

複雑性尿路感染症に対する TA-058 の臨床的検討

加藤 雅史・森下 文夫・木下 修隆

保 科 彰・小川 兵衛・多 田 茂

三重大学医学部泌尿器科教室

注射用新半合成ペニシリン系抗生剤 TA-058 を複雑性尿路感染症 16 例に使用し、臨床効果を検討した。

16 症例の総合臨床効果は著効 3 例、有効 7 例、無効 6 例で有効率 63% であった。

吸収、排泄について、血中濃度、尿中排泄量を 4 例について検討し、血中濃度は 30 分にてピークを示し、尿中排泄量は 4 時間で 50% 以上の回収率をみた。また、腎 (1 例)、膀胱 (2 例)、尿管 (1 例) における組織内濃度を検討した。1 g 静注後腎は 30 分で $67.5 \mu\text{g/g}$ 、60 分では $122.5 \mu\text{g/g}$ 、膀胱は同じく 30 分で $72.5 \mu\text{g/g}$ および $69.0 \mu\text{g/g}$ 、60 分ではそれぞれ $135 \mu\text{g/g}$ 、 $41.5 \mu\text{g/g}$ で尿管は 60 分で $24.5 \mu\text{g/g}$ であった。

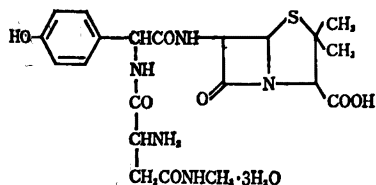
菌種別に起炎菌の消退をみると、19 株中陰性化 11 株 (58%)、菌交代 4 株および不変 4 株であった。このうち *Pseudomonas* 属 11 株、*Staphylococcus* 属 5 株が主体であり、*Pseudomonas* 属 7 株に菌の陰性化をみた。

副作用として特に認めるものはなかった。

はじめに

TA-058 は田辺製薬株式会社で開発されたペニシリン誘導体で、グラム陽性及び陰性菌に有効な広範囲抗菌スペクトラムを有するものとされ、この化学構造式は Fig. 1 の如くである。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



今回、我々は 16 例の複雑性尿路感染症例に本剤を使用し、その臨床的效果を検討するとともに症例について TA-058 の血中濃度・尿中排泄量及び腎・尿管・膀胱の組織内濃度を測定し、これらに関し若干の検討をおこなったので報告する。

対象および方法

1981 年 9 月から 1982 年 2 月の間に三重大学医学部泌尿器科に入院した患者のうち、尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症を認めた 16 例に使用した。

これら対象の年齢は 38 歳から 80 歳で性別は男性 14 例、女性 2 例であった。10 例は 1 回 1 g、6 例は 1 回 2 g を生食または蒸留水 20ml に溶解し、1 日 2 回、5 日間静脈内投与をおこなった。

また、血中濃度・尿中排泄量は症例 No. 1～3 および他に 1 例、組織内濃度は腎・尿管は症例 No. 1、膀胱は他に 2 例を検討した。血中濃度は 1 g を静注後 30 分、1, 2, 4, 6 時間において、尿中排泄量は 1 g 静注後 30 分、30 分～1 時間、1～2 時間、2～4 時間、4～6 時間の各時間帯の尿中排泄量を測定した。組織内濃度は 1 g 静注後 30 分における腎と膀胱、および 60 分における腎、膀胱、尿管の組織を一部切除して測定した。

効果判定基準

効果判定は「UTI 薬効評価基準 (第二版)」¹⁾に基づき、膿尿および細菌尿の推移を中心におこなった。

結 果

1) 臨床効果: Table 1 に対象とした 16 例の概略を示した。「UTI 薬効評価基準 (第二版)」¹⁾に従い総合臨床効果を判定すると Table 2 に示すように 16 例中著効 3 例、有効 7 例、無効 6 例で有効率は 63% であった。Table 3 には疾患病態別効果を示し、単独感染では 12 例中著効 3 例、有効 5 例、無効 4 例で有効率は 67% であり、混合感染では 4 例中有効 2 例、無効 2 例で有効率

