

尿路性器感染症における TA-058 の臨床的評価

藤村 宜夫・山本 修三・湯浅 健司・黒川 一男

徳島大学泌尿器科
(主任：黒川一男教授)

泌尿器科領域の尿路性器感染症に TA-058 を使用し、つぎの成績を得た。

- 1) 投与法は1回1～2gを朝夕2回、5～10日間、one-shot 静注または点滴静注した。
- 2) 臨床成績は複雑性尿路感染症(12例)で66.7%, 急性辜丸炎(4例)で100%の有効率を得た。
- 3) 細菌学的効果は21株中、消失17株(80.9%), 存続4例であった。
- 4) 副作用では全例に何ら憂慮すべきものを認めなかった。

はじめに

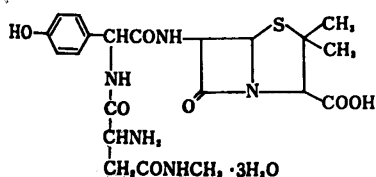
TA-058 は田辺製薬株式会社において研究開発された新規半合成ペニシリン系抗生剤で側鎖にアミノ酸残基を導入し、ユニークな構造をもっている。

本剤の特徴は他のペニシリン系抗生剤と同様にグラム陽性菌、グラム陰性菌に広域なスペクトラムを有し、*in vitro* の抗菌力は CBPC, APPC, PIPC と比べて同等か、やや劣るものの、*in vivo* における効果ではマウス実験感染症においても CBPC, PIPC より優れた成績を示し、その作用は殺菌的である¹⁾。

このたび、われわれは泌尿器科領域の尿路性器感染症に本剤を使用し、臨床的評価をする機会を得たので、その成績を報告する。

TA-058 の化学構造式はつぎのとおりである (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



投与対象と投与法

対象は昭和56年9月から昭和57年8月までに徳島大学医学部付属病院泌尿器科に入院した患者16名で、疾患の内訳は慢性複雑性尿路感染症12例(膀胱炎6例、腎盂腎炎5例、前立腺床炎1例)、急性単純性副辜丸炎4例である。

年齢は28歳から80歳(平均64歳)までで、性別は男性15例、女性1例であった。

投与方法は1回1～2gを1日2回(朝夕)、5～10日間、one-shot 静注(20～30ml 生食に溶解)にて投与し、他の抗菌剤、消炎剤の併用は行わなかった。

効果判定

臨床効果の判定は、複雑性尿路感染症には UTI 薬効評価基準²⁾を用い、急性単純性副辜丸炎は、尿中細菌、尿中白血球、局所(疼痛・腫脹)・全身(発熱)症状により判定した。

臨床成績

1) 慢性複雑性尿路感染症 (Table 1, 2, 3) 12例中、著効1例、有効7例、無効4例で有効率は66.7%であった。

UTI 病態群別の有効率では単独感染は77.8%, 混合感染は33.3%で、留置カテーテルの有無別では留置群は60%, 非留置群は71.4%であった。

2) 急性単純性膀胱炎 (Table 4)

4例とも起炎菌が消失し、全身・局所症状の著明な改善がみられ、有効であった。1例(症例4)を除く3例が原疾患(膀胱癌術後、前立腺癌、腎結石)を有しており、起炎菌は、*E. coli* が2例、*A. calcoaceticus* が1例、*P. aeruginosa* と *A. calcoaceticus* の混合感染が1例であった。

細菌学的効果

複雑性尿路感染症12例から分離された16株では、消失12株(75%), 存続4株で、TA-058 投与終了後に新たに出現した菌は *S. marcescens* 1株と *K. pneumoniae* 2株の計3株であった。菌種別では *E. coli* (3株)、*P.*

