

Penicillin 系抗生物質 PC-904 に関する基礎的臨床的研究

—呼吸器感染症を中心に—

那須 勝・中富昌夫・堀内信宏

泉川欣一・堤 恒雄・広田正毅

森 信興・斎藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部 第二内科

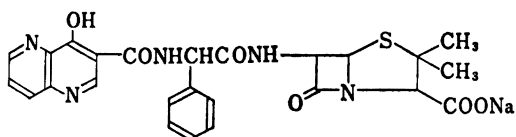
猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋

林 愛・糸賀 敬

長崎大学医学部附属病院検査部

PC-904 は、わが国で新しく開発された半合成 Penicillin 剤である。Ampicillin の誘導体で Fig.1 に示す化学構造式を有し、Ampicillin の amino 基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridine を導入した Na 塩である。

Fig.1 Chemical structure of PC-904



本剤は、経口投与ではほとんど吸収されず注射剤として用いられ、その抗菌域は Ampicillin と同様に広域抗菌スペクトラムを有し、*Pseudomonas aeruginosa* にも活性を示す。また、生体内では代謝をうけず肝、胆道系への移行が良好で、本剤の毒性実験では、従来の Penicillin 剤と同様に低い成績が得られている¹⁾²⁾。

今回、われわれは、本剤を入手する機会を得たので、臨床材料由来菌に対する本剤の抗菌力を従来から広く使用されている Sulbenicillin (SBPC と略) と比較し、ヒトにおける血中濃度や喀痰内移行濃度および Rat における各臓器内濃度の分布についての基礎的研究を行なうとともに、主として呼吸器感染症の症例に、本剤を投与した場合の臨床効果を検討したので、その成績を報告する。

I. 実験方法ならびに実験成績

1. 臨床材料分離菌に対する抗菌力

i) 実験方法

長崎大学医学部附属病院検査部において、最近の臨床材料から分離された 976 株 (*Staphylococcus aureus* 81, *Salmonella* 33, *Citrobacter freundii* 63, *Escherichia coli* 81, *Shigella* 47, *Erwinia herbicola* 11, *Kleb-*

siella aerogenes 81, *Enterobacter aerogenes* 43, *Enterobacter cloacae* 42, *Serratia marcescens* 161, *Proteus vulgaris* 56, *Proteus mirabilis* 51, *Proteus*

Table 1 Antibacterial activity against standard strains

Strain	MIC(μ g/ml)	
	PC-904	SBPC
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	1.56	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	1.56	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	0.78	6.25
<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	≤ 0.20	≤ 0.20
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	6.25	50
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.78	≤ 0.20
<i>Salmonella typhi</i> H 901	3.13	25
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	3.13	12.5
<i>Escherichia coli</i> BHN	≤ 0.20	1.56
<i>Escherichia coli</i> KP	1.56	25
<i>Shigella dysenteriae</i> EW3	≤ 0.20	0.78
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW10	0.39	6.25
<i>Shigella flexneri</i> 3a EW14	0.78	6.25
<i>Shigella boydii</i> EW29	0.39	3.13
<i>Shigella sonnei</i> EW35	≤ 0.20	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI602	12.5	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN	0.39	3.13
<i>Aerobacter liquefaciens</i> Y62	25	>100
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC21100-1	≤ 0.20	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	≤ 0.20	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	3.13	50
<i>Pseudomonas stutzerii</i>	1.56	50
<i>Pseudomonas pseudoalcaligenes</i> ATCC 17440	3.13	100

Table 2 Antibacterial activity against the organisms isolated from clinical materials

Strains	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i> 81 str.	PC-904 SBPC			16	11	10	9	11	2	4	10	8
					1	25	39	11				5
<i>Salmonella</i> 33 str.	PC-904 SBPC			4	14	10	3					2
						1	8	15	3		3	3
<i>Citrobacter freundii</i> 63 str.	PC-904 SBPC				5	6	4	6	5	9	4	24
				2	1	3	4	7	1	6	1	38
<i>Escherichia coli</i> 81 str.	PC-904 SBPC			2	19	9	9	2	7	2	7	25
							4	18	6	5	2	46
<i>Shigella</i> 47 str.	PC-904 SBPC	1	6	21	10	2		1			1	5
					1	8	22	8	2			6
<i>Erwinia herbicola</i> 11 str.	PC-904 SBPC				3	1	2	2				3
						1		1		2	1	6
<i>Klebsiella aerogenes</i> 81 str.	PC-904 SBPC			1		1	3	11	16	17	10	22
								1		1	1	78
<i>Enterobacter aerogenes</i> 43 str.	PC-904 SBPC					11	6	2	4	2	5	13
								1	10	4	2	26
<i>Enterobacter cloacae</i> 42 str.	PC-904 SBPC				1	9	3	5	4		2	18
							1	5	4	9	2	21
<i>Serratia marcescens</i> 161 str.	PC-904 SBPC					5	20	23	17	12	7	77
							3	18	17	17	9	97
<i>Proteus vulgaris</i> 26 str.	PC-904 SBPC					8	6	4	1	3	2	2
					1	1		1	2	8	9	4
<i>Proteus mirabilis</i> 51 str.	PC-904 SBPC				18	13	5	3	4	3	4	1
					10	17	5	1	2	4	5	7
<i>Proteus rettgeri</i> 22 str.	PC-904 SBPC						2			2	3	15
						1			1	1		19
<i>Proteus inconstans</i> 17 str.	PC-904 SBPC				2	1	2		8	1		3
					1	1	3	2	2	4		4
<i>Morganella morganii</i> 42 str.	PC-904 SBPC					17	10	3	5	4		3
							1	1	9	15	10	6
<i>Aeromonas hydrophila</i> 23 str.	PC-904 SBPC		2		4	10	2	2				3
			1				1	2	1	3	8	7
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> 24 str.	PC-904 SBPC	1	14	5	3	1						
										4	10	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 128 str.	PC-904 SBPC		3	8	26	19	16	22	20	20	7	5
								3	24	37	19	45

