

PC-904 に 関 す る 研 究

真下啓明・国井乙彦・深谷一太・岩田滉一郎・里見信子

東京大学医科学研究所内科

PC-904 は、住友化学工業株式会社研究所で発見開発された新しいペニシリン誘導体で、側鎖に naphthyridine 核を有し、いわゆる Ureido ペニシリンと称されるものに属する。抗菌力は接種菌量の影響を受けやすいが、菌量の少ない時にはすぐれた MIC 値となる。広域スペクトルを有し、とくにグラム陰性桿菌に対する抗菌力は CBPC, SBPC をはじめ ticarcillin より優れり、T-1220 に匹敵する。本物質の構造式は Fig.1 に示すとおりである。本物質について行なった 2, 3 の検討成績について報告する。

I. 方法ならびに成績

1. 感受性検査

臨床材料分離各種グラム陰性桿菌の感受性検査を、日本化学療法学会法により測定した。ブイヨン1夜培養原液を接種した時の MIC 値は Table 1 のようであり、とくに緑膿菌の MIC 値では 1.6~>800 µg/ml と極め

Fig.1 Chemical structure of PC-904

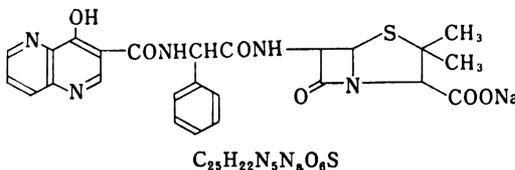


Table 1 Sensitivity of clinical isolates to PC-904 in original culture

MIC µg/ml	<i>Kleb.</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aerug.</i>	<i>Ent.</i>	<i>Ser.</i>	<i>P. mir.</i>	<i>P. vul.</i>
>800			7	1		1	
800			1				
400			2	1	1		
200	1		7	2		3	1
100	1		3		1	1	
50			1	1		1	
25		1	1		1		
12.5	1	1	4		1		1
6.3	2	2	5				
3.1	1	3	5			1	
1.6		2	1				1
0.8		1*					
Total	6	10	37	5	5	7	3

\* NIHJ

て幅広い範囲に分布した。その他の菌属においても同じように幅広い分布を示した。ブイヨン1夜培養液の100倍希釈液を接種した時の MIC 値は、Table 2 に示されるようで、わずか1株を除いてすべての株の MIC 値は 25 µg/ml より小となり、著しい変動を示した。

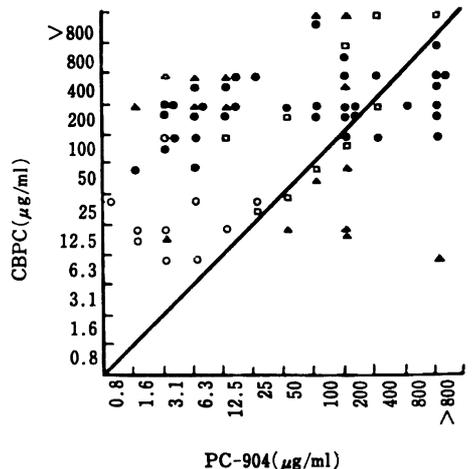
CBPC との感受性相関を原液接種時の MIC 値と100倍希釈液接種時の MIC 値について、それぞれ図示したのが、Fig.2, Fig.3 である。Fig.2 では PC-904 にもかなり MIC 値が大きく、中には CBPC 以上のものも散見される。しかし、Fig.3 のほうでは CBPC でも確かに 2~4 分の1くらい MIC 値が小さくなっているが、

Table 2 Sensitivity of clinical isolates to PC-904 in 100 fold diluted culture

MIC µg/ml	<i>Kleb.</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aerug.</i>	<i>Ent.</i>	<i>Ser.</i>	<i>P. mir.</i>	<i>P. vul.</i>
200				1			
100							
50							
25					2		
12.5		1	3		1		1
6.3	4	2	8	1	2	1	
3.1	2	4	13	2		3	1
1.6		2	10	1		2	1
0.8		1*	3			1	

\* NIHJ

Fig.2 Correlogram between MICs of PC-904 and CBPC in original culture (● *P. aerug.*, ○ *E. coli.*, △ *Kleb.*, □ *Ser.-Ent.*, ▲ *Proteus*)



PC-904(µg/ml)

