

産婦人科領域における PC-904 の基礎的, 臨床的研究

高瀬善次郎・白藤博子・内田昌宏

川崎医科大学産婦人科学教室

PC-904 は Ampicillin (ABPC) の amino 基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridine を導入した新しい半合成ペニシリンである。

本剤は Fig. 1 に示す構造式を有し, グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対し抗菌性を示し, とくに *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* などに強い抗菌力を示すことが知られている^{1),2)}。

今回, 本剤について産婦人科領域での基礎的, 臨床的検討を行なう機会を得たので, その成績を報告する。

I. 抗菌力

実験方法: 当教室保存の臨床分離株である *Staph. aureus* 50 株, *E. coli* 50 株, *Klebsiella* 50 株, *Pr.*

mirabilis 50 株, *Pr. vulgaris* 22 株, *Pseudomonas aeruginosa* 50 株に対する PC-904 の抗菌力 (MIC) の測定を日本化学療法学会標準法により行なった。

また同時に対照薬剤として Carbenicillin (CBPC), Sulbencillin (SBPC), Gentamicin (GM) の MIC を測定し, 感受性の分布について比較検討を行なった。

Fig. 1 Chemical structure of PC-904

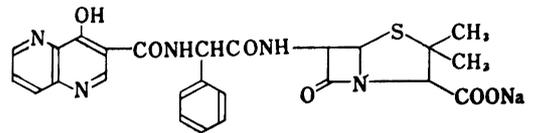


Table 1 Sensitivity of PC-904, CBPC, SBPC and GM against clinical isolated organisms

Bacteria	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											Inoculum size (cells/ml)
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staphylococcus aureus</i>	50	PC-904			1	6	1	1	8	17	4	1	11	10^8
		CBPC			2	5	25	8		4	6			
		SBPC					5	30	11	4				
		GM		14	35	1								
<i>E. coli</i>	50	PC-904			3	9	8	1	4	9	7	4	5	10^6
		CBPC					8	9	2	1	1		29	
		SBPC					2	10	4	2	3		29	
		GM			34	11	5							
<i>Klebsiella</i>	50	PC-904				2	14	13	2	2		4	13	10^6
		CBPC						2			2	3	43	
		SBPC									1	2	4	
		GM	1	19	28	1	1					4	43	
<i>Proteus mirabilis</i>	50	PC-904			5	23	12	4	3	1		2		10^6
		CBPC			3	26	7	1	1	1		4	7	
		SBPC			4	31		3	3		2	1	6	
		GM			6	18	11	8	5	1			1	
<i>Proteus vulgaris</i>	22	PC-904				7	4	3	2			1	5	10^6
		CBPC					4	2	5	1	1		9	
		SBPC				4	3	5	1			4	5	
		GM		3	1	9	9							
<i>Pseudomonas</i>	50	PC-904		1	3	14	25	3	2			1	1	10^6
		CBPC						2			6	24	14	
		SBPC				1			2		6	27	8	
		GM			1	7	21	16	2				4	

