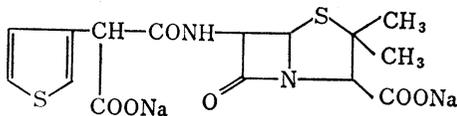


小児の各種細菌感染症にたいする Ticarcillin の治療成績

本 廣 孝・阪田保隆・西山 享
 富 永 薫・石本耕治・山下文雄
 久留米大学医学部小児科学教室

現在抗緑膿菌製剤として市販されている化学療法剤には Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC), Gentamicin, Dibekacin, Colistin および Polymyxin B があるが, CBPC および SBPC は抗菌力が弱く, その他の4剤は抗菌力はよいが筋注製剤であり小児に対しての使用にあたっては大腿四頭筋短縮症に注意しなければならない。また副作用は前述2剤に比較し決して少ないとはいいがたく, 静注製剤で緑膿菌に対してすぐれた抗菌力を有する薬剤の出現が期待されていたところ, 英国ピーチャム社研究所で Carbenicillin に類似した Fig. 1 の化学構造を有する α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, すなわち Ticarcillin が開発された。本剤は CBPC と同様広域抗菌スペクトルを有しているが, 緑膿菌に対し約2倍抗菌力は強いと言われ, *in vivo*, すなわちマウスの実験的感染においても同様に効果が得られたと報告されている¹⁾²⁾。

Fig. 1 Structure of ticarcillin



私たちは本剤を1976年5月から1977年2月の10ヵ月間に当科に入院した各種細菌感染症および細菌感染が疑われた患児に使用し, その臨床効果および副作用を検討, 薬剤感受性試験を実施したので, その成績を報告する。

対 象

年齢別では3ヵ月から14才1ヵ月の男児13例, 女児9例, 疾患別では尿路感染症11例, 敗血症の疑い4例, 敗血症2例, 急性肺炎3例, 急性化膿性中耳炎1例, 右上腕感染性壊死1例の計22症例に本剤を投与した。症例のほとんどは水腎症, 尿管逆流現象などの尿路に基礎疾患を有する例や白血病, 癌などで全身症状が悪化している重症感染症例であった (Table 1, 2, 3)。

Table 1 Age and sex of patients

Age (yrs.)	Male	Female	Total
< 1	4	3	7
1~5	6	3	9
6~10	2	2	4
11~14	1	1	2
Total	13	9	22

投 与 方 法

1日量28~369 mg/kg, 平均189 mg/kg, 分4 (症例4だけ分3), 2~65日, 平均13.8日間, 蒸留水, 生理的食塩水あるいは5%ブドウ糖で5%濃度に溶解し, できるだけ緩徐に one shot 静注をおこなった。対象が重症例であるため, 症例によってはアミノ配糖体抗生物質を併用した (Table 2, 3)。

菌 検 索

尿路感染症例では外陰部消毒後の全尿または中間尿につき混雑培養をおこない, 敗血症およびその疑い例は髄液, 血液の好気および嫌気性培養, 肺炎例は咽頭ぬぐい液の好気培養, 右上腕感染性壊死例には穿刺液の好気, 嫌気性培養を実施した。

効果判定基準

各種細菌感染症にたいする化学療法剤の効果判定は諸家によってまちまちで一定化されていないことから, 次のような基準で本剤の効果をみた。

1. 尿路感染症

a. 臨床効果

著効(++) : 本剤の投与中に自覚症状の消退, 他覚的臨床所見の正常化がみられたもの。

有効(+) : 自覚症状の改善, 他覚的臨床所見の正常化のうちいずれかがみられたもの。

無効(-) : 以上に該当しないもの。

b. 細菌学的効果

著効(++) : 投与前細菌数が 10^4 コ/ml 以上で本剤投与中に起炎菌の陰性化がみられたもの。

Table 2 Therapeutic result

No.	Case	Age (year, month)	Sex	Diagnosis	Complication	Ticarcillin			Conco- mitant drug	Causative organism		
						Daily doses				Before treatment		
						g	mg /kg	day		Organism (colony count /ml)	MIC(μ g/ml)	
											10 ⁸	10 ⁶
1	K. I.	0.7	F	Chronic UTI	r-Hydronephrosis post-operation	0.24	28	16	—	<i>Ps. aeruginosa</i> ($>10^7$)	50	50
2	K. I.	0.8	"	"	"	0.4	53	18	—	<i>Ps. aeruginosa</i> ($>10^9$)	>100	>100
3	K. I.	0.9	"	"	"	0.24	28	20	—	<i>E. coli</i> (1.1×10^8)		
4	K. O.	0.4	M	Acute UTI	—	0.105	31	12	—	<i>E. coli</i> (8.9×10^8)		
5	K. H.	1.1	"	"	—	0.28	34	15	—	<i>Proteus</i> (7.3×10^6)		
6	C. I.	5.6	F	Chronic UTI	VUR	2.0	92	3	—	<i>E. coli</i> (3.4×10^4)		
7	K. I.	1.7	M	Acute UTI	ALL	4.0	315	11	DKB	<i>E. coli</i> (1.9×10^7)		
8	S. I.	0.4	"	"	Ascites chylosus	0.5	75	9	—	<i>E. coli</i> ($>10^9$)		
9	S. I.	0.5	"	"	"	1.0	211	7	—	<i>E. coli</i> (1.2×10^9)		
10	S. K.	3.11	"	Chronic UTI	r-Hydronephrosis Cerebral tumor	0.24 0.8	32 107	47 18	DKB	<i>E. coli</i> ($>10^9$)		
11	T. K.	0.3	"	"	Hydronephrosis	0.6	111	7	—	<i>E. coli</i> (5.7×10^6)		