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Basic disease	Dosis (g × time × day)	Isolated organisms Before After	Pyuria		Evaluation		Side effects	Remarks
					Before	After	U. T. I.	Dr.		
1	60 m	C. C. P. Renal stone	1 × 2 × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml Negative	(##) (##)		Moderate	Good	None	None
2	75 m	C. C. C. L-Ureter cancer	1 × 2 × 5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴ /ml <i>S. faecalis</i> Negative	(##) (±)		Moderate	Good	None	None
3	42 m	A. C. C. Ureter stone	1 × 2 × 5	<i>P. cepacia</i> 10 ⁶ /ml Negative	(+) (-)		Excellent	Good	None	Catheter
4	53 m	C. C. P. R-Hydronephrosis	1 × 2 × 5	<i>P. cepacia</i> 10 ⁴ /ml Negative	(#) (-)		Excellent	Good	None	None
5	68 m	A. C. P. Prostatic cancer	1 × 2 × 5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ /ml <i>S. marcescens</i> 10 ⁶ /ml	(##) (-)		Poor	Good	None	Catheter
6	63 m C	A. C. P. Bladder tumor	1 × 2 × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml <i>P. cepacia</i> 10 ⁵ /ml <i>P. cepacia</i>	(##) (+)		Poor	Poor	None	Catheter
7	56 m	C. C. C. Urethral injury	1 × 2 × 5	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵ /ml <i>S. marcescens</i> 10 ⁶ /ml <i>P. rettgeri</i>	(##) (+)		Moderate	Poor	None	Catheter
8	45 f	C. C. P. R-Renal stone	1 × 2 × 5	<i>P. fluorescens</i> 10 ⁵ /ml <i>P. fluorescens</i> 10 ⁵ /ml	(##) (##)		Poor	Poor	None	None

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Basic disease	Dosis (g × time × day)	Isolated organisms		Pyuria Before After	Evaluation		Side effects	Remarks
				Before	After		U. T. I.	Dr.		
9	79 f	C. C. P. Renal stone	1 × 2 × 5	<i>S. epidermidis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. cepacia</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵ /ml 10 ⁴ /ml	(+) (#)	Poor	Poor	None	None
10	80 m	C. C. C. Prostatic cancer	1 × 2 × 5	<i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁵ /ml 10 ⁵ /ml	(#) (+)	Poor	Poor	None	Catheter
11	67 m	C. C. P. L-Renal stone	2 × 2 × 5	<i>P. cepacia</i> Negative	10 ⁴ /ml	(#) (#)	Moderate	Good	None	None
12	38 m	C. C. P. R-Ureter stone	2 × 2 × 5	<i>S. epidermidis</i> Negative	10 ⁴ /ml	(+) (-)	Excellent	Good	None	None
13	77 m	C. C. C. BPH	2 × 2 × 5	<i>S. epidermidis</i> Negative	10 ⁴ /ml	(+) (+)	Moderate	Good	None	None
14	55 m	C. C. C. BPH	2 × 2 × 5	<i>Pseudomonas</i> Negative	10 ⁴ /ml	(#) (#)	Moderate	Good	None	Catheter
15	70 m	C. C. C. Bladder stone	2 × 2 × 5	<i>Pseudomonas</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵ /ml 10 ³ /ml	(+) (#)	Poor	Good	None	Catheter
16	64 m	C. C. C. BPH	2 × 2 × 5	<i>P. aeruginosa</i> Negative	10 ⁴ /ml	(+) (#)	Moderate	Good	None	None

