

泌尿器科領域における Ticarcillin (TIPC) の基礎的・臨床的検討

池田直昭・織田孝英

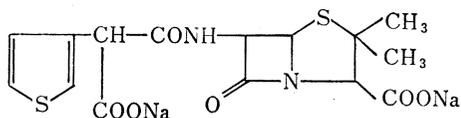
国立埼玉病院泌尿器科

東福寺英之

慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室

Ticarcillin (以下 TIPC と略す) は英国ビーチャム社研究所で開発された Fig. 1 の構造式を有する半合成ペニシリンで, *Ps. aeruginosa*, *Proteus* 属を含む細菌に広域抗菌スペクトルを有し, とくに *Ps. aeruginosa* に対しては Carbenicillin (CBPC) の2倍の抗菌力を有するといわれている¹⁾。

Fig. 1 Structure of ticarcillin



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

Molecular formula : $C_{15}H_{14}O_6N_2S_2Na_2$

(M. W. 428.4)

本剤は尿中に高濃度に排泄される²⁾ことから泌尿器科領域におけるグラム陰性桿菌感染症の治療に興味ある製剤といえる。

今回, われわれは, *Ps. aeruginosa*, *Proteus* による泌尿器科領域感染症に対し若干の知見を得たので, ここに

報告する。

I 基礎的検討

1. 抗菌力

入院患者から分離した *Ps. aeruginosa* 5株, *Pr. vulgaris* 1株について, TIPC, CBPC に対する感受性を日本化学療法学会標準法に準じて測定した⁵⁾。成績は Table 1 に示したが, TIPC, CBPC の MIC 分布は, TIPC が *Ps. aeruginosa* については 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に2株, 100, 200, 800 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ1株, CBPC は 25, 50, 200, 400, 800 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ1株であった。*Ps. aeruginosa* については TIPC が CBPC に比してやや優れているような印象を持ったが, *Pr. vulgaris* については TIPC, CBPC とともに同様であるが1株のため参考とはし難い。

なお, BODEY¹⁾らによれば TIPC は変形菌に対しても抗菌力が強く, 約80%の菌株の MIC は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, この濃度でインドール陰性変形菌の83%の菌株およびインドール陽性変形菌の70%の菌株が発育を抑制されたとの報告がある。

Table 1 MIC of isolated bacteria

Bacteria	Drug	cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
			12.5	25	50	100	200	400	800	>800
<i>Ps. aeruginosa</i>	TIPC	10^6	2			1	1		1	
		10^8			2		1	1		1
	CBPC	10^6		1	1		1	1	1	
		10^8				2		2		1
<i>Pr. vulgaris</i>	TIPC	10^6				1				
		10^8						1		
	CBPC	10^6				1				
		10^8						1		

II 臨床成績

1. 対象

対象患者は国立埼玉病院泌尿器科，慶応義塾大学病院泌尿器科に入院した，急・慢性膀胱炎，前立腺炎，尿路感染症の患者10例で，昭和51年9月から昭和52年1月までの5カ月間で行なった。

年齢は56才～82才，男7例，女3例であった。

2. 投与方法

1日投与量は1g～4gにわたり，1g，2g，3g，4gがそれぞれ3例，4例，1例，2例であった。

投与方法は静注，点滴，静注+点滴の3種であり，原則としては単独投与としたが，2例(No.2, 3)については他剤(No.2は肝疾患を有するためグルタチオン，グリチロン，ビタメジン，ケーワンを，No.3はIPAB-PC 1.5g/日)を併用した。

3. 検討項目

尿所見(蛋白，白血球，細菌)および自覚症状の消失状態の推移を検計した。

4. 効果判定基準

著効：尿所見の完全改善と自覚症状が完全に消失した場合

有効：最初の起炎菌が完全に消失した上，自覚症状，または尿中白血球のいずれか1つが消失した場合

やや有効：尿中細菌が減少した上，自覚症状，または尿中白血球のいずれか1つが軽快した場合

無効：尿所見，自覚症状の全く改善せぬ場合

なお，菌交代を示しても，治療対象とした最初の起炎菌が消失した場合は，治療中の症状の軽減を勘案した上で，有効，またはやや有効の判定を下した。

5. 成績

臨床治験成績は，Table 2 に示すとおりであり，全症例10例中，著効2例，有効3例，やや有効2例，無効3例の結果が得られた。このうちNo.1, 6は，*Ps. aeruginosa* が *Pr. vulgaris* に，No.10は *Pr. vulgaris* が *E. coli* に菌交代し，細菌学的に有効と思われたが，No.1は尿中白血球の減少が見られたので“有効”としたが，No.6は減少が見られず“やや有効”とし，No.10は症状の改善が認められたので“有効”とそれぞれ判定した。

