

## 外科における PC-904 の基礎的・臨床的研究

坂部 孝・中山一誠・岩本英男・岩井重富・鷹取睦美  
川辺隆道・大橋 満・村田郁夫・杉山博昭・水足裕子

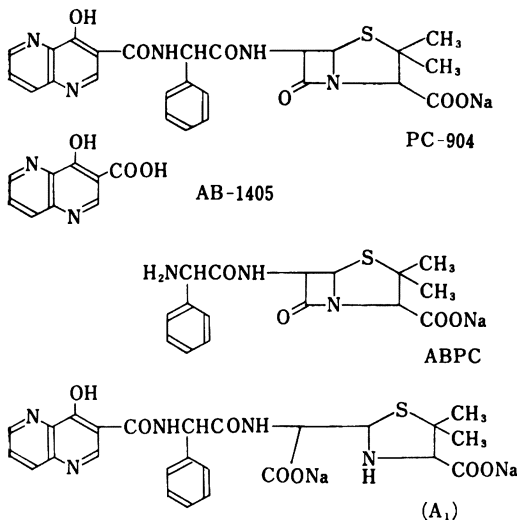
日本大学医学部第三外科

石山 俊次

日本大学総合科学研究所

PC-904 (sodium 6-[D(-)-2(4-hydroxy-1,5-naphthylidin-3-carboxamido) phenyl-acetamido]-penicillinate) は、住友化学工業株式会社において開発された国産の新しい広域性半合成ペニシリンで、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、幅広い抗菌活性を有し、とくに緑膿菌に対してもすぐれた抗菌力を示すといわれる。その構造式は Fig. 1 のとおりで、ABPC の benzyl 基 2 位の amino 基に AB-1405 (4-hydroxy-1,5-naphthylidine-3-carboxylic acid) が amino 結合したものである。安定性は水溶液中で 25°C 以下では 7 日間安定であり、また pH 4.0 以下および pH 8.8 以上の場合を除き、4 日間 90% 以上の活性を保つ。しかし Penicillinase には抵抗性はなく、生体内代謝では胆汁から腸管に排泄されたあとの非再吸収性の A-1 (lactam 環の開裂したもの) が認められている。以下、PC-904 について抗菌力、吸収、排泄および臨床応用について検討した結果を述べる。

Fig. 1 Chemical structure of PC-904



## I. 抗菌力

## 1. 抗菌スペクトル

教室保存の各種標準株 27 株について PC-904 の最少発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration; MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定し、同時に測定した CBPC<sup>1)</sup> および SBPC<sup>2)</sup> の場合と比較した (Table 1)。なお、接種菌液は 1 夜培養原液を使用した。

Table 1 Antimicrobial spectrum

|   | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |            |            |
|---|--------------------------|------------|------------|
|   | PC-904                   | CBPC       | SBPC       |
| <i>Staph. aur.</i> JC-1                     | 0.4                      | 0.2        | 0.8        |
| 209 P                                       | 0.4                      | 0.4        | 3.13       |
| Terajima                                    | 0.8                      | 0.8        | 3.13       |
| Smith                                       | 1.56                     | 3.13       | 25         |
| Newman                                      | 0.8                      | 0.8        | 3.13       |
| ATCC 6538                                   | 0.8                      | 0.8        | 3.13       |
| <i>Streptococcus</i> Cook                   | 12.5                     | 12.5       | >100       |
| <i>Str. faecalis</i> ATCC 8043              | 3.13                     | 6.25       | 25         |
| <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341         | $\leq 0.1$               | 0.2        | 0.8        |
| <i>Klebsiella pneumo.</i> PCI 602           | 12.5                     | >100       | >100       |
| <i>Bacillus pumilus</i> IFO 3813            | 0.8                      | 3.13       | 1.56       |
| <i>B. subtilis</i> ATCC 6633                | $\leq 0.1$               | $\leq 0.1$ | $\leq 0.1$ |
| <i>B. cer. mycoides</i> ATCC 9654           | 0.8                      | 50         | 6.25       |
| ATCC 11778                                  | 1.56                     | 100        | 1.56       |
| <i>Corynebacterium</i> Nozi                 | 0.8                      | 0.8        | 6.25       |
| <i>Escherichia coli</i> K 12                | 3.13                     | 6.25       | 12.5       |
| B   | $\leq 0.1$               | 1.56       | 3.13       |
| BMW   | $\leq 0.1$               | 1.56       | 1.56       |
| C 14  | 0.4                      | 1.56       | 1.56       |
| NIHJ  | 0.2                      | 3.13       | 12.5       |
| JC-2  | 3.13                     | 6.25       | 50         |
| <i>Shigella sonnei</i> I                    | 0.8                      | 6.25       | 6.25       |
| <i>Aerobacter aerog.</i> IAH 1102           | $\leq 0.1$               | 0.8        | 1.56       |
| <i>Proteus morganii</i> No. 1001            | 25                       | 3.13       | 50         |
| <i>Proteus</i> sp. (MB 838)                 | $\leq 0.1$               | 0.4        | 0.4        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br>NCTC 10490 | 0.8                      | 6.25       | 3.13       |

