

PC-904に関する基礎的臨床的研究

清水喜八郎・熊田徹平

東京女子医大第二病院内科

PC-904 は、新合成広域ペニシリン剤で、抗菌スペクトルが従来の広域ペニシリンに比して広く、とくに緑膿菌に対し強い抗菌力を示す本邦で開発された抗生物質である。以下、本剤について行なった基礎的、臨床的研究を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離の *E. coli* 47 株, *Klebsiella* 30 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株について PC-904 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法²⁾に準じ、平板希釈法により測定を行なった。前培養液 (約 10^8 /ml) とその 100 倍希釈液 (約 10^6 /ml) の MIC を併せ測定した。

なお、同時に Ticarcillin の MIC をあわせ測定し、PC-904 の抗菌力と比較した。

2. 測定成績

PC-904 の *E. coli* に対する抗菌力は、Table 1 に示すように 10^6 /ml 接種の場合、約半数の株 $1.6 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、 10^8 /ml 接種菌の場合、 $3.2 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、この MIC 値は Ticarcillin とほぼ同じ値を示した。

Table 2 は PC-904 の *Klebsiella* 30 株に対する感受

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to penicillins

$\mu\text{g/ml}$	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≥ 100
Ticarcillin $\times 0$				4	10	6	4	2	1	20
Ticarcillin $\times 100$			4	5	14	2	2		1	19
PC-904 $\times 0$				14	9	2	1	2	1	18
PC-904 $\times 100$		1	9	15	3	1	2	6	4	6

47 strains

Table 2 Susceptibility of *Klebsiella* to penicillins

$\mu\text{g/ml}$	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≥ 100
Ticarcillin $\times 0$								2	2	26
Ticarcillin $\times 100$								2	3	25
PC-904 $\times 0$					1	1				28
PC-904 $\times 100$				3	7	11	4	1		4

30 strains

性を示したものである。

この成績では、 10^8 /ml 接種菌量の場合、その MIC はほとんど $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、感受性はあまり良くなかった。しかし接種菌量を 10^6 /ml にした場合は MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ から $1.6 \mu\text{g/ml}$ に分布し、かなりよい感受性を示した。

この成績は、同様の実験を行なった Ticarcillin より 10^6 /ml 接種菌の場合にはかなりすぐれた成績を示した。

Pseudomonas aeruginosa 27 株に対する PC-904 の MIC は 10^6 /ml 接種菌の場合、Table 3 に示すように MIC は $100 \mu\text{g/ml}$ から $1.6 \mu\text{g/ml}$ に広く分布しているが、その約半数は、 $6.3 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。 10^8 /ml 接種菌の場合、そのほとんどの株は $1.6 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。

この成績を同時に行なった Ticarcillin の MIC と比較した。Ticarcillin では 10^8 /ml 接種で MIC は $100 \mu\text{g/ml}$ から $12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 10^6 /ml 接種の場合 MIC は $2.5 \mu\text{g/ml}$ から $6.3 \mu\text{g/ml}$ に分布し、PC-904 の成績に比較すると、PC-904 がすぐれていることがわかった。

以上、*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する PC-904 の抗菌力はかなりよい成績を示し、とくに *Pseudomonas aeruginosa* に対する感受性はすぐれていた。

II. 吸 収・排 泄

1. PC-904 体液内濃度測定法

試験菌 *Micrococcus luteus* PCI 1001 を用いた薄層カップ法を用いた。

Micrococcus luteus を HI ブイヨン (pH 7.0) にて 37°C で 36 時間培養後、上記菌株を HI 寒天 (Difco) に

Table 3 Susceptibility of *Pseud. aeruginosa* to penicillins

$\mu\text{g/ml}$	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≥ 100
Ticarcillin $\times 0$							2	9	12	4
Ticarcillin $\times 100$		1				2	7	15		2
PC-904 $\times 0$				2	1	12	4	2	2	4
PC-904 $\times 100$		1	2	21	1	1	1			

