

PC-904の基礎的・臨床的研究

渡辺 彰・佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

海塩 毅一

由利組合総合病院内科

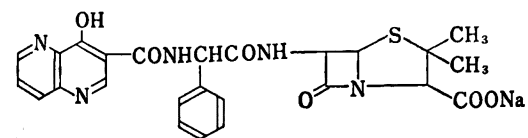
最近の感染症の起炎菌の変遷をみると、次第にグラム陰性桿菌が増加を示し¹⁾、グラム陽性菌の検出頻度を凌駕している。とくに呼吸器感染症の領域においてもグラム陰性桿菌肺炎の発生は増加傾向を示し、*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Haemophilus* によるものの報告がみられる²⁾。これらの菌種は、重篤な基礎疾患を有する患者に併発した肺炎に検出されることが多く、宿主要因と相まってその治療は極めて困難である。

近年、これらのグラム陰性桿菌に対して、CBPC, SBPC が相次いで開発されたが、これらの薬剤自体の抗菌力は弱く、大量投与を必要とする点が問題とされている。

住友化学工業株式会社研究所で開発された新半合成ペニシリン PC-904 は Fig.1 に示す構造式を有する ABPC の誘導体であり、ABPC の amino 基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1, 5-naphthyridine を導入したものである。PC-904 はとりわけ *Klebsiella*, *Pseudomonas* に対して強い抗菌力を示し、CBPC, SBPC の数倍～数十倍、GM とほぼ同等の抗菌力を示すという^{3,4)}。

われわれはグラム陰性桿菌の臨床分離株に対する PC-904 の試験管内抗菌力を観察し、同時に同一株に対して測定した CBPC, SBPC, CEZ の試験管内抗菌力と比較検討した。さらに呼吸器感染症を主な対象としてその臨床効果を検討したので報告する。

Fig.1 Chemical structure of PC-904



sodium (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-(4-hydroxy-1, 5-naphthyridine-3-carboxamido)-2-phenylacetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate
C₂₃H₂₂N₄NaO₆S

I. 抗 菌 力

1. 方法

各種呼吸器疾患患者から分離された *Klebsiella pneumoniae* 17 株, *Pseudomonas aeruginosa* 11 株, *Serratia* 4 株に対する PC-904, CBPC, SBPC, CEZ の MIC を、化学療法学会標準法により接種菌量を 10⁸/ml として比較測定した。増菌には Trypticase Soy Broth, 感受性測定には Heart Infusion Agar を用いた (寒天希釈法)。

2. 成績

① *Klebsiella pneumoniae* に対する MIC の分布を Fig.2 に示した。PC-904 の MIC は CBPC, SBPC より 3～4 段階優れ、CEZ とほぼ同等の抗菌力を示した。本剤と CBPC, SBPC との感受性相関の分布を Fig.4 および Fig.5 に示す。

② *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC の分布を Fig.3 に示した。PC-904 の MIC は CBPC, SBPC よりやはり 2～3 段階優れている。本剤と CBPC, SBPC

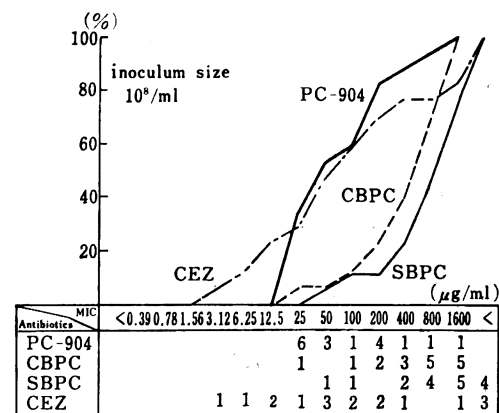
Fig.2 Susceptibility and sensitivity distribution of *Klebsiella pneumoniae* (17 strains of clinical isolates)

Fig.3 Susceptibility and sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* (11 strains of clinical isolates)

