

## Ticarcillin (TIPC) の基礎的・臨床的検討

荒井澄夫・西岡きよ・本田一陽・滝島 任

東北大学医学部第一内科

Ticarcillin (TIPC) は英国ビーチャム社で開発された半合成ペニシリンである。本剤は *Pseudomonas* に対して *in vitro* で Carbenicillin (CBPC) の2倍以上の抗菌力を有すると言われている<sup>1)2)5)</sup>。

今回、われわれは本剤の臨床分離株に対する抗菌力を測定するとともに、慢性呼吸器感染症を中心に本剤を使用した成績について報告したい。

## I 抗 菌 力

## 1. 菌および方法

使用菌：TIPC の抗菌力を呼吸器由来の *H. influenzae* 47株, *Klebsiella* 25株, *E. coli* 26株, *Enterobacter* 16株, *Ps. aeruginosa* 50株について検討した。使用菌株はいずれも喀痰定量培養で有意 ( $\geq 10^7$  コ/ml) に検出された病原的意義の明らかなものである<sup>3)</sup>。

測定方法：日本化学療法学会標準法に従った平板希釈法により施行した。すなわち, trypticase soy broth (BBL) で24時間培養したものを滅菌食塩水で  $10^{-2}$  に希釈し, これをタイピングアパラートを用いて測定培地

に接種した。培地は感受性ディスク用培地(栄研)を使用した。なお *H. influenzae* は Fildes enrichment (Difco) を5%に添加した brain heart infusion broth で増菌したものを  $10^{-2}$  に希釈し, 各濃度薬剤を加え5% F-BHI agar (Difco) に接種した。各菌とも  $37^{\circ}\text{C}$  24時間培養後 MIC を測定した。

## 2. 結 果

*H. influenzae* の MIC 分布は Table 1 のとおりで, TIPC は Sulbenicillin (SBPC) および Ampicillin (ABPC) とほぼ同様な分布型を示した。

*Klebsiella* の MIC 分布を Table 2 に示したが, TIPC は *Kl. pneumoniae*, *Kl. ozaenae* ともに  $\geq 50$   $\mu\text{g/ml}$  であり, これは SBPC も同様であった。

*E. coli* の MIC 分布では, TIPC は  $1.56\sim 6.25$   $\mu\text{g/ml}$  の感受性群 (65.4%) と  $>100$   $\mu\text{g/ml}$  の耐性群にわかれた。SBPC より1段階ほど良い値を示したが,  $>100$   $\mu\text{g/ml}$  は SBPC より2株多かった (Table 3)。

*Enterobacter* の MIC 分布では, 半数以上は  $\leq 6.25$   $\mu\text{g/ml}$  であり, ABPC, SBPC より高い感受性であっ

Table 1 Susceptibility of *Haemophilus influenzae* (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)

Drugs	No. of strain	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )								
		$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
TIPC	47	26	9	2			5	1	4	
ABPC	47	27	9	1	3	3	4			
SBPC	47	10	22	3	2			4	6	

Table 2 Susceptibility of *Klebsiella* (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)

Drugs	No. of strain	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )							
		$\leq 3.13$	6.25	12.5	25	50	100	200	$>200$
TIPC	25*					2(2)*	5(1)	5(2)	8
ABPC	25		(2)	3(1)	3(2)	8	2		4
SBPC	25					2(2)	1(1)	4(1)	13(1)

\* *Kl. pneumoniae* 20 strains( ) *Kl. ozaenae* 5 strains

Table 3 Susceptibility of *E. coli* (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)

Drugs	No. of strain	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
		0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
TIPC	26			6	7	4						9
SBPC	26			1	9	3	3	1	1	1		7
ABPC	26			1	3	12	2	1				7

Table 4 Susceptibility of *Enterobacter* spp. (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)

Drugs	No. of strain	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
		0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
TIPC	16			1	7	1		1	2	1		3
SBPC	16					3	5	1	1	1		5
ABPC	16							1	1	6		8

