

## PC-904 の基礎的臨床的検討

中川圭一・小山 優・鈴木達夫

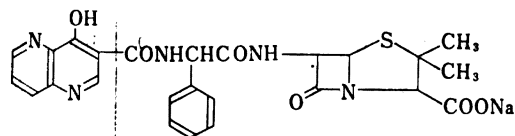
川口義明・本島新司

東京共済病院内科

横 沢 忠 博

東京共済病院検査科

PC-904 は住友化学工業株式会社において新しく合成された、グラム陽性菌にも効果はあるが、とくにグラム陰性菌には Gentamicin とほぼ同様の効果を *in vitro* で示すなど、従来のペニシリンに見られない半合成ペニシリンであり、構造式は下記のとおりで、分子式は  $C_{25}H_{22}N_3NaO_6S$ 、分子量は 543.53 である<sup>1),2)</sup>。



われわれはこのたび本剤について、若干の基礎的ならびに臨床的検討を行なったので、それらの成績について報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1) 測定方法

臨床材料から分離した、*E. coli* 25 株、ABPC 耐性の *E. coli* 27 株、*Klebsiella* 25 株、*Pseudomonas aeruginosa* 50 株、*Serratia marcescens* 25 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<sup>3)</sup>にしたがい、寒天平板希釈法により測定し、

T-1220, CBPC のそれと比較した。また接種菌量は原液 ( $10^8$ /ml) および 100 倍 ( $10^6$ /ml) の 2 段階とした。

## 2) 成績

*E. coli* 25 株に対する PC-904 の感受性分布は Fig. 1, Fig. 2, Table 1 に示すとおり、 $10^8$ /ml 接種では  $1.56 \mu\text{g/ml}$  に MIC の peak があり、大部分の菌株は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示し、 $100 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示したものは 20% であった。これらの成績は T-1220 ときわめて類似した分布であり、CBPC より優れた感受性であった。 $10^6$ /ml 接種では peak は  $0.78 \mu\text{g/ml}$  で、80% の菌株が  $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$  の MIC となり、 $10^8$ /ml のときより全体的に 1 管ほど抗菌力が強くなったが、 $100 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示したものはやはり 20% あった。T-1220 とは  $10^8$ /ml のときと同様類似した MIC であり、CBPC より優れていた。ABPC 耐性 (MIC  $\geq 200 \mu\text{g/ml}$ ) の *E. coli* 27 株に対する PC-904 の MIC は Table 2 にみるとおり、 $10^8$ /ml の接種菌量では 50 ~  $100 \mu\text{g/ml}$  のものが 17 株で ABPC よりすぐれていたが、 $10^6$ /ml のそれでは ABPC と大差はなかった。

*Klebsiella* 25 株に対しては、Table 1, Fig. 3, Fig. 4 に示すとおり、 $10^8$ /ml では 80% 以上が  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の MIC であり、T-1220, CBPC も同様であった。 $10^6$ /

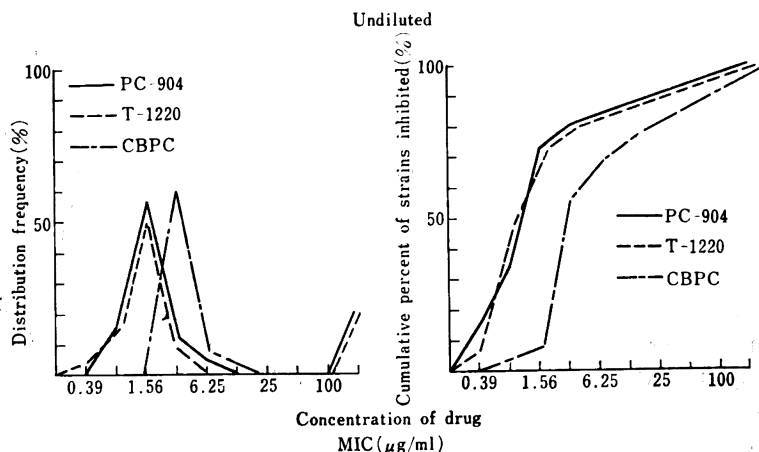
Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Escherichia coli* 25 strains

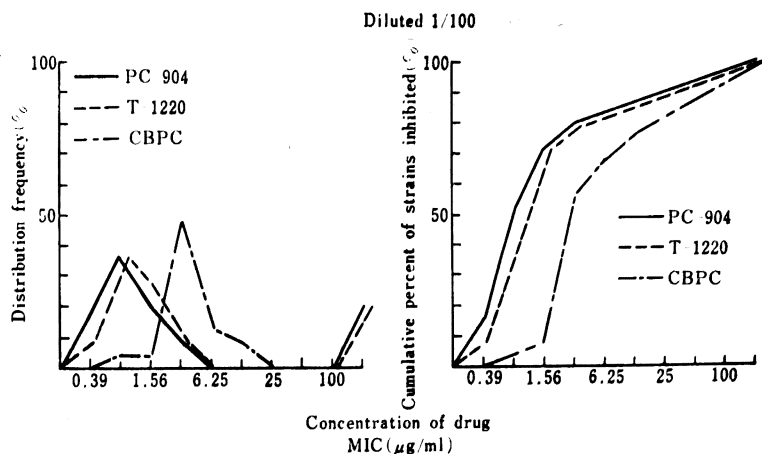
Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Escherichia coli* 25 strains

Table 1 Sensitivity of clinical isolates to PC-904

| Organism                      | No. of strain | Inoculum size | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |      |      |      |      |      |    |    |     |      |
|-------------------------------|---------------|---------------|--------------------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
|                               |               |               | 0.20                     | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| <i>E. coli</i>                | 25            | $10^8$        |                          |      | 2    | 14   | 3    | 1    |      |    |    |     | 5    |
|                               |               | $10^6$        | 1                        | 3    | 9    | 5    | 2    |      |      |    |    |     | 5    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | 25            | $10^8$        |                          |      |      |      |      |      |      |    |    | 5   | 20   |
|                               |               | $10^6$        |                          |      |      |      |      | 5    | 13   | 4  | 1  |     | 2    |
| <i>Serratia marcescens</i>    | 25            | $10^8$        |                          |      |      |      |      | 4    | 3    | 3  | 2  | 9   | 4    |
|                               |               | $10^6$        |                          |      | 1    |      | 1    | 13   | 5    |    | 2  |     |      |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 50            | $10^8$        |                          |      |      | 13   | 11   | 6    | 1    | 5  | 5  | 3   | 6    |
|                               |               | $10^6$        |                          | 7    | 28   | 11   | 3    | 1    |      |    |    |     |      |

