

複雑性尿路感染症に対する Ticarcillin の使用経験

藤井元広・中野 博・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科

(主任：仁平寛巳教授)

尿路感染症の起炎菌は一般にグラム陰性桿菌(以下GNBと略す)の占める割合が高く、さらに尿路に基礎疾患がある複雑性尿路感染症ではその傾向が顕著となる。泌尿器科領域の手術後にはカテーテルを留置することが多く、カテーテルを留置すれば3~7日で95~100%の患者に細菌感染が合併すると言われており¹⁾²⁾、カテーテル抜去後にも難治性の尿路感染症が続くことが多い。

今回われわれは尿道留置カテーテル抜去後にみられた複雑性尿路感染症に対し、半合成ペニシリン系抗生物質Ticarcillin(以下TIPCと略す)を使用したので、その抗菌作用、臨床成績を若干の考察とともに報告する。

研究対象と方法

対象は昭和51年7月から昭和52年3月までの広島大学医学部付属病院泌尿器科における入院患者19例で、性別は女子1例、男子18例、いずれも尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症例である。基礎疾患は前立腺肥大症8例、前立腺癌5例、膀胱頸部硬化症2例、膀胱癌2例、慢性副睾丸炎、神経因性膀胱各1例であった。恥骨上式前立腺摘出術7例、経尿道的膀胱内手術10例に対

し術後から尿道留置カテーテルを使用し、留置中はペニシリン系またはセファロsporin系抗生物質の全身投与および生理食塩水1,000mlにポリミキシンB 50万単位と硫酸フラジオマイシン50mgを溶解して1日量とし、3-way bag catheter を使用して24時間の持続膀胱内注入を行なった。カテーテル留置期間は3~7日間であり、このうち尿路感染の疑いのある症例にカテーテル抜去後2日目からTIPCを単独で投与した。男子は中間尿、女子はカテーテル尿を採取しその定量培養法で細菌数が 10^4 /ml以上認められたものを感染ありとした。

投与方法はTIPCを1回1.0g、1日2~3回、4~8日間の筋注または静注で計8~21gを投与した。TIPC投与前後に尿検査、尿の細菌学的検査および薬剤感受性試験を行なった。初回は1.0gの筋注を行ない注射後0~3時間、3~6時間の尿中濃度と起炎菌のTIPCに対するMICを測定し臨床効果との関連を検討した。

TIPCの尿中濃度は*Ps. aeruginosa* NCTC 10490株を検定菌とする平板disc法で測定し、標準曲線はpH 7.0の1/15Mリン酸緩衝液で作製した。TIPCのMIC測定は日本化学療法学会標準法に従った。

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates to TIPC, ABPC and CBPC

(Inoculum size : 10^6 /ml)

| Organisms (No. of strains) | Antibiotics | MIC (μ g/ml) | | | | | | | | |
|-------------------------------|-------------|-------------------|------|------|------|----|----|-----|-----|------------|
| | | ≤ 1.56 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | ≥ 400 |
| <i>E. coli</i> (29) | TIPC | 2 | 8 | 3 | 2 | | | | | 14 |
| | ABPC | | 2 | 9 | 3 | 1 | | 1 | | 13 |
| | CBPC | 1 | 3 | 8 | 2 | 1 | | | | 14 |
| <i>Pseudomonas</i> (8) | TIPC | | | | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | ABPC | | | | | 1 | 3 | | | 4 |
| | CBPC | | | | | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| <i>Proteus</i> (25) | TIPC | 7 | | | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 9 |
| | ABPC | 7 | | | 1 | 1 | | | | 16 |
| | CBPC | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 5 | 6 |
| <i>Serratia</i> (14) | TIPC | | | 3 | | | | | | 11 |
| | ABPC | | | | 1 | | 1 | | 1 | 11 |
| | CBPC | | | 2 | 1 | | | | | 11 |

