

泌尿器科領域における Ticarcillin の基礎的、臨床的検討

中山孝一・三浦一陽・安藤 弘

東邦大学医学部泌尿器科

(主任：安藤 弘教授)

英国ビーチャム社研究所で開発された新しい注射用半合成ペニシリン Ticarcillin を尿路感染症、とくに緑膿菌 (*Ps. aeruginosa*) 感染症に投与し、その臨床効果を検討したので、その成績を述べるとともに、若干の基礎的検討を行なったのでその結果もあわせ報告する。

抗 菌 力

1. 測定方法

尿路感染症由来の *Ps. aeruginosa* 48株に対する Ticarcillin, CBPC, SBPC の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。MIC 測定は、日本化学療法学会標準法に従って平板希釈法により実施した。接種菌量は、1夜培養原液 (10^8 cells/ml) および100倍希釈 (10^6 cells/ml) の2種とした。培地は、heart infusion agar (Difco) を使用した。

2. 成績

Ticarcillin, CBPC, SBPC の *Ps. aeruginosa* に対する抗菌力を、 10^8 cells/ml 接種の場合と 10^6 cells/ml 接種の場合とに分けて検討し、Fig. 1 に示した。その結果、

10^8 cells/ml (左図)、 10^6 cells/ml (右図) にみられるとおり、薬剤の抗菌力は接種菌量に影響され、 10^6 cells/ml 接種の場合は 10^8 cells/ml 接種の場合に比して1~2段階抗菌力が優れていた。すなわち、 10^8 cells/ml 接種の場合、MIC 12.5 μ g/ml の菌株は3薬剤ともなく、25 μ g/ml では Ticarcillin 1株、CBPC 4株であった。また、100 μ g/ml 以上の MIC を示すものが、Ticarcillin では42株 (87.5%)、CBPC では41株 (85.4%)、SBPC では46株 (95.8%) あった。いっぽう、 10^6 cells/ml 接種の場合には、12.5 μ g/ml 以下で発育阻止をうけた菌株は Ticarcillin で11株 (22.9%)、CBPC で3株 (6.3%) あったが、SBPC では1株も発育阻止が認められなかった。25 μ g/ml 以下の発育阻止株は、Ticarcillin では23株 (47.9%)、CBPC では15株 (31.3%)、SBPC では8株 (16.7%) であった。また、100 μ g/ml 以上で発育阻止を受けた株は、Ticarcillin 20株 (41.7%)、CBPC 23株 (47.9%)、SBPC 27株 (56.3%) であった。

Ticarcillin の抗菌力に対する CBPC, SBPC の相関を Fig. 2, 3 に示した。Ticarcillin と SBPC を比較す

Fig. 1 Susceptibility of clinical isolates of *Ps. aeruginosa* to ticarcillin, SBPC and CBPC

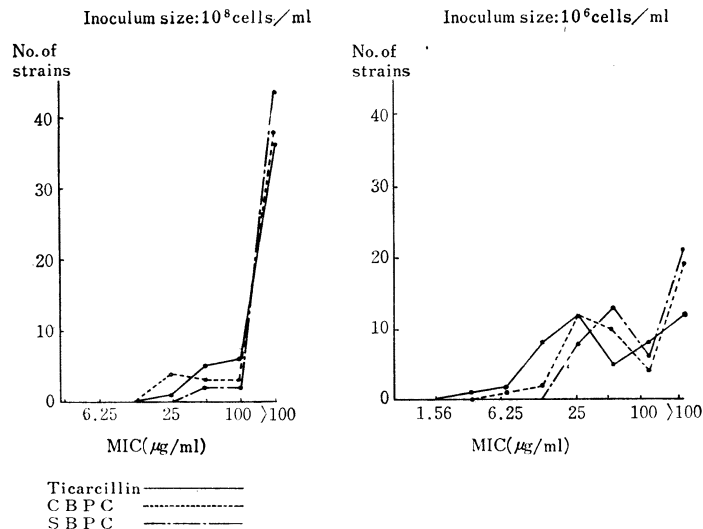


Fig. 2 Correlogram between ticarcillin and CBPC
MICs against 48 strains of *Ps. aeruginosa*

