

PC-904に関する臨床的研究

関根 理・薄田芳丸・青木信樹

信楽園病院内科

若林伸人・林 静一

信楽園病院薬剤科

渡辺享子

信楽園病院検査科

PC-904 は住友化学工業株式会社研究所で開発された新半合成ペニシリン剤であり、緑膿菌に対しては Gentamicin (GM) に匹敵する抗菌力を有し、*Klebsiella* に対してもある程度の抗菌活性を示すとされている¹⁾。尿中排泄が 20% 前後、血清蛋白結合率が約 95% である点などペニシリン剤としては特異的な薬剤といえる²⁾。

われわれは PC-904 について、腎機能障害時の血中濃度を測定し、また血液透析をうけている慢性腎不全患者を含む 22 例に臨床治験を行なったので、その成績を報告する。

I. 腎機能障害時の血中濃度

(1) 方法

軽度腎機能障害者 2 例 (Ccr 84.2 ml/min., 61.4 ml/min.) および血液透析をうけている Ccr 5 ml/min. 以下の慢性腎不全患者 2 例の非透析日に、それぞれ 0.5 g の PC-904 を筋注し、30 分、1、2、4 時間後に採血して血中濃度を測定した。方法は *B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層カップ法³⁾により、標準曲線はモニター血清によって作成した。

(2) 結果 (Table 1, Fig. 1)

Peak の値および時間は腎機能障害の程度よりも症例によるバラツキを示した。軽度障害の症例 I と腎不全の症例 III は 30 分後でそれぞれ 17 $\mu\text{g/ml}$ 、軽度障害の症例 II と腎不全の症例 IV は 1 時間後でそれぞれ 10.4 $\mu\text{g/ml}$ 、8.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。その後の低下は腎不全の症例 III、IV のほうが速やかであり、2 時間後には軽度障害の症例

I、II がそれぞれ 7.5 $\mu\text{g/ml}$ 、9.5 $\mu\text{g/ml}$ であったのに対し、症例 III、IV はそれぞれ 1.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。すなわち、PC-904 では腎機能障害によって血中濃度半減期が延長するとはいえず、むしろ血中濃度の低下が促進されるという結果を得た。

II. 臨床治験

(1) 対象

昭和 51 年 8 月から昭和 52 年 4 月まで信楽園病院に入院した 22 症例で、男性 13 例、女性 9 例、年齢は 25 歳から 83 歳にわたる。呼吸器感染症 8 例、腹部・胆道感染症 8 例、尿路感染症 6 例で、原因菌としては呼吸器例で緑膿菌 2、*Klebsiella* 1、尿路では緑膿菌 2、緑膿菌と *Klebsiella* の混合が 2、*Enterobacter* 1、胆道では *E. coli* 1 が確認されただけであった。なお急性腎不全 (ARF) を合併していたもの 2 例、血液透析をうけている慢性腎不全例 (CRF) が 4 例含まれている。

(2) 投与量、方法 (Table 2, Table 3)

原則として 1 回 1g~2g を 1 日 1 回~2 回、点滴静注または one shot 静注で投与した。Y.S. 例だけは 1 回

Fig. 1 Serum levels of PC-904 after 0.5 g I. M.

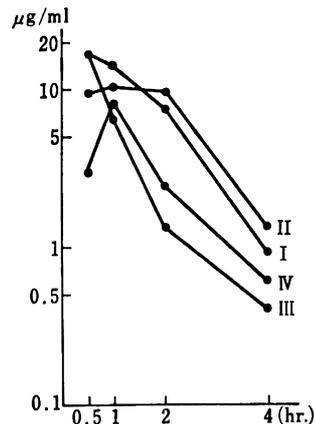


Table 1 Serum levels of PC-904 after 0.5 g I. M.

