

## Ticarcillin (TIPC) の基礎的, 臨床的研究

横沢厚信・永井宏美・佐々木昌子・佐藤 博, 今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

近年, 入院患者全体に対する悪性腫瘍患者の割合が増加し, 免疫機能の低下をきたすと共に, グラム陰性菌による感染症の増加が報告されている<sup>1)2)6)</sup>。グラム陰性菌に有効な抗生物質が開発されるようになったが, 著効を示す抗生物質の出現が待たれている<sup>3)</sup>。今回 Carbenicillin に類似の構造を有する新しい注射用半合成ペニシリン Ticarcillin (TIPC) について, 当院における臨床分離株 (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*) に対する抗菌力を測定し, CBPC, SBPC, ABPC, DKB, GM の抗菌力と比較した。さらに TIPC を用いて, 当院に入院中のグラム陰性桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) を喀出する症例10例に対して臨床応用を行なったので報告する。

## 臨床分離株の薬剤感受性試験

MIC の測定は, 日本化学療法学会標準法に従い, 前培養に trypticase soy broth (BBL) を, 測定用寒天平板には, heart infusion agar (ニッサン) を使用, 接種菌量は約  $10^8$  コ/ml とした。

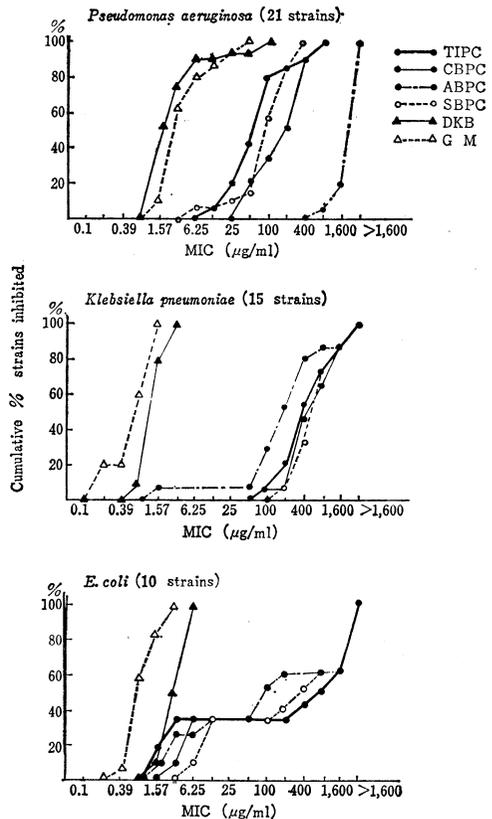
実験に使用した臨床分離株の内訳は *Pseudomonas aeruginosa* 21 株, *Klebsiella pneumoniae* 15 株, *E. coli* 10 株で, 標準株として *Pseudomonas* IAM 1007, *E. coli* B, *E. coli* JC-2 を使用した。

抗菌力の比較のために使用した薬剤は, Carbenicillin (CBPC: 藤沢薬品), Sulbenicillin (SBPC: 武田薬品), Aminobenzyl penicillin (ABPC: 明治製菓), 3',4'-Dideoxykanamycin (DKB: 明治製菓), Gentamicin (GM: シェーリング, 塩野義製菓) のいずれも力価の明らかなものである。

臨床分離の *Pseudomonas aeruginosa* 21 株に対する MIC は Table 1 のとおり, 半合成ペニシリン (以後 PC と略す) 系薬剤では ABPC が一番劣り, MIC 1,600  $\mu\text{g/ml}$  以上のものが20株もあった。TIPC, CBPC, SBPC では似たような傾向を示し, 6.25~800  $\mu\text{g/ml}$  の間に分布する (Table 1)。しかし, TIPC では, MIC 50  $\mu\text{g/ml}$  において約40%の菌株が発育阻止されるのに対し, 同じ濃度の CBPC, SBPC で阻止されたのは20%以下であり (Fig. 1), 明らかに TIPC が優れている。

*Klebsiella pneumoniae* 15 株に対する PC 系薬剤の

Fig. 1 Cumulative distribution of MIC on clinical isolated organism



MIC は, 100  $\mu\text{g/ml}$  以上にはほぼ均等に分布している (Table 1) が, 80%の菌株を阻止するのにABPCで400  $\mu\text{g/ml}$ , 他の PC 剤では 400  $\mu\text{g/ml}$  以上必要である (Fig. 1)。

*E. coli* 10株について同様の比較をしてみたが (Fig. 1), PC 系薬剤ではほとんど差がなく, わずかの株が MIC 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下であるだけで, 半数は MIC 1,600  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。

