900 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度に排泄され、経時的に濃度が高くなる傾向にあった。

尿中細菌の形態変化の特徴は、Fig. 1~6 に示した。*S. warneri* (2株) がグラム陽性球菌として検討され

Table 3 Tissue levels of TA-058 in patients after 2 g intravenous bolus injection

Tissue	Sex	Age	Ccr (ml/min.)	Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$) [Time (min.)]	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					Tissue concentration / Serum concentration $\times 100$	Remarks
					5	15	30	40	60 (min.)		
Prostate	m	72	82.3	43.5[30]	257.5	190.0	135.0		118.0	32.2	B. P. H.
	m	68	69.9	17.0[40]	250.0	122.5	97.5	75.0	62.5	22.7	B. P. H.
	m	72	66.7	30.5[15]	250.0	155.0	100.0		75.0	19.7	B. P. H.
	m	68	82.4	28.5[30]	135.0	112.5	97.5		70.0	29.2	B. P. H.
	m	67	79.3	37.5[30]		155.0	120.0		95.0	31.3	B. P. H.

Table 4 Correlation between urinary levels and colony counts

Case No.	Dosage	Time (min.)	Urinary level ($\mu\text{g/ml}$)	Isolates (MIC: $\mu\text{g/ml}$)	Colony count (cells/ml)	WBC (in Urine) ($\times 400$)
1	1 g i. v.	Before	0	<i>E. coli</i> (0.78)	4.14×10^5	15-18
		5	270	negative	0	2-4
		15	1,044.7	negative	0	0-1
		30	987.4	negative	0	0-1
		24 hrs.	—	negative	0	0-1
2	1 g i. v.	Before	0	<i>S. warneri</i> (1.56)	2.02×10^6	8-10
		5	95.0	<i>S. warneri</i> (1.56)	6.11×10^4	0-3
		15	460	<i>S. warneri</i> (1.56)	3.42×10^4	0-2
		30	460	<i>S. warneri</i> (1.56)	2.50×10^4	0-2
		24 hrs.	—	negative	0	0-1
3	1 g i. v.	Before	0	<i>E. coli</i> (0.78)	1.62×10^6	##
		5	255	negative	0	10-15
		15	625	negative	0	4-5
		30	850	negative	0	0-6
		24 hrs.	—	negative	0	0-1
4	1 g i. v.	Before	0	<i>S. warneri</i> (1.56)	4.68×10^5	10-15
		5	24.0	<i>S. warneri</i> (1.56)	2.85×10^4	2-3
		15	720	<i>S. warneri</i> (1.56)	8.50×10^3	1-3
		30	1,550	<i>S. warneri</i> (1.56)	2.45×10^3	0-3
		24 hrs.	—	negative	0	0-1
5	1 g i. v.	Before	0	<i>E. coli</i> (0.78)	8.12×10^8	20-40
		5	27.0	<i>E. coli</i> (0.78)	8.60×10^6	##
		15	1,050	<i>E. coli</i> (0.78)	3.28×10^6	##
		30	1,900	<i>E. coli</i> (0.78)	2.41×10^5	##
		24 hrs.	—	negative	0	0-1

た。投与後30分までの時間内では、細菌は消失することはなかったが、生菌数の減少していく傾向にあり、24時間後には陰性化していた。尿中細菌の形態は、30分までの時間においては、Fig. 2 に示したようにやや膨化したもの、凝縮したものが認められたが、ほとんど変化のないものも混在した。

E. coli の3株がグラム陰性桿菌として検討された。5分後 (Fig. 4) において菌体はやや伸長し、菌体の希薄化あるいは菌体内の顆粒形成を認める。15分後 (Fig. 5) では、菌体の伸長は5分後とほぼ同程度であるが、菌体中央部よりの菌体内容の流失の過程が認められた。

30分後 (Fig. 6) では、菌体の障害は一層強くなり、検鏡される菌の大部分は溶菌していた。3例中2例は、投与5分後にて菌は陰性化した。24時間後では、5例ともに細菌は尿中より消失した。尿中白血球は、4例において経時的に減少した。

Ⅲ 臨床的検討

1. 急性単純性膀胱炎

総合臨床効果、細菌学的効果は、Table 5, 6 に示した。総合有効率91.3%で、除菌効果も92%と、まずまず満足すべき成績であった。Table 7 は、本剤投与前後における血液生化学的検査の変化をみたものである。

Fig. 1-2 Scanning micrographs of *S. warneri* before or after administration of 1 g of TA-058, bolus i.v. injection

