

PC-904 の基礎的, 臨床的研究

武田 元・庭山昌俊・岩永守登
蒲沢知子・田中 容・木下康民

新潟大学第二内科

川 島 士 郎

新潟県立津川病院内科

山作房之輔・鈴木 康 稔

水原郷病院内科

PC-904 は住友化学工業株式会社で開発されたペニシリン (P C) 系の新抗生物質であり, グラム陰性桿菌, とくに緑膿菌に対して極めて優れた抗菌力を示すのが特徴である¹⁾。しかし, 血清蛋白との結合率が非常に高く, このことが臨床にどのように反映されるかが重要な問題であろう。

私どもは PC-904 の血清蛋白結合, アミノ配糖体系抗生剤の不活化, 吸収・排泄, 尿中代謝物, 臨床効果について検討したので, その成績を報告する。

I. 血清蛋白結合

実験方法および結果

測定方法は遠心限外濾過法で行ない, 血清は Moni-Trol 血清を用いた。PC 系抗生剤 (濃度 10 μ g/ml) の蛋白結合率は Table 1 のとおりで, PC-904 の結合率は 99% と他のものに比して極めて高率であった。次いで, Penicillin G (PCG) 69%, Sulbenicillin (SBPC) 48%, Ampicillin (ABPC) 38%, Carbenicillin (CBPC) 28% の順であった。

PC-904 の濃度と蛋白結合率の関係をみると, 10, 50, 100 μ g/ml と PC-904 の濃度が高くなるにつれて, 結合率は低下する傾向を認め, おのおの 99.1, 98.2, 95% であった。

次に, 血清蛋白濃度と PC-904 の蛋白結合率の関係をみると, Fig. 1 のように, 蛋白濃度が 3g/dl 以下になると結合率は急激に低下したが, 3~9g/dl では 95~99.3% で, あまり変動がなかった。

しかし, ヒト血清に 10 μ g/ml の濃度となるように

PC-904 を加えて蛋白結合率をみると, Table 2 のとおり, 健康人 5 人の血清では平均 95.9%, ネフローゼ症候群の患者 5 人の血清では 91.8%, 尿毒症患者 5 人の血清では 79.7% で, ネフローゼ症候群の患者血清では軽度の低下, 尿毒症患者の血清では著しい低下を認めた。

II. アミノ配糖体系抗生剤の不活化

実験方法および結果

Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB), Tobramycin

Fig. 1 Protein concentration and protein binding rate

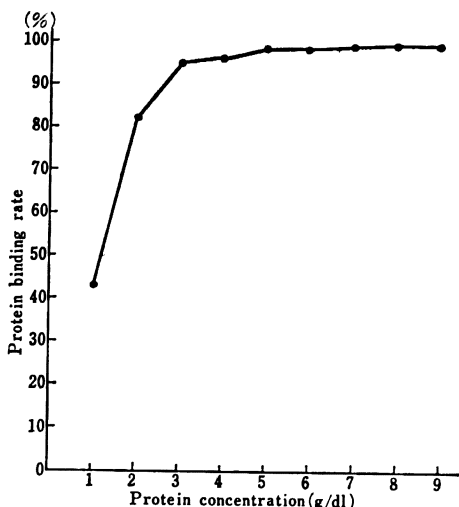
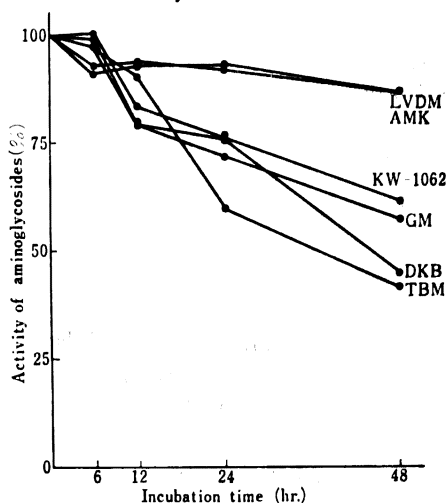


