新しい合成ペニシリン(PC-904)の基礎的, 臨床的研究

大久保 滉·岡本 緩子·吳 京 修·右 馬 文 彦 上田 良弘·前 原 敬 吾·牧 野 純 子 関西医科大学第1内科

ベニシリン G (PCG) の欠点を補うものとして 耐酸性, PC-ase 安定性の 各種 PC 系抗生剤が開発され, さらにアンピシリンなどグラム陰性桿菌に有効な PC 系薬剤までが現われるようになったり。

このたび、本邦(住友化学工業株式会社)で新しく半合成された PC-904, Sodium (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-(4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxamido)-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate は水溶性で、他のベニシリン系薬剤に耐性の E. coli, Klebsiella, Pseudomonas, Serratia および嫌気性菌にも高い感受性をもつものとして注目されるようになった。

今回, われわれは本剤について基礎的, 臨床的に検討 を加える機会を得たので報告する。

I. 感受性検査

病巣から分離した菌および教室保存の菌株 について

PC-904 の MIC を測定し、同時に測定した GM, ABPC, SBPC および CBPC のそれと比較検討した。測定方法

Fig. 1 Sensitivity distribution against Staphylococcus aureus 30 strains

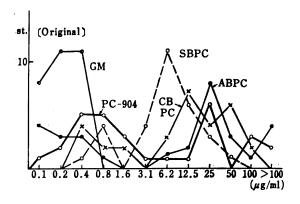
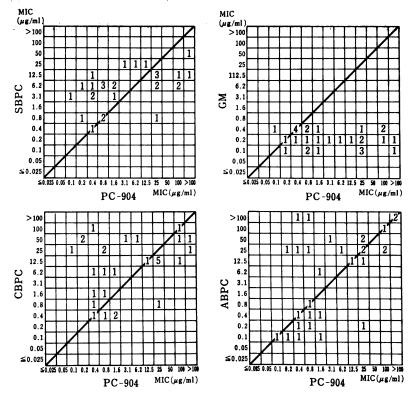


Fig. 2 Correlogram of sensitivity against Staphylococcus aureus 30 strains



は日本化学療法学会標準法*) によった。また接種菌量は 10°/ml (以下原液という) および 10°/ml (以下 100 倍 として表わす)とで行なった。

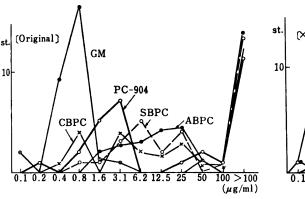
Staphylococcus aureus 30株のPC-904に対するMIC (Fig. 1) は, 幅広く分布しているが, うち 16 株が 1.6 $\mu g/ml$ 以下の MIC を示し、残りはそれ以上の MIC で、 0.4~0.8 μg/ml と 25 μg/ml とに2 相性のピークを示 している。GM はすべての株が 0.4μg/ml 以下にあり,

Fig. 3 Sensitivity distribution against E. coli 30 strains

SBPC, CBPC および ABPC はともに PC-904 同様 2 相性を示すが,低いほうの MIC に集まる株数は PC-904 より少ない。

これらの相関関係を Fig. 2 に示した。GM は PC-904 と同じ MIC をもつものが5株,PC-904 のほうがすぐ れているもの 1 株で, 他はすべて GM より MIC が 劣っ ている。約 1/3 の株は, SBPC および CBPC に 6.2 μg/ml 以上の MIC をもち、PC-904 には 1.6 μg/ml より小さい MIC であった。ABPC では PC-904 より優

Fig. 4 Sensitivity distribution against E. coli 30 strains



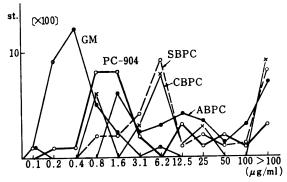
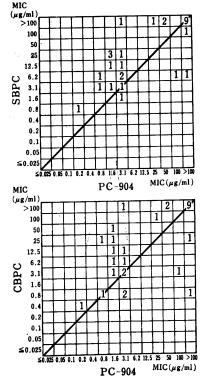
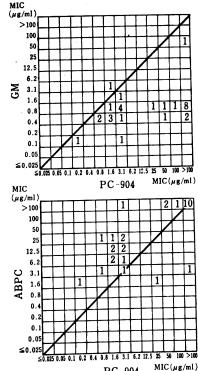