次に交叉耐性についてみると (Fig. 2), *Pseudomonas aeruginosa* では TIPC と CBPC, SBPC, ABPC との間には交叉耐性は必ずしも認められない。

Table 1 MIC of clinical isolated organism on antibiotic

Organism	Antibiotics	Minimal Inhibitory Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )																							
		0.1	0.19	0.39	0.78	1.57	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1,600	>1,600								
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (21 strains)	TIPC												1	3	4	9	1	1	2						
	CBPC												1		3	3	4	8	2						
	SBPC											1		1	1	9	6	3							
	ABPC																		1	4	16				
	DKB					11	5	3							1		*1								
	GM					2	11	4	1	2	1														
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (15 strains)	TIPC															1	2	5	3	2	2				
	CBPC															1	1	5	3	2	2				
	SBPC																1	4	6	2	2				
	ABPC					1										3	4	4	1		2				
	DKB				1	11	3																		
	GM		3		6	6																			
<i>Escherichia coli</i> (10 strains)	TIPC					1	1											1	1	1	5				
	CBPC																								
	SBPC																								
	ABPC									1	1														
	DKB					1	4	5																	
	GM			1	5	2	2																		

\* DKB MIC: >100

MIC of standard strains

	TIPC	CBPC	SBPC	ABPC	DKB	GM
<i>Ps. aer.g.</i> IAM 1007	100 ( $\mu\text{g/ml}$ )	400	100	>1,600	1.57	3.13
<i>E. coli</i> B	1.57	3.13	12.5	3.13	3.13	0.78
<i>E. coli</i> JC-2	3.13	6.25	12.5	1.57	6.25	1.57

