

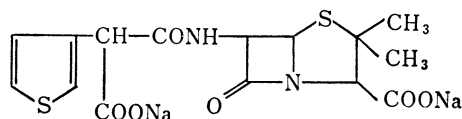
慢性複雑性尿路感染症に対する Ticarcillin (TIPC) の基礎的、臨床的検討

鈴木 恵三

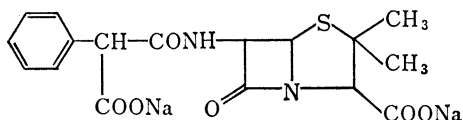
平塚市民病院泌尿器科

Ticarcillin (TIPC), disodium α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, は近年英国ビーチャム社研究所で開発された新しい注射用半合成ペニシリンで、化学構造式は Carbenicillin (CBPC) に類似している (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structures of ticarcillin and carbenicillin



Ticarcillin (TIPC) M.W. 428.4
(Disodium α -carboxy-3-thienylmethyl penicillin)



Carbenicillin (CBPC) M.W. 422.37
(Disodium α -carboxybenzyl penicillin)

本剤は CBPC と同様に試験管内抗菌力では、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌 (GNB) に広い抗菌スペクトラムを有するが、その特長は抗菌力でとくに GNB のうち *Pseudomonas*, *Proteus* に強い殺菌的抗菌力を示し、その強さは CBPC に比較して約 2~4 倍といわれている¹⁾²⁾。従って臨床的応用に際しては、CBPC の半量程度の投与でこの種の感染症に対し、少なくとも同程度の有効性が期待される。

このたび筆者は本剤の GNB に対する抗菌力と体液内移行にかんする基礎的検討と、*Pseudomonas* に起因する慢性複雑性尿路感染症を主対象とした臨床的検討を行ったので報告する。

基礎的検討

1. 抗菌力

A) 被検菌と測定方法

1976年度内に平塚市民病院泌尿器科において、尿路感

染症患者の尿から分離した GNB36 株の保存菌株について MIC を測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法に従い、nutrient agar (栄研) を培地とする平板希釈法によった。接種菌量は 10^8 コ/ml に増菌した菌液の 1 白金耳を画線塗布したものである。対照薬剤として、CBPC, Sulbenicillin (SBPC) を用いた。

B) 成績 (Table 1)

Pseudomonas 10 株についての抗菌力をみると、Ticarcillin では 7 株が 25~100 μ g/ml の MIC を示し、残る 3 株が 200~400 μ g/ml であった。いっぽう CBPC では、3 株が 50~100 μ g/ml で、5 株が 200~400 μ g/ml、2 株は 800 μ g/ml 以上の耐性を示した。その差は、およそ 2~4 倍 Ticarcillin が優れた成績を認めた。SBPC の MIC は、前 2 剤のほぼ中間にあり、25~100 μ g/ml の MIC を示した株が 4 株、200~400 μ g/ml のものが 4 株、800 μ g/ml が 2 株であった。以上の結果を累積パーセントで表したものが Fig. 2 である。

Proteus 属に対する感受性は、*Proteus vulgaris* を除いた菌種には 3 剤ともに優れた感受性を示した。Ticarcillin では、2 株の *Proteus mirabilis* は 0.78~1.56 μ g/ml、4 株の *Proteus rettgeri* は 1.56~12.5 μ g/ml でいずれも発育阻止を認めた。

E. coli では *Proteus* に比してやや感受性は劣り、被検 10 株のうち 12.5~25 μ g/ml の MIC を示したものが 7 株、 ≥ 800 μ g/ml の耐性を示したものが 3 株であった。この菌種では、感受性域に 1 つの集団と、高度耐性域に

Fig. 2 Comparison of MIC against 10 strains of *Pseudomonas*

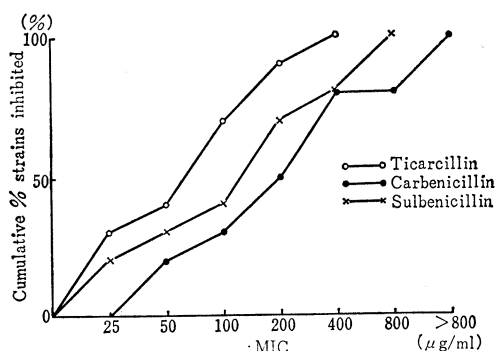
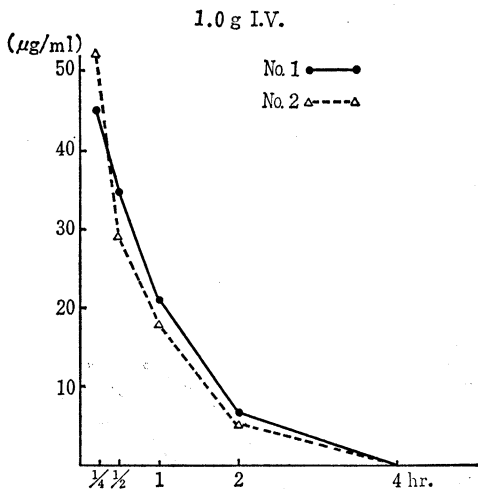


Table 1 MIC of gram negative bacteria antibacterial spectrum of ticarcillin (TIPC) compared with that of carbenicillin (CBPC) and sulbenicillin (SBPC)

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	TIPC	CBPC	SBPC		TIPC	CBPC	SBPC
<i>E. coli</i> H-1	25	12.5	100	<i>Pr. mirabilis</i> H-1	1.56	0.78	0.78
" H-2	25	50	25	" H-2	0.78	1.56	6.25
" H-3	25	50	25	<i>Pr. vulgaris</i> H-1	200	100	50
" H-4	12.5	25	12.5	<i>Pr. rettgeri</i> H-1	1.56	1.56	1.56
" H-5	12.5	100	25	" H-2	3.13	1.56	1.56
" H-6	12.5	6.25	12.5	" H-3	3.13	1.56	0.78
" H-7	12.5	12.5	12.5	" H-4	12.5	3.13	1.56
" H-8	>800	>800	>800	<i>Serratia</i> H-1	>800	>800	>800
" H-9	800	200	400	<i>Pseudomonas</i> H-1	100	200	200
" H-10	>800	>800	>800	" H-2	200	400	200
<i>Citrobacter</i> H-1	400	400	400	" H-3	25	100	50
<i>Klebsiella</i> H-1	400	200	400	" H-4	200	400	200
" H-2	>800	>800	>800	" H-5	25	50	25
" H-3	800	800	>800	" H-6	100	>800	800
" H-4	>800	>800	800	" H-7	400	>800	800
" H-5	400	200	400	" H-8	50	200	400
<i>Enterobacter</i> H-1	>800	>800	>800	" H-9	25	50	25
" H-2	50	800	25	" H-10	100	400	100

Inoculum size : 10^8 cells/ml

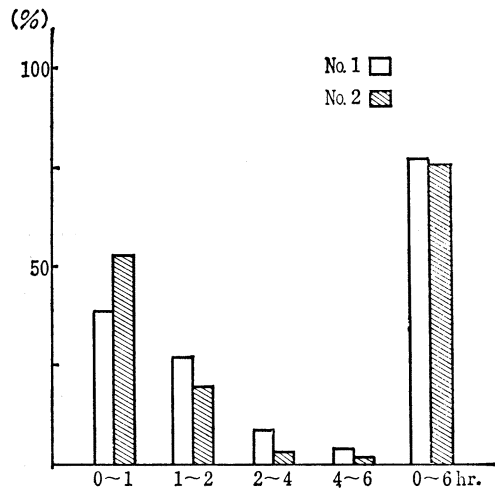
Fig. 3 Serum concentration of ticarcillin (in 2 healthy volunteers)