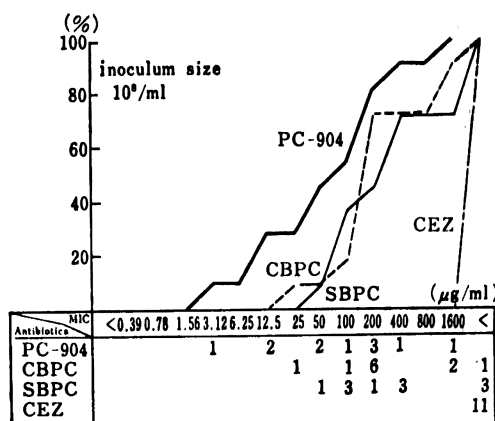
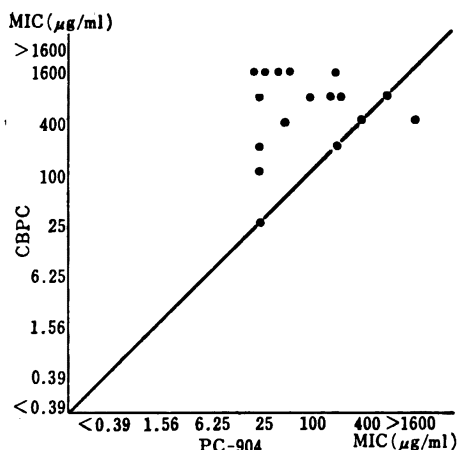


Fig.4 Correlogram between PC-904 and CBPC against *Klebsiella pneumoniae* (17 strains of clinical isolates)



との感受性相関の分布を Fig. 6 および Fig. 7 に示す。

③ *Serratia* に対する MIC の分布を Table 1 に示す。被検株数が少数だがほぼ同程度の抗菌力を示している。

II. 臨床成績

1. 対象と薬剤投与方法

① 呼吸器感染症：PC-904 の呼吸器感染症に対する臨床使用例は 19 症例、軽症から重症まで様々である。内訳は肺炎 12 例（うち 9 例は何らかの基礎疾患を有する）、肺化膿症 1 例、びまん性細気管支炎 2 例、慢性気管支炎 1 例、COLD などの基礎疾患に気管支炎を併発して CO₂ ナルコースをきたしたものの 2 例、急性気管支炎 1 例である。

年齢分布は 24 歳から 80 歳、平均 60.5 歳、性別は男

Fig.5 Correlogram between PC-904 and SBPC against *Klebsiella pneumoniae* (17 strains of clinical isolates)

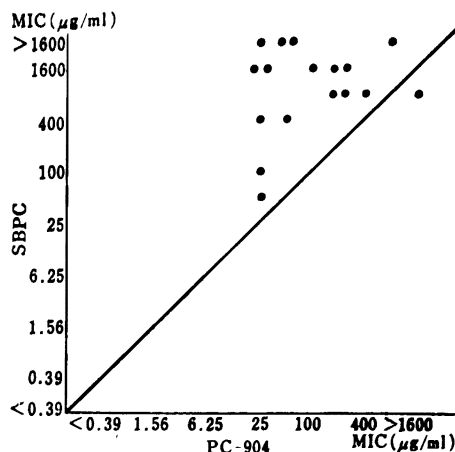
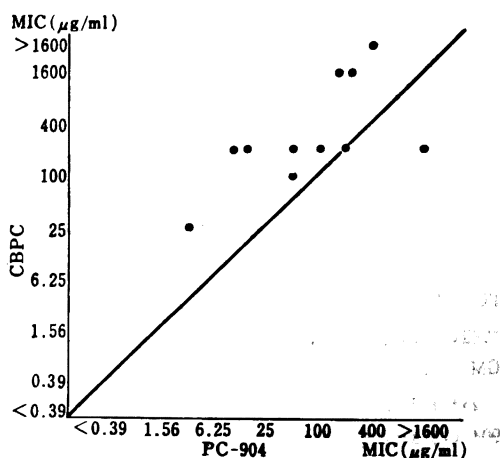


Fig.6 Correlogram between PC-904 and CBPC against *Pseudomonas aeruginosa* (11 strains of clinical isolates)



9 例、女 10 例である。

投与方法は全例で 1 日 2 回の分割点滴静注、1 日量 2 g が 11 例、4 g が 7 例、8 g が 1 例である。

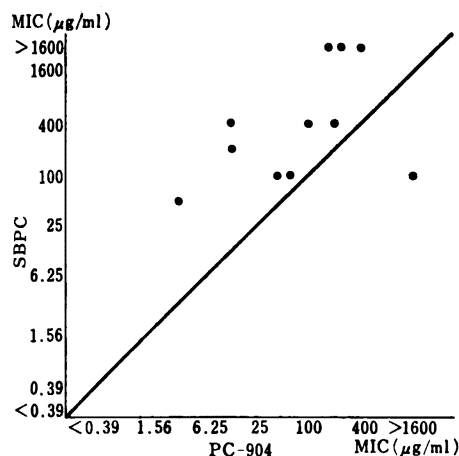
投与日数は 7 日から 21 日、平均 12.4 日、総投与量は 14 g から 112 g、平均 38.4 g であった。