27 strains

1%に加え、その10mlでペトリ皿に薄層を作成し、カップ法により測定した。

PC-904の標準液は、血中濃度測定のためには *consera* を用い、100 $\mu\text{g/ml}$ から倍々希釈で0.2 $\mu\text{g/ml}$ までの濃度に調整、尿中濃度測定のためには pH7.0 リン酸緩衝液を用い、同様の濃度段階に調整し、標準曲線を作成した。検体をカップ内に添加後、氷室に2時間放置後37°Cで18時間培養後判定した。血清はそのまま、尿は20倍、50倍、100倍希釈の検体を用いた。

2. 被検対象および実験方法

健康成人3例(年齢30歳, 30歳, 36歳, 体重70kg, 65kg, 54kg)にPC-904 250 mgを1回静注し、また前2者について1000 mgを1回静注して、1週間の間隔のもとでcross overした。

その血中濃度は投与後、30分、1時間、2時間、4時間、6時間値について、尿中濃度は0~2時間、2~4時間、4~6時間の検体について測定した。

なお尿中回収率は、測定時間ごとに尿量をあわせ測り、前記の尿中濃度から6時間までの尿中排泄量を算出し、投与量に対する回収率を計算した。

3. 実験成績

i) 血中濃度

PC-904 250 mg 静注時の血中濃度は、Table 4 に示すとおりであった。すなわち3例平均値をみると、投与後30分では28 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間値15.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間値4.3 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間値1.6 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間では測定限界以下であった。1000mg 静注は、250mg 静注の第1例、第2例について行なった。

その成績はTable 5 に示すとおりであった。2例の平均値は30分値60 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間値22.5 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間値7.1 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間値1.8 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間値0.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

ii) 尿中排泄

血中濃度測定被検者に同時に尿中排泄を測定し、6時間までの尿中回収率を算出した。その成績はTable 6 に示すとおりであった。

Table 4 Serum concentration of PC-904(250mg, i. v.) ($\mu\text{g/ml}$)

No. of case	Time after administration				
	30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.
1	27	14	2.8	1.6	0
2	30	14	3.8	1.6	0
3	27	18	6.3	1.6	0
Average	28	15.3	4.3	1.6	0

Table 5 Serum concentration of PC-904 (1000mg, i. v.) ($\mu\text{g/ml}$)

No. of case	Time after administration				
	30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.
1	60	20.	6.3	1.8	0.6
2	60	25	8.0	1.8	0.4
Average	60	22.5	7.1	1.8	0.5

Table 6 Urinary recovery rate of PC-904 during 6 hours

No. of case	Dosage administered	
	250 mg, i. v.	1000mg, i. v.
1	9.5%	19.6%
2	27.5%	16.6%
3	17.4%	
Average	18.1%	18.1%

PC-904 250 mg 静注時は3例平均18.1% (9.5%~27.5%)であり、1000 mg 静注時は19.6%、16.6%、平均18.1%であった。

III. 臨床成績

Table 7 に示すように胆のう炎4例、肺炎2例、腎盂腎炎1例、膀胱炎1例の8例の患者にPC-904を使用した。

使用法は、1回1g 1日2回、点滴にて1時間~1時間半かけて投与した。

投与期間は7日から46日、総投与量14g~92gであった。

肺炎2例の原因菌は、1例が *Staphylococcus aureus*、1例が *Klebsiella* であった。胆のう炎4例のうち原因菌が推定されたのは2例で1例は *E. coli*、他の1例は *E. coli*+*Klebsiella* が原因菌と推定された。

腎盂腎炎は *E. coli*、膀胱炎は *Proteus mirabilis* が原因菌として推定された。

臨床効果は、肺炎については胸部X線像の改善、臨床症状の改善、検査所見とくに血沈、CRPおよび原因菌の推移を観察し、著効(++)、有効(+), やや有効(±), 無効(-)と判定した。胆のう炎については、上述のうち胸部X線像をのぞいた各項目について観察、とくに十二指腸液所見の改善度を重視した。尿路感染症について、尿所見の改善度を観察した。