Fig. 2(1) Cross sensitivity on clinical isolated organism

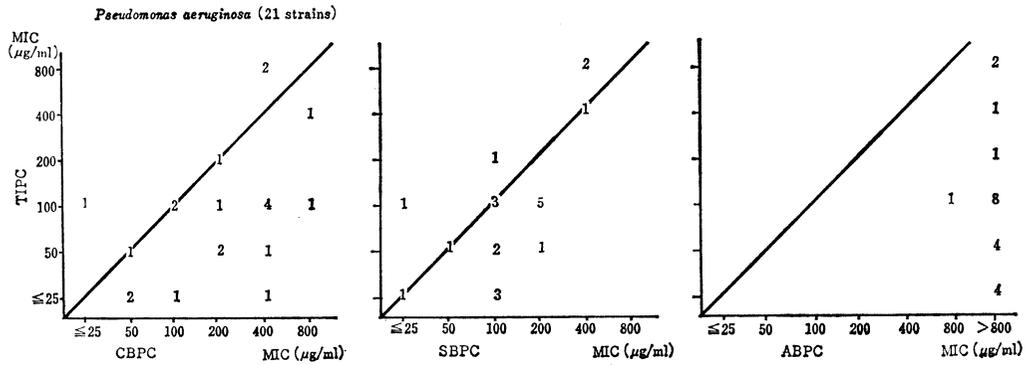


Fig. 2(2) Cross sensitivity on clinical isolated organism

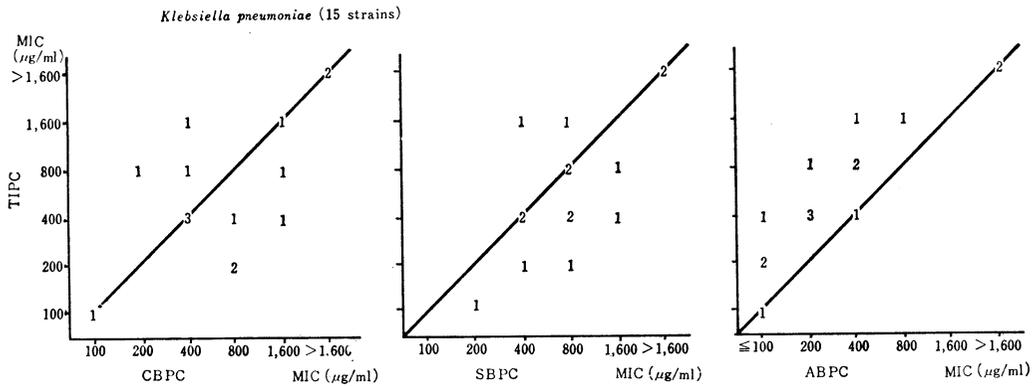


Fig. 2(3) Cross sensitivity on clinical isolated organism

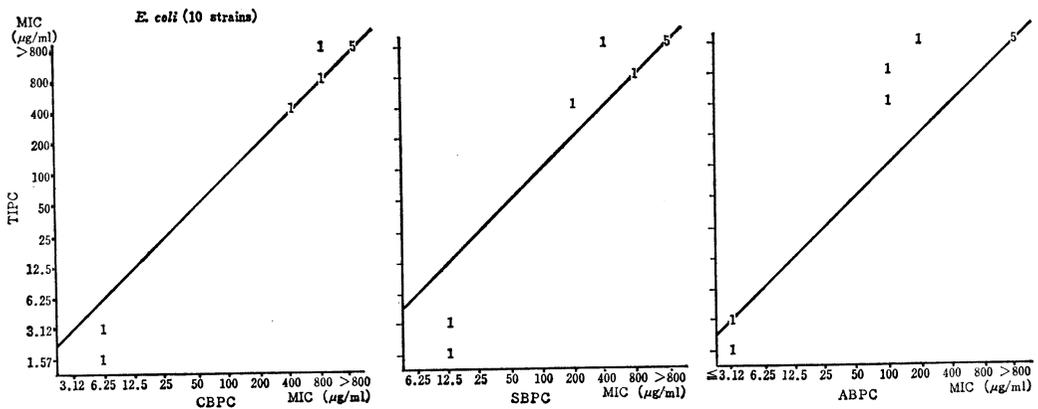


Table 2 Clinical evaluation on TIPC administration

Case No. Name	Age & Sex Weight (kg)	Diagnosis	Bacteria isolated		Daily dose (g) × Duration (days) Route	Total dose (g)	Bacterial response	Clinical response	Side effect
			Before (SBPC) (disc)	After					
1. S. T.	59, m 51.0	Secondary infection of lung cancer	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	<i>α-Strept.</i>	1×1×7 I.M.	7	Eradicated	Good	Heavy headness
2. O. H.	65, m 53.5	Secondary infection of lung cancer	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3×2×7 D.I.	42	Unchanged	Poor	None
3. S. S.	67, m 47.0	Secondary infection of lung cancer	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3×2×7 D.I.	42	Decreased	Fair	Heavy headness Fever
4. W. S.	77, m 57.0	Secondary infection of lung cancer	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (-)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3×2×7 D.I.	42	Decreased	Good	None
5. S. M.	45, f 42.0	Pneumonia	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (++)	<i>α-Strept.</i>	3×2×14 D.I.	84	Eradicated	Good	Chill Tachypnea
6. I. K.	58, m 51.2	Secondary infection of lung cancer	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (-)	<i>α-Strept.</i>	2×2×7 D.I.	28	Eradicated	Good	None
7. S. S.	69, m 46.0	Pneumonia	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (-)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2×2×7 D.I.	28	Unchanged	Poor	None
8. A. T.	40, f 54.0	Lung abscess	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (-)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3×2×7 D.I.	42	Decreased	Fair	None
9. Y. T.	66, f 40.0	Lung abscess	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (++)	<i>α-Strept.</i>	3×2×10 D.I.	60	Eradicated	Good	None
10. T. K.	52, m 60.0	Pneumonia	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (++)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3×2×7 D.I.	42	Decreased	Fair	None

Disc : SBPC disc sensitivity I. M. : Intramuscular D. I. : Drip infusion

Table 3 Laboratory findings on TIPC administration

Case No.	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Eosin. (%)		Baso. (%)		Neutro. (%)		Lymph. (%)		Mono. (%)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	310	315			32	29	4,300	4,300	0	0	0	1	65	59	24	31	11	9
2	303	267	11.8	11.2	37	38	12,300	12,000	2	5	1	1	72	69	20	26	5	9
3	367	360	15.3	14.1			11,000	10,800	0	1	0	0	93	69	4	24	3	6
4	450	437	14.8	15.0	44	45	5,900	6,100	8	1	0	0	48	47	41	48	3	4
5	436	446	10.7	13.2	35	42	7,800	8,400	2	6	0	0	67	58	26	34	5	2
6	384	402	10.7	11.5	31	34	5,400	13,600	1	0	0	0	58	84	38	10	3	6
7	329	363	15	16	50	45	5,700	6,200	1	2	0	0	62	56	34	39	3	3
8	497	491	15.1	14.9	45	43	10,600	17,600	13	13	0	1	51	67	32	14	4	5
9	420	428			45	43	8,100	6,300	5	6	3	1	35	36	50	47	7	10
Case No.	Platelet (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		Cl (mEq/l)		GOT (K.U.)		GPT (K.U.)		AL-P (I.U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1			144	140	3.8	3.6	108	104	13	22	9	14	57	62	15.0	19.7	1.3	0.9
2			140	140	4.3	4.3	101	103	20	29	20	34	117	137	16.9	13.1	1.0	0.8
3			133	133	4.4	3.9	105	104	18	20	11	16	69	66	12.8	10.7	1.0	0.8
4			130	133	3.7	3.6	92	89	23	19	47	26	66	77	16.7	20.6		
5			137	138	4.6	4.6	94	95	12	13	7	8	48	51	8.2	8.0	0.9	0.8
6			139	138	4.0	4.2	102	101	17	29	20	40	54	60	14.3	15.0	0.9	0.9
7			139	125	4.3	4.7	97	93	38	18	44	29	93	54	13.0	19.2		
8	18	17	139	137	4.3	4.7	103	98	8	16	13	11	26	30	10.0	13.3	0.7	0.8
9			145	140	4.4	4.8	104	101	11	14	2	7	35	42	16.2	16.2	0.8	0.9
10	23	24	138	141	5.3	5.0	101	100	26	17	15	30	58	60	10.3	10.2		

