

TA-058 による尿路感染症の治療経験

北田真一郎・百瀬 俊郎

九州大学医学部泌尿器科

(主任：百瀬俊郎教授)

中牟田誠一・熊沢 浄一

佐賀医科大学外科学泌尿器科部門

(主任：熊沢浄一教授)

田中 史彦・有吉 朝美・坂本 公孝

福岡大学医学部泌尿器科

(主任：坂本公孝教授)

棚田 敏文・斉藤 康・新川 徹

永友 和之・長田 幸夫・石澤 靖之

宮崎医科大学泌尿器科

(主任：石澤靖之教授)

坂本 泰樹・森田一喜朗・平田 耕造

国立福岡中央病院泌尿器科

山田 泰・神崎 仁徳・相戸 賢二・江本 侃一

浜の町病院泌尿器科

箕田 薫・中洲 肇・山口 秋人

藤澤 保仁・角田 和之・原 三信

三信会原病院泌尿器科

田中 正利・高山 一生・八木 弘朗・尾本 徹男

九州厚生年金病院泌尿器科

永芳 弘之

新日鉄八幡病院泌尿器科

横山 讓二

新小倉病院泌尿器科

井 秀隆・安東 定

市立小倉病院泌尿器科

佐藤 伸一

済生会八幡病院泌尿器科

河野 博巳・養田 國廣

宮崎県立宮崎病院泌尿器科

水之江義充・平野 遙

国立別府病院泌尿器科

養田 優・内藤 誠二・平田

広島赤十字病院泌尿器科

田辺製薬株式会社開発の新規半合成 penicillin 系抗生剤 TA-058 を単純性および複雑性尿路感染症に使用し、その有効性、安全性を検討した。

投与対象は1981年7月より1982年1月までの間に九州大学泌尿器科とその関連大学、関連病院泌尿器科の合計15施設に外来受診または入院した患者である。

投与方法は単純性尿路感染症には1日1gないし2gを3日間、複雑性尿路感染症には1日2gないし4gを5日間、静注または点滴静注で投与した。

単純性尿路感染症12例、複雑性尿路感染症72例に投与し、UTI薬効評価基準(第二版)に準じて臨床効果判定した。単純性尿路感染症は着効8例、有効2例、無効0例、脱落2例、有効率100%であった。複雑性尿路感染症は着効8例、有効21例、無効38例、脱落5例、有効率43.3%であった。

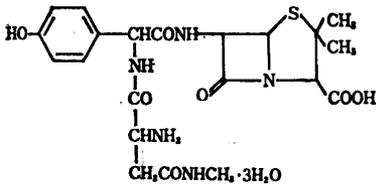
複雑性尿路感染症に対する細菌学的効果は消失率50.6%であり、*S. faecalis* 10株中8株、*E. coli* 11株中7株、*Proteus* 属10株中6株消失していたが、*Pseudomonas* 属20株中11株、*Klebsiella* 13株中8株、*Serratia* 10株中8株存続していた。

自他覚的副作用は1例も認めなかったが、臨床検査値で1例にGOT, GPT値の上昇を認めた。

はじめに

TA-058は田辺製薬株式会社で開発された新しい注射用 penicillin 系抗生剤であり Fig. 1 に示す化学構造式を有している。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



本剤はグラム陽性菌および陰性菌に対し強い抗菌力を有し、従来のペニシリン系抗生剤であるCBPC, APCPおよびPIPCより低濃度で殺菌作用を示し、しかも筋・静注により速やかに高い血中濃度が得られ、高い尿中排泄率が認められると報告されている¹⁾。また、安全性に関しても動物実験により一般毒性、特殊毒性ともに弱いと報告されている。

このような基礎的成績をよまへ、われわれは九州大学泌尿器科および関連大学、病院において尿路感染症患者に本剤を投与する機会を得たのでその臨床成績を報告する。

投与対象と投与方法

投与対象は単純性尿路感染症および尿路になんらかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症として九州大学泌尿器科とその関連大学、関連病院の15施設に1981年7月より1982年1月までの間に外来受診および入院した患者である。性別は単純性尿路感染症の12例はすべて女性であり、複雑性尿路感染症では男性58例、女性14例で計72例であった。年齢は単純性尿路感染症は21歳か

ら71歳に分布し20歳代が最も多く、複雑性尿路感染症は25歳から87歳までに分布し、60~70歳の高齢者が多かった。投与方法はTable 1, 2に示すように単純性尿路感染症には1回1gを1日1回または1gを朝・夕2回静注または点滴静注し、複雑性尿路感染症には1回1gまたは2gを朝・夕2回静注または点滴静注した。投与期間は単純性尿路感染症は3日間、複雑性尿路感染症は5日間とした。

臨床効果判定基準

原則として開始日と投与終了翌日に臨床症状の観察と検査を行った。自覚症状として頻尿、排尿痛、腰痛、発熱の有無・程度を、尿所見として白血球数、尿中細菌の菌種同定と菌数測定を行い、TA-058に対するMIC測定を可能な限り施行した。

臨床効果は、UTI薬効評価基準(第二版)²⁾ およびその補遺³⁾ に準じて判定した。副作用についてはアレルギー反応など自他覚的症状を検討し投与前後の臨床検査として末梢血のRBC, WBC, Hb, GOT, GPT, BUN, Creatinineなどを測定した。

成績

TA-058投与症例は単純性尿路感染症は12例、複雑性尿路感染症は72例で計84例であった。単純性尿路感染症の内訳は急性膀胱炎10例、急性腎盂腎炎2例であった(Table 1)。複雑性尿路感染症の内訳は慢性膀胱炎58例、慢性腎盂腎炎10例、急性腎盂腎炎4例であった(Table 2)。

