

内科領域における Ticarcillin (TIPC) の基礎的・臨床的検討

片山哲二・富井正邦・松岡康夫・入交昭一郎・島田佐仲・藤森一平
川崎市立川崎病院内科

Ticarcillin (TIPC) は英国ビーチャム社研究所で開発された新しい注射用半合成ペニシリンで、下記のように CBPC (Carbenicillin), SBPC (Sulbenicillin) と類似の構造を有し (Fig. 1), CBPC と同じく緑膿菌, 変形菌を含めた広範囲抗菌スペクトルを有し, ことに緑膿菌に対しては CBPC の 2 倍強力といわれている¹⁾²⁾³⁾。

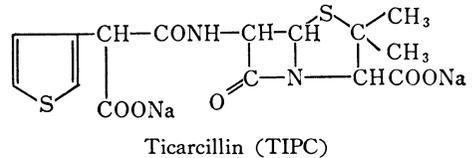
われわれは、今回グラム陰性桿菌を中心とする各種感染症 8 例に対し Ticarcillin を投与し、いささかの知見を得たのでここに報告する。

1. 基礎的検討

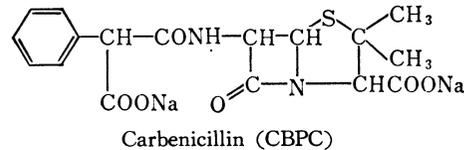
1) 試験管内抗菌力 (MIC) の測定

臨床分離した *Ps. aeruginosa* 8 株, *E. coli* 43 株, *Kleb. pneumoniae* 7 株, *Staph. aureus* 5 株について MIC を測定した (Table 1)。その結果, *Ps. aeruginosa* に対しては TIPC の MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 5 株, いっぽう CBPC, SBPC ではそれぞれ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下

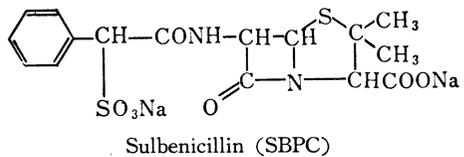
Fig. 1 Chemical structures of TIPC, CBPC and SBPC



Ticarcillin (TIPC)



Carbenicillin (CBPC)



Sulbenicillin (SBPC)

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

(1) *Ps. aeruginosa* (8 strains)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Ticarcillin	1		1		3	1	1			1
SBPC		1		1	1	2	2			1
CBPC		1			1	2	2	1		1
ABPC								1		7

Inoculum size : 10^6 cells/ml(2) *E. coli* (43 strains)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Ticarcillin	1	1	12	6	2				1	20
SBPC			2	6	11	3				21
CBPC		1	4	7	9	1				21
ABPC		2		7	11	2	1			20

Inoculum size : 10^6 cells/ml

(3) *Kleb. pneumoniae* (7 strains)

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Drugs										
Ticarcillin									1	6
SBPC										7
CBPC									1	6
ABPC							1	2	2	2

Inoculum size : 10^6 cells/ml

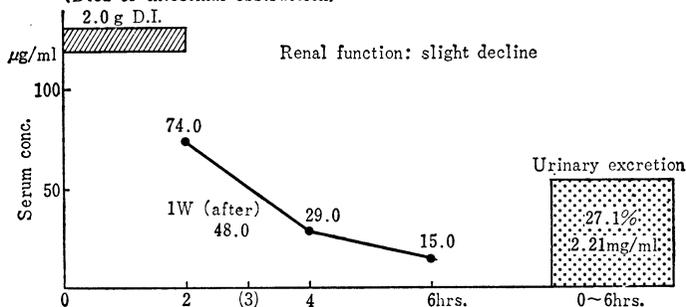
(4) *Staph. aureus* (5 strains)

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Drugs									
Ticarcillin		1		1	3				
SBPC			3	1	1				
CBPC	1			1	3				
ABPC	1	1			3				

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Fig. 2 Serum concentration and urinary excretion of ticarcillin in patients

No.1: Y.S., 78y., ♂, Pneumonia (*Ps. aeruginosa*), Cerebral thrombosis
(Died of intestinal obstruction)



