

産婦人科領域における Ticarcillin の基礎的・臨床的研究

張 南薫・中山徹也・上原一浩・*国井勝昭

昭和大学医学部産科婦人科学教室

*国井産婦人科病院

武田重三・松崎 浩・藤山武久

昭和大学藤ヶ丘病院産科婦人科学教室

Ticarcillin は英国 Beecham 社において開発された Carbenicillin の類似化合物で、側鎖に benzene の代わりに thienyl が 3 位で結合した注射用半合成ペニシリンである。

本剤の抗菌スペクトルは Carbenicillin と同様、緑膿菌、変形菌を含む広域性の抗菌スペクトルを有し、その作用は殺菌的である。とくに、緑膿菌に対する抗菌力は Carbenicillin の 2 倍強力であるとされている¹⁾。

本剤は経口的には吸収されにくい、注射によって速かに吸収され、尿中に排泄されるとされている。

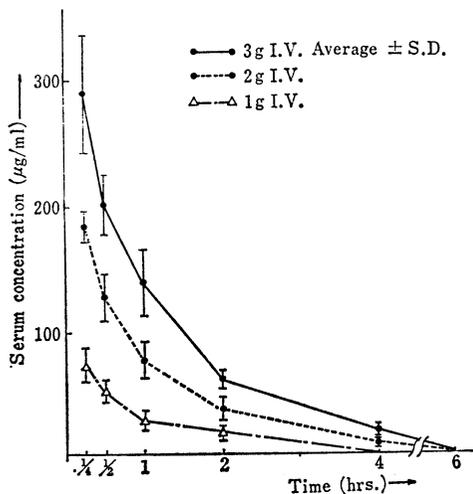
われわれは、本剤の健康成人における吸収排泄試験を行ない、また、産婦人科領域における種々の検討を行ないその結果を得たので、以下報告する。

1. 吸 収・排 泄

(1) 実験方法

体液内濃度測定には、*Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とする HI 寒天培地を用いる薄層平板カップ法により測定した。血清試料に対しては新鮮

Fig. 1 Serum concentration of ticarcillin in 10 volunteers after 1g, 2g, 3g I. V. injection



人血清により、また、尿試料にかんしては pH 7.0 の磷酸緩衝液により希釈し、標準曲線を作成した。

また、尿中のペニシロ酸はヨウ素吸収法で定量した。臍帯血は上記の人血清を、羊水中は磷酸緩衝液希釈による標準曲線を使用した。

(2) 実験成績

(A) 静注時の血清中濃度と尿中排泄率

健康成人 volunteer 10 名に Ticarcillin 1g, 2g, 3g を cross over 法で静注した。薬剤はそれぞれ 20ml の注射用蒸留水に溶解し、早朝、空腹時に、約 5 分間かけて静注した。投与終了後 15 分、30 分、1, 2, 4, 6 時間目に採血し、また、尿は 2 時間おきに 6 時間まで採尿した。静注 30 分後、各人に 200ml の水を飲ませ、2 時間以後は食事、水の制限を解いた。空腹条件および定量の水の飲用は尿量のばらつきを少なくするためである。

Fig. 2 Urinary excretion rate of ticarcillin in 10 volunteers after 1g, 2g, 3g I. V. injection

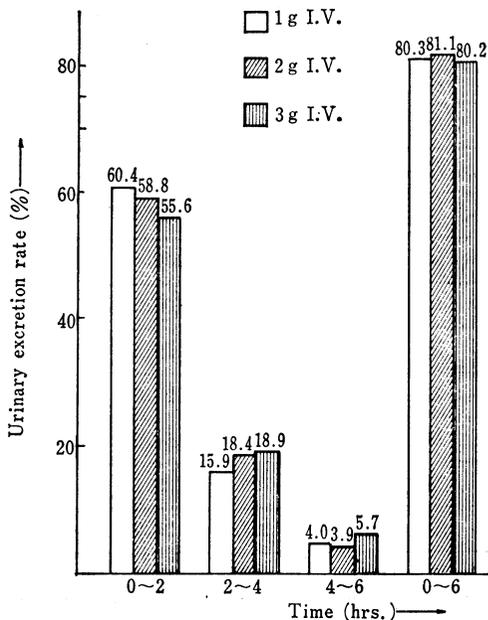


Table 1 Serum concentration and urinary excretion rate of ticarcillin in 10 volunteers after 1g I. V. injection

Subject Sex, Body weight			Time		Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)						Urinary recovery rate, % (Urine concentration, mg/ml)			
					1/4	1/2	1	2	4	6 hr.	0~2	2~4	4~6	0~6hr.
1	M	62.0 kg	77.0	54.5	28.2	18.5	<5.0	—	69.3 (5.00)	16.9 (0.88)	3.5 (0.20)	89.7		
2	M	66.0 kg	64.5	47.0	27.5	15.0	<5.0	—	54.1 (4.58)	15.7 (1.20)	3.2 (0.50)	73.0		
3	M	60.0 kg	60.5	47.5	24.8	14.5	<5.0	—	68.4 (5.66)	12.8 (1.80)	3.6 (0.66)	84.8		
4	M	58.0 kg	100.0	67.5	41.0	27.0	6.1	—	61.4 (7.00)	18.6 (1.50)	6.3 (0.39)	86.3		
5	M	67.0 kg	66.0	50.0	26.2	19.1	<5.0	—	49.8 (5.05)	16.4 (1.88)	3.6 (0.56)	69.8		
6	M	63.0 kg	78.5	52.0	24.5	17.8	<5.0	—	67.9 (4.53)	15.7 (1.20)	3.9 (0.32)	87.5		
7	M	65.8 kg	62.3	50.5	29.3	16.0	<5.0	—	55.3 (5.64)	16.0 (1.33)	3.1 (0.23)	74.4		
8	M	58.8 kg	67.5	51.5	22.1	15.7	<5.0	—	64.2 (7.37)	13.1 (1.28)	3.4 (0.22)	80.7		
9	M	60.2 kg	96.7	70.0	44.2	29.1	<5.0	—	63.8 (2.96)	17.9 (0.95)	6.3 (0.42)	88.0		
10	M	68.0 kg	72.2	47.5	29.0	17.9	<5.0	—	49.8 (2.07)	15.7 (1.04)	3.5 (0.44)	69.0		
Average			74.5	53.8	29.7	19.1	—	—	60.4 (4.99)	15.9 (1.31)	4.0 (0.39)	80.3		
±S. D.			13.9	8.2	7.2	5.0	—	—	7.6	1.8	1.2	8.0		