② 胆道感染症：1 例に投与した。Table 2, 3 の No. 20 である。22 歳の男で敗血症の治療過程中に胆嚢炎を発症し PC-904 の 1 日量 2 g を 16 日間投与した。

③ 尿路感染症：3 例の急性腎盂腎炎（うち 1 例では急性膀胱炎を併発）に投与した。いずれも基礎疾患を認めず、急性単純性感染症である。年齢分布は 49 歳から 78 歳、平均 62.7 歳、性別は男 2 例、女 1 例である。

投与方法は全例で 1 日 2 回の分割点滴静注、1 日量 2

Fig.7 Correlogram between PC-904 and SBPC against *Pseudomonas aeruginosa* (11 strains of clinical isolates)



gが2例, 4gが1例である。投与日数は11日から18日, 平均13.3日, 総投与量は22gから44g, 平均34gであった。

2. 有効性判定の基準

著効：喀痰中から病原菌が消失或いは著明に減少し、臨床効果の改善が速やかでかつ著しく、投薬 72 時間以内に改善傾向が認められるもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効：喀痰中から病原菌が消失或いは著明に減少し、臨床効果の改善が投薬1週間以内に認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効：細菌学的な効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、または、細菌学的な効果はなかったが、投薬1週間に以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効：細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの、あるいは悪化したもの。

3. 成績

成績の概要は Table 2 に示した。

① 呼吸器感染症：19 症例中，著効 6 例，有効 8 例，やや有効 5 例，無効 0 であった。有効以上の改善率は 19 例中 14 例，73.7% となる。

病原性菌を検出し得たものは19例中10例で計14株、

内訳は *Diplo. pn.* 1株, *Staph. aureus* 2株, *Kleb. pn.* 4株, *Ps. aerug.* 4株, *Proteus* 2株, *Enterobacter* 1株であり、グラム陰性桿菌が多数を占める。

Klebsiella 4 株中 3 株は消失或いは著明に減少しており、*Pseudomonas* も 4 株中 3 株は消失している。消失させ得なかった *Pseudomonas* 1 株は CBPC, SBPC に高度耐性 (MIC が 1600 µg/ml 以上) を示し、PC-904 の MIC は 200 µg/ml を示していた。*Proteus* は 2 株とも消失している。

以下に代表的な症例について簡単に述べる。

症例3 77 歳，男，急性肺炎

1カ月前から発熱、咳嗽、喀痰が出現、某医にて治療を受け一時軽快したが、再び症状の増悪があり当科へ入院した。入院時の喀痰から *Klebsiella pneumoniae* を多数検出し、菌交代症と考えられる。

PC-904 を 1g ずつ朝夕 2 回点滴静注したが投与開始翌日から平熱化し、3 日目には咳嗽、喀痰もほぼ消失した。胸部 X 線上下野の陰影も消失し、細菌学的にも *Klebsiella pneumoniae* の消失をみて、著効と判定した。

症例 5 75 歳，男，急性肺炎，気管支拡張症

気管支拡張症に伴う混合感染として入院し、CER 2g/日を投与していたが、昭和52年2月11日より39°C以上の発熱があり、右上野に広範な肺炎を併発した。喀痰から *Klebsiella pneumoniae* を 6×10^8 /ml 分離した。

PC-904 を 1g ずつ朝夕 2 回点滴静注したが投与開始翌日から平熱化し、3 日目には咳嗽、喀痰も軽快をみた。細菌学的にも *Klebsiella pneumoniae* の著明な減少が得られ、著効と判定した。

症例 8 56 歳，男，急性肺炎，気管支拡張症，気管支喘息

10 年前から気管支拡張症および気管支喘息として頻回の入退院をくり返していた。外来通院中、昭和51年5月より喀痰から *Pseudomonas aeruginosa* を分離するようになり、昭和 52 年 1 月喀血を伴って入院後、CB-PC, DKB, GM など相次いで大量投与したが菌の消失はみられず、ときどき小喀血をくり返すので6月中旬から PC-904 を朝夕 2g ずつ点滴静注した。

投与前に分離されていた *Klebsiella pneumoniae* は投与開始4日目には消失, *Pseudomonas aeruginosa*

Table 1 Sensitivity distribution of *Serratia* (4 strains of clinical isolates) ($\mu\text{g/ml}$)

[illegible]

