

耳鼻咽喉科領域における PC-904 に関する基礎的、臨床的研究

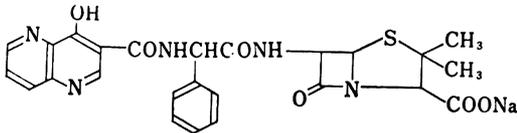
岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

半合成 Penicillin 剤の研究は、近年、Cephalosporin 系や Aminoglycoside 系抗生物質と並び著しい進歩発展がめだち、耐性ブドウ球菌用の Isoxazolyl 系、グラム陽性、陰性菌用の broad spectrum の Ampicillin 誘導体、腸管からの吸収が良好で血中濃度を高める Ampicillin 誘導体や緑膿菌を含めたグラム陰性桿菌群にも抗菌力を有する Penicillin 剤の開発が進歩してきた。

新抗生物質 PC-904 は、住友化学研究所で新規に開発された broad spectrum の半合成 Penicillin 剤である。PC-904 の物理化学的性状は、白色、結晶性粉末であり、水、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフォキシドに溶解し、アセトン、エーテル、酢酸エチルに溶解しない。本剤の水溶液の安定性は、5°C、25°C、37°C 保存で 7 日間安定であるとされている。PC-904 の毒性は、動物実験できわめて軽微といわれ、また催奇形作用も認められていないという¹⁾。PC-904 の化学構造式は、Fig. 1 に示したとおりであり、その分子式は $C_{25}H_{22}N_5NaO_6S$ で表わされ、また分子量は 543.55 と算定されている。

Fig. 1 Chemical structure of PC-904



著者は、今回新半合成 Penicillin 剤 PC-904 に関して、その試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内移行濃度などの基礎的検討を行なうとともに、耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症に対して臨床的応用を行ない、すぐれた結果が得られたので、その成績の概要を報告する。

I. 基礎的検討

新半合成 Penicillin 剤 PC-904 について、その試験管内抗菌力、血中濃度ならびに臓器組織内移行濃度などの基礎的検討を行なった結果、つぎのような成績が得られた。

1. 試験管内抗菌力

i) 実験方法

PC-904 の試験管内抗菌力の測定方法は、寒天平板希釈法により日本化学療法学会 MIC 小委員会の指定基準による細菌の最小発育阻止濃度 Minimal inhibitory concentration (MIC) を測定した。すなわち、抗菌力試

験培地は、Heart infusion agar (栄研) を使用し、培地接種菌は Tryptosoy broth (栄研) で 37°C で 18 時間増菌培養を行ない、37°C、24 時間孵卵器内で培養後、培地上の菌集落発生の有無を肉眼的観察により測定し、その接種菌の MIC 値を測定した。PC-904 を初めとする被検薬剤は、最高濃度を 100 $\mu\text{g/ml}$ とし、以下順次 2 倍段階希釈を行ない最低希釈濃度を 0.2 $\mu\text{g/ml}$ とした薬剤の希釈濃度を作製した。培地の接種菌量は、グラム陽性球菌では 10^8 cells/ml、グラム陰性菌では 10^6 cells/ml とした。

PC-904 の抗菌力の比較抗生物質は、Penicillin G (PC G), Aminobenzylpenicillin (ABPC), Carboxybenzylpenicillin (CBPC), Sulfbenzylpenicillin (SBPC), Aminocyclohexylpenicillin (ACPC), Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin (MCIPC), Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin (MDIPC), Methylfluorophenylisoxazolylpenicillin (MFIPC), および T-1220 などの Penicillin 系 9 剤と Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Fradiomycin (FRM), Gentamicin (GM), Kasugamycin (KSM), Lividomycin (LVDM), Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB), Erythromycin (EM), Oleandomycin (OL), Leucomycin (LM), Lincomycin (LCM), Chloramphenicol (CP), Tetracycline (TC), Oxytetracycline (OTC), Cephalexin (CEX), Cephaloridine (CER), Colistin (CL) および Polymyxin B (PLB) などの 19 種の既知抗生物質について MIC を測定し、PC-904 との抗菌力を比較検討した。

また、抗菌力試験にさいして使用した被検菌は、各研究機関から分与をうけた標準菌 13 株と化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性 *Staphylococci* 60 株、病巣から分離同定した *Proteus mirabilis* 26 株、*Escherichia coli* 28 株、*Klebsiella pneumoniae* 16 株および *Pseudomonas aeruginosa* 60 株を MIC の測定対象菌株とした。

ii) 実験成績

各被検菌株の抗菌力試験は、前述の実験方法にしたがい各被検菌株の MIC を測定した。各標準菌株の抗菌力試験成績は、Table 1 に示したとおり、PC-904 と ABPC, SBPC および T-1220 の MIC 値と比較したが、*Sta-*

Table 1 Antibacterial spectrum of PC-904

Test organisms	PC-904	ABPC	SBPC	T-1220
<i>Staphylococcus aureus</i> FAD 209 P JC-1	0.39	0.05	3.13	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Terashima	1.56	0.1	3.13	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.78	0.1	3.13	25
<i>Streptococcus pyogenes</i> Type 12	0.78	0.39	0.78	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.2	0.78	0.78	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.2		0.2	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	3.13	3.13	>100	1.56
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.39	12.5	12.5	0.2
<i>Proteus vulgaris</i> IAM-1025	0.39	25	12.5	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-10490	0.39	>100	12.5	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM-1007	3.13	>100		3.13
<i>Shigella flexneri</i> 2 a	0.2		6.25	1.56
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.78		3.13	1.56

