

複雑性尿路感染症に対する TA-058 の使用経験

植田 省吾・江藤 耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

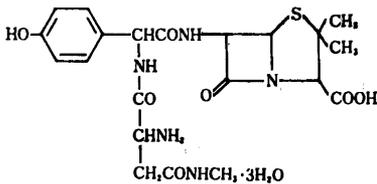
(主任：江藤耕作教授)

- 1) TA-058 を 20 例の慢性複雑性尿路感染症に使用した。
- 2) 1日 2g 投与群では全例無効。1日 4g 投与群では著効 1例 (10.0%)、有効 3例 (30.0%)、無効 6例 (60.0%) で有効率は 40.0% であった。
- 3) 細菌学的効果では 1日 2g 投与群では 20 株中 6 株 (30.0%)、1日 4g 投与群では 16 株中 8 株 (50.0%) が除菌された。
- 4) 副作用では本剤によると思われるものはみられなかった。

緒 言

TA-058 は側鎖に 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の半合成ペニシリン剤で Fig. 1 の様な構造式を有する。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



今回、我々は本剤を複雑性尿路感染症に使用し、臨床効果を中心に検討したのでその成績を報告する。

臨床的検討

1. 対象および方法

当科入院患者のうち慢性複雑性尿路感染症を有する 20 症例を対象とした。

年齢分布は 40~79 歳 (平均年齢 66.4 歳) であった。対象疾患は慢性膀胱炎 14 例、慢性腎盂腎炎 6 例で基礎疾患は膀胱腫瘍 8 例、前立腺肥大症 6 例、尿管結石、尿道結石、前立腺癌、腎外傷、後腹膜腫瘍、腎腫瘍のそれぞれ 1 例ずつであった。

2. 投与方法および投与量

本剤を 1日 2g 投与群 (以下 A 群) と 1日 4g 投与群 (以下 B 群) の 2 つにわけ、両方とも 1日 2回、朝夕 2回に分けて点滴静注にて 5日間投与した。

3. 効果判定

臨床効果判定は UTI 研究会 (昭和 55 年 6 月 19 日)

の UTI 薬効評価基準 (第二版) および補遺に準じて行った^{1,2)}。

成 績

1. 臨床効果

検討 20 例の詳細は Table 1, 2 に示す通りである。総合臨床効果では Table 3, 4 に示すごとく、A 群 (2g 投与群) は全例無効で、B 群 (4g 投与群) では著効 1例、有効 3例、無効 6例であり、総合有効率は A 群 0%、B 群 40.0% で全体で 20.0% であった。A 群では膿尿はいずれも不変、細菌尿は 1例が菌交代を示し、9例が不変であった。B 群では膿尿は、5例が正常化、3例が改善、2例が不変で細菌尿は 2例が陰性化、2例が減少、1例が菌交代、5例が不変であった。

病態疾患群別では Table 5, 6 に示すごとく A 群では単独感染は 1群 1例、4群 1例、混合感染は 5群 4例、6群 4例であった。B 群では単独感染は 1群 2例、3群 1例、4群 2例の計 5例で混合感染は 5群 1例、6群 4例の計 5例であった。A および B 群では 1群は無効 3例、3群では著効 1例、4群では有効 1例、無効 2例、5群では無効 5例、6群では有効 2例、無効 6例であった。

細菌学的効果では Table 7, 8 に示すごとく、A 群では *S. faecalis* の 4 株中 2 株、*S. marcescens* の 4 株中 1 株、*P. morgani* の 3 株中 1 株、*P. aeruginosa* の 3 株中 1 株、*S. epidermidis* の 1 株中 1 株が除菌されたが *S. marcescens*、*E. cloacae* の 3 株、*S. faecalis*、*P. morgani*、*P. aeruginosa* の 2 株、*P. rettgeri*、*S. aureus* のそれぞれ 1 株が存続した。B 群では *S. faecalis* の 6 株中 4 株、*S. epidermidis*、*S. marcescens*、*S. saprophyticus*、*K. oxytoca* のそれぞれ 1 株中 1 株が