総合臨床効果は単純性尿路感染症では着効8例、有効2例、無効0例、脱落2例で有効率100%であった(Table 3)。細菌学的効果を検討すると*E. coli* 8株中

Table 1 Clinical summary of simple U. T. I. cases treated with TA-058

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	U. T. I. group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	
					Dose (gX/day)	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC	UTI		Dr
1	46	F	A. S. C.	A	1 X 1	I. V.	3	+	##	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁴ 0	1.56	Excellent	Moderate	(-)
2	21	F	A. S. C.	A	1 X 1	I. V.	3	+	##	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵ 0	0.78	Moderate	Moderate	(-)
3	21	F	A. S. C.	A	1 X 1	I. V.	3	+	##	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵ 0	<0.2	Excellent	Moderate	(-)
4	33	F	A. S. C.	A	1 X 1	I. V.	3	+	##	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵ 10 ⁵	>100 >100	Moderate	Poor	(-)
5	44	F	A. S. C.	A	1 X 1	I. V.	3	+	##	<i>E. cloacae</i> (-)	10 ⁵ 0	6.25	Excellent	Excellent	(-)
6	40	F	A. S. P.	B	1 X 2	I. V.	5	+	+	<i>E. coli</i> (-)	≥10 ⁴ 0	—	Excellent	Excellent	(-)
7	44	F	A. S. C.	A	1 X 2	I. V.	3	##	##	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ 0	1.56	Excellent	Excellent	(-)
8	52	F	A. S. C.	A	1 X 2	D. I.	3	+	±	(-) (-)	—	—	Drop out	Moderate	(-)
9	25	F	A. S. P.	B	1 X 2	D. I.	3	+	##	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ 0	<0.2	Excellent	Excellent	(-)
10	26	F	A. S. C.	A	1 X 1	I. V.	3	+	##	Unknown Unknown	10 ⁸ 10 ⁸	—	Drop out	Excellent	(-)
11	98	F	A. S. C.	A	1 X 1	D. I.	3	##	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ 0	0.78	Excellent	Excellent	(-)
12	91	F	A. S. C.	A	1 X 2	I. V.	3	##	##	<i>P. mirabilis</i> (-)	10 ⁷ 0	<0.2	Excellent	Excellent	(-)

* Before treatment
 ** After treatment
 * UTI : Criteria by the committee of U. T. I.
 ** Dr : Dr's evaluation

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	U. T. I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	
					Dose (g x /day)	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC		UTI
1	80	M	C. C. C. Post ope. of TUR-P	G-1	1x2	D. I.	5	$\frac{P. cepacia}{P. vulgaris}$ $\frac{S. epidermidis}{S. epidermidis}$	$\frac{10^5}{10^5}$ $\frac{10^5}{10^5}$	$\frac{>100}{50}$ $\frac{50}{>100}$	Poor	Poor	(-)
2	83	M	C. C. C. B. P. H.	G-5	2x2	D. I.	5	$\frac{G. N. B.}{G. N. B.}$	$\frac{10^6}{10^6}$ $\frac{10^6}{10^6}$	—	Poor	Moderate	(-)
3	69	M	C. C. C. Post ope. of TUR-Bt	G-4	2x2	I. V.	5	$\frac{P. aeruginosa}{P. aeruginosa}$	$\frac{10^6}{10^6}$ $\frac{10^6}{10^6}$	$\frac{100}{25}$	Poor	Poor	(-)
4	74	M	C. C. C. B. P. H.	G-4	1x2	D. I.	5	$\frac{E. coli}{(-)}$	$\frac{10^6}{0}$	0.78	Moderate	Moderate	(-)
5	87	M	C. C. C. Urethral stricture	G-5	1x2	I. V.	5	$\frac{S. marcescens}{P. aeruginosa}$ $\frac{S. marcescens}{S. marcescens}$ $\frac{P. aeruginosa}{P. aeruginosa}$	$\frac{10^6}{10^6}$ $\frac{10^6}{10^6}$ $\frac{10^6}{10^6}$	$\frac{>100}{50}$ $\frac{50}{>100}$ $\frac{>100}{50}$	Poor	Poor	(-)
6	74	M	C. C. C. B. P. H.	G-5	1x2	D. I.	5	$\frac{K. pneumoniae}{E. coli}$ $\frac{K. pneumoniae}{E. coli}$	$\frac{10^5}{10^6}$ $\frac{10^5}{10^6}$	$\frac{>100}{>100}$ $\frac{>100}{>100}$	Poor	Poor	(-)
7	45	M	C. C. C. Urethral stricture	G-4	1x2	I. V.	5	$\frac{GNF-GNB}{(-)}$	$\frac{10^7}{0}$	—	Excellent	Excellent	(-)
8	63	F	C. C. C. Rectovesical fistula	G-5	1x2	I. V.	5	$\frac{P. rettgeri}{E. coli}$ $\frac{P. vulgaris}{P. morganii}$	$\frac{10^4}{10^7}$ $\frac{10^7}{12.5}$	$\frac{>100}{>100}$ $\frac{>100}{12.5}$ $\frac{>100}{>100}$	Poor	Poor	(-)
9	76	M	C. C. C. Neurogenic bladder	G-1	1x2	I. V.	5	$\frac{K. pneumoniae}{S. marcescens}$	$\frac{10^7}{10^4}$	$\frac{50}{12.5}$	Poor	Poor	(-)
10	70	F	C. C. C. Radiation cystitis	G-4	1x2	D. I.	5	$\frac{E. coli}{E. coli}$	$\frac{10^7}{<10^5}$	$\frac{>100}{>100}$	Moderate	Moderate	(-)