rettgeri 22, *Proteus inconstans* 17, *Proteus morganii* 42, *Aeromonas hydrophila* 23, *Vibrio parahaemolyticus* 24, *Pseudomonas aeruginosa* 128) および教室保存の標準株 23 株の計 999 株について、日本化学療法学会規定の方法¹⁾に従って、PC-904 と SBPC の最小発育阻止濃度 (MIC) を求め、両剤の抗菌力を比較した。

測定用平板培地は、Heart infusion agar (BBL) を使用し、含有薬剤の濃度系列は 100 $\mu\text{g/ml}$ から 2 倍希釈した 10 系列を作製して用いた。Trypticase soy broth (BBL) による 37°C、4~6 時間培養液 (約 $10^8/\text{ml}$ 台) を接種菌液とし、多目的アパラーツ (武藤化学) にて接

種し、30°C 18~20 時間培養後判定した。いわゆる 2 点法は行なわなかった。

ii) 実験成績

標準株に対する抗菌力の成績を Table 1 に示した。*Staphylococcus aureus* 209 P 株に対する MIC は、PC-904 1.56 $\mu\text{g/ml}$, SBPC 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *Escherichia coli* NIHJ JC-2 株に対する MIC は、PC-904 3.13 $\mu\text{g/ml}$, SBPC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。その他の株についても PC-904 は SBPC と同様に広域抗菌スペクトラムを有し、全般に SBPC よりも小さい MIC 値を示した。

臨床分離菌に対する抗菌力の成績を Table 2 に示し、

Fig.2 Correlation of antibacterial activity between PC-904 and SBPC (*Staphylococcus aureus* 81 strains)

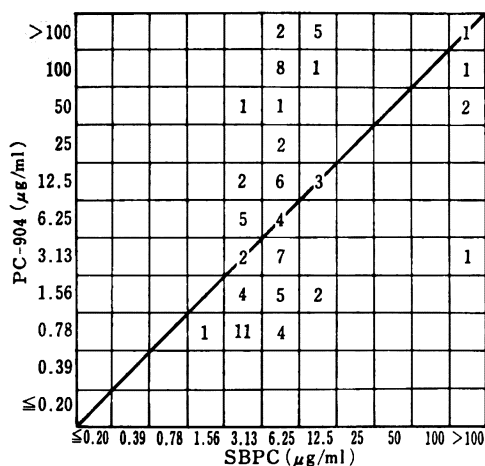


Fig.3 Correlation of antibacterial activity between PC-904 and SBPC (*Shigella* 33 strains)

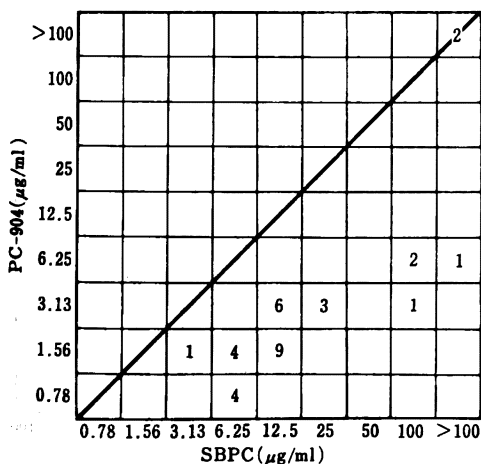


Fig.4 Correlation of antibacterial activity between PC-904 and SBPC (*Citrobacter freundii* 63 strains)

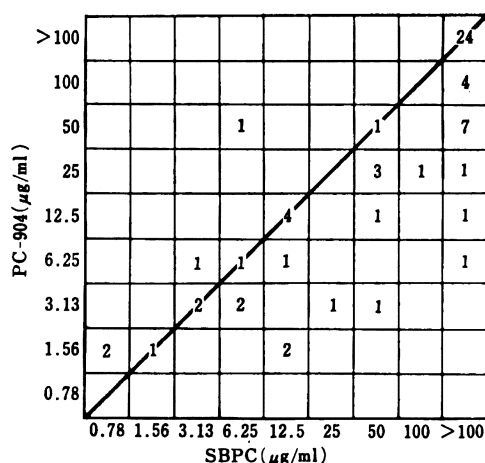
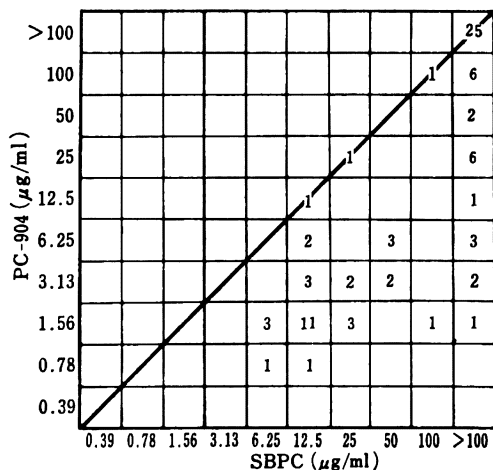


