PC-904 に関する研究

青河寛次・皆川正雄
社会保険神戸中央病院産婦人科

山路邦彦・杉山陽子
近畿母児感染症センター

新しく開発された半合成ペニシリンである PC-904 の臨床意義を明らかにするため，その抗菌作用，体内濃度について検討し，さらに産婦人科領域における各種の感染症に使用したので，その成績を報告する。

I. 抗菌作用

臨床分離した 168 株について化学療法学会標準法に準じ Agar plate 法により，接種菌量 10^6cells/ml で PC-904 に対する MIC を測定した。

結果は Table 1 および Fig. 1 に示した。

Str. pyogenes は 0.1μg/ml の鋭い MIC であるが，*Staph. aureus* 26 株は 0.4～>100 μg/ml に広く分布した。*Klebsiella* spp. 21 株は 1.56～>100 μg/ml の範囲にあるが，66.7% が ≦12.5μg/ml であり，*E. coli* 30 株も同様に 53.0% が ≦6.25 μg/ml に相当した。*Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* はいずれもなだらかで幅広い分布を示すが，このうち *Pr. mirabilis* 9 株，*Pr. morganii* 6 株中 66.6% が，≦12.5μg/ml であった。一方，*Pseudomonas aeruginosa*：12 株はすべて ≦25μg/ml の MIC を示し，合成ペニシリンとしてきわめて注目すべき所見である。なお，嫌気性菌にも鋭い MIC を認める菌株が多く，*Peptostrept. anaerob.* 5 株はすべて ≦0.78 μg/ml であり，*Bacteroides* 16 株中 87.5% が ≦6.25 μg/ml で本剤の特徴と考えられる。

Fig. 1 Comparative inhibitory concentrations to PC-904 of various organisms

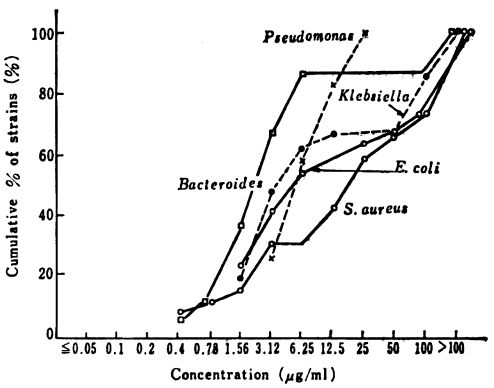


Table 1 Susceptibility of clinically isolated organisms to PC-904

	No. of strains	MIC (μg/ml)												
		≦0.05	0.1	0.2	0.4	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Str. pyog.	2		2											
Str. faecalis	7							5		2				
Staph. aureus	26				2	1	1	4		3	4	2	2	7
Klebsiella spp.	21						4	6	3	1			4	3
E. coli	30						7	5	4		3	1	2	8
Enterobacter	10				1		2		3	1	2			1
Serratia	8									2	2	1	3	
Proteus vulg.	8							2	3	1	1	1		
Proteus mir.	9						5	1		2	1			
Proteus morg.	6					1	1	2	1		1			
Ps. aeruginosa	12							3	4	3	2			
Peptostr. anaerob.	5				2	3								
Peptococ. anaerob.	8						2		3				1	2
Bacteroides	16				1	1	4	5	3					2

II. 吸 収・排 泄

M. luteus ATCC 9341 を被検菌とし，HIA (pH 7.2) を用いたカップ法により，ヒト体内濃度を測定した。標準液希釈は 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を使用した。PC-904 は 2.0g を 20% キシリトール 20 ml に溶解し，5 min. かけて one shot 静注し，または 5% キシリトール 500 ml に溶解し 120 min. で点滴静注した。

被検対象は健康非妊婦人 5 例 (年齢 19～26 歳，体重 47～54kg)，子宮癌末期患者 2 例(年齢 54 歳体重 41kg，55 歳体重 51kg)，娩婦 13 例である。

