

## Ticarcillin のグラム陰性桿菌に対する基礎的検討

富岡 一・小林 芳夫

慶応義塾大学中央検査部・内科

Ticarcillin (TIPC) は英国 Beecham 社で新しく開発された半合成 penicillin 剤で、抗菌 spectrum は既存の半合成 penicillin 剤である Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC) とほぼ同域<sup>1)</sup>であるとされている。今回、TIPC の抗菌力および aminoglycoside 系抗生剤との併用効果を *in vitro* において CBPC, SBPC と比較検討したので、その成績を報告する。

## I 実験材料ならびに方法

## 1. 抗菌力の検討

方法：日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>にしたがって測定した最小発育阻止濃度 (MIC) により抗菌力を比較した。各抗生剤の各濃度の溶液作製には phosphate buffered saline solution (PBS: pH 7.2) Dulbecco (-) を使用した。また、接種菌液は bacto heart infusion broth (HIB) による 1 昼夜培養菌液の、PBS による 100 倍希釈菌液を用いた。各濃度の薬剤を含む寒天培地の作製には bacto heart infusion agar を用いた。

供試薬剤：TIPC (藤沢薬品 Lot. 159 T), CBPC (藤沢薬品: Lot. A-583), SBPC (武田薬品: Lot. 08501 Z) の標準品を各社から提供をうけて使用した。

被検菌株：1972年から1976年までに慶応義塾大学病院中央検査部微生物室で血液培養により分離・同定した *E. coli* 32 株、同期間に血液を含む各種臨床材料から分離・同定した *Enterobacter* 28 株, *Serratia* 13 株と、血液培養により分離・同定した *Pseudomonas aerugi-*

*nosa* (*Ps. aeruginosa*) 31 株を用いた。

2. *Ps. aeruginosa* に対する penicillin 系抗生剤 (TIPC, CBPC, SBPC) と aminoglycoside 系抗生剤との併用効果の検討

方法：既に報告した平板希釈法<sup>3)4)</sup>で行なった。接種菌液は MIC の測定と同様 HIB の 1 昼夜培養菌液の、PBS による 100 倍希釈菌液を用いた。

供試薬剤：上記の供試薬剤のほか Gentamicin (GM: 塩野義製薬 Lot. GMC-4-M-6196), Dibekacin (DKB: 明治製菓 Lot. RDK-26-1) の標準品の提供を各社から受けて使用した。

被検菌株：TIPC, CBPC と GM, DKB との併用効果の比較検討 (実験 A) には、1972年から1976年までに当院中央検査部微生物室において血液培養により分離・同定した、*Ps. aeruginosa* 20 株と他病巣由来株 6 株を用いた。TIPC, SBPC と GM の併用効果の比較検討 (実験 B) には、1973年から1977年までに同室において血液培養により分離・同定した、*Ps. aeruginosa* 23 株を用いた。

## II 結 果

## 1. 抗菌力の検討

1) *E. coli* に対する TIPC, CBPC および SBPC の抗菌力

*E. coli* 32 株に対する TIPC, CBPC, SBPC の MIC を Table 1 に示した。3 剤ともに *E. coli* に対する

Table 1 Comparative MICs of the three semisynthetic penicillin derivatives against *E. coli* isolated from blood

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )														
	0.392	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1,600	>1,600	
Ticarcillin	1	2	7	7	1			1						2	11
Carbenicillin	1		2	10	4	1	1							2	11
Sulbenicillin	1			6	7	4	1							1	12

Note 1. *E. coli* : 32 strains isolated from 1972 to 1976

2. Inoculum size :  $10^{-2}$  HIB culture fluid

3. Culture media : heart infusion agar

MIC は 2 峰性に分布し, 1,600  $\mu\text{g/ml}$  以上の株が 13 株認められた。残る 19 株に対する抗菌力を検討すると, TIPC は 18 株に対し 0.39  $\mu\text{g/ml}$  から 6.25  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示し, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  および 3.13  $\mu\text{g/ml}$  の MIC をそれぞれ 7 株に対して示した。残る 1 株に対する MIC は 50  $\mu\text{g/ml}$  であった。いっぽう, この感性株 19 株に対する CBPC, SBPC の MIC は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  から 25  $\mu\text{g/ml}$  と幅広く分布しており, その peak は CBPC で 3.13  $\mu\text{g/ml}$  (10 株), SBPC で 6.25  $\mu\text{g/ml}$  (7 株) であった。すなわち, *E. coli* に対する抗菌力は TIPC が最もすぐれ, 次に CBPC, SBPC の順であった。

