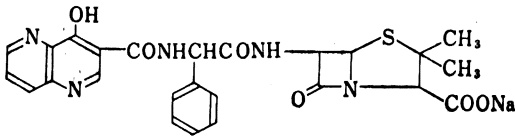


PC-904 の基礎的, 臨床的検討

酒井俊助・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

PC-904 は住友化学工業株式会社において新しく合成された注射用半合成ペニシリンで, ABPC の benzyl 基 α 位炭素の amino 基に 4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxylic acid が amido 結合した下記のような化学構造式をもつものである¹⁾。



われわれは本剤の開発目的であるグラム陰性桿菌群に対して有効であるかどうかを含めた若干の基礎的ならびに臨床効果についての検討を加える機会を得たので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力の検討

i) 実験方法

当教室保存の標準株 12 株と尿路感染症を有する患者の尿由来の *Pseudomonas aeruginosa* 120 株, および *Klebsiella* species 71 株について CBPC を対照薬剤として PC-904 の MIC を測定した。

標準株については接種菌量 10^8 cells/ml, 臨床分離の *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* species については接種菌量 10^8 , 10^6 cells/ml の両者に関して行なった。培地は Heart Infusion Agar (栄研) とし, 測定法は日本化学療法学会標準法に従った。

ii) 実験成績

標準株 12 株の MIC は Table 1 に示すように, グラム陽性菌群では CBPC とほぼ同様であるが, グラム陰性菌のうちとくに *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* においては CBPC より優れた抗菌力を示した。

臨床分離株 *Pseudomonas* 120 株については Fig. 1 に示すように, 10^8 cells/ml では PC-904 の MIC のピークは $3.1 \mu\text{g/ml}$, CBPC のピークは $100 \mu\text{g/ml}$ であり, CBPC よりも 5 管ほど優れた抗菌力を示した。 10^6 cells/ml では Fig. 2 に示すように, PC-904 のピークは 1 管下って $1.6 \mu\text{g/ml}$ となり, $100 \mu\text{g/ml}$ を超えた耐性株は 1 株だけとなった。次に, 臨床分離株 *Klebsiella* species 71 株については Fig. 3 に示すように,

10^6 cells/ml では両薬剤のピークは $100 \mu\text{g/ml}$ 以上にある, PC-904 の場合は $12.5 \mu\text{g/ml}$ に小さなピークもみられる。 10^6 cells/ml 接種では Fig. 4 に示すように, PC-904 では $6.3 \mu\text{g/ml}$ と $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の 2 つのピークに別れるが, CBPC では 10^6 cells/ml の場合と大差がなかった。

Table 1 Antibacterial activity of PC-904 and CBPC against standard strains

(MIC : $\mu\text{g/ml}$)

Standard strains	PC-904	CBPC
Gram-positive bacteria		
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	12.5	3.1
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0.8	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	3.1	0.8
<i>Staphylococcus aureus</i> 226	0.4	0.8
Gram-negative bacteria		
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	3.1	25
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.8	1.6
<i>Escherichia coli</i> Kp	0.4	6.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	6.3	100
<i>Shigella flexneri</i> 2a 5503	0.4	3.1
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	6.3	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	1.6	3.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Shogen	12.5	50

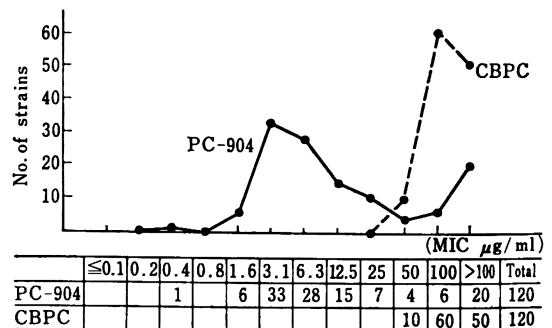
(10^8 cells/ml)Fig. 1 Sensitivity distribution of *Ps. aeruginosa* isolated from urinary tract 120 strains (Inoculum size 10^8 /ml)