Table 2 Therapeutic effect of PC-904

Case No.	Age & Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose (g) × days	Organism isolated		Clinical responses			Clinical effect
					Before	After	Fever (°C)	ESR (mm/h)	WBC (/mm ³)	
1	53 ♂	Lung abscess	(-)	2×14	N. F.	N. F.	37.0 ↓ 37.0	16 ↓ 2	6500 ↓ 4000	Moderate
2	45 ♂	Pneumonia Pleuritis	(-)	4×12	N. F.	N. F.	37.3 ↓ Subsided	120 ↓ 42	10400 ↓ 8000	Good
3	77 ♂	Pneumonia	(-)	2×14	<i>Kleb. pn.</i> #	N. F.	39.0 ↓ Subsided	60 ↓ 60	9100 ↓ 5400	Excellent
4	33 ♂	Pneumonia	(-)	2×7	<i>Diplo. pn.</i> #	<i>Diplo. pn.</i> #	38.4 ↓ Subsided	45 ↓ 10	15100 ↓ 8000	Good
5	75 ♂	Pneumonia	Bronchiectasis	2×14	<i>Kleb. pn.</i> 6×10 ⁶ /ml	<i>Kleb. pn.</i> 7×10 ⁶ /ml	39.9 ↓ Subsided	104 ↓ 35	9000 ↓ 8700	Excellent
6	64 ♀	Pneumonia	Bronchiectasis	2×9	N. F.	N. F.	36.9 ↓ D. F. 39.1	30 ↓ 18	6000 ↓ 2800	Moderate
7	53 ♀	Pneumonia	Bronchiectasis	2×10	N. F.	<i>Ps. aerug.</i> +	37.8 ↓ 37.0	10 ↓ 9	6100 ↓ 5800	Moderate
8	56 ♀	Pneumonia	Bronchiectasis Bronchial asthma	4×21	<i>Ps. aerug.</i> # <i>Kleb. pn.</i> #	N. F.	37.6 ↓ Subsided	38 ↓ 30	6900 ↓ 5800	Excellent
9	73 ♀	Pneumonia	Pulm. emphysema	4×9	<i>Staph. aureus</i> +	N. F.	38.9 ↓ Subsided	59 ↓ 30	9600 ↓ 6400	Excellent
10	80 ♀	Pneumonia	Pulm. emphysema Old tbc.	4×8	N. D.	<i>Kleb. pn.</i> #	37.6 ↓ Subsided	70 ↓ 15	6300 ↓ 5200	Good
11	64 ♀	Pneumonia	Bronchial asthma	2×14	N. F.	N. F.	40.0 ↓ Subsided	28 ↓ 23	20900 ↓ 6100	Excellent
12	55 ♂	Pneumonia	Heart failure Old tbc.	4×7	<i>Staph. aureus</i> *	N. F.	37.2 ↓ Subsided	18 ↓ 20	5400 ↓ 5700	Moderate
13	75 ♀	Pneumonia	Lung cancer DM	4×21	<i>Enterobacter aerogenes</i> #	<i>Enterobacter aerogenes</i> +	38.0 ↓ 37.0	40 ↓ 25	7100 ↓ 8300	Moderate
14	55 ♂	Diffuse panbronchiolitis		8×14	<i>Ps. aerug.</i> #	<i>Ps. aerug.</i> #	38.0 ↓ Subsided	111 ↓ 43	12300 ↓ 8500	Good
15	72 ♀	Diffuse panbronchiolitis		2×15	N. F.	N. F.	38.0 ↓ Subsided	48 ↓ 30	13600 ↓ 19800	Good
16	63 ♂	Chronic bronchitis	Bronchiectasis Old tbc.	4×14	<i>Ps. aerug.</i> # <i>Proteus</i> #	N. F.	38.0 ↓ Subsided	98 ↓ 18	8000 ↓ 5300	Excellent
17	60 ♂	Acute bronchitis (CO ₂ narcosis)	COLD Heart failure	2×8	<i>Ps. aerug.</i> # <i>Kleb. pn.</i> + <i>Proteus</i> +	<i>Kleb. pn.</i> +	38.0 ↓ Subsided	56 ↓ 20	4900 ↓ 5900	Good
18	72 ♀	Acute bronchitis (CO ₂ narcosis)	Bronchial asthma	2×14	N. F.	N. F.	36.9 ↓ 36.7	16 ↓ 10	8000 ↓ 7500	Good
19	24 ♀	Acute bronchitis	(-)	2×10	N. F.	N. D.	39.0 ↓ Subsided	72 ↓ 44	18400 ↓ 12000	Good
20	22 ♂	Acute cholecystitis	Sepsis	2×16	<i>Ps. aerug.</i> (B-galle (+) sputum (+)	<i>Ps. aerug.</i> (B-galle (-) sputum (+)	36.8 ↓ D. F. 39.9	110 ↓ 11	5300 ↓ 4100	Excellent
21	78 ♂	UTI	(-)	2×11	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml	(-)	39.2 ↓ Subsided	9 ↓ 8	5000 ↓ 4900	Excellent
22	61 ♀	UTI	(-)	2×18	<i>Kleb. pn.</i> 10 ⁶ /ml <i>Pr. mirabilis</i> 10 ⁶ /ml	(-) (-)	39.0 ↓ 37.2	46 ↓ 4	6900 ↓ 3600	Excellent
23	49 ♂	UTI	(-)	4×11	<i>Corinebacter</i> 10 ⁷ /ml	(-)	38.9 ↓ Subsided	43 ↓ 5	18100 ↓ 7800	Excellent