Table 2 Sensitivity of ABPC resistant *E. coli* to PC-904

|                           | Inoculum size | Drug   | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |     |     |     |     |      |       |
|---------------------------|---------------|--------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|------|-------|
|                           |               |        | 50                       | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | >1600 |
| <i>E. coli</i> 27 strains | $10^8$        | ABPC   |                          |     |     | 5   | 1   | 2    | 19    |
|                           | $10^6$        |        |                          |     | 4   | 7   | 6   | 4    | 6     |
|                           | $10^8$        | PC-904 |                          | 1   | 2   | 3   | 1   | 1    | 19    |
|                           | $10^6$        |        | 8                        | 9   | 4   | 2   | 1   |      | 3     |

ml においては 12.5 $\mu\text{g/ml}$  に peak があり, 100 $\mu\text{g/ml}$  以上のものは 8% で  $10^8/\text{ml}$  に比し感受性は上昇している。T-1220 とはほぼ同様の分布であり, CBPC に対しては  $10^8/\text{ml}$  のときと同様大部分が  $\geq 100\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。

*Pseudomonas* 50 株に対しては, Table 1 に示すとおり,  $10^8/\text{ml}$  では 1.56 $\sim$ >100  $\mu\text{g/ml}$  に広く分布し, 半数が 1.56 $\sim$ 3.13 $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示したが,  $10^6/\text{ml}$  では 0.39 $\sim$ 6.25 $\mu\text{g/ml}$  に分布し, 半数以上が  $\leq 0.78\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。また  $10^8/\text{ml}$ ,  $10^6/\text{ml}$  両者とも

に PC-904 の感受性は Fig. 5, Fig. 6 に示すとおり T-1220, CBPC に比しすぐれていた。

*Serratia* 25 株に対する PC-904 の MIC は Table 1 に示すとおり,  $10^8/\text{ml}$  では 6.25 $\sim$ >100 $\mu\text{g/ml}$  に分布し,  $\geq 100\mu\text{g/ml}$  のものが約半数であったが,  $10^6/\text{ml}$  ではほとんどが  $\leq 12.5\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。また, T-1220, CBPC との比較では Fig. 7, Fig. 8 に示すとおり, PC-904 の本菌に対する感受性は前 2 者に比し若干劣っていた。

