

Ticarcillin にかんする臨床的研究

薄田芳丸・関根 理・青木信樹
若林伸人・林 静一・渡辺京子

信楽園病院

Ticarcillin は英国ビーチャム社研究所で開発された注射用半合成ペニシリンで, Carbenicillin に類似の構造と抗菌活性を有し, 緑膿菌に対しては Carbenicillin よりもすぐれた抗菌力を示すとされている¹⁾²⁾。

われわれは腎機能障害時の本剤の血中濃度推移を検討し, 緑膿菌感染を含む感染症例に対する臨床治験を行なったので報告する。

腎機能障害患者における血中濃度

1. 対象

Table 1 に示したように, 患者 1 は 73 才, 男性, Ccr. 74 ml/min., 体重 60 kg, 糖尿病と脳卒中で入院中。患者 2 は 69 才, 男性, Ccr. 26 ml/min., 体重 64 kg, 脳卒中と肝硬変症で入院中。患者 3, 4, 5 は血液透析をうけている慢性腎不全患者の非透析日の 3 例, 6, 7, 8 は透析日の 3 例。

2. 方法

Ticarcillin 1 g を 5%ブドウ糖 20 ml と一緒に約 5 分間で静注し, 前, 1, 2, 4, 6, 24 時間後の 6 回採血して血中濃度を測定した。測定は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とする薄層カップ法により³⁾,

標準曲線は Moni-trol-I 血清の 100% で希釈し作製した。血液透析を行なった患者 6, 7, 8 では血液透析を開始した直後に前採血し, その直後に本剤を静注し他と同様に行なった。血液透析は 5 時間で終了した。使用したダイアライザーは患者 6, 7 ではコイル型の EX-25 (1.2 m²), 8 はコイル型の NC-10 (1.0 m²), いずれも血液流量 230 ml/min., 透析液流量 500 ml/min. の single pass 方式で行なった。

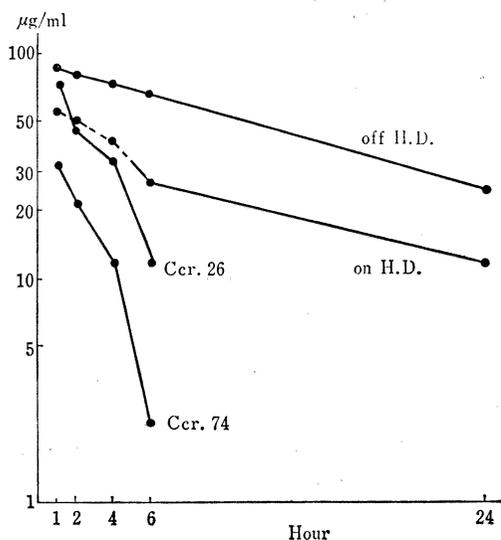
3. 結果

Table 1, Fig. 1 に示したとおり, 当然のことながらすべての前採血中には何らの抗菌活性もみられず, peak は全例静注 1 時間後にあった。Ccr. 74 ml/min. の軽度腎機能障害例では 1 時間後 31.0 μg/ml, その後の低下は速やかで 6 時間後には 2.2 μg/ml となった。Ccr. 26 ml/min. の例では 1 時間後 70.0 μg/ml と高く, 6 時間後にも 11.5 μg/ml であり, 低下の遅延がみられた。腎不全例の非透析日は 3 例の平均で 1 時間後 86.0 μg/ml と高く, その後の低下もゆるやかで 6 時間後 63 μg/ml, 24 時間後でも 24 μg/ml であった。血液透析を行なった 3 例の平均では 1 時間後が 54 μg/ml と非透析時に比し低値であり, その後透析を行なった 5 時間までの低下は

Table 1 Serum levels of ticarcillin after 1 g I. V. in patients with various renal function

