

複雑性尿路感染症に対する TA-058 の
基礎的・臨床的検討及び前立腺組織内移行の検討

赤沢 信幸・石戸 則孝・沖宗 正明・宮田 和豊
公文 裕巳・松村 陽右・大森 弘之
岡山大学医学部泌尿器科学教室
(主任:大森弘之教授)

近藤 淳
岡山赤十字病院泌尿器科

難波 克一
岡山市立市民病院泌尿器科

白神 健志
岡山済生会総合病院泌尿器科

片山 泰弘
玉野市立市民病院泌尿器科

赤枝 輝明
津山中央病院泌尿器科

TA-058 について基礎的・臨床的に検討を加えるとともに、本剤の前立腺組織内移行についても検討し、以下の結果を得た。

1) 教室保存の尿路感染症由来の分離株に対する本剤の MIC を測定した。本剤は、*P. mirabilis* には強い抗菌力を示し、*E. coli* にも良好な成績であったが、*K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* には抗菌力は弱く、*S. marcescens* には無効であった。他剤との比較では、PIPC には劣るが、ABPC, CBPC には同等かやや優れた成績であった。

2) 前立腺肥大症の診断のもとに、恥骨上式前立腺摘除術を施行した 13 例について、摘出前立腺への本剤の組織内移行を測定した。本剤 2 g one shot 静注後 30 分で最高濃度 $61.5 \pm 28.5 \mu\text{g/g}$ であった。投与後 2 時間では $19.0 \pm 7.1 \mu\text{g/g}$ の組織内濃度を保っていた。各種臨床株に対する MIC と比較検討すると、起炎菌が *S. aureus*, *S. faecalis*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis* である細菌性前立腺炎に対しては効果が期待出来ると考えられた。

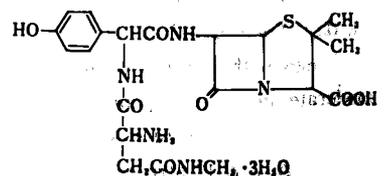
3) 複雑性尿路感染症 23 例に本剤を投与した。UTI 薬効評価基準に従い判定した結果、有効率は 1 日 2 g 投与群 (21 例) で 28.5%, 1 日 4 g 投与群 (2 例) で 100% であった。細菌学的効果は、グラム陽性菌及び *Enterobacter*, *E. coli*, *P. mirabilis* に優れていた。除菌率は、34 株中 22 株消失、64.7% であった。副作用については、特に臨床上問題となるものは認められなかった。

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 penicillin 系抗生物質である¹⁾。Fig. 1 にその構造式を示す。

本剤を尿路感染症に使用する機会を得たので基礎的・臨床的検討を行い、さらに前立腺組織内移行についても検討を加えたので併せて報告する。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



基礎的検討

1. 抗菌力

尿路感染症患者より分離された *E. coli* 27 株, *K. pneumoniae* 10 株, *S. marcescens* 27 株, *P. mirabilis* 27 株, *P. vulgaris* 16 株, *P. aeruginosa* 17 株に対する TA-058 の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

測定方法は日本化学療法学会標準法にしたがい, agar plate dilution method を用い, 培地は Muller Hinton Agar (BBL) を使用した。接種菌量は 10^6 cells/ml とし, 同時に ABPC, CBPC, PIPC の MIC を測定し, 比較検討を行った。

成績であるが, Table 1 に 10^6 cells/ml 接種時における各細菌に対する TA-058 の MIC を示した。*E. coli* 27 株では 19 株 (70%), *P. mirabilis* 27 株では全株が, 3.13 μ g/ml 以下で阻止された。しかし, *K. pneumoniae* 10 株では全株, *P. vulgaris* 16 株では 14 株 (88%), *P. aeruginosa* 17 株では全株が, 12.5 μ g/ml 以上に分布し, 特に *S. marcescens* 27 株では全株 100 μ g/ml 以上の分布を示した。

Fig. 2~6 に各菌種に対する本剤と対照薬剤の比較を MIC 累積百分率で示した。各菌種共に, PIPC には劣るものの, ABPC, CBPC に対しては同等か, やや優れた抗菌力を有していた。