* Before treatment
 After treatment
 ** UTI : Criteria by the committee of U. T. I.
 Dr : Dr's evaluation

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	U. T. I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects		
					Dose (g x/day)	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC		UTI	Dr
11	72	M	C. C. C. Post ope. of TUR-P	G-1	1x2	D. I.	5	$\frac{+}{-}$	<i>P. aeruginosa</i> (-)	$\frac{10^5}{0}$	$\frac{6.25}{-}$	Excellent	Excellent	(-)
12	52	M	C. C. P. Neurogenic bladder	G-1	1x2	D. I.	5	$\frac{\pm}{-}$	<i>S. epidermidis</i> (-)	$\frac{10^4}{0}$	$\frac{3.13}{-}$	Moderate	Excellent	(-)
13	62	F	C. C. P. Lt. renal stone	G-3	1x2	I. V.	5	$\frac{\pm}{\pm}$	<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i>	$\frac{10^5}{<10^3}$	$\frac{1.56}{>100}$	Moderate	Moderate	(-)
14	85	M	C. C. C. Prostatic cancer	G-1	1x2	I. V.	5	$\frac{+}{+}$	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	$\frac{10^6}{10^6}$	$\frac{>100}{>100}$	Poor	Poor	(-)
15	61	F	A. C. P. Lt. ureterolith	G-3	1x2	D. I.	5	$\frac{+}{-}$	<i>E. coli</i> (-)	$\frac{10^5}{0}$	$\frac{>100}{>100}$	Excellent	Excellent	(-)
16	59	M	A. C. P. Bladder tumor	G-1	1x2	I. V.	5	$\frac{+}{+}$	<i>P. rettgeri</i> <i>P. rettgeri</i>	$\frac{10^7}{10^7}$	$\frac{>100}{>100}$	Poor	Moderate	(-)
17	57	M	C. C. P. Lt. uretero- cutaneousostomy	G-1	1x2	I. V.	5	$\frac{+}{+}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{10^7}$	$\frac{100}{-}$	Poor	Poor	(-)
18	44	F	C. C. C. Post ope. of urethrectomy	G-1	1x2	D. I.	5	$\frac{+}{+}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{10^7}$	$\frac{>100}{-}$	Poor	Fair	(-)
19	67	M	C. C. P. Rt. uretero- cutaneousostomy	G-1	1x2	I. V.	5	$\frac{+}{+}$	<i>C. freundii</i> <i>E. cloacae</i>	$\frac{10^5}{10^6}$	$\frac{>100}{>100}$	Moderate	Fair	(-)
20	74	F	C. C. C. Post ope. of TUR-Bt	G-6	1x2	I. V.	5	$\frac{+}{+}$	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	$\frac{10^7}{10^7}$	$\frac{>100}{50}$ $\frac{>100}{25}$	Poor	Poor	(-)

* Before treatment ** UTI : Criteria by the committee of U. T. I.
 After treatment Dr : Dr's evaluation

Table 2 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with TA-058 (3)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	U. T. I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects		
					Dose (g x /day)	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC		UTI	Dr
21	74	M	C. C. C. Post ope. of TUR-P	G-2	1x2	I. V.	5	$\frac{H}{\pm}$	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	$\frac{10^7}{10^7}$	$\frac{>100}{>100}$	Poor	Poor	(-)
22	75	M	C. C. C. Neurogenic bladder	G-1	1x2	D. I.	5	$\frac{\pm}{+}$	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	$\frac{10^6}{10^6}$	—	Drop out	Unknown	(-)
23	74	M	C. C. C. Prostatic cancer	G-1	1x2	D. I.	5	$\frac{+}{+}$	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	$\frac{10^4}{10^5}$	$\frac{3.13}{>100}$ $\frac{50}{50}$	Poor	Poor	(-)
24	64	M	C. C. C. B. P. H.	G-4	1x2	D. I.	5	$\frac{H}{-}$	<i>K. pneumoniae</i> (-)	$\frac{10^7}{0}$	$\frac{100}{-}$	Excellent	Excellent	(-)
25	58	M	C. C. C. B. P. H.	G-1	1x2	D. I.	5	$\frac{+}{+}$	<i>S. marcescens</i> (-)	$\frac{10^6}{0}$	$\frac{>100}{-}$	Moderate	Excellent	(-)
26	79	M	C. C. C. B. P. H.		1x2	D. I.	5	$\frac{-}{-}$	(-) (-)	$\frac{0}{0}$	—	Drop out	Poor	(-)
27	74 60	M	C. C. C. B. P. H.	G-1	1x2	I. V.	5	$\frac{H}{\pm}$	<i>S. faecalis</i> <i>Flavobacterium</i>	$\frac{10^6}{10^5}$	$\frac{3.13}{>100}$	Moderate	Fair	(-)
28	71	M	C. C. C. Bladder stone	G-6	1x2	I. V.	5	$\frac{H}{H}$	<i>P. rettgeri</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Klebsiella</i>	$\frac{10^7}{<10^5}$	$\frac{>100}{50}$ $\frac{50}{>100}$	Moderate	Moderate	(-)
29	72	M	C. C. C. Post ope. of TUR-P	G-1	1x2	I. V. D	5	$\frac{H}{H}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^6}{10^5}$	$\frac{100}{100}$	Poor	Poor	(-)
30	25	M	C. C. P. Post ope. of ft. pyeloplasty	G-1	1x2	I. V.	5	$\frac{H}{\pm}$	<i>P. aeruginosa</i> (-)	$\frac{10^7}{0}$	$\frac{50}{-}$	Moderate	Excellent	(-)