N.F.=normal flora

N.D.=not determined

D.F.=drug fever

※ administrated in combination with Tobramycin (60mg×2/day)

Table 3 Laboratory findings before and after administration of PC-904

Case No.	Total dose (g)	Side effect	Laboratory findings					
			GOT (7~40)	GPT (4~35)	AL-P *	BUN (8~20)	s-Creatinine (0.8~1.7)	Urine albumin
1	28	(-)	13→45	8→41	1.7→2.1	16.4→20.0	0.9→0.9	(-)→(±)
2	48	(-)	81→40	43→22	4.6→4.2	20.0→17.3	1.0→0.8	(+)→(+)
3	28	(-)	20→26	8→24	4.3→4.9	19.0→28.0	1.4→1.1	(±)→(-)
4	14	(-)	32→25	37→28	4.0→3.8	13.6→12.7	0.8→0.8	(-)→(-)
5	28	(-)	21→20	7→8	8.1→7.0	9.0→12.0	N. D. **→0.6	(-)→(-)
6	16	Drug fever Leucopenia	30→35	10→12	4.9→4.1	11.0→11.0	0.6→0.9	(-)→(±)
7	20	(-)	10→18	8→7	3.5→3.4	14.5→15.2	0.8→0.9	(-)→(-)
8	84	(-)	18→18	19→18	12.4→14.5	9.0→7.0	0.6→1.1	(-)→(-)
9	36	(-)	15→20	7→10	2.6→2.3	21.8→12.7	1.1→0.7	(+)→(±)
10	32	Eruption	31→30	11→8	4.7→2.6	20.9→19.1	1.1→1.0	(+)→(+)
11	28	(-)	11→4	8→8	6.3→4.9	7.0→9.0	0.9→0.9	(-)→(-)
12	28	(-)	17→22	12→12	2.4→3.0	9.1→11.8	0.9→0.9	(-)→(-)
13	84	(-)	16→18	13→10	79→95	13.3→15.3	1.3→1.1	(-)→(-)
14	112	Hypersensitivity	13→30	7→25	29→24	14.0→13.5	1.1→1.0	(+)→(-)
15	28	(-)	12→21	5→6	5.2→5.2	14.0→20.0	1.1→1.2	(-)→(-)
16	56	(-)	17→17	23→10	7.1→8.2	19.0→11.0	0.7→0.8	(-)→(-)
17	15	(-)	55→20	20→16	7.1→5.8	33.0→30.0	1.1→2.9	N. D. →N. D.
18	28	(-)	36→29	14→7	7.6→5.0	28.0→18.0	0.7→0.8	(-)→(-)
19	20	(-)	16→20	22→20	3.1→1.9	12.4→14.5	0.8→0.8	(+)→(±)
20	30	Hypersensitivity	65→57	88→69	6.2→6.1	9.0→10.0	0.7→0.9	(-)→(-)
21	21	(-)	18→20	7→10	2.5→3.0	19.1→20.0	0.9→0.8	(±)→(+)
22	36	(-)	19→29	12→15	3.2→1.9	11.5→N. D.	0.8→N. D.	(+)→(-)
23	44	(-)	10→15	9→8	2.4→1.6	27.3→15.5	1.4→0.8	(+)→(±)

* AL-P: Normal range

Case No.