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* 25 strains

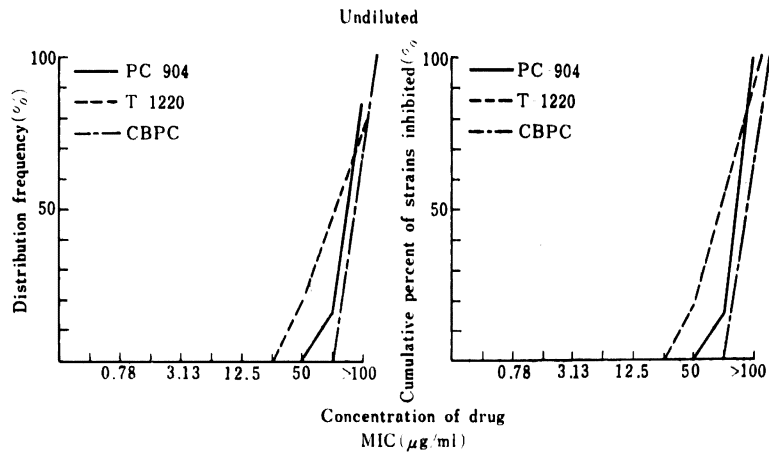


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* 25 strains

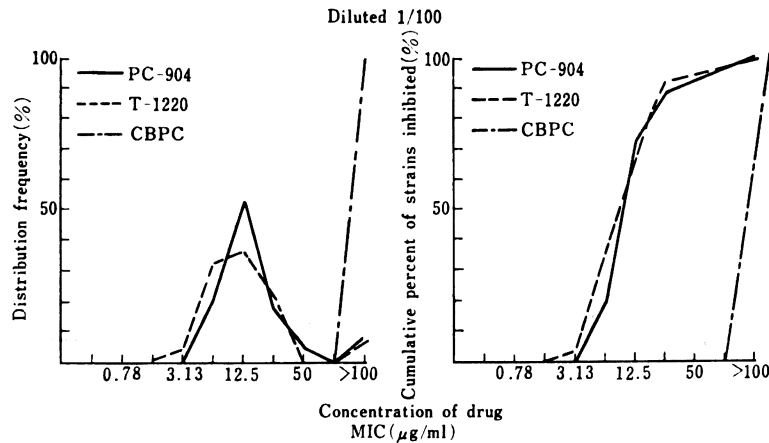


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas aeruginosa* 50 strains

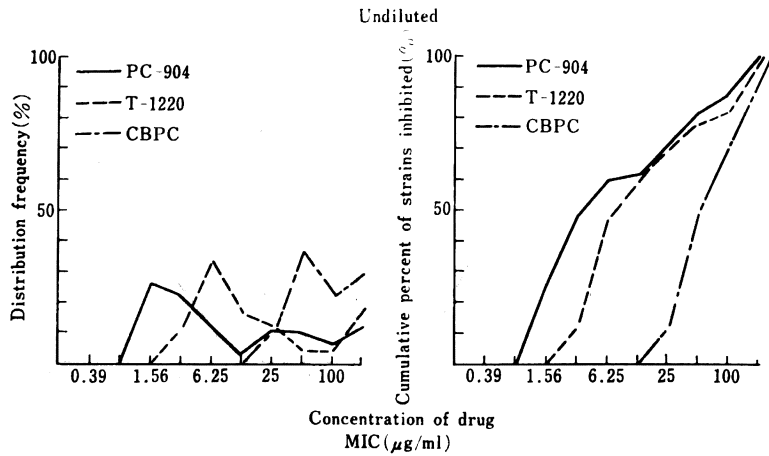


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas aeruginosa* 50 strains

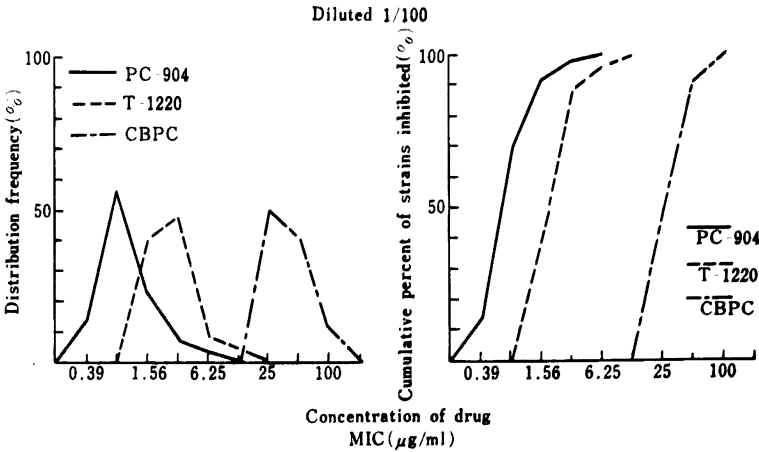


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens* 25 strains

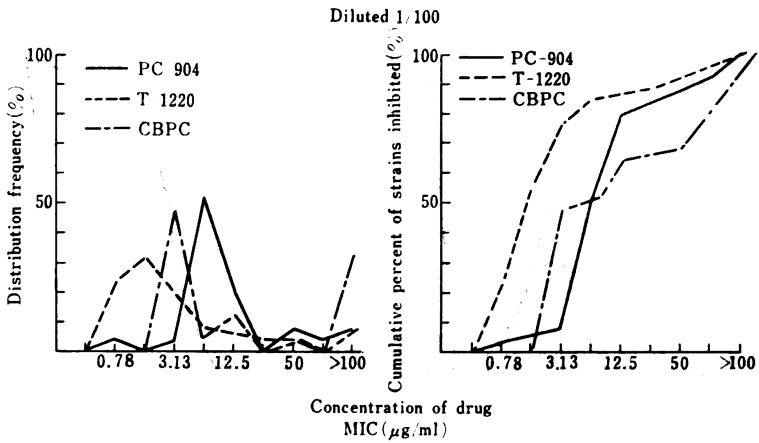


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens* 25 strains

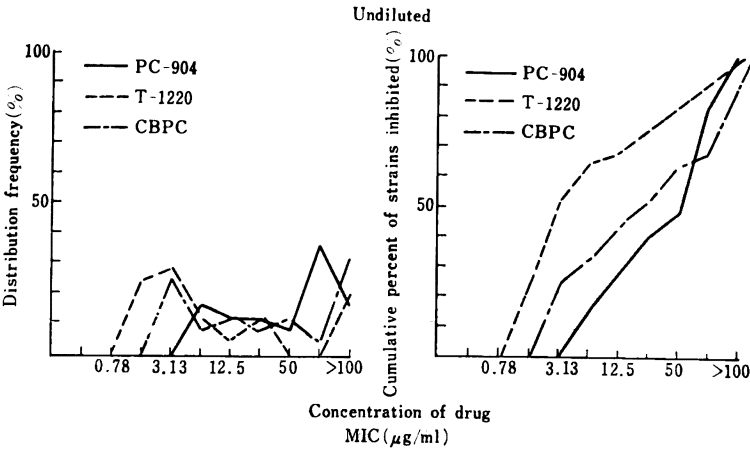


Table 3 Serum concentration of PC-904

1g/500 ml saline solution  
drip infusion 2 hr.

| Patient           | Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) |              |              |             |              |              |
|-------------------|------------------------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
|                   | 1/2                                      | 1            | 2            | 4           | 6            | 12 hr.       |
| 1. T. A. ♂ 74 yr. | 11.0<br>33.0                             | 11.0<br>49.0 | 26.0<br>61.0 | 5.2<br>34.0 | 3.13<br>22.0 | 0.39<br>11.0 |
| 2. J. S. ♀ 63 yr. | 8.3                                      | 15.0         | 26.0         | 8.0         | 4.2          |              |
| 3. I. I. ♀ 72 yr. |                                          | 95.0         | 100.0        | 15.7        | 9.7          |              |
| Mean              | 17.4                                     | 42.5         | 53.25        | 15.7        | 9.7          | 5.6          |

## Urinary recovery

| Patient        |                  | 0~2 | 2~4 | 4~6 hr. | Total |
|----------------|------------------|-----|-----|---------|-------|
| T. A. ♂ 74 yr. | $\mu\text{g/ml}$ | 680 | 440 | 720     | 304mg |
|                | ml (volume)      | 200 | 209 | 105     | 30.4% |
|                | mg               | 136 | 92  | 76      |       |

Table 4 Biliary excretion of PC-904 in patients with external bile drainage after cholecystostomy

1 g/500 ml saline solution  
drip infusion 2 hr.

| T. A. ♂ 74 yr. | Hrs after DI<br>$\mu\text{g/ml}$ | 1/2 | 1   | 2   | 4 hr |
|----------------|----------------------------------|-----|-----|-----|------|
|                |                                  | 136 | 116 | 3.6 | 0.6  |

|                   |                                    | 0~1  | 1~2   | 2~3   | 3~4   | 4~5   | 5~6 hr. | Total           |
|-------------------|------------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|---------|-----------------|
| I. I. ♀<br>72 yr. | Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 82.0 | 136.0 | 192.0 | 344.0 | 352.0 | 200.0   |                 |
|                   | Volume of bile (ml)                | 29.0 | 33.0  | 34.5  | 33.5  | 31.0  | 36.5    | 197.5           |
|                   | Amount of PC-904 excreted (mg)     | 2.4  | 4.5   | 6.6   | 11.5  | 10.9  | 7.3     | 43.2mg (4.32 %) |

