

PC-904 に関する基礎的臨床的研究

—呼吸器感染症を中心に—

松本慶蔵・野口行雄・永武 毅・宇塚良夫・鈴木 寛

玉置公俊・渡辺貴和雄・羅 士易・井手政利

長崎大学熱帯医学研究所臨床部門(内科)

院内肺炎の病原菌としてグラム陰性桿菌の重要性がますます増加している¹⁾が、新しい抗生物質の応用に伴ってグラム陰性桿菌の内容の変化がみとめられる。この現象は単に肺炎だけではなく、広く急性・慢性の呼吸器感染症にもあてはまる。われわれの長期にわたる呼吸器感染症の病原の年次の解析結果²⁾もこの傾向を裏打ちするものであった。単一菌として呼吸器感染症の病原菌をみると、肺炎球菌、インフルエンザ菌、緑膿菌の3菌が重要であり、とくに緑膿菌は慢性難治性呼吸器感染症の起炎菌として、疾患背景因子が複雑かつ重篤なものに初めから現われるときもあるが、交代菌として現われその後定着して感染菌となる場合が多くみられる。その上、緑膿菌は耐性化しやすく難治の原因となる点でも重要である。

この度住友化学工業株式会社の研究陣が開発したPC-904はAmpicillinのamino基の位置に4-hydroxy-3-carboxyl-1, 5-naphthyridineを導入した新しいPC系抗生物質で、*in vitro*で従来PC系抗生物質の抗菌域を保ちながら緑膿菌、肺炎桿菌に対する効果が強められているなどのすぐれた点を有するとされている。そこで、われわれは呼吸器感染症を主たる対象にこの抗菌力の拡大と優位性の面が如何に臨床の場に反映されるかについて、本剤の検討を行ない、いくつかの興味ある知見を得たので報告する。

I. 方 法

1. 呼吸器病原菌の薬剤感受性

i) 被検菌

長崎大学熱研内科において呼吸器感染症の喀痰の定量培養法にて $\geq 10^7$ /mlに分離された病原性の明らかな細菌で、肺炎球菌59株、インフルエンザ菌80株、緑膿菌34株、大腸菌5株、肺炎桿菌8株、オツエナ1株、セラチア3株がその対象となった。

ii) 被検薬剤

CBPC, SBPC, Ticarcillin, Piperacillin (T-1220)などのPC剤およびAminoglycosideを選びPC-904の成績と対比した。

iii) 感受性測定法

日本化学療法学会標準法に準じてMICを測定し、感受性を検討したが、インフルエンザ菌用培地はFildes培地、肺炎球菌用培地は血液寒天培地を用いた。

iv) 感受性相関の検討

緑膿菌34株、大腸菌5株、肺炎桿菌8株、オツエナ1株、セラチア3株につき本剤と前記薬剤に対する感受性相関を検討した。

2. PC-904とSisomicinの併用効果

温度勾配Biophotorecorder(島津製作所)を用いて本剤とSisomicinの併用効果につき検討した。用いた緑膿菌の本剤感受性は50 μ g/mlで、Sisomicin感受性は1.56 μ g/mlであった。Sisomicinを0.1 μ g/ml(約1/10MIC)に固定し、本剤は、2MIC, 1MIC, 1/2MIC, 1/4MICの4段階として単剤、併用、対照の比較を増殖濁度を自記させて検討した。

3. ラット臓器内濃度

PC-904 100mg/kgをWistar系雄、体重約100gのラットの大腿部に筋注し1群3匹として経時的に脱血屠殺し、血清、肺、肝、腎を摘出して臓器内濃度を測定した。臓器は2倍量の1/15M PBS (pH 7.2)を加えUniversal homogenizerにて乳剤とし被検材料とした。

検定菌は*B. subtilis* PCI-219を用い、標準曲線はPBS pH 7.2溶液にて作製した。

4. 臨床例における血中濃度、喀痰中濃度、気管支分泌液中濃度

慢性呼吸器感染症5例に本剤1~3gを2時間で点滴静注し、血中・尿中・喀痰中濃度を測定し、この中の1例では点滴静注終了後1.5時間で、気管支局所採痰法により気管支分泌液を採取し、本剤濃度を測定した。

血清は10倍希釈し、尿は100~1,000倍希釈して測定し、喀痰は20% N-acetyl cysteine溶液(pH 7.2に調整)を1/4量加えて37°C, 30分静置後振盪攪拌してホモジナイズし、そのまま検体とした。気管支分泌物はAgar well methodに従って測定した。

