

PC-904 にかんする基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・浅井俱和・川合植英・久保研二

寺田忠之・高松健次・河野雅和

大阪市立大学医学部第一内科

(主任: 塩田憲三教授)

PC-904, sodium (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-(4-hydroxy-1, 5-naphthyridine-3-carboxamido)-2-phenylacetamide]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3. 2. 0] heptane-2-carboxylate, は住友化学工業(株)研究所において、新しく開発された広域抗菌スペクトラムを示す半合成ペニシリンで、とくに、*Pseudomonas aeruginosa* を初めとするグラム陰性桿菌に対する抗菌力がすぐれ、胆汁中に高率に排泄されることが特徴とされている¹⁾²⁾³⁾。

今回、この PC-904 について、臨床分離菌に対する抗菌力を、Carbenicillin (CBPC) あるいは Gentamicin (GM) と比較し、ヒトにおける吸収・排泄、血清蛋白との結合などの基礎的検討を加えるとともに、内科系感染症に対する治療効果と副作用について検討をおこなったので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣から分離した *Staph. aureus* 42株, *E. coli* 36株, *Klebsiella* 21株, *Proteus* sp. 28株および *Ps. aeruginosa* 20株の PC-904 ならびに CBPC に対する感受性を測定し、両者の成績を比較した。一方において、別途病巣から分離した GM 耐性 *Ps. aeruginosa* 2株, *Ps. cepacia* 14株, *Ps. maltophilia* 5株の PC-904 ならびに GM に対する感受性を測定し、両者の成績を比較した。なお、標準菌株として、*Staph. aureus* 209 P JC および *E. coli* NIH JC-2 に対する PC-904 と CBPC の最小発育阻止濃度 (MIC) を同時に測定した。感受性の測定は日本化学療法学会標準法⁴⁾⁵⁾ に則り、HIA (EIKEN) を用いた寒天平板希釈法により行い、接種菌量は Trypticase soy broth (Difco) 1夜培養菌液を原液のまま、その 100 倍希釈液の 2段階について実施した。

2. 成績

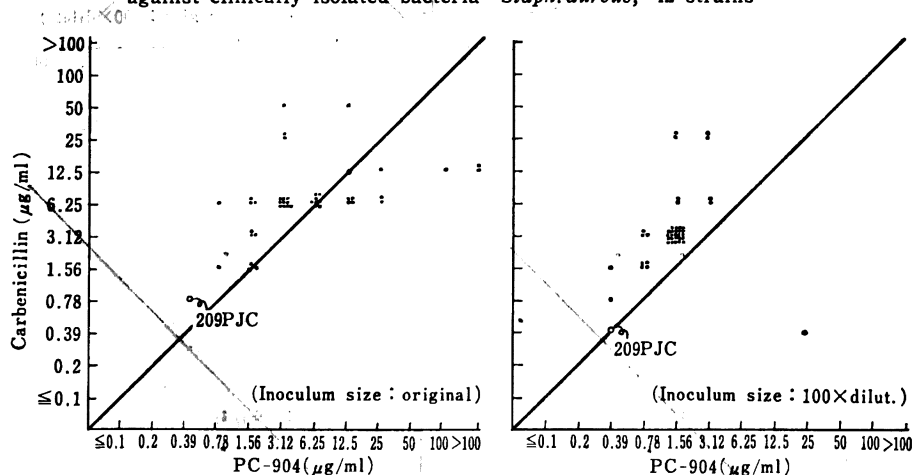
Staph. aureus 209 P JC に対する PC-904 の MIC は、原液接種、100 倍希釈液接種とも 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CBPC の MIC は原液接種では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液接種では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を示した。一方、*E. coli* NIH JC-2 に対する PC-904 の MIC は原液接種では 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液接種では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CBPC

の MIC は原液接種では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液接種では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

病巣分離菌の PC-904 および CBPC に対する感受性分布は Table 1 に示すとおりで、*Staph. aureus* の感受性のピークは、原液接種の場合 PC-904 では 3.12 $\mu\text{g/ml}$ に、CBPC では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に、また 100 倍希釈液接種の場合、PC-904 では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に、CBPC では 3.12 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。しかし、原液接種において、PC-904 に対し 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の耐性株が 3 株存在したが、CBPC に対して 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した株は認められなかった。*E. coli* は、原液接種の場合、PC-904 に対しては 17 株が、CBPC に対しては 19 株が、100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の耐性を示したが、100 倍希釈液接種の場合には、PC-904 に対して 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の耐性を示す株は 6 株だけとなり、36 株中 18 株は 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で発育が阻止された。一方、CBPC に対しては 18 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示し、他の 18 株に対する MIC も 3.12~12.5 $\mu\text{g/ml}$ と PC-904 より高値を示した。*Klebsiella* は原液接種の場合、CBPC に対して 21 株中 1 株は 25 $\mu\text{g/ml}$ 、他の 20 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の耐性を示したが、PC-904 に対しては 1.56~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と感受性は幅広く分布した。100 倍希釈液接種の場合、CBPC に対しては 18 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の耐性を示したが、PC-904 に対しては 19 株が 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示した。*Proteus* sp. の感受性のピークは、原液接種においては PC-904 に対しては、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に、CBPC に対しては 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、一方、100 倍希釈液接種においては、両抗生剤とも 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に感受性のピークを認めた。*Ps. aeruginosa* は、原液接種の場合、CBPC の MIC は、6 株に対して 50 $\mu\text{g/ml}$ 、14 株に対して 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上を示した。一方、PC-904 の MIC は 9 株に対しては 1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ を示したが、他の 11 株に対しては 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ と広く分布した。100 倍希釈液接種の場合には、PC-904 の MIC はかなり低下し、20 株中 19 株が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され、感受性のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。一方、CBPC も低接種菌量で MIC は低下

Table 1 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to PC-904 and carbenicillin

Organism	Inoculum size	Antibiotics	MIC (μg/ml)										
			0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i> (42 strains)	Original	PC-904			2	6	13	9	6	3		1	2
		CBPC				1	3	29	5	2	2		
	100× dilut.	PC-904		2	8	28	4						
		CBPC			2	5	27	4		4			
<i>E. coli</i> (36 strains)	Original	PC-904				7	5	3		1	3	1	16
		CBPC					2	4	7	2	2	1	18
	100× dilut.	PC-904			4	11	3			4	8	2	4
		CBPC					5	11	2				18
<i>Klebsiella</i> sp. (21 strains)	Original	PC-904				1	1	3	1	3	8	2	2
		CBPC								1		2	18
	100× dilut.	PC-904				4	10	5					2
		CBPC					1			2	1	2	15
<i>Proteus</i> sp. (28 strains)	Original	PC-904			2	16	8	1			1		
		CBPC			13	6	3		4		2		
	100× dilut.	PC-904			15	6	6	1					
		CBPC			13	12	1	1			1		
<i>Ps. aeruginosa</i> (20 strains)	Original	PC-904				3	6		4	1	1	4	1
		CBPC									6	9	5
	100× dilut.	PC-904			3	11	4	1		1			
		CBPC								4	13	1	2

