

TA-058 の泌尿器科領域における臨床的検討

井川 幹夫・中野 忠実・榭 知果夫

畑地 康助・中野 博・仁平 寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

水谷 雅己・小深田義勝・松 木 曉

国立福山病院泌尿器科

新しい半合成ペニシリンである TA-058 について臨床的検討を行った。

複雑性尿路感染症 16 例に対して、1 回 1～2 g の点滴静脈内投与、1 日 2 回、5 日間の治療を継続し、UTI 薬効評価基準¹⁾に従って判定を行い、以下の結果を得た。

1) 総合臨床効果は、著効 3 例 (18.8%), 有効 4 例 (25.0%), 無効 9 例 (56.2%) で、総合有効率は 43.8% であった。

2) 細菌学的効果は、投与前の分離菌株 22 株中 14 株が消失し、消失率は 63.6% であった。また MIC と細菌学的効果との関連は不明であった。

3) 副作用は全く認められなかった。

緒 言

新しく開発された半合成ペニシリンである TA-058 は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に広く抗菌力を有している。今回われわれは複雑性尿路感染症に対して TA-058 を投与し、臨床的検討を行ったので報告する。

対象と方法

対象は昭和 56 年 7 月より昭和 56 年 12 月までの期間に広島大学医学部附属病院泌尿器科および国立福山病院泌尿器科の入院患者で、男子 12 名、女子 4 名、計 16 名である。すべての症例は尿路系に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症例である。基礎疾患の内容は前立腺肥大症 5 例、膀胱癌 3 例、腎結石 3 例、前立腺癌 2 例、水腎症 1 例、腎盂切石術後 1 例、膀胱部分切除術後の 1 例である。

TA-058 投与前に男子はカテーテル尿または中間尿、女子はカテーテル尿を採取して定量培養を行い、細菌数が 10^4 cells/ml 以上認められ、かつ尿沈渣で白血球数 5/hpf 以上認められたものを対象とした。

投与方法は、TA-058 を 1 回 1 g ないし 2 g を 5% ブドウ糖 250 ml に溶解して約 1 時間かけて点滴静注し、1 日 2 回 (朝・夕)、5 日間の投与を行った。治療例の臨床経過を検討し、UTI 研究会の複雑性尿路感染症における薬効評価基準 (第二版)¹⁾ に準拠して効果判定を行った。

副作用は TA-058 投与によるアレルギー症状に注意

し、さらに投与前後の末梢血、肝機能、腎機能などの検査所見について比較検討した。

また臨床分離菌株の MIC を日本化学療法学会標準法²⁾に従って測定し、臨床効果との関連を検討した。

臨床成績

複雑性尿路感染症に対する TA-058 の臨床成績を Table 1 に一括して示す。

次に膿尿および細菌尿に対する効果、および総合臨床効果を Table 2 に示す。本剤投与による膿尿の推移は正常化 3 例 (18.8%), 改善 1 例 (6.3%), 不変 12 例 (75.0%) であった。細菌尿は陰性化 7 例 (43.7%), 菌交代 1 例 (6.3%), 不変 8 例 (50.0%) であった。総合臨床効果は著効 3 例 (18.8%), 有効 4 例 (25.0%), 無効 9 例 (56.2%) で、有効率は 43.8% であった。

疾患病態群別の治療効果を Table 3 に示す。単独菌感染と複数菌感染では、有効率はそれぞれ 45.5%, 20% であった。群別に有効率をみると 1 群が 75%, 続いて 2 群が 100%, 6 群が 33.3%, 3 群は 50% であり、4 群、5 群では 2 例とも無効であった。

細菌学的効果を Table 4 に示す。TA-058 投与前の分離菌株は計 22 株で、本剤投与後には 14 株が消失し、消失率は 63.6% であった。菌種別の消失率は *Serratia*, *P. cepacia*, *E. cloacae*, *S. saprophyticus*, *Flavobacterium*, *S. faecalis* がいずれも 100%, *E. coli*, *P. aeruginosa* がそれぞれ 50%, *Proteus* 属が 40% であった。本剤投与後出現した細菌としては *K. pneumoniae* 2 株、

