

尿路感染症における TA-058 の基礎的、臨床的検討

川島 尚志・大井 好忠・後藤 俊弘

花房 明憲・柿木 敏明・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科

永田 進一・陳 英輝

佐賀県立病院好生館泌尿器科

阿世知節夫・坂本 日朗

鹿児島市立病院泌尿器科

尿路感染症分離 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Enterobacter*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* 各 30 株計 210 株に対して、TA-058 および AMPC 両薬剤の MIC を化学療法学会標準法により 10^8 /ml, 10^9 /ml 接種で測定した。*E. coli* に対し本剤は 10^8 /ml 接種で 100 μ g/ml 以上と 3.13 μ g/ml に、AMPC は 100 μ g/ml 以上と 6.25 μ g/ml にピークをもつ二峰性の分布を示した。 10^9 /ml 接種では両薬剤とも感受性は一段階良好となった。*K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対しては両薬剤とも感受性株から耐性株まで幅広い分布を示したが、本剤の方が感受性株がやや多かった。*P. vulgaris*, *Enterobacter* および *S. marcescens* の三菌種には両薬剤とも若干の中等度感受性株を除いてはすべて耐性と思われた。*P. aeruginosa* に対し本剤は 10^8 /ml 接種では 50 μ g/ml 以下に 7 株のみ分布し、23 株は 100 μ g/ml あるいはそれ以上であったが、 10^9 /ml 接種では 3.13 μ g/ml から 50 μ g/ml まで 28 株中 19 株 (67.9%) が分布し、比較的良好な感受性を示した。

TA-058 および SBPC 各 2 g を健康成人男子 4 名に cross-over 法により one shot 静注した際の最高血中濃度は 5 分後に本剤、SBPC は各々平均 148.3 μ g/ml, 202.5 μ g/ml を示した。 β 相における血中半減期は各 1.5 時間、1.1 時間であった。AUC (血中濃度曲線下面積) は各 191.2 μ g/ml $\cdot$ hr., 219.1 μ g/ml $\cdot$ hr. とほぼ同等の値を示した。

本剤、SBPC 両薬剤の 8 時間までの尿中回収率はそれぞれ 81.1%, 82.6% と良好な尿中排泄を記録した。最高尿中濃度は最初の 1 時間にみとめられ、各 16,675 μ g/ml, 9,875 μ g/ml と著しく高かった。

慢性複雑性尿路感染症 22 例に対し本剤を 1 日量 1~4 g, 5 日間 one shot 静注あるいは点滴静注投与した。効果判定は U.T.I. 薬効評価基準 (第二版) に従って行った。その結果著効 6 例、有効 7 例、無効 9 例であり、総合有効率は 59.1% であった。単独感染群では 20 例中有効以上が 11 例混合感染群では 2 例中 2 例が有効であった。

細菌学的には *S. epidermidis* 1 株, *S. faecalis* 5 株, *E. coli* 2 株, *K. pneumoniae* 3 株, *S. marcescens* 2 株, *P. vulgaris*, *P. rettgeri* 各 1 株および *P. aeruginosa* 3 株が除菌された。

自覚的副作用は全くみられず、末梢血、血液生化学検査でも本剤によると思われる異常値は経験されなかった。

I はじめに

β -lactam 系抗生物質の開発は、感染症治療に対する臨床側のニーズの変化から勢い抗菌力の強い、抗菌スペクトルの広いしかも β -lactamase に安定な cephem 系抗生物質の開発にむかっており、現に期待どおりの多

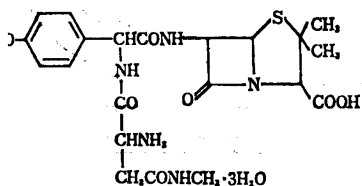
くの cephem 系抗生物質が開発されている¹⁾⁻¹³⁾。

しかしながらこれらの薬剤の多くはグラム陰性桿菌に対する抗菌スペクトルは確かに拡大されたが、ABPC, AMPC およびいわゆる第 1 世代 cephem 系抗生物質などに比較して、グラム陽性球菌に対する抗菌力は相対的に低下してきている。また、側鎖あるいは母核自体の構

造の変化のための分子量の増大とそれに基づく血中半減期の延長や antabuse 様作用など副作用の発現においても新しい局面をむかえようとしている^{8,9,10,11,12}。

TA-058 は AMPC 誘導体の一つで、注射剤として開発されグラム陽性球菌にはもちろん、*E. coli* をはじめとするグラム陰性桿菌にも殺菌的に作用し、とりわけ *in vivo* 効果が優れていることが期待されている。今回、本剤の尿路感染菌に対する MIC、健康成人での吸収・排泄を測定し、また、慢性複雑性尿路感染症における臨床評価ならびに副作用の検討を行ったので報告する。Fig. 1 に本剤の構造式を示した。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



II 実験方法および材料

(i) 抗菌力

尿路感染症分離 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Enterobacter*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* 各 30 株計 210 株に対する TA-058 および AMPC の MIC を化学療法学会標準法により 10^6 /ml, 10^8 /ml 接種で測定した。培地は、Heart Infusion 寒天培地 (栄研, pH 7.0) を用いた。

(ii) 血中濃度および尿中排泄

健康成人男子 4 名に対して cross-over 法により TA-058 および SBPC 2 g を 5%ブドウ糖 20 ml に溶解して 3 分間かけて one shot 静注した際の血中濃度および尿中排泄を測定した。採血時間は注射直前、注射後 5, 15, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間目に、採尿は 2, 4, 6 および 8 時間目に行った。TA-058, SBPC の濃度の測定は *M. luteus* ATCC 9341 を用いて agar well 法で行った。使用培地は普通寒天培地 (栄研 pH 7.0) を用いた。標準曲線作成に際して血中濃度測定には TA-058 あるいは SBPC 注射直前に採血した 4 名の被検者の混合新鮮血清を、尿中濃度測定には pH 7.0 の PBS を希釈液として用いた。

