

尿路感染症に対する Ticarcillin の臨床的検討

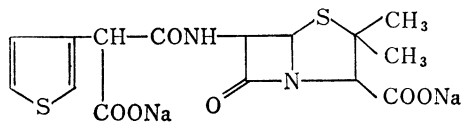
高橋美郎・平井庸夫・一条貞敏・白岩康夫

福島県立医科大学泌尿器科学教室

(主任：白岩康夫教授)

Ticarcillin (以下 TIPC と略す) は最近開発された注射用半合成ペニシリンで、Carbenicillin (以下CBPC と略す) に類似した構造を有する。また CBPC と同様、緑膿菌、変形菌を含めた広範囲な抗菌スペクトルを有し、殺菌的に働く。とくに緑膿菌に対する抗菌力は、CBPC, Sulbenicillin (以下 SBPC と略す) の2~3倍強力である(1~10)。その構造式は Fig 1 に示すとおりである。

Fig. 1 Structure of ticarcillin



今回われわれは、慢性複雑性尿路感染症例のうち、とくに緑膿菌、変形菌、ABPC 耐性大腸菌に対し本剤を使用し、基礎的ならびに臨床的検討を行なったので報告する。

I. 抗 菌 力

尿路感染症症例から分離された緑膿菌4株に対し、TIPC の MIC を測定し、CBPC, ABPC のそれと比較検討した。測定は日本化学療法学会標準法によった。

結果は Table 1 に示すとおりで、1株だけ TIPC と CBPC にわずかに感受性を有するが、他の3株はいずれの薬剤に対しても耐性を示した。

Table 1 Antibacterial spectrum of penicillin for clinical isolated *Ps. aeruginosa*

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	TIPC	CBPC	ABPC
1 <i>Ps. aeruginosa</i>	>200	>200	>200
2 <i>Ps. aeruginosa</i>	>200	>200	>200
3 <i>Ps. aeruginosa</i>	>200	>200	>200
4 <i>Ps. aeruginosa</i>	25	50	>200

Inoculum size : 10^6 cells/ml

II. 臨 床 成 績

1. 投与対象および投与方法

対象は昭和51年8月から昭和52年3月までに、福島県立医科大学附属病院泌尿器科に入院した患者中、何らかの基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症18例で、年齢は13才から86才まで、男13例、女5例であった。

投与方法はA群(2 g/日投与)、B群(4 g/日投与)に分け、それぞれ1回1~2 gを20% glucose 20 ml に溶解し、1日2回分割静注した。投与日数は7日間を原則とした。

なお、本剤投与直前に他の抗生剤を使用し無効であった例が含まれているが、いずれも本剤投与前に1日の休薬期間をおき、その後カテーテル尿または中間尿を採取し、一般検尿、定量培養を実施し、起因菌の確認を行なった。さらに、3濃度 disc 法(栄研)により、CBPC の感受性検査を実施している。

なお、No.10に SBPC, No.13に CET を併用した以外に併用薬は投与しなかった。

2. 効果判定

効果の判定は UTI 研究会による急性単純性膀胱炎の効果判定基準¹⁾を参考にし、起因菌に対する効果を主にした。その基準は以下のとおりである。

著効：尿中細菌培養の陰性化。

有効：菌数の減少または菌交代現象、および尿所見、自覚症状の改善のいずれかをみたすもの。

無効：上記、著効、有効以外のもの。

3. 臨床効果

臨床効果は Table 2 に示す。18例中著効5例、有効7例、無効6例で有効率66.7%の結果を得た。著効例中、症例2は本剤投与開始前 10^6 コ/ ml 以上あった尿中細菌が、投与終了時には消失しており、また尿所見も著明に改善した。症例6の尿道カテーテル留置例においても、本剤投与後には、尿中細菌の消失および尿所見の改善が認められた。

また、1日投与量をA群(2 g/日)、B群(4 g/日)に分けて検討した(Table 3)。その結果、A群は著効4例、有効2例、無効3例、B群は著効1例、有効5例、

