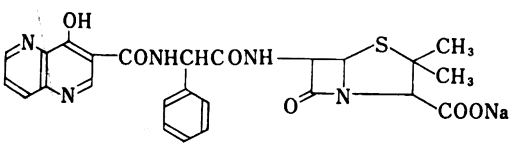
PC-904の基礎的・臨床的検討

宮本慎一・酒井　茂・西尾　彰・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科

近年，グラム陰性桿菌を起炎菌とする複雑性尿路感染症はその頻度を増し，しかも抗癌剤，免疫能抑制剤などの投与が一層感染症を難治性のものにしている。従来人間に対して病原性が弱いとされていた *Serratia* も *Pseudomonas* と同様に opportunistic pathogen として注目されはじめ，terminal infection における重要細菌として増加傾向をたどるであろうことが推測されている[1]。

最近これらグラム陰性桿菌に対し，Aminoglycoside 系抗生物質とともに，より毒性の低い合成ペニシリン剤の開発が進んでいる。PC-904 は住友化学工業株式会社で開発され，Fig.1 の構造式を有する新合成ペニシリンである。抗菌スペクトラムは広く，とくに *Pseudomonas aeruginosa* にはすぐれた抗菌力を示す[2]。

Fig.1 Chemical structure of PC-904



今回著者は，住友化学工業(株)から本剤の提供をうけ，臨床分離菌に対する抗菌力を検討し，また本剤の静注時における血圧の変動を volunteer および患者について検討するとともに，複雑性尿路感染症に本剤を投与し，その臨床効果を検討したのでその成績を報告する。

I. 抗　菌　力

1. 対象および方法

当教室保存の尿路感染症患者から分離した菌株に対する抗菌力を測定した。測定に供した菌種は，1975 年度に分離した株のうち，*Pseudomonas aeruginosa* 53 株，*E. coli* 50 株，*Klebsiella pneumoniae* 50 株，indole positive *Proteus* spp. 19 株，*Proteus mirabilis* 22 株，*Serratia marcescens* 15 株である。なお，同時に Carbenicillin, Piperacillin, Mezlocillin の抗菌力も測定して PC-904 と比較した。最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会標準法によった。接種法は点状接種法を用いた。

2. 結　果

Pseudomonas aeruginosa 53 株に対する PC-904 の抗菌力は，10^8/ml 接種では 6.25μg/ml にピークを有し，大部分は 50μg/ml までに発育阻止されている。10^6/ml 接種ではやはり 6.25μg/ml にピークを有するが，この 6.25μg/ml までに大部分の株が発育阻止されており，*Pseudomonas aeruginosa* に対して非常にすぐれた抗菌力を示す (Fig.2)。

他の薬剤との比較では，10^8/ml 接種では Piperacillin より1管，Mezlocillin, Carbenicillin よりも 4 管程度すぐれた抗菌力を示す (Fig.3)。10^6/ml 接種では Piperacillin よりも2管，Mezlocillin, Carbenicillin よりも約5管程度すぐれた抗菌力である (Fig.4)。

E. coli 50 株における PC-904 の抗菌力は，10^8/ml 接種では 3.13μg/ml に，10^6/ml 接種では 1.56μg/ml にピークがあるが全体に分布している (Fig.5)。10^8/ml 接種では PC-904 は Piperacillin, Mezlocillin とほぼ同

Fig.2 Antibacterial activity against clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* 53 strains

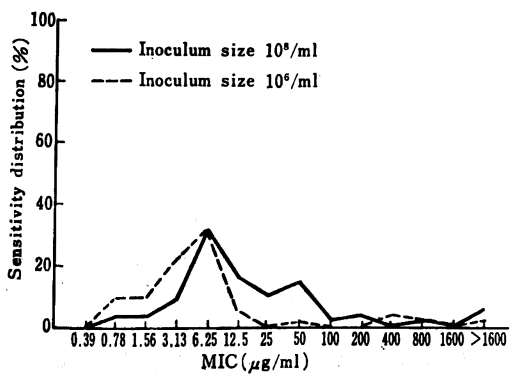


Fig.3 Antimicrobial activity of PC-904 and other agents against clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* 53 strains (inoculum size 10^8/ml)

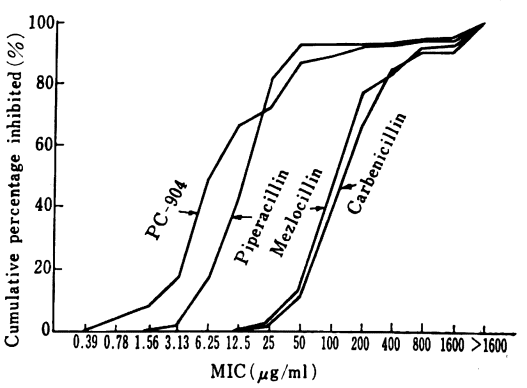


Fig.4 Antimicrobial activity of PC-904 and other agents against clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* 53 strains (inoculum size 10^6/ml)

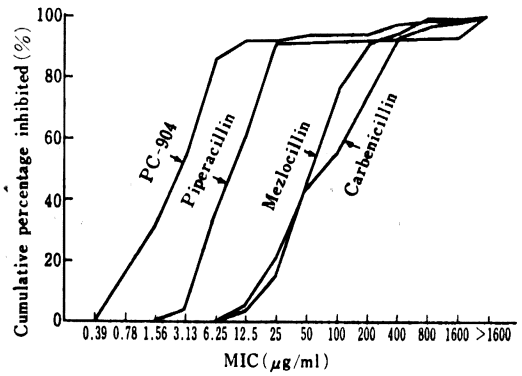


Fig.5 Antibacterial activity against clinically isolated *Escherichia coli* 50 strains

