

産婦人科領域における PC-904 の基礎的臨床的検討

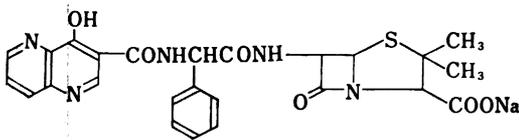
松田静治・丹野幹彦・柏倉 高・横川智之

順天堂大学産婦人科

江東病院産婦人科

近年緑膿菌を始めとするグラム陰性桿菌に強い抗菌力を持つ新しい合成ペニシリンの登場が数多く、ここに報告する PC-904 は Ampicillin の amino 基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridine を導入したもので、住友化学工業株式会社で開発された新しい半合成注射用ペニシリンである¹⁾。

本剤は下記の構造式を有し、グラム陽性菌には CBPC と同程度の抗菌力を示し、グラム陰性桿菌に対しては、ことに *Pseudomonas aeruginosa* に強い抗菌力を発揮することが特徴とされている。投与後の吸収では、肝への移行が良好とされており、体内では代謝されない。また、ヒト血清蛋白との結合率は 90% 以上と高く、一方動物実験での急性・慢性毒性は低く、一般薬理作用、催奇形性、抗原性の面でもとくに問題は指摘されていない。



われわれは、今回本剤について検討を試みる機会を得て、抗菌力試験、投与後の吸収および体内移行などの基礎的実験を行なう他、産婦人科領域の感染症に対して臨床応用を試みたので以下報告する。

I. 感受性成績

産婦人科領域の各種材料、すなわち子宮および尿路、その他膿瘍（骨盤内膿瘍など）由来のグラム陰性桿菌 (*E. coli* 20 株, *Klebsiella* 8 株, *Pseudomonas aeruginosa* 24 株) 計 52 株、主として化膿瘍（乳腺膿瘍、創感染、骨盤内膿瘍）から分離した *Staphylococcus aureus* 16 株、以上計 68 株を用い、本剤の感受性試験を化学療法学会標準法に基づき Heart infusion 寒天平板を用いる倍数希釈法で行ない、最少発育阻止濃度 (MIC) を測定し、あわせて Carbenicillin (CBPC), Ampicillin (ABPC) との対比を試みた (Table 1)。

1. グラム陰性桿菌

本実験では接種菌量を 10^8 /ml と 10^6 /ml (100 倍希釈) で比較した。まず、*E. coli* に対する本剤の感受性分布は、 $0.78 \mu\text{g/ml} \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ におよび、感受性の山は 10^8 /ml, 10^6 /ml とともに $1.56 \mu\text{g/ml}$ に認められ、接種菌量による差はそれほど認められていない。しかし、*Klebsiella* と *Pseudomonas aeruginosa* では接種菌量により MIC の値にかなりの差が認められた。すなわち *Klebsiella* では、 10^8 /ml の菌量接種により MIC は低くなり、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ に MIC の山が認められ、CBPC より感受性値は低い。*Pseudomonas aeruginosa* では同じく 10^8 /ml の場合 $0.78 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の間に MIC の分布があり、 10^6 /ml の菌量に比し、1段階程度の抗菌力

