

## 外科領域における Ticarcillin の基礎的・臨床的検討

相川直樹・石引久弥・高見 博・三浦誠司・\*加藤繁次

慶応義塾大学医学部外科学教室

\*東京歯科大学市川病院外科

新しい注射用半合成ペニシリンである Ticarcillin は化学構造では Carbenicillin と類似し、緑膿菌・変形菌を含むグラム陰性菌から、グラム陽性菌にわたり、広いスペクトラムの殺菌的作用を有すると言われている。とくに *Pseudomonas aeruginosa* に対しては、CBPC, SBPC より明らかに優れた抗菌活性を有することが *in vitro* で認められており、また *E. coli*, *Enterobacter* に対する抗菌性も他の合成ペニシリンと同様優れている<sup>1)</sup>。

臨床的には、筋注および静注による血清中濃度は CB-PC とほとんど同程度で、生体内で不活化されることなく尿中に大部分が排泄され<sup>2)</sup>、また副作用の発現も少ないことが知られている<sup>1)</sup>。

われわれは今回当薬剤の検討を行なう機会を得、Ticarcillin を外科領域の種々な感染症の治療、および外科術後の感染予防に使用し、その臨床的效果と副作用について検討したので、その知見を報告する。

## 1. 対象および方法

## 1) 吸収・排泄試験

60才の胆石症術後22日目の男子(体重71kg)に、Ticarcillin 3g を5%ブドウ糖液100mlに溶解して、点滴静注により30分間で投与。投与前、および投与開始後1/2, 1, 2, 3, 4, 6時間に採血、また同時に胆汁をTチューブから採取した。また、投与前と投与開始後6時間までに排泄された尿を採取した。これらの検体につ

いて、*Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌として、カップ法にて Ticarcillin の濃度測定を行なった。血清、胆汁および尿中の濃度測定のための標準希釈液にはそれぞれ人血清、人胆汁、1% phosphate buffer solution (PBS, pH 6.0) を用いた。

## 2) 臨床試験

昭和51年9月から同年12月までの間に慶応義塾大学病院外科に入院した患者のうち、腹膜炎、敗血症などを含む外科的感染症の症例9例と、消化器外科手術後の感染予防として本剤を使用した4例の計13例を対象とした。全例成人で、男子10例、女子3例である。

Ticarcillin 投与量は、12例には1回3gを1日2回、また再生不良性貧血例の1例(No.10)には1回3gを1日3~4回投与した。投与方法は、12例には3gを5%ブドウ糖液100mlに溶解、またはピギー製剤にて約30分間で点滴静注した。また1例(No.10)には3gを生理食塩水100mlに溶解、約30分間で点滴静注した。併用薬としては、4例(No.4, 5, 7, 8)にDKB 200~400mg/日、2例(No.2, 3)にGM 160mg/日、また、1例(No.6)にCLDM 1,200mg/日とDKB 200mg/日、他の1例(No.10)にCEZ 6~8g/日とGM 120~160mg/日を使用し、他の5例は単独投与とした。

臨床効果の判定基準としては、Ticarcillin 投与開始3日以内に感染症に対する自・他覚的所見の改善を見たものを有効(good)、それ以上の期間を要したものをやや有効(fair)、自・他覚所見が不変か、または増悪したも

Table 1 Serum and bile concentrations, and urinary excretion of ticarcillin

Ticarcillin : 3g, D. I. in 5% D/W for 30 min.

Subject : 60 yrs. male, 71 kg, 22 days postcholecystectomy

(hepatic and renal function are normal)

Sample	Time (hrs.)	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )						
		0	1/2	1	2	3	4	6
Serum		0	166.0	88.0	39.0	35.0	24.0	6.8
Bile		0	100.0	29.0	15.0	9.0	5.8	trace
Urine		Urine volume : 250 ml/6 hrs. Amount excreted in urine : 1,400 mg (46.7%)						

Table 2 Surgical infections

Case, age, sex body wt.	Clinical diagnosis (Operation)	Infection	Ticarcillin dose/day (Total)	Combined antibiotics
1 T. Y. 28 yrs., m 58 kg	Perforated appendicitis (Appendectomy)	Localized peritonitis	3g×2×18 days, D. I. (108 g)	None
2 I. T. 64 yrs., m 63 kg	Bleeding gastric ulcer (Total gastrectomy)	Acute panperitonitis	3g×2×12 days, D. I. (72 g)	GM 160 mg/day ×6 days, D. I.
3 K. I. 65 yrs., m 60 kg	Perforated duodenal ulcer (SPV&drainage ulcer resection)	Acute panperitonitis	3g×2×7 days, D. I. (42 g)	GM 160 mg/day ×7 days, D. I.
4 K. H. 78 yrs., m 57 kg	Ileus (Enterectomy)	Acute panperitonitis Septicemia	3g×2×9 days, D. I. (54 g)	DKB 400 mg/day ×4 days, D. I.
5 H. M. 66 yrs., m 66 kg	Gastric cancer pyloric stenosis (Pre operative)	Septicemia	3g×2×9 days, D. I. (54 g)	DKB 200 mg/day ×6 days, D. I.
6 M. K. 47 yrs., m 75 kg	Perirectal abscess (Incision & drainage)	Perirectal abscess	3g×2×3 days, D. I. (18 g)	CLDM-phos. 1,200 mg/day ×3 days, I. V. DKB 200 mg/day ×3 days, I. M.
7 H. O. 30 yrs., m 54 kg	Aortic insufficiency (Valve replacement)	Post operative bronchitis	3g×2×6 days, D. I. (piggy) (36 g)	DKB 200 mg/day ×5 days, I. M.
8 K. N. 54 yrs., f 34 kg	Gastric cancer (Post operative recurrence)	Localized peritonitis (?)	3g×2×31 days, D. I. (186 g)	DKB 200 mg/day ×5 days, I. M.
9 T. K. 54 yrs., m 53 kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	Localized peritonitis (?)	3g×2×5 days, D. I. (30 g)	None