* Duration till subjective symptom (A) and organism (B) disappeared

有効(+): 有意の細菌数すなわち 10^8 コ/ml 以下に減少したもの。

無効(-): 以上に該当しないもの。

c. 総合効果

著効(++) : 細菌学的効果が著効で、臨床効果が著効または有効のもの。

有効(+) : 細菌学的効果が有効で、臨床効果が有効のもの。細菌学的効果が著効で臨床効果が無効のもの。

無効(-) : 以上に該当しないもの。

2. その他の疾患

a. 臨床効果

著効(++), 有効(+), 無効(-)の3段階に分け、効果判定は尿路感染症に準じた。

b. 細菌学的効果

有効(+): 本剤投与中に起炎菌の陰性化がみられた

もの。

無効(-): 菌消失がみられなかったもの。

c. 総合効果

著効(++): 細菌学的効果が有効で、臨床効果が著効または有効のもの。

有効(+): 細菌学的効果が不明であるが、臨床効果が有効のもの。

無効(-): 細菌学的効果が不明または無効で、臨床効果が無効のもの。

臨床成績

1. 尿路感染症

症例1は右水腎症術後の生後7カ月の女児で、発熱と頻尿および *Pseudomonas aeruginosa* が 10^7 コ/ml 以上検出され、本剤を 28 mg/kg/日、16日間の使用により頻尿は改善されなかったが、投与開始後1日で解熱し臨床

of urinary tract infections

After treatment	Subjective symptoms		Objective symptoms		A*	B*	Effect			Side effect
	Organism (colony count/ml)	Before	After	Before			After	Clinical effect	Bacteriological effect	
—	++	±	+	+	>16	≤5	+	++	++	—
—	+	+	+	+	>18	3	—	++	+	—
—	+	+	+	+	>20	≤9	—	++	+	—
<i>E. coli</i> (8.7×10^8)	+	+	+	+	>12	>12	—	+	—	—
—					Unknown	≤6	Unknown	++	+	—
—					"	≤2	"	++	+	—
<i>E. coli</i> (8.0×10^4)	+	—	+	—	≤7	>11	"	—	—	—
<i>E. coli</i> (7.2×10^4)	+	+	+	+	>9	>9	—	—	—	—
—	+	—	+	—	7	7	++	++	++	—
<i>E. coli</i> ($>10^9$)	+	+	+	+	65	>65	—	—	—	—
—	+	—	+	—	3	2	++	++	++	—

効果は有効、5日以内に同菌は陰性化し細菌学的効果は著効であったが、本剤中止後再び *Pseudomonas aeruginosa* が 10^9 コ/ml 以上検出された。症例2も同一患児で頻尿と尿培養で *Pseudomonas aeruginosa* が 10^8 コ/ml 以上みられ、Ticarcillin 53 mg/kg/日を18日間投与したが頻尿は残存し臨床効果は無効、3日以内に起炎菌は陰性化し細菌学的効果は著効を示したが、投与後再び同菌の出現がみられた。症例3も同じ患児で本剤を 28 mg/kg/日、20日間投与したが頻尿は改善されなかった。起炎菌である *E. coli* は 1.1×10^8 コ/ml から9日以内に陰性化した。臨床効果は無効、しかし細菌学的には著効を示した。先天性心臓病を有する4カ月の症例4では31 mg/kg/日、12日間の投与で頻尿の改善はみられなかったが、*E. coli* は 8.9×10^8 から 8.7×10^8 コ/ml への減少がみられ、臨床効果は無効、細菌学的には有効であった。しかし投与中止翌日は同菌が 2.1×10^8 コ/ml 出現した。1才

