

尿路感染症に対する PC-904 の検討

平野 学・荒木 徹・近藤捷嘉
高本 均・鎌田日出男・新島端夫*

岡山大学医学部泌尿器科学教室

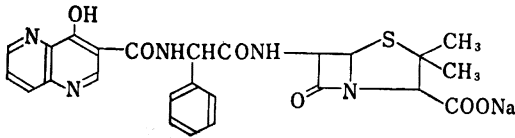
難波 克一

岡山市市民病院泌尿器科

新しい半合成ペニシリンである PC-904 を尿路感染症に使用したので、若干の基礎的成績とともに臨床成績を報告する。

PC-904 は下記の構造式を有し、分子式 $C_{23}H_{22}N_5NaO_6$ S, 分子量 543.53, 水溶性の白色、結晶状粉末である (Fig.1)^{1,2)}。

Fig.1 Structure of PC-904



I. 抗菌力

尿路感染症から分離したグラム陽性球菌 8 株, グラム陰性桿菌 115 株に対する PC-904 の抗菌力を測定した。

測定は日本化学療法学会標準法に従い、寒天平板希釈法により行なった (Table 1, 2)。

まず 10^8 /ml 接種では *E. coli* 27 株中 8 株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布する一方、14 株が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示している。*Proteus mirabilis* では 29 株中 24 株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し強い抗菌力を示しているが、*Proteus vulgaris* では 13 株中 6 株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であった。*Pseudomonas* に対する MIC の peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ および $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の 2 峰性を示している。*Serratia sp.* では 29 株中 27 株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性である。*Staphylococcus aureus* では $3.12 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak を認める。

10^6 /ml 接種では、いずれの菌種でも 2~3 管程度良好な感受性を示し、なかでも *Proteus mirabilis* で 29 株

Table 1 MIC of PC-904 ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^8 cells/ml

	No. of strains	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>Staph. aureus</i>	8		1	1	2	2	1	1		
<i>E. coli</i>	27		1	2	4	1	2	3	9	5
<i>Proteus mirabilis</i>	29			10	9	5	2	2	1	
<i>Proteus vulgaris</i>	13		1		1	1	3	1		6
<i>Pseudomonas</i>	17			5		1	1	2	1	7
<i>Serratia sp.</i>	29					1			1	27
<i>Staph. aureus</i> 209 P	1		1							
<i>E. coli</i> NIHJC 2	1			1						

Table 2 MIC of PC-904 ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^6 cells/ml

	No. of strains	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>Staph. aureus</i>	8	1	5	1	1					
<i>E. coli</i>	27	5	4	4	4	2	1	4	2	1
<i>Proteus mirabilis</i>	29	1	7	14	7					
<i>Proteus vulgaris</i>	13		4	1		4	3		1	
<i>Pseudomonas</i>	17	2	1	5	4		2		2	1
<i>Serratia sp.</i>	29	1					4	4	9	11
<i>Staph. aureus</i> 209 P	1	1								
<i>E. coli</i> NIHJC 2	1			1						

* 現 東京大学医学部泌尿器科学教室

中全株が、*Pseudomonas* で 17 株中 12 株が、それぞれ 3.12 µg/ml 以下に分布し強い抗菌力を示した。

以上の成績から、PC-904 は *Staphylococcus aureus* および *Pseudomonas*, *Proteus* sp. をはじめとする多くのグラム陰性桿菌感染症にある程度の臨床効果が期待できるものと考えられる。

II. 血中濃度および尿中排泄

健康成人 2 名に PC-904 500mg を one shot 静注し、静注後 6 時間までの血中濃度の推移および尿中排泄を検討した。測定方法は *M. luteus* ATCC 9341 を指示菌とした薄層カップ法で、標準曲線は pH 7.0 Phosphate buffer により作製した。検体の希釈も同一の buffer により行なった。

血中濃度の peak は静注後 15 分に認め、Case 1 で 16.7 µg/ml, Case 2 で 24.0 µg/ml であった。その後、

Fig. 2 Serum levels of PC-904

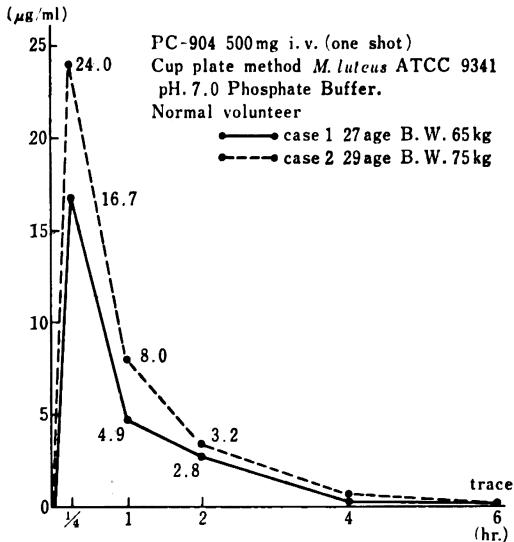


Table 3 Urinary recovery of PC-904

Case 1		0-2	2-4	4-6	0-6	Urinary recovery rate (%)
hr.						
Urinary concentration (µg/ml)		410	280	110		14.6
Urine volume (ml)		104	79	77	260	
Excreted volume (mg)		42.6	22.1	8.5	73.2	