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	U. T. I. group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	
					Dose (g X /day)	Route			Count	MIC	UTI	Dr		
1	78 M	C. C. C. Bladder tumor	(-)	G-6	1 g X 2	DIV	—	##	<i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 1.56	>100 >100	Poor	Poor	(-)
2	71 M	C. C. P. Bladder tumor	Ureter	G-5	1 g X 2	DIV	—	+	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 25	>100 >100 >100	Poor	Poor	(-)
3	71 M	C. C. P. Bladder tumor	(-)	G-6	1 g X 2	DIV	—	±	<i>P. morganii</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 1.56 >100	>100 >100 1.56 >100	Poor	Poor	(-)
4	78 M	C. C. C. B. P. H.	Urethra	G-5	1 g X 2	DIV	—	±	<i>P. rettgeri</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. rettgeri</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 25 25 100	50 25 25 100	Poor	Poor	(-)
5	69 M	C. C. C. B. P. H.	Urethra	G-5	1 g X 2	DIV	—	+	<i>S. marcescens</i> <i>P. morganii</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. morganii</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	>100 >100 >100 >100	Poor	Poor	(-)
6	67 M	C. C. C. B. P. H.	Urethra	G-1	1 g X 2	DIV	—	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁶ 10 ⁶	50 >100	Poor	Poor	(-)
7	72 M	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-6	1 g X 2	DIV	—	+	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 2 X 10 ⁶	3.13 100 25	Poor	Poor	(-)
8	75 M	C. C. C. B. P. H.	Urethra	G-5	1 g X 2	DIV	—	+	<i>E. cloacae</i> <i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ — — 10 ⁵ — —	>100 3.13 3.13 >100 3.13 3.13	Poor	Poor	(-)
9	49 M	C. C. C. Bladder tumor	(-)	G-6	1 g X 2	DIV	—	+	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. morganii</i>	10 ⁶ 10 ⁶	>100 50 100 >100	Poor	Poor	(-)
10	36 M	C. C. C. Ureter stone	(-)	G-4	1 g X 2	DIV	—	##	<i>P. morganii</i> <i>P. morganii</i>	10 ⁶ 10 ⁶	>100 >100	Poor	Poor	(-)