Table 2 Protein binding rate of PC-904 in serum of healthy adults, and patients with nephrotic syndrome and uremia

Penicillins	Protein binding rate (%)
PC-904	99.1
PCG	69.2
SBPC	48.1
ABPC	38.3
CBPC	28.0

Healthy adults	Nephrotic syndrome	Uremia
95.2%	91.2%	82.4%
99.2	95.0	75.3
96.5	90.3	89.0
93.6	91.8	72.7
95.0	90.7	79.3
Mean 95.9%	91.8%	79.7%

Fig. 2 The inactivation of aminoglycoside antibiotics by PC-904



(TBM), KW-1062, Amikacin (AMK), Lividomycin (LVDM) の 6 種類のアミノ配糖体系抗生剤のおのの PC-904 を、pH 7.8 の 1/15 M-PBS で最終濃度がアミノ配糖体系抗生剤 10 μ g/ml, PC-904 200 μ g/ml となるように混合、溶解し、37 $^{\circ}$ C で経時的に保温した後、薄層カップ法を用いてアミノ配糖体系抗生剤の活性残存率を測定した。検定菌として臨床分離の *Klebsiella pneumoniae* 竹内株を用い、その MIC はアミノ配糖体系抗生剤で 0.78~3.12 μ g/ml, PC-904 で 250 μ g/ml であった。

その成績は Fig. 2 のように、AMK と LVDM では PC-904 による不活化はほとんど生じず、48 時間の incubation 後でも活性残存率は 86.1% であった。それに対して、KW-1062, GM, DKB, TBM では 12 時間から活性が低下し始め、24 時間で活性残存率はそれぞれ 76.2, 71.4, 75.6, 59.4%, 48 時間で 61.0, 57.1, 44.4, 41.6% となった。

III. 吸 収・排 泄

実験方法および結果

1) 健康成人 2 名 (A, B) とクレアチニンクリアランス (Ccr) が 55.4 (C), 41.5 ml/min (D) の腎機能障害者 2 名に、5% ブドウ糖液 400ml に溶解した PC-904 500mg を一定速度で 2 時間点滴静注した。注射開始 1, 2, 3, 4 時間後に採血、健康成人では 2, 4, 6 時間、腎機能障害者では 2, 4, 6, 9 時間後に採尿し、血中および尿中濃度を測定した。

2) Ccr 41ml/min の 72 歳の肺炎患者に PC-904 750 mg をラクトック液 500ml に溶かして 2 時間で点滴静注し、注射開始 1, 2, 3, 4, 6 時間後に採血、2, 4,

6 時間後に採尿し、濃度測定を行なった。

PC-904 の濃度測定方法は薄層カップ法で行ない、検定菌として *B. subtilis* PCI 219 株を用いた。血中濃度の標準液は健康ヒト血清で希釈し、尿中濃度の標準液は pH 6.6 の 1/15 M-PBS で希釈して作製した。

1) の結果は Fig. 3, 4 のように、血中濃度はいずれも点滴終了時に最高値を示し、健康成人 A, B では 12.5, 17.5 μ g/ml, 腎機能障害者 C, D では 29.8, 26.5 μ g/ml で、血中濃度半減期はそれぞれ 0.52, 0.73, 0.42, 1.15 時間であった。また、6 時間までの尿中回収率は 20, 15.9, 10.4, 11.1% で、C, D における 9 時間までの尿中回収率はおおの 10.6, 11.6% で、6 時間までの回収率とほとんど変動がなかった。

2) の成績は Fig. 5, 6 のように、やはり血中濃度は点滴終了時に最高値 (60 μ g/ml) を示し、血中濃度半減期は 1.65 時間、6 時間までの尿中回収率は 14.3% であった。

Fig. 3 Serum concentration of PC-904 (1)