Half life (Mean) : 42.7 min.

Table 2 Serum concentration and urinary excretion rate of ticarcillin in 10 volunteers after 2g I. V. injection

Subject Sex, Body weight			Time		Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)						Urinary recovery rate, % (Urine concentration, mg/ml)			
					1/4	1/2	1	2	4	6 hr.	0~2	2~4	4~6	0~6hr.
1	M	62.0 kg	185.0	104.0	76.5	28.4	6.0	<5.0	73.7 (6.85)	18.2 (3.05)	3.8 (0.55)	95.7		
2	M	66.0 kg	185.0	132.0	78.0	38.0	10.3	<5.0	62.0 (5.25)	17.6 (2.55)	4.5 (0.44)	84.1		
3	M	60.0 kg	165.0	119.0	68.5	38.2	7.1	<5.0	66.7 (4.85)	18.5 (1.60)	4.8 (0.95)	90.0		
4	M	58.0 kg	201.0	152.0	103.0	48.0	13.9	<5.0	48.6 (4.00)	19.6 (2.30)	3.8 (0.50)	72.0		
5	M	67.0 kg	192.0	130.0	59.5	27.7	5.2	<5.0	44.6 (4.65)	18.9 (2.05)	3.0 (0.65)	66.5		
6	M	63.0 kg	180.4	100.8	75.4	24.7	6.2	<5.0	72.8 (5.09)	18.0 (2.25)	3.6 (0.60)	94.4		
7	M	65.8 kg	182.3	129.4	70.9	40.2	9.8	<5.0	64.0 (5.33)	17.8 (2.37)	4.0 (0.89)	85.8		
8	M	58.8 kg	162.8	123.6	69.0	46.4	7.0	<5.0	63.7 (4.72)	18.4 (1.84)	4.7 (0.96)	86.8		
9	M	60.2 kg	197.4	160.0	102.0	50.0	12.4	<5.0	49.9 (4.99)	19.0 (2.18)	3.5 (0.66)	72.4		
10	M	68.0 kg	190.0	128.1	63.2	23.8	4.9	<5.0	42.3 (4.70)	18.2 (4.14)	3.7 (0.88)	63.7		
Average			184.1	127.9	76.6	36.5	8.3	—	58.8 (5.04)	18.4 (2.43)	3.9 (0.71)	81.1		
±S. D.			12.5	18.4	14.8	9.9	3.1	—	11.5	0.60	0.61	11.6		

Half life (Mean) : 41.8 min.

Table 3 Serum concentration and urinary excretion rate of ticarcillin in 10 volunteers after 3g I. V. injection

Subject Sex, Body weight	Time	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)						Urinary excretion rate, % (Urine concentration, mg/ml)			
		1/4	1/2	1	2	4	6 hr.	0~2	2~4	4~6	0~6hr.
1 M 62.0 kg		224.0	148.0	128.0	51.0	15.7	<5.0	56.0 (5.65)	15.7 (2.00)	4.6 (0.50)	76.3
2 M 66.0 kg		267.0	215.0	188.0	72.0	25.7	5.0	59.2 (5.00)	23.2 (5.80)	6.8 (1.01)	89.2
3 M 60.0 kg		275.0	205.0	106.0	61.0	18.3	<5.0	52.0 (5.00)	16.8 (2.58)	5.3 (1.10)	74.1
4 M 58.0 kg		332.0	215.0	145.0	62.0	19.6	<5.0	50.7 (6.85)	15.7 (3.00)	6.5 (1.20)	72.9
5 M 67.0 kg		355.0	220.0	122.0	56.0	11.0	<5.0	58.9 (7.50)	20.4 (6.05)	4.1 (0.78)	83.4
6 M 63.0 kg		231.0	170.8	127.6	54.0	20.0	<5.0	59.0 (5.67)	17.7 (5.21)	7.2 (1.38)	83.9
7 M 65.8 kg		254.8	210.0	180.8	71.0	24.8	<5.0	57.8 (6.19)	22.8 (6.98)	6.8 (1.19)	87.4
8 M 58.8 kg		281.2	200.4	124.3	66.3	18.8	<5.0	50.4 (7.20)	19.2 (3.84)	5.4 (1.01)	75.0
9 M 60.2 kg		318.4	212.3	146.0	59.2	19.0	<5.0	52.1 (10.42)	14.8 (2.09)	6.4 (1.48)	73.3
10 M 68.0 kg		349.8	221.2	122.1	58.8	12.0	<5.0	59.8 (13.00)	22.4 (6.86)	4.2 (0.63)	86.4
Average		288.8	201.8	139.0	61.1	18.5	—	55.6 (7.25)	18.9 (4.44)	5.7 (1.03)	80.2
\pm S. D.		47.5	23.8	26.6	6.9	4.7	—	3.9	3.2	1.2	6.5

Half life (Mean) : 45.9 min.

