

I-CBPC に関する基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・木村久男・野口行雄・宇塚良夫

西岡きよ・山根誠久・本田一陽

東北大学医学部第一内科

前田敏行

光ヶ丘スベルマン病院

島貫敬一・佐藤 匡・中村マサ

仙台赤十字病院

斎藤親弘

宮城第二病院

菊地哲丸

東北公済病院

緒 言

米国ファイザー社で開発された indanyl carbenicillin (以下, I-CBPC と略記) は, carbenicillin (以下, CBPC と略記) の indanyl ester で, 6-aminopenicillanic acid と phenylmalonic acid から合成された。CBPC は経口投与では殆んど吸収されないのに対し, エステル型である本剤は腸壁からの吸収がよく, 吸収後直ちに加水分解されて CBPC と indanol とに分かれる。したがって本剤は CBPC にほとんど等しい抗菌力を有すると考えられるが, 今回本剤について, 標準曲線についての検討, 腎不全症例における吸収, 排泄等, 基礎的, 臨床的に検討したのでその成績を報告する。

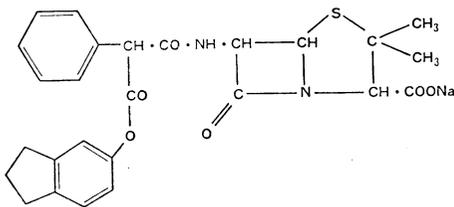


Fig. 1 Structural formula of I-CBPC

基礎的検討

(1) 抗菌力

実験方法: 教室保存の呼吸器由来の病原性の明らかな臨床分離大腸菌18株ならびに緑膿菌14株に対する I-CBPC と CBPC の抗菌力を日本化学療法学会の標準法にしたがって測定した。

成績: 大腸菌18株では, I-CBPC の MIC 値は Table 1 のように 0.39 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ にわたり分布しており, 100 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられた。CBPC では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ から $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, やはり $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ にピークがみられた。25 $\mu\text{g/ml}$ までで阻止される株数は I-CBPC では 6 株, CBPC では 7 株で両者ほぼ同様の抗菌力を示した。また緑膿菌14株に対する I-CBPC の MIC 値は 25 $\mu\text{g/ml}$ から $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ にピークがみられ, CBPC の MIC 値は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に 1 株, 50 $\mu\text{g/ml}$ に 1 株で他は全て $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ にあり, 両者ほぼ等しいパターンを示した。この成績は, 当施設では, 病原性を示す大腸菌および緑膿菌は, 半数以上が CBPC 系に対し耐性を獲得してい

Table 1 Activity of I-CBPC

a) Susceptibility of *E. coli* isolated from patients to I-CBPC and CBPC

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
I-CBPC		1				2		3	4	8
CBPC			1	1		2	1	2	1	10

b) Susceptibility of *Ps. aeruginosa* isolated from patients to I-CBPC and CBPC

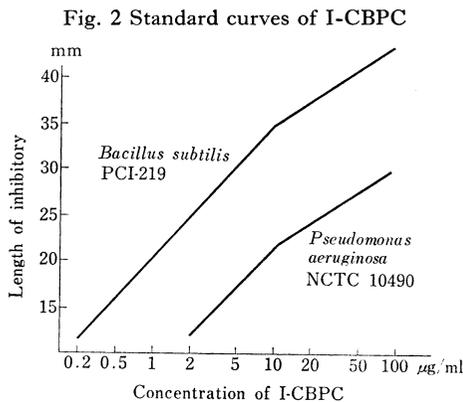
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
I-CBPC								2	1	11
CBPC					1		1		1	11

ことをも示している。

(2) 標準曲線

実験方法: CBPC (標準力価: $816 \mu\text{g/mg}$) を pH 7.2 のリン酸緩衝液で $0.2 \mu\text{g/ml}$ から $200 \mu\text{g/ml}$ までの標準溶液を作製し, *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 ならびに *Bacillus subtilis* PCI-219 を検定菌とし, それぞれの培地における阻止円直径から検量線を作成し, 両者の比較を行なった。

成績: 成績は Fig. 2 に示すとおりであるが, *B. subtilis* PCI-219 では $0.2 \mu\text{g/ml}$ から阻止円が 11.2 mm と測定