## II. 点滴静注後の血清中濃度, 胆汁, 尿中排泄

PC-904 1g を 500ml の生食水に溶解し, 2 時間で点滴注入した際の血清中濃度, 胆汁排泄, 尿中排泄率を 3 例の患者について測定した。

測定法は thin layer disc 法を用い, test organism としては *Bacillus subtilis* ATCC 6633, 使用培地は antibiotic medium No.1 (5ml) を用いた。血清中濃度測定に際しては serum Moni-Trol I で純末を希釈して標準曲線を作成した。また胆汁, 尿中濃度測定に際しては 1/15 M PBS (pH 6.4) で純末を希釈し標準曲線を作成した。

## 1) 血清中濃度

3 例の患者で 4 回測定した。その結果は, Table 3 にみられるとおり, 点滴終了時が最も高く, 平均で 53.25  $\mu\text{g/ml}$ , 点滴終了後漸減するが 12 時間後でも 2 例の平均で 5.6  $\mu\text{g/ml}$  がみとめられた。第 1 例は 2 回血中濃度測定を施行したところ, かなりの差がみられ, 第 3 例も 1g としてはかなり高い血中濃度がえられた。第 1, 第

3 例はともに脾癌による閉塞性黄疸のため外胆汁瘻を作成し, 接続的に胆汁排泄を行っていた患者であり, 第 2 例は糖尿病に合併した急性腎盂腎炎であった。これらの結果から患者においては健康成人に比し, 血清中濃度にはかなりのバラツキがみられ, どちらかといえば血中濃度の peak も高く持続も長いのではなかろうかと考えられる。

## 2) 胆汁中濃度

第 1 例, 第 3 例につき外胆汁瘻から流出する胆汁中の濃度を測定した。その結果は Table 4 に示すとおりである。

第 1 例においては PC-904 1g drip infusion 後, Table 4 に示す時間に胆汁を採取し, その濃度を測定したものであるが, 第 3 例においては 1 時間ごとの胆汁の排泄量および  $\mu\text{g/ml}$  を測定して 6 時間までの回収率をも測定した。第 1 例では点滴開始後 30 分が peak で 136  $\mu\text{g/ml}$  を示し, 第 3 例は点滴開始後 4~5 時間が peak で 352  $\mu\text{g/ml}$  ときわめて高い値を示した。胆汁中回収率