1.2~4.0	1	2	4	7	9	10	12	19	21	22	23
2.7~10.0	3	5	6	8	11	15	16	17	18	20	
20~80	13	14									

** N. D. : Not determined

も菌量の減少をみた。3週間後には *Pseudomonas aeruginosa* も消失した。

臨床症状でも3日目には咯血がなくなり、咳嗽、発熱および胸部ラ音の改善も順調で著効と判定した。

症例 14 55歳、男、びまん性汎細気管支炎

2年半前から上記診断にて数回の入院治療を行なっているが、喀痰分離菌は *Haemophilus influenzae* → *Klebsiella pneumoniae* → *Pseudomonas aeruginosa* と交代し、*Pseudomonas* となつてからは各種抗生物質に抵抗している。

昭和 52 年 1 月上旬から急性増悪をきたして咳嗽、喀痰、呼吸困難、動悸の出現をみた。PC-904 を朝夕 4g ずつ点滴静注し、さらに朝夕 125 mg ずつネブライザーにて吸入を行なった。*Pseudomonas* の減少は全く得られなかったが、臨床症状はレ線所見を含め著明に改善して、有効と判定した。

なお 21 日で投与を終了したが、その 1 週間後に再投与を試みたところ 1 回目の点滴静注終了直前から背部痛、発汗、しびれ感、翌日には発疹の出現をみて本剤による副作用と考え投与を中止した。

症例 16 63 歳、男、慢性気管支炎、気管支拡張症、陳旧性肺結核

9 年前に肺結核として右上葉切除術を行なって以来順調だったが、2 年前から咳嗽、喀痰、息切れが出現し慢性気管支炎として治療していた。喀痰から *Klebsiella pneumoniae* を分離しており、SBPC、DKB、GM、AMK、CEZ、ABPC+MCIPC、TOB 等を単独もしくは併用投与したが一進一退で、菌交代現象を幾度も示し、最近では多剤耐性の *Pseudomonas aeruginosa* と *Proteus* による菌交代症を示していた。

PC-904 の 1 日量 4g 点滴静注と TOB の 1 日量 120 mg 筋注とを同時に開始したが、2 日目には平熱化し、臨床症状、検査所見の著明な改善をみた。投与開始 5 日目の喀痰からは双方の菌を分離したが、2 週目以降は連続陰性化している。

TOB 単独投与の際にはあまり改善を示さなかったもので、本剤により著効が得られた比重が大きいものと考ええる。

② 胆道感染症：症例 20 の 1 例だけである。22 歳、男で昭和 51 年 12 月下旬から扁桃腺炎として治療し、一時軽快したが、昭和 52 年 1 月 15 日から 40°C におよぶ弛張熱、全身各所のリンパ節の疼痛性腫脹、嘔気、全身倦怠感が出現した。動脈血培養は陰性だったが敗血症と診断を受けて入院した。

1 月 20 日より ABPC+MCIPC 合剤 1 日量 8g と DKB 1 日量 200 mg の併用を開始して 5 日目には解熱したが、この頃から咽頭、喀痰から *Pseudomonas aeruginosa* が分離されるようになった。

2 月 4 日から 38°C 台の発熱、右上腹部痛が出現し B 胆汁中から *Pseudomonas* が検出された。他には目立った症状はなく敗血症の治療過程に発症した胆嚢炎と診断した。

2 月 8 日から PC-904 を朝夕 1g ずつ点滴静注した。投与開始後、臨床症状は改善し、7 日後には B 胆汁中の *Pseudomonas* は陰性化し、咽頭、喀痰でも菌数の減少を示した。

しかし、投与開始 9 日目頃から本剤投与時に全身疼痛およびシビレ感、球結膜充血、39°C 以上の発熱が出現したため、投与を中止したところいずれの症状も消失した。2 日後に再投与を試みたところ、同様症状が出現し、本剤の副作用と考え中止した。

③ 尿路感染症：症例 21, 22, 23 の 3 例である。いずれも基礎疾患のない急性単純性尿路感染症であり、症例 21 が急性腎盂腎炎および急性膀胱炎、症例 22, 23 は急性腎盂腎炎である。

いずれも 1 日量 2~4g の点滴静注にて尿中細菌の消失、投与開始 72 時間以内の平熱化等著効が得られた。

症例 22 は、PC-904 投与前に ABPC 1.5g 3 分服の投与を受けたが菌交代を示し、全く無効であった。本剤投与により著明な改善をみた。

症例 23 は、PC-904 投与前に CEX 1.5g 3 分服の投与を受けたが菌交代を示し、再び発熱をみた。本剤により著明な改善が得られた。

4. 副作用

PC-904 投与中にみられた副作用および臨床検査成績について Table 3 に示した。

23 例中 4 例に副作用としての臨床症状がみられた。うち 2 例は症例 14 および症例 20 にみられた PC-904 に対する過敏症状であり、具体的には先に述べた内容のとおりである。

