

呼吸器感染症における PC-904 の使用経験

北 本 治・小林宏行・志村政文・河野浩太・高村研二

杏林大学第一内科

岩井 忠志

聖ヨハネ会桜町病院

PC-904 は Ampicillin の amino 基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridine が導入された合成ペニリンであり、グラム陽性菌に対して CBPC と同程度以上の抗菌性を示すほか、緑膿菌をはじめとする多くのグラム陰性菌に対しても強い抗菌力を有するのが特徴である。

一方、呼吸器疾患の臨床面において、とくに慢性気管支炎あるいは気管支拡張症のようにすでに気道系に器質的障害が存在する例に再び感染が生じた場合、その症例の経過は遷延化し菌交代症を生じ、緑膿菌をはじめとする抗療法性のグラム陰性菌が主役を演ずるようになり、予後が難治化することが少なくない。

このような背景から、著者らは今回慢性気道感染症の再燃例および肺炎例に対して、新抗生剤 PC-904 の治療効果を検討する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 対象と方法 (Table 1)

慢性気道感染症の急性増悪 25 例および急性肺炎 20 例の計 45 例を対象とした。

両群とも 60 歳以上の高齢者が多かった (45 例中 34 例, 76%)。また慢性気管支炎の増悪例にあってはすでに他の抗生剤が用いられていたが、無効と判定され本剤への変更がなされた例 (25 例中 14 例)、肺炎例にあってはすでに基礎に慢性気管支炎、肺癌、びまん性間質性肺炎などを保有する例 (20 例中 17 例) などが多かった。すなわち本治験の対象は、いわゆる難治性呼吸器感染症例をもってその大半が構成されているといえよう。

これら症例に対し、原則として PC-904 が 1.0g ずつ朝夕 2 回点滴投与により連用された。1 部に 1 日量 3.0~6.0g の例もあったが、検討の対象に供した。

治療効果判定は、喀痰量、息切れ、発熱などの臨床所見および胸部 X 線像、白血球数、一部に動脈血ガス分析値などの変化をもって、本剤使用 14 日後の時点でこれらがなされた。ただし 14 日以内に好転のため本剤を中止したもの、または無効と判定され本剤が中止されたかあるいは他の抗菌剤が新しく併用された例については、それぞれの時点で判定がなされた。また全例に末梢血、血液生化学的検索がなされた。

効果判定基準については以下関連した項でこれを述べ

ることにする。

II. 成 績

1. 症例の呈示 (Table 1)

症例数が多いため、各個症例についての記述は Table 1 に示したに留める。対象の背景から、喀痰中検出菌としてグラム陰性菌が多い傾向がみられた。また基礎疾患の性格上、去痰剤、気管支拡張剤、ステロイド剤、などの併用がなされている例が少なくないが、これらはすべて本剤投与前から継続されていたものであったので、治験期間中も持続された。また、本剤使用前にすでに他の抗生剤が用いられていた例が、とくに慢性気管支炎の再燃例に多くみられるが、その期間は 4~21 日までであり、いずれも服用期間中に症状が改善しなかった例あるいは悪化した例であった。

その他、各個症例に対する検出菌、本剤の投与方法、臨床症状の変化、検査所見の推移などに関しては Table 1 を参照されたい。

2. 喀痰中検出菌の変化 (Table 2)

一般に、慢性気道感染症の再燃、あるいはかかる基礎疾患の既往の上に肺炎などを併発した場合、起炎菌の決定は非常に困難とされている。本治験でも複数の菌株が検出された例が多く、したがって喀痰中検出菌のうち、その量が比較的多く症例の起炎性に関連していると推される菌株をすべてとりあげた。

45 例中有意細菌をみとめなかった 11 例を除き、34 例 49 菌株について経過を観察した。*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, β -Hemo. *Strept.* などのグラム陽性菌、および *Haemophilus influenzae* などは、本剤使用中にすべて陰性化がみられた。

また、*Klebsiella* は 9 例中 8 例で、*Pseudomonas* は 10 例中 6 例で陰性化した。

一方、本剤投与前にはみられず、経過中あらたに検出された菌株として、*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Candida albicans* などがみられた。

3. 臨床像の変化 (Table 3)