可能であったが, *Ps. aeruginosa* NCTC 10490 では $0.2 \mu\text{g/ml}$ で阻止円はみられず, $2 \mu\text{g/ml}$ で 12.5 mm の阻止円がみられた。すなわち最小阻止円出現の濃度に明らかな差が認められる。両者の標準曲線の全体の傾向は, ほぼ同じであったが, *B. subtilis* PCI-219 を検定菌としたものが, 鋭敏であり低濃度まで測定可能であるのに反し, *Ps. aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とした場合は, 低濃度では測定不能であった。この理由として, CBPC中に PCG が含まれ, PCG に *B. subtilis* が感受性が高いことによると考えられるが, CBPC の対象とする疾患は緑膿菌感染症を中心としたグラム陰性桿菌性感染症であり, したがって本剤の濃度測定には, 検定菌として *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を使用するのが妥当と考える。(なお, 本剤による喀痰希釈系標準曲線,

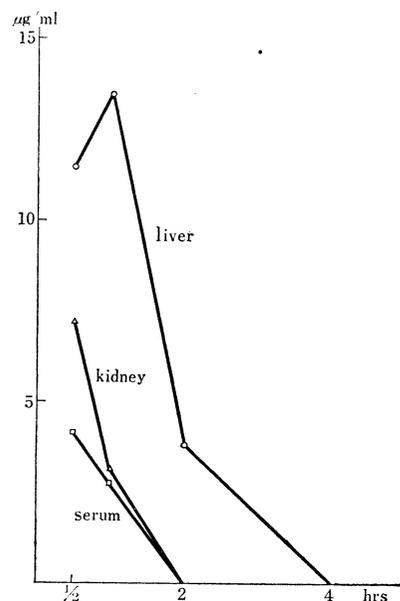
肝, 腎, 肺の組織希釈系標準曲線を作製し検討を行なっているが, その成績は第22回化学療法学会で松本が発表しており, 別報に報告する予定なので, 省略する。)

(3) 臓器内濃度

実験方法: Wistar 系ラット 1 群 3 匹ずつに I-CBPC 100 mg/kg を経口投与し, 経時的に組織内濃度を測定した。投与はネラトンカテーテルを胃内に挿入し 100 mg/kg 注入し, 経時的に各群を放血致死させ, 各組織を磨砕して PBS pH 7.2 で 2 倍に希釈し, その遠心上清を測定した。測定はいずれも *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を用いるカップ法により行なった。

成績: 結果は Fig. 3 に示すとおり, 特に肝濃度は高く, 次いで腎が高濃度を示した。肺は各時間とも測定範囲以下であった。血液, 腎では $\frac{1}{2}$ 時間がピークで, それぞれ $4.15 \mu\text{g/ml}$, $7.2 \mu\text{g/ml}$ であった。肝のピークは 1 時間で, ピーク値は $13.5 \mu\text{g/ml}$ であった。半減期は腎

Fig. 3 Organ level after oral administration of I-CBPC at dose of 100 mg/kg to rats



で50分、血液で1時間15分、肝で1時間40分であり、いずれも2時間以前にあった。これらの成績から、本剤は吸収が速くであり、また排泄も早いと推定される。

(4) ヒトの吸収、排泄

臨床実験方法：①肝および腎機能障害のない臨床例に I-CBPC 500 mg を食事後投与し、その血中濃度ならびに尿中濃度を測定した。

②腎不全症例 (PSP 15分2.5%, 120分合計9.0%, BUN 43.8%, Cr. 3.50) に I-CBPC を 500 mg を毎食後に投与し、第1回投与時は30分後、1時間後、第2回、第3回投与時は1時間後の血中濃度を測定した。また尿を2時間毎に集めその尿中濃度を測定した。測定は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とするカップ法で行なった。

成績：①正常症例；Table 2 に示すとおり、1時間半がピークで、3.2 $\mu\text{g/ml}$ で、3時間30分で 0.35 $\mu\text{g/ml}$ で、5時間30分では測定範囲以下であった。尿中濃度は0～2時間までが 380 $\mu\text{g/ml}$ で、2～4時間が 170 $\mu\text{g/ml}$ 、4～6時間で 70 $\mu\text{g/ml}$ であった。排泄率は25.8% (CBPC として33.8%) であった。