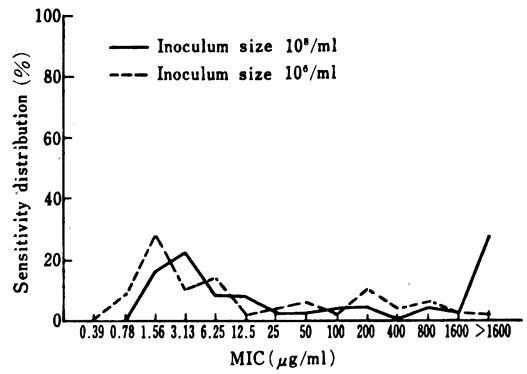
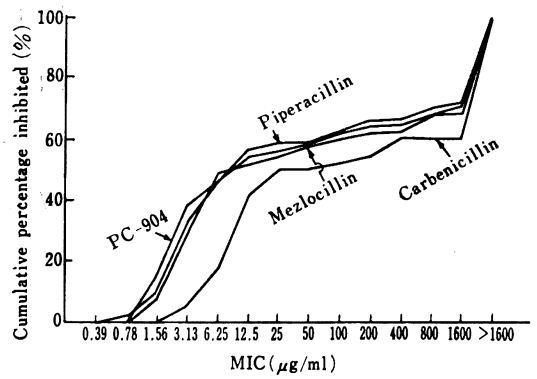


Fig.6 Antimicrobial activity of PC-904 and other agents against clinically isolated *E. coli* 50 strains (inoculum size 10^8/ml)



程度の抗菌力であり，いずれも Carbenicillin より2管ほどすぐれている (Fig.6)。

10^6/ml 接種でもこの傾向は変らず，また Carbenicillin では 1600μg/ml にても発育阻止されない株が 18 株 (36%) あるのに対し，他の3剤はごく少数株である (Fig. 7)。

Fig.7 Antimicrobial activity of PC-904 and other agents against clinically isolated *E. coli* 50 strains (inoculum size 10^6/ml)

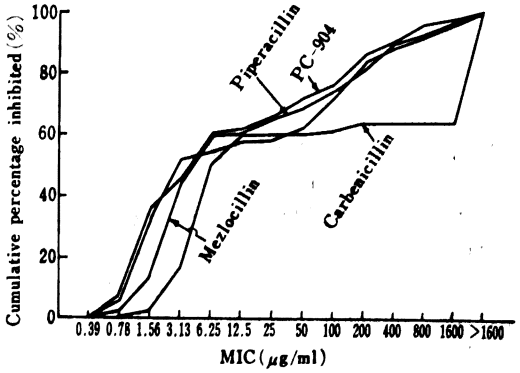


Fig.8 Antibacterial activity against clinically isolated *Klebsiella pneumoniae* 50 strains

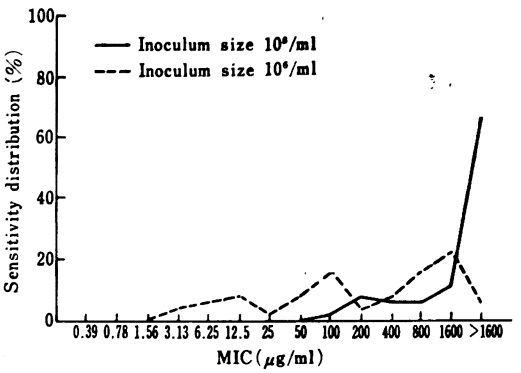
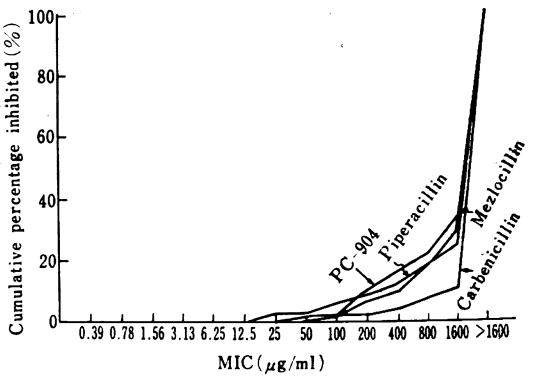


Fig.9 Antimicrobial activity of PC-904 and other agents against clinically isolated *Klebsiella pneumoniae* 50 strains (inoculum size 10^8/ml)



Klebsiella pneumoniae 50 株に対する PC-904 の抗菌力は Fig.8 に示すように，10^8/ml 接種では大部分の株が高度耐性であるが，接種菌量を減ずると，少数株ながら 12.5μg/ml までに発育阻止される株や，100μg/ml にて発育阻止される株がある。この現象は Piperacillin, Mezlocillin についてもみられ，10^8/ml 接種では Car-

Fig. 10 Antimicrobial activity of PC-904 and other agents against clinically isolated *Klebsiella pneumoniae* 50 strains (inoculum size 10^6/ml)

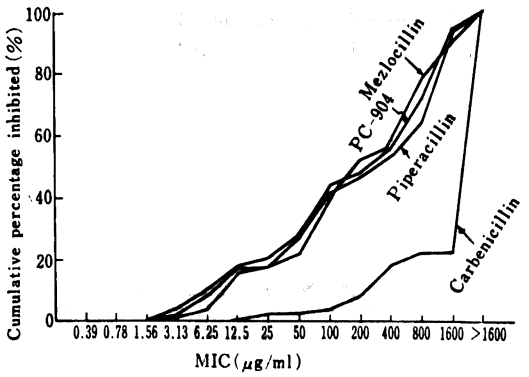
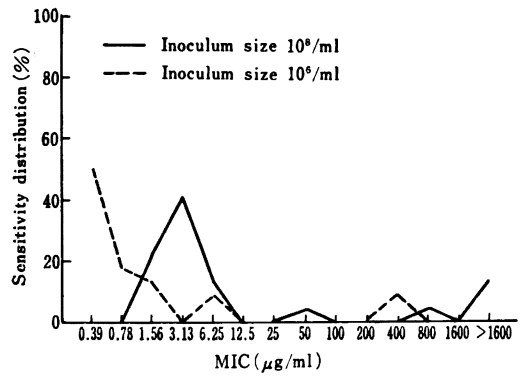


Fig. 11 Antibacterial activity against clinically isolated *Proteus mirabilis* 22 strains



benicillin を含めていずれも大部分が高度耐性菌であるのに対し (Fig. 9), 10^6/ml 接種では Carbenicillin がその傾向にほとんど変化がないのに対し, PC-904, Piperacillin, Mezlocillin は低濃度にて発育阻止される株がみられる (Fig. 10)。これら3剤間には感受性に差はみられない。

Proteus mirabilis 22 株に対して PC-904 はすぐれた抗菌力を有し, 10^8/ml 接種では 3.13μg/ml にピークがあり, 6.25μg/ml までに大部分の株が発育阻止され, 10^6/ml 接種では 0.39μg/ml にピークがあり, 1.56μg/ml までに大部分が発育阻止される (Fig. 11)。