属する1つの集団を認めるパターンで、3剤間に交叉耐性を認めた。

Klebsiella 5株, *Enterobacter* 2株に対しては、3剤ともに耐性を示し、ほとんどが、 $400 \sim \geq 800 \mu\text{g/ml}$ のMICを示した。

Urinary recovery rate of ticarcillin

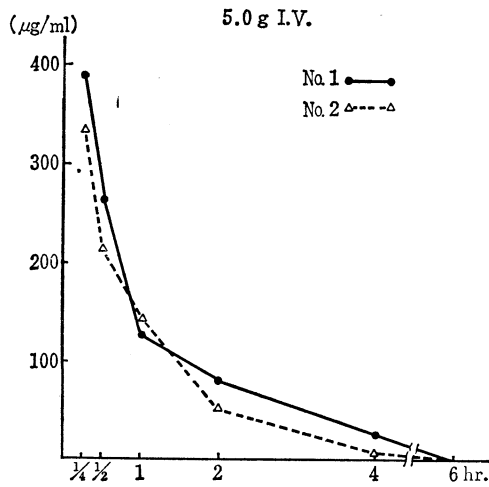


Citrobacter, *Serratia* それぞれ1株については感受性が劣り、 $400 \mu\text{g/ml}$, $>800 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示した。

2. 吸収と排泄

(A) 測定方法

Fig. 4 Serum concentration of ticarcillin (in 2 healthy volunteers)



Urinary recovery rate of ticarcillin

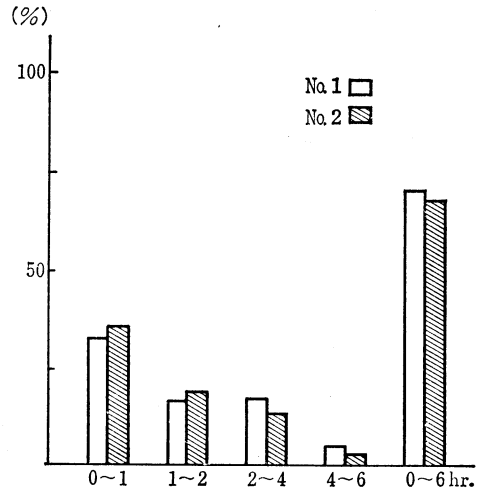


Table 2 Serum concentration and urinary recovery rate of ticarcillin on 2 healthy volunteers (cross over)

Volunteer		Time (hr.)	Serum concentration (µg/ml)					Urinary recovery rate (%) (concentration, mg/ml)				
			1/4	1/2	1	2	4	6	0~2	2~4	4~6	0~6
1.0g I.V.	(1) K.S. (♂) 39yr., 65.0kg		45.0	35.0	21.3	6.8	<1.0		64.1 (2.45)	8.8 (0.53)	3.7 (0.16)	76.6
	(2) Y.S. (♀) 36yr., 49.0kg		52.0	29.0	18.0	5.4	<1.0		70.9 (1.94)	2.8 (0.20)	1.5 (0.06)	75.2
Mean			48.5	32.0	19.7	6.1	—		67.5	5.8	2.6	75.9
5.0g I.V.	(1) K.S. (♂) 39yr., 65.0kg		390.0	265.0	128.0	82.0	27.4	6.8	49.1 (10.96)	16.3 (6.79)	5.0 (1.79)	70.4
	(2) Y.S. (♀) 36yr., 49.0kg		335.0	216.0	138.0	54.0	7.2	<1.0	52.7 (13.24)	12.9 (6.79)	2.2 (1.41)	67.8
Mean			362.5	240.5	133.0	68.0	17.3	—	50.9	14.6	3.6	69.1

体液内測定の見定菌としては、*Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を用いた。測定方法は cup 法により、標準希釈液は、血清中濃度測定時には人血清を、尿中濃度測定時には、1/20M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

なお Ticarcillin は、血清中において保存中、その活性が徐々に落ちることが知られており、このため検体は可能な限り採取後24時間以内に濃度測定を行なった³⁾。

(B) 成績

(i) 健康成人に対する静脈内投与

Cross over で2名の健康成人 volunteer に、Ticarcillin 1g, 5g をそれぞれ 20ml 生食水に溶解後数分

けて静注し、血清中濃度、尿中回収率を測定した。結果は Fig. 3, 4 と Table 2 に示した。

1g 投与後の最高血清中濃度は15分後に認められ、平均で 48.5 µg/ml に達し、以後急速に減少し2時間で 6.1 µg/ml, 4時間後には <1.0 µg/ml であった。5g 投与では、最高血清中濃度は同じく15分後で、362.5 µg/ml で、以下4時間後には 17.3 µg/ml, 6時間後にはほとんど血清内に認めない程度にまで減少した。

尿中排泄は、1g 投与例では6時間までに75.9%を、5g 投与例では69.1%といずれも差のない高い回収率を認めた。

(ii) 入院患者に対する静脈内投与

Table 3 Serum concentration of ticarcillin in 5 patients

No.	Patient	Body weight (kg)	BUN (mg/dl)	Dose (g)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)								
					1/2	1	2	4	6	7	12	17(hr.)	
1	S. S. (♀) 26 yr.	47	13.2	1.0	51.3	40.5	17.1	7.8	<1.0				
2	M. T. (♀) 26 yr.	48	8.9	"	39.5	30.3	16.0	8.7	7.6				
Mean					45.4	35.4	16.6	8.3	—				
3	J. Y. (♂) 77 yr.	49	28.0	"	62.0	46.1	36.9	23.7	20.3				
4	H. U. (♂) 64 yr.	38	27.0	"	92.3	73.8	55.4	38.2	26.9				
Mean					77.2	60.0	46.2	31.0	23.6				
5	S. F. (♂) 68 yr.	60	55.0	0.5	—	49.8	—	40.3	—	33.1	17.4	<1.0	
"	"	"	"	1.0	—	—	62.8*	—	48.2	—	—	—	28.5

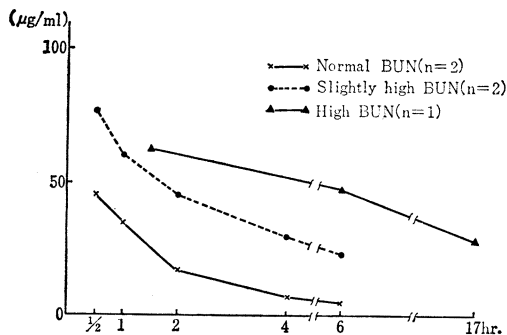
Urinary recovery : No. 1, 3, Not assayable, No. 5. Anuria

No. 2. 36.2% in 6 hours

No. 4. 39.4% in 6 hours

*Assayed at 3 hours after administration of the drug

Fig. 5 Serum concentration of ticarcillin 1g (I. V.) in five patients



(a) 1g 投与

入院患者のうち、BUN 正常者 2 名、軽度上昇例 (27~28mg/dl) 2 名、高度上昇例 (55mg/dl) 1 名について Ticarcillin 1g (高度上昇例については、0.5g と 1g) を 20ml の生食水に溶解して数分かけて静注し、血清中濃度を測定した (Fig. 5, Table 3)。

BUN 正常患者では、2 例平均の血清中濃度は投与後 30 分で最高 45.4 $\mu\text{g/ml}$ で、以下急激に下降して 4 時間後には 8.3 $\mu\text{g/ml}$ に減少した。

BUN 軽度上昇例 2 例の平均では、30 分後の最高血清中濃度が 77.2 $\mu\text{g/ml}$ と正常者の平均値の約 1.7 倍の濃度を認め、下降も緩やかで 6 時間後で 23.6 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。