た (Table 4)。

*Ps. aeruginosa* の MIC 分布を Table 5 に、その累積百分率を Fig. 1 に示した。TIPC, SBPC とともに  $\leq 0.39 \sim > 800 \mu\text{g/ml}$  の幅広い分布であるが、累積百分率でみると、 $1.56 \mu\text{g/ml}$  までは TIPC, SBPC の全ての濃度において TIPC は SBPC より感受性であった。

Fig. 2 はこれら 5 種のグラム陰性桿菌の TIPC の MIC を累積百分率でまとめたもので、*H. influenzae* に最も良い感受性を示し、次いで *E. coli*, *Enterobacter* にほぼ同程度、*Ps. aeruginosa* がこれより少し劣り、*Klebsiella* には耐性というパターンであった。

Table 5 Susceptibility of *Ps. aeruginosa* (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)

Drugs	No. of strain	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800
TIPC	50	2	5	3	1	8	6	10	2	1	4	2	5	1
SBPC	50	1	1	1	6	3	5	11	6	3	1	3	2	7

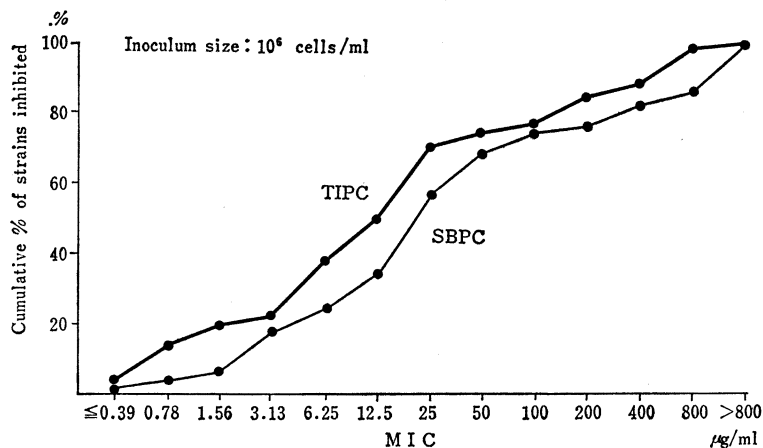
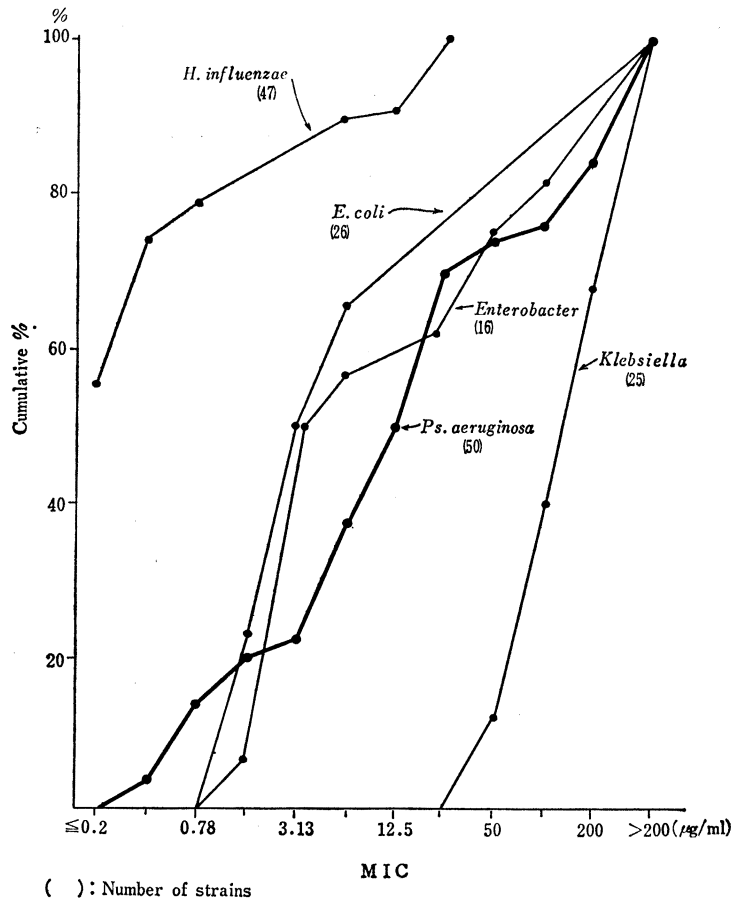
Fig. 1 Susceptibility of *Ps. aeruginosa* 50 strains

