

## Ticarcillin の基礎的・臨床的検討

嶋津良一・加藤直樹

河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科学教室

宮村隆三

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

西村洋司

三井記念病院泌尿器科

田原達雄

都立豊島病院泌尿器科

斉藤 功

東京共済病院泌尿器科

清水保夫

岐阜県立下呂温泉病院泌尿器科

磯貝和俊

大垣市民病院泌尿器科

Ticarcillin は1964年英国ビーチャム社研究所で開発された新合成ペニシリン製剤であり、Carbenicillin の6位の部分が3-thienyl基に置換された構造を有している。Ticarcillin (以下TIPC) は、Carbenicillin (以下CBPC)、Sulbenicillin (以下SBPC) と同様に広範囲の抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用し、*E. coli*, *Proteus* および *Ps. aeruginosa* に対しては、CBPC よりも強い抗菌力を示すと報告されている<sup>1)</sup>。また吸収・排泄の面でも、CBPC と同程度の血中濃度を示し、尿中排泄も良好と報告されている<sup>2)</sup>。

今回、われわれは TIPC の抗菌力および尿路感染症に対する臨床効果について検討したので報告する。

## 基礎的検討

## 1. 抗菌力の検討

## 1) 実験方法

TIPC の特徴は、*Ps. aeruginosa* に対する抗菌力が、CBPC に比べて、約2倍強いと報告されている点にある<sup>1)</sup>。そこで尿路由来の *Ps. aeruginosa* 40株について、SBPC を対照薬剤として TIPC の MIC を測定した。なお、使用培地は heart infusion agar (栄研) で、測定法は日本化学療法学会標準法に従がい、平板希釈法により行なった。

また、最近 ABPC 耐性の *E. coli* が増加する傾向を

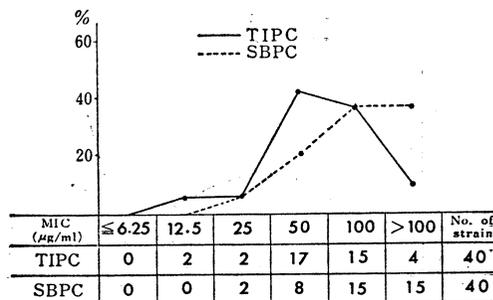
認めていることから、教室保存の *E. coli* を対象として1972年から75年までの ABPC 耐性 *E. coli* の頻度を検討するとともに、*E. coli* に対して強い抗菌力を有する CEZ を対照薬として ABPC 耐性 *E. coli* 100株について、TIPC の抗菌力を測定した。

測定方法は、前記と同様である。

## 2) 実験成績

*Ps. aeruginosa* 40株に対する TIPC の MIC ( $10^8$  cells/ml) は、Fig. 1 に示すとおり、 $50 \mu\text{g/ml}$  を示したものが17株でピークをなし、 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  のものは19株(47.5%)であった。SBPC は  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  に30株(75%)で

Fig. 1 Sensitivity distribution of *Ps. aeruginosa* isolated from urinary tract (40 strains,  $10^8$  cells/ml)



ピークをなし、50 µg/ml 以下のものは10株 (25%) にすぎなかった。

次に、1972年から75年までの教室保存の *E. coli* 390 株について、ABPC の抗菌力を測定し、 $\geq 100$  µg/ml のものを ABPC 耐性 *E. coli* として、その年度別変化を検討した (Table 1)。

Table 1 Annual frequency of ABPC resistant *E. coli* from urinary tract

Year	No. of strain	MIC (ABPC)		Frequency of resistant strain (%)
		100 µg/ml	>100 µg/ml	
1972	89	1	11	13.5
1973	112		26	23.2
1974	87	3	28	35.6
1975	102		31	30.4
Total	390	4	96	25.6

Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

1972~73年では20%内外であったが、1974~75年では30%以上に認められ、ABPC 耐性 *E. coli* が次第に増加してきている傾向がうかがわれた。

ABPC 耐性 *E. coli* に対する TIPC の MIC は、 $\geq 100$  µg/ml のものが78%と多かったが、 $\leq 50$  µg/ml の株も22%に認められ、そのピークは6.25 µg/ml に認められた。これに対して、CEZ の MIC は  $\geq 100$  µg/ml ものは28%とすくなく、 $\leq 50$  µg/ml の株が72%認められ、そのピークは12.5 µg/ml にあった (Fig. 2)。

TIPC と CEZ の抗菌力の相関をみると Fig. 3 のとおり、TIPC 感性で CEZ 耐性群、相関を示す群、および TIPC 耐性で、CEZ 感性の3群に分布した。なお、CEZ の MIC が  $\geq 100$  µg/ml の28株中 TIPC の MIC が  $\leq 50$  µg/ml の株が7株認められた。

Fig. 2 Sensitivity distribution of ABPC resistant *E. coli* isolated from urinary tract (100 strains,  $10^8$  cells/ml)