測定法は臓器内濃度測定と同様の検定菌と標準曲線作製法によった。

5. 臨床効果に関する検討

Table 1 MICs against respiratory pathogenic *Pseudomonas aeruginosa* 34 strains

No.	CBPC	SBPC	Ticar.	PC-904	T-1220	GM	KW-1062	SISO
1	25	12.5	12.5	0.78	1.56	1.56	1.56	0.78
2	25	25	12.5	1.56	3.13	1.56	1.56	0.78
3	25	6.25	6.25	1.56	1.56	1.56	3.13	0.78
4	50	50	12.5	1.56	1.56	1.56	1.56	0.78
5	50	50	12.5	1.56	3.13	1.56	1.56	0.78
6	50	25	12.5	1.56	3.13	1.56	1.56	0.78
7	50	25	25	1.56	3.13	1.56	1.56	1.56
8	50	25	25	1.56	3.13	3.13	1.56	1.56
9	50	>100	100	3.13	100	1.56	1.56	0.78
10	50	25	12.5	3.13	6.25	3.13	3.13	3.13
11	100	25	12.5	3.13	1.56	1.56	3.13	1.56
12	50	100	12.5	3.13	3.13	1.56	3.13	1.56
13	50	25	25	3.13	3.13	1.56	3.13	0.78
14	50	25	12.5	3.13	3.13	1.56	3.13	1.56
15	50	25	25	3.13	6.25	1.56	3.13	1.56
16	100	100	50	3.13	12.5	25	6.25	6.25
17	50	50	25	3.13	3.13	3.13	3.13	1.56
18	100	25	12.5	6.25	6.25	3.13	3.13	1.56
19	100	25	25	6.25	3.13	3.13	6.25	1.56
20	100	100	50	6.25	12.5	1.56	1.56	0.78
21	100	100	100	25	100	1.56	3.13	0.78
22	>100	>100	>100	25	25	100	>100	>100
23	50	50	50	25	50	3.13	1.56	3.13
24	100	25	25	50	50	1.56	1.56	0.39
25	>100	100	100	50	100	1.56	3.13	0.78
26	100	100	100	50	100	3.13	6.25	0.78
27	>100	100	100	50	100	3.13	3.13	1.56
28	100	100	100	50	100	3.13	3.13	1.56
29	>100	100	100	50	100	1.56	3.13	0.78
30	>100	100	100	50	100	3.13	3.13	0.78
31	>100	100	100	50	>100	3.13	3.13	1.56
32	>100	100	100	100	100	3.13	3.13	0.78
33	>100	100	100	100	>100	3.13	3.13	0.78
34	>100	100	100	100	>100	3.13	3.13	0.78

急性気管支炎 2, 急性肺炎 1, 肺化膿症 1, 慢性気管支炎 5, 慢性細気管支炎 3, 気管支拡張症 3, 細菌性心内膜炎 1, 尿路感染症+気管支炎 1, 尿路感染症 1 の 18 症例の延 20 感染症 (慢性気管支炎, 慢性細気管支炎は 2 回投与) に起炎菌, 疾患, 症度に応じ 1 日量 1~6g を主として点滴静注にて投与しその臨床効果, 副作用, 起炎菌の感受性と臨床効果の関係について検討した。

II. 成績

1. 呼吸器由来病原菌の抗生物質感受性

i) 肺炎球菌

59 株の本剤の MIC 分布は, 0.003 $\mu\text{g/ml}$ から 1.56

$\mu\text{g/ml}$ に分布し, 中心は 0.006 $\mu\text{g/ml}$ から 0.025 $\mu\text{g/ml}$ で 86.4% を占めている。MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の菌は 1 株で他はすべて 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下にある。したがって MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の 1 株は耐性菌である。

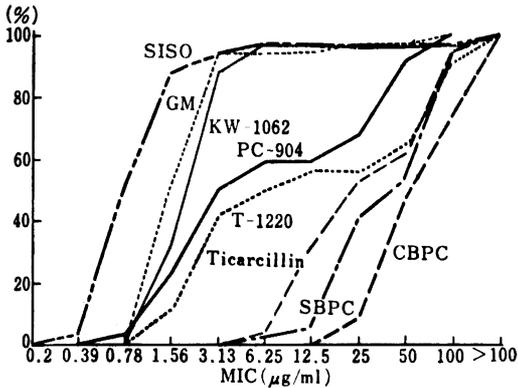
ii) インフルエンザ菌

80 株の本剤に対する感受性を MIC 分布でみると 0.05 $\mu\text{g/ml}$ から 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 中心は 0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ で全体の 88.8% を占めている。

iii) 緑膿菌

34 株の本剤に対する感受性分布は 0.78~100 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布し, 2 群に分かれる。感受性菌は 0.78~6.25

Fig. 1 Cumulative percent of MICs against *Pseudomonas aeruginosa* 34 strains



µg/ml にあり 58.8% を占め、25 µg/ml 以上の耐性菌は 41.2% を占める。累積曲線を Fig. 1 に示した。Fig. 1 から知られるように本剤が PC 系薬物の中で緑膿菌に最も高い抗菌力をもっている。

iv) 大腸菌, 肺炎桿菌, オツエナ, セラチア

Table 2 にその成績を示す。大腸菌 5 株の本剤に対する感受性はすべて ≥ 100 µg/ml で肺炎桿菌に対する感

受性は 6 株が 3.13~6.25 µg/ml の MIC を示す感受性で 2 株は ≥ 100 µg/ml の耐性を示した。セラチアには 2 株が感受性, 1 株は耐性であった。他に大腸菌と緑膿菌の標準株の抗生物質の感受性成績を示した。

v) 抗生物質感受性の相関

緑膿菌に対する PC 剤および Aminoglycoside 剤の感受性の関係は Table 1 に示した。本剤に対する感受性が 25 µg/ml の細菌は他の PC のすべてあるいは一部に耐性化しているが, No. 9, No. 16 の細菌のように SBPC, Ticarcillin, Piperacillin に耐性化しているが, 本剤にだけ感受性を示しているものがある。しかし, その数は少なく, 他の PC 剤との耐性交差が成立している。被検 34 株の中 1 株が Aminoglycoside 軽度耐性菌, 1 株が高度耐性菌であった。

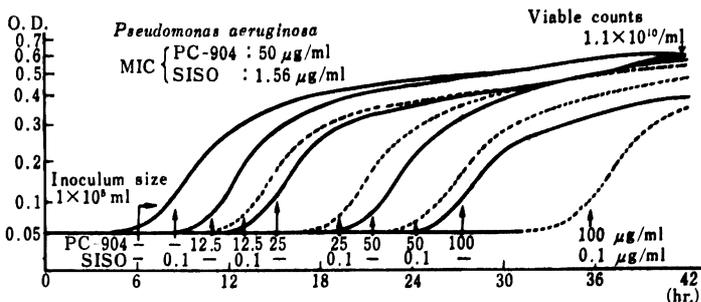
大腸菌においては明らかに PC 5 剤間に感受性が相関し, 肺炎桿菌でも同様な傾向にある。ただし, 本剤と Piperacillin の共上りの耐性化率は他の PC 3 剤耐性の相関率より低い。セラチア 1 株でも PC 剤間で耐性の共上りがみられた。

