

泌尿器科領域における TA-058の基礎的、臨床的検討

荒川 創一・原田 益善・片岡 陳正
 梅津 敬一・守殿 貞夫・石神 稟次
 神戸大学医学部泌尿器科学教室
 (主任：石神稟次教授)

新ペニシリン系注射用抗生物質 TA-058 に関する基礎および臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

- (1) 抗菌力：グラム陰性桿菌8菌種に対する抗菌力 (MIC 分布) は CBPC に類似し、PIPC には1~2管劣った。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては CBPC にやや優ったが *Proteus indole* 陰性ではやや劣った。
- (2) 体内動態：1g 点滴静注時の血中および尿中濃度を1時間点滴と2時間点滴とで比較すると、前者では最高血中濃度 60.7 $\mu\text{g/ml}$, 最高尿中濃度 2,809.6 $\mu\text{g/ml}$, 24時間尿中回収率76.1%で、後者ではそれぞれ 31.5 $\mu\text{g/ml}$, 3,709.1 $\mu\text{g/ml}$, 77%であった。
- (3) 臨床成績：薬効検討例は急性単純性膀胱炎10例, 慢性複雑性尿路感染症45例であり、前者で100%, 後者で38%の有効率を得た。起炎菌の消失率は前者で90%, 後者で63%であった。副作用(検討症例65例)は1例で shock 症状をみたが、補液を施し速やかに回復した。臨床検査値(検討症例57例)上、本剤によると考えられる肝機能異常を2例に認めた。

はじめに

TA-058 は、田辺製薬株式会社において開発された新ペニシリン系注射用抗生物質であり、その構造上の特長は6位側鎖に N⁴-メチル-D-アスパラギンを有することにある (Fig. 1)。本物質の抗菌性は、グラム陽性~陰性菌に幅広く分布し、しかも殺菌的に作用することが知られている。また、マウス感染実験で同系他剤に比しすぐれた治療効果を示し、*in vivo* における優れた殺菌効果が期待されている¹⁾。今回、著者らは本剤の基礎ならびに臨床的検討を行う機会を得たのでその成績を報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

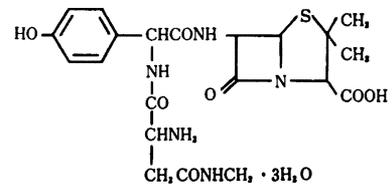
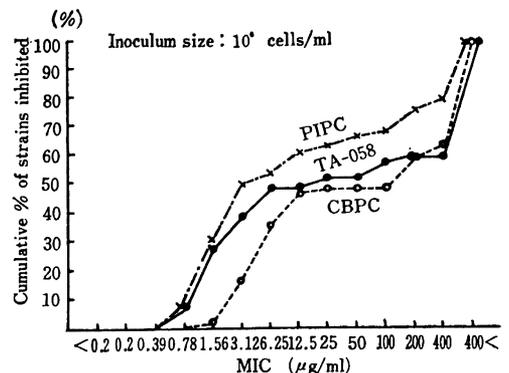
方法

当教室保存の尿路感染分離菌のうち8菌種 (*E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *Proteus indole* positive, *Proteus indole* negative, *P. aeruginosa*) 各54菌株につき、TA-058, CBPC および PIPC の MIC 分布を比較した。接種菌量は 10^6 cells/ml で日本化学療法学会標準法により MIC を測定した。

結果

E. coli では、本剤は CBPC には1管まさるが PIPC

Fig. 1 Chemical structure of TA-058

Fig. 2 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by TA-058, CBPC and PIPC *E. coli* (54 strains)

には1管劣る成績であった (Fig. 2)。 *C. freundii* では三剤ともに耐性株が大部分を占め、差は認められなかった (Fig. 3)。 *K. pneumoniae* では、CBPC には1~2管まさるが、PIPC には逆に2~3管劣る成績であった (Fig. 4)。 *E. cloacae* では、感受性株の分布は三剤とも類似するが、本剤においてやや耐性株の多い傾向を認め、全体では PIPC に1管程度劣る抗菌力を示した (Fig. 5)。 *S. marcescens* では三剤ともほとんどすべてが耐性株で差は認められない (Fig. 6)。 *Proteus indole* 陽性においては、本剤は CBPC より2管、PIPC より3管程度劣った (Fig. 7)。 *Proteus indole* 陰性では、三剤とも類似するが、耐性株側では1~2管 PIPC がすぐれていた (Fig. 8)。 *P. aeruginosa* では、本剤は CBPC より1管、PIPC より3管劣る成績であった (Fig. 9)。

2. 血中および尿中濃度

方法

健康成人男子3名を対象とした。TA-058 1g (500 ml

Fig. 3 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by TA-058, CBPC and PIPC *C. freundii* (54 strains)

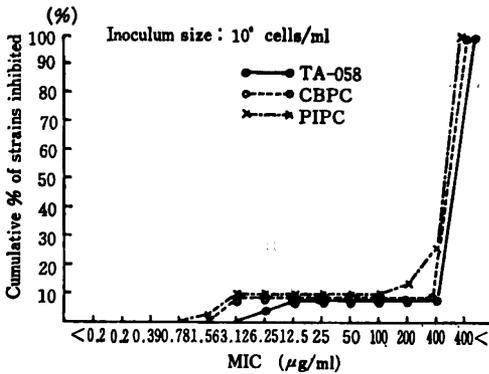


Fig. 4 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by TA-058, CBPC and PIPC *K. pneumoniae* (54 strains)