2) *Enterobacter* に対する TIPC, CBPC および SBPC の抗菌力

*Enterobacter* 28 株に対する TIPC, CBPC, SBPC の MIC を Table 2 に示した。各薬剤の 100  $\mu\text{g/ml}$  またはそれ以下で発育が阻止されたものは, TIPC 21 株 (75%), CBPC 22 株 (78.6%), SBPC 19 株 (67.9%) で, それぞれ peak は 1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  (15 株), 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$  (13 株), 6.25  $\mu\text{g/ml}$  (8 株) であった。すなわち, *Enterobacter* に対する抗菌力は, *E. coli* の場合と同様 TIPC が最も優れ, 次に CBPC で, SBPC

が最も劣っていた。

3) *Serratia* に対する TIPC, CBPC および SBPC の抗菌力

*Serratia* 13 株に対する TIPC, CBPC および SBPC の抗菌力は Table 3 に示したように 6 株に対し 3 剤の MIC は 1,600  $\mu\text{g/ml}$  以上であったが, 残る 7 株に対し TIPC, CBPC は 3.13 から 12.5  $\mu\text{g/ml}$  の, SBPC は 6.25 から 25  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。TIPC と CBPC の抗菌力の比較では Table 3 のように, TIPC のほうが CBPC よりやや抗菌力が優れていた。SBPC の本菌に対する抗菌力は, TIPC, CBPC にくらべさらに劣っていた。

4) *Ps. aeruginosa* に対する TIPC, CBPC および SBPC の抗菌力

31 株の *Ps. aeruginosa* に対する TIPC, CBPC および SBPC の抗菌力を Table 4 に示した。200  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示したものは TIPC では 5 株, CBPC では 8 株, SBPC では 6 株であった。MIC 100  $\mu\text{g/ml}$  以下の株について検討を加えると, TIPC は 26 株に対し 3.13~100  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示し 25  $\mu\text{g/ml}$  (12 株) に peak が認められた。CBPC では 23 株に対し 6.25~100

Table 2 Comparative MICs of the three semisynthetic penicillin derivatives against *Enterobacter*

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													
	0.392	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1,600	>1,600
Ticarcillin	1	1	7	8	1	1		1	1	5		1		1
Carbenicillin		2	1	8	5	3		1	2	4	1			1
Sulbenicillin			3	3	8	4	1			2	2	4		1

Note 1. Inoculum size :  $10^{-2}$  HIB culture fluid

2. Culture media : heart infusion agar

Table 3 Comparative MICs of the three semisynthetic penicillin derivatives against *Serratia*

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1,600	>1,600	
Ticarcillin		4	1	2									6
Carbenicillin		1	3	3									6
Sulbenicillin			4	2	1						1		5

Note 1. Inoculum size :  $10^{-2}$  HIB culture fluid

2. Culture media : heart infusion agar

Table 4 Comparative MICs of the three semisynthetic penicillin derivatives against *Ps. aeruginosa* isolated from blood

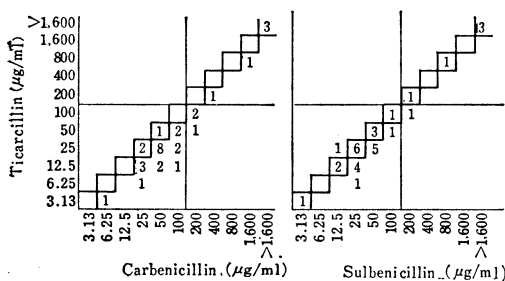
Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1,600	>1,600
Ticarcillin	1	1	6	12	4	2	1		1		3
Carbenicillin		1		6	11	5	3	1		1	3
Sulbenicillin	1		3	11	8	2	2		1		3

