

尿路感染症に対する PC-904 の使用経験

黒田泰二・片岡頌雄・三田俊彦・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

Sodium (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-(4-hydroxy-15-naphthyridine-3-carboxamido)-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate (PC-904) は住友化学工業株式会社研究開発センターで開発された新合成ペニシリンで、その構造式は Fig.1 に示すとおり、ampicillin の amino 基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridine を導入したものであり、毒性は弱く、抗菌スペクトラム、抗菌力は緑膿菌をはじめとする多くのグラム陰性菌に強い抗菌力をもつとともに、グラム陽性菌にも ABPC に比しやや劣るが、CBPC と同程度あるいはそれ以上の抗菌力を示す。本剤は、肝臓への移行が良好で胆汁中に高濃度に排泄されるのに比し、尿中への排泄は他の Penicillin 系抗生剤に比し低いことが知られている。今回、私達はこの新抗生物質である PC-904 を諸種の尿路感染症に使用し、その臨床的知見を得たので若干の基礎的実験結果と

Fig.1 Chemical structure of PC-904

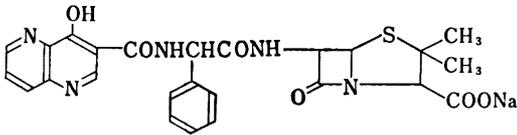
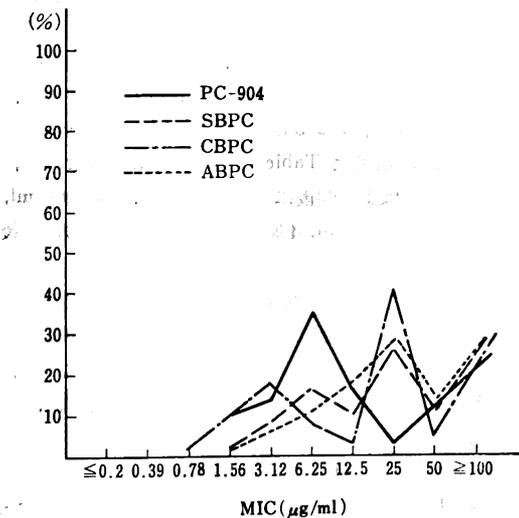


Fig.2 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. coli* to PC-904, SBPC, CBPC and ABPC (50 strains)



ともに報告する。

I. 抗菌力

尿路感染症患者から分離した臨床分離株、*E. coli* 50 株、*Pseudomonas aeruginosa* 23 株、*Serratia marcescens* 50 株に対する PC-904, SBPC, CBPC, ABPC の抗菌力を化学療法学会標準法により比較検討した。Fig. 2, Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5 に示すように本剤の *E. coli* に対する MIC は、0.78 ~ ≥100 μg/ml に幅広く分布し、

Fig.3 Cross sensitivity of PC-904 and SBPC against *E. coli* (50 strains)

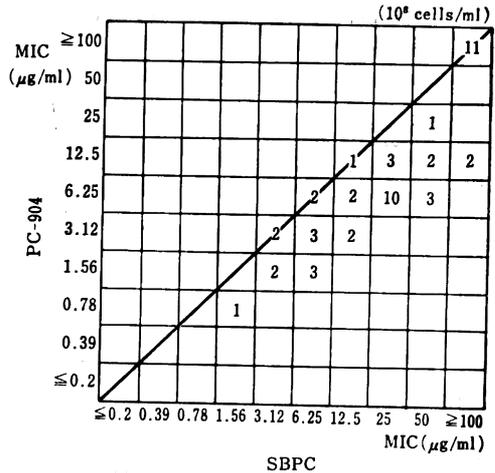


Fig.4 Cross sensitivity of PC-904 and CBPC against *E. coli* (50 strains)

