

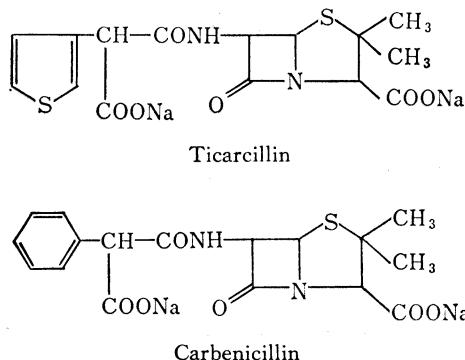
Ticarcillin の 臨 床 治 験

渡辺一功・森 健・泉 昭・小松勝彦・池本秀雄

順天堂大学医学部内科

Ticarcillin(α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin)は英國ピーチャム研究所で開発された新しい半合成ペニシリンで、Carbenicillinに類似した構造をもち、Carbenicillinと同様に広範囲な抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的であり、とくに興味の持たれる点は綠膿菌に対する抗菌力である^{1), 2)}。

Fig. 1 Chemical structures of ticarcillin and carbenicillin



今回、われわれは10例の呼吸器感染症、1例の尿路感染症に本剤を使用する機会を得たので、その結果を報告する。

対 象 と 方 法

本検討では、昭和51年5月から10月までに順天堂大学医学部内科および関連病院に入院した患者のうち11例を対象とした。対象患者の年令は7才から84才で、男8例、女3例であった。対象となった疾患は、気管支肺炎5例、慢性気管支炎2例、肺膿胞症の綠膿菌感染症1例、中葉症候群1例、マイコプラズマ肺炎1例および尿路感染症1例の計11例である。

起因菌の判明したのは5例で、綠膿菌が慢性気管支炎2例(症例No. 7, 8)、肺膿胞症1例(症例No. 9)および尿路感染症1例(症例No. 1)の計4例に、また *Enterobacter* group が気管支肺炎1例(症例No. 6)に検出された。本剤の投与は、症例No. 10(1回1g, 1日2回筋注)を除きすべて1回量を3gとし、300mlの5%ブドウ糖液に溶解して1日2回、約2時間の点滴静注法で

実施した。投与日数は7日から18日間で、総投与量は26~108gであった。なお、本剤投与期間中は症例No. 4(KM併用)、症例No. 7(副腎皮質ホルモン剤、アミノフィリン併用)を除き他の抗生物質、消炎剤などは併用しなかった。

成 績

臨床効果の判定は、主として発熱、咳嗽、喀痰、胸部レ線像の臨床症状を指標として著効、有効、無効の3段階とした。その結果、11例中著効1例、有効7例、無効2例、判定保留1例であった。綠膿菌感染症4例では、3例が有効で、いずれも喀痰または尿中から綠膿菌が消失し、臨床症状の改善を認めた。

本剤投与前後の血算、電解質、肝機能、腎機能検査成績は、Table 2に示すとおりで、異常値は11例中1例だけしか認められなかった。本例は54才女性で、肺のう胞症に綠膿菌感染をきたした症例で、本剤投与12日後の肝機能検査においてS-GOT 70, S-GPT 44と上昇が認められた。しかし、自覚症状はまったくなく本剤投与終了1週後にはS-GOT 29, S-GPT 28と正常値に復した。この間、臨床的には喀痰中の綠膿菌は消失し、胸部レ線像も著明な改善を示した。以下、2, 3の症例について記載する。

症例 No. 1: 84才、男、慢性尿路感染症

基礎疾患に pleomorphic reticulo-sarcoma があり、前立腺肥大症による慢性尿路感染症の症例である。入院後エンドトキシンショックを併発、尿培養で綠膿菌 10^7 cells/mlを分離したため本剤を投与した。これにより尿中の綠膿菌は消失し、解熱を認めた。その後、尿中および血中から *Serratia* を検出するようになった。

症例 No. 2: 70才、男、気管支肺炎

全身倦怠感、排尿困難ののち、発熱、脱水症状が出現し入院した症例で、入院時の胸部レ線で左下肺に肺炎像(Photo. 1)を認めたが、入院時の喀痰培養検査では *Neisseria*, α 溶血性レンサ球菌, *Citrobacter* groupなど検出されたが、いずれも起因菌と断定できなかった。しかし、本剤使用後6日で肺炎像はほとんど消失(Photo. 2)、その他の臨床症状もFig. 2に示すように消失した。著効例である。