成績は Table 1, 2, 3 および Fig. 1 に示すとおりである。各群とも静注後15分にピークがみられ、減少も速やかである。1, 2, 3g の各投与群には明らかな dose response がみられ、静注後15分値の平均値をみると、1g 74.5, 2g 184.1, 3g 288.8 $\mu\text{g/ml}$ である。血清中濃度の半減期は各群とも約42分から46分であり、1g では4時間以降、2g および3g では6時間以降は測定限界以下となる。また、尿中排泄率は Fig. 2 のとおり、血清中濃度の消長と同じ傾向で排泄が速く、0~2時間内に各群とも55~60%が排泄され、以後急減する。6時間内の排泄率は80~81%で、6時間内に回収された尿中活

性ペニシリン約80%、ペニシロ酸約15%で、総計約95%が回収された (Fig. 3)。

(B) 筋注時の血清中濃度と尿中排泄率

Fig. 4 Serum concentration of ticarcillin (0.5g, 1g I. M.) and carbenicillin (1g I. M.) in 5 volunteers

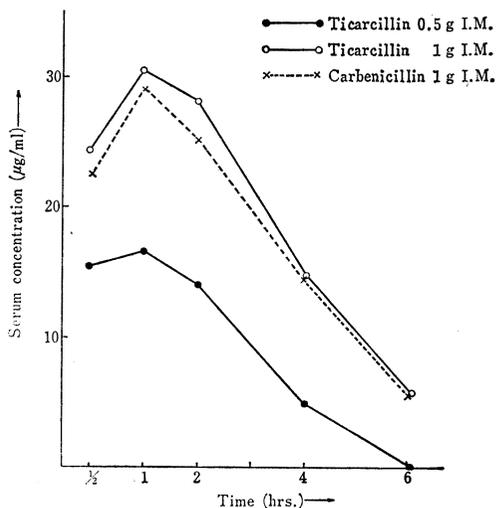


Fig. 3 Urinary excretion rate of ticarcillin and penicilloic acids in 5 healthy volunteers for 0~6 hrs. (cross over)

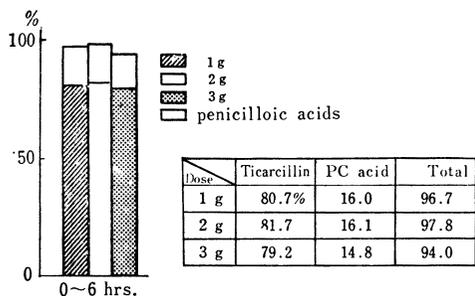


Table 4 Serum concentration and urinary excretion rate of ticarcillin in 5 volunteers after 0.5g I. M. injection

Subject Sex, Body weight			Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					Urinary excretion rate, % (Urine concentration, mg/ml)			
			1/2	1	2	4	6 hr.	0~2	2~4	4~6	0~6hr.
1	M	58.5 kg	15.0	19.0	17.0	7.0	3.5	31.1 (2.22)	44.8 (1.89)	18.0 (0.38)	93.9
2	M	68.0 kg	17.5	17.0	14.5	3.0	<2	35.0 (1.17)	31.1 (0.78)	10.0 (0.24)	76.1
3	M	60.5 kg	16.0	18.5	16.0	6.5	4.0	44.1 (2.32)	33.1 (0.92)	13.5 (0.27)	90.7
4	M	55.0 kg	13.5	11.5	8.5	3.0	<2	22.1 (2.21)	25.0 (0.98)	12.3 (0.51)	59.4
5	M	63.5 kg	15.5	16.5	14.0	4.0	<2	16.1 (1.34)	35.1 (0.80)	20.1 (0.50)	71.3
Average			15.5	16.5	14.0	4.7	—	29.7 (1.85)	33.8 (1.07)	14.8 (0.38)	78.3
\pm S. D.			1.5	3.1	3.3	1.7	—	10.96	7.2	2.96	15.66

Half life (Mean) : 1.64 hr.

Table 5 Serum concentration and urinary excretion rate of ticarcillin in 5 volunteers after 1.0g I. M. injection

Subject Sex, Body weight			Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					Urinary excretion rate, % (Urine concentration, mg/ml)			
			1/2	1	2	4	6 hr.	0~2	2~4	4~6	0~6hr.
1	M	58.5 kg	23.5	29.5	23.0	10.0	4.0	20.5 (1.86)	39.0 (3.12)	12.5 (0.50)	72.0
2	M	68.0 kg	31.5	39.0	33.0	17.5	5.0	34.75 (2.48)	36.8 (1.94)	10.45 (0.56)	82.0
3	M	60.5 kg	27.5	26.5	24.0	19.5	8.5	35.5 (2.22)	30.5 (1.27)	12.0 (1.09)	78.0
4	M	55.0 kg	9.5	21.0	29.0	15.0	5.0	13.4 (1.34)	34.45 (1.60)	16.15 (0.83)	64.0
5	M	63.5 kg	30.0	36.5	31.0	11.0	5.0	19.9 (3.05)	40.3 (3.36)	18.9 (1.05)	79.1
Average			24.4	30.5	28.0	14.6	5.5	24.8 (2.19)	36.2 (2.26)	14.0 (0.81)	75.0
\pm S. D.			8.9	7.3	4.4	3.9	1.7	9.83	3.88	3.45	11.23

Half life (Mean) : 2.10 hr.