Patient	Ccr. (ml/min.)	B. W. (kg)	Serum level (μg/ml)					Note
			1	2	4	6	24 hr.	
1. S. T. 73 y. M	74	60	31.0	21.0	11.5	2.2	0	D. M., Apo. Apo., L. C.
2. T. S. 69 y. M	26	64	70.0	45.0	33.0	11.5	0	
3. G. A. 44 y. F	<5	43	82.0	82.0	69.0	54.0	22.0	
4. M. F. 58 y. F	<5	52	105.0	96.0	96.0	96.0	36.0	
5. Y. M. 55 y. F	<5	42	70.0	58.0	50.0	39.0	15.0	
Mean			86.0	79.0	72.0	63.0	24.0	
6. I. A. 49 y. F	<5	42	55.0	55.0	50.0	28.0	5.6	
7. I. Y. 44 y. M	<5	55	58.0	50.0	33.0	19.0	13.5	
8. I. G. 55 y. M	<5	65	50.0	42.0	36.0	31.0	15.0	
Mean			54.0	49.0	40.0	26.0	11.4	

Fig. 1 Serum levels of ticarcillin after 1 g I. V. in patients with various renal function



非透析時よりも速かった（血液透析を行なった部分は Fig. 1 では破線で示した）。透析終了時の静注6時間後では 26 µg/ml と非透析時よりはかなり低値であるが、Ccr. 26 ml/min. の症例よりは明らかに高値であった。その後の低下は非透析時と同様な低下で24時間後も 11.4 µg/ml であった。

臨床成績

1. 対象

昭和51年7月から昭和52年6月の間に信楽園病院に入院した患者11名、12症例で男性5例、女性7例、年齢は37才から82才まで、呼吸器感染症10例、尿路感染症2例であった。原因菌は呼吸器感染症では *Pseudomonas aeruginosa* が3例で、他は不明であった。尿路感染症では *E. coli* 1例、*Enterococcus* 1例であった。

2. 投与量、方法

呼吸器感染症では1回1~2gを1日2回静注（約5分間）か、1回2~9gを1日1~2回点滴静注（約1.5時間）した。静注と点滴静注を組合せた例もあった。尿路感染症では1回1gを1日2回静注した（約5分間）。なお、本剤投与中、他の抗菌性薬剤は併用していない。

3. 効果

下記の判定基準に従った。

著効 (excellent): 1) 原因菌が明らかな場合は原因菌の消失と臨床症状の急速な改善をみたもの。2) 原因菌不明であっても、臨床症状の急速な改善をみたもの。

3) 他の抗生剤治療が無効で Ticarcillin に変更してから急速な改善をみたもの。

有効 (good): 原因菌消失と、臨床症状改善のいずれかがみられたもの。

やや有効 (fair): 臨床症状の一部あるいは軽度改善をみたもの。

無効 (poor): 菌の消失をみず、臨床症状の不変あるいは増悪をみたもの。

結果は有効7例、やや有効1例、無効2例、判定不能2例であった。判定不能例はいずれも細菌感染によるものでなく、症例3はステロイドホルモンによく反応し改善、症例5はリウマチ性肺炎がうたがわれた。

症例2は糖尿病を有し、治療開始時両側に肺炎の所見ある重症例であった。最初の4日間は2gずつ朝・夕に静注したが改善しなかったので、5日目から午前5g点滴静注、夕方に2g静注を行なった。しかし悪化は進み7日目に死亡した。本例は糖尿病があったため肺炎が重症化したと考えられる。原因菌不明であったが、本剤の1日7gの使用では改善し得なかった。症例4は慢性びまん性汎細気管支炎で最近緑膿菌による悪化をくりかえしていた。今回も悪化し入院、4g点滴静注を朝・夕行なったがほとんど改善せず、他剤に変更し軽快退院した。しかしその後間もなく悪化し再入院（症例12）。他の抗生剤で治療したが改善せず、再び本剤を使用、前回は本剤4g点滴静注朝・夕で無効であったので、6g点滴静注朝・夕に増量した。かなりの改善がみられたが充分でなく、9g点滴静注朝・夕に増量して著明に改善してきた。症例6は糖尿病を基礎疾患としてもっている尿路感染症で、他の抗生剤を使用した十分な効果がなく、本剤1g静注を朝・夕行ない、尿中細菌の減少と自覚症状の改善を来したが、膿尿が軽度残存した。症例7は肺気腫に感染を合併し入院治療により改善してきた頃に膿尿、発熱をきたし、尿路感染症として本剤1g静注朝・夕行なった。尿中細菌、尿中白血球、CRPは改善したが、微熱と白血球増多が続いた。肺気腫の感染が悪化したためと考えたが、尿路感染の要素も完全には否定できなかった。症例8は結核性胸膜炎による陈旧性の胸膜癒着のある患者で肺炎と膿胸をおこし、他の抗生剤による治療をうけた。肺炎は大体改善したが、膿胸は充分には改善せず本剤を使用した。本剤使用後胸水の減少を認めたが十分な効果は得られなかった。症例9は脳卒中後遺症として右半身まひ、失語症があり特別養護老人ホームに入所中に肺炎をおこした。本剤6g点滴静注1日1回行ない下熱してきたが、X線写真、咳嗽、喀痰等は改善せず、6g点滴静注朝・夕に増量して急速に改善した。症例10、11はいずれも20年位前に胸廓成形術をうけて