Table 1 Clinical results of ticarcillin

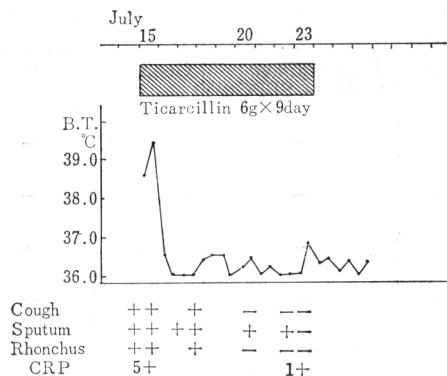
Case No.	Age (yr.)	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dosage	Route	Duration (days)	Causative organisms (Sensitivity)	Effect	Side effect
1	84	M	Chronic urinary tract infection (Prostatic hypertrophy)	3g×2	D. I.	10	<i>Ps. aeruginosa</i> (CBPC++, SBPC++)	Good	—
2	70	M	Bronchopneumonia (—)	3g×2	D. I.	9	—	Excellent	—
3	69	M	Bronchopneumonia (—)	3g×2	D. I.	14	—	Good	—
4	66	M	Bronchopneumonia (—)	3g×2	D. I.	7	—	Good	—
5	57	M	Bronchopneumonia (Lung cancer)	3g×2	D. I.	18	—	Poor	—
6	74	M	Bronchopneumonia (Hypertension)	3g×2	D. I.	11	<i>Enterobacter</i> (CBPC++, SBPC++)	Good	—
7	66	F	Chronic bronchitis (—)	3g×2	D. I.	18	<i>Ps. aeruginosa</i> (SBPC++)	Poor	—
8	65	F	Chronic bronchitis (Hypertension)	3g×2	D. I.	12	<i>Ps. aeruginosa</i> (SBPC++)	Good	—
9	54	F	Infected lung cyst. (—)	3g×2	D. I.	12	<i>Ps. aeruginosa</i> (SBPC++)	Good	Elevation of GOT and GPT
10	7	M	Middle lobe syndrome (—)	1g×2 (37mg/kg×2)	I. M.	13	—	Good	—
11	29	M	Mycoplasma pneumonia (—)	3g×2	D. I.	8	—	Unable to evaluate	—

Table 2 Clinical laboratory tests before and after administration of ticarcillin

Case No.	Administration	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm 3)	Pt. ($\times 10^4$)	Na ⁺ *	K ⁺ *	Cl ⁻ *	GOT (u.)	GPT (u.)	Al-P (K. A.)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	375	10.9	33	6,500	20				26	13	7.4	28	1.7
	After	403	11.3	36	8,500	12				35	16	7.6	31	2.0
2	Before	376	10.9	37	8,000		146	4.7	97	51	14	5.0	25	
	After	367	11.0	35	5,400		142	4.2	98	28	18	5.0	10	
3	Before	401	13.6	41	14,200					32	19.5	6.9	25	
	After	371	11.1	36	5,300					28	25	8.3	16	
4	Before	401	12.8	39	8,800		132	4.3	95	30	20	9.5	10	
	After	402	12.8	38.5	8,700		131	4.1	93	36	26	4.5	10	
5	Before	353	12.1	36	16,600					18	11	7.0		
	After	335	10.6	35	9,500					21	12	6.1		
6	Before	437	12.0	40	19,400					16	10	5.7	15	
	After	446	10.8	34	6,800					23	20	6.2	18	
7	Before	507	16.2	53	20,800		134	4.4	88	22	13	7.2	15	
	After	477	15.2	51	19,800		132	5.4	81	29	19	12.3	20	
8	Before	422	13.0	41	9,000	17				15	6	6.8	13	
	After	409	12.6	40	4,600	9				33	26	7.2	14	
9	Before	386	10.6	34	7,500	25	139	4.3	106	11	6	5.5	9	0.6
	After	408	11.4	35.8	6,000	23	138	4.9	106	70	44	7.9	11	0.6
10	Before	329	11.9	36	8,700					30	17	4.0	25	
	After	449	13.3	40	9,800					27	28	5.4	15	
11	Before	440	15.2	44	5,400		138	4.0	102					
	After	416	16.4	46.5	6,700		140	4.3	102					

* mEq/l

Fig. 2 Clinical course of case No. 2
S. M., 70yr., M, Bronchopneumonia



症例 No. 7 : 66才, 女, 慢性気管支炎

約8年来, 咳嗽, 喀痰が持続し, 某医にて気管支拡張症の診断のもとに治療を受けていたが, 最近約6ヵ月来, 咳嗽, 喀痰のほかに呼吸困難が増強したため入院。入院来, 起座呼吸の状態で, 喀痰から綠膿菌を検出した。胸部レ線では両下肺を中心粒状陰影を認める。このため本剤のほかに副腎皮質ホルモン剤, アミノフィリンを併用したが, 臨床症状は不变で, 無効と判定した。