Table 6 Serum concentration and urinary excretion rate of carbenicillin in 5 volunteers after 1.0g I. M. injection

Subject Sex, Body weight			Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					Urinary excretion rate, % (Urine concentration, mg/ml)			
			1/2	1	2	4	6 hr.	0~2	2~4	4~6	0~6hr.
1	M	58.5 kg	16.5	24.5	20.0	16.0	7.5	24.05 (2.83)	36.0 (2.57)	11.15 (0.37)	71.2
2	M	68.0 kg	33.5	42.5	35.5	12.5	4.5	32.0 (2.06)	38.0 (1.52)	9.0 (0.60)	79.0
3	M	60.5 kg	20.0	29.5	22.5	13.5	6.0	17.3 (1.57)	41.5 (2.31)	18.5 (1.85)	77.3
4	M	55.0 kg	18.5	21.0	27.5	18.0	4.5	10.65 (1.18)	26.0 (1.08)	9.35 (0.69)	46.0
5	M	63.5 kg	24.5	27.5	19.5	12.5	4.0	26.0 (1.73)	33.5 (1.16)	12.0 (0.63)	71.5
Average			22.6	29.0	25.0	14.5	5.3	22.0 (1.87)	35.0 (1.73)	12.0 (0.83)	69.0
\pm S. D.			6.7	8.2	6.7	2.4	1.4	8.23	5.82	3.84	13.31

Half life (Mean) : 2.04 hr.

健康成人 volunteer 5名における Ticarcillin 500mg, 1,000mg および Carbenicillin 1,000mg 1回筋注後の吸収排泄を cross over 法によってそれぞれ1週間の間隔をおき, 測定し比較した。薬剤は2mlの注射用蒸留水に溶解して筋注し, 30分, 1, 2, 4, 6時間の血清中濃度と2時間おきの尿中排泄率を6時間まで採取測定した。成績は Table 4, 5, 6 および Fig. 4 に示すとおり, 平均値でみると, 筋注1時間後に peak を示し, Ticarcillin 500mg 16.5, 1,000mg 30.5 $\mu\text{g/ml}$, Carbenicillin 1,000mg 29.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。半減期はそれぞれ 1.64, 2.10, 2.04時間であった。

また, 尿中排泄は静注時よりやや排泄が遅れ, 2~4時間が最も多く, 33~36%前後であり, 6時間内の排泄率は, Ticarcillin 500mg 78.3%, 1,000mg 75.0%, Carbenicillin 1,000mg 69.0%であった (Fig. 5)。

(C) 臍帯血, 羊水中移行濃度

分娩前, 産婦6名に Ticarcillin 1g を静注し, 分娩直後に臍帯血, 羊水および母体血を採取して測定した。成績は Table 7 および Fig. 6 のとおり, 15分から76分にわたる種々の時間に合計6例の採取測定が行なわれた。臍帯血中濃度は母体血中への出現よりおくれる傾向のあるのは他の抗生物質と同様で6.2~19.2 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られ, 母体の血清中濃度の約1/3~1/5程度の移行がみ

Fig. 5 Urinary excretion rate of ticarcillin (0.5 g, 1g I. M.) and carbenicillin (1g I. M.) in 5 volunteers

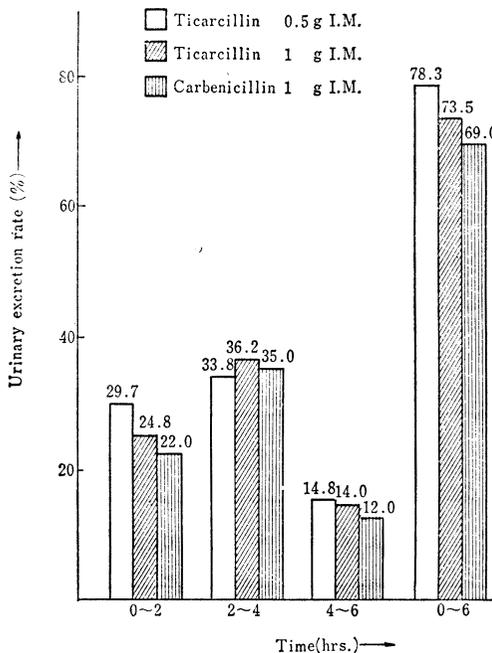


Table 7 Transference to umbilical cord, maternal blood and amniotic fluid after 1.0g ticarcillin intravenously

No.	Case	Time	Umbilical cord	Maternal blood	Amniotic fluid
1	M. Y.	15 min.	12.5 $\mu\text{g/ml}$	66.0 $\mu\text{g/ml}$	1.4 $\mu\text{g/ml}$
2	M. W.	27 "	19.0 "	100.0 "	1.4 "
3	S. T.	52 "	13.3 "	34.0 "	<1.0 "
4	Y. M.	60 "	6.2 "	29.5 "	3.3 "
5	K. S.	64 "	19.2 "	30.0 "	1.6 "
6	S. T.	76 "	17.8 "	25.5 "	1.8 "

Method: *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490

(Test org.)