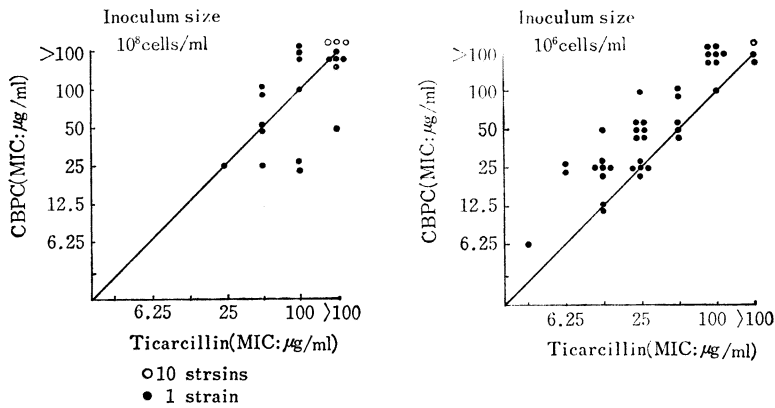
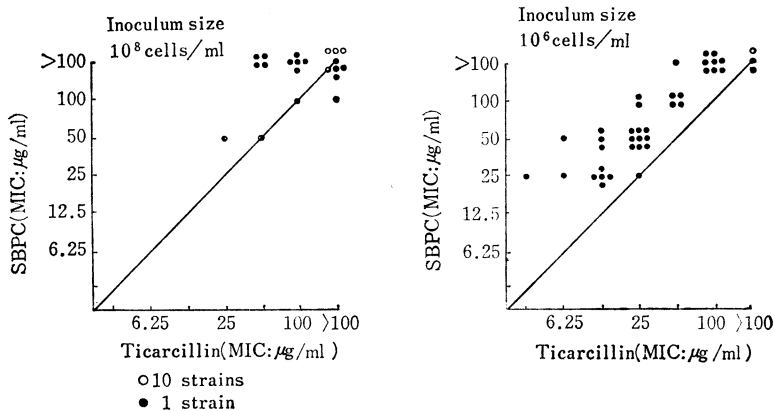


Fig. 3 Correlogram between ticarcillin and SBPC
MICs against 48 strains of *Ps. aeruginosa*



ると、 10^8 cells 接種の場合では、その優劣は明らかでないが、 10^6 cells/ml の場合には、Ticarcillin が SBPC より 1～2 段階優れていた。また、Ticarcillin と CBPC との比較においても同様な成績が得られ、Ticarcillin のほうが優れていた。

臨床成績

1. 対象

対象として、昭和51年5月から昭和52年3月までの期間に東邦大学付属病院および関連病院泌尿器科の入院患者10例を選んだ。

疾患の内訳は、前立腺肥大症術後膀胱炎6例、膀胱腫瘍を伴う慢性膀胱炎1例、急性副睾丸炎・慢性膀胱炎合併2例および腎結石を伴った慢性腎盂腎炎1例であっ

た。なお、全例とも尿道カテーテル留置は実施していなかった。

2. 投与方法

Ticarcillin は、1回1gを1日2回(朝・夕)60～90分で点滴静注(Case No. 1～5, 7～10)もしくは筋注(Case No. 6)した。

投与期間は全例7日間とし、この期間中は他の抗生物質や本剤の臨床効果に影響を与えられとされる薬剤は投与しなかった。

3. 検索内容

臨床的検索として、症状(頻尿、排尿痛、残尿感)をよく聴取し、尿沈渣を調査し、さらに投与前、投与開始3日目、投与後の3回にわたり尿培養、血液生化学的検査および副作用の観察を実施した。

4. 効果判定基準

臨床効果の判定は、Ticarcillin 投与前・中・後の尿中細菌数、尿沈渣（とくに尿中白血球）および自・他覚症状の推移により、次の3段階に分けた。

有効：起因菌が消失し、尿沈渣もしくは自・他覚症状のいずれか一方でも改善が認められたもの。

やや有効：起因菌の減少が認められたもの。

無効：上記以外のもの。

5. 成績

尿路感染症10例に Ticarcillin を投与した臨床成績の概要は Table 1 に示した。投与前の尿中分離菌は、

Ps. aeruginosa 単独8例、*Ps. aeruginosa* および *Serratia* の混合1例および *Klebsiella* 単独1例であり、全例尿中細菌定量培養において 10^6 cells/ml 以上を認められた。

これら起因菌の disc 感受性を Table 2 に示した。11以上を感受性ありとすれば、*Ps. aeruginosa* 9株中 GM に対し9株全株が感受性を示したが、SBPC に対する感受性株は3株だけであった。なお、CBPC に対しては全株耐性株であった。