細菌学的効果についてはTable 3 に示したが，*Pr. vulgaris* に対してはわずか1例にすぎないので参考程度の評価であるが，前述のとおり *E. coli* に菌交代を示したものの，細菌学的に有効と判定した。*Ps. aeruginosa* に対する9例においては，菌の消失が3例，減少が1例で，他に *Pr. vulgaris* に菌交代を示したものの *Ps. aeruginosa* に対しては消失とされるものが2例あり，

存続は3例であった。

III 副作用

TIPC 投与症例のうち6例について投与前後の採血により，血液，腎，肝機能の推移を検査した。主要検査はTable 4 に示したとおりで，血液および腎機能に関してはとくに本剤に起因すると思われる異常所見は認められなかったが，肝機能についてはただ1例であるが，No.6でGOTが正常値を越えて(16→70単位)おり，その他は正常範囲内の変動であった。また同一症例において，BUNの上昇(19.0→25.5mg/dl)がみられた。GOTの上昇はTIPC投与によるものと思われるが，後者は基礎的腎疾患のためである。この他，アレルギー，胃腸障害などについての副作用は全例において認められなかった。

IV 考察

従来，難治性起炎菌である *Ps. aeruginosa* や *Pr. vulgaris* に対して有効な薬剤が少なく，現状としては，主としてアミノ配糖体薬剤がその有効性から使用されているが，この種の薬剤は腎毒性が強く，長期連用に問題がある。昨今ではSBPC³⁾ やCBPC⁴⁾ がこれらに有効であり，また大量療法が可能な点からfirst choiceとして多用されているようであるが，既述のとおり，今回使用したTIPCは基礎的検討において，CBPCよりやや優れている印象であり，また，臨床成績では50%，細菌学的効果では70%の有効率が得られたことは，SBPCの細菌学的有効率がわれわれの経験上50%内外であることに比して優るとも劣らぬもので，以上の比較からもTIPCは *Ps. aeruginosa* や *Proteus* spp. などの難治性感染症に対して期待がもて，first choiceの薬剤として使用し得るものと思われる。

結 語

Ps. aeruginosa または *Proteus* spp. による泌尿器科領域感染症10例に対し，TIPCの臨床治療成績を検討し，以下の結果を得た。

(1) 急性尿路感染症1例，慢性尿路感染症2例，急性膀胱炎1例，慢性膀胱炎3例，慢性前立腺炎3例，計10例にTIPCを投与し，臨床的に50%，細菌学的に70%の有効率を得た。慢性複雑性尿路疾患が主であり，この有効率は満足すべきものであった。

(2) *Ps. aeruginosa* を検出した9例中6例に有効を認めた。

(3) *Ps. aeruginosa* 5株について，TIPCとCBPCのMICの比較は，TIPCのほうが1～2段階優っている。

Table 2 Clinical results of TIPC

No.	Age Sex	Body wt. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Catheter	Route, Dosage	Treatment period
1	78 M	57.0	Chronic cystitis	BPH	+	D. I. 2g×2	6 days
2	82 M	45.0	Acute urinary tract infection	Prostatic tumor	-	D. I. 1g×1	5
3	72 F	41.0	Chronic cystitis	After operation of bladder tumor	+	I. V. 1g×2 D. I. 1g×1	4
4	76 M	50.0	Chronic prostatitis Urinary tract infection	BPH	-	I. V. 1g×2	3
5	56 M	48.0	Chronic urinary tract infection	Prostatic tumor	-	D. I. 1g×1	7
6	72 F	36.0	Chronic cystitis	Bladder stone Neurogenic bladder	+	D. I. 2g×1	7
7	76 M	55.0	Chronic urinary tract infection	BPH	-	D. I. 2g×1	7
8	56 M	55.5	Chronic prostatitis	—	-	D. I. 2g×1	7
9	68 F	48.0	Acute cystitis	—	-	D. I. 1g×1	4
10	61 M	68.0	Chronic prostatitis	BPH	-	I. V. 1g×1 D. I. 2g×2	1 7

Table 3 Bacteriological effect for causative bacteria

Bacteria	No. of case	Eliminated	Decreased	Persisted	Superinfection
<i>Ps. aeruginosa</i>	9	3	1	3	2
<i>Pr. vulgaris</i>	1				1

る印象であった。

(4) 10例について、とくに本剤によると思われる重篤な副作用は認められなかったが、1例に GOT の正常値を越える上昇が認められた。

文 献

1) BODEY, G. P. & B. DEERHAK: *In vitro* studies

of α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, a new semisynthetic penicillin. *Appl. Microbiol.* 21: 61~65, 1971