Table 2

No.	Age	Sex	Diag.	Complication	Daily dose (g×days)	Prior drug /day	Organism
1	66	M	CCPM	Bladder cancer	2×5	CBPC 4g CEZ 4g	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i>
2	64	M	CCC	Post prostatectomy	2×7	—	<i>Ps. aeruginosa</i>
3	67	M	CCC	Post prostatectomy	2×7	CET 2g	<i>Ps. aeruginosa</i>
4	60	F	CCC	Bladder cancer	2×9	—	<i>Ps. aeruginosa</i>
5	13	M	CCC	VUR	2×5	—	<i>Ps. aeruginosa</i>
6	68	F	CCC	Bladder cancer	2×7	CET 4g DKB 100mg	<i>Ps. aeruginosa</i>
7	75	M	CCC	Post prostatectomy	2×7	CBPC 4g DKB 100mg	<i>Pr. mirabilis</i>
8	13	F	CCPN	Hydro-nephrosis	2×7	—	<i>E. coli</i>
9	47	F	CCPN	Renal tuberculosis	2×7	—	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Pr. rettgeri</i>
10	50	M	CCPN	Bladder cancer	4×7	—	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i>
11	86	M	CCC	Post prostatectomy	4×7	GM 120mg	<i>E. coli</i> <i>Serratia</i>
12	71	M	CCC	Post prostatectomy	4×7	DKB 100mg	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Serratia</i>
13	54	M	CCPN	Bladder cancer	4×7	ABPC 1g CET 4g	<i>Ps. aeruginosa</i>
14	79	F	CCC	Bladder cancer	4×7	—	<i>E. coli</i>
15	63	M	CCPN	Ureter stone	4×7	—	<i>E. coli</i>
16	85	M	CCC	Prostatic cancer	4×5	SBPC 5g	<i>Enterobacter</i>
17	69	M	CCC	Post prostatectomy	4×7	—	<i>Pr. morgani</i> <i>Enterobacter</i>
18	64	M	CCC	Neurogenic bladder	4×7	—	<i>Ps. aeruginosa</i>

CCC : Chronic complicated cystitis, CCPN : Chronic complicated pyelonephritis

無効3例で、有効率は両群とも66.7%と差は認められなかった。

4. カテーテル留置の有無による臨床効果

18例中カテーテル留置例9例、非カテーテル例9例について、それぞれ臨床効果を比較した。前者は著効2例、有効3例、無効4例で有効率55.6%、後者は著効3

例、有効4例、無効2例で有効率77.8%であった (Table 4)。

5. 細菌学的効果

本剤投与前に分離された菌の消失の有無から判定した細菌学的効果を、菌種別およびCBPC、ABPC ディスク感受性別に分類した (Table 5)。表中には、消失し

Clinical cases

Disc sensitivity		Bact. counts (cells/ml)		Urine finding (WBC)		Clinical effect	Side effect	Catheter
CBPC	ABPC	Pre.	Post.	Pre.	Post.			
+	-	10^6 4.0×10^5	6.5×10^6 10^5	++	±	Poor	-	-
-	-	6.1×10^6	-	++	±	Excellent	-	-
+	-	10^6	10^6	++	++	Poor	-	+
-	-	10^5	<i>Enterobacter</i>	++	±	Good	-	+
+	-	5.2×10^8	-	+	-	Excellent	-	-
-	-	3.4×10^5	-	+	-	Excellent	-	+
-	-	3.0×10^7	<i>Enterobacter</i>	+	+	Poor	GOT ↑	+
+	+	5.9×10^7	<i>Pr. mirabilis</i>	±	-	Good	-	-
-	-	7.2×10^6 2.5×10^7	-	++	++	Excellent	-	-
-	-	4.3×10^6 5.2×10^7	2.3×10^6 -	+	+	Poor	-	+
-	-	1.4×10^7 1.8×10^6	- 2.1×10^6	++	++	Good	-	+
-	-	10^6 3.0×10^5	-	++	++	Excellent	-	+
-	-	10^7	<i>Serratia</i>	+	+	Good	-	-
-	-	1.9×10^4	<i>Pr. morganii</i>	+	+	Good	GOT ↑	-
-	-	8.5×10^6	<i>Serratia</i> <i>Pr. morganii</i>	++	++	Poor	-	-
-	-	8.5×10^6	<i>Pr. morganii</i>	++	+	Good	-	+
-	-	2.8×10^8 2.8×10^7	4.3×10^4 <i>Serratia</i>	++	++	Poor	-	+
+	-	1.3×10^7	GNR	++	+	Good	-	-

