

## Ticarcillin に関する臨床的検討

富岡 一・小林芳夫・杉浦浩策・青木 誠・菊池正夫  
根岸昌幸・金子盾三・外山圭助・長谷川弥人  
慶応義塾大学医学部中央検査部，内科

新しい半合成 penicillin 剤である Ticarcillin(TIPC)につき臨床的検討を行なったので、その成績を報告する。

## 投与症例ならびに投与方法

昭和51年8月から昭和52年3月までに慶応義塾大学病院内科に血液疾患を基礎疾患として入院加療中の患者のうち、38°C以上の発熱をきたし感染症が疑われた7例10件を対象とした。

基礎疾患の内容は Table 1 に示したように、急性骨髄性白血病(AML)5例7件，acute myelomonocytic leukemia (AMMoL)1例2件，特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)1例1件である。

TIPC の投与は、感染症が疑われた時点で、血液、咽頭および喀痰、尿培養を施行後、その培養結果を待つことなしにただちに開始した。投与量は TIPC と同系統の penicillin 剤である Carbenicillin (CBPC) および Sulbenicillin (SBPC) の *in vivo* および *in vitro* におけるわれわれの成績<sup>1)2)3)4)</sup>と、*in vitro* における TIPC と CBPC, SBPC の抗菌力の比較成績<sup>5)</sup>を参考として、1回2～6g (点滴静注)，1日2～4回の範囲で症状に応じて決定した。*In vitro* における Gentamicin (GM) と TIPC の相乗効果の成績<sup>5)</sup>から、*in vivo* における併用効果を期待して aminoglycoside 系抗生剤を主として併用薬剤として使用した。

## 効果判定基準

基礎疾患が血液疾患、なかでも急性白血病が6例9件をしめるという特殊性を考慮して効果判定基準として完全解熱の有無を第1とし、さらに原因菌が判明ないし推定された場合には、その菌の消長をからみあわせ、特定の臓器感染症状が認められる場合には、その臓器感染所見をそれぞれからみあわせ、有効、無効の判定を下した。

## 成 績

TIPC 投与症例の全症例を Table 1 に記した。5例6件が有効と判定され、このうち4例4件 (Case 2, 3, 8, 9) は急性白血病を基礎疾患として加療中 38°C 以上の発熱を認め敗血症が疑われ、TIPC 6～16g/日に加

えて GM 160mg/日 (Case 2, 3, 8) あるいは Amikacin (AMK) 800 mg/日 (Case 9) が併用投与されていた。痔核分泌物から *Bacteroides* が検出されていた Case 9 では Lincomycin (LCM) が併用投与されていたが、LCM は TIPC 投与前から投与されていたにもかかわらず 39°C 以上の発熱を認め、TIPC, AMK の追加投与により解熱を認めており、一応有効と判定した。Clindamycin (CLDM) が併用投与されていた Case 8 については症例を例示して、有効の判定の根拠を示した。これら4例は、発熱の原因をもとめるべき臓器感染症状の所見が乏しく、敗血症が疑われたが血液培養陰性のため、septicemia の疑い、と診断した。

血中から菌を証明し、敗血症の確診を下し得たのは Case 7 の *Enterobacter* 敗血症例、および Case 10 の *Klebsiella* 敗血症例の2例である。いずれも死亡例であるが、このうち *Enterobacter* 敗血症例 (Case 7) の血中検出菌は disc 法で、CBPC, GM に耐性であった。一応無効と判定した。*Klebsiella* は通常 TIPC をはじめ penicillin 系抗生剤には耐性であるため、Case 10 を効果判定対象から除外した。