肺炎は2例中2例が有効、胆のう炎は4例中1例有効、1例やや有効、2例無効、尿路感染症は2例中1例が有効であり、1例は副作用で9日にて中止したが、菌消失を認めた。

Table 7 Clinical results with PC-904 treatment

	Age	Sex	Clinical diagnosis	Microorganism	g/day	Days	Effect	Side effect
1	57	F	Cholecystitis	<i>E. coli</i> (+)	1.0×2	10	(-)	(-)
2	76	M	Cholecystitis	<i>E. coli</i> (+) <i>Klebsiella</i> (+)	1.0×2	8	(-)	(-)
3	64	F	Cholecystitis	?	1.0×2	16	(±)	(-)
4	69	M	Cholecystitis	?	1.0×2	10	(+)	(-)
5	54	F	Cystitis	<i>Prot. mirab.</i> (卍)→(-)	1.0×2	7	(+)	(-)
6	63	M	Pneumonia	<i>Klebsiella</i> (卍)→(+)	1.0×2	46	(+)	(-)
7	45	F	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> (卍)→(-)	1.0×2	9	?	Rash, Fever
8	28	M	Pneumonia	<i>Staph. aur.</i> (卍)→(-)	1.0×2	11	(+)	(-)

* PC-904 1.0 g Solita T3 200 ml drip inf. 60~90 min.

Table 8 に示すように、副作用は 8 例について、血液所見、肝機能検査 (GOT, GPT, AI-P) および腎機能 (BUN, Creatinine) についてしらべ、アレルギー症状の有無について観察したが、症例 7 において投与 8 日目にて発熱、発疹、GOT, GPT の上昇を認め、投与中止により改善した。

IV. 考 察

PC-904 は広域合成 Penicillin で、緑膿菌をはじめ、他のグラム陰性桿菌に比較的よい抗菌力を示すことが知られている。第 25 回日本化学療法学会において本剤に関する研究会報告が行なわれ、全国研究機関の集計成績が示された⁹⁾。

本剤の抗菌スペクトルは、グラム陽性、陰性菌に対して認められ、とくにグラム陰性桿菌に対してすぐれており、緑膿菌により抗菌力を示すことが特徴と思われる。

われわれの成績においても *Pseudomonas aeruginosa* により抗菌力をしめすことが認められた。本剤の吸収排泄の状態については、血中濃度は 250 mg 静注に比し 1000 mg 静注時の濃度は高く、dose response が認められた。なお、血中濃度の推移については、同系統の Penicillin 剤である Sulbenicillin と同じパターンを示すものと思われた。しかし尿中からの排泄は比較的少なく平均 18.1% と他の Sulbenicillin の 70~80% に比して少なく、全国研究機関の成績でも 25% であった。

本剤は胆汁中への排泄の多いことが知られており、投与量によって尿中排泄率が高くなることが知られている。したがって、本剤の尿中への移行の少ないこと、胆

汁への移行のよい点から本剤は胆道感染症に有効に作用することも考えられた。

臨床成績は、胆のう炎 4 例に使用したが、必ずしもその効果はすぐれておらず、2 例に無効であった。無効の症例は、原因菌は、*E. coli* であることが推定された例であったが、菌に対する MIC は測定していないので、無効の原因は必ずしも明らかではない。

肺炎の 2 例については、有効であったことは注目に値する。

尿路感染症は、1 例は有効であったが、他の 1 例 (症例 7) は、本剤投与 8 日目、発熱、発疹を認め中止し、効果判定は行なわなかったが、尿中菌の消失は認めた。

これら 8 例に本剤を使用し、使用前後における諸検査では GOT, GPT の上昇は 1 例 (症例 7) に認められ、GOT の軽度上昇例 1 例 (症例 8) を認めた。

