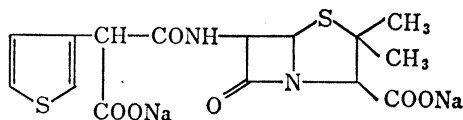


合成ペニシリン Ticarcillin にかんする細菌学的評価

西野武志・尾花芳樹・杉原芳樹・故 中沢昭三

京都薬科大学微生物学教室

Ticarcillin (TIPC) は、英国ビーチャム社で開発された新しい注射用半合成ペニシリンで Carbenicillin (CBPC) に類似した構造を有する。本物質は3位の側鎖が CBPC が有する benzyl 基ではなく、thienylmethyl 基であり、分子式は $C_{15}H_{14}O_6N_2S_2Na_2$ で、分子量 428.4 の水に易溶の白色あるいは類白色の吸湿性粉末である。その抗菌スペクトラムは、CBPC と同様でグラム陽性菌群および緑膿菌、変形菌を含めたグラム陰性菌群に対して広範囲な抗菌性を有する^{1)~3)}。



本物質の急性毒性は、マウス皮下投与では $>5,000$ mg/kg, ラット皮下投与では $>5,400$ mg/kg という LD_{50} 値を示すことが報告されている。

今回、私どもはこの Ticarcillin の細菌学的評価について、既知の CBPC^{4)~7)} および Sulbenicillin⁸⁾ (SBPC) を比較薬剤として検討を行ない、2, 3の知見を得たので報告する。

実験材料および実験方法

1) 使用薬剤

薬剤としては Ticarcillin (TIPC: ビーチャム薬品 K.K.), Carbenicillin (CBPC: 藤沢薬品工業 K.K.), Sulbenicillin (SBPC: 武田薬品工業 K.K.) のいずれも力価の明らかなものを用いた。

2) 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌群およびグラム陰性菌群に対する試験管内抗菌力を、前培養に tryptose broth ブイヨン、測定用培地に heart infusion 寒天培地を用いて、日本化学療法学会感受性測定法により、 37°C 20時間培養後の最小発育阻止濃度 MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) を求めた。なおレンサ球菌群、肺炎球菌、ジフテリア菌については10%馬血液加 heart infusion 寒天培地を用いて、 37°C 20時間後の MIC を、嫌気性菌の破傷風菌、ガス壊疽菌には TGC 培地、ナイセリア属のリン菌、ズイ膜炎菌には GC 培地を用いて、 37°C 48時間後の MIC を求めた。

3) 臨床分離株に対する感受性分布

臨床から分離されたブドウ球菌53株、大腸菌63株、変形菌52株、肺炎桿菌41株、セラチア62株、緑膿菌82株に対する感受性分布を日本化学療法学会感受性測定法によって求めた。

4) 抗菌力におよぼす諸因子の影響

抗菌力におよぼす培地 pH, 馬血清添加, 接種菌量の影響について、*Escherichia coli* NIHJC-2 株、*Pseudomonas aeruginosa* E-2 株を試験菌として heart infusion ブイヨン培地を用い、液体希釈法で検討した。

5) 試験管内耐性獲得

試験管内耐性獲得について、*Escherichia coli* NIHJC-2 株、*Pseudomonas aeruginosa* E-2 株を試験菌として、heart infusion ブイヨン培地を用い、液体希釈法で検討した。

6) 増殖曲線におよぼす影響

(a) *Escherichia coli* No. 29株について

Tryptose ブイヨンで 37°C 18時間培養した菌液を heart infusion ブイヨンで 10^{-4} 希釈し、これを JASCO biophotometer BIO-LOG II で培養し、培養直後および透過度 (T%) が60%に達した時に TIPC, CBPC をそれぞれ12.5, 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となるように加え、薬剤添加後の溶菌および殺菌作用の様子を濁度と経時的な生菌数測定により検討した。

(b) *Pseudomonas aeruginosa* E-2株について

(a)の場合と同様な方法で TIPC, CBPC の作用濃度を50, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ として、濁度および生菌数の変化を検討した。

7) 大腸菌由来の β -lactamase に対する安定性

臨床分離の *Escherichia coli* No. 24 株の菌体から得られた β -lactamase に対する TIPC の安定性を検討した。 β -lactamase の各希釈液に薬剤を5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となるように加え、 30°C 30分間接触させた後、 100°C 1分間熱処理を施し、酵素を不活化し、薬剤の残存力価を *Bacillus subtilis* PCI-219 株を検定菌とする cup 法で求めた。

8) マウス実験的感染症に対する治療効果

(a) 大腸菌感染症に対する治療効果

臨床分離の *Escherichia coli* No. 29 株を普通ブイヨンで 37°C 14時間培養後、普通ブイヨンで希釈し、6%

gastric mucin (Orthana-Kemisk-Fabrik-A/S) と等量混合した。この菌液の 300 LD₅₀ を 1 群 10 匹の ddY-S 系マウス (17~18 g) の腹腔内に接種し、感染 2 時間後 1 回 TIPC および CBPC を皮下投与した。

(b) 緑膿菌感染症に対する治療効果

臨床分離の *Pseudomonas aeruginosa* E-2 株を 2/3 濃度の tryptose soy プライオンに 37°C 18 時間培養後、同培地に 10% となるように菌を接種し、1.5 時間振とう培養し、同培地で希釈し、6% gastric mucin と等量混合した。この菌液の 60 LD₅₀ および 6,000 LD₅₀ を 1 群 10 匹のマウス腹腔内に接種して、感染 2 時間後 1 回 TIPC および CBPC を皮下投与した。また頻回投与の場合は感染 2 時間後の治療を第 1 回とし、以後 2 時間間隔で皮下投与を行なった。その後 7 日間生死の観察を行ない、生残率を求め、プロビット法によって ED₅₀ 値を算出した。

実験結果

1) 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌群および陰性菌群に対する試験管内抗菌力について検討した結果は、Table 1, 2 に示すとおりである。TIPC, CBPC, SBPC 3 剤ともに同様なスペクトラムを有しておりグラム陽性菌群、陰性菌群に有効であった。その抗菌力 (MIC) はペニシリン感受性ブドウ球菌の場合、TIPC では 0.78~3.12 µg/ml, CBPC では 0.78~3.12 µg/ml, SBPC では 1.56~6.25 µg/ml を示したが、ペニシリン耐性ブドウ球菌の場合には、TIPC, CBPC では 12.5 µg/ml, SBPC では 6.25 µg/ml という感受性を示した。レンサ球菌群の *pyogenes*, 肺炎球菌群には TIPC は 0.39~0.78 µg/ml という値を示したが、レンサ球菌群の *faecalis*, *viridans* には 100 µg/ml と抗菌力を示さなかった。グラム陰性球菌のナイセリア属には TIPC 0.045~0.19 µg/ml という感受性を示し、陰性桿菌の大腸菌に対しては、TIPC では 6.25~12.5 µg/ml, CBPC では 12.5 µg/ml, SBPC では 12.5~25 µg/ml という値を示した。また緑膿菌については、TIPC では 25~50 µg/ml, CBPC では 50~100 µg/ml, SBPC では 50 µg/ml であった。

2) 臨床分離株に対する感受性分布および感受性相関

臨床的に分離されたブドウ球菌 53 株、大腸菌 63 株、変形菌 52 株、肺炎桿菌 41 株、セラチア 62 株、緑膿菌 82 株に対する感受性分布、累積分布および CBPC, SBPC との相関関係を検討した結果は、Fig. 1~56 に示すとおりである。

(a) ブドウ球菌の場合

接種菌量が 10⁸ cells/ml の場合は、Fig. 1~4 に示すよ

うに TIPC では 1.56~100 µg/ml に幅広く分布し、1.56, 12.5, 50 µg/ml に 3 峰性のピークを有した。対照とした CBPC では 0.78~100 µg/ml に、SBPC では 1.56~25 µg/ml にそれぞれ分布し、若干これら 2 剤は TIPC よりも優れており、SBPC>CBPC>TIPC の順であった。10⁶ cells/ml の場合は、Fig. 5~8 に示すように、3 剤ともに抗菌力が 1 段階良くなるが、10⁸ cells/ml の場合と同様、SBPC>CBPC>TIPC の順に優れていた。またいずれの接種菌量の場合においても、TIPC と CBPC あるいは SBPC の間に相関関係が認められた。

(b) 大腸菌の場合

10⁸ cells/ml の場合は、Fig. 9~12 に示すように TIPC では 0.78~>100 µg/ml に幅広く分布し、1.56~3.12, >100 µg/ml に 2 峰性のピークを有した。また、CBPC, SBPC は 6.25, >100 µg/ml に 2 峰性のピークを有し、>100 µg/ml を示す株は 3 剤とも、約 30% 以上認められた。10⁶ cells/ml の場合は、Fig. 13~16 に示すように 3 剤ともに抗菌力が 1 段階良くなるが、TIPC 25%, CBPC 27%, SBPC 30% の株が >100 µg/ml の耐性を示した。いずれの菌量の場合においても、TIPC>CBPC>SBPC の順に優れていたが、CBPC あるいは SBPC との間に相関関係が認められ、CBPC 耐性および SBPC 耐性菌は TIPC にも耐性を示した。

(c) 変形菌の場合

Proteus vulgaris は、Fig. 17~24 に示すように、TIPC では 0.78~>100 µg/ml, CBPC および SBPC では 1.56~>100 µg/ml に幅広く分布し、いずれも 2 峰性のピークを有しており、3 剤ともに >100 µg/ml を示す株が約 30% 前後認められた。また TIPC は他 2 剤よりも若干優れていたが、CBPC あるいは SBPC との間に相関関係が認められた。