②腎不全例；Table 3 のとおり 30 分値が 0.27 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間 0.40 $\mu\text{g/ml}$ 、第2回投与後1時間値が 3.6 $\mu\text{g/ml}$ 、第3回投与後1時間値が 13.2 $\mu\text{g/ml}$ で徐々に上昇を示した。尿中濃度は0～2時間で 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 、2～4時間で 3.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4～6時間で 3.6 $\mu\text{g/ml}$ 、6～8時間で 3.8 $\mu\text{g/ml}$ 、8～10時間で 6.0 $\mu\text{g/ml}$ 、10～12時間で 5.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、総排泄百分率は 0.57% (CBPC として

Table 2 Serum levels and urinary excretion of I-CBPC (I)

(Serum level)		M.K. ♀ 26 y acute cystitis			
hrs	0.5	1	1.5	3.5	5.5
$\mu\text{g/ml}$	0	0	3.2	0.35	0
(Urinary excretion)					
hrs	0~2	2~4	4~6		
$\mu\text{g/ml}$	380	170	70		
Vol. (ml)	200	250	150		
Total (μg)	76000	42500	10500		
%	15.2	8.5	2.1		

Table 3 Serum levels and urinary excretion of I-CBPC (II)

(Serum level)		T.S. ♀ 73 y renal failure				
hrs	0.5	1	5	10		
$\mu\text{g/ml}$	0.27	0.40	3.6	13.2		
(Urinary excretion)						
hrs	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12
$\mu\text{g/ml}$	2.5	3.0	3.6	3.8	6.0	5.5
Vol. (ml)	140	210	260	320	240	180
Total (μg)	350	630	936	1216	1440	990
%	0.07	0.126	0.093	0.121	0.096	0.066

0.75%) の低値を示した。

臨床的検討

(a) 方法

急性尿路感染症10例、慢性尿路感染症7例、計17例に I-CBPC を投与し、治療成績および副作用の検討を行なった。対象とした患者年齢は18才から73才にわたり、男子5例、女子12例である。基礎疾患、起炎菌、投与量、投与期間は Table 4 に示すとおりである。I-CBPC 投与はいずれも1日量を3あるいは4分割して投与し、4回投与は毎食後と就眠前に内服させ、3回投与は毎食後すぐに内服させた。臨床効果の判定は、臨床症状の消失と、起炎菌が減少し $\leq 10^3/\text{ml}$ となった場合を有効と判定し、臨床症状が軽快しても、起炎菌が $10^4/\text{ml}$ ある場合、あるいは起炎菌が $\leq 10^3/\text{ml}$ になっても臨床症状の軽快せぬ場合をやや有効とし、臨床的にも改善されず、治療後起炎菌が $\geq 10^5/\text{ml}$ の場合を無効とした。(なお著効例の基準は急速な臨床症状の改善と細菌数の有意減少としたが該当例はなかった。)

(b) 成績

結果は Table 4 にまとめて示したが、全体での成績は有効10例 (58.8%)、やや有効4例 (23.5%)、無効2例 (11.7%)、不明1例 (5.8%) であった。不明の1例は消化器系症状 (嘔気・嘔吐) 出現のため2gで本剤投与を中止し、他剤に変更したために不明とした。急性尿路感染症10例でみると、有効7例 (70%)、やや有効2例