疾患別臨床効果は Table 3 に示した。基礎疾患を有する慢性膀胱炎および慢性腎盂腎炎を対象としたため、

Table 1 Clinical effects of ticarcillin in urinary tract infection

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Complication)	Before treatment			After treatment		Clinical effect	Side effect
				Organisms isolated	cells/ml	WBC in urine	Organisms	WBC in urine		
1	74	M	Chronic cystitis (after BPH operation)	<i>Ps. aeruginosa</i>	$>10^5$	##	Eradicated	1~2	Good	—
2	68	M	Chronic cystitis (after BPH operation)	<i>Ps. aeruginosa</i>	$>10^5$	13~15	Eradicated	1~2	Good	—
3	76	M	Chronic cystitis (after BPH operation)	<i>Ps. aeruginosa</i>	$>10^5$	##	Decreased	3~4	Fair	—
4	76	M	Chronic cystitis (after BPH operation)	<i>Ps. aeruginosa</i>	$>10^5$	##	Persisted	##	Poor	—
5	44	M	Chronic cystitis (Bladder tumor)	<i>Ps. aeruginosa</i>	$>10^5$	##	Eradicated	##	Good	—
6	61	M	Chronic cystitis (after BPH operation)	<i>Klebsiella</i>	$>10^5$	##	Persisted	##	Poor	—
7	66	M	Chronic cystitis Acute epididymitis	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Serratia</i>	$>10^5$ $>10^5$	##	Eradicated Persisted	10	Good	—
8	58	M	Chronic cystitis Acute epididymitis (Urethral stricture)	<i>Ps. aeruginosa</i>	$>10^5$	##	Eradicated	1	Good	—
9	40	M	Chronic pyelonephritis (Renal stone)	<i>Ps. aeruginosa</i>	$>10^5$	##	Persisted	##	Poor	—
10	75	M	Chronic cystitis (after BPH operation)	<i>Ps. aeruginosa</i>	10^5	##	Persisted	##	Poor	—

Table 2 Disc sensitivity of organisms isolated

Case No.	Organisms	CBPC	SBPC	GM	ABPC	CEZ
1	<i>Ps. aeruginosa</i>	+	##	##	—	—
2	<i>Ps. aeruginosa</i>	—	—	##	—	—
3	<i>Ps. aeruginosa</i>	—	—	##	—	—
4	<i>Ps. aeruginosa</i>	—	—	##	—	—
5	<i>Ps. aeruginosa</i>	—	##	##	—	—
6	<i>Klebsiella</i>	—	—	##	—	##
7	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Serratia</i>	—	+	##	—	—
8	<i>Ps. aeruginosa</i>	—	—	##	—	—
9	<i>Ps. aeruginosa</i>	—	—	##	—	—
10	<i>Ps. aeruginosa</i>	—	—	##	—	—

Table 3 Clinical results classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Good	Fair	Poor
Chronic cystitis after BPH ope.	6	2	1	3
Chronic cystitis with epididymitis or bladder tumor	3	3		
Chronic pyelonephritis	1			1
Total	10	5	1	4

Table 4 Bacteriological results

Organisms	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted
<i>Ps. aeruginosa</i>	9	5	1	3
<i>Serratia</i>	1			1
<i>Klebsiella</i>	1			1

有効例は10例中5例(50%)であった。

尿中分離菌(起因菌)の消長は、Table 4に示した。Ticarcillin投与により、*Ps. aeruginosa*では菌消失したものの5株、減少したものの1株で投与前と変化のないものは3株であった。また、*Serratia*、*Klebsiella*の各1株は投与前後で差を認めなかった。

Ticarcillin投与前後の血液生化学的検査成績は、Table 5に示したとおりで、本剤投与による血液障害や腎・肝機能障害は全く認められなかった。また、全症例において発疹、尋麻疹などのアレルギー症状は認めなかった。

考 案

尿路感染症、とくに慢性尿路感染症では、近年 *Ps. aeruginosa* に代表される弱毒菌によって感染を起こすことが多く、さらにその化学療法中にしばしば菌交代症を起こすことも多く、その治療は困難をきわめる。

Ticarcillinは α -carboxy-3-thienylmethyl-penicillinで α 位にcarboxyl基を有し、これが *Ps. aeruginosa* に対する活性とインドール陽性の *Proteus* sp. が産生するpenicillinaseに対する相対的な安定性に関与していると言われている¹¹⁾。