た株数を分子に示した。分離菌は24株であった。緑膿菌では11株中8株消失し、消失率72.7%となった。ディスク感受性別に検討すると、CBPCの場合耐性株7株中6株消失しており、またABPCでは全株耐性を有しているが、8株の消失例を認めた。その他の各種分離菌に対する両剤の感受性は類似した傾向をみせ、両者の間に著

明な差はみられなかった。大腸菌では4株全例消失例であるが、CBPC、ABPC耐性株が3株あった。

6. 副作用

全例に本剤投与前後の末梢血について赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数を検討し、肝機能検査として、血清GOT、GPT、アルカリ

Table 3 Clinical results classified by daily doses

Group	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)
A group(2g/day)	4	2	3	66.7
B group(4g/day)	1	5	3	66.7
Total	5	7	6	66.7

Table 4 Clinical results of indwelling catheter group and catheter free group

Group	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Catheter	2	3	4	55.6
Catheter free	3	4	2	77.8

Table 5 Bacteriological results classified by susceptibility

Organism	No. of strain	CBPC disc		ABPC disc		Total
		+++~+	-	+++~+	-	
<i>Ps. aeruginosa</i>	11	2/4	6/7		8/11	8/11
<i>E. coli</i>	4	1/1	3/3	1/1	3/3	4/4
<i>Enterobacter</i>	4		3/4		3/4	3/4
<i>Serratia</i>	2		1/2		1/2	1/2
<i>Pr. mirabilis</i>	1		1/1		1/1	1/1
<i>Pr. morgani</i>	1		0/1		0/1	0/1
<i>Pr. rettgeri</i>	1		1/1		1/1	1/1
Total	24	3/5	15/19	1/1	17/23	18/24

フォスファターゼ、腎機能検査として、BUN、血清クレアチニンの測定を行なった (Table 6)。2例に投与後血清 GOT の上昇を認めた (症例7, 症例14)。症例7は投与終了翌日77と上昇したが、4日後に再検したところ33と下降していた。また症例14は投与後48と上昇したが、5日後の再検で、33と下降してきており、両者とも一過性の上昇であった。

症例10で血清 GOT の上昇が認められたが、SBPC 5 g/日を3日間併用しており、本剤による副作用とは断定し難いので、副作用発現例から除外した。なお、胃腸

症状、アレルギー症状等の副作用をきたした症例はない。

III. 考 案

TIPC は前述のとおり、緑膿菌に対する抗菌力は、CBPC, SBPC の2~3倍強力である。われわれが検討した緑膿菌4株中1株だけではあるが感受性を有し、そのMICはTIPC 25 µg/ml, CBPC 50 µg/ml, ABPC >200 µg/mlであった。他の3株はTIPC, CBPC, ABPCいずれにも耐性を示した。諸家の報告にも同様の傾向がみられるが、とくに耐性菌が多いのは、当院の症例がすでに種々抗生剤の投与をうけていたことが一因とも考えられる。

症例10, 15, 16に対しては、本剤を投与する前に、緑膿菌、変形菌等に効果があるといわれているSBPC 4g/日~10g/日の投与を行なってみたが、全例、細菌学的効果および尿所見の改善はみられなかった。その後症例10, 15に本剤を投与したが同じように無効であった。しかし症例16では、SBPC 無効のため、すぐに2次選択剤として本剤を投与したところ、有効の評価を得ることができた。以上から、本剤がSBPCに比較しやや効果的であったという印象をうけた。

1日投与量をA群(2g/日)、B群(4g/日)に分けて検討した結果では、カテーテル留置率および重症度に差がないにもかかわらず、両者に効果の差は認められず、慢性複雑性尿路感染症における本剤の1日投与量は2gでよいと考える。これはCBPCの臨床常用量より低用量であり、それだけ副作用等の発現頻度は低くなる³⁾⁴⁾。