Fig.5 Correlation of antibacterial activity between PC-904 and SBPC (*Escherichia coli* 81 strains)



**Fig.10 Correlation of antibacterial activity
between PC-904 and SBPC
(*Serratia marcescens* 161 strains)**

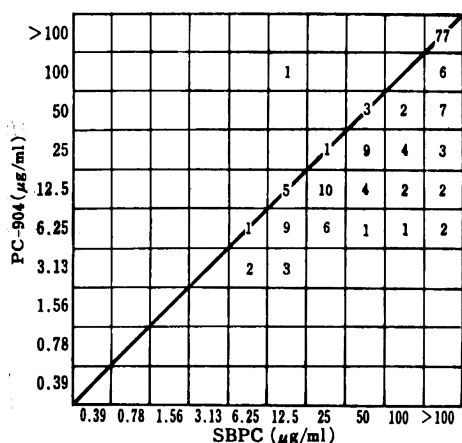


Fig.11 Correlation of antibacterial activity between PC-904 and SBPC (*Proteus vulgaris* 26 strains)

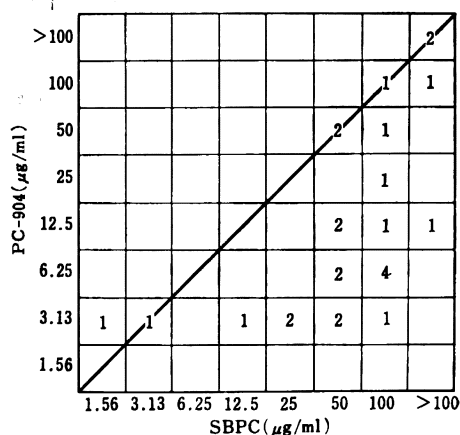
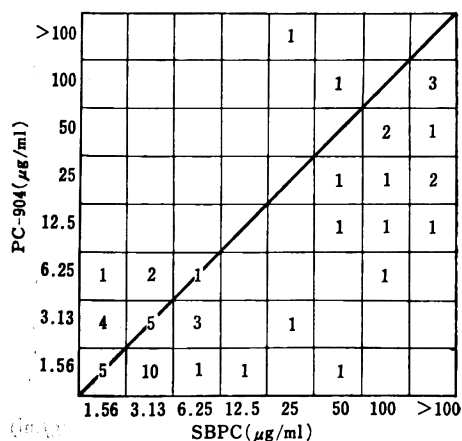
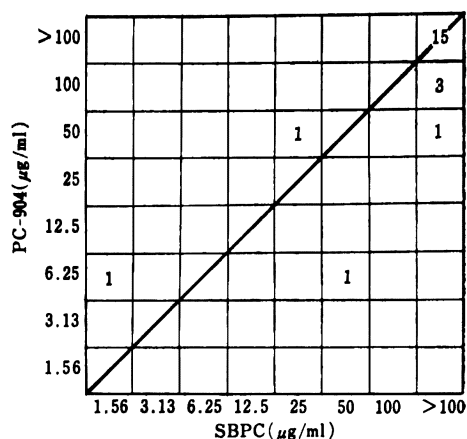


Fig.12 Correlation of antibacterial activity
between PC-904 and SBPC
(*Proteus mirabilis* 51 strains)



**Fig.13 Correlation of antibacterial activity
between PC-904 and SBPC
(*Proteus rettgeri* 22 strains)**



**Fig.14 Correlation of antibacterial activity
between PC-904 and SBPC
(*Proteus inconstans* 17 strains)**

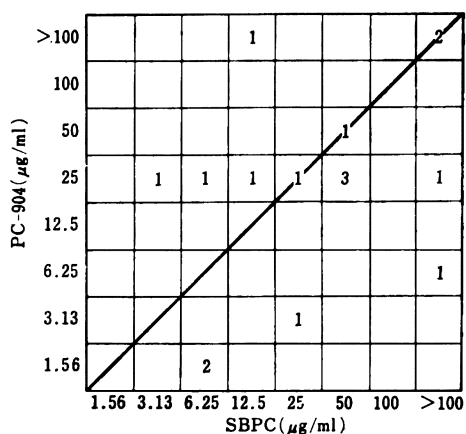


Fig.15 Correlation of antibacterial activity
between PC-904 and SBPC
(*Proteus morganii* 42 strains)