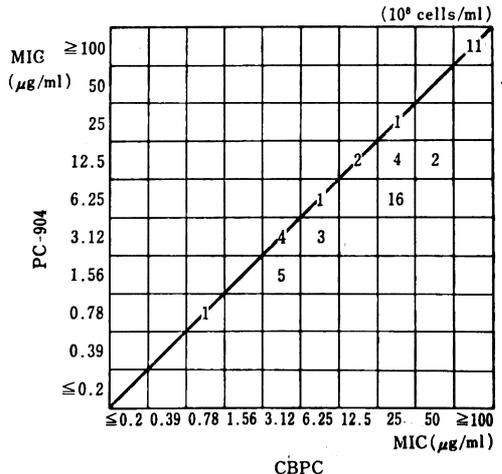


Fig.5 Cross sensitivity of PC-904 and ABPC against *E. coli* 50 strains

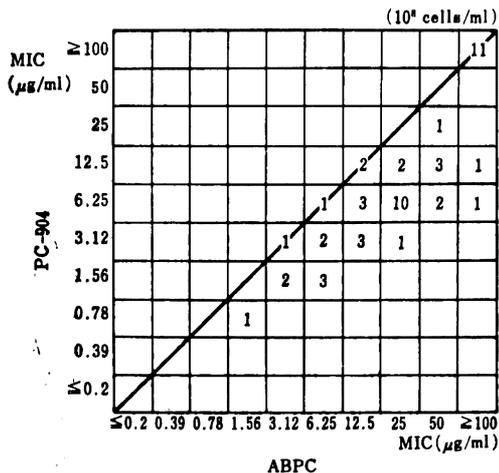
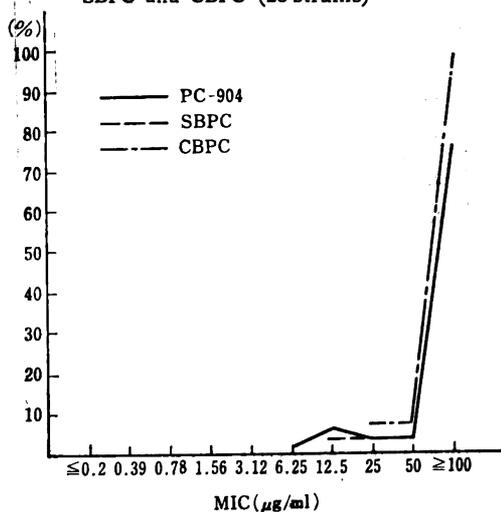


Fig.6 Sensitivity distribution of clinically isolated *Pseudomonas* to PC-904, SBPC and CBPC (23 strains)



6.25 μg/ml に peak を認め、SBPC、CBPC、ABPC に比し、4 薬剤に ≥100 μg/ml の 11 株の耐性株を除いて、1~2 管程感受性のよいものが約 30% 認められた。Fig. 6, Fig. 7, Fig. 8 に示すように本剤の *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC は ≥25 μg/ml に分布し、SBPC より 1~2 管程感受性の良いものが 6 株認められた。Fig. 9, Fig. 10, Fig. 11, Fig. 12 に示すように、本剤の *Serratia marcescens* に対する MIC は 92% が ≥100 μg/ml で、SBPC、CBPC、ABPC とほぼ同程度の分布を示した。

II. 血中濃度

健康成人 3 例に PC-904 1000mg を、1 時間点滴静注し、投与時から 30 分、1、2、4 および 6 時間後の血

Fig.7 Cross sensitivity of PC-904 and SBPC against *Pseudomonas* 23 strains

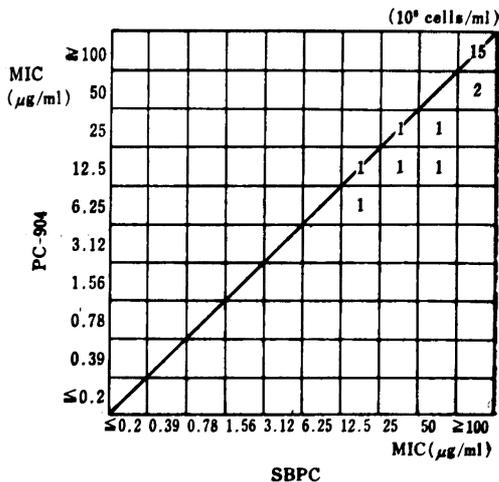
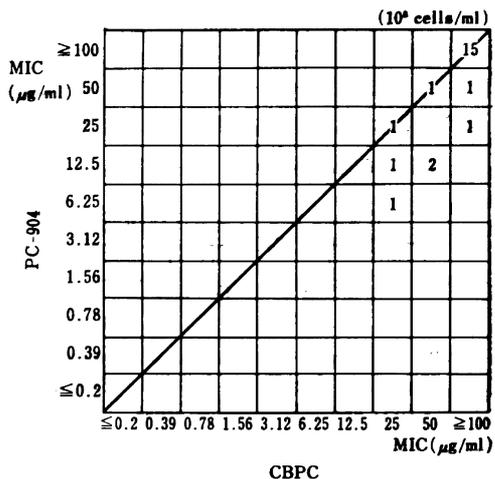


