

Ticarcillin による尿路感染症の治療経験

熊沢 浄一・佐藤 伸一・百瀬 俊郎

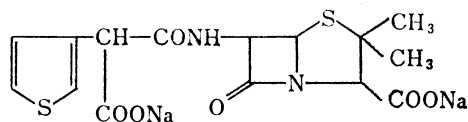
九州大学医学部泌尿器科教室

(主任：百瀬俊郎教授)

広域性ペニシリン製剤が臨床的に有用であることは広く認められており、側鎖置換による新製剤の研究開発は目覚ましいものがある。

英国ビーチャム社研究所で開発された新半合成ペニシリン、Ticarcillin は Carbenicillin の 6 位置換部分の phenyl 基が 3-thienyl 基に置換された化学構造を示す (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of ticarcillin



Generic name : Ticarcillin sodium (TIPC)

Chemical name : N-(2-carboxy-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3. 2. 0] hept-6-yl)-3-thiophenemalonamic acid disodium salt

本剤は基礎的研究の結果、Carbenicillin と同様に広域性のスペクトラムを有し、とくに *Pseudomonas aeruginosa* に対してはよりすぐれた抗菌活性を認めること、筋注、静注投与により速やかに有効血中濃度に達し、生体内でほとんど代謝されずに尿中に高率に排泄されること、毒性試験により異常所見を認めないことなどが判明している¹⁾。

以上の成績から判断すると、本剤は尿路感染症に対し有用な薬剤と考えられる。われわれも本剤の提供をうけたので各種尿路感染症に本剤を単独投与してみた。以下、その成績を報告する。

投与対象および投与方法

投与対象は1976年5月から1977年2月にわたり九州大学医学部附属病院泌尿器科において尿路感染症と診断された、外来、入院患者20例である。男性13例、女性7例であり、年齢は22才から76才まで、投与期間は3～7日間であった。

急性単純性膀胱炎5例 (No. 1～5) には1日1回1gの筋注投与を行ない、投与日数はすべて3日間とした。

複雑性尿路感染症15例には1回1g、1日2回の筋注投与を2例、1回1g、1日2回の静注投与を11例、1回2g、1日2回の静注投与を2例に行なった (Table 1)。

観察項目と臨床効果、副作用の判定

下部尿路感染症では自覚症として頻尿、排尿痛、残尿感の有無・程度、他覚症として尿混濁、尿中白血球の有無・程度、尿中細菌については塗抹顕鏡と培養同定、菌数の結果を観察項目とした。上部尿路感染症では上記の他に自覚症として腰痛、他覚症として発熱の有無・程度を加えたものを観察項目とした。なお、3濃度ディスク法による尿分離菌の Carbenicillin (CBPC)、Ampicillin (ABPC)、Cefazolin (CEZ) に対する感受性検査と本剤投与前後の末梢血の赤血球数、ヘモグロビン (Hb)、白血球数、BUN、クレアチニン、GOT、GPT についての検査も可能な限り施行した。

臨床効果の判定は以前から九大泌尿器科において用いてきた基準により行なった。すなわち自・他覚症状、尿所見、尿中細菌の3項目すべてが正常化したものを著効、いずれか1つ以上の項目が改善あるいは消失したものを有効、すべて無変化のものを無効とする判定方法を用いた。

副作用については薬剤投与開始から終了までの間、その内容と程度を観察した。

成 績

Ticarcillin 投与20症例の詳細は Table 1 に示すとおりであるが、総括すると著効9例、有効4例、無効7例となり有効率は65%である。単純性と複雑性を別々に小括すると急性単純性膀胱炎5例はすべて著効であり有効率は100%であるが、複雑性尿路感染症は15例中著効4例、有効4例、無効7例であり有効率は53%であった (Table 2)。

尿分離菌の推移をみると *E. coli* 8株と *Klebsiella* 1株、*Enterobacter* 2株、*Staphylococcus epidermidis* 2株はすべて消失し *Proteus vulgaris* 2株中1株は消失、1株は存続し、*Proteus rettgeri* 1株、*Serratia* 3株、*Pseudomonas aeruginosa* 3株はすべて存続してい