Table 2 Clinical results of ticarcillin therapy

Case	Sex	Age (yr)	B. W. (kg)	Diagnosis	Causative organism	Dose			Effect	Note
						g/day	days	total (g)		
1. K.M.	M	65	41	Pneumonia	unknown	I. V. 1×2	12.5	25.0	Good	
2. T.S.	M	57	69	Pneumonia	unknown	I. V. 2×2 I. V. 2×1 D. I. 5×1	4 3	37.0	Poor	D. M., died
3. K.K.	M	68	38	Pulm. emphysema	unknown	D. I. 2×2	12	48.0		Good with steroid
4. T.T.	F	66	42	Panbronchiolitis	<i>Ps. aeruginosa</i>	D. I. 4×2	9	72.0	Poor	
5. H.Y.	F	37	44	Bronchopneumonia (?)	unknown	D. I. 2×2	8	32.0		Rheumatoid lungs (?)
6. T.T.	F	65	48	UTI	<i>E. coli</i>	I. V. 1×2	8	16.0	Good	D. M.
7. F.T.	F	82	33	UTI	<i>Enterococcus</i>	I. V. 1×2	8	16.0	Good	Pulm. emphysema
8. M.Y.	M	53	42	Pyothorax	unknown	D. I. 4×2	14	112.0	Fair	Pleural adhesions (tbc)
9. K.T.	F	74	30	Pneumonia	unknown	D. I. 6×1 D. I. 6×2	5 16	222.0	Good	r-Hemiplegia
10. M.H.	F	62	41	Bronchitis	unknown	D. I. 4×2	7	56.0	Good	Thoracoplasty (tbc)
11. T.K.	M	64	64	Bronchitis	<i>Ps. aeruginosa</i>	D. I. 6×2	7	78.0	Good	Thoracoplasty (tbc)
12. T.T.	F	66	34	Panbronchiolitis	<i>Ps. aeruginosa</i>	D. I. 6×2 D. I. 9×2	3 7	162.0	Good	

低肺機能状態となり、最近は軽微な感染を合併しても呼吸困難が強く出現しやすかった。両例とも気管支炎をおこして呼吸不全状態となったが、本剤7日間の治療で改善した。

4. 副作用 (Table 3)

静注時の疼痛はとくに訴えなく、静脈炎をおこしたのもなかった。過敏症としての発熱、発疹などはみられなかった。

投与前、投与中、投与後に腎、肝、骨髓機能にかんする検査を行なった。腎機能についてはBUNおよび血清クレアチニン、肝機能はAl-P、GOTおよびGPT、骨髓機能にかんしては末梢血のヘマトクリット、白血球数および好酸球百分比を指標とした。

腎機能では症例9のようにBUN32から13に改善し

たものはあるが、他は正常範囲内であった。尿蛋白・尿沈渣でも本剤による悪化は認められなかった。

肝機能は症例2でGOT、GPTの軽度上昇を認めたが、本剤によることも否定はできないが、糖尿病や急速に悪化し死亡に至った病態と関連しているのではないかと考えている。症例8でGOTが34から48、GPTが30から46と極く軽度上昇しているが直ちに本剤の影響とは断じ難い(投与終了1週後に再検したところ、GOT 26、GPT 31であった)。