Table 2 Summary of

| Case No. | Age, Sex | Diagnosis (Basic disease) | Urinary obstruction | Dose | | Previously used antibiotics | Organism |
|----------|----------|---------------------------------------|---------------------|----------------------------|----------------|-----------------------------|--|
| | | | | g/time × time/day × day | Route | | |
| 1 | 63 M | Chr. cystitis (BPH post-ope.*) | + | 1.0×1×1 1.0×3×7 | i. m. i. v. | CEZ PLB c̄ Fr**** | <i>Pr. vulgaris</i> |
| 2 | 18 F | Chr. cystitis (Neurogenic bladder) | + | 1.0×1×1 1.0×3×7 | i. m. i. v. | FT | <i>E. coli</i> |
| 3 | 58 M | Chr. cystitis (B. C. post-TUR**) | - | 1.0×2×4 | i. m. | ABPC PLB c̄ Fr | <i>E. coli</i> |
| 4 | 74 M | Chr. cystitis (BPH post-ope.) | + | 1.0×2×7 | i. m. | CET PLB c̄ Fr | <i>Pr. mirabilis</i> <i>Enterobacter</i> |
| 5 | 78 M | Chr. cystitis (BNC post-TUR***) | + | 1.0×2×5 | i. m. | CET PLB c̄ Fr | <i>Pr. rettgeri</i> <i>Citrobacter</i> |
| 6 | 65 M | Chr. cystitis (P. C. post-TUR****) | + | 1.0×2×7 | i. m. | CER | <i>Pr. vulgaris</i> |
| 7 | 71 M | Chr. cystitis (BPH post-TUR) | + | 1.0×2×6 | i. m. | CER PLB c̄ Fr | <i>Pr. rettgeri</i> <i>Enterobacter</i> |
| 8 | 71 M | Chr. cystitis (P. C. post-TUR) | + | 1.0×2×6 | i. m. | CEZ PLB c̄ Fr | <i>Serratia</i> <i>Ps. aeruginosa</i> |
| 9 | 72 M | Chr. cystitis (BNC post-TUR) | + | 1.0×2×7 | i. m. | CET PLB c̄ Fr | <i>α-Streptococcus</i> |
| 10 | 79 M | Chr. cystitis (P. C. post-TUR) | + | 1.0×2×7 | i. m. | CET PLB c̄ Fr | <i>Ps. aeruginosa</i> |
| 11 | 77 M | Chr. cystitis (BPH post-ope.) | + | 1.0×2×7 | i. m. | CEZ PLB c̄ Fr | <i>Pr. morgani</i> |
| 12 | 76 M | Chr. cystitis (BPH post-ope.) | - | 1.0×1×1 1.0×2×7 | i. m. i. v. | ABPC PLB c̄ Fr | <i>E. coli</i> |
| 13 | 63 M | Chr. cystitis (BPH post-ope.) | - | 1.0×2×7 | i. m. | CET PLB c̄ Fr | <i>Citrobacter</i> <i>Klebsiella</i> |
| 14 | 53 M | Chr. cystitis (Chr. epididymitis) | - | 1.0×2×1 1.0×2×7 | i. m. i. v. | - | <i>E. coli</i> |
| 15 | 75 M | Chr. cystitis (P. C. post-TUR) | + | 1.0×2×1 1.0×2×6 | i. m. i. v. | CBPC PLB c̄ Fr | <i>Pr. rettgeri</i> |
| 16 | 83 M | Chr. cystitis (BPH post-ope.) | - | 1.0×2×7 | i. m. | CEZ PLB c̄ Fr | <i>Pr. rettgeri</i> |
| 17 | 74 M | Chr. cystitis (B. C. post-TUR) | - | 1.0×2×8 | i. m. | CEX PLB c̄ Fr | <i>Pr. rettgeri</i> |
| 18 | 71 M | Chr. cystitis (P. C. post-TUR) | + | 1.0×1×1 1.0×2×7 | i. m. i. v. | CET PLB c̄ Fr | <i>Pr. morgani</i> |
| 19 | 76 M | Chr. cystitis (BPH post-ope.) | - | 1.0×1×1 1.0×2×7 | i. m. i. v. | CBPC PLB c̄ Fr | <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Pr. rettgeri</i> |

* After suprapubic prostatectomy

** After transurethral resection of bladder carcinoma

*** After transurethral resection of bladder neck contracture

**** Used for continuous bladder rinse

***** After transurethral resection of prostatic carcinoma

ticarcillin treatment

| Pre-treatment | | | | | Post-treatment | | | Effect | |
|-----------------|--------|------------------|------|----|---|-------------------|--------|-----------|------------------|
| Colony count/ml | Pyuria | Sensitivity disc | | | Organism | Colony count/ml | Pyuria | Pyuria | Clinical effects |
| | | ABPC | CBPC | GM | | | | | |
| 10 ⁵ | ## | - | - | ## | - | 0 | - | Cured | Excellent |
| 10 ⁵ | ## | - | - | ## | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ | - | Cured | Poor |
| 10 ⁵ | + | - | - | ## | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ | ± | Unchanged | Poor |
| 10 ⁴ | ## | - | - | ## | - | 0 | + | Improved | Good |
| 10 ⁵ | ± | - | - | ## | <i>Pr. rettgeri</i> <i>Citrobacter</i> | 10 ⁴ | + | Unchanged | Poor |
| 10 ⁵ | ## | - | - | ## | <i>Pr. vulgaris</i> | 10 ⁵ | ## | Unchanged | Poor |
| 10 ⁵ | ## | - | - | ## | <i>E. coli</i> | 10 ⁶ | + | Unchanged | Poor |
| 10 ⁴ | + | | - | ## | <i>Serratia</i> <i>Citrobacter</i> | 10 ⁴ | + | Unchanged | Poor |
| 10 ⁴ | + | ## | ## | ## | - | 0 | - | Cured | Excellent |
| 10 ⁴ | + | | - | ## | <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Serratia</i> <i>Pr. vulgaris</i> | 5×10 ³ | ## | Unchanged | Poor |
| 10 ⁵ | + | | - | ## | - | 0 | + | Unchanged | Good |
| 10 ⁵ | + | - | - | ## | - | 0 | + | Unchanged | Good |
| 10 ⁵ | + | - | - | ## | <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> | 10 ³ | + | Unchanged | Poor |
| 10 ⁵ | + | | - | ## | - | 0 | - | Cured | Excellent |
| 10 ⁵ | + | | - | ## | <i>Pr. rettgeri</i> | 3×10 ³ | + | Unchanged | Poor |
| 10 ⁵ | ## | ## | ## | ## | <i>Citrobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Ps. aeruginosa</i> | 10 ⁵ | ## | Unchanged | Poor |
| 10 ⁵ | + | - | - | + | <i>Serratia</i> | 10 ⁵ | + | Unchanged | Poor |
| 10 ⁵ | + | - | - | ## | <i>Pr. morganii</i> <i>Klebsiella</i> | 5×10 ³ | + | Unchanged | Poor |
| 10 ⁵ | + | - | - | ## | - | 0 | + | Unchanged | Good |