Note 1. *Ps. aeruginosa* : 31 strains isolated from 1972 to 1976  
 2. Inoculum size :  $10^{-2}$  HIB culture fluid  
 3. Culture media : heart infusion agar

$\mu\text{g/ml}$  の MIC を示したが、そのうち 22 株に対し 25~100  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示し、50  $\mu\text{g/ml}$  に peak が認められた。すなわち TIPC の抗菌力は CBPC に比し優れていた。また、SBPC では 25 株に対し 3.13~100  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示したが、そのうち 24 株に対する MIC は 12.5~100  $\mu\text{g/ml}$  であり、かつ 25~50  $\mu\text{g/ml}$  にかけてその peak が認められた。すなわち SBPC の抗菌力は CBPC より優れていたが、TIPC に比しやや劣っていた。これら 3 剤の *Ps. aeruginosa* に対する MIC の相関を Fig.1 に示した。左図に示すとおり TIPC の抗菌力は CBPC に比べ 31 株中 25 株に対して 1~2 段階程度優れていた。SBPC と TIPC の比較は、右図のとおり SBPC の抗菌力が TIPC よりすぐれていたのは 1 株だけで、TIPC の抗菌力は SBPC に比し 11 株に対し 1 段階、1 株に対して 2 段階優れていた。

2. *Ps. aeruginosa* に対する penicillin 系抗生剤 (TIPC, CBPC, SBPC) と aminoglycoside 系抗生剤との併用効果の検討

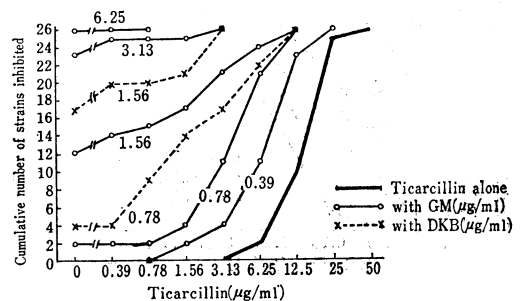
1) 実験 A : TIPC と GM, TIPC と DKB および CBPC と GM との併用効果

Fig.1 MICs of the three semisynthetic penicillin derivatives against *Ps. aeruginosa* isolated from blood

併用効果の検討に供した *Ps. aeruginosa* 26 株に対する TIPC, CBPC, GM, DKB の MIC は Table 5 に示したとおりである。これら被検菌株に TIPC と GM および TIPC と DKB とを併用した際の発育阻止株数を累積曲線で Fig.2 に示した。なお、TIPC と DKB の併用効果については DKB の 0.78  $\mu\text{g/ml}$  および 1.56  $\mu\text{g/ml}$  の濃度においてだけ検討した。まず TIPC と GM の併用効果について検討してみると、12.5  $\mu\text{g/ml}$  の TIPC では 10 株の発育が阻止されたが、0.39  $\mu\text{g/ml}$

Table 5 MICs of several antibiotics against *Ps. aeruginosa*

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )							
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
Carbenicillin					2	7	11	6
Ticarcillin				2	8	15	1	
Gentamicin	2	10	11	3				
Dibekacin	4	13	9					

Fig.2 Bacteriostatic synergism between ticarcillin and gentamicin/dibekacin against *Ps. aeruginosa*

の GM の併用により TIPC は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  で 11 株の発育を阻止した。さらに  $0.78 \mu\text{g/ml}$  の GM の併用では TIPC は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  で 11 株の発育を阻止した。この  $0.78 \mu\text{g/ml}$  ないし  $0.39 \mu\text{g/ml}$  の GM 濃度は GM の MIC の  $1/2$  から  $1/8$  であり、この濃度範囲の GM を併用することにより、TIPC は単独使用時の  $1/2$  から  $1/4$  の濃度において、単独使用時を上回る数の株を発育阻止する結果をえた。