No.2: S.K., 21y., ♀, Mycoplasmal pneumonia

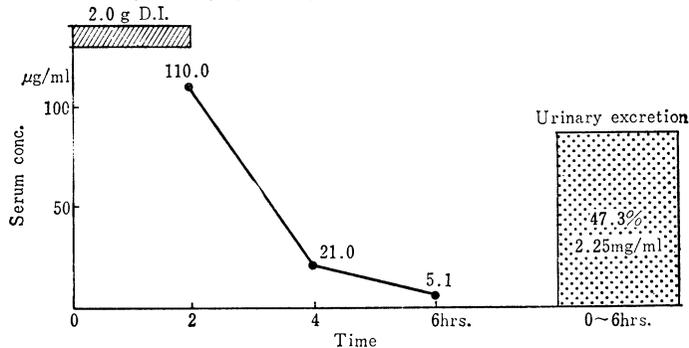


Table 2 Clinical results of ticarcillin

No.	Name	Age	Sex (Body weight)	Diagnosis	Underlying disease	Administration (D.I.)		Causative organism (Disc sensitivity to CBPC)	Clinical symptom	Result	Side effect
						Daily dose	Duration				
1	K. I.	32	M (62.5 kg)	Pneumonia	—	2×2 (g)	(day) 14	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Fever Cough Sputum	Good	—
2	K. K.	19	M (63.0 kg)	Pneumonia	—	2×2	14	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Fever, Cough Sputum Chest pain	Good	—
3	H. S.	27	M (60.5 kg)	Pneumonia	—	2×2	14	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Fever Cough Low back pain	Good	—
4	Y. S.	78	M (56.0 kg)	Pneumonia	Cerebral thrombosis Bulbus paralysis	2×2	10	<i>Ps. aeruginosa</i>	Vomiting Fever Stridor	Undeter- -mined	—
5	S. K.	83	M (52.0 kg)	Chronic pyelonephritis	Dementia due to cerebral arterio- sclerosis	2×2	11	<i>Ps. aeruginosa</i> (—)	Leukocyturia Bacteriuria	Good	—
6	Y. S.	63	F (47.0 kg)	Acute pyelonephritis	—	2×2	6	<i>E. coli</i> (+)	Fever Discomfort on urination Bacteriuria	Excellent	—
7	T. Z.	56	F (55.0 kg)	Gangrene of right leg	Diabetes	2×2	20	<i>E. coli</i> (++)	Fever Purulent focus Leukocytosis	Good	—
8	T. K.	67	M (54.5 kg)	Enteritis	Behçet's syndrome	2×2	5	Unknown	Fever Diarrhoea	Fair	—

に4株、5株で、TIPCはCBPC、SBPCに比較して1~2段階良かった。

E. coli についてはTIPCのMICは1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に14株あり、SBPCは6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に19株、CBPCも6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に21株で、TIPCはSBPC、CBPCよりも2段階ほど良い結果が得られた。また、*E. coli* 43株のうち約半数はSBPC、CBPCと交叉耐性を示した。

*Kleb. pneumoniae*については、TIPC、CBPC、SBPCとも全部100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。また、*Staph. aureus*に対してもTIPCのMICは0.78 $\mu\text{g/ml}$ 1株、3.12 $\mu\text{g/ml}$ 1株、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 3株で、SBPC、CBPCと大差を認めなかった。

2) 吸収・排泄 (Fig. 2)

2症例においてTIPC 2gを5%ブドウ糖 500mlに溶解し、2時間かけて点滴静注し、血清中濃度ならびに尿中排泄率を測定した。測定方法は、*Ps. aeruginosa* NCTC 10490を検定菌とするcup法で、血清は新鮮ヒト血清で、尿はpH 7.0 (0.1M)のリン酸bufferで希釈して、標準曲線を作成した。No. 1は脳血栓に嚥下性肺炎を合併した症例で、腎機能は軽度低下していた。No. 2は若年女子のマイコプラズマ肺炎である。Fig. 2に示すように、点滴終了直後の血清中濃度はそれぞれ74 $\mu\text{g/ml}$ 、110 $\mu\text{g/ml}$ で、半減期はともにおよそ1時間で、6時間尿中回収率はそれぞれ27.1%、47.3%であった。

2. 臨床的検討

1) 対象と投与方法 (Table 2)

対象は昭和51年7月から同年10月までの入院患者8例で、年齢は19才から83才にわたり、症例の内訳は肺炎4例(うちマイコプラズマ3例、*Ps. aeruginosa* 1例)、腎盂腎炎2例、糖尿病性壊疽1例、腸炎1例である。基礎疾患はTable 2に示したとおりである。

TIPCは1回2g、朝・夕2回、点滴静注で投与した。投与期間は5~20日、平均12日であった。TIPC単独投与を原則とした。

2) 臨床成績

効果判定基準には臨床症状の消失ないし改善と、菌の消失をもって以下のとおりにした。

著効 (Excellent): 使用期間中または終了直後に起炎菌の消失と臨床症状の完全改善をみたもの。

有効 (Good): 起炎菌の消失ないし減少と臨床症状の改善をみたもの。

やや有効 (Fair): 起炎菌の消失ないし減少、あるいは臨床症状の改善をみたもの。

結果はTable 2のとおり、マイコプラズマ肺炎では3例とも明らかに臨床経過を短縮しえたと考えられたので有効とした。症例4はイレウスにて死亡したため判定不能、症例8は臨床症状は改善したが起炎菌を同定できなかった。症例6は投与後4日で臨床症状消失および菌消失で著効とした。以下、代表的な症例を2例示す。