Fig. 2 Sensitivity distribution of *Ps. aeruginosa* isolated from urinary tract 120 strains (Inoculum size 10⁸/ml)

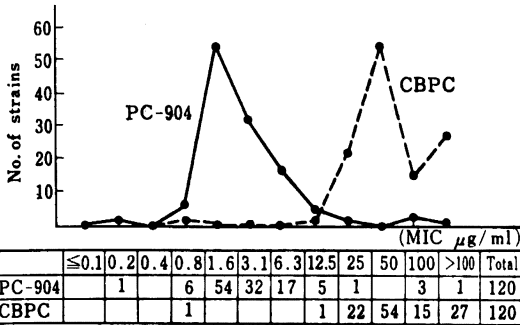


Fig. 3 Sensitivity distribution of *Klebsiella* species isolated from urinary tract 71 strains (Inoculum size 10⁸/ml)

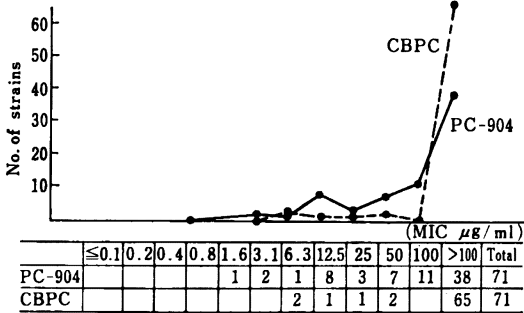
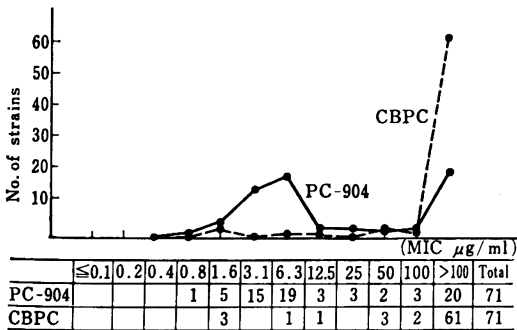


Fig. 4 Sensitivity distribution of *Klebsiella* species isolated from urinary tract 71 strains (Inoculum size 10⁸/ml)



2. 尿中排泄の検討

i) 実験方法

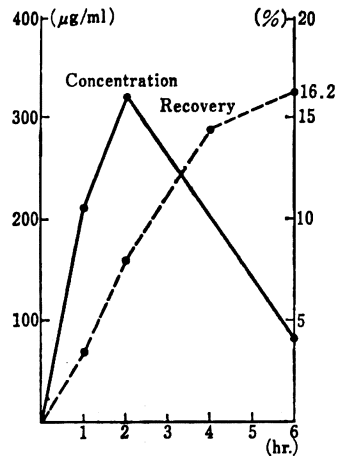
健康人男子1名に空腹時に PC-904 の 250 mg を 1 回筋注させ、1, 2, 4, 6 時間後の尿を採取し、尿中濃度を cup 法で測定した。検定菌には枯草菌 ATCC 6633 を用い、培地は Heart Infusion Agar (栄研) を使用し、検

Table 2 Urinary excretion of PC-904 after administration of 250 mg i. m. (healthy male adult)

Time (hr.)	Concentration (μg/ml)	Amount (mg)	Recovery rate (%)
0~1	210	8.4	3.4
1~2	320	11.2	4.5
2~4	200	16.0	6.4
4~6	80	4.8	1.9
Total		40.4	16.2

Assay : Cup plate method with *B. subtilis* ATCC 6633 diluted pH 7.2 PBS

Fig. 5 Urinary excretion of PC-904 after administration of 250 mg i. m.