喀痰量、息切れ、体温、胸部 X 線像、白血球数、動脈血酸素分圧などの所見について、本剤投与前のそれと比

Table 1 Clinical results of PC-904

Cases	CB, Pn, ect, Ca ^b	Bacterial strains upperline; before lower line; after ^b	Com- bined Medi- cine ^b	Dosage of PC-904	Spu- tum	Short- ness of breath	Fe- ver ^b	X-ray fin- dings	Pa O ₂	Pa CO ₂	pH	WBC	Hb	RBC × 10 ⁴	Plate- let × 10 ⁴	G O T	GPT	A1-P	BUN	Crea- tine	Effi- cacy
1. N. T. 77. ♂	CB	<i>Kleb.</i> (-) <i>Cand.</i>		1.0g × 2 7days	++	+	-	3	68 80	33 30	7.49 7.50	7600 5300	17.2 15.6	616 591	17.7 19.6	56 44	43 26	17.0 12.0	20.0 23.2	1.2 1.3	II b
2. M. O. 50. ♀	CB	<i>Kleb. Epid.</i> <i>Entero.</i>		2 × 2 14	+++	+	+	1	55 54	37 36	7.42 7.41	4100 3600	16.4 13.0	493 404	23.2 26.4	16 6	27 15	7.5 6.7	6 9	0.6 0.6	II a
3. M. I. 74. ♀	CB	<i>Pseud.</i> <i>Cand.</i>		2 × 2 21	++	+	+	2	55 73	32 43	7.42 7.38	11800 5700	12.3 12.8	395 356	19.4 20.3	18 14	9 8	9.2 12.0	20 13	1.1 1.4	II a
4. Y. M. 46. ♂	CB	<i>Pseud. Kleb.</i> <i>Pseud. Kleb.</i>	Steroid (KW- 1062)	2 × 2 14 3 × 2 14	+++	++	++	2	54 70	64 49	7.36 7.38	6700 9400	17.2 15.9	523 492	34.3 32.1	34 76	23 104	9.3 19.8	16 13	0.4 0.6	II b
5. S. O. 72. ♂	CB	N. S.		2 × 2 7	++	+	+	2	54 79	35 38	7.45 7.43	10300 5600	15.2 14.5	470 429	15 18	14 13	7 12	6.7 6.8	10 12	0.9 0.9	II a
6. A. O. 56. ♂	CB	<i>Pseud. S. virid.</i> <i>Kleb.</i>	Steroid (ABPC)	2 × 2 14	+++	+	+	3	63 73	42 39	7.37 7.36	13400 7500	17.4 19.9	542 555	18.6 24.3	20 30	12 16	10.6 11.4	20 23	0.9 1.1	II a
7. Y. K. 50. ♀	CB + Asthma	<i>Pseud.</i> <i>Pseud.</i>	Steroid (ABPC)	1 × 2 14	++	+	+	3	59 61	34 38	7.39 7.41	4900 3200	14.3 14.4	434 444	34.2 29.4	18 16	9 12	7.2 8.4	19 14	0.9 0.8	III
8. S. O. 53. ♀	CB	<i>H. influ. Proteus</i> <i>E. coli</i>	(C E X)	1 × 2 7	++	-	+	2	52 68	23 37	7.47 7.41	8100 7600	13.2 13.9	394 392	19.2 24.6	22 36	15 31	9.4 10.0	18 16	0.4 0.6	II a
9. K. K. 73. ♀	CB	<i>S. pneum. Pseud.</i> (-)	(C E X)	1 × 2 14	++	+	+	2	54 78	36 38	7.39 7.40	10600 7500	14.9 13.1	421 398	34.1 23.9	19 25	18 25	11.8 13.8	9 6	1.1 1.4	II a
10. U. M. 34. ♂	CB + ect	N. S. <i>Pseud. Kleb.</i>		1 × 2 14	+++	++	+	3	61 68	39 40	7.41 7.41	6900 8200	19.2 14.4	396 398	34.2 28.4	28 26	23 14	9.2 8.6	13 14	1.0 1.1	III
11. I. M. 64. ♂	CB	<i>S. aureus H. influ</i> (-)		2 × 2 7	+++	+	+	2	52 67	32 35	7.41 7.39	13400 8200	14.3 14.2	394 386	24.0 29.2	28 34	18 19	6.4 6.6	22 17	1.0 1.0	II a
12. I. H. 72. ♂	CB	<i>Pseud. Entero.</i> <i>Pseud. Entero.</i>	(GM)	1 × 2 7	++	++	++	3	69 72	36 40	7.49 7.40	8900 7700	17.1 16.4	503 489	42.3 30.4	18 23	12 17	8.1 7.4	14 12	0.7 0.6	III
13. M. K. 64. ♀	CB	<i>H. influ.</i> <i>Morganella</i>	(C E X) Steroid	1 × 2 14	++	+	++	3	58 61	39 38	7.42 7.40	9000 8400	12.5 13.3	408 394	26.0 41.1	23 26	23 20	9.2 8.6	20 16	0.9 0.8	III
14. Y. S. 61. ♀	CB + ect	<i>S. pneum.</i> (-) <i>Kleb.</i>	(ABPC)	1 × 2 14	++	-	+	2	54 87	36 36	7.41 7.40	6300 7400	16.1 14.1	483 480	34.2 24.9	19 19	16 14	9.2 8.0	19 24	0.9 1.1	II a
15. Y. S. 55. ♀	CB	<i>B. strep.</i> <i>Entero. Cand.</i>	(C E X)	1 × 2 14	+++	+	+	1	60 68	40 42	7.39 7.39	7300 6200	13.6 12.9	342 311	18.9 24.3	14 19	4 16	5.1 8.1	12 14	0.4 0.4	II a