Fig. 3 (Case 3)はマイコプラズマ肺炎であるがTIPCが臨床経過に良い影響を与えたと考えられる。Fig. 4 (Case 5)は*Ps. aeruginosa*による慢性腎盂腎炎であるが、TIPCによって尿中細菌が消失し、TIPC投与終了により再び菌陽性となった症例である。

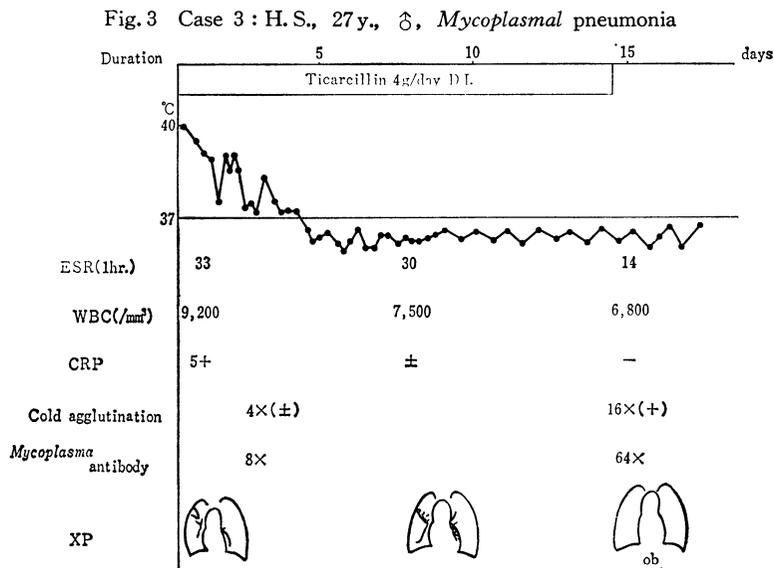
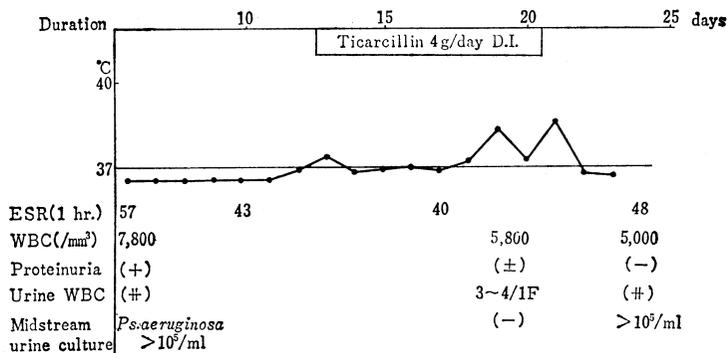


Table 3 Clinical laboratory data on ticarcillin administration

No.		RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	Bas. (%)	Neutro. (%)	Lym. (%)	Mono. (%)	Plat. ($\times 10^4$ / mm ³)	GOT (K. U.)	GPT (K. U.)	Al-Pase (I. U.)	Bilirubin (Dir.) (mg/dl)	Bilirubin (Ind.) (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na (mEq /l)	K (mEq /l)	Cl (mEq /l)
1	Before	498	14.4	45.1	7,300	0	0	68	31	1	26.7	12	5	121	0.22	0.11	12.9	0.9	141	4.5	98
	After	511	14.8	43.2	6,300	0	0	41	55	4	51.2	19	28	122	0.25	0.11	11.7	0.9			
2	Before	541	15.5	44.3	9,300	3	0	62	25	10	44.2	152	116	264	0.36	0.24	12.8	1.0	140	4.9	98
	After	534	15.9	46.9	8,200	3	0	66	30	1	53.0	36	55	205	0.30	0.12	13.3	1.1	140	4.8	97
3	Before	461	14.0	48.5	9,200	0	0	81	16	3		36	18	74	0.52	0.23	16.8	1.2	142	3.6	101
	After	473	13.8	41.0	6,800	0	2	55	34	9		9	23	91	0.33	0.29	12.8	0.8			
4	Before	505	17.2	46.4	14,400	0	0	75	20	5	19.6	89	22	73	0.84	0.22	22.5	1.0	142	4.3	104
	After	431	15.0	44.7	16,000						18.8								123	3.4	83
5	Before	366	12.7	39.8	7,800	0	0	63	34	3	59.5	16	7	88	0.44	0.13	15.1	1.1	126	4.4	92
	After	378	12.7	38.2	5,800	8	0	52	36	4	42.2	25	18	82	0.39	0.17	14.5	1.0	132	3.9	93
6	Before	348	11.5	34.5	10,700	0	0	74	24	2	24.0	83	35	197	0.16	0.09	25.3	1.1	144	3.9	101
	After	331	11.3	34.0	9,000						40.7	12	14	181	0.20	0.05	15.5	1.0			
7	Before	218	6.5	23.1	26,600	0	0	94	1	5	81.3	9	5	93	0.13	0.07	98.5	2.7	140	5.3	98
	After	253	7.9	26.0	10,800	1	0	88	8	3	74.3	15	14	93	0.11	0.05	36.5	1.8	131	5.1	87
8	Before	361	11.8	36.4	14,000	0	0	83	9	8	61.9	16	15	90	0.25	0.28	39.3	1.8	144	4.7	99
	After	312	10.3	31.1	8,200	6	0	68	25	6	61.7	19	16	60	0.04	0.14	17.9	0.7			