グラム陽性菌のうち黄色ブドウ球菌に対して PC-904 は 0.4~1.56  $\mu\text{g/ml}$  で発育を阻止し, CBPC とほぼ同等の抗菌力を示した。グラム陰性菌のうち大腸菌に対しては, 0.1~3.13  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示し, CBPC あるいは SBPC よりすぐれた抗菌力を有している。肺炎桿菌に対しても PC-904 は, 12.5  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示し, CBPC および SBPC が, いずれも 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性であるのに対し特長的である。緑膿菌に対しては 0.8  $\mu\text{g/ml}$  で発育を阻止しており, CBPC および SBPC よりも抗菌力が強い。

## 2. 病巣分離菌に対する抗菌力

外科病巣から分離された各種病原菌に対する PC-904 の抗菌力を測定し, CBPC および SBPC と比較検討した。接種菌液は, 1 夜培養原液を用いた (Table 2)。

黄色ブドウ球菌 54 株についてみると, PC-904 では 0.8~100  $\mu\text{g/ml}$  以上に幅広い MIC 分布を示し, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  および 100  $\mu\text{g/ml}$  以上にピークをもつほぼ 2 峰性分布である。CBPC では 6.25~25  $\mu\text{g/ml}$  にほとんどの株が分布し, SBPC でも 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  にほとんどが分布しているのと比較すると, PC-904 では 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株が 18 株 (33.3%) 存在し, やや弱い抗菌力を示した。

大腸菌 54 株では, PC-904 において明らかな 2 峰性分布が認められ, 0.8~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に 35 株 (64.8%) および 100  $\mu\text{g/ml}$  以上に 11 株 (20.4%) である。これに対し CBPC および SBPC でも同様に 2 峰性分布を示すが, 感性株のピークが CBPC では 3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$

に 38 株 (70.4%) であり, SBPC では 6.25~25  $\mu\text{g/ml}$  に 36 株 (66.7%) であり, PC-904 のほうがすぐれた成績である。

*Proteus mirabilis* 27 株でも PC-904 は CBPC および SBPC より明らかにすぐれており, 0.4~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に 25 株 (92.6%) が分布した。

肺炎桿菌 27 株についてみると, CBPC および SBPC においては全株が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示すのに対し, PC-904 ではより小さい MIC を示す株が認められ, 3.13~100  $\mu\text{g/ml}$  以上の間に幅ひろく分布し, ピークは 50  $\mu\text{g/ml}$  に 10 株 (37.4%) である。

緑膿菌 54 株をみると, PC-904 では 1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に 45 株 (83.7%) が分布し, ピークは 6.25  $\mu\text{g/ml}$  にあり 18 株が分布している。これに対し CBPC では全株が 25~100  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布し, また, SBPC では全株が 50~100  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布しており, PC-904 がもっともすぐれた成績である。

つぎに PC-904 と CBPC について感受性相関をみると, 黄色ブドウ球菌では PC-904 に 25  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示す株は CBPC とほぼ交叉して感性であり, 同等の MIC を示すが, PC-904 に 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示す株では CBPC に 12.5~50  $\mu\text{g/ml}$  の MIC に分布しており, 交叉耐性を示さない (Fig. 2)。

大腸菌では PC-904 と CBPC の間に交叉耐性が認められる (Fig. 3)。緑膿菌では PC-904 および CBPC に 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示す交叉耐性の株はわずかで, CBPC に 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示す株のほとんど