Table 4 Clinical results of I-CBPC

Case No.	Name	Sex	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms		Dosage		Clinical response	Side effect
							Before	After	Dose/day (g)	Duration (days)		
1	A.S.	F	50	52	chronic pyelonephritis	(-)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ _i	<i>E. coli</i> <10 ³	2.0	10	good	(-)
2	T.S.	F	73	50	"	chronic renal failure	<i>E. coli</i> >10 ⁵	<i>E. coli</i> >10 ⁵	4.0	15	failure	(Urea N ↑) anemia
3	S.A.	F	54	50	acute cystitis	(-)	<i>E. coli</i> 10 ⁵	<i>E. coli</i> <10 ³	1.0	8	good	(-)
4	H.O.	F	64	51	chronic cystitis	apoplexy ulcus, vent.	<i>Ps.aerug.</i> 10 ⁵	<i>Ps.aerug.</i> <10 ³	2.0	8	good	(-)
5	J.S.	M	70	60	chronic UTI*	urethral stricture	GNB 10 ⁵	GNB 10 ⁴	3.0	15	slightly good	(-)
6	S.I.	F	70	53	acute cystitis	hypertension	GNB 10 ⁵	GNB 10 ⁴	3.0	7	slightly good	(-)
7	M.S.	M	66	51	"	prostatic hypertrophy	<i>E. coli</i> 10 ⁵	<i>E. coli</i> ≤10 ³	3.0	5	good	(-)
8	H.G.	M	72		"	serednal infarction	<i>E. coli</i> 10 ⁵	<i>E. coli</i> 10 ³	3.0	6	good	pyrosis (2)
9	Y.I.	M	47		acute UTI	spinal cord injury	catheter GNB 10 ⁶	GNB 10 ⁶	3.0	6	slightly good	nausea (2)
10	C.Y.	F	22	58	chronic pyelocystitis	(-)	GNB 10 ⁵	GNB <10 ³	3.0 4.0	10 5	good	(-)
11	S.U.	F	71	65	acute cystitis	hypertension	<i>E. coli</i> >10 ⁵	<i>E. coli</i> <10 ³	4.0	14	good	(-)
12	F.M.	F	37	46	acute pyelonephritis	(-)	GNB 10 ⁵	<i>E. coli</i> <10 ³	4.0	5	good	nausea diarrhea (2)
13	Y.M.	F	18	47	chronic pyelonephritis	(-)	<i>E. coli</i> >10 ⁵	GNB 10 ⁴	4.0	11	slightly good	(-)
14	K.I.	F	44	59	acute cystitis	(-)	<i>E. coli</i> 10 ⁵		2.0	1	unknown	nausea anorexia (1)
15	T.O.	F	56	52	acute pyelocystitis	hypertension	<i>E. coli</i> >10 ⁵	<i>E. coli</i> <10 ³	2.0	8	good	anorexia (6)
16	S.N.	M	68	49	chronic cystitis	diabetes mellitus arteriosclerosis	GNB >10 ⁵	GNB >10 ⁵	3.0	5	failure	GOT ↑ GPT ↑
17	M.K.	F	26	48	acute pyelocystitis	hyperthyroidism	<i>E. coli</i> >10 ⁵	<i>E. coli</i> <10 ³	2.0	13	good	(-)

* UTI: urinary tract infection

(20%)、と前述の不明1例で、慢性尿路感染症7例では、有効3例(42.8%)、やや有効2例(28.5%)、無効2例(28.5%)の成績であった。次に一部の症例の説明を加える。

No. 2 基礎的検討で述べた慢性腎不全の症例で、不適切使用症例と考えられ効果は認められなかった。本症例において、赤血球の減少(赤血球数254万→171万、Hb量6.2 g/dl→5.7 g/dl)、BUNの上昇(43.8→62.6)、クレアチニンの上昇(3.50→4.19)が認められた。

No. 4 胃潰瘍+右片麻痺(脳出血)の合併症のある症例で、発熱(39.2°C)、頻尿を訴え、尿所見で1視野に白血球20コ認められ、尿培養の結果、緑膿菌が 10^5 /ml分離されたので本剤1日2gを8日間投与した。投与後6日目と9日目に尿培養を行なったが、いずれも有意菌の検出はなされなかった。尿所見で白血球の減少がみられたが、臨床症状(発熱、頻尿)の改善は著明でなかった。

No. 9 脊髄損傷のため留置カテーテルを使用している症例で、39.8°Cの発熱と尿から 10^6 /mlのグラム陰性桿菌が分離され、尿所見から急性膀胱炎と考え本剤1日3gを6日間投与した。本剤投与後次第に下熱し5日目にはほぼ正常になったが、本剤投与後9日目の尿培養でもグラム陰性桿菌が 10^6 /ml分離された。なお投与後2日目から悪心、嘔吐、食欲不振の消化器系症状がみられ、嘔吐を除いた他の症状は投与期間中持続した。

No. 10 頻尿、排尿痛、残尿感、右側腹痛を訴え来院した、慢性尿路感染症の患者で、来院前CP+KMの投与を受けていた症例である。本剤3gを10日間投与し、臨床症状の改善と、起炎菌の有意の減少をみた。しかし投与中止後6日目の尿培養で再度グラム陰性桿菌が 10^5 /ml分離されたので本剤を4gに増量して投与し、菌の陰性化をみた。

No. 14 気管支喘息の合併症を有する急性膀胱炎の症例で、頻尿、排尿痛がみられた。本剤1錠(500mg)服用後から嘔吐を訴え、4回まで服用したが嘔気はとれず、食欲不振もあり、他剤に変更した。

