Ticarcillin にかんする基礎的，臨床的研究

上田良弘・右馬文彦・呉　京修・岡本緩子・大久保　滉
関西医科大学第一内科

近年，グラム陰性菌を対象とする penicillin (PC) 系抗生剤の開発が進みつつあるが，最近，英国ビーチャム社から出された注射用の半合成 PC である Ticarcillin (以下 TIPC) は，Carbenicillin (CBPC) に類似の構造をもつ広範囲抗菌スペクトル抗生剤で，しかも緑膿菌に対する抗菌性が CBPC より強いものとして注目されている。

今回，われわれはこの製剤について基礎的，臨床的に検討する機会を得たので，その結果を報告する。

感受性検査

病巣分離および一部教室保存の菌について TIPC の MIC (最小発育阻止濃度) を測定し，CBPC および Sulbenicillin (SBPC) のそれと比較検討した。方法は化学療法学会標準法にもとづく寒天平板希釈法[1] によった。

Staph. aureus (20株) に対する MIC は 0.2～25 μg/ml の間に巾広く分布し，CBPC, SBPC とほぼ同様な分布を示している (Table 1)。これらの相関関係を Fig. 1 に示したが，CBPC, SBPC ともに TIPC より優れるもの，劣るもの，いろいろであるが CBPC より数段優れるものもある。

Pseudomonas aeruginosa (50株) に対する TIPC の MIC は，培養原液では，このうち41株が25～50 μg/ml にあり，CBPC および SBPC と大体同じであるが，培養菌液を100倍希釈した場合の MIC は約 1～2 段階 MIC が低くなっている。この傾向は SBPC にも同程度に認められ，CBPC では，その低下の度がやや少ない (Table 2)。

これらの相関関係を示したのが Fig. 2 および Fig. 3 であるが，SBPC および CBPC と TIPC はほぼ相関している。

E. coli (20株) に対する TIPC の MIC は培養原液では CBPC および SBPC と同じように巾広く分布し，100倍希釈菌液では 3 者いずれも 12.5 μg/ml 以上のもののMIC が低くなり，全体的に 0.8～6.2 μg/ml にあつまっている (Table 3)。これらの相関関係を Fig. 4 およ

Table 1 Antibacterial activity of ticarcillin

Staphylococcus aureus

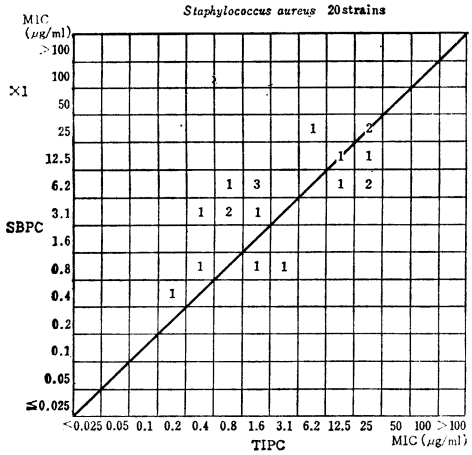
Drug	Bac. count	MIC (μg/ml)										Total
		0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	
Ticarcillin	×1	1	2	3	5	1	1	2	5			20
SBPC			1	3		4	7	2	3			20
CBPC			4	3	1		2		2	5	2	19

Table 2 Antibacterial activity of ticarcillin

Pseudomonas aeruginosa

Drug	Bac. count	MIC (μg/ml)								Total
		1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	
Ticarcillin	×1				2	14	27	3	4	50
SBPC						10	14	1	4	29
CBPC						7	13	7	2	29
Ticarcillin	×100			6	12	16	12	1	3	50
SBPC				2	9	9	7		2	29
CBPC				2	1	5	1		3	12

Fig. 1 Correlation between TIPC *vs* SBPC and CBPC



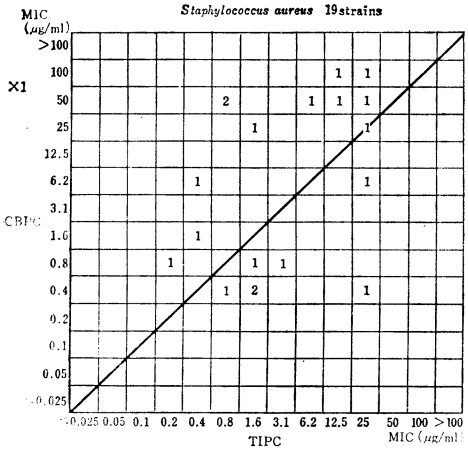
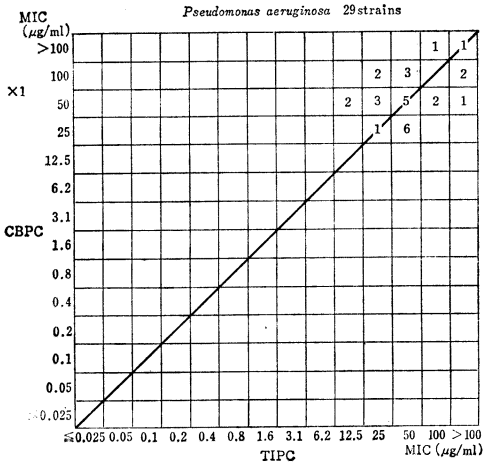


