

泌尿器科領域における PC-904 の検討

河村 信夫・鮫 島 正 継

東海大学医学部泌尿器科学教室

(主任:大越正秋教授)

PC-904 は住友化学工業株式会社によって開発された, Penicillin 系の新抗生物質である¹⁾²⁾。

今回われわれは, この薬剤について, 基礎的ならびに臨床的な検討を行ない, 若干の知見を得たので報告する。

I. 基礎的検討

1. 保存菌株に対する MIC について

PC-904 の MIC を菌数 10^8 および 10^9 の場合について検討した³⁾。

Table 1 のように, *Staphylococcus* では $0.8\mu\text{g/ml}$, *E. coli* では $1.56\mu\text{g/ml}$ あたりに MIC のピークがあるが, *Klebsiella* では $12.5\mu\text{g/ml}$, *Proteus* では $6.25\mu\text{g/ml}$ で, これらに比してやや高い。

2. 健常人血清内濃度について

健康な成人の volunteer (学生) 5 人に, PC-904 500mg を 300ml キシリトールに溶解したものを, 30 分かけて点滴静注し, 1, 2, 4 hr 後に血清内濃度を測定し, Fig. 1 のような結果を得た。時間は点滴終了後である。体重による体内濃度の差が顕著にみられ, 体重の少ない者ほど濃度が高い。4 時間では 5 例とも, 血清中にはほとんど見られなくなった。

3. 人包皮および睾丸内濃度について

臨床的に得られた包皮 1 検体, 睾丸 2 検体について, PC-904 の組織内濃度を測定し, Table 2 のような結果を得た。

包皮は 1g 筋注後, 約 1 時間してから切除したものについて測定し, 睾丸は 1 検体は 1 時間後に, 他は時間がかかって 4 時間後に摘出した。いずれも前立腺癌の症例

Table 1-1 MIK von PC-904 (10^8)

μg	≤ 0.05	0.1	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>Citrobacter</i>	1											1
<i>Klebsiella</i>									2	2		1
<i>Pseudomonas</i>			1		1	2	1					1
<i>Proteus vulgaris</i>	}						1	1	1			1
<i>Proteus morgani</i>							3	4	1			
<i>Proteus mirabilis</i>							15	10	5		5	
<i>E. coli</i>				2	3	15	10	5				
<i>Enterobacter</i>	1					2						
<i>Enterococcus</i>	1				1	3	2					
<i>Staphylococcus</i>				4	3	1		1	1			

Table 1-2 MIK von PC-904 (10^9)

μg	≤ 0.05	0.1	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>Citrobacter</i>	1											1
<i>Klebsiella</i>									2	1		2
<i>Pseudomonas</i>			1			1			1			1
<i>Proteus vulgaris</i>	}						1			1		1
<i>Proteus morgani</i>												
<i>Proteus mirabilis</i>						1		3	2			1
<i>E. coli</i>					2	13	8	8	1	2		12
<i>Enterobacter</i>	1					2						
<i>Enterococcus</i>	1					3	1	2				
<i>Staphylococcus</i>				2	5	1			1			1

Table 2 Konzentration der Genitalorganen von PC-904

Probe	Methode & Menge		Zeit nach Administration	Konzentration (µg/g)
Vorhaut	i. m.	1g	1 st	3.3
Hoden	i. m.	0.5g	1 st	<0.65
Hoden	i. p.	2g	4 st	<1.1
Nebenhoden	i. p.	2g	4 st	<1.1

Fig. 1 Menschenserum Konzentration von PC-904 nach i. v. Geben des 500 mg/1300 ml Xylitol

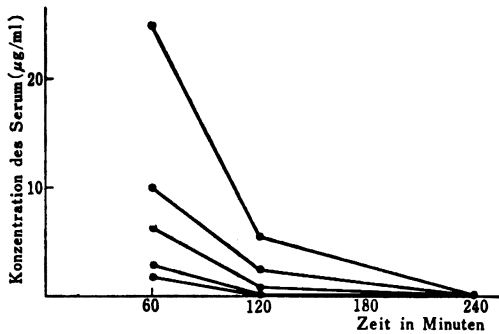
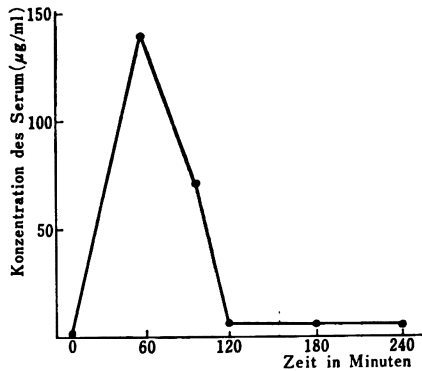