Fig. 2 Susceptibility of GNR to TIPC  
inoculum size :  $10^8$  cells/ml



## II 臨床成績

### 1. 対象

Table 6 に TIPC を投与した12人の臨床診断成績を一括して示した。対象の12例は、昭和51年7月～52年7月の期間に当科に入院した患者である。疾患別では慢性気管支炎7例 (No. 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10), 膿胸3例 (No. 6, 9, 11), 肺炎1例 (No. 12), 肺膿瘍1例 (No. 7) の計12例である。

### 2. 投与方法

5%グルコース 250 または 500 ml に TIPC 2～4 g を溶解し、2時間点滴静注を行ない、No. 9 については胸腔内に TIPC 1ないし 2 g を 30 ml の生食液に溶解し、点滴静注と併用した。なお症例によっては2回に分けて投与した。抗菌剤は、No. 2 に Tobramycin 120 mg/day, No. 6 に Amphotericin B 10 mg/day を併用したが他は TIPC 単独投与とした。

### 3. 検討方法

投与前後に於いて喀痰量、白血球数、CRP、赤沈、胸部レ線を検査するとともに細菌学的検査を同時に施行した。

治療効果判定は投与開始後数日以内に下熱し、自覚症状の改善とともに白血球数、血沈の改善を認め、起炎菌の消失をきたしたものを著効とし、自覚症状(喀痰、呼吸困難)および菌の減少を認めたものと有効、起炎菌の減少は認められないが白血球数、血沈の改善を認めたものをやや有効とした。

副作用の検討として肝機能 (GOT, GPT, Al-Pase), 腎機能 (BUN, 血清クレアチニン), 尿検査を施行した。

### 4. 成績

Table 7 に示したとおり、本剤投与により菌の消失が認められたのは *Ps. aeruginosa* 感染症3例 (No. 1, 2, 7), *H. influenzae* 1例 (No. 3), *Staph. aureus* 1例 (No. 10) である。その他、*Ps. aeruginosa* 感染症

Table 6 Clinical and laboratory findings in 12 cases

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Chief clinical symptom	Bacteriological examination		SBPC disc sensitivity (MIC $\mu$ g/ml)*
					Materials	Isolated organisms	
1	35 M	Chr. bronchiolitis	—	Dyspnea Fever	Sputa	<i>Ps. aeruginosa</i> 5 $\times$ 10 <sup>8</sup>	+
2	49 F	Chr. bronchiolitis	—	Dyspnea Fever	Sputa	<i>Ps. aeruginosa</i> 2 $\times$ 10 <sup>8</sup> <i>Serratia</i> 3 $\times$ 10 <sup>7</sup>	+ —
3	47 F	Chr. bronchiolitis	—	Dyspnea Fever	Sputa	<i>H. influenzae</i> 6 $\times$ 10 <sup>8</sup>	+
4	61 M	Chr. bronchiolitis	—	Dyspnea	Sputa	<i>Ps. aeruginosa</i> 5 $\times$ 10 <sup>8</sup>	+
5	47 F	Chr. bronchiolitis	—	Fever	Sputa	<i>Ps. aeruginosa</i> 5 $\times$ 10 <sup>8</sup>	+
6	34 M	Pyothorax	Pulmonary tuberculosis	Chest pain	Pleural effusion	<i>Ps. aeruginosa</i> 1 $\times$ 10 <sup>6</sup>	+ (12.5)
7	69 M	Lung abscess	Esophagus cancer	Fever	Aspirated secrete	<i>Ps. maltophilia</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	+
8	35 M	Chr. bronchiolitis	—	Dyspnea Fever	Sputa	<i>Ps. aeruginosa</i> 5 $\times$ 10 <sup>8</sup>	+
9	34 M	Pyothorax	Pulmonary tuberculosis	Fever	Sputa	<i>Ps. aeruginosa</i> 1 $\times$ 10 <sup>8</sup>	+ (25)
10	36 F	Chr. bronchiolitis	—	Cough	Sputa	<i>Staph. aureus</i> 7 $\times$ 10 <sup>6</sup>	+
11	71 F	Pyothorax	Pancreas cancer	Fever	Pleural effusion	Unknown	
12	53 F	Pneumonia	Lung cancer	Fever	Sputa	Unknown	