B : Before  
A : After

### 臨床成績

対象は東北大学抗酸菌病研究所付属病院に1976年5月～1977年2月の間に入院した10例である。男7例(52～77才)、女3例(40～66才)であり、肺炎3例(No. 5, 7, 10)、肺化膿症2例(No. 8, 9)、転移性肺癌を含む肺腫瘍に伴う二次感染症5例(No. 1, 2, 3, 4, 6)である。TIPCは単独投与とし、原則として *Pseudomonas aeruginosa* 喀出症例に対しては1.0～3.0gを1日1～2回、*Klebsiella pneumoniae* 喀出症例に対しては2.0～3.0gを1日2回、5%ブドウ糖液または生理的食塩水250～500mlに溶解し、点滴静注を60～150分間で行なった。ただしNo.1は筋注例であった。投与期間は2例がそれぞれ10日(No.9)、14日間(No.5)であったが、残り8例ではすべて7日間とした。投与前後に肝、腎機能、電解質、末梢血の検査を行なった。

効果の判定は臨床症状、胸部レ線像、喀出される菌の推移を指標とし、有効、やや有効、無効の3段階に判定したが、対象となった症例が肺癌に伴う二次感染症と急性期をすぎた肺炎、肺化膿症であったため、細菌学的効果に重点をおいた。

TIPCを投与して臨床効果を検討した10例のまとめをTable 2に示す。*Pseudomonas aeruginosa* 喀出症例5例のうち2例(No.1, 5)で菌が消失、2例(No.3, 4)で菌数の減少と投与期間中に一時的な菌の消失が認められ、全く反応を示さなかったのは1例(No.2)にすぎない。*Klebsiella pneumoniae* 喀出症例5例でも、2例(No.6, 9)で菌が消失、2例(No.8, 10)で菌数の減少と投与期間中に一時的な菌の消失があった。胸部レ線像については2例(No.4, 9)において軽度の改善が認められたが、他は不変と判定された。これは前述のように急性期の症例ではなかったためと思われる。末梢血の検査では赤血球、血色素の著明な減少を示した症例はなく、血液像も多少の変動はあるものの全例正常と考えられた。肝機能、腎機能検査でもTIPC投与後有意の上昇を示した例はなく、電解質についても全例正常値を保っていた(Table 3)。

副作用と考えられる症状としては、1例(No.5)で投与後14日目に悪寒と呼吸促進を認め、1例(No.1)で投与後7日目に頭重感を、他の1例(No.3)で7日目に頭重感と発熱感をそれぞれ訴えたが、いずれも投与終了後なんらの処置もしないで軽快した。

### 考 察

グラム陰性菌感染症は多くの場合免疫機能の低下に伴って認めることが多いとされ、とくに肺に感染する場合

は腫瘍などに伴う場合が多いとされている<sup>2)7)</sup>。今回われわれがTIPC投与を行なった症例についても *Pseudomonas aeruginosa* 喀出症例5例のうち4例が肺腫瘍治療中に菌が頻回に検出されるようになった症例であり、*Klebsiella pneumoniae* 喀出症例のうち1例が同様に肺腫瘍に伴う二次感染と考えられた。

グラム陰性菌による呼吸器感染症は一種の菌交代現象として、グラム陽性菌が抗生物質投与によって消失した場合に残ることがあり<sup>4)5)</sup>、その場合には典型的な炎症症状を示さず、従って効果の判定も赤沈値、白血球数、胸部レ線像の変化よりも、喀痰中の菌数の推移によらざるを得ないことが多い。今回行なった治験でも8例でグラム陰性菌の消失ないし菌数の減少がみられたが、胸部レ線像で改善が認められたのは2例にすぎない。