また、TIPC と GM との併用の場合と同様、TIPC と DKB との間にも併用効果が認められた。しかも、その効果は 2 倍濃度の GM にはおよばなかったが、同一濃度下の GM 併用効果を明らかに上回る成績であった。すなわち TIPC  $3.13 \mu\text{g/ml}$  との併用により、GM  $0.78 \mu\text{g/ml}$  では 11 株、DKB  $0.78 \mu\text{g/ml}$  では 17 株、GM  $1.56 \mu\text{g/ml}$  では 21 株の発育が阻止された。立場をかえて GM に対する TIPC と CBPC の併用効果を比較すると、Fig. 3 のとおりで、 $1.56 \mu\text{g/ml}$  の GM は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  の CBPC の併用により 19 株の発育を阻止したのに対し、CBPC の濃度の  $1/2$  にあたる  $3.13 \mu\text{g/ml}$  の TIPC は 21 株の発育を阻止した。また、 $0.78 \mu\text{g/ml}$  の GM は CBPC の  $12.5 \mu\text{g/ml}$  との併用により 17 株の発育を阻止したにすぎなかったが、 $1/2$  濃度の TIPC の  $6.25 \mu\text{g/ml}$  の併用により 21 株の発育が阻止された。GM  $0.39 \mu\text{g/ml}$  と TIPC、CBPC の併用でも、併用 CBPC の  $1/2$  濃度の TIPC による発育阻止株数が CBPC の発育阻止株数を上回り、TIPC は CBPC の  $1/2$  濃度で CBPC と同等以上の併用効果を示すことが認められた。

次に、こういう併用効果をそれぞれの株について検討した成績を Table 6 に示した。この場合 GM あるいは DKB 単独の MIC が  $1.56 \mu\text{g/ml}$  から  $6.25 \mu\text{g/ml}$  である株に限定したため、前者では 24 株、後者では 22 株について検討をおこなった。まず、TIPC と GM および

CBPC と GM との併用効果についてみてみると、GM 単独の MIC の  $1/4$  の GM を併用することにより、発育阻止に必要な TIPC の濃度が単独の MIC の  $1/2$  になる株が 12 株、 $1/4$  になる株が 10 株、さらに  $1/8$ 、 $1/16$  になる株がそれぞれ 1 株ずつ認められた。CBPC の場合でも TIPC と同様で、GM 単独 MIC の  $1/4$  の濃度の併用により発育阻止に必要な CBPC 濃度が単独での MIC の  $1/2$  になるもの 9 株、 $1/4$  になるもの 14 株、 $1/8$  になるもの 1 株であった。また、GM 単独の MIC の  $1/2$  の併用では TIPC、CBPC の MIC の  $1/2$  の濃度を必要とする株がそれぞれ 1 株、2 株認められたが、残る 23 株、あるいは 22 株に対し TIPC、CBPC の必要濃度は、それぞれの MIC の  $1/4$  から  $1/8$  となる株が大多数で、 $1/32$  になる株も TIPC で 4 株、CBPC で 5 株存在した。すなわち GM 単独の MIC の  $1/A$  の濃度の併用により、TIPC、CBPC の発育阻止に必要な濃度を MIC の  $1/B$  と規定すると、大多数の株で  $A \times B$  が 8 もしくは 16 となり、TIPC、CBPC と GM との間に相乗効果が認められた。

次に TIPC と DKB、CBPC と DKB との併用効果について検討してみると、DKB 単独の MIC の  $1/2$  濃度の DKB を併用することにより、TIPC、CBPC ともに全株に対し単独の MIC の  $1/4$  以下となり相乗作用が認められた。しかもその効果は、Table 6 に示すとおり GM の併用時より上回っていた。