\*MIC : TIPC

Table 7 Clinical and laboratory effects in treatment of ticarcillin

Case No.	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Administration method	Clinical symptom		Bacteriological examination		Response	Side effect
				Before	After	Before	After		
1	3×1	12	D. I.	Dyspnea Fever	Disappeared	<i>Ps. aeruginosa</i> 5×10 <sup>8</sup>	Negative	Excellent	—
2	3×2	25	D. I.	Dyspnea Fever	Disappeared	<i>Ps. aeruginosa</i> 2×10 <sup>8</sup> <i>Serratia</i> 3×10 <sup>7</sup>	Negative	Excellent	—
3	2×2	10	D. I.	Dyspnea Fever	Disappeared	<i>H. influenzae</i> 6×10 <sup>8</sup>	<i>Ps. aeruginosa</i> 5×10 <sup>8</sup>	Excellent	—
4	4×1	20	D. I.	Dyspnea	Disappeared	<i>Ps. aeruginosa</i> 5×10 <sup>8</sup>	<i>Ps. aeruginosa</i> 3×10 <sup>7</sup>	Good	—
5	2×2	22	D. I.	Fever	Disappeared	<i>Ps. aeruginosa</i> 5×10 <sup>8</sup>	<i>Ps. aeruginosa</i> 3×10 <sup>8</sup>	Good	—
6	4×1	20	D. I.	Chest pain	Disappeared	<i>Ps. aeruginosa</i> 1×10 <sup>8</sup>	<i>Ps. aeruginosa</i> 1×10 <sup>8</sup>	Good	—
7	3×2	14	D. I.	Fever	Disappeared	<i>Ps. maltophilia</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	Negative	Good	—
8	3×1	10	D. I.	Fever	No changed	<i>Ps. aeruginosa</i> 5×10 <sup>8</sup>	<i>Ps. aeruginosa</i> 1×10 <sup>7</sup>	Poor	—
9	4×1 4×2 1×2 2×2	112) 39) 60) 33)	D. I. P. C.*	Fever	Disappeared	<i>Ps. aeruginosa</i> 1×10 <sup>8</sup>	<i>Ps. aeruginosa</i> 1×10 <sup>8</sup>	Good	—
10	2×1	14	D. I.	Cough	Disappeared	<i>Staph. aureus</i> 7×10 <sup>8</sup>	Negative	Excellent	—
11	2×2	32	D. I.	Fever	No changed	Unknown		Poor	—
12	2×2	88	D. I.	Fever	Disappeared	Unknown		Good	—

\* P. C. : Pleural cavity (combined with D. I.)