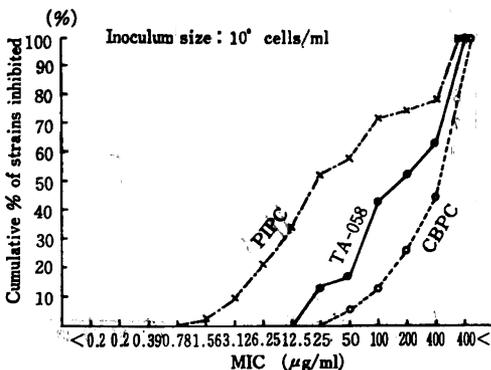


Fig. 5 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by TA-058, CBPC and PIPC *E. cloacae* (54 strains)

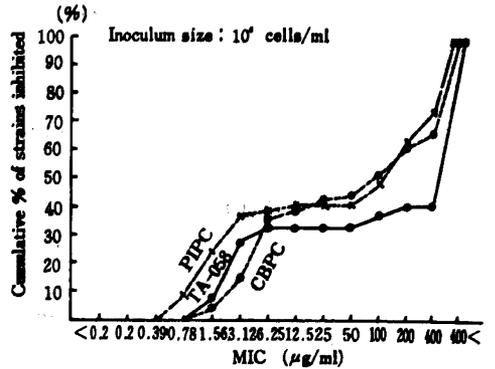


Fig. 6 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by TA-058, CBPC and PIPC *S. marcescens* (54 strains)

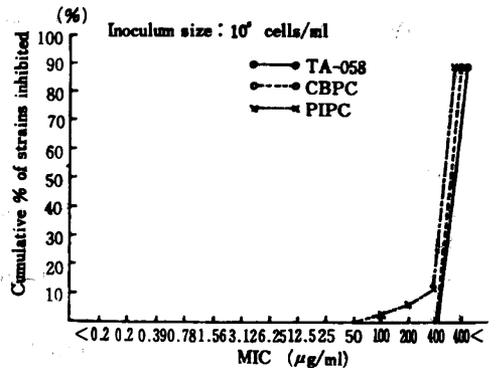


Fig. 7 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by TA-058, CBPC and PIPC *Proteus indole* (+) (54 strains)

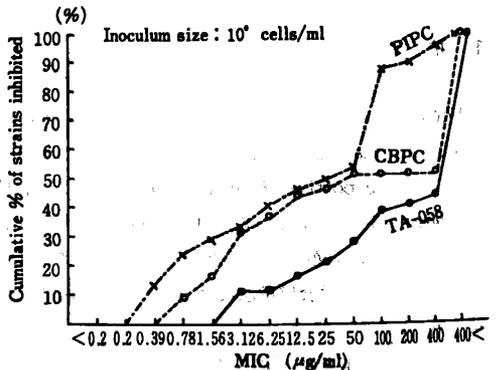


Fig. 8 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by TA-058, CBPC and PIPC *Proteus indole* (-) (54 strains)

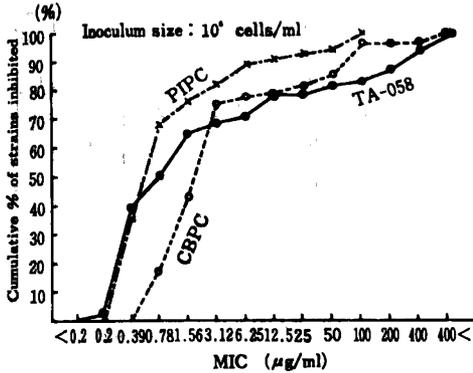


Fig. 9 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by TA-058, CBPC and PIPC *P. aeruginosa* (54 strains)

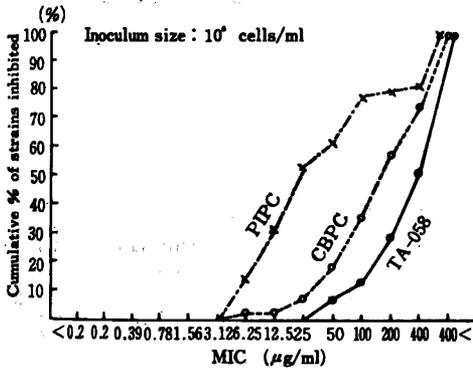
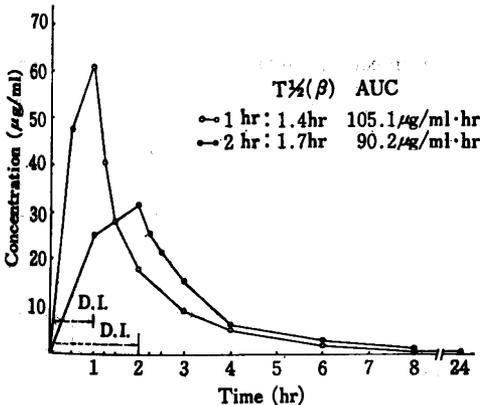


Fig. 10 Serum levels of TA-058 (1 g) after drip infusion in healthy volunteers (n=3)



生理食塩水に溶解)を1時間かけて点滴静注した群と、同一の3名で7日後2時間かけて点滴静注した群、すなわち同量投与で点滴投与時間の異なる両群における血中濃度、尿中濃度および尿中回収率を比較検討した。1時間投与では投与開始後 $\frac{1}{2}$, 1, $1\frac{1}{4}$, $1\frac{1}{2}$, 2, 3, 4, 6, 8, 24時間目に血中濃度の測定を行ない、尿中濃度は0~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~24時間の平均値を測定した (Table 1)。2時間投与では投与開始後1, 2, $2\frac{1}{4}$, $2\frac{1}{2}$, 3, 4, 6, 8, 24時間目の血中濃度を、0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~24時間の平均尿中濃度を測定した (Table 2)。測定法はいずれもカップ法により、尿中濃度および4時間までの血中濃度は *E. coli* ATCC 27166 を検定菌とし、6時間以降の血中濃度は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とし bioassay にて測定した。また、血中、尿中濃度測定とも標準液には $\frac{1}{15}$ Mリン酸緩衝液5倍希釈を用いた。