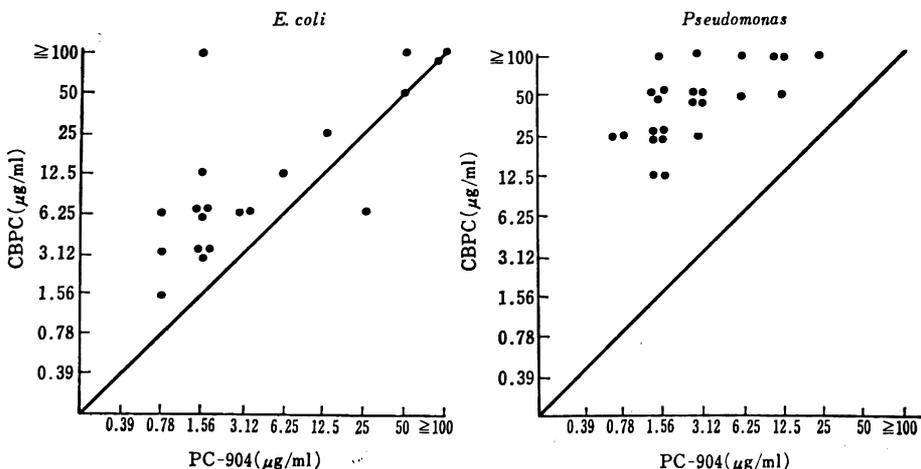
Fig. 1 Correlogram between PC-904 and CBPC (Inoculum size : 10^6 /ml)

Table 1 Susceptibility of clinical isolated strains to PC-904, CBPC and ABPC

(1) <i>E. coli</i> (20 strains)		(μg/ml)								
Drug	Inoculum size (/ml)	MIC								
		0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
PC-904	10 ⁸			7	4	2	2	1		4
	10 ⁶		3	8	2	1	1	1	2	2
CBPC	10 ⁸				3	4	6	1	1	5
	10 ⁶			1	4	7	2	1	1	4
ABPC	10 ⁸				5	6	3	1		5
	10 ⁶			1	5	7	1	1	1	4
(2) <i>Klebsiella</i> (8 strains)		(μg/ml)								
Drug	Inoculum size (/ml)	MIC								
		0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
PC-904	10 ⁸						2	1		5
	10 ⁶				1	4	2			1
CBPC	10 ⁸							1	1	6
	10 ⁶						1		2	5
ABPC	10 ⁸								1	7
	10 ⁶							2	3	3
(3) <i>Pseudomonas</i> (24 strains)		(μg/ml)								
Drug	Inoculum size (/ml)	MIC								
		≥0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
PC-904	10 ⁸			2	4	8	4	3	1	2
	10 ⁶		2	10	6	2	3	1		
CBPC	10 ⁸							5	9	10
	10 ⁶						2	7	9	6
(4) <i>Staph. aureus</i> (16 strains)		(μg/ml)								
Drug	Inoculum size (/ml)	MIC								
		≥0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
PC-904	10 ⁸		1	4	4	1	2	1	1	2
	10 ⁶	2	3	4	2	2		2		1
CBPC	10 ⁸		1	4	3	3	2	1		2
	10 ⁶	1	3	2	4	4		1		1
ABPC	10 ⁸	4	1	2	2	2		2	1	2
	10 ⁶	5	4	2	3	1		1		

の増強が認められた。

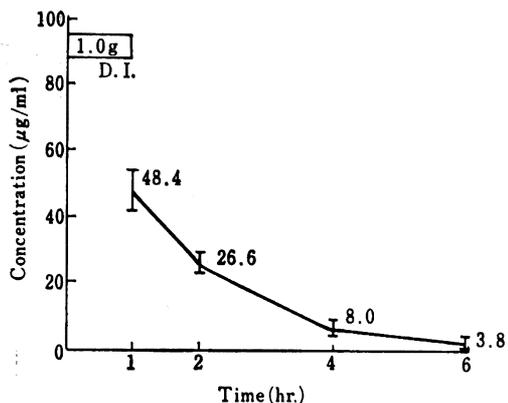
Fig.1 は本剤と同時に感受性測定を行なった CBPC との感受性相関図であるが、菌量 10⁸/ml の場合 *E. coli* では CBPC に比し本剤の MIC が低く、さらに *Pseudomonas aeruginosa* については CBPC の MIC 12.5~≥100 μg/ml に対して本剤のそれは 1.56 μg/ml に感受性値の山を作り、明らかに CBPC より数倍強い発育阻止

作用が認められた。

2. グラム陽性球菌

グラム陽性球菌の代表菌種として実施した *Staphylococcus aureus* における本剤の MIC は 0.78~≥100 μg/ml の間に分布し、100 倍希釈菌量 (10⁶/ml) で MIC が多少低くなる場合も認められた。CBPC、ABPC と比較した場合 CBPC とはほぼ同様の阻止濃度が得られた

Fig. 2 Blood level of PC-904 (1.0g D.I.)



