

## 呼吸器感染症における PC-904 の検討

谷本 普一・荒井 信吾・守永 真一・蒲田 英明・岡野 弘  
 虎の門病院呼吸器科

滝沢 正子

虎の門病院細菌検査室

呼吸器感染症は、基礎に呼吸器疾患を有する患者に発症する場合、難治となる例が多い。そのような難治例を含めた呼吸器感染症に、新しい合成ペニシリン PC-904 を使用する機会を得、その臨床効果および副作用を検討した。

## I. 対象患者

対象患者は、昭和 52 年 2 月から同年 7 月まで、当科に入院した 53~70 歳の男性 6 名、女性 2 名、計 8 名である。疾患の内訳は、びまん性汎細気管支炎 4 例、急性肺炎 2 例、慢性肺気腫の急性増悪、気管支拡張症の急性増悪各 1 例である。起炎菌は *Pseudomonas aeruginosa* 3 例、*Diplococcus pneumoniae*、*Klebsiella aerogenes*、*Achromobacter xylosoxidans* 各 1 例、残り 2 例は菌が検出されなかったが、*Haemophilus influenzae* がよく示唆された。

## II. 研究方法

PC-904 1~2g (2 例を除き 6 例は 2g) を 1 日 2 回、生理的食塩水 100 ml に溶解したものを 60 分かけて点滴静注を行なった。使用日数は 8~19 日、平均 14.6 日、投与総量は 22~76g、平均 54g である。

治療効果判定の基準は、肺感染症では胸部 X 線上陰影

の消失ないし縮小を、気道感染症では 1 回投量の減少、痰中細菌の消失ないし減少、血沈、CRP、白血球数の改善などを重視した。

副作用に関しては、発熱、発疹などの臨床症状、血液像、血小板数、肝機能、BUN などを PC-904 投与の前後でしらべた。

## III. 臨床成績

症例 1 T. T. 62 歳、男性、急性肺炎、アミロイドーシス

数年来の軽度の通年型喘息、昭和 52 年 2 月 28 日全身倦怠感、体重減少を主訴として入院した。入院第 6 病日から発熱があり、胸部 X P 上右中葉の肺炎像を認めた (Photo. 1)。CET 1g/日を静注で 7 日間使用したが効果がなく、3 月 16 日から、PC-904 1g を 1 日 2 回点滴静注した。喀痰から *Klebsiella aerogenes* が 3+ 検出されており、3 月 20 日から PC-904 を 2g に増量とした。2 週間後、胸部 X P 上陰影の縮小 (Photo. 2) とともに、*Klebsiella* は痰中から 13 コロニー検出される程度となり、血沈も著明に改善した。しかし 3 月 29 日 (治療開始 14 日目) に、GOT および BUN の上昇がみられ、3 月 31 日投与を中止した。

Photo. 2 Case 1 *Klebsiella pneumoniae* (after)

Photo. 1 Case 1 *Klebsiella pneumoniae* (before)

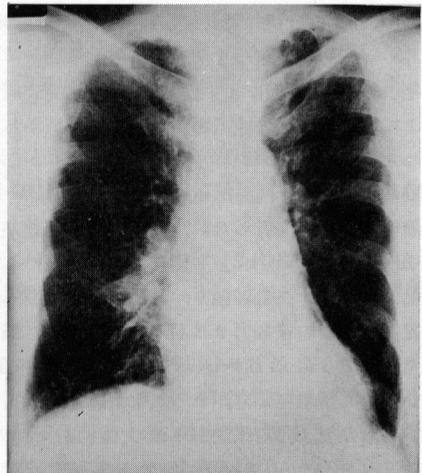
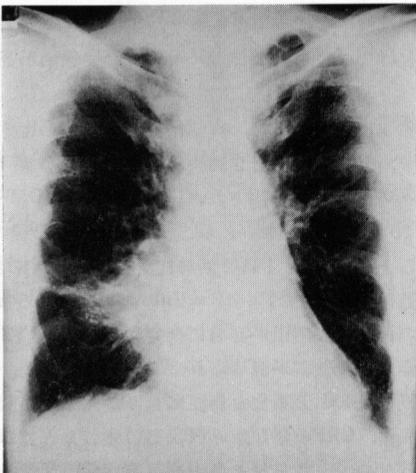
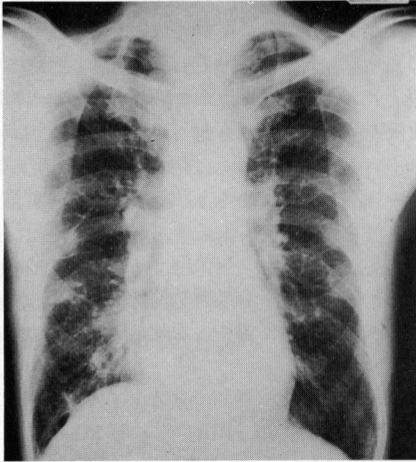