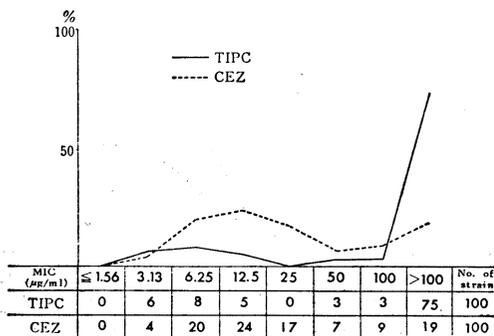
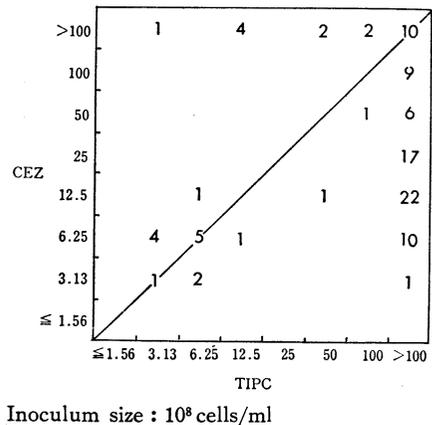


Fig. 3 Correlation of MIC between TIPC and CEZ against ABPC resistant *E. coli* (100 strains)



## 2. Biophotometer による増殖抑制効果の検討

### 1) 実験方法

TIPC の *Ps. aeruginosa* および *E. coli* に対する増殖抑制態度を観察するために biophotometer (Bio-Log II) を用いて検討した。供試菌としては *Ps. aeruginosa* PS 70 (MIC : 50 µg/ml), *Ps. aeruginosa* NCTC 10490 (MIC : 0.78 µg/ml), および *E. coli* NIH JC-2 (MIC : 6.25 µg/ml) の3株を用いた。

培地はそれぞれの菌の1/8~2 MIC 濃度の TIPC を含有する trypticase soy broth (BBL) を用いた。

### 2) 実験成績

TIPC の *Ps. aeruginosa* 2株に対する増殖曲線を見ると、その1/8 と 1/4 MIC 濃度を含む培地中では、抗生剤非含有培地中での増殖曲線とはほぼ同様で、増殖抑制効果は認められなかった。しかし、1/2 MIC 中では、Fig. 4, 5 に示すとおり、約13~16時間後までは平坦な線を描いており、明らかに増殖抑制効果が認められた。また1および2 MIC の濃度では、24時間以内には細菌の増殖を認めなかった。

Fig. 4 Growth inhibition of TIPC

Test org. : *Ps. aeruginosa* PS 70  
MIC : 50 µg/ml  
Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

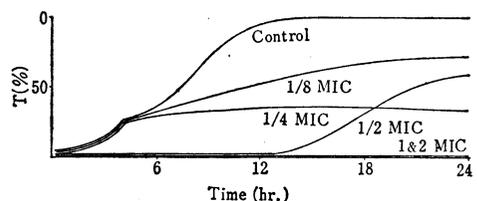
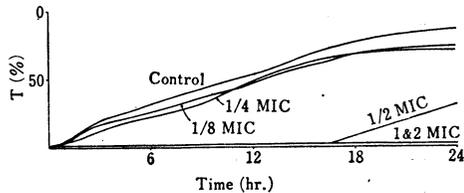


Fig. 5 Growth inhibition of TIPC

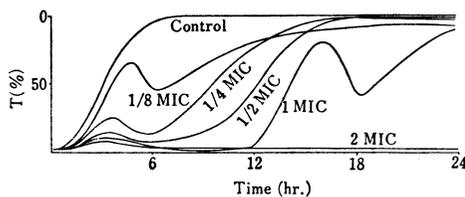
Test org. : *Ps. aeruginosa* NCTC 10490  
 MIC : 0.78  $\mu\text{g/ml}$   
 Inoculum size :  $10^6$  cells/ml



*E. coli* では Fig. 6 に示すとおり、2 MIC 添加時に、菌の増殖は24時間完全に抑制され、1 MIC 濃度中では、12時間抑制効果を認めたが1/2 MIC 以下では抑制効果を認めなかった。

Fig. 6 Growth inhibition of TIPC

Test org. : *E. coli* NIH JC-2  
 MIC : 6.25  $\mu\text{g/ml}$   
 Inoculum size :  $10^6$  cells/ml



### 臨床的検討

#### 1. 対象および方法

##### 1) 投与対象

対象症例は、UTI 研究会の慢性症における薬効評価基準<sup>3)</sup>に合致する患者40例で、いずれも昭和51年12月から昭和52年3月までに研究参加各施設に入院中の症例である。なお総投与例は43例であったが、UTI 基準に合致しなかった3例は、副作用の検討だけを行ない、効果の判定からは除外した。

##### 2) 投与方法

TIPC 1回1gを1日2回または3回静注する2群に分け、投与期間は、原則として7日間とした。静注の方法としては、1gを生理食塩水20mlに溶解し、原則として3分間で投与した。

##### 3) 総合臨床効果の判定

総合臨床効果の判定は、UTI 研究会の慢性症における薬効評価基準に従って行なったが、本試験では投与期間の検討のため、5日目の判定以外に3日目および7日目にも効果判定を行なった。