が、ABPC に対しては本剤の MIC は数段階高く、したがって本菌に対する抗菌力は ABPC に較べて一段と弱い結果が得られた。

II. 血中濃度

健康婦人 2 例について早朝空腹時、PC-904 1.0g を 1 回 60 分の点滴静注を行ない、点滴終了時 (1 時間)、4, 6 時間後に採血し、*M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とするカップ法 (pH 7.0, 1/15 M phosphate buffer 希釈) により血中濃度を測定した。なお、1 例ではあるが、本剤 1.0g 120 分点滴後の血中濃度の推移についても同様の方法で測定した。成績は Fig. 2 に示すように、本剤は 1 時間後 (点滴終了時) 1g 投与時平均 48.4 µg/ml の濃度を示し、以後漸減し、2 時間値平均 26.6 µg/ml, 4 時間値 8.0 µg/ml となり、6 時間値は 3.8 µg/ml であった。1.0g 120 分の点滴静注例では、2 時間後の点滴終了時 38.5 µg/ml の濃度値を示し、終了後 2 時間で 12.0 µg/ml, 4 時間後では、4.7 µg/ml と濃度は減少した。

III. 臍帯血、羊水移行

本剤の臍帯血、羊水への移行を観察する目的で分娩前に 1 回 1.0g を 60 分かけ点滴静注し、胎児娩出時の臍帯血、羊水ならびに母体血を採取し、上記の方法で濃度を測定した。実験対象産婦 3 例の本剤投与後、材料採取までの時間は、2 時間 20 分から 5 時間 10 分である。成績は Table 2 のとおりで、3 例の臍帯血移行は、母体血の 1/4~2/3 程度の臍帯血中濃度が得られた。羊水中へは痕

跡程度の移行が認められた 1 例 (2 時間 20 分後の採取例) のほかは、1.1~1.4 µg/ml の濃度移行が認められた。

IV. 臨床成績

PC-904 の臨床応用として、産婦人科領域における骨盤感染症、尿路感染症など計 10 例に本剤を使用した。投与方法は、すべて点滴静注であり、1 日量として 2.0g 投与 (60~120 分点滴) を原則とし、別に 1.0g の投与 (60 分点滴) を施行した 1 例がある。

1. 骨盤内感染症

子宮溜膿腫、付属器溜膿腫、子宮付属器炎、子宮内膜炎など 5 例に 1 日 2.0g 4~8 日使用した。方法は 5% ブドウ糖 500ml に本剤 1.0g を溶解し、1 日 2 回点滴静注を行なった。効果判定の基準は、主要自覚症状 (菌消失を含む) が、3 日以内にいちじるしく改善したものを著効、主要自覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示しその後治癒した場合を有効と判定し、これらの症状が 3 日経過しても改善されない場合を無効とした。以上に基づき骨盤内感染症における本剤の効果を見ると Table 3 に示すように、5 例中著効 2 例、有効 3 例の結果が得られた。以下、主な症例につき略述する。

症例 1. Y. A. 子宮溜膿腫

某医の許で遷延分娩により吸引手術をうけ、術後軽度の産褥熱の症状を出し CFX の投与をうけ退院したが、その後再び 38°C に達する発熱と膿性帯下を訴えて当院へ転送された。子宮は手拳大にて圧痛強く、膿性悪露が認められたので、頸管ドレナージを行なうとともに本剤 1 日 2.0g の点滴を施行した。子宮内から *Pseudomonas aeruginosa* (PC-904 の MIC 3.12 µg/ml) と *E. coli* (MIC 3.12 µg/ml) が分離されたが 3 日後解熱し、4 日後には圧痛消失、培養 (好・嫌気性) も陰性となり、悪露所見も改善された。