Table 2 Comparison of antibacterial activity of PC-904 with that of other penicillins against 60 coagulase-positive staphylococcal strains

Drugs	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
PC-904			6	18	19	8	4	2	3	
PCG	4	6	3	4	4	10	2	6	7	14
ABPC	4	5	5	6	11	8	5	8	5	3
MCIPC	24	10	8	7		7	1			3
MDIPC	45	2	3	1	2	3				4
MFIPC	10	25	12	3	1	4			2	3
ACPC		1	2	6	9	20	5	7	2	8
CBPC	2	3	3	5	5	21	10	7	4	
SBPC			3	5	5	17	3		4	
T-1220			4	16	19	10	6	2	3	

SBPC : 37 strains

Staphylococcus aureus は 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であり, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis* などは 0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ となり, また *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* などは 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内の MIC で ABPC, SBPC より低く, T-1220 とほぼ同程度であった。*Pseudomonas aeruginosa* は 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と T-1220 の MIC と類似していた。*Shigella flexneri*, *Salmonella typhi* などは 0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と低い MIC を示し, PC-904 はグラム陽性, 陰性のいずれにも強い抗菌力を有する broad spectrum の Penicillin 剤である²⁾。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性 *Staphylococci* 60 株に対する PC-904 の抗菌力は, Table 2 に示したとおり, 0.78~50 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性分布がみられ, とくに 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められ, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は認められなかった。PC-904 と他 9 種 Penicillin 剤との抗菌力の比較では, 耐性ブドウ球菌用の Isoxazolyl 系 Penicillin 剤よりブドウ球菌に対して抗菌力は劣っていたが, ACPC, CBPC, SBPC より 1, 2 段階程度 MIC が低かった。また, PC-904 と Penicillin 剤以外の既知抗生物質 10 種の抗菌力の比較では, Table 3 に示したとおり, ブドウ球菌に対して CER 以外の抗生物質と同

Table 3 Comparison of antibacterial activity of PC-904 with that of other antibiotics against 60 coagulase positive staphylococcal strains

Drugs	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
PC-904			6	18	19	8	4	2	3	
SM	1		3	2	15	3	1	2		33
KM			3	11	12	9	1	2		22
EM	17		3				1		2	37
LM	1			22	11					26
OL		2	10	7	3	2	2	2	3	29
LCM	2	2	13	11	1	4	2		1	24
TC		3	1	6	3	3	4	1		39
OTC	4	5	2	2	9		1			37
CP					1	8	13	8	9	21
CER	27	5	5	5	2	8	1	2	1	4

Table 4 Comparison of antibacterial activity of PC-904 with that of other antibiotics against *Proteus mirabilis*

Drugs	No. of strains	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
PC-904	26				2	4	10	8	2		
ABPC	18				1	2	9	2	1		3
CBPC	27				12	8	3		4		
SBPC	26				3	7	12		4		
ACPC	14									4	10
T-1220	26				11	9	4	2			
GM	22			7	7	4	2		1		1
LVDM	20						1	7	4		8
DKB	22		3	1	6	10	1		1		
TOB	27			5	13	8	1				
CEX	18						2	3	6	2	5

程度か、もしくは抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *Proteus mirabilis* 26 株に対する PC-904 の抗菌力は、Table 4 に示したとおり、1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC の分布がみられ、6.25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。PC-904 と他 Penicillin 剤との抗菌力の比較では、同程度かもしくは抗菌力がすぐれていたが、aminoglycoside 系抗生物質より 1, 2 段階程度 MIC が高かった。

病巣分離の *Klebsiella pneumoniae* 16 株の PC-904 に対する抗菌力は、Table 5 に示したとおり、6.25~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ にわたり MIC が分布し、12.5 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められ、他の比較 5 種 Penicillin 剤より感受性がすぐれていたが、aminoglycoside 系抗生物質より感受性が劣っていた。

病巣分離の *Escherichia coli* 28 株に対する PC-904 の抗菌力は、Table 6 に示したとおり、0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性の分布がみられ、とくに 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。PC-904 と他 5 種 Penicillin 剤との抗菌力の比較では、PC-904 が他 Penicillin 剤より抗菌力がすぐれていたが、aminoglycoside 系抗生物質より 1, 2 段階程度抗菌力が劣っていた。

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* 60 株に対する PC-904 の抗菌力は、Table 7 に示したとおり、0.78~50 $\mu\text{g/ml}$ の比較的広範囲に MIC の分布がみられ、とくに 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。PC-904 と他 Penicillin 剤との比較では、数段階 MIC が低く、T-1220 とほぼ同程度の MIC のパターンを示

Table 5 Comparison of antibacterial activity of PC-904 with that of other antibiotics against *Klebsiella pneumoniae*