Table 2. Clinical effects of PC-904 treatment

Case No.	Age	Diagnosis	Organisms	Sensitivity	Dosage			Clinical effects	Side effects	Note
					Daily dose (g)	Duration (days)	Total (g)			
1	26	Pyelonephritis (Post-op. rupture of uterus)	<i>E. coli</i>	KM(-), DKB(+), GM(+), CL(+), CBPC(-), ABPC(-), CER(+)	1x2	5	10	+	-	Bacterial count >10 ⁵ -0
2	46	Pyelonephritis (Post-op. myoma uteri)	<i>E. coli</i>	KM(+), DKB(+), GM(+), CL(+), CBPC(-), ABPC(-), CER(+)	1x2	4	8	+	-	Bacterial count >10 ⁵ -0
3	50	Pyelonephritis (Post-op. left ovarian tumor)	<i>Klebsiella</i>	KM(+), DKB(+), GM(+), CL(+), CBPC(-), ABPC(+), CER(-)	1x2	5	10	+	-	Bacterial count >10 ⁵ -0
4	33	Pyelonephritis (Post-op. intestinal stenosis)	<i>E. coli</i>	KM(+), DKB(+), GM(+), CL(+), CBPC(-), ABPC(-), CER(+)	0.5x2	6	6	+	-	Bacterial count >10 ⁵ -900
5	38	Pyelonephritis (Post-op. myoma uteri)	<i>E. coli</i>	KM(+), DKB(+), GM(+), CL(+), CBPC(+), ABPC(+), CER(+)	0.5x2	5	5	+	-	Bacterial count 3.5x10 ⁴ -0
6	41	Pyelonephritis (Post-op. carcinoma colli)	<i>E. coli</i>	CBPC(+), SBPC(+), ABPC(+), CER(+), GM(+)	2x2	11	42	+	-	Bacterial count >10 ⁵ -0
7	70	Pyelonephritis (relapse) (Post-op. cancer of vulva)	<i>E. coli</i>	CBPC(+), SBPC(+), ABPC(+), CER(+), GM(+)	2x2	5	20	+	-	Bacterial count relapse >10 ⁵ -0
8	52	Pyelonephritis (Post-op. carcinoma colli)	<i>E. coli</i>	CBPC(-), SBPC(-), ABPC(-), CER(+), GM(+)	1x2	5	10	-	-	Bacterial count 10 ⁵ -unchanged
9	69	Pyelonephritis (carcinoma colli, radiotherapy)	<i>E. coli</i>	CBPC(+), SBPC(+), ABPC(-), CER(+), GM(+)	2x2	5	20	+	-	relapse
10	30	Pyelonephritis (8-month pregnant)	<i>E. coli</i>	CBPC(+), SBPC(+), ABPC(+), CER(+), GM(+)	2x2	5	18	+	-	Bacterial count >10 ³ -0
11	44	Abdominal abscess (Post-op. carcinoma colli)	<i>Bacteroides</i>	KM(-), DKB(-), GM(-), TC(+), CBPC(-), ABPC(-), CER(-), CP(+)	1x2	9	18	+	-	incision
12	67	Abscess (Post-op. lymphadenectomy)	<i>Bacteroides</i>	KM(-), DKB(-), GM(-), CP(+), CBPC(+), ABPC(-), CER(-), CL(+), TC(+)	1x2	20	40	-	-	drainage
13	64	Pyometra (carcinoma colli, radiotherapy)	<i>E. coli</i>	CBPC(-), SBPC(-), ABPC(-), CER(+), GM(+)	2x2	5	20	-	-	drainage
14	41	Parametritis (Post-op. carcinoma colli)	<i>E. coli</i>	CBPC(-), SBPC(-), ABPC(-), CER(+), GM(+)	2x2	5	20	+	-	incision
15	26	Puerperal fever (Post-op. cesarean section)	<i>E. coli</i> <i>Str. faecalis</i>	CBPC(-), SBPC(-), ABPC(-), CER(-), GM(+)	2x2	5	18	+	-	-
16	45	Post-op. wound infection	GNR	CBPC(+), SBPC(+), ABPC(+), CER(-), GM(+)	1x2	5	10	+	-	-

なお、接種菌量は *Staph. aureus* が 10^8 /ml, 他は 10^6 /ml であった。

実験成績：臨床分離株に対する感受性分布を Table 1 に示した。

Staph. aureus 50 株に対して PC-904 は、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ から $>100 \mu\text{g/ml}$ までかなり幅広く分布しており、全体として GM が一番優れていた。

E. coli 50 株に対しては、PC-904 は CBPC, SBPC よりは幾分優れていたが、GM よりは劣っていた。

Klebsiella 50 株に対しては、PC-904 の peak は $3.13\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ を示したのに対し、CBPC, SBPC はいずれも $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布しており、PC-904 は非常に優れた感受性を示したが、GM よりは劣っていた。

