

呼吸器感染症における PC-904 の臨床的検討

前川 暢夫・中西 通泰・川合 満・久世 文幸・小田 芳郎
 江部 康二・西山 秀樹・坂東 憲司・長谷 光雄・望月 吉郎
 細川 昌則・沢田 賢三

京都大学結核胸部疾患研究所内科一

松原 恒雄・岩田 猛邦・倉沢 卓也・種田 和清
 天理よろず相談所病院呼吸器内科

山田 栄一・賀戸 重允・石橋 達雄
 福井日赤病院呼吸器科

大井 豊・高田 範男・市川 季男
 高槻日赤病院呼吸器科

PC-904 は住友化学工業株式会社において、新しく合成された注射用ペニシリンで、Ampicillin の amino 基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1, 5-naphthyridine を導入したものであり、緑膿菌をはじめ多くのグラム陰性菌に強い抗菌力を持つとともに、グラム陽性菌にも CBPC と同程度の抗菌力を有する¹⁾²⁾。

今回、われわれは本剤の第 1 相臨床試験に続いて、17 例の呼吸器感染症および 1 例の慢性膀胱炎に本剤を投与して、臨床効果を検討したので、その成績を報告する。

I. 対 象

慢性気管支炎の急性増悪 5 例、肺炎 6 例、肺膿瘍 2 例、気管支拡張症 1 例、肺結核の混合感染 3 例、慢性膀胱炎 1 例の計 18 例を対象とした。全例入院患者で、男 13 例、女 5 例であり、年齢は 19 歳から 72 歳におよび、平均年齢は 56 歳である。

原因菌と思われるものは、11 例だけに分離され、その主なものは、*Ps. aeruginosa* 4 株、*K. pneumoniae* 3 株、*H. influenzae* 1 株、*Staph. aureus* 1 株、*Strept. pyogenes* 1 株、*E. coli* 1 株であった。症例 8 は、マイコプラズマ補体結合価が 256 と高値を示し、臨床経過から中耳炎を合併したマイコプラズマ肺炎と診断された。

II. 投与方法、投与量

全例に点滴静注で投与し、1 日量 1g のものが 1 例、2g は 10 例、4g は 5 例、6g は 2 例であり、症例 15 を除き他は 1 日量を 2 回に分け、ほぼ 12 時間をあけて、それぞれを糖液あるいは生食水の 300 ml に溶解して、約 90 分で投与した。症例 15 は、2g を 3 回、毎 8 時間ごとに投与した。

投与期間は 5 日ないし 10 日が多かったが、慢性の基

礎疾患を有する 2 例は、20 日および 21 日と長かった。

III. 効果判定基準

臨床症状の改善度に、赤沈値、白血球数、レントゲン所見などを併せて勘案し、原因菌を推定し得るものではその消長を追い、臨床効果の度合を、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分け、症例一覧の Table 1 では、それぞれ卅、卅、十、一で示した。

副作用の発現には注意し、Table 2 に示したように検査を投与の前後に行なった。

IV. 治療成績

呼吸器感染症 17 例の治療効果は、著効 3 例、有効 7 例、やや有効 5 例、無効 2 例であり、有効以上をとった有効率は、58.8% であった。

症例 4 の慢性膀胱炎の 1 例は、自覚症状の軽減と、尿中細菌の消失があったので、有効例と判定した。したがって全症例での有効率は、61.1% となる。

次に著効を示した 3 症例を略述する。

症例 3 K. W. 67 歳、男

肺結核のため昭和 37 年右胸廓成形術、昭和 39 年右上肺葉切除を受けたが、その後再排菌し、昭和 40 年から 5 年間入院した。この間、RFP の使用でようやく菌陰性化し、以後肺結核は安定しているが、左下葉の気管支拡張症と高度の慢性副鼻腔炎を合併しているため、膿性痰、去痰困難、咳、そのための睡眠障害が持続しており数年前からは動脈硬化症、腎炎も併発している。

昭和 52 年 1 月 29 日から感冒症状が始まり、しだいに膿性痰と咳が増加、呼吸困難は著明となり、全身倦怠、悪心、38~39°C の熱を伴うようになり、2 月 16 日救急車で運びこまれ、そのまま入院した。全肺野に水泡性