1. 健康婦人における体内濃度

健康人ボランティア 5 例に本剤 2.0g を投与し，one shot 静注と点滴静注時の成績を cross over test により比較した (Fig.2)。

One shot 静注 15 分値は平均 92.6 (70.3～138.5) μg/ml と高レベルであるが，30 分後には 54.0 (39.4～75.8) μg/ml と低下し，1 時間値では 24.7 (17.6～30.2) μg/ml とピークの 1/3～1/4 である。2 時間値は 13.8 (9.7～17.4) μg/ml と減少し，3，4 時間値はそれぞれ 6.3 (4.6～8.5) μg/ml，3.9 (2.8～6.1) μg/ml であり，6 時間後には 0.8 (0.3～1.9) μg/ml となった。

これに対し 2g 点滴静注時の血中濃度は，30 分値の平均 28.5 (24.7～35.2) μg/ml であるが 1 時間値 42.9 (36.5～47.0) μg/ml，点滴終了時の 2 時間値がピークで 51.8 (43.1～57.3) μg/ml である。このような比較的高い値は点滴終了と共に急速に低下し，3 時間値 24.0 (19.8～30.5) μg/ml，4 時間値 13.0 (9.6～17.6) μg/ml となり，6 時間値 3.1 (2.5～4.2) μg/ml であった。

尿中濃度は上述した血中濃度を反映して，投与 0～2 時間尿では one shot 静注群が 2160 μg/ml と点滴静注群よりもやや高いが，2～4 時間尿では 420 μg/ml と逆転している。結局，尿中排泄は，0～8 時間でみると両群にとくに差はなく，尿中回収率は one shot 静注時 30.2%，点滴静注時 28.5% であった (Fig.3)。

2. 子宮癌患者における体内濃度

クレアチニンクレアランス (Ccr.) が 42，27 ml/min に低下している子宮癌末期患者 2 例に対し，PC-904 を 2.0g 点滴静注したところ，Fig.4 に示したように，30 分値平均 21.4 μg/ml であり，1 時間値 29.7 μg/ml，2 時