Fig. 1 Comparison of antimicrobial activity (MIC) of PC-904 and carbenicillin against clinically isolated bacteria—*Staph. aureus*, 42 strains—

するが、なお感受性のピークは 50 μg/ml に認められた。
各菌種別の、個々の菌株の PC-904 と CBPC に対する感受性の相関は Fig. 1~5 に示したとおりである。

GM 耐性 *Ps. aeruginosa* 2 株, *Ps. cepacia* 14 株,

Ps. maltophilia 5 株に対する PC-904 と GM の MIC の相関は Fig. 6 および Fig. 7 に示したとおりであり、これらすべての菌株に対する GM の MIC は、いずれの接種菌量においても、12.5 μg/ml 以上を示した。一方、

Fig. 2 Comparison of antimicrobial activity (MIC) of PC-904 and carbenicillin against clinically isolated bacteria—*E. coli*, 36 strains—

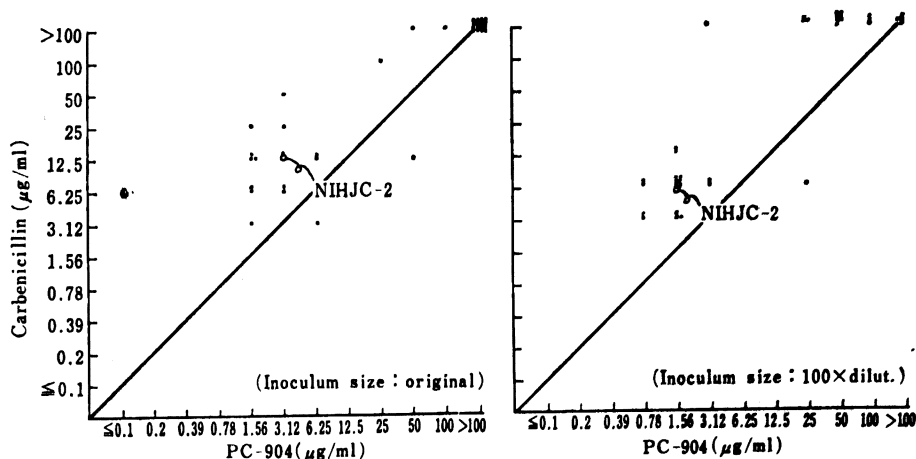


Fig. 3 Comparison of antimicrobial activity (MIC) of PC-904 and carbenicillin against clinically isolated bacteria—*Klebsiella*, 21 strains—

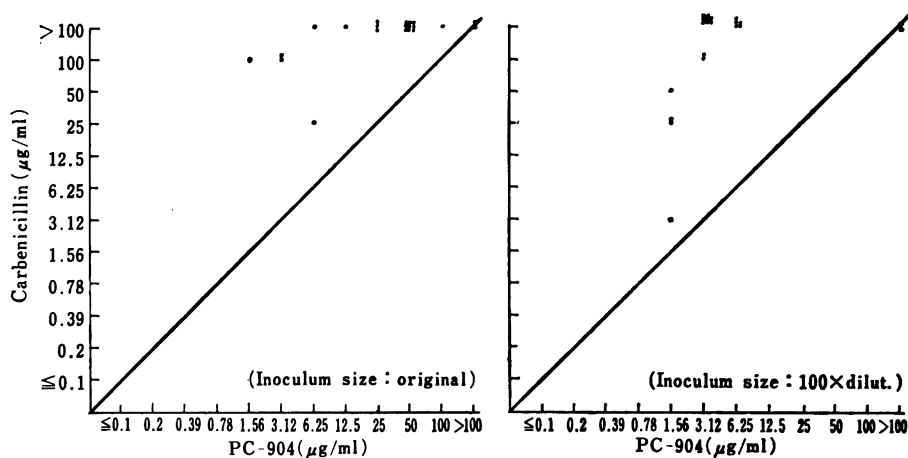


Fig. 4 Comparison of antimicrobial activity (MIC) of PC-904 and carbenicillin against clinically isolated bacteria—*Proteus* sp, 28 strains—

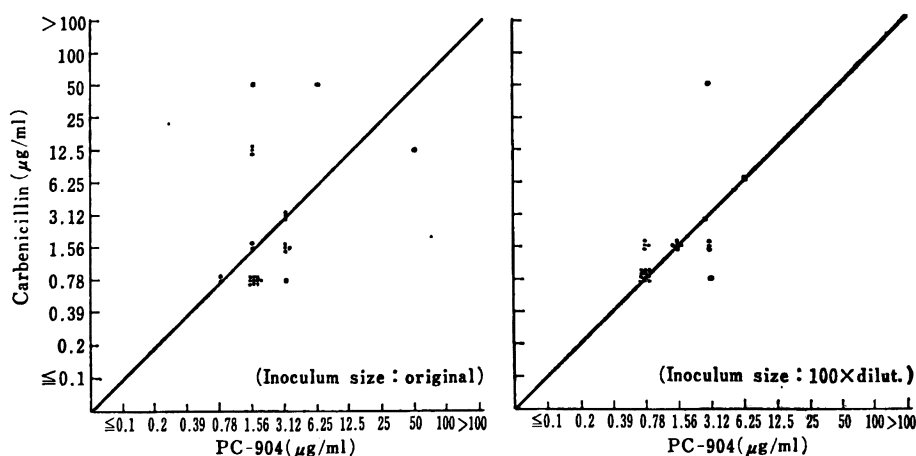


Fig. 5 Comparison of antimicrobial activity (MIC) of PC-904 and carbenicillin against clinically isolated bacteria—*Pseudomonas aeruginosa*, 20 strains—

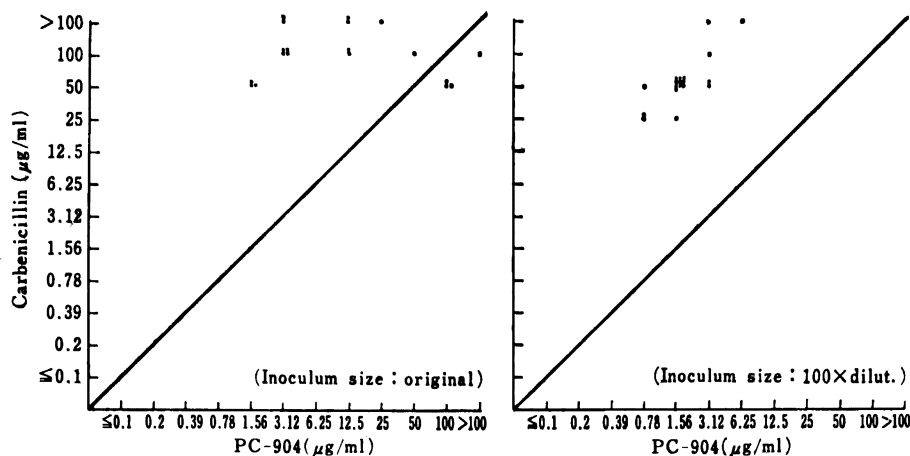


Fig. 6 Comparison of antimicrobial activity of PC-904 and GM against clinically isolated *Pseudomonas* resistant to GM