(iii) 臨床的検討

慢性複雑性尿路感染症 24 例に対して、本剤 1 日 1～4 g を 2 回に分けて 5 日間静注あるいは点滴静注した。これらの症例のうち V.U.R. があり *P. aeruginosa* を起炎菌とする腎盂腎炎症例で 40°C 以上の高熱が継続し

たので 2 日目に他剤に変更した 1 例と、TUR-P 後の前立腺床炎の疑いがあったが薬剤投与前に菌陰性であった 1 例を drop-out とした。それ以外の 22 例に対し U. T. I. 薬効評価基準 (第二版) により薬効を判定し、24 例全例において副作用の検討を行った。

III 実験成績

(i) 抗菌力

E. coli 30 株に対して 10^8 /ml 接種では本剤の MIC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ に 9 株 (30%)、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に 15 株 (50%) と二峰性に分布した。一方、AMPC は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に 15 株 (50%) 分布し、累積百分率でも本剤の方が感受性株が多いことが確認された (Fig. 2)。 10^6 /ml 接種では両薬剤とも 1 段階感受性側へ移行したがやはり本剤が AMPC より感受性株が若干多くみられ、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下に 15 株 (50%) が分布した (Fig. 3)。*K. pneumoniae* に対して 10^8 /ml 接種では両薬剤

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (10^8 /ml)

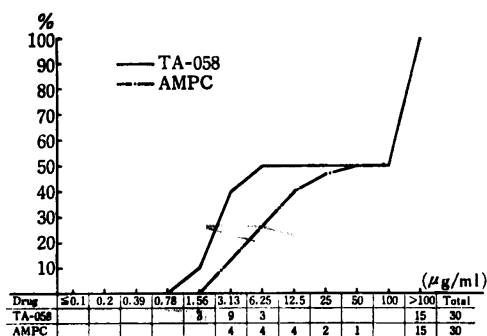
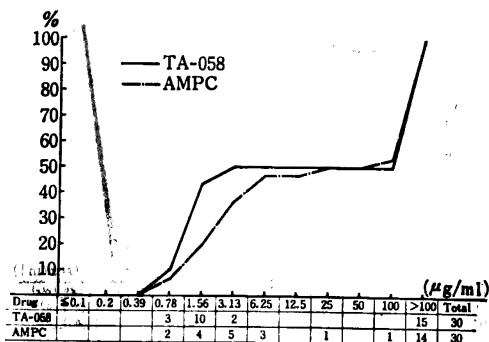


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (10^6 /ml)



とも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に各々 21 株 (70 %), 25 株 (83.3 %) みられ, 耐性株が大半を占めた。しかし, TA-058 では 0.2~50 $\mu\text{g/ml}$ に 9 株 (30 %) 分布し, AMPC より感受性株が多いといえる (Fig. 4)。10⁸/ml 接種で

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (10⁸/ml)

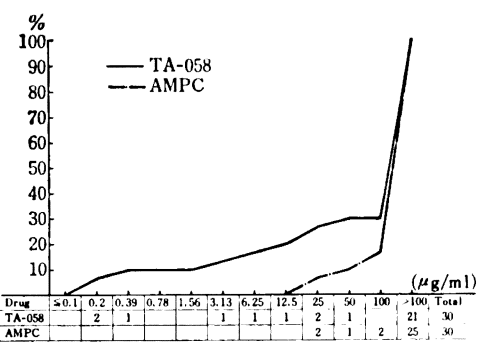


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* (10⁸/ml)

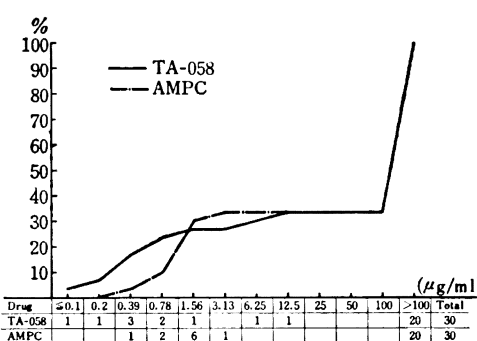
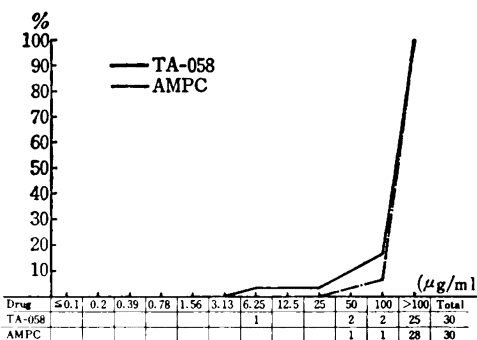


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (10⁸/ml)



は両薬剤とも 1~2 段階 感受性側へ 移ったが, 本剤と AMPC の差は感受性累積百分率で明瞭である (Fig. 5)。 *P. mirabilis* に対しては 10⁸/ml, 10⁶/ml 接種で両薬剤とも幅広い感受性分布を示しているが, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (10⁶/ml)