Drugs	No. of strains	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
PC-904	16						4	7	2	2	1
ABPC	7					1			1		5
CBPC	15						1	1			13
SBPC	16						2				14
ACPC	7										7
T-1220	16					2	10	2			2
GM	17	6		7	4						
LVDM	29				2	2	15	6			4
DKB	10			1	9						
TOB	13		4	5	2	2					
CEX	8			1		2	1	4			

Table 6 Comparison of antibacterial activity of PC-904 with that of other antibiotics against *Escherichia coli*

Drugs	No. of strains	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
PC-904	28			4	13	8	2	1			
ABPC	46				8	2	8	9	5		14
CBPC	46			2		2	6	9	4	14	9
SBPC	26					3	5	5	6	4	3
ACPC	14									2	12
T-1220	28				12	8	6	2			
GM	43		9	15	14	5					
LVDM	47				4	7	20	7	7		2
DKB	22		3	1	6	10	1		1		
TOB	27			5	13	8	1				
CEX	14				1			6	6	1	

した。PC-904 は、*Pseudomonas aeruginosa* に対して KSM, CL, LVDM などより抗菌力がすぐれていたが、GM, PLB, DKB, TOB より 1, 2 段階程度感受性が劣っていた²⁾。

2. 血中濃度

i) 実験方法

PC-904 の血中濃度の測定対象は、健康成人（肝、腎機能正常）とヒトロ蓋扁桃肥大症および慢性副鼻腔炎などの手術例について組織内移行濃度と平行して調べ、T-1220 と比較した。

血中濃度の測定方法は、健康成人の Volunteers に 500 mg (5% グルコース 20 ml に溶解) を one shot 緩徐静注を行ない、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間および 6 時間後に経時的に肘静脈から採血し、その分離

血清について *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を標示菌とし、Mycin assay agar を double layer とした薄層カップ法で血中活性値を測定し、同時に T-1220 500 mg 静注後の血中濃度の推移と比較した。PC-904 の標準曲線は、本剤の標準品を phosphate buffer (pH 7.2) で希釈して薬剤の希釈系列を作製し、100 $\mu\text{g/ml}$ を最高濃度として以下順次 2 倍段階希釈を行ない、PC-904 の各濃度の菌発育阻止帯長を測定して標準曲線を得た。

ii) 実験成績

PC-904 静注後の血中濃度の時間的消長は、前述の実験方法により測定した。PC-904 500 mg を静注した場合、Table 8, Fig. 2 に示したとおり、3 例平均値が 15 分後に 55 $\mu\text{g/ml}$ と急激な上昇がみられて最高値に達した。しかし 30 分後に 39.3 $\mu\text{g/ml}$ と血中から減少し始

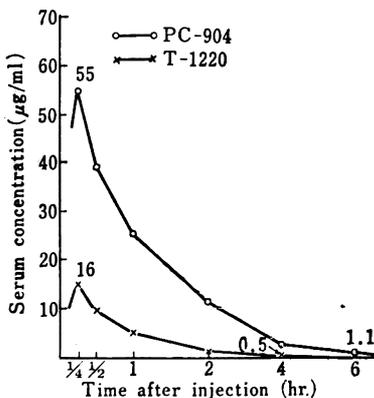
Table 7 Comparison of antibacterial activity of PC-904 with that of other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*

Drugs	No. of strains	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
PC-904	60			6	19	21	6	5	2	1	
ABPC	60										60
CBPC	60						2		3	21	34
SBPC	37						1	2	12	15	7
T-1220	60				4	9	26	10	6	3	2
KSM	60							1	1	2	56
GM	60	2	5	2	14	17	6	6	6	1	1
PLB	60			2	9	23	14	2		3	7
CL	60						5	17	18	7	13
LVDM	60						2	1	8	17	32
DKB	60		8	12	22	8	10				
TOB	60		4	19	16	12	6	2	1		

Table 8 Serum concentration of PC-904 in normal adults (500 mg, i. v.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
					1/4hr.	1/2hr.	1hr.	2hrs.	4hrs.	6hrs.
1	N. I.	18	F	55	65	46	34	16	6.4	1.4
2	E. S.	19	F	44	52	38	22	12	4.8	1.2
3	S. I.	16	M	69	48	34	20	10	3.6	0.8
Average					55	39.3	25.3	12.7	4.9	1.1

Fig. 2 Comparison of concentration of PC-904 with that of T-1220 in normal adults (500 mg, i. v.)



め、静注1時間後に $25.3 \mu\text{g/ml}$ と著しく消失した。さらに、静注2時間後には $12.7 \mu\text{g/ml}$ と血中活性値は低くなり、4時間後には $4.9 \mu\text{g/ml}$ と減少し、静注6時間後に $1.1 \mu\text{g/ml}$ の活性値を測定した。

