

外科領域における PC-904 の基礎的, 臨床的検討

石井 哲也・横山 隆・竹田真圓・市川 徹

広島大学医学部第一外科

岸 明 宏

加計町立病院外科

中 井 志 郎

広島記念病院外科

PC-904 は新しく開発されたペニシリン系薬剤であり, 広範な抗菌スペクトラムを有する。グラム陰性桿菌感染症, ことに *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* などに対し強い抗菌力を示し, 最近これらの菌による難治性感染症の増加している外科領域において^{1)~4)} すぐれた効果が期待できる。さらに本剤は胆汁中への移行が高度とされており, 胆道系感染に対してすぐれた効果が期待される。

われわれは今回, 本剤について検討を加え, いささかの知見を得たので報告する。

I. 病巣分離各種細菌に対する PC-904 の抗菌力
外科領域における感染症から分離した *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Pseud. aeruginosa* の ABPC, CBPC, PC-904 に対する感受性試験を, 日本化学療法学会標準法に準じ⁵⁾, 寒天平板段階希

釈法で行なった。なお, 接種菌量は 10^8 /ml 1 白金耳とし, 使用した培地は Heart Infusion Agar (栄研) である。

Staph. aureus 10 株に対する MIC は Table 1 のように, ABPC が $0.78 \mu\text{g/ml}$ にピークを示したのに対し, 本剤は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり, 2段階低いところにピークを認めたが, CBPC との比較では多少のばらつきはあるものの, ほぼ同等の感受性を有しているものと考えられた。

E. coli 23 株に対する MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり, CBPC より2段階良好な感受性を示し, ABPC とほぼ同程度の抗菌力を有していた。

Klebsiella 6 株に対する MIC をみると, ABPC, CBPC ではいずれも $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布しており, PC-904 でも1株だけが $100 \mu\text{g/ml}$ であった。接種菌量

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates (10^8 cells/ml)

Organisms	Antibiotics	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> 10 strains	ABPC	2	1	3		2						2
	CBPC			1	1	2	2		2	2		
	PC-904		1	2		3		2				2
<i>E. coli</i> 23 strains	ABPC		1	4	8	2						8
	CBPC				2	4	8	1				8
	PC-904		2	4	6	1	1	2		2	1	4
<i>Klebsiella</i> 6 strains	ABPC											6
	CBPC											6
	PC-904										1	5
<i>Proteus mirabilis</i> 6 strains	ABPC			2	1	2		1				
	CBPC					1	2	1			2	
	PC-904				1	2	2			1		
<i>Pseud. aeruginosa</i> 11 strains	ABPC											11
	CBPC								1	2	4	4
	PC-904					2	4	2	1	2		

10^8 /ml で PC-904 は良好な感受性を示すと報告されているが、接種菌量 10^8 /ml では大きな差異は認められなかった。

Proteus mirabilis 6株に対する MIC は Table 1 のように 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布し、良好な感受性を認めた。ABPC と比べ、1段階低く CBPC とはほぼ同等の感受性と考えられた。

Pseudomonas aerug. 11 株に対する MIC をみると、6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認め、ABPC では 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、CBPC の感受性と比較しても明らかに高い感受性を有しており、臨床的に大きな期待がもたれる。

II. PC-904 の吸収排泄

検定菌として *B. subtilis* ATCC 6633 を用い、薄層カップ法にて測定した。なお、標準曲線はいずれも pH 7.4 の phosphate buffer に溶解したものを、培地は HIA (栄研) を用いた。

1. 血清中濃度および尿中排泄

血清中濃度は 68, 64, 58 kg の健康男子で、前 2 者には 5% Glucose 500ml に 1g 溶解して 1 時間にて点滴、後者には 5% Glucose 250ml に 500mg を溶解して 30 分にて点滴静注し、点滴開始後 30 分, 1, 2, 3, 4 時間後に採血、濃度を測定した。

結果は Fig. 1 のように、1g 1 時間点滴群では点滴開始後約 1 時間でピークに達し、平均 42 $\mu\text{g/ml}$ 、以後徐々に下降し、3 時間では約 5 $\mu\text{g/ml}$ であった。同一症例の 4 時間以内の尿中排泄量は平均 32.9% と比較的高率であった。30 分 500mg 点滴静注例では 30 分後 26 $\mu\text{g/ml}$ を示し、尿中排泄量は 35% であった。