2) SUTHERLAND, R. & P. J. WISE: α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin: Absorption and excretion in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.*

in the patients with UTI

Before treatment			After treatment			Clinical result	Side effect
WBC in urine	Bacteria in urine	Symptom	WBC in urine	Bacteria in urine	Symptom		
+	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁴	Slight fever	2~3/F	<i>Pr. vulg.</i> 10 ⁴	—	Good	—
	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁵	Feeling of residual urine		—	—	Excellent	—
+	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁵	Lower abdominal pain Urethral pain	—	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁵	—	Poor	—
	<i>Ps. aer.</i> >10 ⁵	—		<i>Ps. aer.</i> 10 ⁵	—	Poor	—
	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁵	Pollakiuria Miction pain Feeling of residual urine		—	—	Excellent	—
3~4/F	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁵	—	7~8/F	<i>Pr. vulg.</i> 10 ⁵	—	Fair	—
20~30/F	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁵	Pollakiuria Feeling of residual urine	10~13/F	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁸	—	Fair	—
10~15/F	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁵	Pollakiuria Feeling of residual urine Miction pain	5~6/F	—	Pollakiuria	Good	—
+	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁴	Pollakiuria Miction pain Abdominal pain	—	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁴	Pollakiuria Miction pain Feeling of residual urine	Poor	—
+	<i>Pr. vulg.</i> 10 ⁵	Pollakiuria Miction pain Feeling of residual urine	+	<i>E. coli</i> 10 ⁴	—	Good	—

Table 4—(1) Laboratory findings

Case No.	Haematology											
	RBC		Hb		Ht		WBC		Platelet		Prothrombin time	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	519	524	15.8	15.8	51	52	4,800	5,700	24	25	12.3	13.2
4	339	368	11.0	12.2	33.7	36.7	3,500	3,300				
6	369	363	10.1	9.8	32	30	6,500	6,900	18	24	12.8	12.8
7	356	365	8.4	8.5	28	28	8,000	4,900	12	21	11.2	12.2
8	443	428	14.1	13.9	43	41	5,400	4,000	22	20	11.2	11.2
Unit	×10 ⁴ /mm ³		g/dl		%		/mm ³		×10 ⁴ /mm ³		second	

Table 4—(2) Laboratory findings

Case No.	Blood chemistry															
	GOT		GPT		Al-Pase		BUN		S-Cr. ※		Na		K		Cl	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	15	21	4	9	4.9	6.5	20.3	14.1	1.49	1.25	140	142	3.9	3.9	98	107
2	83	68	38	29	7.0	5.5										
4	26	26	8	6	3.3	3.2	14.3	12.7	1.4	1.1						
6	16	70	8.5	10	9.0	6.5	19.0	25.5	0.97	1.18	143	141	3.9	4.1	102	108
7	8.5	22	12	14	4.9	6.8	18.4	16.6	0.93	1.18	137	139	5.15	4.51	103	100
8	48	52	21	25	22.7	16.8	13.3	10.7	0.84	0.88	141	140	4.59	4.51	108	96
Unit	U.		U.		K. A. U.		mg/dl		mg/dl		mEq/l		mEq/l		mEq/l	

※ S-Cr. : Serum creatinine, B : Before treatment, A : After treatment

-1969 : 402~406, 1970

- 3) 大越正秋, 池田直昭, 嶋亮, 小川由英, 勝岡洋治
: 抗生剤大量療法の適応と限界—スルベニシリン
一。最新医学 29 : 859~866, 1975
- 4) 池田直昭, 織田孝英, 東福寺英之 : 泌尿器科領域

における Carfecillin の基礎的, 臨床的研究。

Chemotherapy 23 : 2351~2370, 1975

- 5) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 : 1~2, 1975

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS ON TICARCILLIN (TIPC) IN THE FIELD OF UROLOGY

NAOAKI IKEDA and TAKAHIDE ODA

Department of Urology, Saitama National Hospital

HIDEYUKI TOFUKUJI

Department of Urology, Keio University Hospital,
School of Medicine

TIPC was administrated to urinary tract infections (U. T. I.) caused by *Ps. aeruginosa* and *Proteus* spp. and the followings were obtained.

- (1) The contents of 10 U. T. I. were one acute U. T. I., 2 chronic U. T. I., one acute cystitis, 3 chronic cystitis and 3 chronic prostatitis. The clinical effective rate was 50% and bacteriological effect 70%.
- (2) Six of 9 cases caused by *Ps. aeruginosa* showed good response.
- (3) In the comparison of MICs between TIPC and CBPC, TIPC was two steps superior to CBPC.
- (4) An increase over normal limits in GOT values was observed, and no side effect observed in other cases.