T-1220 500 mg 静注後の血中濃度は、Table 9, Fig. 2 に示したとおり、3例平均値が静注15分後に $16 \mu\text{g/}$

ml と急激に活性値の上昇がみられ peak に達した。静注30分後には $9.3 \mu\text{g/ml}$ と減少し始め、1時間後には $5.5 \mu\text{g/ml}$ と消失した。さらに静注2時間後には $2.1 \mu\text{g/ml}$ と血中活性値は低くなり、4時間後には $0.5 \mu\text{g/ml}$ と著しく減少し、静注6時間後には血中活性値の測定は不能となった。PC-904 と T-1220 500 mg one shot 静注後の血中濃度の比較は、Fig. 2 に示したとおり、両剤とも静注15分後に最高値に達し、PC-904 が T-1220 より peak 値がいちじるしく高かったが、その静注後の血中濃度の時間的推移はほぼ類似の傾向を示しており、静注6時間に T-1220 は活性値は測定不能となった²⁾。

3. 臓器組織内移行濃度

i) 実験方法

PC-904 静注後の臓器組織内移行濃度の測定方法は、PC-904 500 mg 静注1時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃5例と上顎洞粘膜3例の切除組織片の各1gを破碎乳化させ、この組織乳化液を phosphate buffer (pH 7.2) で5倍希釈を行ない、氷庫保存により18時間浸漬させ、その遠沈上清液を前述の血中濃度測定の場合に準じ、薄層カップ法により臓器組織内活性値を測定した。

Table 9 Serum concentration of T-1220 in normal adults (500 mg, i. v.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
					1/4hr.	1/2hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	S. S.	38	F	49.9	16	9.2	4.8	2.4	0.06	—
2	S. T.	19	M	58.5	15	10	6.2	2.2	0.4	—
3	K. S.	40	M	62	17	8.8	5.4	1.7	0.5	—
Average					16	9.3	5.5	2.1	0.5	—

Table 10 Comparison of concentration of PC-904 in serum with that in tissues (One hour after a single injection of PC-904 500 mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissues removed	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue level ($\mu\text{g/g}$)
1	S. I.	17	F	56	Palatine tonsilla (L)	22	1.6
2	S. I.				Palatine tonsilla (R)	22	1.4
3	J. T.	31	M	59.5	Palatine tonsilla (L)	24	1.6
4	J. T.				Palatine tonsilla (R)	24	1.2
5	T. H.	28	M	55.5	Palatine tonsilla (L)	25.2	1.8
Average						23.4	1.5
1	S. H.	21	M	59.5	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	25	1.6
2	S. H.				Mucous membrane of maxillary sinus (R)	25	1.2
3	E. H.	44	M	72.5	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	22.6	1.2
Average						24.2	1.3

ii) 実験成績

PC-904 500 mg 静注後の臓器組織内濃度は、前述の実験方法にしたがい測定した結果、Table 10 に示したとおり、ヒト口蓋扁桃 5 例平均の組織内活性値は $1.5 \mu\text{g/g}$ となり、その時点における血清濃度は $23.4 \mu\text{g/ml}$ であった。また、上顎洞粘膜 3 例では、 $1.3 \mu\text{g/g}$ の組織内活性値が得られ、同時点における血清濃度は $24.2 \mu\text{g/ml}$ の活性値を測定しえた。

II. 臨床的検討

耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症に対して新半合成 Penicillin 剤 PC-904 を使用し、その臨床治療成績の検討を行なった。

1. 使用対象および方法

耳鼻咽喉科領域における感染症、すなわち Table 11 に示したとおり、急性化膿性中耳炎 1 例、慢性化膿性中耳炎 1 例、耳聾 3 例、急性上顎洞炎 3 例、急性耳下腺炎 1 例、急性腺窩性扁桃炎 11 例および扁桃周囲膿瘍 1 例 (男 14 例、女 6 例) を PC-904 静注療法の使用対象とした。

PC-904 の使用方法は、通常 Penicillin 皮内反応陰性

者に対して 1 日 1~2 回、 $0.5\sim 2\text{g}$ (5% グルコース 20 ml に溶解) を one shot で緩徐静注を行なった。

なお、PC-904 静注療法にさいして感染病巣局所の膿汁または分泌物中から病原菌の分離同定を行ない、その分離細菌の MIC を測定して臨床治療効果を検討する場合の参考資料とした。

また、PC-904 静注療法における臨床的副作用の発現の有無を観察するとともに、PC-904 静注前後の肝機能 (ZTT, TTT, GOT, GPT)、血清電解質 (Na, Ca, Cl, K) および聴力検査成績におよぼす影響についても検討を行なった。

PC-904 静注療法の治療効果を検討する関係上、本剤使用中は他の化学療法剤の併用はいっさい行なわなかった。

2. 治療効果の判定基準

PC-904 静注療法による臨床治療効果の判定基準は、一応便宜的に著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair) および無効 (Poor) の 4 段階に区分判定した。すなわち、PC-904 静注後 5 日以内に全身状態が回復し、感染病巣の菌培養が陰性化、局所の発赤、浮腫、

Table 11 Diseases treated with PC-904

Diagnosis	Sex		Total
	Male	Female	
Acute purulent otitis media	1		1
Chronic purulent otitis media	1		1
Furuncle of the ear	3		3
Acute maxillary sinusitis	1	1	2
Acute parotitis		1	1
Acute lacunal tonsillitis	8	3	11
Peritonsillar abscess		1	1
Total	14	6	20 cases