10カ月の先天性心臓病を有する症例5は *Proteus* の細菌尿児で34 mg/kg/日の投与により6日以内に菌は陰性化し、細菌学的効果は著効であった。右腎無形成で左膀胱尿管逆流現象を有する5才6カ月の症例6に92 mg/kg/日、わずか3日間の投与で *E. coli* は 3.4×10^4 コ/ml から陰性化し、細菌学的には著効であったが、投与終了時の尿中白血球数および主要症状である頻尿のチェックがなされていないことから臨床効果は不明、急性リンパ球性白血病を基礎に有する1才7カ月の症例7に315 mg/kg/日と大量投与をおこなったところ、7日以内に解熱、尿中白血球は正常化した。しかし1日後に Dibekacin を併用しており、その効果は不明で併用したにもかかわらず有意の菌数の減少はみられなかった。乳び腹水を基礎に有する4カ月の症例8に75 mg/kg/日、9日間投与したが解熱傾向はなく、有意の菌数減少もみられず臨床および細菌学的効果ともに無効、同一児の症例9に211 mg/kg/

Table 3 Therapeutic result of infections other than UTI

No.	Case	Age (year, month)	Sex	Diagnosis	Complication	Ticarcillin			Concomitant drug	Causative organism		Effect			Side effect
						g	mg/kg	day		Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical effect	Bacteriological effect	General efficacy	
12	I. E.	4.10	M	Septicemia?	ALL	4.0	263	15	—	Negative		+	Unknown	+	Vascular pain
13	A. A.	12.4	F	"	"	4.0	133	6	—	"		+	"	+	—
14	K. K.	9.7	"	Acute pneumonia	Esophageal varices post-ope. Liver cirrhosis	9.2	297	16	—	"		+	"	+	Vascular pain
15	K. I.	1.1	"	"	r-Hydronephrosis post-ope.	0.48 1.6	62 205	2 13	DKB	"		Unknown	"	Unknown	"
16	K. I.	1.6	M	"	ALL	3.6	299	7	GM	"		"	"	"	—
17	T. K.	14.1	"	Acute suppurative otitis media	"	10.0	250	4	DKB	"		—	"	—	—
18	M. I.	2.1	"	Septicemia	Impetigo	4.0	294	2	—	<i>Str. pyogenes</i>	≤ 0.78	+	"	+	—
19	U. E.	10.0	"	Infectious necrosis	AML	10.0	336	13	—	<i>E. coli</i>		+	"	+	Vascular pain
20	Y. M.	9.11	F	Septicemia?	ALL	10.0	305	10	DKB	Negative		Unknown	"	Unknown	"
21	T. M.	2.3	"	"	"	4.8	369	7	"	"		"	"	"	"
22	Y. O.	8.5	M	Septicemia	l-Hydronephrosis	1.8	218	26	—	<i>E. coli</i>		+	+	++	Rash Vascular pain

日で投与したところ7日で解熱、末梢白血球数は15,000から5,100へと正常化、菌数は 1.2×10^9 コ/mlから陰性化し、臨床および細菌学的に著効を示した。脳腫瘍、膀胱直腸障害、右水腎症を有する3才11カ月の症例10に初回32mg、その後107mg/kg/日に増量し65日間使用したが解熱傾向はなく、尿中白血球は多数で、菌数は 10^9 コ/ml以上を投与期間中呈し、臨床、細菌学的効果ともに無効。両水腎症の3カ月の症例11に111mg/kg/日投与したところ尿中白血球数は3日で正常化、2日以内に起炎菌は陰性化し、臨床、細菌学的ともに著効であったが、本剤投与中止後に *Str. faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* への菌交代がみられた (Table 2)。

2. その他の感染症

a. 敗血症およびその疑い例

急性リンパ球性白血病を基礎に有する4才10カ月の症例12は発熱が持続し、CRP 2+のことから敗血症を疑い血液培養を実施したが陰性で、263mg/kg/日、15日間投与したところ12日で解熱し、CRPは不変であったが臨床効果は有効、同一の基礎疾患を有する12才4カ月の症例13も、血液培養では陰性で発熱が持続し、CRPは3+のため133mg/kg/日、6日間の投与で5日後に解熱、CRPは不変であったが臨床効果は有効。発熱が持続し痙攣と嘔吐を主訴に入院した症例18は、294mg/kg/日の投与2日で四肢冷感、全身浮腫は減少、皮膚出血斑も減少、意識は正常化し、末梢白血球数32,000から18,000へ減少がみられた。投与前の血液培養の結果が3日後に判明し *Str. pyogenes* が起炎菌であったので Ampicillin へ変更、菌は陰性化した。細菌学的効果は不明であるが本剤投与により臨床症状の改善がみられ、使用期間は短日であったが臨床効果は有効であった。急性リンパ球性白血病を基礎に有する9才11カ月の症例20は発熱、頭痛、全身倦怠、食欲不振があり、血液培養では陰性の患児で305mg/kg/日、2日間使用したが症状は改善されず3日目から Dibe-kacin を併用し、併用3日目から主要症状はすべて改善、赤沈、末梢白血球数も5日目以内に正常化した。本剤の有効性は不明であった。急性リンパ球性白血病を有する2才3カ月の症例21は発熱、食欲不振が持続、赤沈亢進がみられ血液培養では陰性で、本剤を369mg/kg/日、2日目から Dibe-kacin 12mg/kg/日の併用を開始したが症状は改善されず、8日目から Lincomycin の投与に変更、臨床効果は無効、重症心身障害児の症例22は *E. coli* による敗血症例で218mg/kg/日、26日間の投与で、本剤投与開始2日後に菌陰性化、主要症状である四肢冷感、不機嫌は投与期間中に消退はみられなかったが、末梢白血球数は18,300から5,600へと正常化、赤沈は74から48mm/時へと改善、