以上, 本剤使用前に本剤の耐性菌が既に存在しており, その理由は他のこれまでの PC 使用によって耐性化

Table 2 MICs against respiratory pathogenic gram negative rods

Organism	CBPC	SBPC	Ticar.	PC-904	T-1220	GM	KW-1062	SISO
<i>E. coli</i>								
1	>100	>100	>100	100	50	1.56	1.56	1.56
2	>100	>100	>100	100	50	1.56	1.56	1.56
3	>100	>100	>100	100	50	1.56	1.56	3.13
4	>100	>100	>100	>100	>100	1.56	1.56	3.13
5	>100	>100	>100	>100	>100	3.13	3.13	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>								
1	50	50	50	3.13	3.13	1.56	1.56	1.56
2	50	100	50	3.13	3.13	1.56	1.56	1.56
3	>100	100	100	3.13	6.25	1.56	1.56	3.13
4	>100	>100	>100	3.13	3.13	1.56	3.13	6.25
5	>100	>100	>100	3.13	3.13	3.13	0.78	1.56
6	50	100	50	6.25	6.25	1.56	0.78	1.56
7	>100	>100	>100	100	100	1.56	3.13	1.56
8	>100	>100	>100	>100	>100	12.5	50	25
<i>Klebsiella ozaenae</i>								
1	100	100	100	0.78	0.78	0.2	0.39	0.39
<i>Serratia marcescens</i>								
1	6.25	12.5	3.13	3.13	1.56	1.56	1.56	3.13
2	6.25	25	6.25	6.25	3.13	1.56	0.78	3.13
3	>100	>100	>100	25	6.25	1.56	1.56	1.56
<i>E. coli</i> NIHJ								
	6.25	12.5	6.25	0.2	1.56	0.78	1.56	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-10490								
	0.78	1.56	1.56	1.56	1.56	3.13	1.56	1.56

Fig. 2 Effect of combined administration of PC-904 and Sisomicin



し、その耐性交叉によって耐性が出現したものと解される。

2. PC-904 と Sisomicin の併用効果

Fig. 2 にその成績を示す。Sisomicin 20.1 µg/ml 単独ではその増殖カーブは対照と変わらないが、1/4 MIC 以上の本剤添加ではいずれも菌増殖がおくれてみられ、かつそのおくれには dose response が成立する。本剤と Sisomicin の併用添加系ではすべて本剤単独添加に比べ明確な増殖遅延がみられた。被検菌は本剤に MIC が 50 µg/ml で耐性化しており、β-lactamase 産生菌であるために添加した本剤をしいに不活性化させたものであり、その酵素作用を Sisomicin の併用でさらに阻害した結果が併用効果を明瞭に発揮させたと考えられる。

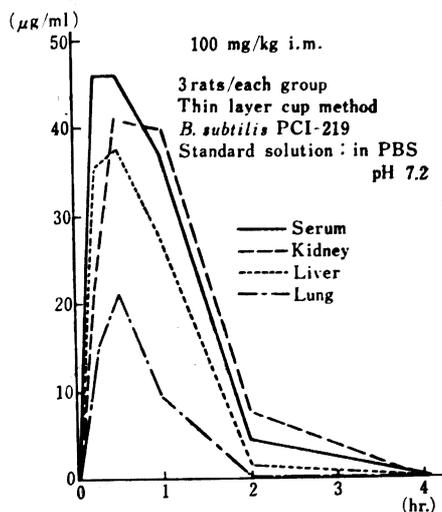
3. ラット臓器内濃度

Fig. 3 にその成績を示す。すなわち急速に血中濃度は上昇し、15分で最高値となるが、他の臓器は30分でピークに達する。ピーク値は血、腎、肺の順で2時間内に下降した。

4. 血液・喀痰・気管支分泌物、尿各濃度

まとめて Table 3 に示す。5例の血中濃度はいずれもピーク値は点滴終了時にあり 1~3g の2時間投与では dose response は得られなかったが、30~63 µg/ml となり、半減期は約1時間であった。喀痰中濃度は 0.12~0.40 µg/ml で血中濃度との比は 0.2~2% であった。No. 3 の症例で点滴後 1.5 時間で気管支局所採痰で気道分泌物を採取して検討した成績は後示してあるが、同時喀出痰は 0.40 µg/ml の本剤を含んでいたのに気管支局

Fig. 3 Tissue levels of PC-904 in rats



所の分泌物中本剤濃度は 1.8 µg/ml, 7.5 µg/ml と喀痰中濃度よりも明らかに 4.5~19 倍も高い。尿中排泄を測定した 3 症例では 3~8 時間で 5~22% と大きな幅がみられた。

5. 臨床効果

本剤の臨床効果の詳細は Table 4, Table 5 に一括して表示した。

臨床効果の判定規準は本剤投与後の主要臨床症状の改善と起炎菌の消失を軸に時間的な反応を考慮して定め、著効、有効、やや有効、無効の4段階とした。

Table 3 Serum and sputum levels of PC-904

Case No.	B. W. kg	Single dose	Instillation time	Serum peak level	Sputum peak level	Urinary excretion
6	38	1g 26mg/kg	2hr.	48µg/ml	0.12µg/ml	22% (3 hr.)
8	51	2 39	2	63	0.14	15% (4 hr.)
11	58	3 52	2	30	0.60	
16	89	3 34	2	46	0.42	5% (8 hr.)
19	51	2 39	2	30	0.46	

