

## PC-904の基礎的臨床的研究

大山 馨・金木美智子・日比輝彦  
富山県立中央病院内科

清水隆作・松田正毅  
富山県立中央病院臨床検査部

アンピシリンの誘導體でヒドロオキシナフチリジン酸を結合させた PC-904 が新規半合成ペニシリンとして住友化学工業株式会社で合成され、グラム陰性菌に対してすぐれた抗菌力を示すことが見出された。

今回、われわれは本剤を臨床的に応用する機会をえたので、臨床分離株に対するアンピシリン (ABPC) およびセファロリジン (CER) との比較検討とともに報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1) 供試菌株

被検菌株は富山県立中央病院中検にて、臨床材料から分離された下記菌株を使用した。

<i>Staphylococcus aureus</i>	18 株
<i>Enterococcus</i>	9 株
<i>E. coli</i>	20 株
<i>Citrobacter</i>	7 株
<i>Klebsiella</i>	20 株
<i>Enterobacter</i>	13 株
<i>Serratia</i>	5 株
<i>Proteus</i>	27 株
<i>Ps. aeruginosa</i>	20 株
	計 139 株

## 2) MIC の測定

日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>に準じて、寒天平板希釈法により MIC の測定を行なった。

培地は Heart infusion 寒天培地を用い、被検薬剤は PC-904, ABPC および CER の 100 µg/ml からの 2 倍希

釈とし、0.2 µg/ml までの濃度調製を行なった。

接種菌量は Heart infusion ブイヨンでの 1 夜培養したものを 100 倍希釈し、10<sup>6</sup> cells/ml の菌液を 1 白金耳画線塗抹し、37°C, 18 時間後に判定を行なった。

## II. 実 験 結 果

## 1. グラム陽性菌

a) *Staphylococcus aureus*

*Staph. aureus* 18 株に対する感受性試験成績は Table 1 に示すとおり、PC-904 の MIC は 0.39 µg/ml~1.56 µg/ml に分布しピークが 1.56 µg/ml となったが、対比した ABPC とほぼ同等とみなしうるが、CER は 3 剤中最も強い抗菌性を示した。

b) *Enterococcus*

*Enterococcus* 9 株に対する PC-904 の MIC は 1.56 µg/ml~3.13 µg/ml に分布し、9 株のうち 7 株が 1.56 µg/ml に感受性を示し、対比した ABPC の 3.13 µg/ml および CER の 12.5 µg/ml~25 µg/ml に比し PC-904 が最も強い抗菌性を示す成績がえられた (Table 1 参照)。

## 2. グラム陰性菌

*E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* および *Ps. aeruginosa* についての感受性試験成績は Table 2 に一括表示した。

a) *Escherichia coli*

被検 *E. coli* 20 株は PC-904 に対し MIC 0.39 µg/ml~3.13 µg/ml を示す 11 株と、MIC 25 µg/ml~>100 µg/ml

Table 1 Sensitivity of clinically isolated strains

Species	Drugs	No. of strain	M I C                    µg/ml										
			≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i>	PC-904	18		2	3	13							
	ABPC	18	2	2	7	7							
	C E R	18	13	3	2								
<i>Enterococcus</i>	PC-904	9				7	2						
	ABPC	9					9						
	C E R	9							6	3			

Inoculum size : 10<sup>9</sup>/ml

Table 2 Sensitivity of clinically isolated strains

Species	Drugs	No. of strain	MIC $\mu\text{g/ml}$											
			$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$>100$	
<i>E. coli</i>	PC-904	20		2		7	2				1	2	1	5
	ABPC	20				1	7	3						9
	CER	20			1	10	1	3	3	1	1			
<i>Citrobacter</i>	PC-904	7			1	2							1	3
	ABPC	7								2				5
	CER	7									1	1		5
<i>Klebsiella</i>	PC-904	20			3	2	9	5	1					
	ABPC	20			1	1		3	3	10	2			
	CER	20			1	1	15	2						1
<i>Enterobacter</i>	PC-904	13			2	4	1	2	1		1			2
	ABPC	13						2	2	2	1			6
	CER	13									1			12
<i>Serratia</i>	PC-904	5					3	1	1					
	ABPC	5							1		3	1		
	CER	5					1				1	3		
<i>Proteus</i>	PC-904	27	1	1	9	7		1	2	1	1	2	2	
	ABPC	27				5	4	2		2	1	2	11	
	CER	27					1	4	4	1	4	3	10	
<i>Ps. aeruginosa</i>	PC-904	20			3	9	7	1						
	ABPC	20										4	16	
	CER	20											20	