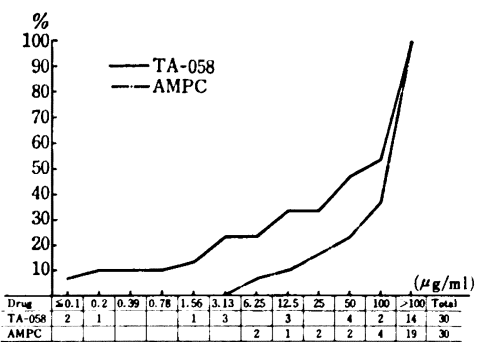


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* (10⁶/ml)

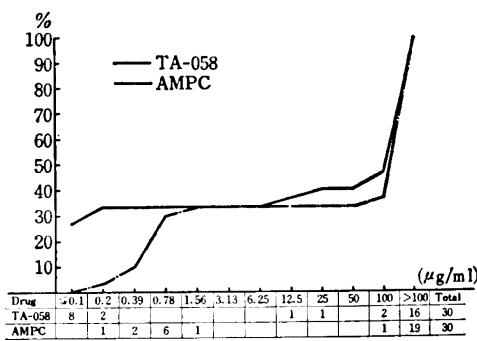
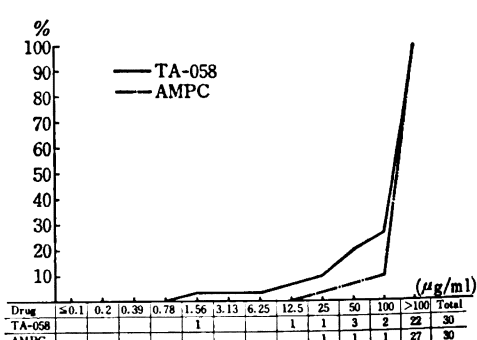
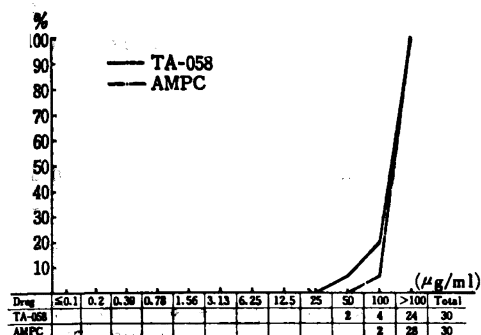


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (10⁶/ml)



菌の耐性株が最も多い。両薬剤間の感受性の差は 10^6 /ml 接種では少なく、AMPC でも $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下に 10 株 (33.3%) が分布したが、 10^8 /ml 接種で TA-058 の高度感受性株の分布のピークは $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下にみられ、

Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter* (10^8 /ml)



AMPC では $0.78 \mu\text{g/ml}$ にみられた (Fig. 6, 7).

P. vulgaris, *Enterobacter* および *S. marcescens* に対して接種菌量によって少差はあるが、両薬剤ともほとんどの菌株が高度耐性を示し、本剤の抗菌力が及ばない

Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter* (10^6 /ml)

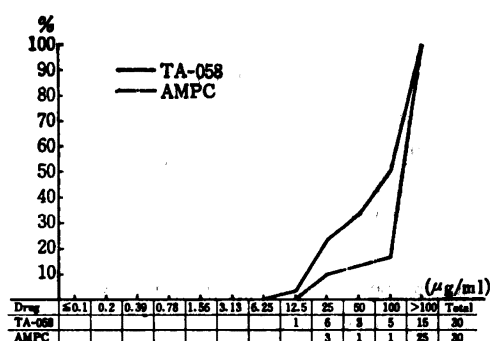


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (10^8 /ml)

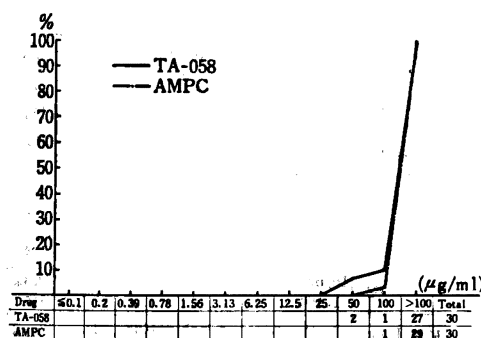


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (10^6 /ml)

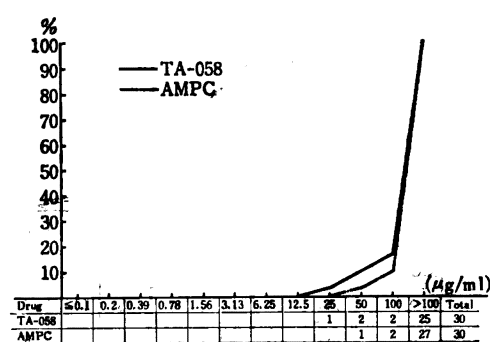


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (10^8 /ml)

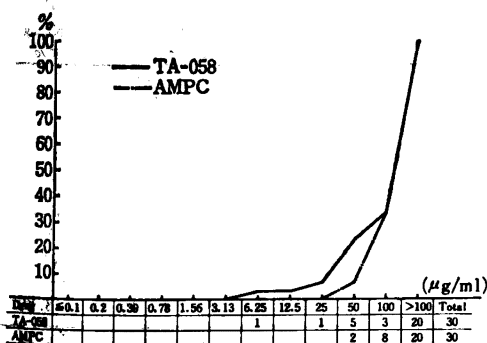
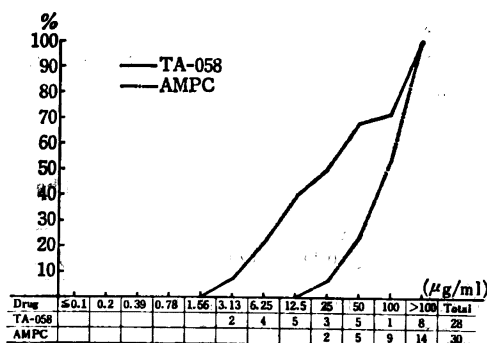