and ticarcillin

Organism (Sensitivity)	Effect	Remarks
Unknown	Good	
Pus <i>Kleb.</i> (GM, CER (##); ABPC, CBPC (-)) <i>Ps. aerug.</i> (GM (##); CBPC (+), ABPC (-)) <i>Prot. vulg.</i> (GM (##); CBPC (+); ABPC (-)) <i>Enterococcus</i> (ABPC (##); CER, PCG (+); GM (+))	Good	Anastomosis leakage, Central venous hyperalimentation
Pus <i>Kleb.</i> (GM, CER (##); ABPC, CBPC (-)) <i>Candida trop.</i> <i>Candida alb.</i>	Good	
Art. blood <i>Bacteroides</i> (EM (##), ABPC, CER, KM, GM (-)) Pus <i>E. coli</i> (KM, GM (##); ABPC, CBPC (-)) <i>Kleb.</i> (KM, GM (##); ABPC, CBPC (-)) <i>Bacteroides</i> (EM (##); ABPC, CER, KM, GM (-))	Poor	Diabetes mellitus, Post gastrectomy (Gastric cancer)
Art. blood <i>Serratia</i> (KM, GM (##); CBPC, (+), ABPC, CER (-)) Catheter tip <i>Serratia</i> (KM, GM, CBPC (##); ABPC, CER (-)) <i>Kleb.</i> (CER, GM (##); KM (+); ABPC, CBPC (-)) <i>Ps.</i> (not <i>aerug.</i> ) (CBPC (##); ABPC, CER (+); KM, GM (-))	Good	Central venous hyperalimentation
Pus <i>E. coli</i> (CBPC, KM, GM (##); ABPC (+)) $\beta$ -hemolytic <i>Strept.</i> (ABPC, LCM (##); KM, GM (-)) <i>Fusobact.</i> (LCM (##); ABPC, CBPC (+); KM (-)) <i>Bacteroides</i> (LCM (##); ABPC, KM, GM (-))	Good	
Sputum <i>Ps. aerug.</i> (GM (##); KM (+); CBPC (+); ABPC (-)) <i>Serratia</i> (GM, KM (##); CBPC (+); ABPC (-)) <i>Enterobacter</i> (CBPC, GM, KM (##); ABPC (-))	Good	PSP 7%/15 min. 28%/60 min.
Unknown	Fair	
Unknown	Good	MMC 30 mg I. V.

Case, age, sex, body wt.	Clinical diagnosis (Operation)	Infection	Ticarcillin dose/day (Total)	Combined antibiotics
10 Y. A. 49 yrs., m 56 kg	Acute appendicitis (Appendectomy)	(Post operative prophylaxis)	3g×4×5 days, D. I.	CEZ 8g/day, D. I. GM 160 mg/day ×5 days, D. I.
			3g×3×5 days, D. I. (105g)	CEZ 6g/day, D. I. GM 120mg/day ×5 days, D. I.
11 A. S. 70 yrs., m 40 kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	(Post operative prophylaxis)	3g×2×11 days, D. I. (piggy) (66g)	None
12 T. O. 75 yrs., f 53 kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	(Post operative prophylaxis)	3g×2×13 days, D. I. (78g)	None
13 C. E. 49 yrs., f 45 kg	Cholelithiasis (Cholecystectomy)	(Post operative prophylaxis)	3g×2×7 days, D. I. (42g)	None

のを無効 (poor) とした。また術後感染予防効果の判定基準は手術後14日間までの観察で、術後感染症による自・他覚的所見の発現を見なかったものを有効 (good)、他を無効 (poor) とした。

本剤の使用前、使用中および使用後に末梢血、肝機能、腎機能の変動を観察し、また全身および局所的アレルギー一症状およびその他の副作用出現の有無を検討した。

## II. 成 績

### 1) 血清、胆汁中濃度および尿中排泄

Ticarcillin 3g の点滴静注後の血清および胆汁中濃度と、投与開始後6時間までの尿中の排出量を Table 1 に示した。

最高血清中濃度および最高胆汁中濃度は点滴終了直後であり、それぞれ 166.0 μg/ml, 100.0 μg/ml であった。投与開始後1時間では血清中濃度は 88 μg/ml とほぼ半減し、6時間では血清中濃度は 6.8 μg/ml、胆汁中には trace となった。尿中には投与開始から6時間までに 1,400mg が排泄され、これは投与量の 46.7% であった。

### 2) 臨床成績

対象症例の基礎疾患は、大動脈弁閉鎖不全症の1例 (No. 7) を除き、他は全て消化器系の疾患であり、感染症としては腹膜炎3例 (No. 2, 3, 4, うち No. 4は菌血症を合併)、限局性腹膜炎およびその疑い3例 (No. 1, 8, 9)、菌血症1例 (No. 5)、直腸周囲膿瘍1例 (No. 6)、術後気管支炎1例 (No. 7) である (Table 2)。

Table 3 Clinical effect of ticarcillin to surgical infections (1)