A. C. C.: Acute Complicated Cystitis
C. C. C.: Chronic Complicated Cystitis

A. C. C.: Acute Complicated Pyelonephritis
C. C. P.: Chronic Complicated Pyelonephritis

Table 2 Overall clinical efficacy of TA-058 in complicated U. T. I.
1 or 2 g×5/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	1	5	9 (56%)
Decreased				0 (0%)
Replaced		1	2	3 (19%)
Unchanged	1	2	1	4 (25%)
Efficacy on pyuria	4 (25%)	4 (25%)	8 (50%)	Case total 16
☐ Excellent	3 (19%)		Overall effectiveness rate 10/16 (63%)	
☐ Moderate	7			
☐ Poor (or Failed)	6			

Table 3 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)	5 (31%)	1	1	3	40%
	2 nd group (Post prostatectomy)	2 (13%)	0	2	0	100%
	3 rd group (Upper U. T. I.)	5 (31%)	2	2	1	80%
	4 th group (Lower U. T. I.)					
	Sub total	12 (75%)	3	5	4	67%
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	2 (13%)	0	1	1	50%
	6 th group (No catheter indwelt)	2 (13%)	0	1	1	50%
	Sub total	4 (25%)	0	2	2	50%
Total		16 (100%)	3	7	6	63%

Table 4 Bacteriological response to TA-058 in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted°
<i>S. epidermidis</i>	4	3 (75%)	0
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	3	3 (100%)	0
<i>P. cepacia</i>	5	3 (60%)	2
<i>P. fluorescens</i>	1	0 (%)	1
<i>Pseudomonas</i>	2	1 (50%)	0
<i>P. mirabilis</i>	2	0 (%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	0 (%)	1
Total	19	11 (58%)	4

Persisted° : regardless of bacterial count

Table 5 Serum levels of TA-058 in patients after 1 g intravenous bolus injection

Case				Diagnosis Basic disease	Serum ($\mu\text{g/ml}$)				
No.	Age	Sex	Weight		30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.
1	60	m	45	Chronic pyelonephritis Renal stone Contracted kidney	65.0	45.9	27.5	10.5	3.1
2	75	m	55	Chronic cystitis L-Ureter cancer	61.0	44.0	31.0	14.5	8.7
3	42	m	57.8	Acute cystitis Ureter stone	49.0	29.5	15.5	4.8	1.4
	79	m	45	Chronic cystitis Bladder cancer	65.0	57.0	24.0	17.0	7.0
Mean value					60.0	44.1	24.5	11.7	5.1

Table 6 Urinary levels and urinary recovery rate of TA-058 after administration 1 g intravenously

Case No.	Urinary level ($\mu\text{g/ml}$) [Urinary volume (ml)]				
	30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.
1	1,700 [100]	470 [200]	450 [200]	410 [220]	370 [190]
2	5,900 [16]	6,400 [22]	3,900 [30]	1,850 [80]	790 [70]
3	1,750 [52]	2,800 [64]	1,950 [100]	670 [320]	330 [220]
	3,900 [23]	2,700 [22]	3,400 [50]	2,850 [92]	1,950 [100]
Mean	3,313	3,093	2,425	1,445	860

Case No.	Urinary recovery rate(%) [Cumulation (%)]				
	30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.
1	17.0 [26.4]	9.4 [35.4]	9.0 [44.4]	9.0 [51.4]	7.0 [58.4]
2	9.4 [23.5]	14.1 [37.6]	11.7 [49.3]	14.8 [64.1]	5.5 [69.6]
3	9.1 [27.0]	17.9 [44.9]	19.5 [64.4]	21.4 [85.8]	7.3 [93.1]
	8.97 [14.9]	5.9 [20.8]	17.0 [37.8]	26.2 [64.0]	19.5 [83.5]