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates to PC-904, CBPC and SBPC

|                                    |        | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |     |     |     |      |      |      |      |    |    |     |      |
|------------------------------------|--------|--------------------------|-----|-----|-----|------|------|------|------|----|----|-----|------|
|                                    |        | $\leq 0.1$               | 0.2 | 0.4 | 0.8 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| <i>Sta. aur.</i><br>54 str.        | PC-904 |                          |     |     | 3   | 3    | 3    | 10   | 5    | 7  | 3  | 2   | 18   |
|                                    | CBPC   |                          |     |     | 3   | 2    | 1    | 17   | 15   | 14 | 2  |     |      |
|                                    | SBPC   |                          |     |     |     |      | 3    | 21   | 30   |    |    |     |      |
| <i>E. coli</i><br>54 str.          | PC-904 |                          |     |     | 4   | 20   | 11   |      | 2    | 3  | 1  | 2   | 11   |
|                                    | CBPC   |                          |     |     |     |      | 10   | 15   | 13   | 3  | 1  |     | 12   |
|                                    | SBPC   |                          |     |     |     |      |      | 12   | 17   | 7  | 1  | 3   | 14   |
| <i>Pr. mir.</i><br>27 str.         | PC-904 |                          |     | 3   | 12  | 10   |      |      |      |    |    | 1   | 1    |
|                                    | SBPC   |                          |     |     |     | 2    | 13   | 4    | 2    | 4  |    |     | 2    |
| <i>Klebsie-<br/>lla</i> 27<br>str. | PC-904 |                          |     |     |     |      | 1    | 1    | 2    | 3  | 10 | 1   | 9    |
|                                    | CBPC   |                          |     |     |     |      |      |      |      |    |    |     | 27   |
|                                    | SBPC   |                          |     |     |     |      |      |      |      |    |    |     | 27   |
| <i>Ps. aer-<br/>ug.</i> 54<br>str. | PC-904 |                          |     |     |     | 2    | 11   | 18   | 14   | 2  | 5  |     | 2    |
|                                    | CBPC   |                          |     |     |     |      |      |      |      | 3  | 5  | 27  | 19   |
|                                    | SBPC   |                          |     |     |     |      |      |      |      |    | 9  | 30  | 15   |

Fig. 2 Cross resistance (*Staph. aur.* 54 strains)

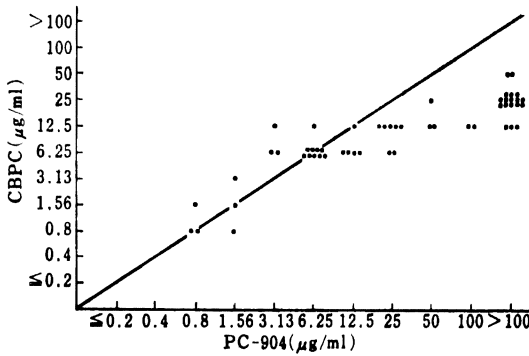


Fig. 3 Cross resistance (*E. coli* 54 strains)

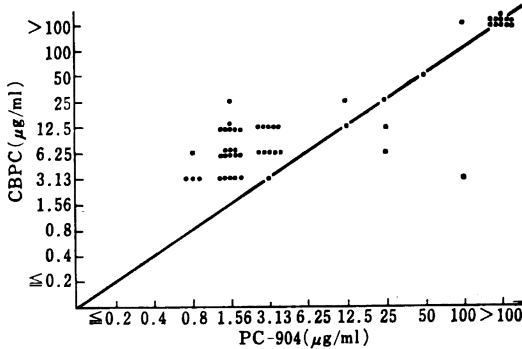
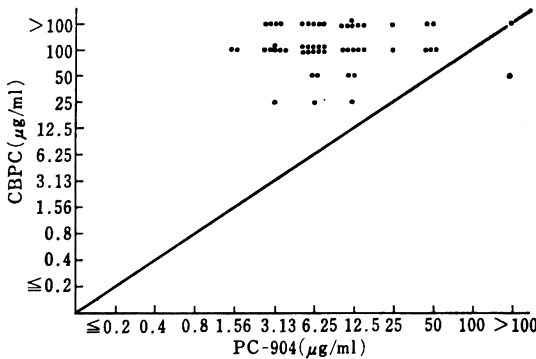


Fig. 4 Cross resistance (*Ps. aerug.* 54 strains)