Fig.3 Correllogram between MICs of PC-904 and CBPC in 100 fold diluted culture

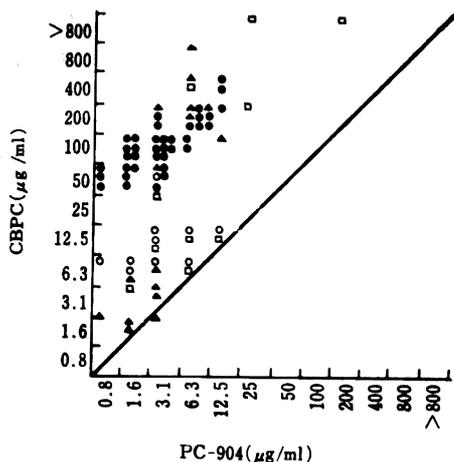


Fig.4 Correllogram between MICs of PC-904 and ticarcillin in original culture

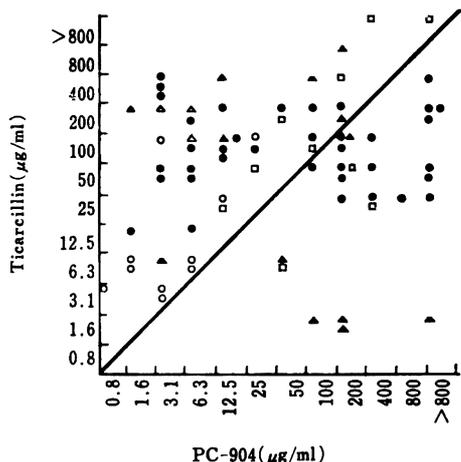


Fig.5 Correllogram between MICs of PC-904 and ticarcillin in 100 fold diluted culture

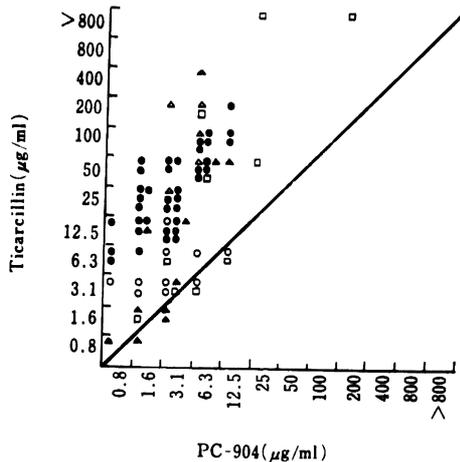
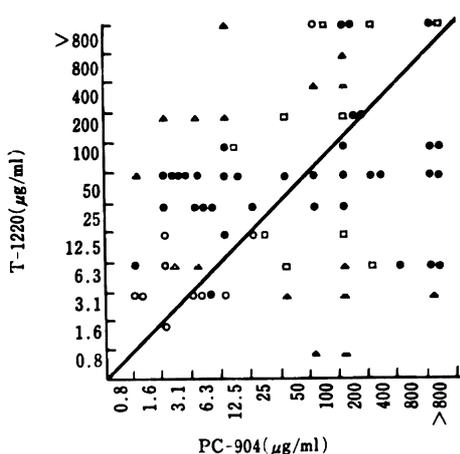


Fig.6 Correllogram between MICs of PC-904 and T-1220



PC-904 では著しく MIC 値が小となり、菌属を問わず CBPC よりはるかに優れた MIC 値となったことが相関図から明らかである。また、交差耐性についてもその傾向は認められなかった。

Ticarcillin との感受性相関を同様にして、原液接種時の MIC 値と 100 倍希釈液接種時の、MIC 値についてそれぞれ図示したのが Fig.4, Fig.5 である。CBPC との相関の検討でみられたのと同じ傾向が認められる。

T-1220 との感受性相関を同様にして、原液接種時の MIC 値と 100 倍希釈液接種時の、MIC 値についてそれぞれ図示したものが Fig.6, Fig.7 である。Fig.6 の原液接種のほうは、両者の MIC 値はほとんど無秩序のように分布したが、菌属の相違によって幾分いずれか一方の抗菌力のすぐれた傾向を認めた。すなわち、クレブシェラで PC-904 の抗菌力が優れ、プロテウスで T-1220

の抗菌力がやや大きいものが、比較的多く認められた。緑膿菌でも幾分 PC-904 に優るものが多いようであった。Fig.7 の 100 倍希釈液接種のほうでは PC-904, T-1220 と類似した態度を示してすべての菌株の MIC は左下方へ集約し、ほとんど甲乙をつけ難い優れた MIC 値となった。とくに、緑膿菌では、PC-904 に対する MIC 値のほうが T-1220 に対する MIC 値より小さく、PC-904 の抗菌力が T-1220 より優れている印象であった。