Pr. mirabilis に対しては、PC-904 の peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ を示し、CBPC, SBPC, GM と似た成績であった。また $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株は、CBPC に 14%, SBPC に 12% 存在したが、PC-904 には 1 株もなかった。

Pr. vulgaris に対しては、PC-904 の peak は、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ であるのに対し、CBPC では $3.13\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, SBPC では $1.56\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, GM では $1.56\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。また $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株は PC-904, SBPC に 23%, CBPC に 41% 存在した。

Pseudomonas に対しては、PC-904 の peak は $1.56\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であるのに対し、CBPC, SBPC はいずれも $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ に分布しており、GM は $3.13\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ であり、PC-904 は対照薬剤に比べ非常に優れた感受性を示した。

II. 臨床成績

腎盂腎炎 10 例、手術後の膿瘍 2 例、子宮溜膿腫 1 例、子宮旁結合織炎 1 例、産褥熱 1 例、術創感染 1 例の計 16 例について PC-904 の治療効果、副作用など臨床的検討を行なった。投与方法は 1 日 $1\sim 4\text{g}$ を 2 回に分けて、 $1\sim 2$ 時間かけての点滴静注で行なった。

投与期間は $4\sim 20$ 日間（原則として 5 日間）であった。

また、本剤の投与前および投与後に菌の分離同定を行

ない、検出菌についての検討も行なった。

臨床効果の判定は次の基準により行なった。

著効(++)：主要自他覚症状が 3 日以内に著しく改善し、治癒に至った場合。

有効(+)：主要自他覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合。

無効(-)：主要自他覚症状が 3 日経過しても改善されない場合。

なお、手術、切開など外科的療法を併用して有効であったものは著効とせず、有効とみなした。

臨床成績は一括して Table 2 に示した。

副作用および臨床検査値の異常は全例に認められなかった。

III. まとめ

新しく開発された半合成ペニシリン PC-904 について、基礎的および臨床的検討を加え、以下の結果がえられた。

1) 産婦人科領域から分離された *E. coli*, *Klebsiella*, *Pr. vulgaris* に対して PC-904 は CBPC, SBPC に比べ優れた抗菌力を示したが、GM に劣っていた。しかし、*Pseudomonas* については CBPC, SBPC で peak が $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ に分布しているのに対し、PC-904 の peak は $1.56\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり、また GM よりも 1 管程度優れた成績であった。

2) 腎盂腎炎 10 例、手術後の膿瘍 2 例、子宮溜膿腫 1 例、子宮旁結合織炎 1 例、産褥熱 1 例、術創感染 1 例の計 16 例に対して PC-904 を 1 日 $1\sim 4\text{g}$ 点滴静注し、著効 4 例、有効 9 例、無効 3 例（有効率 81.3%）の成績をえた。なお、副作用および臨床検査値の異常は全例に認められなかった。

文 献

- 1) 第25回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム II。PC-904 抄録集、1977
- 2) NOGUCHI, H.; Y. EDA, H. TOBIKI, T. NAKAGOME and T. KOMATSU: PC-904, a novel broad-spectrum semisynthetic penicillin with marked antipseudomonal activity: Microbiological evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9: 262~273, 1976

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

ZENJIRO TAKASE, HIROKO SHIRAFUJI, MASAHIRO UCHIDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

Fundamental and clinical investigations on PC-904, a new semisynthetic penicillin, were carried out in the field of obstetrics and gynecology, and results were obtained as follows :

1) The antibacterial activity of PC-904 against *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus vulgaris* was superior to that of CBPC and SBPC, except that of GM. However, the peak activity of this drug against *Pseudomonas* was 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ and slightly superior to that of GM by one grade, while that of CBPC and SBPC was more than 50 $\mu\text{g/ml}$.

2) PC-904 was administered by drip infusion at daily dose of 1~4g to 10 patients with pyelonephritis, 2 patients with post operative abscess, and other 4 patients. The results obtained were excellent in 4 cases, good in 9 cases, and ineffective in 3 cases. No side effects and no abnormalities on the laboratory findings were found in any of the patients.