

尿路感染症における Talampicillin の臨床効果

国立京都病院泌尿器科

中 川 清 秀
福 山 拓 夫
神 波 照 夫

CLINICAL USE OF TALAMPICILLIN IN SIMPLE AND COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Kiyohide NAKAGAWA, Takuo FUKUYAMA and Teruo KONAMI

From the Department of Urology, Kyoto National Hospital

(Director: Dr. K. Nakagawa M. D.)

Talampicillin was administered to 31 cases of urinary tract infections.

In 31 cases of urinary infections having underlying diseases, the clinical results of trial were excellent in 13 cases, good in 9 cases, moderate in 7 cases and poor in 2 cases.

As to the side effect, whole body eruption was found in one case and administration of the drug was discontinued.

1971年山之内製薬株式会社中央研究所で開発された talampicillin (TAPC) は、新しい ampicillin 系の誘導体でその構造は Fig. 1 に示すごとく、ampicillin (ABPC) の phthalidylester で消化管からの吸収がきわめて良く同量の ABPC を投与した場合に比べ約2倍の血中濃度、尿中排泄が見られる点が特長とされている。

今回われわれは山之内製薬より本剤の提供を受け、尿路感染症特に単純性膀胱炎を中心にその臨床効果を検討する機会を得、若干の知見を得たのでその臨床成績について報告する。

臨 床 成 績

1 対象患者

1779年9月から1789年2月末までに国立京都病院泌尿器科外来を訪れた単純性膀胱炎患者24例、急性腎盂炎患者5例、前立腺摘除術後の複雑性膀胱炎患者2例の計31例について検討をおこなった。

年齢は14歳～72歳で平均年齢は44.2歳、男性7例、女性24例であった。

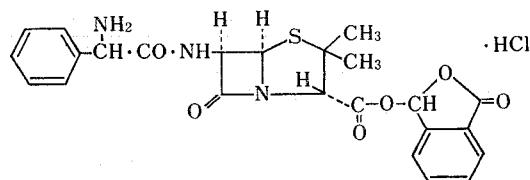
2 投与方法

TAPC 1回 250 mg 1日4回、1日量 1,000 mg、7日間投与15例、1回 500 mg 1日3回、1日量 1,500 mg、7日間投与16例で何れの場合も7日間投与を原則としたが、後者の場合には14日および21日投与例もあった。

3 効果判定

効果判定は7時間投与後におこない、判定基準は次のごとくおこなった。

Fig. 1.



phthalidyl (2S,5R,6R)-6-[(2R)-(2-amino-2-phenyl) acetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptane-2-carboxylate hydrochloride

$C_{24}H_{23}N_3O_6S \cdot HCl = 517.98$

Table 1. Therapeutic effectiveness of Talampicillin in urinary tract infections

No.	Case	Sex	Age	Diagnosis	Dose (Capsel) & days	Isolated Before	Organism After	Improvement of subjective symptoms	Improvement of urinary findings	Response	Side effects
1	H.	♂	46	Acute cystitis	4 × 1	<i>Pseudomonas cepacia</i>	—	++*	+*	good	—
2	I.	♀	64	"	"	<i>E. coli</i>	—	+	++	moderate	—
3	M.	♀	33	"	"	Unknown	Unknown	—	++	moderate	—
4	T.	♀	20	"	"	Unknown	+	+	+	moderate	—
5	K.	♀	63	"	"	<i>E. coli</i>	—	++	++	excellent	—
6	O.	♀	25	"	"	<i>E. coli</i>	—	++	++	excellent	—
7	H.	♀	68	"	"	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml	+	++	++	good	—
8	U.	♀	34	"	"	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	++	++	—	moderate	examthem
9	K.	♂	27	"	"	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	—	+	+	good	—
10	K.	♀	46	"	"	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	+	++	++	good	—
11	K.	♀	52	"	"	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	10 ² /ml +	++	++	good	—
12	I.	♀	24	"	"	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	10 ² /ml +	++	++	good	—
13	O.	♀	55	"	"	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 10 ⁴ /ml	—	++	++	excellent	—
14	O.	♀	49	"	"	(1) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (2) <i>E. coli</i>	+	+	—	moderate	—
15	U.	♂	14	"	"	<i>Proteus mirabilis</i>	—	++	++	excellent	—
16	H.	♀	44	"	6 × 7	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	—	++	++	excellent	—
17	M.	♀	32	"	"	<i>E. coli</i> (<i>Klebsiella</i>)	+	++	++	moderate	—
18	T.	♀	69	"	"	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	—	++	++	excellent	—
19	M.	♀	55	"	"	<i>Pseudomonas cepacia</i>	—	++	++	excellent	—
20	N.	♀	32	"	"	<i>Klebsiella</i>	—	++	++	excellent	—
21	K.	♀	67	"	"	<i>Klebsiella</i>	—	++	++	excellent	—
22	I.	♀	45	"	"	<i>Candida</i>	—	++	++	excellent	—
23	S.	♀	23	"	"	<i>E. coli</i>	—	++	++	excellent	—
24	T.	♀	51	"	"	<i>E. coli</i>	—	++	++	excellent	—
25	I.	♂	72	Chronic cystitis after BPH	6 × 14	<i>E. coli</i>	++	+	—	excellent	—
26	K.	♂	64	"	"	—	Unknown	+	—	excellent	—
27	O.	♀	36	Acute pyelonephritis	6 × 21	<i>Proteus mirabilis</i> 10 ² /ml	—	++	++	excellent	—
28	N.	♀	32	"	6 × 7	—	—	++	+	good	—
29	Y.	♂	51	"	"	<i>Proteus mirabilis</i>	—	++	+	good	—
30	O.	♀	25	"	6 × 14	<i>E. coli</i>	+	+	—	moderate	—
31	Y.	♂	44	"	6 × 7	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Unknown	—	++	good	—