Fig. 2 Correlation between TIPC *vs* CBPC



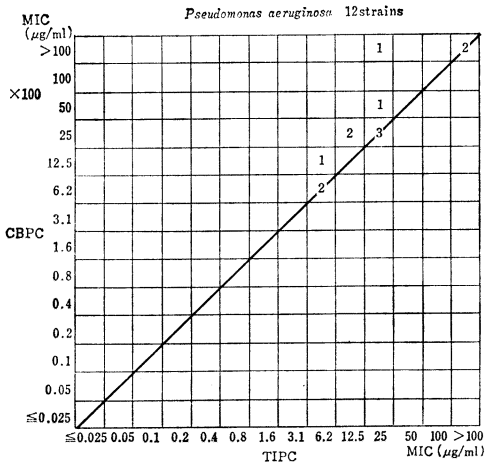


Table 3 Antibacterial activity of ticarcillin

E. coli

Drug	Bac. count	MIC (μg/ml)									Total
		0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	
Ticarcillin		2	3	2	2	2	1	1	4	3	20
SBPC	×1	1		3	5	2	3		1	5	20
CBPC		4		4	2	1	3	1	1	4	20
Ticarcillin		3	3	3	4		3		1	3	20
SBPC	×100	2	1	3	8	1	1		1	3	20
CBPC		5		3	5		3			4	20

Fig. 3 Correlation between TIPC *vs* SBPC

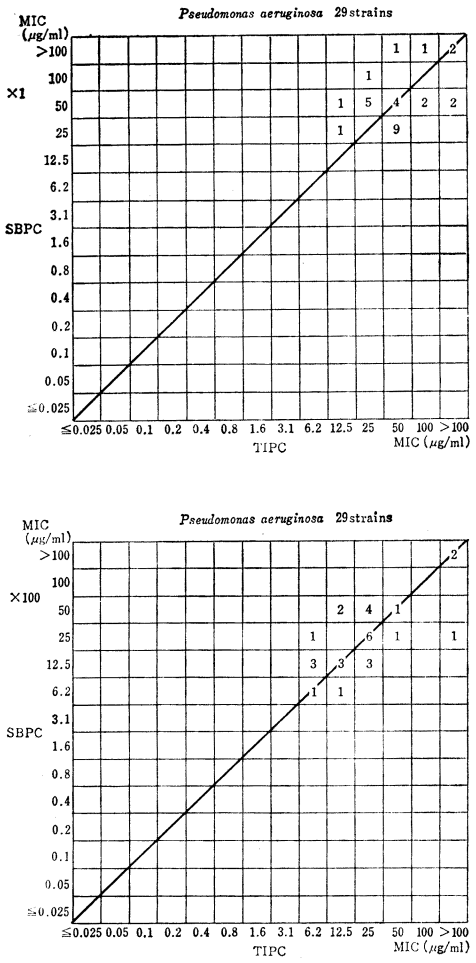
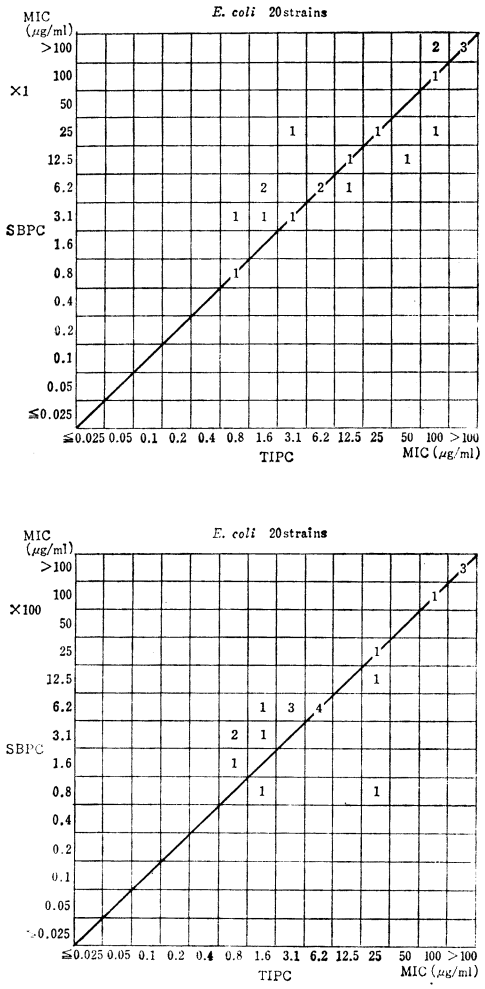