Fig.8 Cross sensitivity of PC-904 and CBPC against *Pseudomonas* 23 strains



中濃度を測定した。測定方法は、薄層 cup 法を用い、検定菌として、*Bacillus subtilis* PCI-219 株を使用し、pH 7.0 の phosphate buffer を standard curve として測定した。結果は Table 1, Fig. 13 に示すように、3 例の平均値は 1 時間後に peak を示し、26.0 μg/ml、2 時間後 11.2 μg/ml、4 時間後 1.19 μg/ml、6 時間後は痕跡程度に認めた。

III. 尿中排泄率

血中濃度測定症例と同一の 3 症例で尿中排泄率を測定した。測定方法は血中濃度と同様で、結果は Table 2, Fig. 14 に示すように、6 時間までの尿中排泄率は、平均 32.4% であった。

IV. 臨床使用成績

昭和 51 年 5 月から昭和 52 年 3 月までに神戸大学泌尿

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinically isolated *Pseudomonas* to PC-904, SBPC, CBPC and ABPC (50 strains)

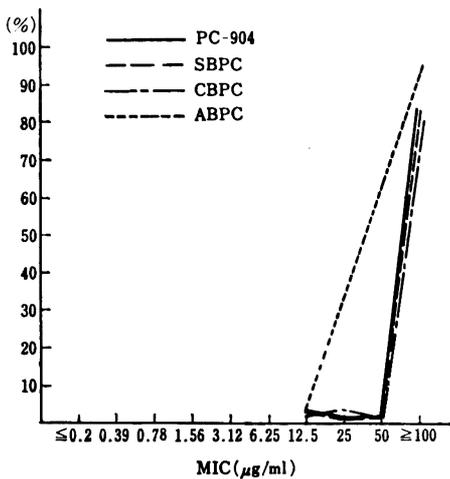


Fig. 10 Cross sensitivity of PC-904 and SBPC against *Serratia* 50 strains

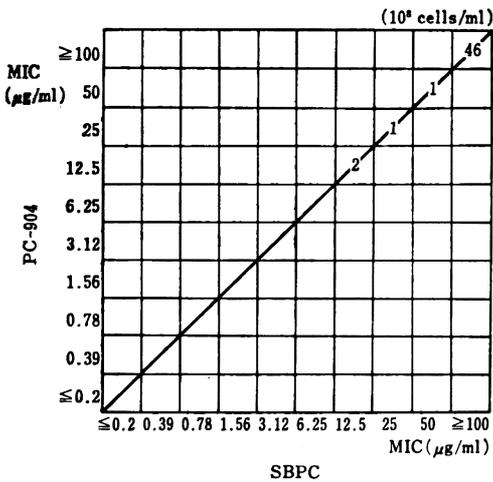


Fig. 11 Cross sensitivity of PC-904 and CBPC against *Serratia* 50 strains

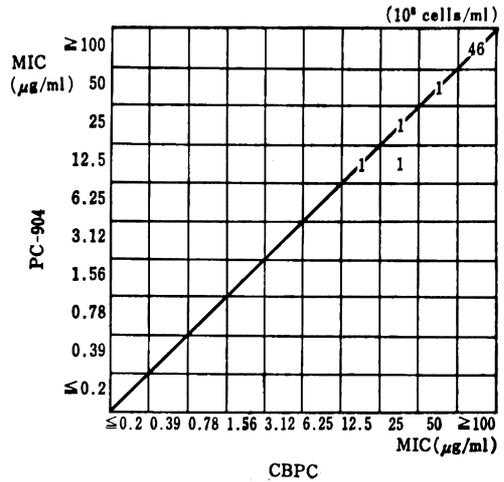
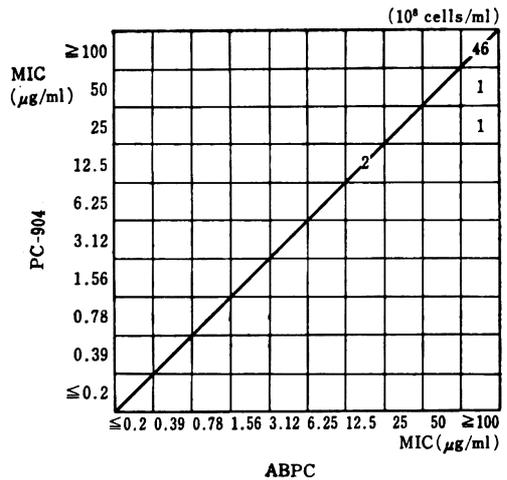