Table 4 Clinical data

No.	Name	Age	Sex	B.M.	Diagnosis	Causative organisms (MTC)		Dosage	Total	Route	Clinical effect	Side effect Others
						Before	After					
1	T.E.	38 y.o.	Male	51kg	Acute bronchitis	NT	Sputum (-)	(1 g×2)×7 days	14g	Instillation	excellent	(-)
2	S.U.	41 y.o.	Female	56 kg	Acute bronchitis	NT	Sputum (-)	(1 g×2)×5 days	10g	Instillation	good	(-)
3	H.K.	50 y.o.	Female	41kg	Acute pneumonia	<i>H. influenzae</i> 10 ⁶ /ml (0.39 μg/ml)	disappear	(1 g×2)×9 days	18g	Instillation	excellent	(-)
4	H.H.	67 y.o.	Male	42kg	Pulmonary suppuration Secondary anemia	unknown	unknown	(3 g×2)×10 days	60g	Instillation	fair	(-)
5	M.T.	81 y.o.	Female	65kg	Chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml (0.2 μg/ml)	disappear	(0.5 g×2)×7 days	7 g	i.v.	good	(-)
6	K.M.	76 y.o.	Female	38kg	Chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml (0.39 μg/ml)	Sputum (-)	(1 g×1)×3 days	3 g	Instillation	good	(-)
7	F.N.	45 y.o.	Male	55kg	Chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml (0.2 μg/ml)	Sputum (-)	(1 g×2)×7 days	13g	Instillation	excellent	(-)
8	K.H.	65 y.o.	Male	51kg	CPE Chr. bronchitis	Combined bacteria	Sputum (-)	(2 g×1)×3 days	6 g	Instillation	good	(-)
9	K.M.	76 y.o.	Female	40kg	Chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml (0.39 μg/ml)	Sputum (-)	(2 g×2)×7 days	28g	Instillation	good	(-)
10	C.E.	73 y.o.	Female	64kg	Chr. bronchitis	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml (3.13 μg/ml)	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	(2 g×2)×7 days	28g	Instillation	good	Eosinophilia
11	H.T.	63 y.o.	Male	58kg	Chr. bronchiolitis	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml (0.2~1.56 μg/ml)	disappear	(3 g×2)×9 days	51g	Instillation	good	(-)
12	S.H.	49 y.o.	Male	46kg	Chr. bronchiolitis	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml (3.13 μg/ml)	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml (3.13 μg/ml)	(3 g×2)×5 days	30g	Instillation	fair	(-)
13	M.K.	74 y.o.	Female	37kg	Chr. bronchiolitis	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml (3.13 μg/ml)	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml (3.13 μg/ml)	(2 g×2)×18 days (Sisomicin 100mg×9days)	72g	Instillation (i.m.)	poor	(-)
14	S.H.	49 y.o.	Male	46kg	Chr. bronchiolitis	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml (6.25 μg/ml)	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml (6.25 μg/ml)	(3 g×2)×5 days (Sisomicin 150mg×5days)	27g	Instillation (i.m.)	poor	(-)
15	K.M.	64 y.o.	Female	48kg	Bronchiectasis AS	<i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml (0.2 μg/ml)	disappear	(1 g×2)×12 days	24g	Instillation	excellent	(-)
16	K.T.	48 y.o.	Male	89kg	Bronchiectasis	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml (12.5 μg/ml)	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml (50 μg/ml)	(3 g×2)×7 days	42g	Instillation	poor	(-)
17	T.I.	33 y.o.	Male	47kg	Bronchiectasis Bronchial asthma	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml (0.76 μg/ml)	Sputum (-)	(3 g×1)×4 days (3 g×2)×12 days (Sisomicin 100mg×7days)	12g 72g	Instillation Instillation i.m.	poor good	(-)
18	V.S.	22 y.o.	Male	66kg	SBE MSI	unknown	unknown	(3 g×2)×9 days	51g	Instillation	fair	(-)
19	M.K.	53 y.o.	Male	51kg	Bronchitis UTI (Lung cancer)	<i>Sta. aureus</i> 10 ⁷ /ml (12.5 μg/ml) <i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁹ /ml (>100 μg/ml)	<i>Sta. aureus</i> 10 ⁷ /ml (12.5 μg/ml) <i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml (>100 μg/ml)	(2 g×2)×6 days	22g	Instillation	poor	(-)
20	H.H.	72 y.o.	Female	46kg	UTI (Pulmonary fibrosis)	<i>Pr. morganii</i> 10 ⁷ /ml <i>A. faecalis</i> 10 ⁷ /ml	(-)	(0.25g×2)×8 days	3.75g	i.m.	good	(-)