結果

1時間投与時の平均最高血中濃度は点滴開始後1時間目(点滴終了時)にあり、60.7 $\mu\text{g/ml}$ 、平均最高尿中濃度は0~1時間にあり、2,809.6 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 1)。2時間投与では最高血中濃度は2時間目にあり平均31.5 $\mu\text{g/ml}$ 、最高尿中濃度は0~2時間で3,709.1 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 2)。これら3名の平均血中濃度推移を1時間点滴と2時間点滴とで対比図示すると Fig. 10 のようになり、 $T_{1/2}(\beta)$ (相)は前者で1.4時間、後者で1.7時間であった。1時間点滴と2時間点滴における平

Fig. 11 Urinary levels and excretion of TA-058 (n=3)

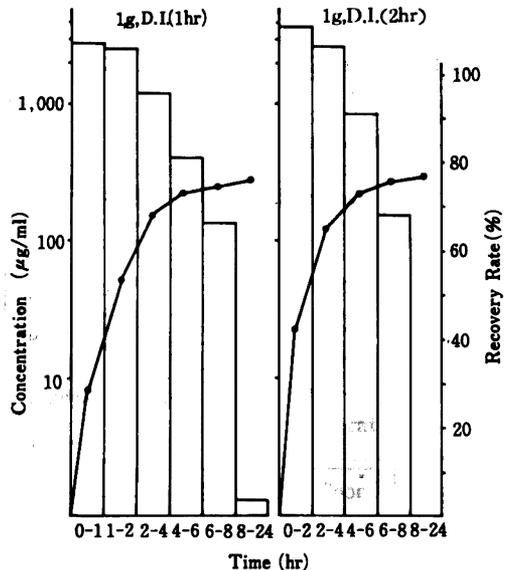


Table 1 Pharmacokinetics of TA-058 in healthy volunteers

Serum concentration of TA-058 (1 g D. I./500 ml saline/1 hr.)

Volunteer	Age	B.W. (kg)	Time after injection (hrs)										
			0	80'	1'	1'15"	1'30"	2'	3'	4'	6'	8'	24'
Y. T.	23	60	0	58.5	63.4	45.5	32.4	20.7	9.7	5.9	2.7	1.0	n.d.
K. H.	22	67	0	49.1	63.0	44.0	29.7	19.8	9.7	5.6	2.3	0.9	n.d.
T. K.	23	67	0	36.9	55.8	34.7	23.0	14.9	9.0	4.3	1.6	0.6	n.d.
mean			0	48.2	60.7	41.4	28.4	18.5	9.5	5.3	2.2	0.8	—

Urinary excretion of TA-058

Volunteer	Age	B.W. (kg)	Time after injection (hrs)					
			0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 24
Y. T.	23	60	623.7	1147.8	605.1	246.0	66.3	14.2
K. H.	22	67	4608.5	3957.0	2085.6	728.1	249.8	19.8
T. K.	23	67	3196.6	2744.6	915.9	243.0	83.6	9.12
mean			2809.6	2616.5	1202.2	405.7	133.2	14.4

(μg/ml) (n.d.=not detectable)

Table 2 Pharmacokinetics of TA-058 in healthy volunteers

Serum concentration of TA-058 (1 g D. I./500 ml saline/2 hr.)

Volunteer	Age	B.W. (kg)	Time after injection (hrs)									
			0	1'	2'	2'15"	2'30"	3'	4'	6'	8'	24'
Y. T.	23	60	0	26.0	33.0	29.5	25.0	20.5	—	3.4	1.4	n.d.
K. H.	22	67	0	25.0	30.0	25.5	21.8	14.0	7.5	2.2	1.0	n.d.
T. K.	23	67	0	25.0	31.5	23.5	19.0	12.5	5.0	2.4	0.7	n.d.
mean			0	25.3	31.5	26.2	21.9	15.7	4.2	2.7	1.0	—

Urinary excretion of TA-058

Volunteer	Age	B.W. (kg)	Time after injection (hrs)				
			0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 24
Y. T.	23	60	2431.9	2499.3	395.0	408.7	30.8
K. H.	22	67	3469.0	3284.5	1447.1	224.1	19.7
T. K.	23	67	5226.3	2180.1	673.4	200.9	10.2
mean			3709.1	2654.6	838.5	277.9	20.2

(μg/ml) (n.d.=not detectable)

尿中濃度および尿中回収率のそれぞれを Fig. 11 に示した。24時間尿中回収率は前者で76.1%，後者で77%であった。

II. 臨床的検討

方法

昭和56年6月から昭和57年1月までのあいだに神戸大学医学部附属病院および関連病院で外来受診または入院した尿路感染症患者65名を対象とした。薬効評価の対象となった症例の内訳は急性単純性膀胱炎10例 (Table 3)、慢性複雑性尿路感染症45例 (Table 4) であり、前者は全例外来患者で、後者は全例入院患者であった。前者における用法、用量は1日1回1g one shot 静注を3日間連続計3g投与とし、後者では1回0.5~3g朝夕2回5日間連続計10回(計5~30g) one shot または点滴静注投与とした。薬効評価は、UTI 薬効評価基準第二版¹⁾および同補遺に従い行った。副作用、臨床検査値の検討は同基準による薬効評価対象からの除外例を含め、前者は65例を、後者は57例を対象として行われた。