Proteus mirabilis は Fig. 25~32 に示すように、TIPC では 0.78~>100 µg/ml, CBPC では 1.56~>100 µg/ml, SBPC では 0.78~>100 µg/ml に幅広く分布し、3 剤ともに >100 µg/ml を示す株が若干認められた。また TIPC は他 2 剤よりも若干優れていたが、CBPC あるいは SBPC との間に相関関係が認められた。

(d) 肺炎桿菌の場合

Fig. 33~40 に示すように 10⁸, 10⁶ cells/ml いずれの場合においても、3 剤ともにほとんど全ての株が >100 µg/ml の耐性であった。

(e) セラチアの場合

Fig. 41~48 に示すように、TIPC, CBPC および SBPC ともに 3.12~100 µg/ml に分布し、3 剤ともに約 60% が >100 µg/ml の耐性であった。また、CBPC あるいは SBPC との間に相関関係が認められた。

(f) 緑膿菌の場合

10⁶ cells/ml の場合は Fig. 49~52 に示すように TIPC では 3.12~>100 µg/ml に分布し, 25~50 µg/ml に 1 峰性のピークを有した。CBPC および SBPC では 25~>100 µg/ml に分布し, それぞれ 100 µg/ml, 50 µg/ml に 1 峰性のピークを有した。TIPC の 87% は 50 µg/ml 以下に分布し, CBPC, SBPC はそれぞれ 43%, 71% で

あった。10⁶ cells/ml では Fig. 53~56 に示すように抗菌力は 3 剤ともに 1 段階良くなり, ピークは TIPC が 12.5~25 µg/ml, CBPC が 50 µg/ml, SBPC が 25 µg/ml であった。TIPC の約 90% は 25 µg/ml 以下に分布し, CBPC, SBPC ではそれぞれ 55%, 73% の成績であった。また, TIPC と CBPC あるいは SBPC との間には相関関係が認められた。

Table 1 Antibacterial spectrum of TIPC, CBPC and SBPC

Gram-positive bacteria

Test strain	TIPC	CBPC	SBPC
<i>Staph. aureus</i> 209-PJC	0.78	0.78	1.56
<i>Staph. aureus</i> SMITH	1.56	0.78	3.12
<i>Staph. aureus</i> TERAJIMA	3.12	3.12	6.25
<i>Staph. aureus</i> NEUMANN	0.78	0.78	3.12
<i>Staph. aureus</i> E-46	0.78	0.78	3.12
<i>Staph. aureus</i> No. 80(PC-R)	12.5	12.5	6.25
<i>Staph. epidermidis</i>	3.12	3.12	6.25
<i>Strept. pyogenes</i> S-23	0.39	0.19	0.39
<i>Strept. pyogenes</i> Cook	0.39	0.19	0.78
<i>Strept. faecalis</i>	100	100	>100
<i>Strept. viridans</i>	100	100	>100
<i>Strept. pneumoniae</i> type I	0.78	0.78	1.56
<i>Strept. pneumoniae</i> type II	0.78	0.78	1.56
<i>Strept. pneumoniae</i> type III	0.78	0.78	1.56
<i>Micrococcus luteus</i> PCI-1001	0.09	0.09	0.39
<i>B. subtilis</i> PCI-219	0.39	0.78	0.78
<i>B. anthracis</i>	0.39	0.39	0.78
<i>Cory. diphtheriae</i>	6.25	6.25	12.5
<i>Cl. tetani</i>	0.39	0.19	0.19
<i>Cl. perfringens</i>	1.56	0.78	0.19

MIC(µg/ml)

Table 2 Antibacterial spectrum of TIPC, CBPC and SBPC

Gram-negative bacteria

Test strain	TIPC	CBPC	SBPC
<i>N. gonorrhoeae</i>	0.19	0.19	0.19
<i>N. meningitidis</i>	0.045	0.045	0.09
<i>E. coli</i> NIHJC-2	6.25	12.5	12.5
<i>E. coli</i> NIH	6.25	12.5	12.5
<i>E. coli</i> No. 29	12.5	12.5	25
<i>Enter. aerogenes</i>	12.5	12.5	25
<i>Sal. typhi</i> T-287	0.78	1.56	1.56
<i>Sal. typhi</i> O-901	0.78	0.78	0.78
<i>Sal. paratyphi</i> A	3.12	6.25	6.25
<i>Sal. paratyphi</i> B	1.56	3.12	3.12
<i>Sal. enteritidis</i>	3.12	3.12	6.25
<i>Kl. pneumoniae</i>	1.56	3.12	3.12
<i>Ser. marcescens</i> IFO3736	6.25	6.25	6.25
<i>Sh. dysenteriae</i> EW-7	1.56	1.56	3.12
<i>Sh. flexneri</i> 2a EW-10	3.12	6.25	6.25
<i>Sh. sonnei</i> EW-33	0.78	1.56	1.56
<i>Sh. boydii</i> EW-28	1.56	1.56	3.12
<i>Pr. vulgaris</i> OX-19	25	25	12.5
<i>Pr. mirabilis</i> 1287	0.78	1.56	1.56
<i>Pr.morganii</i> KONO	12.5	6.25	50
<i>Ps. aeruginosa</i> No. 12	25	50	50
<i>Ps. aeruginosa</i> Nc-5	25	100	50
<i>Ps. aeruginosa</i> E-2	50	50	50

MIC(µg/ml)

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

Staph. aureus (53 strains)

(10^8 cells/ml)

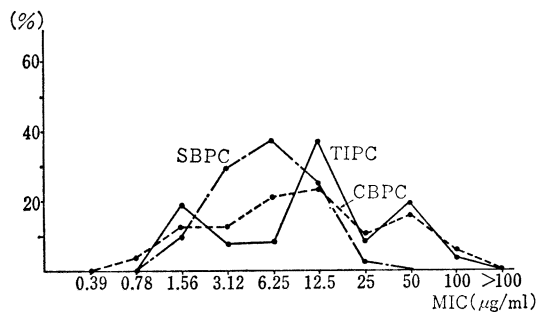


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

Staph. aureus

(10^8 cells/ml)

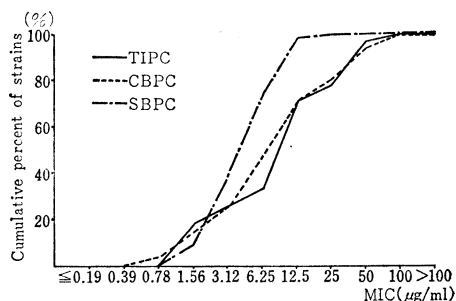


Fig. 3 Cross sensitivity between TIPC and CBPC

Staph. aureus (53 strains)

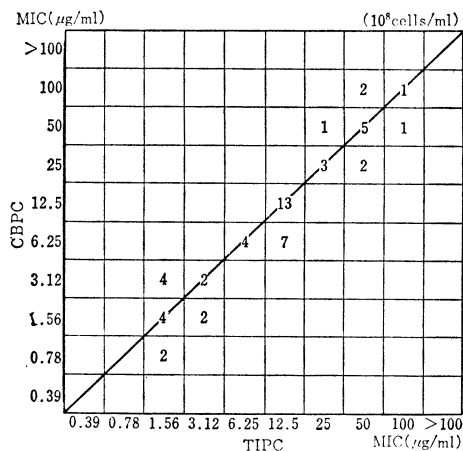


Fig. 4 Cross sensitivity between TIPC and SBPC

Staph. aureus (53 strains)

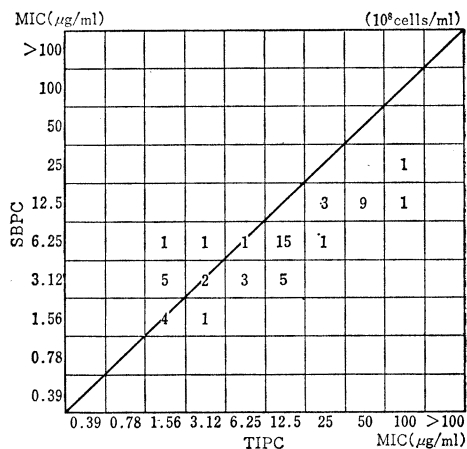


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

Staph. aureus (53 strains)

(10^6 cells/ml)

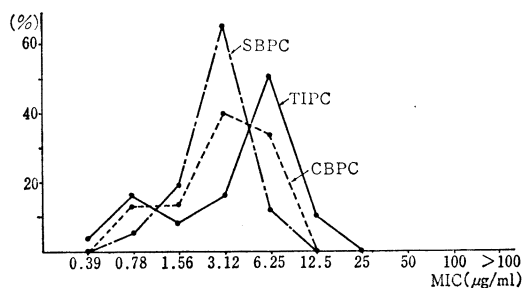


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

Staph. aureus

(10^6 cells/ml)