CRPの改善はなかったが臨床効果は有効、細菌学的効果は有効であった。

b. 急性肺炎

肝硬変に食道静脈瘤破裂を基礎に有する9才7カ月の症例14に297mg/kg/日、16日間投与したところ、7日で解熱したがその後再び発熱、咳嗽は6日で消退、倦怠感是不変であった。白血球数は11,600から10,600へ、CRPは2+から1+へと改善し、経過中赤沈は正常、胸部レントゲン所見は異常陰影をわずかに残すだけとなり臨床効果は有効、起炎菌は不明で細菌学的効果は不明。小脳症、小顎症、口蓋裂を基礎に有する1才1カ月の症例15に初回量62mg/kg/日、2日間、その後205mg/kg/日に増量し4日目から Dibe-kacin を併用したところ咳嗽、喀痰、胸部のラ音は不変であったが喘鳴は軽減、鼻翼呼吸は7日で消退、末梢白血球数は17,500から7,200へと正常化、胸部レントゲン所見はわずかに異常陰影を残すだけとなったが、本剤の効果であるかは不明である。起炎菌は不明で細菌学的効果は不明であった。急性リンパ球性白血病を基礎に有する1才6カ月の症例16に本剤を299mg/kg/日、7日投与したが2日後に Gentamicin が併用されていることから本剤の効果は不明であったが、6日後に解熱、7日後に咳嗽、喀痰、胸部ラ音は消退、胸部レントゲン所見は改善された。

c. 急性化膿性中耳炎

1例ではあるが基礎に急性白血病を有する14才1カ月の症例17に250mg/kg/日、4日間、Dibe-kacinも5mg/kg/日併用したが解熱傾向はなく、耳鼻異和感、耳痛、耳漏は改善されず起炎菌は不明で、臨床効果は無効であった。

d. 感染性壊死

急性骨髄性白血病を基礎に有する10才の症例19に336mg/kg/日13日間投与したところ、投与期間中に解熱傾向はなかったが赤沈は16から70mm/時と増悪、その後43、23mm/時と改善、CRPは4+から1+へ、右上腕の壊死は漸次改善し、排膿は持続したが臨床効果は有効、起炎菌である *E. coli* は本剤投与中に検索されおらず細菌学的効果は不明であった (Table 3)。

以上をまとめてみると、臨床効果では尿路感染症11例中著効2、有効1、無効5、不明3例。敗血症およびその疑いの6症例では有効4、不明2例。急性肺炎3例では有効1、不明2例。急性化膿性中耳炎、感染性壊死の各1例はそれぞれ無効、有効で22例中著効2、有効7、無効6、不明7例、有効以上は9症例であった (Table 4)。

いっぽう、細菌学的効果は尿路感染症11例では著効7、有効1、無効3例。敗血症およびその疑いの6症例では著効1、不明5例。急性肺炎3例、急性化膿性中耳炎1例の4例は起炎菌は不明で効果は判定できず、感染性壊死

Table 4 Clinical effect of ticarcillin

Disease	Effect			
	Excellent	Good	Poor	Unknown
Urinary tract infection	2	1	5	3
Septicemia ?		2		2
Septicemia		2		
Acute pneumonia		1		2
Acute suppurative otitis media			1	
Infectious necrosis		1		
Total	2	7	6	7

Table 5 Bacteriological effect of ticarcillin

Disease	Effect			
	Excellent	Good	Poor	Unknown
Urinary tract infection	7	1	3	
Septicemia ?				4
Septicemia	1			1
Acute pneumonia				3
Acute suppurative otitis media				1
Infectious necrosis				1
Total	8	1	3	10

1例は起炎菌は検出されたが本剤投与中の菌検索がなされておらず効果は不明で、22例中著効8、有効1、無効3、不明10例、有効以上は9症例であった (Table 5)。

以上の成績から、総合効果は尿路感染症では著効3、有効4、無効4例で有効以上は63.6%であった。その他の感染症については敗血症では著効1、有効3、不明2例。急性肺炎では有効1、不明2例。急性化膿性中耳炎、感染性壊死の各1例はそれぞれ無効、有効であった。22例全例では著効4、有効9、無効5、不明4例で有効以上は72.2%になる (Table 6)。