Surgical infection	Case No.	Clinical effect			Total
		Good	Fair	Poor	
Peritonitis	2, 3	2			2
Localized peritonitis	1, 8, 9	2	1		3
Septicemia	5	1			1
Perirectal abscess	6	1			1
Post operative bronchitis	7	1			1
Peritonitis+Septicemia	4			1	1
Prophylaxis	10, 11, 12, 13	4			4
Total		11 cases (84.6%)	1 case (7.7%)	1 case (7.7%)	13 cases

Organism (Sensitivity)	Effect	Remarks
Not applicable	Good	Aplastic anemia
Not applicable	Good	
Not applicable	Good	
Not applicable	Good	

Table 4 Clinical effect of ticarcillin to surgical infections (2)

Surgical infection	Case No.	Organisms	Combined antibiotics	Sensitivity (Disc)				Clinical effect
				ABPC	CBPC	GM	KM	
Peritonitis	2	{ <i>Klebsiella</i> <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Prot. vulg.</i> <i>Enterococcus</i>	GM	(-) (-) (-) (##)	(-) (+) (#) (#)	(##) (##) (##) (+)	(##) (#) (##) (+)	Good
	3	{ <i>Klebsiella</i> <i>Candida alb.</i> <i>Candida trop.</i>	GM	(-)	(-)	(##)	(##)	Good
	4	{ <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Bacteroides</i>	DKB	(-) (-) (-)	(-) (-)	(##) (##) (-)	(##) (##) (-)	Poor
Septicemia	4	<i>Bacteroides</i>	DKB	(-)		(-)	(-)	Poor
	5	<i>Serratia</i>	DKB	(-)	(#)	(##)	(##)	Good
Perirectal abscess	6	{ <i>E. coli</i> $\beta$ -hemolytic <i>Strept.</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Bacteroides</i>	CLDM	(#)	(##)	(##)	(##)	Good
			DKB	(##) (+) (-)	(#) (+)	(-) (-)	(-) (-)	
Post operative bronchitis	7	{ <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Serratia</i> <i>Enterobacter</i>	DKB	(-)	(+)	(##)	(#)	Good
				(-)	(#)	(##)	(##)	
				(-)	(##)	(##)	(##)	

Table 5 Laboratory findings

Case No.	Hematological			Hepatic				
		Bef.	Dur.	Aft.		Bef.	Dur.	Aft.
1.	(Test days)	(0)	(9)	(1)		(0)	(9)	(1)
	RBC	510	482	454	TP	6.0	6.9	7.0
	Hb	15.7	14.2	13.9	ZTT	3.5	3.4	13.9
	Ht	45.9	43.2	40.7	TB	1.5	0.3	0.3
	WBC	20,100	15,200	7,000	GOT	19	15	17
	Eos.	0	1.0	DN	GPT	9	9	17
	Lymph.	11.0	13.0	DN	LDH	408	314	187
	Plats.	17.2	50.3	34.7	AL-P	5.4	5.4	5.2
2.	(Test days)	(0)	(9)	(5)		(0)	(9)	(5)
	RBC	375	364	DN	TP	5.4	7.3	7.0
	Hb	11.6	11.3	10.9	ZTT	8.9	22.2	19.6
	Ht	35.7	33.6	DN	TB	1.5	0.9	0.5
	WBC	14,400	8,400	7,400	GOT	28	46	68
	Eos.	0.5	7.0	5.0	GPT	14	69	74
	Lymph.	5.0	10.0	15.0	LDH	506	456	363
	Plats.	29.2	64.7	42.1	AL-P	4.5	13.0	11.6
3.	(Test days)	(0)	(5)	(15)		(0)	(5)	(15)
	RBC	339	DN	343	TP	6.2	6.0	6.6
	Hb	10.4	DN	10.5	ZTT	19.4	25.3	38.4
	Ht	32.2	DN	32.4	TB	0.4	0.4	0.2
	WBC	8,300	10,000	7,100	GOT	20	21	43
	Eos.	4.0	3.0	2.0	GPT	11	12	13
	Lymph.	13.0	20.0	12.0	LDH	522	448	322
	Plats.	39.5	58.8	58.6	AL-P	5.2	4.8	3.8
4.	(Test days)	(0)	(9)	(2)		(0)	(9)	(2)
	RBC	DN	400	390	TP	5.6	4.8	4.6
	Hb	DN	11.3	11.4	ZTT	8.3	7.7	11.7
	Ht	DN	34.8	33.9	TB	2.4	1.1	1.7
	WBC	8,900	16,800	22,300	GOT	46	39	35
	Eos.	0	0	0	GPT	16	24	24
	Lymph.	16.0	8.5	8.0	LDH	569	533	707
	Plat.	20.8	20.5	22.2	AL-P	20.5	23.1	17.2
5.	(Test days)	(-4)	(7)	(1)		(-4)	(7)	(1)
	RBC	428	405	415	TP	6.8	6.3	6.4
	Hb	11.9	11.2	11.6	ZTT	9.0	7.3	6.4
	Ht	36.0	34.3	35.5	TB	1.1	0.9	0.9
	WBC	5,100	6,300	6,800	GOT	35	36	33
	Eos.	DN	3.0	1.0	GPT	26	23	26
	Lymph.	DN	16.0	8.0	LDH	389	453	534
	Plats.	26.1	28.5	39.7	AL-P	7.1	10.7	11.1