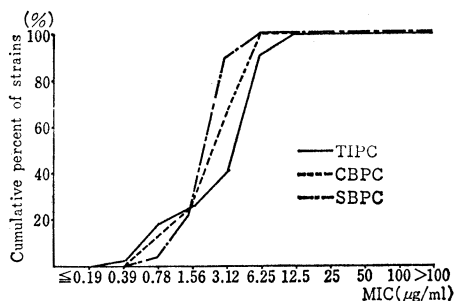


Fig. 7 Cross sensitivity between TIPC and CBPC

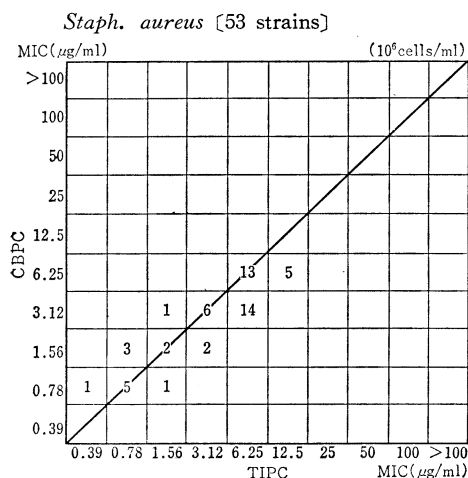


Fig. 8 Cross sensitivity between TIPC and SBPC

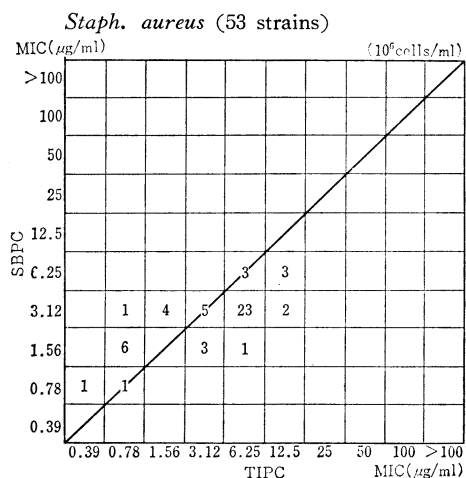


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates

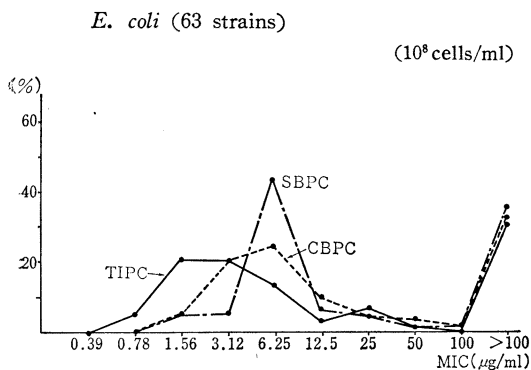


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates

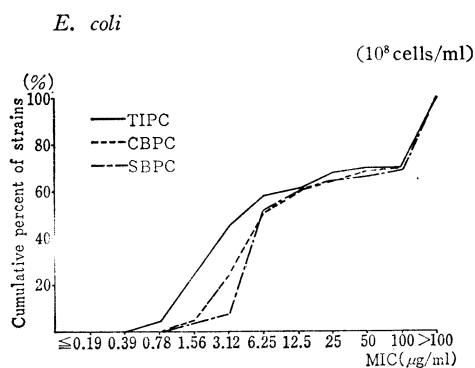


Fig. 11 Cross sensitivity between TIPC and CBPC

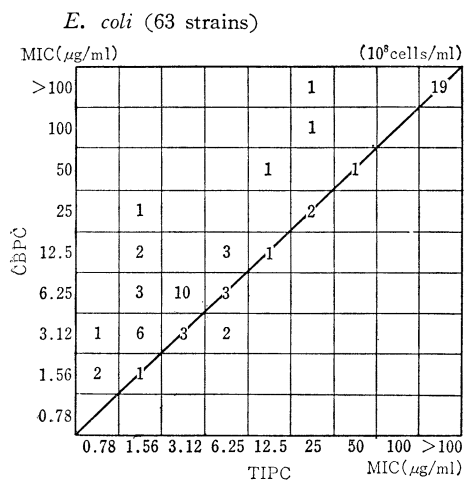


Fig. 12 Cross sensitivity between TIPC and SBPC

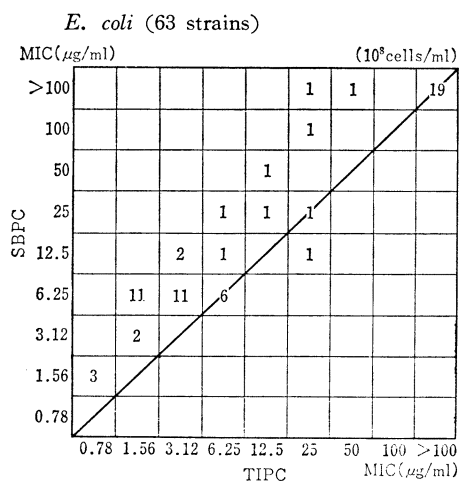


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates

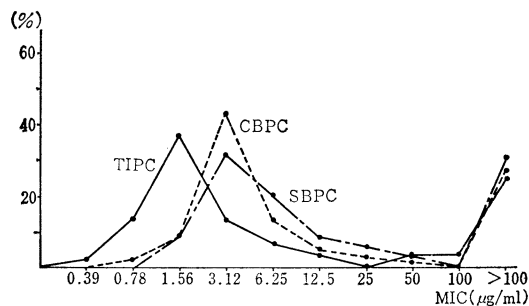
E. coli (63 strains) (10^6 cells/ml) 

Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates

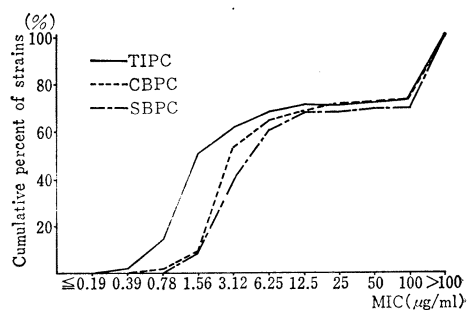
E. coli (10^6 cells/ml) 

Fig. 15 Cross sensitivity between TIPC and CBPC

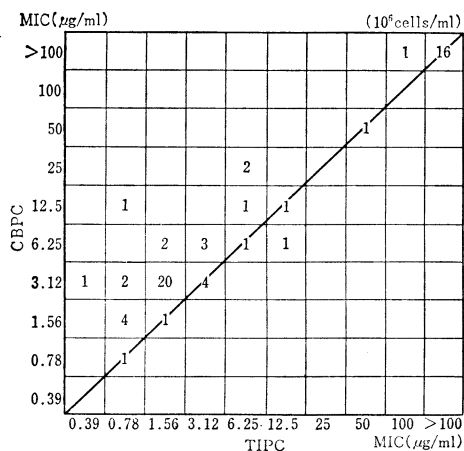
E. coli (63 strains)

Fig. 16 Cross sensitivity between TIPC and SBPC

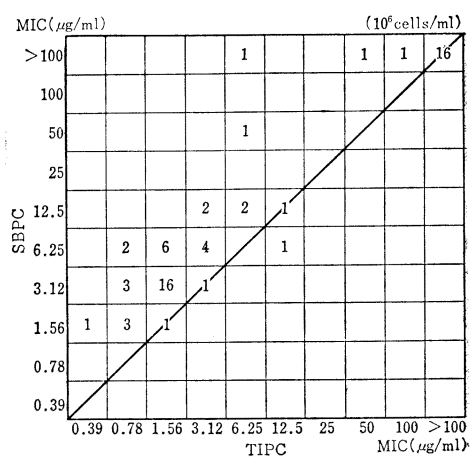
E. coli (63 strains)

Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates

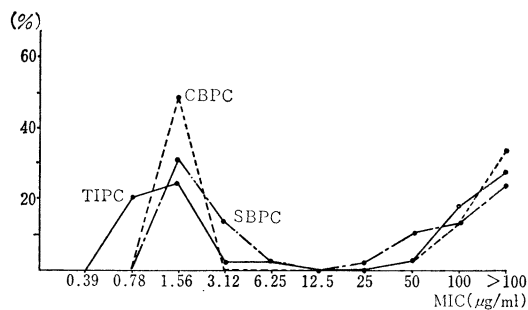
Pr. vulgaris [indole (+)] (29 strains) (10^8 cells/ml) 

Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates

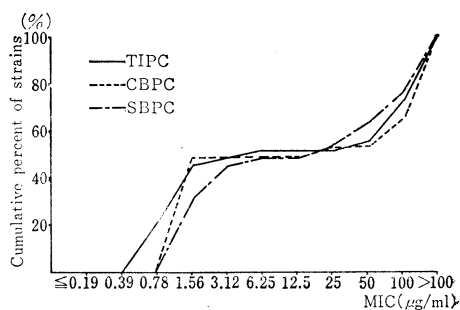
Pr. vulgaris [indole (+)] (10^8 cells/ml) 

Fig. 19 Cross sensitivity between TIPC and CBPC

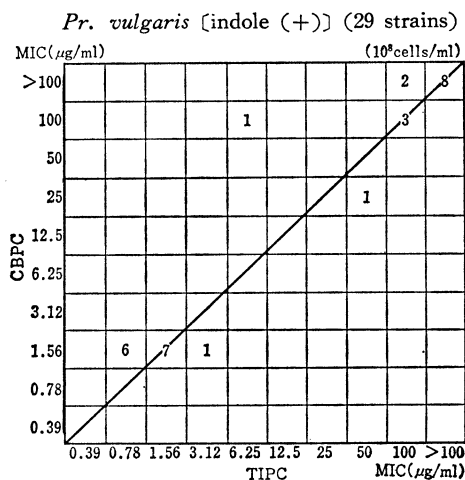


Fig. 21 Sensitivity distribution of clinical isolates

Pr. vulgaris [indole (+)] (29 strains)
(10^6 cells/ml)