症例 6 は、PC-904 投与後 6 日目から発熱、白血球減少（好中球の著明減少）がみられ、本剤による副作用と考えて投与を中止したところ、翌日には平熱化し、一週後には白血球数も正常に回復した。

症例 10 は著効例であるが投与開始 7 日目に全身に発疹が出現し、投与中止により速やかに消退した。

臨床検査値の異常値を示したものは、GOT、GPT の軽度上昇が 1 例（症例 1）、BUN の軽度上昇 1 例（症例 3）、先に示した白血球減少 1 例（症例 6）であり、いずれも投与中止後速やかな改善をみている。

その他には目立った副作用はなかった。

III. 考 察

呼吸器感染症における起炎菌は近年グラム陰性桿菌が増加している。われわれの研究⁵⁾においても、原発性肺炎（肺化膿症を含み、肺癌 2 次感染を除外）における 1 次起炎菌のうちグラム陰性桿菌はほぼ半数を占め、*Haemophilus influenzae* が約 30%、*Klebsiella pneumoniae* が約 20% を占める。

肺癌などの 2 次感染をも含めた場合、呼吸器感染症の治療経過中にはグラム陰性桿菌の検出頻度はさらに高くなり、*Klebsiella* のほか、*Pseudomonas*、*Serratia*、*Proteus* などがその治療を困難なものとする。

われわれはこのような難治性呼吸器感染症に対しては、CBPC や SBPC の大量投与⁹⁾、あるいはアミノ配糖体系抗生物質の大量投与⁷⁾を行なっている。さらに最近ではアミノ配糖体と SBPC あるいは CEZ との併用投与を行ない良い結果を得ている^{8,9)}。しかし CBPC や SBPC 自体の抗菌力は弱く大量投与が必要のため、肝機能検査値をはじめ副作用の発生頻度がやや高く問題となっている⁹⁾。

この点で、*Klebsiella* やとりわけ *Pseudomonas* に対する PC-904 の抗菌力は、CBPC, SBPC の数倍～十数倍に達し GM とほぼ同等の抗菌力を示すとされ^{8,9)}、またわれわれの今回の基礎的研究においてもその強い抗菌力が裏付けられ、難治性感染症への応用が期待される。

われわれの臨床研究では対象を絞り、基礎疾患を有する比較的重症の呼吸器感染症を主な対象とした。これらの中には他のペニシリンやアミノ配糖体があり効果なく、すでに菌交代を起している例も多く、そのため分離菌のうちグラム陰性桿菌の占める割合は圧倒的に多い。このような症例群に対して PC-904 を 1 日量 2～4g を中心として投与した。

Klebsiella pneumoniae を分離した 5 例中 3 例で菌消失を得、1 例は著明な減少を示し、残る 1 例は同時に分離された他の菌種 (*Pseudomonas*, *Proteus*) の消失にもかかわらず、同程度の菌量が相変らず分離された。以上 *Klebsiella* を分離した 5 例とも臨床的には著効ないし有効を示している。

Pseudomonas aeruginosa の 5 例中 4 例で菌消失が得られ、残る 1 例では全く変化がみられなかったが臨床的には 5 例とも著効ないし有効を示した。菌消失の得られなかった例はびまん性汎細気管支炎であり、起炎菌が *Pseudomonas* に交代した場合その除去の困難性は今後に残された問題点である。

Proteus の 3 例は全例で菌消失が得られた。*E. coli* の 1 例は菌消失が得られ、*Enterobacter* の 1 例では菌量減少が得られた。

以上 23 例全体で、分離菌 19 株中、グラム陰性桿菌は 15 株を占め、10 株は消失、3 株は菌量減少が得られ、全く変化しなかったものは 2 株だけであった。

以上から、重症の呼吸器感染症において、PC-904 は従来の CBPC, SBPC よりも少量投与ではるかに良い成績が得られ、非常に有用な抗生物質であるといえる。とくにグラム陰性桿菌を対象とした場合に本剤の有用性が発揮できるものと考えられる。

やや副作用の多い点については、今後さらに十分な検討が必要である。

IV. 結 語

PC-904 について基礎的、臨床的研究を行ない、次の結果を得た。

1. 抗菌力：PC-904 の *Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌力は CBPC, SBPC より 3～4 段階優れ、CEZ とほぼ同等である。

Pseudomonas aeruginosa に対する抗菌力は CBPC, SBPC より 2～3 段階優れている。

2. 臨床成績：呼吸器感染症 19 例、胆道感染症 1 例、尿路感染症 3 例の合計 23 例に PC-904 の比較的少量を投与し、著効 10 例、有効 8 例、やや有効 5 例、無効 0 という結果を得た。