骨髓機能においても抑制をきたしたと思われるものはなかった。好酸球百分比の有意の上昇を来したものが2例(Case 9, 10)あったが、発疹、肝機能障害などはなかった。本剤の投与前後も12%と上昇していた症例11では発疹、肝機能障害などもなく、本剤の影響とも考え

Table 3 Laboratory findings before and after ticarcillin therapy

B : before therapy, A : after therapy

Case	Total dose (g)		BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Al-P (K. A. u.)	GOT (u.)	GPT (u.)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosin. (%)
1. K. M.	25.0	B	17	1.9	9.0	18	6	40.0	5,900	1
		A	14	0.9	8.0	18	9	41.0	8,000	0
2. T. S.	37.0	B	18	1.3	7.0	36	24	42.5	14,700	3
		A	24	1.4	8.8	71	52	49.0	22,100	2
3. K. K.	48.0	B	11	0.9	4.9	14	13	36.6	5,300	4
		A	23	0.9	4.1	15	23	53.6	4,400	4
4. T. T.	72.0	B	14	0.8	7.1	1	5	37.0	4,800	1
		A	14	0.7	8.0	11	13	38.9	4,700	4
5. H. Y.	32.0	B	15	0.6	9.5	13	7	32.0	8,800	1
		A	11	0.5	7.5	1	2	30.0	6,900	3
6. T. T.	16.0	B	15	1.0	4.1	16	6	38.2	7,200	2
		A	16	1.3	4.1	17	11	39.1	6,400	1
7. F. T.	16.0	B	16	0.6	5.2	19	19	35.0	11,100	1
		A	16	0.6	6.1	16	9	37.2	11,300	1
8. M. Y.	112.0	B	18	0.5	3.5	34	30	41.5	11,500	11
		A	16	0.5	4.5	48	46	42.5	8,900	6
9. K. T.	222.0	B	32	0.6	4.3	13	10	37.5	17,100	0
		A	13	0.8	5.1	14	12	34.3	4,000	6
10. M. H.	56.0	B	16	0.9	7.3	41	36	43.3	4,400	2
		A	15	0.8	7.1	39	36	42.9	3,800	7
11. T. K.	78.0	B	15	1.2	6.4	20	16	48.9	6,200	12
		A	14	1.1	6.5	32	30	41.1	5,600	12
12. T. T.	162.0	B	18	0.7	8.6	11	11	47.0	9,900	0
		A	13	0.7	11.1	6	11	42.9	11,300	0

られなかった。

考 按

Ticarcillin 注射後の血中・尿中濃度については多くの研究がなされており¹⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾、国内でも第25回日本化学療法学会総会で多くの研究が報告された⁹⁾。健康成人に1g 静注後の血中濃度はおおよそ、15分で100 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間で40 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間で trace となり、血中濃度半減期は約1時間である。本剤の尿中回収率は健康成人で注射後6時間までに約80%と多い。従って腎機能障害者では血中濃度の上昇、血中濃度半減期の延長が予想される。われわれの調べた腎障害患者の血中濃度推移から血中濃度半減期をもとめると、おおよそ次のようである。Ccr. 74 ml/min. 2時間, Ccr. 26 ml/min. 4.5時間, Ccr. 5 ml/min. 以下の透析患者で非透析時13時間、血液透析中4~7時間であった。DAVIES⁷⁾らの Ccr. ≤ 4 ml/min. の高度腎障害患者や血液透析時の成績はわれわれの成績と近似している。

臨床例における使用量は新薬であるので、少量から開始したが、臨床成績のところで述べたように有効率が低く、増量したら有効率が高くなった。尿路感染では1回1g 1日2~3回の使用でも充分有効となり得るが、呼吸器感染症ではそれより大量が必要であり、緑膿菌を原因とする呼吸器感染症では1日10g以上が必要と考えられる。1日18g使用した例もあるが、とくに副作用をみず有効であった。