Table 1 Clinical summary of complicated U T I treated with TA-058

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Indwelling catheter	Daily dose (g) Duration(days)	UTI group	Organisms*	Urinary* finding WBC/hpf	Symptom* (mict. pain) + -	Clinical evaluation	Side effect	Chemotherapy before treatment
1	72 ♂	C. C. C. (B. P. H.)	(-)	2 g × 2 I. V. (5)	G-4	<i>E. coli</i> (-) 10 ⁵	40-50 0-3	(mict. pain) + -	Excellent	-	None
2	74 ♂	C. C. P. (r-Nephrostomy due to prostatic carcinoma)	(+)	1 g × 2 I. V. (5)	G-1	<i>P. maltophilia</i> (-) 10 ⁵	>100 40-60		Moderate	-	None
3	74 ♂	C. C. P. (l-Nephrostomy due to bladder tumor)	(+)	1 g × 2 I. V. (5)	G-1	<i>P. maltophilia</i> (-) 10 ⁵	>100 50-60		Moderate	-	None
4	78 ♂	C. C. C. (T. U. R. due to bladder tumor)	(-)	1 g × 2 I. V. (5)	G-4	<i>A. amiratus</i> (-) 10 ⁴	25-29 5-8		Moderate	-	None
5	79 ♂	C. C. C. (Prostatectomy)	(+)	1 g × 2 I. V. (5)	G-1	<i>P. putida</i> (-) 10 ⁵	60-70 30-40		Moderate	-	CED 1.5 g/day (Poor)
6	69 ♂	C. C. C. (B. P. H.)	(-)	2 g × 2 I. V. (5)	G-6	<i>E. coli</i> 10 ⁶ <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵ (-) (-)	20-25 7-8	(mict. pain) + -	Moderate	-	None
7	80 ♂	C. C. P. (B. P. H.)	(-)	1 g × 2 D. I. (5)	G-3	<i>E. coli</i> 10 ⁶ <i>S. marcescens</i> 10 ⁵	>100 2-4	(fever) + -	Moderate	-	None
8	44 ♀	C. C. P. (l-Pyelolithotomy)	(-)	1 g × 2 D. I. (5)	G-3	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷	40-50 5-7	(fever) + -	Moderate	-	None
9	50 ♂	C. C. P. (l-Pyelolithotomy)	(-)	1 g × 2 I. V. (5)	G-3	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁷ <i>P. vulgaris</i> 10 ⁷ <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵	>100 40-50	(fever) + -	Poor	-	CMZ 4.0 g/day (Poor)
10	68 ♂	Infection after prostatectomy (B. P. H.)	(-)	2 g × 2 I. V. (5)	G-6	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ <i>S. faecalis</i> 10 ⁵ <i>S. marcescens</i> 10 ⁵	>100 30-40	(mict. pain) + -	Poor	-	CED 1.5 g/day (Poor)
11	67 ♂	C. C. C. (B. P. H.)	(+)	1 g × 2 D. I. (5)	G-5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ <i>A. faecalis</i> 10 ⁵ <i>S. marcescens</i> 10 ⁷	>100 40-50		Poor	-	None
12	74 ♂	C. C. C. (B. P. H.)	(+)	1 g × 2 D. I. (5)	G-5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ <i>P. morganii</i> 10 ⁷ <i>P. morganii</i> 10 ⁵	50-60 >100		Poor	-	None

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis
 C. C. C. : Chronic complicated cystitis
 B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment
 After treatment

mict. : micturition

Table 2 Overall clinical efficacy of classified by type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Monomicrobial infection	1-G Catheter indwelt	3		3		100
	2-G Post prostatectomy	0				0
	3-G Upper U T I	3		2	1	66.7
	4-G Lower U T I	2	1	1		100
	Subtotal	8	1	6	1	87.5
Polymicrobial infection	5-G Catheter indwelt	2			2	0
	6-G No catheter indwelt	2		1	1	50.0
	Subtotal	4		1	3	25.0
Total		12	1	7	4	66.7