Fig. 3-1 Correlation of MICs between TIPC and ABPC (*Proteus*)

| | | | | | | | | | | |
|------|------------|-------|------|------|------|----|----|-----|-----|------|
| ABPC | μg/ml ≥400 | | | | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 9 |
| | 200 | | | | | | | | | |
| | 100 | | | | | | | | | |
| | 50 | | | | | | | | | |
| | 25 | 1 | | | | | | | | |
| | 12.5 | | | | 1 | | | | | |
| | 6.25 | | | | | | | | | |
| | 3.13 | | | | | | | | | |
| | ≤1.56 | 6 | | | | | | | 1 | |
| | | ≤1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | ≥400 |
| | TIPC μg/ml | | | | | | | | | |

Fig. 3-2 Correlation of MICs between TIPC and CBPC (*Proteus*)

| | | | | | | | | | | |
|------|------------|-------|------|------|------|----|----|-----|-----|------|
| CBPC | μg/ml ≥400 | | | | | | | | | 6 |
| | 200 | | | | | | | 1 | 1 | 3 |
| | 100 | | | | | 1 | | | | |
| | 50 | | | | 1 | 1 | | | | |
| | 25 | | | | 1 | | | | | |
| | 12.5 | | | | 1 | | | | | |
| | 6.25 | 1 | | | | | | | | |
| | 3.13 | | | | 1 | | | | 1 | |
| | ≤1.56 | 6 | | | | | | | | |
| | | ≤1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | ≥400 |
| | TIPC μg/ml | | | | | | | | | |

Fig. 4-1 Correlation of MICs between TIPC and ABPC (*Serratia*)

| | | | | | | | | | | |
|------|------------|-------|------|------|------|----|----|-----|-----|------|
| ABPC | μg/ml ≥400 | | | | | | | | | 11 |
| | 200 | | | | 1 | | | | | |
| | 100 | | | | | | | | | |
| | 50 | | | | 1 | | | | | |
| | 25 | | | | | | | | | |
| | 12.5 | | | | 1 | | | | | |
| | 6.25 | | | | | | | | | |
| | 3.13 | | | | | | | | | |
| | ≤1.56 | | | | | | | | | |
| | | ≤1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | ≥400 |
| | TIPC μg/ml | | | | | | | | | |

Fig. 4-2 Correlation of MICs between TIPC and CBPC (*Serratia*)

| | | | | | | | | | | |
|------|------------|-------|------|------|------|----|----|-----|-----|------|
| CBPC | μg/ml ≥400 | | | | | | | | | 11 |
| | 200 | | | | | | | | | |
| | 100 | | | | | | | | | |
| | 50 | | | | | | | | | |
| | 25 | | | | | | | | | |
| | 12.5 | | | | 1 | | | | | |
| | 6.25 | | | | 2 | | | | | |
| | 3.13 | | | | | | | | | |
| | ≤1.56 | | | | | | | | | |
| | | ≤1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | ≥400 |
| | TIPC μg/ml | | | | | | | | | |

2-1, 2-2)。Proteus では TIPC は CBPC とほぼ相関していた (Fig. 3-1, 2)。Serratia では高度耐性のものが多く相関は不明であった (Fig. 4-1, 4-2)。

以上のとおり、E. coli、Pseudomonas において TIPC の抗菌力は、それぞれ ABPC、CBPC より 1~2 段階すぐれていたが、Proteus に対しては CBPC とほぼ同等であった。

臨床成績は Table 2 に一括して示した。膿尿の推移は消失 4 例、改善 1 例、不変 14 例であった。治療前に分離しえた菌株は 25 株で混合感染は 6 例にみられた。Proteus が 11 株ともっとも多く、E. coli 4 株、Pseudomonas 3 株、Serratia 1 株の順であった (Table 3)。分離菌の消長は E. coli は 4 株中 2 株消失、存続 2 株、Proteus は 11 株中 4 株消失、4 株存続、3 株菌交代、Pseudomo-