Improvement of subjective symptoms and urinary findings * ++ Good
+ Moderate
— Poor

著効：菌消失，自覚症状，尿所見何れも改善せるもの。

有効：菌消失または菌減少著明（ $10^3/\text{ml}$ 以下）で自覚症状，尿所見の何れも改善せるもの。

やや有効：菌減少（ $10^3/\text{ml}$ 以下）するも，自覚症状，尿所見の改善度の少ないもの。

無効：菌，自覚症状，尿所見に全く改善が見られなかったもの。

4 臨床効果

臨床成績は Table 1 に示すごとくである。

Talampicillin 投与31例中，著効13例（41.9%），有効9例（29.0%），やや有効7例（22.6%），無効2例（6.5%）で著効，有効を有効とすれば有効率は70.9%，やや有効例までを加えれば93.5%の有効率であった。そのうち急性尿路感染症例は29例で著効例13例，有効例は9例で75.9%の有効率であった。複雑性尿路感染症はわずかに2例であったが何れも無効であった（Table 2）。

Table 2. Clinical effectiveness of Talampicillin in urinary tract infections (31 cases)

Disease Effects	Acute cystitis	Acute pyelonephritis	Chronic cystitis	Total
Excellent	12	1		13 (41.9%)
Good	6	3		9 (29.0%)
Moderate	6	1		7 (22.5%)
Poor			2	2 (6.4%)

分離菌株は28株で菌種別による TAPC の効果は下記のごとくである。うち *E. coli* は15株で約半数を占め，次いでグラム陽性菌の *Staphylococcus epidermidis* の5例，他のグラム陰性桿菌は2～3例で菌種は *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Pseudomonas cepacia* であった（Table 3）。分離菌に対する効果を見れば *E. coli* では菌消失例は15例中6例（40%），菌減少例8例（53.3%），うち1例は *Klebsiella* に菌交代が起こった。*Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas cepacia* は2～3例の少数ではあるが，全例に菌消失を認め，*Staphylococcus epidermidis* は5例中3例（60.0%）に菌消失1例に菌減少を認めた（Table 4）。

また菌種別の代表的抗生物質に対する（disc 法による）感受性は Table 5 に示すごとくで，*E. coli* では CP, ABPC, CEX, TC; *Klebsiella* では ABPC, CEX, CP, TC; *Proteus mirabilis* では ABPC, CP; *Pseudomonas cepacia* では CP; *Staphylococcus epidermidis* では PC, ABPC, EM, CP, TC に強い感受性（ $\equiv$ ）を示してい

Table 3. Correlation of isolated organisms and clinical effects

Response Organisms	Excellent	Good	Moderate	Poor	Total
<i>E. coli</i>	5	4	5	1	15
<i>Klebsiella</i>	2				2
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1			3
<i>Pseudomonas cepacia</i>	1	1			2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2	1		5
<i>Candida</i>	1				1
Unknown		1	2	1	4
Total	13 (40.6%)	9 (28.1%)	8 (25.0%)	2 (6.2%)	32