* Before treatment
** After treatment
* UTI : Criteria by the committee of U. T. I.
** Dr : Dr's evaluation

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	U. T. I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects		
					Dose (g x /day)	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC		UTI	Dr
31	72	F	C. C. C. Indwelling catheter	G-6	2x2	D. I.	5	+	<i>S. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴ <10 ⁸	1.56 50 >100	Moderate	Moderate	(-)
32	82	M	C. C. C. Prostatic cancer	G-1	2x2	D. I.	5	##	<i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁴ <10 ⁸	1.56 >100	Moderate	Poor	(-)
33	60	M	C. C. C. Bladder tumor	G-6	1x2	D. I.	5	+ -	<i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i> (-)	10 ⁴ 0	>100 3.13	Excellent	Excellent	(-)
34	80	M	C. C. C. Prostatic cancer	G-1	1x2	I. V.	5	##	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁷ 10 ⁶	>100 >100	Poor	Poor	(-)
35	78	M	C. C. C. Bladder tumor	G-4	1x2	D. I.	5	## ±	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ 0	0.78	Moderate	Excellent	(-)
36	71	M	C. C. C. Prostatic cancer	G-5	1x2	D. I.	5	+ ##	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. aerogenes</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶	50 25 >100 50	Poor	Poor	(-)
37	70	M	C. C. C. Rt. renal stone	G-4	1x2	I. V.	5	## +	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁴	3.13 >100	Poor	Poor	(-)
38	83	M	C. C. C. Bladder tumor	G-6	1x2	I. V.	5	## +	<i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i>	>10 ⁷ >10 ⁷	>100 3.13 >100 3.13	Poor	Fair	(-)
39	66	M	C. C. C. Bladder tumor	G-4	1x2	I. V.	5	## +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁸	>100 >100	Poor	Moderate	(-)
40	69	M	C. C. C. Post op. of prostatectomy	G-2	1x2	I. V.	5	## +	<i>S. marcescens</i> (-)	10 ⁷ 0	>100	Moderate	Moderate	(-)

* Before treatment ** UTI: Criteria by the committee of U. T. I.
 After treatment Dr: Dr's evaluation

Table 2 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with TA-058 (5)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	U. T. I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	
					Dose (g x /day)	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC	UTI		Dr
41	72	M	C. C. C. Post ope. of prostatectomy	G-6	1x2	I. V.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁴	>100 50 >100 >100	Poor	Fair	(-)
42	77	F	C. C. C. Bladder tumor	G-6	1x2	I. V.	5	±	<i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i> <i>E. gergoviae</i>	—	1.56 3.13 >100	Poor	Poor	(-)
43	70	F	C. C. C. Neurogenic bladder	G-4	1x2	I. V.	5	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ 0	0.78	Excellent	Excellent	(-)
44	47	F	C. C. P. Lt. staghorn calculi	G-3	1x2	I. V.	5	##	<i>K. pneumoniae</i> (-)	10 ⁷ 0	—	Moderate	Excellent	(-)
45	74	M	C. C. C. Prostatic cancer	G-1	1x2	I. V.	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>Citrobacter</i>	10 ⁶⁻⁷ 10 ⁶	100	Poor	Moderate	(-)
46	64	M	C. C. C. Neurogenic bladder	G-1	1x2	I. V.	5	—	<i>P. rettgeri</i> <i>Candida</i>	10 ⁵ 10 ⁴	>100	Drop out	Fair	(-)
47	43	M	A. C. P. Neurogenic bladder	G-1	1x2	I. V.	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁵	>100 >100	Poor	Moderate	(-)
48	66	M	C. C. C. Post ope of prostatectomy	G-2	1x2	I. V.	5	+	(-) (-)	0 0	—	Drop out	Poor	(-)
49	69	M	C. C. C. Urethral stricture, Cystostomy	G-1	1x2	D. I.	5	##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁵	—	Poor	Poor	(-)
50	56	M	A. C. P. Penis cancer	G-3	1x2	D. I.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵	—	Poor	Poor	(-)

* Before treatment ** UTI : Criteria by the committee of U. T. I.
 After treatment Dr : Dr's evaluation