on ticarcillin therapy

	Renal			Cardio- circulatory	Allergic	Remarks
	Bef.	Dur.	Aft.			
BUN	(0) 9.3	(9) 10.2	(1) 11.2	None	None	
Creatinine	0.8	0.9	1.0			
Na	134.8	142.7	144.5			
K	3.8	4.6	4.7			
Urine protein	DN	(-)	(-)			
BUN	(0) 18.3	(9) 13.4	(5) 13.4	None	None	HBs, Ab (+) Central venous hyperalimentation Plasma infusion 1,500 ml
Creatinine	0.9	0.8	0.9			
Na	137.6	132.1	133.4			
K	4.0	4.1	4.4			
Urine protein	(+)	(+)	(+)			
BUN	(0) 12.0	(5) 13.6	(15) 11.4	None	None	
Creatinine	0.8	0.9	0.9			
Na	140.2	141.5	141.9			
K	4.5	4.5	4.4			
Urine protein	(+)	(++)	(±)			
BUN	(0) 12.7	(9) 41.3	(2) 18.6	None	None	Diabetes mellitus Liver metastasis of gastric cancer Blood transfusion 1,000 ml Plasma infusion 4,000 ml
Creatinine	1.0	1.1	1.0			
Na	133.4	135.1	133.3			
K	4.1	3.4	3.8			
Urine protein	DN	(++)	(+)			
BUN	(-4) 9.6	(7) 15.1	(1) 23.7	None	None	
Creatinine	1.0	0.9	1.0			
Na	137.1	135.5	142.2			
K	4.8	4.7	4.4			
Urine protein	DN	(-)	(±)			

Case No.	Hematological				Hepatic			
		Bef.	Dur.	Aft.		Bef.	Dur.	Aft.
6.	(Test days)	(-1)	(1)			(-1)	(1)	
	RBC	478	411	DN	TP	8.0	6.3	DN
	Hb	16.8	14.5	DN	ZTT	5.1	5.2	DN
	Ht	49.9	42.5	DN	TB	0.9	0.8	DN
	WBC	16,900	14,600	DN	GOT	37	33	DN
	Eos.	0	1.0	DN	GPT	21	23	DN
	Lymph.	11.0	12.5	DN	LDH	252	281	DN
				AL-P	6.5	6.1	DN	
7.	(Test days)	(-3)	(6)	(3)		(-3)	(6)	(3)
	RBC	424	420	447	TP	7.4	7.2	7.5
	Hb	13.0	12.8	13.7	ZTT	9.2	7.2	10.1
	Ht	39.3	38.5	41.0	TB	0.5	0.5	0.5
	WBC	7,800	5,500	6,500	GOT	34	39	35
	Eos.	0	2.0	0	GPT	11	25	27
	Lymph.	21.0	30.0	48.0	LDH	407	283	363
Plats.	59.3	36.8	32.7	AL-P	6.4	6.9	7.0	
8.	(Test days)	(-3)	(7)	(8)		(-3)	(7)	(8)
	RBC	292	298	278	TP	5.4	5.4	6.0
	Hb	10.5	10.0	9.8	ZTT	13.7	30.5	28.3
	Ht	31.8	31.6	30.3	TB	2.1	1.0	1.1
	WBC	8,500	8,600	8,200	GOT	26	25	29
	Eos.	0	2.0	2.0	GPT	16	18	13
	Lymph.	5.0	26.0	23.0	LDH	442	336	667
Plats.	25.6	18.8	48.5	AL-P	4.4	8.1	9.1	
9.	(Test days)	(0)	(4)	(6)		(0)	(4)	(6)
	RBC	415	358	349	TP	5.2	5.6	5.2
	Hb	13.9	12.1	11.9	ZTT	5.4	4.7	7.6
	Ht	42.3	36.6	35.8	TB	2.2	0.7	0.3
	WBC	11,300	3,000	3,800	GOT	40	28	22
	Eos.	0	5.0	2.0	GPT	17	16	11
	Lymph.	7.0	47.0	32.0	LDH	353	485	298
Plats	10.9	20.2	33.5	AL-P	2.3	2.6	2.5	
10.	(Test days)	(-11)	(11)			(-11)	(11)	
	RBC	276	301	DN	TP	6.9	7.0	DN
	Hb	10.3	10.7	DN	ZTT	14.0	13.3	DN
	Ht	31.2	31.6	DN	TB	0.6	0.6	DN
	WBC	2,500	2,500	DN	GOT	19	131	DN
	Eos.	0	2.0	DN	GPT	18	83	DN
	Lymph.	57.0	38.0	DN	LDH	337	613	DN
Plats.	3.7	3.9	DN	AL-P	4.3	4.4	DN	



	Renal			Cardio-circulatory	Allergic	Remarks
	Bef.	Dur.	Aft.			
BUN	(-1) 19.6	(1) 19.4	DN	None	None	
BUN	(-3) 17.6	(6) 17.0	(3) 18.5	None	None	PSP (Before ticarcillin) 7%/15 min. 28%/60 min.
Creatinine	0.9	0.8	1.1			
Na	135.3	140.1	135.7			
K	4.3	3.9	4.0			
Urine protein	(##)	DN	(+)			
BUN	(-3) 12.5	(7) 10.9	(8) 12.3	None	None	Prolonged use of ticarcillin (31 days)
Creatinine	0.7	0.4	0.4			
Na	137.2	134.8	139.0			
K	3.8	4.0	4.1			
Urine protein	(-)	(±)	(-)			
BUN	(0) 19.9	(4) 19.8	(6) 10.8	None	None	MMC 30 mg I. V.
Creatinine	0.7	0.7	0.7			
Na	144.2	138.7	142.0			
K	4.2	4.0	4.1			
BUN	(-11) 14.2	(11) 16.3	DN	None	None	Aplastic anemia
Creatinine	DN	0.8	DN			
Na	DN	143.0	DN			
K	DN	4.8	DN			
Urine protein	DN	(±)	DN			