Cup method bioassay

Standard curve

Serum: 90% serum dilution

Amniotic fluid: 0.05M phosphate buffer (pH 7.0) dilution

Table 8 Transference to mother's milk of ticarcillin after 1.0g intravenously

Volunteer	Time	1/2	1	2	4	6 hr.
1		Trace	Trace	Trace	Trace	Trace
2		"	"	"	"	"
3		"	"	"	"	"
4		"	"	"	"	"
5		"	"	"	"	"

Method: *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490

Cup method bioassay

Standard curve, Standard fluid:

Mother's milk dilution

Fig. 6 Transference to umbilical cord, maternal blood and amniotic fluid after 1.0g ticarcillin intravenously

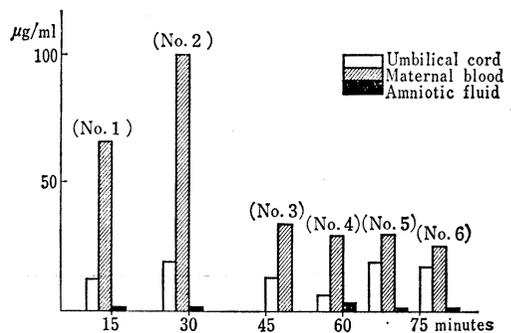


Table 9 Clinical trials

Case No.	Name	Sex Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Indwelling catheter	Daily dose (g/day)	Administration method
1	S. K.	F 29	38.0	Acute pyelonephritis	Abortion, hyperemesis	None	2.0g×1	D. I.
2	E. N.	F 26	52.5	Acute infection in amniotic fluid	Early rupture of bag, abortion	"	5.0g×1	"
3	M. A.	F 28	54.0	Acute pyelonephritis	Abortion	"	5.0g×1 3.0g×1	"
4	H. K.	F 60	41.0	Chronic complicated pyelonephritis	Ovarian cancer	Ureter	3.0g×2	I. V.
5	U. N.	F 43	45.0	Acute cystitis	Uterine cancer	None	3.0g×2	"
6	R. I.	F 25	45.0	Acute metroendometritis	Abortion	"	3.0g×1	"
7	M. H.	F 44	49.0	Acute pelvic inositis	After panhysterectomy	"	"	"
8	K. S.	F 34	45.0	Acute parametritis	Abortion	"	"	"
9	F. W.	F 24	46.0	Acute cystitis	None	"	"	"
10	T. T.	F 36	55.0	" "	"	"	"	"
11	A. O.	F 55	55.0	Chronic cystitis	"	"	"	"
12	T. O.	F 26	55.0	Acute Bartholin's gland abscess	"	"	1.0g×1	"
13	K. W.	F 34	59.0	Acute metroendometritis Adnexitis	"	"	3.0g×1	D. I.
14	N. R.	F 24	44.0	Acute pyelonephritis	"	"	3.0g×2 3.0g×1	"
15	A. K.	F 16	24.0	Acute cystitis	"	"	3.0g×1	I. V.

on ticarcillin

Duration (days)	Combined drug	Isolated organisms		Bacteriological effect	Clinical response	Side effects
		Pre-medication	Post-medication			
5	Progesterone Hemostat Hapatotonic Antiemetic	<i>Staph. epidermidis</i> >10 ⁵ (+)*	Negative	Eradicated	Good	None
3	None	<i>E. coli</i> >10 ⁵ (+)*	"	"	"	"
3 3	"	<i>Strept. viridans</i> 10 ⁵ (+)*	"	"	Excellent	"
5	"	<i>Pr. mirabilis</i> >10 ⁵ (##)* <i>Enterococcus</i> (##)*	<i>Ps. aeruginosa</i> >10 ⁵ (+)* <i>Morganella</i> >10 ⁵ (-)* <i>Enterococcus</i> >10 ⁵ (##)*	Persisted	Poor	"
5	"	<i>Klebsiella</i> >10 ⁵ (-)* <i>Enterococcus</i> >10 ⁵ (##)*	Negative	Eradicated	Good	"
4	"	Negative		Undecided	"	"
10	Gastro-intestinal drug, Antipyretics	<i>Bacteroides</i> group ##	Negative	Eradicated	"	"
3	None	Negative		Undecided	"	"
6	"	<i>E. coli</i> >10 ⁵ (##)*	<i>Staph. aureus</i> ##	Super-infection	Poor	"
5	"	"	Negative	Eradicated	Good	"
6	"	Negative		Undecided	"	"
2	"	<i>Ps. aeruginosa</i> +	Negative	Eradicated	"	"
4	"	<i>Staph. epider.</i> ## <i>Str. virid.</i> ## <i>Str. faecalis</i> + <i>Klebsiella</i> ##	<i>Str. faecalis</i> +	Decreased	"	"
3 3	"	<i>E. coli</i> 10 ⁴ <i>Staph. epider.</i> +	Negative	Eradicated	"	"
6	"	<i>E. coli</i> 10 ⁵	"	"	"	"

() * CBPC disc sensitivity

られた。羊水中には $<1.0\sim 3.3\ \mu\text{g/ml}$ の濃度が検出された。

(D) 母乳中濃度

産褥婦 5 例に Ticarcillin 1g を静注後、30分、1、2、4、6 時間目の母乳を採取し、2,000 r.p.m. 10分遠心後中層を用いて cup 法によって測定した。成績は Table 8 のとおり、いずれも測定限界以下で母乳中への移行は僅かであった。

2. 臨床成績

(1) 治療対象および投与方法

昭和51年8月から52年7月の間に、昭和大学病院産婦人科、昭和大学藤ヶ丘病院産婦人科、国産産婦人科病院に来院した産婦人科的感染症15例を対象とした。症例は Table 9 に示すとおり、バルトリン氏腺膿瘍 1 例 (No. 12)、急性羊水感染症 1 例 (No. 2)、骨盤結合織炎 1 例 (No. 7)、急性子宮周囲炎 1 例 (No. 8)、急性子宮筋層内膜炎 1 例 (No. 6)、子宮筋層内膜炎兼附属器炎 1 例 (No. 13)、急性腎盂腎炎 3 例 (No. 1, 3, 14)、慢性腎盂