Table 2 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with TA-058 (6)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	U. T. I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
					Dose (g X/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr	
51	74	M	C. C. C. B. P. H. Urethral stricture	G-4	1x2	D. I.	5	## ##	<i>K. ozaenae</i> <i>K. ozaenae</i>	10 ⁶ 10 ⁶	—	Poor	Poor	(-)
52	69	M	C. C. C. B. P. H.	G-5	1x2	I. V.	5	## ##	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. rettgeri</i> <i>S. marcescens</i>	— — — —	>100 100 >100 >100	Poor	Fair	(-)
53	75	M	C. C. C. Urethral stricture	G-1	1x2	I. V.	5	+ ##	<i>P. cepacia</i> <i>C. freundii</i>	>10 ⁷ >10 ⁷	>100 >100	Poor	Poor	(-)
54	74	M	C. C. C. B. P. H.	G-1	1x2	I. V.	5	## —	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. putida</i>	>10 ⁷ >10 ⁷	12.5 >100	Moderate	Fair	(-)
55	80	M	C. C. C. Post ope. of TUR-Bt	G-6	1x2	I. V.	5	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> (-)	10 ⁶ 0	50 3.13	Moderate	Moderate	(-)
56	81	M	C. C. C. B. P. H.	G-5	1x2	I. V.	5	## ##	<i>S. marcescens</i> <i>P. rettgeri</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. rettgeri</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁵ — — — —	>100 50 3.13 >100 50 3.13	Poor	Poor	(-)
57	77	M	C. C. C. Prostatic cancer Neurogenic bladder	G-5	1x2	I. V.	5	## ##	<i>P. rettgeri</i> <i>S. faecalis</i> (-)	10 ⁴ 0	0.78 6.25	Moderate	Moderate	(-)
58	87	M	C. C. C. B. P. H.	G-2	1x2	I. V.	5	## ##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁶	>100 >100	Poor	Poor	(-)
59	75	M	C. C. P. Ureterocutaneousostomy	G-1	1x2	D. I.	5	## ##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>100 >100	Poor	Poor	(-)
60	69	M	C. C. C. Bladder diverticulum Prostatic stone	G-2	2x2	D. I.	5	## ##	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. subtilis</i>	10 ⁴ 10 ⁴	50 50	Poor	Poor	(-)

* Before treatment ** UTI : Criteria by the committee of U. T. I.
 * After treatment ** Dr : Dr's evaluation

Table 2 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with T.A.-508. (7)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying condition	U. T. I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	
						Dose (g x /day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI		Dr
61	70	M	C. C. C. B. P. H.		G-6	2x2	D. I.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸ 3.13 10 ⁸	>100 >100 >100	Moderate	Moderate	(-)
62	57	M	C. C. P. Bil. renal stone		G-3	2x2	D. I.	5	## #	<i>P. rettgeri</i> <i>P. rettgeri</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	>100 >100 >100	Poor	Poor	(-)
63	63	F	C. C. C. Rectovesical fistula		G-1	2x2	D. I.	5	## +	<i>P. rettgeri</i> (-)	10 ⁴ 0	>100	Moderate	Excellent	(-)
64	81	M	C. C. C. B. P. H. Neurogenic bladder		G-6	2x2	D. I.	5	+	<i>P. morganii</i> <i>K. oxytoca</i> <i>P. morganii</i> <i>K. oxytoca</i>	10 ⁶ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	>100 50 >100 >100	Poor	Poor	(-)
65	66	M	Post ope. of prostatectomy C. C. C.		G-2	2x2	D. I.	5	## #	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ³⁻⁴ 10 ²	1.56	Moderate	Moderate	(-)
66	68	M	Post ope. of prostatectomy C. C. C.		G-3	2x2	D. I.	5	## ±	(-) <i>S. epidermidis</i>	0 10 ⁴	6.25	Drop out	Fair	(-)
67	61	F	C. C. P. Bil. renal stone		G-3	2x2	D. I.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁴	50 50	Poor	Poor	(-)
68	41	F	Lt. ureterovaginal fistula C. C. C.		G-4	2x2	D. I.	5	## ##	<i>K. oxytoca</i> <i>K. oxytoca</i>	10 ⁶ 10 ⁵⁻⁶	>100 >100	Poor	Poor	(-)
69	83	M	C. C. C. B. P. H.		G-4	2x2	D. I.	5	## +	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ 0	1.56	Moderate	Moderate	(-)
70	52	M	C. C. C. B. P. H.		G-4	2x2	D. I.	5	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵ 0		Excellent	Moderate	Elevated GOT, GPT
71	73	M	C. C. C. Prostatic cancer		G-4	1x2	D. I.	5	## +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷		Poor	Poor	(-)
72	51	F	C. C. P. Radiation cystitis		G-3	2x2	D. I.	5	## -	<i>K. oxytoca</i> (-)	10 ⁷ 0		Excellent	Excellent	(-)

* Before treatment
* After treatment

** UTI : Criteria by the committee of U. T. I
** Dr : Dr's evaluation

7株, *P. mirabilis* 1株と *E. cloacae* 1株はすべて消失し, 消失率 90% (9/10) であった (Table 4)。MIC 分布をみると臨床効果をよく反映し消失菌株はすべて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下, 存続菌株の *E. coli* は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった (Table 5)。複雑性尿路感染症に関する臨床効果を検討すると 1日 2g 群では著効 6例, 有効 15例, 無効 31例, 脱落 4例, 有効率 40.4% であった (Table 6)。1日 4g 群では著効 2例, 有効 6例, 無効 7例, 脱落 1

例, 有効率 53.3% であった (Table 7)。2群を総計した結果は Table 8 に示すごとく, 著効 8例, 有効 21例, 無効 38例, 有効率 43.3% であった。膿尿に対する効果は正常化 17.9% (12例), 改善 13.4% (9例), 不変 68.7% (46例) であり, 細菌尿に対する効果は陰性化 31.3% (21例), 減少 7.5% (5例), 菌交代 16.4% (11例), 不変 44.8% (30例) であった。

UTI 薬効評価基準の群別分類にしたがって検討し

Table 3 Overall clinical efficacy of TA-058 in simple U. T. I.

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	8	1								9 (90%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged		1								1 (10%)
Efficacy on pain on urination		10 (100%)									Case total 10
Efficacy on pyuria		8 (80%)			2 (20%)						
Excellent					8 (80%)			Overall effectiveness rate 10/10 (100%)			
Moderate					2						
Poor (or Failed)					0						

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

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	8	7(87.5%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1(100.0%)	0
<i>E. cloacae</i>	1	1(100.0%)	0
Total	10	9(90.0%)	1

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response in TA-058 treatment (simple U. T. I.)