Table 5 Laboratory findings

No.	Proteinuria		RBC ($\times 10^4$)		WBC		ESR 1 hr		CRP		GOT		GPT		Al-Pase		BUN		Creatinine	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	(-)	(-)	346	449	12,500	4,100	51	5	6+	-	14	18	10	14	4.5	5.2	10	10	0.9	0.9
2	(-)	(-)	405	378	4,200	4,900	9	4	-	-	18	17	12	9	5.4	6.0	15	10	0.8	0.8
3	(-)	(-)	331	331	3,200	3,400	88	12	NT	NT	15	19	12	12	7.6	7.1	18	14	0.7	0.7
4	(-)	(-)	270	285	8,900	5,200	160	100	>6+	5+	19	35	11	41	5.2	5.2	15	16	1.2	1.6
5	(-)	(-)	448	337	6,100	5,200	34	10	1+	-	18	19	13	17	10.7	10.1	27	24	0.6	0.6
6	(-)	(-)	415	370	6,900	7,000	75	NT	1+	1+	15	15	14	13	5.9	6.5	NT	13	NT	0.9
7	(+)	(-)	446	423	15,600	8,500	31	12	6+	1+	26	20	14	14	1.4	0.9	20	10	1.4	0.9
8	(-)	(-)	429	438	7,500	8,300	6	3	-	-	15	12	14	15	7.8	8.1	NT	9	NT	1.2
9	(-)	(-)	330	364	6,100	5,500	90	50	4+	1+	15	19	10	5	5.3	5.3	18	14	0.9	0.8
10	(-)	(-)	469	320	6,800	4,400	38	NT	-	-	20	25	15	14	14.1	9.6	48	49	1.4	1.5
11	(-)	(-)	503	522	8,100	8,500	NT	NT	1+	-	22	18	19	12	9.7	4.7	NT	13	NT	1.1
12	(-)	(-)	471	499	10,300	8,200	33	27	2+	1+	17	19	12	15	8.7	7.9	NT	10	NT	0.7
13	(-)	(-)	448	454	6,200	7,300	16	8	1+	1+	30	20	22	10	7.1	7.2	11	12	0.6	0.7
14	(-)	(-)	553	457	12,900	9,800	42	27	4+	1+	18	23	14	16	9.7	6.3	15	6	0.6	0.8
15	(-)	(-)	372	367	5,900	2,900	92	18	3+	-	16	27	10	12	5.5	6.3	10	12	0.6	0.7
16	(-)	(-)	504	490	5,000	4,400	5	5	1+	1+	22	24	24	27	10.0	7.1	16	12	1.1	1.1
17	(-)	(-)	427	463	7,700	5,700	NT	27	NT	3+	16	21	9	13	3.9	5.3	12	14	1.0	0.8
18	(-)	(-)	271	351	7,800	6,600	162	94	6+	2+	25	17	16	9	11.3	11.3	10	8	1.0	1.0
19	(-)	(-)	332	340	10,200	10,800	88	125	4+	4+	45	29	29	20	29.5	22.6	12	6	0.9	0.7
20	(±)	(±)	450	447	16,200	12,800	27	57	1+	2+	23	24	12	8	4.5	4.0	22	23	1.0	1.0

i) 呼吸器感染症

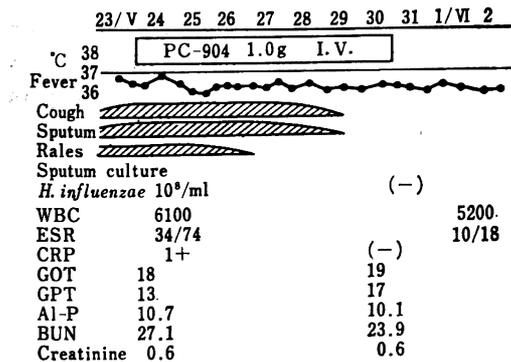
a) 急性呼吸器感染症：急性気管支炎2例は1例が重症、1例が軽症であったが、1日2回各1gの点滴静注で臨床症状は改善し、おのおの著効、有効の成績を得た。中等症の急性肺炎では発熱は著明でなかったが、右下肺野に明らかに斑状陰影があり、咳と共に喀痰量25~40ml/日を喀出していた。1日2回本剤1gを生食水250mlに溶解し1時間に点滴したところ、喀痰は急速に減少し薬剤投与4日目にて陰影も消失し9日間加療し全治した。薬剤投与前喀痰中にインフルエンザ菌 10^8 /mlを検出したが、3日後インフルエンザ菌だけ消失した。インフルエンザ菌性肺炎と推定される(判定著効)。

b) 慢性呼吸器感染症

イ) 肺化膿症：1例は膿胸も併発し種々の抗生物質による化学療法に反応せず難治であった。胸水中に細菌をみとめず起炎菌を決定できなかったが、本剤1日6g(3g点滴静注2回)投与と胸腔洗滌を行ない解熱の傾向をえた。ただし赤沈、CRP値の改善も認められなかったことから、やや有効と判定した。

ロ) 慢性気管支炎：6例中の起炎菌はインフルエンザ菌が4例、緑膿菌が1例、混合細菌が1例であったが、そのおのおのに化学療法に影響を及ぼすほどの重篤な疾患の合併はなかった。1日投与量はインフルエンザ菌感染症で1~4g、緑膿菌感染症で4gを用い、1日1回か2回分割点滴静注と1例(Fig.4)にだけ静注法が試みられた。全例に有効以上の成績が得られ、著効1、有効5の成績であった。Table4に示すように、インフルエンザ菌4、混合感染1の症例では起炎菌が完全に消失するか喀痰が全く消失した。

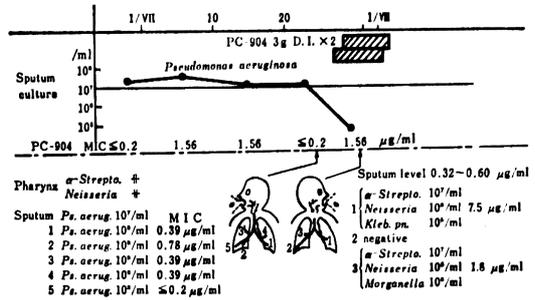
Fig.4 M. T. ♂81y.o. 65kg, Chronic bronchiolitis



緑膿菌性気管支炎の1例は緑膿菌数が 10^8 /mlから 10^7 /mlへとやや減少したが、喀痰量と咳嗽、ラ音は本剤投与後にはっきり改善されており有効と判定した。緑膿菌の本剤に対する感受性はMICにて $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

ハ) 慢性細気管支炎：3症例延4感染症例の起炎菌はいずれも緑膿菌で、No.11は本剤点滴静注(3g×2/日)により緑膿菌は消失し、臨床症状も改善した(後記症例)。他の1例は喀痰内の緑膿菌は本剤投与により菌数は不変であったが、喀痰量の軽度減少、急性症状の改善(白血球数の正常化、CRP改善等)などからみて、やや有効と判定した。他の2例のSisomicin併用例は無効と判定した。

Fig.5 H. T. ♂63y.o. 58kg Chronic bronchiolitis



症例：H. T. 慢性細気管支炎 (Fig.5)