Table 3 Improvement of bacteriuria by treatment with TIPC

| | No. of strains | Eradicated | Persisted | Colonized |
|----------------------|----------------|------------|-----------|-----------|
| <i>E. coli</i> | 4 | 2 | 2 | |
| <i>Proteus</i> | 11 | 4 | 4 | 3 |
| <i>Pseudomonas</i> | 3 | 1 | 1 | 1 |
| <i>Serratia</i> | 1 | | 1 | |
| <i>Enterobacter</i> | 2 | 1 | | 1 |
| <i>Citrobacter</i> | 2 | | 1 | 1 |
| <i>Klebsiella</i> | 1 | | 1 | |
| <i>Streptococcus</i> | 1 | 1 | | |
| Total | 25 | 9 | 10 | 6 |

Table 4 Correlation between isolated organisms and clinical effects

| Organisms | No. of strains | Clinical effects | | |
|----------------------|----------------|------------------|------|------|
| | | Excellent | Good | Poor |
| <i>E. coli</i> | 4 | 1 | 1 | 2 |
| <i>Proteus</i> | 11 | 1 | 3 | 7 |
| <i>Pseudomonas</i> | 3 | | 1 | 2 |
| <i>Serratia</i> | 1 | | | 1 |
| <i>Enterobacter</i> | 2 | | 1 | 1 |
| <i>Citrobacter</i> | 2 | | | 2 |
| <i>Klebsiella</i> | 1 | | | 1 |
| <i>Streptococcus</i> | 1 | 1 | | |
| Total | 25 | 3 | 6 | 16 |

nas は 3 株中消失, 存続, 菌交代が各 1 株であった。

起炎菌別治療成績 (Table 4) は *E. coli* 4 例中著効 1 例, 有効 1 例, 無効 2 例, *Proteus* 11 例中著効 1 例, 有効 3 例, 無効 7 例であった。*Pseudomonas* 3 例中 1

Table 5 Clinical effect of treatment with TIPC

| | |
|-----------|----|
| Excellent | 3 |
| Good | 4 |
| Poor | 12 |
| Total | 19 |

例に有効であった。

総合臨床効果判定は Table 5 に示すように, 著効 3 例, 有効 4 例, 無効 12 例で有効率は 36.8% であった。

起炎菌に対する TIPC の MIC, 筋注後 0~3 時間, 3~6 時間までの尿中濃度と尿中回収量および内因性クレアチンクリアランス (以下 Ccr と略す) と臨床効果とを Table 6 に一括した。尿中濃度のピークは最高 8,000 $\mu\text{g/ml}$ から最低 480 $\mu\text{g/ml}$ の変動があり Ccr と尿中濃度とに関連はみられず, 尿中回収量も Ccr と比例しなかった。起炎菌の MIC 以上の尿中濃度を示さなかつ

Table 6 Correlations between creatinine clearance, clinical isolates, MIC and urinary concentration of TIPC, and clinical effect

| Case No. | Ccr (ml/min.) | Causative organisms | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$) | | Clinical effect | Remarks |
|----------|---------------|--|--------------------------|-----------------|--|-------------|-----------------|-----------------|
| | | | 10 ⁸ | 10 ⁶ | | | | |
| | | | | | 0~3 hrs. | 3~6 hrs. | | |
| 1 | 71.4 | <i>Pr. vulgaris</i> | 400 | 100 | 470 (122)* | 3,700 (496) | Excellent | R. U.** : 50 ml |
| 2 | 66.9 | <i>E. coli</i> | 12.5 | 6.25 | 2,600 (234) | 1,500 (120) | Poor | 50 |
| 3 | 67.0 | <i>E. coli</i> | $\geq 3,200$ | $\geq 3,200$ | 840 (378) | 235 (47) | Poor | — |
| 4 | 38.0 | <i>Pr. mirabilis</i> | 1.56 | 0.78 | 2,200 (440) | 820 (69) | Good | — |
| 5 | 47.9 | <i>Pr. rettgeri</i> <i>Citrobacter</i> | Not determined | | 2,600 (208) | 2,130 (229) | Poor | 50 |
| 6 | 42.2 | <i>Pr. rettgeri</i> | $\geq 3,200$ | 1,600 | 1,350 (284) | 590 (118) | Poor | 100 |
| 7 | 46.6 | <i>Pr. rettgeri</i> <i>Enterobacter</i> | $\geq 3,200$ | $\geq 3,200$ | 3,450 (331) | 1,350 (20) | Poor | 50 |
| 8 | 57.6 | <i>Serratia</i> <i>Ps. aeruginosa</i> | 6.25 | 6.25 | 650 (143) | 275 (60) | Poor | 100 |
| 9 | 52.1 | <i>α-Streptococcus</i> | 50 | 50 | 900 (239) | 1,425 (285) | Excellent | — |
| 10 | 50.0 | <i>Ps. aeruginosa</i> | 100 | 100 | 600 (172) | 900 (239) | Poor | 30 |
| 11 | 31.8 | <i>Pr. morgani</i> | 400 | 400 | 1,610 (251) | 1,430 (319) | Good | — |
| 12 | 42.0 | <i>E. coli</i> | Not determined | | 410 (53) | 480 (144) | Good | — |
| 13 | 47.0 | <i>Citrobacter</i> | $\geq 6,400$ | 3,200 | 1,900 (502) | 790 (251) | Poor | — |
| 14 | 40.8 | <i>E. coli</i> | 6.25 | 3.13 | 3,400 (374) | 4,560 (684) | Excellent | — |
| 15 | 51.4 | <i>Pr. rettgeri</i> | $\geq 6,400$ | $\geq 6,400$ | 405 (93) | 650 (379) | Poor | 50 |
| 16 | 66.4 | <i>Pr. rettgeri</i> | Not determined | | 3,200 (282) | 3,600 (353) | Poor | 50 |
| 17 | 33.0 | <i>Pr. rettgeri</i> | 400 | 400 | 1,450 (479) | 830 (149) | Poor | — |
| 18 | 80.0 | <i>Pr. morgani</i> | 3,200 | 800 | 8,000 (520) | 1,070 (109) | Poor | 100 |
| 19 | 42.3 | <i>Ps. aeruginosa</i> | 50 | 12.5 | 1,430 (172) | 1,700 (196) | Good | — |