症例 No. 9 : 54才, 女, 肺のう胞症

昭和38年頃から肺病変を指摘されていたが, 昭和42年に咳嗽, 喀痰を主訴に本院を受診, 精査のため入院したが, 常に膿性痰を認め, 緑膿菌(mucoid型)を分離して

Photo. 1 X-P findings of case No. 2
before ticarcillin therapy

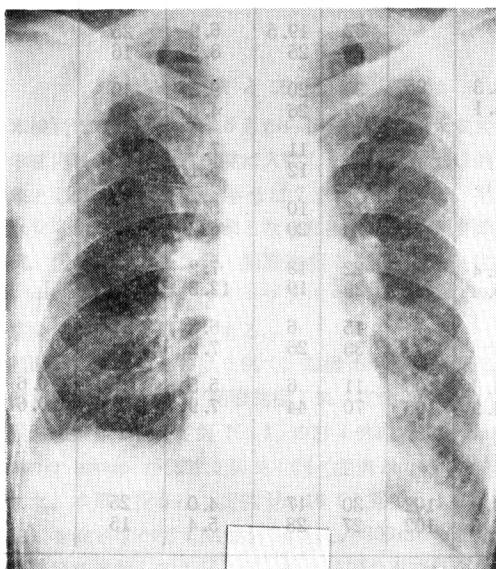
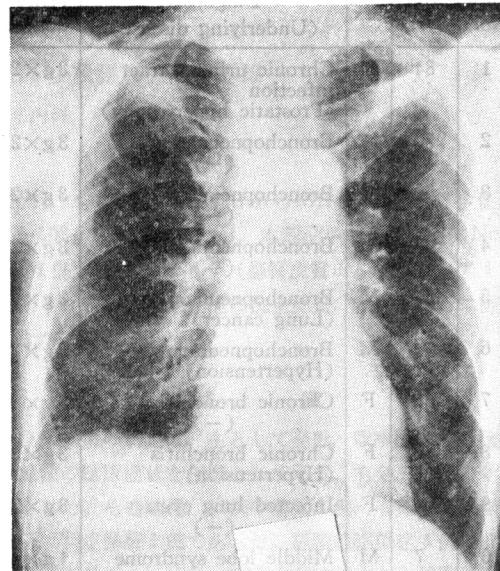
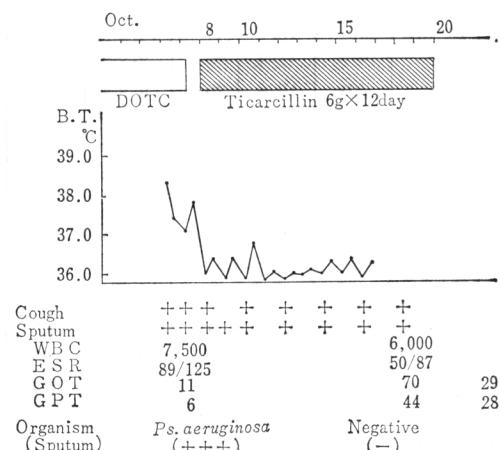


Photo. 2 X-P findings of case No. 2, 6 days after beginning of ticarcillin therapy



いる。胸部レ線では左肺に著明にう胞を認める。昭和51年9月初旬に感冒症状出現後に食思不振, 発熱, 咳嗽, 喀痰が出現, 漸次自覚症状が悪化したため入院となった。胸部レ線では, 右下肺野に肺炎像を認め, 喀痰からは入院前と同様 mucoid 型の綠膿菌を多数検出した。入院第3日から本剤 3g を1日2回約2時間かけて点滴静注を開始した。投与開始2日目頃から自覚症状の改善

Fig. 3 Clinical course of case No. 9
T. F., 54yr., F, Infected lung cyst.