有効例と判定した残る2件 (Case 1, 5) について検討を加えると、Case 1 では自・他覚所見ともに咽頭炎の所見を示し、咽頭培養において *Ps. aeruginosa* および *Enterobacter* が検出されており、TIPC 3g×2/日の投与によって解熱、自・他覚症状の消失をみている。投与開始前から *Klebsiella* も同時に検出されていたが、*Ps. aeruginosa*, *Enterobacter* の菌数減少ないしは消失とともに症状の改善をみたため、有効と判定した。Case 5 については症例を例示して後述するが有効と判定した。

Case 6 では投与中の菌検出状況および臨床経過から原因菌が *Enterobacter* よりむしろ *Klebsiella* と推定されたため対象から除外した。特記すべき副作用として、薬疹が2例2件 (Case 4, 10) に認められたが投与終了後まもなく消退した。以上の効果判定例の6例8件を Table 2 にしめした。8件中6件有効、無効2件であった。このうち敗血症が疑われた4件および肺炎1件の5件すべて有効であったことは注目すべきことと思われた。

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	49 M	Pharyngitis	AML	AMPC (2g)	TIPC 3g × 2	3.5	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i> (Sputum)	Good	—
2	49 M	Septicemia (?)	AML	Piperacillin (4g)	TIPC 4g × 4 GM 160mg	6	Unknown	Good	—
3	37 F	Septicemia (?)	AMMoL	—	TIPC 3g × 4 GM 160mg	9	<i>E. coli</i> >10 <sup>6</sup> (Urine)	Good	—
4	37 F	Gingivitis	AMMoL	CLDM(600mg)	TIPC 4g × 4 CLDM 1.2g	1.5	Unknown	Poor	Eruption on 2nd day
5	48 F	Pneumonia	AML	CEX (3g) CEZ (8g) CM (120mg)	TIPC 4g × 4~2 GM 120mg CEZ 8~6g	23 7 14	<i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>H. parainfl.</i> (Sputum, Pharynx)	Good	—
6	81 M	Pneumonia	ITP	CEZ (3g)	TIPC 6g × 2 GM 120mg	10 5	<i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i> (Sputum)	?	—
7	55 M	Septicemia	AML	Piperacillin(16g) AMK (800mg) CEZ (8g)	TIPC 4g × 4 AMK 800mg	2	<i>Enterobacter</i> (Blood)	Poor	—
8	51 M	Septicemia (?)	AML	CLDM (2.4g) GM (160mg) SBPC (32g) CEZ (8g)	TIPC 4g × 4 CLDM 2.4g GM 160mg	12	Unknown	Good	—
9	29 F	Septicemia (?)	AML	ABPC (4g) LCM (3.6g)	TIPC 2g × 3 LCM 2.4g AMK 800mg	4	<i>Bacteroides</i>	Good	—
10	29 F	Septicemia	AML	—	TIPC 3g × 3~4 GM 160mg CEZ 16g	5	<i>Klebsiella</i> (Blood)	?	Eruption on 5th day

Table 2 Clinical effects by infections

	No. of cases	Clinical effects	
		Good	Poor
Septicemia	1		1
Septicemia (?)	4	4	
Pneumonia	1	1	
Pharyngitis	1	1	
Gingivitis	1		1
Total	8	6	2

TIPC 投与前後における臨床検査成績は、Table 3 に示したとおりである。Case 3, 4 および7の3例に血小板数の減少が認められたが、Case 4 および7は測定誤差範囲内の変動であり、また Case 3 も TIPC に併用された抗白血病剤にその原因を求めるのが妥当と考えられる。Case 6 および8の貧血傾向はいずれも出血(鼻出血)によるものである。また Case 9 において GOT 上昇 (15→63) が認められるが同一患者の Case 10 では増悪がないことから、本剤よりむしろ本剤投与期間中の抗白血病剤、輸血などの影響とみなすべきである。Case 6 の BUN 軽度上昇 (22.9→28.2) は老令者ではしばしばみられる変動で、TIPC にその原因をもとめることは難しい。以上、本剤に明らかに起因する臨床検査の異常所見は全例認められなかった。