体の希釈は pH 7.2 のリン酸緩衝液を使用した。

ii) 実験成績

Table 2, Fig. 5 に示すように、尿中濃度は投与後 1 時間内では 210 μg/ml、1~2 時間では 320 μg/ml とピークを示し、2~4 時間では 200 μg/ml、4~6 時間では 80 μg/ml であった。尿中排泄量は投与後 1 時間以内では 8.4 mg であり 6 時間内の排泄量は 40.4 mg であった。6 時間までの尿中回収率は 16.2% であった。

II. 臨床的検討

1. 対象および投与方法

各種の尿路感染症 18 例に PC-904 を投与してその効果を検討した。対象疾患は慢性複雑性膀胱炎 13 例、慢性複雑性腎盂腎炎 5 例の計 18 例で、いずれも当科入院患者である。

18 例のうち、慢性複雑性膀胱炎 5 例と、慢性複雑性腎盂腎炎 2 例については 1 日朝夕 500 mg ずつを 2 回筋注し、慢性複雑性膀胱炎 8 例と慢性複雑性腎盂腎炎 3 例については 1 日朝夕 1g ずつを 2 回、5% ブドウ糖液と共に点滴静注にて 5 日間投与した。

Table 3 Results of PC-904 therapy

No.	Age	Sex	Diagnosis	Daily dose(g) × day	Before			After			Indwelling catheter	Clinical effect	Side effect
					W.	Isolates	MIC μ g/ml	W.	Isolates	MIC μ g/ml			
1	61	F	c.c.c.	1×5	3 4	<i>E. coli</i> 10 ⁶ <i>Prt. mirabilis</i>	6.2 0.8	1 2	—	—	Excellent	—	
2	76	M	c.c.c.	1×5	+	<i>Str. faecalis</i> <i>GNB</i> 10 ⁶	6.2 6.2	3 4	—	—	Excellent	GOT 34→88	
3	72	F	c.c.c.	1×5	+	<i>E. coli</i> 10 ⁶	>100	5 6	<i>Prot. vulgaris</i> <i>E. coli</i> 10 ⁶	6.2 >100	Poor	—	
4	52	M	c.c.c.	1×5	2 3	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ⁵	100	—	—	—	Excellent	—	
5	53	F	c.c.c.	1×5	10 12	<i>Prot. vulgaris</i> <i>E. coli</i> 10 ⁶	>100 >100	20 25	<i>Prot. vulgaris</i> <i>E. coli</i> 10 ⁶	>100 >100	Poor	—	
6	51	M	c.c.p.	1×5	10 15	<i>Serratia</i> 10 ⁶	>100	+	<i>Serratia</i> 10 ⁶	>100	Poor	—	
7	43	F	c.c.p.	1×5	5 6	<i>E. coli</i> 10 ⁶	12.5	+	—	—	Good	—	
8	68	M	c.c.c.	2×5	5 6	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁶	6.2	0 1	—	—	Excellent	—	
9	66	M	c.c.c.	2×5	5 10	<i>Prot. vulgaris</i> 10 ⁶	100	2 3	—	—	Excellent	GOT 23→51	
10	64	F	c.c.c.	2×5	15 16	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶	>100	15 20	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶	>100	Poor	—	
11	45	M	c.c.c.	2×5	+	<i>E. coli</i> 10 ⁶	>100	+	<i>E. coli</i> 10 ⁶	>100	Poor	—	
12	45	M	c.c.c.	2×5	5 7	<i>Str. faecalis</i> 10 ⁴	3.1	5 7	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ³	0.2	Good	—	
13	55	F	c.c.p.	2×5	+	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶	>100	+	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶	>100	Poor	GOT 10→50	
14	67	M	c.c.p.	2×5	+	<i>E. coli</i> 10 ⁶	>100	+	<i>E. coli</i> 10 ⁶	>100	Poor	—	
15	81	M	c.c.c.	2×5	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> 10 ⁶	>100 >100	2-3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	>100	Poor	—	
16	52	M	c.c.c.	2×5	+	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁶	12.5	4 5	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ³	6.2	Poor	—	
17	64	F	c.c.c.	2×5	+	<i>E. coli</i> 10 ⁶	>100	+	<i>E. coli</i> 10 ⁶	>100	Poor	GPT 33→49	
18	43	F	c.c.p.	2×5	+	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶	>100	7 8	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶	>100	Poor	GOT 32→63	
					+	<i>E. coli</i> 10 ⁶	9.1	5 10	<i>E. coli</i> 10 ⁶	3.1	Poor	—	