#### 4) 副作用

全例について自覚的副作用の有無について検討し、また血液検査の可能であった症例については、血液一般、肝および腎機能についての検討を実施した。

#### 2. 臨床成績

3例の判定除外例を含む43例の臨床成績を TIPC 2g 投与群は Table 2 に、3g 投与群は Table 3 に、一覧表として示す。

##### 1) 投与期間別効果

効果判定例40例のうち、3日目判定を実施したのは18例、5日目判定は33例、7日目判定は39例であった。総合臨床効果は、3日目判定で総合有効率38.9%と若干低かったが、5日目と7日目判定では、それぞれ51.5%、および53.8%となり、5日目と7日目ではほぼ同等の総合有効率であった (Table 4)。

##### 2) 疾患病態群別効果

UTI 研究会の分類にしたがい、疾患病態群別に総合臨床効果を検討した結果を Table 5 に示す。

まず単独感染群全体としての有効率は、27例中著効2例、有効13例で55.6%であるが、このうちカテーテル留置例では13例中有効4例で、有効率は30.8%と低いのに対し、カテーテル非留置例 (2群~4群) では14例中著効2例、有効9例で有効率は78.6%とかなりよい成績となっている。

いっぽう混合感染群は、6例中有効2例で、有効率は33.3%と、単独感染群に比し有効率は低い傾向を示している。

##### 3) 投与量別効果

TIPC 1日2gと3gの効果と比較するため症例数の最も多い7日目のデータを使用した。2g 投与群では総合有効率50%で、3g 投与群の58.8%と比較しても著明な差を認めなかった。単独感染と混合感染に分けると、単独感染の場合、2g 投与群で47.4%、3g 投与群では60%であった。混合感染においては、2g 投与群で66.7%、3g 投与群で50%であった (Table 6)。

##### 4) 細菌学的効果

細菌尿に対する効果とは別に UTI 研究会の基準に従って、菌種別に細菌学的効果を検討した。なお判定は、5日目ないし7日目に培養を行なっている場合には、7日目の判定を採用した。

Table 7 に示すとおり全体としては分離された45株中24株が消失、21株が存続しており、その消失率は53.3%であった。菌種別にみると *Ps. aeruginosa* は19株中10株 (52.6%) が消失しており、かなり良好な除菌効果が得られている。このほか消失率の高い菌種としては、*E. coli*、*Proteus* などが、逆に消失率の低い菌種と

Table 2 Therapeutic result

No.	Sex, Age	Wt.	Diag.	Type of infection	Urinary function	Antibiotics before treatment	Concomitant drug	Before treatment			
								Pyuria	Organism	Cells /ml	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	M 71	45	CCC	Indwelling catheter	N	—	—	++	<i>Serratia</i> <i>Str. faecalis</i>	$>10^6$ $>10^6$	6.25 50
2	M 73	45	CCC	"	N	—	—	+ (10)	<i>Str. faecalis</i>	$>10^6$	$>100$
3	M 79	51	CCC	"	+	—	—	##	<i>Ps. aeruginosa</i>	$10^7$	100
4	F 69	43	CCP	"	N	Sulfamethizole	—	++	<i>Ps. aeruginosa</i>	$10^6$	$>100$
5	F 79	42	CCP	"	N	—	Panamine D <sub>2</sub>	##	<i>Enterobacter</i>	$10^7$	
6	F 51		CCC	Lower UTI	N	—	—	##	<i>E. coli</i>	$>10^6$	25
7	M 68		CCC	"	+	—	—	##	<i>E. coli</i>	$>10^6$	12.5
8	F 66		CCC	"	N	—	—	++	<i>Pr. vulgaris</i>	$>10^6$	3.12
9	M 70		CCC	"	N	—	—	##	<i>Str. faecalis</i>	$>10^6$	$>100$
10	M 67	50	CCC	Indwelling catheter	N	Sulfamethizole	—	##	<i>Enterobacter</i>	$>10^6$	$>100$
11	M 51		CCC	"	N	—	—	##	<i>Ps. aeruginosa</i> GNB	$>10^7$ $>10^7$	$>100$
12	M 58	61	CCC	Lower UTI	N	—	Predoni- solone	##	<i>E. coli</i>	$>10^7$	6.25
13	M 70	54	CCC	Indwelling catheter	N	Sulfanilamide	—	++	<i>Enterobacter</i>	$44 \times 10^6$	
14	M 31	53	CCP	"	N	Sulfanilamide	—	##	<i>Ps. aeruginosa</i>	$10^6$	$>100$
15	M 76	60	CCC	Lower UTI	N	Unknown	—	++	<i>Pr. mirabilis</i>	$>10^6$	100
16	F 44	45	CCP	Indwelling catheter	N	Sulfamethizole	—	++	<i>Ps. aeruginosa</i>	$>10^6$	$>100$
17	M 74	50	CCC	"	N	Sulfamethizole	—	##	<i>Ps. aeruginosa</i>	$>10^6$	$>100$
18	F 54	50	CCC	Lower UTI	N	Piromidic acid	—	++	<i>Pr. mirabilis</i>	$>10^6$	$\leq 0.78$
19	M 70	50	CCC	Indwelling catheter	N	—	—	##	<i>Ps. aeruginosa</i>	$>10^6$	100
20	M 50	47	CCC	"	+	CEX	—	+ (14)	<i>Ps. aeruginosa</i>	$>10^7$	25
21	M 61	54	CCC	Post prosta- tectomy	N	CET, CEX	—	(2)	<i>E. coli</i>	$>10^6$	$>100$
22	M 74	59	CCC	"	N	CEX	—	##	<i>Ps. aeruginosa</i>	$10^6$	100
23	F 61	40	CCC	Lower UTI	+	AMPC	—	##	<i>Klebsiella</i> <i>Str. faecalis</i>	$10^6$ $10^8$	