症例 2. M. N. 子宮付属器炎、子宮内膜炎

妊娠 2 カ月で不全流産後 3 日目より発熱と下腹痛を訴え入院した。子宮内から、*E. coli* (MIC 1.56 µg/ml) と *Bacteroides* (MIC 不検) が分離された。本剤投与後 3 日目には発熱をみず、左子宮付属器の炎症所見である索状硬結、圧痛、抵抗も著明に改善し、治癒に向った。

症例 3. Y. S. 子宮付属器溜膿腫

高熱 (39°C 台) と下腹痛を訴えて入院。右子宮付属器

Table 2 Transfer of PC-904 into umbilical cord blood and amniotic fluid (µg/ml)

Dose	Time (after injection)	Maternal blood	Umbilical cord blood	Amniotic fluid
1.0g (60 min. D.I.)	2 hr. 20 min.	19.0	5.3	trace
	3 hr. 50 min.	11.2	2.6	1.4
	5 hr. 10 min.	8.2	6.0	1.1

Table 3 Clinical effect of PC-904

No.	Name	Age	Diagnosis	Dose			Organisms	Clinical response	Effect	Side effect
				Daily (g)	Days	Total (g)				
1	Y. A.	26	Pyometra	2.0 (D. I.)	4	8.0	<i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i> (Lochia)	<p>V.E.G. CEX PC-904 Purulent discharge ↓ Tenderness of uterus ↓ (Drainage)</p>	+	-
2	M. N.	28	Adnexitis Endometritis (Postabortus)	2.0 (")	4	8.0	<i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i> (Imtrauterine)	<p>PC-904 W.B.C. 10100 → 7600 Lower abdominal pain (+) → (+) → (-) Tenderness of adnexa (+) → (+) → (±) → (±)</p>	++	-
3	Y. S.	37	Pyosalpinx	2.0 (")	7	14.0	<i>E. coli</i> (Culture on operation)	<p>FBX PC-904 Ope. Lower abdominal pain ↓</p>	+	-
4	I. K.	26	Puerperal Lochiometra	2.0 (")	4	8.0	<i>Peptococcus</i> <i>E. coli</i> → <i>Peptococcus</i>	<p>PC-904 Stinking lochia ↓</p>	++	-
5	K. N.	33	Endometritis (Postabortus)	2.0 (")	4	8.0	<i>Enterococcus</i> <i>Staph. epid.</i> → <i>Staph. epid.</i>	<p>Fever ↓ Lower abdominal pain ↓ Tenderness of uterus ↓ Discharge ↓</p>	+	-
6	H. Y.	27	Ileopsoas abscess	2.0 (")	6	12.0	<i>Staph. aureus</i>	<p>PC-904 Tenderness of adnexa ↓ (Incision)</p>	-	-
7	N. S.	24	Perineal wound infection	1.0 (")	3	3.0	<i>E. coli</i> <i>Staph. aureus</i>	<p>Perineal redness Induration ↓ Pain ↓ (Wound infection after perineal incision)</p>	+	-
8	Y. M.	31	Pyelonephritis	2.0 (")	4	8.0	<i>E. coli</i>	<p>PC-904 WBC 14900 → 8400 Lumbago ↓ Findings of urine sediment ↓ Bacteriuria (-) after 2 days</p>	++	-
9	T. N.	50	Cystitis (Cervix ca.)	2.0 (")	5	10.0	<i>Enterobacter</i>	<p>Fever → } Unchanged Bacteriuria → }</p>	-	-
10	K. K.	42	Cystitis	2.0 (")	6	12.0	<i>Pseudomonas</i>	<p>Pollakiuria ↓ Bacteriuria (-) after 4 days</p>	+	-