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying conditions)	Catheter (Route)	U. T. I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**	Side effect
						Daily dose (g x times)	Duration (days)		Species	Count		
1	35	F	C. C. P. (Renal stone)	-	G-3	1 x 2	d. i. 5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Moderate	(-)
2	72	M	C. C. C. (B. P. H.)	+	G-1	1 x 2	d. i. 5	##	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	Excellent	(-)
3	75	M	C. C. C. (B. P. H.)	+	G-5	1 x 2	d. i. 5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Poor	(-)
4	72	M	C. C. C. (Prostatic carcinoma)	+	G-1	1 x 2	d. i. 5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Excellent	(-)
5	78	M	C. C. C. (B. P. H.)	+	G-5	1 x 2	d. i. 5	+	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁶	Poor	(-)
6	61	F	C. C. P. (Renal stone)	-	G-3	1 x 2	d. i. 5	+	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁷	Poor	(-)
7	52	F	C. C. P. (After pyelolithotomy)	-	G-6	1 x 2	d. i. 5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Poor	(-)
8	68	M	C. C. C. (After partial cystectomy)	-	G-4	1 x 2	d. i. 5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Poor	(-)
9	91	M	C. C. C. (B. P. H.)	+	G-1	1 x 2	d. i. 5	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	Poor	(-)
10	79	F	C. C. C. (Bladder tumor)	-	G-6	1 x 2	d. i. 5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Poor	(-)
11	38	M	C. C. P. (Hydronephrosis)	-	G-3	1 x 2	d. i. 5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	Excellent	(-)
12	82	M	C. C. C. (Bladder tumor)	-	G-4	1 x 2	d. i. 5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	Poor	(-)
13	71	M	C. C. C. (B. P. H.)	-	G-6	2 x 2	d. i. 5	##	<i>P. fluorescens</i>	10 ⁵	Poor	(-)
14	76	M	C. C. C. (Prostatic carcinoma)	-	G-2	2 x 2	d. i. 5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	Moderate	(-)
15	77	M	C. C. P. (Hydronephrosis + Bladder tumor)	+	G-1	2 x 2	d. i. 5	+	<i>Flavobacterium</i>	10 ⁶	Moderate	(-)
16	60	M	C. C. P. (Renal stone + Ureteral strictures)	-	G-3	1 x 2	d. i. 5	##	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	Poor	(-)

* : Before treatment ** : Criteria by the committee of U. T. I.

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

P. maltophilia 1株, *P. morganii* 1株, *Flavobacterium* 1株がみられた (Table 5)。

TA-058 投与前の分離菌株のうち 15 株について MIC を測定し、これらの MIC と細菌学的効果との関係を Table 6 に示す。菌種別に検討すると、*E. coli* は 4 株すべて MIC が 100 μ g/ml 以上の耐性菌であったが、投与後 2 株が消失した。*Proteus* 属の 4 株では、MIC が 1.56 μ g/ml 以下の 1 株は *P. mirabilis* で、これは消失

し、25 μ g/ml 以上のものは全て Indole (+) *Proteus* で、その中の 100 μ g/ml 以上の 1 株が消失した。*P. aeruginosa* 3 株の MIC はそれぞれ 25 μ g/ml, 100 μ g/ml, 100 μ g/ml 以上であり、消失したのは 100 μ g/ml 以上の MIC を有する 1 株であった。*P. fluorescens* 1 株は MIC が 100 μ g/ml 以上であり、消失しなかった。*Flavobacterium* 1 株は 100 μ g/ml 以上の MIC であったが消失した。*Serratia* 1 株および *S. saprophyticus*

Table 2 Overall clinical efficacy of TA-058 in complicated U. T. I.
1~2 g $\times$ 2/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	1	3	7 (43.7%)
Decreased	0	0	0	0 (0%)
Replaced	0	0	1	1 (6.3%)
Unchanged	0	0	8	8 (50.0%)
Efficacy on pyuria	3 (18.8%)	1 (6.3%)	12 (75.0%)	Case total 16
☐	Excellent	3 (18.8%)	Overall effectiveness rate 7/16 (43.8%)	
☐	Modarate	4		
☐	Poor (or Failed)	9		

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
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	4 (25.0%)	2	1	1	75%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (6.3%)	0	1	0	100%
	3rd group (Upper U. T. I.)	4 (25.0%)	1	1	2	50%
	4th group (Lower U. T. I.)	2 (12.5%)	0	0	2	0%
	Sub total	11 (68.8%)	3	3	5	45.5%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (12.5%)	0	0	2	0%
	6th group (Catheter not indwelt)	3 (18.8%)	0	1	2	33.3%
	Sub total	5 (31.3%)	0	1	4	20%
Total		16 (100%)	3	4	9	43.8%

1株の MIC はいずれも 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、ともに本剤投与後消失した。全分離菌株の消失率を MIC 別にみると、MIC が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下では 100%と高い消失率がみられ、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の9株では5株が消失し、消失率は 55.6%であった。

副作用については、アレルギー症状などの自・他覚的異常は認められなかった。臨床検査成績においても、治療後に異常値を示したものはみられなかった。

考 察

新しい半合成ペニシリンである TA-058 は、側鎖に

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

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Indole(+) <i>Proteus</i>	4	1 (25)	3
Indole(-) <i>Proteus</i>	1	1 (100)	0
<i>E. coli</i>	4	2 (50)	2
<i>P. aeruginosa</i>	4	2 (50)	2
Other <i>Pseudomonas</i>	3	2 (66.7)	1
<i>Serratia</i>	2	2 (100)	0
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100)	0
<i>Flavobacterium</i>	1	1 (100)	0
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100)	0
<i>S. saprophyticus</i>	1	1 (100)	0
Total	22	14 (63.6)	8