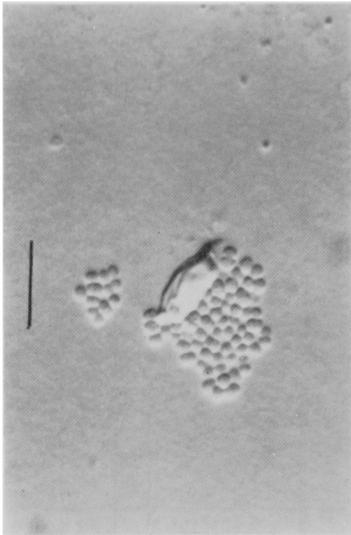


Fig. 1 Before administration

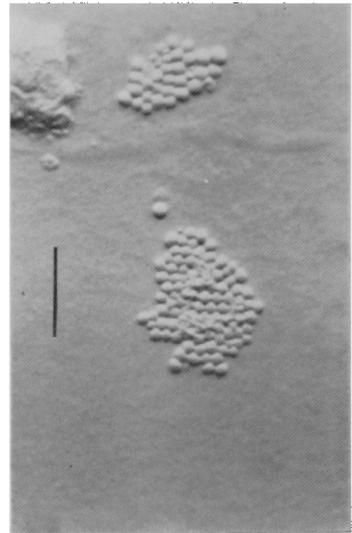


Fig. 2 After administration of 30 minutes (Strain of *S. warneri* is swelling and aggregating)

Table 5 Bacteriological response to TA-058 in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted °
<i>α-Streptococcus</i>	1	1 (100%)	
<i>β-Streptococcus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>S. warneri</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	19	17 (89.5%)	2
<i>C. diversus</i>	1	1 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
Total	25	23 (92%)	2

Persisted° : Regardless of bacterial count

Fig. 3-6 Scanning micrographs of *E. coli* before or after administration of 1g of TA-058, bolus i.v. injection

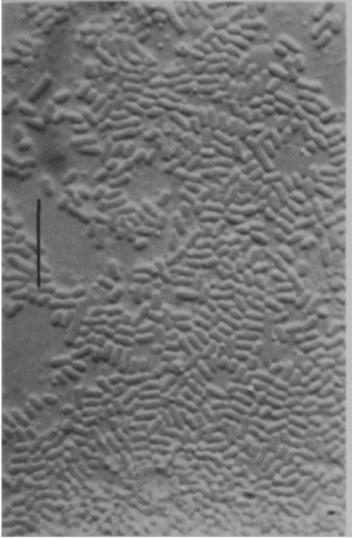


Fig. 3 Colony counts : 8.12×10^8 cells/ml
(before administration)

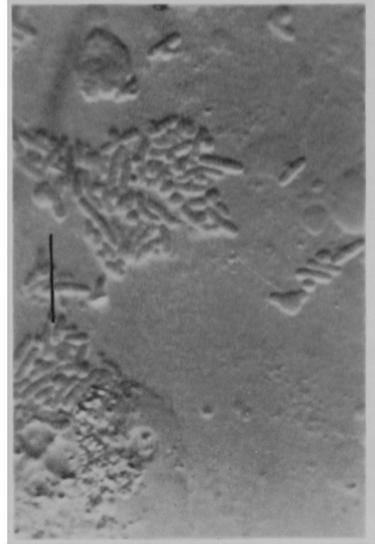


Fig. 4 Urinary level : $27 \mu\text{g/ml}$
(after 5 minutes), Colony counts : 8.60×10^6 cells/ml

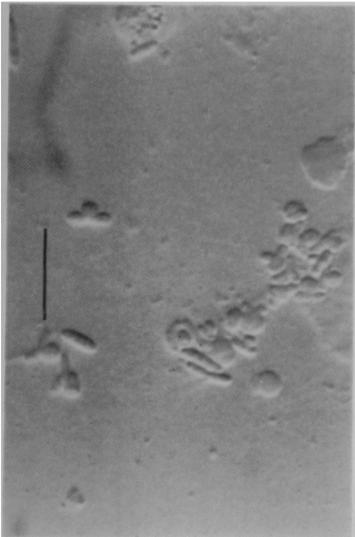


Fig. 5 Urinary level : $1,050 \mu\text{g/ml}$
(after 15 minutes), Colony counts : 3.28×10^6 cells/ml