Table 5 Clinical results of PC-904

| No. | Name | Age<br>Sex | Diagnosis<br>(Complication)                                               | Daily<br>dose (g)                                                                                                                                                                                         | Duration<br>(Total<br>dose) | Isolated organism (MIC of PC 904 $\mu\text{g/ml}$ )                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Effect    |                   | Side<br>effect |
|-----|------|------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------|----------------|
|     |      |            |                                                                           |                                                                                                                                                                                                           |                             | Before administration                                                                                                                                                | After administration                                                                                                                                                                                                                                                                      | Clinical  | Bact.             |                |
| 1   | S.S. | 62<br>M    | Acute cholecystitis<br>(cholelithiasis)                                   | D I<br>1 $\times$ 2<br>2.0                                                                                                                                                                                | 14<br>(28 g)                |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Fair      | Unknown           | —              |
| 2   | S.I. | 56<br>F    | Acute cholecystitis<br>(D.M.)                                             | D I<br>1 $\times$ (2)<br>(2.0)                                                                                                                                                                            | 1<br>(0.1 g)                | <i>Citrobacter</i><br><i>Streptococcus</i>                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | /         | /                 | rash           |
| 3   | K.A. | 74<br>M    | Cholangitis<br>(Post cholecystostomy)                                     | D I<br>1 $\times$ 2<br>2.0                                                                                                                                                                                | 13<br>(27 g)                | <i>Klebsiella</i> #<br><i>Ps. aerug.</i> ++                                                                                                                          | <i>Klebsiella</i><br>(50 (10 <sup>6</sup> )<br>6.25 (10 <sup>6</sup> )<br><i>Enterobacter</i> ++<br>( $>100$ (10 <sup>6</sup> )<br>(10 <sup>6</sup> ))                                                                                                                                    | Poor      | Fair<br>(altered) | —              |
| 4   | K.O. | 66<br>M    | Acute U.T.I.<br>(Cerebral bleeding)<br>D.M.                               | D I<br>1 $\times$ 2<br>2.0                                                                                                                                                                                | 26<br>(52 g)                | <i>Ps. aerug.</i> 10 <sup>7</sup> /ml<br><i>Enterococci</i> .                                                                                                        | G.N.R. 10 <sup>6</sup> /ml                                                                                                                                                                                                                                                                | Fair      | Good              | rash           |
| 5   | K.K. | 89<br>F    | Acute U.T.I.<br>(Cerebral arterioscle<br>rosis)                           | D I<br>1 $\times$ 2<br>2.0                                                                                                                                                                                | 8<br>(16 g)                 | <i>Ps. aerug.</i> 10 <sup>6</sup> /ml<br><i>Klebsiella</i> 10 <sup>6</sup> /ml<br><i>Enterococci</i> ++                                                              | Unseen                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Good      | Good              | —              |
| 6   | I.S. | 63<br>F    | Acute pyelonephritis<br>(D.M.)                                            | D I<br>1 $\times$ 2<br>2.0                                                                                                                                                                                | 4<br>(7 g)                  | <i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> /ml                                                                                                                                   | <i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> /ml                                                                                                                                                                                                                                                        | Poor      | Poor              | —              |
| 7   | F.M. | 86<br>F    | Acute U.T.I.<br>(Cerebral thrombosis)                                     | D I<br>1 $\times$ 2<br>2.0                                                                                                                                                                                | 14<br>(28 g)                | <i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> /ml<br><i>Ps. aerug.</i> 10 <sup>6</sup> /ml                                                                                          | <i>E. coli</i> ( $>100$ (10 <sup>6</sup> )<br>10 <sup>7</sup> /ml 100 (10 <sup>6</sup> )<br><i>Ps. aerug.</i> (3.13 (10 <sup>6</sup> )<br>10 <sup>7</sup> /ml 1.56 (10 <sup>6</sup> )<br><i>Klebsiella</i><br>10 <sup>7</sup> /ml ( $>100$ (10 <sup>6</sup> )<br>1.25 (10 <sup>6</sup> )) | Poor      | Poor              | —              |
| 8   | E.S. | 87<br>M    | Acute cystitis<br>(Cerebral thrombosis)<br>Prostata hypertrophy           | D I<br>2 $\times$ 1<br>I V<br>2 $\times$ 1<br>4.0                                                                                                                                                         | 7<br>(28 g)                 | <i>Ps. aerug.</i> 10 <sup>7</sup> /ml                                                                                                                                | <i>Klebsiella</i> 10 <sup>6</sup> /ml<br><i>Prot. morg.</i> 10 <sup>6</sup> /ml                                                                                                                                                                                                           | Fair      | Fair<br>(altered) | rash           |
| 9   | T.M. | 67<br>M    | Chronic pyelonephritis<br>(D.M.<br>Prostata carcinoma<br>Liver cirrhosis) | D I<br>2 $\times$ 1<br>I V<br>2 $\times$ 1<br>4.0                                                                                                                                                         | 5<br>(20 g)                 | <i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> /ml                                                                                                                                   | <i>Micrococcus</i><br>10 <sup>7</sup> /ml                                                                                                                                                                                                                                                 | Good      | Good              | —              |
| 10  | T.A. | 57<br>F    | Acute bronchitis<br>(Asthma bronchiale)                                   | D I<br>1 $\times$ 2<br>2.0                                                                                                                                                                                | 10<br>(20 g)                | <i>E. coli</i> 3 col.<br>(1.56 (10 <sup>6</sup> )<br>0.78 (10 <sup>6</sup> ))                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Good      | Unknown           | —              |
| 11  | M.O. | 24<br>F    | Acute pyelonephritis                                                      | $\left. \begin{matrix} \text{D I} \\ \text{I V} \\ \text{I V} \end{matrix} \right\} \times 7$<br>$\left. \begin{matrix} \text{D I} \\ \text{I V} \\ \text{I V} \end{matrix} \right\} \times 8$<br>2.0-1.0 | 15<br>(22 g)                | <i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> /ml<br>(6.25 (10 <sup>6</sup> )<br>1.56 (10 <sup>6</sup> ))                                                                           | Unseen                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Good      | Good              | —              |
| 12  | S.K. | 74<br>F    | Acute U.T.I.<br>(Cerebral thrombosis)                                     | D I<br>1 $\times$ 1<br>I V<br>1 $\times$ 1<br>2.0                                                                                                                                                         | 10<br>(20 g)                | <i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> /ml<br>(1.56 (10 <sup>6</sup> )<br>1.56 (10 <sup>6</sup> ))                                                                           | Unseen                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Fair      | Good              | —              |
| 13  | C.K. | 61<br>F    | Acute pneumonia<br>→Pyothorax                                             | $\left. \begin{matrix} \text{D I} \\ \text{I V} \end{matrix} \right\} \times 8$<br>$\left. \begin{matrix} \text{D I} \\ \text{I V} \end{matrix} \right\} \times 13$<br>4.0-2.0                            | 21<br>(58 g)                | <i>E. coli</i> #<br><i>Klebsiella</i> +<br><i>Serratia</i> + (sputum)<br><i>E. coli</i> + (1.56 (10 <sup>6</sup> )<br>1.56 (10 <sup>6</sup> ))<br>(pleural effusion) | During and after<br>treatment<br><i>Klebsiella</i> # → #<br>(25 (10 <sup>6</sup> )<br>6.25 (10 <sup>6</sup> )<br><i>Serratia</i> 1 col → #<br>( $>100$ (10 <sup>6</sup> )<br>3.13 (10 <sup>6</sup> ))                                                                                     | Poor      | Fair              | —              |
| 14  | Y.Y. | 30<br>M    | Acute pneumonia                                                           | $\left. \begin{matrix} \text{D I} \\ \text{I V} \end{matrix} \right\} \times 10$<br>$\left. \begin{matrix} \text{I V} \\ \text{I V} \end{matrix} \right\} \times 5$                                       | 15<br>(25 g)                | Normal                                                                                                                                                               | <i>H. inf.</i><br><i>H. parainf.</i>                                                                                                                                                                                                                                                      | Excellent | Unknown           | —              |

は 4.32% であった。

### g) 尿中排泄率

尿中排泄率は第 1 例においては Table 3 に示すとおり、6 時間までに 30.4% が回収された。また第 3 例は 6 時間までに 23.4% が回収された。

## III. 臨床成績

臨床実験例は 14 例で、呼吸器感染症 (RTI) 3 例、胆道感染症 (BTI) 3 例、尿路感染症 (UTI) 8 例である。投与方法は大部分は点滴で行ない、投与量は 1 日 1g から 2g を 2 回に分けて投与し一部静注も行なった。点滴注入は生食水あるいはキシリット 300ml, 5% グルコースあるいは生食水 500ml に溶解, 1~2 時間かけて注入した。静注は生食水あるいは 5% グルコース 20ml に溶解し, 約 3 分間で注射した。

臨床成績は Table 5 に示すとおりであり、各症例について、経過の概略および効果判定についてのべる。

症例 1 62 歳, 男性。総胆管結石に胆道炎を起した症例で、嘔気が強く胆汁採取不可能であったため、起炎菌は不明である。本剤 1 日 2g で治療を行なった。自覚症状では改善がみられたが、白血球数が正常化するまでに 1 週間以上かかり、すべての検査所見の正常化まで、12 日間を要した。臨床的效果はやや有効とした。