2. 胆汁中排泄

いずれも総胆管結石症の術後に、総胆管に T-tube を

Fig. 1 Serum levels of PC-904

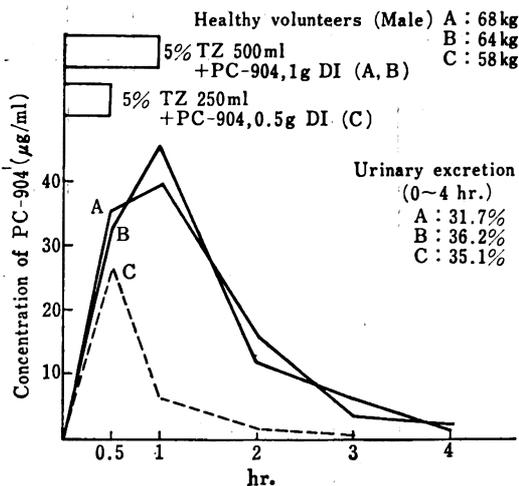
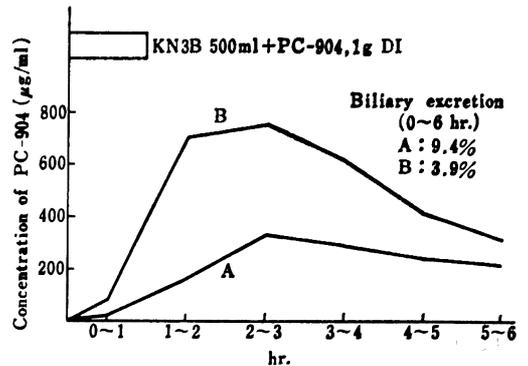


Fig. 2 Bile excretion of PC-904 after 1g DI



挿入した症例について PC-904 を 1g 1 時間かけて点滴静注し、点滴開始後 6 時間にわたって採液し測定した。

症例 A は術後 12 日目、症例 B は術後 17 日目に測定、症例 A は LAP は軽度上昇 (260 u/ml) しているだけで他に肝機能異常を認めず、症例 B は Al-P, LAP ともに高値、GOT, GPT も軽度上昇していた。

結果は Fig. 2 のように、症例 A では点滴開始後 2~3 時間に採液した胆汁にて 315 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示し、5~6 時間のものでも 220 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。症例 B では点滴開始後 2~3 時間に採液した胆汁にて 735 $\mu\text{g/ml}$ とピークを認め、5~6 時間のものでも 320 $\mu\text{g/ml}$ と、いずれも胆汁中に極めて高濃度を長時間維持しており、胆道系感染に対してその臨床効果を充分期待させるものであった。

6 時間以内の総排泄量は A : 9.4%, B : 3.9% であり、T-tube で多くは腸管中に流れていることを考えると、胆汁中にきわめて高率に排泄されると考えられる。しかし、A, B 2 症例の間かなりの濃度差がみられることから、肝機能がその排泄率に大きな影響を及ぼしていることが推測される。

III. 臨床成績

臨床投与例は Table 2 に示すように外科的感染症 6 例に対して投与し検討した。

1. 効果判定基準

著 効 : 投与後 48 時間以内にいちじるしい症状の改善をみたもの。

有 効 : 投与後臨床症状が漸次改善したもの。

やや有効 : 投与後次第に症状の軽快をみたが他の因子が大きく関与したと考えられるもの。

無 効 : 症状の不変、もしくは増悪したもの。

副作用については、投与前後の血液検査所見、肝、腎機能を中心に検討し、それに自覚症状、他覚症状を加え検討した。なお、PC-904 の皮内反応を行ない、陽性のものには投与しなかった。

Table 2 Clinical results of PC-904

No.	Age Sex	Infectious dis. (Primary dis.)	Causative organism (Sensitivity)	PC-904 Administration				Transition of symptom	Clinical effects	Side effects
				Route	Dose	Daily dose	Total dose			
1	66 F	Cholangitis (Pancrease Ca.)	<i>Streptococcus</i> ABPC (##) SBPC (##) CER (##)	DI	3g 2g	5g	43g	Fever gradually dropped Patient condition resolved	Good	—
2	73 F	Peritonitis (Gast. Ca.)	<i>Enterobacter</i> ABPC (-) SBPB (-) CER (-)	DI	3g 2g	5~4g	36g	Fever continued. Pus discharge decreased	Fair	—
3	23 M	Peritonitis (Gast. Ca.)	<i>Enterobacter</i> ABPC (-) SBPC (-) CER (-)	DI	2g	4g	28g	Fever continued. Pus discharge continued	Poor	—
4	56 M	Cholangitis (Choledochus Ca.)	<i>Klebsiella</i> ABPC (-) SBPC (+)	DI	2g	6g	24g	Fever gradually dropped	Fair	—
5	63 M	Local Peritonitis	<i>Pseud. aeruginosa</i> ABPC (-) CBPC (+)	DI	2g	4g	44g	Fever gradually dropped Pus discharge decreased	Good	—
6	12 M	Local Peritonitis	<i>E. coli</i> ABPC (++) CBPC (++) CEZ (-)	DI	2g	2g	12g	Fever gradually dropped	Good	—