Patient	B. W. (kg)	Ccr ml/min	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)			
			0.5hr	1hr	2hr	4hr
I W. S. 60 y. F	48	84.2	17	14	7.5	0.9
II N. H. 58 y. M	50	61.4	9.5	10.4	9.5	1.3
III T. T. 39 y. M	59	<5	17	6.4	1.3	0.4
IV H. S. 42 y. M	61	<5	3	8	2.4	0.6

Table 2 Clinical results of PC-904 (1)

Case	Sex	Age	Diagnosis	Causative org.	Dose			Effect	Note
					Daily	Days	Total		
Y. S.	M	78	Pneumonia	Unknown	0.5×4 ^g	13	26 ^g	Poor	Liver damage
S. M.	M	76	Pneumonia	Unknown	2×2	12.5	45	Good	
N. F.	F	82	Pneumonia	Unknown	2×1	28	56	Good	Apoplexy
K. I.	F	47	Pneumonia	Unknown	2×2	11	44	Poor	Exanthema
T. T.	F	65	Panbronchiolitis	<i>Ps. aerug.</i>	2×2	10.5	42	Slightly good	
T. S.	M	25	Bronchiectasis	<i>Ps. aerug.</i>	1×2 2×2	10 4	36	Good	
I. Y.	M	55	Lung abscess	<i>Klebsiella?</i>	1×2	15	30	Good	
K. A.	M	70	Lung abscess	Unknown	3×2	14.5	87	Poor	Exanthema
T. S.	F	73	Subphrenic abscess	Unknown	1×2 2×2	15 4	46	Good	Drug fever?
K. I.	M	70	U T I	<i>Ps. aerug.</i>	1×1 0.5×1	1 18	10	Poor	DM CRF
S. H.	M	46	Infection with Polycystic kidney	Unknown	2×1 1×1	1 6	8	Slightly good	CRF

0.5g の筋注を1日4回行なった。重篤な肺化膿症のK. A. 例は1回3gの点滴静注を1日2回行なった。尿路感染症では量をやや減じ、1回0.25g~1gを1日1回~2回投与した。

腎不全では初め1日投与量を少なくしたが(K. I. 例, S. H. 例), 効果が不十分であったことと, この薬剤の体内動態を考慮して, その後の症例では腎機能正常例と同等の量を使用した(K. F. 例, T. T. 例)。なお, 他の抗生剤との併用は一切行なわなかった。

(3) 効果判定基準

原因菌が判明している場合はその消長を加味し, 臨床症状とCRP, 白血球数, 赤沈など関連した検査所見の改善の程度により, 著効 excellent, 有効 good, やや有効 slightly good, 無効 poor に判定した。

(4) 副作用についての検査

発疹, 発熱, 投与時の悪心, 嘔吐, 血管痛などの臨床的な副作用に留意する他, 投与前, 投与中, 投与後の各種検査値から本剤の腎, 肝, 骨髄への影響をみた。

腎機能では血清尿素窒素(BUN)およびクレアチニン(Cr), 肝機能はアルカリフォスファターゼ(Al-P)およびトランスアミナーゼ(GOT, GPT), 骨髄機能としては末梢血へマトクリット(Ht)と白血球数(WBC), それに全身の過敏反応をも合せて白血球分画の好酸球百分比

(Eosin.)を指標とした。

(5) 結果

(i) 臨床効果 (Table 2, Table 3)

呼吸器では有効4, やや有効1, 無効3, 尿路では有効2, やや有効2, 無効2, 腹部・胆道では著効1, 有効6, 無効1であり, 全体として著効1, 有効12, やや有効3, 無効6の結果であった。

投与量からみると, 1日2.5g以上を使用した場合は有効5, やや有効1, 無効2, 1日2g以下の場合は著効1, 有効7, やや有効2, 無効4となり, 2gを境としてのDose responseはみられなかった。しかし, 尿路感染症に対して1日量を1g以下とした場合は, 有効例は4例中1例であった。

なお効果が充分でなかった例の中には, 汎細気管支炎(T. T. 例), 間質性肺炎への急性肺炎の合併(Y. S. 例)など, きわめて難治性の症例が含まれている。

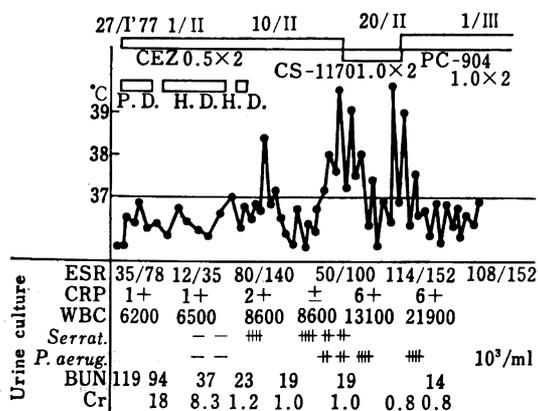
症例 K. F. 68歳, 3 (Fig. 2)