呼吸器感染症 19 例（肺化膿症 1 例、肺炎 12 例、びまん性汎細気管支炎 2 例、慢性気管支炎 1 例、COLD などの基礎疾患に気管支炎を併発して、CO₂ナルコーシスをきたしたもの 2 例、急性気管支炎 1 例）中、著効 6 例、有効 8 例、やや有効 5 例、無効 0 例であった。

胆道感染症および尿路感染症では計 4 例とも著効を得た。

細菌学的効果では、分離菌 19 株中、グラム陰性桿菌を 15 株分離し、消失 10 株、菌量減少 3 株、不変 2 株という結果を得た。

23 例中 6 例に副作用および臨床検査値の異常を認め、内訳は発疹 1 例、発熱および白血球減少 1 例、その他のアレルギー 2 例、GOT, GPT の軽度上昇 1 例、BUN の軽度上昇 1 例である。今後なお充分な検討が必要である。

最後に、この研究において使用した PC-904 は、住友化学工業株式会社から提供をうけたものであることを付記する。

文 献

- 1) 清水喜八郎：感染症原因菌としてのグラム陰性菌。日本臨床 35：1373, 1977
- 2) PIERCE, A. K., & J. A. SANFORD: Aerobic gram-negative bacillary pneumonias. Amer. Rev. Resp. Dis. 110: 647, 1977
- 3) 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 & Chemoth. 9: 262～273, 1976
- 4) 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
- 5) 今野淳，大泉耕太郎，斎藤園子，渡辺彰，米本行範：最近の老人肺炎—肺化膿症を含む—。肺と心 24：29, 1977
- 6) 佐々木昌子，今野淳：難治性呼吸器感染症に対す

- る SBPC (リラシリン) 大量療法について (1 日 20 g 点滴静注による)。日本臨床 34:180, 1976
- 7) 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 今野淳, 岡捨己: 緑膿菌, 肺炎桿菌による続発性呼吸器感染症に対する Panimycin (DKB) の大量療法。Chemotherapy 24:524, 1976
- 8) 佐々木昌子, 今野淳: 新鮮患者分離菌に対する Sulbenicillin, Cefazolin と Aminoglycoside の併用効果について。日本臨床 34:20, 1976
- 9) 佐々木昌子, 渡辺彰, 今野淳: Beta-lactam 系抗生物質と Aminoglycoside の併用効果—難治性呼吸器感染症における Sulfobenzyl-PC (SBPC) と 3', 4'-dideoxy Kanamycin B (DKB) の使用経験。第 25 回日本化学療法学会総会口演抄録集: 91, 1977

IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITIES AND CLINICAL EFFECTS OF PC-904 ON RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

AKIRA WATANABE, MASAKO SASAKI, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

Division of Internal Medicine,

The Research Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University

IZUMI HAYASHI

Iwaki City Hospital

KIICHI KAISHIO

Yuri General Hospital

Antimicrobial activities and therapeutic effects of PC-904, a new penicillin derivative, were studied and the following results were obtained.

The minimum inhibitory concentrations of PC-904 against 17 clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* ranged from 25 $\mu\text{g/ml}$ to 1600 $\mu\text{g/ml}$, but it was shown that PC-904 was more active against those strains than CBPC and SBPC in a degree of 3 or 4 fold dilutions. The susceptibility of those strains to CEZ were nearly equal to those to PC-904.

The growth of the clinically isolated strains of *Pseudomonas aeruginosa* was inhibited at 4 to 8 fold lower concentration of PC-904 than those of CBPC and SBPC.

Nineteen cases with respiratory tract infection, a case with biliary and 3 cases with urinary tract infections were treated with PC-904. 1g or 2g of the drug was administered by drip infusion twice a day for a period of 1 to 3 weeks.

An excellent response was obtained in 6 cases, a good or moderate therapeutic effect was observed in 8 and 5 cases respectively, out of total 19 cases with respiratory tract infections.

In all 4 cases with biliary or urinary tract infections, the response was excellent.

Adverse effects were observed in 6 cases out of total 23 cases treated with PC-904, including a case with eruption, a case with drug fever showing transient leukopenia, 2 cases with symptoms such as fever and myalgia etc. probably due to hypersensitivity to the drug, and 2 cases with slightly elevated values of transaminases or BUN.

In all of these cases, symptoms and signs of adverse effects subsided and deteriorated laboratory findings became normal shortly after the withdrawal of the drug.