Table 3 Overall clinical efficacy of TA-058 in complicated U T I
1 ~ 2 g x 2/day, 5 days treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		1		5	6 (50%)
Decreased					(%)
Replaced		1	1		2 (16.7%)
Unchanged				4	4 (33.3%)
Efficacy on pyuria		2 (16.7%)	1 (8.3%)	9 (75%)	Case total 12
	Excellent		1 (8.3%)	Overall effectiveness rate 8/12 (66.7%)	
	Moderate		7		
	Poor (or Failed)		4		

Table 4 Clinical summary of acute epididymitis treated with TA-058

Case No.	Age	Underlying condition	Daily dose (g) Duration (days)	Organisms in urine*	WBC in urine*	Symptom*	Clinical evaluation
1	61	Total cystectomy and ilealconduct due to bladder tumor	2 g x 2 I. V. (7)	—	—	(pain) ++ —	Excellent
2	66	Prostatic carcinoma	2 g x 2 I. V. (5)	<i>E. coli</i> (—) ++	20-30 5-6	(fever,pain) ++ —	Good
3	49	Renal stone	2 g x 2 I. V. (5)	<i>A. calcoaceticus</i> (—) ++	>100 5-8	(fever,pain) ++ —	Good
4	28	None	2 g x 2 I. V. (10)	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i> (—) ++	50-60 4-6	(fever,pain) ++ —	Good

* : Before treatment
After treatment

maltophilia (2株), *S. faecalis* (1株), *K. pneumoniae* (1株), *A. anitratus* (1株), *A. faecalis* (1株), *P. putida* (1株) は、すべて消失したが、*S. marcescens* 4株中2株, *P. vulgaris*, *P. morganii* の各1株は残存した。

急性単純性副睾丸炎由来の5株 (*E. coli* 2株, *A. calcoaceticus* 2株, *P. aeruginosa* 1株) はすべて消失した。

副作用

副作用では症例5に S-GOT, 症例2に BUN の上昇がみられたが、臨床経過などから考えあわせて本剤の影響とは考えられなかった。

その他、自他覚的にも憂慮すべきものは認められなかった。

Table 5 Bacteriological response

Bacteria	Number of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>S. marcescens</i>	4	2 (50)	2	1
<i>E. coli</i>	3	3 (100)		
<i>P. maltophilia</i>	2	2 (100)		
<i>S. faecalis</i>	1	1		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		2
<i>A. anitratus</i>	1	1		
<i>A. faecalis</i>	1	1		
<i>P. putida</i>	1	1		
<i>P. vulgaris</i>	1		1	
<i>P. morganii</i>	1		1	
Total	16	12 (75)	4	3

Table 6 Laboratory findings

Case No.	RBC (350~500) ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (4,000~8,000) (/mm ³)		S-GOT (0~40) (U)		S-GPT (0~40) (U)		Al-P (2.7~10.0) (U)		BUN (7~20) (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	436	462	5,900	6,200	36	29	19	26	5.9	6.7	12	11
2	249	253	5,100	6,000	11	38	13	36	4.9	9.3	20	25
3	193	182	3,400	3,300	24	28	19	22	12.6	9.8	101	102
4	421	383	10,200	5,800	21	18	8	14	6.7	6.0	15	13
5	336	350	9,100	8,000	28	34	37	45	8.6	8.5	9	12
6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	285	344	10,400	6,600	29	21	29	15	12.1	11.3	13	8
8	401	436	12,100	7,700	17	15	15	10	10.0	10.0	10	11
9	338	348	6,800	5,900	37	25	17	40	7.2	6.7	13	12
10	382	396	9,800	6,200	24	32	20	19	7.0	6.7	14	12
11	337	364	6,000	9,300	22	24	17	18	10.7	10.1	17	15
12	474	470	11,000	10,500	26	24	45	48	8.4	7.6	12	14
13	448	424	9,600	6,500	22	20	14	21	8.0	6.8	17	9
14	392	451	13,000	8,500	14	32	10	31	7.3	8.9	13	15
15	501	492	19,400	8,100	54	50	45	45	8.3	6.9	9	13
16	576	550	14,800	7,200	29	26	63	59	11.7	10.6	13	12