2. 前立腺組織内移行

前立腺肥大症の診断のもとに恥骨上前立腺摘除術を施行した 13 例に対し, 本剤 2.0 g を抽出前 5 分, 15 分, 30 分, 60 分, 90 分, 120 分に one shot 静注し抽出前立腺組織内及び血清中濃度を測定した。

濃度測定は Bioassay 法により行った。検体は, 血清はそのまま, 前立腺組織は 4 倍量の $3/15$ M リン酸緩衝液 (pH 6.0) を加えてホモジナイズしたのち, 3,000 rpm で 10 分間遠沈し, その上清を測定に供した。Bioassay は *E. coli* ATCC 27166 を検定菌とするカップ法により行った。検定用培地は, ペプトン (Difco) 1.5% および寒天 (和光純薬) 1.5% を純水に溶解し, 1 N 塩酸で pH 6.0 に調整後 120 $^{\circ}$ C, 15 分蒸気滅菌したものを用いた。標準曲線は $3/15$ M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて作成し, 通常の標準曲線法により定量した。

成績を, Table 2 に示した。各時間における血清中濃

Table 1 MIC of TA-058

Organism	No. of strains	10^6 cells/ml (μ g/ml)										
		≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
<i>E. coli</i>	27	1		1	2	2	13		1			7
<i>K. pneumoniae</i>	10								1	2	4	3
<i>S. marcescens</i>	27											27
<i>P. mirabilis</i>	27		5	9	2	7	4					
<i>P. vulgaris</i>	16			2					2	2	1	9
<i>P. aeruginosa</i>	17								2	3	2	10
<i>E. coli</i> NIH JC-2	1						1					