16. S. S. 46. ♀	CB	<i>H. influenzae</i> Str. <i>pneum.</i> (-)	(CET)	1×2 7	++	++	++	2	×	×	×	8500 7500	12.0 13.2	376 378	24.2 28.6	26 22	17 16	8.0 6.9	10 8	0.8 0.4	II a
17. F. H. 82. ♀	CB	<i>E. coli</i> β -strept. (-)	(CEZ) ^{SLA}	1×2 19	++	++	++	2	×	×	×	5800 5200	12.8 12.4	415 397	23.6 22.2	21 20	11 8	5.1 5.2	12.3 18.7	1.2 1.4	II a
18. R. K. 64. ♀	CB	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>p.</i> (-) <i>Entero.</i>		1×2 19	++	++	++	3	×	×	×	10800 6000	10.4 12.0	321 337	32.0 28.4	14 13	2 8	4.2 5.2	17.0 17.8	1.0 1.3	II b
19. T. H. 68. ♀	CB	N. S.	(SBPC)	1×2 12	++	++	++	3	×	×	×	3700 4700	12.1 13.0	335 378	24.0 23.2	24 23	5 16	4.8 3.8	17.6 23.0	1.6 1.8	III
20. M. I. 86. ♀	CB	<i>Epid. Kleb.</i> (-)		1×2 16	++	++	++	3	×	×	×	14900 6700	11.7 11.5	387 346	19.0 18.4	27 31	36 20	4.0 4.2	21 25	1.4 2.1	II a
21. T. M. 67. ♂	CB	N. S.		1×2 17	++	++	++	1	×	×	×	5500 8400	11.6 13.0	336 373	22.2 25.6	22 39	18 47	4.7 4.8	15 23	1.5 1.9	II a
22. H. K. 74. ♀	CB	<i>Epid.</i> (-)		1×2 18	++	++	++	2	×	×	×	9600 6800	11.8 11.6	362 372	18.6 19.3	21 22	16 11	5.7 7.4	14.0 20.5	0.9 0.9	II a
23. K. T. 74. ♀	CB	N. S.	(DKB)	1×2 14	++	++	++	2	×	×	×	8000 8200	9.5 11.0	242 295	13.6 18.4	28 22	19 13	5.0 7.1	6.2 8.2	1.5 1.4	II a
24. B. K. 77. ♂	CB	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseud.</i> (-)	(DKB)	1×2 14	++	++	++	3	×	×	×	9600 10600	10.9 11.4	327 346	19.2 8.4	13 25	12 29	1.6 1.2	16 21	1.2 1.1	II b
25. F. K. 76. ♀	CB	N. S.		1×2 21	++	++	++	2	×	×	×	6900 6600	11.8 13.1	348 389	12.9 18.1	16 18	11 13	3.9 3.9	12.7 11.1	1.4 1.6	II b
26. M. I. 69. ♂	Ca+Pn	<i>Kleb. - (-)</i> <i>Citro. Cand.</i>	(CEX)	1×3 14	++	++	++	2	66 63	32 63	7.41 7.53	11800 8000	10.4 10.5	341 333	31.0 24.8	24 75	18 105	9.3 26.4	16 14	0.6 0.7	II a
27. F. W. 76. ♀	CB+Pn	<i>Kleb. Prot. Pseud.</i> <i>E. coli</i> <i>Cand.</i>	(CEX)	1×1 2×1 7 21	++	++	++	2	41 55	37 31	7.52 7.55	10500 7800	9.5 10.7	328 376	23.1 28.4	42 35	51 38	7.1 6.9	15 15	0.8 0.9	II b
28. M. O. 67. ♀	DIPF+ Pn	<i>Kleb. Pseud.</i> <i>Prot. E. coli</i>	Steroid (CEZ)	2×2 21	++	++	++	2	46 60	47 32	7.43 7.34	11000 8700	11.0 12.1	319 372	19.2 29.3	48 46	84 82	17.3 14.9	17 16	0.6 0.7	II a
29. K. M. 74. ♂	Ca+Pn	<i>Entero.</i> <i>Morganella</i>	(CEX)	2×2 14	++	++	++	2	59 76	37 38	7.42 7.42	10300 4900	11.0 11.0	324 316	19.4 24.6	33 14	49 17	8.2 8.0	16 14	0.8 0.6	II a
30. Y. H. 52. ♂	CB+Pn	<i>Kleb.</i> (-)	(JM)	2×2 14	++	++	++	1	×	×	×	8200 5700	14.1 12.8	403 316	23.2 26.2	13 9	24 16	6.6 6.4	18 12	0.9 0.7	I
31. M. K. 80. ♂	Ca+Pn	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	(SBPC)	1×2 14	++	++	++	2	59 76	25 40	7.45 7.40	9100 4900	9.8 12.3	312 336	9.4 23.1	24 31	19 18	9.6 11.0	16 18	1.0 0.9	II b

