

PC-904 の臨床的検討

渡辺一功・池本秀雄

順天堂大学内科

近年開発された抗生剤の主流は大きく分類するとペニシリン系、セファロスポリン系およびアミノ配糖体の3種であり、多くの有用な薬剤が臨床に供せられている。とくに最近の研究開発の方向としてグラム陰性菌へのスペクトラム拡大をねらったものが多くみられる。

PC-904 は住友化学工業株式会社において、1975年に開発された注射用半合成ペニシリンで、本剤は昭和52年6月に開催された第25回日本化学療法学会総会で基礎的ならびに臨床的研究の成果が報告され、およそその評価をうけている¹⁾²⁾。

その化学構造はアンピシリンのamino基に4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridineを導入したものであり、化学名は sodium (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-(4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxamido)-2-phenyl acetamide]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate で、分子式は $C_{23}H_{22}N_5NaO_6S$ 、分子量は 543.55 の白色ないし淡黄色の粉末で、水、メタノール、ジメチルホルムアミドに溶解しやすく、エタノールに難溶で、アセトン、クロロホルムにはほとんど不溶である。

化学構造式は Fig.1 に示すとおりである。

抗菌力としては本剤は緑膿菌をはじめとするグラム陰性菌に強い抗菌力をもつとともに、グラム陽性菌に対してもカルペニシリンと同程度あるいはそれ以上の抗菌力を示すが、ペニシリンナーゼに抵抗性がないとされ、ペニシリン剤ではあるが殺菌作用の発現がおそく、菌は高濃度溶液中でフィラメント状を呈したまま耐過することが報告されている。しかし、臨床的にどのような意義をもつかはまだ不明である。

また本剤の特徴として肝への移行が良好で、胆汁中に高濃度に排泄され、ヒトでの尿中への排泄は25~30%程度である。胆汁中にでた PC-904 は腸管で β -lactam 環が開かれ不活化され、この腸管からの再吸収はほとんど

とない。またヒト血清蛋白との結合率は98%と高いが、その結合は可逆的であるという。

安全性について、本剤がよく肝へ移行することから、肝に対する検討は慎重に行なわれたが、他のペニシリン剤と比較して同程度の変化がみられている。催奇性、抗原性についてもとくに問題はないとされている。

一般的な副作用としては、イヌ、ネコ、ウサギにおいて、静注時に一過性の血圧下降が認められたが、ヒトにおける Phase I の研究では one shot 静注、点滴静注でも大きな血圧変動はみられなかったという。

われわれは4例の呼吸器感染症例に本剤を投与し、臨床効果および副作用を検討したので、その成績を報告する。

臨床治療例

症例1. S. Y. 43歳, 男性 (Fig.2)

基礎疾患に糖尿病、慢性肝炎があり、入院前1週間から咳嗽、喀痰、軽度の発熱があり、咳嗽時に右前胸部痛を伴った。胸部X線写真では右中葉に肺炎像を認めるため、PC-904 1g を生理的食塩水 300ml に溶解し、1日2回点滴静注し、18日間、総量 36g を投与した。喀痰中には常在菌叢だけを認め、起炎菌は不明であった。入院後発熱は認めなかったが、赤沈値 115/h, CRP 6(+) で、投与4日目の胸部X線写真では右中葉の陰影がやや減少し、10日目には陰影は著明に減少し、自覚症状も消失した。18日目の胸部X線写真では陰影はほとんど消失し、赤沈値 13/h, CRP (-) となった。治療前後の2回