* 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 g/day)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	U. T. I. group	Treatment		Pyu- Sym- ptoms*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effe- cts	Rema- rks	
						Dose (g x / day)	Dura- Route/ tion (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr			
11	40	M	C. C. P. Renal injury	(-)	G-6	2 g x 2	DIV	5	$\frac{+}{-}$	$\frac{E. coli}{S. epidermidis}$ $\frac{E. coli}{S. faecium}$	$\frac{10^5}{10^2}$ $\frac{10^2}{100}$	$\frac{>100}{6.25}$ $\frac{>100}{>100}$	Moderate	Moderate	(-)	
12	67	M	C. C. P. retrovesical tumor	Ureter	G-1	2 g x 2	DIV	5	$\frac{+}{\#}$	$\frac{E. aerogenes}{E. aerogenes}$	$\frac{10^6}{10^6}$	$\frac{>100}{>100}$	Poor	Poor	(-)	
13	79	M	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-6	2 g x 2	DIV	5	$\frac{\#}{-}$	$\frac{K. pneumoniae}{S. faecalis}$ $\frac{K. pneumoniae}{K. pneumoniae}$	$\frac{10^6}{10^2}$	$\frac{50}{3.13}$ $\frac{50}{50}$	Moderate	Moderate	(-)	
14	60	M	C. C. P. Bladder tumor	(-)	G-6	2 g x 2	DIV	5	$\frac{+}{-}$	$\frac{P. aeruginosa}{S. marcescens}$ $\frac{S. faecalis}{P. aeruginosa}$ $\frac{S. faecalis}{S. faecalis}$	$\frac{10^6}{10^6}$	$\frac{6.25}{>100}$ $\frac{3.13}{12.5}$ $\frac{3.13}{3.13}$	Poor	Moderate	(-)	
15	73	M	C. C. C. Prostatic carcinoma	Urethra	G-1	2 g x 2	DIV	5	$\frac{\#}{+}$	$\frac{P. mirabilis}{P. mirabilis}$	$\frac{10^5}{10^5}$	$\frac{>100}{>100}$	Poor	Poor	(-)	
16	64	M	C. C. C. Bladder tumor	(-)	G-4	2 g x 2	DIV	5	$\frac{\#}{\pm}$	$\frac{S. faecalis}{(-)}$	$\frac{10^5}{0}$	$\frac{3.13}{(-)}$	Moderate	Excellent	(-)	
17	68	M	C. C. C. Bladder tumor	(-)	G-6	2 g x 2	DIV	5	$\frac{\#}{-}$	$\frac{P. aeruginosa}{S. faecalis}$ $\frac{S. faecalis}{P. aeruginosa}$	$\frac{10^6}{10^4}$	$\frac{>100}{1.56}$ $\frac{>100}{>100}$	Poor	Moderate	(-)	
18	73	F	C. C. C. Bladder tumor	(-)	G-4	2 g x 2	DIV	5	$\frac{\#}{\pm}$	$\frac{S. faecalis}{S. faecalis}$ $\frac{E. cloacae}{S. faecium}$	$\frac{10^4}{10^6}$	$\frac{3.13}{3.13}$ $\frac{3.13}{>100}$	Poor	Moderate	(-)	
19	68	F	C. C. P. Renal tumor	(-)	G-3	2 g x 2	DIV	5	$\frac{\pm}{-}$	$\frac{S. faecalis}{(-)}$	$\frac{10^5}{0}$	$\frac{3.13}{(-)}$	Excellent	Excellent	(-)	
20	69	M	C. C. C. Urethral stone	Bladder	G-5	2 g x 2	DIV	5	$\frac{+}{+}$	$\frac{K. oxytoca}{S. saprophyticus}$ $\frac{S. marcescens}{S. marcescens}$	$\frac{10^6}{10^6}$	$\frac{25}{>100}$ $\frac{>100}{>100}$	Poor	Poor	(-)	

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

Table 3 Overall clinical efficacy of TA-058 in complicated U. T. I.
Group A (1 g×2/day), 5 days treatment

Bacteriuria pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated				
Decreased				
Replaced			1	1 (10%)
Unchanged			9	9 (90%)
Efficacy on pyuria			10 (100%)	Case total 10
<input type="checkbox"/> Excellent		0 (0%)	Overall effectiveness rate 0/10 (0%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		0		
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		10		

Table 4 Overall clinical efficacy of TA-058 in complicated U. T. I.
Group B (2 g×2/day), 5 days treatment

Bacteriuria pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1	1		2 (20%)
Decreased	2			2 (20%)
Replaced			1	1 (10%)
Unchanged	2	2	1	5 (50%)
Efficacy on pyuria	5 (50%)	3 (30%)	2 (20%)	Case total 10
<input type="checkbox"/> Excellent		1 (10%)	Overall effectiveness rate 4/10 (40.0%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		3		
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		6		

Table 5 Overall clinical efficacy of TA-058 classified by type of infection (2 g/day)

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (10%)	0	0	1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)	0	0	0	
	3rd group (Upper U. T. I.)	0 (0%)	0	0	0	
	4th group (Lower U. T. I.)	1 (10%)	0	0	1	0%
	Sub total	2 (20%)	0	0	2	0%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (40%)	0	0	4	0%
	6th group (No catheter indwelt)	4 (40%)	0	0	4	0%
	Sub total	8 (80%)	0	0	8	0%
Total		10(100%)	0	0	10	0%