薬剤感受性試験

本剤使用例の咽頭、血液、尿からの投与直前の分離株は少ないことから、最近尿から分離した菌株を加え、Ticarcillin, CBPC, SBPC および Ampicillin (ABPC) の4剤につき化学療法学会標準法に準じて、寒天平板希釈法により薬剤感受性測定を実施した。

1. *E. coli*

9株を測定したところ菌数 10^8 コ/ ml では Ticarcillin は MIC 25 μ g/ml に3株、100 μ g/ml が6株で、SBPC,

Table 6 General efficacy of ticarcillin

Disease	Effect			
	Excellent	Good	Poor	Unknown
Urinary tract infection	3	4	4	
Septicemia ?		2		2
Septicemia	1	1		
Acute pneumonia		1		2
Acute suppurative otitis media			1	
Infectious necrosis		1		
Total	4	9	5	4

4株で、CBPC および SBPC に比較し菌株によっては2倍の抗菌力を有していた。10⁶コ/ml では Ticarcillin はMIC 3, 12, 6, 25, 50 μg/ml にそれぞれ1株, 12.5 μg/ml に3株, 25 μg/ml に5株で、2株は >100 μg/ml の高度耐性を有し、CBPC および SBPC に比較し抗菌力は良好であった (Table 7)。

副 作 用

経口化学療法剤では少なからず胃腸障害例がみられるが、Ticarcillin は全例静注であったことも原因してかまわなく訴えはなかったが、症例 22の敗血症例に本剤を投与開始19日目に全胸部から腹部にかけ発疹の出現がみられたが、抗ヒスタミン剤の投与で1日間だけにとどまり、本剤の投与は中止にいたらなかった。その他には静注時血管痛が7症例に初回投与時からみられたが投与中止するほどには至らなかった。

臨床検査項目中末梢血液、血清電解質、GOT、GPT (Reitman-Flankel 法)、AL-P (Kind-King 法)、LDH (Caband-Wróblewski 法)、BUN (Diacetylmonoxime 法) および creatinine (Folin-Wu 法変法百瀬法) を測定し、本剤の影響をチェックした。

1. 赤 血 球

19例につき測定したところ、症例18で 500×10⁴/mm³

から361×10⁴/mm³ その後260×10⁴/mm³と著明な減少がみられたが、敗血症に原因すると思われた (Table 8-(1))。

2. 血 色 素

19例につき測定したところ、赤血球の減少がみられた同一例に 13.0 から 7.5g/dl への著明な低下がみられたが、基礎疾患によるものと思われ、他は異常変化を示さなかった (Table 8-(1))。

3. ヘマトクリット

18例の測定では赤血球数減少、血色素の低下がみられた症例18に 44.0%から 25.0%への著明な減少が認められたが、これも基礎疾患に起因し、症例17は41.0%から 31.0%へ減少したが基礎疾患の急性リンパ性白血病によるものと思えた (Table 8-(1))。

4. WBC

19例につき測定したところ、白血球の2例(症例12, 19)でそれぞれ 100/mm³ から 2,600/mm³, 250/mm³ から 1,500/mm³ へと上昇しているように基礎疾患の影響が強く出ていた。本剤の影響はみられなかった。

5. Na

17例につき投与前・後に測定がなされ、症例14で 144 から 120mEq/l への減少がみられたが、基礎疾患に肝硬変、食道静脈瘤の破裂があり、本剤の影響とはいいがたく、他16例では異常変動はみられなかった (Table 8-(2))。

Table 8-(1) Clinical laboratory findings before, during and after administration of ticarcillin

No.	RBC (×10 ⁴ /mm ³)			Hb (g/dl)			Ht (%)			WBC (/mm ³)		
	Before	During	After	Before	During	After	Before	During	After	Before	During	After
1	430	438		12.4	11.5					10,400	10,700	
3	380	400		11.4	11.6		37.0	38.0		8,200	7,000	
5	410	430	410	12.7	15.0	13.0	42.0	51.0	45.0	8,600	10,600	9,700
7	290		385	9.4		10.6	32.0		37.0	1,000		4,200
8	575		680	15.6		18.6	53.0		63.5	9,000		11,000
9	770		520	17.8		14.5	63.0		46.5	15,000		5,100
10	480	445		11.9	9.7		39.0	37.0		6,600	11,100	9,900
11	250	245	250	10.0	9.0	9.1	31.0	29.5	30.0	9,000	5,800	6,400
12	580	530	450	18.7	16.3	15.2	59.0	51.0	47.0	100	1,000	2,600
13	320	215	480	9.5	8.0	12.5	30.0	23.0	42.0	2,100	1,250	2,000
14	350	350	350	12.2	11.3	11.0	42.0	40.0	39.0	11,600	10,600	10,800
15	460		410	12.5		11.6	41.0		39.0	17,500		7,200
16	310	350	290	11.4	11.5		37.0	37.5		3,000	2,400	3,000
17	350		410	12.5		11.0	41.0		31.0	87,200	20,140	
18	500		361	13.0		7.5	44.0		25.0	32,000		18,000
19	260	297	400	8.5	10.7	13.7	24.0	32.0	42.5	250	950	1,500
20	280	294	350	10.5	10.0	10.6	33.5	37.0		3,800	9,900	6,400
21	285		395	10.7		12.4	35.0		40.0	1,800		5,500
22	400	400	370	8.8	10.5	10.5	32.0	35.0	36.0	18,300	11,000	5,600