Fig.2 Blood level of PC-904

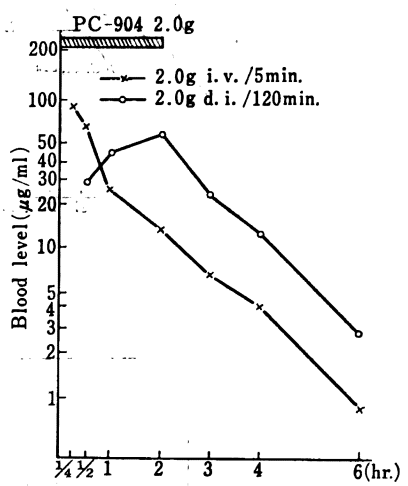


Fig.3 Urinary excretion of PC-904

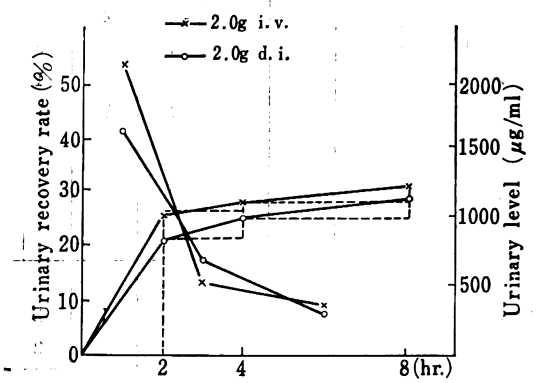


Fig.4 Blood level of PC-904

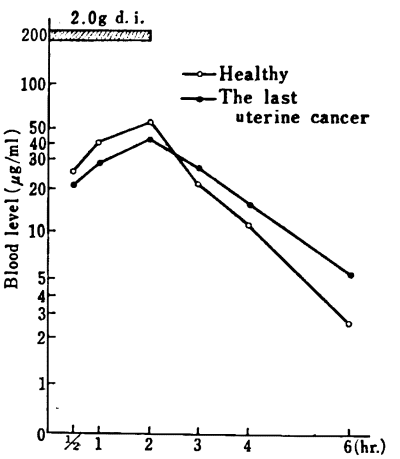


Fig.5 Urinary excretion of PC-904

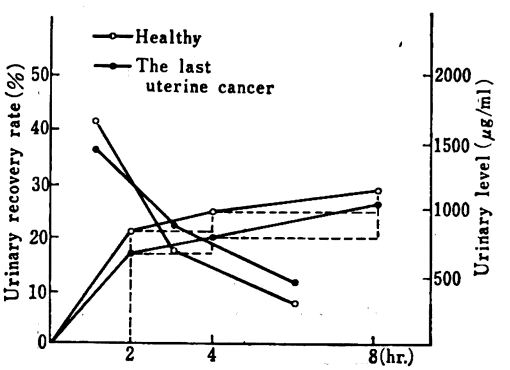


Fig. 6 Transfer of PC-904 into umbilical cord blood and amniotic fluid

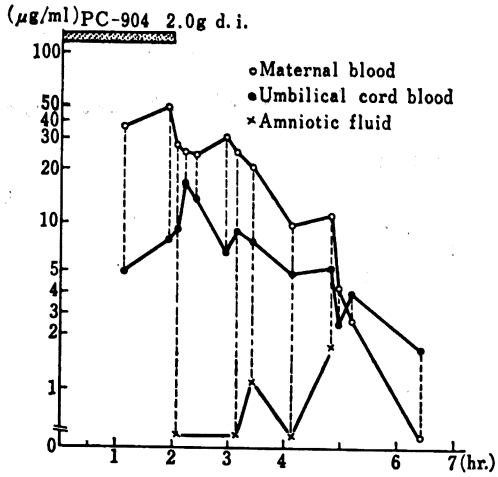


Table 3 Clinical effects of PC-904

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				
		++	+	±	−	?
Intrauterine infection	3		3			
Intrapelvic infection	3		2		1	
Sepsis	1				1 ?	
Post-operative infection	3		2			1
Urinary tract infection	4	1	3			
Total	14	1	10		2	1

Table 2 Clinical effects of PC-904

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Isolated organism	PC-904 route g × times × day	Clinical effect	Side effect
1	24	F	48	Infectious abortion		d. i. 2.0×2×5	+	—
2	26	F	58	Lochiometra	*Bacteroides* 0.78μg/ml *Staph. aureus* 1.56	d. i. 2.0×2×6	+	—
3	31	F	47	Ectopic pregnancy ? →adnexitis		i. v. 1.0×2×8	+	—
4	42	F		(1) Bronchial pneumonia (2) Post op. myoma of uteri		i. v. 1.0×1 i. m. 0.5×1	?	fever
5	43	F	54	Pelvic peritonitis		d. i. 2.0×2×17	+	—
6	67	F	38	Sepsis ? ← pyelonephritis →	*Kleb.* sp. 6.25→ *Serratia* 25	d. i. 2.0×2×10	− ?	—
7	38	F	62	Post op. UTI	*E. coli* 3.12	i. v. 1.0×2×5	+	—
8	42	F	55	Post op. UTI	*Pr. mirabilis* 12.5	i. v. 1.0×2×5	+	—
9	24	F	45	(1) Pregnancy (10 months) (2) Early rupture of bag →protracted delivery		i. v. 1.0×2×4	+	—
10	54	F	41	(1) Cervical cancer relapse →Peritonitis carcinomatosa (2) SLE, chronic UTI	*E. coli* 25 * *Staph. aureus* 0.78	d. i. 2.0×2×6	—	—
11	42	F	63	Myoma of uterus		d. i. 2.0×2×5	+	—
12	35	F	56	Infection rupture of vagina and perineum		d. i. 1.0×2×4	+	—
13	26	F	54	Puerperal cystitis	*E. coli* 6.25	i. v. 2.0×1×4	+	—
14	55	F	51	(1) Cervical cancer (stage 4) anemia (2) Chronic UTI	*E. coli* 3.12	i. v. 1.0×2×5	++	—