4例 (No. 4, 6, 8, 9) では減少が認められた。なお, No.3 の *H. influenzae* は *Ps. aeruginosa* に菌交代した。また, *Ps. aeruginosa* が  $\geq 10^7$  コ/ml 以上認められ, 本剤によってもその減少が認められなかったのは Case No.5 であるが, 下熱は認められた。また悪性腫瘍に合併した肺感染症 (No.11, 12) ではその起炎菌は明らかにし得なかったが, 2例中1例では下熱, 末梢白血球の正常化が認められた。

以上, *Ps. aeruginosa* 感染症<sup>2)</sup> 8例中細菌学的または臨床的に有効であったのは7例であり, *H. influenzae*, *Staph. aureus* 感染症各1例ではいずれも有効であった。

5. 症 例

症例1 : N. S. 35才, 男 (Fig.3)

診断 : Chronic bronchiolitis

小学3年生の頃肺炎に罹患, その後しばしば肺感染をくり返していた。8年前精密検査にて bronchiectasis と言われる。昭和47年頃から冬期に咳, 喀痰が多く数カ月間の入院をくり返していた。

昭和52年5月息切れ, 発熱, 喀痰 (50~60 ml, 膿性) を認め当科入院となる。

喀痰培養で *Ps. aeruginosa*  $5 \times 10^8$  コ/ml を2日間わたり検出, TIPC 3g (D.I.) 投与。投与4日目から下熱し, 同時に喀痰量, 呼吸困難などの症状も軽減し, 喀痰中の *Ps. aeruginosa* も消失した。しかし投与中止後再び末梢白血球の増加, 赤沈の亢進, *Ps. aeruginosa*

Fig.3 Case No.1 : Chr. bronchiolitis, 35 years ♂

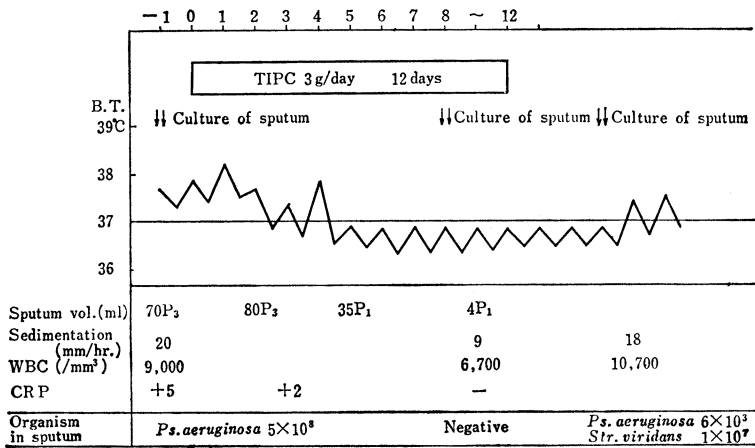
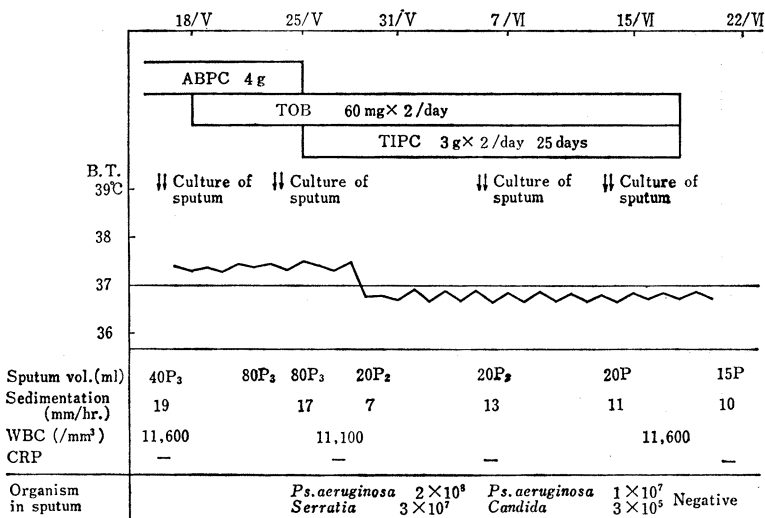


