

慢性複雑性尿路感染症に対する Ticarcillin の使用経験

鈴木都美雄・藤 塚 勲・長 根 裕・久 保 隆・大 堀 勉

岩手医科大学医学部泌尿器科学教室

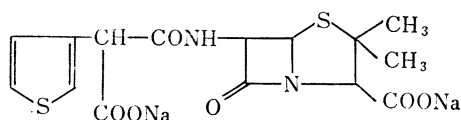
(主任:大堀 勉)

川 名 林 治

岩手医科大学医学部細菌学教室

Ticarcillin (TIPC) は Fig. 1 に示すように Carbenicillin に類似した構造を有し、その抗菌スペクトル、抗菌力、尿中排泄率から尿路感染症に効果が期待され¹⁾²⁾⁴⁾、とくに緑膿菌に対する抗菌力がすぐれている³⁾ことから慢性複雑性尿路感染症に適応していると考えられる。

Fig. 1 Chemical structure of ticarcillin



Generic name: Ticarcillin sodium (code: TIPC)

Chemical name: N-(2-carboxy-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-6-yl)-3-thiophenemalonamic acid sodium salt

Molecular formula (M. W.): $C_{15}H_{14}O_6N_2S_2Na_2$
(428.4)

今回われわれは、本剤について各種尿路感染症、とくに難治といわれる尿路系手術後を含む複雑性尿路感染症に対して、その臨床的效果および細菌学的効果の検討を加えたので報告する。

I 対 象

対象は昭和51年10月から昭和52年4月までに当科に入院した患者で、慢性複雑性膀胱炎11例、慢性複雑性腎盂腎炎2例、急性単純性膀胱炎1例の計14例であった (Table 1)。

基礎疾患として尿路結石症(術後を含む)5例 (No. 4, 6, 8, 9, 10)、前立腺肥大症術後2例 (No. 1, 2)、膀胱腫瘍2例 (No. 3, 14)、神経因性膀胱1例 (No. 13)、前立腺癌1例 (No. 7)、尿道カルunkラ1例 (No. 5)、膀胱結石と神経因性膀胱の合併をもつ1例 (No. 12) の慢性複雑性尿路感染症13例と尿道下裂による急性単純性膀胱炎1例 (No. 11) の計14例である。年齢分布は10才から72才、性別は男8例、女6例、投与中カテーテル留

置を行なっているものは4例であった (No. 1, 12, 13, 14)。

II 投 与 方 法

Ticarcillin 1日2~4gを1~4回に分けて静注(生食液20mlに溶解して3分間で投与)または点滴静注(ラクトック、乳酸リンゲル液250, 500mlに溶解して120~240分間で投与)によって投与し、投与期間は5日~15日間であった。また、抗菌製剤はTicarcillin 単独投与とした。

III 効 果 判 定

効果判定は本年6月の日本化学療法学会で発表されたUTI薬効評価基準 (Table 2) に準じ、臨床成績として総合評価した。

IV 臨 床 成 績

臨床成績はTable 1に示したとおりである。これらの症例を上記の判定基準に従ってその成績を調べてみると、慢性複雑性尿路感染症13例中、著効1例、有効7例 (61.5%)、5例が無効 (38.5%) で、急性単純性の無効1例を加えて計14例中8例に効果が認められた。

V 細菌学的効果

症例14例中単独感染は11例 (但し *Pr. vulgaris* と *Pr. morganii* は *Proteus* spp. とする) (No. 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13) で、その内訳は *Ps. aeruginosa* 1例 (No. 10)、*Proteus* spp. 4例 (No. 7, 8, 12, 13)、*E. coli* 2例 (No. 5, 9)、*Serratia marcescens* 2例 (No. 1, 4)、*Staph. epidermidis* 1例 (No. 6)、*Streptococcus* 1例 (No. 11) であった。陰性化例は6例 (No. 6, 8, 9, 10, 12, 13)、減少1例 (No. 5)、存続2例 (No. 1, 4)、菌交代2例 (No. 7, 11) であり、菌交代例は *Proteus* spp. から *E. coli* に、*Streptococcus* は *Klebsiella* に交代したものである。減少を陰性化とみなすと細菌学的効果は77.8% (7/9) であった (ただ