症 例

1. Case 2: Y. M., 49才, 男性, Septicemia (?), (AML) (Fig. 1)

昭和51年9月原病のため入院加療中、9月20日頃から38°C 台の発熱を認めるようになり、9月21日には39°C

Fig. 1 Case No. 2: Y. M., 49 yrs., Male, Septicemia ? (AML)

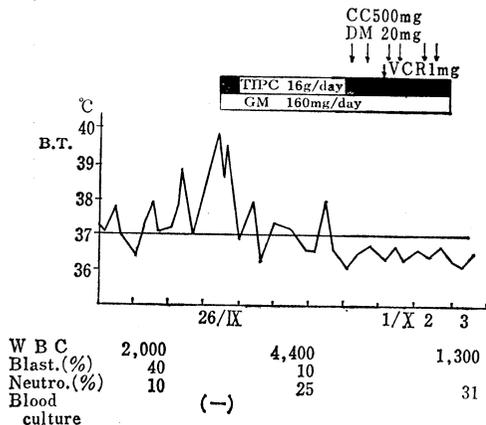
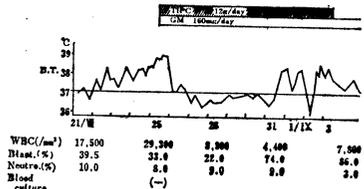


Fig. 2 Case No. 3: M. O., 37 yrs., Female, Septicemia ? (AMMoL)



台にまで上昇、同時に嘔気も出現し、特定の臓器感染症状は認めず末梢白血球数は2,000、成熟顆粒球数10%のため敗血症を疑い、TIPC 16g と GM 160mg の併用投与を開始した。翌日から解熱傾向を認め、9月30日には完全解熱をみ、10月2日にはすべての抗生剤の投与を打ち切った。施行した血液培養は全て陰性であり、敗血症の確認は下し得なかったが、TIPC と GM の併用投与が奏功した1例である。

2. Case 3: M. O., 37才, 女性, Septicemia (?), (AMMoL) (Fig 2)

原病にて入院加療中、昭和51年8月2日から次第に発熱を認めたが、特定の臓器感染症状もなく、重症感もないため経過観察をおこなっていた。8月25日 38.8°C の発熱を認め、全身倦怠感強く、敗血症を疑い血液培養施行後 TIPC 12g/日と GM 160mg/日の併用投与を開始した。翌日から解熱傾向を認めたため有効と判定した。8月31日から再び発熱を認め9月1日から CLDM の追加投与を開始したが、本例のその後の経過については既に報告した。

3. Case 5: Y. N., 48才, 女性, Pneumonia, (AML) (Fig. 3)

昭和51年8月30日から原病の治療のため、本院入院中10月2日から38~39°C 台の発熱を認めるようになった。翌日から次第に熱は上昇し、4日から38~39°C 台の発熱となり、さらに Fig. 4 のとおり右中肺野に異常陰影が出現した。そこでこれまで投与されていた GM

Fig. 3 Case No. 5: Y. N., 48 yrs., Female, Pneumonia (AML)