昭和49年末頃から咳、膿性痰の症状が著明となり、作動時呼吸困難が出現し種々の加療を受けたが改善せず当科に紹介された。その後も入院を繰り返していた。呼吸機能上も明らかな閉塞性障害(1秒率33%)がみられた。6月下旬に急性増悪の症状を呈し、喀痰培養で 10^7 /ml以上の緑膿菌があり、喀痰中の緑膿菌の本剤感受性は $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ であったが、7月21日の気管支局所採痰法で得られた5カ所の気道分泌物中細菌はすべて緑膿菌 10^8 /mlであり、その感受性は $\leq 0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。そこで7月27日に本剤3gを5%ブドウ糖500mlに溶解し2時間で点滴し、その終了後1.5時間に気管支局所採痰法によって気道分泌液を採取し、その中の細菌と本剤濃度を測定した。図示のように点滴第1日、第2日の喀痰中濃度は $0.32 \sim 0.6 \mu\text{g/ml}$ であったが、同時喀痰出痰濃度は $0.4 \mu\text{g/ml}$ で、気道分泌物内濃度は $7.5 \mu\text{g/ml}$ と $1.8 \mu\text{g/ml}$ とが得られ、点滴直後の血中濃度は $29.6 \mu\text{g/ml}$ で、気道への高い分泌移行がみとめられた。先述のように気管支分泌物内細菌のMICは最高 $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、喀痰中細菌のMICは $1.56 \mu\text{g/ml}$ が最高なので、いずれも気道内分泌液内濃度より低い。連日の喀痰定量培養法により、本菌の菌数を追跡したところ、点滴後明らかに急減し、気道分泌物中の緑膿菌は完全に消失し、他の細菌が認められた。緑膿菌以外の細菌の意義づけはここでは論じない。緑膿菌消失とともに臨床症状は著明に改善した。有効性判定は有効とした。

二) 気管支拡張症: 3例の中インフルエンザ菌感染症に対しては、本剤の1日2回1g点滴投与にて咳の改善、膿性痰の減少、血液ガス赤沈の改善がみられ、インフルエンザ菌は直ちに消失した(著効)。緑膿菌感染症2例では1日本剤6gの2回分割点滴静注によっても細菌は消失せず、この中1例はSisomicin 1日100mg 2回分割筋注の併用により緑膿菌は消失した。したがって単剤では無効、併用では有効と判定した。この場合の緑膿菌の本剤に対する感受性は12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、Sisomicinに対する感受性はともに1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

ii) 細菌性心内膜炎, 尿路感染症

基礎疾患にMSI, 心房細動, 貧血を有する症例の細菌性心内膜炎であるが頻回の血液培養はいずれも陰性であった。38.5°C以上の発熱, 白血球増多, 左方核移動, CRP高値, 赤沈値亢進等の所見から細菌性心内膜炎と診断し, ABPC 6.0g/日, つづいてPCG, 480 \times 10⁴単位の投与によっても改善をみず, 本剤1回3.0g/5%グルコース250ml/2時間点滴静注1日2回で治療したところ, 全身疲労感, 筋肉痛, 関節痛は消失し次第に下熱した。しかしその後1日だけ再発熱を見たのでABPC 6.0g+GM 120mg/日の併用に変更したところ解熱し, 赤沈やCRP値の改善を見た。そこで有効に近いやや有効と判定した。2例の尿路感染症はともに重症の基礎疾患を有し臥床を必要とする症例であった。1例は肺癌の末期例で骨転移著明で導尿カテーテルの留置例で気管支炎も併発していたが本剤投与は尿路感染症にも気管支炎にも無効であった。他の1例は高度肺線維症で, 副腎皮質ホルモン使用中であり尿路感染症を併発し起炎菌は腸球菌と*Proteus morganii*であった。本剤0.25gを1日2回筋注使用したところ両菌は消失するとともに頻尿, 排尿痛, 尿混濁も消失した。しかし薬物中止後自覚症状の出現なく*Pr. morganii*が再出現した。有効と判定した。

iii) 呼吸器疾患における起炎菌のMICと臨床効果

a) インフルエンザ菌: 本菌感染症は全6例の呼吸器系感染症であり, 本菌の本剤に対する感受性は0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。1日投与量は1gから4gであるが, 投与方法が静注でも点滴静注でも対象が急性でも, 慢性でも本剤投与の成績はすべて有効かつ著効の成績であった。

b) 緑膿菌: 本菌感染症は7例が慢性呼吸器感染症で, 1例は尿路感染症であった。本剤投与によって緑膿菌が消失した症例は2例で1例は単独投与, 1例はSisomicinの併用によるもので両者とも本剤(0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$)とSisomicin(1.56 $\mu\text{g/ml}$)に感受性であった。Sisomicin併用例が有効であった理由は, 本剤単独投与

中にも耐性化しなかった点も含めて両剤の併用による効果と考えられる。また1日投与量が同量であるところから, 起炎菌の感受性の差が, 臨床効果に影響した可能性も推測される。臨床的に有効であったNo. 10は菌は感受性で菌数の減少は軽度でわれわれの判定規準10⁷/ml以下にはならなかったが, 臨床症状が軽快した点から有効と判定した。本剤で1日投与量を6gに増量した場合菌数が減少した可能性が推測される。同一症例No. 14で投与量が1日6.0gの同量で第1回目有効で, 第2回目は第1回目同様に感受性菌でありながら, その上Sisomicinを併用しても無効であった理由は, 慢性細気管支炎のその間における進展によるものと推定している。No. 13, No. 16の2例の無効例は両者共に感受性菌によるものであり, かつNo. 13はSisomicinの併用例であった。無効の原因として前者では薬剤使用中の耐性化が大きな要因であり, 後者のSisomicin併用例では, これまでに種々の薬剤の気道への移行不良が証明されていることから考えて, 気道への薬剤移行不全によるものと推定される。

iv) 副作用

本剤使用前後の諸検査成績をTable 5に一括した。副作用として重篤なものは認められないが, 好酸球増多(2回使用したが第2回目に出現した), GPT軽度上昇を各々1例に認めたが投薬中止後, 正常に復した。