副作用は、2例に本剤投与後血清 GOT の上昇が認められた。しかしいずれも入院時に肝機能の低下を指摘されており、また本剤投与終了数日後には正常範囲内に戻っている。その他、末梢血液、腎機能に異常のみられた症例はない。少数例のため断定的なことは言えないが、本剤は比較的安全的な抗生剤と言える。しかし、肝機能障害例には注意して使用する必要があろう。

結 語

1. TIPC はCBPCに比し、緑膿菌に対する抗菌力は2倍強力である。われわれの臨床分離緑膿菌1株は、CBPCのMICがTIPCのその2倍であった。

2. 18症例に臨床効果を検討し、有効率66.7%の結果を得た。

3. 1日投与量をA群(2g/日)、B群(4g/日)に分けて検討し、治療効果上両群に差は認められなかった。

4. カテーテル留置の有無による効果判定では非カテーテル群の有効率77.8%、カテーテル留置群の有効率55.6%と明らかな差が示された。

Table 6 Laboratory finding

No.	Age	Sex	RBC ($\times 10^6$)		WBC (/mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Platelet ($\times 10^4$)		GOT (K.U.)		GPT (K.U.)		Al-Pase (K.A.U.)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
			Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.
1	66	M	405	356	10,000	4,400	11.8	9.8	33.7	29.7									15	10	1.1	1.1
2	64	M	399	420	6,700	7,000	12.6	13.0	34.9	36.7	28.2	28.6							9	9	0.8	0.8
3	67	M	371	319	8,700	10,000	11.5	9.8	34.3	29.9									26	18	1.3	1.0
4	60	F	402	424	3,900	4,600	12.5	12.8	35.3	37.1			51	31	21	12	8.5	6.5	15	15	0.8	0.6
5	13	M	423	452	4,600	4,900	12.0	13.1	35.3	37.9	33.1	25.6	23	21	4	4	14	13.5	18	12	1.5	1.7
6	68	F	382	364	8,200	6,100	12.3	11.6	36.5	34.7	27.0	43.0	29	20	11	6	6.5	7.5	7	12	0.7	0.6
7	75	M	313	327	7,800	5,900	10.7	11.0	30.9	32.6			32	77	10	23	6	10	9	13	0.8	0.9
8	13	F	481	432	5,200	5,500	13.6	12.1	40.3	36.5	32.6	30.8	26	34	6	8	11	11	10	15	0.8	0.7
9	47	F	177	187	2,100	5,900	5.9	6.5	17.6	18.5	18.2	19.7	6	15	3	5	13	14	45	51	5.8	7.1
10	50	M	345	349	6,600	6,700	10.7	10.3	30.3	30.2	25.4	40.1	14	43	5	23	6.5	8.5	12	11	2.0	1.6
11	86	M	362	328	10,400	8,000	11.2	10.2	33.6	30.4	31.7	25.6	24	31	6	9	11	9	17	17	1.0	0.8
12	71	M	317	350	18,700	14,400	9.9	10.7	28.6	31.4	32.4	52.4	38	40	35	42	39.5	25.5	44	42	3.1	2.6
13	54	M	429	364	5,500	5,900	13.8	11.5	40.2	33.8	7.6	18.3	123	78	124	75	13.5	7	20	15	1.1	0.9
14	79	F	320	297	5,400	5,900	8.9	8.5	26.5	25.5	34.4	36.1	22	48	9	12	5	4.5	16	14	2.4	2.0
15	63	M	448	414	8,300	6,700	14.1	13.4	41.5	39.2	52.1	35.7	30	37	37	19	11	10	14	12	1.3	1.2
16	85	M	307	295	6,700	6,000	9.3	9.1	28.8	27.1	26.2	16.9	133	153	50	68	9.5	6	15	12	1.0	1.0
17	69	M	415	396	11,000	8,400	13.7	12.9	38.0	37.8			28	36	14	26	6	5.8	14	11	1.0	0.7
18	64	M	366	410	2,900	4,800	10.7	11.4	29.5	33.8	41.3	27.2	21	20	14	8	9	6.4	14	10	0.8	0.8