Fig. 12 Cross sensitivity of PC-904 and ABPC against *Serratia* 50 strains



器科を訪れた入院患者中、複雑な尿路感染症患者 18 例を対象とした。

年齢は 17 歳から 78 歳で、男 13 例、女 5 例であった。投与方法は 1 日 1g、2 回分割投与が 5 例、1 日 2g、2 回分割投与が 13 例で、いずれも、点滴静注し、投与日数は 3~8 日で、総投与量は 5~14g であった。臨床成績、総合臨床効果、群別総合有効率および群構成率は Table 3, 4, 5, 6 に示す。効果判定は UTI 薬効評価基準に従った。腎盂腎炎 13 例中、著効 5 例、有効 4 例、無効 4 例、有効率 69.2%、慢性膀胱炎 5 例中、著効 2 例、有効 1、無効 2 例、有効率 60%、計 18 例中、著効 7 例、有効 5 例、無効 6 例、有効率 66.7% であった。

Table 1 Blood concentration after drip intravenous administration of 1000mg PC-904

Case No.	Hour				
	0.5	1	2	4	6
No. 1 (60 kg)	21.4	23.0	11.0	2.2	—
No. 2 (53 kg)	26.2	29.0	12.8	1.0	—
No. 3 (62 kg)	20.0	26.0	10.0	0.39	—
Average	22.5	26.0	11.2	1.19	—

(— : Trace)

V. 副作用

臨床使用症例 18 例、および血中濃度測定症例 3 例において、注意深く観察したが、特記すべきものを認めなかった。また、全症例の投与前後の GOT, GPT, BUN,

Fig. 13 Serum concentration after drip intravenous administration of 1000 mg PC-904 (average)

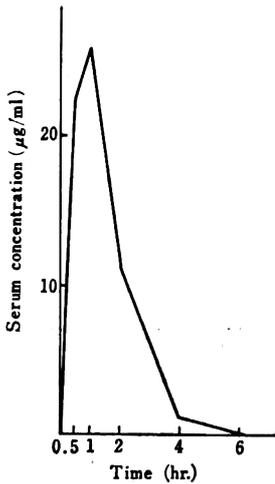
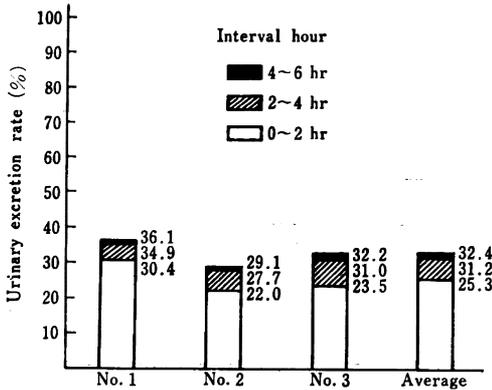


Table 2 Urinary excretion after drip intravenous administration of 1000 mg PC-904 (%)

Interval hour	0~2	2~4	4~6	Total
Case No.				
No. 1	30.4	4.5	1.2	36.1
No. 2	22.0	5.7	1.4	29.1
No. 3	23.5	7.5	1.2	32.1
Average	25.3	5.9	1.2	32.4

Fig. 14 Urinary excretion after drip intravenous administration of 1000 mg PC-904