結果

(1) 急性単純性膀胱炎10例中、著効7例、有効3例で両者を合わせた総合有効率は100%であった (Table 5)。投与前分離菌は10例10株とも *E. coli* で、うち9株 (90%) が消失している (Table 6)。それらの MIC との関係を見ると、MIC を測定した7株はすべて 6.25 μ g/ml 以下であり、これらは全て除菌された (Table 7)。(2) 複雑性尿路感染症45例中、著効3例、有効14例で総合有効率は38%であった (Table 8)。UTI 病態疾患群別では、カテーテル留置の1群、5群がそれぞれ23例、5例とあわせて全体の62% (28/45) と多くを占めた。群別有効率は1群30%、2群38%、3群100%、4群50%、5群20%、6群75%であった (Table 9)。細菌学的効果は、投与前分離の54株中34株63%の消失をみており、*P. aeruginosa* が11株と最も多く分離され45%の消失率であり、*E. coli*, *S. marcescens* はともに4株中全株除菌されたが、*C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes* 等が低い除菌率であった (Table 10)。これらと MIC との関係を見ると、25 μ g/ml 以下では全株消失、100 μ g/ml をこえるもの24株中46%の消失であった (Table 11)。投与後出現菌は22株で、その内訳は *P.*

Table 3 Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with TA-058

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose g x/day	Route	Duration(day)			Species	Count	MIC	UTI	Dr		
1	41	♀	AUC	1x1	I.V.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵	6.25	Excellent	Excellent	—	
2	22	♀	AUC	1x1	I.V.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	1.56	Excellent	Excellent	—	
3	39	♀	AUC	1x1	I.V.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	0.78	Excellent	Excellent	—	
4	33	♀	AUC	1x1	I.V.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	1.56	Excellent	Excellent	—	
5	59	♀	AUC	1x1	I.V.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵	6.25	Excellent	Excellent	—	
6	39	♀	AUC	1x1	I.V.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	3.12	Excellent	Excellent	—	
7	30	♀	AUC	1x1	I.V.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ³	0.78 100	Moderate	Fair	—	
8	31	♀	AUC	1x1	I.V.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	—	Excellent	Fair	—	
9	32	♀	AUC	1x1	I.V.	3	## —	## —	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁴	—	Moderate	Moderate	—	
10	68	♀	AUC	1x1	I.V.	3	## +	## +	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	—	Moderate	Poor	—	

AUC: Acute uncomplicated cystitis

* Before treatment
After treatment

** UTI: Criteria by the UTI committee
Dr: Dr's evaluation

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with TA-058 (1)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks	
						Dose g x/day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC			UTI
1	56	♂	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	1 x 2	D.I.V.	5	±	<i>S. faecalis</i> Yeast	10 ⁵ 10 ⁴	—	—	Fair	—	
2	70	♂	C.C.C. Prostatic cancer	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	I.V.	5	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	200 >400 200	—	Poor	Mode- rate	—
3	65	♂	C.C.P. Bladder tumor Lt-hydronephrosis	+	G-1 (Urethra)	2 x 2	D.I.V.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶	100 100	—	Poor	Fair	—
4	79	♂	C.C.C. Prostatic cancer	+	G-1 (Urethra)	2 x 2	D.I.V.	5	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>400 >400	—	Poor	Mode- rate	—
5	78	♂	P.P.I. B.P.H.	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	I.V.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. fluorescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	100 >400	—	Poor	Mode- rate	—
6	65	♂	C.C.C. Bladder tumor	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	I.V.	5	±	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	200	—	Mode- rate	—	—
7	70	♂	C.C.C. B.P.H.	+	G-5 (Urethra)	1 x 2	D.I.V.	5	±	<i>S. marcescens</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>C. freundii</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁴	3.12 6.25 >400	—	Poor	Poor	—
8	78	♂	C.C.C. B.P.H.	+	G-1 (Urethra)	1 x 2	D.I.V.	5	±	<i>S. liquefaciens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	>400 >400	—	Poor	Poor	—
9	73	♂	P.P.I. B.P.H.	+	G-1 (Urethra)	2 x 2	D.I.V.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> Yeast	10 ⁵ 10 ⁴	200	—	Mode- rate	Fair	—

C.C.C.: Chronic complicated cystitis

C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

P.P.I.: Post-prostatectomy infection

B.P.H.: Beingn prostatic hypertrophy

* Before treatment

** After treatment

UTI: Criteria by the UTI committee

Dr : Dr's evaluation

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with TA-058 (2)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms* Duration (day)	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
					Dose g x/day	Route			Species	Count	MIC	UTI		
10	66 ♂	P.P.I. B.P.H.	+ (Urethra)	G-1	2x2	D.I.V.	5	++ ++	<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	100	Poor	Poor	—
11	73 ♂	C.C.C. B.P.H. Prostatic stone	+ (Urethra)	G-1	0.5x2	D.I.V.	5	++ ++	<i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁶	0.39 >400	Poor	Poor	—
12	73 ♂	C.C.C. B.P.H.	—	G-4	0.5x2	D.I.V.	5	++ ++	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵ 10 ⁵	—	Poor	Poor	—
13	66 ♂	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	G-1	1x2	D.I.V.	5	++ —	<i>E. cloacae</i> Yeast	10 ⁵ 10 ⁵	6.25	Poor	Fair	—
14	67 ♂	C.C.C. Prostatic cancer	+ (Urethra)	G-1	1x2	D.I.V.	5	++ ++	<i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁵ 10 ⁵	>400 >400	Poor	Fair	—
15	77 ♂	P.P.I. B.P.H.	+ (Urethra)	G-1	1x2	D.I.V.	5	++ —	<i>P. maltophilia</i> <i>P. maltophilia</i>	10 ⁶ 10 ⁵	>400 >400	Poor	Fair	—
16	71 ♀	C.C.C. Ureter tumor	—	G-4	1x2	D.I.V.	5	++ —	<i>E. coli</i>	10 ⁵	>400	Excellent	Excellent	—
17	74 ♂	C.C.C. Bladder tumor B.P.H.	+ (Urethra)	G-1	1x2	D.I.V.	5	++ —	<i>S. liquefaciens</i> <i>S. liquefaciens</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	>400 >400 >400	Poor	Poor	—
18	74 ♂	C.C.P. Bladder diverticle Bladder stone	+ (Urethra)	G-5	2x2	D.I.V.	5	++ —	<i>Aeromonas</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	200 0.39	Excellent	Excellent	Ht 34.6→28.0