Photo. 3 Case 2 *Diplococcus pneumoniae* pneumonia (before)

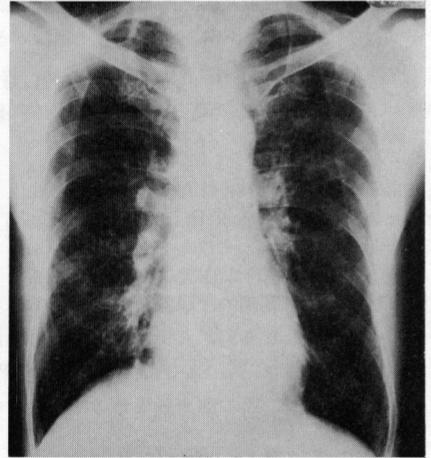
### 症例2 A. K. 70歳, 男性, 急性肺炎

昭和51年9月から、発熱、咳、痰を伴い右中葉に肺炎が発症した。これはいったん軽快したが、昭和52年2月から咳が現われ、当科を受診した。胸部X線上、右中葉に肺炎の所見が認められ (Photo. 3)、痰中に *Diplococcus pneumoniae* が3+検出された。右中葉の肺炎の反復をみることから、悪性腫瘍も考慮し、気管支鏡を施行したが、悪性腫瘍は否定され、中葉気管支の拡張性変化が確認された。3月14日からPC-904 1g 2回点滴静注がはじめられ、3月24日まで11日間つづけた。この間、胸部X線写真上の陰影の消失 (Photo 4)、痰中から *D. pneumoniae* の消失、1日痰量の減少、血沈の改善など著明な臨床上的改善が認められ、著効と判定した。また副作用は認められなかった。

### 症例3 K. K. 60歳, 女性, 慢性肺気腫の気道感染による急性増悪

52歳で労作時息切れで発症した慢性肺気腫。昭和52年1月から息切れが著しくなり2月10日当科に入院した。その後、気道感染によると考えられる発熱、痰の膿性化および増量を伴う急性増悪が起こった。痰から菌は検出されなかったが、*Haemophilus influenzae* と推定した。AMPC 1g 分4内服を4日間、ついでKDM 200mg 2回筋注を4日間施行したが、効なく呼吸困難がつづき2月19日からPC-904 2g 2回点滴静注を開始した。以後解熱がみられ、痰量が減り、呼吸困難も改善し、有効と判定した。その後3月9日から再び発熱し、痰量も増加したので、3月12日から、PC-904を同様に使用した。いったん解熱の傾向がみられたが、投与3日目に再び発熱し、またGOT増加をみたので中止した。

### 症例4 M. K. 56歳, 男性, 気管支拡張症, 気管支喘息

Photo. 4 Case 2 *Diplococcus pneumoniae* pneumonia (after)

右中葉に嚢状拡張をもつ気管支拡張症で、気管支喘息を合併し、長期にわたり副腎皮質ホルモンを内服している。52年6月下旬から発熱、膿性痰増加を伴い、呼吸困難が現われ、7月7日当科に入院した。痰中から病原菌が検出されず、すでにAMPC 1.0gが投与されていたが、感染抑制効果は認められなかった。

7月9日から、PC-904 2g 1日2回点滴静注を開始したが、直ちに解熱をみ、痰量の減少、痰の性状の改善がみられた。8日目でPC-904を中止し、KDM 400mgにきりかえたが、再び37.8°Cの発熱がみられ、PC-904を再開した。解熱、血沈およびCRPの改善、痰量の減少などから有効と判定した。副作用は認められなかった。

### 症例5 K. T. 61歳, 女性, びまん性汎細気管支炎, 慢性関節リウマチ

昭和39年から膿性痰、同47年から息切れが現われた。同50年から、*Pseudomonas aeruginosa*が痰中に継続的に検出されるようになり、SBPC, GMなど種々の治療を行なったが、1日30~50mlの膿性痰が認められた。