投与症例中1, 2, 3例は投与前の全身状態も重く、重症感染症である。

結果は有効3, やや有効2, 無効1例であり, CBPCの感受性のある菌の感染例では有効で, 感受性を有さない菌による感染例では臨床効果が乏しかった。

副作用についてみると, 症例2において, BUNの軽度上昇(15→23 mg/dl), A/G比の低下(1.04→0.55)が認められたが, 経口摂取不能による異常と考えられ, 薬剤による副作用とは考えられなかった。その他の症例には認むべき副作用はなかった。

IV. 総括ならびに結語

PC系新抗生物質 PC-904 について基礎的, 臨床的に若干の検討を行なったので報告した。

1) PC-904の臨床分離株に対する感受性分布を検討した結果, *Staph. aureus* 10株では3.13 µg/mlにピークを示し, ABPCとはやや劣っていたが CBPCとはほぼ同等の抗菌力を示した。グラム陰性桿菌についてみると *E. coli* 23株では1.56 µg/mlにピークを有し, ABPCとはほぼ同等の抗菌力を示した。

Klebsiella 6株では100 µg/ml以上に分布する株が多く, ABPC, CBPCと同様であった。

Proteus mirabilis 6株では6.25 µg/ml以下に5株が分布し, 良好な感受性を示した。

Pseudomonas aeruginosa 11株では全株が50 µg/ml以下とCBPCと比べても3~4濃度段階良好な感受性分布を示した。

2) 1g 1時間点滴静注例では投与開始後1時間でピークに達し, 42 µg/mlであった。0.5g 30分点滴静注例では投与開始後30分でピーク値27 µg/mlに達し, 尿中排泄はそれぞれほぼ30%であった。

胆汁中濃度は投与後2~3時間目に採取した胆汁中で最も高い濃度を示し, 735, 315 µg/mlときわめて高濃度で5~6時間目にも320, 220 µg/mlの濃度を維持していた。

3) 臨床投与例6例について検討した結果, 有効3例, やや有効2例, 無効1例でCBPCに感受性を有する菌による感染に有効例が多くみられた。なお, 副作用は認められなかった。

文 献

- 1) 石井哲也, 島本 学, 横山吉宏, 横山 隆, 伊藤一郎, 岸大三郎, 板野正隆: 外科領域における弱毒菌感染防止。広島医学 25: 613~619, 1972
- 2) 石井哲也, 横山吉宏, 横山 隆, 坪倉篤雄: 外科手術に関連する抗菌性化学療法。麻酔と蘇生 8: 59~76, 1972
- 3) 石山俊次, 坂部 孝, 潮抄都也, 高橋右一, 笠置達, 長崎祥祐, 川上 郁, 西岡信也, 中山一誠:

- グラム陰性桿菌の増加傾向と弱毒菌。外科 28 : 224, 1966
- 4) 柴田清人, 今津市郎, 加藤剛美, 犬飼昭夫, 深見武志, 齊藤道夫, 藤井修照: グラム陰性桿菌感染
- 症と化学療法。外科 33 : 1025, 1971
- 5) 石山俊次: 日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 16 : 98, 1968

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

TETSUYA ISHII, TAKASHI YOKOYAMA, MASAMARU TAKEDA
and TORU ICHIKAWA

First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine

AKIHIRO KISHI

Department of Surgery, Kake Hospital

SHIRO NAKAI

Department of Surgery, Hiroshima Memorial Hospital

Fundamental and clinical examinations on PC-904, a new semi-synthesized penicillin, were carried out and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity of PC-904

The antibacterial activity of PC-904 against the various strains isolated from clinical specimens (10 strains of *Staph. aureus*, 23 strains of *E. coli*, 6 strains of *Klebsiella*, 6 strains of *Proteus mirabilis*, 11 strains of *Pseud. aeruginosa*) was in general similar or a few tubes superior to that of ABPC and CBPC.

2) Absorption and excretion of PC-904

The peak serum levels of PC-904 in 2 healthy volunteers after 1 hour drip infusion of 1g showed 42 µg/ml on the average at the end of infusion, and in the case of 30 minutes drip infusion of 0.5g in 1 healthy volunteer, the peak level was achieved at the end of infusion and showed 27 µg/ml.

Urinary excretion rates were about 35% in these cases.

Biliary excretion of PC-904 after 1g drip infusion was examined in 2 patients. The peak levels were 735 and 315 µg/ml at 2~3 hours after administration and at 5~6 hours 320 and 220 µg/ml were detected respectively. These levels seemed to be so high that PC-904 was expected to be clinically effective against infectious diseases in bile duct.

3) Results of clinical application

PC-904 was administered to 6 infectious cases, and the effects of the drug were considered to be good in 3, fair in 2 and poor in 1.

Among them, no side effects and abnormalities of laboratory findings were noted.