腫脹、疼痛あるいは排膿などが消失治癒したものを著効 Excellent (卅), 同様状態が 10 日以内に消失治癒したものを有効 Good (卅), PC-904 静注開始後 10 日以上治癒に日数を要したものをやや有効 Fair (+), PC-904 静注開始後 10 日以上経過し、治癒の傾向を認めないものを無効 Poor (一) と判定した。

3. 臨床治療成績

耳鼻咽喉科領域における 7 種類の代表的な感染症に対して、前述の使用条件に従って PC-904 の静注療法を行ない、本剤の臨床治療効果を検討した結果、その治療成績は、Table 12 に示したとおりとなったが、以下 PC-904 静注療法の各疾患別について詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎

本疾患 1 例に対して PC-904 を 1 日 1 回 2 g の one shot 静注を 5 日間行なった結果、Table 12 に示したとおり、静注 2 日で耳痛軽快、耳漏停止、外耳道内乾燥、鼓膜膨隆消失、菌培養陰性となり、静注 5 日後に耳内閉塞感、難聴、鼓膜の発赤、穿孔などが消退治癒した。本症例の耳漏中から *Acinetobacter anitratus* を分離同定し、臨床的に著効となった。

ii) 慢性化膿性中耳炎

本疾患 1 例に対して PC-904 を 1 日 1 回 0.5 g を one shot 静注で 12 日間行なった結果、Table 12 に示したとおり、静注 6 日後に耳内閉塞感軽快、外耳道および鼓室内の粘膿性耳漏はほとんど消失乾燥し、静注 12 日後は外耳道および鼓室はまったく乾燥し、菌培養陰性となり、鼓膜穿孔の縮少がみられ、鼓室粘膜の浮腫、腫脹も消退して改善した。本症例の耳漏中から *Pseudomonas aeruginosa* および *Proteus mirabilis* を分離同定し、前者の MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、後者は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ となり、臨床的にやや有効であった。

iii) 耳瘤

本疾患 3 例に対して PC-904 を 1 日 1 回 2 g の one shot 静注療法を行なった結果、Table 12 に示したと

り、静注 3 日で耳痛軽快、排膿停止し、菌培養陰性となり、5 日以外耳道内の耳漏乾燥し、外耳道内の耳漏中から *Pseudomonas aeruginosa* (MIC: 3.13 $\mu\text{g/ml}$), *Corynebacterium*, *Proteus mirabilis* (MIC: 3.13 $\mu\text{g/ml}$), *Staphylococcus aureus* (MIC: 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$) を分離同定した。

本疾患の治療効果は、著効 2 例および有効 1 例の結果がえられた。

iv) 急性上顎洞炎

本疾患 2 例に対して PC-904 を 1 日 1 回 2 g を 11 日間 one shot 静注療法を行なった結果、Table 12 に示したとおり、静注 5~6 日後に頭痛、頬部疼痛軽快し、膿性鼻漏過多、鼻閉塞感などが軽減、中鼻道からの排膿は停止した。静注 11 日間で鼻腔内は清浄となり、鼻腔粘膜の発赤、浮腫、腫脹は消失し、X線所見で上顎洞の慢性陰影は消退し改善させた。本症例の中鼻道の膿汁中から *Staphylococcus aureus* (MIC: 1.56 $\mu\text{g/ml}$) および *Streptococcus pyogenes* (MIC: 0.39 $\mu\text{g/ml}$) を分離同定し、臨床的に 2 例ともやや有効であった。

v) 急性耳下腺炎

本疾患 1 例に対して PC-904 を 1 日 1 回 0.5 g を 4 日間静注療法を行なった結果、Table 12 に示したとおり、静注 2 日後に下熱し、耳介下部の疼痛、熱感が緩解した。静注 4 日後には耳下腺部の発赤、腫脹も消退し治癒し、臨床的に著効となった。

vi) 急性腺窩性扁桃炎

本疾患 11 例に対して PC-904 を 1 日 1 回 0.5~2 g を one shot 静注療法を行なった結果、Table 12 に示したとおり、咽頭痛、嚥下痛軽快、解熱、扁桃膿栓子などは 3 日で軽快消退し、扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは 5 日で消失治癒した。扁桃の膿栓子から *Staphylococcus aureus* (MIC: 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$), *Streptococcus pyogenes* (MIC: 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$) および *Haemophilus*, *Neisseria*などを分離同定した。

本疾患 11 例の治療効果は、著効 8 例および有効 3 例の結果がえられた。

vii) 扁桃周囲膿瘍

本疾患 1 例に対して膿瘍切開後、PC-904 を 1 日 2 回 1 g あてを 8 日間静注療法を行なった結果、Table 12 に示したとおり、咽頭痛、嚥下痛、排膿、浮腫性腫脹などは 2 日で消失し、菌培養陰性、切開創癒合閉鎖、発赤は 4 日で消退治癒し、臨床的に著効であった。

4. 副作用

耳鼻咽喉科領域における感染症 20 例に対して PC-904 を 1 日 0.5~2 g を 4~12 日間にわたり静注療法を行ない臨床効果を検討したが、まったく臨床的に副作用の発