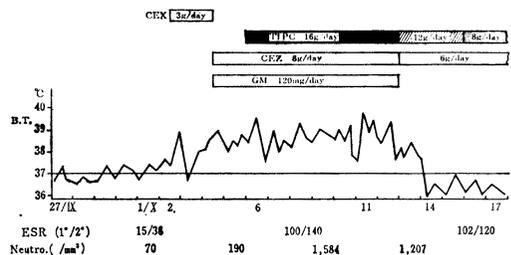


Table 3 Laboratory findings

Case No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Neutro. ( $/\text{mm}^3$ )	Plt. ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (u.)	GPT (u.)	Al-P (K. A.)	T-bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Cl <sup>-</sup> (mEq/l)
1 Before After	257	8.2	25.4	2,600	0	24.3	110	157	4.4	0.6	12.5	0.7			
	241	7.6	23.8	5,600	1,008	42.1	79	147	5.4	0.6	12.8	0.6			
2 Before After	230	7.2	22.3	2,000	200	48.6	79	147	5.4		12.8		130	4.7	90
	243	7.7	24.2	1,300	403	43.1	72	113	4.6		18.5		134	4.7	95
3 Before After	191	5.8	18.1	17,500	1,750	6.3	30	10			12.2	0.7	137	3.7	103
	191	5.8	17.0	7,800	234	2.1	19	7			16.7	0.7	138	3.7	100
4 Before After	204	6.3	18.9	7,200	648	2.9	15	14	2.1						
	287	9.0	27.2	6,300	1,575	1.2	21	9	1.9						
5 Before After	275	8.7	26.6	1,400	70	6.5	23	48	1.6		21.6	0.5	139	4.2	101
	377	12.1	36.6	3,200	2,112	20.9	15	16	1.8		15.6	0.5	137	3.9	94
6 Before After	331	10.5	31.5	7,600	6,080	17.3	13	5	3.8		22.9		144	4.0	102
	281	9.3	27.4	7,300	5,329	14.5	20	5	2.8		28.2		143	4.5	102
7 Before After	221	6.5	19.6	2,400	240	2.7				0.6			124	1.8	84
	259	7.8	23.7	7,800	5,538	1.8				1.6			137	3.3	88
8 Before After	364	11.5	33.0	700	35	1.4	25	17	4.1		13.3	0.9	128	4.4	91
	274	8.4	24.9	1,300	169	2.6	18	10	4.1		19.1	0.9	137	3.8	96
9 Before After	332	10.6	30.0	1,100	57	4.1	15	4	4.0		6.2	0.5	135	3.7	95
	335	10.0	28.3	1,800	39	4.3	63	34	7.3		9.3	0.4	123	3.5	92
10 Before After	335	10.0	28.3	1,800	39	4.3	63	34	7.3		9.3	0.4	123	3.5	92
	347	10.3	30.0	3,500	46	3.8	46	29	7.3		7.6	0.5	128	3.2	90

Fig. 4 Before TIPC administration (Case No. 5)

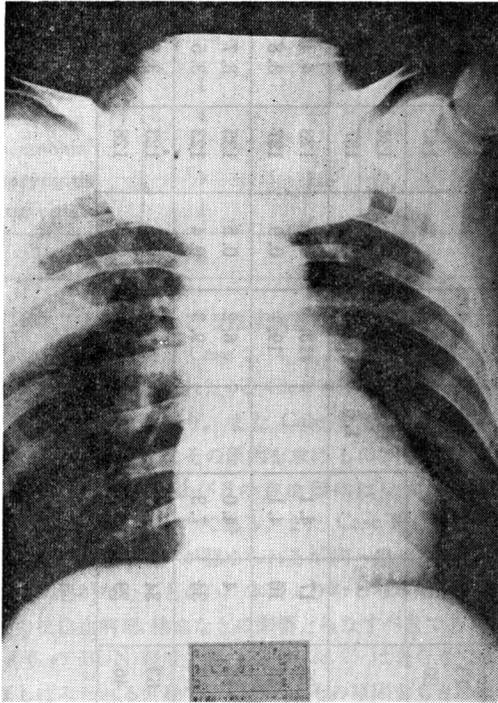
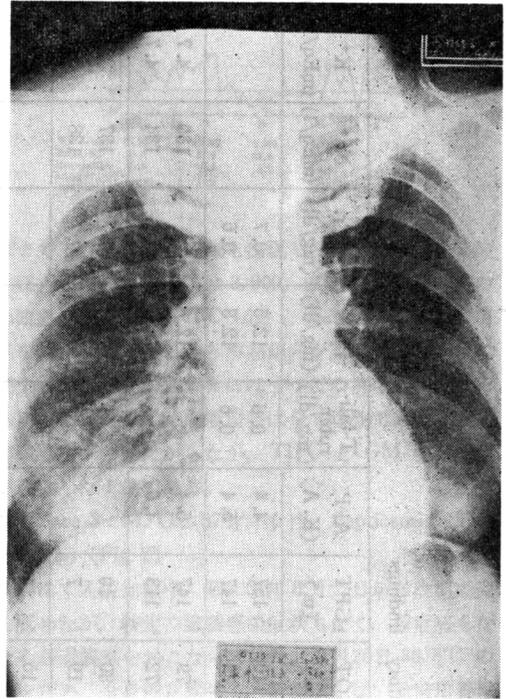