Table 8-(2) Clinical laboratory findings before, during and after administration of ticarcillin

No.	Na (mEq/l)			K (mEq/l)			Cl (mEq/l)		
	Before	During	After	Before	During	After	Before	During	After
1		138	137		5.2	5.0		106	106
2	141	144	137	4.9	4.7	4.9	108	111	108
4	136	142	139	5.4	5.5	5.0	109	112	107
5	141	141	140	4.5	5.1	5.0	105	104	102
7	135		142	3.4		4.3	104		108
8	126	130	133	3.6	4.7	4.2	97	98	97
9	133	126	131	4.0	4.7	4.8	91	88	96
10	139		137	5.5		4.0	103		96
11	143	140	141	4.5	4.3	5.1	108	106	109
12	134	144		4.2	4.2		94	104	
13	141		140	4.2		4.5	101		101
14	144	137	120	4.4	3.8	5.7	106	101	102
15		130	135		4.8	5.6		99	106
16	134		145	3.8		4.2	97		109
17		140	143		5.5	4.7		98	107
18	118		138	5.9		3.0	88		89
19	132	133	140	4.3	3.6	4.6	94	91	98
20	141	144	142	3.7	5.0	3.5	106	102	108
21	140		136	4.0		4.1	107		104
22	138	146	137	5.6	6.8	5.0	105	105	101

6. K

19例につき検査したところ、敗血症の症例18で5.9から3.0mEq/lへの減少がみられた (Table 8-(2))。

7. Cl

19例につき測定したが異常上昇および下降例はなかった (Table 8-(2))。

8. GOT

投与前あるいは投与中から、本剤投与終了後に測定した19例では症例7, 8, 9, 12, 14, 15, 19で投与前あるいは投与中にそれぞれ43, 30, 70, 20, 147, 39, 9から投与中・後にはそれぞれ100, 70, 240, 147, 231, 59, 52単位への上昇がみられたが、いずれもそれぞれ急性リンパ球性白血病、乳び腹水、急性リンパ球性白血病、肝硬変、小頭症、急性骨髄性白血病などの基礎疾患が影響していると思われた (Table 8-(3))。

9. GPT

GOTと同一症例を検査したところ、症例7, 9, 10, 12, 14, 19で投与前あるいは投与中にそれぞれ43, 21, 55, 14, 80, 12から投与後121, 96, 86, 114, 130, 48単位への上昇がみられたが、GOTでも述べたようにいずれも基礎疾患に起因すると思われた (Table 8-(3))。

10. Al-P

18症例につき検査したが異常値を示した例はなかった (Table 8-(3))。

11. LDH

10例につき検査したところ、症例7, 11, 15, 20でそれぞれ600, 556, 459, 552から850, 880, 653, 900単位への上昇がみられ、症例11をのぞく、他3例にはGOT, GPTの項でのべたように基礎疾患の影響ではないかと思えるが、症例11も投与前から高値を示しており、本剤によるものと断定はできなかった (Table 8-(3))。

12. BUN

19症例につき検査したところ、症例7で投与前11.5 mg/dlから投与終了後に23.8 mg/dlへの上昇がみられた (Table 8-(3))。

13. Creatinine

17例につき検査したが、異常値を示した症例はなかった (Table 8-(3))。

考 案

TicarcillinはCBPC類似の広域抗菌スペクトルを有するが、緑膿菌に対してはCBPCに比べて2倍の抗菌力を有することが特徴であるとされている¹⁾²⁾。また、本剤をヒトに静注または点滴静注した時の血清中濃度は

Table 8-(3) Clinical laboratory findings before, during and after administration of ticarcillin