Table 12 Therapeutic results of PC-904

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration method			Disappearance of main symptoms (day)	Days for cure	Side effect	Effects
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)				
1	K. H.	38	M	Acute purulent otitis media	<i>Actinobacter anitratus</i>		2	5	10	3	5	—	##
2	R. K.	56	M	Chronic purulent otitis media	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Pr. mirabilis</i>	6.25 1.56	0.5	12	6	5	12	—	+
3	H. I.	47	M	Furuncle of the ear	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Corynebacterium</i>	3.13	2	5	10	3	5	—	##
4	S. M.	57	M	Furuncle of the ear	<i>Pr. mirabilis</i> <i>Staph. aureus</i>	3.13 1.56	2	6	12	3	6	—	##
5	W. T.	28	M	Furuncle of the ear	<i>Staph. aureus</i>	0.78	2	5	10	2	5	—	##
6	T. S.	29	M	Acute maxillary sinusitis	<i>Staph. aureus</i>	1.56	2	11	22	6	11	—	+
7	C. T.	20	F	Acute maxillary sinusitis	<i>Strept. pyogenes</i>	0.39	2	11	22	5	11	—	+
8	K. M.	31	F	Acute parotitis	no culture		0.5	4	2	2	4	—	##
9	R. K.	23	F	Acute lacunal tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. pyogenes</i>	0.78 0.2	2	4	8	2	4	—	##
10	S. K.	35	M	Acute lacunal tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. pyogenes</i>	0.39 0.39	2	4	8	2	4	—	##
11	M. S.	23	F	Acute lacunal tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. pyogenes</i>	0.2 0.2	0.5	4	2	2	4	—	##
12	H. S.	42	M	Acute lacunal tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i>	0.39	0.5	6	3	3	6	—	##
13	M. O.	28	M	Acute lacunal tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i>	0.2	1	4	4	2	4	—	##
14	I. Y.	30	M	Acute lacunal tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i>	0.2	2	6	12	3	6	—	##
15	Y. S.	30	M	Acute lacunal tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	0.39	1	4	4	2	4	—	##
16	S. T.	31	M	Acute lacunal tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	0.2	2	6	12	3	6	—	##
17	Y. K.	34	F	Acute lacunal tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	0.39	0.5	5	2.5	3	5	—	##
18	H. O.	35	M	Acute lacunal tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	0.2	2	4	8	2	4	—	##
19	S. O.	49	M	Acute lacunal tonsillitis	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Strept. pyogenes</i>	3.13 0.39	0.5	5	2.5	2	5	—	##
20	S. Y.	27	F	Peritonsillar abscess	<i>Strept. pyogenes</i>	0.2	2	4	8	2	4	—	##

Fig. 3 Influence of PC-904 on liver function

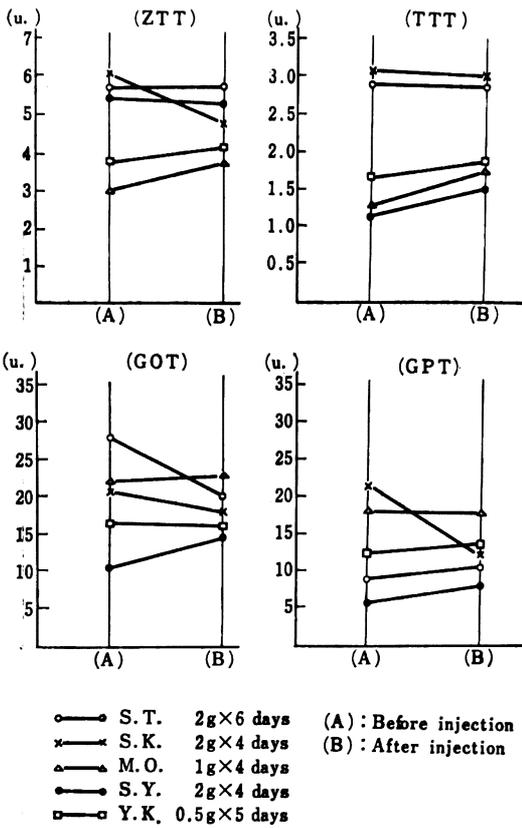


Fig. 5 Audiogram of S. T. 31 y. M.