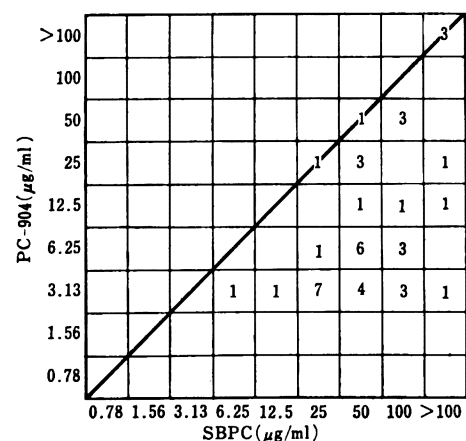
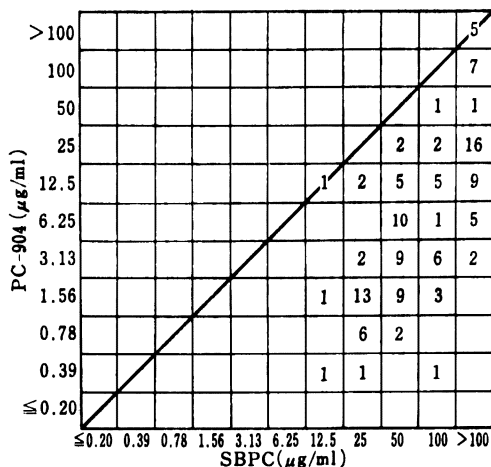


Fig. 16 Correlation of antibacterial activity between PC-904 and SBPC (*Pseudomonas aeruginosa* 128 strains)



では91株(71.1%)みられた。PC-904に耐性でSBPCに感性の株は、*Citrobacter freundii* 1株(1.6%), *Serratia marcescens* 1株(0.6%), *Proteus incon-*
stants 4株(23.5%)がみられた。すなわち、PC-904はSBPCよりもかなり強い抗菌力を有し、腸炎ピブリオ24株についても全株が、PC-904 $\leq$ 3.13 μ g/mlに分布したのに対して、SBPCでは $\geq$ 50 μ g/mlに分布した。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度

i) 実験方法

血中濃度は、PC-904 2gを5%ブドウ糖に溶解し、体重33~46kgの腎機能に著変をみない慢性気管支炎3例(後記症例1, 2, 3)に2時間かけて点滴静注し、点滴開始後7~8回にわたって採血を行なって、*Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌としたカップ法で測定した。標準曲線は、ヒト血清を用いた。

喀痰内移行濃度は、膿性痰を喀出する慢性気管支炎2例(症例1, 2)に、PC-904 2gを前記と同様に点滴静注した場合の喀出痰を2時間毎に蓄痰し、pH 7.2, 1/15Mリン酸緩衝液を標準液としたカップ法で測定した。なお、標準曲線は、測定日ごとに作成した。

ii) 実験成績

血中濃度測定値とその推移をTable 3, Fig. 17, 喀痰移行濃度をTable 4, 症例1の喀痰移行濃度推移をFig. 18に図示した。

血中濃度は、点滴終了時にピーク値があって59 μ g/mlから126 μ g/mlを示した。点滴終了後速やかに下降し、6時間目には4.2 μ g/mlから9.0 μ g/mlの値を得た。血中濃度半減期は0.5~0.8時間であった。

2例の喀痰内移行濃度は、症例1はピーク値0.62 μ g/mlの値(最高血中濃度の1.05%)を得、症例2では0.06 μ g/ml(最高血中濃度の0.05%)であった。

3. ラットにおける臓器内分布

i) 実験方法

体重200g前後のWistar系ラット雄15匹を用い、各3匹を1群としPC-904 20 mg/kg筋注後30分, 1, 2, 4および6時間目に屠殺し、血清、肺、肝および腎の各臓器内濃度をpH 7.2, 1/15Mリン酸緩衝液を標準液としたカップ法で測定した。血清を除いた各臓器内濃度は、同緩衝液を3倍量加えて十分にホモゲナイズしたものを測定した。

Fig. 17 Serum levels of PC-904 (5% glucose 500ml+PC-904 2g d.i.)

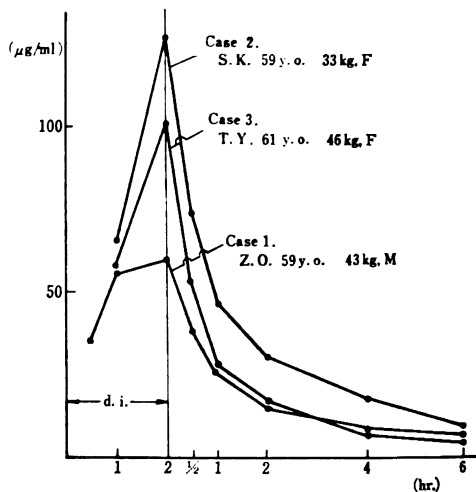


Table 3 Serum levels of PC-904 (5% glucose 500ml+PC-904 2g d.i. during 2 hrs.)

Case	Name	Age	Sex	B. W.	Blood taken on	During drip inf.			After infusion				
						1/2	1	2	1/2	1	2	4	6(hr.)
1	Z. O.	59	M	43	5 th day	34.5	55	59	38	26	15	8.8	7.2
2	S. K.	59	F	33	3 rd day	—	65	126	73	46	30	18	9.0
3	T. Y.	61	F	46	5 th day	—	56	100	52	26	16	8.4	4.2

(μ g/ml)

Fig. 18 Concentration of PC-904 in sputa (5% glucose 500ml+PC-904 2g d.i.
Case 1 Z.O. 59y. 43 kg, M. Diagnosis : Chr. bronchitis

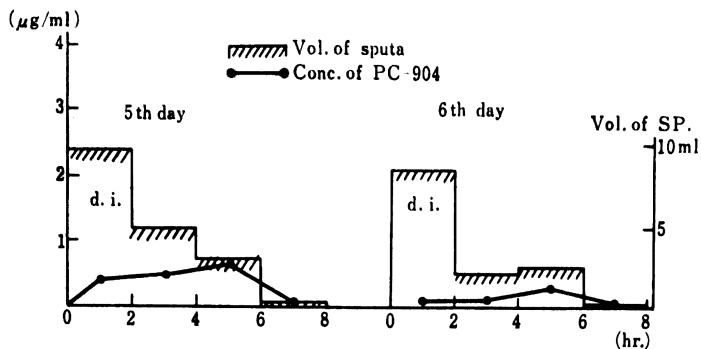


Table 4 Concentration of PC-904 in sputa
(5% glucose 500ml+PC-904 2g d.i.
during 2 hrs.)