Chest X-P



がみられ、解熱、咳嗽の減少、喀痰量も60～70gから10～30gと半減してきた。胸部レ線でも右下肺野の陰影は著明に減少してきた。いっぽう、投与後の肝機能検査においてS-GOT 11→70, S-GPT 6→44の上昇を認めたが、12日間の投与後7日目の検査では、S-GOT 29, S-GPT 28と正常に復していた。なお、本剤投与期間中、食思不振、全身倦怠感、嘔気などの自覚症状はまったく認められなかった。

症例 No. 10：7才、男、中葉症候群

入院前10日来の40°Cの発熱、咳嗽、喀痰のため某医を受診、治療を受けたが症状不変のため本院に入院し

Photo. 3 X-P findings of case No. 10 before ticarcillin therapy

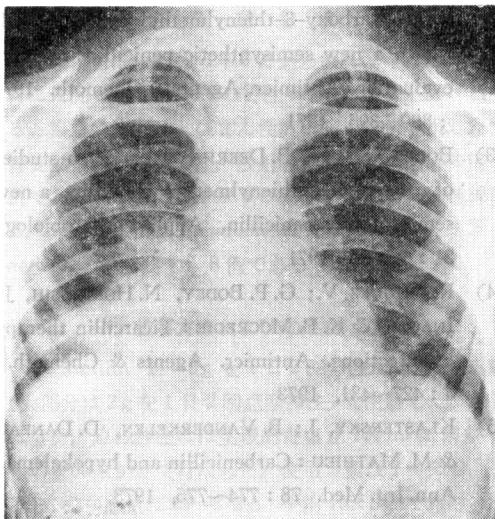
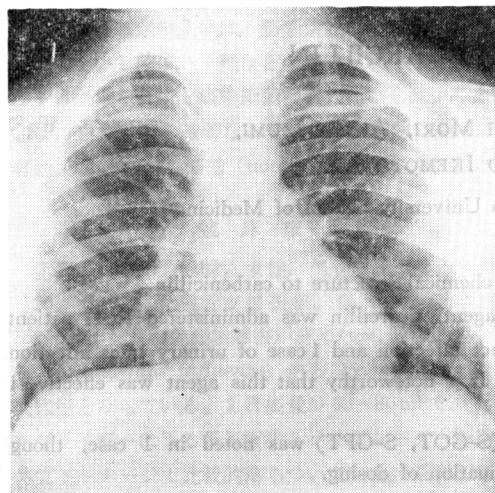


Photo. 4 X-P findings of case No. 10, 10 days after beginning of ticarcillin therapy

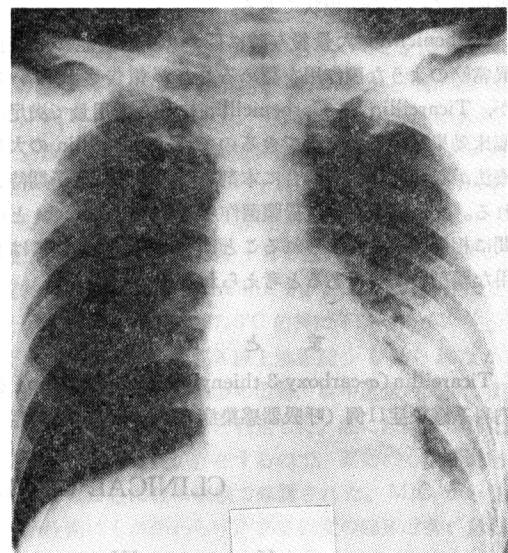


た。胸部レ線にて中葉に肺炎像（Photo. 3）を認めるが、起因菌は不詳であった。本剤1gを1日2回筋注で投与を開始し、約1週間で自覚症状の改善、胸部レ線像の改善（Photo. 4）をみた。なお、筋注投与でも局所の発赤、腫脹は認めなかった。

症例 No. 11：29才、男、マイコプラズマ肺炎

昭和51年6月14日39°Cの発熱があり某医を受診、Ampicillinの投与を受けたが解熱せず、咳嗽、喀痰が持続するため6月22日入院、入院時の胸部レ線像はPhoto. 5に示すとおりで、左下肺野に肺炎像を認めた。入院時の臨床検査成績では、白血球数5,400、赤沈45/68、CRP 5+であった。本剤投与開始初期は発熱が持続したが、後半から解熱傾向を認めた。しかし、本剤投与後のマイコプラズマCF抗体価512×、1週後には2,048×以上となり、マイコプラズマ肺炎と診断、本剤を8日間投与したが、その効果は判定保留とした。

Photo. 5 X-P findings of case No. 11 before ticarcillin therapy



考 案

TicarcillinはCarbenicillinと同様、綠膿菌、変形菌を含めた広範囲な抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的である。両者の構造式は類似しており両剤の化学的相異点は Ticarcillin が Carbenicillin の phenyl 基 (benzen環) の位置に 3-thienyl グループ (thiophen環) を有する点だけであり、物理学的性質もきわめて類似している。この thienyl 基が綠膿菌に対する抗菌力を増加させ、その薬動力学的性質をわずかに変化させた。通常