Fig.2 Case 1. S. Y. ♂ 43 Y. Middle lobe syndrome

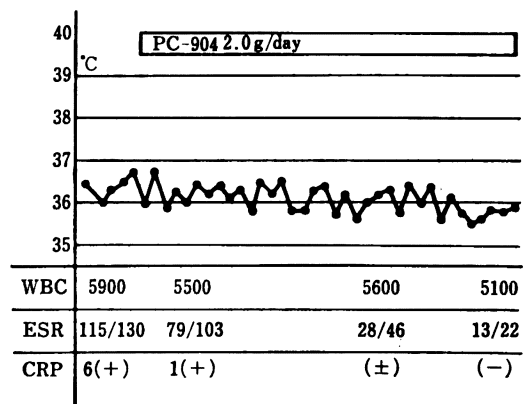


Fig.1 Chemical structure of PC-904

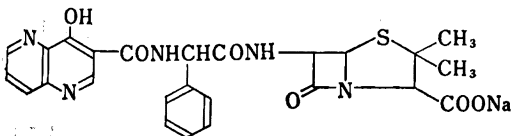
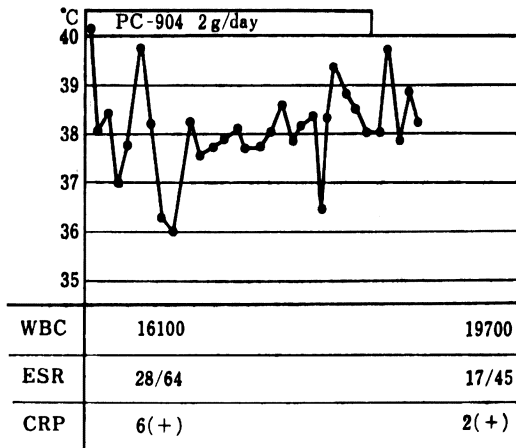


Fig. 3 Case 2. T. O. ♀ 34 Y. Middle lobe syndrome



のマイコプラズマ CF 抗体価は 20× 以下であり、細菌性肺炎が疑われ PC-904 が著効を奏した症例である。なお副作用としては肝機能、腎機能、血液像にも著変を認めなかった。

症例 2. T. O. 34 歳 女性 (Fig. 3)

本症例は昭和 45 年からいわゆる中葉症候群で治療をくりかえしており、増悪時には喀痰からクレブシエラが検出されている。胸部 X 線写真でも右中葉に症状の悪化のたびに陰影の増強を認め、自覚的には右前胸痛を訴えている。これまでもセファゾリン、ゲンタミシン、スルベニシリン、ジベカシンなど各種抗生剤を投与したが、解熱傾向を認めなかったため、熱型を指標に PC-904 を 1 日 2g 点滴にて 6 日間、総量 12g を投与した。しかし、熱型は Fig. 3 に示すように不変であったため、投与を中止した。このさいとくに副作用は認められなかった。本症例における効果判定は不能であった。

Fig. 4 Case 3. M. K. ♂ 47 Y. Susp. pneumonia

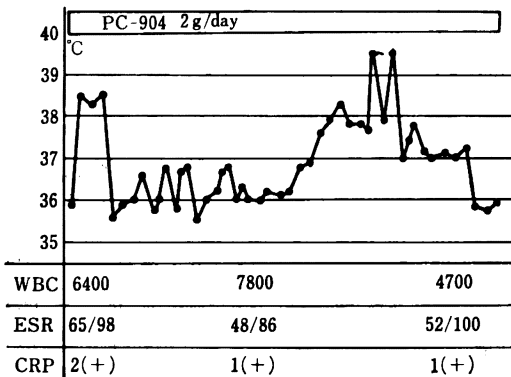
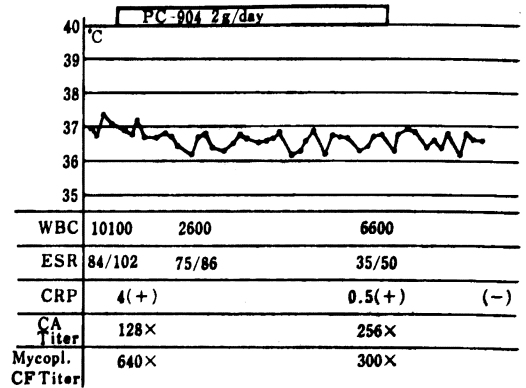