C.C.C.: Chronic complicated cystitis
 C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis
 P.P.I.: Post-prostatectomy infection
 B.P.H.: Beingn prostatic hypertrophy
 * Before treatment ** UTI: Criteria by the UTI committee
 * After treatment ** Dr : Dr's evaluation

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with TA-058 (3)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms* (day)	Pyruria* (day)	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
					Dose g x/day	Route			Species	Count	MIC	UTI		
19	83 ♂	P. P. I. Prostatic cancer,	-	G-2	2x2	D.I.V.	+	++	<i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁶ 10 ⁶	>400 >400	Poor	Mode- rate	-
20	58 ♀	C. C. C. Vesico-rectal fistula	-	G-4	2x2	D.I.V.	-	##	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ⁷	50 >400	Poor	Fair	-
21	77 ♂	C. C. P. B. P. H.	+ (Urethra)	G-1	2x2	D.I.V.	-	++	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>400 >400	Poor	Poor	-
22	79 ♂	C. C. P. B. P. H.	+ (Urethra)	G-1	2x2	D.I.V.	-	++	<i>S. liquefaciens</i> <i>S. liquefaciens</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁴ 10 ⁵ 10 ⁵	>400 >400 >400	Poor	Poor	-
23	86 ♂	C. C. C. B. P. H. Prostatic stone	+ (Urethra)	G-5	2x2	D.I.V.	-	++	<i>S. faecalis</i> <i>Alcaligenes</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	>400	Poor	Poor	-
24	61 ♂	C. C. P. B. P. H.	-	G-3	2x2	D.I.V.	-	++	<i>E. coli</i>	10 ⁴	>400	Mode- rate	Poor	-
25	70 ♂	C. C. P. Bladder tumor	+ (Ureter)	G-1	3x2	D.I.V.	-	##	<i>E. coli</i> <i>P. vulgaris</i>	10 ⁶ 10 ⁶	>400 >400	Mode- rate	Mode- rate	BUN 28.7-47.1
26	47 ♀	C. C. P. Bil. hydronephrosis	+ (Ureter)	G-1	3x2	D.I.V.	-	++	<i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	12.5 200 >400	Mode- rate	Exce- lent	-
27	74 ♂	C. C. C. Prostatic cancer	+ (Urethra)	G-1	2x2	D.I.V.	-	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	100	Mode- rate	Fair	-

C. C. C.: Chronic complicated cystitis

C. C. P.: Chronic complicated pyelonephritis

P. P. I.: Post-prostatectomy infection

B. P. H.: Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment

* After treatment

UTI: Criteris by the UTI committee

** Dr : Dr's evaluation

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with TA-058 (4)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying Condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria†	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks	
					Dose g x/day	Route			Duration (day)	Species ‡	Count	MIC			UTI
28	66 ♂	P.P.I. B.P.H.	(Urethra)	G-6	1x2	D.I.V.	5	+	±	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. stuartii</i>	10 ⁵ 10 ⁵	50 50	Mode- rate	Fair	—
29	77 ♂	P.P.I. B.P.H.	—	G-2	1x2	D.I.V.	5	±	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁴	25 >400	Mode- rate	Fair	—
30	70 ♂	P.P.I. B.P.H.	—	G-6	1x2	D.I.V.	5	±	—	<i>Acinetobacter</i> <i>S. aureus</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ³ ↓	50 12.5 >400	Exce- lent	Fair	—
31	71 ♀	C.C.C. Bladder tumor	(Urethra)	G-1	1x2	D.I.V.	5	—	±	<i>E. aerogenes</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁵ 10 ⁴	>400 >400	Poor	Mode- rate	—
32	81 ♀	C.C.C. Neurogenic bladder	(Urethra)	G-5	1x2	D.I.V.	5	—	±	<i>P. mirabilis</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. mirabilis</i> <i>S. liquefactus</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	100 >400 >400 >400	Poor	Poor	—
33	71 ♂	P.P.I. B.P.H.	—	G-2	2x2	D.I.V.	5	+	±	<i>E. aerogenes</i> <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁶ 10 ⁶	>400 100	Poor	Poor	—
34	76 ♂	P.P.I. B.P.H.	—	G-6	2x2	D.I.V.	5	+	±	<i>E. aerogenes</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	>400 >400 >400	Poor	Poor	—
35	74 ♂	C.C.C. Bladder tumor	—	G-6	2x2	D.I.V.	5	+	±	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. liquefactus</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ¹	>400 >400 25	Mode- rate	Exce- lent	—
36	87 ♂	C.C.C. Bladder stone	(Urethra)	G-5	2x2	D.I.V.	5	—	±	<i>S. aureus</i> <i>C. diversus</i> <i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁵ 10 ⁵	—	Poor	Poor	—