昭和51年9月から、次第に呼吸困難がつよくなり、痰量も増え、同12月2回当科に入院した。痰中から *Ps. aeruginosa*が検出され、T-1220 6g/日、GM 120mg/日を20日間使用したが、奏効せず、昭和52年2月17日からPC-904 2g 1日2回静注を開始した。17日間、計68g使用し、痰中の *Ps. aeruginosa*は依然認められたが痰量の減少、痰喀出が容易になった。血沈、CRPの改善など臨床上的改善が認められ、有効と判定した。

以後CL 400万単位を筋注にきりかえたが、痰量の増加、血沈、CRPの増悪、呼吸困難の増強など臨床上的悪化をみたので4日後の3月9日再びPC-904を投与す

ることとした。2g を 100ml の生理的食塩水に溶解、点滴静注を開始直後、チアノーゼを伴う呼吸困難が急速に出現したので、直ちに点滴静注を止め、ハイドロコチゾン 200 mg、ネオフィリン 250mg の静注を行ない、症状は徐々に改善した。血圧下降はみられずアナフィラキシーショックではないが、気管支の急激な収縮が生じたものと推定された。

症例 6 O. U. 66 歳、男性、びまん性汎細気管支炎、糖尿病

39 歳から膿性痰を認め、64 歳から労作時息切れが生じ、それらが次第に増強し、昭和 51 年 6 月当科へ入院した。当初起炎菌は *Haemophilus influenzae* であったが、8 月には *Achromobacter xylosoxidans* と菌交代した。薬剤感受性は CL(+), CP(+) その他はすべて耐性であった。CL, CP, SBPC, GM など種々の薬剤を投与したが無効であった。

PC-904 は *A. xylosoxidans* に対し、disk 法では耐性であったが、MIC は 25 $\mu$ g/ml を示したので、昭和 52 年 3 月 18 日から、PC-904 2g 1 日 2 回点滴静注を開始した。19 日間、計 76g 使用により、血沈および CRP の改善をみたが、1 回痰量は変わらず、菌量も(卅)から(卍)に減っただけであり、無効と判定した。副作用は認められなかった。

症例 7 T. S. 53 歳、男性、びまん性汎細気管支炎

33 歳から咳・痰が現われ、44 歳から膿性痰となり 46 歳から労作時息切れが現われた。昭和 50 年 1 月 4 日当科へ入院した。肺機能上高度の閉塞性障害、中等度の低酸素血症が認められた。痰量は 200~300 ml/日、*Pseudomonas aeruginosa* が検出された。種々の抗緑膿菌剤を使用した。が、*Ps. aeruginosa* は消失せず、痰量も多い状態がつづいた。

昭和 52 年 2 月 16 日から PC-904 2g 2 回点滴静注を行ない、18 日間計 72g に達したが、痰中の菌量および痰量が変わらず、無効と判定した。副作用は認められなかった。

症例 8 K. M. 69 歳、男性、びまん性汎細気管支炎

53 歳から咳・痰、労作時息切れが現われた。昭和 50 年 9 月から、当科へ 5 回入院しているが、入院の契機は気道感染による急性増悪であり、いずれも *Ps. aeruginosa* が検出されている。種々の抗緑膿菌剤を用いたが、菌の消失をみず、痰量も 30~60ml くらい喀出されている。

昭和 52 年 3 月 19 日から、PC-904 2g 2 回点滴静注を開始した。投与 5 日目から GOT、10 日目には BUN が軽度の上昇をみたので、投与を中止した。痰量、痰中菌量などは変わらず、血沈、CRP の改善をみたが、臨床的には無効と判定した。

#### IV. 考 察

治療効果からみると、肺実質の感染症である急性肺炎の 2 例(症例 1, 2)は、PC-904 の投与によりいずれも改善をみているが、6 例の気道感染症では 3 例が有効、3 例が無効という結果であった (Table 1)。筆者らが従来から指摘しているように、既存の気管支、細気管支疾患に発症する気道感染症の多くは難治であるので、これらの成績は、かなり評価できるものと考えられる。

起炎菌別にみると、肺炎の *K. aerogenes* (症例 1) および *D. pneumoniae* (症例 2) は、消失または著減している。注目されるのは、投与量が問題にはなるが、CET が奏効しない *Klebsiella* 肺炎に、PC-904 が奏効した点である。従来の PC 系薬剤はいずれも *K. aerogenes* に対する MIC が高値であるが、PC-904 は低く、3.13 $\mu$ g/ml とされている<sup>2)</sup>。症例 1 は GOT 上昇で中止に至ったが、PC-904 16 日間の投与で、*Klebsiella* 肺炎が著明に改善している。