Fig. 5 13th days after TIPC administration (Case No. 5)



120mg/日, Cefazolin (CEZ) 8g/日に TIPC を加えて, TIPC 16g/日を投与開始した。10月12日から解熱傾向を認めたため13日から 12g/日に減量した。14日からは完全解熱を得, 10月28日すべての抗生剤の投与を打ちきった。10月18日の胸部レントゲン写真では異常陰影は完全に消失(Fig. 5)した。咽頭および喀痰からは *Enterobacter*, *Klebsiella* が検出されており, これらの菌が原因菌と推定された。TIPC, CEZ, GM の併用投与が奏功した1例と考えられ, 有効と判定した。

4. Case 8 : N.K., 51才, 男性, Septicemia (?), (AML) (Fig. 6)

原病の治療のため昭和51年10月15日本院に入院, 加療中11月5日から 38°C 台の発熱を認め, 白血球数は1,000前後のため敗血症を疑い血液培養施行後, GM 160mg/日, CEZ 8g/日, SBPC 32g/日および CLDM 2.4g/日の大量併用療法を開始した。血液培養は陰性で, 一旦解熱したが, 11月13日から再び 38°C 台の発熱を認め, 17日には 39.8°C におよんだため, 血液培養施行後 SBPC を TIPC 16g/日に変更投与した。翌18日から解熱傾向を認め, その後は微熱が出没する程度となり, 25日には完全解熱を得た。

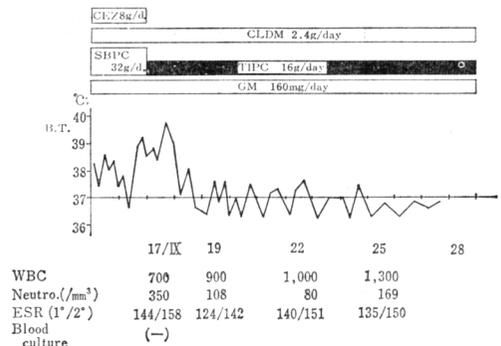
本例は GM, CEZ, SBPC, CLDM 投与にもかかわ

らず発熱を認め, GM, CLDM の投与方法, 投与量は変更することなく, SBPC を TIPC に変更し完全解熱を得ている。したがって, 11月29日から事情により他院へ転院となったが, 上述の経過から TIPC が奏功した1例と考えた。

考 案

悪性腫瘍, 血液疾患, 糖尿病との基礎疾患を有する患者や術後患者における合併症としての感染症の原因菌と

Fig. 6 Case No. 8 : N.K., 51 yrs., Male, Septicemia (AML)



してグラム陰性桿菌 (GNR) が注目されてきた<sup>7)8)</sup>。なかでも血液疾患患者に合併した GNR 敗血症は難治性であり、とくに *Ps. aeruginosa* 敗血症は筆者らの 1960 年から 1974 年における調査<sup>1)</sup>では最も高い発症率を呈していた。

しかも、*Ps. aeruginosa* の治療薬剤として aminoglycoside 系抗生剤の GM, TOB, DKB あるいは penicillin 系抗生剤である CBPC あるいは SBPC が登場してきたが、これら薬剤の単独投与では充分治療効果を挙げるに至らなかった<sup>1)9)</sup>。