前立腺腫瘍から尿閉を来し, 急性腎不全となって入院した。腹膜透析(PD), 血液透析(HD)によって腎機能は次第に改善し, 尿量も増加し, 尿流障害も改善した。CEZを使用していたが尿中に*Serratia*が出現し, 高熱を發した。CEZをCS-1170に変更して下熱し, *Serratia*は消失したが, 緑膿菌の純培養となって再び発熱した。

Table 3 Clinical results of PC-904 (2)

Case	Sex	Age	Diagnosis	Causative org.	Dose			Effect	Note
					Daily	Days	Total		
K. F.	M	68	UT I	<i>Ps. aerug.</i>	1×2g	11	22g	Good	Prostatism
T. T.	M	48	UT I	<i>Klebsiella Ps. aerug.</i>	1×2	62	124	Slightly good	
T. O.	M	83	UT I	<i>Klebsiella Ps. aerug.</i>	0.25×2	12	6	Good	Prostatism
I. M.	F	67	UT I	<i>Enterobacter B</i>	1×1	5	5	Poor	Hemiplegia
K. T.	F	73	Bile duct infection	Unknown	2×1 2×2	11 14	78	Good	ARF Drug fever?
T. M.	F	74	Bile duct infection	Unknown	1×2	7	14	Excellent	
T. T.	F	57	Bile duct infection	Unknown	1×2	25	50	Good	CRF
J. I.	M	49	Bile duct infection	Unknown	2×1 2×1 0.5×1	12 16	65	Good	Cholangiocancer
S. M.	M	67	Bile duct infection	<i>E. coli</i>	0.5×3	24	36	Good	Cholangiocancer with ARF
T. M.	F	73	Bile duct infection	Unknown	1×2 1×1	5 1	11	Poor	Drug fever?
I. I.	M	46	Bile duct infection	Unknown	1×2	29	54	Good	CRF

Fig. 2 K. F. ♂ 68 y. UTI+ARF (Prostatism)



ここで PC-904 1g を 1 日 2 回静注して緑膿菌の減少とともに解熱をみた。尿沈渣所見が十分に改善しなかったため著効とはしなかったが、PC-904 の効果は明らかであった。

(ii) 副作用 (Table 4, Table 5)

投与時の血管痛、悪心、嘔吐などはなかったが、発疹が 2 例、Drug fever を疑われた発熱が 3 例にみられた。

BUN および Cr のやや上昇したものが 2 例あるが、Y.

S. 例は腎障害といえるほどの値でなく、S. M. 例は腎硬化症を合併しており、BUN 30, Cr 1.8 程度は通常でもしばしばみられる値であって、本剤の影響とは断定し難い。

Y. S. 例は Al-P, GOT, GPT とも上昇しているが、黄疸を伴っており、本剤による肝障害と考えられる。PC-904 は肺炎に対する効果もみられず、このあと Vistamycin とステロイドを使用して改善した (Fig. 3)。

他に発疹の出現とともに GOT, GPT の上昇をみたものが 2 例あるが、K. A. 例の場合は肝障害よりも、心由来のものと考えている。胆道感染例の肝機能検査値の変動は基礎疾患、原疾患の関与があるものと考えられる。

骨髄機能の低下を来たしたと思われるものはなかった。Eosin の有意の上昇をみたものが 5 例あり、K. T. 例は発熱を伴うものであった。副作用と思われるものは臨床的なものが 5 件、肝障害 2 件、好酸球増多 5 件で、10 例に 12 件の異常がみられたことになる。

投与量と副作用発現との間に、とくに関連はないように思われる。

III. 考 察

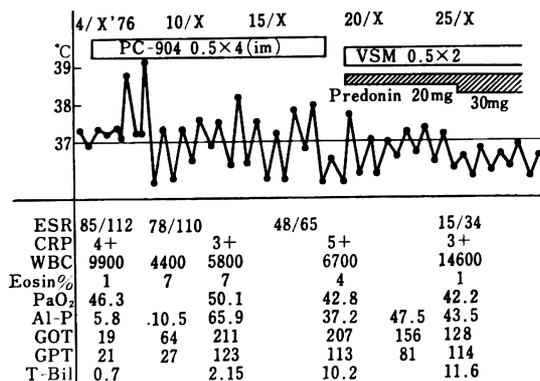
腎機能障害者に PC-904 を投与して血中濃度を測定したところ、腎不全例のそれは軽度障害者の場合よりも、