32. Y. H. 62. ♀	Pn	<i>Str. pneum.</i> (-)		1×2 9	+	+	+	1	86 84	36 38	7.40 7.42	13200 5700	13.2 12.8	394 370	34.2 32.0	33 24	24 19	8.2 8.2	16.0 18.0	1.0 1.1	I
33. T. M. 34. ♂	Pn	N. S. ?		1×2 14	+	-	+	2	74 86	36 38	7.39 7.39	9200 6200	15.4 14.5	394 388	34.2 28.4	16 14	12 12	8.0 8.4	18 14	0.8 0.8	II a
34. S. I. 65. ♀	CB+Pn	<i>Str. pneum.</i> (-)		1×2 10	+	+	+	1	×	×	×	9500 4300	11.4 13.9	344 388	18.0 19.6	20 13	12 9	8.0 6.0	7.5 15.2	0.8 0.8	I
35. G. N. 71. ♀	CB+Pn	<i>Pseud.</i> (H)	(DKB)	1×2 22	+	+	+	2	×	×	×	9300 8200	10.4 12.0	321 337	32.0 26.4	23 42	10 54	6.2 7.0	21 23	1.7 2.1	II a
36. T. M. 81. ♀	CB+Pn	<i>E. coli. β-strep.</i> (-)(-)Cand.	(GM)	1×2 14	+	+	+	1	×	×	×	3200 5100	12.0 13.6	346 414	16.8 23.1	18 21	7 7	5.6 4.0	17.6 16.7	1.3 1.2	I
37. K. N. 74. ♀	CB+Pn	<i>Kleb.</i> (-)	(DKB+ SBPC)	1×2 9	+	+	+	1	×	×	×	12200 5300	10.5 10.3	322 322	18.4 12.3	52 26	41 9	7.6 5.6	4.6 8.8	2.5 1.2	I
38. T. I. 81. ♀	CB+Pn	?		1×2 22	+	+	+	3	×	×	×	13300 12400	14.2 14.6	433 433	19.6 24.1	14 23	8 21	7.1 6.4	25 14	1.7 1.2	III
39. K. K. 65. ♀	DIPF+ Pn	N. S. N. S.		1×2 8	+	+	+	1	×	×	×	8500 4300	12.1 12.1	387 388	23.7 28.3	20 13	10 9	8.0 6.2	18 14	0.6 0.9	I
40. K. M. 45. ♀	CB+Pn	N. S. ?		1×2 6	+	-	+	1	×	×	×	8500 7500	9.0 9.2	391 404	23.9 21.0	26 24	17 20	8.0 7.0	10 12	0.9 0.7	I
41. H. O. 16. ♂	Pn	N. S. ?		1×2 8	+	-	+	1	×	×	×	7900 8100	14.1 14.6	447 481	21.0 27.8	18 16	14 13	8.2 7.1	15 13	0.8 0.7	I
42. H. Y. 69. ♀	ect+Pn	N. S. N. S.		1×2 9	+	+	+	1	×	×	×	15800 5200	12.1 12.0	371 368	23.7 21.5	26 21	15 14	10.0 9.4	14.6 17.4	0.8 0.9	I
43. T. I. 72. ♂	CB+Pn	<i>Str. pneum.</i> (-)		1×2 24	+	+	+	3	×	×	×	8000 8300	9.8 10.5	307 327	24.4 28.9	28 33	13 14	7.9 5.0	21.7 22.5	1.9 1.6	III
44. K. T. 81. ♀	Ca+Pn	<i>Str. pneum.</i>		2×2 17	+	+	+	1	×	×	×	11600 8200	11.4 11.2	322 324	18.9 18.8	37 29	47 15	11.5 7.2	12.3 12.4	1.2 1.1	I
45. K. S. 82. ♀	Pn	<i>Sta. aureus</i> ? (-)		1×2 14	+	+	+	2	×	×	×	5700 7800	11.2 13.4	336 419	29.0 28.6	29 34	18 15	4.6 5.6	15.0 21.9	1.4 1.5	II a