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 27 strains 10^6 cells/ml

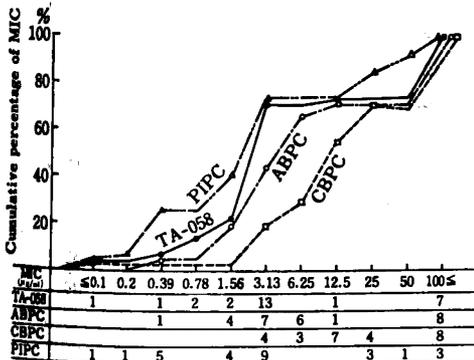


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 10 strains 10^6 cells/ml

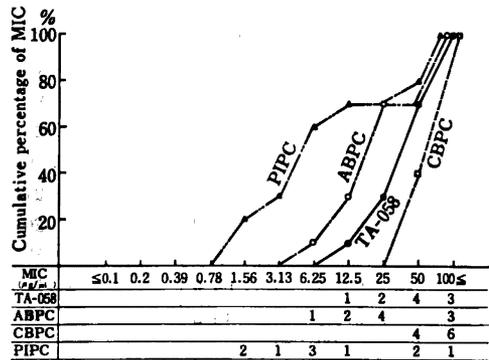


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 27 strains 10⁸ cells/ml

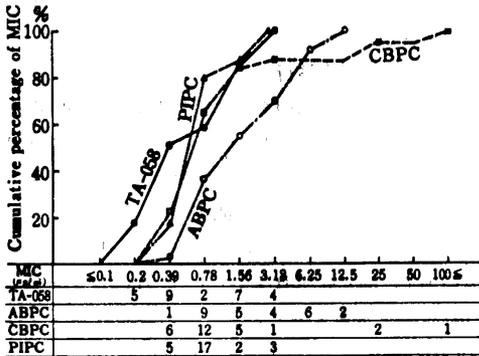


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 17 strains 10⁸ cells/ml

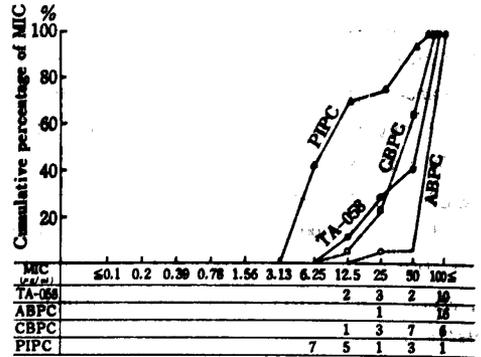


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 16 strains 10⁸ cells/ml

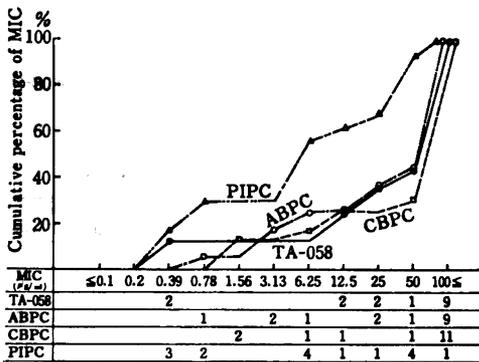


Fig. 7 Prostatic tissue and serum levels of TA-058 after 2.0 g i. v. injection

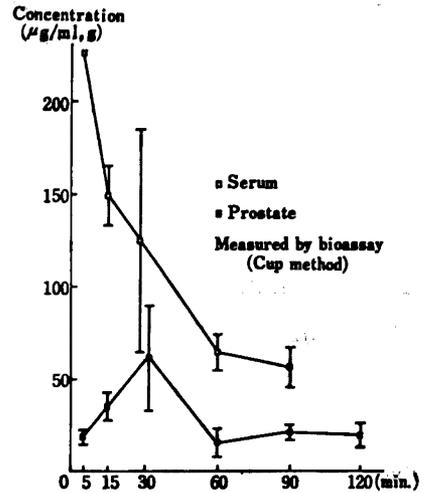


Table 2 Prostatic tissue and serum levels

Case	Time (min.)	Serum	Prostate (R)		Prostate (L)	
		Concentration (μg/ml)	Concentration (μg/g)	P/S×100	Concentration (μg/g)	P/S×100
1	5	225.0	19.0	8.4	19.5	8.7
2	15	160.0	32.5	20.3	43.0	26.9
3	15	137.5	25.0	18.2	39.0	28.4
4	30	185.0	78.0	42.2	—	—
5	30	115.0	90.0	78.3	78.0	67.8
6	30	76.0	29.0	38.2	32.5	42.8
7	60	57.5	9.0	15.7	10.5	18.3
8	60	72.0	21.0	29.2	24.0	33.3
9	90	61.0	26.5	43.4	24.0	39.3
10	90	59.0	17.0	28.8	18.0	30.5
11	90	66.0	20.0	30.3	24.0	36.4
12	90	40.0	16.0	40.0	24.5	61.3
13	120	—	19.5	—	18.5	—

度と前立腺組織内濃度を Table 3 及び Fig. 7 に示した。血清中濃度は静注後 5 分で、最高値 225 $\mu\text{g/ml}$ を示し以後急激に減少、90 分では 56.5 \pm 11.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。前立腺組織内濃度は静注後 30 分で peak を示しその値は 61.5 \pm 28.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後漸減し、120 分では、1例のみであるが、19.0 \pm 7.1 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

臨床的検討

1. 投与対象及び投与方法

昭和 56 年 7 月～昭和 57 年 1 月までに岡山大学医学部泌尿器科及びその関連病院泌尿器科に入院中の複雑性尿路感染症 23 例を対象とした。内訳は男 19 名、女 4 名で、年齢は 59 歳から 82 歳、平均 73.8 歳であった。投与量は 1 日 2 g (21 例) 又は 4 g (2 例) とし、各々朝夕 2 回に分け one shot 静注した。投与期間は、5 日間とした。疾患の内訳は、慢性複雑性膀胱炎 20 例、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例であった。

2. 効果判定

臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準 (第二版)²⁾ 及びその補遺³⁾ に従い、かつ 1 日投与量別に検討した。

3. 臨床効果

a) 1 日 2 g 投与群

症例は一括して Table 4 に示した。膿尿及び細菌尿に対する効果を Table 5 に示したが、膿尿に対しては正常化 5 例、減少 5 例、不変 11 例であった。細菌尿に対しては陰性化 4 例、減少 1 例、菌交代 5 例、不変 11 例であった。膿尿と細菌尿の効果に基づいた総合効果判定では、著効 2 例、有効 4 例、無効 15 例で、有効率 28.5 % であった。