Table 4 Laboratory findings after PC-904 therapy (1)

Case	Total dose		BUN	Cr.	Al-P	GOT	GPT	Ht	WBC	Eosin
Y. S.	26g	B	15	0.9	5.8	19	21	40	9900	1%
		A	24	1.3	37.2	207	113	34	6700	4
S. M.	45	B	11	1.6	6.0	11	8	38	9900	1
		A	29	1.8	5.8	35	16	44	6000	4
N. F.	56	B A	Not tested							
K. I.	44	B	14	0.5	5.6	11	21	45	9300	9
		A	10	0.5	5.8	30	42	38	12000	0
T. T.	42	B	14	0.8	7.3	5	4	39	5400	4
		A	23	0.7	7.1	4	8	36	4800	4
T. S.	36	B	16	1.0	12.4	13	8	43	8700	2
		A	8	0.9	8.5	9	3	43	7500	30
I. Y.	30	B			8.4	16	13	41	6900	4
		A	12	1.0	8.6	32	16	42	4900	6
K. A.	87	B	13	0.7	10.6	40	12	39	7700	1
		A	14	0.7	6.1	60	27	42	6700	4
T. S.	46	B	12	0.5	12.2	13	8	26	10700	
		A	11	0.4	7.0	25	9	38	12700	0
K. I.	10	B	Uremia		9.2	30	24	25	11600	1
		A	Uremia		12.2	33	24	24	18400	0
S. H.	8	B	Uremia		5.3	15	10			
		A	Uremia		5.2	17	9			

B : before therapy, A : after therapy

Fig. 3 Y. S. ♂ 78 y. Infection with interstitial pneumonia



peak からの低下がむしろ速やかであった。正常腎機能のときに主に腎から排泄される薬剤ならば、腎機能の障害が高度になるほど、血中濃度半減期は延長する。PC-904 は正常腎機能の場合でも尿中回収率は 20% 程度と

されており、当然主たる排泄は胆汁から行なわれるものと考えられる。われわれはさきと同じく腎からの排泄が少ない Minocycline, Doxycycline について、腎機能が障害されても血中に蓄積がみられず、投与量は腎機能正常の場合と同様でよいことを報告した³⁾⁴⁾。

今回のわれわれの血中濃度測定は例数が少ないとはいえ、腎不全例のほうが軽度障害例よりも血中濃度低下が速いという、興味ある結果を得た。腎不全の場合、薬剤の血清蛋白との結合率が低下し、血中からの消失が速やかとなることは知られている⁵⁻⁷⁾。しかし前述のように、腎が主たる排泄路である薬剤の場合は、血清蛋白との結合率が下がっても血中に滞留する。胆汁中排泄が主となる薬剤であれば、結合率の低下が血中濃度半減期の短縮につながるものと思われる。また完全に腎機能が廃絶している場合は、胆汁中排泄が促進されるような機序が作用することも推測される。

われわれの臨床例の中でも、感染を合併した腎不全例に PC-904 を使用するに際し、投与量、投与回数を減じ

Table 5 Laboratory findings after PC-904 therapy (2)

Case	Total dose		BUN	Cr	Al-P	GOT	GPT	Ht	WBC	Eosin
K. F.	22g	B	19	1.0	12.0	27	17	26	13100	2%
		A	14	1.0	10.6	16	9	25	7000	8
T. T.	124	B	Uremia		8.6	31	14	20	9600	0
		A			10.5	39	20	23	4100	11
T. O.	6	B	18	0.8	4.2	14	7	28	5400	5
		A	14	0.6	4.1	10	7	29	4400	7
I. M.	5	B	18	0.7	7.6	10	11	31	6700	0
		A	14	0.7	5.4	22	14	27	6500	1
K. T.	78	B	86	10.9	11.2	32	23	31	11500	1
		A	21	1.8	5.2	51	21	32	7100	6
T. M.	14	B	34	1.6	10.1	59	68	36	25800	0
		A	17	0.8	5.4	19	13	36	5200	4
T. T.	50	B	Uremia		88.2	282	190	26	16400	2
		A			9.9	56	88	35	8400	5
J. I.	65	B	22		13.0	53	30	39	7800	1
		A	10	1.8		100	42	39	4100	2
S. M.	36	B	Uremia		48.5	62	30	34	29800	0
		A			10.2	26	12	25	17400	2
T. M.	11	B			4.3	14	3	32	7600	1
		A	26	1.5	9.1	14	6	29	6900	2
I. I.	54	B	Uremia		12.7	28	21	31	14100	1
		A			18.9	34	22	32	9000	10