No.	GOT (Units)		GPT (Units)		A-P (Units)		LDH (Units)		BUN (mg/dl)			Creatinine (mg/dl)				
	Before	During	After	Before	During	After	Before	During	After	Before	During	After	Before	During	After	
1	35	29	30	21	17	15	13.4	18.0	13.6							
2	26	23	33	12	12	14	13.1	12.9	13.6	10.6	6.8	10.2		1.0	1.0	0.7
3										8.9	7.6	7.2		1.1	1.1	1.2
4											7.9	10.4		1.2	1.2	1.3
5	28	34	29	17	11	8	23.6	30.2	27.2	12.4	9.4	10.7		0.8	0.8	1.4
7	43		100	43		121	11.6			10.7	13.8	12.4				
8	30		70	15		21	4.4		850	11.5		23.8		0.5		0.4
9	70	240	57	21	96	18	3.6			23.0	6.2	8.6		1.1	0.3	0.3
10	175	128	189	55	86	23	9.2	8.1	4.6	8.6	6.3	4.7		0.3	0.3	0.4
11	239	57	63	360	93	42	36.1	31.0	9.4	7.9	6.8			1.4	0.7	
12	20	35	147	14	34	114	13.3	11.7		4.3	5.1	6.2		0.2	0.4	0.5
13	18	23	33	18	30	36	13.1			12.1	9.1					
14	147	145	231	80	78	130	19.1	18.9	16.1	12.8		16.0		0.6		0.6
15		39	59		25	36		11.2	18.2	5.2	7.8	20.1		0.2	0.3	0.2
16	35		27	81		31	8.9		19.3		19.8	16.8			0.4	0.7
17		57	41		155	67		14.1	13.0	413	7.4	12.0		0.5		0.4
18	36		20	21		18			9.5	275						
19	9	35	52	12	32	48	7.8	8.6	10.3	64.0		20.1		3.1		1.7
20	42	22	45	71	20	31	8.2	8.9	9.6	11.5	10.2	13.3		1.5	0.3	0.6
21	47		46	123	23	23	11.1		14.6	9.5	6.2	9.7		0.6	0.5	0.7
22	64	16	19	44	11	14	53.2	21.0	20.4	552						
										374	6.8	5.5			1.3	1.1

CBPC とほぼ同等で、尿中にも高濃度に排泄される³⁾。本剤の毒性については CBPC と同等で比較的安全性が高く⁴⁾、したがって大量投与も可能で重症感染症の治療に利用できるものと思われる。

私たちがも重篤な基礎疾患があり、比較的難治性の感染症 22例を対象に本剤の治療効果を検討した。

尿路感染症の11例では9例が水腎症、癌、尿管逆流障害等を合併していたが総合効果は著効3、有効4、無効4例、有効率63.6%と良好であった。このうち *Pseudomonas* が検出されたのは2例と少なかったが、ともに水腎症に合併した慢性尿路感染症であり、2例とも *Pseudomonas* は消失し、著効ないし有効であった。その他 *E. coli* は8例、*Proteus* 1例で、無効の4例はいずれも *E. coli* の症例であった。しかし、このうち急性白血病1、乳び腹水1、右水腎症、膀胱直腸障害、脳腫瘍の合併1例と3例は重症例で、うち2例はDKBを途中併用したにもかかわらず無効であった。

尿路感染症以外の11例では7例が白血病の二次感染であるが、著効1、有効5、無効1、不明4例、有効率85.7%と高い有効率を示した。無効の1例は白血病を伴う中耳炎で、DKBの併用にもかかわらず効果がみられなかった例である。不明の4例はDKBまたはGMを併用した症例である。起炎菌の同定出来た例は敗血症2例、感染性壊死1例の計3例と少なかった。*Pseudomonas* の症例はなく、*Pseudomonas* 感染症に対する効果検討は出来なかった。

今回検討した22例では *Pseudomonas* 感染症は尿路感染症の2例だけで、本菌に対する効果を充分検討できなかったが、2例の投与量はそれぞれ28、53mg/kg/日投与で尿中細菌は消失しており、*Pseudomonas* による尿路感染症に本剤は充分期待できるものと予想される。

Ticarcillinの抗菌力は *Pseudomonas* に対してCBPCの約2倍であるとされているが、私たちが測定した最新の臨床分離株でも *Pseudomonas* は2段階CBPC、SBPCよりMIC値が低い株が多かった。その他の菌種について *E. coli* では耐性株が多かったが感受性株ではABPC、SBPCより強く、CBPCと比べると 10^8 コ/ml接種ではCBPCが良く 10^6 コ/ml接種ではTicarcillinが勝っていた。*Klebsiella pneumoniae*、*Pr. mirabilis*ではCBPC、SBPC、ABPCより抗菌力が良かったが、菌株が少なく断定は出来ない。

副作用としては22例のone shot静注例中7例が血管痛を訴えたが、これらの1日投与量は205~369mg/kgと大量であったが、側管からの注入時間が比較的速かったためと考えられる。低投与量では1例も血管痛をみていないので、緩徐に注入すれば防げたものと考えられる。

血管痛の7例、発疹の1例とも投与中止するには至らなかった。

臨床検査の結果、血清電解質ではNaで肝硬変に食道静脈瘤の破裂、そして肺炎を合併した症例に144から120mEq/lへの減少がみられたが、基礎疾患によると考えられ、Kでは敗血症例で5.9から3.0mEq/lへの減少がみられ、Clでは異常値を示した症例はなかった。肝、腎への影響としてGOT、GPT、AL-P、LDH、BUNおよびcreatinineを検査したところ、投与中の一時的な上昇を除くとGOTで6例に投与前あるいは投与中にそれぞれ43、30、20、147、39、9から投与後にそれぞれ100、70、147、231、59、52単位への上昇、GPTで5例に43、14、80、25、12から121、114、130、36、48単位、LDHで4例に600、556、459、552から850、880、653、900単位への上昇がみられたが、LDHの556から800単位への上昇例をのぞく全例ともに急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、乳び腹水、肝硬変、小頭症などの基礎疾患があり、いずれも基礎疾患に原因すると思われる。AL-Pでは異常値はみられなかった。BUNでは1例に11.5から23.8mg/dlへの上昇があり、creatinineでは異常値を示した症例はなかった。