は鶏卵大に腫張し、圧痛硬結が著明であった。始め Cefamycin 系抗生剤を投与するが効果がなく、自他覚所見不変にて本剤を使用したところ、4日後には解熱し、下腹痛と付属器所見も軽快したため、本剤有効と判定して、7日間の投与後、患側付属器の剔除を行なった。本剤投与前の子宮内培養では、*E. coli* (MIC 3.12 $\mu\text{g/ml}$) が証明されたが、治療終了後2日目には *Enterobacter* が少数分離された。なお、手術時の付属器の細菌培養は陰性に終った。

症例 4. I. K. 産褥悪露滞留

前期破水、遅延分娩後2日目から発熱をみ、悪臭ある悪露と子宮体部の圧痛を認めたので、本剤を1日2.0g投与した。子宮内培養では *Peptococcus* と *E. coli* が分離された。治療2日目には解熱し、悪露所見も急速な改善をみた。

2. 尿路感染症

PC-904を尿路感染症3例に使用した。対象は入院中の腎盂腎炎および膀胱炎のうち1例は複雑性尿路感染(症例9)である。投与方法は1日2.0gの点滴静注(5%ブドウ糖500mlに本剤1.0gを溶解60~120分間で点滴)を行ない、投与総量は8.0~12.0gにおよんだ。尿中起炎菌の内訳は *E. coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* 各1例である。治療効果の判定は自覚症状の改善、尿中細菌の消失、尿沈渣所見をもとにくだした。成績は有効2例、無効1例の結果を得たが、有効例を略述するとまず急性腎盂腎炎(発熱、腰痛)の症例8は本剤投与後2日目に起炎菌である *E. coli* (MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$) の消失をみ、膿尿所見も著明に改善された。症例10の膀胱炎は妊娠中から細菌尿が認められた例で、分娩直前まで化学療法の施行をうけた既往がある。産褥

6日目から膀胱症状(残尿感、頻尿)を呈し、*Pseudomonas aeruginosa*が尿中に 8×10^4 出現したため本剤を投与した。点滴静注3日後には症状消失、4日目には菌の消失をみた。無効例は子宮頸癌Ⅳ期に合併した複雑性慢性膀胱炎で混濁尿と発熱をみ、尿中から *Enterobacter* が $10^6/\text{ml}$ 検出された。本例では PC-904 1日2.0g 5日の投与によっても尿中 *Enterobacter* は消失せず、尿沈渣所見も不変のため、本剤無効と判定した。

3. その他

腸腰筋膿瘍の症例(症例6)には本剤は無効であった。この例では $38 \sim 39^\circ\text{C}$ 台の発熱と右下腹部から腰部にかけて、疼痛を訴え、遂に歩行困難を来たした。本剤投与で効果なく5日目に切開排膿を行なった。膿汁から *Staph. aureus* (MIC 25 $\mu\text{g/ml}$) が証明されている。その他、会陰部の創感染(会陰部の超拇指頭大発赤硬結)には本剤は有効であった(症例7)。この例の起炎菌は、*E. coli* (MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$) と *Staph. aureus* (MIC 3.12 $\mu\text{g/ml}$) である (Table 3)。

V. 臨床成績のまとめ

以上を総括すると骨盤内感染症、尿路感染症など10例の産婦人科感染症に対する PC-904 の臨床効果は著効4例、有効4例、無効2例となり、有効率80%の成績を得た (Table 4)。

VI. 副作用

本剤の点滴静注による副作用はとくに認めていない。また、投与前後の肝機能 (SGOT, SGPT, Al-P など)、腎機能 (BUN, 尿蛋白ほか) についても検討したが、とくに異常所見を認めなかった。