c. c. p.: Chronic complicated pyelonephritis

c. c. c.: Chronic complicated cystitis

Table 4 Clinical effect of PC-904

Effect Diagnosis	Excellent	Good	Poor	Total	Effectiveness
Chronic complicated cystitis	5	1	7	13	7/18
Chronic complicated pyelonephritis	0	1	4	5	
Total	5	2	11	18	

臨床効果の判定は症状、膿尿、細菌尿の3者に対する効果でUTI薬効評価基準に準じて行ない、著効、有効、無効の3段階に判定した⁹⁾。

2. 臨床成績

PC-904の投与を行なった尿路感染症の症例をTable 3に一括して示した。Table 4に示すように、慢性複雑性膀胱炎13例のうち、著効5例、有効1例、無効7例で、一方、慢性複雑性腎盂腎炎5例については有効1例、無効4例であった。全体として慢性複雑性尿路感染症18例のうち7例が有効で、有効率は39%であった。

最後に副作用であるが、Table 5に示すように、PC-904投与後4例にGOTの軽度の上昇と、1例にGPTの軽度の上昇を認めた。

III. 考 按

尿路感染症の起炎菌は合成ペニシリン、セファロスポリン系抗生剤の開発により従来その多くを占めていたグラム陽性菌に代って、*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia*などのグラム陰性菌が主体となってきた。

今回開発された新合成ペニシリンPC-904はグラム陰性桿菌、とくに*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia*に対して、CBPCより強い抗菌力を示す一方、グラム陽性菌にもCBPCと同程度以上の抗菌力が認められている。

本薬剤は第25回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムでも取りあげられ、その有用性について検討された。その席上で全国各機関からのデータを取りまとめた、抗菌力に関しては西野、吸収・排泄・体内分布に関しては紺野、臨床成績については原、柴田、副作用に関しては三木の諸氏によって報告された⁹⁾。

*Pseudomonas*についてみると、CBPCと比較して 10^8 cells/mlでは5段階ほどPC-904が優れた抗菌力を示し、 10^6 cells/mlにおいても同様で、CBPC耐性株に対してもかなりの抗菌力を示すことは興味深い。この点について、 β -ラクタマーゼに対する安定性の面から検討され、ペニシリナーゼのうちCBPCをよく分解するカルペニシリナーゼに対してはPC-904は比較的安定であり、この事実がCBPC耐性株に対する抗菌力についての一部の説明となるかも知れない。

Table 5 Influence of PC-904 on kidney and liver function

	Influence (+)	Influence (-)	Total
GOT	4	14	18
GPT	1	17	18
Al-P	0	18	18
BUN	0	18	18
Creatinine	0	18	18

*Klebsiella*では 10^8 cells/mlでPC-904およびCBPCのピークは $100 \mu\text{g/ml}$ 以上にあるが、PC-904は $12.5 \mu\text{g/ml}$ にも小さなピークがみられ、 10^6 cells/mlではPC-904は $6.3 \mu\text{g/ml}$ と $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の2つのピークに別れるが、CBPCについては大差がなかった。

*Pseudomonas*と異なり、*Klebsiella*では接種菌量の影響を受けたことは興味深い点である。

PC-904の吸収、排泄、代謝面での特徴として胆汁中への移行が良好なことおよび蛋白結合率が高いことがあげられる。胆汁中への移行が良好なことは肝機能の面で問題があると思われた。胆汁中への排泄は動物種により差を示し、ラットでは投与量の約50~60%が胆汁中に排泄され、尿中への排泄は約10%にとどまるが、ヒトでの胆汁中排泄はこれより少なく、尿中へ約30%が排泄、回収される⁹⁾。われわれの検討結果では、6時間までの尿中回収率は16.2%と低値を示した。臨床成績で有効率がやや悪いのは、それらによって影響されたのかも知れない。