Fig. 2 Rattenserum Konzentration von PC-904 nach Blaseninstillation 2g/8ml physiologisch Kochsalzlösung 3ml



である。

4. ラット膀胱からの吸収について

膀胱からの薬剤の再吸収の程度を知る1方法として、ラットの膀胱からのPC-904の吸収実験を行なった。体重約300gの雄ラット5匹を、エーテルとネブタール併用の麻酔下に開腹し、両側精管、精囊頸を結紮し、膀胱頸部を結紮し、尿道を二重に結紮し、両側尿管を結紮した後、もう片方の尿管から膀胱方向にPC-904 2gを8mlの生理食塩水にとかしたものを3ml注入しただちにその側の尿管も結紮した。注入後、経時的に1匹ずつ殺して、その血清中PC-904濃度を測定した。結果はFig.2のとおりで、注入後1時間で血清中濃度はピークに達し、2時間以後はほぼ0になる。ラット膀胱内

に3mlは相等な強圧であるため、この値がただちに生理的な再吸収に比例するとは考えられないが、少なくともこれだけの量のもを吸収し、腎以外のところで排泄または代謝する能力のあることが明らかになった。

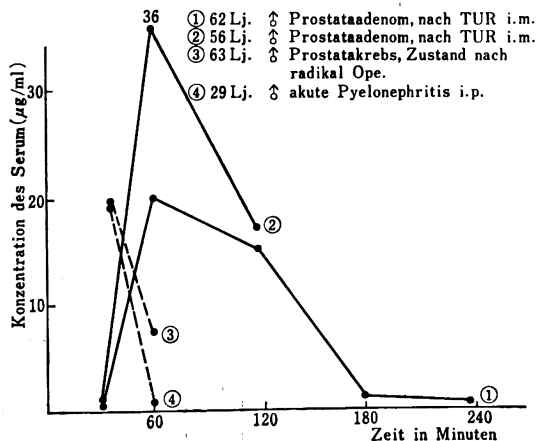
II. 臨床的検討

投与法は点滴静注の場合は、PC-904, 0.5~1.0gを1日2回、乳酸ソーダ加リンゲル液500mlに溶解したものを、120分かけて点滴静注を行なった。筋注の場合は、PC-904, 0.25~1.0gを添付の生理食塩水4~16mlに溶解後、腎筋部に筋注を行なった。PC-904を投与した9例の患者について、投与日数3~5日、平均3.8日、投与総量1.25~10g、平均8.5gであった(Table 3)。

そのうち、細菌陰性または菌数過少のため判定不能が4例あり、残る5例のうち4例を有効、1例を無効と判定した。この5例は、第3例を除いて、いわゆる複雑性尿路感染症である。第3例は使用後に*Klebsiella*が出現しているため、無効と判定した。

副作用については、とくに顕著なものはなかったが、筋注を行なった症例では、すべての患者が非常な疼痛を訴え、とくに第3例では初回以後は筋注での投与不能で、点滴で用いざるを得なくなった。疼痛を副作用の1つと考えれば、筋注を行なった全例が疼痛を訴えており、9例中4例の副作用といえる。あまりに疼痛の訴え

Fig. 3 Menschenserum Konzentration von PC-904 bei Patienten



- ① 62 Lj. ♂ Prostataadenom, nach TUR i. m.
- ② 56 Lj. ♂ Prostataadenom, nach TUR i. m.
- ③ 63 Lj. ♂ Prostatakrebs, Zustand nach radikal Ope.
- ④ 29 Lj. ♂ akute Pyelonephritis i. p.