したがって aminoglycoside 系抗生剤と penicillin 系抗生剤の併用投与が推奨されている<sup>9)</sup>。筆者らも *in vitro* において *Ps. aeruginosa* に対する CBPC あるいは SBPC と、GM, DKB, AMK との相乗作用を既に報告<sup>2)3)4)10)</sup>してきた。また血液疾患に合併した *Ps. aeruginosa* 敗血症患者においてこのような penicillin 系抗生剤と aminoglycoside 系抗生剤の併用療法の満足すべき治療成績を報告<sup>1)2)</sup>してきた。しかし、CBPC, SBPC の *Ps. aeruginosa* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は前者で 50~100  $\mu\text{g/ml}$ 、後者で 25~50  $\mu\text{g/ml}$  に分布<sup>11)</sup>しており、1 日投与量として 24~32 g の大量を必要とした。

しかし今回開発された TIPC は、*Ps. aeruginosa* をはじめとし、*E. coli*, *Enterobacter*, *Serratia* などの GNR に対する抗菌力は CBPC, SBPC に比し優れ<sup>5)</sup>、さらに *in vitro* における筆者ら<sup>5)</sup>の成績では、GM との間に *Ps. aeruginosa* に対して相乗効果を示す TIPC の濃度が、CBPC あるいは SBPC の濃度の約 1/2 前後であることから、重症感染症の場合 TIPC の投与量は、CBPC あるいは SBPC の今までの使用経験とからみ合わせ 12~16 g/日であろうと推定した。

その推定にもとづき今回臨床的検討を行なったが、aminoglycoside 系抗生剤の併用により TIPC は主として 12~16 g/日で満足すべき治療効果を得た。血中から菌を証明出来なかったが敗血症を疑われた 4 例 4 件に TIPC 12~16 g/日で治療効果を得、さらに原因菌が *Enterobacter*, *Klebsiella* と推定された肺炎の症例も TIPC は CEZ, GM との併用により治療効果をあげたことは、今後 TIPC が臨床的に充分期待し得る薬剤であるといえよう。

CBPC あるいは SBPC の大量投与にともなう副作用として、Na の過剰負荷による電解質異常の危険性については上田<sup>12)</sup>、石神<sup>13)</sup>により警告され、舟田<sup>14)</sup>により CBPC 大量投与に伴う低  $\text{K}^+$  血症の 4 例が報告されている。

CBPC は 1 g あたり 5.4 mEqw の、SBPC は 1 g あ

たり 4.7 mEqw. の Na を含有している。TIPC も 1 g あたり 5.2 mEqw. の Na を含有しているが、投与量が CBPC, SBPC の半量で臨床効果が期待出来るため、負荷 Na 量がほぼ、CBPC, SBPC の半量となることは、電解質の面からも本剤の優れた特徴の 1 つとして考えられよう。

また、TIPC は *in vitro* において血小板機能異常を増大することが報告<sup>15)</sup>されているが、今回検討した症例では TIPC にもとづくと思われる出血、凝固異常は認められなかった。薬疹が 2 例に認められたが、他に特記すべき副作用も認められず、副作用の面からも充分使用に耐え得る抗生剤であると考えられる。

## 結 語

新しく開発された TIPC につき血液疾患に合併した感染症患者を対象として臨床的検討を加えた。その結果、

1. 基礎疾患が AML で、敗血症が疑われた 4 例に TIPC 6~16 g/日を aminoglycoside 系抗生剤とともに投与し有効であった。
2. 基礎疾患が AML で、*Enterobacter*, *Klebsiella* が原因菌と推定された 1 例に TIPC 16 g/日を CEZ, GM と併用投与し有効であった。
3. 検討した 7 例 10 件中 2 件に薬疹を認めたが、他に特記すべき副作用は認めなかった。