尿中回収率は 6 時間までで正常者 1 名が 36.2%、軽度上昇例 1 名が 39.4% と差を認めなかった。症例のうち 2 名 (No. 1, 3) は *Klebsiella* 感染症で、薬剤が尿中で不活性化されたため測定限界以下の値であった。

高度 BUN 上昇例では、0.5g 投与後 1 時間で 49.8 $\mu\text{g/ml}$ に達し、減少のスピードは極めて遅く、4 時間後 40.3 $\mu\text{g/ml}$ 、7 時間後 33.1 $\mu\text{g/ml}$ 、12 時間後にもなお 17.4 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を認め。この患者で 1g 投与を行なった場合の血清中濃度の推移は 3 時間後 62.8 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 48.2 $\mu\text{g/ml}$ 、17 時間で 28.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

(b) 2g 投与

BUN 正常患者 1 名と軽度上昇患者 (BUN, 24.1mg/dl) 1 名にそれぞれ Ticarcillin 2g を 20ml の生食水に溶解して数分かけて静注投与し、血清中濃度および尿中排泄率の差を比較検討した。

成績は Fig. 6 と Table 4 に示したように、正常者では投与後 15 分で最高血清中濃度が 100.4 $\mu\text{g/ml}$ に達したが、腎障害例ではほぼ倍の 204.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。その後の推移を比較すると 6 時間で、前者が 6.8 $\mu\text{g/ml}$ と著明な下降を示したが、後者ではなお 69.8 $\mu\text{g/ml}$ と正常者の約 10 倍の値を認め、8 時間後でも 36.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

尿中回収率では、腎機能正常者で 8 時間までの値が 50.4%、障害者で 31.8% と後者が排泄の遅延を示す結果を示した。

(iii) 点滴静注時の体内濃度と薬剤蓄積性にかんする検討

Table 4 Serum concentration and urinary recovery rate of ticarcillin 2.0 g (I. V.) in two patients

Patients	Time (hr.)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
		1/4	1/2	1	2	4	6	8
(1) K. D. (δ) 73yr. 50 kg (BUN 24.1 mg/dl)		204.0	138.5	140.6	138.5	94.1	69.8	36.5
(2) E. T. (δ) 72yr. 63 kg (BUN 13.6 mg/dl)		100.4	84.6	77.2	41.8	19.1	6.8	<1.0

Patients	Time (hr.)	Urinary recovery rate (%) (concentration, mg/ml)						
		0~1/4	1/4~1/2	1/2~1	1~2	2~4	4~6	6~8
(1) K. D. (δ) 73yr. 50 kg (BUN 24.1 mg/dl)		0 (trace*)	0 (trace*)	0 (trace*)	2.4 (1.37)	7.9 (1.17)	12.3 (2.35)	9.2 (1.47)
(2) E. T. (δ) 72yr. 63 kg (BUN 13.6 mg/dl)		10.4 (1.73)	4.3 (1.22)	6.0 (2.0)	9.0 (1.29)	11.5 (0.59)	5.3 (0.24)	3.9 (0.14)

Total of urinary recovery rate (0~8hr.)

(1) K. D. : 31.8 (%)

(2) E. T. : 50.4 (%)

* trace : <1.0 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 6 Serum concentration of ticarcillin 2 g (I. V.) in two patients

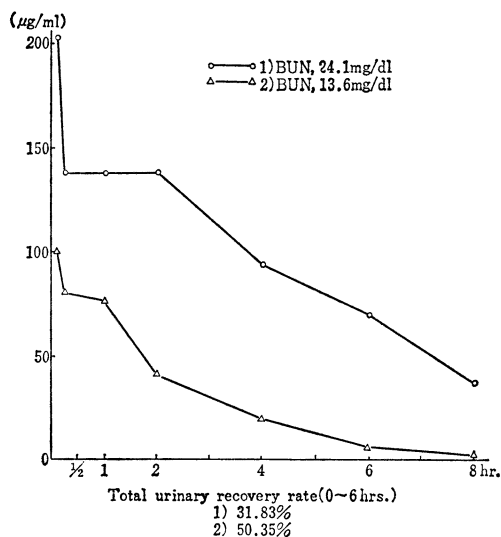


Fig. 7 Serum concentration of ticarcillin (TIPC) 3 g I. V. drip in 500 ml solution (Mean of two patients)

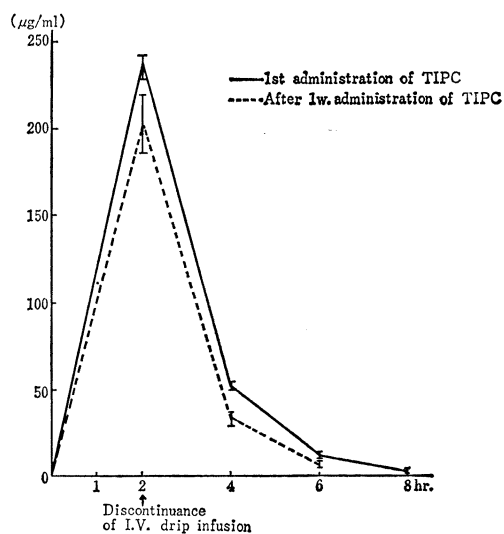


Table 5 Serum concentration and urinary recovery of ticarcillin after
3.0 g D.I. administration and residual study after 1 week

1. Situation of 2 patients

(1) C. W. (♀) 22 yr., 60 kg : BUN 6.6(mg/dl), s-Cr. 0.9 (mg/dl)

(2) R. S. (♂) 67 yr., 57 kg : BUN 11.0(mg/dl), s-Cr. 1.0 (mg/dl)

2. Serum concentration

Case	Day	Time(hr.)	0	2	4	6	8
(1)	1 st		0	228.0	58.0	17.0	<1.0
	after 1 w.		0	186.0	36.5	10.0	6.5
(2)	1 st		0	240.0	52.0	15.0	5.1
	after 1 w.		0	220.0	31.0	13.0	<1.0
Mean	1 st		0	234.0	55.0	16.0	—
	after 1 w.		0	203.0	33.8	11.5	—

3. Urinary concentration and recovery

Case	Day	Time(hr.)	Recovery				
			0~2	2~4	4~6	6~8	0~8
(1)	1 st	Conc. (μg/ml)	11,200	25,000	4,950	970	—
		Urine vol. (ml)	50	60	100	170	380
		Recov. vol. (mg)	560	1,500	495	165	2,720
		Rate (%)	18.7	50.0	16.5	5.5	90.7
	after 1 w.	Conc. (μg/ml)	5,600	9,500	3,200	1,200	—
		Urine vol. (ml)	75	205	20	50	350
		Recov. vol. (mg)	420	1,947.5	64	60	2,491.5
		Rate (%)	14.0	64.9	2.1	2.0	83.0
(2)	1 st	Conc. (μg/ml)	2,550	8,200	3,200	960	—
		Urine vol. (ml)	200	70	130	180	580
		Recov. vol. (mg)	510	574	416	173	1,673
		Rate (%)	17.0	19.1	13.9	5.8	55.8
	after 1 w.	Conc. (μg/ml)	8,600	3,000	2,700	760	—
		Urine vol. (ml)	220	50	150	120	540
		Recov. vol. (mg)	1,892	150	405	91	2,538
		Rate (%)	63.1	5.0	13.5	3.0	84.6
Mean	1 st	Rate (%)	17.9	34.6	15.2	5.7	73.3
	after 1 w.	Rate (%)	38.6	35.0	7.8	2.5	83.8