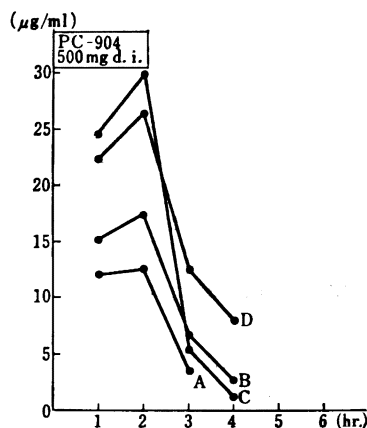


Fig. 4 Urinary recovery of PC-904 (1)

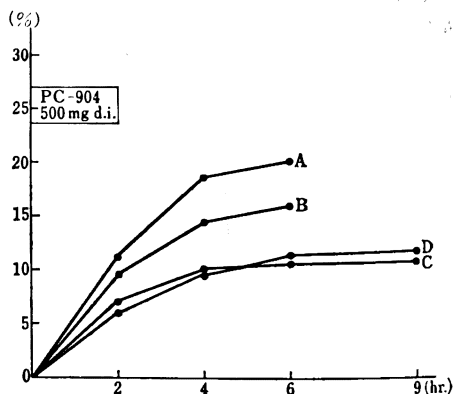


Fig.5 Serum concentration of PC-904 (2)

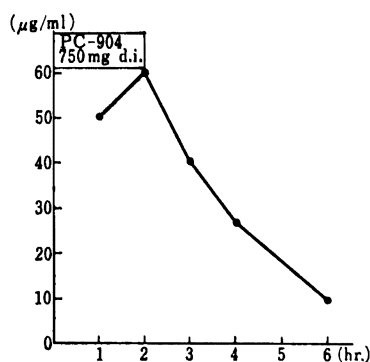
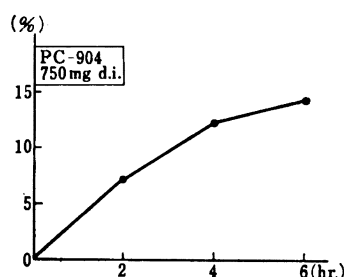


Fig.6 Urinary recovery of PC-904 (2)



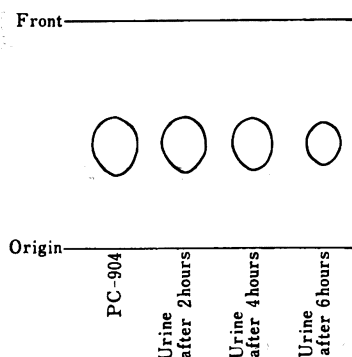
IV. 尿中活性代謝物の検索

実験方法および結果

Ⅲの健康成人の尿中回収率測定用の2, 4, 6時間後の尿を利用して, 尿中活性代謝物の有無を検索した。おのこの尿の10mlを薄層板 (Kieselgel 60F 254) にスポットし, 酢酸エチル:アセトン:水 (1:2:1)の展開剤で展開し, *B. subtilis* PCI 219株を混合した普通寒天培地を用いて Bioautography を行なった。

その結果は Fig.7 のように, 各尿ともに PC-904 以外の活性物質は検出されなかった。

Fig.7 Bioautograms of PC-904 and urine samples from a healthy adult who was administered PC-904



V. 臨床成績

対象および症例報告

私どもは Table 3 のように, 10 症例に PC-904 を使用した。その感染症の内訳は呼吸器感染症 4 例, 尿路感染症 3 例, 胆のう炎 1 例, 細菌性心内膜炎 1 例, 化膿性髄膜炎 1 例で, 分離菌のほとんどがグラム陰性桿菌であった。

症例 1: 昭和 51 年 4 月 24 日に咳嗽, 喀痰, 呼吸困難を主訴として来院した。胸部 X 線写真で肺気腫像と左下肺野の肺炎様陰影を認め, 27 日に入院した。喀痰量は 20~40 ml/日で, 喀痰培養で常に緑膿菌を検出したために, PC-904 1.5g/日を点滴静注した。咳嗽, 呼吸困難は軽快し, 喀痰中の緑膿菌の一時的消失と持続的減少を認めた。胸部 X 線像も明らかに改善し, 41 日間で治療を終了した。分離された緑膿菌に対する PC-904 の MIC は, 菌数が 10^8 /ml で 3.13, 10^6 /ml で 1.56 µg/ml であった。