2) 実験 B : TIPC と GM および SBPC と GM の併用効果の比較検討

*Ps. aeruginosa* に対する TIPC と GM および SBPC と GM の併用効果を Fig. 4 に示した。GM  $1.56 \mu\text{g/ml}$  での発育阻止株は 5 株にすぎないが、TIPC  $3.13 \mu\text{g/ml}$  の併用により 16 株、SBPC  $6.25 \mu\text{g/ml}$  の併用により 18 株の発育阻止が認められた。また、1 株も発育阻止が認められていない GM  $0.78 \mu\text{g/ml}$  でも TIPC  $3.13 \mu\text{g/ml}$  あるいは SBPC  $6.25 \mu\text{g/ml}$  併用により、それぞれ 9 株、10 株の発育阻止が認められた。同じく TIPC  $6.25 \mu\text{g/ml}$  あるいは SBPC  $12.5 \mu\text{g/ml}$  の併用での発育阻止株はそれぞれ 17 株、18 株であった。GM  $0.39 \mu\text{g/ml}$  でも TIPC  $6.25 \mu\text{g/ml}$  あるいは  $12.5 \mu\text{g/ml}$  の併用により 7 株、18 株の発育阻止が認められた。いっぽう、SBPC  $12.5 \mu\text{g/ml}$  あるいは  $25 \mu\text{g/ml}$  の併用でもそれぞれ 10 株、20 株の発育阻止が認められた。こういう濃度は GM の MIC の  $1/2 \sim 1/8$ 、TIPC および SBPC の MIC の  $1/2 \sim 1/8$  に相当し、また同一濃度の GM 併用時の TIPC の発育阻止株数は同濃度の SBPC よりまさり、2 倍濃度の SBPC よりやや劣る結果であった。そこでさらに、各菌株別に検討し、その成績を Table 7 に示

Fig. 3 Bacteriostatic synergism between ticarcillin/carbenicillin and gentamicin against *Ps. aeruginosa*

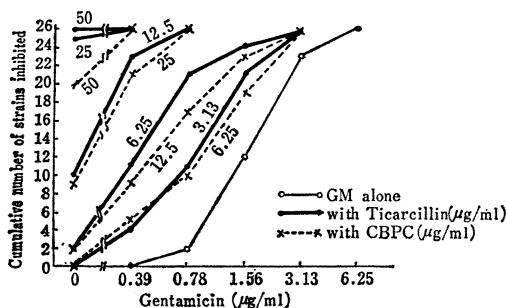
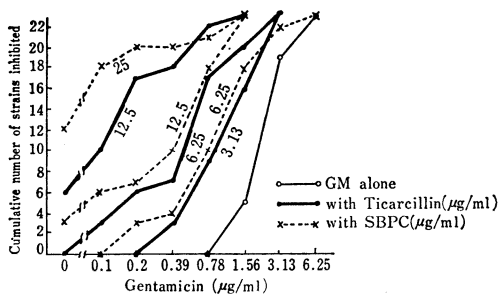


Table 6 A comparison of MICs of ticarcillin or carbenicillin alone and in combination with 1/2 to 1/4 MICs of gentamicin or dibekacin for each *Ps. aeruginosa*

Concentration of aminoglycosides used		Antibiotics	Diminished rate of MICs of ticarcillin or carbenicillin					
			1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
Gentamicin	Free	Ticarcillin Carbenicillin	24					
	1/4×MIC*	Ticarcillin Carbenicillin		12 9	10 14	1 1	1	
	1/2×MIC	Ticarcillin Carbenicillin		1 2	7 6	10 9	2 2	4 5
Dibekacin	Free	Ticarcillin Carbenicillin	22					
	1/2×MIC*	Ticarcillin Carbenicillin			2 2	8 7	7 4	5 9

Note \* MIC (1.56~6.25 µg/ml)

Fig. 4 Bacteriostatic synergism between gentamicin and ticarcillin or sulbenicillin against *Ps. aeruginosa*



した。GM 単独の MIC の 1/8 濃度とそれぞれの MIC の 1/2~1/8 濃度にあたる TIPC, SBPC との併用によりそれぞれ 22 株, 20 株の発育阻止がみられた。また, GM の 1/4 MIC, 1/2 MIC でも同様の傾向が示され, その効果は 8~32 倍にも及ぶことを知った。なお, GM との併用効果は TIPC のほうが SBPC より若干すぐれた傾向が, GM の MIC の 1/8, 1/4 濃度併用下において窺われた。

### III 考 案

グラム陰性桿菌 (GNR), とくに *Ps. aeruginosa* に対する  $\beta$ -lactam 系抗生剤として, CBPC, SBPC が開発され広く使用されている。今回開発された TIPC は