* Numbers in parenthesis indicate mg of ticarcillin excreted in urine.

** Residual urine

Table 7 MICs of TIPC against organisms isolated from non-effective cases after treatment with TIPC

| Case No. | Organism | MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size) | |
|----------|--|---|---------------------------|
| | | 10^8 | 10^6 |
| 2 | <i>E. coli</i> | 400 | 400 |
| 3 | <i>E. coli</i> | $\geq 3,200$ | $\geq 3,200$ |
| 5 | <i>Pr. rettgeri</i> <i>Citrobacter</i> | Not determined | |
| 6 | <i>Pr. vulgaris</i> | 200 | 100 |
| 7 | <i>E. coli</i> | $\geq 6,400$ | $\geq 6,400$ |
| 8 | <i>Serratia</i> <i>Citrobacter</i> | $\geq 6,400$ | $\geq 6,400$ |
| 10 | <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i> <i>Pr. vulgaris</i> | 50 3,200 800 | 25 1,600 400 |
| 13 | <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> | Not determined | |
| 15 | <i>Pr. rettgeri</i> | $\geq 6,400$ | $\geq 6,400$ |
| 16 | <i>Citrobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Pseudomonas</i> | $\geq 6,400$ 400 200 | $\geq 6,400$ 400 50 |
| 17 | <i>Serratia</i> | Not determined | |
| 18 | <i>Pr. morganii</i> | 1,600 | 800 |

た5例 (Case 3, 6, 7, 13, 15) は当然臨床効果は得られなかったが、これらのうち3例に残尿を認めた。また MIC を上回る尿中濃度にもかかわらず臨床効果のみられなかった5例 (Case 2, 8, 10, 17, 18) のうち4例にも残尿を認めた。治療中に菌交代あるいは高度耐性化のため臨床効果がない場合も考えられるので、臨床効果のなかった症例から治療後に得られた細菌に対する TIPC の MIC を測定した。測定し得た14株のうち11株が400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性を示した (Table 7)。

副作用

アレルギー症状、発疹などは全例に認めなかった。治療前後の臨床検査所見は Table 8 に一括して示した。肝機能検査で血清 GOT, GPT の上昇したものが1例 (Case 16) あったが、これは1週間の経過で正常値に復した。投与前に GOT, GPT の高値を示していた2例 (Case 13, 17) は投与によりとくに増悪はなかった。血清アルカリフォスファターゼの異常高値を示した1例 (Case 6) は前立腺癌の骨転移例で、投与後にもとくに増悪はなかった。また1例 (Case 11) で BUN の軽度上昇、1例 (Case 10) で s-Cr. の軽度上昇がみられた

が、2例とも中等度腎機能低下症例で、測定ごとにこの程度の変動がみられた。

考 按

近年数多くの抗生物質の開発がなされてきたが従来の PC 製剤に対して耐性を示す GNB が多くなっている。尿路感染症から分離された起炎菌のうち GNB が80% を占め、また GNB のうち単純性尿路感染症では *E. coli* が81.7% とほとんどであるが、複雑性尿路感染症では *E. coli* は17.5%, *Pseudomonas* 30% となり、*Pseudomonas* が多くなっている⁴⁾⁵⁾。*Pseudomonas* 感染症に対してアミノ配糖体、CBPC などが主に使用されているが、その毒性、投与量などが問題となっている。