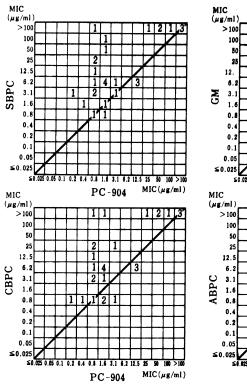
Fig. 5 Correlogram of sensitivity against E. coli 30 strains (Original)





PC-904

Fig. 6 Correlogram of sensitivity against E. coli 30 strains (×100)

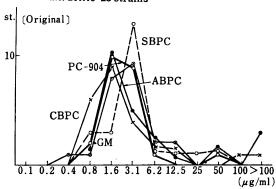


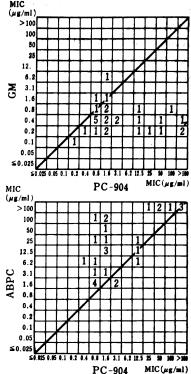
れるもの、劣るものがほぼ相半ばしている。

 $E.\,coli$ 30 株に対する PC-904 の MIC は $3.1\mu g/ml$ 以下にあるものと $50\,\mu g/ml$ ないし $100\,\mu g/ml$ 以上の耐性を示すものの 2 相性を示し、GM はすべての株が $0.8\,\mu g/ml$ 以下に、CBPC、SBPC および ABPC は幅広く分布し、 $100\,\mu g/ml$ の株も PC-904 より多い (Fig. 3)。

培養菌液の 100 倍希釈で同様に MIC をみると, ほぼ 1段階小さくなり, 100 µg/ml 以上の耐性株は 1/4 に 減少する (Fig. 4)。 Fig. 5, 6 はその感受性相関を示す。 Proteus mirabilis 23 株に対する PC-904 の MIC

Fig. 7 Sensitivity distribution against *Proteus* mirabilis 23 strains





は、そのほとんどの株(19株)が $1.6\sim3.1\,\mu g/ml$ にあり、GM および他の PC 系とほぼ同じ位の所にピークを示した (Fig. 7)。培養菌液を 100 倍希釈にすると、PC-904 の MIC は原液より 1 段よくなるものがあり、大多数が $0.8\sim0.4\,\mu g/ml$ にある (Fig. 8)。これらの相関関係を Fig. 9、10 に示した。

Klebsiella pneumoniae 11 株に対する PC-904 の

Fig. 8 Sensitivity distribution against *Proteus mirabilis* 23 strains

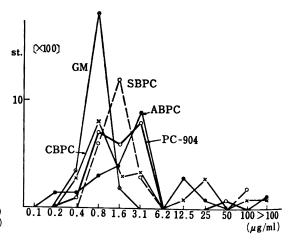


Fig. 9 Correlogram of sensitivity against Proteus mirabilis 23 strains (Original)

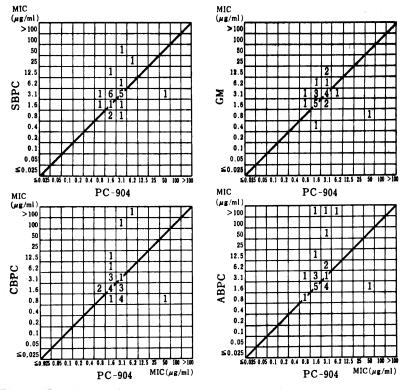
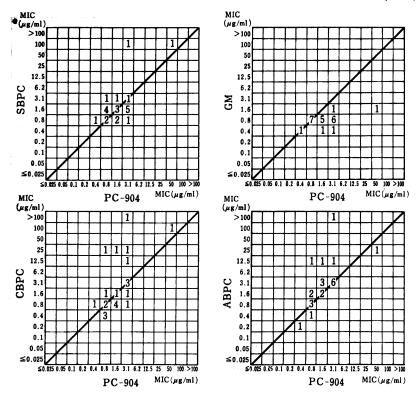