その他には、とくに異常値は認められなかった。1 例で発熱、発疹を認めたのは前述のとおりであった。

以上、本剤の臨床効果については、必ずしもすぐれた成績を示さなかったが、本剤のもっとも特徴とすべき緑膿菌感染症例の使用例がなかったため、今後の検討を必要とする。

V. ま と め

PC-904 について検討を行なった結果、以下の成績を得た。

1. 抗菌力 PC-904 の *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC をしらべたが、*Pseudomonas aeruginosa* においてすぐれた成績を得

Table 8 Laboratory tests before and after PC-904 therapy

	1	2	3	4	5	6	7	8
Hb (g/dl)	b. 12.7 a. 12.4	8.2 7.8	14.5 13.7	11.6 13.5	11.7 12.7	13.1 13.7	10.5 10.0	11.7 10.3
Ht (%)	b. 34 a. 35	27 27	46 42	35 41	36 38	36.5 34.5	31 29	32 31
WBC (/mm ³)	b. 3500 a. 2500	13000 12600	7800 6500	6500 4500	5600 4500	4000 4200	15700	9000 5500
BUN (mg/dl)	b. 20 a. 16	22 19	25 18	13 17	21 21	10 9	68 69	99 85
Cr. (mg/dl)	b. 0.8 a. 0.8	1.3 1.2	0.9 0.8	0.7 0.8	0.7 0.6	1.1 0.9	2.4 2.5	6.1 7.6
Al-P (K. A.)	b. 11.1 a. 9.3	26.5 25.7	8.8 9.6	34.8 22.0	5.7 5.9	11.1 8.1	41.4 23.0	6.4 6.6
GOT (Karmen)	b. 90 a. 78	17 13	32 49	138 38	27 33	54 64	30 46	16 52
GPT (Karmen)	b. 91 a. 54	14 9	30 33	85 26	22 22	48 47	59 77	11 28

b : Before a : After

た。

2. 吸収・排泄 PC-904 250 mg, 1000 mg 静脈内投与後の血中濃度で dose response を認めた。1000 mg 投与例で、投与後 30 分 60 μ g/ml, 1 時間 22.5 μ g/ml, 2 時間 7.1 μ g/ml, 4 時間 1.8 μ g/ml, 6 時間 0.5 μ g/ml であった。

尿中からの 6 時間までの回収率は約 18% であった。

3. 臨床成績 胆のう炎 4 例, 肺炎 2 例, 尿路感染 2 例に本剤を 1 日 2g 使用し, 5 例に有効であった。

副作用は, 1 例に発熱, 発疹を認め, さらに同症例に GOT, GPT の上昇を認めた。さらに, 1 例に GOT の軽

度上昇を認めた。

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 & Chemoth.* 9: 262~273, 1976
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975
- 3) 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

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON PC-904

KIHACHIRO SHIMIZU and TEPPEI KUMATA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical School
Second Hospital

The following results were obtained in the clinical and experimental studies on PC-904.

1) Antibacterial activity

The MIC of PC-904 against *E. coli*, *Klebsiella* and *Pseudomonas aeruginosa* were measured, then it was revealed that the drug had excellent susceptibility on *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Absorption and excretion

The dose response relationship was obtained between the serum levels and the dosage (250 mg and 1000 mg) of the given drug intravenously. When 1000 mg were administered, the serum levels were

60 $\mu\text{g/ml}$ at 30 min., 22.5 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour, 7.1 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours, 1.8 $\mu\text{g/ml}$ at 4 hours and 0.5 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours after administration. Cumulative urinary recovery rate for 6 hours was around 18%.

3) Clinical results

PC-904 was administered at 2 g per day to 8 patients respectively, 4 cases of cholecystitis, 2 of pneumonia, 2 of urinary tract infection, and the effect was considered excellent in 5 cases. As far as adverse effects were concerned, skin rashes, fever and elevation of GOT and GPT were observed in 1 case and elevation of GOT was observed in 1 case.