Fig. 4 Correlation between TIPC *vs* SBPC



び5に示したが，CBPC，SBPC ともに TIPC と同じあるいは1～2段階の差を認めるだけである。

Klebsiella pneumoniae に対する TIPC の MIC (10株) はそのほとんどが100 μg/ml ないし，それ以上の耐性を示し，菌液の100倍希釈で MIC 100μg/ml のものが12.5μg/ml 以下になっている。CBPC, SBPC でも耐性株が多く，TIPC とほぼ同様な分布を示す(Table 4)。

Proteus mirabilis (10株) に対する TIPC の MIC は3.1～100μg/ml の間にあり，菌液の100倍希釈で，ほとんどの株が0.4ないし3.1μg/ml となる。SBPC および CBPC は培養原液では25μg/ml 以上と0.8～1.6μg/ml の MIC の2相性を示すが，菌液100倍希釈では大部分0.4～3.1μg/ml となる (Table 5)。

なお *Klebsiella pneumoniae* および *Proteus mirabilis* の TIPC, CBPC, SBPC の相関関係をみたものが Fig. 6, 7 で，*Proteus mirabilis* の培養原液では CBPC あるいは SBPC のほうが TIPC よりよい株が多いが，菌液100倍希釈では CBPC と TIPC の MIC はよく一致し，SBPC では一致するもの，あるいは TIPC のほうが優れるものなどがある。

血清中濃度および尿中排泄

Pseudomonas aeruginosa NCTC 10490株を検定菌とする帯培養法[2]により測定した。standard curve を TIPC の Monitrol 血清希釈と，pH 7.2の燐酸緩衝液希釈の両方で作製し，血清中濃度測定には前者を，尿中排泄量測定には後者の標準曲線を用いた。

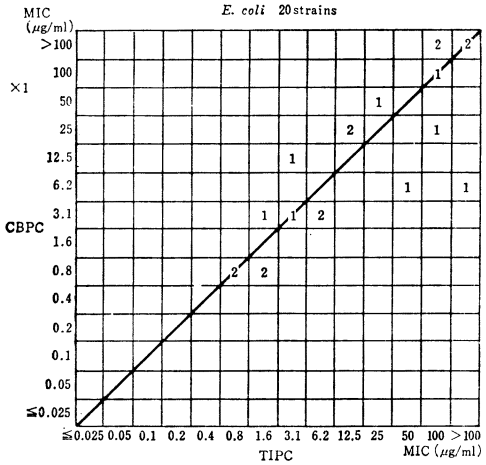
ヒト血清中濃度：SBE の患者の回復期(肝・腎機能正常) に3g の TIPC を200ml のハルトマン液に溶解して1時間で点滴し，点滴開始後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 5お

Table 4 Antibacterial activity of ticarcillin

Klebsiella pneumoniae

Drug	Bac. count	MIC (μg/ml)								Total
		1.1	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	
Ticarcillin	×1				1			2	7	10
SBPC						1	1	1	7	10
CBPC					1		1	1	7	10
Ticarcillin	×100		1	1	1				7	10
SBPC				1		2	1	2	4	10
CBPC			1		1	2			6	10

Fig. 5 Correlation between TIPC *vs* CBPC



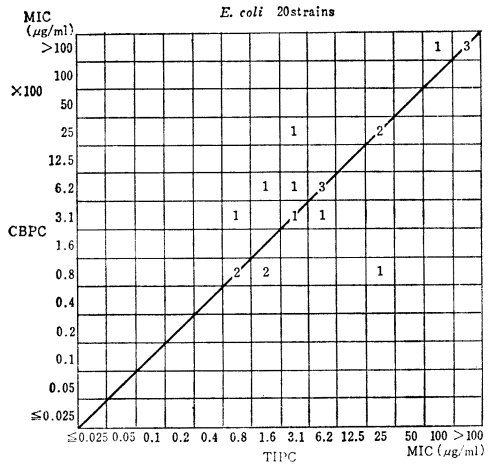
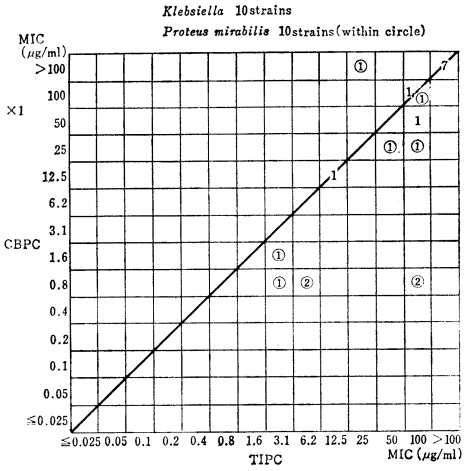