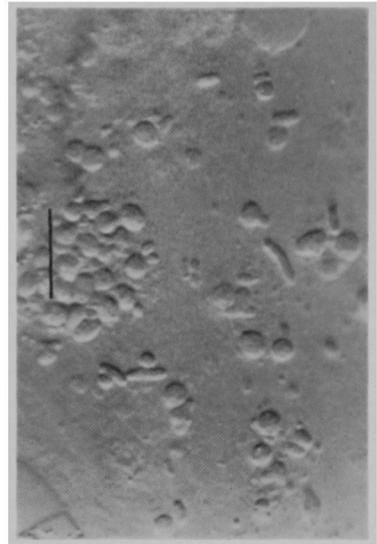


Fig. 6 Urinary level : $1,900 \mu\text{g/ml}$
(after 30 minutes), Colony counts : 2.41×10^5 cells/ml

特に記すべき変化は認められなかった。

2. 複雑性尿路感染症

13例中著効1例, 有効4例, 無効8例で, 有効率38.5%であった。群別有効率は, 第I群100%, 第II群25.0%, 第IV群50.0%, 第V群0%, 第VI群40.0%であった

(Table 8, 9)。細菌学的効果は, 22株中13株に消失を認めた(Table 10)。主な菌別にみると, *S. epidermidis* で3株中2株, *S. faecalis* 4株中4株に消失が認められたが, *P.morganii* 3株, *S. marcescens* 2株には全く無効であった。

なお、副作用および臨床検査値の異常についても、肝機能検査値で一過性の上昇をみたものが2例みられたが、投与を中止せざるをえないような重篤なものはいなかった (Table 12)。総合有効率は、38.5%ではあったが、1日投与量で検討すると、1日6g投与であっ

た4例中3例75%に有効であった。

考 察

TA-058は側鎖にアミノ酸残基を導入した新しい半合成 penicillin 剤で投与により速やかに高い血中濃度と

Table 6 Overall clinical efficacy of TA-058 in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-cha- nged	Cleared	De-creased	Un-cha- nged	Cleared	De-creased	Un-cha- nged	
Bacteriuria	Eliminated	20									20 (87.0%)
	Decreased (Replaced)				1						1 (4.3%)
	Unchanged					1				1	2 (8.7%)
Efficacy on pain on urination		20 (87.0%)			2 (8.7%)			1 (4.3%)			Case total 23
Efficacy on pyuria		21 (91.3%)			1 (4.3%)			1 (4.3%)			
Excellent		20 (87.0%)			1			2			Overall effectiveness rate 21/23 (91.3%)
Moderate											
Poor (or Failed)											

Table 7 Laboratory findings of TA-058 in acute simple cystitis

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT		GPT		Al-P	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	391	401	98	59	12.3	12.6	35.6	37.1			24	22	4	9	56	36
2	351	345	65	52	11.4	11.1	34.1	34.0	21.8	27.6	36	39	8	18	88	71
3	472	442	99	76	13.5	12.6	40.3	37.0	29.3	27.4	30	33	16	20	70	60
4	414	407	73	64	13.2	12.7	38.9	38.3			13	12	11	9	122	114
5	444		78		12.5		37.8				25		15		192	
6	418		107		12.3		37.5				28		26		96	
7	432		126		12.7		38.1									
8	419	442	127	88	12.7	13.5	38.8	40.3			30	30	17	14	76	82
9	439	471	109	68	13.0	13.8	39.5	41.9			56	44	60	52	110	126
10	349	380	63	51	12.0	12.9	35.3	38.3	28.6	31.2	20	16	16	13	41	34
11	431	409	54	31	13.0	12.2	38.8	37.3	29.3	33.5	14	12	8	7		
12	453	437	103	72	14.0	13.5	41.3	40.1			15	20	16	17	77	74
13	436	383	123	55	13.7	12.0	41.8	36.0	31.4		16	16	12	18		
14	426	408	76	56	13.5	12.9	41.4	39.6			10	8	12	10		
15	472	480	93	59	13.8	14.4	42.6	42.2	30.2	30.7	21	22	25	23		
16	413	392	97	54	12.3	11.9	37.1	35.0			10	15	10	12		
17	429	423	115	66	12.9	12.8	38.4	37.8		30.5	19	31	18	33		
18	388	380	51	48	11.3	11.2	34.1	33.2			13	12	6	7		
19	473	478	66	62	15.4	15.4	45.4	45.5			18	35	13	32		

※ No. 20~23 Unknown B : Before A : After

Table 8 Overall clinical efficacy of TA-058 in complicated U. T. I.