5. 本剤投与前に分離された菌の細菌学的効果を、菌種別、CBPC、ABPC ディスク感受性別に検討した。CBPC に感受性のある菌株は緑膿菌11株中4株、大腸菌4株中1株であり、ほとんどが耐性を有していた。また ABPC に感受性のある株は大腸菌1株だけであった。感受性別の検討では、両剤とも著明な差はみられなかった。

6. 副作用として2例に S-GOT の上昇が認められたが、2例とも本剤投与前から S-GOT の変動が認められており、本剤の投与が直接関係しているかどうかは不明である。その他投与前後の末梢血液、腎機能に変化はなく、胃腸障害、アレルギー様反応は全く認められなかった。

なお、MIC は本院中央臨床検査部長 茂田士郎先生の測定によった。深甚の謝意を表する。

文 献

- 1) Ticarcillin, Beecham Research Laboratories 資料
- 2) 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム 1. Ticarcillin, 1977 (岐阜)
- 3) BODEY, G. P. & B. DEERHAK: *In vitro* studies of α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, a new semisynthetic penicillin. *Applied Microbiol.* 21 : 61~65, 1971
- 4) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL : Semisynthetic penicillin 6-[D(-)- α -carboxy-3-thienylacetamido] penicillanic acid active against *Pseudomonas in vitro*. *Applied Microbiol.* 21 : 66~70, 1971
- 5) KLASTERSKY, J. & D. DANEAU : Comparison between carbenicillin and a α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas aeruginosa*. *Curr. Therap. Res.* 14 : 503~509, 1972
- 6) SUTHERLAND, R.; J. BURNETT & G.N. ROLINSON: α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin; *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1970 : 390~395, 1971
- 7) 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
- 8) 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 & Chemother.* 7 : 336~340, 1975
- 9) SIMON, C.; M. LEUTH & V. MALERCZYK : Ticarcillin, *in vitro* Aktivität und Pharmakokinetik. *Dtsch. Med. Wschr.* 99 : 2460~2464, 1974
- 10) WISE, R. & D. S. REEVES : Clinical and laboratory investigations on ticarcillin, an antipseudomonal antibiotic. *Chemotherapy (Basel)* 20 : 45~51, 1974
- 11) 齊藤豊一, 大越正秋, 河村信夫, 西浦常雄, 河田幸道, 熊本悦明, 西村洋司, 生亀芳雄, 名出頼男, 石神襄次, 新島端夫, 黒川一男, 百瀬俊郎: 尿路感染症に対する抗菌剤の薬効評価法, 1. 急性単純性膀胱炎。第24回日本化学療法学会総会, 1976 (東京)

CLINICAL INVESTIGATION WITH TICARCILLIN IN URINARY TRACT INFECTION

YOSHIRO TAKAHASHI, YASUO HIRAI, SADATOSHI ICHIJO and YASUO SHIRAIWA
Department of Urology, Fukushima Medical College

Ticarcillin was administered clinically to 18 cases of chronic complicated urinary tract infection, and the following results were obtained.

1. Clinical efficacy was obtained in 12 cases out of 18 cases, efficacy rate being 66.7%. Classified by dose, no difference was observed on the effects, as both 2 g group and 4 g group showed an efficacy in 6 cases out of 9 cases, efficacy rate being 66.7%. Classified by catheterization, efficacy rate was lower in catheterization group, as catheterization group showed an efficacy in 5 cases (55.6%) out of 9 cases, while non-catheterization group in 7 cases (77.8%) out of 9 cases.

2. As to the bacteriological effects classified by bacterial species, *Ps. aeruginosa* disappeared in 8 strains out of 11 strains, disappearance rate being 72.7%, moreover even 7 CBPC resistant strains resulted in disappearance in 6 strains. In the cases of *E. coli*, all 4 strains disappeared, and 3 strains of them were ABPC resistant.

3. As to the side effect of the drug, S-GOT was elevated in 2 cases, though a causal relation with the drug was unknown. No other side effect as symptom was observed, nor abnormality on laboratory tests.