B : before therapy, A : after therapy

た場合の効果は不満足なものであった。

本剤は緑膿菌を含め、感受性菌に対する抗菌力がつよく、少ない投与量で臨床効果が期待できるかに思われたが、呼吸器、胆道、尿路を問わず、1日量が1g以下では効果は得られにくいようである。

われわれの22症例中、やや有効3例、無効6例で、臨床効果が充分とはいえないようであるが、うち3例は、投与量、回数が不足であったと思われ、また難治性感染症が含まれていたことから、かならずしもこの薬剤の効果が期待し難いものであるとはいえない。

胆汁内排泄の多い薬剤であり、腹部、胆道感染8例に使用して6例に著効、有効の結果を得たことは、それを裏付けるものといえよう。

副作用として10例に12件の異常が認められた。単なる好酸球増多4例は他の新開発抗生剤と比較して多いものではない。発熱、発疹5件はやや高頻度のように思われる。

IV. ま と め

1) 腎機能障害患者の血中濃度を測定した。腎不全例のほうが軽度障害者よりも血中濃度の低下が速やかであった。

2) 腎不全例を含む22症例にPC-904を使用した。著効および有効13、やや有効3、無効6の結果を得た。腎機能のいかんを問わず、1日投与量が1g以下の場合には効果は期待し難いように思われた。

3) 10症例に12件の副作用が認められた。単なる好酸球増多4件はさほど問題はないと思われるが、発熱、発疹5件はやや高頻度のように思われる。

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 & 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, 1977,
- 3) 薄田芳丸, 関根理, 中野博, 中村宏, 難波克一, 山作房之輔: 点滴静注用ミノサイクリンの臨床研究—とくに腎機能障害時の化学療法—。Jap. J. Antibiotics 30 : 497~503, 1977
 - 4) 薄田芳丸, 関根理, 樋口興三, 北原克之: 腎機能障害患者における静注用 Doxycycline の検討。Jap. J. Antibiotics 28 : 611~616, 1975
 - 5) MARCUS M. REIDENBERG : The biotransformation of drugs in renal failure. Amer. Jour. Med. 62 : 482~485, 1977
 - 6) DENNIS E. DRAYER : Active drug metabolites and renal failure, Amer. Jour. Med. 62 : 486~489, 1977
 - 7) MARCUS M. REIDENBERG : The Binding of Drugs to Plasma Proteins and the Interpretation of Measurements of Plasma Concentrations of Drugs in Patients with Poor Renal Function. Amer. Jour. Med. 62 : 466~470, 1977

CLINICAL STUDIES ON PC-904

OSAMU SEKINE*, YOSHIMARU USUDA*, NOBUKI AOKI*
 NOBUTO WAKABAYASHI**, SEIICHI HAYASHI** and
 KYOKO WATANABE***

Departments of Internal Medicine* and Pharmacy**
 and Clinical Laboratory***, Shinrakuen Hospital

1) The concentration in blood of a new synthetic penicillin PC-904 was measured in patients with impaired renal function. The results indicated that the blood level of the penicillin was lowered more quickly in cases of renal failure than in those with mild impairment of renal function.

2) PC-904 was administered alone to a total of 22 hospitalized patients (with 6 of them having renal failure) comprising 8 with respiratory infection, 8 with abdominal or biliary tract infection and 6 with urinary tract infection. The clinical effect of this antibiotic therapy was rated as excellent or good in 13 cases, as fair in 3 cases and as none or failure in 6 cases. It seems that the drug, when given at a daily dose of less than 1g, may not be anticipated to prove of therapeutic benefit irrespective of the degree of integrity of renal function.

3) Side effects were encountered 12 times in 10 of the entire 22 cases treated. While a fever and skin eruptions, seen in 5 instances, appeared to be rather high in incidence, eosinophilia, seen in 4 instances, does not seem to be a significant problem.