

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

柴田清人・由良二郎・品川長夫・鈴木一也・西 秀樹
 鈴木芳太郎・土井孝司・恵美奈 実・石川 周・高岡哲郎
 名古屋市立大学第一外科学教室
 (主任：柴田清人教授)

Ticarcillin (以下 TIPC) は英国ビーチャム社研究所において開発された Carbenicillin (CBPC), Sulbencillin (SBPC) 類似の新しい半合成注射用 penicillin 系製剤である。本剤は、グラム陽性・陰性菌に対して殺菌的に作用し、とくに *Ps. aeruginosa* に対して CBPC, SBPC より抗菌力で優ると報告されている¹⁾²⁾。また、代謝においても腎からすみやかに排泄され、大部分が活性を持ったまま尿中に回収される³⁾。

今回、われわれは、TIPC に関して若干の基礎的検討を行なうとともに、臨床例に使用したのでその成績について報告する。

抗 菌 力

外科的感染症病巣から分離した *Ps. aeruginosa* 54 株, *E. coli* 32 株, *Klebsiella* 22 株に対する TIPC, CBPC の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した (pH7.0 heart infusion 培地, 接種菌量 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml)⁴⁾。

Ps. aeruginosa に対して TIPC の MIC ピークは、 $25 \mu\text{g/ml}$ にあり CBPC の $50 \mu\text{g/ml}$ より 1 段階良い値を示した。100 倍希釈した 10^6 cells/ml においては 12.5 および $25 \mu\text{g/ml}$ にピークが見られ、CBPC より 1~2 段階良い値であり、接種菌量の影響が少みられる。

E. coli に対しては 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml とも TIPC, CBPC のピークが 3.12 と $12.5 \mu\text{g/ml}$ にそれぞれみられ、CBPC より TIPC のほうが 2 段階程良い値を示すが、約 50% の株が MIC $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌と思われる。

Klebsiella については 10^8 cells/ml の場合、その大部分が TIPC, CBPC とも MIC $100 \mu\text{g/ml}$ 以上と感受性がなく、100 倍希釈した場合、約 50% に感受性をしめし、接種菌量の影響を受けている。*Ps. aeruginosa* 100 倍希釈で感受性相関をみてみると、TIPC のほうが CBPC より 1~2 段階、なかには 3 段階 MIC 値で良い値を示す株が見られる (Table 1, Fig. 1~4)。

正常家兎胆汁内移行

正常家兎 (雄 3 kg 前後) 4 羽をそれぞれ局麻下に開腹し、総胆管にカニューレを施し、胆汁排泄が一定になったところで、TIPC を 20 mg/kg 静脈内 1 回投与した。血清は 1/2, 1, 2, 4, 6 時間後に採取、胆汁は 1 時間ごとに全量を採取し、6 時間まで行なった。測定方法は *Ps. aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とする、薄層 cup 法により、standard は pH7.0 の phosphate buffer で希釈し作製した。

血清内濃度は、1/2 時間値に平均 $15.2 \mu\text{g/ml}$ で時間とともに低下が見られた。胆汁内濃度では 1 時間値で平均 $34.7 \mu\text{g/ml}$ で、血清内濃度の 2 倍程高く、その低下は時間とともにすみやかであった (Fig. 5)。

ヒト胆汁内移行

膵頭部癌で、外胆道を増設した患者と、総胆管閉塞で、PTC ドレナージを施した患者の 2 例について、TIPC 2.0 g の静注 1 回投与を行なった後、血清と胆汁を採取してそれぞれの濃度を測定した。測定方法は standard として、血清は Monitrol 血清、胆汁は pH8.0 の phosphate buffer を使用した点を除いては、前述の方法と全く同じである。

症例 1 (Table 2) は 52 才の女性で膵頭部癌で外胆道を設けた症例である。血清内濃度のピークは投与後 1/4 時間にあり、以後時間とともに低下がみられる。胆汁内濃度は 1~2 時間に $29.3 \mu\text{g/ml}$ のピークがみられ、回収量でも最大である。総回収率は 0.083% と臨床例では良いほうであった。本症例は軽度の肝機能障害を有し、MG (モイレングラハト) 80, T-bilirubin 10.5 mg/dl , ZTT 4.5, TTT 1.2, GOT 44, GPT 62, Al-Pase 26.4 k. A., BUN 6 で腎機能は正常であった。