## 1) Diagnosis

CCC : Chronic complicated cystitis  
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis  
 ASPr : Acute simple prostatitis

## 2) Pyuria

C : Cleared  
 D : Decreased  
 U : Unchanged

## 3) Bacteriuria

E : Eliminated  
 S : Suppressed  
 R : Replaced  
 U : Unchanged

of TIPC 2 g

Disc			Effect									Side effect
CBPC	SBPC	ABPC	3rd day			5th day			7th day			
			Pyuria	Bacteri- uria	Overall	Pyuria	Bacteri- uria	Overall	Pyuria	Bacteri- uria	Overall	
+	-	-	U	E	G	U	E	G	U	E	G	-
##	##	##	U	E	G				C	E	E	-
##		-				U	E	G	U	E	G	-
-		-				U	U	P	U	U	P	-
-		-				U	U	P	U	U	P	-
						D	S	G	D	E	G	-
						D	E	G	D	E	G	-
						U	S	G	U	E	G	-
						U	U	P	U	U	P	-
			U	U	P				D	U	P	-
			D	U	P	U	R	P	U	R	P	-
##	##	##	C	S	G	C	E	E	C	E	E	-
-	-	-	U	U	P				U	U	P	-
##	##	-	U	S	G	U	U	P	U	U	P	-
##		##	U	S	G				C	E	E	-
-	+	-				U	E	G	U	U	P	Eruption(+) (5th day)
+	+	-				U	U	P	U	U	P	-
						U	E	G	D	E	G	-
-	-	-				U	U	P	U	U	P	-
+	##	-	U	U	P	C	U	P	U	U	P	-
-												-
##	##	-				U	E	G	U	E	G	-
-		+				U	S	G	U	S	G	-

## 4) Overall clinical efficacy

E : Excellent

G : Good

P : Poor

Table 3 Therapeutic

No.	Sex, Age	Wt.	Diag.	Type of infection	Urinary function	Antibiotics before treatment	Concomitant drug	Before treatment			
								Pyuria	Organism	Cells /ml	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	F 77	36	CCC	Indwelling catheter	N	—	Indomethacin Metilon (25%)	++	<i>Pr. mirabilis</i>	$10^5$	>100
2	F 80	32	CCP	"	N	Sulfamethizole	—	+++	<i>Pr. mirabilis</i>	$>10^5$	
3	M 79		CCC	"	N	—	—	++	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Str. faecalis</i>	$>10^7$ $87 \times 10^5$	>100 100
4	M 66	44	CCP	"	N	CP	—	+++	<i>Enterobacter</i>	$>10^7$	>100
5	M 72	65	CCC	"	+	—	—	+++	<i>E. coli</i> <i>Str. faecalis</i>	$>10^7$	100
6	M 80	55	CCC	Post prostatectomy	N	Unknown	—	++	<i>Pr. vulgaris</i> <i>Staph. aureus</i>		$>10^5$ $>10^5$
7	M 52	70	ASPr		N	—	—	+++	<i>E. coli</i>	$>10^5$	6.25
8	M 64	45	CCU-TI	Post prostatectomy	N	CER	—	++	<i>Ps. aeruginosa</i>	$>10^5$	25
9	F 42	52	CCP	Upper UTI	N	CEX	—	+++	<i>Ps. aeruginosa</i>	$10^4$	100
10	M 79	40	CCC	Indwelling catheter	N	Furadantin	—	+++	<i>Klebsiella</i>	$10^4$	>100
11	M 50	57	CCC	Lower UTI	+	CET	—	+++	<i>Ps. aeruginosa</i>	$10^5$	12.5
12	M 71	55	CCC	Indwelling catheter	N	AMPC	—	+++	<i>Ps. aeruginosa</i>	$10^6$	
13	M 72	49	CCC	Post prostatectomy	N	AMPC	—	++	<i>Ps. aeruginosa</i>	$10^4$	12.5
14	M 76	52	CCC	Lower UTI	N	AMPC	—	+++	<i>Ps. aeruginosa</i>	$10^4$	>100
15	M 32	52	CCC	"	N	CEX	—	++	<i>Ps. aeruginosa</i>	$10^4$	25
16	M 75	41	CCC	Post prostatectomy	N	SBPC CEX	—	$\pm$ (6)	<i>Enterobacter</i>	$10^2$	>100
17	M 71	39	CCC	Indwelling catheter	N	SBPC ABPC	—	++	<i>Enterobacter</i>	$>10^5$	>100
18	F 66	57	CCC	Lower UTI	N	—	—	++	<i>E. coli</i>	$25 \times 10^5$	>100
19	M 64	58	CCC	Indwelling catheter	++	Sulfanilamide	—	+	<i>Ps. aeruginosa</i>	$11 \times 10^5$	12.5
20	M 78	48	CCC	Lower UTI	N	Unknown	—	++	<i>Ps. aeruginosa</i>	$10^4$	50