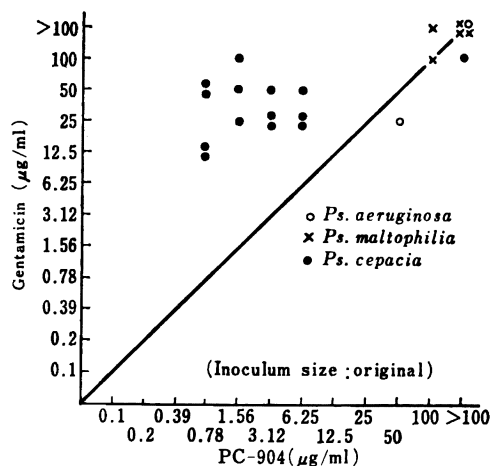
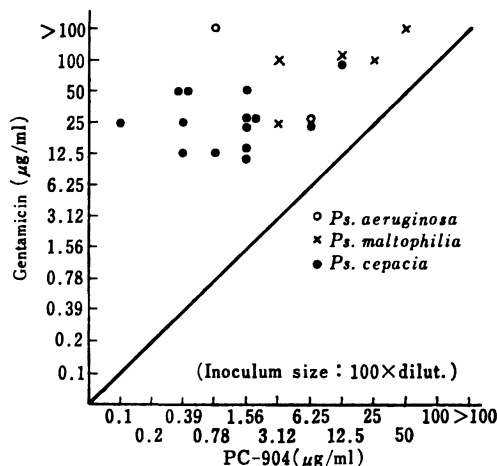


Fig. 7 Comparison of antimicrobial activity of PC-904 and GM against clinically isolated *Pseudomonas* resistant to GM



PC-904 の MIC は、原液接種の場合、*Ps. aeruginosa* の 1 株には 50 µg/ml, 他の 1 株には 100 µg/ml 以上、*Ps. maltophilia* にはすべて 100 µg/ml 以上であったが、*Ps. cepacia* 14 株中 13 株は 0.78~6.25 µg/ml の PC-904 により発育が阻止された。100 倍希釈液接種においては PC-904 の MIC は低下し、とくに GM 耐性 *Ps. aeruginosa* 2 株中、1 株は 0.78 µg/ml, 他の 1 株も 6.25 µg/ml の PC-904 により発育が阻止されることが認められた。

II. 吸収、排泄、喀痰内移行

1. 研究対象ならびに研究方法

健康成人 1 名を対象とし、PC-904 250 mg の筋注を行い、筋注後 6 時間までの血清中濃度の推移と尿中排

泄量を測定した。一方、PC-904 2g を 300ml の 5% Xylitol に溶解し、2 時間を要しての点滴静注を、1 日 2 回継続中の患者において、PC-904 点滴後の血清中濃度の推移、尿中排泄量ならびに喀痰内 PC-904 濃度を測定した。

PC-904 濃度の測定は、薄層 cup 法で行い、培地は pH 7.2 の HIA を使い、検定菌として *M. luteus* ATCC 9341 を用いた。なお、血清中濃度の測定にあたっては、被検血清を希釈せずそのまま測定に供し、Moni-Trol I にて希釈した PC-904 による標準曲線を基として濃度の算出を行い、尿中濃度の測定にあたっては、被検尿を pH 7.0 の M/15 リン酸緩衝液にて 10 倍および 20 倍に希釈して測定に供し、pH 7.0, M/15 リン酸緩衝液希釈

Table 2 Serum levels and urinary excretion after a single intramuscular injection of PC-904 (250 mg) in a healthy volunteer (47 y.o., male, 61 kg)

Serum levels					
Time after injection (hr.)	1/2	1	2	4	6
Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	33.5	34.0	31.6	29.0	24.5
Urinary excretion					
Time after injection (hr.)	0~2	2~4	4~6	0~6	
Urine level ($\mu\text{g/ml}$)	313.5	175.5	96.0	—	
Urinary excretion (mg)	40.8	38.6	14.4	—	
Urinary recovery rate(%)	16.3	15.4	5.8	37.5	

PC-904 による標準曲線を基として濃度を算出した。また、喀痰内濃度は、測定時間内に喀出された喀痰をすべて集め、被検喀痰と等量の pH 7.0, M/15 リン酸緩衝液にて希釈調整した 5% バンクレアチン溶液を添加, 37°C にて 60 分間振盪, 均質化した後測定に供し, pH 7.0, M/15 リン酸緩衝液希釈 PC-904 による標準曲線を基として濃度算出を行った。

2. 成績

健康成人に 250mg の PC-904 を筋注した後の血清中濃度ならびに尿中排泄量は Table 2 に示したように、筋注 30 分後にすでに 33.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、1 時間後には 34.0 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値に達した。以後の血清中濃度の低下はきわめて緩徐で、6 時間後にもなお 24.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。一方、尿中 PC-904 濃度は、筋注後 2 時間以内がもっとも高値を示したが、その値は 313.5 $\mu\text{g/ml}$ と比較的低く、尿中排泄量も 6 時間内に 93.8mg と、投与量の 37.5% にとどまった。

Fig. 8 Serum and sputum levels of PC-904 after D. I. (2g) for 2 hrs. in a patient with chronic bronchitis

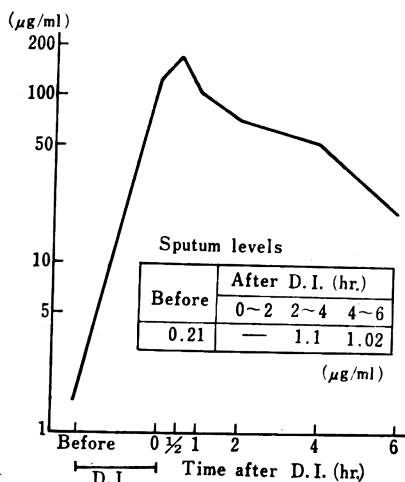
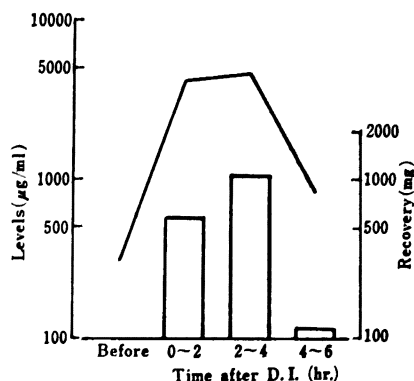


Fig. 9 Urinary levels and recovery of PC-904 after D.I. (2g) for 2 hrs. in a patient with chronic bronchitis.