Case	Blood taken on	During drip infusion	After drip infusion		
			0~2	2~4	4~6 (hr.)
1	5 th day	0.32	0.46	0.62	<0.05
	6 th day	<0.05	0.07	0.3	<0.05
2	3rd day	<0.05	0.06	0.06	<0.05

(µg/ml)

Table 5 Organ concentration of PC-904 in
Wistar rat (20 mg/kg i.m.)

Average of 3 rats

Organ	Hours after intramuscular injection				
	1/2	1	2	4	6 (hr.)
Lung (µg/g)	3.2	1.54	0.08	trace	0
Liver (µg/g)	13.9	8.8	2.1	0.1	trace
Kidney (µg/g)	6.2	3.1	2.4	0.15	trace
Serum (µg/ml)	2.3	1.2	0.2	trace	0

ii) 実験成績

各3匹の平均値を Table 5, Fig. 19 に示した。

投与後 30 分に、各臓器内濃度はピーク値となり、4 ~ 6 時間後には痕跡程度であった。肝への移行が非常に良好で、肝>腎>肺=血清の順であった。最高血清濃度と最高各臓器内濃度との比は、肝 6.04, 腎 2.69, 肺 1.39 であった。

4. 臨床応用

i) 対象症例、投与方法および投与量

対象症例は、昭和 51 年 6 月から昭和 52 年 3 月までの当院第 2 内科および関連病院の入院例で、呼吸器感染症 15 例 (気管支肺炎 9 例, 慢性気管支炎 4 例, 慢性びまん性細気管支炎 1 例, 肺癌に併発した膿胸 1 例), 尿路感染症 2 例, 胆のう炎 (+胆石症) 1 例の計 18 例に使用した。年齢は 19 歳から 78 歳, 男性 9 例, 女性 9 例であった。

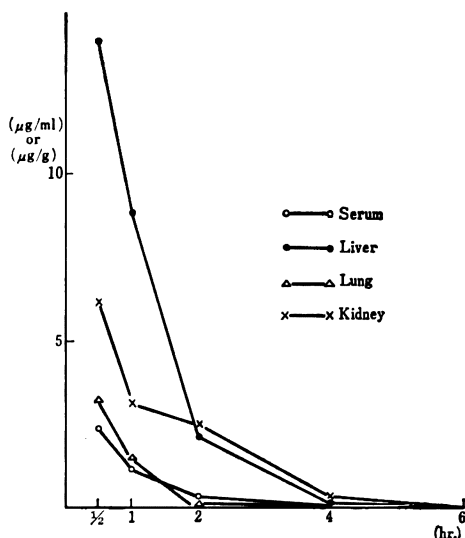
1 日投与量は 2~4 g で、1 日 1~2 回に分けて点滴静注し、投与期間は 7~15 日, 総投与量は 10~44 g であった。

ii) 効果判定

呼吸器感染症では、咳嗽、喀痰などの自覚症状と白血球数、CRP、血沈値などの炎症検査所見、胸部 X 線像や体温の推移から、尿路感染症では自覚症状、尿所見、尿

Fig. 19 Organ concentration of PC-904 in
Wistar rat (20 mg/kg i.m.)