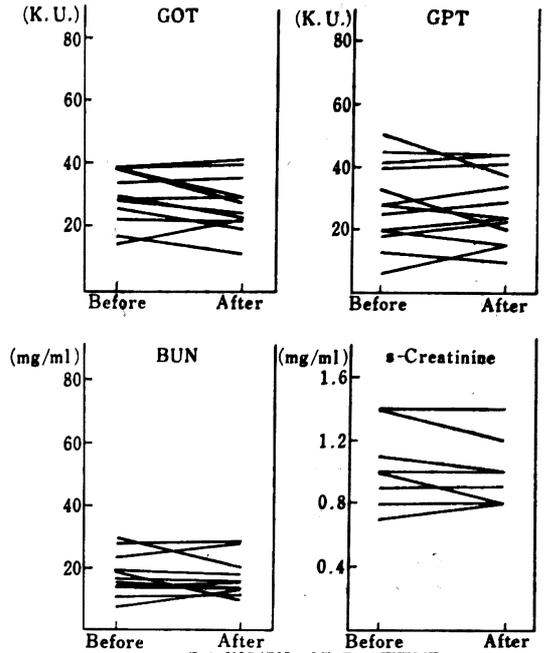


血清クレアチニンについても、Fig. 15 に示すように、異常は認めなかった。

VI. 考 按

合成 Penicillin 系の発展は近年著しいものがある。

Fig. 15 Laboratory findings



グラム陰性、陽性菌の両方に抗菌力をもつ Ampicillin, また、緑膿菌、変形菌を含む弱毒菌感染症に対し、従来の合成 Penicillin 系よりも強い効果を発揮する Carbenicillin (CBPC), Sulfobenzyl penicillin (SBPC) が登場し、数多くのすぐれた臨床例が報告されている<sup>1)</sup>。今回新しく登場した PC-904 は住友化学工業で新しく開発された国産の合成 Penicillin であり、すでに国内において、1976 年 1 月以来数回の研究会で検討され、第 25 回日本化学療法学会総会では、新薬研究会報告として取り上げられ検討された<sup>2)</sup>。その席上、全国研究機関のデータをまとめ、西野が細菌学的検討を、紺野が吸収、排泄、体内分布、代謝および蛋白結合について、また尿路感染症の治療成績については外科系の柴田らの諸氏が報告している。私達も抗菌力については、尿路感染症から分離した *E. coli* 50 株、*Pseudomonas aeruginosa* 23 株、*Serratia marcescens* 50 株を  $10^8$  cells/ml について検討した。*E. coli* では、 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の 11 株を除き  $0.78 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に分布し、peak を  $6.25 \mu\text{g/ml}$  に認め、SBPC, CBPC, ABPC に比し、約 30% が 1~2 管程感受性がよかった。*Pseudomonas aeruginosa* では、SBPC より 1~2 管程感受性の良いものが 6 株認められた。*Serratia marcescens* では 92% が  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  で、SBPC, CBPC, ABPC とに有意差は認められなかった。西野らの集計で、*E. coli* については、その分布の peak を  $3.12 \mu\text{g/ml}$  に認め、われわれの peak と 1 管ずれて





Table 5 Overall clinical efficacy

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	7	1		8/18 (44.0%)
Suppressed		3		3/18 (16.7%)
Replaced		1	3	4/18 (22.2%)
Unchanged			3	3/18 (16.7%)
Efficacy on pyuria	7/18 (38.8%)	5/18 (27.8%)	6/18 (33.4%)	Overall clinical efficacy 12/18 (66.7%)

Table 6 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group	No. of Cases	Percentage shared		Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate	
		Type of infection	Simple or mixed					
Simple infection	1st group Indwelling catheter	10	58.8%		4	3	3	70.0%
	2nd group Post prostatectomy	5	35.2	94.4%	1	2	2	60.0%
	2rd group Upper U. T. I.	1	3.0		1			100.0%
	4th group Lower U. T. I.	1	3.0		1			100.0%
	Subtotal	17	100.0%		7	5	5	70.5%
Mixed infection	5th group Indwelling catheter	1	100.0%	5.6%			1	0%
	6th group No Indwelling catheter							
	Subtotal	1	100.0%				1	0%
Total	18		100.0%	7	5	6	66.7%	

Table 7 Bacteriological effects of PC-904 classified by organisms

Causative organisms	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effectiveness (%)	Eradication (%)
<i>E. coli</i>	8	6	1	1	87.5	75.0
<i>Citrobacter freundii</i>	2	0	0	2	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1	0	1	50.0	50.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	0	1	1	50.0	0
<i>Serratia</i>	1	0	1	0	100	0
<i>Proteus</i>	1	0	1	0	100	0
Mixed infection	1	0	0	1	0	0

いるが、SBPC、CBPC、ABPC とはほぼ同様の相関を示している。*Pseudomonas aeruginosa* については  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の株を除けば  $6.25 \mu\text{g/ml}$  に peak を認め、われわれの peak と 1 管ずれているが、SBPC、CBPC とは、ほぼ同様の相関を示している。*Serratia* については、大部分が  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  に分布し、われわれの分布ならびに SBPC、CBPC、ABPC との相関は、ほぼ同様であった。