* replaced (Proteus)

Fig.7 Case 26 y F 58 kg Lochiometra

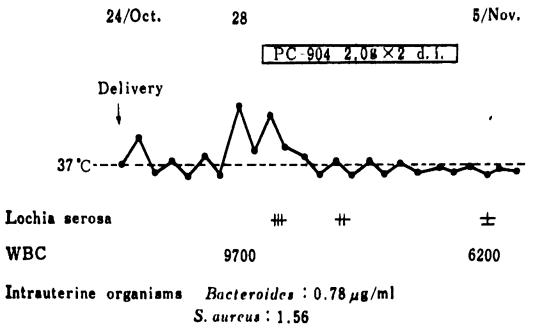
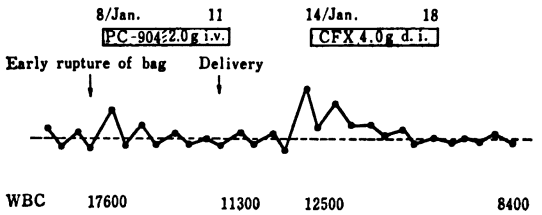


Fig.8 Case 24 y F 45 kg Early rupture of bag →Protracted delivery; Lochiometra



間値 44.0μg/ml であるから，これは健康人ボランティアの血中濃度に比べやや低かった。しかし，3時間値は 26.2μg/ml でこれ以後も prolongation の傾向を呈し，4時間値 16.4μg/ml，6時間値 5.2μg/ml であった。

尿中濃度 (Fig.5) は，0～2時間値平均 1430μg/ml で初期には対照健康人に比べやや低く，2～4時間値 840μg/ml，4～8時間値 460μg/ml で，これ以後は逆にやや高値を示した。

尿中回収率（0～8時間平均）は 26.1% であり，健康人よりも少し低い程度であった。

3. 胎児側移行

分娩第1～2期の妊婦に PC-904 2.0g/500ml/120min 点滴静注して，児娩出時の臍帯血，羊水への移行を観察した (Fig.6)。

症例によりかなり大きい差があるが，負荷1～5時間までは5～10μg/ml 程度の臍帯血濃度を示すことが多く，5～7時間値は≦2μg/ml であった。

臍帯血濃度／母体血濃度は負荷1時間頃には1/6～1/7であり，2時間 1/2～2/3，3時間 1/3，4時間 1/2 の例が多かった。5時間頃には，母体血と臍帯血がほぼ等しくなり，それ以後は逆転傾向であった。羊水移行は負荷後，時間を経過してから認められた。

III. 臨 床 成 績

産婦人科感染 14 例に対し，PC-904 を 12 時間間隔で

Fig.9 Case 31 y F 47 kg Ectopic pregnancy?→ Adnexitis

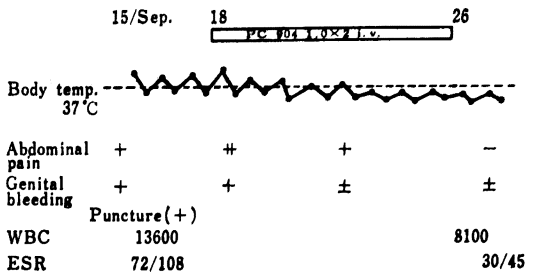
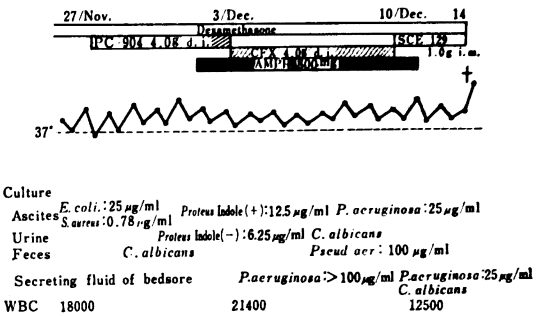