Table 1 Results of clinical trials with PC-904

Case	Sex	Age	BW (kg)	Diagnosis	Isolated organism	Underlying disease	Dose (g)		Clinical response	Side effect	Preceding chemotherapy
							daily	total			
1. T. F.	f	60	41	Chr. bronchitis	<i>Ps. aeruginosa</i>	Bronchiectasis Br. asthma	1	21	††	—	CET CEX Ineffective
2. S. E.	m	66	45	Pulm. abscess	<i>K. aerogenes</i> <i>E. coli</i>	Lung cancer Liver cirrhosis	2	9	††	—	—
3. K. W.	m	67	41	Chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i> <i>E. coli</i>	Bronchiectasis Chr. nasal sinusitis	2	7	‡‡	—	—
4. Y. F.	f	59	28	Cystitis	<i>Staph. aureus</i> <i>E. coli</i>	Pulm. tuberculosis Paraplegia Intest. dyskinesia	2	10	††	—	—
5. M. I.	m	52	51	Pneumonia	<i>K. pneumoniae</i>		4	10	††	—	CBPC Poor response
6. S. S.	m	70	50	Pneumonia			2	7	††	—	CET GM Poor response
7. S. F.	m	64	56	Chr. bronchitis	<i>Ps. aeruginosa</i>	Bronchiectasis Chr. nasal sinusitis	4	11	+	—	AMPC GM Ineffective
8. H. T.	f	22	42	Mycoplasma pneumoniae Otitis media			2	10	+	—	—
9. H. F.	m	69	45	Pneumonia		Chr. bronchitis	4	20	††	—	—
10. I. W.	m	62	47	Pneumonia	<i>Strept. pyogenes</i>	Emphysema Pulm. tuberculosis Spont. pneumothorax	2	14	††	Itching	—
11. M. Y.	f	48	41	Mixed infection		Pulm. tuberculosis	2	5	—	—	MINO Ineffective
12. M. Y.	m	43	47	Mixed infection		Pulm. tuberculosis	2	5	+	—	—
13. S. O.	m	72	37	Chr. bronchitis		Emphysema Pulm. tuberculosis Br. asthma	2	5	+	—	CEZ Ineffective
14. Y. S.	m	39	52	Mixed infection		Pulm. tuberculosis	2	8	‡‡	—	CEZ SBPC Ineffective
15. S. I.	m	69	46	Pneumonia	<i>K. pneumoniae</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	Lung cancer (Radiation)	6	14	—	—	CEZ SBPC, DKB Ineffective
16. H. H.	f	19	40	Bronchiectasis	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Staph. aureus</i> <i>Neisseria</i>	Chr. nasal sinusitis Anaemia	6	9	+	Rash	CPM, RFP (Tuberculosis suspected)
17. T. I.	m	52	45	Chr. bronchitis	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Neisseria</i> <i>E. coli</i>	Pulm. cystis	4	8	††	—	—
18. H. I.	m	68	55	Pulm. abscess	<i>K. aerogenes</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	Lung cancer	4	8	‡‡	—	—