10^8/ml 接種では Piperacillin が最もすぐれた抗菌力であり, PC-904 は Mezlocillin と同じ抗菌力である (Fig. 12)。10^6/ml 接種では PC-904, Piperacillin, Mezlocillin はほとんど同じ抗菌力であり, いずれも Carbenicillin よりもすぐれている (Fig. 13)。

Indole-positive *Proteus* sp. 19 株においては, 10^8/ml 接種では 12.5μg/ml, 200μg/ml および >1600μg/ml と3つのピークがみられるが, 10^6/ml 接種では多くの

Fig. 12 Antimicrobial activity of PC-904 and other agents against clinically isolated *Proteus mirabilis* 22 strains (inoculum size 10^8/ml)

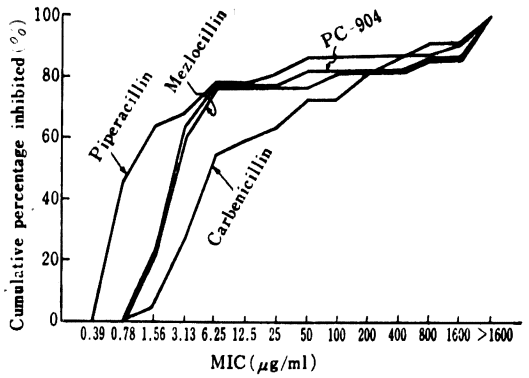
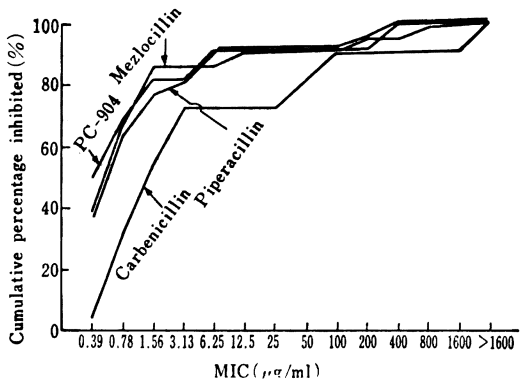


Fig. 13 Antimicrobial activity of PC-904 and other agents against clinically isolated *Proteus mirabilis* 22 strains (inoculum size 10^6/ml)



株が 1.56μg/ml までに発育阻止される (Fig. 14)。10^8/ml 接種では PC-904, Piperacillin, Mezlocillin はいずれも Carbenicillin よりもすぐれた抗菌力である (Fig. 15)。10^6/ml 接種では PC-904 は Piperacillin とともに最もすぐれた抗菌力である (Fig. 16)。

Serratia marcescens 15 株においては, 10^8/ml, 10^6/ml 接種のいずれも高度耐性である (Fig. 17)。検討した4剤は 10^8/ml 接種ではいずれも高度耐性であるが (Fig. 18), PC-904, Mezlocillin, Carbenicillin は接種菌量を減じてもその傾向にほとんど変化がないのに対し, Piperacillin は 100μg/ml にて発育阻止される株が多くみられた (Fig. 19)。

II. PC-904 の one shot 静注による血圧の変動

PC-904 の薬理作用のうち, 血圧に及ぼす影響を検討した。

1. 対 象

volunteer 2名と, 入院患者1名について PC-904 を静脈内投与して血圧の変動を検討した。volunteer 2名

Fig. 14 Antibacterial activity against clinically isolated indole positive *Proteus* sp. 19 strains

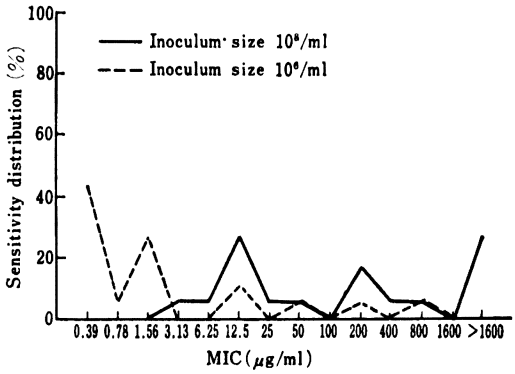


Fig. 15 Antimicrobial activity of PC-904 and other agents against clinically isolated indole positive *Proteus* sp. 19 strains (inoculum size 10^8/ml)

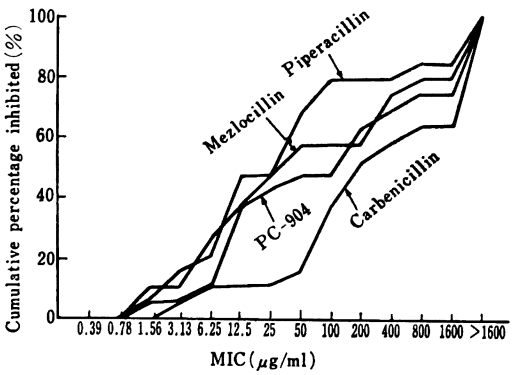
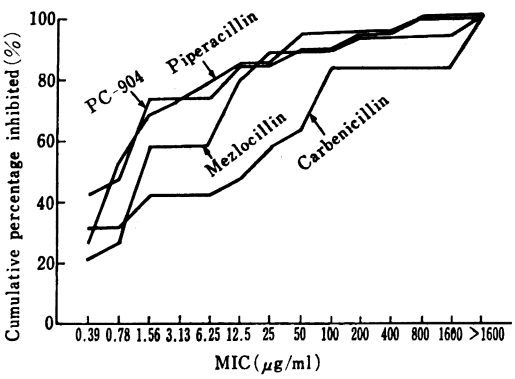


Fig. 16 Antimicrobial activity of PC-904 and other agents against clinically isolated indole positive *Proteus* sp. 19 strains (inoculum size 10^6/ml)



は 20～21 歳，体重はともに 59 kg の健康成人男子である。入院患者は前立腺癌患者，年齢 67 歳，体重 50 kg である。

2. 方 法

Fig. 17 Antibacterial activity against clinically isolated *Serratia marcescens* 15 strains