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (10^6 /ml)



ことが認められた (Fig. 8~13)。 *P. aeruginosa* に対しては 10^6 /ml 接種では $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の間に本剤では 7 株分布したが、AMPC ではすべて $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。しかし、 10^6 /ml 接種では本剤は $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の間に 28 株中 11 株 (39.3%) 分布しておりある程度の抗菌力が示された。AMPC は 10^6 /ml 接種でも全株が $25 \mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 14, 15)。

(ii) 血中濃度および尿中排泄

本剤 2 g one shot 静注時の血中濃度は 4 名の平均値で静注 5 分後に $148.3 \mu\text{g/ml}$ とピークに達し、15 分後に $105.5 \mu\text{g/ml}$ 、30 分後に $73.8 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後に $51.6 \mu\text{g/ml}$ と減衰し、6 時間後には $5.0 \mu\text{g/ml}$ となった。SBPC 2 g one shot 静注後の血中濃度は 4 名の平均値で 5 分後に $202.5 \mu\text{g/ml}$ とピーク値を示し、15

分後に $143.3 \mu\text{g/ml}$ 、30 分後に $100.8 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後に $65.8 \mu\text{g/ml}$ と急減し以後は漸減傾向を示し 2 時間後には $33.8 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後には $2.7 \mu\text{g/ml}$ にとどまった (Fig. 16)。 β 相における血中半減期は本剤は 1.5 時間と比較的長かったのに比し、SBPC では 1.1 時間であった。AUC (血中濃度曲線下面積) は本剤および SBPC は各々 $191.2 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr.}$ 、 $219.1 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr.}$ であり、ほぼ同等と思われた。本剤、SBPC 両薬剤の分布容量は V_c (セントラルコンパートメントの分布容量) はそれぞれ 11.16 L 、 8.05 L 、 V_T (組織コンパートメントの分布容量) は各 8.80 L 、 4.82 L であった。従って $V_c + V_T$ は

Fig. 16 Serum concentration of TA-058 and SBPC 2 g I. V.

Agar well method, *M. luteus* ATCC 9341

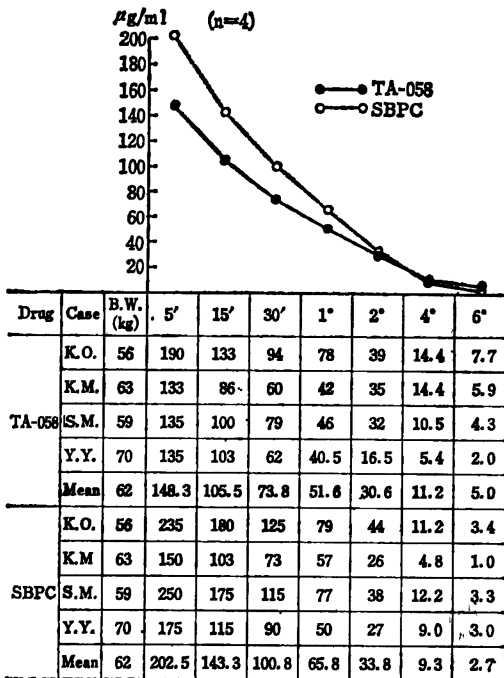


Fig. 17 Urinary excretion of TA-058 and SBPC 2 g I. V.

Agar well method, *M. luteus* ATCC 9341

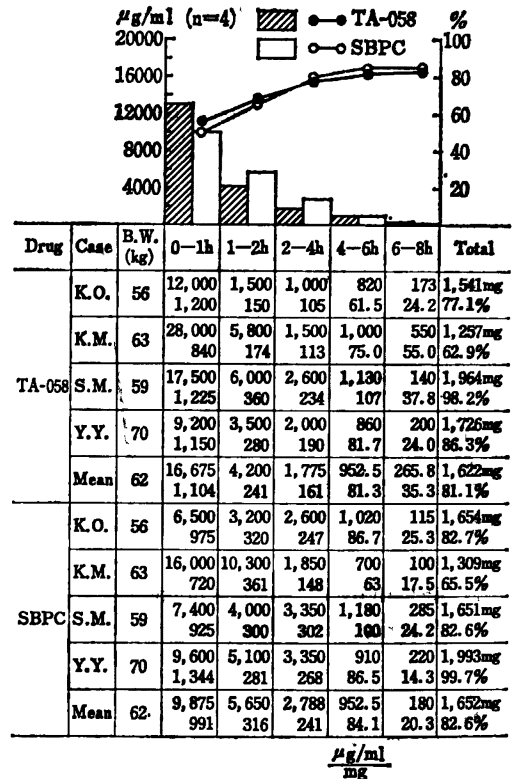


Table 1 Pharmacokinetic parameters

Drug	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	α (hr.^{-1})	β (hr.^{-1})	$T_{1/2}(\beta)$ (hr.)	AUC 0~ ∞ ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr.}$)	V_c (L)	V_T (L)
TA-058	103.3	75.9	3.95	0.46	1.5	191.2	11.16	8.80
SBPC	128.2	120.2	4.53	0.63	1.1	219.1	8.05	4.82