UTI 疾患病態群別に検討した結果を Table 6 に示し

た。単独感染群 12 例では著効 1 例、有効 2 例、無効 9 例で、有効率 25 % であった。混合感染群 9 例では著効 1 例、有効 2 例、無効 6 例で、有効率 33.3 % であった。カテーテル留置群 7 例では有効 1 例、無効 6 例で、有効率は 14.3 % であった。カテーテル非留置群 14 例では著効 2 例、有効 3 例、無効 9 例で、有効率は 35.7 % であった。

b) 1 日 4 g 投与群

症例は 2 例で Table 7 に示した。2 例とも慢性複雑性膀胱炎であり、カテーテル非留置例であった。効果判定は、いずれも膿尿消失、細菌尿陰性化を認め、著効であった。

4. 細菌学的効果

a) 1 日 2 g 投与群

成績は Table 8 に一括して示した。投与前に尿より分離された菌株は 34 株でグラム陰性菌 28 株、グラム陽性菌 6 株であった。*E. coli* 3 株中 2 株 (66.6 %), *Enterobacter* 4 株中全株 (100 %), *P. mirabilis* 3 株中 2 株 (66.6 %), *S. faecalis* 3 株中全株 (100 %) 消失したが、*P. aeruginosa* は 6 株中 2 株 (33.3 %), *S. marcescens* は 3 株中 1 株 (33.3 %) の消失を示したにすぎなかった。全体では、64.7 % の消失率であった。

投与後出現菌は、Table 9 に示したが、*E. coli* 4 株、*K. pneumoniae* 3 株の順で、合計 13 株であった。

細菌学的効果と MIC (接種菌量 10⁶ cells/ml) の関連を Table 10 に示した。MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下では 14 株中 13 株 (92.9 %), 50 $\mu\text{g/ml}$ で 5 株中 3 株 (60 %), 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で 13 株中 4 株 (30.8 %) がそれぞれ消失し、MIC と細菌学的効果との間に相関が認められた。

Table 3 Prostatic tissue and serum levels of TA-058 after 2.0 g i.v. injection

Time (min.)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Prostatic concentration ($\mu\text{g/ml}$)	P/S \times 100
5	225.0	19.3 \pm 3.5 (n=2)	8.6
15	148.8 \pm 15.9 (n=2)	34.9 \pm 7.9 (n=4)	23.5
30	125.3 \pm 55.2 (n=3)	61.5 \pm 28.5 (n=5)	49.1
60	64.8 \pm 10.3 (n=2)	16.2 \pm 7.4 (n=4)	25.0
90	56.5 \pm 11.4 (n=4)	21.3 \pm 4.0 (n=8)	37.7
120	—	19.0 \pm 7.1 (n=2)	—

mean \pm S. D.

Table 4 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with TA-058 (1)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	U. T. I. group	Treatment			Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	
						Dose (g x / day)	Route	Duration (day)	Pyuria*	Species	Count	MIC	UTI		Dr
1	73	M	C. C. C. B. P. H. (Prostatectomy)	-	G-2	1 x 2	D. I.	5	## -	<i>E. coli</i>	10 ⁶	1.56	Excellent	Excellent	(-)
2	74	M	C. C. C. B. P. H.	-	G-6	1 x 2	D. I.	5	+ -	<i>K. oxytoca</i> <i>Enterobacter</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ⁵ 10 ²	50 >100	Excellent	Excellent	(-)
3	74	M	C. C. C. B. P. H. (Prostatectomy)	-	G-2	1 x 2	D. I.	5	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁵	400 50	Poor	Fair	(-)
4	82	F	C. C. P. Neurogenic bladder	-	G-3	1 x 2	D. I.	5	+ -	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i> <i>F. meningosepticum</i>	10 ⁷ 10 ⁴ 10 ⁴	1.56 >100 50	Moderate	Good	(-)
5	82	M	C. C. C. B. P. H. (TUR-P) Neurogenic bladder	-	G-6	1 x 2	D. I.	> 5	## ±	<i>E. aerogenes</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	6.25 400	Moderate	Excellent	(-)
6	74	F	C. C. P. Cystitis hemorrhagica (Bladder tamponade)	-	G-3	1 x 2	D. I.	5	## ±	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	<0.2 >100 >100	Poor	Fair	(-)
7	69	M	C. C. P. Rt. Renal stone	-	G-3	1 x 2	D. I.	5	+ ##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁵	1,600	Poor	Poor	(-)
8	79	M	C. C. C. B. P. H.	-	G-4	1 x 2	D. I.	5	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁴ 10 ⁴	200 100 >1,600	Poor	Good	(-)
9	63	F	C. C. C. Bladder neck sclerosis (TUR-BN)	-	G-4	1 x 2	D. I.	5	## ##	<i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>100 >100	Poor	Poor	(-)
10	71	M	C. C. C. B. P. H. (TUR-P)	-	G-6	1 x 2	D. I.	5	## ##	<i>E. aerogenes</i> <i>P. vulgaris</i> <i>C. freundii</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁴	50 6.25 >100 >100	Poor	Poor	(-)

