

新広域ペニシリン PC-904 の研究

加藤康道・斉藤 玲・石川清文

北海道大学医学部内科学第2講座

富沢磨須美

札幌北辰病院内科

中山一朗

札幌鉄道病院内科

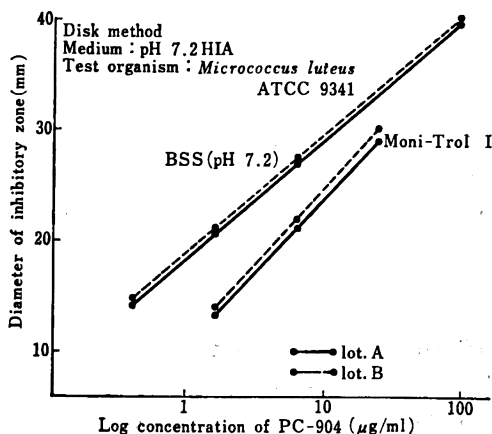
PC-904は新しく開発された半合成ペニシリンであり、化学的には Ampicillin の amino 基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridine を結合させたものである。抗菌スペクトルは Ampicillin よりも一層広く、*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* sp. のほか *Enterobacter* にもある程度の抗菌力を示し、とくに *Ps. aeruginosa* に対しては GM に匹敵する抗菌力を持つといわれる。ただし、 β -lactamase には抵抗性が弱く、また殺菌作用がやや弱いといわれる¹⁾²⁾。今回われわれは、本剤について基礎的、臨床的検討をする機会を得たのでその成績について報告する。

I. 実験方法と結果

1. 測定方法

体液内濃度の測定は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とするディスク法で行なった。使用培地は HIA (栄研) で、試験菌は TSB 1 昼夜培養菌液を充分振とう混和後 1% になるように培地に加えた。使用したディスクは Whatman AA ディスク (径 6mm) W&F Balston Co. で、試料を 20 μ l ずつ含有させ、乾燥後培地にならべ 30 分～1 時間拡散させた後インキュベートした。

Fig. 1 Standard curves of PC-904



標準線は pH7.2 Buffered salt solution (BSS), および Moni-Trol 1 を用いて作製した。

結果は Fig. 1 のとおり BSS と Moni-Trol 1 では阻止円径に大きな差がみられるが、lot による差はわずかであった。

2. 薬物活性に及ぼす Moni-Trol 1 濃度の検討

Moni-Trol 1 による阻止円が著しく短縮したので、蛋白濃度による活性に及ぼす影響をみるため、Moni-Trol 1 を BSS で 90, 75, 50……6.3% に希釈し、これに薬剤を 25 μ g/ml になるように加え、その阻止円径を測定し、Buffer standard で原物質に換算した。

結果は Table 1 に示した。90～75% では理論値に比べ 1/2 以下の値となったが、12.5～6.3% では理論値に近い値を得た。これらの成績から蛋白結合は解離しやすく、蛋白濃度 10% 以下ではほとんど完全に解離していると考えられる。

3. 臨床例の血中濃度と尿中排泄

著明な腎、肝機能低下のない 6 例の臨床患者に本剤 1g を 5% フルクトース 500 ml に溶解し、約 1.5 時間～2 時間で点滴静注し、血液は点滴終了直後および 1, 2, 4, 6 時間後に採血し、また点滴開始～終了 2 時間後まで、2～4 時間後まで、および 4～6 時間後まで蓄尿し、その一部を測定した。各試料は測定まで -20°C に凍結保存した。

結果は Table 2 に示した。症例は高齢者が多く、平均年齢は 71.3 歳で、点滴時間は平均 110.8 分である。

Table 1 Influence of Moni-Trol 1 on the activity of PC-904

Concentration of Moni-Trol 1 (%)	90	75	50	25	12.5	6.3
Concentration* of PC-904 (μ g/ml) recovered	10.6	12.4	15.0	20.0	23.5	28.0

* Theoretical concentration : 25 μ g/ml

Table 2 Blood concentration and urinary excretion of PC-904 following 1 g drip infusion