Fig. 6 Correlation between TIPC *vs* CBPC



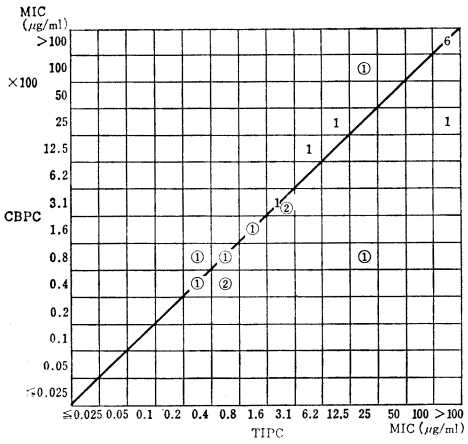


Table 5 Antibacterial activity of ticarcillin

Proteus mirabilis

Drug	Bac. count	MIC (μg/ml)										Total
		0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100	
Ticarcillin					2	2		1	1	4		10
SBPC	×1		3	4	1					2		10
CBPC			5	1				2		1	1	10
Ticarcillin		2	3	1	2			2				10
SBPC	×100		3	1	5			1				10
CBPC		3	3	1	2					1		10

Fig. 7 Correlation between TIPC *vs* SBPC

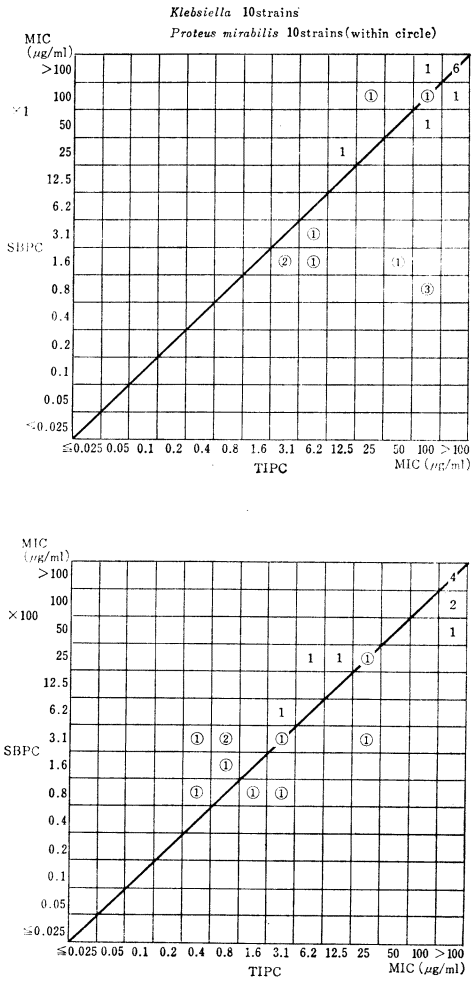
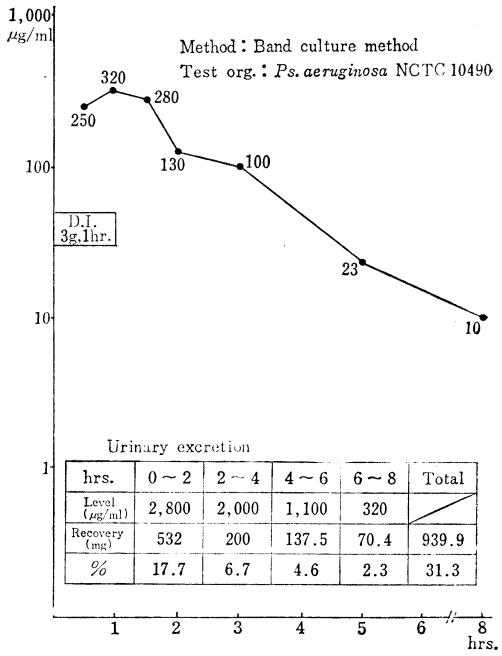


Fig. 8 Serum level and urinary excretion of ticarcillin (Case No. 1 : 36y., SBE)



よび8時間目に採血，その血清中濃度を測定した。点滴終了時（点滴開始1時間目）の血清中濃度は320 μg/ml，終了1時間目に130 μg/ml，以後漸次下降し，8時間目になお10 μg/ml をみとめた (Fig. 8)。