Ticarcillinの抗菌力については、数多くの報告がなされている^{1)~10)}。われわれは、*Ps. aeruginosa* 48株に対するMICを測定した。この場合、接種菌量はTicarcillinの抗菌力に影響を与え、われわれの成績では 10^6 cells/ml接種時の抗菌力は 10^8 cells/ml接種時に比し1段階強くなっていった。

NEU⁴⁾らは、 10^8 cells/mlと 10^4 cells/mlとで比較し 10^4 cells/ml接種時におけるMICは $1/2\sim 1/8$ に低下したと報告している。同様な成績は、SUTHERLAND⁶⁾らの報告にもみられ、CBPCでも同様な傾向のあることが知られている。

Ps. aeruginosa 10^6 cells/ml接種時におけるTicarcillinのMICをCBPC、SBPCと比較すると、各薬剤 $12.5\mu\text{g/ml}$ における発育阻止率は、Ticarcillinが22.9%、CBPCが6.3%、SBPCが0%であった。同様に $25\mu\text{g/ml}$ 以上の阻止率は、Ticarcillinで47.9%、CBPCで31.3%、SBPCで16.7%であった。

SUTHERLAND⁶⁾らは、 10^6 cells/ml接種時Ticarcillin $12.5\mu\text{g/ml}$ において26%、 $25\mu\text{g/ml}$ で80%の阻止率であったと報告している。

TicarcillinとCBPCの *Ps. aeruginosa* に対する抗菌力の差については、数多く報告されている^{3), 5), 6), 7), 9)}。KLAUTERSKY⁹⁾らは、両者間にはあまり差がないと報告しているが、NEU³⁾ら、WALD⁵⁾ら、SUTHERLAND⁶⁾らは、われわれの結果と同様にTicarcillinがCBPCより約2倍、ADLER⁷⁾は約4倍の強い抗菌力を示すと報告している。

この成績は、SBPCとの比較でも同様であり、TicarcillinがCBPC、SBPCに比し臨床的使用に際し投与量を減少しても差支えないという結論に到達する可能性を示す。

今回、尿路感染症10例についてTicarcillinの臨床効果を検討したが、やや有効以上の有効率は60%であった。症例は全例なんらかの基礎疾患を有する慢性膀胱炎、慢性腎盂腎炎例であることを考慮すると、Ticarcillinは *Ps. aeruginosa* 尿路感染症に対して有効な薬剤と思われる。

ま と め

1) *Ps. aeruginosa* 48株(尿路感染症由来株)について、Ticarcillin、CBPC、SBPCのMICを測定した。Ticarcillinの抗菌力は、接種菌量により影響され、 10^6 cells/ml接種時のMICは 10^8 cells/ml接種時に比し1~2段階優れていた。

また、Ticarcillinの抗菌力をCBPC、SBPCと比較すると、 10^8 cells/ml接種時ではその差はあまり著明ではなかったが、 10^6 cells/ml接種時にはTicarcillinがCBPC、SBPCより1~2段階優れていた。

2) 尿路感染症10例(慢性膀胱炎9例、慢性腎盂腎炎1例)に本剤を使用し、有効5例、やや有効1例、無効4例の成績を得た。副作用は、自・他覚的にも、また血液、生化学検査においても、全く認めなかった。

文 献

- LYNN, B.: Administration of carbenicillin and ticarcillin, pharmaceutical aspects. *Europ. J. Cancer* 9: 425~433, 1973
- BODEY, G.P. & B. DEERHAKKE: *In vitro* studies of α -carboxyl-3-thienylmethyl penicillin, a new semisynthetic penicillin. *Applied Microbiology* 21(1): 61~65, 1971
- NEU, H.C. & E.B. WINSHELL: Semisynthetic penicillin 6-[D(-)- α -carboxy-3-thienylaceta-