Inoculum size :  $10^6/\text{ml}$

を示す9株の2群に大別され、ABPCでもMIC 3.13  $\mu\text{g/ml}$ ~12.5  $\mu\text{g/ml}$ を示す11株とMIC  $>100 \mu\text{g/ml}$ を示す9株を認めた。CERに対してはMICは1.56  $\mu\text{g/ml}$ ~100  $\mu\text{g/ml}$ に分布した。

b) *Citrobacter*

*Citrobacter* 7株ではABPCおよびCERに対しMIC 25  $\mu\text{g/ml}$ ~ $>100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、いずれも5株の耐性株が認められた。

PC-904に対しては3株がMIC 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ~1.56  $\mu\text{g/ml}$ の強い感受性を示したが、1株は100  $\mu\text{g/ml}$ 、他の3株は $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株であった。

c) *Klebsiella*

*Klebsiella* 20株はPC-904に対しMIC 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ~12.5  $\mu\text{g/ml}$ を示し、ABPCではMIC 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ~100  $\mu\text{g/ml}$ 、CERでは19株がMIC 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ~6.25  $\mu\text{g/ml}$ に分布、1株の耐性株が認められ、3剤中PC-904が最も強い抗菌性を示す結果がえられた。

d) *Enterobacter*

被検13株ではMICが $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ であったものは

PC-904では10株、ABPCでは4株、CERでは認められず、耐性株はPC-904に対し2株、ABPCに対し6株、CERでは12株が認められた。

e) *Serratia*

被検5株のPC-904に対するMICは3.13  $\mu\text{g/ml}$ ~12.5  $\mu\text{g/ml}$ を示し、ABPCに対するMICは12.5  $\mu\text{g/ml}$ ~100  $\mu\text{g/ml}$ 、CERでは3.13  $\mu\text{g/ml}$ ~100  $\mu\text{g/ml}$ に分布し、PC-904が*Serratia*に強い抗菌性を示した。

f) *Proteus*

*Proteus* 27株のPC-904に対するMICは $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ ~ $>100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ABPCおよびCERでも1.56  $\mu\text{g/ml}$ ~ $>100 \mu\text{g/ml}$ に分布した。そこで*Proteus*属の種別による感受性の差異を求める目的で被検菌27株について*vulgaris*, *mirabilis*種と*morganii*, *rettgeri*, *inconstans*種の2群に分類した。その成績はTable 3に示すとおり被検薬剤のいずれに対してもMICは広く分布し、いずれの種が感受性が強いという結果はえられなかった。

g) *Pseudomonas aeruginosa*

Table 3 Sensitivity of clinically isolated strains

Species	Drugs	No. of strain	M I C $\mu\text{g/ml}$										
			$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Proteus vulgaris mirabilis</i>	PC-904	13		1	4	4				1	1	1	1
	ABPC	13				5	2				1	1	4
	CER	13						4	3		1	2	3
<i>Proteus morganii reitgeri inconstans</i>	PC-904	14	1		5	3		1	2			1	1
	ABPC	14					2	2		2		1	7
	CER	14					1		1	1	3	1	7

Inoculum size :  $10^9/\text{ml}$

*Ps. aeruginosa* 20株はABPCおよびCERに対しては20株とも感受性を示さなかったが、PC-904に対してはMIC  $0.78\mu\text{g/ml}$ ~ $6.25\mu\text{g/ml}$ に分布し、耐性株は認められず、PC-904が強い抗菌性を示す成績をえた。

### III. 臨床成績

#### 1. 対象

当院へ入院した内科系感染症のうち、呼吸器感染症12例、胆嚢炎1例、尿路感染症5例の計18例で、性別では男性10例、女性8例で、年齢分布は28歳から74歳であった。

#### 2. 投与方法

PC-904の投与は原則として5%ブドウ糖液250mlに溶解して2時間をかけて点滴静注を行なった。1日投与量は一部症例に漸次の間1日0.5gを投与したが、効果が充分でなかったため、1日1gから2gの投与にした。大部分の症例に1日2gの投与を行ない、いずれの場合も1日量を2回に分割投与した。