今回使用した TIPC は半合成ペニシリンで、CBPC と類似の化学構造を有し *Pseudomonas*, *Proteus* を含めた広範囲な抗菌スペクトルを有し、とくに *Pseudomonas* に対する抗菌力は CBPC より2倍強く、抗緑膿菌剤として期待されている薬剤である⁶⁾。

TIPC の抗菌力は *E. coli*, *Proteus* には CBPC と同程度の抗菌力を示し、*Pseudomonas* には2倍強い抗菌力で、*Pseudomonas* に対する TIPC の MIC は12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、CBPC は25~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布しているという⁶⁾。われわれの成績では、尿路感染症から臨床分離した GNB について、TIPC と CBPC との抗菌力を比較したが、同程度か、TIPC がやや強い抗菌力を示した。

臨床効果は有効率36.8%と、同じ TIPC の全国集計での複雑性尿路感染症に対する有効率56.0%⁸⁾、または4~8 g/day の CBPC 投与の有効率50%⁹⁾に比較するとやや低値であった。このことは投与量、今回採用した UTI 研究会の効果判定基準が厳しいことにも関係すると考えられるが、われわれの大半が術後のカテーテル抜去の尿路感染症であったこと、また起炎菌に対する TIPC の MIC が400 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものが約半数あり、菌の消失率も36.0%と低値であり残尿を有したものが多かったためと考えられる。

BRUMIFITT らは CBPC の *Pseudomonas* 感染症に対する有効率は38%と報告¹⁰⁾しているが、TIPC の場合66.7%⁸⁾と非常に良好な成績で *in vitro* の成績と一致していると考えられる。われわれの *Pseudomonas* による尿路感染症の3例は、2例は混合、1例は単独感染で3例とも TIPC の MIC は100 $\mu\text{g/ml}$ 以下と感受性が良かったが、1例だけに有効であった。無効の2例は治療後に高度の耐性 (MIC が3,200 $\mu\text{g/ml}$ 以上) を示す *Citrobacter*, *Serratia* に菌交代となり細菌学的には消失、不変、菌交代それぞれ1例であった。

Table 8 Laboratory data before and after treatment with TIPC in patients of complicated UTI