*Ps. aeruginosa* (症例 5, 7, 8), *A. xylosoxidans* (症例 6) は、いずれも PC-904 の投与によっても、痰中から菌の消失をみていない。他の 2 例(症例 3, 4) は起炎菌が不明であったが、前者は *H. influenzae*、後者は *Ps. aeruginosa* と推定され、いずれも臨床的に有効とみなされた。*H. influenzae* が推定された例は、AMPC、KDM によっても効果のなかった例である。

*Ps. aeruginosa* 陰性化をみなかった気道感染症の基礎疾患はいずれも、びまん性汎細気管支炎で、すでに 2~3 年にわたる *Ps. aeruginosa* 感染がつづいており、CBPC, SBPC, TCPC, GM, DKB, TOB など種々の抗生物質の投与がなされてきた難治例である。そのうちの 1 例(症例 5) では、痰中から菌の消失をみなかったが、血沈、CRP、痰喀出の容易化、呼吸困難の改善など、臨床的改善が認められた。このような気道閉塞や低酸素血症が著しく、痰量の多い閉塞性肺炎患者では、菌が消失しないまでも、痰量が少しでも減ったり、痰喀出が容易になる程度でも、呼吸困難の改善に及ぼす影響は大きいのである。

次に、副作用について、1 例(症例 3)に発熱、1 例(症例 5)につよい呼吸困難発作がみられた。これらの例はいずれも PC-904 の治療を終了し、それぞれ 13 日および 4 日後に再投与した際に生じたもので、アレルギー獲得期間の問題と関連し、再投与の際には注意が必要である。

症例 5 のつよい呼吸困難発作は、処置を誤れば致命的になり得る程度のもので、筆者はすでに CBPC の 1 例(びまん性汎細気管支炎)に同様の経験をもち、PC ショックと解すべきものであろう。すなわち PC アレルギー

Table 1 Clinical results in 8 patients of respiratory infections

No.	Case	Age Sex	Body weight (kg)	Clinical diagnosis	PC-904			Isolated organism			Course					Clinical effect	Side effect	
					Daily dosis (g)	Inject- ion (days)	Durat- ion (days)	Total dosis (g)	Organism	M I C before ( $\mu$ g/ ml)	Spu- tum (g/ day)	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	Leuco- cyte	E S R (mm /H)	C R P			
1	T. T.	62 M	54.0	Acute pneumonia (bronchial asthma)	1g×2 2g×2	D I D I	4 12	56	<i>K. aerogenes</i> 13 3 F = -	## ↓				8100 ↓ 14200	29 ↓ 5	+ ↓ -	effective	-
2	A. K.	70 M	42.5	Acute pneumonia (middle lobe syndrome)	1g×2	D I	11	22	<i>D. pneumoniae</i>	## ↓ -	10 ↓ 4	82	5600 ↓ 6300	49 ↓ 19	1+ ↓ -	excellent	-	
3	K. K.	60 F	35.0	Airway infection of pulmonary emphysema	2g×2	D I	8	32	Suspected of <i>H. influenzae</i>				5900 ↓			effective	+ - (fever)	
4	M. K.	56 M	52.0	Bronchiectasis (brochial asthma)	2g×2	D I	7 10	68	Suspected of <i>H. influenzae</i>		300 ↓ 100		8500 ↓ 10500	23 ↓ 11	7+ ↓ 1+	effective	-	
5	K. T.	61 F	31.0	Diffuse panbronchiolitis	2g×2 2g×1	D I D I	17 1	68	<i>Ps. aeruginosa</i>	## ↓ ##			13300 ↓ 12900	↓ 8	↓ 1+	effective	+ - (dysp- nea)	
6	O. U.	66 M	44.0	Diffuse panbronchiolitis	2g×2	D I	19	76	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	## ↓ ##			5900 ↓ 8200	39 ↓ 15	3+ ↓ 1+	none	-	
7	T. S.	53 M	53.0	Diffuse panbronchiolitis	2g×2	D I	18	72	<i>Ps. aeruginosa</i>	## ↓ ##	250 ↓ 234		6800 ↓ 10200	16 ↓ 28		none	-	
8	K. M.	69 M	54.0	Diffuse panbronchiolitis	2g×2	D I	10	38	<i>Ps. aeruginosa</i>	## ↓ +	50		11400 ↓ 16400	24 ↓ 6	3+ ↓ 1+	none	-	