* UTI: Criteria by the committee of U. T. I.

** Dr: Dr's evaluation

* Before treatment

* After treatment

C. C. C.: Chronic complicated cystitis

C. C. P.: Chronic complicated pyelonephritis

B. P. H.: Benign prostatic hypertrophy

Table 4 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with TA-058 (2)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	U. T. I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	
						Dose (gX/day)	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC	UTI		Dr
11	67	M	C. C. C. B. P. H. (Prostatectomy)	-	G-6	1x2	D. I.	5	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	12.5 >100 >100	Poor	Fair	(-)
12	63	M	C. C. C. B. P. H. (Prostatectomy)	-	G-6	1x2	D. I.	5	+ +	<i>P. morganii</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁷	50 <0.2 >100	Poor	Poor	(-)
13	81	M	C. C. C. Bladder tumor	-	G-6	1x2	D. I.	5	+ +	<i>Citrobacter</i> <i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	50 <0.2 3.13	Poor	Poor	(-)
14	73	M	C. C. C. B. P. H.	+(Urethra)	G-1	1x2	D. I.	5	+ -	<i>Citrobacter</i> <i>P. vulgaris</i> <i>P. vulgaris</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁶	>100 >100	Poor	Poor	(-)
15	76	M	C. C. C. B. P. H.	+(Urethra)	G-1	1x2	D. I.	5	## ±	<i>P. mirabilis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁶ 10 ⁷	1.600	Poor	Fair	(-)
16	80	M	C. C. P. Bladder tumor (Ureterocutaneostomy)	+(Ureter)	G-5	1x2	D. I.	5	## +	<i>S. faecalis</i> <i>P. putida</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>P. putida</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	3.13 >1,600 >1,600 >100	Poor	Poor	(-)
17	77	M	C. C. C. Prostatic cancer	+(Urethra)	G-5	1x2	D. I.	5	+ ±	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. saprophyticus</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	6.25 3.13 25 >100	Poor	Fair	(-)
18	75	M	C. C. C. B. P. H.	+(Urethra)	G-1	1x2	D. I.	5	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ 10 ⁴ 10 ⁴	50 200 100	Poor	Poor	(-)
19	59	M	C. C. C. Urethral stricture (Urethral plasty)	+(Bladder)	G-1	1x2	D. I.	5	## ##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁶	>100 >100	Poor	Good	(-)
20	81	M	C. C. C. B. P. H.	+(Urethra)	G-5	1x2	I. V.	5	## 3-5	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ³ 10 ²	12.5 100 100	Moderate	Excellent	(-)
21	78	M	C. C. C. Prostatic cancer (Prostatectomy (Bil. Orchiectomy)	-	G-2	1x2	D. I.	5	## ±	<i>S. faecium</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵ <10 ³	12.5 >100	Moderate	Good	(-)

C. C. C. : Chronic complicated cystitis
 C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis
 B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy
 * Before treatment
 After treatment
 ** UTI : Criteria by the committee of U. T. I.
 Dr : Dr's evaluation

Table 5 Overall clinical efficacy of TA-058 in complicated U. T. I.

1.0×2/day, 5 days treatment

(Criteria for clinical evaluation in complicated U. T. I.)

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		2	2		4 (19.0%)
Decreased		1			1 (4.8%)
Replaced		1		4	5 (23.8%)
Unchanged		1	3	7	11 (52.4%)
Efficacy on pyuria		5 (23.8%)	5 (23.8%)	11 (52.4%)	case total 21
	Excellent		2 (9.5%)		Overall effectiveness rate 6/21 (28.5%)
	Moderate		4		
	Poor		15		

Table 6 Overall clinical efficacy of TA-058 classified by type of infection

1.0×2/day, 5 days treatment

(Criteria for clinical evaluation in complicated U. T. I.)