Table 1 Clinical results

No.	Name	Sex	Age (years)	Body weight (kg)	Diagnosis	Complication	Ticarcillin		
							daily dose (g)		days
1	K	♀	26	50	Acute cystitis	—	1×1	I. M.	3
2	U	♀	28	55	"	—	1×1	I. M.	3
3	H	♀	22	52	"	—	1×1	I. M.	3
4	T	♀	32	46	"	—	1×1	I. M.	3
5	K	♀	36	48	"	—	1×1	I. M.	3
6	N	♂	68	51	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	1×2	I. M.	7
7	M	♂	74	38	"	"	1×2	I. V.	5
8	I	♂	59	77	"	"	1×2	I. M.	5
9	O	♂	68	55	"	"	1×2	I. V.	7
10	N	♂	76	63	"	"	1×2	I. V.	7
11	S	♂	64	59	"	"	1×2	I. V.	5
12	S	♂	64	54	"	Prostatic hypertrophy (Post ope.)	1×2	I. V.	5
13	E	♂	57	65	"	"	1×2	I. V.	5
14	K	♂	53	62	"	Bladder tumor	1×2	I. V.	7
15	F	♂	72	57	"	"	1×2	I. V.	7
16	N	♀	49	60	Chronic cystitis Chronic pyelonephritis	Rt. kidney cyst. (Post ope.) (indwelling urethral catheter)	2×2	I. V.	7
17	M	♂	72	47	Acute pyelonephritis	—	1×2	I. V.	5
18	K	♂	29	55	Chronic pyelonephritis	Bil. kidney stones	2×2	I. V.	7
19	I	♂	67	72	"	Prostatic hypertrophy	1×2	I. V.	7
20	I	♀	38	40	"	Neurogenic bladder	1×2	I. V.	5

of ticarcillin

Pathogens (cells/ml)	Sensitivity (disc)			Subjective symptom	Urinary findings	Clinical effect	Side effect
	CBPC	ABPC	CEZ				
<i>E. coli</i> (10 ⁶) ↓ —	++	++		++ ↓ —	++ ↓ —	Excellent	—
<i>E. coli</i> (10 ⁶) ↓ —	++	++	##	++ ↓ —	++ ↓ —	Excellent	—
<i>E. coli</i> } (10 ⁶) <i>Staph. epid.</i> } ↓ —	+	##	++	++ ↓ —	++ ↓ —	Excellent	—
<i>E. coli</i> (10 ⁶) ↓ —	+	##	++	++ ↓ —	+ ↓ —	Excellent	—
<i>E. coli</i> (10 ⁸) ↓ —	++	++	++	++ ↓ —	++ ↓ —	Excellent	Local pain
<i>E. coli</i> (10 ⁶) ↓ —	++	++	++	++ ↓ +	++ ↓ +	Good	—
<i>Enterobacter</i> (10 ⁶) ↓ —	##	+	—	++ ↓ —	+ ↓ —	Excellent	—
<i>Pr. vulgaris</i> (10 ⁴) ↓ <i>Pr. vulgaris</i> (10 ²)	—	—	—	++ ↓ +	++ ↓ +	Good	Local pain
<i>Serratia</i> (10 ⁶) ↓ <i>Serratia</i> (10 ⁶)	—	—	—	+ ↓ +	++ ↓ ++	Failure	—
<i>Ps. aerug.</i> (10 ⁴) ↓ <i>Ps. aerug.</i> (10 ⁴)	—	—	—	++ ↓ +	++ ↓ ++	Failure	—
<i>Ps. aerug.</i> (10 ⁴) ↓ <i>Ps. aerug.</i> (10 ⁴)	—	—	—	++ ↓ ++	++ ↓ ++	Failure	—
<i>Pr. vulgaris</i> (10 ⁴) ↓ —	—	—	—	+ ↓ +	++ ↓ +	Good	—
<i>Serratia</i> (10 ⁷) ↓ <i>Serratia</i> (10 ⁷)	—	—	—	+ ↓ +	++ ↓ ++	Failure	—
<i>Serratia</i> (10 ⁴) ↓ <i>Serratia</i> (10 ⁴)				++ ↓ ++	++ ↓ ++	Failure	—
<i>Ps. aerug.</i> (10 ⁴) ↓ <i>Ps. aerug.</i> (10 ⁴)	—	—	—	+ ↓ +	++ ↓ ++	Failure	—
<i>Klebsiella</i> } (10 ⁶) <i>Staph. epid.</i> } ↓ —	—	—	—	+ ↓ —	++ ↓ —	Excellent	—
<i>E. coli</i> (10 ⁶) ↓ —	—	—	++	++ ↓ —	++ ↓ —	Excellent	—
<i>E. coli</i> (10 ⁶) ↓ —	++	+	+	+ ↓ —	++ ↓ —	Excellent	—
<i>Enterobacter</i> (10 ⁴) ↓ —	+	++	+	+ ↓ +	++ ↓ ++	Good	—
<i>Pr. rettgeri</i> (10 ⁷) ↓ <i>Pr. rettgeri</i> (10 ⁷)	—	—	—	++ ↓ ++	++ ↓ ++	Failure	—