Bacteriuria	pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		1		4	5 (38.5%)
Decreased					(%)
Replaced					(%)
Unchanged				8	8 (61.5%)
Efficacy on pyuria		1 (7.7%)	(%)	12 (92.3%)	Case total 13
	Excellent		1 (7.7%)	Overall effectiveness rate 5/13 (38.5%)	
	Moderate		4		
	Poor (or Failed)		8		

Table 9 Overall clinical efficacy of TA-058 classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	1 (7.7%)		1		100.0%
	2 nd group (Post prostatectomy)	4 (30.8%)		1	3	25.0%
	3 rd group (Upper U. T. I.)	(%)				%
	4 th group (Lower U. T. I.)	2 (15.4%)		1	1	50.0%
	Sub total	7 (53.8%)		3	4	42.9%
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	1 (7.7%)			1	0%
	6 th group (No catheter indwelt)	5 (38.5%)	1	1	3	40.0%
	Sub total	6 (46.2%)	1	1	4	33.3%
Total		13 (100.0%)	1	4	8	38.5%

Table 10 Bacteriological response to TA-058 in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted°
<i>S. aureus</i>	1	(%)	1
<i>S. epidermidis</i>	3	2 (66.7%)	1
<i>S. faecalis</i>	4	4(100.0%)	
<i>α-Streptococcus</i>	1	1(100.0%)	
<i>E. coli</i>	2	2(100.0%)	
<i>C. freundii</i>	1	(%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	(%)	1
<i>P. morgani</i>	3	(%)	3
<i>S. marcescens</i>	2	(%)	2
<i>A. faecalis</i>	1	1(100.0%)	
<i>P. putida</i>	1	1(100.0%)	
<i>P. maltophilia</i>	1	1(100.0%)	
<i>F. meningosepticum</i>	1	1(100.0%)	
Total	22	13 (59.1%)	9

Persisted° : regardless of bacterial count

Table 11 Strains° appearing after TA-058 treatment in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. aureus</i>	1 (7.7%)
<i>S. epidermidis</i>	3 (23.1%)
<i>C. freundii</i>	1 (7.7%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (7.7%)
<i>P. morgani</i>	3 (23.1%)
<i>S. marcescens</i>	3 (23.1%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (7.7%)
Total	13 (100.0%)

° : regardless of bacterial count

Table 12 Laboratory findings of TA-058 in complicated U. T. I.

Case No.	RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		GOT		GPT		Al-P		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	311	290	54	44	11.3	10.8	34.5	32.8	23.0	26.0	32	24	10	10	59	46	14	12	1.0	1.0
2	295	310	102	89	9.3	9.9	28.9	30.5	28.9	25.4	66	116	113	195	107	88	8	8	1.0	1.0
3	342	372	69	68	11.2	12.1	33.6	36.3	32.1	40.2	24	20	10	8	74	73	16	17	1.0	1.2
4	354	326	79	60	10.9	10.0	32.6	30.0	38.2	29.9	33	35	20	22	85	74	14	10	1.2	1.2
5	328	318	70	70	11.4	10.6	34.4	33.3	21.0	19.7	19	23	12	19	124	122	14	19	1.1	1.1
6	344	360	95	73	10.5	10.6	31.4	32.2	22.0	48.9	27	61	49	112	94	90	13	10	1.3	
7	385	386	85	91	11.5	11.8	35.3	35.1	32.3	35.5	30	29	28	28	116	118	9	7	0.7	0.8
8	280	252	71	73	9.0	8.7	28.0	26.8	22.1	15.6	18	17	13	16	172	178	11	8	1.0	0.9
9	459	389	73	98	15.0	12.6	45.5	38.7	29.4	26.5	46	28	25	16	89	85	6	14	1.2	0.9
10	370	323	33	40	11.7	10.2	35.2	31.8			28	32	12	22	72	64				
11	422	427	68	66	12.8	13.0	38.7	39.3	26.2	27.3					60	56		15		0.9
12	466	449	66	66	15.0	14.3	43.7	42.4	28.9	27.8	62	52	30	37	73	71	9		0.9	
13	445	385	246	50	14.6	12.4	43.9	36.6	32.0	27.7	8	22	16	22	76	66	25	17	1.2	1.0

10 (1984)

組織内濃度が得られ、グラム陽性菌および陰性菌に殺菌的に作用するとされている¹⁾。

そこで、まず泌尿器科領域における代表的臓器である前立腺への移行を前立腺肥大症例において検討した。前立腺肥大症患者における前立腺組織内濃度対血中濃度比は平均 27.0% でありかなり高い移行性を示した。