Table 1 Clinical results

| Case No. | Name B. W. (kg) | Age & Sex (yr.) | Diagnosis | Underlying disease | Indwelling catheter | Total doses (g) (Daily, Days) | Drug before TIPC | Urinalysis before |
|----------|-----------------------|-----------------------|------------------------|--|---------------------|----------------------------------|------------------|--|
| | | | | | | | | Organism (MIC : $\mu\text{g/ml}$) |
| 1 | A. M. 61.0 | 61 ♂ | Chronic cystitis | Prostatic hyperplasia (post ope.) | + | 14 (1.0×2, 7) | CEX | <i>Serratia marcescens</i> (>100) >10 ⁵ /ml |
| 2 | T. C. 52.0 | 68 ♂ | Chronic cystitis | Prostatic hyperplasia (post ope.) | — | 14 (1.0×2, 7) | NA | <i>Proteus morganii</i> (>100) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (>100) } >10 ⁵ /ml |
| 3 | M. S. 50.0 | 59 ♀ | Chronic cystitis | Tumors of bladder (ileal conduit) | — | 60 (1.0×4, 15) | CBPC | <i>E. coli</i> (>100) <i>Proteus vulgaris</i> (>100) <i>Proteus inconstans</i> (>100) } >10 ⁵ /ml |
| 4 | K. T. 53.0 | 64 ♂ | Chronic cystitis | Renal calculi | — | 14 (1.0×2, 7) | NA | <i>Serratia marcescens</i> (>100) >10 ⁵ /ml |
| 5 | S. Y. 35.0 | 69 ♀ | Chronic cystitis | Caruncle of urethra | — | 12 (1.0×2, 6) | — | <i>E. coli</i> (>100) 10 ⁴ /ml |
| 6 | T. Y. 64.0 | 28 ♂ | Chronic pyelonephritis | Ureteral calculi | — | 28 (2.0×2, 7) | CBPC | <i>Staphylococcus epidermidis</i> (6.25) 10 ⁵ /ml |
| 7 | Y. O. 64.0 | 70 ♂ | Chronic cystitis | Carcinoma of prostate | — | 40 (2.0×2, 10) | CET | <i>Proteus vulgaris</i> (25) <i>Proteus morganii</i> (>100) } >10 ⁴ /ml |
| 8 | A. T. 58.0 | 34 ♀ | Chronic pyelonephritis | Renal and ureteral calculi | — | 40 (2.0×2, 10) | — | <i>Proteus mirabilis</i> (0.78) >10 ⁵ /ml |
| 9 | N. T. 56.0 | 71 ♀ | Chronic cystitis | Ureteral calculi | — | 30 (3.0×1, 10) | — | <i>E. coli</i> (>100) 10 ⁴ /ml |
| 10 | U. N. 38.0 | 51 ♀ | Chronic cystitis | Ureteral calculi (chronic hepatitis) | — | 28 (2.0×2, 7) | CBPC | <i>Ps. aeruginosa</i> (100) 10 ⁴ /ml |
| 11 | N. K. 26.0 | 10 ♂ | Acute cystitis | Hypospadias (cryptorchism) | — | 12 (1.5×2, 2) (1.0×2, 3) | — | α - <i>Streptococcus</i> (3.13) >10 ⁵ /ml |
| 12 | M. T. 58.0 | 40 ♂ | Chronic cystitis | Neurogenic bladder Calculi of bladder | + | 27 (3.0×1, 1) (2.0×2, 6) | CEX | <i>Pr. rettgeri</i> (3.13) >10 ⁵ /ml |
| 13 | S. S. 44.0 | 18 ♀ | Chronic cystitis | Neurogenic bladder | + | 28 (2.0×2, 7) | IPAB-PC | <i>Pr. mirabilis</i> (3.13) >10 ⁵ /ml |
| 14 | T. S. 65.0 | 72 ♂ | Chronic cystitis | Tumors of bladder | + | 32 (2.0×2, 8) | CET | <i>E. coli</i> (>100) <i>Pr. vulgaris</i> (12.5) <i>Pr. morganii</i> (>100) } >10 ⁵ /ml |