1) # over 39°C, + 38~38.9°C, + 37~37.9°C, - under 37°C

2) () : administered before the examination

3) N. S. : normal flora, ? : not observed

4) CB : Chr. bronchitis, Pn : pneumonia, ect : bronchiectasis, Ca : lung cancer, DIPF : diffuse interstitial pulmonary fibrosis

Table 2 Changes in bacterial strains

Organisms	Bacterial strains in sputum		
	Before	After (remained in sputum)	Superinfection (microbismus substituted)
<i>Str. pneumoniae</i>	7	0	
<i>Str. viridans</i>	1	0	
<i>Sta. aureus</i>	4	0	
<i>Sta. epidermidis</i>	3	0	
β -Hemo. <i>Strept.</i>	4	0	
<i>H. influenzae</i>	4	0	
<i>Klebsiella</i>	9	1	3
<i>Ps. aeruginosa</i>	10	4	1
<i>Proteus</i>	2	0	3
<i>Enterobacter</i>	2	1	3
<i>E. coli</i>	3	1	3
<i>Citrobacter</i>	0	0	1
<i>Candida alb.</i>	0	0	6
Total	49	7	

較した。

喀痰、息切れは、それぞれ、初めからみられなかった

ものを0、当初からあったが消失したものを1、有意な改善をみたが未だ残存しているものを2、不変例を3、悪化例を4として集計した。喀痰の変化は45例中消失15例、有意減少23例、不変7例であり、全例の84%に改善がみられた。

息切れは当初45例中33例にみられたが、うち消失14例、有意改善9例が示され、すなわち70%に改善が示された。

体温は、初めから平熱を0、当初有熱例のうち平熱化したものを1、平熱化に至らないが1℃以上の解熱をみたものを2、不変を3、上昇例を4として判定した。当初有熱例は38例にみられ、平熱化29例(76%)、有意改善4例、不変5例であった。

胸部X線所見は、本剤使用前に異常陰影がみられなかったものを0、異常陰影がみられた例のうち、消失あるいはほとんど消退したものを1、有意な改善はみられるが未だ残存して病的意義が充分考えられるものを2、ほとんど変化がないものを3、進展したものを4とし判定した。また、慢性気管支炎の臨床的再燃例で胸部X線所見上従来から存在していたと推される陳旧的陰影(主として粒状あるいは索状陰影)も、経験上ときに改善する

Table 3 Changes in clinical findings

	Diagnosis	Normal	Abnormal					Effective rate (%)
			Extremely good (normalized)	Good	Not changed	Bad	Not observed	
Sputum	C B*		3	18	4			84
	Pn**		12	5	3			85
	Total		15	23	7			84
Shortness of breath	C B	7	3	8	7			61
	Pn	5	11	1	3			80
	Total	12	14	9	10			70
Fever	C B	7	12	3	3			83
	Pn	0	17	1	2			90
	Total	7	29	4	5			87
X-ray findings	C B		3	11	11			56
	Pn		10	8	2			90
	Total		13	19	13			71
Leukocyte	C B	14	9		1	2		75
	Pn	7	13					100
	Total	21	22		1	2		88
PaO ₂	C B		2	7	6		10	60
	Pn	1	1	4	1		13	83
	Total	1	3	11	7		23	67

* Cases of chronic bronchitis

** Cases of pneumonia

ことがあるとの考えから、ここでは有所見者の範ちゅうに入れた。

45 例中、陰影のほとんどが消退した例は 13 例、有意改善がみられたもの 19 例、不変 13 例で、71% の例に改善がみられた。ことに不変 13 例のうち、慢性気管支炎 11 例がみられているが、このことは前述のように従来からの陳旧陰影をも解析の対象に加えたことによると考えられた。

白血球数は、一応 9000/mm³ 以上をもって異常値とした。初めから正常値を呈した例を 0、当初異常値例のうち正常値化したものを 1、正常値化しないものを 3、また当初正常値から異常値化したものを 4 として判定した。本剤使用前異常値を呈した 23 例中 22 例 (96%) が正常値化した。当初正常値であったが経過中異常値を示した 2 例 (症例 No. 4, 24) をみとめた。