使用期間は6日から16日におよび、総投与量の最高は28gであった。

#### 3. 効果判定

1) 呼吸器感染症における臨床効果の判定は、次の基準に従った。

著効: PC-904投与7日以内に胸部X線上、臨床検査成績上および一般状態の著明な改善がみられ、自覚症状も消失したもの。

有効: 上記所見の改善に1週間以上を要したもの。

無効: 上記所見の改善が1週間以上を経てもあまり明らかでなかったもの。

2) 胆嚢炎については、自他覚症状の改善と菌の消失をもって有効と判定した。

3) 尿路感染症については、4日以内に起炎菌が消失し、自他覚症状の改善したものを著効とし、7日以内に起炎菌が消失し、自他覚症状の改善がみられたものを有効とし、その他を無効とした。

#### 4. 成績

治療対象者、病巣分離菌、PC-904の投与量と投与日数、治療効果および副作用についてはTable 4に一括表示した。

呼吸器感染症12例についてみると、12例中11例(91.6%)に効果がありうち2例に著効をみた。

無効の1例(症例5)は基礎疾患として肺癌を有しており、副腎皮質ホルモンなどの投与を行っていた症例が、*Klebsiella pneumoniae*による肺炎を起こしたものであった。

胆嚢炎の1例(症例13)には、*E. coli*が検出されたが、PC-9041日2gの投与で臨床的にも細菌学的にも完全に治癒の状態となった。

また尿路感染症の5例は、いずれも留置カテーテルのないもので、5例中3例は臨床および細菌学上効果がみられたが、1例(症例18)は臨床発熱その他の自覚他覚症状の改善をみたが、細菌学的には菌のわずかな減少をみただけであり、また他の1例(症例15)は臨床的にも細菌学的にも効果がみられなかったが、この症例は慢性腎盂腎炎で腎不全をともなっていて、起炎菌は*Klebsiella pneumoniae*であった。

#### 5. 副作用

PC-904投与症例について、一般状態、血液尿一般検査、肝機能、腎機能検査を経過とともに観察した。その中の血液一般検査はTable 5に、血液生化学的検査はTable 6にまとめた。

血液一般検査ならびに血液生化学的検査上異常を認めなかったが、一般状態としてPC-904の投与によって2例(症例8, 16)に発疹を認めた。

また、BUN高値を示した2例(症例8, 15)においても、PC-904投与による特別な変化はみられなかった。

### IV. 考察

臨床的效果については12例の呼吸器感染症と1例の胆道系感染症および5例の尿路感染症にPC-904の投与を行なった結果、呼吸器感染症に対しての投与量としては1日1gの投与量ではやや不足と考えられ、一般的に

Table 4 Clinical trials with PC-904

Case No.	Name	Age, Sex	Diagnosis	Daily dose and Duration (g×dags)	Isolated organism		Effect		Side effect
					Strain	PC-904 MIC	Clinical	Bacteriological	
1	H. M.	70 F.	Pneumonia	1×10	<i>S. pneumoniae</i>	0.78	Excellent	Good	—
2	N. J.	28 M.	Pneumonia	0.5×3 2×13	<i>S. epidermidis</i>	3.13	Good	Good	—
3	Y. Y.	64 M.	Br. pneumonia	2×14	<i>Citrobacter S. aureus</i>	6.25 6.25	Good	Good	—
4	O. M.	40 F.	Br. pneumonia Arrested tbc	2×14	<i>H. influenzae</i>	0.78	Excellent	Good	—
5	H. K.	37 F.	Pneumonia Lung cancer	2×11	<i>K. pneumoniae</i>	12.5	Poor	Poor	—
6	N. S.	68 M.	Br. pneumonia	2×14	<i>S. aureus H. influenzae</i>	1.56 0.78	Good	Good	—
7	H. M.	54 F.	Br. pneumonia Aplastic anemia	2×12	<i>Enterobacter</i>	6.25	Good	Good	—
8	N. S.	70 M.	Br. pneumonia CVA	2×7	<i>K. pneumoniae</i>	6.25	Good	Good	Rash
9	N. K.	70 F.	Br. pneumonia	2×14	<i>K. pneumoniae</i>	3.13	Good	Good	—
10	T. T.	56 F.	Pneumonia	2×10	<i>S. pneumoniae</i>	1.56	Good	Good	—
11	T. S.	42 M.	Br. pneumonia	2×10	Normal flora	—	Good	Unknown	—
12	I. M.	28 M.	Pneumonia	2×10	<i>S. epidermidis</i>	0.39	Good	Good	—
13	T. Y.	70 M.	Cholecystitis	2×10	<i>E. coli</i>	1.56	Good	Good	—
14	U. K.	74 F.	UTI	2×8	<i>E. coli</i>	0.78	Good	Good	—
15	H. Y.	70 M.	UTI CRF	1×10	<i>K. pneumoniae</i>	6.25	Poor	Poor	—
16	S. Y.	74 F.	UTI	2×6	<i>Proteus</i>	1.56	Good	Good	Rash
17	O. Y.	41 M.	UTI	2×8	<i>S. aureus</i>	1.56	Good	Good	—
18	S. T.	68 M.	UTI CVA	2×10	<i>E. coli</i>	1.56	Good	Poor	—