2. 血中・胆汁中・尿中濃度

体液濃度測定は、*M. luteus* ATCC 9341 株を用いる薄層カップ法により、標準曲線は pH 7.0 リン酸緩衝液により作製した。

(1) CCl<sub>4</sub> 障害ラットにおける血中・胆汁中濃度

CCl<sub>4</sub> 1 ml/kg を 3 日間筋注した 1 群 3 匹のラットと、正常対照ラットに対し、PC-904 50 mg/kg を皮下注射

Fig.7 Correllogram between MICs of PC-904 and T-1220(100x)

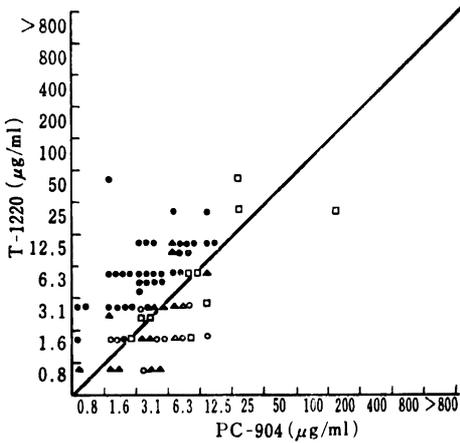


Fig.8 Serum and biliary levels of PC-904 in rats 50 mg/kg s.c. Biliary recoveries in 6 hours normal : 34.1%, CCl<sub>4</sub> : 24.5%

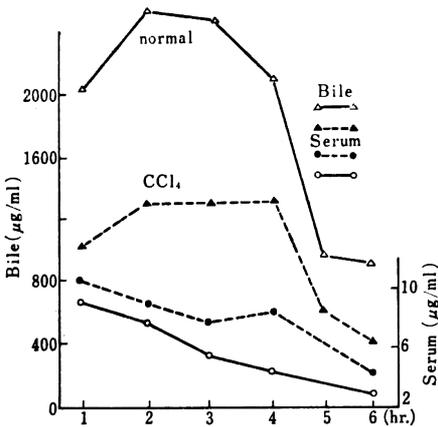
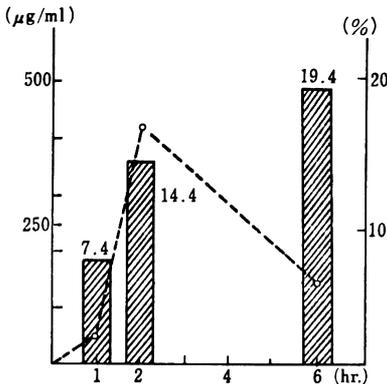


Fig.10(1) Urinary levels and recovery rate of PC-904



し、総胆管に入れたカニューレから胆汁を採取した。その成績は、Fig.8 のようで、血中濃度は CCl<sub>4</sub> 障害群で少し高かったが、胆汁中濃度ははるかに低値を示した。6時間までの胆汁中排泄率は、CCl<sub>4</sub> 障害群 24.5%、正常群 34.1% であった。

(2) ヒトにおける成績

61 歳、F 例(総胆管切開、T 字管挿入)に PC-904 250 mg を筋肉注射したのちの血中濃度は Fig.9 のようで、ピークは1時間後にあって、9 μg/ml を示した。6時間までの尿中および胆汁中回収率は Fig.10 のようで、それぞれ 19.4% および 9.4% であった。2~4 時間に採取した胆汁中濃度は 240 μg/ml と高値を示した。

3. 臨床例

(1) K. W. 54 歳、M. (Fig.11)

脳炎で意識障害、発熱あり、気管切開、膀胱留置カテーテルを設置した患者で、尿中からクレブシエラを 10<sup>5</sup>/ml 以上検出し、気管切開口から採取した喀痰から緑膿

Fig.9 Serum level of PC-904 after i.m. administration of 250 mg in the patient with T-tube

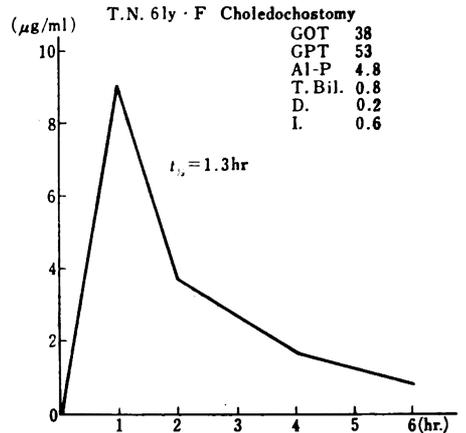


Fig.10(2) Biliary levels and recovery rate of PC-904

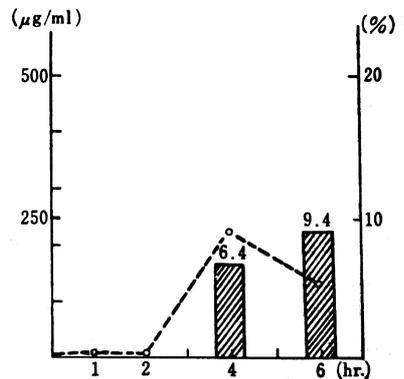


Fig.11 K. W. 54 y. M.