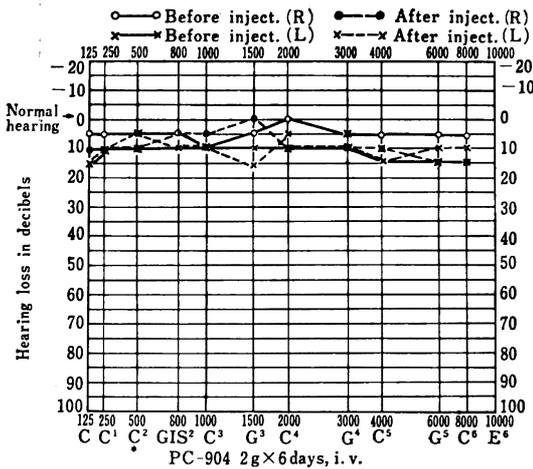


Fig. 4 Influence of PC-904 on serum electrolytes level

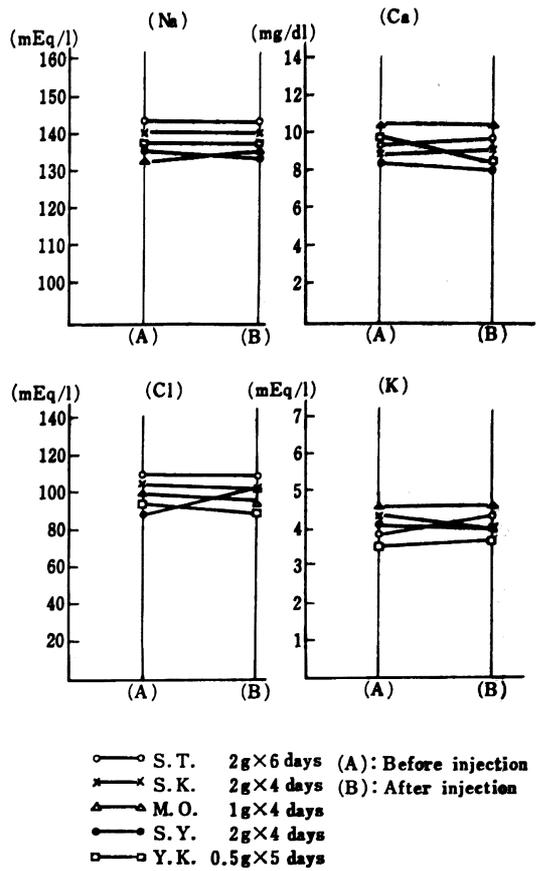


Fig. 6 Audiogram of S. K. 35 y. M.

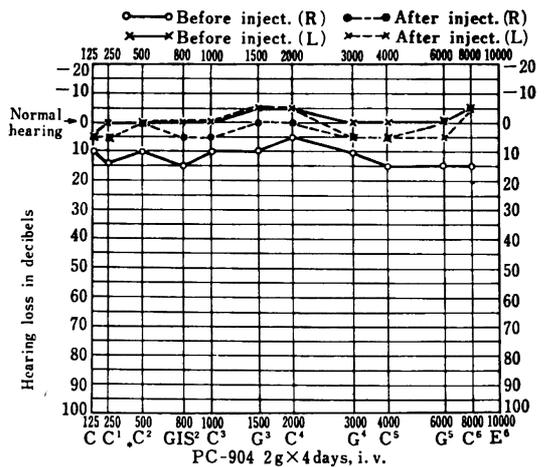


Table 13 Efficacy of PC-904 by species of disease

Diagnosis	Efficacy	Excellent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	Total
Acute purulent otitis media		1				1
Chronic purulent otitis media				1		1
Furuncle of the ear		2	1			3
Acute maxillary sinusitis				2		2
Acute parotitis		1				1
Acute lacunal tonsillitis		8	3			11
Peritonsillar abscess		1				1
Total		13 4 17 cases 85%		3		20 cases

Table 14 Clinical response of PC-904 classified by species of bacterial isolates

Bacterial isolate	Efficacy	Excellent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	Total
<i>Staphylococcus aureus</i>		1		1		2
<i>Staphylococcus aureus</i>		3				3
<i>Streptococcus pyogenes</i>						
<i>Staphylococcus aureus</i>			1			1
<i>Proteus mirabilis</i>						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				1		1
<i>Proteus mirabilis</i>						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1				1
<i>Corynebacterium</i>						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1				1
<i>Streptococcus pyogenes</i>						
<i>Streptococcus pyogenes</i>		2	2	1		5
<i>Streptococcus pyogenes</i>						
<i>Neisseria</i>		1	1			2
<i>Streptococcus pyogenes</i>						
<i>Haemophilus</i>		2				2
<i>Acinetobacter anitratus</i>		1				1
No culture		1				1
Total		13	4	3		20 cases

現は認められなかった。

なお、PC-904 静注前後の肝機能 (Fig. 3)、血清電解質 (Fig. 4) および聴力検査成績 (Fig. 5, 6) の比較では、とくに病的数値の変動は認められなかった。

以上、耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症 20 例に対して PC-904 の静注療法を行ない、臨床治療効果を検討した結果、その疾患別ならびに病巣分離菌別の治療効果は、Table 13, 14 に示したとおり、著効 13 例、有効 4 例およびやや有効 3 例となり、PC-904 の有効率は著効、有効例を合算すると 17 例 85% の好成績をおさめた。PC-904 の分離菌別治療効果は、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes* などのグラム陽性球菌例や *Pseudomonas aeruginosa*、*Proteus mirabilis* などのグラム陰性桿菌の分離例にも有効例が

認められた。

なお、PC-904 臨床治療効果と病巣分離菌の MIC とは、Fig. 7 に示したとおり、両者ほぼ相関関係が認められた。

IV. 総括ならびに考按

難治性もしくは重症感染症の場合、直接の原因となる病原菌が問題となるが、生体宿主側の諸条件が加味され、とくに最近唱えられている生体の感染防御能の低下による Opportunistic infection の pathogen となっている *Pseudomonas*、*Serratia*、*Proteus* などのグラム陰性桿菌がもっとも注目されている。