Fig. 5 Case 4. Y. N. ♂ 25 Y. Mycoplasma pneumonia



症例 3. M. S. 47 歳, 男性 (Fig. 4)

入院前から心窩部痛があり、検査の結果、脾臓を伴う慢性肺炎の診断を受けている。今回は発熱、血痰、左胸痛を主訴に入院。入院時の胸部 X 線写真では左下肺野に肺炎像および胸水を認めた。アンピシリン投与により解熱傾向を示したが、入院後 18 日頃から再度発熱がみられたため PC-904 を 1 日 2g、点滴静注にて投与を開始した。投与 3 日目から平熱となり順調な経過をとっていたが、投与開始後 13 日頃から再度の発熱がみられ、同時に全身に発疹を認めたため、投与開始後 15 日、総量 30g で治療を中止した。中止後の検査所見では GOT は 18 u から 113 u に上昇し、好酸球も 3% から 14% に上昇したが、投与中止後はいずれもすみやかに正常値に復した。なお本例ではその後、喀痰の培養で抗酸菌が分離されたので、対象外疾患と判定し、効果判定は不能とした。

症例 4. 25 歳, 男性 (Fig. 5)

感冒様症状にひきつづき悪寒、発熱、咳嗽、喀痰、右前胸痛が出現したため某医を受診、肺炎の診断のもとにセファロスポリン系抗生剤の投与を 5 日間うけたが、自己覚症状が改善されなかったため入院した。入院時白血球数 10,100/mm³、胸部 X 線写真では右中葉に肺炎像を認めた。喀痰培養では正常細菌叢だけが分離されたが、臨床的には細菌性肺炎を考慮し、PC-904 1g、1 日 2 回、点滴静注にて投与を開始した。後日判明したことであるが、入院時の寒冷凝集反応は 128×、マイコプラズマ CF 抗体価は 640× と上昇していた。8 日間、総量 16g を投与した時点で本剤の投与を中止したが、臨床的には解熱、喀痰・咳嗽・胸痛の消失がみられ、胸部 X 線写真でも著明な改善がみられたが、臨床効果についてはマイコプラズマ肺炎と考えられるため、判定不能例とした。

副作用としては肝・腎機能の障害は認められなかったが、好酸球が1%から8%と増加した。しかし好酸球算定を施行しなかったため、好酸球増多については多少の疑問が残る。

II. ま と め

呼吸器感染症4例、すなわち中葉症候群2例、肺炎2例（のちに1例は喀痰から抗酸菌を分離、1例はマイコプラズマ肺炎の疑い）にPC-904を1回1g、1日2回、生理的食塩水300mlに溶解、点滴静注で投与した。その結果、症例1は著効を奏したが、症例3、4は本剤の投与対象外の疾患であるため効果判定を不能とした。また症例2は熱型を指標に本剤を投与したが、他剤によるdrug feverも考慮され、効果判定を不能とした。

副作用は症例3に発疹、好酸球増多(3%→14%)、S-GOT上昇(18u→113u)、症例4に好酸球増多(1%→8%)を認めた。しかし、いずれも本剤投与を中止することによってすみやかに正常値に復している。

なお点滴時の血管痛は全例とも認めなかった。

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. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9: 262~273, 1976
- 2) 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII, PC-904抄録集, 1977

CLINICAL USE OF PC-904

KAZUYOSHI WATANABE and HIDEO IKEMOTO

Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

- PC-904 is a new antibiotic agent with a broad spectrum against gram-positive and gram-negative microorganisms.
- PC-904, daily dose 2 g, was administered intravenously to 4 cases of pulmonary infectious diseases.
- The results were as follows: remarkable effectiveness in 1 case and unknown effectiveness in 3 cases.
- Side effects were noted in 2 cases: generalized skin eruptions with elevation of S-GOT and eosinophilia in a suspected pneumonia, and eosinophilia in another one. These disappeared, however, soon after cessation of the administration.