Fig.10 Case 54 y F 41 kg Carcinoma colli relapse →Peritonitis carcinomatoa ; SLE. Bedsore infection. Chronic UTI



1.0～2.0g ずつ 4～17 日間静脈内投与したところ，悪露停溜症，子宮癌術後慢性尿路感染など 11 例に臨床効果を示し，1例は発熱のため投与を中止した (Table 2, 3)。

1. 産科的子宮内感染

感染流産，悪露停溜症，早期破水を伴なう遷延分娩の3例に本剤 2.0～4.0g/day，4～6日間投与したところ，いずれも明らかに下熱効果を認めた。

悪露停溜症例は，子宮内容から *Bacteroides* と *Staph. aureus* を同時に検出し，本剤 2.0g ずつ朝夕の点滴静注にて6日後すべての症状が消退し，嫌気性菌感染に対する有効性を裏付けるものである (Fig.7)。

早期破水を伴なう遷延分娩例は 38.0℃ の発熱を呈したが，本剤 1.0g×2/day 4日間静注で無事分娩を終えることができた (Fig.8)。

2. 骨盤内感染など

下腹痛，性器出血，発熱を主訴とし，ダグラス窩穿刺陽性の症例は，その後子宮付属炎の診断で本剤 2.0g/day 8日間静注して炎症所見の順調な回復を示した (Fig.9)。