Table 4 Overall clinical efficacy classified by judging day

Judging day	No. of cases	Overall clinical efficacy			Overall effectiveness rate (%)
		Excellent	Good	Poor	
3rd day	18	1	6	11	38.9
5th day	33	2	15	16	51.5
7th day	39	4	17	18	53.8

result of TIPC 3 g

Disc			Effect									Side effect
CBPC	SBPC	ABPC	3rd day			5th day			7th day			
			Pyuria	Bacteri- uria	Overall	Pyuria	Bacteri- uria	Overall	Pyuria	Bacteri- uria	Overall	
		+	U	U	P				U	U	P	—
		##	U	R	P				C	R	G	—
			U	U	P	U	R	P	U	U	P	—
-	-	-	U	U	P	C	U	P	U	U	P	—
##	##	##	U	U	P	D	U	P	U	S	G	—
						U	R	P				—
##	##	##										—
++	++	-	U	U	P	U	U	P	U	E	G	—
-	-	-				U	R	P	U	R	P	—
-	-	-				U	U	P	U	U	P	—
						U	S	G	U	E	G	—
++		-				U	S	G	U	S	G	—
+	++	-				U	E	G	U	E	G	—
-	-	-				U	E	G	U	E	G	—
++		-				U	E	G	U	E	G	—
-		-										—
-		-				U	U	P	U	U	P	—
			C	E	E	C	E	E	C	S	G	—
##	##	-	C	U	P	U	S	G	U	U	P	—
			D	S	G				C	E	E	—

Table 5 Overall clinical efficacy classified by type of infection (5th day)

Group	No. of cases	Percentage shared		Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate	
		Type of infection	Simple or Mixed					
Simple infection	1st group (Indwelling catheter)	13	48.1%	81.8%		4	9	30.8%
	2nd group (Post prostatectomy)	3	11.1%			2	1	33.3%
	3rd group (Upper UTI)	1	3.7%				1	0%
	4th group (Lower UTI)	10	37.0%		2	7	1	90.0%
	Subtotal	27	100%		2	13	12	55.6%
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	4	66.7%	18.2%		1	3	25.0%
	6th group (No indwelling catheter)	2	33.3%			1	1	50.0%
	Subtotal	6	100%			2	4	33.3%
Total		33		100%	2	15	16	51.5%

Table 6 Overall clinical efficacy by dose (7th day)

2 g/day

Group		No. of cases	Percentage shared		Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
			Type of infection	Simple or Mixed				
Simple infection	1st group (Indwelling catheter)	11	57.9%	86.3%	1	1	9	18.2%
	2nd group (Post prostatectomy)	1	5.3%		1			100.0%
	3rd group (Upper UTI)							
	4th group (Lower UTI)	7	36.8%		2	4	1	85.7%
	Subtotal	19	100%		3	6	10	47.4%
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	2	66.7%	13.6%		1	1	50.0%
	6th group (No indwelling catheter)	1	33.3%			1		100.0%
	Subtotal	3	100%			2	1	66.7%
Total		22		100%	3	8	11	50.0%

3 g/day

Group		No. of cases	Percentage shared		Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
			Type of infection	Simple or Mixed				
Simple infection	1st group (Indwelling catheter)	7	46.7%	88.2%		2	5	28.6%
	2nd group (Post prostatectomy)	2	13.3%			2		100%
	3rd group (Upper UTI)	1	6.7%				1	0%
	4th group (Lower UTI)	5	33.3%		1	4		100%
	Subtotal	15	100%		1	8	6	60.0%
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	2	100%	11.8%		1	1	50.0%
	6th group (No indwelling catheter)							
	Subtotal	2	100%			1	1	50.0%
Total		17		100%	1	9	7	58.8%

しては *Klebsiella*, *Enterobacter* などとなっている。

なお投薬前には認められず、投薬後あらたに出現した細菌は6株あり、菌種としては、やはり *Enterobacter*, *Klebsiella* などが多く、このことから本剤の *Enterobacter*, *Klebsiella* に対する効果は期待し難いように思われる。

次に、細菌学的効果を TIPC の MIC ( $10^8$  cells/ml) との関係で検討した (Table 8)。全菌種について  $\leq 50$   $\mu\text{g/ml}$  と  $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$  で分けてみると、 $\leq 50$   $\mu\text{g/ml}$  では、14株中12株の消失を認め、消失率は85.7%であり、 $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$  では24株中10株の消失で、41.7%の消失率であった。また、 $\leq 100$   $\mu\text{g/ml}$  と  $> 100$   $\mu\text{g/ml}$  で分けてみると、 $\leq 100$   $\mu\text{g/ml}$  では22株中消失したものは18株で