Average of 3 rats



中細菌の消失の有無、胆のう炎では自覚症状、炎症所見、胆汁細菌の消失の有無から総合的に著効(卅), 有効(卅), やや有効(+), 無効(-)の4段階に判定した。

Table 6 Clinical effect of PC-904

No.	Patients Yr, BW, Sex	Diagnosis	Dosage (d.i.)	Organisms detected	WBC	CRP	ESR (1h)	Chest X-ray	Effect	Side effect	Remarks
1	Z. O. 59, 43, M	Chr. bronchitis	2g×1 7 days	<i>Ps. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>Kl. aerogenes</i> (+) ↓ <i>Kl. aerogenes</i> ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	7,500 ↓ 12,800 (+)	(+) (+)	66 ↓ 36	Unchanged	(+)	(-)	Chr. parasais
2	S. K. 59, 33, F	Chr. bronchitis	2g×1/day×8 2g×2/day×7	<i>Ps. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	6,500 ↓ 5,400 (±) (+)	(±) (+)	50 ↓ 60	Unchanged	(+)	Eruption	PC allergy (+) discontinued
3	T. Y. 61, 46, F	Chr. bronchitis	2g×1 6 days	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>Kl. aerogenes</i>	6,100 ↓ 10,200 (+) (+)	(+) (+)	34 ↓ 32	Slightly improved	(+)	(-)	
4	H. H. 34, 43, F	Chr. bronchitis	1g×2 8 days	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	4,000 ↓ 4,200 1(+) (-)	1(+) (-)	28 ↓ 25	Slightly improved	(+)	(-)	
5	Y. N. 46, 53, M	Chr. diffuse panbronchiolitis	2g×1 8 days	<i>Ps. aeruginosa</i> ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	7,200 ↓	1(+) ↓	18 ↓	Not changed	(+)	(-)	
6	I. M. 35, 47, M	Broncho- pneumonia	2g×2 9 days	<i>E. coli</i> (++) ↓	11,100 ↓ 8,100 (+) (-)	(+) (-)	86 ↓ 24	Almost improved	(#)	(-)	Diabetes mellitus
7	S. M. 66, 39, F	Broncho- pneumonia	2g×1 7 days	—	3,400 ↓ 4,000 (-) ↓	(-) ↓	22 ↓ 6	Unchanged	(-)	Eruption	
8	S. T. 19, 56, M	Broncho- pneumonia	2g×2 7 days	<i>α-Strept.</i> <i>Neisseria</i> ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	6,900 ↓ 7,200 4(+) (±)	4(+) (±)	24 ↓ 6	Almost improved	(#)	(-)	
9	K. T. 20, 50, F	Broncho- pneumonia	2g×2 7 days	<i>α-Strept.</i> <i>Neisseria</i> ↓ ?	4,900 ↓ 5,900 2(+) (-)	2(+) (-)	26 ↓	Moderately improved	(+)	(-)	

10	A. T. 48, 63, M	Broncho- pneumonia	2g×2 7 days	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>α-Strept.</i> ↓ <i>Neisseria</i> ↓ <i>Ent. cloacae</i>	9,900 ↓ 5,700	3(+) ↓ (-)	30 ↓ 11	Almost improved	(+)	(-)	
11	T. N. 64, 43, M	Broncho- pneumonia	2g×2 8 days	<i>α-Strept.</i> ↓ <i>Neisseria</i> ↓ <i>α-Strept.</i> ↓ <i>Neisseria</i>	6,400 ↓ 5,700	6(+) ↓ 3(+)	53 ↓ 30	Moderately improved	(+)	(-)	Mediastinal tumor
12	M. K. 38, 38, F	Broncho- pneumonia	2g×2 6 days 1g×2 4 days	<i>α-Strept.</i> ↓ <i>Neisseria</i> ↓ <i>α-Strept.</i> ↓ <i>Neisseria</i> ↓ <i>Klebsiella</i>	7,600 ↓ 4,600	2(+) ↓ (-)	30 ↓ 9	Almost improved	(+)	(-)	
13	T. Y. 73, 45, F	Broncho- pneumonia	2g×1 10 days	Normal flora ↓ Normal flora	6,800 ↓ 5,100	3(+) ↓ (-)	70 ↓ 40	Completely improved	(+)	(-)	
14	Y. M. 64, 45, M	Broncho- pneumonia	1g×2 7 days	Normal flora ↓ Normal flora	11,200 ↓ 5,500	6(+) ↓ 1(+)	108 ↓ 62	Moderately improved	(+)	(-)	
15	T. F. 42, 66, M	Pyothorax	1g×2 15 days	<i>Ent. cloacae</i> ↓ (-)	9,800 ↓ 7,500	6(+) ↓	52 ↓ 66	Not changed	(+)	(-)	Lung cancer
16	H. O. 44, 51, F	UTI*	2g×1 5 days	<i>Staph. epid.</i> 4×10 ⁸ /ml	7,900 ↓ 4,500	(+) ↓ (-)	8 ↓		(+)	(-)	Nephrotic syndrome
17	Y. K. 78, 42, F	UTI	2g×1 7 days	<i>E. coli</i> ↓ <i>E. coli</i>	3,500 ↓ 6,100	(-) ↓ (-)		(decreased WBC in urine)	(+)	(-)	
18	T. N. 55, 68, M	Cholecystitis (stone ⊕)	2g×1 8 days	<i>E. coli</i> ↓ (-)	10,300 ↓ 6,000	4(+) ↓ 3(+)	42 ↓ 50	(improved cholecystogram)	(+)	(-)	Transamin. ↑ Al-P. ↑