なお, 本症例は治療開始 17 日目に血中および尿中濃度を測定した。その結果はⅢの2)に示した。

症例 2: 51 年 5 月上旬から咳嗽, 喀痰が出現し, 下旬から発熱, 呼吸困難, チアノーゼが加わったために緊急入院した。胸部 X 線写真で両側上肺野に異常陰影を認め, 喀痰培養で *Enterobacter* と *Klebsiella* を分離した。PC-904 2g/日の筋注を開始し, 1 週間後には自覚症状はほとんど消失し, 血沈も著明に改善した。19 日目から PC-904 の投与量を 1g/日に減量したところ, 6 日後から発熱, 白血球増多, 咳嗽, 喀痰が出現した。喀痰培養で *Klebsiella* が連続的に分離されたために, Cefazolin と KW-1062 の併用に変更し, 治癒した。

症例 3: 42 年から気管支拡張症で管理中の患者で, 51 年 6 月下旬から右胸痛, 咳嗽, 喀痰が増強したために 7 月 8 日に受診した。胸部 X 線写真で右中下肺野に肺炎様陰影を認め, 直ちに入院した。7 月 10 日から PC-904 2g/日の点滴静注を続け, 咳嗽は 7 日目から, 胸痛は 12 日目から消失し, 胸部 X 線写真で陰影の改善がみられた。しかし, 喀痰量はほとんど変わらず, ラ音も消失しなかった。

症例 4: 49 年以来蜂窩肺のために入院中で, 平常でも酸素吸入を続けている低肺機能の患者である。52 年 4 月下旬からしばしば感染症状が出現し, 4 月 27 日から 5 月 11 日までと, 5 月 24 日から 6 月 3 日まで, 比較試験用の PC-904 2g/日の点滴静注を行ない, その都度, 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難は改善した。6 月 13 日から 20 日まで Minocycline (MINO) 200 mg/日を点滴静注したが, 14, 15 日の喀痰培養で *Serratia* を分離し, 20 日から発熱, 血痰, 呼吸困難の増強を認めた。21 日から 3 度 PC-904 2g/日

Table 3 Clinical results of PC-904

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated bacteria	Dose (g/day)	Duration (day)	Clinical effect
1	R. K.	72	M	Pneumonia	Pulmonary emphysema	<i>Pseud. aeruginosa</i>	0.75×2 (D I)	41	+
2	Y. N.	83	M	Pneumonia		<i>Enterobacter Klebsiella</i>	1.0 ×2 (I M) 0.5 ×2 (I M)	18 9	+ —
3	T. S.	25	M	Pneumonia	Bronchiectasia	<i>Pseud. aeruginosa</i> <i>Staph. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	1.0 ×2 (D I) 2.0 ×2 (D I)	10 3	+
4	T. A.	72	F	Pulmonary infection	Honeycomb lung	<i>Serratia</i> <i>H. haemolyticus</i> <i>H. aphrophilus</i> <i>Pseud. aeruginosa</i>	1.0 ×2 (D I)	23	+ —
5	S. K.	39	M	Cystitis	von Recklinghausen's disease Diabetes mellitus	<i>Serratia</i>	0.5 ×2 (I M)	10	—
6	M. M.	25	F	Cystitis	Chr. nephritis	<i>E. coli</i>	0.25×2 (I M)	11	+
7	F. U.	57	F	Cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	0.25×2 (I M)	11	+
8	J. H.	70	M	Cholecystitis	Cholelithiasis ?	?	1.0 ×2 (D I)	4	±
9	Y. S.	43	F	Bacterial endocarditis	After aortic valve replacement	<i>Enterobacter</i>	2.0 ×3 (D I) + 0.5 ×2 (I M)	9	—
10	C. Y.	27	F	Meningitis	After lumbar anesthesia	<i>Pseud. aeruginosa</i>	1.0 ×3 (D I) 1.0 ×2 (D I) 1.0 ×1 (D I)	36 11 14	?