B. W. : Body weight

I. V. : No. 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11 (1.0×2, 3 : I.M.), 14

D. I. : No. 6, 9, 10, 12, 13

with ticarcillin

| treatment | | | Urinalysis after treatment | | | | Overall clinical efficacy | Side effect |
|-----------|-------|-------|---|----------|-------|-------|---------------------------|-------------|
| Protein | RBC | WBC | Organism (MIC : $\mu\text{g/ml}$) | Protein | RBC | WBC | | |
| — | 1 ~ 5 | 30~40 | $\left. \begin{array}{l} Serratia\ marcescens\ (>100) \\ Pr.\ morganii\ (>100) \\ Citrobacter\ freundii\ (>100) \end{array} \right\} >10^5/\text{ml}$ | — | 1 ~ 3 | 3 ~ 6 | — | — |
| — | 5 ~10 | 40~60 | $Pr.\ morganii\ (>100)_{10^4/\text{ml}}$ | — | 0 ~ 1 | 100~ | — | — |
| — | 10~20 | 100~ | $\left. \begin{array}{l} E.\ coli\ (>100) \\ Pr.\ vulgaris\ (>100) \end{array} \right\} >10^5/\text{ml}$ | — | 50~60 | 4 ~ 5 | — | — |
| — | 0 ~ 2 | 20~30 | $Serratia\ marcescens\ (>100)_{>10^5/\text{ml}}$ | — | 1 ~ 2 | 20~30 | — | — |
| — | 10~30 | 10~20 | $E.\ coli\ (>100)\ <10^3/\text{ml}$ | — | — | 0 ~ 4 | + | — |
| — | 2 ~ 3 | 20~30 | — | — | 2 ~ 3 | 20~30 | + | — |
| 100 mg/dl | 1 ~ 2 | 15~20 | $E.\ coli\ (>100)\ >10^5/\text{ml}$ | 10 mg/dl | 20~40 | 10~15 | — | — |
| 10 mg/dl | 40~ | 10~20 | — | — | 5 ~10 | 3 ~ 6 | + | — |
| 44 mg/dl | 0 ~ 1 | 100~ | — | 68 mg/dl | 4 ~ 5 | 30~40 | + | — |
| 10 mg/dl | — | 20~30 | — | — | 0 ~ 1 | 10~15 | + | — |
| 10 mg/dl | 1 ~ 2 | 10~12 | $Kleb.\ pneumoniae\ (>100)_{>10^5/\text{ml}}$ | 10 mg/dl | 0 ~ 1 | 10~13 | — | — |
| 10 mg/dl | 5 ~ 6 | 40~50 | $\left. \begin{array}{l} Staph.\ epidermidis\ (50) \\ Enterococcus\ (25) \end{array} \right\} <10^3/\text{ml}$ | 39 mg/dl | 50~60 | 50~60 | + | — |
| — | 5 ~ 6 | 20~30 | $\left. \begin{array}{l} Serratia\ marcescens\ (>100) \\ Kleb.\ pneumoniae\ (>100) \end{array} \right\} <10^3/\text{ml}$ | 30 mg/dl | | 100~ | + | — |
| — | 100~ | 10~20 | $Serratia\ liquefaciens\ (>100)\ <10^3/\text{ml}$ | — | 100~ | 10~20 | + | — |

Table 2 Overall clinical efficacy

| (2) Bacteriuria | Pyuria (1) | Cleared | Decreased | Unchanged |
|--------------------|---------------|---------|-----------|-----------|
| | | | | |
| Eliminated | | | | |
| Suppressed | | | | |
| Replaced | | | | |
| Unchanged | | | | |