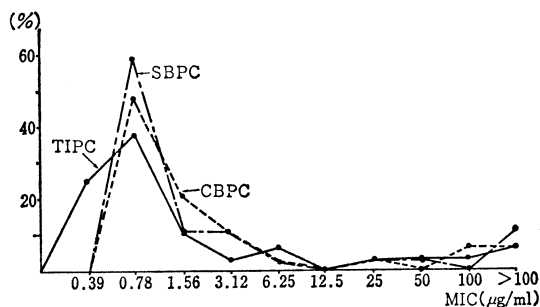


Fig. 23 Cross sensitivity between TIPC and CBPC

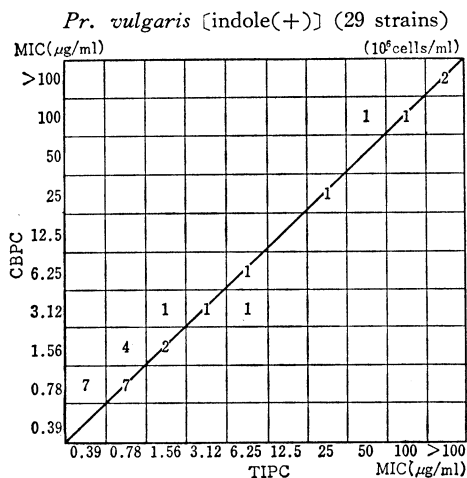


Fig. 20 Cross sensitivity between TIPC and SBPC

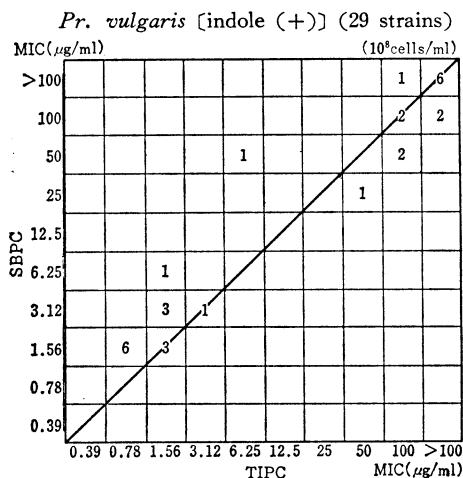


Fig. 22 Sensitivity distribution of clinical isolates

Pr. vulgaris [indole (+)]
(10^6 cells/ml)

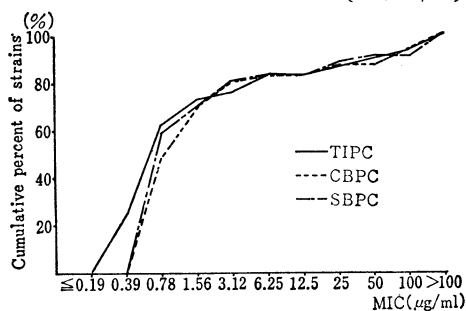


Fig. 24 Cross sensitivity between TIPC and SBPC

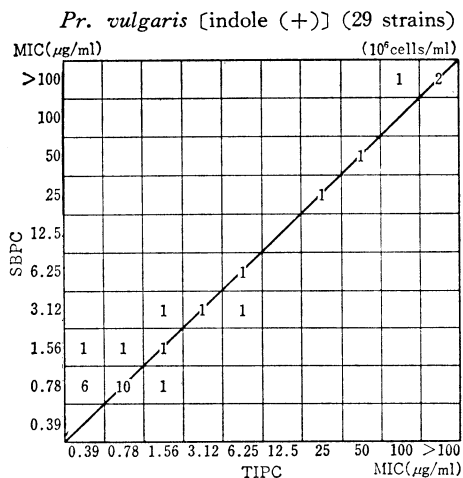


Fig. 25 Sensitivity distribution of clinical isolates

Pr. mirabilis [indole (-)] (23 strains)
(10^8 cells/ml)

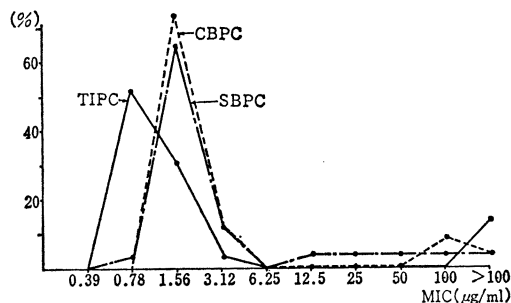


Fig. 26 Sensitivity distribution of clinical isolates

Pr. mirabilis [indole (-)]
(10^8 cells/ml)

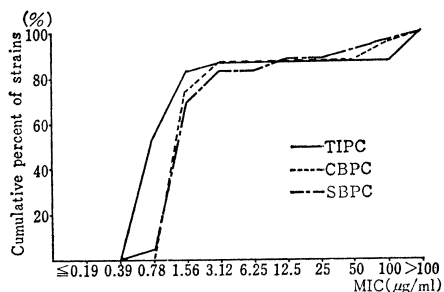


Fig. 27 Cross sensitivity between TIPC and CBPC

Pr. mirabilis [indole (-)] (23 strains)

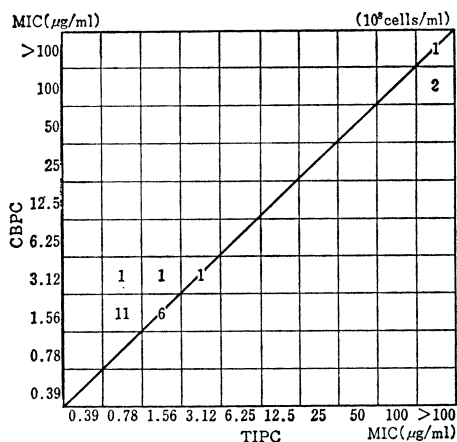


Fig. 28 Cross sensitivity between TIPC and SBPC

Pr. mirabilis [indole (-)] (23 strains)

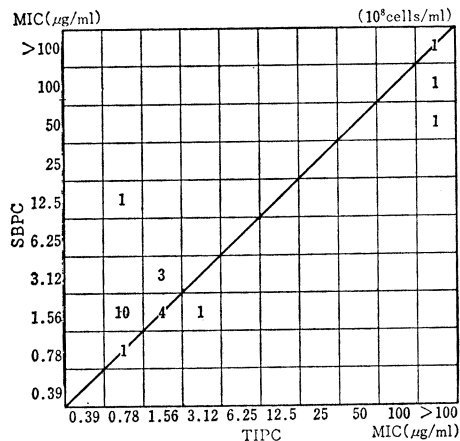


Fig. 29 Sensitivity distribution of clinical isolates

Pr. mirabilis [indole (-)] (23 strains)
(10^6 cells/ml)

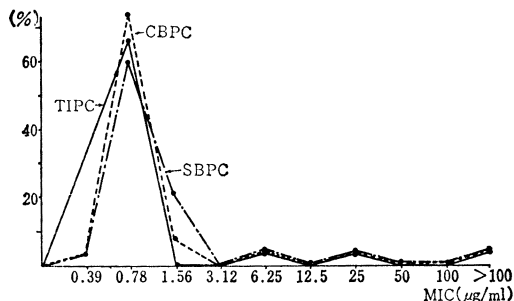


Fig. 30 Sensitivity distribution of clinical isolates

Pr. mirabilis [indole (-)]
(10^6 cells/ml)