は1日2gの投与が望ましいものと考えた。ただ1例は1日2gの投与で効果が期待できなかったが、この症例は基礎疾患として肺癌を持った *Klebsiella pneumoniae* による肺炎であったが、このような症例には1日投与量をかなり増加したならば、あるいは有効であったかとも考えられ、従って基礎疾患を有するもの、あるいは重症感染症には1日量としては4gあるいはそれ以上の投与を考慮しておくべきと考えた。

また、一方、尿路感染症に対しては菌の示す MIC に比べて効果の面でやや劣るような印象をうけたが、吸収

排泄の問題<sup>2)</sup> からみてあるいは尿路感染症に対しては、投与量の上で考慮すべき点があるように考えた。

一方、副作用の面については、化学療法学会シンポジウム<sup>2)</sup> の成績で多少発現が多いような成績もみられたので、血液一般、血液生化学的検査、一般状態について詳細に検討したが、2例に薬疹をみただけであった。ただいずれの症例も他剤の併用が行なわれていたので、厳密には本剤単独投与だけの場合と同じ反応を示したかは明らかでない。

Table 5 Laboratory tests (No. 1)

Case No.	Hematology																	
	Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		WBC differential									
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Eosino. (%)		Baso. (%)		Neutro. (%)		Lympho. (%)		Mono. (%)	
									Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	9.7	11.1	29.1	33.9	318	343	11,000	7,800	4	0	0	0	51	56	45	40	0	2
2	14.1	12.9	41.9	38.8	442	415	16,200	6,900	5	2	0	0	64	60	31	34	0	3
3	15.0	15.3	44.3	45.9	470	495	11,200	6,700	3	1	0	0	50	43	47	56	0	0
4	11.7	12.8	35.6	39.8	388	423	11,400	6,500	0	2	0	0	85	68	15	30	0	0
5	13.0	12.9	38.4	37.5	379	375	12,700	7,900	0	0	0	0	76	66	22	33	2	1
6	10.9	13.0	34.6	41.6	355	428	12,600	8,100	3	3	0	0	58	52	39	45	0	0
7	6.7	6.6	24.3	22.6	267	255	9,700	5,400	0	0	1	1	84	63	14	29	1	7
8	14.4	14.1	45.4	42.2	491	454	16,700	9,100	0	0	1	0	90	73	7	36	2	0
9	14.3	14.1	44.8	42.7	475	457	20,600	5,000	2	2	0	0	63	52	32	44	3	2
10	11.4	12.0	37.2	36.6	385	385	11,500	3,400	3	2	2	1	60	34	27	63	8	0
11	13.5	14.1	41.5	42.4	407	418	12,700	5,700	0	3	0	0	83	44	17	45	0	4
12	14.1	14.8	44.3	45.8	455	463	13,200	6,700	1	1	0	0	66	52	29	41	4	6
13	13.2	12.9	39.0	41.0	412	408	19,600	5,100	2	0	0	0	78	55	18	44	2	1
14	13.4	12.5	40.3	36.5	436	410	11,900	4,100	3	1	0	0	54	87	43	12	0	0
15	12.6	12.1	31.5	31.1	326	312	10,700	9,900	0	0	0	0	65	58	34	39	1	2
16	12.4	12.8	42.5	43.0	416	434	14,000	6,700	0	1	0	0	78	48	20	46	2	5
17	15.0	14.2	46.4	44.5	464	445	10,700	6,900	1	4	0	1	70	39	28	51	1	5
18	14.6	13.6	47.5	45.3	478	436	11,000	8,800	2	2	0	2	73	52	22	35	3	9