Fig. 10 Correlogram of sensitivity against Proteus mirabilis 23 strains (×100)



MIC は 1 株をのぞいて他のすべてが 50 μ g/ml 以上にあり,5 56 株は 100 μ g/ml 以上の耐性を示した (Fig. 11)。培養菌液を 100 倍希釈にすると, MIC が 1.6~12.5 μ g/ml と大幅に良くなる株が多い (Fig. 12)。このことは他の PC 系よりも著明であり, Fig. 13, 14 の相関図によく現われている。

Pseudomonas aeruginosa 30 株に対する PC-904 の MIC はすべての株が $1.6\sim50~\mu g/ml$ (うち 17 株が $3.1\sim6.2~\mu g/ml$) にあり、 $100~\mu g/ml$ ないしそれ以上の耐性株は 1 株も認め得なかった。これに対し SBPC, CBPC

Fig. 11 Sensitivity distribution against Klebsiella pneumoniae 11 strains

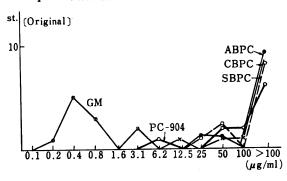
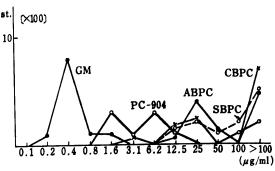


Fig. 12 Sensitivity distribution against Klebsiella pneumoniae 11 strains



ではピークは $50\mu g/ml$ にあり、ABPC ではすべての株 が 100 mg/ml 以上の耐性であった(Fig. 15)。ABPC の耐性は菌液を 100 倍希釈しても不変であった。これに対し PC-904 および SBPC は菌量 が少なくなると $1\sim2$ 段階 MIC がよくなる傾向を示した。ただし、CBPC はそれが顕著でない (Fig. 16)。これらの相関関係は Fig. 17、18 に示すとおりである。

II. 吸収および排泄

1. ヒトにおける成績 健康成人男子に PC-904 を投与し、投与後 15分, 30

Fig. 13 Correlogram of sensitivity against Klebsiella pneumoniae 11 strains (Original)

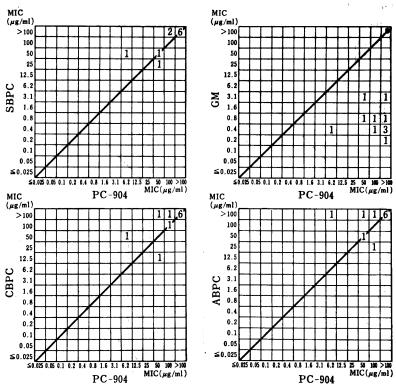


Fig. 14 Correlogram of sensitivity against Klebsiella pneumoniae 11 strains (×100)

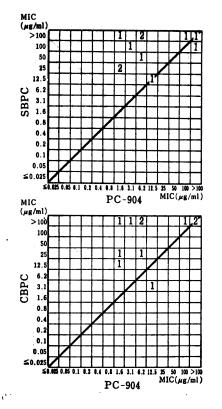
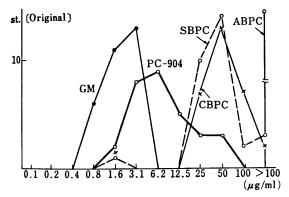


Fig. 15 Sensitivity distribution against Pseudomonas aeruginosa 30 strains



分,1時間,2時間,4時間および6時間に耳朶からへマトクリット管で採血して血漿を分離し,培地は Heart Infusion Agar, 検定菌は M. luteus ATCC 9341 を用いて Band Culture Method® でそれぞれの血漿中濃度を測定した。同時に 2, 4, 6 時間に採尿し,同じ方法で尿中排泄状態をもしらべた。

なお、Standard curve は血中濃度測定には Moni-Trol 血清により、尿中回収率検討には pH 7.2 の燐酸 緩衝液により PC-904 を倍数希釈して作製したものを使