Table 2 Laboratory finding before and after PC-904 therapy

Case	Total dose (g)	BUN (mg/dl)		GOT		GPT		AI-P*		ESR (1°)		RBC (×10 ⁶)		Ht (%)		Hb (g/dl)		WBC		Proteinuria	
		a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
1. T. F.	21	9.7	17	11	14	11.6	9.5	45.1	57.6	65	24	408	442	36	37	11.6	12.0	6000	5300	-	-
2. S. E.	18	23	13.1	64.9	67	91.9	85	86.8	86.8	38	20	380	362	35	34	11.2	10.9	14000	13200	-	-
3. K. W.	14	16	16	39	43	21	14	7.6	15.8	52	48	467	397	41	40	13.9	11.3	8600	5500	+	+
4. Y. F.	20	23	22	45	27	26	13	9.3	8.5	9	10	423		41		13.4		6700		++	-
5. M. I.	40	15.6	15.3	34.6	15.1	41	25	46.6	33.4			417	509	48	46	15.1	14.6	6500	5900	-	-
6. S. S.	14	17.5	17.5	30.9	22.8	22.6	22.8	60.3	44.3			335	333	35	36	11.2	11.4	3500	3500	-	-
7. S. F.	44	12.1	11.1	11.0	14.8	11.8	16.4	62.6	52.8	98		504	508	47	48	15.1	15.5	6700	11700	-	-
8. H. T.	20	9.6	12	19	18.5	18.5	30.4	28.7	27.6	100	64	395	432	43	43	13.8	13.5	5700	5700	-	-
9. H. F.	80	15.4	12.9	27	35	8	13	6.1	5.1	79	56	389	424	36.4	40.9	11.6	13.2	7400	5800	-	-
10. I. W.	28	14.7	9.0	31	20	15	11	9.1	9.3	85	46	380	373	37	39	12.1	12.8	12000	6000	-	-
11. M. Y.	10	14	20	27	28	22	17	5.8	5.9	3	3	543	539	56	58	16.7	17.3	6500	5200	+	+
12. M. Y.	10	15.7		11	12	16	12	8.0				419	458	36	44	11.7	13.6	6500	6400	-	-
13. S. O.	10	14	10.8	15	11	13	10	7.2	5.6			442	300	42	28	13.2	7.8	6200	4600	-	-
14. Y. S.	16	10	16.3	33	16	15	12	21.8	15.6	75		370	402	36	39	11.7	12.6	11000	6800	-	-
15. S. I.	84	12.7	17.3	22	42	8	16	1.6	1.5	57	28	331	400	30.1	35.5	9.8	11.6	4900	10400	-	-
16. H. H.	54	11.4	8	13	22	5	10	1.4	1.3			391	421	35	38.3	11.7	12.6	4500	4200	-	-
17. T. I.	32	10.8	11.1	22	25	22	25	1.4	1.4		38	446	476	40.6	43	13.3	13.9	5000	4800	-	-
18. H. I.	32	14.8	10.9	18	22	10	4	1.6	1.3	86		319	330	29	29.6	9.5	9.5	9200	8200	-	-

* Normal value of AI-P: 20~48 (case 1, 2, 5, 6, 7, 8)
3~10 (other cases)

ラ音を聴取し、PaO₂ 69 mmHg, PaCO₂ 39 mmHg で、衰弱がみられた。PC-904 1g を1日2回、7日間投与したところ、諸症状は治療開始の翌日から急速に改善し14日目に退院した。投与前の喀痰からは、*H. influenzae* (卅)と *E. coli* (+) が検出され、投与終了後では *H. influenzae* は消失し、*E. coli* も減少して(-)となった。副作用はまったくなかった。

症例 14 Y. S. 52 歳, 男

昭和 51 年 10 月から咳、痰、全身倦怠が始まり、11月高度進展の肺結核を発見されて入院した。入院時 39°C 前後の高熱と咳、痰、血痰と白血球増多症 (14,500) を認め、混合感染と診断して、SBPC 1日 4g を 18 日間点滴、続いて CEZ 1日 2g を 9 日間筋注したが、発熱は 38°C 台に下降したものの、諸症状は改善されなかった。そこで PC-904 を 1日 2g、8 日間投与したところ、喀痰量は半減し、熱は微熱程度に下降し、白血球数も減少、一般状態も改善された。レントゲン所見は広汎な肺結核病巣の陰影のため著明な改善は認められなかった。副作用はまったくなかった。

症例 18 H. I. 68 歳, 男

昭和 49 年 11 月、扁平上皮癌および肺膿瘍で入院治療を受け、軽快退院したが、52 年 4 月、腫瘍増大とともに肺膿瘍が再発し、全身倦怠、咳、胸痛、喀痰が著明となり 39°C の熱が続いたので再入院した。

PC-904 1日 2g の点滴で 4 日目には下熱し、8 日間の投与で胸痛を除き諸症状は著明に改善した。投与前の喀痰からは、*E. coli*、*K. aerogenes*、*Ps. aeruginosa*、*Neisseria* などが検出され、投与後では *Ps. aeruginosa* は消失したが他の菌には変動がなく、*Candida albicans* が加わった。副作用はまったくなかった。