Table 5 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Prothro. (sec.)	Pt. ($\times 10^4$)	GOT (u.)	GPT (u.)	Al-P (K. A.)	T-bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
1 Before	431	13.8	40	9,300		41	14	12	195*		13.0	1.0	136	4.5	100
After	460	13.9	42	6,700		32	12	6	97*		10.5	0.9	137	3.8	104
2 Before	381	12.0	34	9,000	12.4	39	10	6	4.2	0.8	13.0	0.8	137	4.0	107
After	414	12.5	37	8,500	12.0	21	8	8	4.5	0.4	10.0	0.6	141	4.3	102
3 Before	423	12.2	39	4,800	13.4	6.8	9	6	4.6	0.6	10.0	1.1	140	4.0	105
After	413	12.5	37	4,000	12.0	5.3	5	4	4.6	0.3	11.0	0.9	143	4.2	111
4 Before	451	13.8	41	10,000	12.4	18.3	9	10	5.3	0.9	15.0	1.0	139	4.3	104
After	522	15.5	47	6,800	12.0	23.5	7	6	6.1	0.6	15.0	0.8	143	4.4	104
5 Before	318	11.1	32.3	6,600	11.1	22	38	49	79*		15.5	1.4	134	4.4	101
After	321	11.1	32	4,100	12.6	16	26	27	76*		12.0	1.3	131	3.9	99
6 Before	470	14.9	45	6,600			22	16	6.8	0.2	15.0	0.9	139	4.6	103
After	457	14.2	43	7,100			19	12	6.1	0.3	10.0	1.2	140	4.4	108
7 Before	372	12.4	35	8,100	11.8	37	9	8	87*		15.0	0.9	139	4.6	101
After	396	12.4	37	7,300	11.6	27	13	8	97*		13.5	0.7	140	4.4	100
8 Before	375	11.4	35	6,200	11.8	24			111*		16.5	1.2	139	4.9	102
After	380	11.8	34	6,000	11.6	19			105*		14.0	1.2	141	4.3	104
9 Before	370	12.0	36	5,100	13.3	25.3	14	13	7.7		8.0	0.9	139	3.9	101
After	393	12.3	36	4,500	12.4	24.0	15	16	6.7		8.0	0.8	143	4.6	103
10 Before	433	13.6	38	7,600	13.6	27	8	5	7.6	0.2	20	0.8	138	4.1	104
After	448	13.8	42	7,700	13.0	25	9	5	8.7	0.3	18	0.8	135	4.0	102

* Normal range (25~105mU./ml)

- mido] penicillanic acid active against *Pseudomonas in vitro*. Applied Microbiology 21(1): 66~70, 1971
- 4) 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 & Chemoth. -1970: 385~389, 1971
 - 5) WALD, E. R.; H. C. STANDIFORD, B. A. TATEM, F. N. CALIA & R. B. HORNICK: BL-P 1654, ticarcillin and carbenicillin: *In vitro* comparison alone and in combination with gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 336~340, 1975
 - 6) SUTHERLAND, R.; J. BURNETT & G. N. ROLINSON: α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. Antimicrob. Agents & Chemoth. -1970: 390~395, 1971
 - 7) ADLER, J. L.; BURKE, C. WILCOX & M. FINLAND: Susceptibility of *Proteus* species and *Pseudomonas aeruginosa* to penicillins and cephalosporins. Antimicrob. Agents & Chemoth. -1970: 63~67, 1971
 - 8) WISE, P. & D. S. REEVES: Clinical and laboratory investigation on ticarcillin, an antipseudomonal antibiotic. Chemotherapy (Basel) 20: 45~51, 1974
 - 9) KLASTERSKY, J. & D. DANEAU: Comparison between carbenicillin and a α -carboxyl-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin against *Pseudomonas aeruginosa*. Current Therapeutic Research 14(8): 503~509, 1972
 - 10) PARRY, M. F. & H. C. NEU: Ticarcillin for treatment of serious infections with gram-negative bacteria. J. Infect. Disease 135(5): 476~485, 1976
 - 11) KNUDSEN, E. T.; G. N. ROLINSON & R. SUTHERLAND: Carbenicillin: A new semi-synthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Brit. Med. J. 3: 75~78, 1967

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON TICARCILLIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

KOICHI NAKAYAMA, KAZUKIYO MIURA and KO ANDO
Department of Urology, Toho University School of Medicine
(Director: Prof. K. ANDO)

1. Minimal inhibitory concentrations of ticarcillin, carbenicillin (CBPC) and sulbenicillin (SBPC) were determined by the plate dilution method against 48 strains of *Ps. aeruginosa* isolated from infected urine.

In vitro antibacterial activities of ticarcillin varied with inoculum size. Its activities with 10^6 cells/ml inoculum size were more potent than 10^8 cells/ml. With 10^6 cells/ml of inoculum size, ticarcillin was 2 to 4 times more active than CBPC or SBPC against *Ps. aeruginosa*, 28 out of 48 strains (58.3%) being inhibited by concentration of 50 μ g/ml or less.

2. Ticarcillin was administered parenterally at a dose of 1g twice a day for 7 days to 10 patients with chronic urinary tract infection.

Results obtained were good in 5 cases, fair in 1 case and poor in 4 cases. The medication was well tolerated with no side effects.