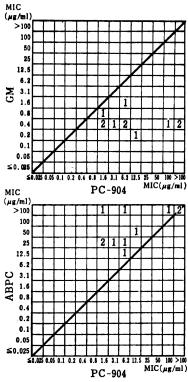
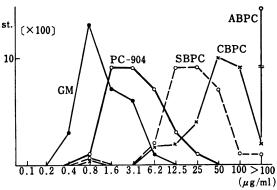


Fig. 16 Sensitivity distribution against

Pseudomonas aeruginosa 30 strains



った。

i) PC-904 250 mg 筋注

PC-904 の 250 mg を 3 名に筋注した場合の血中濃度は Fig. 19 および Table 1 に示した。そのピークは 30 分ないし 1時間にあり 36.5 ないし 37.1 μ g/ml で, 1 例はやや低く 21 μ g/ml であった。以後漸次下降し,6時間目においても平均 1.2 μ g/ml の血中濃度をみとめた。

なお6時間までの尿中回収率は 11.8~42.8% と個体

Fig. 17 Correlogram of sensitivity against Pseudomonas aeruginosa 30 strains (Original)

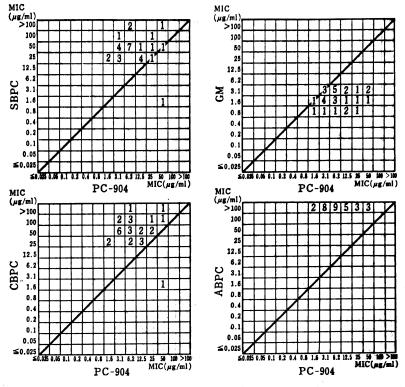


Fig. 18 Correlogram of sensitivity against Pseudomonas aeruginosa 30 strains (×100)

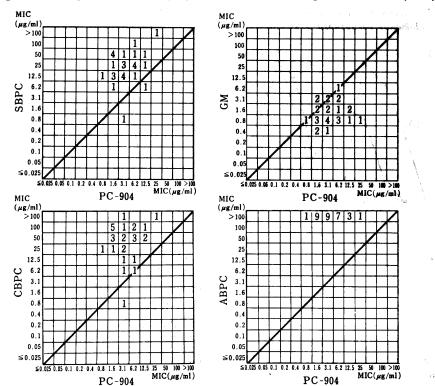


Fig. 19 Serum level of PC-904 250 mg (i.m.)

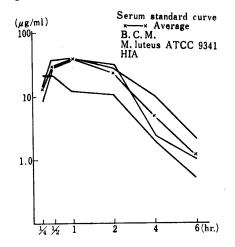


Table 1 Serum level of PC-904 250 mg (i.m.) $(\mu g/ml)$

hr.	1/4	1/2	1	2	4	6
Y. U.	20.0	21. 0	10. 2	10.1	2. 0	0.5
Y. O.	10.7	37. 1	39. 0	27.0	9. 5	2.0
K.G.	7.5	27. 5	36.5	29.0	2.4	1.0
Average	12.7	28. 5	38. 6	22. 0	4. 6	1. 2

Table 2 Urinary excretion of PC-904 (%)

hr.	0~2	2~4	4~6	Total
Y.U.	2. 9	1.4	6. 9	11.8
Y. O.	11. 2	7.7	11.6	30. 5
K.G.	36. 0	4. 5	2.3	42.8
Average	16.7	4.5	6. 9	28. 4

差が大きかった (Table 2)。

ii) PC-904 500 mg 静注

PC-904 の 500 mg を 2 名に one shot 静注して、筋 注時同様採血し、血中濃度を 測定した(Table 3、Fig. 20)。 1 例のピークは 15 分後にあり 430 μ g/ml に達しているが、6 時間後には測定不能となり、他の 1 例は 1 時間目まで $36\sim58$ μ g/ml の濃度を前後し、6 時間目に おいても 1.0 μ g/ml をみとめた。

なお、尿中回収率は 41.6 ないし 34.0% であった (Table 4)。

2. ラットにおける成績

i) 臓器内濃度および臓器エマルジョン中の試験管 内回収率

測定方法はヒトにおける吸収、排泄のときと同様の検 定菌および培地を用い、Standard curve は 1/15 M の

Fig. 20 Serum level of PC-904 500mg (i.v.)