PC-904 を 1 日 2 回 2g あて点滴静注実施中の患者の血清中 PC-904 濃度は Fig. 8 に示したとおりで、点滴開始前 (前回の点滴終了後 10 時間目) 1.6 $\mu\text{g/ml}$ を示していたものが、点滴終了直後 125 $\mu\text{g/ml}$, 30 分後 170 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後徐々に低下して、6 時間後には 21 $\mu\text{g/ml}$ を示した。なお、喀痰内濃度は Fig. 8 に示したとおり、点滴終了 2 時間から 4 時間の間に喀出された喀痰で最高値を示したが、その値は 1.1 $\mu\text{g/ml}$ にとどまった。同時に測定した尿中 PC-904 濃度は Fig. 9 に示したように、点滴終了後 0~2 時間および 2~4 時間の尿で、それぞれ 4,200 $\mu\text{g/ml}$, 4,600 $\mu\text{g/ml}$ に達し、点滴終了後 6 時間までに 1,760mg が尿中に排泄された。

III. 血清蛋白結合

PC-904 の家兎血清蛋白との結合率を測定し、併せて、血清蛋白と結合した PC-904 が、希釈によって遊離するかどうかを検討した。

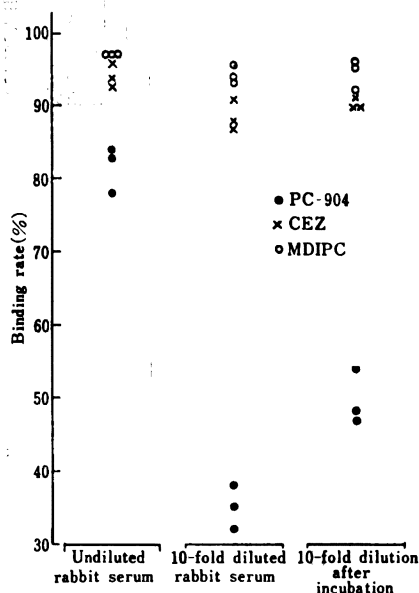
1. 研究対象ならびに研究方法

3 羽の健康家兎から分離した新鮮な血清 9 容に対し、pH 7.8, M/15 リン酸緩衝液にて 500 $\mu\text{g/ml}$ の濃度に調整した PC-904 1 容を加え、最終 PC-904 濃度を 50 $\mu\text{g/ml}$ とし、37°C, 1 時間 incubation の後、15 cm の長さのセルローズチューブ (Visking Co. サイズ 8/32) にこの反応液 2 ml を入れて、4°C, 3,500 rpm 60 分間遠心限外濾過し、得た濾液中の非結合 PC-904 濃度を bioassay により測定した。得られた濾液中の非結合 PC-904 濃度を α とし、次式により結合率を算出した。

$$\text{結合率}(\%) = \frac{50 - \alpha}{50} \times 100$$

一方、上記 incubation 後に、pH 7.8, M/15 リン酸緩衝液にて反応液を 10 倍に希釈した後、上記と同一条件で遠心限外濾過して、結合率を測定し、他方、対照として、家兎血清を pH 7.8, M/15 リン酸緩衝液にて 10

Fig. 10 Influence of serum-dilution upon binding rate of PC-904 to serum proteins



倍に希釈し、この希釈血清と PC-904 溶液を上記と同一条件で incubation を行った後に、同一の方法により結合率を測定した。なお、PC-904 の対照として、蛋白結合率の高い Cefazolin (CEZ) および Dicloxacillin (MDIPC) について、同様の測定を行い、これらの成績を比較した。

2. 成績

PC-904 の家兎血清との結合率は 78~84% を示し、CEZ の 93~96%, MDIPC の 98% よりやや低い値を示した。家兎血清と incubation 後、10 倍に希釈した場合、CEZ, MDIPC では無希釈の場合と大差のない成績を示したが、PC-904 では 47~54% に結合率が低下することが認められた。なお、10 倍に希釈した家兎血清と PC-904 の結合率は、無希釈血清との結合率に比べてかなり低く、32~38% の結合率を示し、無希釈血清と希釈血清で結合率に大差の認められない CEZ, MDIPC と異なった成績が得られた (Fig. 10)。

IV. 臨床成績

1. 研究対象ならびに研究方法

昭和 51 年 5 月から 52 年 3 月にわたって、当内科入院の慢性気管支炎 1 例、肺炎 5 例、肺化膿症 1 例、感染を伴った肺癌 2 例、膿胸 1 例、気管支炎兼腎盂腎炎 1 例、急性膀胱炎 1 例、慢性胆管炎 1 例、肝膿瘍 1 例、敗血症 1 例、不明熱 1 例、計 16 例に PC-904 を投与した。

Table 3 に PC-904 投与対象、原因菌、PC-904 投与量、投与法、治療効果、副作用を一括表示した。

PC-904 の投与は、症例 12 を除いていずれも 1 回量を

300~500 ml の糖液または電解質液に溶解し、ほぼ 2 時間を要して点滴静注し、症例 12 においては、20ml の生理食塩液に溶解、約 5 分間で静注し、症例 13 では点滴静注と共に筋注も併せ実施した。なお、PC-904 投与に先立って、皮内反応を実施し、陰性であることを確かめた後 PC-904 を投与した (なお皮内反応陽性のため PC-904 投与を差控えた患者は存在しなかった)。

治療効果の判定に際して、PC-904 投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認め、しかも PC-904 投与中止後症状の再燃をみない場合を著効、PC-904 投与開始後、明らかに症状の改善を認めた場合を有効、PC-904 投与後症状の改善傾向を認めた場合、あるいは PC-904 投与により、明らかに症状の改善を認めた場合においても PC-904 投与中止後症状の再燃をみた場合をやや有効、PC-904 投与により症状の改善の認められない場合を無効と臨床効果を判定した。また同時に、PC-904 投与に伴う原因菌の消失の有無を基にして、消失したものを有効、不変のものを無効、当初の原因菌は消失、他の原因菌の出現をみたものを菌交代として細菌学的効果の判定を実施した。

一方、副作用の有無の観察を目的として、自他覚症状出現の観察を行うとともに、PC-904 投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検索を可能な限り実施した。

2. 成績

11 例の呼吸器感染症に対する PC-904 の治療効果は、臨床的には、著効 1 例、有効 3 例、やや有効 4 例、無効 2 例、判定不能 1 例の成績を得たが、細菌学的には、原因菌の消失を認めたものは 1 例だけで、2 例は菌残存、1 例は菌交代、他の 7 例は原因菌の消長を追跡し得なかった。1 例の尿路感染症は臨床的に有効、細菌学的には判定不能、2 例の肝胆道感染症はともに臨床的に有効の成績を収めたが細菌学的効果は不明に終り、敗血症および不明熱では、臨床的にも細菌学的にも効果判定不能に終わった。

以下、各症例について、経過の概略を記載する。

症例 1 74 歳、男。

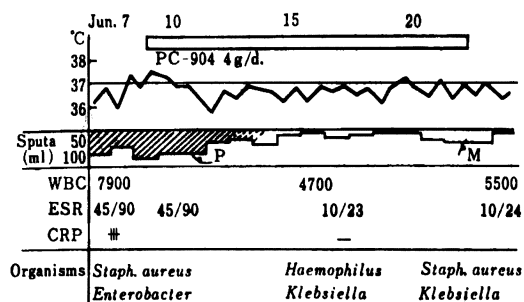
約 5 年前から、症状増悪、軽快を反覆していた慢性気管支炎で、約 1.5 カ月前から急性増悪を来し、Amoxicillin (AMPC) 投与により、一時症状軽快をみたが、再び発熱、膿性痰の咯出が増加し、喀痰から *Ps. aeruginosa* および *Prot. mirabilis* を原因菌として分離した。PC-904 1 回 2g あて、1 日 2 回の点滴静注により膿性痰は 4~5 日後に消失し、赤沈値 (1 時間値) も 99 mm から 25mm と改善、有効と判定した。喀痰中の *Ps. aeruginosa* は PC-904 投与により消失したが、*Prot. mirabilis* は残存、新たに *Klebsiella* の出現を