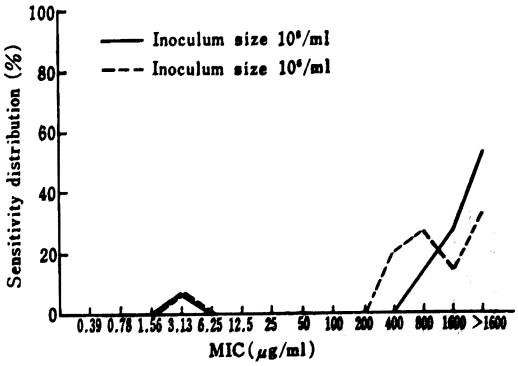


Fig. 18 Antimicrobial activity of PC-904 and other agents against clinically isolated *Serratia marcescens* 15 strains (inoculum size 10^8/ml)

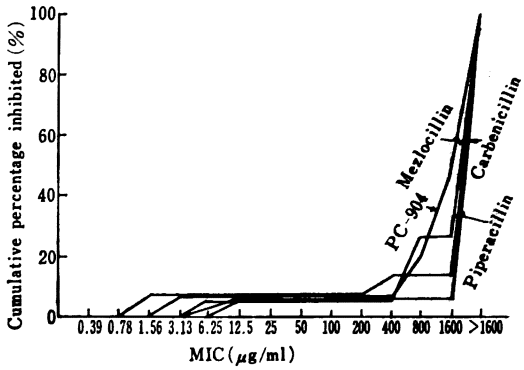
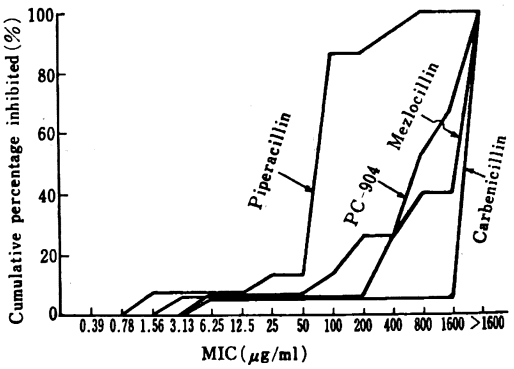


Fig. 19 Antimicrobial activity of PC-904 and other agents against clinically isolated *Serratia marcescens* 15 strains (inoculum size 10^6/ml)



溶解液は生理的食塩水 40 ml を用いて，PC-904 500 mg (8.5 mg/kg, 1.25% 溶液)，1000 mg (17 mg/kg, 2.5% 溶液)，2000 mg (34 mg/kg, 5% 溶液) および control として Carbenicillin 2000 mg (34 mg, 5% 溶液) を正確に 3 分間で肘静脈から投与し，投与開始後

Fig. 20 Changes of blood pressure in healthy adult owing to intravenous administration of PC-904 and Carbenicilin (volunteer A; body weight 59 kg)

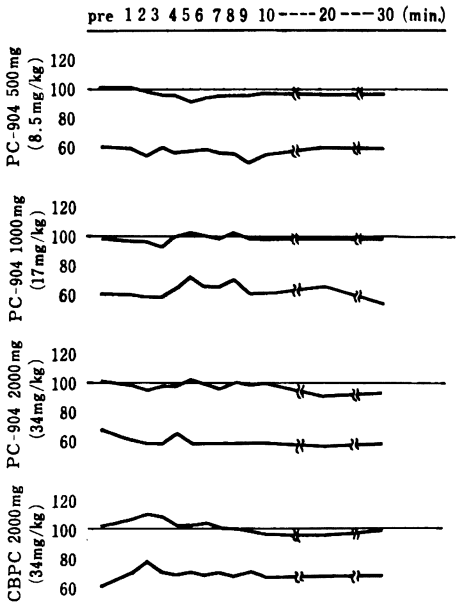


Fig. 21 Changes of blood pressure in healthy adult owing to intravenuos administration of PC-904 and Carbenicillin (volunteer B; body weight 59 kg)

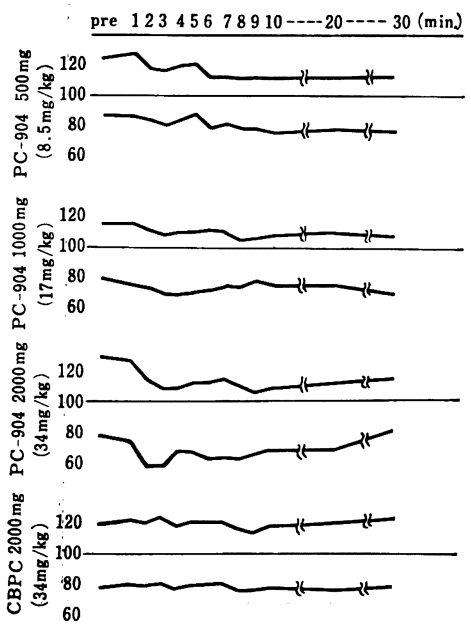
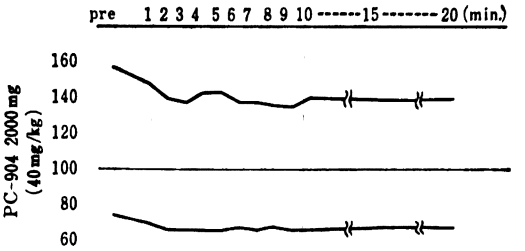


Fig. 22 Changes of blood pressure in the patient owing to intravenous administration of PC-904 (The patient with cancer of prostate; body weight 50 kg)



20～30 分まで血圧を測定した。

3. 結 果

volunteer A では PC-904 500 mg 投与では，投与開始5分後で 8 mmHg 程度の血圧の低下であった。1000 mg では投与開始後3分で6 mmHg，2000 mg では2分で 6 mmHg 程度の血圧下降であった。Carbenicillin 2000 mg 投与では逆に一時的に血圧の上昇をみた (Fig. 20)。

Volunteer B では PC-904 500 mg 投与で，投与開始3分で 8 mmHg 下降し，投与 30 分後でも 12 mmHg 下降していた。1000 mg 投与では8分で 12 mmHg，2000 mg 投与では投与開始3分に 20mmHg の下降をみとめている。いずれも血圧の回復は緩徐である。

Carbenicillin 2000 mg 投与ではまったく血圧の変化はみとめていない (Fig. 21)。

次に入院患者では投与開始3分で 20 mmHg 下降し，20分後にも投与前より 18 mmHg 程度低い状態であった (Fig. 22)。この症例では Carbenicillin 投与の検討は行なっていない。

volunteer，患者いずれも心拍数は変化なく，自覚的には異常所見はみとめなかった。

III. 臨 床 的 検 討

複雑性尿路感染症患者に PC-904 を投与し，その臨床的効果を検討した。

1. 対象および方法

当科入院患者で，尿路に基礎疾患を有し，起炎菌が 10^4/ml 以上あり，尿中白血球が 400 倍視野にて毎視野 10 コ以上みられる複雑性尿路感染症患者に PC-904 を投与した。