Table 3 Klinischesresultat von PC-904

Nr. Name	Geschlecht Alter	Diagnose	Dosierung	Urinbakterie	Urin- leuko- zyten	Effekt	Nebenreaktion
1 T.O.	M 29	Ed.-Nierenbeckenstein, Zustand nach L-Ureterotomie	1g×2×5 T(P)	vor : <i>Pseudomonas</i> nach : Negativ	10 ⁵ /ml	Gut	(-)
2 I.K.	F 59	Chr. Pyelonephritis, Zustand nach Uteruskrebs ope.	1g×2×4 T(P)	vor : <i>E. coli</i> nach : Negativ	10 ⁷ /ml	Gut	(-)
3 Y.Y.	M 57	Akute Pyelonephritis	0.5g×1×1 T(M) 0.5g×1×3 T(P)	vor : <i>E. coli</i> nach : Negativ	10 ⁷ /ml	Gut	(-)
4 S.I.	M 63	Prostatakrebs Chr. Zystitis	1g×2×4 T(M)	vor : <i>Enterococcus</i> nach : <i>Staph. epid.</i>	10 ⁷ /ml 10 ² /ml	Gut	(-)
5 N.S.	M 56	Prostataadenom Zustand nach TUR	0.25g×2×3 T(M)	vor : Negativ nach : <i>Klebsiella</i>	10 ⁵ /ml	Schlecht	(-)
6 S.W.	M 62	Prostataadenom Zustand nach TUR	1g×2×2 T(P) 1g×2×2 T(M)	vor : Negativ nach : Negativ	- #	Unbekannt	(-)
7 S.I.	M 62	L-Nierentumor Zustand nach Radicalnephrektomie	1g×2×3 T(P)	vor : <i>Enteroc., E. coli</i> nach : <i>Staphylo., Corynebac.</i>	10 ³ /ml 10 ⁷ /ml	Unbekannt	(-)
8 T.S.	M 69	Zustand nach Radicale ope. fur Prostatakrebs Chr. Zystitis	0.25g×2×2.5 T(P)	vor : <i>Pseudomonas</i> nach : <i>Candida</i>	10 ³ /ml 10 ⁷ /ml	Unbekannt	(-)
9 H.M.	M 29	Akute Pyelonephritis	0.5g×1×4 T(P)	vor : Negativ nach : Negativ	# ?	Unbekannt	(-)

Table 4 Klinischenresultat gegen Bakterien

Bakteria	Verschwanden	Neulich gefunden nach PC-904 Administration
<i>Pseudomonas</i>	1	
<i>E. coli</i>	2	
<i>Enterococcus</i>	1	
<i>Klebsiella</i>		1

があるため、以後の症例は 500ml 乳酸ソーダ加リンゲル液に PC-904 を混入し点滴で使用した。したがって投与期間は最長 5 日間のものしかない。

次に細菌別の効果を Table 4 に示す。 *Pseudomonas* が消失していることには注目すべきであろう。

これらの臨床例のうち、症例 6, 5, 4, 9 については、投与初日の血清中濃度を測定した。患者の状態や技術的な問題により、症例 4, 9 は 2 回しか測定できなかったが、参考に供するためにここへ示した (Fig. 3)。

III. 総 括

PC-904 は one shot 静注も可能であることが、最近明らかにされたが、われわれが治験を行なった段階では、まだ若干の心配が残されていたため、点滴投与または筋注による他はなかった。点滴投与の場合は、基礎的データからも臨床的データからも、4 時間位で排泄されてしまうので、1 日使用量 2g では不足も増量することが望ましいと考える。尿中排泄が 25% 前後であるので尿路感染症にも適している。また、睾丸への移行

が少ないので、造精能には影響しないと考えられるが、包皮内の濃度も少ないので、包皮の炎症にはあまり適さぬと考えられる。臨床的效果は、5 例の検討結果では割合良いようである。

IV. 結 語

1. PC-904 の MIC を、尿路感染症由来の保存株について測定し、 *E. coli* には 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、 *Staphylococcus* では 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 値を得た。

2. 健康人 5 人について血中濃度を測定し、点滴投与では 4 時間位で排泄されることをみとめた。

3. ラット膀胱からの吸収の測定では、1 時間で血清中に最高になる。以後、血清中からなくなってくるのは肝からの排泄と考えられる。

4. 臨床的に 5 例中、4 例有効、1 例無効、副作用なしの結果を得た。

5. 筋注投与は疼痛が激しいため、実行困難のように思われた。

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
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。 *Chemotherapy* 16: 98, 1968

DIE KLINISCHE ERFAHRUNG ÜBER PC-904 FÜR UROGENITALE INFECTION

NOBUO KAWAMURA und MASATSUGU SAMESHIMA

Urologische Klinik und Poliklinik, Medizinische Abteilung d.

Tokai Universität. Isehara

(Chef: Prof. MASAOKI OHKOSHI)

Die Kurzfassung.

1. MIC von PC-904 gemessen. Für *E. coli* war sie 1.56 $\mu\text{g/ml}$ und für *Staphylococcus* war 0.8 $\mu\text{g/ml}$.

2. Die Blutkonzentration von PC-904 für der normalen Menschen, ergab fast die komplette Ausscheidung während 4 st. nach i. v. Geben.

3. Die Rattenblase mag die PC-904 von ihre Schleimhaut absorbieren.

4. Klinische Erwertung der PC-904 ergab den Resultat in unten. Vier Fülle effektiv, beikomprimierte Urogenitalinfektionen.

5. Weil zu stark schmerzhaft ist, empfehlen wir kein i. m. Spritze der PC-904.