消失率は81.8%、 $> 100$   $\mu\text{g/ml}$  では16株中消失したものは4株にすぎず25%の消失率で、著明な低下を認めた。

*Ps. aeruginosa* についてみると、 $\leq 100$   $\mu\text{g/ml}$  では11株中8株が消失し、72.7%の高い消失率を認めたが、 $> 100$   $\mu\text{g/ml}$  では7株中2株だけ消失し、28.6%の低い消失率であった。

#### 5) 副作用

総投与症例43例について検討したが、軽度の発疹を1例に認めた以外、自覚的副作用を認めなかった。発疹を認めた症例は5日目に出現したものだが、何ら処置することなく7日目に発疹は消失した。

血液学的所見では1例においてだけ、RBC, Hb, Ht ともに著明な低下を認めたが、これは膀胱腫瘍による出血

Table 7 Bacteriological response (5 or 7th day)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>Ps. aeruginosa</i>	19	10 (52.6)	9	
<i>E. coli</i>	5	4	1	1
<i>Klebsiella</i>	2		2	1
<i>Enterobacter</i>	5		5	2
<i>Serratia</i>	1	1		
<i>Pr. vulgaris</i>	2	2		
<i>Pr. mirabilis</i>	4	3	1	
<i>Staph. aureus</i>	1	1		
<i>Staph. epidermidis</i>				1
<i>Str. faecalis</i>	6	3	3	
YLO				1
Total	45	24 (53.3)	21	6

Table 8 Bacteriological response classified by susceptibility

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )						Total
	12.5	25	50	100	>100	Not done	
<i>Ps. aeruginosa</i>	2/3	2/3	1/1	3/4	2/7	0/1	10/19
<i>E. coli</i>	2/2	1/1		1/1	0/1		4/5
<i>Klebsiella</i>					0/1	0/1	0/2
<i>Enterobacter</i>					0/3	0/2	0/5
<i>Serratia</i>	1/1						1/1
<i>Pr. vulgaris</i>	1/1				1/1		2/2
<i>Pr. mirabilis</i>	1/1			1/1	0/1	1/1	3/4
<i>Staph. aureus</i>				1/1			1/1
<i>Str. faecalis</i>			1/1	0/1	1/2	1/2	3/6
Total	7/8	3/4	2/2	6/8	4/16	2/7	24/45

のためであり、本剤の投与による異常とは認められなかった (Fig. 7, 8)。

肝・腎機能検査では1例において、GOT, GPT の軽度の上昇 (GOT 19→46, GPT 33→63) を認めた以外、本剤による影響は認めなかった。なお、GPT だけ軽度上昇したものを2例認めたが、これは元来 GPT の軽度上昇を認めたもので、本剤による影響とは考えにくい (Fig. 9, 10)。

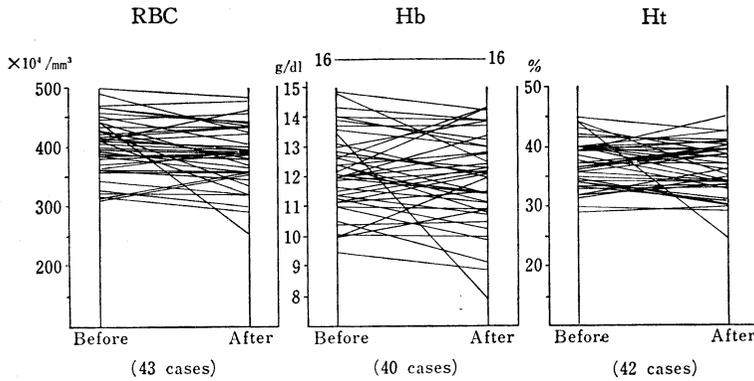
#### 考 按

##### 1. 抗菌力について

最近の慢性尿路感染症の原因菌としては、耐性グラム陰性桿菌が問題となっており、とくに弱毒菌である *Ps. aeruginosa*, あるいは *E. coli*, *Proteus* 等が挙げられている<sup>4)5)</sup>。

今回、われわれが目した *Ps. aeruginosa* に対する

Fig. 7 Influence of TIPC on the hematology (1)

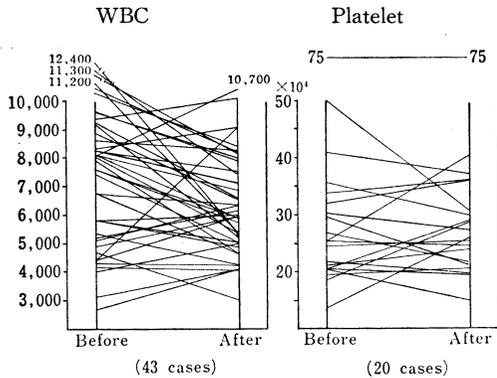


TIPC の MIC は  $50 \mu\text{g}/\text{ml}$  にピークを認め、SBPC に比べて約 2 倍ほど強力であり、五島ら<sup>6)</sup>の集計でも同様な結果であった。