C.C.C.: Chronic complicated cystitis
 C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis
 P.P.I.: Post-prostatectomy infection
 B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment ** UTI: Criteria by the UTI committee
 † After treatment ** Dr: Dr's evaluation

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with TA-058 (5)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks	
					Dose g x /day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC			UTI
37	73 ♂	P.P.I. B.P.H.	-	G-2	2x2	D.I.V.	5	+	##	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	—	Poor	Mode- rate	—
38	79 ♂	P.P.I. B.P.H.	-	G-2	2x2	D.I.V.	5	-	##	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	—	Mode- rate	Fair	—
39	79 ♂	C.C.C. Urethral stricture Bladder stone	+	G-1	2x2	D.I.V.	5	—	##	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	—	Mode- rate	Fair	—
40	71 ♂	C.C.P. B.P.H.	+	G-1	2x2	D.I.V.	5	—	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶	—	Poor	Poor	—
41	65 ♂	P.P.I. B.P.H.	-	G-2	1x2	D.I.V.	5	—	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶	>400	Poor	Poor	—
42	65 ♂	C.C.P. Prostatic cancer	+	G-1	1x2	D.I.V.	5	—	##	<i>S. marcescens</i> <i>S. liquefaciens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>400	Mode- rate	Poor	—
43	65 ♂	P.P.I. B.P.H.	-	G-2	1x2	D.I.V.	5	—	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	—	Mode- rate	Fair	—
44	81 ♂	C.C.P. Bladder tumor Hydronephrosis	+	G-1	1x2	D.I.V.	5	—	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	400 >400	Poor	Poor	—
45	76 ♂	P.P.I. B.P.H.	-	G-2	1x2	D.I.V.	5	—	##	<i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁵ 10 ⁶	>400 >400	Poor	Mode- rate	—

C.C.C.: Chronic complicated cystitis

C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

P.P.I.: Post-prostatectomy infection

B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment

** After treatment

UTI: Criteria by the UTI committee

** Dr : Dr's evaluation

COR. 34-314
EXT. 16-308
AL-P 227-458

Table 5 Overall clinical efficacy of TA-058 in acute uncomplicated cystitis
1 g X 1/day, 3 days treatment

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Effect bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Pyuria	7					1				8 (80%)
Bacteriuria	1									1 (10%)
Effect on pain on micturition	1									1 (10%)
Effect on pyuria	9 (90%)			1 (10%)			0 (%)			Patient total 10
Excellent							7 (70%)			Overall effectiveness rate 10/10 (100%)
Moderate							3			
Poor (including Failure)							0			

Table 6 Bacteriological response to TA-058 in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
E. coli	10	9 (90%)	1

*regardless of bacterial count

Table 7 Relation between MIC and bacteriological response to TA-058 treatment (AUC)

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					Inoculum size 10^6 cells/ml					Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
E. coli		$\frac{3}{2}$ (100%)	$\frac{3}{2}$ (100%)	$\frac{1}{1}$ (100%)	$\frac{3}{2}$ (100%)							$\frac{3}{2}$ (87%)	$\frac{9}{10}$ (90%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 8 Overall clinical efficacy of TA-058 in complicated UTI
0.5~3 g \times 2/day, 5 days treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect bacteriuria
Eliminated		3	3	5	11 (24%)
Decreased		1			1 (2%)
Replaced		2	3	9	14 (31%)
Unchanged		1		18	19 (42%)
Effect on pyuria		7 (16%)	6 (13%)	32 (71%)	Patient total
	Excellent	3 (6.7%)		Overall effectiveness rate 17/45 (38%)	
	Moderate	14			
	Poor (including Failure)	28			

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

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelt)	23 (51%)		7	16	30%
	2 nd group (Post prostatectomy)	8 (18%)		3	5	38%
	3 rd group(Upper UTI)	1 (2%)		1		100%
	4 th group(Lower UTI)	4 (9%)	1	1	2	50%
	Sub total	36 (80%)	1	12	23	36%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelt)	5 (11%)	1		4	20%
	6 th group (Catheter not indwelt)	4 (9%)	1	2	1	75%
	Sub total	9 (20%)	2	2	5	44%
Total		45 (100%)	3	14	28	38%

Table 10 Bacteriological response to TA-058 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. epidermidis</i>	1	1(100%)	0
<i>S. faecalis</i>	2	2(100%)	0
<i>E. coli</i>	4	4(100%)	0
<i>C. freundii</i>	4	1 (25%)	3
<i>C. diversus</i>	1	1(100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	4	1 (25%)	3
<i>E. cloacae</i>	2	1 (50%)	1
<i>E. aerogenes</i>	3	1 (33%)	2
<i>S. marcescens</i>	4	4(100%)	0
<i>S. liquefaciens</i>	4	2 (50%)	2
<i>P. mirabilis</i>	4	3 (75%)	1
<i>P. morgani</i>	2	2(100%)	0
<i>P. stuartii</i>	1	1(100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	11	5 (45%)	6
<i>P. maltophilia</i>	1	0 (0%)	1
<i>Pseudomonas sp.</i>	1	1(100%)	0
<i>Aeromonas</i>	1	1(100%)	0
<i>Alcaligenes</i>	1	1(100%)	0
<i>Acinetobacter</i>	1	1(100%)	0
Total	54	34 (63%)	20