* Urinary conc. at 0 hr. after 1 w. (1)<1.0 μg/ml, (2)<1.0 μg/ml

腎機能正常な入院患者2名について、Ticarcillin を3g, 5%ブドウ糖 500ml に溶解し2時間かけて点滴静注した場合の体液内濃度を測定した。さらにこの方法で本剤を1日2回1週間連続投与し、1週間目に同様の方法で体液内濃度を測定し、薬剤の蓄積性にかんする検討を行なった。

成績は Table 5 と Fig. 7 に示すように初回投与2例の平均の血清中濃度は、点滴終了時で平均 234.0 $\mu\text{g/ml}$ で、以後急速に減少し6時間後(点滴終了後4時間)には 16.0 $\mu\text{g/ml}$ で、8時間後にはほとんど血清中濃度を認めなかった。1週間後の測定では、点滴終了時で平均 203.0 $\mu\text{g/ml}$ 、以後6時間後(点滴終了後4時間)には 11.5 $\mu\text{g/ml}$ と初回時と同様のパターンで下降し、8時間後には同じようにほとんど血清中濃度を認めなかった。また平均値ではなく症例別の測定値は、Table 5 に示したように初回投与時と、1週間後の値との差を認めなかった。

尿中回収率では、初回投与時の平均が投与開始8時間までの値が73.3%、1週後の値が83.8%と差を認めない。症例別にみると症例(2)が初回の回収率が8時間まで55.8%とやや低い値を示したが、1週後では83.8%と症例(1)とほとんど同値で、蓄積性はみられなかった。症例(1)では初回時と1週間後の回収率がそれぞれ90.7%、83.0%と差を認めず、同様に蓄積性は認められなかった。

臨床的検討

1. 基礎的事項

(A) 対象

被検対象症例は昭和50年11月から52年2月までに当科受診の22例で、患者数は21名である。これは1名(No. 2, 3)の両側尿管皮膚移植術後の腎盂腎炎の症例を、左右独立した感染症とみて別個に効果をみたことによる。

症例の内容は全て尿路感染症で、急性単純性2例(腎盂腎炎1, 膀胱炎1)と慢性複雑性20例(腎盂腎炎9, 膀胱炎8, 腎盂腎炎, 膀胱炎合併3)である。腎盂腎炎のうち1例(No. 14)は、菌血症を生じた。性別では男性12名, 女性9名で、年齢分布は24才~84才で全て成人である。急性症2例を除いた20例の慢性症は、いずれも入院症例である。

(B) 投与方法と期間

すべて静脈内投与である。外来症例では、2gを20ml 生食水に溶解後3~4分かけて1日2回静注。入院投与例は、点滴静注を行なっている場合には、原則としてその内容液中(主として5%ブドウ糖液500ml)に1g~3gを溶解し、通常1日2回投与を行なった。症例14(Fig. 8)のDKB併用例を除いて、TIPC 単独投与とした。症例9と症例14では、投与回数が1日4~6回とした場合があり、この際には、外来症例と同様の方法で投与した。

Table 6 Criteria of clinical efficacy

Excellent	Viable organism in urine : Decreased to less than 10^3 cells/ml, or disappeared WBC in urine : Remarkably decreased ($<3\sim5$ /HPF), or disappeared
Good	Viable organism in urine : Decreased to less than 10^4 cells/ml WBC in urine : Decreased, but not so remarkable (<30 /HPF)
Poor	Viable organism in urine : Unchanged or increased WBC in urine : Unchanged or increased
Superinfection	Viable organism in urine : Changed to another strain WBC in urine : Not considered

Table 7 Clinical efficacy on acute uncomplicated U. T. I.

No.	Case	Age · Sex	Diagnosis	Daily dose (g)	Period (days)	Bacteriology		Urinalysis	Result
						MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Viable count (per ml)	WBC/HPF	
1.	T. N.	65 ♀	Cystitis	2	3	3.13	<i>E. coli</i> $>10^7 \rightarrow 0$	$>100 \rightarrow 0$	Excellent
2.	S. K.	33 ♀	Pyelonephritis	2	4	3.13	<i>E. coli</i> $>10^7 \rightarrow 0$	$>100 \rightarrow 0$	Excellent

Table 8 Clinical result on

No.	Case	Age & Sex	Wt. (kg)	BUN* (mg/dl)	Daily doses (g)	Route	Period (days)	Total doses (g)	Catheter	Complication	Clinical diagnosis
1	K. D.	73 ♂	50	16.3	2.0×2	I. V.	7	28	Yes	Neurogenic bladder	Cystitis
2	A. Y.	61 ♀	40	16.7	2.0×2	I. V.	11	44	Yes	Bladder tumor	Pyelonephritis (R)
3	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	" (L)
4	S. S.	65 ♂	50	8.0	2.0×2	I. V.	20	80	Yes	BPH	Cystitis
5	E. A.	67 ♂	50	25.6	2.0×2	I. V.	10	40	Yes	Neurogenic bladder	Cystitis
6	H. T.	72 ♂	63	13.6	2.0×2	I. V.	8	32	Yes	Neurogenic bladder	Pyelonephritis Cystitis
7	S. Y.	77 ♀	40	15.1	2.0×2	I. V.	9	36	No	Renal stones	Pyelonephritis
8	J. Y.	77 ♂	41	16.0	1.0×2 ¹⁾ 2.0×2 ²⁾	I. V.	12 6	48	Yes	BPH	Pyelonephritis Cystitis
9	S. S.	26 ♀	43	13.2	1.0×2 ¹⁾ 2.0×4 ²⁾ 2.0×2~3	I. V. I. V. D. I.	9 2 5	68	No	VUR (bil.)	Pyelonephritis
10	H. S.	64 ♂	64	15.0	1.0×2	I. V.	6	12	No	Urethral stricture	Cystitis
11	T. K.	84 ♂	47	22.2	2.0×2	I. V.	5	20	Yes	Neurogenic bladder	Cystitis
12	H. S.	68 ♂	49	12.8	2.0×2	I. V.	5	20	No	BPH	Cystitis
13	Y. K.	72 ♂	53	11.5	2.0×2	I. V.	5	20	Yes	BPH	Cystitis
14	K. K.	42 ♀	46	7.2	2.0×6 2.0×3 2.0×2	I. V. D. I. D. I.	4 7 8	122	No	Renal abscess	Pyelonephritis →Bacteremia
15	A. K.	44 ♀	52	11.6	3.0×2	D. I.	5	30	Yes	Ureteral stones Ureteral stricture	Pyelonephritis
16	C. U.	48 ♀	49	11.0	3.0×2	D. I.	5	30	No	Uretero vaginal fistule	Pyelonephritis
17	T. A.	48 ♀	47	7.7	3.0×2	D. I.	5	30	No	Neurogenic bladder	Pyelonephritis Cystitis
18	T. E.	69 ♂	45	9.5	3.0×2	D. I.	5	30	No	Ileal conduit	Pyelonephritis
19	Y. U.	24 ♂	55	15.0	3.0×2 2.0×2	D. I.	5 5	50	No	Pelvic stone	Pyelonephritis
20	J. F.	76 ♂	45	12.0	3.0×2	D. I.	5	30	Yes	Urinary retention	Cystitis