投与方法は PC-904 を生理的食塩水ないし5%ブドウ糖液 500 ml に溶解し約2時間かけて点滴静注，ないし生理的食塩水 40ml に溶解して，約3分間で静脈内投与した。PC-904 の1日投与量は 1～2g，投与回数は1日2回，投与期間は5日間とした。併せて PC-904 の投与前後において，検血一般，GOT, GPT，アルカリフォスファターゼ (Al-P), BUN，クレアチニンを測定し，PC-904 の全身的影響を検討した。

Table 1 Clinical results of complicated urinary tract infection by PC-904 treatment

	Case	Diagnosis	Catheter	Dose	Before administration		After administration		Response	Side effect	MIC of pathogens (μg/ml)
					Organism	Pyuria	Organism	Pyuria			
1	N. F. 45yrs male	Chronic pyelonephritis Sponge kidney	Cystostomy	2g×5days DI*	*Serratia* 10^5/ml	++	Sterile	++	Good	Free	1,600
2	A. N. 77yrs male	Chronic cystitis Prostate hypertrophy	Free	1g×5days DI	*Pseudomonas* 10^6/ml	10/F	*Pseudomonas* 10^5/ml	20/F	Poor	Free	400
3	S. H. 54yrs female	Chronic pyelonephritis Left hydronephrosis	Free	1g×5days DI	*Klebsiella* 10^7/ml	++	*Klebsiella* 10^7/ml	2/F	Poor	Free	800
4	Y. K. 24yrs male	Chronic pyelonephritis Right renal stone	Free	1g×5days DI	*Pseudomonas* 10^7/ml	++	Sterile	15/F	Good	Free	1.56
5	S. T. 70yrs male	Chronic cystitis Prostate hypertrophy	Urethra	1g×5days DI	*Enterobacter* 10^4/ml	++	*Serratia* 10^4/ml	20/F	Poor	Free	1,600
6	M. J. 67yrs male	Chronic cystitis Bladder cancer	Free	2g×5days IV**	*Serratia* 10^7/ml	++	*Serratia* 10^7/ml	20/F	Poor	Free	1,600
7	I. H. 53yrs male	Chronic cystitis Prostate hypertrophy	Urethra	2g×5days IV	*E. coli* 10^5/ml	10/F	Sterile	0/F	Excellent	Free	800
8	Z. O. 64yrs male	Chronic cystitis Prostate cancer	Free	2g×5days IV	*Proteus mirabilis* 10^7/ml	10/F	*Proteus mirabilis* 10^3/ml	0/F	Poor	Free	0.78
9	S. K. 38yrs female	Chronic cystitis Bladder dysfunction	Urethra	2g×5days IV	*Klebsiella* 10^7/ml	++	*Klebsiella* 10^4/ml	20/F	Poor	Free	1.56
10	U. T. 47yrs male	Chronic pyelonephritis Left renal stone	Free	2g×5days IV	*Pseudomonas* 10^4/ml	10/F	Sterile	8/F	Good	Free	1.56

* DI : Drip infusion, ** IV : Intravenous administration

Table 2 Clinical response with administration of PC-904 in the complicated urinary tract infections (1)

Results	No.
Excellent	1
Good	3
Poor	6
Total	10

Table 3 Clinical response with administration of PC-904 in the complicated urinary tract infections (2)

	Excellent	Good	Poor
1g/day×5 days DI*		1	3(1)***
2g/day×5 days DI		1 (1)	
2g/day×5 days IV**	1 (1)	1	3 (1)

* Dripping infusion,
** Intravenous administration
*** Numbers in parentheses refer to the catheterized patients.

Table 4 Bacteriological response with administration of PC-904 in the complicated urinary tract infections

Pathogens	Eradicated	Decreased	Changed	Persisted
E. coli	1(1)*			
Klebsiella pneumoniae				2 (1)
Serratia marcescens	1 (1)			1
Enterobacter aerogenes			1 (1)	
Proteus mirabilis				1
Pseudomonas aeruginosa	2			1
Total	4		1	5

* Numbers in parentheses refer to the catheterized patients.

2. 効果判定

PC-904 の効果判定は UTI 研究会の複雑性尿路感染症の効果判定基準[3]に従った。

3. 結 果

複雑性尿路感染症患者 10 名に PC-904 を投与した。年齢は 24～77 歳，男8名，女2名である。投与量，投与方法は，1日 1g 5日間点滴静注4名，1日 2g 5日間点滴静注1名，1日 2g 5日間 one shot 静注5名である。おのおのの症例を一括して Table 1 に示す。起炎菌は *E. coli* 1, *Klebsiella pneumoniae* 2, *Serratia marcescens* 2, *Enterobacter aerogenes* 1, *Proteus mirabilis* 1, *Pseudomonas aeruginosa* 3 である。

Table 5 Clinical response with administration of PC-904 in the complicated urinary tract infections (3)

MIC of pathogens*	Excellent	Good	Poor	Total
more than 100μg/ml	1 (1)**	1 (1)	4 (1)	6 (3)
less than 100μg/ml		2	2 (1)	4 (1)
Total	1 (1)	3 (1)	6 (2)	10 (4)

* Inoculum size 10^6/ml
** Numbers in parentheses refer to the catheterized patients.

Table 6 Bacteriological response with administration of PC-904 in the complicated urinary tract infections

MIC of pathogens*	Eradicated	Decreased	Changed	Persisted
more than 100μg/ml	2(2)**		1 (1)	3
less than 100μg/ml	2			2 (1)
Total	4 (2)		1 (1)	5 (1)

* Inoculum size 10^6/ml
** Numbers in parentheses refer to the catheterized patients.