ヒト尿中排泄：血清中濃度測定と同時に TIPC 注射開始後2時間毎に採尿，尿量を測定し，その一部の尿を pH 7.2 の燐酸緩衝液で40倍に希釈し，TIPC の濃度を測定した。注射開始後8時間までの尿中回収率は31.3%であった (Fig. 8)。

臓器内濃度

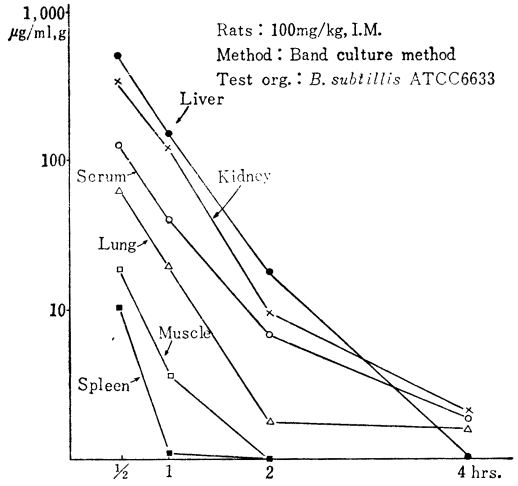
ラット3匹を1群として，100 mg/kg の TIPC を筋注後，1/2，1，2，4時間に瀉血死させて，それぞれの臓器のエマルジョンを作製し，24時間冷蔵庫に放置し，その

Table 6 Tissue concentration of ticarcillin in rats

100 mg/kg, I. M. (μg/ml, g)

Organ \ Time	30′	1°	2°	4°
Liver	480.0	147.5	16.6	0
Spleen	10.2	1.1	trace	0
Kidney	323.3	114.2	9.2	2.1
Lung	63.8	19.8	1.8	1.6
Muscle	18.7	3.6	0	0
Brain	0	0	0	0
Serum	127.7	40.0	5.6	1.0

Fig. 9 Tissue concentration of ticarcillin



上清を試料として TIPC の濃度を測定した。測定方法は，検定菌を *B. subtilis* ATCC 6633 を使用し，他は前述と同一方法で行なった。Fig. 9 のとおり，その濃度順位は肝，腎，血清，肺，筋および脾の順であった。それぞれの数値を Table 6 に示した。

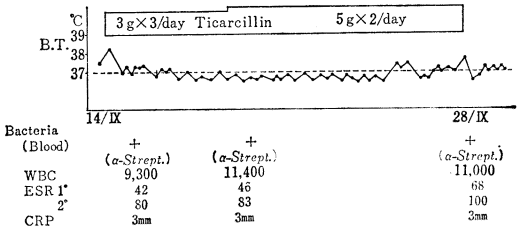
臨床使用成績

対象は昭和50年2月～51年12月までに当科に入院した亜急性細菌性心内膜炎1例，肺炎1例，慢性気管支炎の急性悪化例2例，肺癌に合併した感染症(呼吸器)1例，眼窩感染性肉芽腫1例，計6例で，TIPC を単独で5%ブドウ糖またはキシリトール 250 ml ないし 500 ml に溶解し，60～90分かけて点滴静注で使用し，その効果を検討した (Table 7)。抗菌製剤としては，TIPC 単独投与としたが，症例2と6に ACTH の併用投与を行なった。なお，効果判定の基準は臨床症状の経過および細菌の消長をもって行なった。

症例 1：Y. A., 36才，♂，亜急性細菌性心内膜炎(SBE)

昭和51年8月中旬，急に39°C台の発熱をみとめるようになり某医で加療，10日間位で一時下熱したが9月6日再度 38° ないし 39°C 台の発熱が持続するようになり，9月14日本院に入院した。当時心雑音を聴取し，血中から α-haemolytic *Streptococcus* を検出し，SBE と診断，TIPC 1回 3g，1日3回（1日量9g）の点滴静注を行ない，2日目から 37°C ないし 36°C 台に解熱，5日目から1日10g を使用したが投与11日目にも菌は消失せず，再度発熱をみとめ，1日12g に増量，3日目に下熱傾向を示したが，4日目には 38°C 台の発熱をきたしたため TIPC の使用を中止し，無効と判定した症例で，この例は後に他の PC 系薬剤を使用して一応治癒している (Fig. 10)。

Fig. 10 Case report of No. 1 : 36y., ♂, SBE



症例 2：N. O., 54才，♂，肺炎

昭和50年10月中旬頃から，下肢から上行性の運動・感覚障害をきたし，10月下旬脊髄炎の診断のもとに入院，以後，麻痺は進行し，やがて嚥下性肺炎をきたし，本剤を1回5g 4日間の使用で効なく，1日10g(分2)に増量3日目から下熱傾向を示したが，呼吸麻痺で死亡し，TIPC の効果は判定不能である。