の点滴静注を試み、翌日には解熱し、呼吸困難と血痰も減少した。しかし、7月11日から微熱傾向、13日には発熱、呼吸困難の増強を認めた。14日から再び MINO 200 mg/日の点滴静注に変更し、症状は軽快した。

症例 5: von Recklinghausen 氏病に糖尿病を合併した患者で、51年5月11日に糖尿病の治療を目的として脳外科より転科してきた。膀胱カテーテルが留置されており、カテーテル尿から *Serratia* が 10^8 以上/ml 連続的に検出された。KW-1062 や GM 80 mg/日の筋注を試みたが、菌は消失しなかった。そこで、PC-904 1g/日を11日間筋注したが、有意の細菌尿が持続した。なお尿中の Antibody coated bacteria (ACB) は陰性であった。

症例 6: 慢性腎炎の患者で、精査を目的として51年10月4日に入院した。入院時の尿沈渣中に白血球を多数認め、中間尿培養で大腸菌 10^7 以上/ml を検出したが、ACB は陰性であった。PC-904 0.5g/日の筋注を開始したところ、4日目に膿尿の消失と細菌数の減少を認め、10日目には大腸菌は消失していた。

症例 7: 糖尿病の治療を目的として51年10月28日に入院した患者で、入院後の中間尿培養で大腸菌 10^7 /ml を検出したが、ACB は陰性であった。PC-904 0.5g/日の筋注開始後10日目には大腸菌は消失していた。

症例 8: 過去に数回胆のう炎をくり返している患者で、51年10月1日から上腹部痛と発熱を認め、10月5日に来院し、直ちに入院した。PC-904 2g/日の点滴静注を開始したところ翌日には解熱し、腹痛も消失した。4日間で治療を終了し、退院した。

症例 9: 大動脈弁狭窄症の診断で51年5月25日に胸部外科において弁置換術を受けた患者で、9月8日から悪寒戦慄を伴う高熱が出現したために、9月10日に胸部

外科へ再入院した。血液培養で *Enterobacter* が検出され、細菌性心内膜炎を疑われ、9月21日に転科してきた。直ちに PC-904 7g/日 (2g ずつ6時間間隔の点滴静注3回と 0.5g ずつ6時間間隔の筋注2回) の投与を行なったところ、9日目から全身の発疹と発熱が出現したために治療を中止した。その2日後の血液培養で *Enterobacter* を再検出し、Sisomicin 225 mg/日と CBPC 14g/日の併用で治癒した。

症例 10: 51年9月13日に左アキレス腱断裂の手術のために腰椎麻酔を行なった。16日から発熱、頭痛、嘔気が出現し、24日から複視、項部強直が加わり、髄液と血液の培養で緑膿菌を検出した。27日から GM 80~240 mg/日と CBPC 10~20g/日を併用し、髄液と血液中の菌は消失したが解熱せず、頭痛、嘔気も持続した。GM 4~5 mg/日の髄腔内投与を4日間試みたが効果はなかった。約1カ月後から DKB 240mg/日、SBPC 15g/日、Fosfomycin (FOM) 3g/日の併用に變更し、解熱した時点で SBPC を PC-904 に切り変えて用いた。その後の経過は順調で、入院約4カ月で退院した。

VI. 副作用

発疹、発熱の出現の有無と PC-904 投与前後の種々の検査値は Table 4, 5 に示したとおりである。症例2では、投与前 32 単位と少し高めであった GOT が投与中止後 42 単位に上昇し、症例3では、投与前3%であった好酸球が投与6日目には 11%、投与中止直後に 30%と著明に上昇した。また、症例9では、投与9日目に全身の発疹と発熱が出現し、投与中止により消失した。

その他には副作用の出現はなく、検査値も PC-904 の投与前後ではほとんど変化がないか、または正常範囲内の変動であった。

Table 4 Side effect and clinical laboratory examinations before and after the administration of PC-904