III. 考察

これまでのPC系薬剤の特徴として或る特定の抗菌力の増強がある場合従来もっていた別の抗菌力の低下を伴うことがあり, その例としてDMPPC, MCIPCなどがあげられる。この意味でPC-904はPiperacillin⁹⁾と同様に緑膿菌や肺炎桿菌に非常に高い抗菌力を有するとともに他の細菌への抗菌力の低下がみられない点ですぐれた抗生物質といえる。すなわち, PC-904は肺炎球菌に対する抗菌力はAMPCに匹敵する程すぐれ, インフルエンザ菌に対する抗菌力もSBPCのそれにはほぼ等しくABPCにやや劣るにすぎない⁹⁾。緑膿菌に対する抗菌力はそのMICが感受性菌に対しては1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で, CBPC, SBPC, に比べ約20倍以上も高く, Piperacillinに比べてもやや高く, 緑膿菌に対する現有のPC系薬剤中最も高く, しかもPC薬物の欠点とされた肺炎桿菌に対する低抗菌力も克服されており, 呼吸器感染症の主要な起炎菌に著明な抗菌力を有しているすぐれた薬剤といえることができる。しかし, 上記の4菌に加えて大腸菌でもすべてではないが, 本剤の広範な使用前にCBPC, SBPCとともに本剤にも耐性を獲得している菌があるので, 本剤の使用にさいしては起炎菌の感受性試験をまず検討する必要がある。

本剤の薬理学的な検討の結果は、血中濃度があまりあがらないことと尿中排泄率が一定しないことの2点を示した。ただし、われわれの標準曲線はPBSにて作られており、本剤の蛋白結合率が高いことを考慮するとわれわれの血中濃度の評価には慎重を要するものと考えている。尿中濃度の排泄率が一定しない点の解析は動物実験上肝内濃度が高いことから胆汁中排泄に影響されていることも考えられるが、尿路感染症への臨床効果にも大きな影響があるので今後の解明すべき課題といえよう。

喀痰中への本剤移行は従来のPCと同様の移行率⁶⁾であった。

本剤投与による臨床効果の成績は従来のPC系薬剤と同様にインフルエンザ菌感染症にはすべて有効以上の成績を得た。緑膿菌慢性呼吸器感染症7例には1日投与量6g以内のわれわれの投与量範囲では細菌学的にも有効であった単剤有効例とSisomicin併用有効例の有効2例が経験された。さらに1例は投与量の増加によって細菌の消失も推定された臨床の有効例であった。この3例は、1例の併用有効と加えると42%の有効率となるが6gの投与量の範囲内であることを考慮するとすぐれた成績といえよう。すでに報告³⁾したように、たとえ感受性の高い緑膿菌であっても慢性呼吸器感染症の中には病巣部の血流分布不全によって薬物移行がほとんどみられない症例があり、このような例ではほとんど全身投与の薬効が期待できない。ただしこのような例の成り立ちは長い年月にわたる不適切な化学療法によって招来されたものが多いので、発症の早期に本剤のような抗菌力の高い薬物を用い、正しい投与方法により治療することが、気道への高度薬物移行不全の症例の予防になることを強調しておきたい。

さて、PC系薬剤とAminoglycoside系薬剤の併用効果は一般に衆知のことであるが、われわれも*in vitro*と臨床応用で本剤とSisomicinの併用による効果増強を確認した。気道における薬物の移行絶対濃度が病原菌の発育を抑制するのであるから使用量の上限の決定が必要であり、さらに軽度の併用効果の発現でも病原菌の発育を抑えることに連なるので、今後薬物併用の研究も臨床の場で充分に追求されるべき課題といえよう。これら薬剤の併用によっても無効であった症例は上記の薬物移行がきわめて少ない例でみられたので、現局所投与の臨床応用を試みている。

本剤の副作用は好酸球増多1例、GPT軽度上昇の1例に止まり、発疹、黄疸などは認められなかった。

以上の成績から本剤は緑膿菌をふくむ広範な細菌性呼吸器感染症に、大いに有用なPC系薬剤であると結論できよう。

IV. 結 論

1. 病原性の明確な呼吸器感染症由来の細菌についてPC-904に対する感受性をMICにて測定し、次の結果を得た。

肺炎球菌59株のMIC分布は0.006~0.025 $\mu\text{g/ml}$ に中心をもち86.4%を占めるが、1株だけ1.56 $\mu\text{g/ml}$ の耐性菌であった。

インフルエンザ菌80株のMIC分布は0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に中心をもち、88.8%を占める。

緑膿菌34株のMIC分布は2群に分かれ、0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の感受性群と25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌群となり、その両者の比は3:2であった。感受性菌群の感受性はPC系薬剤中最も高い。

肺炎桿菌のMIC分布も2群に分かれ、感受性菌群のMICは3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

緑膿菌、肺炎桿菌、大腸菌ではCBPC、SBPCと耐性は交叉するが完全交叉ではなかった。

2. PC-904 (1/4~2MIC)とSisomicin (1/10 MIC)の併用効果は振盪液体培養を場として確認された。

3. ラット内臓器内濃度は15分後ピークに達するが、血、腎、肝、肺の順であり2時間内に下降した。

4. 血中濃度は1~3gの2時間点滴静注で30~63 $\mu\text{g/ml}$ であるが、半減期は約1時間であった。これに対する呼吸器感染症の喀痰中ピーク濃度と血中濃度ピークの比は0.2~2%であった。気管支分泌物中濃度は喀痰中濃度より明らかに高く、この絶対濃度と病原菌の消長は一致した。