が、PC-904 では 3.13~12.5 μg/ml に分布しているのが認められる (Fig. 4)。

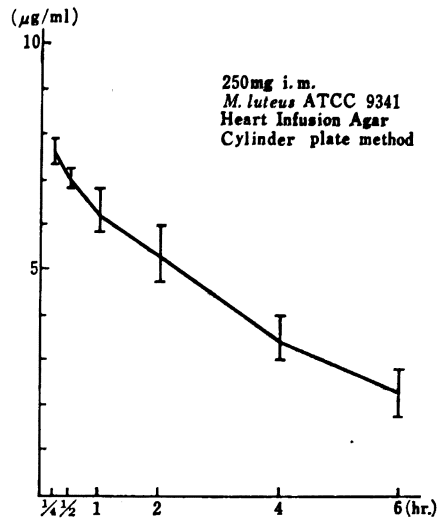
II. 血中濃度および尿中濃度

健康成人男子 3 名に早朝空腹時に PC-904 を 250 mg 筋注し、経時的に肘静脈から採血し血中濃度を測定するとともに尿中濃度を測定した。測定法にはカップ法を用い、試験菌には *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を、培養には Heart Infusion Agar の 10 ml single layer

Table 3 Serum level of PC-904 (250 mg i. m.)

|                         | 1/4 | 1/2 | 1   | 2   | 4   | 6 (hr.)   |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|
| O. S.<br>(3.62 mg/kg)   | 7.9 | 7.1 | 6.8 | 6.0 | 4.0 | 2.5 μg/ml |
| M. F.<br>(3.57 mg/kg)   | 7.3 | 6.8 | 5.8 | 4.7 | 3.0 | 1.7 μg/ml |
| A. Y.<br>(4.17 mg/kg)   | 7.6 | 7.2 | 6.1 | 5.1 | 3.2 | 2.8 μg/ml |
| Average<br>(3.79 mg/kg) | 7.6 | 7.0 | 6.2 | 5.3 | 3.4 | 2.3 μg/ml |

Fig. 5 Serum level of PC-904



を使用した。

なお、標準曲線は血中濃度測定には Moni-Trol 1 血清 (標準乾燥人血清; ミドリ十字) 希釈のものを用い、尿中濃度測定には pH 7.0, 1/15M リン酸緩衝液 (PBS) 希釈のものを用い、尿は同 PBS にて希釈して測定した。

血中濃度をみると 3 名ともほぼ相似した濃度を示し、平均値でみると筋注 15 分後に最高血中濃度 7.6 μg/ml が得られ、30 分後 7.0 μg/ml, 1 時間後 6.2 μg/ml, 2 時間後 5.3 μg/ml, 4 時間後 3.4 μg/ml および 6 時間後 2.3 μg/ml であり、比較的ゆるやかな減少を示した (Table 3, Fig. 5)。

尿中濃度は、1 時間後に最高濃度 176.3 μg/ml (平均) を示し、4 時間後 79.0 μg/ml とゆるやかな減少であるが、6 時間後には 12.4 μg/ml と低値をとる。尿中回収率は 6 時間後までで 13.6% と低値を示した (Table 4, Fig. 6)。

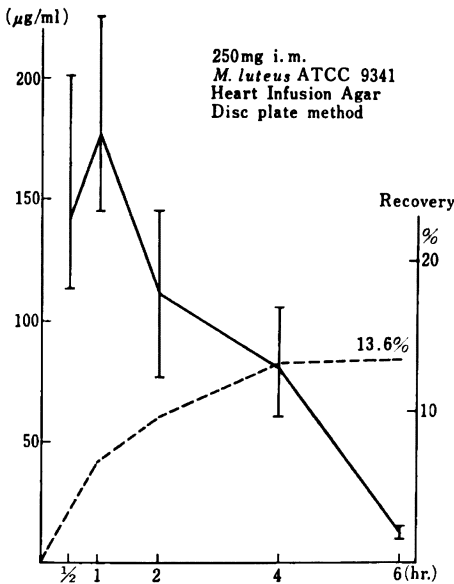
III. 臓器内濃度

SD 系ラットに PC-904 を 20 mg/kg 筋注したのち経時的に断頭瀉血し各臓器をとり出して臓器内濃度を測定した。測定法は Paper disc 法を用い、標準曲線には

Table 4 Urinary excretion of PC-904 (250mg i.m.)

|         | 1/2   | 1     | 2     | 4    | 6 (hr)                | Recovery        |
|---------|-------|-------|-------|------|-----------------------|-----------------|
| O. S.   | 114   | 158   | 77.5  | 59.0 | 11.7 $\mu\text{g/ml}$ | 37.5mg<br>15.0% |
|         | 103   | 61    | 93    | 129  | 118ml                 |                 |
|         | 11.7  | 9.6   | 7.2   | 7.6  | 1.4mg                 |                 |
| M. F.   | 113   | 144   | 108   | 73.0 | 10.1 $\mu\text{g/ml}$ | 41.6mg<br>16.6% |
|         | 91    | 64    | 86    | 156  | 141ml                 |                 |
|         | 10.3  | 9.2   | 9.3   | 11.4 | 1.4mg                 |                 |
| A. Y.   | 202   | 227   | 144   | 105  | 15.3 $\mu\text{g/ml}$ | 23.2mg<br>9.3%  |
|         | 26    | 19    | 37    | 63   | 108ml                 |                 |
|         | 5.3   | 4.3   | 5.3   | 6.6  | 1.7mg                 |                 |
| Average | 143.0 | 176.3 | 109.8 | 79.0 | 12.4 $\mu\text{g/ml}$ | 34.1mg<br>13.6% |
|         | 9.1   | 7.7   | 7.3   | 8.5  | 1.5mg                 |                 |