次に腎機能正常な健康成人 3 例に PC-904 1000mg を 1 時間点滴静注し、血中濃度、尿中排泄率を測定した。

血中濃度は 1 時間後で平均  $26.0 \mu\text{g/ml}$  と peak に達し、2 時間後には  $11.2 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間後には  $1.19 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後には痕跡程度に認めた。紺野らの報告に比し、やや低い成績であった。本剤 1000 mg 点滴静注 6 時間後までの尿中回収率は平均 32.4% で、紺野らの報告とほぼ一致している。

臨床成績については、柴田<sup>2)</sup>らが各機関からのデータを一括して報告している。それによると、尿路感染症 94 例に使用し、著効 22 例、有効 30 例、無効 42 例で有効率 55.3% であった。

われわれの複雑な尿路感染症は 18 例と少なく、有効率を云々できるほどではないが、著効 7 例、有効 5 例、無効 6 例、有効率 66.7% で、全国集計に比し、すぐれた成績を得た。

起炎菌別治療効果および菌消失率は Table 7 に示すように *E. coli* 8 例中、著効 6 例、有効 1 例、無効 1 例であり、有効率 87.5%、菌消失率 75% であった。

最後に副作用については、臨床使用症例 18 例、血中濃度測定症例 3 例の計 21 例について注意深く観察したが特記すべきものを認めなかった。三木の集計した 650 症例についての副作用は 109 例、16.8% で、その約 50% が、GOT, GPT の軽度上昇で、その他ではアレルギー症状が約 30%、BUN の軽度上昇が約 10% に認められたと報告しているが、測定し得た 18 例の GOT, GPT, BUN, 血清クレアチニンについても異常は認めなかった。

#### VII. 結 語

1. 抗菌力 *E. coli* に対する抗菌力は SBPC, CBPC, ABPC より 1~2 管程感受性が良好であった。*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* では SBPC,

CBPC とほぼ同程度であった。

2. 血中濃度 PC-904 1000mg 点滴静注投与時の peak は 1 時間後にあり、26.0  $\mu\text{g/ml}$  で、2 時間後で 11.2  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後で 1.19  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後には痕跡程度認めた。

3. 尿中排泄率 PC-904 1000mg 点滴静注時の 6 時間までの尿中回収率は平均 32.4% で、その大部分 25.3% が 2 時間までに排泄された。

4. 臨床成績 18 例の合併症を併った複雑性尿路感染症に使用し、著効 7 例、有効 5 例、無効 6 例、有効率 66.7% の成績を得た。

5. 副作用 特記すべきものを認めなかった。

#### 文 献

- 1) 石神襄次：尿路感染症に対する Sulfobenzylpenicillin の使用経験。Chemotherapy 19 : 1037~1042, 1971
- 2) 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 (II) PC-904, 1977

## CLINICAL APPLICATION OF PC-904 ON URINARY TRACT INFECTIONS

YASUJI KURODA, NOBUO KATAOKA, TOSHIHIKO MITA and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

### (1) Antibacterial activity

PC-904 showed more potent activity by a few stage against *E. coli* in comparison with SBPC, CBPC or ABPC. Against *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens*, PC-904 had almost the same activity as SBPC and CBPC.

### (2) Serum concentration

When 1000mg of the drug were drip infused intravenously for 1 hour the peak serum concentration of PC-904 was 26  $\mu\text{g/ml}$  at 1 hr after the initiation, then the concentration gradually decreased to 11.2  $\mu\text{g/ml}$  at 2 hrs. after, 1.19  $\mu\text{g/ml}$  at 4 hrs. and trace amount at 6 hrs.

### (3) Urinary excretion

The mean urinary recovery rate of PC-904 was 32.4% for 6 hrs. during iv drip infusion of 1000 mg and 25.2% was excreted within the first 2 hrs.

### (4) Clinical effects

PC-904 was applied into 18 complicated urinary tract infections accompanied with various complications. Clinical effects were obtained excellent in 7, good in 5, and poor in 6 cases and overall effectiveness was 66.7%.

### (5) Side effects and laboratory findings

There were no side effects and no abnormalities of laboratory findings.