V. 副作用

注射部位から血管に沿った痒感の 1 例 (症例 10) と発疹の 1 例 (症例 16) があっただけで、他にはまったく問題はなかった。

症例 10 は、62 歳の男で昭和 48 年頃から外来で肺結核、肺気腫のため治療を行っていた患者であるが、52 年 1 月、咳、痰、体動時の呼吸困難および両側下肺野の陰影が増強し、肺炎と診断されて入院した。PC-904 の 1 日 2g の点滴で経過は良く、治療効果は有効と判定された。しかし治療を終る予定であった最終回の注射 (14 日目) のあと、血管に沿う軽い痒感を訴えた。予定どおり投与を中止したところ、翌日はまったく異常がなかった。既往にアレルギー歴はない。

また、症例 16 は 19 歳の女で、慢性副鼻腔炎と鉄欠乏性貧血を合併する気管支拡張症の患者で、喀痰中に多量の緑膿菌を排出していた。入院前に肺結核の化療を約 1

年半受けている。咳と膿性痰に対し PC-904 を、1 日 6g の点滴で治療を開始して、症状はやや改善したが、9 日目に蕁麻疹が出現したので治療を中止した。併用薬剤はない。本剤も既往にアレルギー歴はなく、投与前の PC-904 の皮内反応も陰性であった。

全症例の治療前と後の検査成績を Table 2 に示した。表にみるとおり、PC-904 投与のために出現したと思われる異常値はない。

症例 2 は肝硬変症に肺癌と肺膿瘍が併発した症例で、投与前から肝機能障害があるが、投与後の検査値は悪化していない。

VI. 考 按

対象となった 18 例のうち 15 例までが、かなりの基礎疾患を有し、治療の対象となった感染症そのものも重症のものも多く、また先行した化療で SBPC, CBPC, CET, CER, CEZ, GM, AMPC などが無効であったか、あるいは弱い response しか得られなかった症例にも PC-904 の有効例があり、全体として 61.1%、呼吸器感染症では 58.8% の有効率が得られたことは、本剤の有用性を示すものであろう。

1 日投与量別にみると 2g 使用例が多く、これで著効～有効例がみられた反面、6g 使用の 2 例では、基礎疾患、合併症が重症で、直前の化療でも CEZ, SBPC, CER なども無効である症例であったためか、治療効果はなかった。

新薬シンポジウム¹⁾での報告では、内科系症例の集計で有効率は 1 日投与量 ≤2g で 66.1%、≤4g で 58.2%、≤6g で 22.2% であった。

副作用では重篤なものはなく、検査値にもとくに異常は認められなかったので、PC-904 は臨床の実際において使用上特別な問題はないものと考えられる。

VII. ま と め

PC-904 を呼吸器感染症 17 例、慢性膀胱炎 1 例に使用し、著効 3 例、有効 8 例、やや有効 5 例、無効 2 例の成績を得た。副作用に重篤なものはなく、血液、腎、肝などの検査所見にも異常は認められなかった。

本剤は、呼吸器感染症の治療に際して、有用性の高い薬剤であると考えられる。

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, 1977
- 2) NOGUCHI H ; Y. EDA, H. TOBKI, 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

CLINICAL STUDIES ON PC-904 IN THE TREATMENT OF
RESPIRATORY INFECTIONS

NOBUO MAEKAWA, MICHIVASU NAKANISHI, MITSURU KAWAI,
FUMIYUKI KUZE, YOSHIRO ODA, KOJI EBE, HIDEKI NISHIYAMA,
KENJI BANDO, MITSUO HASE, YOSHIRO MOCHIZUKI,
MASANORI HOSOKAWA and KENZO SAWADA
First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute,
Kyoto University

TSUNEO MATSUBARA, TAKEKUNI IWATA, TAKUYA KURASAWA and KAZUKIYO OIDA
Division of Respiratory Disease, Tenri Hospital

EIICHI YAMADA, SHIGECHIKA KADO and TATSUO ISHIBASHI
Division of Respiratory Disease, Fukui Red Cross Hospital

YUTAKA OHI, NORIO TAKADA and SUEO ICHIKAWA
Division of Respiratory Disease, Takatsuki Red Cross Hospital

PC-904, a new antibiotic of ampicillin analogue, was applied to the treatment of 17 patients with respiratory infections and one patient with chronic cystitis.

The drug was administered intravenously by drip infusion, 1g~6g/day, divided into 2~3 doses, for the period of 5 to 21 days.

The results obtained were excellent in 3 cases, good in 8 cases, slightly good in 5 cases and failed in 2 cases.

No marked side effects were observed, except urticaria in 1 case and itching in 1 case.