

## 外科領域における PC-904 の臨床試用成績

上田隆美・森本 健・平尾 智  
 藤本幹夫・酒井克治・白羽弥右衛門  
 大阪市立大学医学部外科学第2教室

川畑 徳 幸  
 大阪市立北市民病院外科

沢 田 晃  
 大阪市立桃山市民病院外科

佐々木 武也  
 藤井寺市立道明寺病院外科

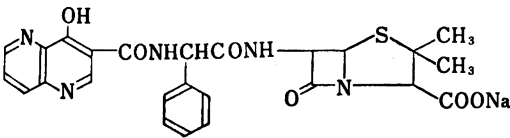
政 田 明 徳  
 城東中央病院外科

吉 友 陸 彦  
 神戸市立中央市民病院

島 田 脩  
 岐阜市民病院

住友化学工業株式会社で開発された半合成ペニシリン PC-904 は、Fig.1 に示すような化学構造式をもっており、ampicillin の amino 基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridine が導入されたものである。緑膿菌をはじめとする多くのグラム陰性桿菌に対する強い抗菌力をもっており、しかもグラム陽性球菌にも CBPC と同じ程度、あるいはそれにまさる抗菌力を示すとされている。しかし、PC-ase に対する抵抗力が弱く、不活化されやすいともいわれ、したがって、その抗菌力は接種菌量の影響を受けやすく、殺菌作用も比較的弱い薬剤のようである。なお、ヒト血清蛋白との結合率が 98% と高いこと、また肝臓への移行が良好で、胆汁中へ高濃度で排泄されることなどもその特長である<sup>1,2)</sup>。われわれは、PC-904 の体液内濃度を測定するとともに、これを臨床症例に応用したので、その結果をあわせ報告する。

Fig.1 Chemical structure of PC-904



### I. 吸収および排泄

胆石術後症例 2 例および術後胆管炎、腹壁膿瘍のおの

おの 1 例を被検対象として、本剤 1.0g または 1.5g を 5% 五炭糖溶液 100 ml に溶解し、60 分をかけて点滴静注したのちの血清中および胆汁中濃度を測定した。測定法は、PC-904 研究会の方法に従い、*M. luteus* ATCC 9341 株を検定用菌とする薄層平板カップ法を行なった。血清中濃度測定時の血清稀釈には Moni-Trol I 液を、また working standard の稀釈には pH 7.0 phosphate buffer 液を用いた。

血清中濃度：入院患者を対象として測定したため、長時間にわたって追求できなかったが、Table 1 に示すように、PC-904 1g 投与後の血清中濃度は、1 時間後すなわち点滴終了時にピーク値を示し、2 時間後には 1 時間値の 1/2~3/4 となっていた。一方、PC-904 1.5g を投与された症例ではやはり 1 時間後にピーク値 55 μg/ml が示され、2 時間後 32 μg/ml、4 時間後 31 μg/ml、6 時間後 14 μg/ml と比較的ゆるやかに減少し、高濃度に維持される傾向がみられた。

胆汁中濃度：Table 2 に示すように、おのの症例においてかなりの変動がみとめられたが、これには背景にある基礎疾患がかなり影響しているものと考えられる。

### II. 臨床成績

われわれが本剤を使用した外科的感染症は胆道感染症

Table 1 Serum levels of PC-904 after 1.0 or 1.5 g intravenous drip infusion in 3 patients

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Disease	Dose (g)	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )			
							1hr.	2hr.	4hr.	6hr.
1	S. K.	45	M	65.5	Gallbladder stone	1.0	85	60		
2	M. S.	15	F	43.5	Abdominal wall abscess	1.0	52	28		
3	T. O.	60	M	77.0	Cholangitis	1.5	55	32	31	4

Table 2 Bile levels of PC-904 after 1.0 or 1.5 g intravenous drip infusion in 3 patients

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Disease	Dose (g)	Bile levels ( $\mu\text{g/ml}$ )				
							0~1hr.	1~2	2~4	4~6	6~8hr.
1	S. K.	45	M	65.5	Gallbladder stone	1.0	1.2	26			
2	O. S.	78	F	52.0	Gallbladder stone	1.0	340		104	124	148
3	T. O.	60	F	77.0	Cholangitis	1.5	2.0	trace	trace		

Table 3 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infectious diseases in the field of surgery

Excellent	The principal symptoms and signs disappear completely within 3 days after onset of the treatment.
Good	More than half of the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of the treatment.
Fair	Any one of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment.
Poor	Either none of the symptoms and signs disappear or their aggravation is observed after 7 days.