肺腫瘍に伴う二次感染の場合は腫瘍に対する化学療法剤(BleomycinとCarbazilquinone)を併用した症例(No.3)もあったが、それらも含めて造血機能の低下を示す検査成績を示した症例はなく、肝、腎機能低下の所見も認められなかった。

### ま と め

Ticarcillin(TIPC)の試験管内抗菌力およびグラム陰性桿菌による肺感染症に対する治療効果を検討し、次のような成績を得た。

1) *Pseudomonas aeruginosa* 臨床株に対するTIPC, CBPC, SBPCのMICは6.25～800 $\mu$ g/mlに分布しているが、TIPCでは50 $\mu$ g/mlにおいて約40%の菌株が発育阻止されるのに対し、同濃度のCBPC, SBPCで阻止されたのは20%以下である。

2) *Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌力はABPCのほうがTIPCより強いが、それでも80%の菌株を阻止するのに400 $\mu$ g/mlが必要である。

3) *E. coli* では、合成PC剤のMICは半数が1,600 $\mu$ g/mlを超えていた。

4) *Pseudomonas aeruginosa* では、TIPCとCBPC, SBPC, ABPCとの間に交叉耐性は必ずしもみられなかった。

5) 肺感染症10例にTIPCを投与したところ、4例で *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* が消失、他の4例でも菌数の減少と、投与期間中に一時的な菌の消失があった。

6) TIPCに全く反応を示さなかったのは2例だけであった。

7) 副作用としては頭重感(2例)、悪寒、呼吸促進(1例)があった。

8) 肝、腎、造血機能障害は認められなかった。

以上から、TIPC はグラム陰性桿菌に対してその効果が充分期待できるものと思われた。

#### 文 献

- 1) FREID, M. A. & K. L. VOSTI : The importance of underlying disease in patients with gram-negative bacteremia. Arch. Intern. Med. 121: 418~427, 1968
- 2) HERSH, E. M.; G. P. BODEY, B. A. NILES & E. S. FREIREICH : Causes of death in acute leucemia. J. Amer. Med. Ass. 193 : 105~109, 1965
- 3) FINLAND, M. : Changing ecology of bacterial infections as related to antibacterial therapy. J. Infect. Dis. 122 : 419~425, 1970
- 4) PIERCE, A. K.; E. B. EDMONSON, G. MCGEE, J. KETCHERSID, R. G. LONDON & J. P. SANDFORD : An analysis of factors predisposing to gram-negative bacillary necrotizing pneumonia. Amer. Rev. Resp. Dis. 94 : 309~316, 1966
- 5) TILLOTSON, J. R. & M. FINLAND : Bacterial colonization and clinical superinfection of the respiratory tract complicating antibiotic treatment of pneumonia. J. Infect. Dis. 119 : 597~602, 1969.
- 6) LEPPER, M. H. : Opportunistic gram-negative rod pulmonary infections. Dis. Chest 44 : 18~23, 1963
- 7) KLASTERSKY, J.; D. DANEAU & A. VERHEST : Causes of death in patients with cancer. Eur. J. Cancer 8 : 149~154, 1972

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON TICARCILLIN (TIPC)

ATSUNOBU YOKOSAWA, HIROMI NAGAI, MASAKO SASAKI,

HIROSHI SATO and KIYOSHI KONNO

Division of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis,  
Leprosy and Cancer, Tohoku University

The susceptibility of gram-negative bacteria to TIPC (Ticarcillin) and its clinical effects on 10 patients with gram-negative pulmonary infection were evaluated and the following results were obtained.

- 1) The MIC value of TIPC against 21 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the case of respiratory infections ranged from 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  to 800  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . About 40 percent of the strains was inhibited by TIPC at a concentration of 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , whereas only 20% was inhibited by the same concentration of CBPC and SBPC.
- 2) The effects of ABPC exceeded somewhat those of TIPC against 15 clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*.
- 3) Half of the isolates of *E. coli* had an MIC of 1,600  $\mu\text{g}/\text{ml}$  or more.
- 4) No cross resistance was observed between TIPC and other semisynthetic penicillins on *Ps. aeruginosa*.
- 5) The clinical effects were evaluated principally on the basis of bacterial response in sputum. In 4 of the 10 cases *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* disappeared. In another 4 cases the gram-negative bacilli temporarily disappeared during the administration and/or the bacterial counts markedly diminished.
- 6) Only 2 cases showed no bacterial response to TIPC therapy.
- 7) Heavy headedness was observed in 2 cases, and chill and fever in another case.
- 8) The hepatic and renal function tests, and the examination of the peripheral blood showed no abnormalities.