Table 3 Clinical results with PC-904

Case No.	Age Sex	Clinical diagnosis	Complication, Underlying disease	Causative organism	Daily dose(g)	Duration (day)	Adm* route	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	74 M	Chronic bronchitis	Pulmonary fibrosis	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i>	2×2	9	D. I.	Good	+	—
2	25 M	Pneumonia	Bronchiectasis Chr. sinusitis	<i>Enterobacter</i> <i>Staph. aureus</i>	2×2	14	D. I.	Excellent	<i>Ent.</i> → <i>Kleb.</i> <i>Staph.</i> → <i>Staph.</i>	—
3	68 M	Pneumonia	Bronchiectasis Diabetes m.	<i>Klebsiella</i>	2×2	14	D. I.	Good	—	—
4	85 M	Pneumonia	—	<i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i>	1×2	5	D. I.	Fair	<i>Ent.</i> → <i>E. coli</i> <i>Kleb.</i> → <i>Citrobacter</i>	—
5	85 M	Pneumonia	—	?	1×2	10	D. I.	Fair	?	—
6	70 M	Pneumonia	Lung cancer	?	2×2	6	D. I.	Poor	?	—
7	71 M	Pulmonary abscess	Pulmonary emphysema	<i>Pseudomonas</i>	1.5×2	24	D. I.	Fair	—	—
8	51 M	Infected lung cancer	Lung cancer	?	2×2	16	D. I.	Good	?	—
9	57 M	Infected lung cancer	Metastatic lung cancer	?	2×2	14	D. I.	?	?	—
10	55 M	Pyothorax	Lung cancer	?	2×2	5	D. I.	Poor	?	—
11	53 M	Bronchitis Acute pyelonephritis	Uremia Diabetes m.	<i>Ps. aeruginosa</i> Sputum <i>Acinetobacter</i> Urine <i>E. coli</i>	1×2	16	D. I.	Fair	?	—
12	56 F	Acute cystitis	Heart failure	<i>P. morganii</i> <i>Enteroc.</i>	0.25×2	4.5	I. V.	Good	?	Rash
13	54 F	Chr. cholecystitis	Gall stone	?	1×2 0.5×1	12	D. I. I. M.	Good	?	Fever Elevation of amylase(urine)
14	76 F	Liver abscess	—	?	2×2	31.5	D. I.	Good	?	—
15	31 F	Septicemia	Rheumatoid arthritis	?	2×2	7.5	D. I.	?	?	Fever Eosinophilia Nausea
16	45 M	Fever unknown origin	Hepatoma	?	1×2	3.5	D. I.	?	?	Eosinophilia

* D. I. : intravenous drip infusion I. V. : intravenous bolus infusion I. M. : intramuscular injection

Fig. 11 Case No. 2 K. M. 25 y. M., Bronchopneumonia



みた。なお、本症例の PC-904 投与中の血清中濃度は前述のように 172~1.6 µg/ml、喀痰内濃度は 1.1~0.21 µg/ml を示した。

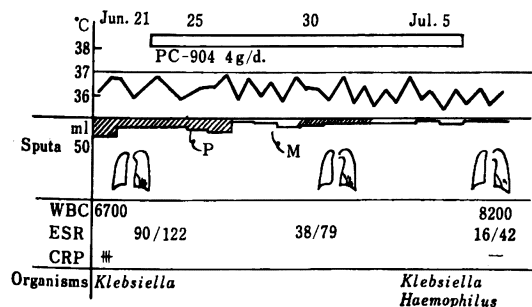
症例 2 25 歳、男。

先天性の気管支拡張症を有し、急性増悪を反覆していた患者で、約 20 日前から 38°C 内外の発熱・咳嗽・膿性痰の咯出が持続し、AMPC 1 日 2g の投与により症状軽快せぬため入院した。喀痰から *Staph. aureus* および *Enterobacter* を分離、胸部レ線像で右肺下野にびまん性浸潤陰影を認めた。PC-904 1 回 2g あて、1 日 2 回の点滴静注により、2 日後には解熱、膿性痰も 5 日後に完全消失し、胸部レ線像、赤沈値、CRP も著明に改善、著効と判定した。喀痰中の *Enterobacter* は消失したが、*Staph. aureus* は残存、かえって *Klebsiella* の出現をみた (Fig. 11)。

症例 3 68 歳、男。

気管支拡張症が存在し約 7 年前から、症状の増悪、軽快を反覆していた。糖尿病コントロールを目的として入院中に発熱、膿性痰出現、喀痰から *Str. pneumoniae*, *Haemophilus*, *Klebsiella* を分離、AMPC 投与により症状軽快をみたが、気管支造影実施後再び発熱、膿性痰増加を認め、CEZ 1 日 4g の投与で解熱を認めたが、発疹出現のため中止した。その後も膿性痰が持続し、胸部レ線像で左下野の拡張気管支の周囲に浸潤陰影を認めた

Fig. 12 Case No. 3 N. Y. 68 y. M., Bronchopneumonia



ため、PC-904 1 回 2g あて、1 日 2 回の点滴静注を行い、Fig. 12 に示すように臨床諸症状の改善を認めた。しかし喀痰中 *Klebsiella* は PC-904 投与後も残存した (Fig. 12)。

症例 4 85 歳、男。

約 2 カ月前から胸痛を訴えていたが、胸部レ線像にて右下野に肺炎陰影あり Cephaloridine (CER) および CEZ の投与をうけたが無効のため入院した。入院時存在した 38°C 内外の弛張熱は PC-904 1 回 1g あて、1 日 2 回の点滴静注により 4~5 日後には消失し、赤沈値 (1 時間値) も 35 mm から 10 mm に改善したが、白血球数は逆に 8,700 から 12,500 と増加し、胸部陰影もやや増加の傾向を示した。また PC-904 投与前喀痰から *Enterobacter* および *Klebsiella* を分離していたが、PC-904 投与後にはともに消失、代って *E. coli*, *Citrobacter* が出現した。

症例 5 85 歳、男。

症例 4 と同一患者であるが、上記 PC-904 投与中止後、CER 1 日 4g あるいは CEZ 1 日 3g の投与を行ったがいずれも無効、38°C 内外の発熱が持続するため、再び PC-904 1 回 1g あて、1 日 2 回の投与を行った。PC-904 投与開始 4 日後には体温正常化した、胸部異常陰影不変のため 9.5 日で PC-904 の投与を中止した。

症例 6 70 歳、男。

原発性肺癌に対して諸種抗癌剤投与中、左肺の膨張不全を来し、37~38°C の発熱が現れ、胸部レ線像で、右上葉に肺炎像を認めたので、CEZ 1 日 4g 投与、効果不十分のため PC-904 1 回 2g あて、1 日 2 回の投与を行った。PC-904 投与後も症状全く改善せず、無効と判定した。