Group		No. of (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	4 (19%)			4	
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (14%)	1	1	1	66.6%
	3rd group (Upper U. T. I.)	3 (14%)		1	2	33.3%
	4th group (Lower U. T. I.)	2 (9.5%)			2	
	Sub total	12 (56.5%)	1	2	9	25%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (14%)		1	2	33.3%
	6th group (No catheter indwelt)	6 (29.5%)	1	1	4	33.3%
	Sub total	9 (43.5%)	1	2	6	33.3%
Total		21 (100%)	2	4	15	28.5%

b) 1日4g 投与群

投与前に *S. faecalis* 1株及び *E. cloacae* 1株を認めたが、投与後はいずれも消失した。

5. 副作用

自覚的には、副作用は認められなかった。本剤5日間投与において、臨床検査値に与える影響を Table 11に示した。結果は、RBC, Ht, Hbの軽度の減少を1例に認めたが、臨床上特に問題となるものではなかった。他の検査項目には、異常所見は認められなかった。

考 察

尿路感染症より分離されたグラム陰性桿菌について本剤の MIC を測定した結果、*E. coli*, *P. mirabilis* には良好な抗菌力を示したが、*K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* には弱い抗菌力を示した。又、*S. marcescens* には、本剤は耐性であった。他剤との比較では、PIPC には劣るものの、CBPC, ABPC と同等かより優れた抗菌力を有していた。これらは、新薬シンボジウムでの成績¹⁾と一致するものであった。

本剤の前立腺組織内移行を検討した。血清中濃度は、静注後5分で最高濃度を認めたのに対し、前立腺組織内濃度は静注後30分に peak を認めその値は 61.5 ± 28.5

Table 7 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with TA-058

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	U. T. I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects		
						Dose (g x /day)	Route		Species	Count	UTI	Dr			
1	75	M	C. C. C. Prostatic cancer (Bil. Orchiectomy)	—	G-2	2 x 2	D. I.	5	+	<i>S. faecalis</i>	>10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	(-)
2	72	F	C. C. C. Bladder tumor	—	G-4	2 x 2	D. I.	5	±	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	—	Excellent	Excellent	(-)

C. C. C. : Chronic complicated cystitis * Before treatment ** UTI : Criteria by the committee of U. T. I.
Dr : Dr's evaluation

Table 8 Bacteriological response to TA-058 in complicated U. T. I.

Isolated	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	3	2 (66.6%)	1
<i>Enterobacter</i>	4	4 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	6	2 (33.3%)	4
<i>P. cepacia</i>	1		1
<i>P. putida</i>	1		1
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	3	2 (66.6%)	1
<i>P. vulgaris</i>	2	1 (50%)	1
<i>P. morgani</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	3	1 (33.3%)	2
<i>Citrobacter</i>	2	1 (50%)	1
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	1 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	3	3 (100%)	
<i>S. saprophyticus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. faecium</i>	1	1 (100%)	
Total	34	22 (64.7%)	12

Table 9 Strains appearing after TA-058 treatment in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>E. coli</i>	4 (30.8%)
<i>K. pneumoniae</i>	3 (23%)
<i>K. oxytoca</i>	1 (7.7%)
<i>F. meningosepticum</i>	1 (7.7%)
<i>P. vulgaris</i>	1 (7.7%)
<i>Serratia</i>	1 (7.7%)
<i>Alcaligenes</i>	1 (7.7%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (7.7%)
Total	13 (100%)

Table 10 Relation between MIC bacteriological response in TA-058 treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size 10^8 cells/ml)										Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>	0/1		2/2										2/3
<i>Enterobacter</i>								1/1		1/1		2/2	4/4
<i>P. aeruginosa</i>						1/1		0/1	0/1	1/3			2/6
<i>P. cepacia</i>										0/1			0/1
<i>P. putida</i>										0/1			0/1
<i>K. oxytoca</i>								1/1					1/1
<i>P. mirabilis</i>	2/2									0/1			2/3
<i>P. vulgaris</i>					1/1					0/1			1/2
<i>P. morganii</i>								1/1					1/1
<i>S. marcescens</i>						1/1				0/2			1/3
<i>Citrobacter</i>								0/1		1/1			1/2
<i>Acinetobacter</i> spp.										1/1			1/1
<i>S. faecalis</i>				3/3									3/3
<i>S. saprophyticus</i>							1/1						1/1
<i>S. aureus</i>					1/1								1/1
<i>S. faecium</i>						1/1							1/1
Total	2/3 (67%)		2/2 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	3/5 (60%)	0/1 (0%)	4/12 (33%)	2/2 (100%)		22/34 (65%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