* Examined before therapy

chronic complicated UTI

Bacteriology		MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Urinalysis	Result	Side effect	Remarks (operation)
Organism	Viable count(/ml)	Ticarcillin	WBC/1 HPF			
<i>E. coli</i>	$>10^7 \rightarrow 0$	25	12~15 \rightarrow 2~4	Excellent	GOT \uparrow	No operation
<i>Pseudo.</i>	$2 \times 10^5 \rightarrow 0$	100	10~15 \rightarrow 2~3	"	GOT \uparrow	Total cystectomy Uretero-cutaneostomy
<i>Pseudo.</i>	$10^6 \rightarrow 10^2$	100	20~25 \rightarrow 3~4	"	"	"
<i>Pseudo.</i>	$10^6 \rightarrow 10^3$	100	$>100 \rightarrow 20 \sim 30$	Good	No	Cystostomy
<i>Pseudo.</i>	$3 \times 10^5 \rightarrow 0$	6.25	30~45 \rightarrow 1~2	Excellent	No	No operation
<i>Enterobacter</i>	$>10^7 \rightarrow 10^2$	200	$>100 \rightarrow 15 \sim 20$	Good	No	No operation
<i>Klebsiella</i>	$>10^7 \rightarrow >10^7$	1600	$>100 \rightarrow 40 \sim 50$	Poor	No	No operation
1) <i>Klebsiella</i> 2) <i>Klebsiella</i>	$>10^7 \rightarrow >10^7$ $>10^7 \rightarrow >10^7$	>1600	1) $>100 \rightarrow >100$ 2) $>100 \rightarrow 4 \sim 8$	Poor	No	No operation
1) <i>Klebsiella</i> 2) <i>Klebsiella</i>	$10^6 \rightarrow >10^7$ $>10^7 \rightarrow >10^7$	>1600	1) $100 \rightarrow 10 \sim 15$ 2) $10 \sim 15 \rightarrow 10 \sim 15$	Poor	GOT \uparrow	No operation
<i>Klebsiella</i>	$>10^7 \rightarrow >10^7$	1600	$>100 \rightarrow 40 \sim 50$	Poor	GOT \uparrow	Urethral plasty
<i>Pseudo.</i>	$10^6 \rightarrow E. coli >10^7$	100	50~60 $\rightarrow >100$	Superinfection	No	No operation
<i>Pseudo.</i>	$6 \times 10^6 \rightarrow Kleb.$ 5×10^3	50	$>100 \rightarrow >100$	Superinfection	No	Suprapubic prostatectomy
<i>Pseudo.</i>	$3 \times 10^5 \rightarrow 0$	200	10~20 \rightarrow 3~5	Excellent	No	Cystostomy
<i>Pseudo.</i>	$10^5 \rightarrow E. coli 10^7$ $\rightarrow E. coli 4 \times 10^4$	>800	$>100 \rightarrow 3 \sim 5$	Superinfection	No	Blood culture <i>Pseudo.</i> (+), 12/17
<i>Pseudo.</i>	$10^5 \rightarrow Kleb. >10^7$	200	40~50 $\rightarrow 10 \sim 15$	Superinfection	No	Ureterolithotomy
<i>Pseudo.</i>	$6 \times 10^6 \rightarrow 4 \times 10^5$	200	30~35 $\rightarrow 10 \sim 12$	Poor	No	Ureterovesico- neostomosis
<i>Pseudo.</i>	$3 \times 10^5 \rightarrow Kleb.$ 2×10^5	100	20~25 $\rightarrow 15 \sim 20$	Superinfection	GOT \uparrow GPT \uparrow	Hysterectomy Irradiation
<i>Enterobacter</i>	$>10^7 \rightarrow >10^7$	200	15~20 \rightarrow 2~3	Poor	No	Bricker's operation
<i>Pr. mirabilis</i>	$3 \times 10^6 \rightarrow 0$	6.25	40~45 \rightarrow 2~3	Excellent	No	Pyelolithotomy
<i>Pseudo.</i>	$10^6 \rightarrow 0$	6.25	40~50 \rightarrow 2~5	Excellent	No	Cystostomy

投与期間は、外来症例が3~4日間、入院症例で5~20日間であった。総投与量は外来症例で6~8g、入院症例で12~122gで、最高投与例は *Ps. aeruginosa* に起因する菌血症例であった。

(C) 効果判定

UTI 研究会の薬効評価基準を参考にした筆者の判定基準 (Table 6) によって、臨床効果を判定した。

2. 臨床成績

(A) 急性単純性尿路感染症 (Table 7)

症例は2例であるが、いずれも *E. coli* による感染症で、3~4日の治療で著効をみた。細菌の感受性は、2例共に 3.13 µg/ml の感受性を示した症例であった。腎盂腎炎の症例には、本剤投与終了後経口的に ABPC を内服させたが、1カ月後の追跡でも再発を認めなかった。膀胱炎の症例も2週後の検査で異常を認めない。

(B) 慢性複雑性尿路感染症 (Table 8)

症例は20例である。いずれも基礎疾患に複雑性因子を有し、その程度は中等度もしくはそれ以上のものである。20例中11例に留置カテーテルを使用している。泌尿器科的手術を行なった症例は、12例である。

起炎菌は、*Pseudomonas* 12例、*Klebsiella* 4例、*Enterobacter* 2例、*Proteus mirabilis* 1例、*E. coli* 1例であった。

(i) 総合成績 (Table 9)

起炎菌別に臨床成績を総括したものが Table 9 である。*Pseudomonas* 感染症12例についてみると、著効5、有効1、無効1、菌交代5 (No. 11, 12, 14, 15, 17) で、菌交代5例を除いた有効率は6/7, 85.7%であった。これは治療開始当初の除菌効果をみたものだが、菌交代例を無効と判定すると (尿中の交代菌数がいずれも $>10^8$ /ml), 有効率は6/12, 50%となる。

Klebsiella 感染症4例では、いずれも無効であった。症例9における VUR を伴う急性増悪症例に 2g/日~8g/日の dose up を行なったが反応は認められなかつ

た。*Enterobacter* による2例の感染症は有効1、無効1であった。*Proteus mirabilis*, *E. coli* による感染症1例ずつでは著効を認めた。

症例14の pyelonephritis が原因で、*Pseudomonas* 菌血症を生じた例については項を変えて述べる。

(ii) MIC と臨床成績 (Table 10)

Pseudomonas 感染症12例から分離した細菌の MIC と臨床成績を、1日の投与量とを対応させて示したものが Table 10 である。6.25 µg/ml の MIC 値を示した2例は4g または6g でいずれも著効をみた。100 µg/ml の MIC を示した5例では、著効2、有効1、菌交代2で、著効例はいずれも4g 投与例であった。200 µg/ml の MIC を示した3例では、1例は4g で著効、他の例は6g で無効、菌交代各1例と投与量の差はみられない。50 µg/ml の1例は、4g で菌交代を示した。800 µg/ml 以上の耐性菌では、Dibekacin (DKB) 200mg と Ticarcillin 12g の併用投与で菌交代を認めた。

Klebsiella 感染症4例は、全て $\geq 1,600$ µg/ml の耐性を示す細菌で、4例共に無効であった。

(iii) *Pseudomonas* による菌血症例に対する臨床成績

症例14 (Fig. 8) は42才の主婦で、本院外科で結腸癌に対し根治手術を昭和51年9月に施行した。術後カテーテルを留置した。この際尿路感染症を生じたものと思われるが、約2カ月後に軽快退院した。術後から経口的に抗悪性腫瘍剤 (5 Fluorouracil, 1,200mg/日) を継続的に内服していた。11月中旬に悪感、戦慄と高熱を訴え、外科に入院。約1週間 ABPC 2g/日に続いて SBPC 4g/日による治療を行なったが無効。尿中から *Pseudomonas* を $>10^8$ /ml 証明し、強度の右 CVP 圧痛を認めた。IVP で右中腎杯付近に膿瘍状陰影をみ、尿中には白血球を多数 (>100 /HPF) 認めた。泌尿器科に転科後、SBPC 7g/日と DKB 200mg/日 併用開始。数日で臨床効果を認めたので、SBPC 4g/日を単独投与として、再び 5FU の内服を再開した。4日後末梢血の白血球数

Table 9 Summary of clinical effect of ticarcillin on complicated U. T. I.

