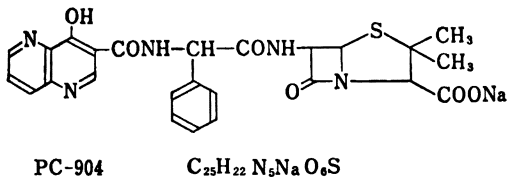


## 外科領域における PC-904 の基礎的、臨床的検討

柴田清人・由良二郎・品川長夫・西 秀樹・鈴木一也  
鈴木芳太郎・恵美奈実・土井孝司・石川 周・高岡哲郎  
名古屋市立大学第一外科学教室

Sodium (2S, 5R, 6R)-6-[ (R)-2-(4-hydroxy-1, 5-naphthylidene-3-carboxamido)-2-phenylacetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3. 2. 0] heptane-2-carboxylate (PC-904) は住友化学工業株式会社が新たに合成した半合成 Penicillin であり、その化学構造は下記のとおりである。



PC-904 は広範囲の抗菌スペクトルをもち、グラム陽性菌および陰性菌に作用するが、多くの抗生物質に対して感受性を示さない緑膿菌、変形菌にも作用し、作用は殺菌的である。注射による投与によって速かに有効血中濃度が得られ、とくに胆汁中への移行が良好である<sup>1)2)</sup>。

今回、われわれは住友化学工業株式会社から PC-904 の提供を受けたので、若干の基礎的検討を行なうとともに、外科的感染症に対する本剤の臨床使用成績についての検討を行なったので報告する。

## I. 抗 菌 力

外科的感染症病巣から分離した *Pseudomonas* 54 株の PC-904, CBPC に対する最小発育阻上濃度 (以下, MIC と略す) を測定した。

MIC 測定方法は日本化学療法学会最小発育阻止濃度測定法<sup>3)</sup>に従い、10<sup>8</sup> cells/ml, 10<sup>9</sup> cells/ml 接種について検討を行なった。すなわち前培養には Tryptosoya Broth (ニッスイ)、測定用培地には pH 7.2 の Heart Infusion

Agar (ニッスイ) を用い、Tryptosoya Broth 37°C, 18 時間培養菌の 10<sup>8</sup> cells/ml, 10<sup>9</sup> cells/ml を作製し、おのおの 2 段階の接種菌量について、37°C, 18 時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC: μg/ml) を求め感受性値とした。

*Pseudomonas* 54 株に対する MIC は 10<sup>8</sup> cells/ml 接種では、PC-904 で 3.2 μg/ml に感受性のピークと >100 μg/ml に耐性を示す 2 峰性の山を示し >100 μg/ml の耐性株は約 20% 認められ、CBPC で 100 μg/ml にピークを示し同様に約 20% の耐性株が認められた。

一方、10<sup>9</sup> cells/ml 接種においては PC-904 で 1.6~3.2 μg/ml に感受性のピークがあり、CBPC で 50 μg/ml にピークがあったが、PC-904, CBPC とも 10% 強の >100 μg/ml の耐性株が存在した (Table 1, Fig. 1)。

PC-904 の CBPC に対する感受性の相関関係をみると、Fig. 2 のとおりである。PC-904 は CBPC に比べ数段階ほどすぐれているが、CBPC >100 μg/ml の耐性株、10<sup>8</sup> 接種 12 株、10<sup>9</sup> 接種 7 株に対してはそれぞれ 7 株、5 株の PC-904 >100 μg/ml の耐性株が認められた。

## II. ヒトおよび兎の血中、胆汁中濃度

PTC ドレナージを施行中の 2 症例について PC-904 250 mg を筋注し、血中濃度、胆汁中濃度を測定した。

Case 1 は 34 歳、男性で肝門部腫瘍にて PTC ドレナージを行ないドレナージ後 18 日目に測定した完全閉塞の症例である。測定時の胆汁排泄量は約 400 ml、肝機能は MG 52 u, GOT 49 u, GPT 35 u, Al-P. 22.3 u, T. T. T. 1.0 u, Z. T. T. 3.2 u であり、黄疸の完全な寛解は得られていない。

測定方法は枯草菌を検定菌とする薄層カップ法で

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates (*Pseudomonas* 54 strains)

Strain	Drugs	μg/ml										
		0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>8</sup>	PC-904				6	19	8	3		5	2	11
	CBPC									18	24	12
<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>9</sup>	PC-904	1		2	19	19	7			1		5
	CBPC						1			27	19	7