## 文 献

- 1) 富岡 一, 小林芳夫: 血液疾患における敗血症。最新医学 31: 1342~1350, 1976
- 2) 長谷川弥人, 富岡 一, 小林芳夫: 敗血症の治療。日本臨床 34(4): 60~73, 1976
- 3) 富岡 一, 小林芳夫: 敗血症。治療 59: 15~20, 1977
- 4) 小林芳夫, 富岡 一, 長谷川弥人: 緑膿菌感染症に対する抗生剤療法の *in vitro* における検討。Jap. J. Antibiotics 30: 209~214, 1977
- 5) 富岡 一, 小林芳夫: Ticarcillin のグラム陰性桿菌に対する基礎的検討。Chemotherapy 25(9): 2463~2470, 1977
- 6) 富岡 一, 小林芳夫: *Bacteroides fragilis* 感染症に対する臨床細菌学的検討および静注用 Clindamycin の使用経験。Jap. J. Antibiotics 30: 30~35, 1977
- 7) DU PONT, H. L. & W. W. SPINK: Infections due to gram negative organisms: An analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minesota Medical Center. Medicine

- 48 : 307~332, 1969
- 8) CROWY, N. : Some bacteremias encountered in hospital practice. *J. Clin. Path.* 23 : 166~171, 1970
- 9) HOLLOWAY, W. J. & W. A. TAYLOR : Carbenicillin in sepsis. edited by HOLLOWAY, W. J. & W. A. TAYLOR. Futura Publishing Company, New York, p. 182~189, 1973
- 10) 富岡 一, 小林芳夫 : グラム陰性桿菌に対する Sulbenicillin と Dibekacin の併用効果に関する研究。 *Jap. J. Antibiotics* 29 : 597~600, 1976
- 11) HASEGAWA, M.; S. TOMIOKA & Y. KOBAYASHI : Clinical study of gram negative rods (GNR) septicemia at Keio University Hospital. *Chemotherapy* Vol. 1 edited by WILLIAMS, J. D. & A. M. GEDDES, Plenum Publishing Corporation, New York p. 151~154, 1976
- 12) 上田 泰 : 抗生剤の大量療法 序論。 *最新医学* 29 : 816~817, 1974
- 13) 石神襄次 : 抗生剤大量療法の適応と限界—Carbenicillin—。 *最新医学* 29 : 850~851, 1974
- 14) 舟田 久, 藤田信一, 服部絢一 : Carbenicillin (CBPC)大量投与中の低K血症。 *Chemotherapy* 24 : 1521~1527, 1976
- 15) BROWN, C. H.; E. A. NATELSON, M. W. BRADSHAW, C. P. ALFREY & T. W. WILLIAMS : Study of the effects of ticarcillin on blood coagulation and platelet function. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7(5) : 652~657, 1975

## CLINICAL STUDIES ON TICARCILLIN

SUSUMU TOMIOKA, YOSHIO KOBAYASHI, KOSAKU SUGIURA,  
 MAKOTO AOKI, MASAO KIKUCHI, MASAYUKI NEGISHI,  
 SHOZO KANEKO, KEISUKE SOTOYAMA and MITSUHIITO HASEGAWA  
 Central Laboratories and Department of Internal Medicine  
 Keio University, School of Medicine

Clinical studies on ticarcillin, a new semisynthetic penicillin, were performed in the severe infections complicated with hemopathy. The results obtained were as follows.

1. Ticarcillin was administered successfully at a daily dose of 6 to 16g in combination mainly with aminoglycoside antibiotics to 4 cases of suspected septicemia with underlying disease of acute myelogenous leukemia (AML).
2. Ticarcillin was administered successfully at a daily dose of 16g in combination with CEZ and GM to 1 case of pneumonia due to *Enterobacter* and *Klebsiella* with AML.
3. No noteworthy side effect of ticarcillin was observed, except eruption in 2 cases out of 10 cases in 7 patients treated.