$\mu\text{g/g}$ であった。血清及び前立腺組織内濃度はその後漸減し、投与後2時間での前立腺組織内濃度は $19.1 \pm 7.1 \mu\text{g/g}$ であった。一般に、前立腺液内には抗生剤は移行しにくいとの報告^{4,5)}もあるが、前立腺組織内濃度からみれば、本剤は比較的良好な移行を示すと考えられた。一方、本剤の各種臨床株に対する MIC¹⁾は Table 12のごとくであるが、それによると *S. aureus*, *S. faecalis*, *P. mirabilis* の80%以上が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、*S. epidermidis* の82.2%が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。したがって、組織内濃度と MIC を対比させると、*S. aureus*, *S. faecalis*, *P. mirabilis*, *S. epidermidis* が起炎菌であれば、細菌性前立腺炎に対し十分な治療効果が得られると考えられた。

複雑性尿路感染症に対する本剤の治療効果を検討した。投与量別では、1日4gは2例のみであり、共に著効であった。以下1日2g投与例につき検討を加える。U. T. I. 効果判定では、著効2例、有効4例で、有効率

28.5%と低い成績であった。疾患形態別では、単独菌感染で有効率は25%、複数菌感染で33.3%、カテーテル留置では14.4%、カテーテル非留置では35.7%であった。Table 6の各群別の有効率も勘案すると、本剤を尿路感染症に使用する場合、投与量及び投与対象を考慮する必要があると考えられた。

細菌学的効果を検討すると、グラム陽性菌はすべて消失、グラム陰性菌では *Enterobacter* 4株はすべて消失したが、*P. aeruginosa* 6株中4株、*S. marcescens* は3株中2株の存続を認めた、しかし全体では64.7%と比較的良好な除菌効果を認めた。投与後出現菌は総株と比較的多く、特に *E. coli* 4株、*K. pneumoniae* 3株を認めたことは留意すべき点である。

副作用であるが、自他覚的には異常所見は認められなかった。投与前後の臨床検査値の比較では、1例に一過性のRBC, Ht, Hbの低下を認めたが特に臨床問題となるものではなかった。

Table 11 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Doctor's evaluation								
		Aggravated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved
		Definite	Probable	Possible	Sub-total	Probably not	Definitely not	Sub-total		
RBC	23 (100%)	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0 (0%)	22 (95.7%)	0 (0%)
Hb	23 (100%)	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0 (0%)	22 (95.7%)	0 (0%)
Ht	23 (100%)	0	0	1	1 (4.3%)	0	0	0 (0%)	22 (95.7%)	0 (0%)
WBC	22 (100%)	0	0	0	0 (0%)	0	2	2 (9.1%)	16 (72.7%)	4 (18.2%)
Platelet	18 (100%)	0	0	0	0 (0%)	0	0	0 (0%)	18 (100%)	0 (0%)
S-GOT	23 (100%)	0	0	0	0 (0%)	0	1	1 (4.3%)	20 (87.0%)	2 (8.7%)
S-GPT	23 (100%)	0	0	0	0 (0%)	0	1	1 (4.3%)	20 (87.0%)	2 (8.7%)
Al-P	23 (100%)	0	0	0	0 (0%)	0	2	2 (8.7%)	20 (87.0%)	1 (4.3%)
BUN	23 (100%)	0	0	0	0 (0%)	0	0	0 (0%)	19 (82.6%)	4 (17.4%)
S-Cr.	23 (100%)	0	0	0	0 (0%)	0	0	0 (0%)	20 (87.0%)	3 (13.0%)
No. of patients with aggravated laboratory test results		1				4				