Case No.	Hematological			Hepatic				
		Bef.	Dur.	Aft.		Bef.	Dur.	Aft.
11.	(Test days)	(-1)	(8)	(11)		(-1)	(8)	(11)
	RBC	340	348	330	TP	5.2	6.1	5.7
	Hb	10.1	10.6	10.1	ZTT	2.7	6.8	7.0
	Ht	31.2	31.9	30.4	TB	0.9	1.6	0.8
	WBC	5,000	5,600	4,300	GOT	23	32	75
	Eos.	5.0	4.0	4.0	GPT	16	25	43
	Lymph.	23.0	6.0	15.0	LDH	326	522	267
	Plats.	24.8	24.0	36.3	AL-P	3.9	5.4	8.2
12.	(Test days)	(-2)	(12)	(3)		(-2)	(12)	(3)
	RBC	421	393	402	TP	6.1	5.6	6.3
	HB	13.1	12.3	12.1	ZTT	10.7	4.9	6.6
	Ht	39.7	37.8	38.5	TB	1.7	0.3	0.3
	WBC	7,300	7,200	5,300	GOT	19	16	20
	Eos.	1.0	1.0	0	GPT	7	8	11
	Lymph.	15.0	10.0	22.0	LDH	354	273	289
	Plats.	19.3	26.6	21.5	AL-P	4.7	4.0	4.9
13.	(Test days)	(-3)	(4)	(1)		(-3)	(4)	(1)
	RBC	424	412	408	TP	7.6	6.7	6.6
	Hb	11.7	11.2	11.2	ZTT	15.4	6.6	7.0
	Ht	36.4	34.9	34.7	TB	0.7	0.6	0.5
	WBC	4,600	5,500	8,000	GOT	14	29	21
	Eos.	4.0	3.0	4.0	GPT	4	15	13
	Lymph.	40.0	12.0	25.0	LDH	260	304	317
	Plats.	25.2	22.1	28.4	AL-P	4.7	4.4	4.3

Values; before, during and after the use of ticarcillin

DN; data not available, WBC (White blood cell); count/mm<sup>3</sup>, RBC (Red blood cell);  $\times 10^4$  count/mm<sup>3</sup>

Hb (Hemoglobin); g/dl, Plats. (Platelet count);  $\times 10^4$  count/mm<sup>3</sup>, Ht (Hematocrit); percent

Eos. (Eosinophils); percent of leucocytes, Lymph. (Lymphocytes); percent of leucocytes

TP (Total protein); g/dl, ZTT (Kunkel test); Kunkel units

感染症別に本剤の臨床的効果をみると、腹膜炎の2例は有効、限局性腹膜炎およびその疑い3例では、2例が有効、1例はやや有効、菌血症の症例では1例は有効であったが、菌血症と腹膜炎を合併した1例は無効であった。また直腸周囲膿瘍、術後気管支炎の各1例も有効、術後感染予防に使用した4例 (No. 10, 11, 12, 13) でも全例が有効であった (Table 3)。

これらの結果を総合すると、有効11例 (84.6%)、やや有効1例 (7.7%)、無効1例 (7.7%) となった。

外科的感染症症例9例のうち、起炎菌と考えられる細菌が分離された症例は6例であり、その内訳はGNRの単独感染、GNRの混合感染、GNRとGPCの混合感染、GNRと嫌気性菌の混合感染、GNR・GPC・嫌気性菌の混合感染、GNRと真菌の混合感染が各1例ずつで

あり、全例にGNRが関与しており、多種の菌による混合感染が多かった (Table 4)。分離菌を合計すると、GNRでは *Klebsiella* 3株、*Ps. aeruginosa* 2株、*Serratia*, *E. coli* 各2株、*Enterobacter*, *Proteus vulg.* 各1株であり、GPCでは  $\beta$ -hemolytic *Streptococcus*, *Enterococcus* 各1株、また嫌気性菌では *Bacteroides* 3株、嫌気性 *Fusobacterium* 1株であった。

これらの菌株の薬剤感受性を Ticarcillin と化学構造および抗菌スペクトラムの類似している CBPC に対する1濃度ディスク法による感受性検査によって検討すると、検査し得た12株中4株 (33.3%) は CBPC に耐性であった。しかし、アミノ配糖体抗生剤との併用により、6例中5例の効果が得られた。(ただし No. 1 は1例として扱った。)

	Renal			Cardio-circulatory	Allergic	Remarks
	Bef.	Dur.	Aft.			
BUN	(-1) 13.4	(8) 20.4	(11) 18.2	None	None	
Creatinine	0.6	0.6	0.6			
Na	145.3	143.1	138.3			
K	4.4	3.7	3.0			
BUN	(-2) 12.6	(12) 11.1	(3) 10.0	None	None	
Creatinine	0.9	0.7	0.7			
Na	143.6	146.5	143.6			
K	4.3	4.2	4.7			
Urine protein	(-)	(±)	(-)			
BUN	(-3) 11.4	(4) 14.3	(1) 9.9	None	None	
Creatinine	0.8	0.6	0.8			
Na	141.1	147.3	142.5			
K	3.7	3.5	3.6			
Urine protein	(±)	DN	DN			