37.5℃ 前後の発熱が2週間来続いていた骨盤腹膜炎例は，4.0g/day 点滴静注で発熱，下腹痛膿性分泌の好転を8日後には認めたが，再発防止のため，さらに投与

Fig. 11 Case 67 y F 38 kg Pyelonephritis→Sepsis

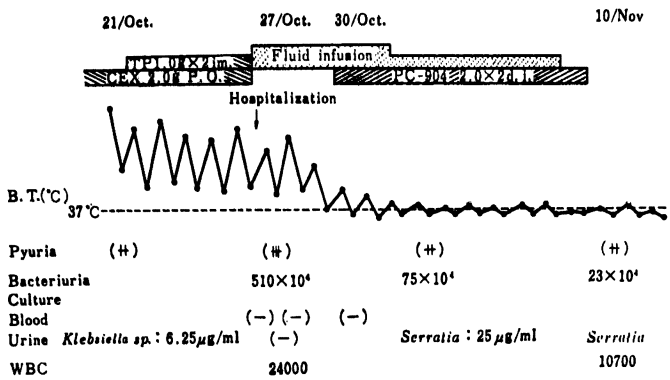


Fig. 12 Case 26 y F 54 kg Asmyptomatic bacteriuria Puerperal cystitis

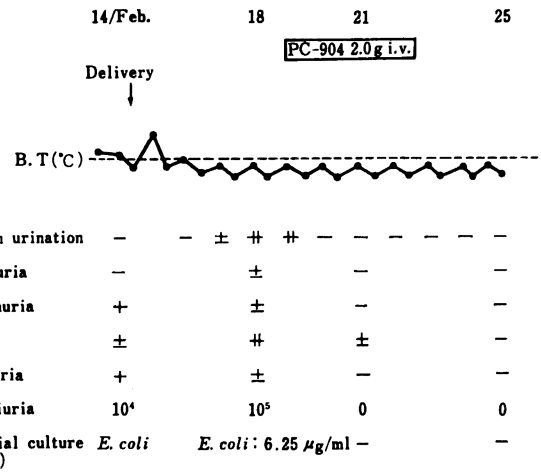


Fig. 13 Case 55 y F 51 kg Cervical cancer (IV) ; Chronic UTI ; Anemia

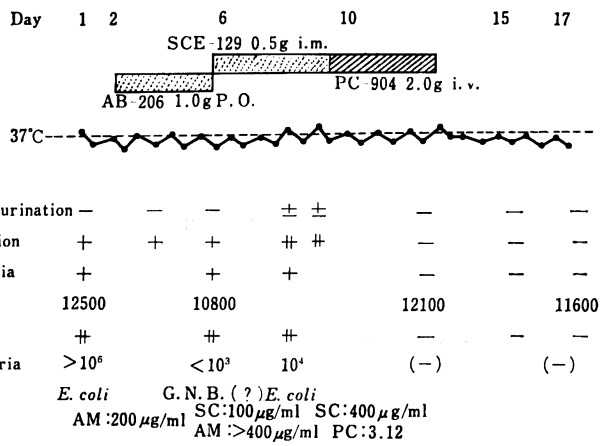


Table 4 The laboratory findings of blood tests

Case No.	Diagnosis	Dosage g×times ×day	RBC ×10⁴/mm³		Ht %		Hb g/dl		Reticulocyte ‰		WBC /mm³		Platelet ×10⁴/mm³	
			before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	Infectious abortion	2.0×2×5	412	395	39.8	40.3	14.1	13.7	12	9	12600	5400	15	11
2	Lochiometra	2.0×2×6	375	391	36.2	36.0	12.5	12.2	17	14	9700	6200	21	16
3	Adnexitis	1.0×2×8	408	390	37.4	37.6	13.4	12.8	15	16	13600	8100	13	15
4	Bronchial pneumonia	1.0×1 0.5×1	396		42.1		14.5		18		10700	12000	17	
5	Pelvic peritonitis	2.0×2×17	390	378	38.2	39.6	13.4	13.7	17	14	14100	8800		
6	Sepsis pyelonephritis	2.0×2×10	275	240	21.4	22.3	7.6	7.4	3	3	24000	10700	12.1	13.5
7	Post op. UTI	1.0×2×5									8900			
8	Post op. UTI	1.0×2×5	442	425	43.1	45.0	14.7	14.4	13	10	7600	8200		
9	Early rupture of bag	1.0×2×4	330	340	32.6	33.5	9.8	10.4	10	8	17600	11300	28	32
10	Peritonitis carcinomatosa	2.0×2×6	210	196	22.3	20.4	7.1	6.8	4	3	18000	21400	13	11
13	Puerperal cystitis	2.0×1×4	374	381	36.1	37.8	14.2	14.0	13	15	7800	8100	16	23
14	Chronic UTI	1.0×2×5	250	266	24.1	23.0	10.3	11.5	5	7	10800	12100	22	18

Table 5 The results of liver and kidney function tests

Case No.	Diagnosis	Dosage g×times ×day	s-GOT		s-GPT		Al-P		s-Bilirubin		BUN		s-Amylase		s-Creatinine mg/dl	
			before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	Infectious abortion	2.0×2×5	10	13	8	6	3.2	2.7	0.3	0.4	12	14	56	78		
2	Lochiometra	2.0×2×6	8	8	5	7	9.4	3.1	0.4	0.5	12	10	56	62	0.9	0.8
3	Adnexitis	1.0×2×8	12	10	6	6	3.7	4.2	0.5	0.5	9	10	53	48	0.8	1.0
4	Bronchial pneumonia	1.0×1 0.5×1	15		9		2.8		0.4		13		55		0.8	
5	Pelvic peritonitis	2.0×2×17	14	33	10	15	3.8	3.0	0.5	0.5	8	10	62	53		
6	Sepsis pyelonephritis	2.0×2×10	82	76	57	52	7.3	8.6	0.7	0.7	42	29	102	85	1.7	1.9
7	Post op. UTI	1.0×2×5	10		8		3.0		0.5							
8	Post op. UTI	1.0×2×5	12	10	7	7	2.7	3.1	0.4	0.6	13	16	74	51		
9	Early rupture of bag	1.0×2×4	15	18	10	10	1.8	1.2	0.5	0.4	15	12	97	110	0.9	0.8
10	Peritonitis carcinomatosa	2.0×2×6	85	110	74	86	21.4	16.7	0.8	0.7	63	58	52	47	2.2	1.8
13	Puerperal cystitis	2.0×1×4	13	11	8	10	16.0	12.5	0.6	0.4	15	10	62	53		
14	Chronic UTI	1.0×2×5	77	93	65	60	16.2	15.4	0.6	0.8	43	52	80	88	3.1	2.7