PC-904 による複雑性尿路感染症の臨床効果は，著効1例，有効3例，無効6例，有効率は 40% である (Table 2)。

投与量，投与方法別に効果をみると，1日 1g 点滴静注の4例のうち，有効1例，無効3例となり，1日 2g 点滴静注の1例は有効であった。1日 2g one shot 静注の5例は著効1例，有効1例，無効3例であり，カテーテル留置例でも1日 2g 投与した3例のうち2例は著効ないし有効であった (Table 3)。

PC-904 の細菌学的効果は，*E. coli* 1例，*Serratia marcescens* 1例，*Pseudomonas aeruginosa* 2例が消失，*Enterobacter aerogenes* が *Serratia marcescens* に菌交代，*Klebsiella pneumoniae* 2例，*Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* 各1例が存続した (Table 4)。

次に起炎菌に対する PC-904 の MIC と臨床効果，細菌学的効果について検討した。MICの測定は日本化学療法学会標準法によって行ない，接種菌量は 10^6/ml にて測定した。まず MIC と臨床効果の関係をみると，起炎菌の MIC が 100μg/ml 未満の4例では有効2例，無効2例であり，MIC が 100μg/ml 以上の6例では，無効が4例と多いが，著効，有効も各1例にみられた。しかも MIC が 100μg/ml 以上で，カテーテルを留置している例においても著効ないし有効例がみとめられた (Table 5)。

一方，MIC と細菌学的効果についてみると，MIC が 100μg/ml 未満の 4 例では消失 2 例，存続 2 例，MIC が 100μg/ml 以上の 6 例でも消失 2 例，菌交代 1 例，存続 3 例となっている（Table 6）。

以上に述べたように 10 例だけの検討であるが，起炎菌の MIC と臨床効果，細菌学的効果の間に一定の傾向はみいだせなかった。

4. 副作用

PC-904 を投与した患者の投与前および投与後の検査成績では，症例 3 で Al-P が 23 IU→85 IU へ，症例 7 で 42 IU→78 IU へと軽度上昇した。症例 3 は投与終了 2 週間後には 60 IU，症例 7 は 10 日後に 46 IU となっており，PC-904 による影響と思われる。なお症例 3 の GOT は 18 IU→16 IU，GPT は 12 IU→11 IU と正常範囲内の変動であり，症例 7 も GOT が 16 IU→27 IU，GPT が 13 IU→29 IU とやはり正常内の変動であった。また症例 8 では，原疾患である前立腺癌の骨転移のため投与前の Al-P が 203 IU であったが，増悪はみられなかった。症例 10 では好酸球が 2％→8％と上昇したが，その後の検査を行なっておらず，本剤の影響かどうかは不明である（Fig. 23, 24, 25）。アナフィラキシー，血管痛などは全例ともみとめなかった。

IV. 考　　察

基礎疾患の存在する，ないしはカテーテルを留置している複雑性尿路感染症は難治性であることが多い。その起炎菌もグラム陰性桿菌，とくに *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* が多く，最近は opportunistic pathogens として，従来人間に対して病原性が弱いとされており，しかも薬剤耐性の *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* の増加が指摘されている[1]。

これら以外にも，*Pseudomonas aeruginosa* 以外の *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Acinetobacter* などのブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌による感染症の増加も注目されている[4]。

これらグラム陰性桿菌感染症の治療薬として最近の抗生物質，とくに合成ペニシリン，セファロスポリン，Aminoglycoside 系抗生剤の開発が進んでいる[5),6)]。

PC-904は住友化学工業(株)にて開発された新合成ペニシリン剤で，抗菌スペクトラムは広く，*Pseudomonas aeruginosa* に対し，Gentamicin に近い抗菌力を示す[2]。

著者らは当教室の臨床分離菌のうち，グラム陰性桿菌の *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirablilis*, indole positive *Proteus* sp., *Serratia marcescens* に対する PC-904 の抗菌力を，Piperacillin, Mezlocillin および Carbenicillin と同時に測定し，次のような結果を得た。

まず *Pseudomonas aeruginosa* 53 株については，10^6/ml 接種では PC-904 はすぐれた抗菌力を示し，Piperacillin よりも 1 管，Mezlocillin, Carbenicillin よりも 4 管すぐれている。10^8/ml 接種では PC-904 は 3.13～6.25μg/ml にピークを有し，Piperacillin よりも 2 管，Mezlocillin, Carbenicillin よりも 4～5 管程度すぐれた抗菌力であり，*Pseudomonas aeruginosa* に対して Aminoglycoside 系抗生剤[7]のそれに近い抗菌力を示していることは，本剤が *Pseudomonas aeruginosa* 感染症治療薬として期待できる成績である。