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

No.	Case	Age	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis Underlying condition	U. T. I. group	Dosage (g × day)	Bacteria isolated	Judgement by U. T. I. criteria		Side Effect	
									Symptom	Pyuria		Overall clinical efficacy
1	S. O.	53	F	43	C. C. P. Hydroneph- rosis	G-3	2 × 5	<i>P. rettgeri</i> <i>E. coli</i>	— —	++ +	Poor	—
2	T. M.	59	F	49	C. C. C. Bladder tumor	G-1	2 × 5	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	— —	++ +	Poor	—
3	H. F.	65	M	45	C. C. C. Bladder tumor	G-4	2 × 5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> 6 × 10 ³	— —	++ ±	Moderate	—
4	M. O.	38	F	55	C. C. P. Renal calculus	G-3	1 × 5	<i>E. coli</i> (—)	— —	++ —	Excellent	—
5	S. W.	46	M	52	C. C. C. Bladder stone	G-4	4 × 5	<i>P. aeruginosa</i> (—)	+ —	++ ±	Moderate	—
6	Y. M.	30	M	50	C. C. C. Urethro- stenosis	G-5	4 × 5	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i> (—)	— —	++ ±	Moderate	—
7	K. W.	65	M	47	C. C. P. Bladder tumor	G-1	2 × 5	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	— —	++ +	Poor	—
8	T. F.	58	F	50	C. C. C. Rectal cancer	G-1	2 × 5	<i>S. faecalis</i> (—)	— —	+ —	Excellent	—
9	Y. U.	62	M	44	C. C. C. Bladder tumor	G-5	2 × 5	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 ³	— —	++ ++	Moderate	—
10	H. F.	65	M	45	C. C. P. Bladder tumor	G-1	4 × 5	<i>P. aeruginosa</i> (—)	— —	++ +	Moderate	—
11	H. S.	60	M	57	C. C. C. Prostatic calculus	G-4	4 × 5	<i>S. epidermidis</i> (—)	+ —	+ —	Excellent	—

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

No.	Case	Age	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis Underlying condition	U. T. I. group	Dosage (g x day)	Bacteria isolated	Judgement by U. T. I. criteria			Side Effect
									Symptom	Pyuria	Overall clinical efficacy	
12	Y. T.	70	M	47	C. C. C. B. P. H.	G-4	2 x 5	<i>S. faecalis</i> (-)	-	±	Moderate	-
13	M. K.	72	F		C. C. P. Renal tumor	G-3	2 x 5	<i>E. coli</i> (-)	-	+	Excellent	-
14	M. M.	82	M	54	C. C. C. B. P. H.	G-4	2 x 5	<i>S. faecalis</i> (-)	-	±	Excellent	-
15	S. F.	60	M	55	C. C. C. B. P. H.	G-1	2 x 5	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	-	##	Poor	-
16	Y. M.	72	M	46	C. C. P. Bladder tumor	G-1	4 x 5	<i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	-	##	Poor	-
17	Y. A.	78	M	62	C. C. P. B. P. H.	G-3	4 x 5	<i>K. pneumoniae</i> (-)	+	##	Excellent	-
18	S. Y.	72	M	36	C. C. P. B. P. H.	G-3	4 x 5	<i>P. vulgaris</i> <i>P. rettgeri</i>	+	##	Poor	-
19	S. I.	72	F	34	C. C. P. Bladder tumor	G-1	4 x 5	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	-	+	Poor	-
20	T. U.	63	M	59	C. C. C. B. P. H.	G-1	2 x 5	<i>S. marcescens</i> <i>A. faecalis</i> <i>Citrobacter</i>	-	##	Moderate	-
21	Y. M.	72	M	41	C. C. C. Bladder tumor, B. P. H.	G-4	2 x 5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	-	##	Poor	-
22	C. T.	73	M	55	C. C. C. Prostatic calculus B. P. H.	G-1	2 x 5	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	-	##	Poor	-

各 19.96 L, 12.87 L となり, 本剤の方が SBPC よりかなり大きかった (Table 1)。

本剤の尿中排泄は最初の 1 時間に 4 名平均で 1,104 mg (55.2%) に達し, 1~2 時間に 241 mg, 2~4 時間に 161 mg 排泄され 8 時間までの総排泄量は 1,622 mg であり尿中回収率は 81.1% であった。SBPC は最初の 1 時間に 991 mg (49.6%), 1~2 時間に 316 mg, 2~4 時間に 241 mg 排泄され, 8 時間までの総排泄量は 1,652 mg であり尿中回収率は 82.6% であった。最高尿中濃度は本剤, SBPC とともに最初の 1 時間に得られ, 各 16,675 µg/ml, 9,875 µg/ml と極めて高い尿中濃度を示した (Fig. 17)。

(iii) 臨床的検討

Table 2 に示すように TA-058 の臨床評価の検討対

象となった慢性複雑性尿路感染症 22 例の U. T. I. 薬効評価基準(第二版)による総合臨床効果は著効 6 例 (27.3%), 有効 7 例 (31.8%), 無効 9 例 (40.9%) であり総合有効率は 59.1% となった (Table 3)。

病態群別有効率では第 4 群 (6 例) および第 5 群 (2 例) が少数例ではあるがそれぞれ 83.3%, 100% と優れているが, 第 1 群は 9 例中 3 例, 第 3 群は 5 例中 3 例の有効率であった (Table 4)。

細菌学的効果は *S. epidermidis* 1 株, *S. faecalis* 5 株, *E. coli* 2 株, *K. pneumoniae* 3 株, *S. marcescens* 2 株, *P. vulgaris*, *P. rettgeri* 各 1 株, *P. aeruginosa* 3 株が除菌された。しかし, *S. marcescens* は 4 株中 2 株が除菌されたとどまった (Table 5)。