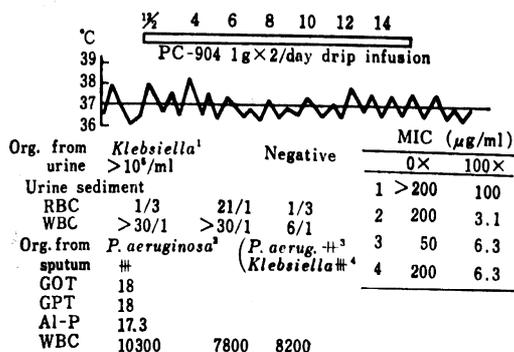
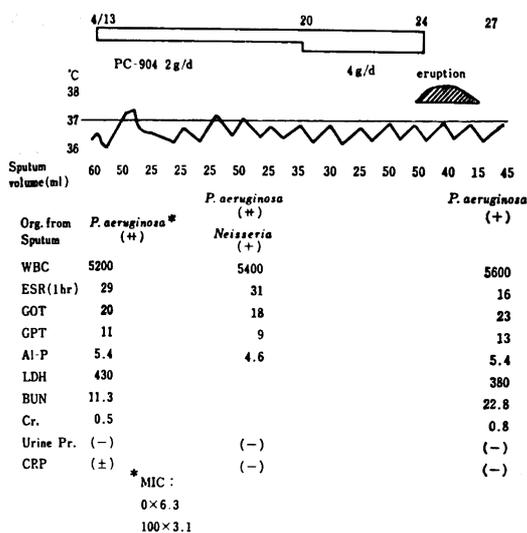


Fig.12 M. K. 54 y. F. Bronchiectasia



菌を純培養状に認めたので、PC-904 1日 2g, 分2にて、点滴静注し、13日間施行した。1週間後尿中の菌は消失したが、喀痰からの培養で緑膿菌はやや減少したが、クレブシエラ多数の出現を認め、尿路感染に有効、気道感染に無効と判定された。分離菌のMIC値から見ると、確かに充分効果を期待しうる程度の感性菌でありながら喀痰中から検出され続けていたから、なお局所濃度が不足していたのであろう。副作用は認められなかった。臨床検査値の推移を Table 3 に示す。

(2) M. K. 54 歳, F. (Fig.12)

気管支拡張症で入院し、緑膿菌を検出し、1日の喀痰量が数十 ml くらいある患者であるが、諸抗生剤を用いても緑膿菌の検出が続くので、52年4月13日からPC-904 1日 2g を分2にて点滴静注した。なお、不変であったので途中から1日 4g の倍量にして続行し、4月24日まで施行した。しかし25日朝に至り、右手背前腕、左右上腕、右下腿などに痒疹を伴う膨疹の発生を認

Table 3 Laboratory findings in case KW

Laboratory findings	B	D	D	A
	11/29	12/9	12/13	12/16
RBC (10 <sup>4</sup> )	452	446		456
Hb	14.8	14.8		14.4
Ht	41.5	41.5		42.5
WBC	8100	8200		5900
E (%)	9	4		7
B	0	1		0
N	58	66		56
Ly	21	22		30
M	12	8		7
Pl (10 <sup>4</sup> )	41.8	34.2		
Na	144	138		133
K	3.9	4.3		4.0
Cl	106	103		97
GOT	18	22	31	
GPT	18	14	22	
Al-P	17.3	20.3	18.9	
BUN	10.4	12.6	9.0	10.8
Cr	0.7	0.6	0.6	0.7
Urine {Pr. Sug.	—	—	—	—
Sed WBC	30/1	6/1	2/1	4/1

B : before treatment, D : during treatment, A : after treatment

めたので、本剤の投与を中止した。これらの発疹はすべて翌日には消失した。喀痰量は不変であったが、検出される緑膿菌の菌数の幾分の減少を認めた。全身状態は不変であった。無効と判定された。前例と同様、局所への移行が充分でなかったと想定される。