* regardless of bacterial count

Table 12 Strains* appearing after TA-058 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>E. coli</i>	3 (14%)
<i>C. freundii</i>	2 (9%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (5%)
<i>E. cloacae</i>	3 (14%)
<i>E. aerogenes</i>	1 (5%)
<i>S. liquefaciens</i>	2 (9%)
<i>P. vulgaris</i>	1 (5%)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (18%)
<i>P. fluorescens</i>	1 (5%)
<i>Pseudomonas sp.</i>	1 (5%)
Yeast	3 (14%)
Total	22 (100%)

* regardless of bacterial count

aeruginosa が4株, *E. coli*, *E. cloacae* および Yeast がそれぞれ3株ずつであった (Table 12)。

(3) 副作用として, 1例で shock を経験した。本症例

は72歳男性, 本剤投与開始3日目(5回目投与時)に点滴静注開始直後, 動悸を訴え, 冷汗が出現し収縮期血圧が触診上50mmHgまで低下, 処置としては昇圧剤等は用いずに補液のみにて2時間後に血圧の正常化, 症状の消失を得た。本症例には薬剤アレルギーの既往はなかった。

本剤によると判定された臨床検査値の異常としては, 1例で GOT (24→314), GPT (16→208), AI-P (227→458)の上昇, 他の1例で GOT (22→55), GPT (25→50)の上昇をみた。その他の症例では特に本剤によると考えられる副作用, 検査値異常は認められなかった。

重 考 察

最近の各種抗生剤の開発にはめざましいものがあり, 特にセフェム系抗生剤はグラム陰性桿菌なかんずく従来の抗生剤に対し耐性である緑膿菌, セラチア等へとその抗菌スペクトラムを拡大しつつあることは注目すべき事実である。しかし, いわゆる第三世代といわれる新しいセフェム剤が, グラム陰性菌に対し抗菌性の増強されたものである半面, グラム陽性菌に対しては従来の同系薬剤あるいはペニシリン剤に比し抗菌力が劣ることも共通する現象である。このような現況において三大抗生剤の一つで, もともとグラム陽性菌に対して抗菌性が強いとされるペニシリン剤で, 広域スペクトラムを有する抗生剤の開発が待たれるところである。ペニシリン剤は, セフェムおよびアミノ配糖体系剤に比し一般に腎毒性がより低いこと, 大量投与³⁾し得る可能性のあること等から, 独自の有用性を発揮し得ると考えられるからである。今までに, このような観点からペニシリン系抗生剤としてスペクトラムが広くかつ抗緑膿菌作用を有するCBPC⁴⁾, SBPC⁵⁾, PIPC⁶⁾等が開発され, 現在日常診療に広く用いられているが, すでに薬剤耐性菌の問題等から十分なものはいえないのが現状である。今回, 田辺製薬株式会社において開発されたペニシリン系抗生剤TA-058は, MIC上の抗菌性はCBPCに類似するが, グラム陽性菌から陰性菌に及ぶ広い抗菌スペクトラムを有し, マウス感染治療実験においては他のペニシリン剤に比しすぐれた治療効果を示すことが知られている⁷⁾。そこで著者らは, 本剤の臨床分離株に対する感受性および点滴静注時のヒト体内動態を検討するとともに, 各種尿路感染症に対する臨床効果および安全性につき検討を行った。

抗菌力に関しては, 尿路感染分離の8種のグラム陰性桿菌につきCBPC, PIPCを対照薬剤として検討した。*C. freundii* および *S. marcescens* に対しては三剤とも大部分が耐性であった。他の菌株においては総じて本

Table 11 Relation between MIC and bacteriological response to TA-058 treatment (Complicated UTI)

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				Inoculum size 10^6 cells/ml						Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>S. aureus</i>						1/1					0/1	1/2
<i>S. epidermidis</i>									1/1			1/1
<i>S. faecalis</i>											2/2	2/2
<i>E. coli</i>								1/1	3/3			4/4
<i>C. freundii</i>						1/1				0/3		1/4
<i>C. diversus</i>											1/1	1/1
<i>K. pneumoniae</i>								1/2		0/1	0/1	1/4
<i>E. cloacae</i>					1/1					0/1		1/2
<i>E. aerogenes</i>										1/3		1/3
<i>S. marcescens</i>				1/1						1/1	2/2	4/4
<i>S. liquefaciens</i>										2/4		2/4
<i>P. mirabilis</i>	2/2									0/1	1/1	3/4
<i>P. morgani</i>									1/1		1/1	2/2
<i>P. stuartii</i>								1/1				1/1
<i>P. aeruginosa</i>						1/1			1/2	2/5	1/3	5/11
<i>P. maltophilia</i>										0/1		0/1
<i>Pseudomonas sp.</i>					1/1							1/1
<i>Aeromonas</i>										1/1		1/1
<i>Alcaligenes</i>											1/1	1/1
<i>Acinetobacter</i>								1/1				1/1
Total	2/2 (100%)			1/1 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	3/4 (75%)	3/5 (60%)	11/24 (46%)	9/13 (69%)	34/54 (63%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

剤は CBPC とほぼ同等で、PIPC に 1~2 管劣る成績であった。また、*E. coli* および *K. pneumoniae* に対しては CBPC よりややまさるが *Proteus indole*(+)にはやや劣るという成績で、第30回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムにおいて報告された全国多施設の集計結果¹⁾とよく一致している。

体内動態に関しては、同一量 (1g) の 1 時間と 2 時間点滴投与による差を検討したが、最高血中濃度は前者では 60.7、後者では 31.5 $\mu\text{g/ml}$ と予測どおり点滴時間の短い方が高値を示した。また、 β 相での血中半減期は前者で 1.4 時間、後者で 1.7 時間であり、点滴終了後速やかに血中から消失することが確認された。尿中濃度は 1