5. PC-904を呼吸器感染症を中心とする18症例延20感染症に、臨床的に応用し(1~6g/日2回分割点滴静注が中心)、次の結果を得た。

呼吸器感染症では急性疾患(急性気管支炎2、肺炎1)で著効2、有効1の成績を得たが慢性呼吸器感染症ではインフルエンザ菌感染症ではすべて有効が著効であり、緑膿菌感染症7例では単剤著効1、有効2、Sisomicinとの併用による有効1で有効率は57%に達した(緑膿菌の消失は内3例にみとめられた)。

細菌性心内膜炎ではやや有効、重症基礎疾患をもつ2例の尿路感染症には1例有効、1例無効であった。

副作用は好酸球増多1例、GPTの上昇1例を認めたが投薬中止後正常に復した。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 野口行雄, 今岡誠, 本田一陽, 木村久男, 西岡きよ: 最近の肺炎107例の解析。日医新報 No. 2699: 27~31, 1971
- 2) 松本慶蔵: 第74日本内科学会シンポジウム, 追加発言。東京, 1977
- 3) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武毅, 鈴木寛, 渡辺貴和

- 雄, 野口行雄, 今岡誠, 玉置公俊, 堀士易, 岩崎温子, 井手政利, 木村久男: T-1220 の基礎的臨床的研究——緑膿菌慢性呼吸器感染症を中心に——。Chemotherapy 25 : 1105~1120, 1977
- 4) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 鈴木寛, 宇塚良夫, 岩崎温子: 病原性の明確な肺炎球菌の抗菌物質感受性と血清型別。Chemotherapy, 25 : 2988~2992, 1977
- 5) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 宇塚良夫, 野口行雄, 鈴木寛: インフルエンザ菌の抗生物質感受性と血清型別および保存と輸送について。Chemotherapy, 投稿中
- 6) MATSUMOTO, K. & Y. UZUKA: Concentrations of antibiotics in bronchiolar secretions of the patients with chronic respiratory infections. Chemotherapy, 4 : 73~78, 1976, Plenum Pub., New York

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON PC-904 —TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTIONS—

KEIZO MATSUMOTO, YUKIO NOGUCHI, TSUYOSHI NAGATAKE, YOSHIO UZUKA,
HIROSHI SUZUKI, KIMITOSHI TAMAKI, KIWAO WATANABE, SHIEKI RHA and
MASATOSHI IDE

Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Laboratory and clinical studies on PC-904 were performed with the following results.

1) MIC values of PC-904 against respiratory pathogenic organisms were measured. 86.4% of MICs of PC-904 against 59 strains of *Streptococcus pneumoniae* was 0.006 to 0.025 $\mu\text{g/ml}$. Only one strain of the organism revealed MIC value of 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and it was resistant to PC-904. 88.8% of MICs of PC-904 against 80 strains of *Hemophilus influenzae* was 0.2 to 0.78 $\mu\text{g/ml}$.

The distribution of MICs against 34 strains of *Pseudomonas aeruginosa* was divided into 2 groups. They were the susceptible group (20 strains) with MIC values of 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ and the resistant group (14 strains) with MIC values more than 25 $\mu\text{g/ml}$.

The distribution of MICs against 8 strains of *Klebsiella pneumoniae* was divided into 2 groups. They were the susceptible group (6 strains) with MIC values of 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ and resistant group (2 strains) with MIC values of more than 100 $\mu\text{g/ml}$.

The antibacterial activity of PC-904 for susceptible group of *Pseudomonas aeruginosa* was the highest among the antibacterial activities of CBPC, SBPC, ticarcillin and piperacillin.

In this studies on *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* and *Kleb. pneumoniae*, PC-904 showed cross resistance with CBPC and SBPC, but not completely.

2) The *in vitro* synergetic effect of PC-904 and sisomicin against *Pseudomonas aeruginosa* was defined by using bio-photorecorder.

3) After intramuscular administration of PC-904 100 mg/kg in rats, serum concentration reached peak in 15 min. and the concentrations in other tissues reached peak in 30 min. The peak levels in tissues were high in serum, kidney, liver and lung in order of concentration. PC-904 was not detected in 3 hours after the administration and 4 hours after the administration in other tissues.

4) In the study on 5 patients with chronic respiratory infection, serum concentrations were in the range from 30 to 63 $\mu\text{g/ml}$ by administering PC-904 1~3g intravenously over 2 hours period and average of the half lives was about 1 hour. In these patients the ratio of the sputum peak levels to the serum peak levels were in the range from 0.2 to 2.0%.

We already reported that the antibiotic levels in the bronchiolar secretions were obviously higher than those in sputa in the case of chronic respiratory infection. In 1 patient with chronic bronchiolitis among 5, the levels of PC-904 in bronchiolar secretion were found to be higher than those in sputa. In this patient the levels in bronchiolar secretions were higher than MICs against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from corresponding bronchiolar secretions. The treatment was performed according to the levels in the bronchiolar secretions with good response.

5) PC-904, 0.5 to 6g/day, mainly by instillation, was administered against 20 episodes in 18 patients and following results were obtained.

In the case of acute respiratory infections (2 cases of acute bronchitis and 1 case of pneumonia), PC-904 was evaluated to be "excellent" in 2 cases and "good" in 1 case. On the other hand, this anti-

biotic was excellently effective in 5 episodes of chronic respiratory infections due to *Hemophilus influenzae*, and in 7 episodes of those due to *Pseudomonas aeruginosa* the antibiotic was evaluated to be "excellent" in 1 case and "good" in 2 cases. The effectiveness of the combined administration of PC-904 and sisomicin was evaluated to be good against 1 case of *Pseudomonas aeruginosa* infection, in which the administration of PC-904 only was ineffective. As side effects 1 case of eosinophilia and 1 case of increased GOT value were observed but these side effects disappeared by discontinuation of the antibiotic.