副作用の検討は 24 例全例を対象とした。自覚的副作

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

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6	2	3	11 (50.0%)
Suppressed		1		1 (4.5%)
Replaced	1		4	5 (22.7%)
Unchanged			5	5 (22.7%)
Efficacy on pyuria	7 (31.8%)	3 (13.6%)	12 (54.5%)	Case total 22
Excellent	6 (27.3%)		Overall effectiveness rate 13/22 (59.1%)	
Moderate	7 (31.8%)			
Poor (or Failed)	9 (40.9%)			

Table 4 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	1st group (Catheter indwelt)	9 (40.9%)	1	2	6	33.3%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper U. T. I.)	5 (22.7%)	3		2	60.0%
	4th group (Lower U. T. I.)	6 (27.3%)	2	3	1	83.3%
	Sub total	20 (90.9%)	6	5	9	55.0%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (9.1%)		2		100%
	6th group (No catheter indwelt)					
	Sub total	2 (9.1%)		2		100%
Total		22 (100%)	6	7	9	59.1%

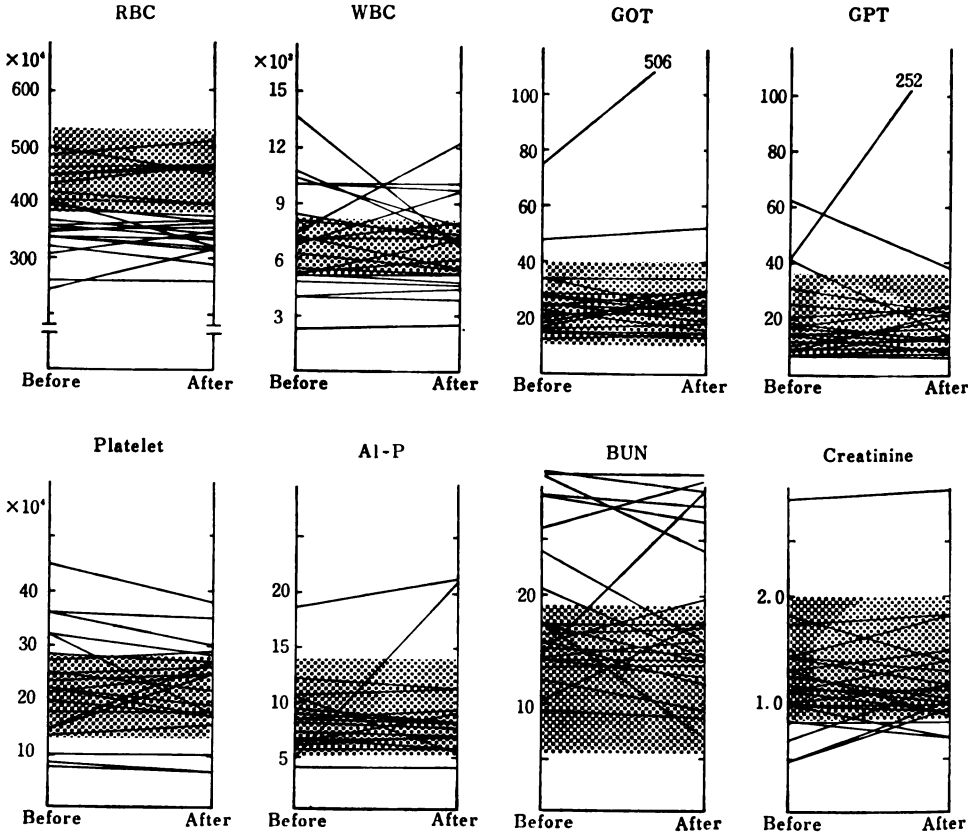
用は全くみとめられず、また、末梢血、血液生化学検査値では症例 12 で末梢白血球数が薬剤投与前 6,700 から投与後 9,800 に増加し、症例 19 で末梢白血球数が投与前 7,600 から投与後 12,400 に、GOT が 75 から 506 に

GPT が 42 から 252 に、Al-P が 5.7 から 26.2 に、BUN が 15 から 29 にそれぞれ増加した以外は特記すべき異常値はみとめられなかった (Fig. 18)。しかし、症例 12 は本剤投与中 37 度台の発熱がみられており、腎盂腎炎を

Table 5 Bacteriological response to TA-058 in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)		
<i>S. faecalis</i>	5	5 (100%)		
<i>A. faecalis</i>				1
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)		1
<i>C. freundii</i>	1		1	
<i>Citrobacter</i>				1
<i>K. pneumoniae</i>	4	3 (75.0%)	1	
<i>S. marcescens</i>	4	2 (50.0%)	2	1
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)		
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100%)		1
<i>P. aeruginosa</i>	5	3 (60.0%)	2	2
Total	24	18 (75.0%)	6	7

Fig. 18 Laboratory test before and after treatment with TA-058



併発していたと思われ、そのための白血球増多と考えられた。また、症例 19 は基礎疾患に 膀胱腫瘍、脳梗塞、心筋梗塞を有しており、本剤投与 4 日後に心筋梗塞が発症したための異常値出現と考えられた。