症例 2 (Table 2) は 70 才の女性で、肝門部腫瘍のため総胆管閉塞を起し、黄疸軽減手術として PTC ドレナージを施した症例で、MG 20, T-bilirubin 2.6 mg/dl , ZTT 11.1, TTT 7.8, GOT 42, GPT 30, Al-Pase 17.5 k. A., BUN 12 の臨床検査値を示し、腎機能

Table 1 Antibacterial activity of TIPC and CBPC
(Clinical isolated organisms from surgical lesions)

Organisms	MIC($\mu\text{g/ml}$)		Inoculum size(cells/ml)												
	Drug			0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400	
<i>Ps. aeruginosa</i> (54 strains)*	TIPC	10^8		1	1		6	20	11	9	3	1	2		
		10^6		1	1	2	16	19	6	4	2	1	2		
	CBPC	10^8				1		3	10	6	3	1	3		
		10^6			1	1		10	27	5	4	2	4		
<i>E. coli</i> (32 strains)	TIPC	10^8		1	11	3	1		1	1	4		10		
		10^6	1	5	10		1		1		1	3	10		
	CBPC	10^8				1	10	4	2		2	3	10		
		10^6				8	7	1	1		2	3	10		
<i>Kleb. pneumoniae</i> (22 strains)	TIPC	10^8			2					2	4	6	8		
		10^6		3	5				1	4	4	3	2		
	CBPC	10^8					1		1	1	2	10	7		
		10^6				4	4		1	1	5	5	2		

* 27 strains for CBPC (10^8 cells/ml)

Fig. 1 Correlation between TIPC and CBPC
Ps. aeruginosa 45 strains (10^6 cells/ml)

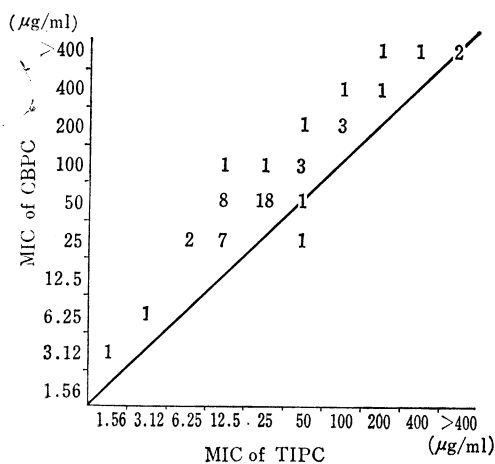
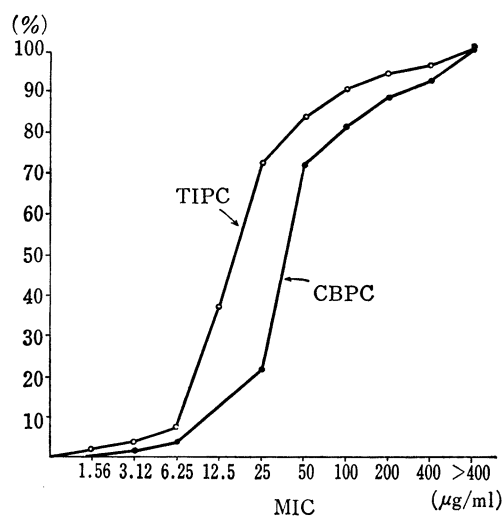


Fig. 2 Cumulative distribution of sensitivity
Ps. aeruginosa 54 strains (10^6 cells/ml)



は正常であった。血清内濃度は投与後1/2時間に160.0 $\mu\text{g/ml}$ のピークがみられ、以後時間とともに低下している。胆汁内濃度は2~3時間にピークがみられるが、回収量は症例1と同じく1~2時間値に一番多くみられる。

家兎と同様に臨床例でも胆汁内移行が良好であり、胆汁内濃度(ピーク時 No.1 29.3 $\mu\text{g/ml}$, No.2 15.3 $\mu\text{g/ml}$)から臨床的に効果が期待できると示唆される(Table 2, Fig.6)。

臨床使用成績

昭和50年1月から10月までに当科に入院した患者のうち、主として術後に発症した9例にTIPCを使用した。内訳は、腹膜炎3例(No.1, 4, 5)、肝・胆道系3例(No.2, 8, 9)、創傷感染1例(No.3)、尿路感染症2例(No.6, 7)である。臨床効果として、著効3、有効

Fig. 3 Cumulative distribution of sensitivity
E. coli 32 strains (10^6 cells/ml)