6例, 腹膜炎9例, 肛門膿瘍および会陰部感染症8例, その他7例の合計30例である。臨床効果の判定には, Table 3に示すように, 炎症症状あるいは菌の消失を目安にして, これらが3日以内に消失したものを著効, 5日以内を有効, 7日以内をやや有効, それ以上を要したものを無効とした。

胆道感染症 (Table 4): 本剤が使用された胆道感染症6例のうちわけは, 胆のう炎1例, 術後胆管炎2例, 化膿性胆管炎3例である。本剤の1日投与量は1~3gで, これを1~2回分割して点滴静注した。投与期間は最短5日から最長16日間におよび, 投与総量は9~43gであった。これら症例を病巣分離菌別にみると, 大腸菌単一感染症1例, *Klebsiella* と大腸菌または変形菌, *Klebsiella* と大腸菌の混合感染症がおのおの1例, 残り3例の起炎菌は不明であった。胆のう炎の1例では, 本剤投与第2回目に発熱, 疼痛が消失, 白血球数も正常範囲内にあり, 3回目には胆摘術が施行された。その時の胆のう内からは菌が証明されなかった。術後胆管炎の2例では, 1例が著効, 1例が有効と判定され, 菌の消失は速やかであった。化膿性胆管炎3例では, 著効1例, 有効2例で, このすぐれた成績から, 本剤の胆汁中移行

の良好なことが推測された。前記の判定基準に従えば, 胆道感染症6例中著効3例, 有効3例となり, 全例において有効であった。

腹膜炎 (Table 5): 虫垂穿孔性腹膜炎6例, 胃, 十二指腸潰瘍穿孔, 十二指腸潰瘍穿孔および回腸末端炎穿孔による腹膜炎のおのおの1例ずつである。本剤1回投与量は1~4.5gで, 1~3分割して点滴静注した。投与期間は5~12日間, 従って投与総量は, 11~54gとなった。Table 3の判定基準に従えば, 著効4例, 有効4例, やや有効1例で, 全例において有効であった。

肛門膿瘍および会陰部感染症 (Table 6): このなかには肛門膿瘍6例および直腸腔瘻, 前立腺膿瘍のおのおの1例が含まれている。本剤1回投与量は1~4gで, これを1回または2回分割して one shot 静注した。投与期間は3~14日間, したがって投与総量は6~28gとなった。Table 3の判定基準に従えば, 著効4例, 有効3例, 無効1例 (有効率87.5%) である。これを病巣分離菌別にみると, グラム陰性桿菌2例, 大腸菌2例のほか, *Klebsiella* と大腸菌, 変形菌と腸球菌, 大腸菌と腸球菌, 黄色ブドウ菌と *Bacteroides* の混合感染がおのおの1例であった。全例ともなんらかの外科的処置が施され

Table 4 Clinical effects of PC-904 for biliary tract infections

Case	Age	Sex	Disease	Organisms isolated	Dosage schedule		Combined surgery	Clinical course	Side effect	Evaluation
					Daily dose (g)	Duration (day)				
1. U. I.	44	F	Acute cholecystitis (Gallbladder stone)	Unknown	2	7	None	On 2nd day, fever, pain and leucocytosis disappeared. On 3rd day, cholecystectomy performed. no organisms in bile.	None	Excellent
2. T. O.	60	M	Postoperative cholangitis (Gallbladder stone)	<i>E. coli</i> <i>Prot. vul</i> <i>Klebsiella</i>	2 1 3	3 1 12	Cholecystectomy and T-tube drainage	On 3rd day, pain and fever subsided. On 5th day, organisms disappeared.	None	Good
3. O. S.	78	F	Postoperative cholangitis (Gallbladder stone)	<i>E. coli</i>	2	9	Cholecystectomy and T-tube drainage	On 3rd day, fever and organisms disappeared.	None	Excellent
4. E. Y.	40	F	Purulent cholangitis (Gallbladder cancer)	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	2	11	PTC-drainage	On 4th day, fever, pain and leucocytosis disappeared.	None	Good
5. T. I.	60	F	Purulent cholangitis (Common bile duct cancer)	Unknown	2 1	5 5	None	On 3rd day, fever, pain and leucocytosis disappeared.	None	Excellent
6. K. K.	52	M	Purulent cholangitis (Hepatoma)	Unknown	1 2	1 4	None	On 5th day, all signs and symptoms disappeared.	None	Good