Table 7 A comparison of MICs of ticarcillin or sulbenicillin alone and in combination with 1/2 to 1/8 of MICs of gentamicin for each *Ps. aeruginosa*

Concentration of gentamicin used	Antibiotics	Diminished rate of MICs of ticarcillin or sulbenicillin					
		1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
Free	Ticarcillin	23					
	Sulbenicillin	23					
1/8×MIC	Ticarcillin	1	18	3	1		
	Sulbenicillin	3	18	2			
1/4×MIC	Ticarcillin		6	12	5		
	Sulbenicillin		9	12	2		
1/2×MIC	Ticarcillin			5	6	3	9
	Sulbenicillin			5	6	7	5

これら CBPC, SBPC と同域の抗菌 spectrum を有する<sup>1)</sup>ことから、筆者らは慶応義塾大学病院における、主として血液由来株を中心とした臨床材料由来株を用いて CBPC, SBPC と抗菌力を比較検討してみた。その結果、*Ps. aeruginosa* に対してはもとより、*E. coli*, *Enterobacter*, *Serratia* に対し TIPC は CBPC, SBPC より抗菌力が優れている結果を得た。抗 *Ps. aeruginosa* 製剤として CBPC より後に開発された SBPC は、今回の検討で明らかのように CBPC より *Ps. aeruginosa* に対する抗菌力は優れているが、*Ps. aeruginosa* とともに GNR 感染症の原因菌の中心となる *E. coli*, *Enterobacter*, *Serratia* に対する抗菌力が劣っているという難点があった。しかし、今回開発された TIPC はこれらすべての菌種に対し CBPC, SBPC に比し抗菌力が優れており、TIPC が GNR 感染症全般に対する  $\beta$ -lactam 系抗生剤として今後もっとも期待が持てる抗生剤としてうけとめられた。

次に、今回検討した aminoglycoside 系抗生剤と TIPC, CBPC, SBPC との併用効果の臨床的意義について触れてみる。GNR 敗血症のなかでも *Ps. aeruginosa* 敗血症は難治性で、aminoglycoside 系抗生剤あるいは CBPC, SBPC 単独投与では治療に失敗することは成書にも記載<sup>5)</sup>され、筆者らもすでに報告してきた。In vitro における GM あるいは DKB と、CBPC あるいは SBPC の *Ps. aeruginosa* に対する相乗効果については既に報告し<sup>3)7)</sup>、実際の臨床的検討でも血液疾患に合併した *Ps. aeruginosa* 敗血症において、GM あるいは Tobramycin の 160~200 mg/日と CBPC あるいは SBPC の 24~32 g/日の併用投与による満足すべき治療成績についても報告<sup>6)8)</sup>してきた。

こういう事実から SBPC, CBPC より *Ps. aeruginosa* に対し抗菌力の優れている TIPC と、GM, DKB との併用効果について検討してみたが、CBPC, SBPC と同様 TIPC も *Ps. aeruginosa* に対し、これら aminoglycoside 系抗生剤との間に被検株全株に対し相乗効果を示した。TIPC と GM の *Ps. aeruginosa* に対する相乗作用についての米国における諸家の報告と一致した<sup>9)10)</sup>。しかも CBPC と同等以上の効果を、TIPC は CBPC の 1/2 の濃度で発揮し、SBPC との比較でも TIPC は、2 倍濃度の SBPC よりやや劣る程度の効果を発揮していた。上田<sup>11)</sup>、中川<sup>12)</sup>らによれば TIPC を筋注あるいは静注して得られる血中濃度は同量の SBPC 投与時の濃度を上回っている。したがって、*Ps. aeruginosa* 敗血症に対して十分な治療効果が期待できる CBPC, SBPC の投与量が GM 160~240 mg/日併用時では 24~32 g/日であることと、今回の in vitro にお

ける実験成績から TIPC の *Ps. aeruginosa* 敗血症における 1 日投与量は、GM の併用下で 12~16 g が適切であると推定できよう。

以上の諸成績は、大量療法、ときには aminoglycoside 系抗生剤との大量療法を余儀なくされる重症感染症において、その投与量から TIPC が CBPC, SBPC にくらべ、電解質バランスの立場から、また肝障害その他の副作用の面からも極めて有意であるとの事実の累積であるといえよう。