□ Excellent ▨ Good ▩ Poor

(1) Pyuria

| Before | After | | | | |
|-------------------------|-------|---|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | ++ | + | 10~29 cells/ hpf (+) | 5~9 cells/ hpf (±) | 0~4 cells/ hpf (-) |
| ++ | U | U | D | D | C |
| + | U | U | U | D | C |
| *10~29 cells/hpf (+) | U | U | U | U | C |

U : Unchanged, D : Decreased, C : Cleared

※ Pyuria <10 cells/hpf before treatment is drop out case.

(2) Bacteriuria

| Causative organism | Replaced organism | 0 | <10 ³ cells/ml | ≥10 ³ cells/ml |
|---------------------------|----------------------|---|------------------------------|------------------------------|
| | | | | |
| 0 | | E | E | R |
| <10 ³ cells/ml | | S | S | R |
| ≥10 ³ cells/ml | | U | U | U |

E : Eliminated, S : Suppressed

R : Replaced, U : Unchanged

し、菌交代は除く。

混合感染は3例 (No. 2, 3, 14) で, *Proteus* spp. の分類を行わずにみると *Proteus* spp.+*Ps. aeruginosa* 1例 (No. 2), *E. coli*+*Proteus* spp. 2例 (No. 3, 14) であり, No. 14 は *Serratia liquefaciens* に菌交代しているが 10³ コ/ml 未満のため消失とみなすと, 消失は1例だけで他の2例は存続であった。単独感染+混合感染の細菌学的有効率は66.7% (8/12) となる。*Ps. aeruginosa* 感染例についてみると混合感染の1例を含めて2例とも *Ps. aeruginosa* は消失していたが, *Serratia* spp. には効果を示さず, また *E. coli* についてもあまりよい

Table 3 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to ticarcillin

Inoculum size : 10⁸ cells/ml

| Strains | MIC (μg/ml) | | | | | | | | | | | No. of strains |
|-----------------------------------|-------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|----------------|
| | | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | |
| <i>E. coli</i> | | | | | | | | | | | 7 | 7 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | | | | | | | | | 1 | 1 | | 2 |
| <i>Proteus vulgaris</i> | | | | | | | 1 | 1 | | | 2 | 4 |
| " <i>morganii</i> | | | | | | | | | | | 5 | 5 |
| " <i>mirabilis</i> | | | 1 | | 1 | | | | | | | 2 |
| " <i>rettgeri</i> | | | | | 1 | | | | | | | 1 |
| " <i>inconstans</i> | | | | | | | | | | 1 | | 1 |
| <i>Serratia marcescens</i> | | | | | | | | | | | 5 | 5 |
| " <i>liquefaciens</i> | | | | | | | | | | 1 | | 1 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | | | | | | | | | | 2 | | 2 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | | | | | | | | | | 1 | | 1 |
| <i>Enterococcus</i> | | | | | | | | 1 | | | | 1 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | | | | | | 1 | | | 1 | | | 2 |
| α- <i>Streptococcus</i> | | | | | 1 | | | | | | | 1 |
| Total | | | 1 | | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 25 | 35 |

結果は得られなかった。これらの結果は、Table 3 に示した投与前後の尿から得られた分離菌の MIC の分布からみても *E. coli*, *Serratia* は全て 100 μ g/ml 以上で、細菌学的効果と MIC 分布の結果が一致していた。

VI 副作用

血液一般, GOT, GPT, alkaline phosphatase, BUN, serum creatinine など臨床検査所見について本剤投与前後に比較して Table 4 に示した。血液所見, 肝機能,

腎機能所見には著変を認めなかった。

症例10において transaminase の高値が見られるが、本剤投与前から chronic hepatitis を合併しており、投与後とくに増悪したような所見は見られなかった。他に自覚症状として副作用を認めたものはなかった。