No. 16 糖尿病と脳動脈硬化の合併症のある症例で、夜間頻尿のため持続カテーテルを使用後膿尿がみられ、本剤1日2g、8日間、1日3g、5日間投与を行なった。残尿感は消失したが頻尿、尿所見は改善されず、細菌学的にも不変であった。その後NA+ABPCの投与を行なったが改善されず、CER静注により改善をみた。本剤使用中発疹、胃腸障害等の副作用は認められなかったが、GOT 28→48、GPT 29→67の上昇をみた。

副作用

胸やけ、嘔気、下痢、食欲不振等の消化器系の症状を

訴えたものが5例(29.4%)に認められた。第1日目に認められたものが1例、第2日目に認められたもの3例、第6日目に認められたもの1例で、第2日目に発現するものが多かった。投薬を中止せざるを得なかった症例は1例で、他はそのまま投与を継続し得た。生化学的検査では前述のとおり赤血球の減少ならびに尿素窒素とクレアチニンの上昇を認めたもの1例とGOT、GPTの上昇を認めたもの1例があり、前者は腎不全の症例であり、後者は糖尿病の合併症のある症例であった(Table 5)。

考察

われわれは既にCBPCに関する基礎的、臨床的検討を行ない、呼吸器由来の緑膿菌に対するMICが62~125 µg/mlであり、必ずしも高い感受性を示さないことを指摘し、また低毒性の故に大量投与が可能であるのでCBPCを緑膿菌性呼吸器感染症に使用したが、気道への移行は低値で治療効果を得ることは困難であった。

腸壁から吸収され、ただちに加水分解されCBPCとindanolとに分かれる本剤も抗菌力においてほぼCBPCに等しく、経口剤の性質上呼吸器における緑膿菌感染症に対しては有効性は期待し得ない。そこで、投与対象例を本剤の吸収・排泄の性質からみて今回のI-CBPC使用症例は全て尿路感染症を対象としたが、1例において緑膿菌の消失をみており、またやや有効を含めて82.3%の有効率を示したことは、私共の対象の撰択が妥当であると考えられるとともに、腎排泄性で尿中濃度の高い本剤の適応範囲を示唆するものであろう。高度の腎機能障害者においては明らかに蓄積作用が認められたが、このことは逆に敗血症等の尿路感染症以外の疾患に対し、経口投与剤であっても効果を期待し得ると考えられる。副作用は消化器系症状を認めたものが5例(29.4%)あったが、中止のやむなきにいたった例は1例であった。他の4例は軽度のものであったが、本剤投与上留意すべきであろう。また、腎不全症例において赤血球減少と尿素窒素、クレアチニンの上昇を認めたもの1例と、糖尿病合併症例にGOT、GPT上昇を認めたもの1例がみられたが、近年penicillin製剤においてGOT、GPTの異常、貧血の発生はつとに注目される所であるので、少数例ではあるが、今後の検討が必要であらう。

結論

1. 臨床分離大腸菌および緑膿菌のI-CBPCに対する感受性はCBPC₂と比較してほぼ同等の成績を示した。
2. *Pseudomonas aeruginosa* NCTC10490と*Bacillus subtilis* PCI-219とを検定菌とし標準曲線を比較すると、有意の差を認めるが、I-CBPCの性質上前者を検定菌と

Table 5 Laboratory findings

Case No.	Urine findings						BUN		GOT		GPT		Al-P		WBC($\times 10^2$)		RBC($\times 10^4$)	
	Protein		RBC		WBC		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	-	-	++	-	+	-	21.8	20.8	18	14	17	10	4.5		56	65	411	445
2	+	++	+	-	++	+	43.8	62.6	8	11	5	4	6.9	7.4	58	70	254	171
3	-	-	-	-	+++	±	23.8	14.9	19	25	4	13	5.6	5.7				
4	+	+	±	-	++	+	26.8	20.8	21	14	10	8	11.4	12.8	46	94	251	241
5	-	-	-	-	+++	++	13		25	32	16	18	7.5	8.3	74	65	413	458
6	-	-	-	+	+	+++		19	25	38	12	21	9.0	9.3	45	42	396	346
7	±	+	+	++	++	+	11	18	18.5	20	14.5	13	4.3	5.0	90	71	444	365
8	±	±	+	-	+++	-	20	19	32	29.5	26	19	8.5	7.2	56	31	407	382
9	+	±	+	-	+	+	14.5	6.5	17	27	11	14	6.4	8.2	44	40	310	322
10	+	-	+	-	+++	-	14	19	21	21	13	16	10.0		54	56	381	470
11	+	-	+	-	+++	-	25.2	18.5	25	16	21	13	11.1	5.2	87	48	589	466
12	-	-	+	-	++	-	9.8	11.5	17	15	9	18	4.1	6.8	68	49		
13	±	-	+	-	+	-	11.6	10.8	24	27	20	22	5.0	7.2	46	39	475	455
14	-	-		-	+++	+			34		32				119		479	
15	+	-	-	-	++	-	12		32	23	19	20	5.6	6.2	68	72		
16	+++	+	-	-	+++	+++	27	22	28	48	29	67	8.5	7.0	103	92	379	386
17	+++	-	+	-	+++	-	15	14	19	26	19	20	4.0	5.5	133	84	455	464