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size 10^6 cells/ml)										Not done	Total	
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100			
<i>E. coli</i>	2/2		2/2	2/2							0/1	1/1	7/8
<i>P. mirabilis</i>	1/1												1/1
<i>E. cloacae</i>						1/1							1/1
Total (%)	3/3 (100.0)		2/2 (100.0)	2/2 (100.0)		1/1 (100.0)					0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	9/10 (90.0)

Table 6 Overall clinical efficacy of TA-058 in complicated U. T. I.
1 g×2/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6	2	9	17 (32.7%)
Decreased		1		1 (1.9%)
Replaced	1	2	8	11 (21.2%)
Unchanged	1	3	19	23 (44.2%)
Efficacy on pyuria	8 (15.4%)	8 (15.4%)	36 (69.2%)	Case total 52
<input type="checkbox"/> Excellent		6 (11.5%)	Overall effectiveness rate 21/52 (40.4%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		15		
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		31		

Table 7 Overall clinical efficacy of TA-058 in complicated U. T. I.
2 g×2/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2	1	1	4 (26.7%)
Decreased	1		3	4 (26.7%)
Replaced				
Unchanged	1		6	7 (46.7%)
Efficacy on pyuria	4 (26.7%)	1 (6.7%)	10 (66.7%)	Case total 15
<input type="checkbox"/> Excellent		2 (13.3%)	Overall effectiveness rate 8/15 (53.3%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		6		
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		7		

Table 8 Overall clinical efficacy of TA-058 in complicated U. T. I.
1-2 g×2/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	8	3	10	21 (31.3%)
Decreased	1	1	3	5 (7.5%)
Replaced	1	2	8	11 (16.4%)
Unchanged	2	3	25	30 (44.8%)
Efficacy on pyuria	12 (17.9%)	9 (13.4%)	46 (68.7%)	Case total 67
<input type="checkbox"/> Excellent		8 (11.9%)	Overall effectiveness rate 29/67 (43.3%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		21		
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		38		

Table 9 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)	23 (34.3%)	1	8	14	39.1%
	2 nd group (Post prostatectomy)	5 (7.5%)		2	3	40.0%
	3 rd group (Upper U. T. I.)	7 (10.4%)	2	2	3	57.1%
	4 th group (Lower U. T. I.)	14 (20.9%)	4	4	6	57.1%
	Sub total	49 (73.1%)	7	16	26	46.9%
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	8 (11.9%)		1	7	12.5%
	6 th group (No catheter indwelt)	10 (14.9%)	1	4	5	50.0%
	Sub total	18 (26.9%)	1	5	12	33.3%
Total		67 (100.0%)	8	21	38	43.3%