Organism	No. of cases	Result				Effective rate (%)	
		Excellent	Good	Poor	Super-infection	Excel.	Excel. + Good
<i>Pseudomonas</i>	12	5	1	1	5	5/7*(71.4)	6/7*(85.7)
<i>Klebsiella</i>	4	0	0	4	0	0/4 (—)	0/4 (—)
<i>Enterobacter</i>	2	0	1	1	0	0/2 (—)	1/2 (50)
<i>Pr. mirabilis</i>	1	1	0	0	0	1/1 (100)	1/1 (100)
<i>E. coli</i>	1	1	0	0	0	1/1 (100)	1/1 (100)
Total	20	7	2	6	5	7/15(46.7)	9/15(60.0)

* Excluding 5 superinfections

Table 10 Relation of doses, MIC and clinical result on twelve *Pseudomonas* infections

No.	Case No.	Daily dosis (g)	MIC of ticarcillin ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical result
1	#2	4	100	Excellent
2	#3	"	100	"
3	#4	"	100	Good
4	#5	"	6.25	Excellent
5	#11	"	100	Superinfection
6	#12	"	50	"
7	#13	"	200	Excellent
8	#14**	12*	>800	Superinfection
9	#15	6	200	"
10	#16	"	200	Poor
11	#17	"	100	Superinfection
12	#19	"	6.25	Excellent

* DKB 200mg was administered in combination.

** A case of bacteremia.

は3,200と減少していた。翌日から再び強度の悪寒戦慄と高熱を認め、血圧は80/maxと下降しショックとなった。この時点で、動脈血培養を行ない、カルチュアボトル内に *Pseudomonas* の発育を認めた。後にこのMICを測定したが、DKBに対しては6.25 $\mu\text{g/ml}$ のMICを、Ticarcillinに対しては>800 $\mu\text{g/ml}$ の耐性を示した。

当初の24時間、GM単独40mg、12時間毎2回筋注したが無効。全身状態の増悪傾向を認めたので、化学療法としてTicarcillin 12g(2gを4時間毎静注)とDKB 100mg、12時間毎の筋注の併用を開始した。この他にショックに対する治療を行なった。以後の経過はFig. 8に示すとおり、4日後には平熱に復し、以後全身状態の改善とともに、血中から細菌を証明しなかった。尿中の細菌の推移は、発作当日に *Pseudomonas* を 10^6 コ/ml認めたが、9日目には *E. coli* に菌交代を示した。併用療法中止時点の19日目には、なお *E. coli* 10^5 コ/mlを検出した。尿中の白血球は、>100/HPFから3~5/HPFと著明な改善を認めた。この他臨床検査では血清鉄が55 $\mu\text{g/dl}$ から10日後に118 $\mu\text{g/dl}$ と改善し、血清銅が152 $\mu\text{g/dl}$ から118 $\mu\text{g/dl}$ と下降を示した。末梢血中の白血球数は12,600から5,000と正常値に復した。併用期間中の肝機能、腎機能検査値は全く異常所見を認めず、その後の追跡でも異常を示さなかった。

本症例において、Ticarcillin 2g(静注)とDKB 100

Fig. 9 Serum conc. ($\mu\text{g/ml}$) after ticarcillin (TIPC) 2g I. V. and dibekacin (DKB) 100mg I. M. coadministration on patient (Bacteremia)

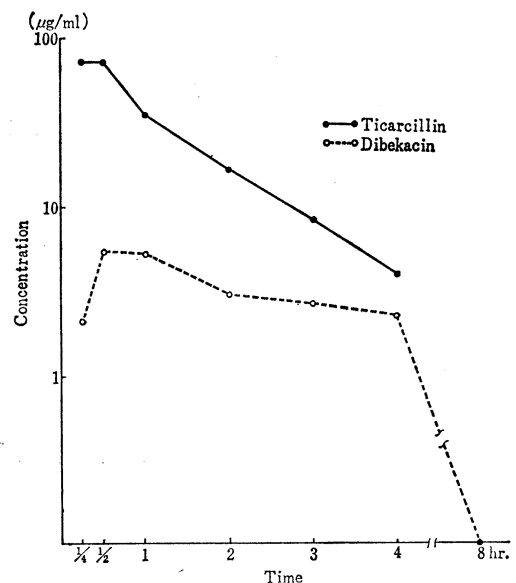


Table 11 Serum concentration of ticarcillin and dibekacin

Drug \ Time	1/4	1/2	1	2	3	4	8 hr.
TIPC ($\mu\text{g/ml}$)	72.0	71.0	35.5	16.5	8.2	3.9	—
DKB ($\mu\text{g/ml}$)	2.1	5.2	5.1	3.0	2.6	2.2	0.2

TIPC: 0~4 hr. urine conc. 1,950 $\mu\text{g/ml}$ DKB: 0~4 hr. " " 440 $\mu\text{g/ml}$

mg (筋注) を同時投与したので、この際の血清中濃度を測定した。検定菌は *B. subtilis* ATCC 6633 を用い、分析方法は高圧寒天電気泳動法によった。結果は Fig. 9 と Table 11 に示した。Ticarcillin の血清濃度のピークは投与後15分で 72.0 $\mu\text{g/ml}$ で、以下4時間後には急速に下降を示し、3.9 $\mu\text{g/ml}$ に減少した。DKB は30分後に最高血清中濃度 5.2 $\mu\text{g/ml}$ で、4時間後には 2.2 $\mu\text{g/ml}$ に減少した。尿中濃度は、4時間後の測定で Ticarcillin 1,950 $\mu\text{g/ml}$ 、DKB で 440 $\mu\text{g/ml}$ であった。

(C) 副作用 (Table 12)

複雑性尿路感染症20例について、治療前後の末梢血、血液生化学を検討した。末梢血にかんしては、とくに異常所見を認めなかった。腎機能検査では、投与前に BUN 上昇を軽度認めたものが2例 (No. 5, 11) あったが、投与後正常値に復している。クレアチニン値には全て著変をみなかった。肝機能検査では、GOT についてみると、投与前正常値で投与中または投与後正常値を越えた症例は5例 (No. 1, 2, 3, 9, 10, 17) 認めた (正常値: 5~40 unit)。いずれも 43.8~56.6 unit の範囲で軽度の上昇で、投与終了後の追跡検査では2週間以内に正常値に復した。投与前から異常値を示した3例 (No. 4, 13, 14) では、2例が正常値に復し、1例は不変であった。GPT は投与後異常値を示した例は1例 (No. 17) で、20→36.7 unit と軽度なもので、この例も投与終了後2週間以内に正常値に回復した (正常値: 0~35 unit)。アルカリフォスファターゼ値は、投与前から2例が軽度上昇をみたが、投与後1例不変、1例改善を認めた (正常値~12 KA. unit)。

考 察

1. 抗菌力

Ticarcillin は、同系の合成ペニシリン製剤 CBPC、SBPC と同様に、グラム陰性桿菌に対する試験管内抗菌スペクトラムは、ほぼ同様のパターンを示した。すなわち *Proteus* 属と *Pseudomonas* に対して優れた抗菌力を示すが、*Klebsiella*、*Enterobacter* には耐性であった。

しかし抗菌力の差を従来の同系剤と比較すると、*Pseudomonas* については Ticarcillin が2~4倍優れた

成績を示した。この抗菌力の差が本剤の大きな特長である。*Proteus* 属に対する抗菌力は、*Proteus vulgaris* を除いて 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ と強い発育阻止を示したが同系の薬剤と比較して、ほぼ同様の成績であった。