Table 6 The laboratory findings of urine tests

Case No.	Diagnosis	Dosage g×times ×day	Proteinuria		Glucosuria		Urinary sediment		COOMBS test			
									Direct		Indirect	
			before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	Infectious abortion	2.0×2×5	−	−	−	−	Normal	Normal	−	−	−	−
2	Lochiometra	2.0×2×6	±	−	−	−	Normal	Normal	−	−	−	−
3	Adnexitis	1.0×2×8	−	−	−	−	Normal	Normal	−	−	−	−
4	Bronchial pneumonia	1.0×1 0.5×1	−	−	−	−	Normal	Normal	−	−	−	−
5	Pelvic peeritonitis	2.0×2×7										
6	Sepsis pyelonephritis	2.0×2×10	++	±	−	−	Hematuria pyuria	Hematuria pyuria	−	−	−	−
7	Post op. UTI	1.0×2×5	+	−	−	−	Pyuria	Normal				
8	Post op. UTI	1.0×2×5	+	−	−	−	Pyuria	Normal	−	−	−	−
9	Early rupture of bag	1.0×2×4	±	−	±	−	Normal	Normal	−	−	−	−
10	Peritonitis carcinomatosa	2.0×2×6	−	+	−	−	Normal	Pyuria	−	−	−	−
13	Puerperal cystitis	2.0×1×4	±	−	−	−	Pyuria	Normal	−	−	−	−
14	Chronic UTI	1.0×2×5	+	−	−	−	Pyuria	Normal	−	−	−	−

を続けたものである。

子宮癌再発による癌性腹膜炎併発例は，腹水から *E. coli*, *Staph. aureus* を検出し，PC-904 4.0g ずつ6日間点滴静注したが，下熱効果なく，*Proteus* Indole (+) に菌交代した (Fig. 10)。

3. 敗血症

2週間来 38～40℃ 発熱，悪寒戦慄の持続で腎盂腎炎から敗血症に進展したと診断されて転医入院した1例は，はじめ尿から *Klebsiella* sp. を分離し，Cefalexine 内服，Thiophenicol 筋注を受けたが，臨床効果の認められなかったものである。本院入院直後は，化療を行なわないで輸液だけで起炎菌の検出につとめた。しかし，血液，尿のいずれからも菌を分離しないまま，下熱傾向を示しはじめた。本例は既往の経過や一般状態から判断して，たまたまこの時期に一致して PC-904 の投与を開始し完全に下熱を認めたものである。一方，投与中に菌交代と思われる *Serratia* を分離した点を併せ考えると，本例の効果判定は無効と考えられる (Fig. 11)。

4. 術後感染

子宮筋腫のため子宮全剔術後5日目に 37.6～38.4℃ 発熱例に，4.0g/day×5日間投与して明らかな下熱を呈した。また，腟会陰裂傷部に膿瘍形成を来たした例でも本剤投与により膿性分泌の減少を来たした。

術後気管支肺炎例は，薬剤投与2～3時間後に発熱を呈したため，副作用と考え投与を中止した。

5. 尿路感染

術後尿路感染，産褥膀胱炎の分離菌は *E. coli* 3例，*Proteus mirabilis* 1例であるが 2.0～4.0g/day 静注4～5日間で，細菌尿・膿尿などの所見は急速に消失した (Fig. 12, 13)。