Fig. 2 Laboratory findings of before and after TA-058 administration

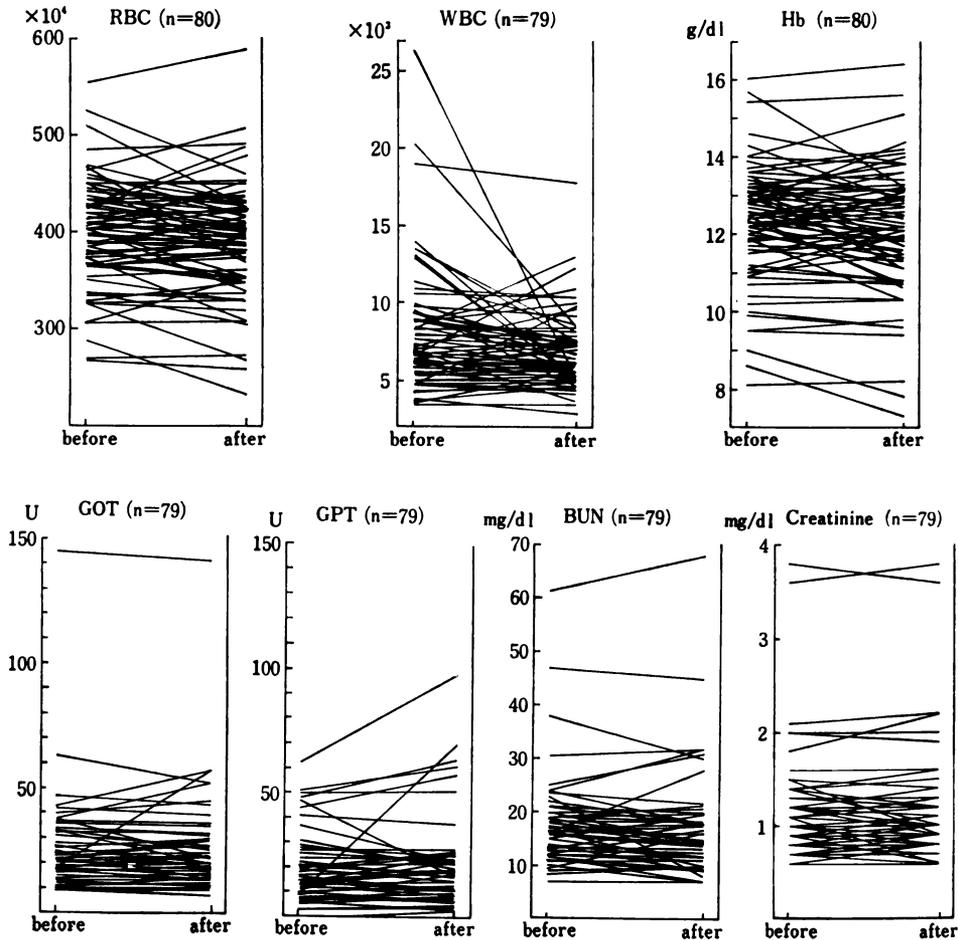


Table 10 Bacteriological response to TA-058
in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	3	2 (66.7%)	1
<i>S. faecalis</i>	10	8 (80.0%)	2
<i>E. coli</i>	11	7 (63.6%)	4
<i>S. marcescens</i>	10	2 (20.0%)	8
<i>K. pneumoniae</i>	9	4 (44.4%)	5
<i>K. oxytoca</i>	3	1 (33.3%)	2
<i>K. ozaenae</i>	1	0 (0.0%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1(100.0%)	0
<i>P.morganii</i>	1	0 (0.0%)	1
<i>P. rettgeri</i>	8	5 (62.5%)	3
<i>P. aeruginosa</i>	17	7 (41.2%)	10
<i>P. cepacia</i>	3	2 (66.7%)	1
<i>E. cloacae</i>	5	2 (40.0%)	3
<i>C. freundii</i>	1	1(100.0%)	0
GNB	2	1 (50.0%)	1
Total	85	43 (50.6%)	42

*Persisted : regardless of bacterial count

Table 11 Strains* appearing after TA-058
treatment in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (5.3%)
<i>E. coli</i>	2 (10.5%)
<i>S. marcescens</i>	3 (15.8%)
<i>Klebsiella</i>	1 (5.3%)
<i>P.morganii</i>	1 (5.3%)
<i>P. vulgaris</i>	2 (10.5%)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (10.5%)
<i>P. putida</i>	1 (5.3%)
<i>E. cloacae</i>	1 (5.3%)
<i>E. gergoviae</i>	2 (10.5%)
<i>C. freundii</i>	2 (10.5%)
<i>Flavobacterium</i>	1 (5.3%)
Total	19 (100.0%)

*: regardless of bacterial count

Table 12 Relation between MIC and bacteriological response in TA-058 treatment
(complicated U. T. I.)

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size 10^6 cells/ml)										Not done	Total	
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100			
<i>S. epidermidis</i>				0/1	2/2								2/3
<i>S. faecalis</i>				2/2	5/7	1/1							8/10
<i>E. coli</i>			3/3	1/1	1/1						2/6		7/11
<i>S. marcescens</i>											2/8	0/2	2/10
<i>K. pneumoniae</i>									2/6	1/2	1/1		4/9
<i>K. oxytoca</i>									0/1	0/1	1/1		1/3
<i>K. ozaenae</i>											0/1		0/1
<i>P. mirabilis</i>									1/1				1/1
<i>P.morganii</i>										0/1			0/1
<i>P. rettgeri</i>			1/1							0/1	4/6		5/8
<i>P. aeruginosa</i>						1/1	1/1	0/1	2/4	3/9	0/1		7/17
<i>P. cepacia</i>				0/1						2/2			2/3
<i>E. cloacae</i>				1/1						1/4			2/5
<i>C. freundii</i>										1/1			1/1
Total (%)			4/4 (100.0)	4/6 (66.7)	8/10 (80.0)	2/2 (100.0)	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)	5/13 (38.5)	16/40 (40.0)	2/6 (33.3)		42/83 (50.6)

たところ有効率は第1群は39.1% (9/23), 第2群は40% (4/10), 第3群は57.1% (4/7), 第4群は57.1% (4/7), 第5群は12.5% (1/8), 第6群は50.0% (4/10)であった (Table 9)。

細菌学的効果を検討すると消失率は50.6% (49/96)であった。菌種別に検討すると *S. faecalis* 10株中8株, *E. coli* 11株中7株, *Proteus* 属 10株中6株消失していたが, *Pseudomonas* 属 20株中11株, *Klebsiella* 13株中8株, *Serratia* 10株中8株存続していた (Table 10)。投与後出現菌について検討すると19株出現し, *Serratia* 3株, *E. coli* 2株, *P. vulgaris* 2株, *P. aeruginosa* 2株, *E. gergoviae* 2株, *C. freundii* 2株などが出現していた (Table 11)。分離菌のうち測定できた菌株のMICをTable 12に示した。*S. epidermidis*, *S. faecalis* はすべて6.25 µg/ml以下であった。*E. coli* は11株中5株は3.13 µg/ml以下であったが6株は100 µg/ml以上で2峰性を呈していた。*P. aeruginosa* の2株は6.25 µg/mlと12.5 µg/mlと低いMIC値であったが15株は25 µg/ml以上であった。菌消失率の悪かった *Serratia*, *Klebsiella* はやはりMIC値はすべて50 µg/ml以上であった。

自他覚的副作用は全例において認められなかった。臨床検査値において1例 (1.2%) にGOT, GPTの上昇をみたが, その他の症例には検査値上の異常は認めなかった (Fig. 2)。

考 案

近年, penicillin系抗生剤の発展は著しく, CBPC, APPC, PIPCと広域スペクトラムでかつ強い抗菌力をもつものが開発されてきている。TA-058は田辺製薬株式会社で開発された側鎖にアミノ酸残基を導入したユニークな構造の新規半合成ペニシリン剤である。

TA-058の特徴は基礎的検討においてCBPC, APPCおよびPIPCより低濃度で殺菌作用を示しマウス実験感染症に対する効果はCBPCおよびPIPCより優れており, *in vitro*における活性が*in vivo*において十二分に発揮されると報告されている¹⁾。