IV 考 察

TA-058 は側鎖に N-メチル-D-アスパラギンを結合した AMPC 誘導体である。この側鎖の改良により AMPC よりも抗菌力の増強、抗菌スペクトルの拡大がはかられている。*S. aureus* などのグラム陽性球菌に対する抗菌力は AMPC より若干劣ると思われるが、グラム陰性桿菌では成績で述べたように *E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. mirabilis* に対する抗菌力は 10^8 , 10^6 /ml 接種で AMPC より優れており、また、*P. aeruginosa* に対してもある程度の抗菌力を持つと思われた。対象菌株は異なるが、教室で測定した CBPC, PIPC の *P. aeruginosa* に対する 10^6 /ml 接種での感受性ピークは各々 25 μ g/ml, 3.13 μ g/ml にあった¹⁴⁾。本剤の *P. aeruginosa* に対する 10^6 /ml 接種での感受性ピークは 50~100 μ g/ml 以上にあるので、本剤は PIPC, CBPC よりも *P. aeruginosa* に対する抗菌力は劣ると思われる。PC 系抗生剤である本剤の抗菌力を低下させる要因として PCase に対する安定性が問題になるが、PCase I, II いずれによっても ABPC, PIPC, APPC 同様に分解される¹⁵⁾。

しかし一方、*E. coli*, *P. mirabilis* 接種によるマウス実験的尿路感染症において示されているように¹⁵⁾、PIPC あるいは CBPC と MIC はほぼ同等であるのに、ED₅₀ 値では本剤ははるかに小さく、*in vivo* 効果では優れていると思われる。

β -lactam 系抗生物質の溶菌作用の主な標的は PBP-1B であり¹⁶⁾、本剤は 1B, 1A, 2, 3 に親和性を示すことから本剤の殺菌的性質がうらづけられた¹⁵⁾。したがって優れた臨床効果が得られたものと思われる。

本剤は血中濃度そのものは SBPC より低値であったが、半減期は 1.5 時間と長めであり、AUC は本剤は 191.2 μ g/ml $\cdot$ hr., SBPC は 219.1 μ g/ml $\cdot$ hr. と大差なかった。

本剤と SBPC の分布容量の比較では、V_c は各 11.16 L, 8.05 L と近似しているが、V_T は 8.80 L, 4.82 L と本剤が SBPC の約 2 倍に達し、本剤の方が SBPC より組織への移行が良好と考えられた。一方、本剤、SBPC 2 g one-shot 静注時の尿中排泄は最初の 1 時間尿で各 16,675 μ g/ml, 9,875 μ g/ml, 1~2 時間尿でそれぞれ 4,200 μ g/ml, 5,650 μ g/ml ときわめて高い濃度が得られた。しかし、本剤に対する高度耐性株 (10^8 /ml 接種

で MIC が 100 μ g/ml 以上を示す株) は *E. coli* で 30 株中 15 株 (50%), *K. pneumoniae* では 30 株中 21 株 (70%), *P. mirabilis* では 30 株中 20 株 (66.7%) であり、*P. vulgaris*, *Enterobacter*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* では高度耐性株の比率はさらに高まった。

教室の角田¹⁷⁾は実験的腎盂腎炎の治療において抗生剤の尿中濃度を指標とする場合、それが起炎菌の MIC を大きく上まわる必要があり、*E. coli*, *Proteus* 感染症では MIC の数倍ないし 10 数倍、*P. aeruginosa* 感染症では数 10 倍の尿中濃度が必要であると述べている。また、著者の 1 人川島¹⁸⁾は緑膿菌接種家兎実験的腎盂腎炎において完全な治療効果を期待するためには、投与された抗生物質の腎組織内濃度が起炎菌の MBC を一定時間以上上まわる必要があることを指摘した。

本剤は主に糸球体から濾過排泄されると考えられており¹⁵⁾、尿の濃縮に伴ない本剤の尿中濃度も高められて排泄されると思われる。しかし、実際に投与された抗生物質の尿中濃度には限度があるので、治療効果が十分に得られるための別の要因として起炎菌の MIC が小さいことが必要になる。本剤の尿中移行はかなり良好であるが、抗菌スペクトル、抗菌力にはかなりの制約がある。いわゆる第 3 世代セフェム系抗生物質について慢性複雑性尿路感染症における臨床評価をおこなった成績では 70% 前後の総合有効率が得られている¹⁹⁾のに比較すると、本剤のそれは 59.1% とやや劣るものであった。しかし、検討症例が少ないことと、また、*S. marcescens* に対し第 3 世代セフェム系抗生物質が 50~100% の除菌率を示しているのに比し本剤は 4 株中 2 株しか除菌されておらず、試験管内抗菌力が反映される結果となった。

慢性複雑性尿路感染症に対する本剤の U. T. I. 薬効評価基準 (第二版) による総合臨床効果は有効率 59.1% であった。投与量が 1 日 1~4 g であるが、1 日 4 g 投与症例は 8 例であった。最近開発される β -lactam 系抗生剤は抗菌力が優れているため投与量の減少が期待されている。PC 系抗生剤は本来副作用が少なく、投与量をかなり増加させようという理由から CBPC あるいは SBPC の大量療法が行われた時期もあった。当時はアミノ配糖体以外にはより抗菌力の強い抗生剤が未だ開発されていなかったため止むをえず大量使用された。しかし、投与量の増加は薬剤の体内蓄積の傾向を助長し、副作用発現の点から好ましいとはいえない。幸い、われわれの症例では本剤投与によると思われる自他覚的副作用、末梢血、血液生化学検査の異常値は 1 例もみられず、本剤の安全性が確認された。