Fig. 6 Urinary excretion of PC-904



pH 7.0 PBS 希釈のものを用いた。

採取した臓器はそれぞれ重量の3倍量の滅菌蒸留水を加えてホモジナイザーにてホモジナイズ (3,000 rpm) で約10分間遠沈し、その上澄を検体とした。臓器別にみると肝に最も高濃度を示し、30分後は腎の約2倍、血清の約8倍であった。ついで腎に高く、その他、肺、脾、血清、心、脳および筋の順であった (Table 5, Fig. 7)。

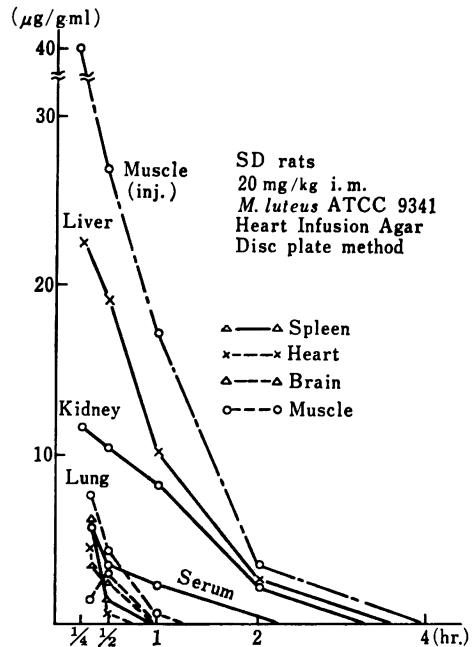
IV. 臨床使用成績

主として重篤な外科感染症8例にPC-904を使用し臨床効果をみた (Table 6)。症例1は大腸癌手術の限局性腹膜炎で、ドレーンにて膿から *Serratia* と *Klebsiella* が検出された。PC-904 0.5g を5%ブドウ糖液 500ml

Table 5 Tissue concentrations of PC-904 (20mg/kg i.m.)

|               | 1/4   | 1/2   | 1     | 2     | 4     | hr               |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|
| Brain         | 3.48  | 2.49  | n. d. | n. d. | n. d. | $\mu\text{g/g}$  |
| Heart         | 4.68  | 0.69  | n. d. | n. d. | n. d. | $\mu\text{g/g}$  |
| Liver         | 22.50 | 19.08 | 10.20 | 2.61  | n. d. | $\mu\text{g/g}$  |
| Kidney        | 11.70 | 10.47 | 8.04  | 2.61  | n. d. | $\mu\text{g/g}$  |
| Lung          | 7.62  | 4.14  | 0.66  | n. d. | n. d. | $\mu\text{g/g}$  |
| Spleen        | 6.30  | 1.56  | n. d. | n. d. | n. d. | $\mu\text{g/g}$  |
| Muscle        | 1.41  | 2.88  | trace | n. d. | n. d. | $\mu\text{g/g}$  |
| Muscle (inj.) | 40.05 | 27.00 | 17.28 | 3.18  | n. d. | $\mu\text{g/g}$  |
| Serum         | 5.10  | 2.37  | 1.30  | trace | n. d. | $\mu\text{g/ml}$ |

Fig. 7 Tissue concentrations of PC-904



に混じ、1日2回の点滴静注を行なったが、無効であった (Fig. 8)。症例2は下顎部癌が自潰して膿瘍を形成したもので、膿から同定できないグラム陰性桿菌が検出された。症例1と同様に0.5gを1日2回点滴静注し、わずかに解熱したが臨床的に有効とは認められなかった (Fig. 9)。症例3は胃癌末期に起きた肺炎であるが、症例1と2と同様に0.5g 1日2回点滴したが無効であった (Fig. 10)。症例4は、食道癌根治手術後に縦隔洞炎をおこしたものであるが、PC-904 1.0g をソリタ3号 200 ml に混じ1日2回点滴静注を行なったところ解熱し、臨床症状の改善が認められ、有効な結果を得た (Fig.