6. 薬剤投与の生体に及ぼす影響

副作用としては，症例4にアレルギー反応と思われる 38℃ 前後の発熱を，本剤静注または筋注2～3時間後に呈した例があるが，皮内反応は陰性であった。しかしこの例は Mezlocillin や T-1220 のような他の合成ペニシリンでも同様な発熱をみた。投与時の副現象として腹水，尿内に *Proteus*, *Serratia* が交代菌として出現した。

一方，薬剤投与前後における臨床検査成績ではとくに薬剤の影響によると考えられる変化はみられなかった (Table 4, 5, 6, 7)。

Table 7 Change of laboratory findings before and after administration of PC-904

	No. of cases	Before→After				
		Normal→Normal	Normal→Abnormal	Abnormal→Abnormal	Abnormal→Normal	Unknowh
RBC	10	6		4		
Ht	10	6		4		
Hb	10	6		4		
Reticulocyte	10	8		2		
WBC	11	2		4	4	1
Platelet	8	8				
s-GOT	10	7		3		
s-GPT	10	7		3		
Al-P	10	7		3		
S-Bilirubin	10	10				
BUN	10	7		3		
S-Amylase	10	10				
S-Creatinine	6	3		3		
Proteinuria	12	6	1		4	1
Glucosuria	12	11				1
Urinary sediment	12	5	1	1	4	1
Direct COOMBS test	10	10				
Indirect COOMBS test	10	10				

IV. む す び

新しく開発された半合成ペニシリンであるPC-904について，その抗菌作用，体内移行および臨床成績を検討し，以下の結果を得た。

1) 臨床分離168株の感受性分布ではGNBと嫌気性菌に対するすぐれた抗菌作用が目立った。*Klebsiella* sp. 61.9%，*E. coli* 53.9%，*Ps. aeruginosa* 58.3%，*Bacteroides* 82.5%が≦6.25μg/mlのMICをえた。

2) 本剤2.0g静脈内投与すると，ヒト血中濃度はone shotで92.6μg/ml，点滴静注で51.8μg/mlのピークレベルを示した。尿中排泄は30%前後であった。

胎児側移行は他の合成ペニシリンに近似した良好な結果を示した。

3) 産婦人科感染14例に2.0～4.0g/day 4～17日間静脈内投与したところ，悪露停溜症，子宮癌術後尿路感染などの11例に臨床効果を示した。副作用としては1例に発熱がみられたが，これ以外は薬剤投与による影響は何ら認められなかった。

文 献

1) 青河寛次：Piromidic acid に関する研究。Chemotherapy 19：557～561，1971

2) 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

THE STUDIES ON PC-904

KANJI SEIGA and MASAO MINAGAWA
Department of Obstertics and Gynecology, Kobe Social Insurance Central Hospital

KUNIHIKO YAMAJI and YOKO SUGIYAMA
Kinki Mothers and Children Infection Center

In order to evaluate the clinical effects of a new semisynthetic penicillin, PC-904, the antibacterial activity, absorption, excretion and clinical effects were studied, and the results obtained were summarized as follows ;

1) Clinically isolated bacteria (168 strains) were tested for susceptibility to PC-904. It exhibited a good antibacterial activity against G. N. B. and anaerobic bacteria. For example, 61. 9% of *Klebsiella* sp., 53. 3% of *E. coli*, 58. 3% of *Ps. aeruginosa* were sensitive to 6. 25 μg/ml or less of the drug.

2) Human serum levels of PC-904 attained to a peak of 92. 6 μg/ml after a single intravenous injection, and 51. 8 μg/ml after 2 hours' drip infusion of each 2 g of PC-904. Its activity was detectable even at 6 hrs. About 30% of the given dose was recovered in the urine within 8 hrs. PC-904 was found to be well transferred to fetal organs.

3) The therapeutic efficacy of the drug was evaluated in gynecological fields. PC-904 2~4 g a day were given intravenously or drip infusion for 4~17 days.

PC-904 was effective to 11 cases of lochiometra, post-operative urinary infection and others

No side effects or adverse reactions on labolatory findings were noticed except a case with fever.