Table 2 Clinical results on urinary infection

Diagnosis	Excellent	Good	Failure	Total
Acute cystitis	5			5
Chronic cystitis	1	3	6	10
Chronic cystitis Chronic pyelonephritis	1			1
Acute pyelonephritis	1			1
Chronic pyelonephritis	1	1	1	3
Total	9	4	7	20

Table 3 Bacteriological results

Organisms	Disappearance	Persistence	Change to another organism	Total
<i>E. coli</i>	8			8
<i>Klebsiella</i>	1			1
<i>Pr. rettgeri</i>		1		1
<i>Pr. vulgaris</i>	1	1		2
<i>Enterobacter</i>	2			2
<i>Serratia</i>		3		3
<i>Ps. aeruginosa</i>		3		3
<i>Staph. epid.</i>	2			2
Total	14	8	0	22

Table 4 Results of laboratory examination

Case No.	Medication	Erythrocyte (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Leucocyte (/mm ³)	BUN (mg/dl)	S-creatinine (mg/dl)	GOT (u.)	GPT (u.)
7	Before	394	11.9	6,500	15	0.8	15	15
	After	403	12.1	5,500	10	0.8	20	15
8	Before	499	15.1	10,100	18	1.1	22	30
	After	459	14.9	8,400	14	1.0	25	35
9	Before	422	13.5	9,300	13	1.0	40	30
	After	408	13.8	6,000	16	0.9	40	25
10	Before	408	14.2	4,900	14	0.8	22	15
	After	440	15.2	7,200	18	0.7	30	16
11	Before	411	13.4	5,400	12	0.7	25	20
	After	404	12.8	7,100	15	0.7	25	25
12	Before	447	15.3	8,100	12	1.1	25	11
	After	410	16.2	7,100	17	1.1	20	14
13	Before	381	12.1	9,500	9	1.0	20	30
	After	392	12.3	7,700	12	1.0	11	25
14	Before				18	1.0	30	35
	After				16	1.1	30	30
15	Before	416	14.3	6,000	20	0.9	20	15
	After	381	12.8	6,000	12	0.9	20	18
16	Before	384	11.0	4,800	16	0.8	20	20
	After	406	13.2	4,000	11	0.6	23	33
17	Before	404	13.1	5,200	14	1.0	29	16
	After	363	12.0	4,900	13	0.9	24	10
18	Before	460	14.2	5,800	18	1.0	23	38
	After	471	15.0	6,700	14	0.9	15	25
19	Before	430	13.5	5,400	14	1.0	25	15
	After	408	13.4	6,000	16	0.9	28	20
20	Before	400	12.1	5,200	12	0.8	32	12
	After	398	12.3	6,300	10	0.7	19	10

た (Table 3)。

副作用は筋注投与7例中2例(症例5, 症例8)に注射部局所痛を認めたが, 2例とも約30分で疼痛は自然消失するので投与は中止していない。症例7から症例20までの14例は本剤投与前後に末梢血の各種検査を行なったが, すべて正常値範囲内の変動であった (Table 4)。

考 案

広域性スペクトラムを有する Ampicillin が市販されて以来, 多くの広域性合成ペニシリン剤の研究開発が行なわれてきており, われわれもそれらの臨床経験を報告してきた²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

Ticarcillin は Carbenicillin と類似した構造であり (Fig. 1), Carbenicillin, Sulbencillin と同様の広域性スペクトラムを有しているが, *Pseudomonas aeruginosa* には両剤よりもすぐれた抗菌活性を示すのが特徴とされている。

今回の投与症例の中で, 尿中から *Pseudomonas aeruginosa* を分離したのは複雑性の3例(症例10, 11, 15)であったが, すべて存続しており, 自・他覚症, 尿所見も改善せず, 臨床効果無効と判定されている。参考のために施行した3濃度ディスク法による感受性検査でも CBPC, ABPC, CEZ すべて耐性であった。尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症には, いかに優秀な薬剤を投与しても, その基礎疾患を除去しない限りすぐれた臨床効果は期待出来ないものであり, 今回の本剤投与症例についても同様の傾向がうかがわれる。

しかしいっぽう, 自覚症・尿所見は改善しないにもかかわらず *Proteus vulgaris* が尿中から消失したもの(症例12), 先の3剤に耐性の *Klebsiella* と *Staphylococcus epidermidis* の混合感染例が尿道にカテーテルを留置中にもかかわらず両菌ともに消失し, 自覚症, 尿所見も改善を認め, 臨床効果著効と判定されたもの(症例16)もある。Ticarcillin に対する感受性検査を施行していないので断定は出来ないが, 複雑性尿路感染症にも投与してみる価値は充分にあると思われる。

急性単純性膀胱炎5症例はすべて外来症例であり, 1日数回の注射は不可能であるので, 1日1回1gの投与を行なったがすべて著効を呈した。有効血中濃度, 尿中排泄率の点からは理想的な方法ではない。しかし, 急性単純性膀胱炎には自然治癒力が大いに関与するので, このような方法でもよい臨床効果を認めたものと思われる。