| Case | RBC ($\times 10^9$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC | Platelets ($\times 10^4$) | SNa (mEq/l) | SK (mEq/l) | SCl (mEq/l) | T. bil. (mg/dl) | GOT (U) | GPT (U) | AL-P (U) | BUN (mg/dl) | s-Cr. (mg/dl) |
|------|--------------------------|--------------|-----------|--------|--------------------------------|----------------|---------------|----------------|--------------------|------------|------------|-------------|----------------|------------------|
| 1 | 374 | 11.9 | 34.0 | 6,200 | | | | | 0.4 | 23 | 17 | 5 | 16 | 1.3 |
| | 384 | 12.2 | 36.0 | 6,400 | | | | | 0.5 | 25 | 15 | | 11 | 1.4 |
| 2 | 378 | 11.4 | 32.3 | 5,900 | | 140 | 3.7 | 102 | 0.5 | 24 | 18 | 6 | 17 | 0.6 |
| | 400 | 12.0 | 34.0 | 6,700 | | 139 | 3.9 | 103 | 0.5 | 24 | 18 | 5 | 8 | 1.1 |
| 3 | 373 | 12.5 | 35.6 | 10,900 | 17.9 | 139 | 4.4 | 105 | 1.0 | 22 | 22 | 11 | 12 | 2.0 |
| | 418 | 13.9 | 39.9 | 6,900 | 20.0 | 140 | 4.3 | 103 | 0.9 | 25 | 21 | 10 | 12 | 1.9 |
| 4 | 349 | 10.3 | 30.8 | 8,800 | | 140 | 4.1 | 107 | 0.5 | 25 | 29 | 4 | 9 | 1.5 |
| | 357 | 10.8 | 31.7 | 6,000 | | 142 | 4.3 | 102 | 0.6 | 27 | 21 | 4 | 14 | 1.6 |
| 5 | 365 | 11.9 | 34.3 | 5,700 | | 136 | 4.5 | 102 | 1.1 | 21 | 26 | 6.4 | 17 | 1.1 |
| | 380 | 12.0 | 35.0 | 6,000 | | 140 | 4.3 | 103 | 1.0 | 25 | 21 | 6 | 16 | 1.2 |
| 6 | 380 | 11.4 | 33.0 | 4,500 | | 135 | 3.5 | 101 | 0.4 | 36 | 29 | 28 | 12 | 1.3 |
| | 381 | 11.4 | 33.6 | 4,600 | | 136 | 3.7 | 102 | 0.4 | 26 | 16 | 30 | 16 | 1.0 |
| 7 | 335 | 11.1 | 31.3 | 3,000 | 17.4 | 141 | 3.5 | 101 | 0.5 | 28 | 15 | 6 | 17 | 1.2 |
| | 350 | 11.5 | 32.0 | 4,000 | 19.3 | 141 | 3.6 | 102 | 0.4 | 25 | 20 | 6 | 16 | 1.2 |
| 8 | 388 | 11.9 | 34.3 | 7,800 | 23.6 | 138 | 4.4 | 100 | 0.4 | 18 | 15 | 6 | 11 | 1.3 |
| | 390 | 12.0 | 35.0 | 8,000 | 24.6 | 138 | 5.0 | 99 | 0.4 | 18 | 15 | 6 | 15 | 1.1 |
| 9 | 398 | 11.5 | 36.0 | 5,800 | | 144 | 4.0 | 104 | 0.5 | 15 | 11 | 4 | 13 | 0.6 |
| | 402 | 11.8 | 36.0 | 7,000 | | 145 | 3.8 | 103 | 0.4 | 20 | 13 | 6 | 13 | 1.0 |
| 10 | 348 | 11.2 | 33.2 | 7,500 | | 137 | 4.3 | 104 | 0.5 | 23 | 15 | 4 | 22 | 1.4 |
| | 330 | 10.9 | 31.8 | 6,000 | | 136 | 4.6 | 102 | 0.5 | 30 | 22 | 5 | 21 | 1.9 |
| 11 | 376 | 12.4 | 36.0 | 14,100 | 18.0 | 140 | 4.3 | 103 | 0.4 | 20 | 8 | 7 | 15 | 1.3 |
| | 349 | 10.8 | 32.6 | 9,500 | | 142 | 4.3 | 103 | 0.3 | 25 | 15 | 8 | 26 | 1.4 |
| 12 | 390 | 12.2 | 36.7 | 7,500 | 20.7 | 140 | 4.1 | 102 | 0.9 | 45 | 49 | 10 | 11 | 1.0 |
| | 334 | 12.1 | 32.1 | 12,100 | | 141 | 4.2 | 103 | 0.6 | 21 | 15 | 6 | 10 | 1.0 |
| 13 | 392 | 12.2 | 33.9 | 7,500 | 17.2 | 139 | 4.6 | 100 | 0.6 | 83 | 84 | 12 | 16 | 0.9 |
| | 405 | 12.3 | 35.2 | 8,500 | 19.2 | 137 | 4.0 | 103 | 0.7 | 26 | 25 | 8 | 13 | 1.1 |
| 14 | 489 | 16.4 | 46.1 | 18,900 | 27.1 | 143 | 4.3 | 103 | 0.8 | 28 | 28 | 5 | 20 | 1.8 |
| | 470 | 16.5 | 46.3 | 9,000 | | 145 | 4.2 | 104 | 0.8 | 27 | 24 | 5 | 19 | 1.7 |
| 15 | 456 | 14.8 | 43.0 | 14,400 | 16.7 | 139 | 3.9 | 101 | 0.7 | 25 | 20 | 5 | 13 | 1.1 |
| | 385 | 12.7 | 37.1 | 10,700 | | 145 | 4.2 | 104 | 0.4 | 27 | 19 | 5.2 | 13 | 1.0 |
| 16 | 345 | 10.6 | 32.2 | 6,700 | | 140 | 4.2 | 103 | 0.7 | 41 | 19 | 9 | 12 | 1.1 |
| | 377 | 11.4 | 34.6 | 3,700 | | 141 | 5.1 | 102 | 0.6 | 73 | 36 | 7 | 11 | 1.5 |
| 17 | 435 | 13.5 | 40.1 | 8,600 | 16.2 | 138 | 3.7 | 104 | 0.8 | 158 | 58 | 8 | 13 | 1.5 |
| | 400 | 13.1 | 39.1 | 8,200 | 15.0 | 140 | 3.8 | 102 | 1.0 | 145 | 49 | 7 | 13 | 1.5 |
| 18 | 430 | 13.7 | 40.8 | 11,400 | 29.3 | 138 | 4.1 | 100 | 0.4 | 25 | 17 | 4 | 12 | 1.3 |
| | 396 | 13.0 | 37.9 | 12,700 | 25.0 | 137 | 3.5 | 101 | 0.5 | 21 | 13 | 5 | 11 | 1.1 |
| 19 | 358 | 11.8 | 33.7 | 4,300 | | 136 | 4.6 | 100 | 0.5 | 19 | 12 | 6 | 14 | 1.6 |
| | 340 | 10.9 | 31.9 | 3,100 | | 140 | 4.5 | 100 | 0.5 | 27 | 14 | 5.7 | 15 | 1.5 |

尿路感染症の細菌学的効果は尿中濃度に相関し、十分な尿中濃度を一定期間維持すれば殺菌効果を期待し得る。TIPCは1.0g筋注後6時間までの尿中濃度は2,000~3,000 µg/ml, 尿中回収率72%¹¹⁾と尿路感染症に有効な薬剤と考えられる。われわれの成績では480~8,000 µg/mlの尿中濃度で、変動が大きかったが腎機能低下症例でも治療上充分と思われる尿中濃度が得られた。