Table 6 Overall clinical efficacy of TA-058 classified by type of infection (4 g/day)

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	2 (20%)	0	0	2	0%
	2 nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)	0	0	0	
	3 rd group (Upper U. T. I.)	1 (10%)	1	0	0	100%
	4 th group (Lower U. T. I.)	2 (20%)	0	1	1	50%
	Sub total	5 (50%)	1	1	3	40%
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	1 (10%)	0	0	1	0%
	6 th group (No catheter indwelt)	4 (40%)	0	2	2	50%
	Sub total	5 (50%)	0	2	3	40%
Total		10(100%)	1	3	6	40%

Table 7 Bacteriological response to TA-058 in complicated U. T. I. (2 g/day)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. faecalis</i>	4	2(50.0%)	2
<i>S. marcescens</i>	4	1(25.0%)	3
<i>E. cloacae</i>	3	0 (0%)	3
<i>P. morgani</i>	3	1(33.3%)	2
<i>P. aeruginosa</i>	3	1(33.3%)	2
<i>P. rettgeri</i>	1	0 (0%)	1
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. aureus</i>	1	0 (0%)	1
Total	20	6(30.0%)	14

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 9 Strains* appearing after TA-058 treatment in complicated U. T. I. (2 g/day)

Isolates	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (33.3%)
<i>P. morgani</i>	1 (33.3%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (33.3%)
Total	3 (100%)

*: regardless of bacterial count

Table 8 Bacteriological response to TA-058 in complicated U. T. I. (4 g/day)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. faecalis</i>	6	4(66.7%)	2
<i>P. aeruginosa</i>	2	0 (0%)	2
<i>E. coli</i>	1	0 (0%)	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	0 (0%)	1
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. aerogenes</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	0 (0%)	1
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. saprophyticus</i>	1	1 (100%)	0
Total	16	8(50.0%)	8

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 10 Strains* appearing after TA-058 treatment in complicated U. T. I. (4 g/day)

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. faecium</i>	2 (50.0%)
<i>S. marcescens</i>	1 (25.0%)
<i>E. cloacae</i>	1 (25.0%)
Total	4 (100%)

*: regardless of bacterial count

除菌され、*S. faecalis*, *P. aeruginosa* のそれぞれ2株、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis* のそれぞれ1株が存続した。