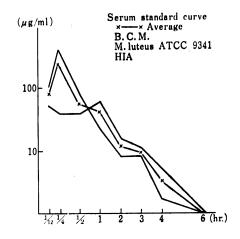


Table 3 Serum level of PC-904 500 mg (i. v.) $(\mu g/ml)$

hr.	1/12	1/4	1/2	1	2	3	4	6
K.M.								
F.U.	49.0	36.0	36. 3	58. 0	15. 2	10.7	4.7	1.0
Aver.	73. 5	233. 0	54. 2	40. 2	11.4	9.3	3. 2	0. 5

Table 4 Urinary excretion of PC-904 (%)

hr.	0~2	2~4	4~6	Total
K. M.	24.5	14. 1	3. 0	41.6
F.U.	28. 5	3.5	2.0	34.0
Aver.	26. 5	8.8	2. 5	37. 8

燐酸緩衝液希釈によった。

体重 150g 前後の Wistar 系ラット(♀)に PC-904の 9 mg/kg を筋注し,15分,30分,1時間,2時間後の各臓器内濃度を測定した。各臓器は乳鉢で磨砕し,重量の4倍量の1/15 M の燐酸緩衝液(pH 7.2)を加え,血清はそのままで,いずれも24時間,4℃に放置した後,測定に供した(Table 5 Fig. 21,)。

一方、未処置の 150g 前後の Wistar 系ラット (φ) の各臓器をとりだし、乳鉢で磨砕した後、pH 7.2 の燐酸緩衝液で溶解した PC-904 の 0.8 μ g/ml あるいは 8 μ g/ml の溶液を、各臓器の重量の 4倍量加え 24 時間、4°C に放置した後、濃度を測定した。この場合、理論濃度をおのおの 0.64 μ g/ml, 6.4 μ g/ml として、回収率を%で表わした(Table 6)。

濃度順位は肝,腎,血,肺,脾,筋の順であり,肝, 腎では2時間後にもかなりの濃度を示した。

試験管内回収率では各臓器ともに100%前後の回収率

Table 5	Tissue concentration of F	C-904 (Free)
9	mg/kg (i. m.) Rat.	$(\mu g/ml)$

hr. Tissue	1/4	1/2	1	2
Liver	44. 0	27. 0	8. 2	2.8
Spleen	3. 9	1.8	1. 2	0
Kidney	13. 5	8.3	4.3	2. 3
Lung	7.3	3. 6	1. 2	0
Muscle	3.8	0.3	0	0
Brain	9	0	0	0
Serum	9. 3	5. 6	2. 0	0. 3

Fig. 21 Tissue concentraion of PC-904 9 mg/kg (i. m.) Rat.

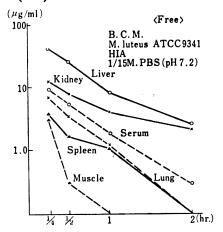


Table 6 Recovery rate of PC-904 in tissue emulsion (Rat.) $\%(\mu g/ml)$

Th. conc*. µg/ml Tissue	0. 64	6. 4		
Liver	159. 4 (1. 02)	96. 9 (6. 2)		
Spleen	115. 6 (0. 74)	92.2 (5.9)		
Kidney	107.8 (0.69)	82.8 (5.3)		
Lung	100.0 (0.64)	100.0 (6.4)		
Muscle	112.5 (0.72)	103.1 (6.6)		
Brain	125. 0 (0. 80)	107.8 (6.9)		
Blood	121.9 (0.78)	98.4 (6.3)		

^{*} Theoretical concentration

を示した。この条件下では臓器エマルジョンによる PC-904 の力価低下は少なかった (Table 7, Fig. 22)。

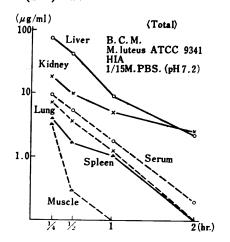
ii) ラット肝, 腎 homogenate 中での PC-904 の経 時的力価変動