Case	Age	Sex	Time interval of infusion	Blood concentration ($\mu\text{g/ml}$)					Urinary excretion			Total amount excretion	BUN S-Cr, mg/dl
				End of infusion	1 ^h	2 ^h	4 ^h	6 ^h	0~2	2~4	4~6		
1	76	F	1 ^h 30 ^m	S : 26.5	20.5	11.7	6.2	3.2	* 4	28	7.9	*** 4.23	19.3
				B : 11.0	8.0	4.0	1.85	0.82	** 0.5				
2	70	F	1 ^h 30 ^m	S : 30.0	20.0	13.2	8.7	5.4	143	190	37.10	13	
				B : 12.8	7.8	4.7	2.8	1.58	14.3				22.8
3	76	M	1 ^h 55 ^m	S : 25	19.5	11.5	7.4	3.5	220	150	110	165.00	23.3
				B : 10.5	7.4	3.9	2.3	0.9	99	49.50	16.50		
4	53	F	1 ^h 55 ^m	S : 35.0	22.6	12.5	5.9	2.75	188	115	163	150.82	12.5
				B : 15.5	9.0	4.4	1.75	0.67	120.32	23.0	7.50		
5	75	M	2 ^h 03 ^m	S : 30.35	25.0	20.0	15.0	9.8	760	970	460	170.30	19.1
				B : 14.8	10.4	7.8	5.4	3.22	98.8	48.5	23.0		
6	78	F	2 ^h 12 ^m	S : 25.5	14.5	23.0	8.8	4.58	280	158	103	205.76	22.4
				B : 10.6	5.2	8.5	2.5	1.27	159.6	37.92	8.24		
Mean value	71.3		1 ^h 51 ^m	S : 28.73	20.35	15.32	8.67	4.87				122.20	
				B : 12.53	7.97	5.55	2.77	1.41				(172.27)	

S : Moni-Trol 1 standard
B : Buffer standard

* $\mu\text{g/ml}$, ** mg, *** mg

() : Mean of case 3~6

Buffer および Moni-Trol 1 標準線で換算した血中濃度はそれぞれ点滴終了時平均 12.5, 28.7 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後 8.0, 20.4, 2 時間後 5.6, 15.3, 4 時間後 2.8, 8.7, 6 時間後 1.4, 4.9 $\mu\text{g/ml}$ であり, 高濃度を持続した。

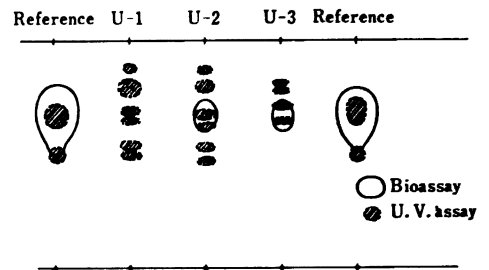
しかし, Buffer で換算した値は Moni-Trol 1 標準線からの換算値の 1/2~2/5 程度である。またこれらの値から求めた血中半減時間は, それぞれ約 2.0, 2.4 時間であった。

尿中濃度は症例によりかなりばらつきがみられたが, 高い例では 970 $\mu\text{g/ml}$, 低い例では 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, 概して 100~300 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が多かった。しかも時間の経過と共に徐々に低下した。また尿中回収量は原物質に換算して平均 122.2mg で総投与量の 12% 程度であるが, No. 1, 2 を除外すると 172.7mg (17.3%) となり, いずれにしても他のペニシリン剤と比較すると排泄量がきわめて少なく, また排泄がやや遅延する傾向がみられた。とくに第 1 例 (76 歳, ♀) および第 2 例 (70 歳, ♀) では, 排泄量がおのおの 4.2 mg および 37.1 mg と著しく少なかった。

4. 薄層クロマトグラフィー (TLC) による尿中代謝物の検討

尿中濃度の著しく低かった症例 1, および 2 の尿試料につき TLC を用いてその尿中代謝物を検討した。プレートは Eastman Chromatogram sheet cat. No. 13181 を用い, 展開溶媒は EtOH : EtOAc : H₂O = 5 : 2 : 2 で