腎炎 1 例 (No. 4)、急性膀胱炎 4 例 (No. 5, 9, 10, 15)、慢性膀胱炎 1 例 (No. 11) の合計15例である。投与方法は 1 回 2~3g, 1 日 1~2 回静注を原則としたが、一部に 1 回 1g (No. 12), 1 回 5g (No. 2, 3), また No. 1, 2, 3, 13 および 14 では点滴静注を行なった。投与期間は 2~10 日間であった。

(2) 効果判定基準

骨盤内感染症では、検出菌の消長、自・他覚症状の消長、検査成績の変化などから、有効、不明、無効の 3 群に分類した。尿路感染症では、UTI 研究会の提唱する薬効評価基準¹⁴⁾を参考とし、ほぼその基準に従った。

(3) 疾患別臨床効果 (Table 10)

Table 10 に示すとおり、骨盤内感染症ではバルトリン氏腺膿瘍、急性羊水感染症、骨盤結合織炎、子宮周囲炎、子宮筋層内膜炎、子宮筋層内膜炎兼附属器炎、各 1 例ずつで各例とも有効と判断された。尿路感染症では急性腎盂腎炎 3 例中、著効 1 例、有効 2 例、慢性腎盂腎炎 1 例無効、急性膀胱炎 4 例中 3 例有効、1 例無効、慢性膀胱炎 1 例有効であった。すなわち、有効率は骨盤内感

Table 10 Clinical response and bacteriological effect by diagnosis

Infection	Diagnosis	Clinical response			Bacteriological effect				
		Excellent	Good	Poor	Eradicated	Decreased	Persisted	Super-infection	Undecided
Intrapelvic infections	Bartholin's gland abscess		1		1				
	Acute infection in amniotic fluid		1		1				
	Pelvic inositis		1		1				
	Parametritis		1						1
	Metroendometritis		1						1
	Metroendometritis + Adnexitis		1				1		
Urinary tract infections	Acute pyelonephritis	1	2		3				
	Chronic pyelonephritis			1			1		
	Acute cystitis		3	1	3			1	
	Chronic cystitis		1						1
Total		1	12	2	9	1	1	1	3

Table 11 Clinical and bacteriological response of ticarcillin by isolated organisms*

Infection	Isolated organisms	Clinical response			Bacteriological effect			
		Excellent	Good	Poor	Eradicated	Decreased	Persisted	Super-infection
Intra-pelvic infections	<i>E. coli</i>		1		1			
	<i>Staph. epidermidis</i> <i>Str. viridans</i> <i>Str. faecalis</i> <i>Klebsiella</i>		1			1		
	<i>Bacteroides</i>		1		1			
	<i>Ps. aeruginosa</i>		1		1			
Urinary tract infections	<i>E. coli</i>		2	1	2			1
	<i>Staph. epidermidis</i>		1		1			
	<i>Str. viridance</i>	1			1			
	<i>Pr. mirabilis</i> <i>Enterococcus</i>			1			1	
	<i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i>		1		1			
	<i>E. coli</i> <i>Staph. epidermidis</i>		1		1			
Total		1	9	2	9	1	1	1

* Excluding 3 cases negative in isolated organisms

染症では100%，尿路感染症では77.8%であった。

(4) 疾患別細菌学的効果 (Table 10)

Table 10 に示すように治療前培養陰性で細菌学的効果不明の3例を除き，菌消失9例，減少1例，不変1例，交代1例で，細菌学的効果は12例中10例，83.3%に認めたことになる。

(5) 起炎菌別臨床効果 (Table 11)

骨盤内感染症では *E. coli*，混合感染症例，*Bacteroides* および *Ps. aeruginosa* 感染症いずれも有効であり，混合感染症例では菌の明らかな減少が認められ，他の例は消失した。尿路感染症では *E. coli* 3例中菌消失2例，菌交代（黄色ブドウ球菌）1例，*Staph. epidermidis* 1例消失，*E. coli*，*Staph. epidermidis* 混合感染1例消失，*Strept. viridans* 1例消失，*Proteus mirabilis*，*Enterococcus* 混合感染1例，不変または悪化（*Ps. aeruginosa*，*Morganella*，*Enterococcus*），*Klebsiella*，*Enterococcus* 混合感染1例消失という結果で著効1例，有

効5例，無効2例であった。

(6) 投与量別臨床効果

投与方法は静注または点滴静注で，1回1~3gを静注，点滴では2~5gをブドウ糖250mlに溶解し，約1時間内に注入した。総投与量は最高30gにおよぶ。投与量と臨床効果の関係を見ると，疾患による差が多く，大量投与だからといって効果が良いという訳けではなく，投与量による差を出せなかった。

(7) 総合効果

上述の基準による判定の結果，骨盤内感染症は6例全例有効（100%），尿路感染症は著効1例，有効6例，無効2例，有効率77.8%であった。

(8) 副作用

本剤は他の合成ペニシリンと同じく，アレルギー反応について注意を必要とするのであるが，いわゆるアレルギー反応らしい副作用は全く経験しなかった。また，使用前後の検査所見は Table 12 に示したが，本剤による