E. coli 50 株については，10^8/ml 接種では PC-904 は Piperacillin, Mezlocillin とほぼ同程度の抗菌力であり，

Fig. 23 Laboratory findings : blood cell counts

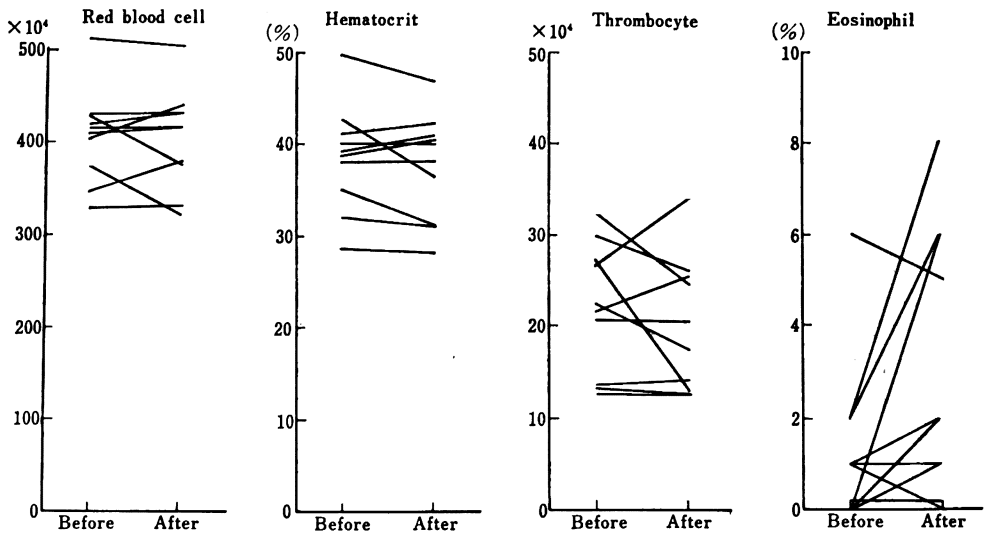


Fig. 24 Laboratory findings : hepatic functions

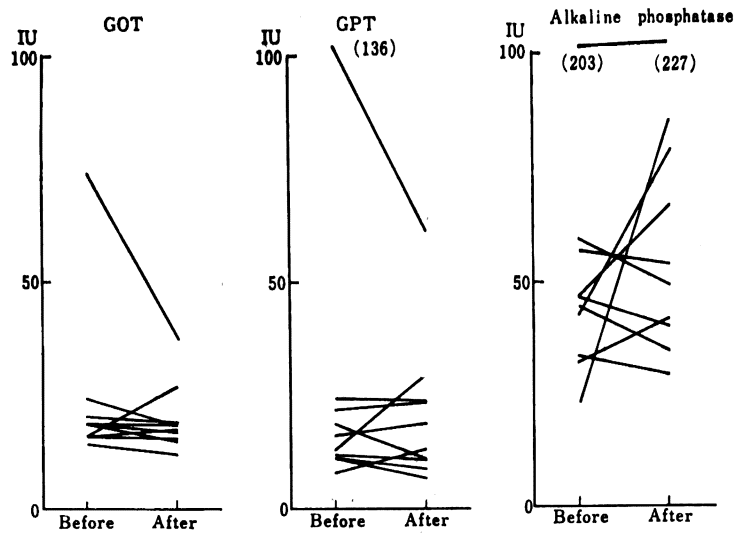
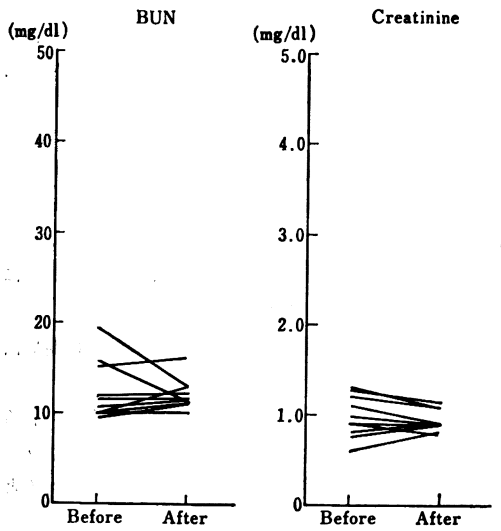


Fig. 25 Laboratory findings : renal functions



いずれも Carbenicillin より1～2管すぐれている。10^6/ml 接種でもその傾向はほとんど同じである。

Klebsiella pneumoniae 50株については，10^8/ml 接種では4剤ともいずれも高度耐性であるが，接種菌量を 10^6/ml にすると Carbenicillin はやはり高度耐性であるのに対して，PC-904, Piperacillin, Mezlocillin は高濃度ながらも感受性を示す株がみられ，試験管内抗菌力からみると *Klebsiella* 感染症の一部にも有効性を示しうることを示唆する成績である。

Proteus mirabilis 22株については，10^8/ml 接種では低濃度では Piperacillin がややすぐれており，PC-904 と Mezlocillin は同じ抗菌力であり，いずれも Carbenicillin より1～2管すぐれている。10^6/ml 接種では PC-904, Piperacillin, Mezlocillin はほぼ同程度ですぐれた抗菌力を有している。

Indole positive *Proteus* sp. 19株では，10^8/ml, 10^6/ml 接種のいずれにおいても PC-904, Piperacillin, Mezlocillin はほとんど同程度の抗菌力でありいずれも Carbenicillin よりもすぐれている。

Serratia marcescens 15株については，10^8/ml 接種では4剤とも大部分が高度耐性である。10^6/ml 接種にすると Piperacillin において 100μg/ml にて発育が阻止される株が11株（73.3%）あり，PC-904, Mezlocillin, Carbenicillinはやはり高度耐性であり，Aminoglycoside 系抗生剤の *Serratia* に対する抗菌力[8]との間にはかなり差がある。

PC-904 の吸収・排泄については，紺野の集計[2]では PC-904 1g 2時間点滴静注では血中濃度のピークは約 40μg/ml 前後，6時間後で 10μg/ml 前後であり，PC-904 2g 2時間点滴でのピークは約 50μg/ml，6時間後で約 3μg/ml となっている。

また，PC-904 250mg one shot 静注では 30 分後で約 30μg/ml 前後，PC-904 500mg one shot 静注では 15 分で 50～100μg/ml となっており，健康成人における血中濃度の生物学的半減期は投与量，投与経路にもよるが 0.5～2 時間とされている。

また，ヒトにおける尿中排泄率は投与量，投与経路とは関係なく，約 25% 前後と報告されており[2]，Mezlocillin[9]，Carbenicillin[10),11)]，Sulbenicillin[12),13)] などよりもかなり低いと考えられる。

さて，PC-904 を静脈内投与した際，血圧下降をきたす

ことが動物実験にて確認されている[8]。それによると，無麻酔イヌに PC-904 を 10～20mg/kg 急速静脈内投与した場合には血圧の変動はないが，30mg/kg では 30～40 mmHg, 50 mg/kg では 60 mmHg の血圧低下があるとしている。さらにペントバルビタール麻酔イヌでは 3 mg/kg の急速静脈内投与では血圧の変動をみないが，10 mg/kg では 50～100 mmHg, 30 mg/kg では 60～100 mmHg の血圧下降がある。一方，無麻酔イヌにおいて PC-904 100mg/kg を緩徐に静脈内投与した場合は血圧の変動はないが，250 mg/kg の場合は 10～15 mmHg の下降をみとめている。この原因については少なくとも PC-904 のヒスタミン遊離によるものではないとされている[14]。

著者らが行なった volunteer 2名における検討では，Carbenicillin では血圧の変動はないが，PC-904 の2000 mg (34 mg/kg) を3分間にて静脈内投与した際に1名において 20 mmHg の血圧下降をみとめている。また，患者1名に，PC-904 2000 mg (40mg/kg) 投与した場合にも 20 mmHg の血圧下降をみとめている。この患者は前立腺癌の治療としてエストロジェンの投与をうけており，心電図上は異常所見はないがエストロジェン投与による心・血管系の影響は全く否定できない症例である。

以上述べたように，健康成人にても PC-904 を急速に静脈内投与した場合に血圧が軽度ながら低下することがあること，また泌尿器疾患を有する患者は比較的高年齢者が多く，顕性あるいは不顕性の心・血管系の異常が多いことを考えると，細菌感染症の治療において PC-904 を投与する際，とくに投与量が多い場合には血圧の変動に一応注意しなければならないと考える。