治療前後の起炎菌のTIPCのMICと臨床効果ならびに尿中濃度との関連を検討したが、Ccrと尿中濃度、尿中回収率とは比例せず、ばらつきが大きく、利尿状態、残尿の有無など個体差による影響が大きいと考えられた。Pivmecillinam 経口投与時にその尿中濃度と細菌学的効果がよく一致したと報告されているが¹²⁾、今回の場合基礎疾患による影響も関係するが、起炎菌に対するTIPCのMICが高いものが多く、また治療後のものも高いMICを示した症例が多く、尿中濃度と細菌学的効果との関連はみられなかった。しかし起炎菌のMIC以上の尿中濃度が得られたにもかかわらず細菌学的効果の認められないのは、残尿など下部尿路通過障害が大きく関与すると考えられる。

副作用は、WISEらはTIPCに起因すると思われる副作用はなかったと報告している⁶⁾が、われわれの実験でも肝機能、腎機能、末梢血液像の増悪をきたしたものは1例も認められなかった。

以上、TIPCの抗菌力、臨床効果を述べたが、*Pseudomonas*に対する抗菌力は強く抗緑膿菌剤として期待できるが、投与量、投与時間などについてさらに検討を加える必要があると考えられる。

結 語

1) 抗菌力

E. coli, *Pseudomonas* に対してTIPCはABPC, CBPCより強い抗菌力であったが、*Proteus*にはCBPCとほぼ同じであった。

2) 臨床成績

複雑性尿路感染症19例に使用したが、著効3例、有効4例、無効12例で有効率36.8%であった。

3) 尿中濃度と起炎菌に対するTIPCのMICおよび臨床効果との関連

TIPCのMICが高いものが多く、十分な尿中濃度でも臨床効果がえられず、相関は不明であった。

4) 副作用

特記すべき異常は認められなかった。

文 献

- 1) KLEEMANN, C. R.; W. L. HEWITT & L. B. GUZE : Pyelonephritis. *Medicine (Balt.)* 39 : 3~116, 1960
- 2) 石部知行 : 尿路逆行性感染に関する臨床的研究。西日本泌尿器科 39 : 511~516, 1970
- 3) UTI 研究会 : UTI 薬効評価基準 (第1版)。第25回日本化学療法学会総会, 1977 (岐阜)
- 4) 大越正秋, 河村信夫, 岡田敬司, 田崎 寛 : 最近のグラム陰性桿菌に関する統計。Chemotherapy 25 : 480~491, 1977
- 5) 熊沢浄一 : 尿路感染分離菌の年次的変遷 (第5報)。西日本泌尿器科 33 : 413~421, 1971
- 6) WISE, R. & D. S. REEVES : Clinical and laboratory investigation on ticarcillin, an anti-pseudomonal antibiotic. *Chemotherapy (Basel)* 20 : 45~51, 1974
- 7) BRIAN, L. : Administration of carbenicillin and ticarcillin—pharmaceutical aspects. *Europ. J. Cancer* 9 : 425~433, 1973
- 8) 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)
- 9) 石神襄次, 原 信二, 福田泰久, 速見晴朗 : 尿路感染症に対するCarbenicillinの応用。Chemotherapy 17 : 1238~1243, 1969
- 10) BRUMIFITT, W.; A. PERCIVAL & D. A. LEIGH : Clinical and laboratory studies with carbenicillin, a new penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. *Lancet* 17 : 1289~1293, 1967
- 11) SUTHERLAND, R. & P. J. WISE : α -Carboxy-3-theinylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin : Absorption and excretion in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1970 : 402~406, 1971
- 12) 林 睦雄, 中野 博 : 複雑性尿路感染症に対するPivmecillinamの臨床使用経験。Chemotherapy 25 : 289~297, 1977

CLINICAL EXPERIENCE WITH TICARCILLIN IN COMPLICATED INFECTIONS OF URINARY TRACT

MOTOHIRO FUJII, HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

(Director : Prof. HIROMI NIHIRA)

Laboratory and clinical studies have been made on a new synthetic penicillin, ticarcillin (TIPC), and the following results were obtained.

- 1) Antibacterial activity of TIPC was stronger than ABPC and CBPC against *E. coli* and *Pseudomonas*, while it was nearly equal to CBPC against *Proteus*.
- 2) TIPC was administered to 19 cases of complicated infections of urinary tract, and the clinical effects obtained were excellent in 3 cases, good in 4 cases, and poor in 12 cases, effective ratio being 36.8%.
- 3) Relationship was investigated among MIC of TIPC against causative organism, concentration in urine, and clinical effect, and no definite correlation was found.
- 4) Side effect of TIPC was not noticed in any case.