Fig.4 Case No.2 : Chr. bronchiolitis, 49 years ♀



の増加を来している。

なお本剤投与によっても肝機能、腎機能に異常を認めなかった。

症例2: Y.I. 49才, 女 (Fig. 4)

診断: Chronic bronchiolitis

昭和30年来風邪をひくと咳、喀痰が多く毎年感染をくり返していた。

本年3月末、風邪に罹患、喀痰、咳の症状とともに発熱(38°C)を来し、呼吸困難が強いため当科入院。

入院時 Ampicillin 4g/日投与したが、その後の喀痰培養で *Ps. aeruginosa*, *Serratia* を検出したため TOB 60mg×2/日を投与したが臨牀的、細菌学的改善を認めず TIPC 3g×2/日を併用。TIPC 投与4日後に下熱するとともに喀痰量の減少、性状の改善とともに3週後には喀痰中から *Ps. aeruginosa* の消失が認められた。

なお、本剤投与によっても肝機能、腎機能には異常は認めなかった。

### 5. 副作用

Table 8 に示すとおり、血液、肝機能、腎機能の検査を TIPC 投与前後に行ない検討したが、異常は認められなかった。なお、No. 11 は pancreas cancer のため肝障害を有していた。また投与中に発疹、発熱、悪心、嘔吐等は認められなかった。

## III 考 案

喀痰培養で  $10^7$  /ml 以上分離された菌につき本剤の MIC を検討した。難治性肺感染症の起炎菌として重要視されている *Ps. aeruginosa*<sup>3)</sup> に対し本剤の MIC は

とくに低いことが特色である。とくに 3.13 μg/ml 以下の MIC を示す菌株が 22% を占めることは注目値する。

*H. influenzae* に対しては ABPC と同程度の抗菌力を有し、*Ps. aeruginosa* および *H. influenzae* 両者に有効な抗生物質と考えられる。

いっぽう、*E. coli*, *Enterobacter* に同程度の抗菌力を有し、*Klebsiella* に耐性というパターンはこれまでの報告と同じ傾向であった<sup>4)</sup>。

また、われわれは慢性閉塞性肺疾患を中心として本剤の臨床効果を検討した。とくに *Ps. aeruginosa* 感染症 8 例中 3 例では臨床症状の改善とともに喀痰中から本菌が消失したことは重要である。いっぽう、無効例の No. 8 は No. 3 の症例と同一で当初 *H. influenzae* が喀痰内から検出され、TIPC 投与により著効と認められたが、その後 *Ps. aeruginosa* が検出されたため再投与したが、*Ps. aeruginosa* の消失はみられなかった。

症例 9 では TIPC を極めて長期間使用した例である。本剤を一時中止した時期には(3週間)、*Ps. aeruginosa* が増加し発熱も認められている。このことから *Ps. aeruginosa* を完全に除去し得なかったとしても臨牀的には有効のものが存在すると考えられる。また今回の臨床例では自覚的な副作用も、肝障害、腎障害も認められなかった。とくに症例 9 におけるように、長期間本剤投与によっても副作用を認めなかったことは *Ps. aeruginosa* 感染症に対して本剤を充分に使用し得るものと考えられる。

Table 8 Laboratory findings of ticarcillin treatment

Case No.	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		S-GOT (k. u.)		S-GPT (k. u.)		Al-Pase (k. k. u.)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
	2	464	416	14.0	12.4	42.3	38.2	4,900	4,800	20	26	8	17	6.7	6.0	15	10	0.7
3	436	403	13.5	12.5	40.6	38.7	7,100	3,200	26	17	15	9	11.8	8.2	9	7	0.7	0.6
4	567	535	16.0	14.8	48.6	47.2	3,500	3,900	22		17		4.2		18		1.1	
5	416	410	12.7	12.5	38.5	38.5	3,100	4,400	15	15	5	7	6.9	8.1	10	8	0.6	0.5
6	415	394	11.3	11.0	35.3	33	15,800	11,700	10	6	9	3	5.8	6.1	25	14	0.8	0.8
7	419	403	12.5	12.7	38.9	39.4	10,200	5,500	29	39	15	21	13.4	13.6	15	18	0.8	0.6
9	407	382	10.7	10.0	32.3	31.9	9,200	14,700	13	8	31	7	7.2	6.7				
11	283	270	7.6	7.5	24.1	23.5	11,300	14,000	136	131	51	47		10.8	8	9	0.7	0.6
12	346	304	10.8	9.7	33.8	29.0	19,400	10,000	15	10	9	4	6.5	6.6	16	23	0.6	0.9