No.	Rash	Drug fever	W B C		Eosinophiles (%)		RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Thrombocyte ($\times 10^4$)		Proteinuria		Glycosuria	
			Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	—	—	3,000		0		303		10.6		18.0		—		—	
2	—	—	14,500	9,400	0	1	398		10.2	10.5			+	(—)	—	(—)
3	—	—	7,900	7,500	3	30	515	509	13.5	12.8						
4	—	—	9,500	27,500	0	0	398	368	12.0	9.7	41.0					
5	—	—	9,075	11,150	2	1	352	354	10.8	10.3		23.4				
6	—	—	9,200		1		456		13.4		16.3		+		—	—
7	—	—	11,400		1		460		13.7		9.9		+	(+)	—	(—)
8	—	—	6,400		0		435		12.3							
9	+	+	7,800	11,150	0	3	365		10.6		13.5		—	—	—	—
10	—	—	5,000	6,200	6	0	379	459	11.3	13.6		29.0	—	—	—	—

() : Result immediately before discontinuance of PC-904 treatment

Table 5 Clinical laboratory examinations before and after the administration of PC-904

No.	BUN(mg/dl)		Serum creatinine (μ g/ml)		GOT		GPT		Al-P		Serum bilirubin (μ g/dl)		Serum Na (mEq/L)		Serum K (mEq/L)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	25		0.9		55		34		6.4		0.5					
2	23	10	1.2	0.9	32	42	8	15	6.1	6.0	0.7	0.3	137	132	4.9	4.7
3	16	8	1.0	0.9	13	9	8	5	12.4	8.5						
4																
5	12	12	0.9	0.9	26	24	22	18	14.8	14.6	0.4	0.4	132	132	4.3	4.3
6	5	(6)	0.6	(0.6)	10	(15)	5	(6)	4.2	(4.5)	0.3	(0.3)	136	(135)	4.1	(4.6)
7	11	10	0.8	0.6	13	12	7	7	4.4	3.4	0.4	0.4	141	142	4.1	4.1
8					46		28		21.0		2.8					
9	9	8	0.8	0.7	17	12	11	8	5.2	4.0	0.6	0.5	138	140	3.7	4.0
10	8	15	0.8	0.8	21	22	47	17	6.8	9.6			131	139	4.4	3.7

VII. 考 按

最初に述べたように、PC-904 はグラム陰性桿菌、とくに緑膿菌に対して優れた抗菌力を持ち、その MIC は GM に匹敵するくらいである。PC 系抗生剤でこのような抗菌力をもつものが出現したことは朗報で、院内感染の治療に充分期待できると思われる。しかし、ヒト血清蛋白との結合率が 90% 以上で、従来の PC 系抗生剤に比べて著しく高く、このことが生体内での抗菌力や副作用の出現頻度にどの程度影響を及ぼすかが問題であろう。

PC-904 の血清蛋白結合率は、蛋白濃度が 3g/dl より低くなると著しく低下するが、3g/dl 以上ではあまり変動を認めなかった。従って、通常臨床で経験するような低蛋白血症では結合率にはほとんど影響を及ぼさないものと思われる。また、健康人、ネフローゼ症候群の患者、尿毒症患者の血清を用いて蛋白結合率を測定すると、健康人の血清に比べて、ネフローゼ症候群患者の血清では軽度の低下、尿毒症患者の血清では著しい低下を認めたが、その原因は不明である。少なくとも血清アルブミン量、BUN、血清クレアチニン値とは相関しないことは明らかである²⁾。

CBPC や SBPC によるアミノ配糖体系抗生剤の不活化については川島の詳細な報告がある³⁾⁴⁾。PC-904 についても同様に実験を行ない、GM, DKB, TBM, KW-1062 は PC-904 とともに長時間 incubate すると不活化されることを確認した。したがって、上記のアミノ配糖体系抗生剤と PC-904 を混合、溶解し、長時間を費して持続点滴静注することは避けるべきである。また、高度腎機能障害者にこれらのアミノ配糖体系抗生剤と PC-904 を併用する際にも問題であるが、次に述べるように、PC-904 は腎外排泄が多く、腎機能が著しく低下していても長く血中に留まることはないと思われるので、体内でのアミノ配糖体系抗生剤の不活化は重視する必要がないであろう。