TB (Total bilirubin); mg/dl, GOT & GPT; Karmen units, LDH (Lactate dehydrogenase); Wobleski units

AL-P (Alkaline phosphatase); King-Armstrong units, BUN; mg/dl, Creatinine; mg/dl  
Na & K (Serum sodium & potassium); mEq/l

本剤投与による副作用を検討してみると (Table 5), 血液所見では症例9に投与後の一過性の白血球減少が見られたが, 本例は Ticarcillin 投与開始1日目および2日目にマイトマイシンC (MMC) をそれぞれ 20mg, 10mg 投与した症例であり, 白血球減少はむしろMMCによる副作用と考えられた。いっぽう, 症例10は再生不良性貧血の治療中に虫垂炎を合併した症例であり, 本剤投与前から, 著明な白血球および血小板の減少を認めていたが, Ticarcillin 12g/日, GM 160mg/日, CEZ 8g/日の大量投与にもかかわらず, 血液所見の著明な変動は見られなかった。

肝機能検査では4例 (No. 2, 8, 10, 11) に異常値が認められた。症例2に GOT, GPT の上昇が認められたが, Ticalcillin と GM (160mg/日) を併用しているた

め, Ticalcillin 投与だけによる影響とは断定できない。また, 症例8の胃癌術後再発の例では, 本剤の投与により総ビリルビンの上昇を認め, 投与開始7日目には30.5u. に達したが, 投与終了後はやや回復した。しかし本例では Ticarcillin 投与によるトランスアミナーゼの上昇は認められないし, また, 同時にDKBの併用も行なっているため Ticarcillin 投与の影響とは断定できない。

症例10は前述の再生不良性貧血の症例であり, 投与中トランスアミナーゼ, LDH の上昇をみたが, 他に2剤を併用しているため本剤と肝障害の直接の関係は明らかでない。

症例11では投与中に総ビリルビン, トランスアミナーゼ, LDH の軽度上昇を認めたが本剤の影響と考えられた。

腎機能の面では、症例4で投与中 BUN が 41.3mg/dl までの上昇が見られたが、クレアチニン値の上昇はなく、同時に行なった大量輸血による影響と考えられた。

本剤の点滴静注による心・循環器系に対する影響は見られなかった。症例2に本剤投与中好酸球の軽度増加を認めたが、GM 併用例のため Ticarcillin の影響とは断定できない。また、全身およびアレルギー症状は全例に出現しなかった。

### III. 典型的症例の臨床経過

腹膜炎および菌血症の代表的症例について以下にその臨床経過を示した。

症例3 (Fig. 1): 十二指腸潰瘍穿孔による急性汎発性腹膜炎の症例で、選択的近位迷切、幽門形成術、潰瘍部切除、腹腔内洗滌を行なった。術後 CET 4g/日、CBPC 10g/日を併用したが、発熱、ドレーンからの排膿が持続し、膿から *Klebsiella* および *Candida trop.* を証明した。術後11日目に抗生剤を変更、Ticarcillin 6g/日と GM 160mg/日の併用をしたところ、3日後から解熱傾向を示し、排膿も減少、4日後にはドレーンを抜去し得た。以後自・他覚症状ともに回復、術後30日目に軽快退院した。臨床効果は有効と判定した。

症例5 (Fig. 2): 胃癌による幽門狭窄症で、経口摂取不能のため、術前に中心静脈栄養のための鎖骨下静脈カニューレシオンを行なったところ、2日目に発熱を見た。4日目の動脈血培養によって *Serratia* を証明、また同日抜去したカテーテルの培養から *Serratia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* (not *Ps. aeruginosa*) を検出した。4日目から Ticarcillin 6g/日を投与開始し、2日後には解熱傾向を認め、その翌日から DKB 200mg/日を併用した。Ticarcillin 開始後5日目の動脈血培養は陰性で、臨床的にも軽快した。臨床効果は有効と判定した。

### IV. 考 察

Ticarcillin は現在臨床に使用されている広域抗菌スペクトルを有する他の合成ペニシリンに比べ、とくに *Ps. aeruginosa* に対する抗菌力が強く、また *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Proteus* などのしばしば外科術後の重症感染症の起炎菌となる GNR に対しても殺菌的作用を持つという実験成績から、その臨床応用が期待されて来た。われわれは Ticarcillin の臨床的検討のため、人における血清・胆汁中の濃度と尿中排泄率の測定を行ない、また9例の外科的感染症の治療と4例の消化器術後感染症予防に本剤を使用し、その効果を観察した。

本剤 3g の点滴投与により高い血清中濃度が得られ、

また胆汁中にも高濃度の排出が見られた。われわれの成績では尿中排泄率は 46.7% と他の報告<sup>2)</sup> に比べて低いが、この理由としては、本剤の経口投与では消化管からの吸収はほとんど見られないといわれていることから、胆汁中に排泄された本剤の再吸収は考えにくく、一部が胆汁から消化管に排泄されるため、尿中の回収率が低くなったと考えられる。

本剤の臨床効果は13例中11例に有効であった。とくに重篤な感染症である菌血症や汎発性の腹膜炎に高い有効率を示した点、本剤の臨床的効果は評価されるべきものと考えられる。