Fig. 4 Case 5: S.K., 83y., ♂, Chronic pyelonephritis



3) 副作用

全例において自覚的にも他覚的にも何らの副作用も見い出せなかった。また投与前後に末梢血, 肝機能, 腎機能を検査したが, Table 3 のとおり薬剤の影響によると思われるものは, まったく認められなかった。なお, Table 3 の症例 8 において治療後赤血球数が減少したように見えるのは, 治療前に存在した下痢のための脱水が, 治療後に改善したためである。

ま と め

1) 臨床分離保存株の緑膿菌, 大腸菌, 肺炎桿菌, ブドウ球菌に対する TIPC の抗菌力を SBPC, CBPC, ABPC と比較検討した。その結果 TIPC は緑膿菌に対し SBPC, CBPC よりも優れた抗菌力を示した。

2) 腎機能やや低下と正常の 2 症例における吸収・排泄試験では TIPC 2g, 2 時間点滴静注した際の最高血清中濃度は点滴終了時それぞれ 74, 110 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 半減期はおおよそ 1 時間で, 6 時間尿中回収率は 27.1 および 47.2 %であった。

3) 肺炎 4 例, 腎盂腎炎 2 例, 糖尿病性壊疽 1 例, 腸炎 1 例, 計 8 例に TIPC 1 日 2g, 朝・夕 2 回点滴静注した成績は, 著効 1 例, 有効 5 例, やや有効 1 例, 不明 1 例であった。

4) 副作用はまったく認められず, また臨床検査所見でも薬剤による影響を認めなかった。

5) TIPC はその抗菌力と安全性から, グラム陰性桿菌, ことに緑膿菌, 大腸菌の感染症に有用な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) RODRIGUEZ, V.; J. INAGAKI & G.P. BODEY: Clinical pharmacology of ticarcillin (α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, BRL 2288). *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 4: 31~36, 1973
- 2) KLASTERSKY, J.; A. HENRI & D. DANEAU: Ticarcillin, a new semisynthetic penicillin active on *Pseudomonas aeruginosa*: *In vitro* activity and blood levels in man. *J. Clin. Pharmacol.* 172~175, 1974
- 3) LIBKE, R.D.; J.T. CLARKE, E.D. RALPH, R.P. LUTHY & W.M.M. KIRBY: Ticarcillin vs carbenicillin: Clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharm. Therapeutics* 17(4): 441~446, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON TICARCILLIN (TIPC)
IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

TETSUJI KATAYAMA, MASAKUNI TOMII, YASUO MATSUOKA,
SHOICHIRO IRIMAJIRI, SACHU SHIMADA and IPPEI FUJIMORI
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

(1) Antimicrobial activity of ticarcillin (TIPC) against clinically isolated *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Kleb. pneumoniae* and *Staph. aureus* was compared with that of sulbenicillin (SBPC), carbenicillin (CBPC) and ampicillin (ABPC). As the result, TIPC showed better antimicrobial activity against *Ps. aeruginosa* than SBPC and CBPC.

(2) Intravenous drip infusion of 2 grams of TIPC was done in 2 cases (the one has slight renal impairment, the other has none). Maximal serum concentration of TIPC at the end of drip infusion were 74 $\mu\text{g/ml}$, 110 $\mu\text{g/ml}$ and urinary excretion rates in 6 hours were 27.1%, 47.3% respectively. $T_{1/2}$ (half-life time) was around 1 hour.

(3) Two grams of TIPC were administered twice a day to 8 cases including pneumonia (4 cases), pyelonephritis (2 cases), gangrene (1 case) and enteritis (1 case). The clinical results were as follows: excellent in 1, good in 5, fair in 1 and undetermined in 1 case.

(4) No side effect was found including laboratory findings of urine, peripheral blood, renal and hepatic functions.