

血液疾患二次感染症に対する Ticarcillin の臨床的検討

三国主税

国立札幌病院消化器科

Ticarcillin (TIPC) は英国ビーチャム社において開発された注射用の半合成ペニシリン剤で、Carbenicillin (CBPC) と類似の広範囲抗菌スペクトルを有し、とくに *Ps. aeruginosa* に対する抗菌力が CBPC を上回るものとして注目されている。

われわれは今回、白血病などの血液疾患に併発した二次感染症に対する本剤の臨床効果について検討したので報告する。

I 対象と方法

1. 投与対象

本検討では昭和51年4月から昭和52年3月までに、白血病などの血液疾患のため加療入院した患者のうち38°C以上の高熱が出現し、感染症の疑いが強くもたれた11例を対象とした。基礎疾患の内訳は急性白血病6例、悪性リンパ腫3例および再生不良性貧血、転移性肝癌の各1例である。

2. 投与方法

TIPC による治療は発熱後、直前の細菌学的検索の結果をまつことなしに、ただちに開始することとし、1日量12gを朝・夕の2回に分けて、90~120分かけて点滴静注した。使用期間は4~23日間であった。また、本剤以外の抗生剤の併用は、対象とした疾患の特質を考えると避けられないことであるが、出来るだけ最小限にとどめることとした。併用剤の内訳は cephalosporin 系剤 (CEZ) 5例、aminoglycoside 系剤 (GM もしくは DKB) 2例、および cephalosporin 系剤+aminoglycoside 系剤 (CEZ+DKB) 2例で、TIPC 単独投与症例は2例であった。

II 成績

1. 臨床効果

今回の検討では cephalosporin 系剤、aminoglycoside 系剤などの抗生剤を併用した症例が多く、本剤だけの臨床効果を判定することは困難であるが、本剤投与前の抗生剤による臨床症状の改善の程度および本剤投与後の臨床症状（とくに発熱の程度）の推移を判定の目安として、治療期間中に平熱化し他の臨床症状も一応緩解された場合を有効、部分的な症状の改善しか得られな

った場合をやや有効、全く症状の改善が認められず他の治療にきりかえざるを得なかった場合を無効とした。また、TIPC に全く感受性のない菌が起炎菌としてうたがわれた症例において有効な結果が得られた場合は、併用剤の効果のためとみなし判定保留として扱った。その結果、本剤の臨床効果は Table 1 の症例一覧表に示されるように、有効7例、やや有効1例、無効1例、判定保留2例であった。起炎菌別には、*Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* に有効であった。

次に代表的な症例についてのべる。

Case No. 5 (Fig. 1) は32才の女性で、前骨髄球性白血病のための DCMP 療法中白血球1,100と減少したため、感染予防として SBPC 20g/日+CEZ 4g/日の併用投与したにもかかわらず、39.2°Cの高熱をきたしたため、TIPC 12g/日+GM 160mg/日の治療にきりかえた。本剤投与前における細菌培養の結果、歯肉から *Ps. aeruginosa*, *Serratia*、血液から *Serratia* がそれぞれ検出された。治療4日目に完全解熱と、血液からも *Serratia*

Fig. 1 Clinical course of case No. 5

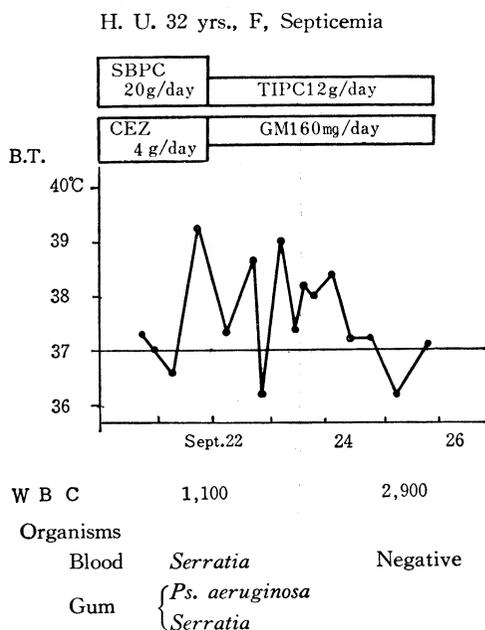
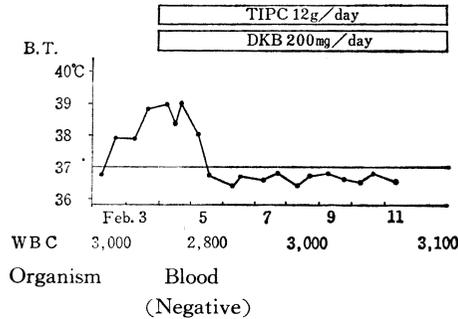