症例 7 71 歳、男。

約 10 年前から呼吸困難・咳嗽を訴えていた肺気腫患者であるが、38~39°C の発熱、左胸痛を訴えるようになり、某医に入院。AMPC, Cephalexin, CEZ, GM などの投与を受けたが、いずれも無効のため当科に入院した。入院時、黄緑色の膿性痰を咯出し、喀痰から *Ps. aeruginosa* を分離し、胸部レ線像で左中野に液貯溜を伴う空洞の存在を認めた。PC-904 1 回 1.5g あて、1 日 2 回の点滴静注により喀痰量はしだいに減量、赤沈値 (1 時間) も 70 mm から 40 mm と改善したが、37.5°C 内外の発熱が持続し、喀痰中の *Pseudomonas* も消失させ得なかった。

症例 8 51 歳、男。

肺癌患者が 39°C 内外の弛張熱を示し、セファロスポリン系抗生剤の投与をうけたが無効、PC-904 1 回 2g

あて、1日2回の点滴静注により解熱、臨床的に有効と判定した。しかし、喀痰から原因菌を決定し得なかった。

症例 9 57 歳, 男。

腎腫瘍の肺転移を来した患者で、39~40°C の弛張熱を發し、肺感染を来したものと判断してセファロスポリン系抗生物質を投与したがまったく無効、PC-904 1回 2g あて1日2回の投与を行い、体温は徐々に下降した。しかし、本例は PC-904 投与開始と同時に Lincomycin の併用を行ったので効果判定は不明とした。

症例 10 55 歳, 男。

肺癌に膿胸を合併した症例であり、38~39°C の弛張熱が持続、胸水から *Staph. aureus* および *Enterobacter* を分離した。Oxacillin あるいは CER の投与により胸水中の細菌は消失したが、発熱は依然持続するため PC-904 の投与を開始したが、1回 2g あて、1日2回、5日間の投与にもかかわらず症状はまったく軽快せず、無効と判定した。

症例 11 53 歳, 男。

Kimmelstiel-Wilson 症候群の患者が意識障害を来して入院。気管切開、持続導尿施行後発熱、喀痰から *Ps. aeruginosa* と *Acinetobacter* を、また、尿から *E. coli* を分離した。PC-904 1回 1g あて1日2回の点滴静注により、投与前 38°C 内外を示した弛張熱は消失したが、膿尿は持続し、膿性喀痰も持続、やや有効と判定した。

症例 12 56 歳, 女。

僧帽弁閉鎖不全、大動脈弁閉鎖不全による心不全症状の患者に肺梗塞を合併、排尿障害も出現したため留置カテーテル装着。その翌日から発熱、膿血尿出現、尿から *P. morganii* と *Enterococcus* を分離した。PC-904、1回 250 mg あて1日2回の静注により解熱、尿所見も改善した。しかし、投与4日目に、全身に粟粒大の発疹が出現したため PC-904 の投与を中止した。

症例 13 54 歳, 女。

約半年前から、時々、胆石症の仙痛発作あり、発熱を伴っていた。今回は右季肋部痛、38.4°C の発熱、白血球増多あり、PC-904 1回 1g あて1日2回の点滴静注と、1回 0.5g の筋注の併用により臨床症状は急速に改善した。しかし、PC-904 投与11日目から体温が再び上昇、PC-904 投与に伴う発熱を疑い PC-904 の投与を中止したところ、翌日には解熱した。なお、本例は PC-904 投与中、尿中アミラーゼが1,860単位と異常高値を示したが、PC-904 によるものか、原疾患に起因するものかの判定は困難である (Fig. 13)。

Fig. 13 Case No. 13 T. A. 54 y. F., Chronic cholecystitis

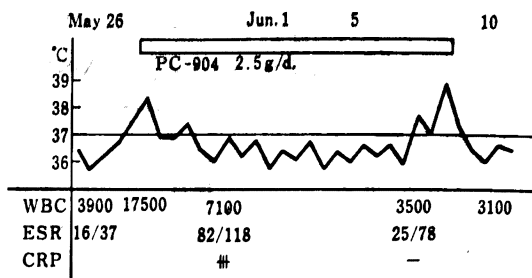
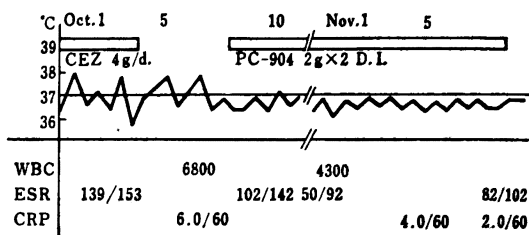


Fig. 14 Case No. 14 Y. F. 76 y. F., Liver abscess



症例 14 76 歳, 女。

約4カ月前から全身倦怠感、発熱あり、近医にて治療をうけたが、まったく軽快せず当科に入院した。入院時栄養状態不良、38°C 内外の弛張熱、赤沈値促進あり、肝シンチグラムおよび超音波エコーにて肝膿瘍と診断した。CEZ 1日 4g の投与を行ったが無効のため、PC-904 1回 2g あて、1日2回の点滴静注に変更、体温正常化し、赤沈値、CRP も改善したが、肝シンチグラムによる欠損像には変化がみられなかった。PC-904 投与を 31.5 日で中止したが、その後症状の活動化はみられず、有効と判定した (Fig. 14)。

症例 15 31 歳, 女。

約6カ月前から 38°C 内外の発熱あり、抗生剤投与による一時的な解熱、中止による再度発熱を反覆する状態で入院した。入院時 38°C 内外の発熱、赤沈値高度促進、両膝関節痛を訴え、血液培養は陰性、他の感染病巣の存在を探索したがいずれも陰性に終った。臨床症状から敗血症と診断し、Benzylpenicillin、CER の投与を行なったが、いずれも副作用(発熱)のため投与中止、PC-904 の投与に変更したが、投与開始7日後から 40°C 内外の発熱を来し、悪心、嘔吐も訴えるため PC-904 投与を中止した。これらの症状は PC-904 投与中止翌日には消失した。なお、PC-904 投与中止後の血液像で、好酸球増多 (1%→9%) が認められた。