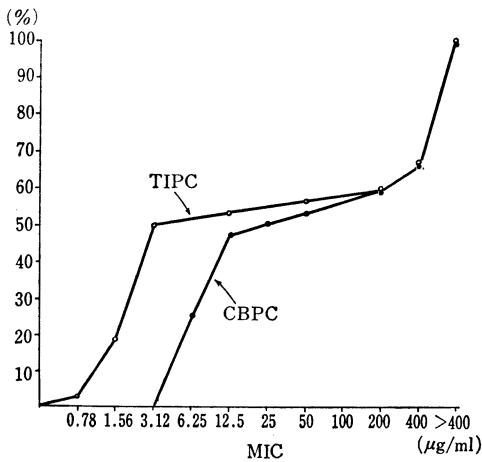


Fig. 4 Cumulative distribution of sensitivity
Kleb. pneumoniae 22 strains (10^6 cells/ml)

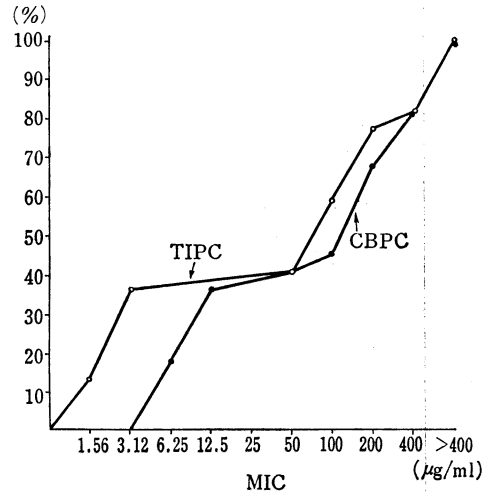


Table 2 Biliary excretion of TIPC (2.0g one shot I. V.)

Case 1

Time	1/4	1/2	1	2	4	6 hr.
Blood level	167.5	116.5	105.5	42.0	15.0	3.5 µg/ml
Time	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6 hr.
Bile level	14.8	29.3	17.7	9.9	6.5	2.5 µg/ml
Bile recovery	251.6	556.7	424.8	217.8	130.0	77.5 µg

Bile recovery (0~6 hr.): 1,658.4 µg (0.083%)

Case 2

Time	1/4	1/2	1	2	4	6 hr.
Blood level	N. D. *	160.0	140.0	45.7	12.3	4.2 µg/ml
Time	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6 hr.
Bile level	1.5	14.0	15.3	7.3	3.1	2.6 µg/ml
Bile recovery	55.8	225.4	208.1	109.5	42.8	60.3 µg

Bile recovery (0~6 hr.): 701.9 µg (0.035%)

* N. D. : Not done

3, やや有効1, 無効1, 不明1の成績を得た。臨床効果の判定基準は(1)著効: 3日以内に主要症状の大部分が消失したもの, (2)有効: 5日以内に主要症状の1つ以上が消失したもの, (3)やや有効: 5日以内に主要症状の1つ以上が, 緩解したもの, (4)無効: 5日以上経過しても全く不変あるいは増悪したもの, (5)不明: 途中で治療を中止したものとか, 他剤を併用したもので有効率算定にあたっては除外したものである。

病巣から検出された菌種は *Ps. aeruginosa* と *Citro-*

bacter の混合感染1例 (No.6), *E. coli* 単独感染2例 (No.4, 5), *E. coli*, *Proteus* sp. そして *Kleb. pneumoniae* の混合感染1例 (No.8), *Pr. mirabilis* の単独感染1例 (No.3), *Klebsiella* と *Enterobacter* の混合感染1例 (No.1), *Citrobacter* と GNB の混合感染1例 (No.7), GNB 感染1例 (No.9), 起因菌不明1例 (No.2) であった。除菌率は, 細菌学的効果の判定できた7例中6例の 85.7%であった。いずれも起因菌と思われる細菌が CBPC disc 感受性のあったものであ

Table 3 · Clinical

No.	Name	Age (year)	Sex	Body weight (kg)	Disease	Complicating disease
1	I. F.	40	♀	48.5	Circumscribed peritonitis	Failure of the sutures after total gastrectomy
2	Y. T.	69	♀	50.0	Liver abscess	Endotoxic shock
3	J. H.	61	♂	49.0	Wound infection	Post operation of neoplasm of the colon
4	F. S.	54	♀	52.0	Peritonitis due to appendicitis	
5	H. S.	62	♂	47.0	"	
6	N. E.	36	♀	46.0	Acute cystitis	Malignant melanoma
7	M. I.	64	♀	38.0	"	
8	H. S.	34	♂	47.5	Biliary tract infection	Intrahepatic calculus
9	J. T.	2	♂	11.0	Liver abscess	Chronic granulomatous disease