Fig.1 Antibacterial activity of PC-904 *Pseudomonas* 54 strains

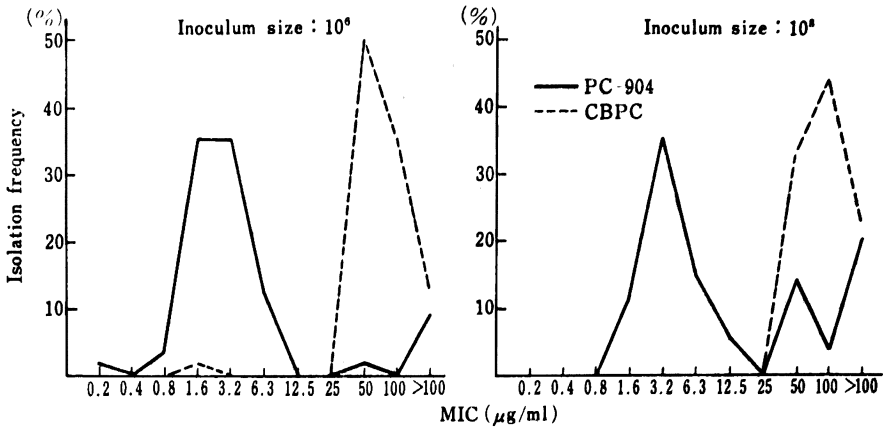
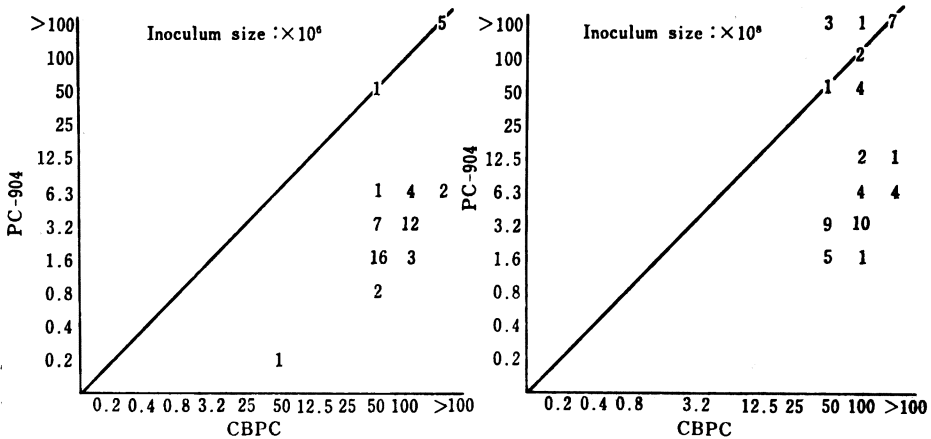


Fig.2 *Pseudomonas* 54 strains



Standard は血清には Moni-Trol, 胆汁には pH 8.0 の phosphate buffer を使用した。

Case 2 は 58 歳, 女性で総胆管結石にて PTC ドレナージを行ない, ドレナージ後 15 日目に測定した不完全閉塞の症例である。測定時の胆汁排泄量は 200~300 ml, 肝機能は MG 56 u, GOT 74 u, GPT 77 u, Al-P 14.7 u, T.T.T. 0.7 u, Z.T.T. 4.0 u であり黄疸が残存し肝機能障害も認めている。

測定方法は *Sarcina luter* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法で Standard は血清には Moni-Trol, 胆汁には本人の胆汁を使用した。

血中濃度は Table 2 に示すとおり, 2 例ともすみやかに上昇し, Case 1 では 1 時間後に 42.3  $\mu\text{g/ml}$ , Case 2 では 1/2 時間後に 24.0  $\mu\text{g/ml}$  のピークを示し, その後

ゆるやかに減少して, 4 時間後にはそれぞれ 24.5  $\mu\text{g/ml}$ , 10.5  $\mu\text{g/ml}$  の血中濃度を有し, Case 2 では 6 時間後にも 10.5  $\mu\text{g/ml}$  が認められた。