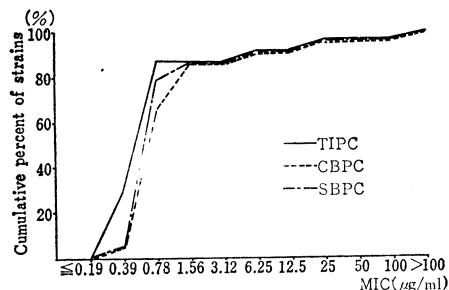


Fig. 31 Cross sensitivity between TIPC and CBPC

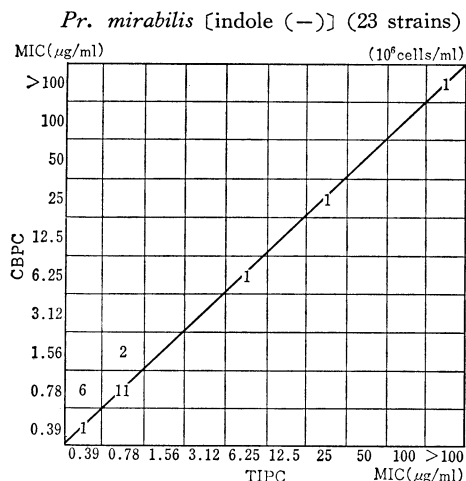


Fig. 32 Cross sensitivity between TIPC and SBPC

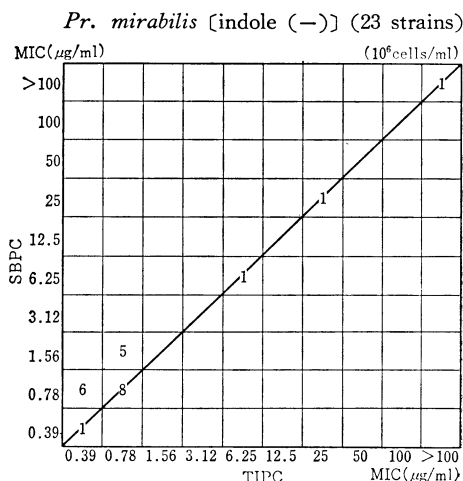


Fig. 33 Sensitivity distribution of clinical isolates

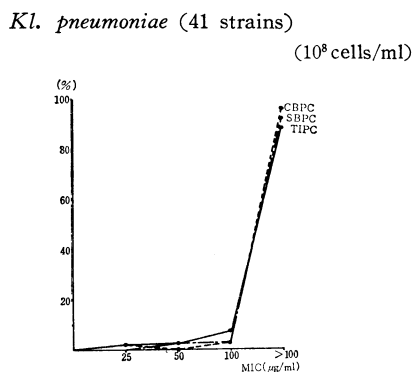


Fig. 34 Sensitivity distribution of clinical isolates

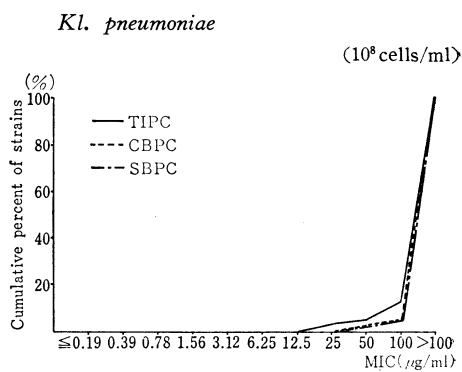


Fig. 35 Cross sensitivity between TIPC and CBPC

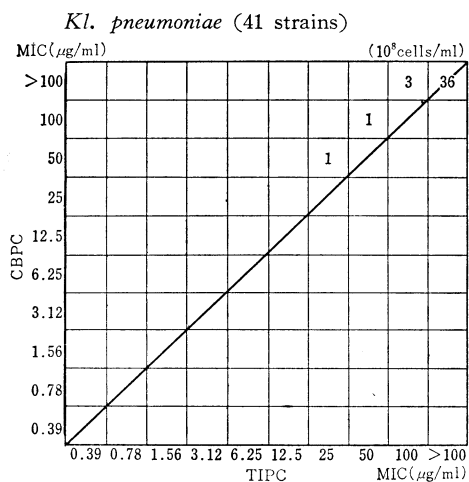


Fig. 36 Cross sensitivity between TIPC and SBPC

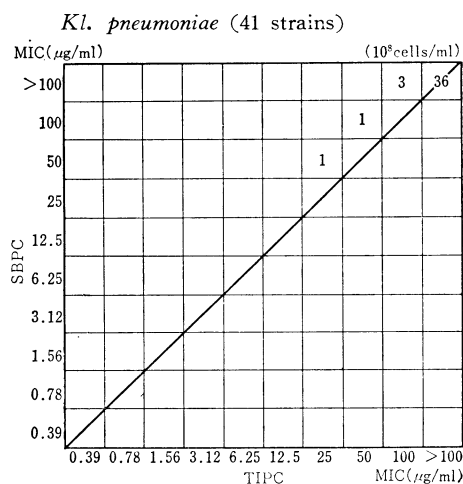


Fig. 37 Sensitivity distribution of clinical isolates

Kl. pneumoniae (41 strains)
(10^5 cells/ml)

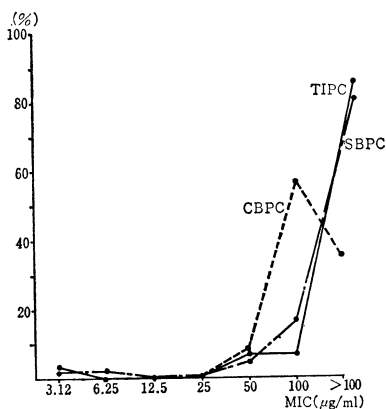


Fig. 38 Sensitivity distribution of clinical isolates

Kl. pneumoniae
(10^6 cells/ml)

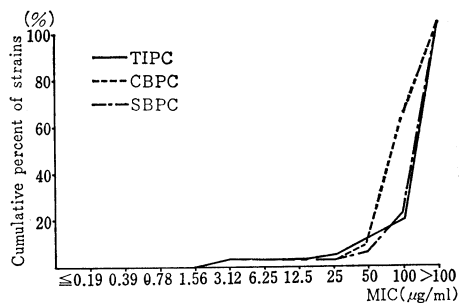


Fig. 39 Cross sensitivity between TIPC and CBPC

Kl. pneumoniae (41 strains)

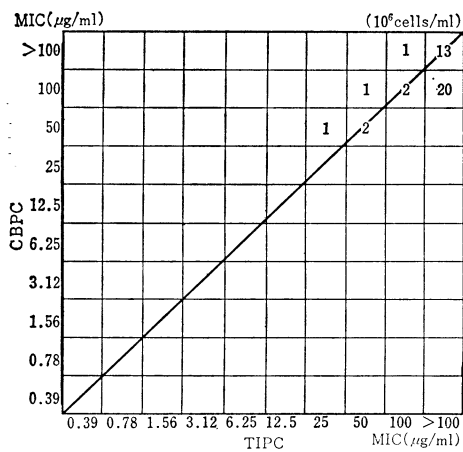


Fig. 40 Cross sensitivity between TIPC and SBPC

Kl. pneumoniae (41 strains)

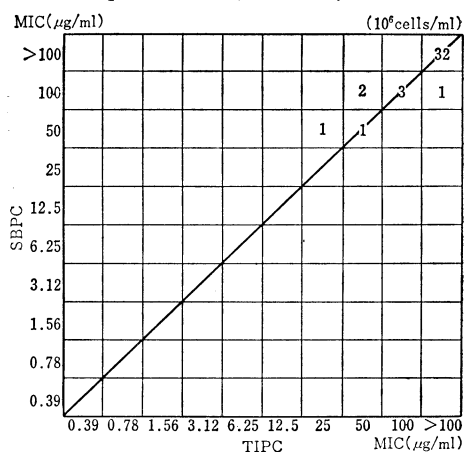


Fig. 41 Sensitivity distribution of clinical isolates

Ser. marcescens (62 strains)
(10^8 cells/ml)

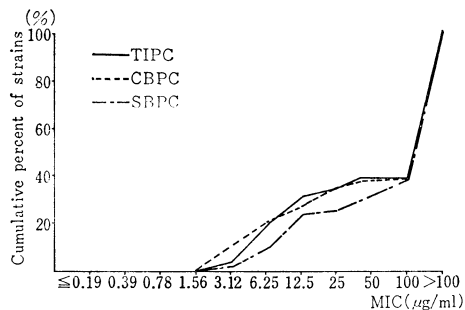


Fig. 42 Sensitivity distribution of clinical isolates

Ser. marcescens
(10^8 cells/ml)