次に、ABPC 耐性 *E. coli* に対する本剤と CEZ の抗菌力を検討してみると、TIPC の MIC は  $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上のものが 78%、CEZ の MIC のピークは  $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  と CEZ のほうが圧倒的に強力な MIC を示した。*E. coli* に対してはセファロsporin 系薬剤の強さを証明しているが、CEZ の MIC が  $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$  の 28

株中に、TIPC の MIC が  $\leq 50 \mu\text{g}/\text{ml}$  の株が 7 株 (25%) 認められたことは、興味ある事実であり、今後両剤の耐性機作の相違などについてさらに検討する必要があるものと思われる。

Fig. 8 Influence of TIPC on the hematology (2)



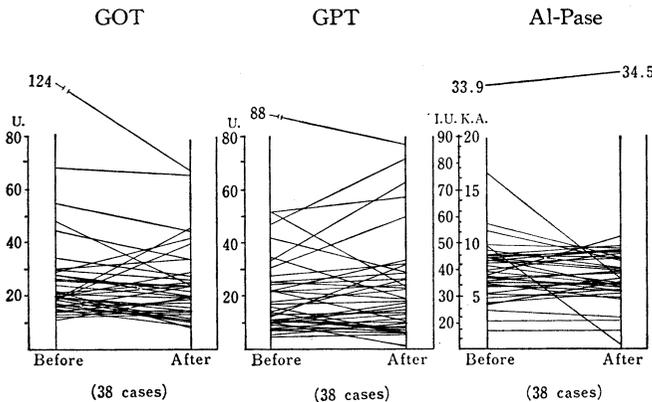
2. Biophotometer による検討について

TIPC 添加培地内での *Ps. aeruginosa* 2 株の発育では、 $1/2$  MIC で約 13~16 時間にわたって増殖抑制効果を確認した。また  $1\sim 2$  MIC では 24 時間完全に抑制できている。*Ps. aeruginosa* に対する本剤の殺菌作用に関して、他施設の報告では、 $1$  MIC で 6 時間まで CBPC と比較して、より強力な殺菌効果を認めている<sup>6)</sup>。NEU<sup>7)</sup>らの報告でも *Ps. aeruginosa* に対する本剤の抑制効果は、CBPC に比べて強力であり、培地を変えても同様な結果であったと報告している。

*E. coli* NIH JC-2 に対しては、 $1$  MIC で 12 時間抑制されており、 $1/2$  MIC 以下では抑制効果を認めなかった。このことから *E. coli* に対しては  $1$  MIC 濃度以上の量が必要であると思われる。

以上の抗菌力、増殖抑制効果の基礎的検討の結果から、本剤は *Ps. aeruginosa* に対しても有効に作用する薬剤と思われた。

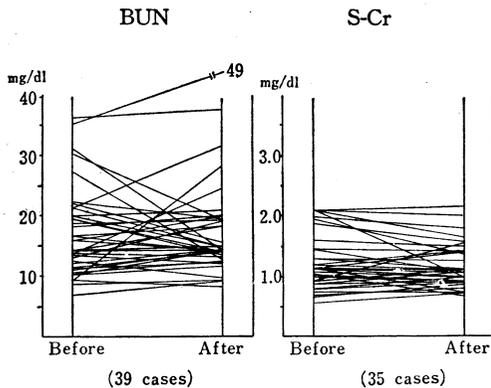
Fig. 9 Influence of TIPC on the liver function



3. 臨床的検討について

今回の TIPC の臨床検討は、慢性複雑性尿路感染症に対する double blind trial の基礎資料とするために、対象疾患、薬剤投与量、判定日などを前述した条件に基づき施行した。

Fig. 10 Influence of TIPC on the renal function



投与期間別効果では、総合有効率に関して3日目では38.9%、5日目では51.5%、7日目では53.8%となり、5日目と7日目判定では有意の差を認めなかった。この結果から、慢性症に対する薬剤投与期間を5日間として、十分な評価ができると思われた。

疾患病態群別効果について、単独感染と混合感染群に分けて検討してみると、単独感染では55.6%、混合感染では33.3%の総合有効率を示していた。これをカテーテル留置の有無により検討してみると、単独感染群においてカテーテル留置群では30.8%、非留置群では78.6%と大きな差を認めた。混合感染でも、カテーテル留置群では25%、非留置群で50%といずれも大きな差を認め、カテーテル留置症例に対する化学療法が今後の検討課題と思われる。

投与量別に2g投与群と3g投与群にわけて臨床効果を検討した結果では、全体としてみた場合2g投与群の有効率50.0%に対し3g投与群の有効率は58.8%と若干よいように思われるが、混合感染例は症例数がすくないため、単独感染例についてだけ比較すると2g投与群の有効率47.4%に対し、3g投与群では60.0%と、その差はさらにはっきりしてくる。

しかし、これをカテーテル留置の有無により層別して検討すると、カテーテル留置例では2g投与群の有効率18.2%に対し、3g投与群では28.6%と3g投与群の成績がすぐれているが、カテーテル非留置例では2g投与群、3g投与群ともに87.5%と全く同じ有効率を示している。これらのことから、カテーテル非留置例に対しては1日2gの投与量で充分であると考えられ、カテーテル留置例に対しては3gあるいはそれ以上の投与量が必要と考えられる。