Table 5 Clinical effects of PC-904 for peritonitis

1. K. S.	34	F	Peritonitis due to perforative appendicitis	<i>E. coli</i>	1 2	1 5	11	Appendectomy and drainage	On 3rd day, purulent discharge and fever disappeared.	None	Excellent
2. K. Y.	30	M	Peritonitis due to perforative appendicitis	<i>E. coli</i>	3	5	15	Appendectomy and drainage	On 5th day, purulent discharge disappeared.	None	Good
3. S. H.	60	M	Peritonitis due to perforative appendicitis	Unknown	2	6	12	Appendectomy and drainage	On 4th day, purulent discharge disappeared.	None	Good
4. M. O.	34	F	Peritonitis due to perforative appendicitis	<i>E. coli</i>	2	6	12	Appendectomy and drainage	Within 3rd day, purulent discharge and fever disappeared.	None	Excellent
5. Y. N.	21	M	Peritonitis due to perforative appendicitis	<i>E. coli</i>	3	8	24	Appendectomy and drainage	Within 3rd day, purulent discharge and fever disappeared.	None	Excellent
6. T. H.	23	F	Peritonitis due to perforative appendicitis	Unknown	2	5	10	Appendectomy and drainage	On 3rd day, purulent discharge and fever disappeared.	None	Excellent
7. T. H.	54	F	Peritonitis due to perforative gastric and duodenal ulcer	Unknown	2	5	10	Gastrostomy and drainage	Within 5th day, purulent discharge, fever and pain disappeared.	None	Good
8. S. N.	26	F	Peritonitis due to perforative duodenal ulcer	<i>E. coli</i>	3	8	24	Gastrostomy(B-II) and drainage	On 3rd day, purulent discharge disappeared. On 5th day, fever and leucocytosis subsided.	Elevated serum and urine amylase unit, but reversible	Good
9. Y. N.	73	M	Peritonitis due to perforative ileitis	<i>Prot. mir.</i>	4.5	12	54	Repair of perforative ileum and drainage	On 7th day, purulent discharge disappeared.	None	Fair

Table 6 Clinical effects of PC-904 for periproctal infections

Case	Age	Sex	Disease	Organisms isolated	Dosage schedule		Combined surgery	Clinical course	Side effect	Evaluation
					Daily dose(g)	Duration (day)				
1. R. Y.	40	M	Periproctal abscess	GNR	2	7	Incision	On 3rd day, pain, fever and purulent discharge disappeared.	None	Excellent
2. T. S.	70	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	1 2	1 10	Incision	On 7th day, induration and purulent discharge disappeared.	None	Poor
3. Y. K.	28	M	Periproctal abscess	GNR	1 2	1 3	Incision	On 2nd day, pain, fever and purulent discharge disappeared.	None	Excellent
4. K. K.	34	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	2	3	Incision	On 3rd day, all signs and symptoms disappeared.	None	Excellent
5. M. T.	34	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	1 2	3 3	Incision	On 3rd day, purulent discharge disappeared.	None	Excellent
6. T. S.	63	F	Periproctal abscess (Rectal cancer)	<i>Prot. mir.</i> <i>Enterococ.</i>	4	7	Incision	On 4th day, purulent discharge and organisms disappeared.	None	Good
7. Y. T.	54	F	Rect-vaginal fistula (Rectal cancer)	<i>E. coli</i> <i>Enterococ.</i>	4	6	None	On 5th day, purulent discharge disappeared, and on 7th day, rectal amputation and hysterectomy performed.	None	Good
8. S. M.	62	M	Abscess of prostate	<i>Staph. aur.</i> <i>Bacteroides</i>	1	14	Incision	On 4th day, pain and purulent discharge disappeared.	None	Good

Table 7 Clinical effects of PC-904 for other infections

1. K. M.	53	M	Purulent lymphadenitis of r. neck aspect	Unknown	2	7	Incision	On 2nd day, pain and redness subsided, and on 3rd day, purulent discharge disappeared.	None	Excellent
2. K. N.	41	F	L. purulent mastitis	GPC	1 2	1 3	Incision	On 2nd day, pain and fever subsided, and on 3rd day, purulent discharge disappeared.	None	Excellent
3. M. S.	16	F	Abscess in abdominal wall	<i>Staph. aur.</i> <i>Streptoc.</i>	1	6	None	On 7th day, purulent discharge disappeared.	None	Poor
4. Y. O.	68	M	Wound infection after colostomy (Rectal cancer)	<i>Prot. vul.</i>	2	10	None	On 4th day, fever and purulent discharge disappeared.	None	Good
5. M. S.	73	M	Acute cystitis (Decubitus)	<i>E. coli</i>	3	7	None	On 5th day, pyuria and organisms disappeared.	None	Good
6. T. O.	74	M	Acute cystitis after gastrectomy	<i>E. coli</i>	3	11	None	On 7th day, all signs and symptoms disappeared.	None	Fair
7. K. M.	69	F	Pneumonia (Esophageal cancer)	<i>Klebsiella</i> <i>Candida</i>	6	9	None	On 5th day, fever, cough and sputa subsided, and chest x-ray finding improved.	None	Good

Table 8 Classification of responses seen on clinical cases

Diseases	No. of cases	Clinical effects			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Biliary tract infections	6	3	3		
Peritonitis	9	4	4	1	
Periproctal infections	8	4	3		1
Other infections	7	2	3	1	1
Total	30	13	13	2	2
		93.3%			