B: Before A: After

## 結 論

1. TIPC の *in vitro* における抗菌力を *H. influenzae*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Ps. aeruginosa* について測定した。その MIC はそれぞれ  $\leq 0.2$  ~25  $\mu\text{g/ml}$ , 50 ~ >200  $\mu\text{g/ml}$ , 1.56 ~ >100  $\mu\text{g/ml}$ , 1.56 ~ >100  $\mu\text{g/ml}$ , 0.39 ~ >800  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, *H. influenzae* では ABPC, SBPC と同程度であった。*Ps. aeruginosa* では SBPC よりやや優る結果であった。

2. *Ps. aeruginosa* 感染症を中心にした効果では, 臨床的および細菌学的に改善を認めたのが8例中3例, 臨床的に有効なものが8例中7例に認められた。

全例とも副作用は認められなかった。

## 文 献

1) RODRIGUEZ, N.; G. P. BODEY, N. HORIKOSHI,

J. INAGAKI & K. B. MACCREIDIE : Ticarcillin therapy of infections. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 4 : 427~431, 1973

2) WISE, R & D. S. REEVES : Clinical and laboratory investigations on ticarcillin, an anti-pseudomonal antibiotic. *Chemotherapy (Basel)* 20 : 45~51, 1974

3) 松本慶蔵 : 気管支局所採痰法, 喀痰内細菌叢の定量培養法。臨床と細菌 2 : 311~1975

4) KLASTERSKY, J.; D. DENEAU & A. VESHEST : Causes of death in patients with cancer. *Eur. J. Cancer* 8 : 149~154, 1972

5) BODEY, G. P. & B. DEERHAKKE : *In vitro* studies of  $\alpha$ -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, a new semisynthetic penicillin. *Appl. Microbiology* 21 : 61~65, 1971



## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON TICARCILLIN

SUMIO ARAI, KIYO NISHIOKA, ICHIYO HONDA and TAMOTSU TAKISHIMA  
The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

A new antibiotic, ticarcillin (TIPC) was studied on its antibacterial activity and clinical effects, and the following results were obtained.

1) Sensitivity of microorganisms to TIPC which were isolated from sputa of patients with chronic respiratory diseases was tested by agar plate dilution method, and compared with that of aminobenzylpenicillin (ABPC) and sulfobenzylpenicillin (SBPC).

The minimum inhibitory concentrations of TIPC against 47 strains of *H. influenzae*, 25 strains of *Klebsiella*, 26 strains of *E. coli*, 16 strains of *Enterobacter* and 50 strains of *Ps. aeruginosa* were 0.2 or less to 25  $\mu\text{g/ml}$ , 50 to 200  $\mu\text{g/ml}$  or over, 1.56 to 100  $\mu\text{g/ml}$  or over, 1.56 to 100  $\mu\text{g/ml}$  or over, 0.39 or less to 800  $\mu\text{g/ml}$  or over respectively. The antibacterial activity of TIPC was the same to that of ABPC, SBPC against *H. influenzae* and superior to that of SBPC against *Ps. aeruginosa*.

2) In 8 cases of *Ps. aeruginosa* infections, bacteriological elimination was obtained in 3 cases of chronic bronchiolitis, and clinical improvements of symptoms were observed in 7 cases.

3) No side effects were found.