最後に細菌学的効果の結果からは、TIPCの特徴であ

る *Ps. aeruginosa* に対する殺菌効果を消失率で検討したが、52.6%の消失率を認め、諸家の報告と同様に臨床的な有効性を確認した。それをMICとの関係で検討してみると、 $\leq 100 \mu\text{g/ml}$  で72.7%、 $> 100 \mu\text{g/ml}$  で28.6%の消失率と著明な差を認めている。SUTHERLANDら<sup>8)</sup>はTIPCとGentamicinやPolymyxinの併用により、*Ps. aeruginosa* に対する抗菌力は相乗的に作用したと報告しており、 $> 100 \mu\text{g/ml}$ のものについては、併用療法の検討も必要と思われる。その他の菌種では、*Enterobacter* に関しては、Neu<sup>7)</sup>らがTIPCに対する耐性は、 $\beta$ -lactamaseに基づくものと報告しており、われわれの結果でも *Enterobacter* は全株存続していた。

### 結 論

新合成ペニシリンTIPCについて、基礎的ならびに臨床的検討を加えた結果、以下の結論を得た。

1. 尿路由来 *Ps. aeruginosa* 40株に対するTIPCの抗菌力は、SBPCに比べ約2倍程強力であった。またABPC耐性 *E. coli* については、CEZの抗菌力が優れていたが、CEZのMICが $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ のものに対して、TIPCのMICが $\leq 50 \mu\text{g/ml}$ のものが25%認められた。

2. *Ps. aeruginosa* に対するTIPCの作用は、1~2MICで24時間完全に増殖を抑制した。

3. 臨床的検討では、慢性尿路感染症40例について検討した。総合有効率は3日目判定18例では38.9%、5日目判定33例では51.5%、7日目判定39例では53.8%であった。2g/日投与症例は22例で50.0%の総合有効率で、3g/日投与症例は17例で58.8%であった。カテーテル留置症例では3g/日投与のほうが効果が良かった。

4. 副作用としては、全投与例43例中1例に発疹の出現をみただけであった。

また臨床検査値では、1例に、GOT、GPTの軽度の上昇を認めただけであった。

### 文 献

- 1) BODEY, G. P. & B. DEERHAKKE: *In vitro* studies of  $\alpha$ -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, a new semisynthetic penicillin. *Applied Microbiology* 21: 61~65, 1971
- 2) RODRIGUEZ, V.; J. INAGAKI & G. P. BODEY: Clinical pharmacology of ticarcillin( $\alpha$ -carboxy-3-thienylmethyl penicillin, BRL 2288). *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 4: 31~36, 1973
- 3) 大越正秋, 西浦常雄, 熊本悦明, 西村洋司, 斉藤豊一, 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), 慢性複雑性尿路感染症に対する薬効評価基準について。第25回日本化学療法学会総会発表, 1977 (岐阜)
- 4) 真下啓明: 最近の感染症とその治療の問題点。最新医学 31: 1253~1257, 1976
- 5) 上田 泰, 松本文夫, 斉藤 篤, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕宣: 尿路感染症。日本臨床 35: 1469~1475, 1977
- 6) 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)
- 7) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: Semisynthetic penicillin 6-[D(-)- $\alpha$ -carboxy-3-thienylacetamido] penicillanic acid active against *Pseudomonas in vitro*. Applied Microbiology 21: 66~70, 1971
- 8) 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

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF TICARCILLIN

RYOICHI SHIMAZU, NAOKI KATO, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

RYUZO MIYAMURA

Department of Urology, Saitama Chuo Hospital of Social Health Insurance

TATSUO TAHARA

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

YASUO SHIMIZU

Department of Urology, Gifu Prefectural Gero Onsen Hospital

KAZUTOSHI ISOGAI

Department of Urology, Ogaki City Hospital

Laboratory and clinical investigations were performed on a new synthetic penicillin, ticarcillin (TIPC), and the following conclusions were obtained.

1. Antibacterial activity of TIPC against 40 strains of *Ps. aeruginosa* derived from urinary tract, was about 2 times stronger than that of SBPC. Antibacterial activity of CEZ against ABPC resistant *E. coli*, was superior to that of TIPC, and yet 25% of the strains showed MIC of TIPC  $\leq 50 \mu\text{g/ml}$ , while MIC of CEZ  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ .

2. Growth inhibitory effect of TIPC against *Ps. aeruginosa*, was found in concentration of 1~2 MIC, and this remained perfectly for 24 hours.

3. Clinical investigation was made on 40 cases of chronic urinary tract infection. As the results, overall efficacy rate was 38.9% in 18 cases judged on 3rd day, 51.5% in 33 cases judged on 5th day, and 53.8% in 39 cases judged on 7th day. Overall efficacy rate was 50.0% in 22 cases administered a daily dose of 2g, and 58.8% in 17 cases administered 3g. As to the cases under catheterization, efficacy was better at a daily dose of 3g.

4. As for the side effect, eruption was observed only in 1 case out of all 43 cases treated. As to the laboratory test values, GOT and GPT were elevated slightly only in 1 case.