Table 12 Cumulative percent of strains inhibited (10⁶ cells/ml)

Isolates (No. of strains)	MIC (μg/ml)	1.56	3.13	6.25	12.5	25
		%	%	%	%	%
<i>S. aureus</i> (748 strains)		14.7	42.9	82.0	92.9	93.9
<i>S. epidermidis</i> (236 strains)		44.5	64.8	75.4	82.2	86.9
<i>S. faecalis</i> (354 strains)		15.5	67.2	87.6	91.2	92.9
<i>E. coli</i> (1,284 strains)		36.7	53.0	56.3	56.9	58.3
<i>S. marcescens</i> (656 strains)		4.0	10.4	14.6	18.0	22.0
<i>K. pneumoniae</i> (919 strains)		1.7	3.0	4.2	7.7	26.6
<i>P. mirabilis</i> (725 strains)		85.5	86.8	87.0	89.0	89.5
Indole(+) <i>Proteus</i> (755 strains)		11.9	17.5	22.4	26.5	37.0
<i>Enterobacter</i> (542 strains)		10.0	22.0	33.6	43.2	49.3
<i>P. aeruginosa</i> (1,066 strains)		5.3	8.8	14.8	28.0	43.2

以上より、本剤は安全性の高い薬剤であり高い血中濃度及び良好な前立腺組織移行を示すことが判明した。臨床的応用であるが、尿路感染症に使用する場合、抗菌スペクトルを考え投与量・投与対象の工夫をすれば、効果が期待出来ると考えられた。又、前立腺組織への移行の検討より、細菌性前立腺炎への効果も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) 大越正秋, 他: U T I 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準(第二版)補遺。Chemotherapy 28: 1354~1358, 1980
- 4) STAMY T. A. et al.: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. J. Urol. 103: 187~194, 1970
- 5) WINNINGHAM, D. G. & STA, T. A.: Diffusion of sulfonamides from plasma into prostatic fluid. J. Urol. 104: 559~563, 1970

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON TA-058 IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

NOBUYUKI AKAZAWA, NORITAKA ISHITO, MASAACKI OKIMUNE,
KAZUTOYO MIYATA, HIROMI KUMON, YOSUKE MATSUMURA
and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University, Medical School
(Director: Prof. H. OHMORI)

ATSUSHI KONDO

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hospital

TSUYOSHI SHIRAGA

Department of Urology, Okayama Saiseikai Hospital

YASUHIRO KATAYAMA

Department of Urology, Tamano City Hospital

TERUAKI AKAEDA

Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

Fundamental and clinical studies of TA-058 were performed and transfer of TA-058 into prostatic tissue was also scrutinized.

The following results were obtained;

1) Minimum inhibitory concentration of TA-058 was determined by plate dilution method on strains isolated from urinary tract infections. Antibacterial activities of TA-058 were markedly strong against *P. mirabilis*, moderately strong against *E. coli* and slightly weak *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa*. However, *S. marcescens* was resistance to TA-058. As compared with other penicillin derivatives, TA-058 was weaker than PIPC but equal or slightly strong than ABPC or CBPC in antibacterial activities.

2) Transfer of TA-058 into prostatic tissue to 13 patients with prostatectomy examined. Maximum concentration of TA-058 was observed $61.5 \pm 28.5 \mu\text{g/g}$ at 30 minutes after one shot intravenous administration of 2 g and still maintained $19.0 \pm 7.1 \mu\text{g/g}$ at two hours after administration. Judging from its favorable transfer into the prostatic tissue and MICs against clinically isolated *S. aureus*, *S. faecalis*, *S. epidermidis* and *P. mirabilis*, TA-058 seemed to be clinically useful in the treatment of prostatic infections.

3) Twenty three cases with complicated urinary tract infections were treated with TA-058 and evaluated clinically by the criteria of U. T. I. committee. The group of 2 g daily (21 cases) resulted 28.5% of effective rate, whereas the group of 4 g daily (2 cases) resulted 100% of effective rate. Bacteriologically, TA-058 showed superior antibacterial activities against gram-positive bacteria, *Enterobacter*, *E. coli* and *P. mirabilis*. 22 out of 34 strains were eradicated (eradicated rate: 64.7%). No noteworthy side effects attributable to TA-058 were observed.