起炎菌と考えられる細菌の分離できた6例について、薬剤感受性と臨床効果の関連性を検討すると、有効例では全例起炎菌が CBPC あるいは併用した薬剤に感受性があり、良い相関が得られた。症例6の起炎菌の一部であると考えられた *Bacteroides* と *Fusobacterium* は ABPC, CBPC, KM に耐性であったが、本例には DKB の他に CLDM を併用しており、両方の細菌ともに CLDM に抗菌性の類似している LCM には感受性があったので、この症例ではその効果が現われたものと考えられる。

副作用としては少数例に検査値で異常を認めたが、本剤の直接の影響と考えられる症例は、1例において軽度の肝機能障害のあった症例だけであった。1日12g の大量投与例、31日間の長期使用例でも安全に使用できた点と本剤の臨床的効果を考え合わせ、外科的重症感染症における本剤の臨床応用が期待される。

### 結 論

1. Ticarcillin 3g の点滴静注投与後の血清中および胆汁中の最高濃度はそれぞれ 166.0 $\mu$ g/ml, 100.0 $\mu$ g/ml で、6時間の尿中排泄率は46.7%であった。

2. 外科的感染症の9例、消化器外科術後感染予防の目的で4例に Ticarcillin を点滴投与、症例によっては GM, DKB, CLDM を併用した。有効率は13例中11例、84.6%であった。

3. 投与量は12例には6g/日、1例には9~12g/日であり、最高投与総量・最高投与日数はそれぞれ186g, 31日であった。1例に軽度の肝機能障害を認めたが、他には血液、肝・腎機能障害、心・循環器障害、アレルギー症状は認めなかった。

### 文 献

- 1) 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)
- 2) LIBKE, R. D.; J. T. CLARKE, E. D. RALPH,

Fig. 1 Case No. 3 : K. I., 65 yrs., male, Acute pancreatitis (perforated duodenal ulcer)