Table 1 Results of TIPC therapy

Case No.	Age, Sex	Infections	Underlying disease	Pre-therapy	TIPC therapy		Organisms isolated (Materials)	Clinical effect	Side effect
					Daily dose	Duration (days)			
1	26 M	Pharyngitis	AML	—	TIPC CEZ	12 g 4 g	<i>Enterobacter</i> (Sputum)	Good	—
2	41 F	UTI	AML	—	TIPC	12 g	<i>Citrobacter</i> (Urine)	Good	—
3	44 M	Pneumonia	AML	CEZ (2 g) CBPC (4 g) ABPC (4 g)	TIPC DKB	12 g 4 g 200 mg	<i>Klebsiella</i> (Sputum)	?	Eruption
4	59 M	Bronchopneumonia	AML	CEZ (4 g) SBPC (10 g)	TIPC CEZ	12 g 10 g	Unknown	Good	—
5	32 F	Septicemia	AMoL	SBPC (20 g) CEZ (4 g)	TIPC GM	12 g 160 mg	<i>Serratia</i> (Blood) <i>Ps. aeruginosa</i> } (Gum) <i>Serratia</i>	Good	—
6	26 M	Septicemia	AML	—	TIPC CEZ	12 g 4 g	Anaerobic GPR (Blood)	Poor	—
7	65 M	Enteritis	Metastatic hepatoma	—	TIPC	6 g	<i>Ps. putrefaciens</i> (Pus)	Good	—
8	56 M	UTI	Hodgkin's disease	DKB (200 mg)	TIPC CEZ	12 g 4 g	<i>E. coli</i> (Urine)	?	—
9	60 F	Periproctitis	Malignant lymphoma	—	TIPC DKB	12 g 200 mg	Unknown	Good	—
10	61 M	Pneumonia	Malignant lymphoma	SBPC (10 g) GM (160 mg)	TIPC CEZ	12 g 4 g	Unknown	Good	—
11	61 M	Bronchopneumonia	Aplastic anemia	SBPC (10 g) DKB (100 mg) CEZ (8 g)	TIPC DKB CEZ	12 g 100 mg 8 g	<i>Acinetobacter</i> (Sputum)	Fair	—

Fig. 2 Clinical course of case No. 9

E. S. 60 yrs., F, Periproctitis
(Malignant lymphoma)



の消失が認められた。しかし、本例はまもなく原疾患による DIC が増強し腎不全のため死亡している。

Case No. 9 (Fig. 2) は60才の女性で、2年前に発症した B cell 型 non Hodgkin's lymphoma が再発し、VEP 療法中肛門周囲炎による 39°C の高熱を呈した症例で、血液培養などの菌検索にもかかわらず起炎菌は判明しなかった。ただちに TIPC 12g/日+DKB 200 mg/日の併用を開始し、2日目に解熱が認められ局所所見も漸次軽快した。

2. 臨床検査成績

TIPC 投与前後における血液、肝、腎機能についての臨床検査成績は Table 2 および 3 に示すとおりである。Case No. 1 および 4 に軽度の GPT 上昇 (17→48, 27→36) を認めたが、同時に使用している 6 MP, Endoxan の影響も考えられる。Case No. 5 の貧血 (Hb: 10.9→9.3), GOT 上昇 (14→60), Al-P 上昇 (4.6→14.3), Bilirubin 上昇 (1.3→17.4) および BUN 上昇 (18.8→90.0) は原疾患 (前骨髄球形白血病) による DIC に伴う microangiopathic hemolytic anemia と腎疾患の所見で、本剤とは無関係と考えるべきであろう。また、Case No. 7 の Al-P 上昇 (8.6→25.2) は転移性肝癌の増悪によるものである。

以上、本剤投与によると思われる異常所見は認められなかった。

3. 副作用

Case No. 3 において、TIPC 12g/日使用14日目に軽度の発赤性皮疹を体幹に認めたが、本剤による治療終了後まもなく消失した。その他の症例では自・他覚的な副作用は全く認められなかった。

考 案

急性白血病、再生不良性貧血患者などで顆粒球減少状態にあるときは、とくにグラム陰性桿菌群による感染症が好発しやすく、このことはすでに内外ともに多く報告

Table 2 Laboratory findings (1)

Case No.	RBC ×10 ⁴	Hb g/dl	Ht %	WBC	LC* %	E. %	B. %	N. %	L. %	M. %	Pt. ×10 ⁴	
1	Before	307	9.0	28	1,700	19	0	0	32	45	4	2
	After	392	11.6	35	2,000	12	0	0	45	38	5	2
2	Before				1,100	40	0	0	8	52	0	6
	After				9,900	95	0	0	1	4	0	10
3	Before	155	4.5	14	1,400	12	0	0	4	84	0	4
	After	322	10.4	31	6,800	0	0	0	43	42	12	32
4	Before	257	7.9	24	2,700	10	0	0	6	82	2	3
	After	263	8.1	24	1,900	4	0	0	8	84	4	20
5	Before	380	10.9	32	1,100							
	After	306	9.3	26	2,900							
6	Before	277	9.3	28	2,500	94	0	0	5	0	1	3
	After											
7	Before	440	12.4	37	7,000		7	1	69	18	5	20
	After	504	13.8	42	14,700		1	0	72	20	7	26
8	Before	272	8.5	25	3,300							
	After	366	11.6	34	5,600							
9	Before	259	9.4	28	3,000		4	1	88	3	4	14
	After	274	10.0	30	3,100		1	0	85	11	3	14
10	Before	226	6.8	21	1,000							16
	After	364	11.7	35	2,100							19
11	Before	236	7.2	21	1,400		0	0	12	86	2	2
	After	304	9.2	27	1,500		0	2	10	84	4	2