臨床効果については、新しい抗菌剤を評価する際、主観の入らない判定基準を決めることの必要性はかねてから指摘されており、1977年6月、第25回日本化学療法学会総会の特別講演で河田が慢性複雑性尿路感染症に対する薬効評価基準を発表している⁹⁾。今回われわれが検討を行なった全症例とも、菌数は 10^4 以上で薬効評価基準に一致しているが、膿尿が10個以下の症例は6例で、それらについては当教室の判定基準に従い臨床効果を判定し、それ以外の症例についてはUTI薬効評価基準に従って行なった。

18例のうち7例が有効であった。有効であった7例の分離菌のMICは $100 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、無効症例の

うち分離菌の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と 3.1 $\mu\text{g/ml}$ の 2 症例は膿尿の改善と菌数の減少がみられ、それ以外の無効症例の MIC はいずれも 100 $\mu\text{g/ml}$ を超えており、比較的 100 $\mu\text{g/ml}$ を境にして効果がはっきり認められた。有効率が比較的悪いのは、本剤の尿中回収率が低いこと、およびカテーテル留置症例が多かったためと思われる。

副作用については、PC-904 投与の 18 例に投与前後の GOT, GPT, AI-P, BUN, Creatinine に関して検討を行なったが、4 例に GOT の軽度の上昇が認められ、投薬終了後はほぼ正常に復帰した。また、1 例に GPT の軽度の上昇を認めた。このことは、PC-904 が胆汁中への排泄が多いことから、肝機能への影響がみられるのであるかも知れない。

IV. 結 語

PC-904 について基礎的、臨床的検討を加えた結果、次の結論を得た。

1. 本剤の標準株 12 株に対する抗菌力は CBPC とほぼ同様であった。臨床分離株の *Pseudomonas* 120 株、*Klebsiella* 71 株においては、本剤は CBPC より優れた抗菌力を示した。
2. 250 mg 1 回筋注時の尿中回収率は 6 時間までで 16.2% と低かった。

3. 慢性複雑性尿路感染症 18 例に PC-904 を 1 日 2 回 500 mg ずつを筋注、または 1 日 2 回 1 g を 5% ブドウ糖液で点滴静注し、有効例は 7 例であった。

4. その際、臨床症例から得られた分離株の MIC とを対比してみると、100 $\mu\text{g/ml}$ を境にして臨床効果が分かれた。

5. 副作用では PC-904 投与 18 例中、4 例に GOT の、1 例に GPT の軽度上昇が認められたが、投薬終了後はほぼ正常に復帰した。

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) 河村信夫: 第 25 回日本化学療法学会総会。岐阜, 1977
- 3) 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。岐阜, 1977
- 4) 紺野昌俊: 第 25 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム。岐阜, 1977
- 5) 河田幸道: 第 25 回日本化学療法学会総会特別講演。岐阜, 1977

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON PC-904

SHUNSUKE SAKAI, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

A new antibiotic, PC-904, was studied both bacteriologically and clinically in the urological field, and following conclusions were obtained.

- 1) MIC of PC-904 against 12 standard strains were equal to those of CBPC. MIC of PC-904 against 120 urinary *Pseudomonas* and 71 urinary *Klebsiella* were superior to those of CBPC.
- 2) Urinary concentration of PC-904 reached its peak at 1~2 hours after intramuscular administration of 250 mg of PC-904, and urinary recovery rate for 6 hours was about 16%.
- 3) The therapeutic efficacy of the drug was evaluated in 18 patients with UTI. The cases were 13 with chronic complicated cystitis and 5 with chronic complicated pyelonephritis. Seven out of 18 patients with chronic UTI exhibited excellent or good response to treatment of PC-904.
- 4) Side effects were noted in 5 out of 18 cases. There were slightly elevated serum GOT in 4 and GPT in 1.