PC-904 の複雑性尿路感染症の臨床効果は著効1例，有効3例，無効6例，有効率 40% であった。起炎菌別における効果では *Pseudomonas aeruginosa* 3例のうち2例が消失しており，試験管内抗菌力の結果を反映した結果といえよう。PC-904 の投与量別による効果は1日 1g 投与の4例は有効1例，無効3例であり，1日2g 投与の6例は著効1例，有効2例，無効3例と，1日2g 投与のほうが成績が良いが，柴田の集計[15]では両者の有効率に差はない。全般に PC-904 の尿路感染症における治療効果がやや低いのは PC-904 の尿中排泄が低いためによると考えられる。

起炎菌の MIC と臨床効果については，Mezlocillin[9] においてみられたように MIC が 100 μg/ml 未満の症例はいずれも起炎菌が消失するということは，PC-904 の場合には見い出せなかった。これは著者らの検討した症例数が少ないため，結論的なことはいえないが，PC-904 の尿中排泄率が低いということがある程度関与しているものと考える。

副作用については前述したように，急速に静脈内投与した場合に血圧の変動に充分注意を払わなければならない。また著者らの検討した症例のうち Al-P 軽度上昇をした症例が2例あり，この点も，今後検討しなければならない。さらに合成ペニシリン剤であるため，アナフィラキシーなどについても充分留意する必要がある。

V. 結　　語

新合成ペニシリン剤の PC-904 について基礎的および臨床的に検討して，次のような結果を得た。

1. PC-904 は *Pseudomonas aeruginosa* に対しては，MIC で 3.13～6.25 μg/ml にピークを有し，同時に測定した Piperacillin, Mezlocillin, Carbenicillin よりもすぐれた抗菌力を示す。*Klebsiella pneumoniae* については，接種菌量を減ずると Carbenicillin とは対照的に，比較的高濃度ながらも発育が阻止される株がみられる。*E. coli*, *Proteus mirabilis*, indole positive *Proteus* sp. にはいずれもすぐれた抗菌力を示す。*Serratia marcescens* に対する抗菌力は弱い。

2. PC-904 2000 mg を生理的食塩水 40 ml に溶解し，3分間で静脈内投与した際に volunteer のうち1名 (PC-904, 34 mg/kg) および前立腺癌患者1名 (PC-904, 40 mg/kg) において，20 mmHg の血圧下降をみとめた。

3. 複雑性尿路感染症患者 10 名に PC-904 を投与してその効果を検討した。著効1例，有効3例，無効6例，有効率 40% であった。起炎菌が *Pseudomonas aeruginosa* であった3例のうち2例は PC-904 投与にて *Pseudomonas aeruginosa* が消失した。

4. 起炎菌の MIC と効果の間に一定の傾向は見い出せなかった。

5. 副作用としては，PC-904 投与によると思われる Al-P の軽度上昇をみたものが2例あった。アナフィラキシー，静脈内投与による血管痛などは，全例ともみとめなかった。

文　　献

1) 清水喜八郎：感染症原因菌としてのグラム陰性桿菌。日本臨床 35：21～25, 1977
2) 第 25 回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。PC-904, 1977
3) UTI研究会：複雑性尿路感染性の効果判定基準。1977
4) 第 51 回日本感染症学会総会，シンポジウム。ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌と感染症，1977
5) 真下啓明：最近の感染症とその治療の問題点。最新医学 31：1253～1257, 1976
6) 上田泰，斎藤篤，山路武久，大森雅久，柴孝也，井原裕宣：グラム陰性桿菌感染症の化学療法。日本臨床 35：61～69, 1977

7) 宮本慎一，水戸部勝幸，寺田雅生，青山龍生，西尾彰，熊本悦明：Amikacin の尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 23：2151～2157，1975
8) 那須勝，猿渡勝彦，中富昌夫，森信興，斎藤厚，原耕平：最近の臨床材料から分離された *Serratia marcescens* の化学療法剤感受性。Chemotherapy 25：397～404，1977
9) 宮本慎一，酒井茂，西尾彰，熊本悦明：Mezlocillin の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 投稿中
10) 真下啓明，加藤康道，斎藤玲，富沢磨須美，古川博，桜庭喬匠，松本義孝，田中一志，松井克彦，藤根勝，中山一朗，小島愛児：Carbenicillin の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 17：1117～1124，1969
11) 大越正秋，名出頼男，川村猛，鈴木恵三，川上隆，長久保一朗，長谷川昭：尿路感染症における Carbenicillin の応用。Chemotherapy 17：1231～1237，1969
12) 三木文雄，東朋嗣，岩崎鳴，赤尾満，尾崎達郎，杉山浩士，羽田岡，浅井倶和：Sulfobenzylpenicillin に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 19：954～960，1971
13) 石神襄次，原信二，三田俊彦，斎藤博，守殿貞夫：尿路感染症に対する Sulfobenzylpenicillin の使用経験。Chemotherapy 17：1037～1042，1971
14) 荒谷春恵，山中康光：PC-904 研究会記録。1976
15) 柴田清人：第 25 回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。PC-904，1977

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PC-904

SHIN-ICHI MIYAMOTO, SHIGERU SAKAI, AKIRA NISHIO
and YOSHIAKI KUMAMOTO
Department of Urology, Sapporo Medical College

PC-904, a new semisynthetic penicillin, has a wide spectrum of activity against Gram positive and Gram negative bacteria. Antimicrobial activity of PC-904 against clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* is superior to piperacillin, mezlocillin and carbenicillin. Against *E. coli*, *Proteus mirabilis* and indole positive *Proteus* sp., PC-904 is similar to piperacillin and mezlocillin, and all of them are superior to Carbenicillin.

One of the volunteers and a patient with cancer of prostate receiving Estrogen experienced the fall of blood pressure 20 mmHg as a result of rapidly intravenous administration of 2000 mg of PC-904.

Ten patients with complicated urinary tract infections received PC-904 intravenously for five days. Clinical response is found to be excellent in one, good in three and poor in six cases.

No significant differences of clinical response are observed between two groups, one is the group of initial bacteria with MIC more than 100 μg/ml, and the other less than 100 μg/ml.

No adverse reactions are observed during the present study, except elevations of alkaline phosphatase value in two cases.