E. coli に対しては、感受性をみた菌種と高度耐性を示した菌種とに分れた。この耐性はペニシラーゼ産生によるものと思われる。*Klebsiella*、*Enterobacter* には抗菌力を認めなかったが、これもほとんどが *E. coli* 耐性と同一理由によるものと思われる。

2. 吸収と排泄

腎機能正常者においては、極めて良い吸収と排泄を認めた。静注投与では、投与直後に血清中濃度のピークを認め、4~6時間後にはほとんど血中から消失した。尿中回収率では、多少のばらつきがみられるものの、6時間から8時間までに約70%~90%と高い値を示した。

腎機能障害例では、BUN が 24~28 mg/dl と比較的軽度の例で、血中濃度は正常者のピーク時に比較して 1.7~2倍程度の濃度に達し、減少傾向も緩やかで、6時間後でもなおピーク時の1/3程度の濃度を認め、尿中回収率も、6時間まで約30~40%で正常者に比して低い値を示した。高度腎障害例では、さらに薬剤の排泄は遅延し、0.5g 投与の血中レベルでは12時間後になおピーク時の1/3の濃度を認め、1g 投与では17時間後に 28.5 $\mu\text{g/ml}$ と2時間値の約1/2の減少をみたにとどまった。従って腎障害患者においては、本剤のように正常者では極めて吸収排泄の優れたものでも体内蓄積が起り、腎毒性を発揮し腎障害を増強するおそれがある。従って、腎機能にかんする検査は重要で、腎障害が認められた場合には、その程度に応じて適当な投与方法を行なうことが肝要である。とくに泌尿器科領域では、高令者の複雑性尿路感染症を対象とすることが多く、内科的合併症(動脈硬化症、高血圧、心疾患、糖尿病等)と併せて、潜在的腎機能低下には、とくに留意する必要がある。

しかし一般的には、腎障害がない限り Ticarcillin は CBPC、SBPC と同様に低毒性で、吸収・排泄に優れ、*Pseudomonas* に強い抗菌力を示すので、この種の重症感染症には、大量投与(1日8~16g程度)に適した薬剤の1つである。腎障害を認めない症例2名に、本剤を連

Table 12 Studies on blood chemistry and peripheral hematology

Case, Age & Sex	1	2-3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	Item	A.Y. 61 ♀	S.S. 65 ♂	E.A. 67 ♂	H.T. 72 ♂	S.Y. 77 ♀	J.Y. 77 ♂	S.S. 26 ♀	H.S. 64 ♂	T.K. 84 ♂	H.S. 68 ♂	Y.K. 72 ♂	K.K. 42 ♀	A.K. 44 ♀	C.U. 48 ♀	T.A. 48 ♀	T.E. 69 ♂	Y.U. 24 ♂	J.F. 76 ♂
BUN	16.3	16.7	8.0	25.6	13.6	15.1	16.0	13.2	15.0	22.2	12.8	11.5	7.2	11.6	11.0	7.7	9.5	15.0	12.0
(mg/dl)	25.4	13.6	9.0	14.5	13.4	N.D.	7.1	12.8	8.8	11.3	17.9	11.4	6.6	10.2	7.5	9.5	6.8	17.0	14.8
Creatinine	1.1	0.9	0.8	N.D.	1.0	N.D.	1.5	1.1	1.3	1.0	1.0	0.7	0.7	1.0	1.0	1.0	0.8	1.0	1.1
(mg/dl)	1.0	0.7	0.7	N.D.	1.1	N.D.	1.0	1.0	1.0	0.8	1.2	0.8	1.0	0.7	1.0	1.1	0.7	1.2	1.1
GOT	31	37.5	43	N.D.	24.3	14.7	38.7	15.1	39.0	22.6	38.8	45.0	40.3	19.9	16.4	30.9	23.5	20	19.1
(unit)	47.3	(43.8)* 19.4	34	(17.8)* N.D.	13.2	17.8	28.4	56.6	54.7	19.4	33.6	45.9	24.2	24.7	24.9	50.5	17.8	22	20.2
GPT	14.5	11.9	37	N.D.	27.2	14.7	22.1	9.4	33.9	23.5	15.1	32.2	29.8	26.8	8.2	20.0	8.4	5.0	10.1
(unit)	27.9	10.1	26	(16.9)* N.D.	21.2	15.2	14.6	10.8	27.1	8.2	10.9	34.9	19.4	33.6	16.8	36.7	7.2	28.0	8.9
Alk-P	12.0	8.2	12.7	N.D.	6.0	7.9	9.2	6.9	11.6	6.2	7.7	6.2	6.0	6.6	6.6	5.6	8.2	4.4	7.3
(KA. unit)	12.4	7.3	9.4	(15.7)* N.D.	5.8	5.8	8.7	6.1	8.8	4.2	8.1	6.0	8.3	7.0	7.2	6.1	8.5	8.0	6.9
RBC	353	344	353	N.D.	418	405	462	387	414	390	394	365	408	405	384	399	325	487	286
(10 ⁶ /mm ³)	305	381	377	(458)* N.D.	368	355	448	351	364	369	427	373	422	386	389	436	336	446	265
Hb	10.9	10.9	12.3	N.D.	12.4	12.7	15.0	12.2	12.3	13.4	12.2	11.7	12.1	12.8	11.1	12.6	11.7	15.6	8.9
(g/dl)	9.8	11.9	12.4	(11.3)* N.D.	11.0	11.2	14.4	10.5	10.9	12.5	13.4	12.1	12.3	11.9	11.4	14.0	11.9	14.1	7.9
Ht	32.7	32.0	36.3	N.D.	37.5	37.3	45.2	34.0	35.4	38.3	34.4	34.9	34.3	36.9	32.7	36.0	35.3	44.3	27.0
(%)	27.9	35.1	38.2	(34.4)* N.D.	33.1	32.6	44.5	30.8	30.8	36.3	37.2	34.8	36.3	36.0	33.3	39.6	35.9	41.2	24.0
WBC	8,300	16,600	9,100	N.D.	20,800	7,800	5,000	12,200	10,500	7,400	6,100	10,500	12,600	6,800	6,900	5,800	8,200	7,900	6,000
(/mm ³)	13,200	13,800	5,300	(1,3000)* N.D.	18,200	5,600	4,800	8,500	4,700	4,400	7,400	11,400	5,500	10,800	4,200	6,100	7,900	6,100	4,000
Platelet	N.D.	N.D.	21.0	N.D.	24.3	N.D.	14.8	29.8	19.4	21.0	19.1	19.8	12.3	13.1	28.7	26.7	23.0	N.D.	21.0
(10 ⁴ /mm ³)	N.D.	30.4	N.D.	(24.0)* N.D.	22.8	15.2	12.1	14.6	20.0	27.5	16.3	13.1	17.4	28.4	28.1	17.2	36.1	26.5	15.0

* Examined during the course of therapy.