抗生剤による細菌の形態変化については、penicillin 系、cephem 系のいわゆる β -lactam 系抗生剤は薬剤の濃度を増すに従い、ブドウ球菌では正常→膨潤→変形→溶菌、大腸菌では正常→フィラメント化→スフェロプラスト化→溶菌という過程で死滅し、さらにこうした溶菌に至る過程の速度差、ならびにそれらの現象が出現し、確実に溶菌に至るまでの薬剤濃度の幅が治療効果に関連すると考えられている^{2,3)}。こうした細菌の形態変化についてはグラム陰性桿菌においては penicillin binding proteins (以下 PBPs) との親和性によりもたらされることが認められている^{2,3,4,5)}。

一般に penicillin は PBPs 1B および 1A に強い結合親和性を持つとされているが、本剤は *in vitro* の成績によると、PBPs 2, 1A, 3 の順に親和性があるとされ、さらに *E. coli* に対してはフィラメント化する濃度幅が狭く、12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で全て溶菌することが認められている。今回の研究ではフィラメント化はほとんど認められず、bulge 形成から菌の消失との過程が経時的に強くなることが認められた。これは静注後わずかな時間でも高濃度の薬剤が尿中に排泄されることによると考えられる。この点について紺野は、どの薬剤でも高濃度の薬剤処理ではスフェロプラストが形成される³⁾と述べて

いることと合致する。こうした尿中細菌の形態変化に伴い、尿中生菌数、白血球数の減少を認めたことは、薬剤投与後の細菌形態変化から治療効果を推定し得るとの報告^{2,3)}を再確認した。

臨床的検討では、急性膀胱炎に対しての有効率は 91.3% とほぼ満足すべき結果であったが、複雑性尿路感染症では 38.5% と不満足な結果であった。しかし、1日投与量 6g 例では、例数が少ないので断言はできないが、75% の有効率であったことを考えると 1日 6g が複雑性尿路感染症には必要であることを示唆しているものと思われる。

結 語

TA-058 について、①前立腺肥大症組織内濃度測定、②尿中細菌形態変化の基礎的検討、③急性単純性膀胱炎の臨床的検討、④複雑性尿路感染症の臨床的検討を行い次の結果を得た。

TA-058 2g one shot 静注による前立腺肥大症組織内濃度は、17.0~43.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、血中濃度との比較では 19.7~32.2% とすぐれた前立腺肥大症組織内移行性を認めた。

本剤 1g one shot 静注による尿中細菌形態変化は、*S. warneri* では膨化、凝縮、正常の混在であり、*E. coli* では bulge 形成、spheroplast から溶菌していく過程が認められた。

急性膀胱炎 23 例に本剤 1g 及び 2g を 1日 1回、3日間静注し、著効 20例、有効 1例、無効 2例の有効率 91.3% を得、複雑性尿路感染症 13 例に本剤 2g を、1

日2回, 5日間及び, 1日3回, 5日間 one shot 静注し, 着効1例, 有効4例, 無効8例の有効率 38.5% を得た。

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) 紺野昌俊: 合成ペニシリンの最近の進歩, 小児科 12; 1087~1100, 1971

3) 紺野昌俊, 生方公子, 他: T-1220 に関する基礎的ならびに臨床的検討. *Chemotherapy*, 25; 1156~1172, 1977
 4) 横田 健: 小児科診療, 44; 812~819, 1981
 5) SPRATT, B. G.: Distinct penicillin binding proteins involved in the division, elongation and shape of *E. coli* K12. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 72; 2999~3003, 1975

LABORATORY AND CLINICAL TRIALS WITH TA-058

HIROHITO WASHIDA, MASAYUKI TSUGAYA
 NORIAKI HIRAO and YUSUKE HACHISUKA
 Department of Urology, Anjio Kosei Hospital
 KENJI TAKEUCHI and KAZUHISA OOTUKA
 Department of Microbiology, Central laboratory,
 Anjio Kosei Hospital

Laboratory and clinical trials of TA-058, a new semi-synthetic penicillin, were performed and following results were obtained.

- 1) A peak prostatic tissue level of 43.5 $\mu\text{g/g}$ was achieved in prostatic tissue after administration of 1g of TA-058 intravenously and its ratio to the mean serum level was 27.0%.
- 2) The morphological alteration of *S. warneri* in urine exposed to TA-058 showed various situation with swelling, aggregation and normality.
- 3) In that of *E. coli*, TA-058 induced filamentation of the cells at low concentrations. Spheroplasts were formed with elevation of the concentration, and the filamentous cells were lysed.
- 3) The clinical rate of effectiveness for 23 cases of acute simple cystitis was 91.3%, and that of 13 cases of complicated urinary tract infections was 38.5%.
- 4) Any serious side effects and abnormal laboratory findings were not observed.