症例 16 45 歳, 男。

約2カ月前から右季肋部痛を訴え、39.5°C の発熱を

Table 4 Laboratory findings before and after administration of PC-904

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		WBC		S. GOT		S. GPT		Al-P (K. A.)		Amylase				BUN		Proteinuria	
													serum		urine					
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	441	430	13.6	13.1	8,000	5,100	22	23	10	11	6.4	5.3	/	/	/	/	16	16	(+)	(+)
2	434	447	12.8	13.3	7,900	5,500	9	11	7	5	6.4	6.6	/	360	/	1,030	16	11.5	(-)	/
3	353	384	11.1	11.3	6,700	8,200	/	13	/	10	/	9.5	/	285	/	110	15.5	19	(-)	(-)
4	367	352	11.2	11.0	8,700	10,100	31	/	15	/	6.2	/	/	/	/	/	39	23.5	(-)	(-)
5	289	330	9.2	11.1	7,500	9,000	/	25	/	12	/	15.2	/	/	/	/	34	36	(+)	(-)
6	381	523	12.8	16.7	3,200	15,600	25	40	7	14	5.7	/	/	/	/	/	20	28.5	(±)	(±)
7	395	/	12.1	/	8,100	/	49	54	46	24	9.8	6.5	/	315	/	/	15	10	(-)	/
8	332	292	10.2	9.6	6,100	5,400	25	44	15	12	/	5.9	/	/	/	/	9	10.5	(-)	(-)
9	243	271	8.0	8.6	4,400	7,000	26	32	43	37	4.9	6.2	/	/	/	/	15	14.5	(-)	(-)
10	319	261	9.8	8.4	16,400	14,200	18	19	11	9	3.5	6.7	/	50	/	120	10	10	(+)	(+)
11	332	359	10.0	10.2	15,300	12,700	35	23	18	17	/	/	/	/	/	/	80	117	(+)	(+)
12	340	349	10.3	11.0	9,300	9,800	30	31	22	22	16.7	13.7	/	/	/	/	36	34	/	/
13	409	380	12.5	11.8	17,500	3,100	370	25	370	35	40.4	16.1	/	360	/	1,860	13	11	(-)	(±)
14	289	375	8.3	11.0	6,800	5,400	20	31	5	14	6.9	7.6	/	270	/	360	13.5	26.0	(-)	(-)
15	345	348	8.8	8.6	7,400	4,100	22	40	12	16	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
16	384	289	13.2	9.9	11,500	12,100	53	82	51	49	9.5	9.7	/	130	/	490	/	12	/	(-)

B: before, A: after

来したため、不明熱として入院。CER を投与したが解熱せず PC-904 投与を行ったが、熱型にはまったく変化が認められなかった。なお、血液培養は数回実施したがすべて陰性、臨床検査成績から肝癌と診断された。発熱はおそらく肝癌自体に起因するものと考えられ、PC-904 の効果判定は不明とした。本例においても PC-904 投与中、末梢血液像で好酸球が 5% から 11% に一過性の増加を示した。

以上 16 症例について、PC-904 投与前後に実施した臨床検査の成績は、Table 4 に示したとおりで、症例 13 において尿中アミラーゼの上昇が認められたが、前述のように、PC-904 投与に起因するものか、原疾患によるものかの判定は困難である。なお、症例 6 において、赤血球、血色素の増加、BUN の上昇が認められているが、輸血によるものと考えられ、症例 8 および 10 において赤血球の減少が認められているが、基礎疾患の悪性腫瘍によるものと考えられた。この他、前述のように、症例 15, 16 において好酸球増多が認められた以外、本剤投与による臨床検査値の異常は認められなかった。したがって、本剤投与により副作用の認められた症例は、16 例中で発疹 1 例、発熱と尿アミラーゼ上昇 1 例、発熱、好酸球増多、悪心の 1 例、好酸球増多の 1 例の計 4 例であり、他の 14 例では、何らの副作用も認められなかった。

V. 総括ならびに考按

新しく開発された半合成ペニシリン、PC-904 に対す

る臨床分離菌の感受性分布を CBPC に対する感受性分布と比較した結果、*Staph. aureus*, *Proteus* sp. では、両薬剤に対する感受性に大差が認められず、*Staph. aureus* の一部の菌では PC-904 より CBPC により強く感受性を示す菌株も存在するが、*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* に対する PC-904 の抗菌力は、CBPC より遙かに強く、接種菌量の少ない場合にこの傾向はより強く認められた。*Ps. aeruginosa* は、原液接種の場合 20 株中 13 株が 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の PC-904 により発育が阻止され、100 倍希釈液接種の場合は 20 株中 19 株が、0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の PC-904 により発育が阻止されることが認められた。また、*Klebsiella* も 100 倍希釈液接種の場合には、21 株中 20 株が 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の PC-904 により発育が阻止された。これらの PC-904 の *in vitro* 抗菌力は、既存のペニシリン系抗生物質の抗菌力に比して、かなりすぐれたものといえよう。また、GM 耐性 *Ps. aeruginosa* ならびに、本来 GM の抗菌スペクトラム外と考えられている *Ps. cepacia* に対しても PC-904 はすぐれた抗菌力を示し、100 倍希釈液接種において、これらの菌はすべて 0.1~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の PC-904 により発育が阻止され、*Ps. maltophilia* も低接種菌量では、PC-904 の 3.12~50 $\mu\text{g/ml}$ に感性を示した。

1 例の健康成人に PC-904 250 mg を筋注した際の血清中濃度のピークは、投与 1 時間後に認められ、34 $\mu\text{g/ml}$ を示し、その後の血清中濃度の減少は比較的緩慢で、

6時間後も 24.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。また、その際の6時間内の尿中回収率は 37.5% と、ペニシリン系抗生物質としては、かなり低値を示した。また、1例の慢性気管支炎患者に PC-904 2g を2時間で静脈内に点滴注入した際の血清中濃度のピークは 170 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後徐々に低下して6時間後には 21 $\mu\text{g/ml}$ を示した。なお、同時に測定した喀痰内 PC-904 濃度は、最高 1.1 $\mu\text{g/ml}$ にすぎず、喀痰中への移行はあまり良好ではないように見受けられた。

遠心限外濾過法にて測定した PC-904 の家兎血清蛋白との結合率は 78~84% を示した。なお、この値は遠心限外濾過に用いたセルローズチューブへの PC-904 の吸着の補正を行っていないので、補正を加えればさらに高い結合率になることが予測される。この PC-904 の結合率は CEZ および MDIPC の結合率より、やや高い値である。また、家兎血清と PC-904 を incubate した後に、その反応液を緩衝液にて 10 倍に希釈すると結合率は 47~54% と低下することが認められ、CEZ および MDIPC が、同様の希釈操作によっても結合率の低下がわずかしき認められないのとは異なる成績であり、PC-904 と家兎血清との結合が可逆的であることを示唆する成績とも考えられる。なお、対照として測定した 10 倍希釈血清との PC-904 の結合率はかなり低い値を示した。これは、蛋白濃度により PC-904 の結合率がかなり強く左右されることを表すもので、CEZ や MDIPC の血清蛋白との結合と、PC-904 の結合が、その態度を異にするものと考えられる。また、この 10 倍希釈血清との PC-904 の結合率に比較して、無希釈血清と PC-904 を incubate した後に 10 倍に希釈した場合の結合率が高値を示すことは、一度血清蛋白と結合した PC-904 は、希釈という操作によっても離れにくい部分も存在することを示唆するものと考えられる。

呼吸器感染症 10 例、尿路感染症 1 例、呼吸器感染症と尿路感染症の合併例 1 例、肝・胆道感染症 2 例、敗血症 1 例、不明熱 1 例に PC-904 を投与し、治療効果ならびに副作用の検討を行った。PC-904 の抗菌力は、上記の基礎的検討成績からも明らかのように、*Pseudomonas* を初めとするグラム陰性桿菌に対して、既存のペニシリン系抗生物質よりかなりすぐれており、これが臨床成績にいかん反映されるかが興味をひく点と考えられたので、今回、PC-904 投与の対象とした患者は、*Pseudomonas*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌を起炎菌とする症例、あるいはそれらの菌の感染が濃厚に疑われる症例に限定した。したがって、対象例の大部分は宿主側に感染症の難治要因となる何らかの基礎疾患を有した患者、あるいは長期間にわたって感染症状を反覆し