症例 2 56 歳, 女性。急性胆のう炎の症例で、本剤を点滴で 1g 投与したところ、点滴開始後 30 分で発疹出現し、投薬を中止した。発疹は顔面に痒痒を伴う丘疹であったが、中止後 2 時間位で消失した。効果判定は不能である。

症例 3 74 歳, 男性。脾癌で総胆管閉塞を起し、外胆汁瘻にネラトンを挿入してある症例で、約 10 日間ほどの発熱があり、白血球増多、胆汁から *Klebsiella*, *Pseudomonas* が検出された。本剤にて治療を開始したが 1 日 2g 13 日間治療後も発熱は続き、白血球数不変で、臨床的に無効であった。細菌学的には *Pseudomonas* は消失、*Enterobacter* が出現した。

症例 4 66 歳, 男性。脳出血のため入院中、留置カテーテルを使用していて、尿路感染症を併発した。尿中から *Pseudomonas* が  $10^7$ /ml 検出された。臨床症状は本剤投与 3 日目に解熱、改善されたが、諸検査の正常化まで 2 週間以上を要したので、臨床的にはやや有効とした。尿中 *Pseudomonas* は消失した。

本例は投与 25 日目に発疹が下腿、臀部に出現したので翌日本剤投与を中止した。中止翌日には発疹は消失した。

症例 5 89 歳, 女性。脳動脈硬化症、老衰のために尿失禁あり、留置カテーテルを使用していたところ、尿路感染症を起した。尿培養から *Klebsiella*, *Enterococcus*,

*Pseudomonas* を認めた。本剤 1 日 2g で 8 日間投薬した。尿所見改善、臨床症状も消失し、尿中細菌も陰性化した。臨床的にも細菌学的にも有効とした。

症例 6 63 歳, 女性。糖尿病を基礎疾患とした急性腎盂腎炎の症例、近医で抗生剤 (不明) を投薬され、3 日間服用したが、嘔気嘔吐の副作用あり、続けて服薬できず熱も再び上昇し入院した。入院後すぐに本剤 1 日 2g を 4 日間使用したが解熱せず、検査所見の改善もなかったため、無効とした。

症例 7 86 歳, 女性。脳血栓で入院中の患者、尿失禁のため留置カテーテルを使用していて、尿路感染症を起こした。起炎菌としては、*E. coli*  $10^6$ /ml, *Pseudomonas*  $10^6$ /ml が検出された。本剤 1 日 2g で治療開始したが一時的に有効かと思われたが、再発し 14 日間の投薬にも無効であった。本例から検出された *E. coli* に対する PC-904 の MIC は  $>100 \mu\text{g/ml}$  であった。

症例 8 87 歳, 男性。脳血栓のため入院中、前立腺肥大もあり時々膀胱炎を起す。今回も尿所見陽性、自覚症状あり、さらに発熱も認め UTI として本剤の点滴および静注の 1 日 4g を 7 日間行なった。自覚症状は 5 日目に消失し、7 日目に発疹が上肢に出現したので中止した。7 日目で赤沈値、CRP はやや改善したが白血球が 10,600 であったので臨床的にはやや有効とした。7 日目に尿中 *Pseudomonas* は消失し、*Klebsiella*, *Proteus* に菌交代したが、その後の経過で再発もなかったため、細菌学的にもやや有効とした。発疹は紅斑様の発赤で両上肢に出現したが、併用薬としてアロピジンが投与されていたので、本剤によるものとも断じえない。投与中止翌日消失している。

症例 9 67 歳, 男性。腎結石、前立腺癌を基礎疾患に持つ腎盂腎炎の症例、自覚症状ではほとんどなかったが、腰痛が長く続いたために治療した。本剤の投与量は点滴で 1 日 4g で行なった。尿中、*E. coli* 消失、尿所見の改善もみた。臨床的にも細菌学的にも有効とした。なお本例は肝硬変のため血小板は治療開始前より少なかった。

症例 10 57 歳, 女性。気管支喘息に合併した気管支炎で、CEX 5 日間の内服で無効、本剤に変更後、自覚症状、検査所見とも改善した。喀痰培養では投与前に起炎菌かどうかは、菌数が少ないため不明であるが、*E. coli* がみられ、治療後消失した。臨床的には有効と判定した。

症例 11 24 歳, 女性。4 日前から腰痛、発熱の腎盂腎炎の症状があり、尿培養で *E. coli*  $10^7$ /ml がみられ、本剤の点滴および静注の 1 日 2g を 7 日間行なった。治療開始後 3 日目には平熱となったが、検査所見は 1 週間目でも完全に改善せず、さらに 1 日量 1g で 7 日間続けた。