症例 3：T. M., 77才，♂，肺癌に合併した呼吸器感染症

昭和50年12月から肺癌の診断のもとに化学療法を施行していたところ，昭和51年5月中旬から発熱あり，喀痰中に *Pseudomonas aeruginosa* を認め，TIPC 1日8g (分2)の点滴投与によって4日目には平熱となり，咳嗽および喀痰も減少したが胸部所見の改善は認められなかった。

症例 4：S. O., 55才，♀，慢性気管支炎

昭和51年3月中旬，左胸痛，咳嗽を認め湿性肋膜炎として4月26日入院，肋膜炎の軽快した頃，喀痰から *Pseudomonas aeruginosa* を多数検出，TIPC を1日8g (分2) 7日間の使用で喀痰量は漸次減少し，菌も著明に少なくなった。

Table 7 Clinical trials of ticarcillin

No.	Age	Sex	Body weight	Diagnosis	Isolated bacteria	Disc sensitivity (CBPC)	Route	Daily dose	Days	Total dose	Effect		Side effect
											Clinical	Bact.	
1	36	♂	57.0	S. B. E.	α-haemol. *Strept.*		D. I.	3g×3 5g×2 6g×2	4⅓ 7 3	39g 70g 36g	−	−	−
2	54	♀	51.0	Pneumonia Myelitis	Unknown		D. I.	5g×1 5g×2	4 4	20g 40g	Unknown	Unknown	−
3	77	♂	43.0	Pneumonia Lung cancer	*Ps. aeruginosa*	+	D. I.	4g×2 4g×2	7 2.5	56g 20g	+	Unknown	−
4	55	♀	52.0	Bronchitis chr.	*Ps. aeruginosa*	+++	D. I.	4g×2	7	56g	+	+	−
5	70	♀	41.0	Bronchitis chr.	*Ent. cloacae*	++	D. I.	2g×2	14	56g	+	*Ent. cloacae* ↓ *Kleb.* *Pr. mirab.*	−
6	42	♂	50.0	Orbital phlegmon Myelofibrosis	Unknown		D. I.	4g×2	8	64g	+	Unknown	−

Table 8 Laboratory findings on ticarcillin treatment

No.	Blood								Hepatic						Kidney			
	RBC (×10⁴/mm³)		Ht (%)		Hb (g/dl)		WBC (/mm³)		GOT (U.)		GPT (U.)		Al-Pase (K. A. U)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	438	444	38	39	12.5	12.6	9,300	11,000	18	18	14	19	5.8	7.1	12	13	1.0	1.0
2	447	432	41	37	14	13.4	25,100	18,100	13		9		6.2		9	43		
3	426	453	37	36	10.2	11.1	9,900	12,800	17	23	6	11	14.5	18.8	20	32	1.5	1.4
4	448	437	40	38	13.3	12.7	4,500	3,700	17	20	7	10	4.4	4.6	11	10	1.4	1.2
5	396	368	37.2	34.2	12.3	10.5	6,400		34	24	25	29	6.9	4.3	11	10		
6	334	223	31	19	10.7	6.9	3,200	6,000	11	13	16	11	4.7	5.5	21	14	0.8	0.5

症例 5：N. Y.，70才，♀，慢性気管支炎

心筋障害，動脈硬化症および慢性気管支炎の患者で再三慢性気管支炎の増悪をくり返し，その度に諸種抗生剤を使用している。今回も発熱をきたし，咳嗽および喀痰の増加，血沈値の亢進があり喀痰から *Ent. cloacae* を多数検出し，TIPC 1日4g（分2）の使用で7日目には平熱となり，投与前1時間 66 mm であった血沈も 31 mm となった。ただし喀痰中菌は *Klebsiella* と *Pr. mirabilis* に交代し，ついで *Pr. mirabilis* および *Pr. morganii* を検出するようになった。

症例 6：Y. A.，42才，♂，眼窩部炎症性肉芽腫症

昭和50年2月から骨髄線維症として入院中，左眼窩部に腫瘤を形成，蜂窩織炎を伴い 38°C の発熱および疼痛が持続した。炎症性肉芽腫症として本剤を1日8g（分2）使用によって腫瘤は著明に縮少し，漸次平熱となり8日間の使用で中止した。なお切開していないため菌検索は行ない得なかった。

以上6例のうち臨床的には4例が有効，細菌学的には不明の3例を除き，*Streptococcus* のSBE には無効，緑膿菌性気管支炎の1例に有効，他の1例は菌交代をきたしている。