して用いるのが妥当と考える。

3. ラットに本剤を経口投与後の臓器内濃度のピーク値は肝、腎、血液の順で、ピーク時間は30分または1時間で、半減時間は全て2時間前であった。

4. 腎機能正常例に、本剤 500 mg 投与時の血中濃度のピーク時間は1時間30分で、ピーク値は 3.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄率は6時間までで CBPC として 33.8% であった。また中等度腎不全症例に経時的に本剤を投与した際、徐々に血中濃度の上昇を示し、蓄積傾向がみられた。また12時間までの排泄率は0.57% (CBPCとして0.75%) の低値を示した。

5. 急性尿路感染症10例、慢性尿路感染症7例、計17例に本剤を投与し、有効10例、やや有効4例、無効2例、不明1例の成績であった。

6. 投与17例中5例に副作用を認め、1例で投薬を中止した。発疹を認めた例はなく、胸やけ、嘔気、食欲不振などの消化器系症状であった。腎不全の1症例で赤血球の減少と尿素窒素、クレアチニンの上昇を認めた。また糖尿病の合併症のある1症例で GOT, GPT の上昇を認めた。上記2例以外では生化学的検査の異常は認められなかった。

文 献

1. BUTLER, K.: Metabolism and laboratory studies with indanyl carbenicillin. Del. Med. J. 43: 366~375, Nov. 1971
2. 松本慶蔵, 横山統一, 中村隆: Carbenicillin の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 17(7):1125~1130, 1969

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CARBENICILLIN INDANYL SODIUM

KEIZO MATSUMOTO, HISAO KIMURA, YUKIO NOGUCHI,
YOSHIO UZUKA, KIYO NISHIOKA, KATSUHISA YAMANE and ICHIYO HONDA

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University

TOSHIYUKI MAEDA

Hikarigaoka Spellman Hospital

KEIICHI SHIMANUKI, TADASHI SATO and MASA NAKAMURA

Sendai Red Cross Hospital

CHIKAHIRO SAITO

Miyagi Second Hospital

TETSUMARU KIKUCHI

Tohoku Kosai Hospital

1. The susceptibility to I-CBPC of clinical isolated *Pseudomonas* and *E. coli* was almost equal to that of CBPC.
2. Since the result of bioassay of I-CBPC using *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 as test organism was significantly different from that using *Bacillus subtilis* PCI-219, the former strain should be employed in this case because of the spectrum of antibacterial activity of I-CBPC.
3. Following an oral administration of the drug to rat tissue concentrations in terms of peak level were found to be highest in the liver and then in the kidney and blood. The peak level was found 30 minutes to 1 hour after administration and the half-life was less than 2 hours.
4. When 500 mg of the drug were given to a patient with normal renal function, peak blood level of 3.2 $\mu\text{g/ml}$ was found 1.5 hour after the administration. Excretion rate in urine was 33.8% as CBPC till 6 hours. On the other hand, when renal function was moderately impaired, the blood concentrations were gradually increased and the tendency of the drug accumulation was observed. Furthermore, excretion rate in urine was only 0.75% as CBPC till 12 hours.
5. Clinical response to I-CBPC therapy of 10 patients with acute urinary tract infection and 7 with chronic one was excellent in 10 cases, good in 4, poor in 2 and unknown in 1.

-
6. Side effect was observed in 5 cases out of 17. In 1 case, the drug administration had to be discontinued due to side effect. Gastrointestinal disturbances such as heartburn, nausea and anorexia were most common, while there was no incidence of eruption. In one case of renal failure decrease of RBC, and increase of BUN and creatinine were noted. In another case which is a diabetic patient the elevation of GOT and GPT values was observed. Excluding the above described two cases, there was no abnormal laboratory findings in any other patients.