Table 2 Clinical laboratory tests before and after administration of PC-904

Case No.	Hb (g/dl)		RBC ( $\times 10^4$ )		Platelet ( $\times 10^4$ )		WBC		S-GOT		S-GPT		Al-P		BUN (mg/dl)		Eosinophilic cell (%)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	10.4	10.9	368	321	37.6	25.3	8100	14200	19	53	15	17	4.1	2.0	17	42	2	0
2	13.4	13.5	397	388	23.0	19.5	5600	6800	10	23	5	7	6.8	5.8	16	18	0	0
3	13.1	11.6	440	403	31.6	33.1	5900	8100	14	20	12	9	6.3	6.4	12	13	0	0
	11.6	12.4	403	422	33.1	32.6	8100	6500	20	57	9	41	6.4	5.8	13	11	0	3
4	13.5	13.4	448	450	27.3	21.7	8500	10200	10	12	3	2	4.6	5.0	11	14	0	0
5	13.5	13.0	473	443	41.1	40.5	13300	12900	17	20	17	12	7.5	8.5	22	22	0	0
6	12.4	12.4	379	375	15.1	16.2	5900	8200	6	12	4	4	10.0	13.0	27	26	2	0
7	12.5	12.9	434	452	34.6	26.8	6800	10200	10	20	8	13	7.7	9.5	17	21	1	0
8	15.3	16.8	471	483	23.5	24.3	11400	16400	19	42	21	28	5.7	6.8	24	31	0.5	0

一による気管支攣縮が生じ、それが比較的軽度であっても、びまん性汎細気管支炎のように高度の閉塞性障害を示す患者では、強度の気道閉塞を招来するものと考えられる。これらの患者では、いずれも初回投与時 PC-904 皮内反応は陰性であったが、2 回目投与の際には施行していない。

次に、PC-904 の臓器への影響を検討すると (Table 2), GOT の上昇が 3 例 (症例 1, 3, 8), GPT の上昇が 1 例 (症例 3), BUN 増加が 2 例 (症例 1, 8) に、いずれも軽度であるが認められた。いずれも投与中止により改善をみている。症例 1 は全身のアミロイドーシスで GOT, BUN の上昇は、潜在的臓器障害が存在したためと考えられ、その後原疾患の悪化で死亡している。

その他では、赤血球、白血球、血小板、好酸球など血液に異常がなく、Al-P も不変であった。

#### V. 結 論

1) *K. aerogenes*, *D. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *A. xylosoxidans* などの感染による呼吸器感染症 8 例に、PC-904 を用い、臨床的改善を 5 例に認めた。なかで、*K. aerogenes* 肺炎奏効例は注目される。

2) PC-904 の投与量および投与法は、2 g 1 日 2 回点滴静注が適当であるが、通常急性肺炎では、1 g 2 回でもよい場合がある。

3) 副作用は、発熱および呼吸困難発作各 1 例、GOT 上昇 3 例、BUN 上昇 2 例認められた、呼吸困難例を除きいずれも投与中止により自然に改善しているが、PC-904 使用に際してはこれら副作用への細心の配慮が必要である。

#### 文 献

- 1) 谷本普一, 岡野弘, 鷲崎誠, 望月博之, 田村昌士 本間日臣: 難治性緑膿菌感染症。日本胸部臨床 30: 6, 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

## CLINICAL EXAMINATIONS OF PC-904 ON THE RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROICHI TANIMOTO, SHINGO ARAI, SHINICHI MORINAGA,  
HIDEAKI KAMATA and HIROSHI OKANO  
Chest Clinic, Toranomon Hospital

MASAKO TAKIZAWA  
Clinical Laboratory, Toranomon Hospital

- 1) PC-904 was administered into 8 respiratory tract infections caused by either *K.aerogenes* or *D.pneumoniae* or *Ps.aeruginosa* or *A.xylooxidans*, and clinical improvements were observed in 5 of them. It is noteworthy that PC-904 was effective excellently against *K.aerogenes*-induced pneumonia.
- 2) The best method of administration and dosage of PC-904 was i. v. drip-infusion of 2g twice a day, but usually 1g twice a day was enough for common acute pneumonia.
- 3) As far as the side effects were concerned, 1 pyrexia, 1 dyspnea attack, 3 elevations of serum GOT and 2 elevations of BUN were observed, but all these symptoms were improved after the withdrawal of the drug.