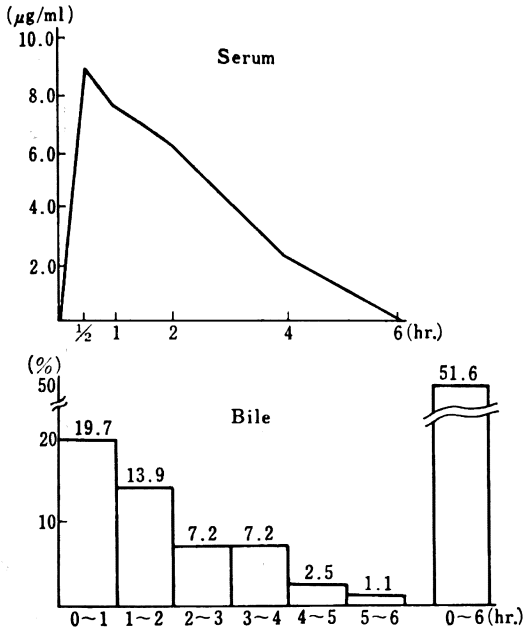
同時に測定した胆汁中濃度 (Table 3) において, Case 1 では 3~4 時間にピークがあり, 21.1  $\mu\text{g/ml}$  と血中のピーク値の 1/2 の値を示し, 以後ゆるやかに減少している。6 時間までの総排泄量は 1578.6  $\mu\text{g}$  であり排泄率は 0.63% であった。Case 2 では 2~3 時間後にピークがあり, 48.5  $\mu\text{g/ml}$  と血中濃度の 2 倍の値を示し 6 時間までの排泄量は 1742.0  $\mu\text{g}$  で, 排泄率は 0.70% であった。この 2 例では血中濃度と胆汁中濃度の関係ではいちじるしい相違をみせている。

健康白色家兎に PC-904 20mg/kg を筋注し血中濃度, 胆汁中濃度を測定した。測定方法は枯草菌を検定菌とす

Table 2 Serum levels of PC-904 in humans (250 mg i. m.)

hours	1/2	1	2	4	6
Cases					
Case 1	41.7	42.3	35.3	24.5	$\mu\text{g/ml}$
Case 2	24.0	21.0	12.5	10.5	10.5 $\mu\text{g/ml}$
Mean	32.9	31.7	23.9	17.5	10.5 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 3 Serum and bile levels of PC-904 in rabbits (n=3) (20 mg/kg i. m.)



薄層カッパ法で Standard は血清には Moni-Trol, 胆汁には pH 8.0 の phosphate buffer を使用した。血中濃度は 1/2 時間に 10  $\mu\text{g/ml}$  とピークがあり, それ以後減少して 6 時間後には血中濃度は 0 を示した。

胆汁中排泄量は 6 時間で 51.6% の高率を示した (Fig. 3)。

### III. 臨床使用成績 (Table 4)

外科的感染症 14 例に PC-904 を使用し臨床効果を検討した。対象疾患は腹部感染症 7 例, 肛門部感染症 2 例, 尿路感染症 2 例, 胸部感染症 2 例, その他の感染症 1 例の合計 14 症例であった。

患者年齢は 24~76 歳, 性別では男性 11 例, 女性 3 例であった。投与方法は点滴静注 9 例, 静注 2 例, 点滴静注+静注 2 例, 点滴静注+筋注 1 例であり, 投与 1 日量は 4 g 4 例, 2.5 g 1 例, 2 g 7 例, 1 g 2 例であり, 総投与量は 4~34 g の間であった。効果判定は 2 週間以上使って主要臨床症状の寛解が得られなかったものを無

Table 3 Bile levels of PC-904 in humans (250 mg i. m.)

hours	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	Total
Cases							
Case 1	trace	3.8	20.5	21.1	15.4	13.4	
Case 2	—	61.2	373.1	481.1	352.7	310.5	1578.6 $\mu\text{g}$ (0.63%)
Case 1	3.2	30.5	48.5	32.5	29.0	31.0	
Case 2	15.7	353.8	504.4	315.3	255.2	297.6	1742.0 $\mu\text{g}$ (0.70%)

Bile level of PC-904 :  $\mu\text{g/ml}$

効とし, この間に臨床症状の改善がみられたものを有効とした。

切開排膿や虫垂切除等, 外科的処置が加えられた症例は全部で 6 例あるが虫垂切除症例はいずれも腹膜炎を合併した症例であり, 肛門膿瘍の 2 症例は軟部組織の急性化膿性感染症に対する二重盲検による治療効果において外科的処置はとくに大きな効果を与えない結果が得られていることから, 今回の効果判定においてもとくに考慮に入れず判定を行なった。