ており、これによって菌量が減少し、本剤の効果が高められたものと考えられる。

その他の感染症 (Table 7) : このなかには尿路感染症 2 例およびリンパ節炎、乳腺炎、腹壁膿瘍、創感染、肺炎の各 1 例が含まれる。本剤 1 日投与量は 1~6g で、これを 1~3 分割して、one shot 静注あるいは点滴静注した。投与期間は、4~11 日間、投与総量は、7~54g となった。病巣分離菌別には、大腸菌 2 例、変形菌 1 例、*Klebsiella* 1 例、グラム陽性球菌 1 例、黄色ブドウ球菌と連鎖球菌の混合感染 1 例、不明 1 例であった。Table 3 の判定基準に従えば、著効 2 例、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 1 例 (有効率 85.7%) となった。

以上をまとめてみると、症例総数 30 例中著効 13 例、有効 13 例、やや有効 2 例、無効 2 例で、有効率は 93.3% となった (Table 8)。

### III. 副作用

本剤投与中に、これによる副作用と思われるような臨床症状を呈したものは 1 例もみられなかった。本剤投与に伴って行なった血液像、肝・腎機能、尿などの検査中、1 例で血清アミラーゼ値 245 単位 (正常値 160 単位以下)、尿中アミラーゼ値 720 単位 (正常値 500 単位以下) と軽度の上昇がみられたが、投与終了後には正常値に復帰していた。その他の検査でとくに異常を示したものはみられなかった。

### IV. 考察

PC-904 は既述のとおり、グラム陰性桿菌とくに緑膿菌に対する強い抗菌力をもつ半合成ペニシリンで、しかも胆汁中移行が良好といわれている<sup>1,2)</sup>。したがって、グラム陰性菌感染を惹起しやすく、Endotoxin shock を併発するおそれのある胆道感染症の治療には、有効な薬剤

の 1 つになりうるものと考えられる。しかも、今回のわれわれの治療成績でもあきらかなように、胆道感染症 6 例はすべてにおいて有効と判定され、本剤の有効性が実証された。また、悪性疾患の経過中に重篤な感染症を合併することもしばしば経験されることであり、本剤は今後この領域で臨床応用されることが多いものと思われる。本剤には副作用が少なく、高い血清中濃度を持続するので、全身状態の不良な患者にも安全に使用することができる。すなわち今回、食道癌治療中に嚥下性肺炎を併発した 1 例においても、すぐれた効果が得られた。われわれの臨床試用例数はまだ少ないので、重篤な胆道感染症や他剤耐性難治性感染症に対する本剤使用方法については、さらに臨床的に検討する必要があるものと考えている。

### V. まとめ

PC-904 を 30 例の外科的感染症に投与し、著効、有効併せて 26 例、やや有効 2 例、無効 2 例の結果をえた。有効率は 93.3% となる。しかも重篤な副作用はまったく経験されなかった。また本剤の血清中および胆汁中濃度を測定したところ、血清中には高濃度が持続する傾向が見出された。本剤は、外科的感染症に対する新しい治療剤として期待されるものと考えられる。

### 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 & 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

## A CLINICAL TRIAL OF PC-904 IN THE FIELD OF SURGERY

TAKAMI UEDA, KEN MORIMOTO, SATORU HIRAO,  
MIKIO FUJIMOTO, KATSUJI SAKAI and YAEMON SHIRAHA  
The Second Division, Department of Surgery, Osaka City University Medical School

NORIUKI KAWABATA  
Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

AKIRA SAWADA  
Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital

TAKEYA SASAKI  
Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

AKINORI MASADA  
Department of Surgery, Jotochuo Hospital

MUTSUHIKO YOSHITOMO  
Department of Surgery, Kobe Central City Hospital

OSAMU SHIMADA  
Department of Surgery, Gifu City Hospital

PC-904, a new semisynthetic penicillin, was investigated on its serum level, bile level, clinical effectiveness and side effects.

1) Following drip infusion either 1 or 1.5g PC-904 in 4 patients, the serum level showed a peak at one hour and continued high level at 6 hours after the intravenous drip infusion, but the bile showed no definite distribution of the drug.

2) PC-904 was given to 30 patients with various infections in the field of surgery. Clinical responses evaluated in 6 patients with biliary tract infections were excellent and good in each 3 cases, excellent in 4 cases, good in 4 cases and fair in 1 case among 9 ones with peritonitis, excellent in 4 cases, good in 3 cases and poor in 1 case among 8 ones with periproctal infections (efficacy rate 87.5%), and excellent in 2 cases, good in 3 cases, fair in 1 case and poor in 1 case among 7 ones with the other infections (efficacy rate 85.7%). Totally efficacy rate was 93.3%.

No side effects were noted. Abnormal elevations in serum and urine amylase unit were noted in one case, though these were reversible.