Persisted*: Regardless of bacterial count

N⁴-メチル-D-アスパラギンを結合したアモキシシリン誘導体である。グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルを有し、その作用は殺菌的である。本剤の血中および組織中濃度は高く、かつ長時間維持され、ほとんど体内で代謝されることなく、その80%が尿中に排泄される。毒性については急性および亜急性の中毒の頻度は極めて低く、本剤の局所における刺激性はCBPCよりも低い⁹⁾。したがって特に尿路感染症に対しては有用性が高いと考えられる。そこで自験例では複雑性尿路感染症のみを対象として、その臨床上の有用性を検討した。

臨床効果で膿尿に対する効果はあまり良いとはいえないが、細菌尿に対する効果は陰性化が43.7%と優れており、総合有効率は、43.8%と全国集計328例の結果¹⁾と同等であった。しかしながら、この有効率は最近の第3世代のセフェム系薬剤⁴⁾や新しいペニシリン系抗生剤⁵⁾の有効率と比較して低値である。その理由として、本剤

Table 5 Strains* appearing after TA-058 treatment in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains
<i>K. pneumoniae</i>	2
<i>P. maltophilia</i>	1
<i>P.morganii</i>	1
<i>Flavobacterium</i>	1
Total	5

*: Regardless of their bacterial count

Table 6 Relation between MIC and bacteriological responses

Inoculum size: 10^6 CFU/ml

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								Total
	≤ 1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>E. coli</i>								2/4	2/4
<i>Proteus</i> sp.	1/1*				0/1			1/2	2/4
<i>P. aeruginosa</i>					0/1		0/1	1/1	1/3
<i>P. fluorescens</i>								0/1	0/1
<i>S. marcescens</i>		1/1							1/1
<i>Flavobacterium</i>								1/1	1/1
<i>S. saprophyticus</i>		1/1							1/1
Total	1/1	2/2			0/2		0/1	5/9	8/15

* No. of strains eradicated
No. of strains examined

の抗菌力は *E. coli*, *P. mirabilis* には特に優れている⁹⁾が、他のグラム陰性桿菌に対する抗菌力はやや劣る点⁹⁾があげられる⁹⁾。そして自験例では分離菌株 22 株中グラム陰性菌が 21 株と多く、その大半は *E. coli* や *P. mirabilis* 以外の菌であり、しかも *E. coli* でさえも全例が 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の MIC を有する高度耐性菌であったためと考えられる。

しかしながら 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の MIC を認めた起炎菌でも 9 株中 5 株が消失しており、また投与量を 2 g $\times$ 2/日に増量した 3 例の起炎菌はいずれも *Pseudomonas* 属であったが、これらの細菌は本剤投与後に消失している。このことは本剤の尿中への高い排泄量と相まって、投与量の増量は臨床効果の増強をもたらす dose response が考えられる。全国集計における複雑性尿路感染症の有効率は 1 日 2 g 投与群が 40.8%, 1 日 4 g 投与群が 53.2%であった⁹⁾。したがって複雑性尿路感染症に対しては、TA-058 は 2 g $\times$ 2/日投与が適当と考えられる。

最後に臨床効果との関連で、3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の低い MIC を示す起炎菌が本剤の治療により消失するのは当然としても、MIC が 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の起炎菌の 50% 以上が消失している。この事実は尿中に排泄される本剤が非常に高濃度であることが推定されるもので、本剤の治療効果を細菌の MIC と尿中薬剤濃度との関連におい

て検討することが必要と考えられる。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 2) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 3) 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)
- 4) 原 種利, 桜木 勉, 斎藤 泰, 近藤 厚: 複雑性尿路感染症に対する 6059-S の使用経験。Chemotherapy 28: 866~870, 1980
- 5) 蟹本雄右, 加藤直樹, 河田幸道, 西浦常雄: T-1220 に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 25: 1345~1350, 1977
- 6) NISHINO, T.; N. ISHII, T. TANINO, S. OHSHIMA & T. YAMAGUCHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of TA-058, a new broad-spectrum semisynthetic penicillin. Current Chemotherapy and Infectious Disease (Proceedings of the 11th ICC and the 19th ICAAC) Vol. I: 362~363, 1980

CLINICAL INVESTIGATIONS OF TA-058 IN THE UROLOGICAL FIELD

MIKIO IGAWA, TADAMI NAKANO, CHIKAO MASU, KOUSUKE HATACHI,

HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

MASAMI MIZUTANI, YOSHIKATSU KOBUKATA and SATORU MATSUKI

Urological clinic, Fukuyama National Hospital

TA-058, a new semisynthetic penicillin, was investigated clinically in the urological field. Sixteen patients with complicated urinary tract infections were treated with 1~2 g i. v. of TA-058. Clinical efficacy was assessed according to the "Criteria for Clinical Evaluation in Complicated U. T. I."

The following results were obtained.

- 1) The clinical results were excellent in 3 cases, moderate in 4 cases, and poor in 9 cases. The overall clinical effectiveness rate was 43.8%.
- 2) On bacteriological evaluation, of 22 isolates before treatment 14 were eradicated and eradication rate was 63.6%. Relationship between MICs and eradication rate was not clarified in our study.
- 3) No side effects were observed in any cases.