動脈血酸素分圧値 PaO₂ は 22 例に施行している。初めから正常値 (一応 80mmHg 以上を基準とした) を呈したものを 0、当初異常値を示した例のうち正常値化したものを 1、正常値にみえないが 10mmHg 以上の改善をみたものを 2、±10mmHg 以下の変動に留まるものを 3、10mmHg 以上低下したものを 4 として判定した。

観察症例 22 例中正常値 1 例、正常値化 3 例、有意改善 11 例、不変 7 例であり、当初異常例であった 21 例中 14 例 (67%) に改善が示された。

以上、臨床像の変化について観察し各項目ともほぼ期待されうる成績が得られたが、ここでとり扱った慢性気管支炎の再燃例での改善度は肺炎例のそれに比し低い傾向がみられた。詳細な数値は Table 3 を参照されたい。

4. 各個症例の変化 (Table 1, Fig. 1)

各症例ごとに本剤使用による臨床効果を観察した。前述の喀痰量、息切れ、発熱の 3 項目を臨床症状としてとり上げ、うちすべての症状が消失した例を I、すべてに改善がみられるが 1 項目に症状の残存があるものを IIa、ほとんどの項目が不変であるものを III、III と IIa の中間を IIb、2 つ以上の項目で悪化がみられたもの IV として各症例ごとの症状経過を観察した。

一方、検査所見からは、胸部 X 線所見、白血球数の推移、観察した限りの例で PaO₂ の変化を参考にし、ほぼ上述の基準に従って各症例を I, IIa, IIb, III, IV, の 5 段階に分類した (Table 1 参照)。

以上から横軸に臨床症状の改善度を、たて軸に検査項目からみた改善度をとり、各症例をプロットした。

一般に肺炎例は慢性気管支炎再燃例に比較し、症状、検査所見とも有意改善を示した例が多く、とくにこれら症状・異常所見ともすべてが消失した例が肺炎 20 例中 10 例にみられた。一方、慢性気管支炎再燃例では、本

Fig. 1 Clinical effectiveness of PC-904

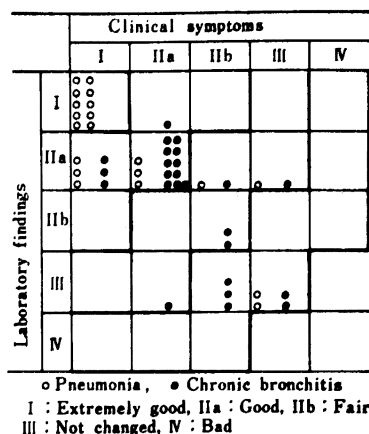


Table 4 Clinical effectiveness of PC-904

Diagnosis	I	IIa	IIb	III	IV	Efficacy rate
Chronic bronchitis (25 cases)	0	15	5	5	0	60%
Pneumonia (20 cases)	10	6	2	2	0	80%
Total (45 cases)	10	21	7	7	0	69%

I : Extremely good, IIa : Good, IIb : Fair, III : Not changed IV : Bad

剤 2 週間投与期間中においては、かかる完全寛解例はみられなかったが、25 例中 15 例にそれぞれ IIa 以上の改善が示された。

5. 総合臨床効果 (Table 4)

前述の図を、その座標の位置から、著効、有効、やや有効、不変、悪化の 5 段階に分けて各症例を集計した。慢性気管支炎再燃 25 例中著効 0、有効 15 例、やや有効 5 例、不変 5 例であり有効率 60% と示された。肺炎例においては 20 例中著効 10 例、有効 6 例、やや有効 2 例、不変 2 例で有効率 80% と算出された。