* UTI : Urinary tract infection

Table 7 Laboratory findings before and after administration of PC-904

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		GOT (u.)		GPT (u.)		Al-P (K. A.)		Bilirubin (mg/dl)				Urea N(mg/dl)		Creatinine (mg/ml)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	Total		Direct		before	after	before	after
													before	after	before	after				
1	453	455	11.8	11.3	38.0	38.2	41	29	47	28	7.2	5.1	0.7	0.3	0.3	0.1	13	18	0.8	0.8
2	341	339	10.8	11.2	34.1	35.6	32	22	19	14	6.0		0.4		0.2		14	11	0.7	0.8
3	399	462	11.9	13.6	37.1	42.9	25	19	17	13	7.2	8.7	0.8	0.9			13	12	0.9	0.8
4	351	335	10.6	10.1	31.7	30.1	18	24	10	10	5.4	5.5								
5	473	446	14.0	13.1	40.8	38.2	45	18	21	15	10.9	7.6	0.5	0.3	0.2		16	12	0.8	0.8
6	437	495	12.3	13.9	37.2	42.1	44	22	62	35	15.2	9.1	0~1.0	0~1.0	0~1.0	0~1.0	17	14.8	1.0	1.2
7	403	358	12.6	12.9	37	38	23		11		7.4						12.7	14.6	0.9	1.1
8	469	500	14.0	14.6	41.3	43.0	14	18	10	10	6.1	5.7	<1.0	<1.0			13.1	15.4	1.0	1.0
9	468	454	12.9	12.6	37.9	36.8	18		10		5.0									
10	452	438	14.0	13.7	40.8	39.5	15	20	10	12	8.6	8.5	<1.0	<1.0			15.1	10	1.2	
11	479	459	15.0	14.4	43.0	41.4	56	18	23	14	6.1	5.8	0~1		0~0.2		11.6	9.4	1.3	1.1
12	433	403	14.2	14.0	39.5	35.0	21	48	12	31	5.1						10.2	9.0	1.0	0.9
13	238	225	7.5	7.1	23.0	23.0	18	28	13	22	7.0	6.6	0.32	0.32	0.19	0.25	38.3	29.3	2.69	2.47
14	351	357	13.3	13.1	38.9	38.8	52	37	31	30	8.5	.9.7	0~1.0	0~1.0			14.6	9.8	1.1	1.1
15	445		13.2		38.9		21		19		19.9		0~1.0		0~0.2		9.8			
16	278	279	6.6	7.2	23.3	23.8	27	16	24	15	9.7	5.6	0.3	0.3	0.2	0.1	46	51	3.7	2.5
17	303		10.1		32.0		36		23		8.9		0.48				13.7		0.63	
18	466	453	15.4	14.6	45.5	43.0	32	148	31	189	9.9	18.6	5.0*	>10*			34.1	17.3	2.1	1.8

* Icterus index

iii) 臨床成績

臨床使用例 18 例の一覧を Table 6, 本剤使用前後の主な検査値を Table 7 に示した。

呼吸器感染症 15 例では、著効 4 例、有効 6 例、やや有効 4 例、無効 1 例で、(++)以上を有効とした有効率は 66.7%であった。尿路感染症 2 例は、著効 1 例、やや有効 1 例、胆のう炎 1 例は有効であった。総括的にみた(++)以上を有効とした有効率は、66.7%となった。

iv) 副作用

発疹が 2 例 (Case 2, Case 7)にみられたが、Case 2 は本剤投与中止後速やかに回復し、Case 7 は続行可能であった。Transaminase 値、Alkaliphosphatase 値の上昇が 1 例 (Case 18, 胆のう炎+胆石症)みられたが、本剤に起因したものかどうか不明であった。

II. 考 察

現今の化学療法剤の開発は著しく、緑膿菌、肺炎桿菌、セラチア等、グラム陰性桿菌に対して強い抗菌活性を有する化学療法剤の開発的がしぼられている。

Penicillin 剤は、最も古く開発された抗生物質であるが、その後 Penicillin 母核に基づいた多種類の半合成 Penicillin 剤が開発され、各種の感染症の治療を容易にしている。

今回、本邦で開発された Penicillin 系抗生物質 PC-904 は、Ampicillin の誘導体で、その抗菌力は緑膿菌にもおよび、私達の検討では各種の臨床材料分離菌に対して従来から広く使用されている SBPC と同等かより強い抗菌力の成績が得られた。すなわち、本剤は、抗菌力の面からは SBPC と同等かそれ以上の臨床効果が期待されるところである。

本剤の体内動態は、他の Penicillin 剤に比して肝集中性があり、私達のラットにおける実験でも肝に最も高い濃度が得られた。また、本剤のヒト血清蛋白との結合率は約 98% と高いが²⁾、これは可逆性であり、点滴静注した場合の血中濃度推移は、点滴終了時点でピーク値があって、SBPC の血中濃度推移とはほぼ同様であった¹⁾。喀痰内濃度レベルも、最高血中濃度の 0.05~1.05% の値で従来の Penicillin 剤とはほぼ同様の成績であった。

呼吸器感染症を中心とした 18 例の臨床効果は、12 例に有効で、有効率は 66.7% であった。1 日投与量は 2~4g としたが、当然ではあるが各症例の重症度や病態、感染部位、起炎菌や本剤の MIC、体内動態などから、投与量、投与回数、投与間隔などは決められるべきである。

III. 結 語

Penicillin 系の新抗生物質 PC-904 についての基礎的

臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1) 抗菌力：最近の各種の臨床材料から分離された 976 株 (*Staphylococcus aureus* 81, *Salmonella* 33, *Shigella* 47, *Citrobacter freundii* 63, *Escherichia coli* 81, *Erwinia herbicola* 11, *Klebsiella aerogenes* 81, *Enterobacter aerogenes* 43, *Enterobacter cloacae* 42, *Serratia marcescens* 161, *Proteus vulgaris* 26, *Proteus mirabilis* 51, *Proteus rettgeri* 22, *Proteus inconstans* 17, *Proteus morganii* 42, *Aeromonas hydrophila* 23, *Vibrio parahaemolyticus* 24, *Pseudomonas aeruginosa* 128) および教室保存の標準株 23 株の計 999 株について、PC-904 と Sulbenicillin (SBPC) の最小発育阻止濃度を求め、両者を比較した。