のグラム陰性桿菌に対する Ticarcillin の抗菌力は、Carbenicillin と同様であるが、綠膿菌に対して *in vitro* で Carbenicillin の2~4倍強い抗菌力を示すと報告されている^{1,2)}。BODEY および DEERHAKE³⁾は綠膿菌の臨床分離株の80%は Ticarcillin 50 µg/ml 以下に感受性を示したのに対し、Carbenicillin の同濃度には30%であったと報告している。

また、報告では、Ticarcillin は *Enterobacter* sp. に対しても Carbenicillin より強い抗菌力をもち、*E. coli* に対しては Ampicillin や Carbenicillin と同等ないしはそれ以上の抗菌力を有することが示されており、さらに興味あることは *Meningococci*, *Gonococci* および *Haemophilus influenzae* に対して少くとも Ampicillin と同程度の抗菌力を示すことである。RODRIGUEZ⁴⁾らによれば、成人腫瘍患者69例に対する臨床検討において、綠膿菌感染症20例中18例に有効であったという。われわれの4例の綠膿菌感染症でも3例が有効であった。

近年、opportunistic infection としてもグラム陰性桿菌感染症が増加しているのは事実であり、この治療には難儀しているのが現状である。

Carbenicillin 大量投与時に低カリウム血症⁵⁾や凝血異常⁶⁾のような副作用を認めることが報告されているが、Ticarcillin は Carbenicillin に比し低用量で満足な臨床効果を得ることができるので、Carbenicillin の大量療法が必要とされる場合に本剤を使用することが期待される。また、本剤の抗綠膿菌作用には Gentamicin との間に相乗作用が認められることは、綠膿菌感染症には有用な薬剤の1つであると考えられる。

ま　と　め

Ticarcillin (α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin) を内科系感染症11例（呼吸器感染症10例、尿路感染症1

例）に投与して、その臨床効果を検討した。

この結果は、著効1例、有効7例、無効2例、効果判定保留1例である。とくに綠膿菌感染症は4例中3例が有効であり、本剤の有用性を示すものと考えられた。

副作用は1例に軽度の S-GOT, S-GPT の上昇を認めたが、投与終了7日目に正常に復した。

文　献

- 1) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL : *In vitro* studies of a semisynthetic penicillin, 6-[D(-)- α -carboxy-3-thienylacetamido] penicillanic acid (BRL 2288), active against *Pseudomonas*. *Antimicr. Agents & Chemoth.* -1970 : 385~389, -1971
- 2) SUTHERLAND, R.; J. BURNETT & G. N. ROLINSON: α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin; *In vitro* evaluation. *Antimicr. Agents & Chemoth.* -1970 : 390~395, 1971
- 3) BODEY, G. P. & B. DEERHAKE : *In vitro* studies of α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, a new semisynthetic penicillin. *Applied Microbiology* 21 : 61~65, 1971
- 4) RODRIGUEZ, V.; G. P. BODEY, N. HORIKOSHI, J. INAGAKI & K. B. MCCREDIE : Ticarcillin therapy of infections. *Antimicr. Agents & Chemoth.* 4 : 427~431, 1973
- 5) KLASTERSKY, J.; B. VANDERKELEN, D. DANEAU & M. MATHIEU : Carbenicillin and hypokalemia. *Ann. Int. Med.* 78 : 774~775, 1973
- 6) LURIE, A.; M. OGILIVIE, R. TOWNSEND, C. GOLD, A. M. MEYER & B. GOLDBERG : Carbenicillin-induced coagulopathy. *Lancet* 1 : 114, 1970

CLINICAL STUDIES ON TICARCILLIN

KAZUYOSHI WATANABE, TAKESHI MORI, AKIRA IZUMI,
KATSUHIKO KOMATSU and HIDEO IKEMOTO

Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

Ticarcillin is a new semisynthetic penicillin with a similar chemical structure to carbenicillin.

In order to study the effectiveness and side effect of this agent, ticarcillin was administered to 11 patients (8 men and 3 women), consisting of 10 cases of respiratory tract infection and 1 case of urinary tract infection.

Clinical response of ticarcillin was good in 8 cases treated. It is noteworthy that this agent was effective in 3 out of 4 cases of *Pseudomonas* infections.

As to the side effects, slight elevation of transaminase (S-GOT, S-GPT) was noted in 1 case, though normal values were recovered immediately after the discontinuation of dosing.