II. 考 察

PC-904 は、その抗菌力が従来の CBPC, SBPC, さらに ticarcillin より優れていることは報告<sup>1)</sup>のとおりであった。しかし、接種菌量の影響が、CBPC 並みであるとの点はやや相違した成績を示し、PC-904 ではブイオン1夜培養を100倍希釈して接種すると、ひろく各菌属においてMIC値は著しく小さくなることを経験し、CBPCにおける2~3段階の差とは著しく相違した。このような現象は、pivmecillinam, T-1220 など種々の薬剤でも観察されているが、このことの有する臨床的意義はなお充分明らかにはされていない。本剤は、ペニリン誘導体であるが、その殺菌作用の発現が遅れることが電顕的観察で知られており、naphthyridine 核というNAと共通の構造が側鎖についていることから、DNAの複製阻害に相当する作用機作をも有するのではないかと、このために菌毒的作用が出るのではないかと推

論がなされている。

本剤がその抗菌力、作用機序などの点で、もっとも類似を示すと考えられるのは T-1220 であろう。T-1220 との MIC 相関では両者の成績には甲乙をつけ難い感があるが、仔細にみるとプロテウスでは T-1220 のすぐれるものがやや多く、また緑膿菌では PC-904 の優れるものが、やや多い印象であった。被検株が少ないので結論的なことはいい難いが、さらに株数を増して検討する必要がある。とくに緑膿菌において本剤のほうが幾分でも抗菌力の優れていることは、緑膿菌に対する強力な抗菌薬が少なく、その探究が主流であることを考えると、大きなメリットとなるであろう。ただ、薬剤の有する毒性の問題からその使用量が制限されることがあるとすれば別である。

本剤はペニシリン系抗生物質であり、ヒトにおいても胆汁中排泄は良好であり、血中濃度をはるかに上回る濃度を記録することができた。イヌの実験で、投与量を上げていき、だいたい 100 mg/kg を超すと、やや急に尿中排泄率が増加しはじめるという報告<sup>2)</sup>があるが、RFP などと類似した機序が推定され、投与方法の工夫が臨床効果に影響を及ぼすこととなるかもしれない。

その他、本剤は類似ペニシリン誘導体の中でとりわけ蛋白結合率が大きい薬剤であることが注目されるが、臨

床的にどのような意味をもってくるかは今後の問題であろう。

### III. 結 論

新しい合成ペニシリン剤 PC-904 について 2, 3 の検討を行ない、次の成績を得た。

1. 臨床材料分離各種グラム陰性桿菌の感受性値を測定した。ブイオン 1 夜培養原液接種時に比し、100 倍希釈液接種時には MIC 値が著しく小さく、よい感受性を示した。CBPC, ticarcillin との相関では、100 倍希釈液接種時において著明にすぐれていた。

2. CCl<sub>4</sub> 障害ラットにおける胆汁中濃度は正常群に比しはるかに低く、血中濃度は少し高かった。

3. 喀痰と尿から緑膿菌とクレブシエラを検出した 1 例では、喀痰からの菌は消失しなかったが、尿からは消失した。緑膿菌感染を伴った気管支拡張症の 1 例では、菌の消失をみなかった。この例では発疹をみとめた。

### 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) 紺野昌俊 : PC-904 研究会発表, 1976

## STUDIES ON PC-904

KEIMEI MASHIMO, OTOHIKO KUNII, KAZUFUTO FUKAYA,

KOICHIRO IWATA and NOBUKO SATOMI

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science,  
University of Tokyo

On a new semisynthetic penicillin, PC-904, some clinical studies were performed and the following results were obtained.

1. The sensitivity tests of clinical isolates of gram-negative bacilli were performed. Comparing with the MIC values obtained using original overnight broth culture, as inoculum, the MIC values in 100-fold diluted culture were markedly small, showing good antibacterial activity of PC-904. The superiority was clearly demonstrated in the correlation of MICs between carbenicillin or ticarcillin in inoculum size of 100-fold diluted culture.

2. In CCl<sub>4</sub>-pretreated rats, biliary level was far lower, but serum level was somewhat higher than that of controls respectively.

3. To one patient from whose sputum and urine *P. aeruginosa* and *Klebsiella* had been found simultaneously, PC-904 was administered in drip infusion. *Klebsiella* disappeared from urine, but *P. aeruginosa* remained in sputum.

Another patient of bronchiectasia infected with *P. aeruginosa* did not respond well. After 11 day-dosing of PC-904, urticaria-like eruption appeared. Recovery followed promptly the cessation of therapy.