Table 6 Clinical uses of PC-904

| No. | Name  | Age | Sex | Disease   | Organism                   | CER      | CBPC    | Dose/day                       | Days   | Total dose | Side effect | Response |
|-----|-------|-----|-----|---|----------------------------|----------|---------|--------------------------------|--------|------------|-------------|----------|
| 1   | M. I. | 27  | M   | Local peritonitis (colon cancer)                      | <i>Serratia Klebsiella</i> | -        | -       | 0.5g×2 (d.i.)                  | 4      | 4g         | -           | poor     |
| 2   | T. Y. | 77  | M   | Abscess due to carcinoma at mandibulla                | GNR                        | ##       | ##      | 0.5g×2 (d.i.)                  | 6      | 6g         | -           | fair     |
| 3   | N. M. | 38  | F   | Pneumonia (terminal infection, gastric cancer)        |                            |          |         | 0.5g×2 (d.i.)                  | 6      | 6g         | -           | poor     |
| 4   | M. K. | 57  | M   | Post-operative mediastinitis (esophageal cancer)      |                            |          |         | 1.0g×2 (d.i.)                  | 17     | 34g        | -           | good     |
| 5   | K. M. | 41  | M   | Post-operative liver abscess (cholangioma)            |                            |          |         | 1.0g×2 (d.i.)                  | 15     | 30g        | -           | poor     |
| 6   | T. S. | 48  | F   | Local peritonitis (colon cancer)                      |                            |          |         | 0.5g×2 (i.v.)                  | 13     | 13g        | -           | good     |
| 7   | S. S. | 66  | M   | U. T. I. (esophageal cancer)                          | <i>E. cloacae</i>          | -        | -       | 0.5g×2 (i.v.)<br>1.0g×2 (i.v.) | 3<br>6 | 15g        | -           | good     |
| 8   | N. O. | 40  | M   | Post-operative intraperitoneal abscess (appendicitis) | <i>E. coli Klebsiella</i>  | ##<br>## | ##<br>+ | 0.5g×2 (i.v.)<br>1.0g×2 (i.v.) | 4<br>9 | 22g        | -           | good     |

Fig. 8 Clinical case (a)

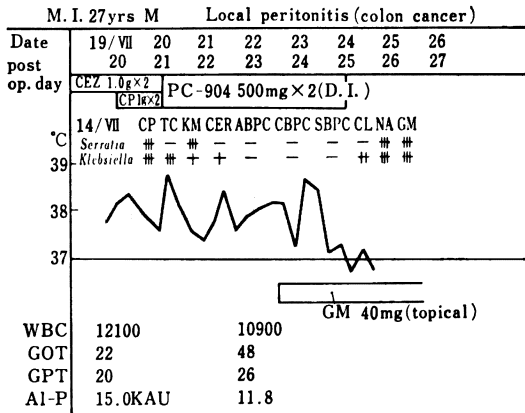


Fig. 9 Clinical case (b)

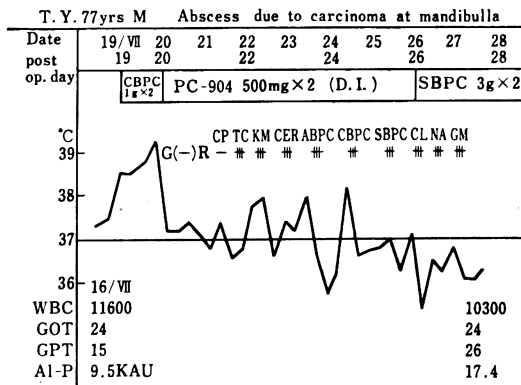


Fig. 10 Clinical case (c)

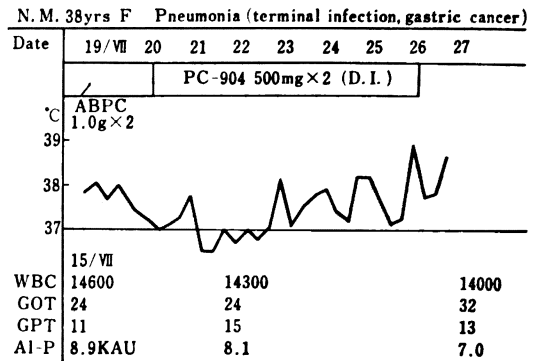
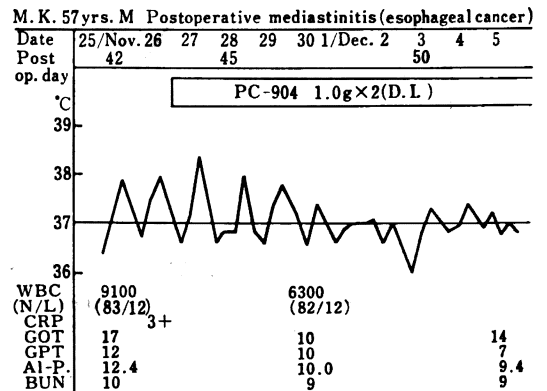