PC-904 は、全般に SBPC と同等か、2~3 管強い抗菌力を示した。

2) ラットにおける臓器内濃度：Wistar 系ラット雄へ 20 mg/kg 筋注した場合の各臓器内濃度は、肝>腎>肺=血清の順に分布した。

3) 血中濃度：腎機能に著変をみない慢性気管支炎の 3 症例に PC-904 2g を 5% 糖液 500ml とともに 2 時間点滴静注した場合の血中濃度推移は、点滴終了時にピーク値 59~126 $\mu\text{g/ml}$ 、終了後 2 時間目に 15~30 $\mu\text{g/ml}$ 、終了後 6 時間目に 4.2~9.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中濃度半減期は、0.5~0.8 時間であった。

4) 喀痰内移行濃度：膿性痰をみる慢性気管支炎 2 例に、本剤 2g を 2 時間点滴静注した場合の喀痰内濃度は、ピーク値 0.06 $\mu\text{g/ml}$ (最高血中濃度の 0.05%)、0.62 $\mu\text{g/ml}$ (最高血中濃度の 1.05%) の値を得た。

5) 臨床応用：呼吸器感染症 15 例 (気管支肺炎 9, 慢性気管支炎 4, 慢性びまん性汎細気管支炎 1, 膿胸 1), 尿路感染症 2 例、胆のう炎 1 例の計 18 例に、本剤を 1 日 2~4g 投与した場合の臨床効果は、著効 5 例、有効 7 例、やや有効 5 例、無効 1 例であった。

2 例に発疹をみたが、1 例は投与中止後回復し、1 例は投与続行可能であった。

本論文の要旨は、第 25 回日本化学療法学会総会 (於岐阜、昭和 52 年 6 月) で発表した。

文 献

- 1) PC-904, 住友化学工業株式会社資料
- 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) 日本化学療法学会, 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968 年制定, 1974 年改訂). Chemotherapy 23: 1~2, 1975
- 4) 那須 勝, 斎藤 厚, 堤 恒雄, 広田正毅, 岩永正明, 中富昌夫, 堀内信宏, 原 耕平: 難治性呼吸器感染症と抗生剤療法——特に, Sulfobenzyl penicillin に関連して——. 臨床と研究 52: 238~248, 1975

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDY ON A NEW
PENICILLIN, PC-904
—ESPECIALLY EFFECT ON RESPIRATORY TRACT INFECTION—

MASARU NASU, MASAO NAKATOMI, NOBUHIRO HORIUCHI,
KINICHI IZUMIKAWA, TSUNEO TSUTSUMI, MASAKI HIROTA,
NOBUOKI MORI, ATSUSHI SAITO, and KOHEI HARA

Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine

KATSUHIKO SAWATARI, CHIKAKO MOCHIDA, FUMIAKI IORI,
AI HAYASHI and TAKASHI ITOGA

Clinical Laboratory, Nagasaki University School of Medicine

Fundamental and clinical examinations were carried out on newly developed antibiotic, PC-904, and the following results were obtained ;

1) Antibacterial effect

Against 976 strains isolated recently from various clinical materials (*Staphylococcus aureus* 81, *Salmonella* 33, *Shigella* 47, *Citrobacter freundii* 63, *E. coli* 81, *Erwinia herbicola* 11, *Klebsiella aerogenes* 81, *Enterobacter aerogenes* 43, *Enterobacter cloacae* 42, *Serratia marcescens* 161, *Proteus vulgaris* 26, *Proteus mirabilis* 51, *Proteus rettgeri* 22, *Proteus inconstans* 17, *Proteus morganii* 42, *Aeromonas hydrophila* 23, *Vibrio parahaemolyticus* 24, *Pseudomonas aeruginosa* 128) and 23 standard strains which were kept in our department, each MIC when PC-904 or Sulbenicillin (SBPC) were applied was determined, then these MICs were compared each other.

In general, the antibacterial effect of PC-904 was as same as or a few times as powerful as that of SBPC.

2) Drug concentration in organs of rats

The drug concentration in organs of male rats (Wistar) after the intramuscular injection of 20 mg/kg of PC-904 was the highest in the liver, then in the kidneys, lungs and serum in order.

3) Serum concentration

2g of PC-904 diluted in 500 ml of 5% glucose solution were drip infused for 2 hours into 3 chronic bronchitis patients whose renal functions were normal, then serum concentrations of PC-904 were measured. The peak levels were from 59 to 126 $\mu\text{g/ml}$ at the end of infusion and it was from 15 to 30 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours after and from 4.2 to 9.0 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours after the completion of infusion.

The half life of serum concentration revealed to be from 0.5 to 0.8 hours.

4) Diffusion of PC-904 into sputum and its concentration

When 2g of PC-904 were i. v. drip infused for 2 hours into 2 chronic bronchitis patients characterized by purulent sputa, the peak drug concentrations in sputa were from 0.06 to 0.62 $\mu\text{g/ml}$, which was from 0.05 to 1.05% of the maximal serum levels.

5) Clinical application

The effects of PC-904 (from 2 to 4g per day) on 15 respiratory tract infections (9 bronchopneumonia, 4 chronic bronchitis, 1 chronic panbronchiolitis, 1 pyothorax), 2 urinary tract infections and 1 cholecystitis were considered excellent in 5, good in 7, fair in 5 and poor in 1 case.

Among them, skin rashes were noted in 2 cases, but they were recovered quickly after withdrawal of the drug in one case and in the other one drug administration was continued without additional troubles.