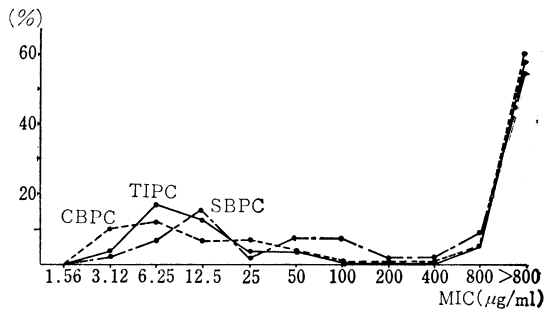


Fig. 43 Cross sensitivity between TIPC and CBPC

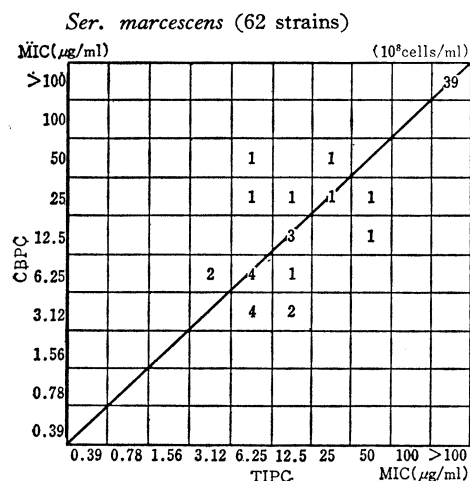


Fig. 45 Sensitivity distribution of clinical isolates

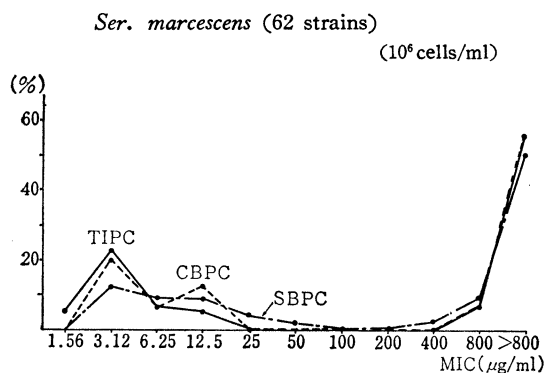


Fig. 47 Cross sensitivity between TIPC and CBPC

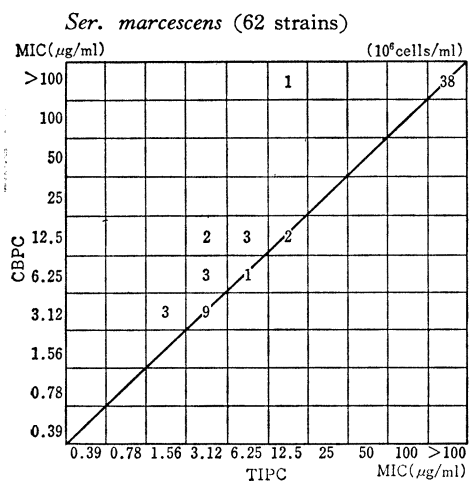


Fig. 44 Cross sensitivity between TIPC and SBPC

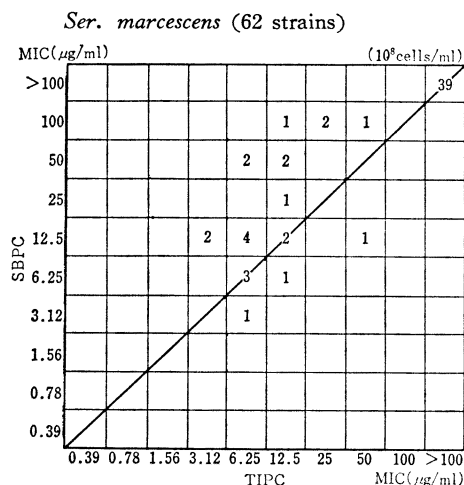


Fig. 46 Sensitivity distribution of clinical isolates

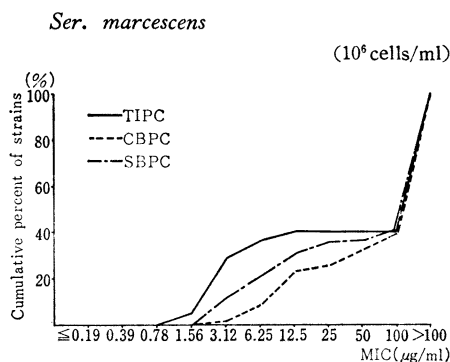


Fig. 48 Cross sensitivity between TIPC and SBPC

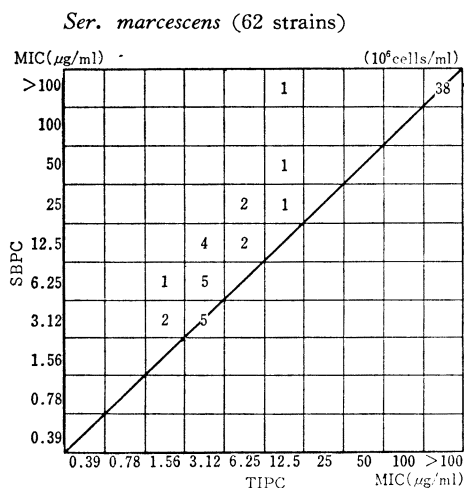


Fig. 49 Sensitivity distribution of clinical isolates

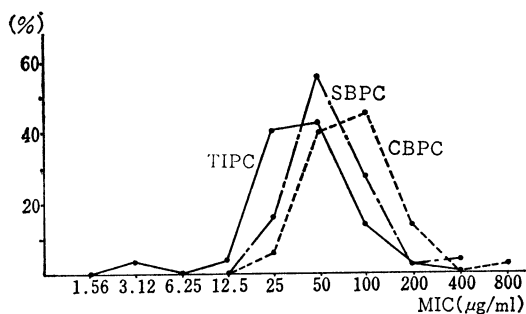
Ps. aeruginosa (82 strains) (10^8 cells/ml) 

Fig. 50 Sensitivity distribution of clinical isolates

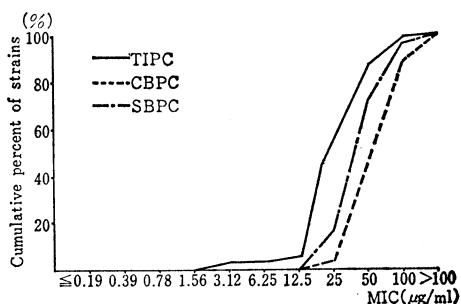
Ps. aeruginosa (10^8 cells/ml) 

Fig. 51 Cross sensitivity between TIPC and CBPC

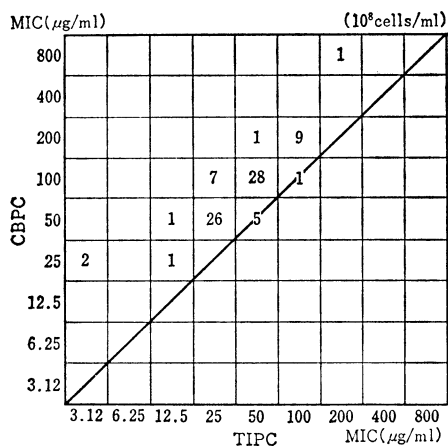
Ps. aeruginosa (82 strains)

Fig. 52 Cross sensitivity between TIPC and SBPC

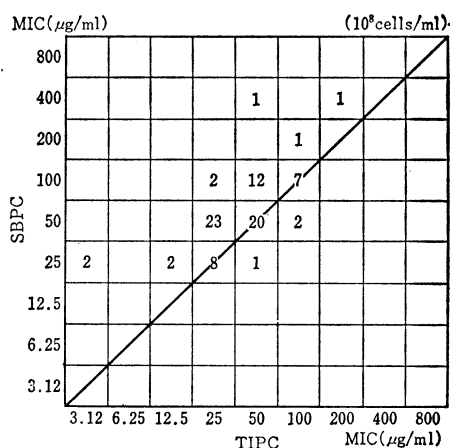
Ps. aeruginosa (82 strains)

Fig. 53 Sensitivity distribution of clinical isolates

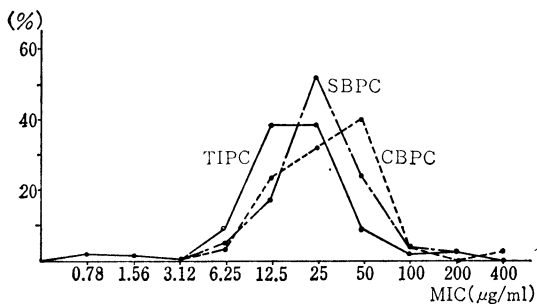
Ps. aeruginosa (82 strains) (10^6 cells/ml) 

Fig. 54 Sensitivity distribution of clinical isolates

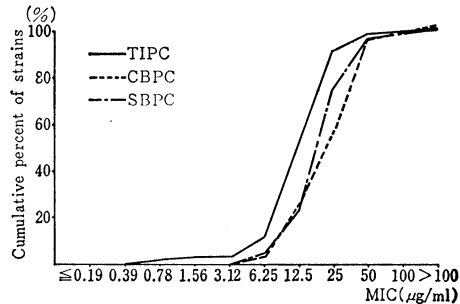
Ps. aeruginosa (10^6 cells/ml) 

Fig. 55 Cross sensitivity between TIPC and CBPC

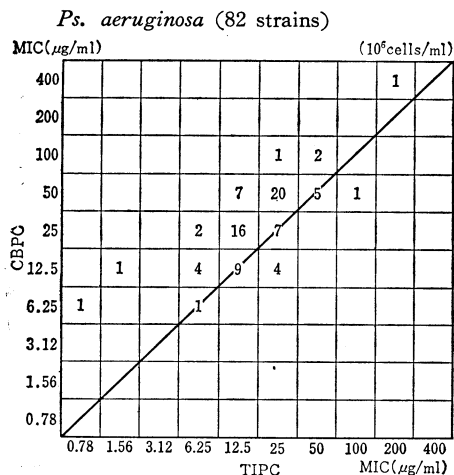
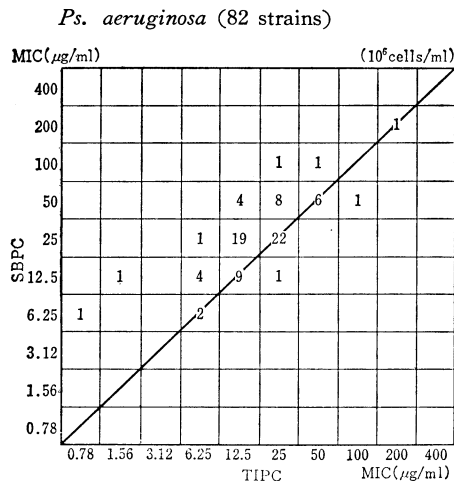


Fig. 56 Cross sensitivity between TIPC and SBPC



3) 抗菌力におよぼす諸因子の影響

Escherichia coli NIHJC-2 株, *Pseudomonas aeruginosa* E-2 株を用いて抗菌力におよぼす培地 pH, 馬血清添加, 接種菌量の影響について検討した結果は Table 3, 4 に示すとおりである。培地 pH によつては, 大腸菌では影響は認められなかったが, 緑膿菌では酸性側で抗菌力はやや低下した。馬血清添加によつてはほとんど影響を受けなかった。接種菌量によつては菌量が $10^4 \sim 10^6$ cells/ml の場合にはあまり影響を受けなかったが, 菌量が 10^7 cells/ml になると抗菌力は大きく影響を受けた。

4) 試験管内耐性獲得

Escherichia coli NIHJC-2 株, *Pseudomonas aeruginosa*

Table 3 Influence of various factors on MIC
Escherichia coli NIHJC-2

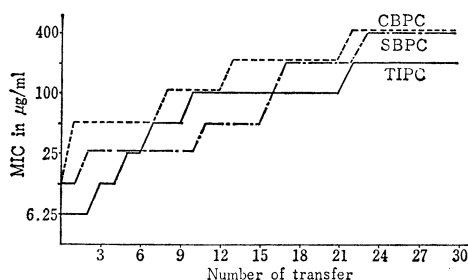
		MIC(μg/ml)		
		TIPC	CBPC	SBPC
pH	6	6.25	12.5	12.5
	7	6.25	12.5	12.5
	8	6.25	12.5	12.5
Horse serum (%)	50	25	50	25
	10	25	50	25
	0	6.25	12.5	12.5
Inoculum size (cells/ml)	2×10^8	50	100	100
	2×10^7	12.5	25	25
	2×10^6	6.25	12.5	25
	2×10^5	6.25	12.5	12.5
	2×10^4	0.39	6.25	1.56