Fig. 2 Thin layer chromatography of urine sample



展開時間は 4 時間前後である。試料は原尿をそのままスポットした。展開後 *B. subtilis* ATCC6633 を試験菌として autography を行ない, また UV ランプにより発色部分をチェックした。

結果を Fig. 2 に示した。第 1 例では U-2, U-3 では微量の原物質が検出されたが, U-1 では全く検出されなかった。また原物質以外に抗菌力を示す代謝物も認められなかった。第 2 例についても同様の結果が得られた。また, UV ランプにより Reference 自体も 2 スポットとして現われた。この下の $R_f = 0.5$ の部分は代謝物 A₁ と一致した。

5. 臨床例における治療効果の検討

PC-904 の治療効果と生体に及ぼす影響をみるため, 21 例の各種感染症について検討した。症例は高齢者が多く, また糖尿病その他の基礎疾患をもつ難治例が多か

Table 3 Clinical effects of PC-904

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriology		Treatment		Response		Note
					Before	After	Dose	Days	Bact.	Clin.	
1	56	F	Acute bronchitis	DM	β-Str.	##	—	1×2	7	+	+
2	56	M	Bronchitis	DM Bronchial asthma	S. aur.	##	S. aur.	1×2	7	—	±
3	77	F	Bronchitis	Hypertonic cardiac insufficiency	H. influ. β-Str.	## ##	β-Str.	1×2	7	+	±
4	75	M	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	Str. vir. Kleb.	+ —	α-Str. Kleb.	1×2	7	—	Bacterial replacement
5	71	F	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	S. aur.	##	N. F.	2×2	4	+	+
6	70	F	Chronic bronchitis	Pulmonary emphysema	Kleb. pn. α-Str.	— ##	—	0.5×3	7	+	+
7	46	F	Acute cholecystitis	Gallstone disease	E. coli	##	—	1×2	10	+	+
8	70	M	Cholecystitis	—	Kleb. Enteroc.	## —	—	1×2	7	+	±
9	76	M	Chronic cholecystitis	—	Kleb. Edward.	— ##	Kleb.	1×2	7	±	—
10	51	M	Sepsis (suspected) Cholangitis	Liver cirrhosis, Gallstone disease	Corynebac. S. epi.	## +	—	1×2 0.5×2	17.5	+	±
11	78	F	Acute cystitis	DM, Hypertension	E. coli	##	Kleb.	1×2	7	+	—
12	68	F	Acute cystitis	Gallstone disease	E. coli	##	—	1×2	5	+	+
13	79	F	Acute cystitis	Gallstone disease	E. coli	##	—	0.5×3	4	+	##
14	73	F	Acute cystitis	Essential hypertension	E. coli	##	—	0.5×3	5	+	+
15	76	F	Cystitis	DM, Hypertension	E. coli Enteroc.	## ##	E. coli	1×2	7	±	±
16	70	F	Cystitis	DM, Hypertension Cerebral thrombosis	P. rettig. Enteroc.	— ##	P. rettig.	1×2	7	—	—
17	53	F	Pyelonephritis	DM, Hypertension	Kleb.	—	E. coli	1×2	7	±	±
18	44	F	Acute pyelonephritis	—	E. coli	##	—	1×2	7	+	+
19	74	F	Chronic pyelonephritis	—	P. mirab. Enteroc.	## ##	Serratia	1×2	7	—	+
20	76	M	Urinary tract infection	DM, Neurogenic bladder	Serratia	—	Serratia	1×2	7	—	?
21	60	F	Urinary tract infection	DM	E. coli Enteroc.	— ##	—	1×2	7	+	+

* CBPC disc sensitivity

った。薬剤投与前後および投与後に細菌学的検討を行ない、検出菌はCBPCディスクにより感受性を検査した。また、治療効果は細菌学的効果と臨床効果の両面から判定した。判定は原則として各主治医の判定に従った。