PC-904 500 mg を 2 時間で点滴静注した際に、健康成人 2 人の血中濃度半減期は 0.52, 0.73 時間で短かったが、6 時間までの尿中回収率は 20, 15.9% と低率であった。このことは、N に述べたように尿中代謝物もないことから、腎外排泄、すなわち、胆汁排泄の多い⁵⁾証拠である。Ccr が 55.4, 41.5 ml/min と腎機能の低下した 2 人の患者の血中最高濃度はいずれも健康成人よりも 1.5~2.4 倍高かったが、血中濃度半減期は 0.42, 1.15 時間で、Ccr 55.4 ml/min の患者では健康成人よりも短く、Ccr 41.5 ml/min の患者でもあまり延長していなかった。しかし、9 時間までの尿中回収率は 10.6, 11.6% で、健康成人の 6 時間までの回収率よりも低かった。これも、PC-904 の排泄の主体は腎外排泄であることを裏付ける成績である。

私どもは健康成人に PC-904 500 mg を点滴静注し、その尿中活性代謝物の有無を検索したが、PC-904 以外の物質をまったく認めなかった。体内に抗生剤の代謝物が存在する場合には、抗菌力の低下に導くことが多く、毒性や副作用の面でも原物質とは別に検討しなければならないが、PC-904 ではそのようなことに配慮する必要はないと思われる。

臨床効果をみるために、呼吸器感染症 4 例、膀胱炎 3 例、胆のう炎、細菌性心内膜炎、髄膜炎の各 1 例に PC-904 を使用したが、著効 1 例、有効 6 例（治療途中からの無効 2 例を含む）、無効 2 例、判定不能 1 例の成績を得た。

治療途中から無効と判定した呼吸器感染症の 2 例は 83 歳と 72 歳の老人で、混合感染または菌交代症によるものと考えられた。無効のうちの 1 例は、*Serratia* が持続的に尿から分離されていた膀胱炎の患者で、膀胱カテーテルが留置されていた上に、コントロールされ難い糖尿病を合併していた。また、KW-1062 や GM の投与を試

みたが菌は消失しなかった。無効の他の1例は *Enterobacter* による細菌性心内膜炎の患者で、投与途中で発熱と発疹が出現したために PC-904 を中止せざるを得なかったものである。効果判定不能とした髄膜炎の1例は PC-904 使用時にすでに解熱しており、DKB と FOM が併用されていた。

副作用として、好酸球増多と発熱を伴う発疹をおおの1例に認めたが、これらはいずれも PC 系抗生剤に共通の副作用である。また、他の1例に GOT の軽度の上昇を認めたが、PC-904 によるものと断定はできなかった。

VIII. 結 語

PC-904 の血清蛋白結合、アミノ配糖体系抗生剤の不活化、吸収・排泄、尿中代謝物の臨床効果について検討し、次の結果を得た。

1) ヒト血清蛋白との結合率は 90% 以上で、従来の PC 系抗生剤に比べて著しく高かった。

2) 血清蛋白濃度が 3g/dl より低くなると、蛋白結合率は著しく減少したが、3~9g/dl の濃度では結合率にはほとんど変動がなく、臨床で遭遇するような低蛋白血症では蛋白結合率に影響を及ぼさないものと考えられた。

3) 健康人、ネフローゼ症候群患者、尿毒症患者の血清の蛋白結合率を比較すると、健康人血清の 95.9% に対してネフローゼ症候群患者血清の 91.8%、尿毒症患者血清の 79.7% で、ネフローゼ症候群患者血清では軽度の低下、尿毒症患者血清では著しい低下を示した。

4) PC-904 とアミノ配糖体系抗生剤である GM, DKB, TBM, KW-1062 のおのおのを混合、溶解し、37°C で 12 時間以上 incubate すると、これらのアミノ配糖体系抗生剤の活性は低下した。しかし、AMK や LVDM の活性は低下しなかった。