Table 4. Bacteriological results

Results Organism	Number of isolated organisms	Disappeared	Decreased	Changed	Untested
<i>E. coli</i>	15	6	8	(1)	1
<i>Klebsiella</i>	2	2			
<i>Proteus mirabilis</i>	3	3			
<i>Pseudomonas cepacia</i>	2	2			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	3	1		1
<i>Candida</i>	1	1			
Total	28	17	9	(1)	2

Table 5. Disc sensitivity of organisms to antibiotics

Disc to antibiotics Organisms	PC	ABPC	CEX	EM	CP	TC	S	Un-tested
<i>E. coli</i>	$\equiv$ 3 - 11	$\equiv$ 13 - 1	$\equiv$ 13 - 1	$\equiv$ 2 + 1 - 11	$\equiv$ 14 - 2 - 11	$\equiv$ 13 - 2	$\equiv$ 2 + 5 - 5	
<i>Klebsiella</i>	- 2	$\equiv$ 2	$\equiv$ 2	$\equiv$ 2	$\equiv$ 2	$\equiv$ 2	$\equiv$ 1 - 1	
<i>Proteus mirabilis</i>	$\equiv$ 1 - 1	$\equiv$ 2	$\equiv$ 2	- 2	$\equiv$ 2	- 2	- 1	1
<i>Pseudomonas cepacia</i>	- 2	- 2	- 2	- 2	$\equiv$ 2	- 2	+ 2	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	$\equiv$ 1	$\equiv$ 1	- 1	$\equiv$ 1	$\equiv$ 1	$\equiv$ 1		4
<i>Candida</i>								1

た。分離菌株の ABPC に対する感受性の百分率は *Klebsiella* 100%，*E. coli* 85.7%，*Proteus mirabilis* 66.6% でこれらの菌株に対して感受性はかなり高く維持されていたが，*Pseudomonas cepacia*, *Candida* には共に感受性はなく，*Staphylococcus epidermidis* では，1例のみ強い感受性を示したが他は不明であった（Table 6）。

副作用

尿路感染症31例のほとんど全例にアルサルミン 3.0 g の内服を併用したが，胃腸障害を訴えたものはな

Table 6. Sensitivity of the isolated Organisms to Ampicillin

Organisms	Disc to Ampicillin #	—	Untested	Total
E.Coli	12 (85.7%)	2		14
Klebsiella	2 (100%)			2
Proctus mirabilis	2 (66.6%)		1	3
Pseudomonas cepacia		2	1	3
Staphylococcus epidermidis	1		4	5
Candida			1	1

く、1例に内服10日後に発疹を認め投薬を中止した。

その他血液の生化学的検査は外来患者のためおこなっていない。

考 察

Aminobenzyl penicillin (ABPC) は広域性の抗生物質として現在グラム陰性菌、陽性菌に強い抗菌力を示し、すでに尿路感染症の治療に広く使用されている。今回山之内製薬で開発された talampicillin は ABPC と同量の内服により2倍の血中濃度、1.5~2.0倍の尿中排泄率が得られ、副作用も比較的少なく、尿路感染症に対して優れた抗生物質であることは諸施設よりすでに報告されている。

すなわち石神らは単純性尿路感染症22例で有効率は81.8%, *E. coli* の菌消失率77.3%, 西浦らは尿路感染症30例に使用し急性尿路感染症で有効率81%, 慢性尿路感染症では5.7%, 新島らは単純性膀胱炎56例で72.5%の有効率であったと報告している。

われわれの臨床効果も先人の成績とほぼ同様で、対象症例31例中急性尿路感染症は29例でその有効率は70.9%, 急性単純性膀胱炎24例では、その有効率は75.0%であった。

次に今回は TAPC を4 capsules (1,000 mg) 投与群と、6 capsules (1,500 mg) 投与群の投与方法をおこなったが、両群の薬剤効果を比較検討すれば Table 7 より明らかなごとく、4 capsules 投与群では有効例は

Table 7. Comparison of clinical results for urinary tract infections of Talampicillin(1,000mg) and Talampicillin (1,500mg)

Effects	Exellent	Good	Moderate	Poor	Total
Talampicillin					
1,000mg	4 (26.6%)	6 (40%)	5 (33.3%)		15
1,500mg	9 (56.2%)	3 (18.7%)	2 (12.5%)	2 (12.5%)	16