測定方法は B. subtilis ATCC 6633 を検定菌とした以外,前記の実験と同じである。体重 200g 前後の未処置の Wistar 系ラット(φ) を断頭瀉血し,肝および腎

Table 7 Tissue concentration of PC-904 (Total) 9 mg/kg (i. m.) Rat. (μg/ml)

hr. Fissue	1/4	1/2	1	2
Liver	76.0	42.0	9. 2	2.3
Spleen	4. 1	1.7	1.1	0
Kidney	18. 5	10.0	5.0	2. 5
Lung	7.3	3.6	1.2	0
Muscle	3, 5	0.3	0	0
Brain	0	0	0	0
Serum	9.8	5. 6	1.8	0. 2

Fig. 22 Tissue concentration of PC-904 9 mg/kg (i. m.) Rat.



を摘出、pH 7.2 の 1/15 M 燐酸緩衝液を加えた homogenate と、同じ緩衝液で溶解した PC-904 の溶液を適宜加え、最終的に homogenate 濃度 を 40%, 20%, PC-904 の濃度は $50\mu g/ml$, $5\mu g/ml$ とした検体を 0° に保ち各 1時間、2時間、3時間、6時間、24時間後の力価を測定した。 測定値は homogenate のかわりに 1/15 M の燐酸緩衝液 (pH 7.2) を用いた対照の値を 100 として%で表わした (Table 8)。

一般に 40% homogenate のほうが 20% homogenate より力価の低下が大きかった。 すなわち, 50 μ g/ml の場合, 40% 肝 homogenate においては 64% から 47% まで約 20% 近く徐々に力価が低下したが, 20% 肝 homogenate では 70~80% の間にあり, 40% 腎 homogenate は 80~90% の間で, 共に経時的な変動は少なかった (Fig. 23, 25)。

一方,5µg/ml の場合,40% 肝 homogenate では50% から20%,20% 肝 homogenate では70% から40%まで漸次減少し、1時間後と24時間後の間では約30%の差があった(Fig.24)。40% 腎 homogenate,20%腎 homogenate ではともに80% から60%まで漸次

Table 8 Concentration of PC-904 in liver and kidney homogenate of rats kept at 0°C

Wistar ♀ = 200 g

Theoretical concentration of homogenate: 40% & 20%

Theoretical concentration of PC-904: 50 μg/ml & 5 μg/ml

B. C. M. B. subtilis ATCC 6633

1/15 M phosphate buffer standard (pH 7.2)

Li	ver					(%)
	hr.	1	2	3	6	24
50	40%	64	63	59	57	47
μg/ ml	20%	68	79	79	78	71
5 µg	40%	47	47	43	32	18
/ml	40% 20%	69	64	57	47	40
Ki	dney					(%)
<	hr.	1	2	3	6	24
50	40%	66	70	63	66	63
μg/ ml	20%	87	85	83	80	86
5 μg	40%	79	73	74	71	58
/ml	20%	81	78	82	77	66

Fig. 23 Concentration of PC-904 in liver homogenate

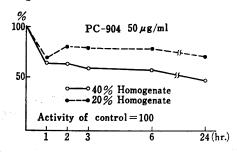
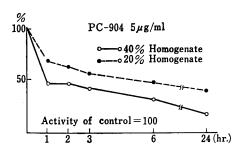


Fig. 24 Concentration of PC-904 in liver homogenate



低下した (Fig. 26)。

ただし、本実験における PC-904 の低濃度での阻止帯 は不鮮明であった。

Fig. 25 Concentration of PC-904 in kidney homogenate

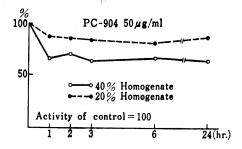
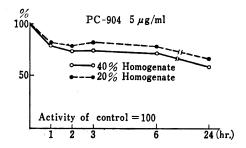


Fig. 26 Concentration of PC-904 in kidney homogenate



III. 臨床使用成績

PC-904 を SLE に合併した尿路感染症 および 肺炎の 各1例に使用し、その効果を検討した。

症例 1 25歳 ♀ 尿路感染症 (SLE)