結果は Table 3 に示した。症例の平均年齢は 66.6 歳で症例の内訳は呼吸器感染症 6 例、胆道 4 例、尿路 11 例である。検出菌は *E. coli* 8 例、*Klebsiella* 5 例、*Proteus* sp. 2 例、*Enterococcus* 5 例などが主なものであるが、2 種以上の菌を検出した例が 10 例あった。また投与終了後に *Klebsiella* が 3 例、*E. coli* および *Serratia* が各 2 例検出された。

薬剤投与法はすべて点滴静注または one shot 静注で、1g×2 回投与法が 17 例と最も多く、0.5g×3 回の 3 例が主なものである。投与期間は 4~17.5 日にわたっているが、7 日間投与例が 15/21 と最も多かった。効果は細菌学的に有効が 13/21、また菌の減少 3、不変 5 であった。ただし症例 11 で再発がみられた。

臨床効果は著効~有効 10、やや有効 6、無効 4、不明 1 であり、有効率は 10/20 (50%)、やや有効以上では 16/20 (80%) であった。

呼吸器感染の 6 例では CBPC に感受性のない *Klebsiella* を検出した 1 例のほかは、全例有効または軽快を示した。

胆道感染は 4 例であるが、CBPC 耐性の *Klebsiella* を検出した例で菌の減少は認められたが臨床的には効果がなかった。また胆道炎による敗血症の疑いの患者では血液培養では陰性化し、発熱も消失した。その他の 2 例は有効であった。

尿路感染症のうち、急性症はいずれも有効であったが 1 例に投与中止後再発をみた。

慢性症では 6 例中 1 例を除きいずれも再排菌または菌交代を起こしており、とくに CBPC 耐性の *Serratia* および *E. coli* が各 2 例ずつみられた。ただし、S-methizole 無効の 1 例、および ABPC の経口投与で、副作用のみられた急性症 2 例、計 3 例に投与して有効であったことは興味がある。

6. 臨床例における副作用の検討

上記症例につき薬剤投与前後の肝、腎機能、血液検査を施行し、副作用の有無を検討した。

結果は Table 4 に示した。症例 11 に Hb, Ht, RBC, 栓球数などの軽度低下を認めたが、投薬との因果関係は不明である。本剤の Coombs 試験は陰性であった。また症例 4 で投与中尿蛋白陽性となったが、これは投与後 7 日目にベッドから転落し、腰部打撲のため留置カテーテルを行なった例で、尿所見の変化はこのためと考えられる。その他、肝、腎機能に異常な変化を認めた例はなかった。

II. 考按と総括

PC-904 は広域ペニシリンであるが、とくに *Pseudomonas aeruginosa* にも GM に匹敵する強い抗菌力を示す点で特異的である。しかし、Penicillinase には低抗性が弱いというが、いずれにしても T-1220 などとともに大いに期待もてるペニシリン剤である。ただし、蛋白結合率が高く、またその殺菌作用がやや弱いといわれている。本研究でも血中濃度測定時、緩衝液標準線による測定値は、血清標準線からの換算値の 1/2 以下であり、蛋白結合率の大きいとめと考えられるが、この結合は可逆的であり、血清を 10% 以下に稀釈した場合はほとんど解離すると考えられる。

ヒトに 1g 点滴静注時のピークは 12.5 μg/ml で血中半減時間は約 2 時間と他のペニシリン剤よりもかなり延長したが、これは対象がいずれも高齢者であったためとも考えられる。特異な点は尿中排泄率が他剤に比べて低く、排泄量の多い例だけの平均でも 17.3% 程度であるが、これは一方では胆汁中排泄の高いこと、他方では体内でかなりの部分が不活化されるためであろう。尿中排泄率のとくに低い 2 例につき TLC で代謝物を検討したが、Bioassay では原物質以外に活性を示す代謝物を検出し得なかった。しかし、UV ランプによる蛍光法では代謝物である A₁ に相当する部分に発色が認められたが、今後さらに検討を要する。この 2 例は尿路感染症例であり、尿中に共に CBPC 耐性の *E. coli* および *Proteus rettgeri* を検出しているため、これらの菌により不活化を受けたとも考えられる。