5) PC-904 500mg を 2 時間で点滴静注した際に、健康成人 2 人の血中濃度半減期は 0.52, 0.73 時間、尿中回収率は 20, 15.9% であった。他方、腎機能中等度障害者 (Ccr 55.4, 41.5ml/min) 2 人の血中濃度半減期は 0.42, 1.15 時間、尿中回収率は 10.6, 11.6% で、健康成人に比べて尿中回収率は低かったが、血中濃度半減期は健康成人より短いか、または軽度の延長に留まっていた。この成績は、PC-904 の排泄の主体が腎臓外にあることを示している。

6) PC-904 を投与された健康成人の尿中には PC-904 以外の活性代謝物を認めなかった。

7) 呼吸器感染症 4 例、膀胱炎 3 例、胆のう炎、細菌性心内膜炎、髄膜炎の各 1 例の計 10 症例に PC-904 を投与し、著効 1 例、有効 6 例、無効 2 例、判定不能 1 例の成績を得た。

8) 副作用として、好酸球増多 1 例、発熱を伴う発疹 1 例を認めた。

文 献

- 1) 西野武志: PC-904: 抗菌力。第 25 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム II (岐阜), 1977
- 2) 庭山昌俊: 腎疾患例における抗生物質の血清蛋白結合について。第 23 回日本化学療法学会総会(神戸)発表, 1975
- 3) 川島士郎: Penicillin 系抗生剤と Aminoglycoside 系抗生剤の相互作用に関する研究 I. 抗菌力の不活性化について。Chemotherapy 23: 3767~3774, 1975
- 4) 川島士郎: Penicillin 系抗生剤と Aminoglycoside 系抗生剤の相互作用に関する研究 II. 試験管内における両剤間の反応。Chemotherapy 23: 3775~3780, 1975
- 5) 紺野昌俊: PC-904: 吸収・排泄・分布・代謝および蛋白結合。第 25 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム II (岐阜), 1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PC-904

HAZIMU TAKEDA, MASATOSHI NIWAYAMA, MORITO IWANAGA,

TOMOKO KABASAWA, YO TANAKA and YASUTAMI KINOSHITA

Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

SHIRO KAWASHIMA

Department of Internal Medicine, Niigata Tsugawa Hospital

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

On PC-904, fundamental experiment and clinical evaluation were performed.

1. The degree of binding of PC-904 to human serum protein was more than that of other penicillins: 99% of PC-904, 96% of penicillin G, 48% of sulbenicillin, 38% of ampicillin and 28% of carbenicillin.

2. PC-904 was incubated individually with each of the following aminoglycoside antibiotics : gentamicin, dibekacin, tobramycin, KW-1062, lividomycin and amikacin. The residual activity of each aminoglycoside in this mixture was measured by bioassay. Amikacin and lividomycin remained almost active, but other aminoglycosides were inactivated by the mixture of PC-904.

3. Serum levels of PC-904 were measured in 2 healthy adults and 2 patients with moderately impaired renal function (Creatinine clearance 55.4 and 41.5 ml/min) after 500 mg of PC-904 were administered by drip infusion for 2 hours. Serum half-lives were 0.52 and 0.73 hours in the healthy adults. On the other hand, these times were 0.42 and 1.15 hours in the patients with impaired renal function. Urinary recoveries were 20 and 15.9% in the healthy adults, but in the patients with impaired renal function were decreased to 10.6 and 11.6%.

4. No active metabolite was demonstrated in urine from healthy adult after the administration of PC-904.

5. The clinical evaluation of PC-904 was performed in 10 patients : 4 patients with lower respiratory tract infections, 3 patients with lower urinary tract infections, each one with cholecystitis, bacterial endocarditis and meningitis. The treatment with PC-904 enabled a complete clinical success to be achieved in 5 cases, a partial success being obtained in a further 2 cases. For the side effect of PC-904, there were rash and fever in a patient, and eosinophilia in another patient.