Table 12 Laboratory findings of ticarcillin

Case No.	Name	RBC ($\times 10^6$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Platelet ($\times 10^4$)		S-GOT		S-GPT		Al-P(K.A)		BUN(mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
		Before	After	B	A	B	A	B	A	B	A	B	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	S. K.	473	398	13.5	12.3	41	36	11,570	8,100			21	15	10	10	6.8	6.0	16.8	6.3	2.9	0.8
2	E. N.	362	382	9.7	10.2	32	35	12,000	4,000			33	29	5	17	8.4	3.2	8.6	6.7	0.8	0.8
3	M. A.	426	416	13.2	12.7	39	33	11,360	5,340			9	9	7	9	4.8	4.0	7.2	7.0		
5	U. N.	391	358	12.7	11.4	35.5	32.7	6,700	4,200									11.8	16.2	0.8	1.7
6	R. I.	403	405	10.9	10.5			5,200	4,300	8.8	7.3	18	17	15	11	2.5	2.2	10.3	4.5	0.5	0.5
7	M. H.	360	364	11.2	12.0	34	39	5,000	6,700			30	12	18	11	6.7	5.4	10.1	13.7	0.4	0.3
8	K. S.	462	248	14.9	13.1	43	41	4,800	3,450			20	21	17	17	3.5	4.3	9.0	9.5	0.3	0.5
9	F. W.	466	429	11.7	11.8	38	37	4,200	3,100	7.5	6.4	24	15	13	15	1.0	1.2	19.3	15.1	0.4	0.3
10	T. T.	356	461	10.4	10.5			6,700	4,900	8.1	13.4	15	15	12	12	1.0	2.8	8.7	7.8	0.6	0.3
11	A. O.	382	450	12.2	12.9			2,800	3,800	8.5	9.0	24	19	16	16	5.7	7.7	14.8	17.0	0.8	0.6
12	T. O.	322	345	9.6	11.2			6,400	6,400	5.8	4.1										
13	K. W.	434	436	12.8	12.7	39	41	4,790	5,000			25	23	33	29	6.2	7.1	9.8	10.1	1.0	0.9

異常化と認められる症例はなかった。

症例8のRBC値が投与後低い値を示しているが、これは流産時の出血によるものと思われる。なお、No.5の症例でBUNが11.8から16.2、S-Cr.が0.7から1.7へと上昇しているが、これはこの症例が放射線療法、輸血などを行なっているためとも考えられ、Ticarcillin投与のためとは断定できない。

3. 考 案

基礎的試験成績からみると、本剤は緑膿菌¹³⁾、大腸菌、変形菌などによる各種感染症、とくに尿路感染症に有用な抗生剤となることが期待される。この点にかんじ、BODEY²⁾、NEU³⁾、KLAUTERSKY⁴⁾、ACRED⁵⁾、SUTHERLAND⁶⁾、らの諸報告は、本剤が緑膿菌に対し、Carbencillinよりも抗菌力が強く、臨床的にCBPCよりも少い投与量で済む可能性を示唆している。本邦においては第25回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム⁷⁾において検討され、抗菌力にかんしては、とくに緑膿菌に対し、CBPC、SBPCよりもすぐれていることが認められた。また、*E. coli*、*Proteus*、*Enterobacter*に対しても、CBPC、SBPCとおよそ同等または、やや良いという成績が得られた。これは産婦人科領域においても、近年感染症起炎菌の約60%がグラム陰性桿菌で占められているとの報告が多く、われわれの経験も同様であるが⁸⁾、⁹⁾、この点からみて本剤のこの領域における有用性は期待できるものと思われる。

本剤の吸収にかんしては、これまでの報告では吸収は速かで、CBPC、SBPCなどと同傾向であり、peak値はSBPCよりやや高い。その排泄も同傾向で、腎を通じて速かに行なわれ、half-lifeは1時間前後であると報告されている¹⁰⁾、¹¹⁾、¹²⁾。われわれの成績でも、これらの報告とほぼ同等の成績が得られ、静注の場合では1, 2, 3gと増量するに従い、明らかなdose responseが認められ、half-lifeは41~45分であった。15分値は1gで平均74.5, 2g, 184.1, 3g, 288.8 $\mu\text{g/ml}$ であって、いずれも緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌のMICを上回ることが判る。筋注の場合は1時間目にpeak値があり、CBPCよりやや高く、half-lifeは2.10時間と静注よりやや長い。また、尿中排泄をみると、静注の場合の6時間内排泄率が約80%、筋注の場合が75~78%であって、CBPCよりも早い。点滴の場合、RODRIGUEZら¹²⁾は、one-shot静注と点滴の併用で、緑膿菌治療に必要な血中濃度を持続できることを報告している。以上の諸報告およびわれわれの成績から考察すると、本剤は尿路感染症に対しては1回1~2g、1日2回の静注で、緑膿菌を含む各種感染症の治療が可能であると考えられ

る。

その他の感染症に対しては1回2~3g、1日2~4回の静注、または筋注、点滴静注との併用で、治療できるものと考えられる。臍帯血、羊水中移行をみると1回1gの母体静注で、臍帯血に最高19 $\mu\text{g/ml}$ 前後の濃度が認められ、羊水中にも2~4 $\mu\text{g/ml}$ が検出された。これは、他の合成ペニシリンと比較してややよい移行であるとみられ、前述の成績などから考案すると、1回2~3gの静注で、子宮内感染の治療または予防が可能であると考えられる。すなわち、本剤の抗菌スペクトル、抗菌力、吸収排泄動態などからみて、婦人科的感染症、周産期感染症、尿路感染症などに対する適応価値があるものと考えられた。

臨床成績では、上記の種々の産婦人科領域の感染症に対し、前述の投与方法で臨床効果を認めることができた。骨盤内感染症に対しては全例に効果を認めたが、これは症例によるもので、毎常このように有効率が高いというものではない。尿路感染症に対しては77.8%の効果があったが、これは悪性腫瘍に合併した複雑性尿路感染症の無効例が含まれており、総合的にみると、他の広域性合成ペニシリン、CBPC、SBPC、Piperacillin (T 1220) 等とほぼ同等の成績といえることができる。