た患者となった。このような症例に対する化学療法の効果は、基礎疾患をもたない患者に対する場合に比して劣る可能性の存在することは、当然考慮に入れるべきであろうと考えられる。今回の治療効果の検討に際して、PC-904 投与前に起炎菌を決定し得た症例が比較的少なく、さらに PC-904 投与後、細菌学的検索を実施し得ず、そのため、本剤の細菌学的検索を実施し得た症例が、わずか 5 例にとどまったことは残念であった。臨床効果については、呼吸器感染症 10 例中著効 1 例、有効 3 例、やや有効 3 例、無効 2 例、判定不能 1 例の成績であり、1 例の尿路感染症は有効、呼吸器感染症と尿路感染症の合併の 1 例はやや有効の成績であった。また、肝・胆道感染症 2 例はともに有効の成績で、とくに巨大な肝腫瘍のためかなり全身状態の悪化を示していた 76 歳の高齢者において有効の成績が認められたことは、本剤の肝集中性がきわめて高い成績⁹⁾を反映したものと考えられ、本剤の肝・胆道感染症に対する有用性を示唆するものと考えられる。なお、1 例の敗血症に対する効果は副作用のため判定し得ず、不明熱 1 例はおそらく肝腫瘍による発熱と考えられ抗生物質の投与対象ではなかったものと考えられる。したがって、化学療法の対象と考えられた 15 例中、著効 1 例、有効 6 例、やや有効 4 例、無効 2 例、判定不能 2 例の成績であり、上述の宿主側要因を考慮に入れた場合、この成績はかなり評価し得るものといえよう。なお、PC-904 の投与に伴って、重篤な副作用の発生は認められなかったが、発疹、発熱、好酸球増多など、アレルギー反応に起因すると考えられる副作用が、16 例中 4 例とやや高率に認められた。本剤が β -lactam 系抗生物質であることとも考え併せて、今後の投与に際して、アレルギー反応の出現に充分考慮を払う必要があるものと考えられる。

VI. ま と め

わが国において開発された新しい広域抗菌スペクトラムをもつ半合成ペニシリン、PC-904 について検討を行い、以下の成績を得た。

1) 臨床分離菌の PC-904 に対する感受性分布のピークは、*Staph. aureus* では 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* では 3.12 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、*Klebsiella* では 50 $\mu\text{g/ml}$ 、*Proteus* sp. では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、*Ps. aeruginosa* では 3.12 $\mu\text{g/ml}$ に存在し、接種菌量を減じると、*Staph. aureus* では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と 50 $\mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella* では 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 、*Proteus* sp. では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*Ps. aeruginosa* では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に感受性のピークが認められる。これらの菌に対する PC-904 の抗菌力を CBPC の抗菌力と比較すると、*Staph. aureus*, *Proteus* sp. では大差が認められないが、

E. coli では PC-904 の抗菌力は CBPC の抗菌力のはば 4 倍, *Klebsiella* および *Ps. aeruginosa* では, PC-904 が CBPC の 30~50 倍の抗菌力を示した。

GM 耐性 *Ps. aeruginosa* および *Ps. cepacia* に対しても PC-904 はすぐれた抗菌力を示した。

2) PC-904 投与後の血清中濃度のピークは, 250 mg 筋注時 34 μ g/ml, 2g, 2 時間点滴時 170 μ g/ml を示し, 6 時間内の尿中回収率はほぼ 35% を示した。

3) 家兎血清蛋白との結合率は 80% 以上と高率であるが, その結合は可逆的であることが推定される。

4) 呼吸器感染症 10 例, 尿路感染症 1 例, 呼吸器・尿路感染症 1 例, 肝・胆道感染症 2 例, 敗血症 1 例, 不明熱 1 例, 計 16 例に PC-904, 1 日 0.5~4.0g を主として点滴静注により投与し, 著効 1 例, 有効 6 例, やや有効 4 例, 無効 2 例, 判定不能 3 例の成績を得た。副作用として, 4 例に発疹, 発熱, 好酸球増多などのアレルギー反応を認めた。

(本論文の要旨は第 25 回日本化学療法学会総会におい

て発表した。)

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: Microbiological evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9: 262~273, 1976
- 2) KOMATSU, T.: PC-904, a new semisynthetic penicillin-*in vitro* and *in vivo* activities. 15th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, U. S. A. Sept., 1975
- 3) NOGUCHI, H.: PC-904, a new semisynthetic penicillin-absorption, tissue distribution and excretion. 15th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, U. S. A. Sept., 1975
- 4) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 16: 98~99, 1968
- 5) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の改訂について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PC-904

FUMIO MIKI, TOMOKAZU ASAI, MICHIHIDE KAWAI,

KENJI KUBO, TADAYUKI TERADA,

KENJI TAKAMATSU and MASAKAZU KOHNO

The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. KENZO SHIOTA)

Studies on PC-904, a new broad-spectrum semisynthetic penicillin developed in Japan, were carried out, and the following results were obtained.

1) Peaks of MIC distribution of PC-904 against various clinical isolates were; 3.12 μ g/ml against *Staph. aureus*, 3.12 μ g/ml and more than 100 μ g/ml against *E. coli*, 50 μ g/ml against *Klebsiella*, 1.56 μ g/ml against *Proteus* sp. and 3.12 μ g/ml against *Ps. aeruginosa*. At a lower inoculum size, they were; 1.56 μ g/ml against *Staph. aureus*, 1.56 μ g/ml and 50 μ g/ml against *E. coli*, 3.12 μ g/ml against *Klebsiella*, 0.78 μ g/ml against *Proteus* sp. and 1.56 μ g/ml against *Ps. aeruginosa*.

PC-904 was almost as potent as carbenicillin against *Staph. aureus* and *Proteus* sp., it was about 4 times as potent as carbenicillin against *E. coli* and it was 30~50 times as potent as carbenicillin against *Klebsiella* and *Ps. aeruginosa*. PC-904 showed antibacterial activity also against gentamicin-resistant *Ps. aeruginosa* and *Ps. cepacia*.

2) Peak serum levels of PC-904 were 34 μ g/ml when 250 mg of PC-904 was administered by intramuscular injection and 170 μ g/ml when 2g of PC-904 was administered by drip infusion for 2 hours. Urinary excretion rate of PC-904 was about 35% within 6 hours.

3) Binding ratio of PC-904 with rabbit serum proteins was higher than 80%. However, it was suggested that the binding was reversible.

4) Daily 0.5~4.0g of PC-904 was administered mainly by drip infusion to 10 cases of respiratory tract infections, 1 case of urinary tract infections, 1 case of respiratory and urinary tract infections, 2 cases of hepatic and biliary tract infections, 1 case of septicemia and 1 case of fever of unknown origin, totally 16 cases. The results were excellent in 1 case, good in 6 cases, fair in 4 cases, poor in 2 cases and unassessable in 3 cases. As to side effects, allergic reactions such as rash, fever and eosinophilia were observed in 4 cases.