腎機能障害患者では使用量を減ずるべきで、腎機能正常者に10g投与したと同じ位の血中濃度をを得るためには Ccr. 70~60 ml/min. で8g, 50~40 ml/min. で5g, 30~20 ml/min. で3g, 10 ml/min. 以下1gで充分であり、異常蓄積もさけられる。透析時に追加投与をすすめている文献もあるが⁵⁾⁷⁾、いずれも一定以上の血中濃度を維持しなければならない場合であり、また透析時間も8時間と長く、われわれのように1回の透析時間が5時間のところでは、特殊な感染症を除いて追加投与は必ずしも必要ないと考える。

緑膿菌による敗血症を治療する場合には高い血中濃度を維持しなければならないが、もし血中濃度を50 $\mu\text{g/ml}$ 以上に保つ必要のある症例では腎機能正常者の場合1日10gでは不十分で、さらに大量を点滴静注か毎日静注しなければならないが、高度腎機能障害で透析を行なっている患者の場合は1g 静注を8~12時間毎でよく、血液透析時は1gを追加投与する。このような高い血中濃度を維持する場合は副作用の発現に十分な注意が必要である。

ま と め

1. 腎機能障害患者に Ticarcillin 1g を静注した後の血中濃度を1, 2, 4, 6, 24時間後にしらべた。Ccr. 74 ml/min. では31.0, 21.0, 11.5, 2.2, 0 $\mu\text{g/ml}$, Ccr. 26 ml/min. では70.0, 45.0, 33.0, 11.5, 0 $\mu\text{g/ml}$, Ccr. 5 ml/min. 以下では平均して86.0, 79.0, 72.0, 63.0, 24.0 $\mu\text{g/min.}$ であり、透析中は血中濃度低下が促進された。

2. 12例に Ticarcillin を1日2~18g使用したが、2例は非感染症と判明したので効果判定から除外した。残りの10例の治療効果は有効7例、やや有効1例、無効2例であった。

明らかに Ticarcillin によると考えられる副作用はみとめなかった。

文 献

- 1) BODEY, G. P. & B. DEERHAK: *In vitro* studies of α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, a new semisynthetic penicillin. *Appl. Microbiol.* 21: 61~65, 1971
- 2) SUTHERLAND, R.; J. BURNETT & G. N. ROLINSON: α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1970: 390~395, 1971
- 3) 宮村定男, 金沢 裕: Terramycin の cup 検定について。 *J. Antibiotics* 4: 470~474, 1951
- 4) RODRIGUEZ, V.; J. INAGAKI & G. P. BODEY: Clinical pharmacology of ticarcillin (α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, BRL-2288). *Antimicrob. Agents & Chemother.* 4: 31~36, 1973
- 5) WISE, R.; D. S. REEVES & A. S. PARKER: Administration of ticarcillin, a new antipseudomonas antibiotic, in patients undergoing dialysis. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 5: 119~120, 1974
- 6) 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
- 7) DAVIES, M.; J. R. MORGAN & C. ANAND: Administration of ticarcillin to patients with severe renal failure. *Chemotherapy (Base)*

- 20 : 339~341, 1974
- 8) 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 : 441~446, 1975
- 9) 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム 1. Ticarcillin, 1977 (岐阜)

CLINICAL STUDIES ON TICARCILLIN

YOSHIMARU USUDA, OSAMU SEKINE, NOBUKI AOKI

NOBUHITO WAKABAYASHI SEIICHI HAYASHI and KYOKO WATANABE

Shinrakuen Hospital

1) Clinical pharmacological studies of ticarcillin were conducted in patients with impaired renal function. The ticarcillin concentrations in the serum of patients 1, 2, 4, 6, 24 hours after an intravenous injection of 1 g are shown in Table 1 and Fig. 1. Serum half-lives of ticarcillin are about 2 hours (Ccr. 74 ml/min.), 4.5 hours (Ccr. 26 ml/min.), 13 hours (Ccr. less than 5 ml/min.) and 4~7 hours (Ccr. less than 5 ml/min., during hemodialysis).

2) Ticarcillin was used in 12 cases. Results are shown in Table 2 and 3. Two cases (Case 3, 5) were proven not to be infectious disease, and they were excluded from the effect evaluation. Clinical effects were good in 7 cases, fair in 1 case and poor in 2 cases. No distinct side effects were observed.