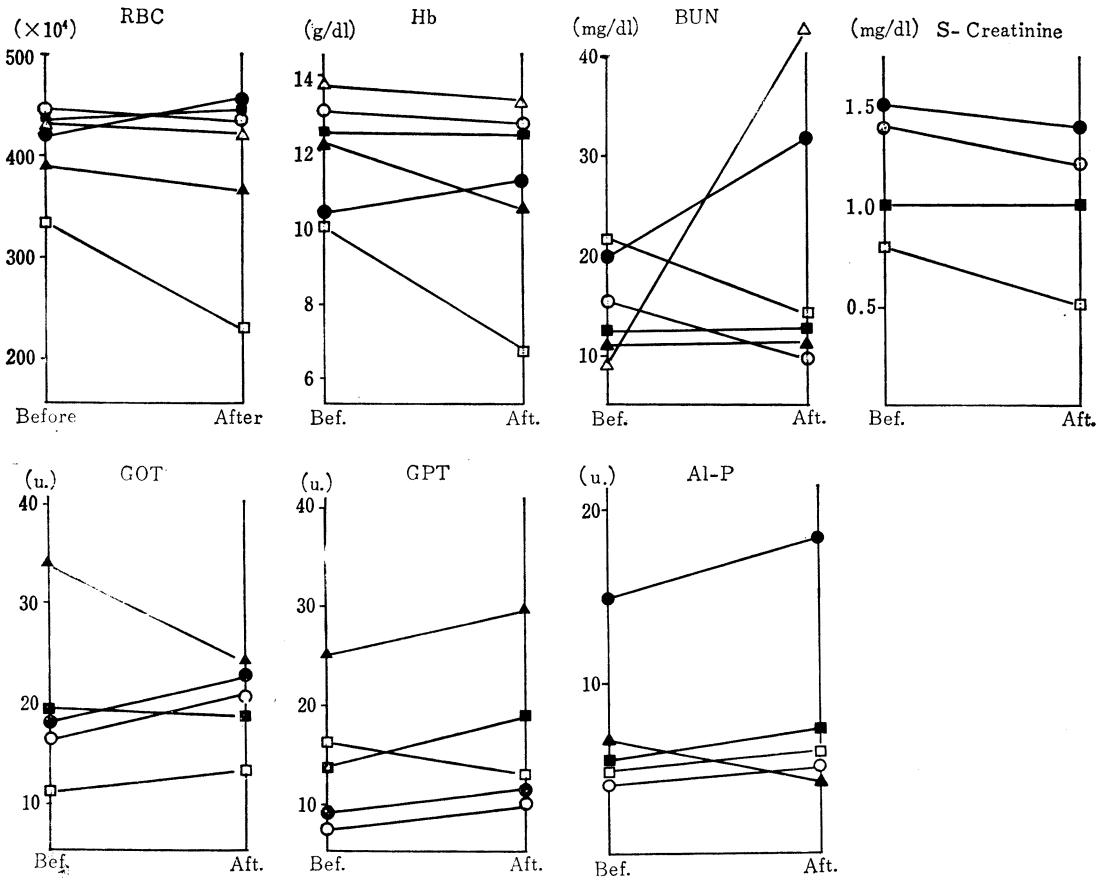
次に使用前後の臨床検査成績であるが(Fig. 11)，RBC ($334\times10^4\rightarrow223\times10^4$)，Ht (31→19%) および Hb (10.7→6.9 g/dl) の低下が1例 (No. 6) にみられるが，原疾患が myelofibrosis の例で，本剤の副作用とは断定し難い。また BUN 上昇の2例 (9→43，20→32) は，1例 (No. 2) が脊髄炎による麻痺例，もう1例 (No. 3) は肺腫瘍の末期症状で，尿路感染もあり，死亡直前の値で本剤によるものと考えにくい (No. 2 のクレアチニンは測定していない)。その他 GOT，GPT，Al-P およびクレアチニンには異常を認めなかった。

また，これら以外に副作用と思われる症状はいずれの例にも認められなかった。

考案ならびに結語

最近，グラム陰性桿菌に有効な抗生剤がつぎつぎと開

Fig. 11 Laboratory data before and after treatments of ticarcillin



発され，とくにPC系およびcephalosporin系のそれが目立っている。今回検討を加えたTicarcillinもそのうち，PC誘導体の1つで，α-carboxy-3-thienylmethyl penicillinとして半合成されたものである。

まず，諸種細菌に対する感受性検査では，*E. coli*および*Pseudomonas aeruginosa*にCBPCあるいはSBPCとほぼ同様な感受性を示し，これらは接種菌量により影響をうけ，培養原液を100倍希釈した時にMICは数段低くなる。その影響は，TIPC, SBPCついでCBPCの順につよかった。