Table 4 Influence of various factors on MIC
Pseudomonas aeruginosa E-2

		MIC(μg/ml)		
		TIPC	CBPC	SBPC
pH	6	100	>100	>100
	7	50	100	100
	8	50	100	50
Horse serum (%)	50	100	100	100
	10	50	100	50
	0	50	100	50
Inoculum size (cells/ml)	2×10^8	>100	>100	>100
	2×10^7	>100	>100	>100
	2×10^6	100	>100	100
	2×10^5	50	100	50
	2×10^4	50	50	50

inosa E-2 株を用いて試験管内耐性獲得について検討した結果は Fig. 57, 58 に示すとおりである。大腸菌では徐々に耐性が上昇するが, 30 日間の継代においても耐性は 200 μg/ml であった。いっぽう, 緑膿菌では耐性度は非常に速く上昇し, 7 日間の継代により 3,200 μg/ml という値を示した。

Fig. 57 Pattern of development of resistance of *E. coli* NIHJC-2 to TIPC, CBPC and SBPC



5) 増殖曲線におよぼす影響

(a) *Escherichia coli* No. 29株について

培養直後に薬剤を作用させ、濁度の変化を観察したのが Fig. 59 であり、その時の生菌数の変化を示したのが Fig. 60 である。TIPC, CBPC ともに 12.5 µg/ml 作用で殺菌作用が見られた。また CBPC 12.5 µg/ml 作用では培養が長くなるにつれて増殖が認められたが、TIPC では認められなかった。つぎに対数期途上に薬剤を作用させ、濁度の変化を観察したのが Fig. 61 であり、その時の生菌数の変化を示したのが Fig. 62 である。TIPC, CBPC ともに溶菌作用および殺菌作用が認められた。

(b) *Pseudomonas aeruginosa* E-2 株について

培養直後に薬剤を作用させ、濁度の変化を観察したのが Fig. 63 であり、その時の生菌数の変化を示したのが Fig. 64 である。TIPC, CBPC ともに 50 µg/ml 作用で

Fig. 58 Pattern of development of resistance of *Ps. aeruginosa* to TIPC, CBPC and SBPC

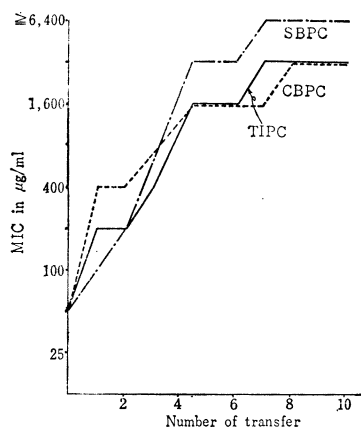


Fig. 59 Bactericidal effect of TIPC and CBPC on *E. coli* No. 29

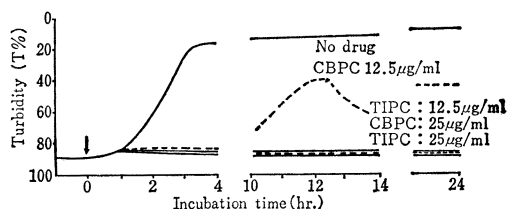
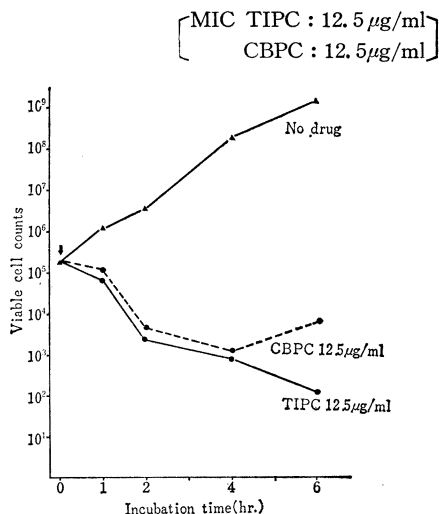


Fig. 60 Bactericidal effect of TIPC and CBPC on *E. coli* No. 29



殺菌作用が認められたが、作用 2 時間以後の殺菌性は TIPC のほうが CBPC よりも強力であった。つぎに対数期途上に薬剤を作用させ、濁度の変化を観察したのが Fig. 65 であり、その時の生菌数の変化を示したのが Fig. 66 である。濁度では TIPC, CBPC のそれぞれ 50, 100 µg/ml 作用により少し濁度が上昇し、2 時間以降は横這状態が続くが、生菌数では、いずれの濃度においても殺菌作用が認められた。

6) 大腸菌由来の β -lactamase に対する安定性

臨床分離の *Escherichia coli* No. 24 株の菌体から得られた β -lactamase に対する TIPC の安定性を検討した結果は Fig. 67 に示すとおりである。この β -lactamase に対して TIPC は CBPC と同様な傾向を示し不活化された。

Fig. 61 Bactericidal effect of TIPC and CBPC on *E. coli* No. 29

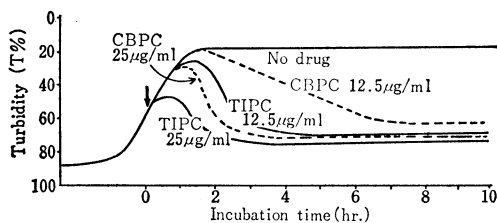


Fig. 62 Bactericidal effect of TIPC and CBPC on *E. coli* No. 29

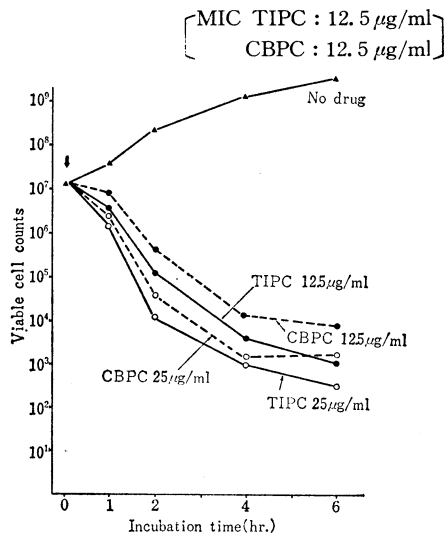


Fig. 63 Bactericidal effect of TIPC and CBPC on *Ps. aeruginosa* E-2

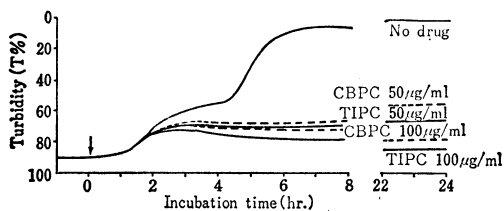


Fig. 64 Bactericidal effect of TIPC and CBPC on *Ps. aeruginosa* E-2

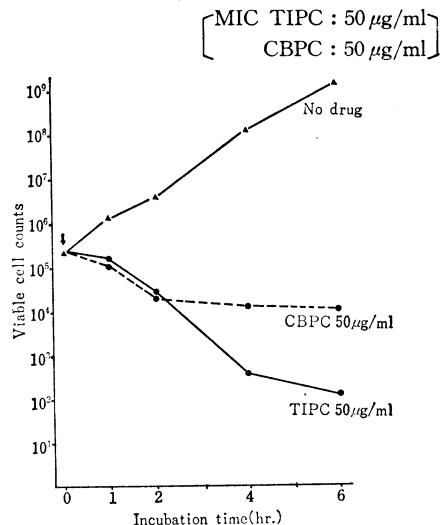


Fig. 65 Bactericidal effect of TIPC and CBPC on *Ps. aeruginosa* E-2

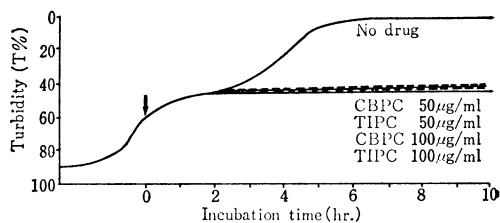


Fig. 66 Bactericidal effect of TIPC and CBPC on *Ps. aeruginosa* E-2

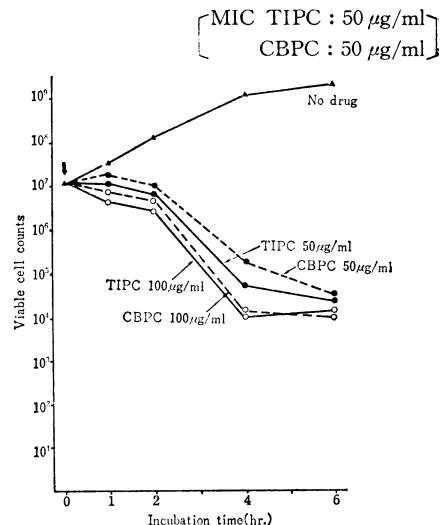
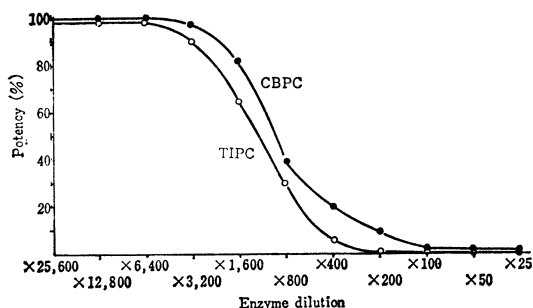