15例中10例、有効率は66.6%であったが、6 capsules 投与群では16例中12例、有効率は75.0%であった。

また菌の消失率は4 capsules 投与群が46.6%に対し、6 capsules 投与群では78.5%と高かった (Table 8)。

さらに急性単純性膀胱炎のみで比較すれば、各群の菌の消失率はそれぞれ46.6%, 88.8%, 自覚症状改善度、尿所見改善ではそれぞれ88.8%, 100%と両者間かなりの差が見られ (Table 9), 症例が少なく両者間の差異を充分検討することはできなかったが TAPC 4 capsules (1,000 mg) 投与では大部分の例で菌の減少 (10^2 /ml) は見られたが、菌の消失までには至らず自・他覚所見ともに効果が若干劣るように思われた。

Table 8. Comparison of clinical results for acute urinary tract infections to Talampicillin (1,000mg) and Talampicillin (1,500 mg)

Effects	Disappeared of organisms	Improvement of subjective symptoms	Improvement of unmany findings	Total
TAPC				
1000mg	7 (46.6%)	10 (66.6%)	10 (66.6%)	15
1500mg	11 (78.5%)	13 (92.8%)	12 (85.7%)	14

Table 9. Comparison of clinical results for acute cystitis

Effects	Disappeared of organisms	Improvement of subjective symptoms	Improvement of unmany findings	Total
TAPC				
1000mg	7 (46.6%)	10 (66.6%)	10 (66.6%)	15
1500mg	8 (88.8%)	9 (100%)	9 (100%)	9

新島らは63株中 *Klebsiella* への菌交代は9株 (14.2%) と報告しているが、われわれも28株中1株 (3.5%) に菌交代を認めた。

次に副作用については、研究会の集計では10.8%に副作用を認めており、発疹は4.9%, 胃腸障害は5.9%で amoxycillin と同程度と報告されている。自験例31例ではほぼ全例にアルサルミン 3.0 g の併用をしたため胃腸障害は認めなかったが、1例 (3.2%) に発疹を認め薬剤の投与を中止した。

結 語

1) 31例の単純性、複雑性尿路感染症に使用し、著効13例、有効9例、やや有効7例、無効2例、有効率70.9%の成績を得た。

2) 単純性膀胱炎24例では、著効12例、有効6例、やや有効6例、有効率75.0%であった。

3) Talampicillin 1,000 mg, 1,500 mg 投与では、有効率はそれぞれ66.6%, 75.0%, また菌の消失度では

46.6%, 88.8% と, 1,500 mg 投与の方が若干優れているように思われた。

4) 副作用は31例中1例(3.2%)に発疹を認め薬剤を中止している。

参 考 文 献

- 1) Shiobara, Y., Tachibana, A., Sasaki, H., Watanabe, T. & Sado, T.: Phthalidyl D-2-aminobenzyl penicillinal hydrochloride (PC-183). A new orally active ampicillin ester, J. Antibiotics, 27: 665~674, 1974.
- 2) 石神襄次・三田俊彦・片岡頌雄・富岡 収：尿路感染症に対する Amoxycillin の応用. Chemotherapy, 21: 1,687~1,996, 1973.
- 3) 古沢太郎・石神襄次：急性単純性膀胱炎に於ける

Amoxycillin, および Ampicillin の二重盲検試験法による臨床比較成績について. Chemotherapy, 22:645~653, 1974.

- 4) Talampicillin (PC-183) 研究資料, 1975. 5
- 5) 鄭 彬・塩味陽子・野村恭博・河田幸道・西浦常雄：泌尿器科領域における Talampicillin の基礎的, 臨床的検討. 日感染学誌, 49: 542~546, 1975.
- 6) 三田俊彦・片岡襄雄・石神襄次：泌尿器科領域における Talampicillin の基礎と臨床. 日感染学誌, 49: 547~554, 1975.
- 7) 近藤捷嘉・高木 均・新島端夫：尿路感染症に対する Talampicillin の検討. 日感染学誌, 49: 555~566, 1975.

(1978年6月9日迅速掲載受付)

訂正：Table 5 中の TC 欄4段目-2, S 欄2段目-5, 7段目-2はそれぞれ+2, +5, +2に訂正します。Table 8, 9 の unmany は urinary の誤りです。