一般に重篤な感染症に対する治療は、とうぜん病原菌に感受性を有し、殺菌的に作用する副作用の軽微な β -lactam 系薬剤が経口投与よりむしろ筋注、静注もしくは

床治療効果と分離菌の MIC 値とは、両者間に相関関係がみられほとんど合致していたことは、本剤の臨床治療効果の裏づけとなった。

PC-904 の副作用に関しては、今回の治療対象 20 例のうちではとくに静注療法にさいして臨床的に副作用と考えられる症状の発現は認められなかった。しかし本剤は、Penicillin 系抗生物質であるので静注療法にさいして皮内反応などで充分アレルギー性反応を防止することが肝要であることはいうまでもないことである。PC-904 静注療法における肝機能、血清電解質および聴力検査成績では、とくに静注 1 週間以内では静注前後の比較で病的数値の変動は認められなかったが、さらに長期間、大量投与を行なう場合には追跡検討する必要がある。

V. 結 論

新半合成 Penicillin 剤 PC-904 に関して、その試験管内抗菌力、血中濃度、臓器組織内濃度などの基礎的検討を行なうとともに、耳鼻咽喉科領域の感染症に臨床応用した結果、つぎのような結論がえられた。

1) 試験管内抗菌力

PC-904 の各標準菌株に対する抗菌力は、グラム陽性球菌、グラム陰性菌に比較的低い MIC を示し、broad spectrum であった。耳漏分離の Coagulase 陽性 *Staphylococci* 60 株に対して、0.78~50 $\mu\text{g/ml}$ に感受性が分布し、その MIC の peak は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。他の病巣分離の *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* などは 0.78~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC が分布していた。*Pseudomonas aeruginosa* 60 株は、0.78~50 $\mu\text{g/ml}$ にわたり MIC が分布し、3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。

2) 血中濃度

PC-904 500 mg 静注後の血中濃度は、薄層カッブ法で静注 15 分後に 55 $\mu\text{g/ml}$ と最高値に達し、1 時間後に 25.3 $\mu\text{g/ml}$ と減少し始め、静注 4 時間後に 4.9 $\mu\text{g/ml}$ と低値を示した。PC-904 と T-1220 との 500 mg 静注後の比較では、前者が著しく高く、血中の時間的推移は同傾向であった。

3) 臓器組織内移行濃度

PC-904 500 mg 静注 1 時間後に摘出したヒト口蓋扁桃には、1.5 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 23.4 $\mu\text{g/ml}$) および上顎洞粘膜組織には 1.3 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 24.2 $\mu\text{g/ml}$) の活性値を測定した。

4) 臨床治療成績

耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症 20 例に対して PC-904 静注療法を行ない臨床治療効果を検討した結果、著効 13 例、有効 4 例およびやや有効 3 例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると 17 例 85% の好成績がえられた。PC-904 の臨床治療効果と病巣分離菌の MIC とは、両者間に相関関係が認められ合致していた。

5) 副作用

PC-904 静注療法にさいして、とくに臨床的に副作用と思われる症状の発現は認められなかった。また、PC-904 1 日 2g を 4~6 日間静注前後の肝機能、血清電解質および聴力検査成績には異常値はみられなかった。

文 献

- 1) 第 25 回日本化学療法学会、新薬シンポジウム II, PC-904, 抄録集, 1977
- 2) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における T-1220 に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 25: 1487~1500, 1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PC-904 IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Fundamental and clinical investigations with PC-904, a new penicillin derivative, were performed with the results which may lead to the following conclusions:

1) *In vitro* antibacterial activity: The minimal inhibitory concentration of PC-904 was tested by an agar plate dilution method. PC-904 revealed an excellent, broad spectrum antibacterial activity against standard strains of various bacteria. PC-904 had same antibacterial spectrum like those of other penicillin antibiotics. The MIC of PC-904 against 60 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from otorrhoea was distributed at a range of 0.78 to 50 $\mu\text{g/ml}$, with a peak being observed particularly at 3.13 $\mu\text{g/ml}$. The MIC against 60 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, was 0.78 to 50 $\mu\text{g/ml}$ of PC-904, showing its peak at 3.13 $\mu\text{g/ml}$. Other strains of *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* were also examined on their sensitivity of PC-904 as well as other

antibiotics.

2) Blood concentration : The blood concentration of PC-904 in healthy adults who were given 500 mg by intravenous injection reached peak level of 55 $\mu\text{g/ml}$ on the average 15 minutes after injection. Even after 6 hours, clinically effective serum concentration of 1.1 $\mu\text{g/ml}$ was still demonstrable.

3) Tissues concentration : PC-904 activity was demonstrable at the concentration of 1.2 to 1.8 $\mu\text{g/g}$ in tissues of human palantine tonsilla and maxillary mucous membrane after one hour of intravenous injection of 500 mg. At the same time, the serum concentration of PC-904 was 22 to 25.2 $\mu\text{g/ml}$.

4) Results of clinical treatment : PC-904 was injected intravenously to 20 cases of representative infections in the otorhinolaryngologic field, and it was excellent in 13 cases, good in 4 cases and fair in 3 cases. When the cases in which it was excellent and good were considered together, the ratio of effectiveness was 85 per cent.

5) Side effect : No side effect was observed in these 20 cases. The comparative examinations of hepatic function, serum electrolytes and auditory acuity before and after treatment showed no significant disturbance.