副作用にかんしては、一般に少ないという報告が多いが、他の合成ペニシリン同様注意が必要であろう。とくに、静注時の注射速度は緩徐にするよう注意すべきである。種々の検査所見に対する影響は、今回のわれわれの使用範囲では認めなかったが、長期間、大量にわたる使用では当然、慎重な観察を要する。

む す び

新合成ペニシリン Ticarcillin について産婦人科領域で検討を行ない、以下の結果を得た。

吸収は速く、dose responseが認められ、1, 2, 3g静注時のpeak値はそれぞれ74.5, 184.1, 288.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、half-lifeは約42~46分であった。尿中排泄は速く、6時間内に80%が尿中から回収された。筋注時は吸収がややおそく、peak値は1gで30.5 $\mu\text{g/ml}$ 、half-lifeは2.10時間であった。臍帯血、羊水中への移行は良好であるが、母乳中への移行はわずかである。産婦人科領域の感染症に対し、臨床効果を認め、副作用は認められなかった。

終りに、本研究にあたり濃度測定に際し、種々の御協力をいただいたピーチャム薬品試験室の各位に深甚の謝意を表わします。

- 1) LIBKE, R.D.; J.T. CLARKE, E.D. RALPH, R.P. LUTHY & W.M.M. KIRBY: Ticarcillin vs carbenicillin: Clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharm. Ther.* 17 (4): 441~446, 1975
- 2) BODEY, G.P. & B. DEERHAKKE: *In vitro* studies of α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, a new semisynthetic penicillin. *Appl. Microbiol.* 21: 61~65, 1971
- 3) NEU, H.C & E.B. WINSHELL: Semisynthetic penicillin 6-[D(-)- α -carboxy-3-thienylacetamido] penicillanic acid active against *Pseudomonas in vitro*. *Appl. Microbiol.* 21 (1): 66~70, 1971
- 4) KLASTERSKY, J. & D. DANEAU: Comparison between carbenicillin and α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin active against *Pseudomonas aeruginosa*. *Curr. Ther. Res.* 14 (8): 503~509, 1972
- 5) ACRED, P.; P.A. HUNTER, L. MIZEN & G.N. ROLINSON: α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1970: 396~401, 1971
- 6) SUTHERLAND, R.; J. BUNRETT & G.N. ROLINSON: α -Carboxy-3-thienylmethyl-penicillin (BRL-2288), a new semisynthetic penicillin *in vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1970: 390~395, 1971
- 7) 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)
- 8) 張 南薫, 齊藤静雄, 松崎 浩, 藤山武久, 干坂正毅, 小森山義弘: 産婦人科領域における Carfecillin に関する臨床的検討。 *Chemotherapy* 23 (7): 2510~2517, 1975
- 9) 張 南薫, 高橋 享, 藤山武久, 小森山義弘, 木村武彦, 大沼靖彦, 国井勝昭, 齊藤忠明: 産婦人科領域における Ceftezol に関する臨床的検討。 *Chemotherapy* 24 (4): 1149~1155, 1976
- 10) RODRIGUEZ, V; J. INAGAKI & G.P. BODEY: Clinical pharmacology of ticarcillin(α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, BRL-2288). *Antimicrob. Agents & Chemother.* 4 (1): 31~36, 1973
- 11) SUTHERLAND, R & P.J. WISE: α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin: Absorption and excretion in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1970: 402~406, 1971
- 12) RODRIGUEZ, V; G.P. BODEY, N. HORIKOSHI, J. INAGAKI & K.B. MACCREIDIE: Ticarcillin therapy of infections. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 4 (4): 427~431, 1973
- 13) WISE, R. & D.S. REEVES: Clinical and laboratory investigation on ticarcillin, an anti-pseudomonal antibiotic. *Chemotherapy (Basel)* 20: 45~51, 1974
- 14) 大越正秋, 西浦常雄, 熊本悦明, 西村洋司, 齊藤豊一, 生亀芳雄, 河村信夫, 名出頼男, 河田幸道, 石神襄次, 新島端夫, 黒川一男, 百瀬俊郎: UTI 薬効評価基準 (第一版)。第25回日本化学療法学会総会, 1977

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF TICARCILLIN IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO, TETSUYA NAKAYAMA, KAZUHIRO UEHARA and *KATSUAKI KUNII

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine

*Kunii Obstetrics and Gynecology Hospital

JUZO TAKEDA, HIROSHI MATSUZAKI and TAKEHISA FUJIIYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine, Fujigaoka Hospital

The clinical studies on ticarcillin, a new derivative of semisynthetic penicillin, were made in the field of obstetrics and gynecology and the following results were obtained.

The absorption of the drug was rapid and dose response recognized. The average peak level after intravenous injection of 1, 2, 3g in 10 volunteers reached 74.5, 184.1, 288.8 $\mu\text{g/ml}$ at fifteen minutes and half-life was 42~46 minutes. Urinary excretion was also rapid and excretion rate was 80% within 6 hours. The serum level after intramuscular injection of 1g was compared with that of carbenicillin and peak level was 30.5 $\mu\text{g/ml}$, 29.0 $\mu\text{g/ml}$ respectively, one hour after administration. The half-life was 2.10 and 2.04 hours. The transference of the drug into umbilical cord blood and amniotic fluid was good but very few in mother's milk.

Ticarcillin was administered at daily dose of 1~6g intravenously to 15 patients (6 with intra pelvic infections, and 9 with urinary tract infections). Clinical response was excellent in 1 case, good in 12 cases and failed in 2 cases, effective rate being about 86.7%.

No noteworthy side effect was noted with ticarcillin.