約3年前から SLE の診断のもとに加療中の患者で、副腎皮質ステロイドホルモン投与中、大腸菌による尿路感染症を併発、PC-904 の 250 mg を 1日2回筋注し、4日目に 38.0℃ に発熱、尿所見が改善されぬまま中止し、翌日から解熱した。7日後、再度本剤を使用したところ、3日目に再び 38℃ 近い発熱をきたして中止により解熱、尿所見の改善をみとめ、尿路感染症に対してはPC-904 有効であった。経過ならびにこの症例が薬剤アレルギーをおこしやすい SLE をもっていることから見て本症例の発熱は本剤によると考えられるが、発疹その他アレルギー症状はみられず本剤に対するマクロファージ遊走阻止試験は陰性であった。なお、筋注による局所痛は認め得なかった (Fig. 27)。

症例 2 77 歳 さ 肺炎 (Reticulosis)

数年来 Reticulosis の診断のもとに経過観察中の患者で、汎血球減少があった。本年4月始頃から咳嗽、喀痰および発熱をきたし4月末には呼吸困難を伴うようになって入院した。胸部X線にて両肺部に肺炎所見をみとめ本剤1gの点滴静注を1日2回行ない、徐々に一般状態、胸部所見は改善され、CRPも5mmより陰性となったが全治には至らず、20日間の使用で中止し、やや有

No.	Name	Age Sex	Disease	Bacteria	Daily dose	Days	Total dose	Effect	Side effect
1	M. S.	25 F	U.T. I.	E. coli (+) ABPC, CBPC	500mg i. m.	4 3	2 g 15 g	+	fever
2	Т. Н.	77 M	Pneumonia	α-Haemolytic Strept.	1 g×2 d. i.	23	48 g	+	-

Table 9 Clinical results of PC-904

Fig. 27 Case 1 25 y. 9 U. T. I S. L. E.

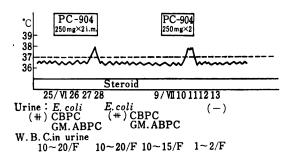
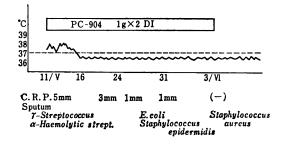


Fig. 28 Case 2 77 y. 3 Pneumonia



効と判定した。その後諸種抗生剤を使用し肺真菌症に移行, 5FC の使用で治癒せしめ得た (Fig. 28)。

なお, これら2例とも血液, 肝および腎などの諸検査 には著変をみとめなかった。

IV. 総括ならびに考按

以上のように、本邦で開発され、グラム陰性菌にも有効とされている新しい半合成ペニシリン PC-904 について検討した結果、

A) 感受性

- 1. Staph. aureus に対する感受性は ABPC に類似 し, 0.4~0.8 と 25 μg/ml の 2 相性を示した。
- 2. E. coli には 1.6~3.1µg/ml のものと 100µg/ml 以上の 2 相性を示した。 Proteus mirabilis には ABPC, CBPC および SBPC とほぼ同様な MIC を示した。 これら E. coli および Proteus mirabilis の培養菌液 100倍希釈では 1~2 段階 MIC が小さくなった。
- 3. Klebsiella pneumoniae に対しては他の PC 系 同様、耐性株が多いが菌量を少なくすると MIC が相当

よくなった。Pseudomonas aeruginosa に対しては他の PC 系より MIC が小さく大部分 $1.6\sim6.2\mu g/ml$ にあり、また菌量を減少すると1段階よくなった。これらの成績は文献4の成績 0 とおおむね一致する。

B) 吸収,排泄

1. ヒトに 250 mg の PC-904 の筋注を 1回行なったときの血中濃度のピークは 36.5~37.1 μ g/ml, 尿中回収率は 30~40% 程度であった。500 mg の one shot 静注時の血中濃度は 15 分後に 430 μ g/ml にも達したが,6時間後には 0~1 μ g/ml と低下した。尿中回収率は筋注時と大差はなかった。本剤の尿中排泄は PC 系としては遅く,それに対応して血中濃度の持続がよいという成績であった。