全例を集積すると 45 例中著効 10 例、有効 21 例、やや有効 7 例、不変 7 例で、有効率 69% であった。また全例を通じて悪化例はみられなかった。

6. 副作用

本剤使用期間中および大半の症例で使用後 1~4 週間にわたり、臨床症状および末梢血、肝機能、腎機能などを経時的に観察した。

発疹その他のアレルギー症状、神経障害、胃腸障害、血圧変動などをはじめ症状面からのみとめるべき副作用は示さなかった。

一方、GOT, GPT, Al-P の成績から肝障害の発現が推測された 4 例 (9%) がみられた。うち症例 No. 4 はい

いわゆる汎細気管支炎で入院中本剤 2g×2/日を2週間使用し一時的に寛解したが、再び症状が増悪し本剤 3g×2/日と増量した。その2週後 GOT, GPT, Al-P の上昇をみた例である。本剤中止2週後正常化したことから、本例の肝障害は本剤によるものとみなされた。症例 No. 21 は本剤使用1週後の値は正常、2週後に GOT, GPT の上昇をみ投与中止後正常化した例であり、本剤による副作用が考えられた。症例 No. 26 は 1g×3/日の連用例でやはり2週後 GOT, GPT, Al-P の上昇をみとめたが、予後から振り返ってこの時すでに胃癌の肝転移が推された症例であった。症例 No. 35 は、2週後の検査で GOT, GPT の上昇をみとめたが、引き続き本剤投与中3週後これらは正常値に復した例であった。

BUN の有意上昇はみられなかったが、血清クレアチニンの軽度上昇が2例 (No. 20, 35) にみられた。No. 20 は投与中止後、No. 35 は2週後に上昇し引き続き投与継続中に正常化した例であった。

末梢血一般検査所見では血小板減少が1例 (症例 No. 24) にみとめたが、臨床的に出血斑、出血傾向などの所見はみられず、また他の末梢血所見も正常であった。1週後の検査でそれぞれ 19.4 万と復した。

その他、白血球分画、血清電解質、尿などの所見を全例について観察したが異常はなく、本治験後を含めて本剤によると推される重篤な副作用はみられなかった。(Table 5)。

III. 考 按

冒頭に述べたとおり、PC-904 のグラム陽性菌に対する抗菌力は CBPC と変わらないとしても、緑膿菌をはじめとする多くのグラム陰性菌に対して強い抗菌性を有することが特徴とされる薬剤である。西野ら¹⁾は本邦における主要研究機関で分離されたこれら菌株に対する *in vitro* における抗菌性を集計し、*Pseudomonas aeruginosa* に対する本剤の抗菌力は SBPC, CBPC に比較して明らかにすぐれており、500 株余の検索から 10^6 cells/ml の *Pseudomonas aeruginosa* に対して、本剤の MIC はほぼ 0.2~25 μ g/ml であったと報告している。この成績は SBPC での 6.25~100 μ g/ml, CBPC での 1.56~100 μ g/ml 以上の MIC に比し、有意にすぐれており、かつ安定した抗菌性を有するものといえよう。

同じく SBPC, CBPC との対比の上で *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Serratia* などでも同様な成績が得られている¹⁻³⁾。

一方、近年臨床面でもとり扱う、いわゆる難治性呼吸器感染症といわれるものの背景は、慢性気道感染症やびまん性間質性肺炎などの先行により、すでに肺胞気道系へ器質的侵襲が存在するもの、抗癌剤やステロイド連用に

Table 5 Changes in blood chemical findings

Blood chemical findings	Normal	Abnormal				Rate (%)
		Extremely good (normalized)	Good	Not changed	Bad	
GOT	38	3		2	4	8.8
GPT	34	6		1	4	8.8
Al-P	41	2			2	4.4
BUN	45					0
Creatinine	42	1			2	4.4
Hb	40	4		1		0
Erythrocyte	45					0
Platelet	43				1	2.2

より個体の抵抗力が減弱しているものなどへ、感染が併発または再燃し、経過が遷延化し抗療法性であるグラム陰性菌が有意性を呈していることが少なくない。このような背景をもつ難治性感染症に、たとえ *in vitro* の成績にせよかかる抗菌力を有する薬剤が開発されつつあることは臨床面での1つの転機が期待できよう。このような観点から、本治験ではあえて複雑な背景をもつ呼吸器感染症、つまり難治性感染症とみられる症例をより多く選んでみた。従って得られた成績は今日の時点での難治症例という立場から分析するのが妥当であろう。

もちろん、「難治」と「重症」とはもともとまったく別の意味を有する言葉であり、本対象例をもしも重症度分類という基準にあてはめれば、すべてが中等症か軽症に属する例である。

本治験での細菌学的成績において、*Pseudomonas* 検出10例中6例 (60%) に陰性化がみられている。この成績は、原⁴⁾による全国集計の呼吸器緑膿菌感染症28例中、陰性化9例 (32%) と併わせて、もとより満足すべき値ではないが現時点ではまずまずのものと考えられよう。一方、逆に菌交代症としての *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* などの出現もみられている。