臨床例 21 例に投与して 50%、やや有効を含めて 80% の有効率を得た。この有効率は他剤に比べやや低いようであるが、高齢者で基礎疾患をもつ難治例が多かったこととあわせ考えると、やはり宿主側の防禦機能の低下が有効率の低下に関連しているであろう。また、投与量は 1 日 2g が大部分であるが、投与量を増加した場合に有効率が高まるか否かが問題である。報告によると、1 日 1~2g での有効率は 66% 程度であり、これ以上量を増加しても有効率はむしろ低下している。また一方、副作用の頻度は投与量の増加とともに上昇の傾向があるので、やはり通常の場合は 1 日 2g 程度におさえるべきであろう。一方、急性症の 6 例では 5/6 (83.3%) と有効率が高かった。また副作用その他により他剤投与不能の 3 例で本剤が有効であったことは興味がある。

本剤は組織分布のパターンからは肝濃度が高いので、肝障害が心配されていたが、本研究では認めるべき肝機能異常はなかった。ただし、報告ではやはり肝機能異常、次いでアレルギー反応が高いとされているので、注意が必要であろう。血液検査で 1 例に異常が認められた

Table 4 Laboratory findings

No.	S- amylase	Ht (%)	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$)	WBC ($\times 10^3$)	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (u)	GPT (u)	Al-P (u)	BUN (mg/dl)	S-crea- tinine (mg/dl)	U-pro- tein	Coombs test	
													direct.	ind.
1	96	41	11.3	560	69	11.9	15	4	5.8	11.7	0.96	+	-	-
	108	43	11.9	580	62	15.9	11.5	5	9.5	11.1	0.96	+		
2	78	35	10.0	466	46	20.5	17	13	6.3	39.4	1.2	-	-	-
	62	37	10.8	480	67	24.8	3	2	5.6	11.1	0.7	-		
3	40	36	11.7	402	41	19.7	12	5	6.3	18.1	0.88	-	-	-
	52	35	11.1	382	38	16.6	8	4	5.6	19.2	0.76	-		
4		31	9.5	336	25	10.8	13	6	16.7	19.1	0.67	-		
		34	10.8	361	34	16.8	9	6	15.9	27.5	0.78	+		
5		41	14.5	452	100	20	10	12	5	10	0.9	-	-	-
		40	14	420	86	18	16	16	6	10	0.9	-		
6		40	14	419	98	20	26	30	6	10	0.9	-	-	-
		39	14	408	77	24	24	26	6	10	0.9	-		
7	120	44	13.5	462	145	16	39	54	7	12	0.9	+	-	-
	110	42	13	459	76	25	24	14	6	12	0.9	-		
8	68	42.5	13.5	446	70	19.4	12	6	6.3	16.0	0.9	-	-	-
	98	42	13.5	445	65	16.5	5	5	7.6	12.9	1.0	-		
9		37	11.5	371	53	16.0	12	7	14.8	19.4	0.84	-	-	-
		41.5	12.9	409	57	15.2	14	5	13.6	21.8	0.88	-		
10		41.4	13.9	435	48	20	99	114	48.4	7	0.9			
							60	44	15.0	5	0.9			
11		35.5	11.4	370	47	15.5	14	3	6.9	19.7	0.74	+	-	-
		30	10.4	332	46	10.4	14	5	6.9	18.4	0.75	-		
12		44	15	490	95	16	15	14	6	12	1.0	+	-	-
		44	14.8	477	85	19	13	16	5	13	0.9	-		
13		38	13.8	409	88	18	18	23	7	13	0.9	+	-	-
		38	13.8	417	82	20	20	25	6	12	0.9	-		
14		40	14.0	437	90	20	20	24	6	15	1.0	+	-	-
		39	14.0	426	76	24	22	26	6	10	0.9	-		
15		28	8.0	340	53	40.3	12	4	6.9	14.3	1.27	-	-	-
		26	7.9	327	67	34.1	12	6	7.7	17.9	1.25	-		
16		37	11.9	390	43	17.7	11	7	4.8	9.6	0.66	-	-	-
		38	12.2	391	62	17.7	12	8	4.5	11.5	0.81	-		
17		32	9.8	307	41	14.5	44	46	9.1	19.3	0.93	-	-	-
		34	10.7	337	41	10.7	25	23	8.2	26.2	0.88	-		
18		40	12	399	163	21	15	13	5	15	0.9	+	-	-
		42	13	421	69	30	16	18	6	10	0.9	-		
19	86	30	9.1	340	75	16.3	20	12	5	18	0.72	+	-	-
	80	33	10.5	399	85	19.8	38	22	5.2	24.6	1.26	+		
20	58	40	12.7	417	117	19.3	19	14	7.1	17.4	1.16	+	-	-
	62	39	12.7	412	84	26.3	12	6	6.5	16	1.34	-		
21	62	37	11.8	376	47	13.5	28	27	5.5	24.2	0.82	-	-	-
	50	36	11.9	385	41	15.8	18	20	6.4	21.4	0.87	-		