Table 6 Laboratory tests (No. 2)

Case No.	Hepatic function						Renal function				COOMBS test	
	GOT (K. U.)		GPT (K. U.)		Al-P (K. A.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Before	After
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After		
1	19	15	13	7	8.6	6.4	13.0	23.0	0.8	0.7	—	—
2	9	17	15	15	5.3	4.8	13.0	11.0	1.0	1.1	—	—
3	49	35	64	35	8.9	9.1	18.0	13.0	1.1	1.3	—	—
4	13	22	13	15	5.4	7.2	10.5	18.2	0.8	0.7	—	—
5	16	17	10	8	3.4	4.6	19.5	20.0	1.1	1.1	—	—
6	18	24	9	10	4.7	4.8	14.0	13.0	1.0	1.1	—	—
7	32	22	18	16	5.3	5.9	16.6	17.4	0.8	0.7	—	—
8	7	22	5	13	6.1	6.5	61.0	65.5	4.6	4.8	—	—
9	20	14	9	10	5.3	5.5	21.0	11.0	1.2	1.0	—	—
10	24	50	13	38	7.6	5.7	15.0	16.0	0.7	0.7	—	—
11	42	32	24	20	5.4	7.6	14.8	17.5	0.8	0.7	—	—
12	22	25	43	23	9.5	9.2	20.8	15.5	0.9	1.0	—	—
13	51	32	41	39	7.8	6.9	22.5	20.0	0.9	1.0	—	—
14	15	33	13	16	6.3	5.4	23.5	26.0	1.1	1.3	—	—
15	42	36	38	28	7.2	7.1	92.0	85.0	4.2	3.6	—	—
16	31	22	26	19	4.6	3.2	16.6	17.0	0.9	0.9	—	—
17	18	21	11	13	1.3	2.6	17.6	14.8	0.6	0.8	—	—
18	39	41	28	22	4.1	6.2	13.8	20.0	0.8	0.6	—	—

## V. 結 び

新しいアンピシリンの誘導体 PC-904 の基礎的臨床的検討を行なって、次のことを知った。

1. PC-904 はグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に広く作用し、*Enterococcus*, *Klebsiella*, *Serratia*, および *Ps. aeruginosa* に対しては ABPC, CER より強い抗菌力を示すことが認められた。
2. 臨床的には 12 例の呼吸器感染症、1 例の胆道感染症、5 例の尿路感染症に投与し、呼吸器感染症は 12

例中 11 例、胆道感染症は 1 例の投与症例に、また尿路感染症は 5 例中 4 例に効果が認められた。

3. 副作用としては 2 例に発疹を認めた。

## 文 献

- 1) 石山俊次：最小発育阻止濃度測定法の標準化について。Chemotherapy 16: 98, 1968
- 2) 日本化学療法学会総会：新薬シンポジウム II。PC-904, 1977

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON PC-904

KAORU OYAMA, MICHIKO KANAKI and TERUHIKO HIBI

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

RYUSAKU SHIMIZU and MASAKI MATSUDA

Laboratories, Toyama Prefectural Central Hospital

Laboratory and clinical investigations have been carried out on PC-904, a new semisynthetic penicillin, and following results were obtained.

- 1) PC-904 exhibited a growth inhibitory action widely against Gram-positive cocci and Gram-negative bacilli, and stronger antibacterial activity than ABPC and CER against *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Serratia* and *P. aeruginosa*.

- 
- 2) PC-904 was injected intravenously by drip infusion singly as chemotherapeutic drug for the respiratory tract infections, gallbladder infections and urinary tract infections, then favorable results were obtained in 11 cases (91.6%) out of 12 respiratory tract infections and 1 gallbladder infection, while remarkable effects were obtained in 3 cases (60%) out of 5 urinary tract infections.
- 3) No hematological abnormality was noted but rash was observed in 2 cases.