Fig. 67 Stability of TIPC to β -lactamase *E. coli* No. 24

7) マウス実験的感染症に対する治療効果

(a) 大腸菌感染症に対する治療効果

Escherichia coli No. 29 株感染症に対する治療効果は Table 5 に示すとおりである。TIPC と CBPC は同様な治療効果を示し、それらの ED₅₀ 値は TIPC が 1.30 mg/mouse, CBPC が 1.57 mg/mouse であった。

(b) 緑膿菌感染症に対する治療効果

Pseudomonas aeruginosa E-2 株感染症に対する治療効果は Table 6 に示すとおりである。TIPC の治療効果は CBPC より約 2 倍程度優れており、感染量が低い場合の ED₅₀ 値は TIPC が 6 mg/mouse, CBPC が 12 mg/mouse であった。しかしながら感染量が高い場合には治療効果は非常に悪い値を示した。また頻回投与について検討した結果を Table 7 に示す。なお、頻回投与の ED₅₀ 値は総投与量で示してある。TIPC の治療効果 (ED₅₀ 値) は単投与が 3.48 mg/mouse, 2 回投与が 2.30 mg/mouse, 3 回投与が 1.87 mg/mouse という値を示し、頻回投与のほうが治療効果は良くなっている。いっぽう CBPC の場合、ED₅₀ 値は単投与が 4.92 mg/mouse, 2 回投与が 5.28 mg/mouse, 3 回投与が 5.66 mg/mouse という値を示し、頻回投与により治療効果が良くなる傾向は認められなかった。

総括ならびに考察

英国ビーチャム社において開発された合成ペニシリン Ticarcillin (TIPC) にかんする細菌学的評価を既知 Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC) を比較薬剤として検討を行なった。その結果、TIPC は既知 CBPC や SBPC 同様にグラム陽性菌群およびグラム陰性菌群に対し広い抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力 (MIC) は CBPC, SBPC とほぼ同程度の成績を示したが、大腸菌や緑膿菌においては TIPC は CBPC や SBPC より約 2 段階程度優れていた。

Table 5 Protective effect with TIPC and CBPC for experimental *E. coli* No. 29 infection in mice

Drug	Challenge dose		MIC (μ g/ml)	ED ₅₀ (mg/mouse)
	cells/mouse	LD ₅₀		
TIPC	1.3 $\times$ 10 ⁶	300	12.5	1.30
CBPC			12.5	1.57

Table 6 Protective effect with TIPC for experimental *Ps. aeruginosa* E-2 infection in mice

Drug	Challenge dose		MIC* (μ g/ml)	ED ₅₀ (mg/mouse)
	cells/mouse	LD ₅₀		
TIPC	3.5 $\times$ 10 ⁵	6000	50	>80
CBPC			50	>80
TIPC	3.5 $\times$ 10 ⁸	60	50	6.0
CBPC			50	12.0

* heart infusion agar

Table 7 Protective effect with TIPC and CBPC for experimental *Ps. aeruginosa* E-2 infection in mice

Drug	Challenge dose (cells/ mouse)	MIC (μ g/ml)	Administration		ED ₅₀
			Times	Times (after infection)	(mg/ mouse)
TIPC	4.0 $\times$ 10 ² (30LD ₅₀)	50	1	2 hr	3.48
			2	2, 4, 6hr	2.30
			3	2, 4, 6hr	1.87
CBPC		50	1	2 hr	4.92
			2	2, 4 hr	5.28
			3	2, 4, 6hr	5.66

TIPC の臨床分離ブドウ球菌、大腸菌、変形菌、肺炎桿菌、セラチア、緑膿菌に対する感受性分布について検討した結果、3 剤ともほぼ同じ分布を示したが、大腸菌、変形菌、緑膿菌に対しては TIPC は CBPC, SBPC より 1~2 段階優れていた。

TIPC と CBPC および TIPC と SBPC の間に相関性が認められ、CBPC, SBPC 耐性菌は TIPC にも耐性であった。

抗菌力におよぼす諸因子の影響では、大腸菌あるいは緑膿菌のいずれを用いた場合も、それ程大きな影響は受けず、CBPC とほぼ同様な態度を示した。

試験管内耐性獲得では、CBPC、SBPC と同様に TIPC も大腸菌を用いた場合、耐性獲得は緩やかであるが緑膿菌の場合は3剤とも非常に速く耐性が上昇した。

増殖曲線におよぼす影響をみると、大腸菌の場合、CBPC よりも強い溶菌作用および殺菌作用が認められた。緑膿菌の場合、殺菌作用は CBPC よりもわずかに強い傾向が認められたが、溶菌作用ではほとんど変わらなかった。

大腸菌由来の β -lactamase には、両剤ともに不活化され、TIPC も CBPC も同じ態度を示した。

マウス実験的感染症に対する治療効果では、大腸菌を用いた場合、両剤ともほぼ同程度の ED₅₀ 値を示した。緑膿菌を用いた場合は、低菌量感染では TIPC の ED₅₀ は 6.0 mg/mouse であり、CBPC の 12.0 mg/mouse に比べ約2倍優れていた。しかしながら高菌量感染では、治療効果は非常に低下していた。また頻回投与における治療効果では、CBPC が頻回投与により治療効果が良くなるのに対して、TIPC は良くなる傾向が認められた。このように CBPC に比べ TIPC のほうが治療効果が優れているのは、殺菌力や本物質が菌に与える damage の強さに起因しているものと考えられる。

ま と め

新しく開発された合成ペニシリン Ticarcillin(TIPC)について、Carbenicillin (CBPC)、Sulbenicillin(SBPC)を比較薬剤として細菌学的評価を行なった結果、つぎのような結果が得られた。

1. 本物質の抗菌スペクトラムは既知 CBPC、SBPC と同様であり、その抗菌力は CBPC、SBPC とほとんど同等であった。
2. 臨床分離ブドウ球菌、大腸菌、変形菌、肺炎桿菌、セラチア、緑膿菌に対する感受性分布は CBPC、SBPC とほぼ同様であり、相関関係が認められた。
3. 抗菌力におよぼす諸因子の影響については、既知 CBPC、SBPC と同傾向を示した。
4. 試験管内耐性獲得では CBPC、SBPC と同傾向を示した。
5. 本物質の殺菌作用は大腸菌あるいは緑膿菌を用いた場合、CBPC よりもわずかに強力であった。

6. 臨床分離ペニシリン耐性大腸菌から得られた β -lactamase によって不活化された。

7. マウス実験的感染症に対する治療効果では大腸菌を用いた場合、CBPC と同程度であり、緑膿菌を用いた場合 CBPC よりも優れていた。また頻回投与により治療効果が良くなる傾向にあった。

文 献

- 1) BODEY, G. P. & B. DEERHAK: *In vitro* studies of α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, a new semisynthetic penicillin. *Appl. Microbiol.* 21 (1): 61~65, 1971
- 2) 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. Ther. Res.* 14(8): 503~509, 1972
- 3) ADLER, J.; J. P. BURKE, C. WILCOX & M. FINLAND: Susceptibility of *Proteus* species and *Pseudomonas aeruginosa* to penicillins and cephalosporins. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1970: 63~67, 1971
- 4) KNUDSEN, E. T.; G. N. ROLINSON & R. SUTHERLAND: Carbenicillin: A new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. *Brit. Med. J.* 3: 75~78, 1967
- 5) ROLINSON, G. N. & R. SUTHERLAND: Carbenicillin, a new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1967: 609~613, 1968
- 6) 西田 実, 松原忠雄, 峯 靖弘, 奥井正雄, 横田好子, 五島瑳智子, 桑原章吾: Carbenicillin に関する基礎的研究. *Chemotherapy* 17(7): 1095~1105, 1969
- 7) 中沢昭三, 小野尚子, 和島 剛, 井沢武年: Carbenicillin に関する基礎的研究. *Jap. J. Antibiotics* 25(1): 21~27, 1972
- 8) 中沢昭三, 和島 剛, 井沢武年, 津田三和, 原良子: 合成ペニシリン Sulfobenzylpenicillin に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 19(8): 867~874, 1971

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF TICARCILLIN, A NEW SEMISYNTHETIC PENICILLIN

TAKESHI NISHINO, YOSHIKI OBANA, YOSHIKI SUGIHARA and SHOZO NAKAZAWA

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of ticarcillin (TIPC) was compared with that of carbenicillin (CBPC) and sulbenicillin (SBPC). The following results were obtained.

- 1) The antibacterial spectrum of TIPC was similar to that of CBPC and SBPC.
- 2) The *in vitro* antibacterial activity of TIPC against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Proteus* species, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* was similar to that of CBPC and SBPC.
- 3) Influence of medium pH, horse serum protein and inoculum size on *in vitro* antibacterial activity of TIPC showed the same tendency to CBPC and SBPC.
- 4) Pattern of development of resistance on TIPC *in vitro* was similar to that of CBPC and SBPC.
- 5) Bactericidal action of TIPC against *E. coli* and *Pseudomonas aeruginosa* appears more rapidly than CBPC.
- 6) Stability of TIPC to β -lactamase extracted from penicillin resistant *E. coli* was generally similar to that of CBPC.
- 7) On the protecting effects for systemic infections in mice, the effect of TIPC was similar to that of CBPC for *E. coli* and was superior to CBPC for *Pseudomonas aeruginosa*. The therapeutic efficacy of multiple administration of TIPC was more effective than that of CBPC.