VII 考 按

対象を慢性複雑性尿路感染症としたためか細菌尿の完全陰性化を認めたものは、14例中4例 (No. 6, 8, 9,

Table 4 Laboratory findings after treatment with ticarcillin

| Case No. | before after | Peripheral blood | | | | Liver function | | | Renal function | |
|----------|--------------|-----------------------------------|-----------|--------|-------------------------------------|----------------|------------|--------------|----------------|---------------|
| | | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC ($/\text{mm}^3$) ^a | S-GOT (U.) | S-GPT (U.) | AL-P (K. A.) | BUN (mg/dl) | S-Cr. (mg/dl) |
| 1 | b. | 405 | 12.6 | 35 | 12,600 | 28 | 22 | 10.7 | 17.5 | 0.9 |
| | a. | 385 | 12.2 | 35 | 11,400 | 34 | 28 | 10.5 | 10.5 | 0.7 |
| 2 | b. | 382 | 11.0 | 39 | 10,800 | 33 | 45 | 8.4 | 13.5 | 0.7 |
| | a. | — | — | — | — | — | — | — | — | 0.9 |
| 3 | b. | 308 | 10.6 | 29 | 2,900 | 10 | 5 | 6.8 | 15.9 | 0.5 |
| | a. | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 4 | b. | 407 | 11.2 | 32 | 12,300 | 18 | 9 | 10.1 | 15.2 | 0.5 |
| | a. | 388 | 10.8 | 36 | 7,800 | 20 | 10 | 9.8 | 12.0 | 0.4 |
| 5 | b. | 306 | 9.9 | 29 | 3,300 | 17 | 7 | 4.9 | 16.2 | 0.9 |
| | a. | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 6 | b. | 470 | 15.1 | 45 | 5,900 | 15 | 10 | 7.8 | — | — |
| | a. | 447 | 14.6 | 44 | 6,800 | 25 | 18 | — | 17.8 | — |
| 7 | b. | 371 | 12.0 | 34 | 6,800 | 21 | 6 | 10.5 | 16.3 | 0.9 |
| | a. | 309 | 10.0 | 31 | 6,400 | 13 | 5 | 6.9 | 12.5 | 0.9 |
| 8 | b. | 421 | 14.0 | 38 | 6,700 | 6 | 3 | 5.1 | 16.0 | 0.8 |
| | a. | 320 | 10.9 | 32 | 9,000 | 14 | 9 | 5.6 | 11.8 | 0.7 |
| 9 | b. | 402 | 13.5 | 39 | 2,160 | 18 | 11 | 7.9 | 21.0 | 1.9 |
| | a. | 312 | 11.3 | 31 | 5,500 | 12 | 11 | 6.0 | 6.1 | 0.9 |
| 10 | b. | 282 | 9.9 | 29 | 5,000 | 85 | 60 | 9.8 | 16.8 | 1.0 |
| | a. | 315 | 10.3 | 31 | 5,700 | 59 | 39 | 10.0 | 19.0 | 1.2 |
| 11 | b. | 513 | 14.5 | 41 | 6,500 | 19 | 5 | 24.2 | 8.5 | 0.6 |
| | a. | 469 | 13.0 | 36 | 7,500 | 21 | 7 | 16.2 | 17.2 | — |
| 12 | b. | 464 | 14.7 | 44 | 11,500 | 15 | 10 | 8.2 | 11.8 | 0.7 |
| | a. | 472 | 14.6 | 42 | 13,000 | 17 | 9 | 7.3 | 12.3 | — |
| 13 | b. | 442 | 13.6 | 39 | 6,600 | — | 5 | 12.7 | 10.0 | — |
| | a. | 434 | 12.8 | 38 | 6,300 | 11 | 5 | 5.4 | 13.7 | — |
| 14 | b. | 331 | 10.1 | 30 | 8,600 | 12 | 5 | 9.7 | 21.5 | 1.5 |
| | a. | 245 | 10.6 | 31 | 7,600 | 15 | 5 | 6.6 | 16.9 | 1.5 |