最後に副作用であるが, 筋注投与7例中2例に注射部局所痛を認めた。注射後約30分で自然消失するので本剤の投与は中止していない。なお, 副作用については訴え

のあったものを記録する方法をとっており, 患者に問いつける方法は行っていない。末梢血の血液一般, 腎・肝機能は本剤投与によっても異常な推移は認めなかった。

ま と め

1) 1976年5月から1977年2月にわたり九州大学医学部附属病院泌尿器科において尿路感染症と診断された, 外来, 入院患者20例に Ticarcillin を投与した。

2) 単純性尿路感染症5例には1日1回1gの筋注投与を行なった。3日間の連続投与で全例著効を呈した。

3) 複雑性尿路感染症15例には1回1g, 1日2回の筋注投与を2例に1回1g, 1日2回の静注投与を11例に, 1回2g, 1日2回の静注投与を2例に行なった。著効4例, 有効4例, 無効7例, 有効率53%の結果であった。

4) 注射部局所痛(筋注)2例以外は副作用を認めなかった。

文 献

- 1) 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)
- 2) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 檜橋勝利, 日高正昭, 清原宏彦: ACPC による尿路感染症の治療経験。西日本泌尿器科32: 108~112, 1970
- 3) 熊沢浄一, 百瀬俊郎: 複雑性尿路感染症に対する Sulfobenzylpenicillin の使用経験。Chemotherapy 19: 1053~1055, 1971
- 4) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎: 筋注用 Ampicillin (HI-63) の尿路感染症に対する使用経験。Jap. J. Antibiotics 26: 290~293, 1973
- 5) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎: 尿路感染症に対する Amoxycillin の使用経験。Chemotherapy 21: 1711~1715, 1973
- 6) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 原三信, 原孝彦, 南里和成, 玉丸鴻一, 日高正昭, 永芳弘文, 喜田 浩, 清原宏彦: Pivampicillin による尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 22: 629~634, 1974
- 7) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎: Indanyl carbenicillin による尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 23: 777~782, 1975
- 8) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 伊藤秀明, 稗田 定, 百瀬俊郎: Carfecillin による尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 23: 2469~2473, 1975
- 9) 熊沢浄一, 百瀬俊郎, 石沢靖之, 尾本徹男, 妹尾康平, 真崎淳二郎, 上田豊史, 長田幸夫, 岩坪咲二, 加野資典, 神崎仁徳, 平野 遙, 武居哲朗,

稗田 定, 大楠雅夫, 倉本 博, 新川 徹, 有吉朝美, 大島一寛, 藤沢保仁, 平塚義治, 内藤誠二, 坂本公孝, 平田耕造, 森田一喜朗, 伊藤秀明, 太田康弘, 永芳弘之, 安藤征一郎, 王丸鴻一, 中山健, 中牟田誠一, 中川 宏, 古郷米次郎, 平田弘, 天野拓哉, 八木拓朗, 原 三信, 原 孝彦, 南里和成, 山口秋人, 中島 章, 高橋昭三: 尿路

感染症に対する Talampicillin hydrochloride の臨床効果。感染症学雑誌49: 440~457, 1975

- 10) 熊沢浄一, 稗田 定, 百瀬俊郎: 尿路感染に対する Pivmecillinam の使用経験。Chemotherapy 25: 305~309, 1977
- 11) 百瀬俊郎, 熊沢浄一: 尿路感染症の臨床 (第3版), 金原出版, 東京, 1974

CLINICAL EVALUATION ON TICARCILLIN (TIPC) IN UROLOGICAL FIELD

JOICHI KUMAZAWA, SHINICHI SATO and TOSHIRO MOMOSE

Department of Urology, Kyushu University,
School of Medicine

(Chief: Professor TOSHIRO MOMOSE)

- 1) Ticarcillin was administered to 20 in- and out-patients with urinary tract infections in the department of urology of Kyushu University, School of Medicine.
- 2) Ticarcillin was administered to 5 patients with uncomplicated U. T. I. at a dose of $1.0\text{g}\times 1/\text{day}$ intramuscularly. And all cases showed excellent results with continuous administration for 3 days.
- 3) Ticarcillin was administered to 2 cases of complicated U. T. I. intramuscularly and to 11 ones intravenously at a dose of $1.0\text{g}\times 2/\text{day}$ and to 2 ones intravenously at a dose of $2.0\text{g}\times 2/\text{day}$. As the result, the effective rate was 53.0% (excellent; 4 cases, good; 4 cases, poor; 7 cases).
- 4) Local irritation was noticed in 2 cases of intramuscular injection.