以上から、本剤の小児に対する安全性は既存の静注用penicillinと同等と思われる。

ま と め

Ticarcillinを小児感染症中尿路感染症、敗血症およびその疑い、急性肺炎の22症例に投与しその臨床効果および副作用を検討し、薬剤感受性を測定した。

本剤を1日量28~369mg/kg、平均189mg/kg、平均13日間のone shot静注をおこなったところ、臨床効果は著効2、有効7、無効6、不明7例、細菌学的効果は著効8、有効1、無効3、不明10例であった。総合効果は著効4、有効9、無効5、不明例4で有効率72.2%であった。

薬剤感受性ではTicarcillinはSBPC、CBPCおよびABPCに比較し、グラム陰性桿菌中 *E. coli* には 10^8 コ/mlでCBPCに次ぎMICは良く、 10^6 コ/mlでは最も抗菌力はすぐれた。*Klebsiella pneumoniae* および *Proteus mirabilis* では他3剤に比較し抗菌力は良く、*Pseudomonas aeruginosa* では 10^8 コ/mlでMIC50~ ≥ 100 μ g/mlの域を示し、CBPC、SBPCに比較し1/2以下のMICを示す株がみられ、 10^6 コ/mlでは3.12~100 μ g/ml域にあり抗菌力は4剤中最もすぐれていた。

副作用としてはone shot静注時、血管痛7例、一過性の発疹出現1例であった。臨床検査所見では1例で投与前から高値を示していたLDH値の増悪がみられ、1例でBUN値の軽度上昇がみられた。その他では本剤よ

りむしろ基礎疾患の影響と思われる変動であった。

文 献

- 1) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL : *In vitro* studies of a semisynthetic penicillin, 6-[D(-)- α -carboxy-3-thienylacetamido] penicillanic acid (BRL 2288), active against *Pseudomonas*. *Antimicrob. Agents & Chemother.*-1970 : 385~389, 1971
- 2) ACRED, P.; P. A. HUNTER, L. MIZEN & G. N. ROLINSON: α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin; *In vivo* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.*-1970 : 396~401, 1971
- 3) RODRIGUEZ, V.; J. INAGAKI & G. P. BODEY : Clinical pharmacology of ticarcillin(α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, BRL 2288). *Antimicrob. Agents & Chemother.* 4 (1) : 31~36, 1973
- 4) Beecham Research Laboratories (Personal communication)

CLINICAL RESULTS WITH TICARCILLIN IN VARIOUS BACTERIAL INFECTIONS OF CHILDREN

TAKASHI MOTOHIRO, YASUTAKA SAKATA,
TORU NISHIYAMA, KAORU TOMINAGA,
KOJI ISHIMOTO and FUMIO YAMASHITA

Department of Pediatrics, Kurume University School of Medicine

Ticarcillin (TIPC) was administered to 22 cases of urinary tract infection, septicemia and its suspected, and acute pneumonia which were hospitalized in the Department of Pediatrics, Kurume University School of Medicine. Clinical effects and side effects were investigated with the treatment, as well as sensitivity of isolates to the drug was compared with CBPC, SBPC and ABPC.

The antibiotic was one shot administered intravenously at a dose of 28~369mg/kg (189mg/kg on the average). As the result, global effects were excellent in 4 cases, good in 9 cases, none in 5 cases and unknown in 4 cases, effective ratio being 72.2%.

As to the drug sensitivity of *E. coli*, antibacterial activity was the strongest for CBPC, followed by TIPC at inoculum size of 10^8 /ml, while it was the strongest for TIPC at 10^6 /ml. TIPC showed the strongest activity against *Kl. pneumoniae* and *Pr. mirabilis*. Against *Ps. aeruginosa*, TIPC exhibited 50~ \geq 100 μ g/ml at 10^8 /ml, and some strains showed less than 1/2 MIC compared with SBPC and CBPC, as well as MIC of TIPC ranged 3.12~100 μ g/ml at 10^6 /ml, proving thus this antibiotic is the most superior among 4 drugs.

As for the side effect of one shot intravenous administration, 7 cases complained of pain at blood vessel, and 1 case transient eruption. As to the laboratory finding, LDH value worsened in 1 case of which value had been higher before the drug administration, and BUN value rose slightly in 1 case. Other abnormalities would have been rather due to the underlying disease.