A群での除菌率は20株中6株(30.0%)、B群での除菌率は16株中8株(50.0%)であった。

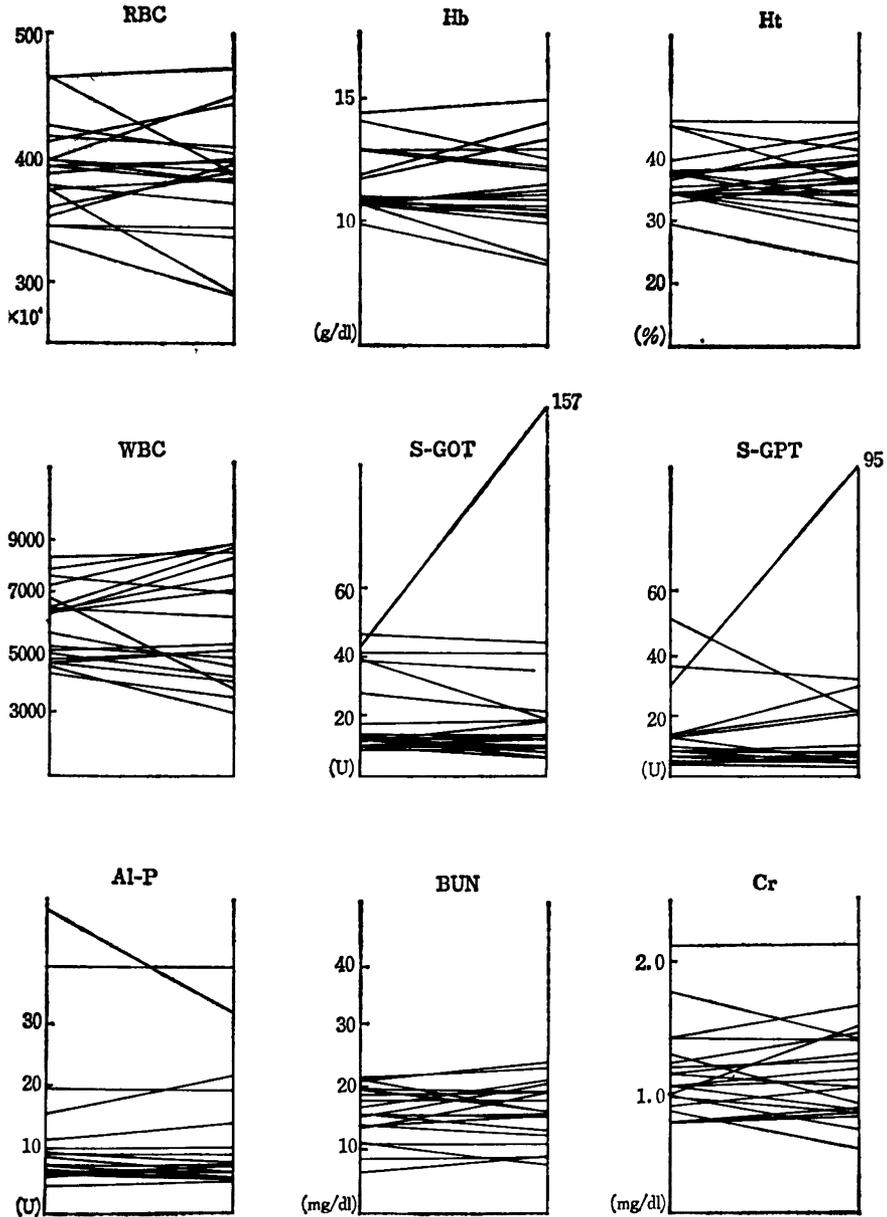
投与後出現菌ではA群 *P. aeruginosa*, *P. morganii*, *S. epidermidis* のそれぞれ1株が出現しB群では *S.*

faecium 2株, *S. marcescens*, *E. cloacae* のそれぞれ1株が出現した (Table 9, 10)。

2. 副作用

自覚的には、本剤によると考えられる副作用は認めなかった。血液、生化学的には Fig. 2 の様な変動を投与前、後に示した。症例 10 において RBC, Ht の低下をみたが、本剤使用時は術後 10 日目で本剤使用直前に

Fig. 2 Laboratory data before and after TA-058 treatment



輸血が行われており、本剤使用前の data はみかけ上、正常値に復していたと考えられ、本剤投与直後、2週間後も変動なく、本剤によるものとは思われなかった。症例 11 において本剤投与後 GOT, GPT, Al-P の上昇がみられたが、本剤投与前 2 カ月前の大量輸血による血清肝炎であった事が後の検査で確定された。また、症例 12 は貧血の増悪がみられたが放射線療法も同時におこなっており、これによるものと考えられた。以上のことより本剤と直接関係ありと思われる副作用は認めなかった。

考 察

TA-058 は 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グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対し、広範囲なスペクトルを有し、効果は殺菌的でも摂取菌量の影響が少なく、高い血中、組織内濃度が得られる半合成ペニシリンとして開発された³⁾。

今回、われわれは慢性複雑性尿路感染症に対し本剤を 1 日 2 g 投与群 (A 群) と 4 g 投与群 (B 群) とに分けてその臨床効果を検討した。

A 群では有効率 0%, B 群では有効率 40.0% と有効率に差を認めた。

基礎疾患では A 群は悪性腫瘍が 10 例中 4 例、B 群では 10 例中 7 例であり、感染防壁能の一要素である基礎疾患においてはむしろ B 群の方が悪性腫瘍の占める比率が高かった。