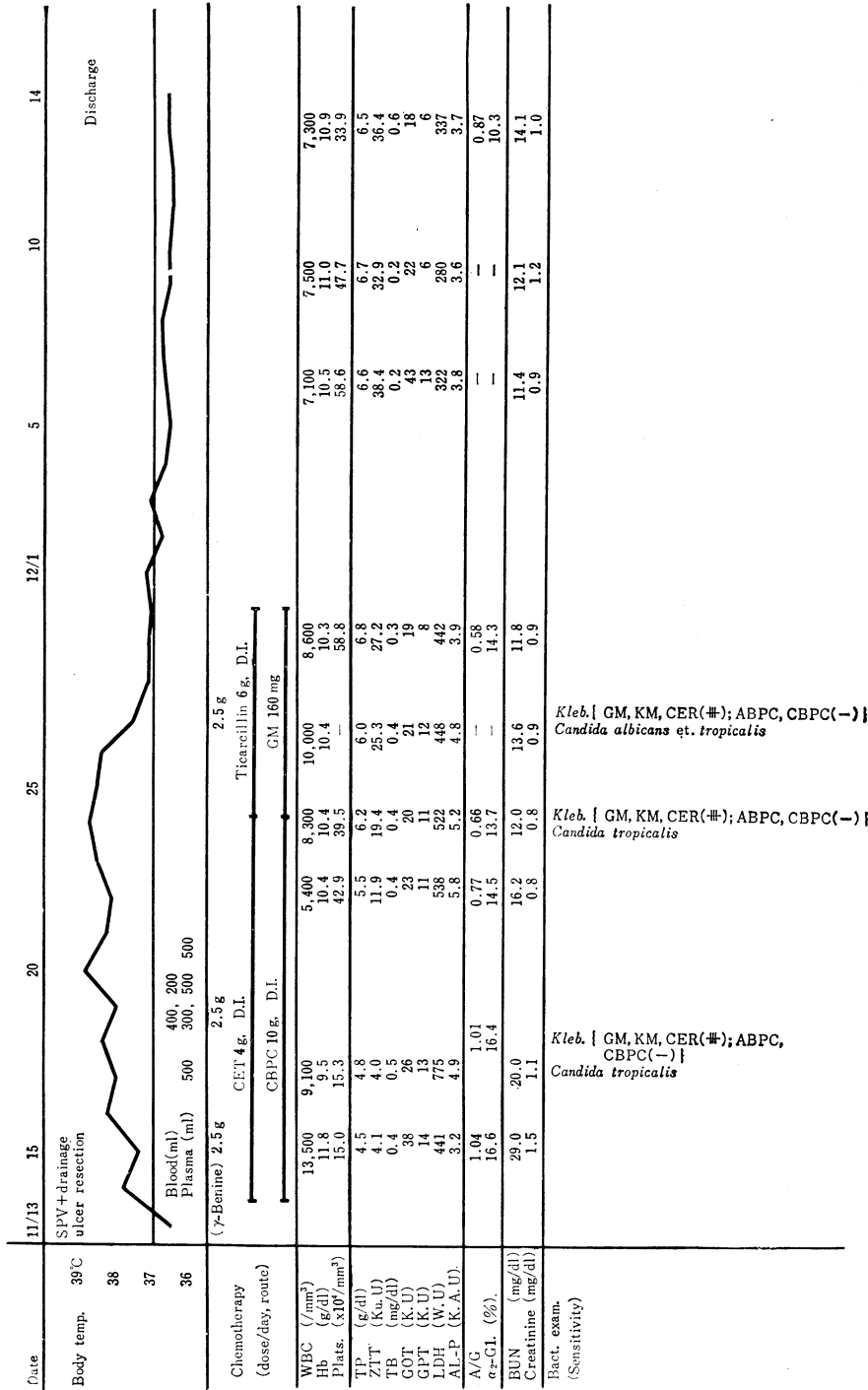
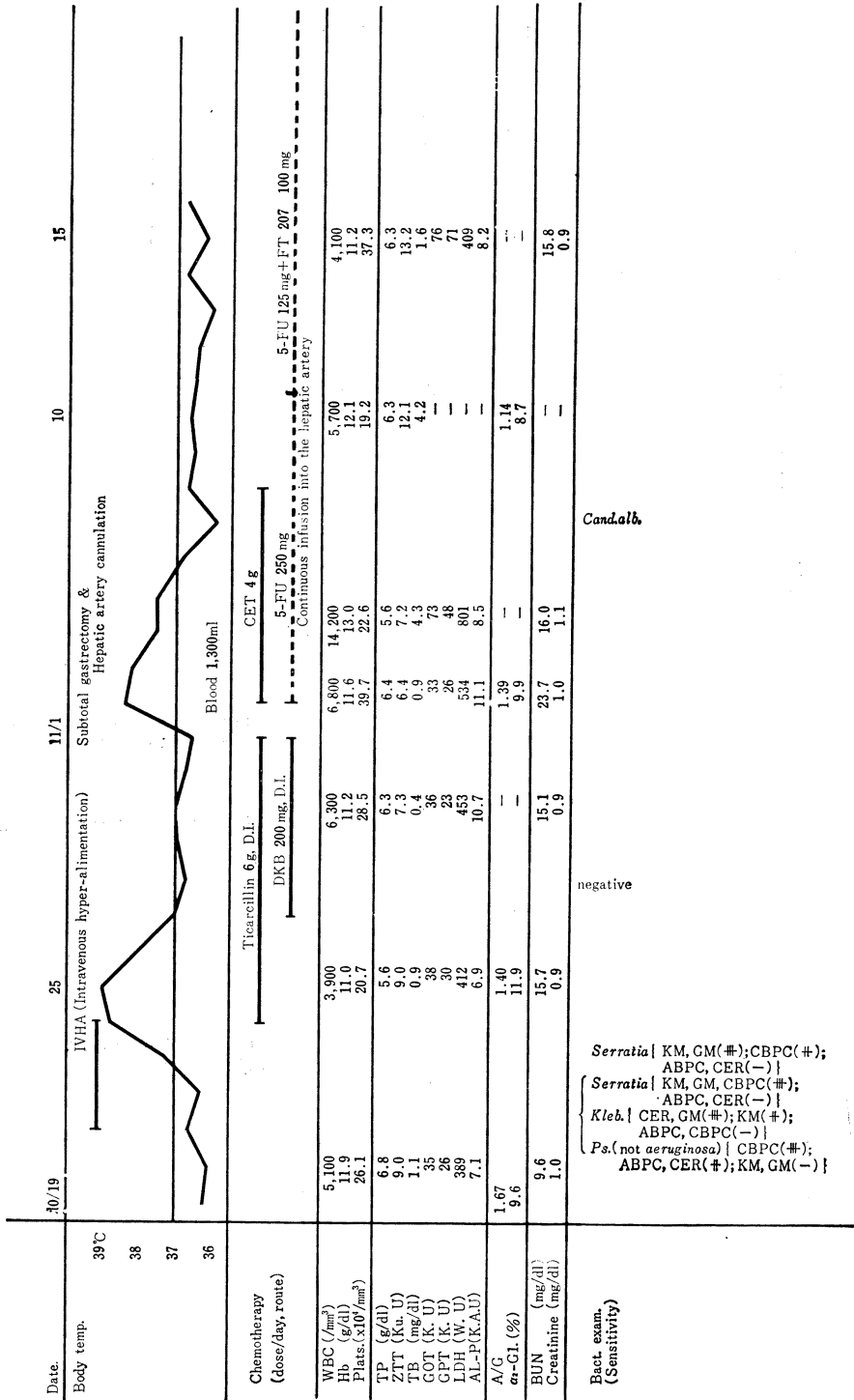


Fig. 2 Case No. 5 : H. M., 66 yrs., male, Septicemia (Gastric cancer and Pyloric stenosis)



R. P. LUTHY & W. M. M. KIRBY : Ticarcillin  
vs carbenicillin, clinical pharmacology. Clin.

Pharm. Therapeutica 17(4) : 441~446, 1975

## BASIC AND CLINICAL EVALUATION OF TICARCILLIN IN SURGICAL FIELD

NAOKI AIKAWA, HISAYA ISHIBIKI, HIROSHI TAKAMI,  
SEIJI MIURA and SHIGEJI KATO\*

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

\*Department of Surgery, School of Medicine

Tokyo Dental College, Ichikawa Hospital

- 1) The peak of serum and biliary level of ticarcillin following 3.0g drip infusion were 166.0 and 100.0  $\mu$ g/ml respectively and the urinary excretion rate was 46.7% during 6 hours.
- 2) Ticarcillin was applied to 9 infections and 4 cases for the purpose of protection of post operative infections in the surgical field. Some of cases were combined therapy with GM, DKB and CLDM. The effective rate was 84.6% (11/13).
- 3) The daily dose was 6.0g in 12 cases and 9.0~12.0g in one case. The maximum total dose and duration were 186.0g and 31 days respectively. No side effects were observed except a slight liver dysfunction after administration of ticarcillin was noticed in 1 case.