* d. i : drip infusion

** N. D. : Not detected

Table 4 Laboratory

Case No.	Blood								Hepatic			
	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($/\text{mm}^3$)		S-GOT (unit)		S-GPT (unit)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	322	407	11.7	12.8	35.5	38.2	9,300	8,600	131	108		
2	344	357	11.2	10.1	34.5	31.2	44,100	14,400	29	16	25	18
3	420	422	11.0	11.3	35.0	36.4	8,200	7,200	40	38	38	32
4	455	448	14.2	13.8	36.5	38.1	17,800	7,800	32	30	18	22
5	460	461	12.6	12.5	39.6	38.0	12,200	7,900	35	32	32	30
6	336	330	9.4	9.8	29.8	30.0	7,300	6,800	65	61	31	32
7	284	351	9.9	11.2	30.5	30.9	14,100	8,700	42	17		
8	411	441	11.8	11.9	33.5	34.7	9,900	4,300	21	36	36	44

evaluation of TIPC

Dosage			Organisms detected			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
daily dose	days	total	Before	CBPC disc	After			
3g×2d.i.*	8	48g	<i>Kleb. pneumoniae</i> <i>Enterocloacae</i>	- +	G(+) <i>cocci</i> <i>E. coli</i>	Super infection	Poor	(-)
5g×2d.i.	8	80g	N.D.**		N.D.**	Unknown	Unknown	(-)
2g×1d.i.	6	12g	<i>Pr. mirabilis</i>	##	Negative	Eradicated	Excellent	(-)
2g×1d.i.	6	12g	<i>E. coli</i>	##	Negative	"	Good	(-)
2g×1d.i.	7	14g	<i>E. coli</i>	##	Negative	"	"	(-)
3g×1d.i.	4	12g	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Citrobacter</i>	## -	Negative	"	Excellent	(-)
2g×2d.i.	10	40g	<i>Citrobacter</i> GNB	- ##	Negative	"	Good	(-)
3g×1d.i.	6	18g	<i>E. coli</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Kleb. pneumoniae</i>	## / ##	Negative	"	Excellent	(-)
1g×1d.i.	33	33g	GNB	##	N.D.**	Unknown	Fair	(-)

findings

function				Renal function		Electrolyte (mEq/l)					
Al-Pase (K. A. unit)		Total bilirubin (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Na		K		Cl	
Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
24.1	35.0	8.1	7.2	25	28	134	131	4.4	4.0	104	96
14.5	10.0	<1.0	<1.0	12	10	141	135	4.7	4.5	102	91
10.0	9.8	<1.0	<1.0	12	12	140	138	4.0	3.8	98	103
9.7	8.7	<1.0	<1.0	19	11	140	138	3.8	4.0	100	104
8.7	8.6	<1.0	<1.0	18	10	145	143	4.5	4.2	103	102
9.1	9.7	<1.0	<1.0	14	16	137	135	5.0	4.8	98	100
23.6	8.4	1.0	0.4	38	17	133	142	5.2	2.4	107	105
12.5	13.2	<1.0	0.8	12	15	141	142	4.2	4.2	104	107

Fig. 5 Concentration of TIPC in rabbit bile and serum

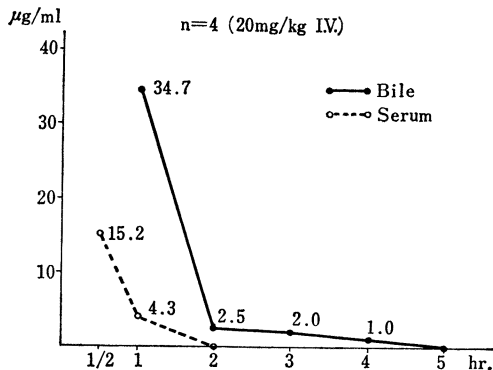
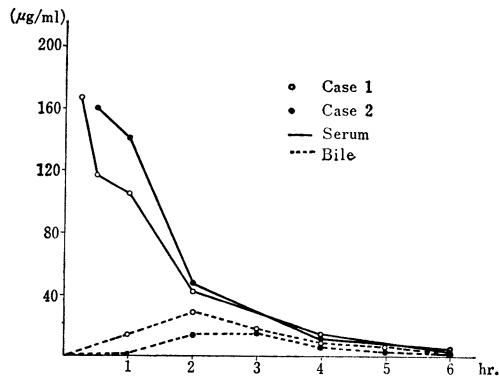


Fig. 6 TIPC serum and bile concentration in 2 patients (2.0g I.V.)