B : Before treatment

A : After treatment

かんがえ

泌尿器科領域の複雑性尿路感染症からの分離菌はグラム陰性菌では *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, indole⊕ *Proteus*, *Enterobacter* sp. などが上位を占め、グラム陽性菌では *S. faecalis* が増加の傾向にある。

このところ、 β -lactam 系抗生剤の開発は主に cephem 系抗生剤に重点がおかれていたため、penicillin 系抗生剤 TA-058 にかかる臨床医家の期待は少なくないものと考えられる。

TA-058 の *in vitro* の抗菌力は PIPC に劣るが、*in vivo* ではマウス実験感染症においても PIPC に勝る成績が得られていることから、泌尿器科領域の尿路性器感染症に対して本剤の臨床的検討を行ってみた。

複雑性尿路感染症では、有効率は 66.7% と、まずまずの成績であったが、いわゆる第 3 世代の cephem 系抗生剤に比べると劣る結果であった。

この原因は、UTI 病態群別有効率をみるに、単独感染は 77.8% と高い成績であったが、混合感染群では 33.3% と低く、複数菌感染症においては菌種間の β -lactamase の干渉を受けやすいものと考えられる⁴⁾。

しかし、急性副睾丸炎では著明な効果がみられ、われわれが経験した 4 例でも、すべて起炎菌は消失し、自覚症状の改善とあわせて 100% の有効率であった。

これは、本剤の体内動態は、ABPC、CBPC、PIPC より高い血中濃度が得られることから理解され、諸機関の前立腺炎や副睾丸炎の有効性からみても性器感染症に対する有用性が示唆された。

副作用については問題になるようなものは全くなかつ

た。

症例 3 は、9 年前に膀胱癌のため膀胱全摘兼両側尿管皮膚瘻造設術を施行し、その後、慢性腎盂腎炎の急性増悪を繰り返すうちに腎機能が次第に低下し、このたび、貧血、腎盂腎炎の急性増悪を伴った腎不全状態で再入院した症状である。

TA-058 投与前の BUN 101 mg/dl, creatinine 5.6 mg/dl で、5 日間の化学療法で有効の成績が得られ、治療後の BUN 102 mg/dl, creatinine 5.4 mg/dl と変化なく、電解質、血液像にも異常はみられなかった。

本剤の腎毒性については基礎的、臨床的に低毒性が実証されており、全国集計でも 945 例中、BUN, creatinine の上昇したものはわずか 3 例 (0.3%) であり¹⁾、われわれの症例からみても腎には極めて安全性の高い薬剤であると考えられる。

以上、泌尿器科領域の尿路性器感染症に使用した結果、複雑性尿路感染症では既存の β -lactam 剤に比べると、やや力不足の感は免れないが、性器感染症では十分に満足すべき成績が得られた。

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) TA-058, 田辺製薬株式会社資料
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版). Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 4) 西浦常雄: 複雑性尿路感染症に対するセフェム系抗生剤の効果。臨床と細菌 8: 404~405, 1981

CLINICAL STUDIES OF TA-058 IN UROGENITAL INFECTION

NOBUO FUJIMURA, SYUZOH YAMAMOTO, KENJI YUASA
and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, The Tokushima University

Sixteen patients with complicated urinary tract infection (12 patients) and acute epididymitis (4 patients) were treated with TA-058 intravenously (one-shot injection) at daily dose of 2~4 g (twice a day) 5~10 days.

In 12 cases with chronic complicated urinary tract infection, the results were excellent in one case, moderate in 7 cases, poor in 4 cases and the effectiveness rate was 66.7%. In 4 cases with acute epididymitis, all were evaluated moderately.

Bacteriologically, 17 strains (80.9%) were eradicated out of 21.

No subjective or objective side-effects were observed in any cases.