使用症例 14 例のうち有効 10 例, やや有効 2 例, 無効 2 例であり, 有効率 71%, やや有効も含めた有効率は 86% であった。

起炎菌の確認が行なわれた症例は 12 例であり, 単独感染は *E. coli* 5 例, *Klebsiella* 2 例, *Ent. cloacae* 1 例, 混合感染は *E. coli*+*Streptococcus* 2 例, *E. coli*+*Proteus* 1 例, *Ps. aeruginosa*+*Klebsiella*+*Ent. cloacae*+*Serratia mar.* 1 例であった。

副作用としては明らかに本剤に起因する発疹 1 例がみられたが本症例の使用前の皮内反応は陰性であった。

本剤投与前後の肝機能検査, 血液検査では 2 例に GOT, GPT の上昇がみられ投与中止により下降がみられたため本剤の影響が強く疑われる。その他, 検査には著変は認められなかった (Fig. 4)。

### IV. 結 語

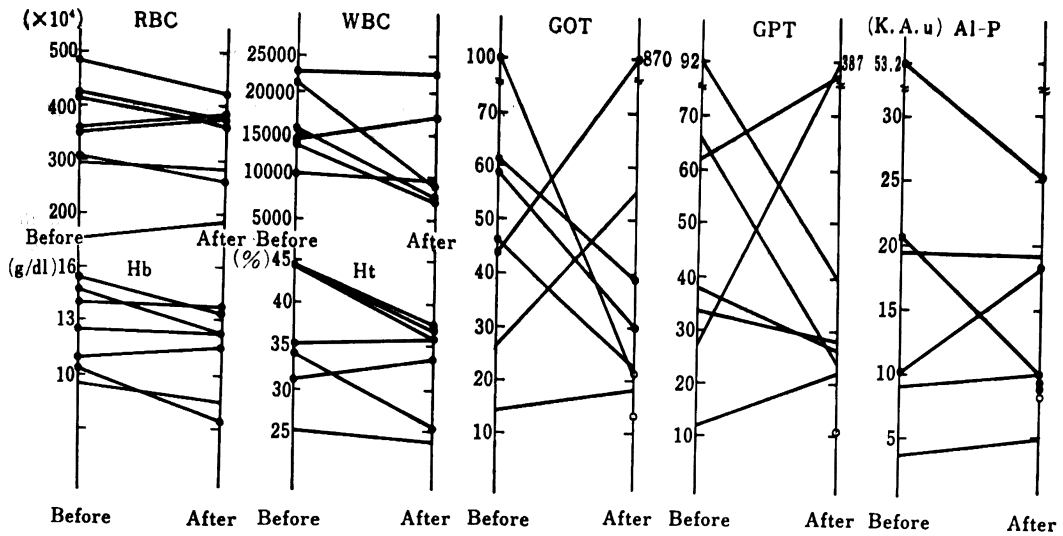
1. 抗菌力 外科病巣から分離した *Pseudomonas* 54 株に対する抗菌力を測定した。MIC のピークは  $10^6$  cells/ml 接種では 3.2  $\mu\text{g/ml}$  にあり,  $10^8$  cells/ml では 1.6~3.2  $\mu\text{g/ml}$  に認められ, 同時に行なった CBPC の MIC に比較して数段階低値を示し, *Pseudomonas* の若干の耐性菌を除けば有効と思われる。

2. 吸収・排泄 PTC ドレナージ施行中の 2 症例に PC-904 250 mg を筋注し, 血中濃度, 胆汁中濃度を測定した。2 症例の間にはかなりの濃度の相違がみられたが, 平均では血中濃度のピークは投与後 1/2 時間目 32.9  $\mu\text{g/ml}$  であり, 胆汁中濃度のピークは 2~3 時間後 34.