病態疾患群別においては、A 群は単独感染 2 例、混合感染 8 例であるのに対し、B 群は単独感染 5 例、混合感染 5 例であり、A 群での混合感染の占める割合が高くなっている。また、カテーテル留置例は A 群 5 例、B 群 3 例であった。

細菌学的には A 群は分離株 20 株中グラム陽性菌は *S. faecalis* 4 株、*S. epidermidis* 1 株、*S. aureus* 1 株で、その他 14 株はグラム陰性菌であり、グラム陽性菌は 6 株中 3 株 (50.0%) が除菌され、グラム陰性菌は 14 株中 3 株 (21.4%) しか除菌されなかった。一方、B 群ではグラム陽性菌は分離株 16 株中 *S. faecalis* 6 株、*S. epidermidis* 1 株、*S. saprophyticus* 1 株の計 8 株であり、他の 8 株がグラム陰性菌であった。また、グラム陽性菌は 8 株中 6 株 (75.0%) が除菌され、グラム陰性菌は 8 株中 2 株 (25.0%) が除菌された。

MIC との関係において 6.25 μ g/ml 以下は A 群では 20 株中 5 株、B 群 16 株中 8 株と B 群に多く、そのうち A 群では 2 株 (40.0%), B 群では 5 株 (82.5%) が除菌された。

以上の様に A 群と B 群では投与量のみでなく、病態群、分離菌の分布に差がみられ、これが A 群と B 群の有効率の差の原因となったと考えられた。

今回、われわれの使用経験では本剤はグラム陰性菌に対しては良い臨床効果を得ることが出来なかったが、*S. faecalis* をはじめとするグラム陽性菌に対しては良い臨床効果が得られた。

最近、 β -lactamase に対して安定で膜透過性の良い、いわゆる第 3 世代のセファロsporin 剤が多く開発され、*Enterobacter* sp., *Serratia* sp., indole (+) *Proteus* 等の β -lactamase 産生グラム陰性菌に対し強い抗菌力を持つ様になった。しかし、一方では殺菌力は弱く、また、グラム陽性菌に対してはやや抗菌力が弱いという不利な点がある^{4,5)}。

今回のわれわれの使用経験より TA-058 はグラム陽性菌に対しては良好な成績が得られた。今後、第 3 世代セファロsporin 剤の多用にて危惧されるグラム陽性菌感染症および細菌叢の変動に対し本剤がいかなる位置を占めるか注目したい。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版). *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 2) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版) 補遺. *Chemotherapy* 28: 1354~1358, 1980
- 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) Fu, K.P. & H.C. Neu: Antibacterial activity of Ceftizoxime, a β -lactamase-stable cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 583~590, 1980
- 5) 吉田 勇, 小川正俊, 宮崎修一, 西勝恵子, 玉島 瑳智子: グラム陰性桿菌の産生する不活化酵素に対する各種 β -lactam 系薬剤の安定性. *Chemotherapy* 29: 865~878, 1981

CLINICAL STUDIES ON TA-058 IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

SHOGO UEDA and KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University School of Medicine

(Director: Prof. KOSAKU ETO)

- 1) TA-058 was administered to 20 cases with complicated urinary tract infection.
- 2) The efficacy of the group given 2 g was assessed to be poor in all cases and the efficacy of the group given 4 g was assessed to be excellent 1 case (10.0%), moderate 3 cases (30.0%) and poor in 6 cases (60.0%), for an effectiveness rate of 40.0%.
- 3) In bacteriological results, out of 20 strains in the group given 2 g 6 strains were eradicated (30.0%), out of 16 strains in the group given 4 g 8 strains were eradicated (50.0%).
- 4) No side effects were observed in all cases.