## 結 語

1. In vitro における TIPC の抗菌力を、CBPC, SBPC と比較した。その結果、TIPC は *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Serratia* のいずれの菌種に対しても CBPC, SBPC より優れた抗菌力を示した。
2. In vitro において TIPC は、*Ps. aeruginosa* に対し GM, DKB との間に被検全株に対し相乗作用を示し、その効果は 8~16 倍に及び、SBPC の 1/2 濃度で TIPC はほぼこれに匹敵する発育阻止効果を示した。

## 文 献

- 1) SUTHERLAND, R.; J. BURNETT & G. N. ROLINSON:  $\alpha$ -Carboxy-3-thienylmethyl-penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin: In vitro evaluation. Antimicrob. Agents & Chemother. -1970: 390~395, 1971
- 2) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 3) 富岡 一, 小林芳夫: グラム陰性桿菌に対する Sulbenicillin と Dibekacin の併用効果に関する研究。Jap. J. Antibiotics 29: 597~600, 1976
- 4) KOBAYASHI, Y.: Effect of combined use of antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. Keio J. Med. 25: 151~162, 1976
- 5) HOLLOWAY, W. J. & W. A. TAYLOR: Carbenicillin in sepsis: edited by HOLLOWAY, W. J. & W. A. TAYLOR, Futura Publishing Company. New York, p. 182~189, 1973
- 6) 富岡 一, 小林芳夫: 血液疾患における敗血症。最新医学 31: 1342~1350, 1976
- 7) 小林芳夫, 富岡 一, 長谷川弥人: 緑膿菌感染症に対する抗生剤療法の in vitro における検討。Jap. J. Antibiotics 30: 209~214, 1977
- 8) 富岡 一, 小林芳夫: 敗血症の化学療法。臨床と細菌 3: 47~55, 1976

- 9) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL : Semisynthetic penicillin 6-[D-(-)- $\alpha$ -carboxy-3-thienylacetamido] penicillanic acid active against *Pseudomonas in vitro*. *Applied Microbiology* 21(1) : 66~70, 1971
- 10) WALD, E. R; H. C. STANDIFORD, B. A. TATEM, F. M. CALIA & R. B. HORNICK : BL-P 1654, ticarcillin, and carbenicillin : *In vitro* comparison alone and in combination with gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7(3) : 336~340, 1970
- 11) 上田 泰, 松本文夫, 斉藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕宣 : Ticarcillin にかんする臨床的研究。 *Chemotherapy* 25 : 2529~2539, 1977
- 12) 中川圭一, 渡辺健太郎, 可部順三郎, 川口義明, 木原令夫, 小山 優, 横沢光博 : Ticarcillin の臨床的研究。 *Chemotherapy* 25 : 2547~2561, 1977

---

## LABORATORY STUDIES ON ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF TICARCILLIN AGAINST GRAM NEGATIVE BACILLI

SUSUMU TOMIOKA and YOSHIO KOBAYASHI

Department of Internal Medicine and Central Laboratories, Keio University, School of Medicine

Ticarcillin, a new semisynthetic penicillin, was investigated on the antibacterial activity chiefly against gram-negative bacilli as *Ps. aeruginosa* derived from blood, and on the combination effect with aminoglycoside antibiotics to compare carbenicillin and sulbenicillin. Results obtained were as follows.

1. Ticarcillin showed stronger antibacterial activity than carbenicillin and sulbenicillin against all species of *Ps. aeruginosa*, *Enterobacter* and *Serratia*.
2. Ticarcillin and gentamicin or dibekacin were found to be synergistically bacteriostatic against all strains of *Ps. aeruginosa*, the effect being 8~16 times stronger compared with a single administration. Compared with sulbenicillin, ticarcillin was shown to inhibit the growth of *Ps. aeruginosa* equally to sulbenicillin with 1/2 concentration of sulbenicillin, if concentration of gentamicin was fixed.