が、本例は高齢の女性であり、また Coombs 試験も陰性であるので、本剤によるものか否か疑わしい。ただし、やはり貧血の報告が少数ではあるが認められているので、投与時は肝、腎機能とともに血液検査のチェックが必要であろう。

III. 結 語

以上 PC-904 についてわれわれの検討成績を述べた。本剤の吸収排泄のパターンをみても体内で代謝される部分の多い薬剤と考えられ、従来のペニシリン諸剤とは異なるようである。また、臨床成績も有効率がやや低い印象であるが、これは対象疾患が GNB などによる重症難治感染であることから当然のことかもしれない。いずれ

にしても本剤の特徴が明らかにされ、化学療法上の地位が定まるためには今後さらに検討の積み重ねが必要であろう。

文 献

- 1) NOGUCHI, H.; Y. EDA, H. TOBIKI, T. NAKAGOME & T. KOMATSU: PC-904, a novel broad-spectrum semisynthetic penicillin with marked antipseudomonal activity. Microbiological evaluation. Antimicrob. Agents & Chemother. 9: 262~273, 1976
- 2) 塩田憲三: 第 25 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II。PC-904, 1977

STUDIES ON PC-904, A NEW BROAD SPECTRUM PENICILLIN

YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO and KIYOBUMI ISHIKAWA
Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University

MASUMI TOMIZAWA
Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA
Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

Basic and clinical studies on PC-904, a new broad spectrum penicillin derivative with strong anti-pseudomonadal activity were carried out as follows.

1) In absorption and excretion study on 6 patients without serious renal or hepatic impairment, 28.7 $\mu\text{g/ml}$ of mean peak blood level were found at the end of 1g drip infusion.

Calculated serum half-life of the drug was about 2 hr and the total urinary recovery in 6 hr. 12.2% respectively.

2) In TLC analysis of the urine of 2 patients with poor urinary excretion, biologically active metabolites were not found.

3) The activity of the drug dissolved in Moni-Trol 1 was reduced to one-half of theoretical concentration and recovered completely by serial dilution. These results seem to show reversible binding of the drug to serum protein.

4) In clinical evaluation of PC-904 in 21 patients with various kinds of infections including 6 respiratory, 4 biliary and 11 urinary tract infection, 10 responded favourably, 6 showed fair, and 4 poor results.

Most patients were in advanced age and have bad underlying diseases such as diabetes mellitus. Bacterial findings were 8 *E. coli*, 5 *Klebsiella*, and others. Bacterial replacement or recurrence has occurred in 4 patients with chronic infections after treatment. A slight decrease in RBC, Hb, Ht and Platelet counts was observed in one female patient. Others showed no abnormal fluctuation of laboratory values before and after the treatment.