時間、2 時間点滴ともに 0~4 時間では平均して 2,000~3,000 $\mu\text{g/ml}$ と十分に高く維持され、尿中回収率は 24 時間でそれぞれ 76.1、77% と両者ほぼ同様に良好であった。

臨床成績については、まず急性単純性膀胱炎 10 例に対しては 1 日 1 回 1g one shot 静注 3 日間投与 (全例外来患者) で 100% の有効率であった。それに対し、慢性複雑性尿路感染症 45 例 (1 日投与量 1~6g) に対しては著効、有効あわせて 38% と低い有効率であった。これら 45 例を病態疾患群別でみると、1 群と 5 群からなるカテーテル留置群が 62% を占め、有効率が前者では 30%、後者では 20% と低かったために全体の有効率を低下せし

めたものと考えられる。細菌学的効果は、全体では54株中63%の消失であり、グラム陽性菌については菌株数が少ないので断定はできないが5株中4株80%の消失をみ、なかでも *S. faecalis* 2株ともが消失していることについては、これらに対し第2, 3世代セフェム剤が比較的感受性に乏しいことを考えると、注目すべき成績と思われる。グラム陰性菌のうち *E. coli* は全株消失し、また *S. marcescens*, *Proteus* に対しては *in vitro* では耐性株が多いわりには良好な成績をみており *in vivo* 活性の強さを裏づける成績とも考えられる。しかし、その半面 *K. pneumoniae* および *Enterobacter* では消失率が低く、臨床投与例で比較的高い MIC のものが多かったことがその要因と考えられるが、やや不満足な成績であった。*C. freundii* は *in vitro* の成績と一致し低い消失率であった。*P. aeruginosa* は45%の消失をみたが、MIC の高いものでも消失しているものが認められた。MIC と細菌学的効果との関係をみると、全体では100 µg/ml以上の MIC を示すもの29株と多数を占めたが、このうち14株48%の消失がみられた。投与後出現菌はYeast 以外はすべてグラム陰性菌であり、特徴的なものはないが、全体で22株とやや多く、細菌尿に対する効果 (Table 8) 上も全体の31%が菌交代をおこしていることにもそれがうかがわれる。

副作用については、1例で shock 症状を招来し本剤によると考えられたが、比較的速やかに回復した。また、transaminase の上昇を1例、transaminase および Al-P の上昇を1例に認め、本剤によると考えられる臨床検査値の異常は、検討症例57例中2例3.5%にみられたことになる。これらから、全体的には従来のペニ

シリン剤に比し同等の高い安全性を有すると考えられ、問診、皮内反応テストを行い、アナフィラキシー等の一般的な事項に留意すれば安全に使用できる薬剤と考えられた。

以上より本剤は、単純性膀胱炎にはきわめて有用であるが、複雑性尿路感染症とりわけカテーテル留置症例には有効率が低く、軽症～中等症の尿路感染症に対し選択される薬剤と考えられる。また、グラム陽性～陰性菌に対し広く感受性を有することから、術後の感染予防に対して効果が期待されるものとする。

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) 大越正秋 (UTI 研究会代表): UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 3) 藤村宣夫, 福川徳三, 辻村玄弘: 複雑性尿路感染症における抗生剤 (Lilacillin) 大量投与に対する考察。西日泌尿 37: 661~668, 1975
- 4) 石神襄次, 原 信二, 福田泰久, 速見晴朗: 尿路感染症に対する Carbenicillin の応用。Chemotherapy 17: 1238~1243, 1969
- 5) 石神襄次, 原 信二, 三田俊彦, 斉藤 博, 守殿貞夫: 尿路感染症に対する Sulfobenzylpenicillin の使用経験。Chemotherapy 19: 1037~1042, 1971
- 6) 三田俊彦, 大部 享, 伊藤 登, 杉本正行, 石神襄次: 複雑な尿路感染症に対する T-1220 の基礎と臨床。Chemotherapy 25: 1369~1378, 1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON TA-058 IN UROLOGICAL FIELD

SOICHI ARAKAWA, MASUYOSHI HARADA, NOBUMASA KATAOKA,
KEIICHI UMEZU, SADA0 KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI
(Chief : Prof. JOJI ISHIGAMI)

Fundamental and clinical studies on TA-058, a new injectable penicillin derivative, were performed, and following results were obtained.

1) Antibacterial activities

Antibacterial activities against clinically isolated 8 species were investigated, and approximately TA-058 displayed near equal activity in MICs comparison with CBPC, but slightly less activity than PIPC.

2) Serum levels and urinary excretions

Serum levels and urinary excretions of TA-058 after i. v. drip infusion of 1,000 mg were determined in 3 male healthy adult volunteers.

When comparison of infusion time for 1 hr. and for 2 hr. was examined in this trial, in the former case the peak serum concentration was 60.7 $\mu\text{g/ml}$, while in the latter case 31.5 $\mu\text{g/ml}$. Similarly the peak urinary concentration showed value of 2,809.6 $\mu\text{g/ml}$ and 3,709.1 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

Urinary recovery rate was 76.1% and 77.0% within 24 hr. after administration.

3) Clinical evaluations

TA-058 was treated in 10 cases of acute simple cystitis and 45 cases of complicated urinary tract infections (UTI). The cure rate for acute simple cystitis was 100% and for complicated UTI was 38%.

The rate of bacteria eradication in acute simple cystitis was 100%, and that of in complicated UTI was 63%.

As for side effects (total subjects: 65 cases), a slight anaphylactoid shock was observed in one case, however the symptom was immediately recovered by fluid therapy. Laboratory findings showed elevation of transaminases in two cases.