* Leukemic cell

Table 3 Laboratory findings (2)

Case No.		GOT (u.)	GPT (u.)	Al-P (KA)	T-bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
1	Before	17	17	4.2	0.5	10.2	136	4.2	98
	After	19	48	4.1	0.7	12.4	132	4.1	96
2	Before	31	63	8.4	2.3		140	4.8	102
	After	27	35	6.0	0.4		142	4.4	98
3	Before	14	12	5.4	0.4				
	After	7	2	7.7	0.3				
4	Before	16	27	6.5	1.2	17.2	136	4.4	
	After	32	36	11.7	1.2	16.6	134	4.2	96
5	Before	14	22	4.6	1.3	18.8			
	After	60	19	14.3	17.4	90.0			
6	Before	22	24	6.2	0.9				
	After	11	14	5.6	0.6				
7	Before	20	14	8.6					
	After	23	20	25.2					
8	Before	59	35	41.8	10.2				
	After	55	13	40.9	5.8				
9	Before	26	26	4.9	0.4				
	After	20	31	5.2	0.4				
10	Before	12	5	5.2	0.6	19.3			
	After	29	24	6.6	0.4	17.0			
11	Before	28	40	8.3	0.4	19.7			
	After	29	29	9.8	0.4	22.2			

されているところである¹⁾²⁾。このような二次感染症では、発熱後24時間内に死亡する例も少なくないため、起炎菌の同定、薬剤感受性を調べるという時間的余裕が与えられないまま、何らかの抗生剤投与を実施しなくてはならない状況下におかれている。このような場合、われわれは従来から血液その他の感染症と推定される部位の細菌学的検索を行なうとともに、発熱後遅くとも2時間以内に薬理的性質の異なる2~3剤の抗生剤併用投与を開始するようにしている。

今回、こうした血液疾患に伴う二次感染症患者に対し penicillin 系剤として CBPC, SBPC の代わりに TIPC を投与し、上述のように一応満足すべき結果が得られた。

基礎的検討から TIPC はグラム陰性桿菌とくに *Ps. aeruginosa* に対し、CBPC に比し1~2段階強い抗菌力を有し³⁾⁴⁾、かつ静注後の血清中濃度も同じかそれを上回ることが明らかにされている。したがって、CBPC の大量投与が必要とされた症例に対しても本剤はCBPC の半量で充分と考えられるので、それだけ血清中電解質のバランスに異常をきたす危険性も薄められよう。

また、本剤はCBPCと同様GMなどのaminoglycoside系剤との併用により相乗効果を示すので²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾、われわれがCase No. 5で経験したように *Ps. aeruginosa* の感受性がたとえよくなくても、より有効な結果を得ることができよう。

TIPC の投与方法について、今回の検討では1日量12gを朝・夕の2回点滴静注する様式をとったが、これは当病院の治療体制の制約があったためであり、出来れば3~4回に分割したほうが良いと思われる。

文 献

- 1) YOUNG, V. M.; S. C. SCHIMPF, W. SATTERLEE & A. SERPICK: Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *New Engl. J. Med.* 284: 1061~1065, 1971
- 2) SCHIMPF, S. C.; W. H. GREENE, V. M. YOUNG & P. H. WIERNIK: Significance of *Pseudomonas aeruginosa* in the patients with leukemia or lymphoma. *J. Infect. Dis.* 130 (Suppl): s29~s31, 1974
- 3) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: Semisynthetic penicillin 6-[D(-)- α -carboxy-3-thienylacetamido] penicillanic acid active against *Pseudomonas in vitro*. *Applied Microbiology* 21 (1): 66~70, 1971
- 4) SUTHERLAND, R.; J. BURNET & G. N. ROLINSON: α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.*

- 1970 : 390~395, 1971
- 5) ACRED, P.; P. A. HUNTER, L. MIZEN & G. N. ROLINSON : α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin : *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1970 : 396~401, 1971
- 6) WALD, E. R.; H. C. STANDIFORD, B. A. TATEM, F. M. CALIA & R. B. HORNICK : BL-P 1654, ticarcillin and carbenicillin : *in vitro* comparison alone and in combination with gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7 : 336~340, 1975

CLINICAL EXPERIENCE WITH TICARCILLIN IN SEVERE INFECTION

CHIKARA MIKUNI

Department of Internal Medicine, National Sapporo Hospital

Ticarcillin was administered at a daily dose of 12g to 11 cases of severe infections complicated with acute leukemia, malignant lymphoma, aplastic anemia *etc.*, and a good efficacy was obtained in 7 cases. Especially by combining with aminoglycoside antibiotics, satisfactory results were obtained.

As to side effect, eruption was observed in only one case, which disappeared after interruption of administration.