日 3g 1週間投与を行なった検討で、全く蓄積性を認めなかったことは、こうした臨床応用への裏付けの1つとなると思われる。

なお、体液内濃度測定時には、保存検体内で、とくに血清中では、本剤が徐々に活性を失うことが知られており、注意を必要とする。

3. 臨床成績

(A) 急性単純性尿路感染症

この種の疾患は、通常は多くの抗菌製剤が一次的に効を示すので、本剤の検討症例は、膀胱炎、腎盂腎炎の各1例にとどめた。いずれも起炎菌は *E. coli* で、本剤に感受性を示し、1日2g投与で4日以内に治癒した。本剤は注射製剤であるので、こうした症例に対しては入院症例は別として、外来患者には症状軽快後は、経口剤に変更することが望ましい。また外来治療でも、腎盂腎炎の場合には、出来るだけ、午前・午後の2回の投与が適切であると思われる。

(B) 慢性複雑性尿路感染症

試験管内抗菌力に一致して、*Pseudomonas*, *Proteus mirabilis*, *E. coli* による感染症には有効であったが、*Klebsiella* 感染症には無効であった。*Pseudomonas* 感染症についての臨床効果をみると、12例中、細菌消失4、減少2、菌交代5と、菌交代を除く症例7例中6が有効をみとめ、率にして85.7%であった。これは、*Pseudomonas* 感染症に対する治療成績としては、当初の起炎菌消失効果という点でかなり優れたものである。投与量とMICの相関をみると、はっきりとした傾向は認められないが、*Pseudomonas* に $\leq 100 \mu\text{g/ml}$ の感受性を示す感染症には、1日4~6gの投与で、60%以上の有効率が期待出来るものと思われる。200 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示した症例では、先の投与量ではやや臨床効果が劣る傾向がみられる。菌交代現象はとくにMICと相関はしないようである。こうした感染症では、宿主側の基礎疾患の程度が臨床効果に大きく影響を与えるので、効果を検討する場合こうした条件を充分考慮する必要があることは当然のことである。

Pseudomonas に起因する菌血症例では、DKB 200mg/日とTicarcillin 12g/日の併用投与で治癒したことを報告した。この菌株はTicarcillinに $>800 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示したが、DKBには6.25 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示し、両薬剤の併用により治癒し得たものと考えられる。既にこの種のペニシリン製剤とアミノ配糖体系薬剤の併用では、協力作用(synergistic action)を認めることが知られている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。分離菌株にこの点にかんする基礎的検討を行なってはいないものの、充分こうした作用が臨床効果につながったことが予想される。このことは、

症例において血清中濃度が、いずれも細菌のMICより低い値を示したことから想像されることである。

(C) 副作用

血液検査上とくに留意すべきことは肝機能検査である。20例中4例(20%)に投与後GOTの軽度上昇を認めた。GPT上昇例は1例(5%)であった。いずれも2週間以内に正常値に復しているが、本剤による治療期間中は、患者条件により、軽度上昇がたまにみられるので、肝機能検査の追跡に留意したほうがよいと思われる。末梢血では著変を認めなかった。腎機能検査も異常値を認めなかった。静脈炎、発疹等の臨床的異常所見は、20例中全く認めなかった。

結 語

1. Ticarcillinの抗菌スペクトラムは、グラム陰性桿菌に対して従来の同系薬剤、CBPC、SBPCとほぼ同様である。しかし抗菌力の差を*Pseudomonas*についてみると、Ticarcillinが2~4倍程度優れた成績を示した。

2. 吸収・排泄について健康成人と入院患者の腎機能正常者と腎障害患者とで比較検討した。健康成人と腎機能正常者では、静注直後に血清中濃度のピークを認め、その後急速に下降して4~6時間後には血中から消失する。6~8時間までの回収率は、およそ70~90%と高い値を示した。腎障害例では、その障害の程度に応じて排泄が遅れ、血清中濃度が高く、緩やかな下降を示し、尿中回収率も低かった。

3. 尿路感染症22例について臨床的検討を行なった。急性単純性感染症2例は、4日以内の治療で著効をみた。慢性複雑性感染症20例中、投与後菌交代症をみた5例を除く15例についての有効率は、9/15、60%であった。起炎菌別についての効果では、*Pseudomonas*による感染例12例では、著効5、有効1、無効1、菌交代5で菌交代を除く有効率は、6/7、85.7%であった。*Klebsiella* 感染症、4例は全て無効であった。1日投与量は、1例の菌血症を除き4g~6gであった。

4. *Pseudomonas* による菌血症、1例について基礎的、臨床的検討を行なった。この症例ではTicarcillin 12g/日とDKB 200mg/日の併用で治癒した。

5. 副作用の検討では、肝機能検査で被検症例20中、GOT上昇例4、GOT上昇例1を認めたが、いずれも軽度の異常値で、投与終了後2週間以内に正常に復した。腎機能、末梢血には異常を認めなかった。

6. Ticarcillinは、*Pseudomonas*, *Proteus* 属による尿路感染症の治療には優れた薬剤で、この種の感染症には従来の同系薬剤のCBPC、SBPCに比して約半量の投与で、同程度またはそれ以上の臨床効果が期待出来る。

体液内濃度測定にあたり、ビーチャム薬品(株)の御協力を頂いた。紙上を借り謝意を表します。

文 献

- 1) SUTHERLAND, R.; J. BURNETT & G. N. ROLINSON : α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin : *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1969 : 390~395, 1970
- 2) NEU, H. C. & R. B. WINSHELL : *In vitro* studies of a semisynthetic penicillin, 6-[D(-)- α -carboxyl-3-thienylacetamido] penicillamic acid (BRL 2288), active against *Pseudomonas*. *Antimicrob. Agents & Chemother.* -1969 : 385~389, 1970
- 3) Ticarcillin 研究会記録 : Ticarcillin (BRL-2288), Carbenicillin, Sulbencillin のヒト新鮮血中、尿中および各種 pH 領域における安定性について。ビーチャム薬品 K. K., 藤沢薬品工業 K. K. 1976 (personal communication)
- 4) BRUMFITT, W.; A. PERCIVAL & D. A. LEIGH : Clinical and laboratory studies with carbenicillin. *Lancet* 1 : 289~293, 1967
- 5) SONNE, M. & E. JAWETZ : Combined action of carbenicillin and gentamicin on *Pseudomonas aeruginosa in vitro*. *Appl. Microbiol.* 17 : 893~896, 1969
- 6) WEINSTEIN, R. J.; L. S. YOUNG & W. L. HEWITT : Comparison of methods for assessing *in vitro* antibiotic synergism against *Pseudomonas* and *Serratia*. *J. Lab. Clin. Med.* 86 : 853~862, 1975

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATIONS OF TICARCILLIN IN CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

1. Antibacterial spectrum of ticarcillin is almost similar with that of CBPC and SBPC against gram negative rod. But, ticarcillin showed 2~4 times superior results as to *Pseudomonas* in antibacterial activity.
2. Absorption and excretion were compared in healthy volunteers and in renal normal patients and in renal impaired ones. The peak of serum concentration following intravenous injection was just after administration, thereafter, fell rapidly and disappeared after 4~6 hours. The urinary recovery rate was approximately 70~90% till 6~8 hours, The renal impaired patients showed slow excretion, high serum concentration, slow fall and low urinary recovery rate.
3. Ticarcillin was administered to 22 patients with urinary tract infection. Two acute uncomplicated urinary tract infections showed an excellent result within 4 days of therapy. The effective rate was 60% (9/15) in 15 chronic complicated U.T.I. excluding 5 superinfections. In 12 cases caused by *Pseudomonas*, the effective rate was 85.7% (6/7) excluding 5 superinfections (excellent; 5, good; 1, poor; 1, superinfection; 5) on causative organisms. Four cases caused by *Klebsiella* showed poor response. The daily dose was 4.0g~6.0g excluding one case with bacteremia.
4. Bacteremia caused by *Pseudomonas* was cured by daily dose of 12.0g of ticarcillin and that of 200mg of DKB.
5. Four increased values of GOT and one of GPT were noticed in liver function in 20 cases. But, these increased values were all slight and returned to normal values within 2 weeks after discontinuance of administration. No abnormal findings were seen in renal function and blood chemistry.
6. Ticarcillin showed good response in U.T.I. caused by *Pseudomonas* and *Proteus* spp. So, ticarcillin can be expected the same or more response at a half dose compared with CBPC and SBPC in these infections.