V ま と め

尿路感染症分離グラム陰性桿菌に対する TA-058 の MIC を測定し、AMPC のそれと対比した。本剤の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する MIC は AMPC より優れており、本剤は *P. aeruginosa* に対しても 10^6 /ml 接種である程度の抗菌力が示された。健康成人 4 名に 2 g one shot 静注した時の血中濃度、尿中排泄を測定した結果、本剤は PC 系抗生剤としてはかなり高い血中濃度が得られ、尿中排泄も比較的良好であった。慢性複雑性尿路感染症に対する本剤の総合臨床効果は有効率 59.1% であった。抗菌力、抗菌スペクトルからみて、本剤は尿路感染症治療薬剤としてはある一定の制限をうけるものと思われた。

文 献

- 1) 川島尚志, 他: 尿路感染症における Cefoxitin の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-1): 592~599, 1978
- 2) 大井好忠, 他: 尿路感染症における CS-1170 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-5): 542~549, 1978
- 3) 大井好忠, 他: 尿路感染症における Cefsulodin (SCE-129) の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-2): 393~399, 1979
- 4) 大井好忠, 他: 尿路感染症における Cefotiam (SCE-963) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-3): 620~628, 1979
- 5) 川島尚志, 他: 尿路感染症における Cefamandole の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-5): 543~550, 1979
- 6) 小島道夫, 他: 泌尿器感染症における Cefotaxime の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-1): 829~838, 1980
- 7) 大井好忠, 他: 抗生剤の尿中抗菌力に関する研究 Cefprozime (FK-749) と Cefotiam の比較を中心として。Chemotherapy 28 (S-5): 789~796, 1980
- 8) 川島尚志, 他: 尿路感染症における Cefprozime の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-5): 797~811, 1980
- 9) 川島尚志, 他: 尿路感染症における Cefoperazone (T-1551) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-6): 768~778, 1980
- 10) 後藤俊弘, 他: 尿路感染症における 6059-S の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-7): 871~882, 1980
- 11) 川島尚志, 他: 尿路感染症における Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1): 897~911, 1981
- 12) YOSMITADA OHI et al.: *In vitro* and clinical evaluation of Cefprozime in urinary tract infection; A comparison with Cefotiam. Current Chemotherapy and Immunotherapy (Proceeding of the 12th ICC) Vol. I: 408~410, 1981
- 13) 後藤俊弘, 他: 尿路感染症における Cefotetan (YM-09330) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30 (S-1): 753~769, 1982
- 14) 大井好忠, 他: 尿路感染症における T-1220 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 25: 1413~1419, 1977
- 15) 新薬シンポジウム, TA-058, 第 30 回日本化学療法学会総会, 1982 (東京)
- 16) 松橋通生, 他: ペニシリン結合蛋白, 理論と実際。Chemotherapy 27: 827~840, 1979
- 17) 角田和之: 実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究。泌尿紀要 19: 931~962, 1973
- 18) 川島尚志: 緑膿菌性腎盂腎炎の化学療法に関する実験的研究。Chemotherapy 25: 2371~2386, 1977
- 19) 大井好忠: 尿路感染症, 第 3 世代セフェム系抗生物質を中心として, 臨床と研究 59: 3250~3258, 1982

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF TA-058 IN URINARY TRACT INFECTION

TAKASHI KAWABATA, YOSHITADA OHI, TOSHIHIRO GOTO,
AKINORI HANAFUSA, TOSHIAKI KAKINOKI and KENICHIRO OKAMOTO
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
(Director: Prof. K. OKAMOTO)

SHINICHI NAGATA and CHAN YING FAI
Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

SETSUO ASECHI and NICHIRO SAKAMOTO
Division of Urology, Kagoshima City Hospital

MIC of TA-058 and AMPC against 210 strains of GNR including each 30 strains of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Enterobacter*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa* isolated from U.T.I. were measured by agar dilution method with inoculum size of 10^8 /ml and 10^6 /ml. Antibacterial activity of TA-058 against *E. coli* showed two peaks of MIC distribution at 3.13 μ g/ml and higher than 100 μ g/ml. Antibacterial activities of TA-058 seemed to be one fold stronger than AMPC. Both drugs did not demonstrate strong activity against *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*. Nevertheless, TA-058 was a little superior than AMPC. *P. vulgaris*, *Enterobacter* and *S. marcescens* seemed to be resistant to both drugs. *P. aeruginosa* was not sensitive to this drug with 10^8 /ml inoculum size but 19 out of 28 strains (67.8%) distributed from 3.13 μ g/ml to 50 μ g/ml with 10^6 /ml inoculation.

Bolus injection of 2 g of TA-058 and SBPC was administered to 4 male healthy volunteers by cross-over method. Serum peak level was obtained 5 minutes after the injection, 148.3 μ g/ml for TA-058 and 202.5 μ g/ml for SBPC. Serum half-life of β -phase of the drug was 1.5 hours, which was a little longer than that of SBPC. AUC of the two drugs ranged 191.2 μ g/ml $\cdot$ hr. and 219.1 μ g/ml $\cdot$ hr., respectively.

Urinary excretion rate of TA-058 and SBPC until 6 hours was measured as much as 81.1% and 82.6%, respectively. Maximum urinary concentration was recorded at the first 1 hour urine, 16,675 μ g/ml for TA-058 and 9,875 μ g/ml for SBPC.

TA-058 was administered to 22 patients with chronic U.T.I. 1 to 4 g daily for 5 days. Overall clinical efficacy according to the 2nd criterion recommended by Japanese U.T.I. committee was evaluated excellent in 6, moderate in 7 and poor in 9 cases, counting 59.1% of effectiveness rate.

Five strains of *S. faecalis* and a few of *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. marcescens* and other bacteria were cleared from the urine after the treatment.

No adverse subjective effect and abnormal clinical laboratory test were observed with this regimen.