この事実は、菌陰性化に至らなかった症例と併わせて、薬剤のもつ抗菌性のほかにそれを上まわる宿主側要因からの難治性感染症における治療の困難性をも示唆しているものであり、Blood Bronchial-Barrier を助長する器質的障害や、個体の抵抗性減弱などの関与もあろうかと考える。このような症例に対しては本剤のより有効な投与方法の工夫や、他の抗菌剤との併用効果の検討が今後残された問題であろう。

本治験での臨床効果は、45例中31例 (69%) に有意にみられた。もちろん例数も少なく、かつ判定基準の問題からこの成績が直ちに普遍的であるとはもとよりいえることはできない。肺炎症例における有効率 80% と

いう成績は従来のこの種の判定基準による治験例と比し、しかも本対象例の背景を考慮すれば、少なくとも劣る成績ではないといえよう。

一方、慢性気管支炎再燃例での有効率は、60%であった。しかしながら、本疾患の背景は多様多彩であり、臨床面においてこの成績がいかなる意義をもつか、症例を増して層別の解析や、さらには大規模な比較試験も必要であろう。このような意味から本治験ではむしろ対象例の背景と判定に用いた基準を明確にすることに留意し、得られた成績は1つの数値としての意味だけに留めおきたい。ただ従来の経験からすれば、本剤は慢性気管支炎再燃例に対しても引き続き検討するに充分価値ある薬剤と考える。

副作用に関して、三木⁹⁾は全国集計された650例を解析し、肝障害43例(6.6%)、腎機能障害16例(2.5%)、発疹21例(3.2%)と報告している。著者らの成績から肝障害は4例(9%)にみられたが、うち1例は本剤長期大量連用(4~6g 4週間)によるもので本剤との関連が比較的明らかであったが、他はGOT、GPTの軽度上昇をみとめただけの1例、投与持続中に再び正常化した1例、胃癌の肝転移が証明された例であった。いずれも本剤による重篤なあるいは難治性の肝障害はみられなかった。

本剤使用中、血小板数が減少した例が1例みられた(19.2万→8.4万)。本剤との因果関係は不明であるが、得られた成績の1つとして報告する。

この他、特記すべき検査値の異常、副作用とみられる

症状はみられなかったが、症例数も少ないことから、一般の抗生剤、ことにPenicillin系に出現するであろう副作用には充分留意すべきであろう。

IV. 結 語

新抗生剤PC-904の慢性気管支炎再燃例および急性肺炎に対する臨床効果を検討した。その結果、慢性気管支炎再燃例に対して60%の有効率、急性肺炎例で80%の有効率が示された。対象例の背景分析の結果、前者はすでに既使用の抗生剤に無効な例が多く、後者では既存の慢性呼吸器疾患の上に併発した肺炎例が多かった。

また、肝機能障害(4例8.8%)、血小板減少1例が示されたが、重篤な副作用はみられなかった。

以上の成績から、本剤は慢性気道感染症の再燃および急性呼吸器感染症など広範な領域にその有用性が期待でき、かつ緑膿菌をはじめとする抗薬性グラム陰性菌にも抗菌力を有することから、いわゆる難治性呼吸器感染症に対する検索をさらに進めるのに、充分価値ある薬剤と考える。

文 献

- 1) 西野武志：新薬シンポジウムPC-904。第25回日本化学療法学会，1977
- 2) 野口浩：PC-904 研究会記録。p.4, 1976
- 3) 小栗豊子：PC-904 研究会記録。p.17, 1976
- 4) 原耕平：新薬シンポジウムPC-904。第25回日本化学療法学会，1977
- 5) 三木文雄：新薬シンポジウムPC-904。第25回日本化学療法学会，1977

CLINICAL EXPERIENCES OF PC-904 ON RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

OSAMU KITAMOTO, HIROYUKI KOBAYASHI, MASAFUMI SHIMURA,

KOTA KONO and KENJI TAKAMURA

First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine

TADASHI IWAI

Department of Internal Medicine, Sakuramachi Hospital

The clinical effects of newly synthesized penicillin, PC-904 were examined, and effectiveness rate was 60% against relapse in chronic bronchitis and 80% against acute pneumonia. Background analysis of the above mentioned cases revealed that majority cases of the former were not effective to the conventional antibiotics, and many of the latter were accompanied with chronic respiratory diseases.

Severe side effects were not observed, though 4 cases (8.8%) of abnormal liver function tests and 1 case of thrombocytopenia were indicated.

From these data, PC-904 seems to be useful for various kinds of infections such as relapse of chronic infections or acute ones in respiratory tracts. This drug is considered to be worthwhile for serious respiratory infectious diseases, because it shows antibacterial effect on therapy-resistant gram-negative bacilli, such as *Pseudomonas aeruginosa*.