われわれのTA-058の投与成績では単純性尿路感染症では有効率100%と非常に満足する結果であった。一方, われわれ臨床医が日常診療において最も苦慮している尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症に關しては有効率1日2g群40.4%, 1日4g群53.3%,

總計すると43.3%であった。UTI群別に検討すると, 第3群が57.1%, 第4群が57.1%と比較的高い有効率であったが, 第1群39.1%, 第5群12.5%と可成り低率であり, カテーテル留置症例が難治性であることを強く認識させられる結果であった。ちなみにカテーテル留置31例を除いた36例の有効率は52.8% (19/36)であった。

細菌学的効果を検討すると *E. coli* 11株中7株, *Proteus* 属 10株中6株が消失していたが, *Pseudomonas* 属 20株中11株, *Klebsiella* 13株中8株, 近年増加傾向にある²⁾ *Serratia* 10株中8株が存続していた。これらの菌株のMIC分布をみると *Klebsiella*, *Serratia* はすべて50 µg/ml以上, *Pseudomonas* 属は16株が25 µg/ml以上とやはり低感受性であった。グラム陽性菌の *S. epidermidis*, *S. faecalis* に対してはそれぞれ3株中2株, 10株中8株消失と高い除菌効果を有していた。MIC分布をみても, *S. epidermidis*, *S. faecalis* とも6.25 µg/ml以下と高感受性であった。

副作用に關しては, アレルギー症状等自他覚的症状の異常は1例も認めなかった。臨床検査値では1例にGOT, GPTの上昇をみたのみであった。

今回の臨床経験を効果・細菌学的検索などから総合的に判断するとグラム陽性菌, *E. coli*, *Proteus*には比較的満足する効果を得たが, 近年増加傾向にある *Serratia*, *Klebsiella* に対する効果の悪かった点, 特にカテーテル留置症例で成績の悪かった点を考えると, 投与対象を選び投与量を検討して使用していきたい。

文 献

- 1) 第30回日本化学療法学会總會, 新薬シンポジウムⅢ, TA-058, 1982 (東京)
- 2) 大越正秋, 他: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 大越正秋, 他: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準補遺。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 4) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎: T-1220による尿路感染症の治療経験。Chemotherapy. 25: 1400~1406, 1977
- 5) 中牟田誠一, 坂本泰樹, 熊沢浄一, 百瀬俊郎: 尿路感染分離菌の年次的変遷 (第10報)。西日泌尿 43: 703~712, 1981

CLINICAL EXPERIENCE OF TA-058 IN URINARY TRACT INFECTIONS

SHINICHIRO KITADA and SHUNRO MOMOSE
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

SEIICHI NAKAMUTA and JOICHI KUMAZAWA
Department of Urology, Surgery, Saga Medical School

FUMIHIKO TANAKA, ASAMI ARIYOSHI and KIMITAKA SAKAMOTO
Department of Urology, School of Medicine, Fukuoka University

TOSHIFUMI TANADA, YASUSHI SAITO, TORU SHINKAWA,
KAZUYUKI NAGATOMO, YUKIO OSADA and NOBUYUKI ISHISAWA
Department of Urology, Faculty of Medicine, Miyazaki Medical College

YASUKI SAKAMOTO, ICHIKIRO MORITA and KOZO HIRATA
Department of Urology, National Fukuoka Central Hospital

YASUSHI YAMADA, HITONORI KAMIZAKI, KENJI AITO and KANICHI EMOTO
Department of Urology, Hamanomachi Hospital

KAORU MINODA, HAJIME NAKASU, AKITO YAMAGUCHI,
YASUJI FUJISAWA, KAZUYUKI TSUNODA and SANSHIN HARA
Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

MASATOSHI TANAKA, KAZUO TAKAYAMA, HIROO YAGI and TETSUO OMOTO
Department of Urology, Kyushu Kosei-Nenkin Hospital

HIROYUKI NAGAYOSHI
Department of Urology, Shin Nihon Seitetsu Yahata Hospital

JOJI YOKOYAMA
Department of Urology, Shin-Kokura Hospital

HIDETAKA I and SADAMU ANDO
Department of Urology, Kitakyushu City Kokura Hospital

SHINICHI SATO
Department of Urology, Saiseikai Yahata Hospital

HIROMI KAWANO and KUNIHIRO MINODA
Department of Urology, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital

YOSHIMITSU MIZUNOE and HARUKA HIRANO
Department of Urology, National Beppu Hospital

MASARU MINODA, SEIJI NAITO and HIROSHI HIRATA
Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital

TA-058 was administered to 84 cases diagnosed as urinary tract infection among out-patients and in-patients of departments of urology of 15 institutes (i. e. Kyushu University and its related university and other hospitals) from July 1981 to January 1982. The patients were treated with 1~2 g of this drug per day in simple urinary infection, 2 g or 4 g per day in complicated urinary tract infection.

In case of simple urinary tract infection, the clinical effects of TA-058 were excellent in 8 cases and good in 2 cases out of 10 cases except for 2 drop out cases (effective rate 100%). In case of complicated urinary tract infection, its effects were excellent in 8 cases, good in 21 cases and poor in 38 cases out of 67 cases except for 5 drop out cases (effective rate 43.3%).

Bacteriologically, 43 strains out of 85 strains isolated from all cases of complicated urinary tract infection were disappeared after treatment with TA-058. This drug was effective for gram positive bacilli, *E. coli* and *P. mirabilis* but not for *Serratia* and *Klebsiella*.

No side effects were noticed during the treatment with this drug but GOT and GPT elevation on laboratory findings was observed in only one case.