10), 28.6%と少なかった。少ない症例ではあるが *Ps. aeruginosa* では2例共 MIC が 100 µg/ml 以上を示したにもかかわらず、菌の消失が見られた。膿尿に対する効果は前立腺肥大症術後を含む複雑性尿路感染症を対象としたため非常に低く、膿尿が正常化もしくは改善をみたものは14例中3例で21.4%にすぎなかった。

難治性尿路感染症を治療していく上で問題となるのは *Pseudomonas*, *Proteus*, 耐性 *E. coli*, *Serratia* 等の gram 陰性桿菌を主とした薬剤高度耐性菌の増加ならびに菌交代現象であるが、これに有効なアミノ配糖体を中心とした治療薬の毒性は一般に強く、また gram 陰性桿菌に感受性を持つといわれる CBPC にしても、大量投与により血中濃度の増加をはからねばならないが、今回 Ticarcillin は投与量についてみると1日2g投与4例中の有効は1例(No. 5), 1日4g投与8例中6例(No. 6, 8, 10, 12, 13, 14) 有効で、4g程度まで投与すると満足すべき臨床効果が得られたと考えられる。

しかし、慢性複雑性尿路感染症に対しては起因菌を確認し、主に *Pseudomonas* と *Proteus* spp. を対象に短期間で十分な効果が得られるような投与を行ない、耐性 *E. coli* や *Serratia* 等の出現を避けるため長期連用は控えるべきだと考える。

ま と め

慢性複雑性尿路感染症13例と急性単純性尿路感染症1例に対して Ticarcillin を使用し、その治療成績を検討し、次の結果を得た。

- 1) 治験例14例中総合的効果は著効1例、有効7例、

無効6例で有効率57.1%であった。

- 2) 分離菌別臨床効果では、陰性化7例、減少1例、存続4例、菌交代2例であった。細菌学的有効率は66.7% (菌交代例を除く) であった。

- 3) 副作用については、血液一般、肝機能、腎機能には投与前後で異常な変動は見られなかった。

文 献

- 1) KLASTERSKY, J.; A. HENRI & D. DANEAU : Ticarcillin, a new semisynthetic penicillin active on *Pseudomonas aeruginosa* : *In vitro* activity and blood levels in man. J. Clin. Pharmacol. 172~175, 1974
- 2) SUTHERLAND, R.; J. BURNETT & G. N. ROLINSON : α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin (B RL 2288), a new semisynthetic penicillin : *In vitro* evaluation. Antimicrob. Agents & Chemother. -1970 : 390~395, 1971
- 3) RICHARD, B. P. & J. F. WARNER : Morphological alterations of *Pseudomonas aeruginosa* by ticarcillin : A scanning electron microscope study. Antimicrob. Agents & Chemother. 6(6) : 853~855, 1974
- 4) LIBKE, R. D.; J. T. CLARKE, E. D. RALPH, R. P. LUTHY & W. M. M. KIRBY : Ticarcillin vs carbenicillin ; Clinical pharmacokinetics. Clin. Pharm. Therapeutics 17 (4) : 441~446, 1975

CLINICAL EXPERIENCE WITH TICARCILLIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

TOMIO SUZUKI, ISAO FUJIZUKA, YUTAKA NAGANE,
TAKASHI KUBO and TSUTOMU OHORI

Department of Urology, Iwate Medical College

(Chief : TSUTOMU OHORI)

RINJI KAWANA

Department of Microbiology, Iwate Medical College

Ticarcillin was administered to 14 chronic complicated urinary tract infections, studied in clinical trials and the followings were observed.

1. The clinical evaluation rate was 57.1% (excellent; 1, good; 7, poor; 6 cases in 14 cases).
2. Bacterial response on isolated organisms was eliminated in 7, suppressed in 1, unchanged in 4 and replaced in 2. Bacterial effective rate was 66.7% (excluded 2 cases of replaced).
3. No side effects and laboratory findings were noticed before and after administration of ticarcillin.