る。投与方法は2~5gを1日1ないし2回、点滴静注で行なった。投与日数は4~33日におよんだ。なお、No. 9は小児であるため、低投与量であった。他の抗菌性製剤の併用は行なわず、TIPC単独投与を原則とした(Table 3)。

副作用

臨床症状として、認められる副作用は全く認められなかった。また、血液生化学的な臨床検査についても、投与例9例中8例について行ない(No. 9は小児のため行なわなかった)、薬剤によると思われる異常値はみられなかった。症例No. 1は入院時から肝、腎機能障害を有

しており、No. 6についても肝障害を持っていた。No. 7は片腎で、しかも軽度の腎障害を有し、腫瘍が腹腔内に広まり、肝細胞への転移が考えられ、肝機能障害を起していた。また、No. 8のトランスアミナーゼの軽度上昇は原疾患(肝内結石)によるものと思われ、TIPC投与による影響ではなかった(Table 4)。

結語

1) TIPCの外科病巣分離菌に対する抗菌力をCBPCと比較した結果、*Ps. aeruginosa*, *E. coli*ともCBPCより優っていた。

2) 家兎にTIPCを静注し、胆汁内移行を測定したところ0~1時間に34.7 µg/mlの濃度が移行し、血清内濃度より高かった。ヒト胆汁内濃度を2例の患者で測定したところ、1~3時間に15~30 µg/mlのpeakがみられた。

3) 臨床的には9例に投与し、著効3、有効3、やや有効1、無効1、不明1で全体的には75%の有効率を、細菌学的には85%の除菌率を得た。

4) 本剤投与による副作用は、1例もみられなかった。

文献

- BODEY, G. P. & B. DEERHAKE: *In vitro* studies of α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, a new semisynthetic penicillin. *Applied Microbiology* 21 (1): 61~65, 1971
- NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: Semisynthetic penicillin 6-[D(-)- α -carboxy-3-thienylacetamido] penicillanic acid active against *Pseudomonas in vitro*. *Applied Microbiology* 21 (1): 66~70, 1971
- ACRED, P.; P. A. HUNTER, M. LINDA & G. N. ROLINSON: α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin: *In vivo* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* -1970: 396~401, 1971
- 小酒井望, 五島瑛智子, 中沢昭三, 紺野昌俊, 三橋進, 松本文夫, 中山一誠, 清水喜八郎, 岡本緩子: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について. *Chemotherapy* 22 (6): 1126~1128, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON
TICARCILLIN (TIPC) ON SURGICAL FIELD

KIYOHITO SHIBATA, JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, KAZUYA SUZUKI,
HIDEKI NISHI, YOSHITARO SUZUKI, TAKASHI DOI, MINORU EMINA,
MASARU ISHIKAWA and TETSURO TAKAOKA

The First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine
(Director : Prof. KIYOHITO SHIBATA)

The following conclusions were obtained on a new semisynthetic penicillin, ticarcillin (TIPC).

1) Antibacteria activity

The minimum inhibitory concentraion (MIC, $\mu\text{g/ml}$) of TIPC and carbenicillin (CBPC) was examined against *Ps. aeruginosa*, *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from surgical lesions.

The results demonstrated stronger activity of TIPC against *Ps. aeruginosa* and *E. coli* than that of CBPC, same as *Kleb. pneumoniae*.

2) Absorption and excretion

Biliary excretions and serum levels were measured in rabbits and clinical cases.

Bile levels of TIPC in rabbits were $34.7 \mu\text{g/ml}$ after 0~1 hours, and that was higher than serum level. In two human clinical cases, bile levels were $15\sim 30 \mu\text{g/ml}$ after 1~3 hours.

3) Results of clinical applications

TIPC was administered in 9 patients, and the clinical results obtained were excellent in 3, good in 3, fair in 1, poor in 1 and unknown in 1 case, then clinical effective rate was 75%. Bacterial eradicated rate was 85%.

4) No side effect was obtained.