Fig. 2 Serum levels of TA-058

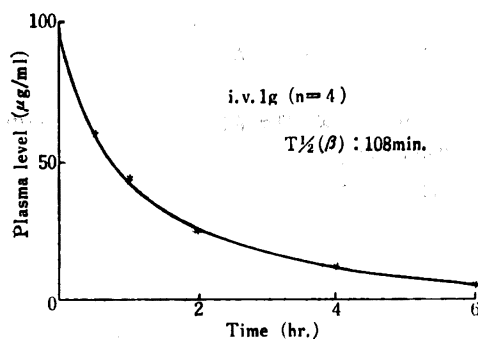


Fig. 3 Urinary levels and excretion of TA-058

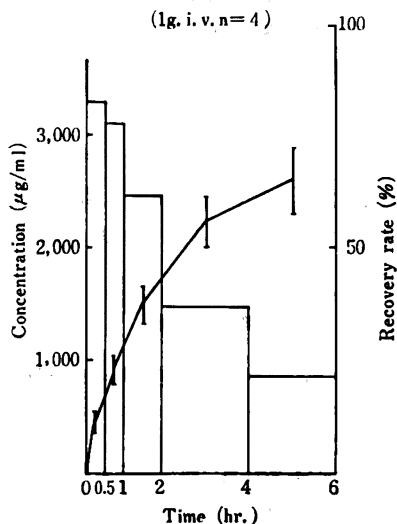


Table 7 Tissue levels of TA-058 in patients after 1g intravenous bolus injection

Case				Diagnosis Basic disease	Kidney ($\mu\text{g/g}$)		Bladder ($\mu\text{g/g}$)		Ureter ($\mu\text{g/g}$)
No.	Age	Sex	Weight		30 min.	60 min.	30 min.	60 min.	60 min.
1	60	m	45	Chronic pyelonephritis Renal stone Contracted kidney	67.5	122.5	—	—	24.5
	70	m	52	Chronic cystitis Bladder cancer	—	—	72.5	135.0	—
	17	f	43	Chronic pyelonephritis bil-Hydronephrosis	—	—	69.0	41.5	—

は50%であった。このうちカテーテル留置例は7例あり、著効1例および有効2例で有効率は43%であった。カテーテル非留置例は9例で、著効2例、有効5例で有効率は78%であった。

つぎに菌種別に起炎菌の消退をみると Table 4 に示すように19株中陰性化11株(58%)、菌交代4株および不変4株であった。このうち *Pseudomonas* 属11株、*Staphylococcus* 属5株が主体であり、*Pseudomonas* 属7株に菌の陰性化をみた。なお、*Serratia* 属は1株しかなく不変であった。

2) 血中濃度、尿中排泄量および組織内濃度：血中濃度は Table 5 に、尿中排泄量は Table 6 に示した。血中濃度は静注後30分でピークを示し49.5~65.0 $\mu\text{g/ml}$ で平均60.0 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後には29.5~57.0 $\mu\text{g/ml}$ 平均44.1 $\mu\text{g/ml}$ となり、その後徐々に下降し6時間後では1.4~8.7 $\mu\text{g/ml}$ 、平均5.1 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 2)。尿中排泄量では6時間後における尿中回収率は51.4~77.6%、平均64.9%であった (Fig. 3)。

組織内濃度は Table 7 に示した。症例 No. 1 は腎内濃度30分で67.5 $\mu\text{g/g}$ 、60分で122.5 $\mu\text{g/g}$ 、尿管壁内濃度60分で24.5 $\mu\text{g/g}$ であった。2例の膀胱壁内濃度は30分で69.0~72.5 $\mu\text{g/g}$ 、60分で41.5~135.0 $\mu\text{g/g}$ であった。

副 作 用

全例に皮内反応を施行したが陽性を示した例はなく、Table 1 に示すように副作用と考えられるものはなかった。

考 察

尿路感染症の中で複雑性尿路感染症の起炎菌となるものは耐性菌が多く、さらに *Pseudomonas*、*Serratia* などの弱毒菌の出現が目出ている。

今回の TA-058 の使用経験において *Serratia* は1例しかなかったが、*Pseudomonas* は10例(11株)を占

めており、うち7例(7株)に菌の陰性化をみた。これは本剤が複雑性尿路感染症に対し比較的有效であることを示し、臨床効果で63%の有効率として表われた。

つぎに1g 静注時の血中濃度、尿中排泄量を検討した。血中濃度のピークは30分後に認め、以後比較的緩やかに減少した。尿中排泄量は静注後4時間までに50%以上が排泄されており比較的高値を示した。この30分値は Carbenicillin 1.0 g⁹⁾、Cefuroxime 750 mg⁹⁾、Ticarcillin 1.0 g⁹⁾ と比較するとやや高値を示し、Vaccillin 2.0 g⁹⁾ とほぼ同値を示し、尿中回収率はこれらの薬剤とほぼ近い値を示した。