Table 6 Laboratory findings

| Case No. | Hb   |      | Ht   |      | RBC |     | WBC    |        | Blood picture |    |     |   |        |    | Platelet |    | GOT (IU) |    | GPT (IU) |      | Al-P |    | BUN |     | Cr   |      |      |      |     |     |
|----------|------|------|------|------|-----|-----|--------|--------|---------------|----|-----|---|--------|----|----------|----|----------|----|----------|------|------|----|-----|-----|------|------|------|------|-----|-----|
|          |      |      |      |      |     |     |        |        | EOS           |    | BAS |   | Neutro |    | L        |    | M        |    |          |      |      |    |     |     |      |      |      |      |     |     |
|          | b    | a    | b    | a    | b   | a   | b      | a      | b             | a  | b   | a | b      | a  | b        | a  | b        | a  | b        | a    | t    | a  | b   | a   | b    | a    |      |      |     |     |
| 1        | 12.0 | 9.3  | 38.4 | 28.0 | 437 | 339 | 12,800 | 7,400  | 0             | 1  | 1   | 1 | 95     | 80 | 3        | 13 | 1        | 5  | 10.1     |      | 50   | 43 | 52  | 56  | 17.9 | 32.5 | 50.4 | 35.2 | 2.7 | 1.9 |
| 2        | 14.2 | 13.5 | 40.7 | 40.5 | 432 | 415 | 17,800 | 6,300  | 0             | 0  | 0   | 0 | 86     | 37 | 13       | 63 | 1        | 0  | 23.4     | 30.5 | 40   | 16 | 67  | 11  | 23.8 | 11.7 | 25.1 |      | 1.3 |     |
| 3        | 10.7 | 11.3 |      | 33.5 | 323 | 338 | 8,500  | 9,900  | 18            | 29 | 0   | 0 | 63     | 43 | 17       | 25 | 2        | 3  | 32.4     | 21.4 | 13   |    | 6   |     |      | 4.8  |      | 12.5 |     | 0.7 |
| 4        | 13.5 | 11.4 | 38.0 | 31.8 | 409 | 352 | 12,900 | 8,200  | 1             | 20 | 0   | 0 | 78     | 49 | 21       | 28 | 0        | 3  | 14.6     |      | 14   | 11 | 18  | 9   | 7.5  | 6.6  | 16.8 | 6.8  | 1.0 | 1.1 |
| 5        |      | 9.9  |      | 33.3 | 330 | 313 | 5,800  | 5,500  | 0             | 3  | 0   | 1 | 77     | 76 | 22       | 14 | 1        | 6  | 17.1     |      | 14   |    | 6   |     |      | 3.3  | 13.4 | 12.7 | 0.7 | 0.8 |
| 6        | 11.5 | 11.5 | 33.1 | 34.0 | 347 | 321 | 7,200  | 5,100  | 0             | 2  | 0   | 0 | 80     | 72 | 19       | 21 | 1        | 5  |          | 37   |      | 24 |     | 7.4 |      |      | 18.0 |      |     |     |
| 7        |      | 7.7  |      | 26.4 |     | 244 | 34,000 | 25,800 | 0             | 0  | 0   | 0 | 96     | 71 | 2        | 26 | 2        | 3  | 19.2     | 24   |      | 16 |     |     |      |      | 43.3 |      | 1.6 |     |
| 8        | 13.8 | 11.9 | 37.5 | 36.9 | 431 | 373 | 10,700 | 11,600 | 3             | 5  | 0   | 0 | 76     | 82 | 18       | 9  | 3        | 3  | 26.3     | 20.7 | 6    | 14 | 7   | 9   | 5.4  | 3.8  | 24.2 | 19.6 | 1.1 | 1.1 |
| 9        | 9.2  | 8.9  | 27.0 | 25.9 | 265 | 256 | 4,300  | 3,600  | 1             |    | 1   |   | 33     |    | 58       |    | 7        |    | 7.2      | 3.4  | 38   | 24 | 24  | 16  | 33.3 | 36.7 | 18.1 | 15.6 | 0.7 | 0.7 |
| 10       | 14.1 | 13.0 | 42.0 | 36.4 | 442 | 421 | 11,900 | 4,600  | 10            | 10 | 0   | 2 | 65     | 54 | 21       | 31 | 4        | 0  | 26.5     | 27.4 | 19   | 13 | 15  | 9   | 7.7  | 5.5  | 14.0 | 7.8  |     |     |
| 11       | 8.9  | 10.1 | 31.5 | 32.6 | 339 | 367 | 15,200 | 6,100  | 1             | 0  | 1   | 0 | 70     | 44 | 28       | 44 | 0        | 10 | 31.4     | 24.1 | 8    | 13 | 19  | 6   | 16.1 | 5.3  | 12.5 | 14.9 | 0.9 | 0.8 |
| 12       | 15.3 | 15.7 | 45.8 | 43.3 | 478 | 492 | 15,500 | 10,800 | 0             | 6  | 1   | 0 | 72     | 60 | 19       | 28 | 7        | 6  | 19.6     | 34.6 |      | 22 |     | 11  |      | 4.8  |      | 19.1 |     | 1.1 |
| 13       | 13.1 | 11.3 | 42.0 | 36.5 | 382 | 322 | 22,500 | 12,700 | 0             | 2  | 0   | 0 | 76     | 71 | 24       | 22 | 0        | 5  |          | 20.3 | 13   | 14 | 11  | 7   |      | 5.0  |      | 9.0  |     | 0.8 |
| 14       | 13.4 | 13.4 | 39.9 | 36.7 | 417 | 410 | 19,100 | 7,000  | 0             | 7  | 0   | 1 | 79     | 57 | 17       | 35 | 4        | 0  | 14.0     | 22.2 | 26   | 13 | 45  | 26  | 11.8 | 8.1  | 18.2 | 14.9 | 1.2 | 1.1 |



14日目にはほぼ完治し、*E. coli* も消失した。臨床的、細菌学的に有効と判定した。

症例 12 74歳、女性。脳血栓の2回目の発作で入院、頻尿、尿混濁があり、白血球増多を伴ったため、本剤にて治療した。1日2g、10日間使用した。治療開始後3日目には、*E. coli* 消失、5日目に微熱が消失した。血液所見は10日目終了時でも完全な正常化は得られなかったが、その後再燃なく臨床的にはやや有効、細菌学的には有効と判定したが、総合的には有効であった。

症例 13 61歳、女性。咳嗽、喀痰を主訴として入院、右肺野の肺炎で CEX, ABPC に無効、右湿性肋膜炎を併発、胸水から *E. coli* が培養された。本剤の1日4gにプレドニンを併用した。しばらくは良好な経過であったが、プレドニン中止後再び発熱、白血球増多もあり、その後も持続した。喀痰中細菌の、*Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* のうち *E. coli* だけ消失、他は消失せず、臍胸として外科的処置を必要とした。臨床的にも細菌学的にも無効と判定した。

症例 14 30歳、男性。肺炎、発熱、咳嗽、喀痰を主訴とし、右上肺野の肺炎で入院した。入院後ただちに、本剤の1日2g点滴で治療開始、4日目には平熱となり自覚症状軽減、8日目には X-P でほとんど所見も消失し、非常に良好な経過であった。臨床的に著効と判定した。

以上の14例の本剤の効果は、RTI 3例では、著効1例、有効1例、無効1例、BTI 3例では、やや有効1例、無効1例、不明1例、UTI 8例では、有効3例、やや有効3例、無効2例であった。以上をまとめると、全般的有効率は効果判定不能1例を除き13例についてみると著効1(7.7%)、有効4(30.8%)、やや有効4(30.8%)、無効4(30.8%)となり、著効および有効は5例で、38.5%であった。