*Proteus mirabilis*に対して菌量が多い場合はSBPCあるいはCBPCよりやや劣るようであるが菌量を少なくする（100倍希釈）と，それらと同等のMICを示した。

なお，*Klebsiella pneumoniae*に対しては100 μg/mlないし，それ以上の耐性を示していた。

これら細菌学的感受性成績はACRED[3]やBODEY[4]の成績とよく一致している。

敗血症の患者で本剤を使用した例に治癒後TIPCを3g 1時間点滴し，その血中濃度を測定した結果，最高320 μg/mlとなり臨床効果の充分期待できる高さを示し，投与開始3時間目にもなお100 μg/mlを保っている。なお8時間までの尿中排泄量は31.3%で，諸家の成績よりやや低いようである[5][6]。

ラットにTIPCを投与して，その臓器内濃度を測定した結果，肝>腎>血液>肺の順にその移行は良好であった。なお，この濃度順位をわれわれ[7][8]が以前に行なったCBPC, SBPCのそれと比較すると，後2者では腎のほうが肝よりも高い傾向を示し，TIPCのほうが肝集中性が強いのかと考えられる。

亜急性細菌性心内膜炎，肺炎，肺癌に併発した感染症（呼吸器），眼窩部感染性肉芽腫の各1例および慢性気管支炎の急性増悪2例にTIPCを使用し，臨床的に4例に有効で，菌の証明し得た3例中1例は菌交代し，*Ps. aeruginosa*性気管支炎には有効，*Streptococcus*によるSBEには無効であった。副作用として自覚的なものは認められず，1例に赤血球ならびに血色素量の低下，他の2例にBUNの上昇を認めたが，いずれも重篤な基礎疾患をもつものであり，本剤によるものとは断定しがたい。

以上の基礎的，臨床的検討の結果，TIPCはSBPCやCBPCと同等あるいはそれ以上の効果を期待し得る抗生剤であると認め得る結果を得た。

文　献

1) 最小阻止濃度測定法。Chemotherapy 16：98～99, 1968

2) 大久保　滉，岡本緩子：体液，組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定—特に帯培養法 band culture method について—。日本臨床 32(2)：205～211, 1973

3) ACRED, P.; D. M. BROWN, E. T. KNUDSEN, G. N. ROLINSON & R. SUTHERLAND : New semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Nature 215：25～30, 1967

4) BODEY, G. P.; V. RODRIGUEZ & J. P. SMITH : *In vitro* studies of a new semisynthetic penicillin, 6-(D-α-sulfoaminophenyl acetamido)-penicillanic acid. Appl. Microbiol. 18：76～79, 1969

5) KLASTERSKY, J.; A. HENRI & D. DANEAU : Ticarcillin, new semisynthetic penicillin active on *Pseudomonas aeruginosa* : *In vitro* activity and blood levels in man. J. Clin. Pharmacol. 172～175, 1974

6) RODRIGUEZ, V.; J. INAGAKI & G. P. BODEY : Clinical pharmacology of ticarcillin (α-carboxy-3-thienylmethyl penicillin, BRL-2288). Antimicr. Agents & Chemoth. 4(1)：31～36, 1973

7) 大久保　滉，藤本安男，岡本緩子，東田二郎：Carbenicillinの基礎的臨床的研究。Chemotherapy 17：1171～1174, 1969

8) 大久保　滉，藤本安男，岡本緩子，呉　京修，牧野純子：Sulfobenzyl penicillinについての基礎的臨床的研究。Chemotherapy 19：943～953, 1971

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON TICARCILLIN (TIPC), A NEWLY DEVELOPED SEMI-SYNTHETIC PENICILLIN

YOSHIHIRO UEDA, FUMIHIKO UBA, KYOSHU GO,
YURUKO OKAMOTO and HIROSHI OHKUBO
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Osaka

1) Sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to ticarcillin (TIPC) :
The MIC of TIPC against 50 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from human infections was 25~50 μg/ml, similarly to CBPC or SBPC.
2) Tissue concentrations of TIPC in rats :
Studies on the distribution of TIPC in rats organs after intramuscular injection revealed the highest concentration in liver, followed by kidney.
3) Blood levels and urinary excretion in a patient :
Following a single intravenous administration (drip infusion for one hour) of 1.0 g TIPC, the maximum serum level was 320 μg/ml after one hour. The urinary recovery rate was 31.3% in eight hours.
4) Clinical trials :
Four of the six patients responded favorably to the treatment with TIPC.
No side effects (clinically and laboratory findings) were found.