Table 4 Clinical results of PC-904 treatment

Patients		Diagnosis	Organism	Route	Daily dose (g × times)	Duration (day)	Total dose (g)	Evaluation	Side effect	Remarks
No.	Sex Age									
1	M 50	Esophagus tumor (Lung metastasis)	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> <i>Ent. cloacae</i> <i>Serratia m.</i>	D. I.	1 × 2	8	16	Good	—	—
2	M 54	Peritonitis due to perforative appendicitis	<i>E. coli</i>	D. I.	2 × 1	6	12	Good	—	Appendectomy
3	M 62	Peritonitis due to perforative appendicitis	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i>	D. I.	1 × 2	6	12	Good	—	Appendectomy
4	M 26	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	I. V.	1 × 1	4	4	Good	—	Incision
5	F 54	Cystitis after rectal amputation (Rectal cancer)	<i>Ent. cloacae</i>	I. V.	1 × 1	5	5	Fair	—	—
6	F 44	Subphrenic abscess after gastrectomy (Gastric cancer)	—	D. I. I. M.	1.5 × 1 0.5 × 2	6	15	Good	s-GOT ↑ s-GPT ↑	—
7	M 44	Subphrenic abscess Thrombophlebitis	—	D. I. I. V.	2 × 2 1 × 2	5 4	28	Good	—	—
8	M 72	Phlegmon	<i>E. coli</i>	D. I. I. V.	2 × 2 1 × 2	7 3	34	Good	—	—
9	M 26	Douglas pouch abscess after peritonitis	<i>Klebsiella</i>	D. I.	2 × 2	4	16	Poor	—	—
10	M 59	Perineal abscess after rectal amputation (Rectal cancer)	<i>E. coli</i> <i>Streptococcus</i>	D. I.	2 × 2	7	28	Good	Eruption	Incision
11	M 76	Peritonitis due to perforative appendicitis	<i>E. coli</i>	D. I.	1 × 2	7	14	Good	—	Appendectomy
12	M 65	Purulent cholangitis (Common bile duct cancer)	<i>Klebsiella</i>	D. I.	1 × 2	3	6	Good	—	Drainage
13	M 24	Lung abscess (Chronic renal failure)	<i>E. coli</i> <i>Streptococcus</i>	D. I.	1 × 2	16	32	Fair	—	—
14	F 56	Urinary infection (Chronic renal failure)	<i>E. coli</i>	D. I.	1 × 2	13	26	Poor	s-GOT ↑ s-GPT ↑	—

Fig. 4



5  $\mu\text{g/ml}$  であって、6時間胆汁中総排泄率は 0.66% であった。

3. 臨床使用成績 外科的感染症 14 例に本剤の点滴静注、静注および筋注を施行した結果は有効 10 例、やや有効 2 例、無効 2 例であり、やや有効を含めた有効率は 86% であった。副作用としては 1 例に明らかに本剤による発疹がみられ、本剤の影響と強く疑われる GOT、GPT 上昇が 2 例に認められたが、本剤の投与中止によりすみやかに改善した。

#### 文 献

- 1) NOGUCHI H.; Y.EDA, H. TOBIKI, T. NAKAGOME & T. KOMATU: PC-904, a novel broad-spectrum semisynthetic penicillin with marked antipseudomonal activity microbiological evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9: 262~273, 1976
- 2) 塩田憲三: 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. *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES WITH PC-904 IN THE SURGICAL FIELD

KIYOHITO SHIBATA, JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, HIDEKI NISHI,  
ICHIYA SUZUKI, YOSHITARO SUZUKI, MINORU EMINA, TAKASHI DOI,  
SYU ISHIKAWA and TETSUO TAKAOKA

First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School

Fundamental and clinical studies of PC-904 were investigated and the following results were obtained.

#### (1) Antibacterial activity

The sensitivity of PC-904 and CBPC was examined in *Pseudomonas aeruginosa*. PC-904 was more

effective than CBPC to *Pseudomonas aeruginosa*.

(2) Absorption and excretion

A single intramuscular dose (20 mg/kg) in rabbit ( $n=3$ ) gave a peak blood level of 10  $\mu\text{g/ml}$  (the mean value of 3 cases) 30 minutes after its administration. The biliary recovery rate was 51.6% within 6 hours.

In two patients (with hepato-biliary disorder) with a single intramuscular dose of 250 mg, a peak blood level was 32.9  $\mu\text{g/ml}$  and a peak bile level was 34.5  $\mu\text{g/ml}$  (the mean value of 2 cases). The biliary recovery rate was 0.66% within 6 hours.

(3) Clinical effectiveness

PC-904 was administered to 14 patients with surgical infections and the results were good in 10 cases, fair in 2 cases and poor in 2 cases. Among untoward side effects, eruption was observed in one case and an elevation of s-GOT and s-GPT in 2 cases. However, these levels returned to normal immediately following discontinuation of the administration.