また、組織内濃度では、30分後で腎、膀胱壁とも70 $\mu\text{g/g}$ 前後の値を示した。60分後では30分後より上昇するものと下降するものにわかれた。

副作用について自覚症状は認めず、また、投与後の一般検血・血液生化学検査において特に変動のみられたものはなかった。

結 語

1) 複雑性尿路感染症16例に TA-058 の臨床効果を検討した。

2) 16例中著効3例、有効7例、無効6例で有効率63%であった。

3) *Pseudomonas* 属に菌陰性化を多くみた。

4) 血中濃度・尿中排泄量を4例について検討し、血中濃度は30分にてピークを示し、尿中排泄量は4時間で50%以上の回収率をみた。

5) 腎(1例)、膀胱(2例)、尿管(1例)における組織内濃度を検討した。1g 静注後腎は30分で67.5 $\mu\text{g/g}$ 、60分では122.5 $\mu\text{g/g}$ 、膀胱は同じく30分で72.5 $\mu\text{g/g}$ および69.0 $\mu\text{g/g}$ 、60分ではそれぞれ135 $\mu\text{g/g}$ 、41.5 $\mu\text{g/g}$ で尿管は60分で24.5 $\mu\text{g/g}$ であった。

6) 副作用として特に認められるものはなかった。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版).
Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 2) 大久保 晃, 他: Carbenicillin の適量投与に関する研究. 臨床と研究 51: 1420~1430, 1974
- 3) 上田 泰, 他: Cefuroxime に関する臨床的研究. Chemotherapy 27: 340~346, 1979
- 4) 鈴木恵三: 慢性複発性尿路感染症に対する TIPC の基礎的臨床的検討. Chemotherapy 25: 2767~2783, 1977
- 5) 藤本俊文, 他: 注射用ピクシリン静注投与後の血中濃度 および 尿中排泄について. 診療と新薬 15: 3281~3284, 1978

CLINICAL EXPERIENCE WITH TA-058 IN THE TREATMENT
OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

MASAFUMI KATO, FUMIO MORISHITA, NOBUTAKA KINOSHITA,
AKIRA HOSHINA, HYOEI OGAWA and SHIGERU TADA
Department of Urology, Mie University School of Medicine

- 1) Clinical effect of TA-058 was studied in 16 patients with complicated urinary tract infections.
- 2) The clinical results were excellent in 3 cases, moderate in 7 cases and poor in 6 cases. The effective rate was 63%.
- 3) On bacteriological evaluation TA-058 was the relatively good activity against *Pseudomonas* genus.
- 4) Serum levels and urinary excretion of TA-058 were measured in 4 patients. The serum level attached to the peak at 30 minutes and the urinary recovery rate up to 4 hours reached 50 %.
- 5) Tissue concentrations of TA-058 to kidney (one case), bladder (2 cases) and ureter (one case) were investigated. After the intravenous bolus injection of 1 g, the concentrations achieved in kidney 67.5 $\mu\text{g/g}$ at 30 minutes, 122.5 $\mu\text{g/g}$ at 60 minutes, in bladder 72.5 $\mu\text{g/g}$ and 69.0 $\mu\text{g/g}$ at 30 minutes and 135.0 $\mu\text{g/g}$ and 41.5 $\mu\text{g/g}$ at 60 minutes, in ureter 24.5 $\mu\text{g/g}$ at 60 minutes.
- 6) No side effects were observed in all cases.