#### IV. 副作用

副作用は3例に発疹がみられた。1例は初回点滴1gを半分ほど行なった時点で出現、他は12日目、25日目に出現、いずれも中止により翌日には消失した。

各症例の本剤使用前後の検査結果は Table 6 に示した。

No.1 の症例に、治療後貧血をみたが、これは本剤によるものか、原疾患によるものかは不明である。また Al-P が高値のものがみられるが原疾患によるもので、本剤との関連はない。

No.4 は本剤の投与後25日目に発疹の出現した症例で好酸球増多は、本剤によるものと思われる。その他特別なものはみられなかった。

#### V. 考 按

PC-904 はグラム陰性桿菌、ことに *Ps. aeruginosa*, *E.*

*coli*, *Klebsiella* に対しては CBPC に比べ、すぐれた感受性を示し、*Ps. aeruginosa* に対しては Aminoglycoside 系に近い抗菌力を示した。本菌に対しては従来の合成 PC 系中最もすぐれた感受性を有するものである。吸収・排泄についてみると、1g 点滴静注においては最高26~100 $\mu$ g/ml、6時間後においても3.13~22.0 $\mu$ g/mlの血中濃度がえられ、尿中濃度も400~700 $\mu$ g/mlの濃度がえられた。また本剤の胆汁中への移行はきわめて良好で1g点滴で130~350 $\mu$ g/mlの高濃度に胆汁中に排泄された。

臨床成績についてまず UTI の成績をみると、UTI の無効2例中1例は起炎菌の *E. coli* に対する PC-904 の MIC が >100 $\mu$ g/ml であったので、そのため無効であったと思われる。他の1例の *E. coli* に対する PC-904 の MIC は測定しなかったが、CBPC の disc 感受性が(一)であったことから、PC-904 にも耐性であったとも考えられる。

UTI 8例中7例は、いわゆる複雑性尿路感染症に属するものであったので、この程度の有効率でも PC-904 の基礎的データから妥当な成績であろうと思われる。

RTI は3例しか経験例がないので、本剤の投与量、投与期間などについて論ずることはできないが、いずれにしてもグラム陰性桿菌による RTI と決定した場合に使用すべき薬剤であって、起炎菌不明の RTI に第1次選択として使用すべきものではなからう。

BTI の使用例もわずかに3例であり、1例はわずか1回の投与で中止(発疹のため)し、残りの2例も本剤の効果を判定するには適当な症例ではなかったので、本剤の BTI に対する効果を論ずることはできないが胆汁排泄がきわめて良好なことから BTI には有望な抗生剤といえよう。

副作用として14例中3例に発疹が生じたことは、やや頻度が多すぎると思われるが、いずれも重篤なものではなく、中止後すみやかに消褪している。

検査所見においては好酸球増多が発疹例にあったほかは異常をきたしたものはなかったが本剤は他の抗生剤に比し、やや副作用が多い印象をうけた。

#### VI. む す び

PC-904 につき基礎的臨床的研究を行ない、次の結論をえた。

1) 抗菌力: *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Kleb. pneumoniae* に対して CBPC に比べすぐれた感受性を示した。

2) 吸収および排泄: PC-904 1g を500mlの生食水に溶解し2時間かけて点滴した際の患者3例における平均血中濃度は、1時間後42.5 $\mu$ g/ml、2時間後53.25 $\mu$ g/ml、6時間後9.7 $\mu$ g/mlを示した。

尿中回収率は2例において測定したが6時間までにそれぞれ 30.4%, 23.4% が回収された。

胆汁中排泄は2例の外胆汁瘻の患者で1g点滴注入後の胆汁中濃度を測定した。1例においては点滴開始後30分に130 $\mu$ g/ml, 他の例では点滴開始後4~5時間で352 $\mu$ g/mlの高値を示し、後者においては6時間までに4.32%が胆汁中に排泄された。

3) 臨床成績: 投与例14例中効果判定不能の1例を除いた13例では臨床的效果は著効1例, 有効4例, やや有効4例, 無効4例の結果をえたが, 大部分グラム陰性桿菌による感染症で基礎疾患を有するものであったのでこの程度の効果しかえられなかったことはむしろ当然かもしれない。

4) 副作用: 3例に発疹, 1例に好酸球増多をみたほ

かは特記すべきものはなかった。

以上の結果から, 本剤はグラム陰性桿菌感染症に有用性のある薬剤と思われる。

#### 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
- 3) 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

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL EXAMINATIONS OF PC-904

KEIICHI NAKAGAWA, MASARU KOYAMA, TATSUO SUZUKI,

YOSHIAKI KAWAGUCHI and SHINJI MOTOJIMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

Fundamental and clinical examinations of PC-904 were performed, and the following results were obtained.

#### 1) Antibacterial activity

PC-904 had better susceptibility than CBPC against *Ps. aeruginosa*, *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae*.

#### 2) Absorption and excretion

When 1g of PC-904 dissolved in 500ml of saline was infused for 2 hours into 3 patients, mean serum levels of the drug were 42.5 $\mu$ g/ml, 53.25 $\mu$ g/ml and 9.7 $\mu$ g/ml at 1, 2 and 6 hours after initiation of the infusion, respectively.

Cumulative urinary excretion rates in 2 cases were 30.4% and 23.4% for 6 hours, respectively.

Excretion of the drug into bile was measured in 2 patients with external biliary fistula while i.v. drip infusion of 1g was performed. Bile levels of the drug were 130 $\mu$ g/ml at 30 minutes after the initiation of infusion in one case and 352 $\mu$ g/ml at several hours after in other case. Amount of 4.32% was excreted into bile for 6 hours in the latter case.

#### 3) Clinical results

PC-904 was administered in 14 infections, and majority of them were induced by gram-negative bacilli accompanied with basic diseases. The effect of the drug was considered excellent in 1, good in 4, fair in 4, poor in 4 and not determined in 1 case.