VII. 総括

近年、 β -lactam 系抗生剤を始め合成ペニシリンの開

Table 4 Clinical effect of PC-904 on various diseases

Diagnosis	Daily dose	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Bacteriological effectiveness (Disappearance of bact.)
Intrauterine infection (Pyometra, Endometritis etc.)	2.0g (D. I.)	3	2	1		<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Enterococcus</i>
Adnexitis (Pyosalpinx)	2.0g (D. I.)	2	1	1		<i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i>
Wound infection Ileopectus abscess	1.0g 2.0g (D. I.)	1 1		1	1	<i>Staph. aureus</i> <i>E. coli</i>
U. T. I. (Pyelonephritis) (Cystitis)	2.0g (D. I.)	3	1	1	1*	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i>
Total		10	4	4	2	

* Complicated

発は目覚ましい²⁾。PC-904 は *Pseudomonas* に対する抗菌力が強力な点の特徴としてあげられており、われわれの成績でも CBPC より MIC が著しく低いことが実証された。

Pseudomonas を除くと本剤の抗菌力は *Klebsiella*, *Enterobacter* や *Serratia* に感受性の株もみられるが、*Proteus mirabilis* では CBPC, SBPC と類似した MIC を示すことが報じられている。本剤の吸収、臓器内移行のうえで特異な点は血清蛋白結合率の高いこと、肝移行については胆汁への排泄の高いことである。われわれは Buffer 稀釈により濃度を測定し、1.0g 60 分の点滴静注で1時間値平均 48.4 $\mu\text{g/ml}$ の成績を得、2時間値は 26.6 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後では 3.8 $\mu\text{g/ml}$ となり、他の合成ペニシリンと較べて吸収は悪いとはいえない。また、臍帯血移行、羊水移行のうえでも従来の合成ペニシリンの消長と類似したものと考えてよい。

臨床成績は1日 2.0g の点滴静注を主に検討を試み、骨盤内感染症、尿路感染症、その他、創感染など10 例中 8 例に本剤の効果を認め、80%の有効率を収めた。臨床効果と細菌学的効果をみると尿路感染、子宮内感染、膿瘍性疾患など起炎菌と決定できる分離菌では、*Pseudomonas* の検出された2例ではすべて有効で、*Enterobacter* や *Staph. aureus* が単独に分離された2例は無

効であった。

結局、本剤は *Pseudomonas* を主としたグラム陰性桿菌がその適応疾患と考えられるが、病態によっては副作用を勘案しながら投与量の増量も考慮する必要がある。今回の臨床応用では1日 2.0g 7日間の投与を限度としているため、肝、腎機能などに異常を認めていない。

む す び

- 1) 産婦人科領域から分離された各種細菌に対する感受性試験を行ない、*Pseudomonas* に対する抗菌力のすぐれていることを立証した。
- 2) 1.0g 点滴静注時の血中濃度のピークは1時間後(点滴終了時)にあるほか、臍帯血、羊水への本剤の移行も認められた。
- 3) 臨床応用として骨盤内感染症、尿路感染症など10例に点滴静注を試み、80%の有効率を収めた。
- 4) 副作用は特記すべきものを認めていない。

文 献

- 1) 第 25 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム、PC-904。1977
- 2) 松田静治：抗生物質。産婦人科の世界 28：311～315, 1976

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF PC-904 IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, MIKIHICO TANNO, TAKASHI KASHIWAGURA
and TOMOYUKI YOKOGAWA

Department of Obstetrics and Gynecology,

Juntendo University School of Medicine and

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

Fundamental and clinical studies on PC-904, a new semisynthetic penicillin with broad spectrum, were carried out in the field of obstetrics and gynecology, and the following results were obtained.

- 1) Bacteriological susceptibility tests were performed against various strains isolated from obstetrical and gynecological diseases and PC-904 was recognized to have excellent antibacterial effects on *Pseudomonas*.
- 2) When 1.0g of PC-904 was i. v. drip infused for 1 hour, the peak serum levels of the drug were observed at the end of infusion, and also the transference of the drug was recognized into cord blood and amniotic fluid.
- 3) PC-904 was administered by i. v. drip infusion in 10 cases including intra-pelvic infections and urinary tract infections. Effectiveness rate was 80%.
- 4) No side effects were detected.