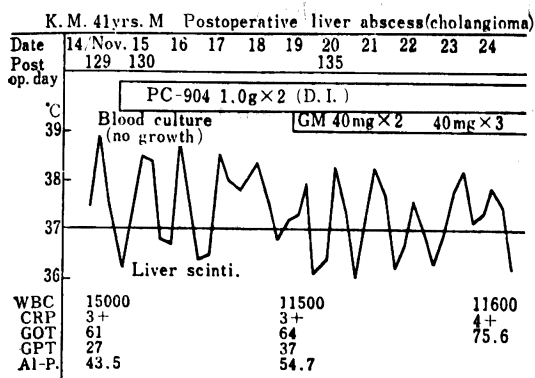
Fig. 11 Clinical case (d)



11)。症例5は、臨床的に肝膿瘍と診断されたもので、これは抗生物質が効きにくい最たるものであるが、PC-904もやはり無効であった (Fig. 12)。次に one shot 静注を行なってみた。症例6は大腸癌根治術後の限局性腹

膜炎で、発熱と腹部症状が明らかに存在したが、ドレーンが入っておらず、起炎菌は不明であった。PC-904 0.5gを20%ブドウ糖液20mlに溶解し、1日2回ゆっくり静注したところ、2日目から解熱し腹部所見の改善がみられるようになり有効であった。症例7は、術後の尿路感染で *Enterobacter cloacae* が検出されていたが、症

Fig. 12 Clinical case (c)



例6と同様の方法でPC-904 0.5gを1日2回静注したが無効であったので1.0gに増量したところ、有効な結果が得られた。症例8は虫垂炎手術後の腹腔内膿瘍(腹膜炎)で38~39°Cの発熱があり、創からの検出菌は*E. coli*と*Klebsiella*であった。症例6,7と同様の方法で、PC-904 0.5gを1日2回静注し、2日目に37°C台に解熱したが、その後も同程度の発熱が持続し、腹部所見もあるので、1.0gに増量したところ軽快に至った。

副作用として、検索し得た範囲では有意にtransaminaseの上昇したものもなく、また、静注時に異常所見を呈したのものもなかった(Fig. 13)。

#### V. まとめ

1) 国産の新しい広域性半合成ペニシリンであるPC-904について基礎的・臨床的検討を行なった。

2) PC-904の抗菌スペクトルはCBPCおよびSBPCと類似するが、肺炎桿菌にも抗菌活性を示した。

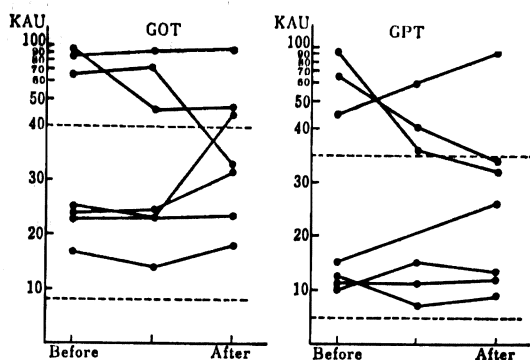
3) 外科病巣から分離した病原菌のうち、黄色ブドウ球菌に対してPC-904はCBPCおよびSBPCとほぼ同等の抗菌力を示したが、しかし100 µg/ml以上のMICを示す耐性株がより多く認められた。

大腸菌に対しては、PC-904はCBPCおよびSBPCより数倍すぐれた抗菌力を示し、*Proteus mirabilis*に対しても同様であった。肺炎桿菌に対しては、CBPCおよびSBPCがすべて100 µg/ml以上の耐性を示すのに反し、PC-904では中等度感菌株が多数認められた。緑膿菌に対しては、PC-904はCBPCおよびSBPCに比し、約6~8倍程度強い抗菌力が認められた。