2. ラットにおける成績をみると、PC-904 のラット 臓器内濃度順位は肝、腎、血、肺、脾、筋の順であり、広域スペクトル PC と同様、肝、腎に高濃度であった。なお、上記 i)の臓器エマルジョンによる試験管内回収率の場合、100% 前後の 回収率を示し、ii)の肝、腎 homogenate 中における経時的力価変動とは一見かなりの差を示すようであるが、考えておかなければならないのは、この両実験の条件の差であり、後者の同一方法による実験においてさえ、homogenate 濃度、PC-904 の濃度によってかなり異なった変動を示すことは本薬剤を含めてすべての抗生物質の臓器内濃度測定において今後考えてゆかねばならない問題を示唆するものと考える。

3. 臨床例として SLE に合併した大腸菌性尿路感染症に有効、Reticulosis に併発した肺炎にやや有効であった。前者に PC-904 による薬熱と思われるものを認めたが、他に副作用はなかった。

V. 結 語

PC-904 は SBPC, CBPC と比べて緑膿菌に対する抗菌力がいちじるしくすぐれており、ヒトでの血中濃度も高く、ラットでも臓器不活化が少なく、充分な臓器内濃度が得られ、有用な広域スペクトラムペニシリンであると考えられる。

文 献

- 1) 岡本緩子:新しいペニシリン系抗生剤。内科 39 (6):1114~1118, 1977
- 最小阻止濃度測定法: Chemotherapy 16:98~99, 1968

- 3) 大久保甕, 岡本擬子:体液,組織中の抗生物質濃度の生物学的散量測定一とくに帯培養法 band culture method について一。日本臨床 31(2):
- 205~211, 1973
- 4) 塩田憲三:第25回日本化学療法学会総会, 新楽シンポジウムⅡ。PC-904, 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON PC-904

Hiroshi Ōкиво, Yuruko Окамото, Kyoshu Go, Fumihiko Uba, Yoshihiro Ueda, Keigo Маенака and Junko Макino First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Osaka

PC-904, a newly synthesized penicillin derivative (Sumitomo Chem. Lab.) was examined on its activity against bacteria isolated from human infection foci, serum levels and urinary excretion rates in humans after its administration, tissue concentrations in rats, as well as its effectiveness in clinical cases. The results obtained were as follows:

- 1) Antibacterial activity in vitro: Staphylococcus aureus, E. coli as well as Proteus mirabilis showed similar sensitivity pattern against PC-904 to those against sulbenicillin or carbenicillin, although the number of the strains sensitive to the former was larger than those to the latters. Klebsiella strains were mostly resistant to PC-904, but, when the inoculum conc. was reduced to 10^6 /ml, their MIC came down to $1.6\sim6.2\mu$ g/ml. The most remarkable advantage of PC-904 was found in its activity against Pseudomonas aeruginosa, i.e. the peak of MIC was located at 6.2μ g/ml (inocul. conc. 10^6 /ml) or $1.6\sim3.1\mu$ g/ml (10^6 /ml).
- 2) Blood level and urinary excretion rates in humans: The peak levels of PC-904 in the plasma of three adult volunteers after single i.m. administration of 250 mg were found to be $36.5 \sim 37.1 \,\mu\text{g/ml}$, the urinary excretion rates being $30 \sim 40\%$ in six hours after administration. Intravenous one shot injection of PC-904 to two adult volunteers yielded average blood levels as follows: 15 min. 233; 1/2 hr. 54.2; 1 hr. 40.2; 2 hr. 11.4; 3 hr. 9.3; 4 hr. $3.2 \,\mu\text{g/ml}$.
- 3) Tissue concentrations in rats: The organ levels of PC-904 30 min. after i.m. administration ranked in order of liver, kidneys, serum and lungs, being detectable from spleen and muscles.
- 4) Clinical trials: Two patients, one with U.T.I. complicated with S.L.E. and the other with pneumonia complicated with reticulosis, responded with good results to PC-904 therapy. Although no severe side effects were observed in those patients, the S.L.E. case yielded suspected drug fever in course of the therapy.