4) 血中濃度は250mg筋注で15分後に最高値7.6 µg/mlを示し、以後ゆるやかに減少する。

尿中回収率は6時間後までで13.6%と低値であり、

Fig. 13 Effects of PC-904 on transaminase



むしろ胆汁からの排泄が大きいのではないかと考えられた。

5) SD系ラットにおける臓器内濃度は、肝、腎、肺、脾、血清、心、脳に高かった。

6) 外科感染症8例に使用して臨床効果をみた。はじめ0.5gを500mlの5%ブドウ糖液に混じて点滴静注を行なったが、すべて無効であったので、1.0gに増量したところ有効な症例を得た。さらに、3例に対しては0.5gおよび1.0gを20%ブドウ糖液20mlに溶解してone shot静注を行なったところ、全例に有効な結果が得られた。PC-904は、その抗菌力の強さおよび副作用の面から少量でも有効であろうと考えられたが、やはりある程度の濃度が必要であろうと考えられた。

副作用はとくになく、はじめに懸念された循環系への影響を示した症例はなかった。しかし、one shot静注に際しては緩徐に注入する注意が肝要であろう。

#### 文 献

- 1) 石山俊次, 坂部 孝, 高橋右一, 笠置 達, 長崎 祥佑, 川上 郁, 中山一誠, 岩井重富, 岩本英男, 大島聡彦, 鷹取陸美: Carbenicillin (CBPC)の基礎的および臨床的研究。Chemotherapy 17: 1202~1207, 1969
- 2) 石山俊次, 川上 郁, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 大島聡彦, 鷹取陸美, 川辺隆道, 鈴木邦夫, 村上不二哉: Sulfobenzyl-penicillin (SBPC)の基礎的および臨床的研究。Chemotherapy 19: 671~680 1971
- 3) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取陸美, 川辺隆道, 坂田育弘, 川村弘志, 水足裕子: 外科におけるIndanyl Carbenicillinの吸収, 排泄, 代謝と臨床応用。Chemotherapy 23: 1975

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PC-904 IN THE FIELD OF SURGERY

TAKASHI SAKABE, ISSEI NAKAYAMA, HIDEO IWAMOTO, SHIGETOMI IWAI,  
MUTSUMI TAKATORI, TAKAMICHI KAWABE, MITSURU OHASHI,  
IKUO MURATA, HIROAKI SUGIYAMA and HIROKO MIZUASHI  
The Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

SHUNJI ISHIYAMA

General Science Laboratory, Nihon University

1. Fundamental and clinical examinations on PC-904, a new semi-synthesized penicillin, with broad-spectrum, were carried out.

2. Antibacterial spectrum of PC-904 was similar to that of CBPC and SBPC, but PC-904 had obvious antibacterial activity even against *Klebsiella pneumoniae*.

3. Among the pathogenic germs which were isolated from surgical foci, against *Staphylococcus aureus*, PC-904 showed almost the same degree of antibacterial activity as CBPC and SBPC, but at the same time much more resistant strains of PC-904 were recognized of which MICs were more than 100  $\mu\text{g/ml}$ . Against *E. coli* or *Proteus mirabilis*, antibacterial activity of PC-904 was revealed to be several stages as powerful as CBPC or SBPC. Against *Klebsiella pneumoniae*, when CBPC or SBPC was applied, resistant strains of which MICs were more than 100  $\mu\text{g/ml}$  were recognized in all cases studied. On the contrary, many moderately susceptible strains were noticed with PC-904. PC-904 showed antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa* 6 to 8 fold as powerful as CBPC or SBPC.

4. As for the serum concentration of the drug was concerned, maximal level of 7.6  $\mu\text{g/ml}$  was recorded at 15 minutes after intravenous injection of 250 mg. Serum concentration then gradually decreased.

Cumulative urinary recovery rate was only 13.6% for 6 hours and this result led us to speculate that PC-904 was excreted considerably into bile.

5. The concentrations of PC-904 in organs of SD strain rats were examined. That was the highest in liver, then kidneys, lungs, spleen, serum, heart, brain followed in order.

6. Clinical applications of PC-904 were done in 8 surgical infections cases. Firstly PC-904 500 mg diluted in 500ml of 5% glucose were iv drip infused. But they were not effective in all cases. When 1,000mg of PC-904 were used, some cases responded effectively. When iv one shot injections of 500 mg or 1,000mg of PC-904 in 20ml of 20% glucose were performed in 3 cases, excellent responses were obtained in all cases. Side effects were not noted and especially PC-904 did not influence at all upon circulatory system.

It would be worthy to mention that iv one shot should be performed as slow as possible.