Case 2		0-2	2-4	4-6	0-6	Urinary recovery rate (%)
hr.						
Urinary concentration (µg/ml)		460	220	70		17.6
Urine volume (ml)		125	90	153	368	
Excreted volume (mg)		57.5	19.8	10.7	88.0	

血中濃度は速やかに低下し、静注後 6 時間では Case 1, 2 とも trace であった (Fig. 2)。

6 時間までの尿中回収率は Case 1 で 14.6%, Case 2 で 17.6% と、すでに教室の近藤らが報告した CBPC³⁾, SBPC⁴⁾ など従来のペニシリン系薬剤に比較して低値であった (Table 3)。

III. 臨床成績

1. 投与対象および投与方法

岡山大学医学部および岡山市民病院泌尿器科入院患者 16 名に PC-904 を投与した。男 12 名、女 4 名、年齢は 19~89 歳、平均 60.8 歳である。

疾患の内訳は慢性単純性膀胱炎 1 例、慢性複雑性膀胱炎 4 例、慢性複雑性腎盂腎炎 5 例、尿路感染を伴う急性前立腺炎 1 例である (Table 4, 5, 6)。なお UTI 薬効評

Table 4 Clinical cases (Cystitis)

No.	Age & Sex	Diagnosis (Basic disease)	Dose (g×day) & Route	Urinary findings before treatment			Urinary findings after treatment		Res- ponse	Side effect	
				Organisms & colony count	Pyu- ria	Disc sensitivity	Organisms & Pyu- colony count	Pyu- ria			
1	40 F	Chronic cystitis (—)	1g×7 i. m.	<i>Pseudomonas</i> >10 ⁵	+	ABPC CBPC	+	(—)	—	Excel- lent	(—)
2	60 M	Chronic cystitis (BPH post ope. with catheter)	1g×7 i. m.	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵	+	ABPC CBPC	—	<i>Klebsiella</i> sp. 10 ⁵	+	Poor	(—)
3	78 M	Chronic cystitis (Prostatic cancer with catheter)	1g×7 one shot i. v.	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+	ABPC CBPC	—	<i>Klebsiella</i> sp. >10 ⁵	±	Good	(—)
4	69 M	Chronic cystitis (BPH)	1g×7 one shot i. v.	<i>β-strepto-</i> <i>coccus</i> (A) <i>Acinetobacter</i> 7×10 ⁴	+	ABPC CBPC	+	(—)	—	Excel- lent	(—)
5	74 M	Chronic cystitis (BPH with catheter)	1g×7 one shot i. v.	<i>Pseudomonas</i> (<i>Staph. aureus</i>) >10 ⁵	+	ABPC CBPC	+	<i>Pseudomonas</i> >10 ⁵	—	Poor	(—)

Table 5 Clinical case (Pyelonephritis)

No.	Age & Sex	Diagnosis (Basic disease)	Dose (g×day) & Route	Urinary findings before treatment			Urinary findings after treatment		Res- ponse	Side effect
				Organisms & colony count	Pyu- ria	Disc sensitivity	Organisms & colony count	Pyu- ria		
6	41 M	Chronic pyelonephritis (1 t. renal stone)	1g×7 i. m.	<i>Pseudomonas</i> >10 ⁵	++	ABPC — CBPC —	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵	++	Poor	(—)
7	19 M	Chronic pyelonephritis (Bil. hydronephrosis with 1 t. nephrostomy)	2g×7 one shot i. v.	<i>Pseudomonas</i> >10 ⁵	+	ABPC — CBPC —	<i>Proteus</i> sp. >10 ⁵	+++	Poor	(—)
8	69 M	Chronic pyelonephritis (Bladder tumor with 1 t. ureterostomy)	2g×7 one shot i. v.	<i>Citrobacter</i> >10 ⁵	+	ABPC — CBPC ++	<i>Pseudomonas</i> >10 ⁵	±	Poor	(—)
9	58 F	Chronic pyelonephritis (Uterine cancer with rt. nephrostomy)	2g×7 drip infusion	<i>Citrobacter</i> >10 ⁵	++	ABPC — CBPC ++	<i>Proteus</i> sp. >10 ⁵	±	Good	(—)
10	70 M	Chronic pyelonephritis (Bladder tumor with bil. ureterostomy)	2g×7 drip infusion	<i>Serratia</i> sp. >10 ⁵	++	ABPC — CBPC —	(<i>Acinetobacter</i> <i>Pseudomonas</i> 2×10 ⁸)	—	Good	Slight elevation of GPT

Table 6 Clinical cases (Miscellaneous)

No.	Age & Sex	Diagnosis (Basic disease)	Dose (g×day) & route	Urinary findings before treatment			Urinary findings after treatment		Res- ponse	Side effect
				Organisms & colony count	Pyu- ria	Disc sensitivity	Organisms & colony count	Pyu- ria		
11	61 M	Acute prostatitis (BPH)	2g×6 drip infusion	<i>Klebsiella</i> sp. >10 ⁵	++	ABPC + CBPC —	(<i>Klebsiella</i> sp. <i>Staph. epider.</i> 3×10 ²)	++	Good	(—)

価基準⁵⁾の患者条件である投与前尿量 ≥ 10 個/hpf, 投与前生菌数 $\geq 10^4$ 個/mlのいずれかを満たさない症例 (Table 7) は脱落症例とし, 本剤の臨床効果および細菌学的効果の検討から除外した。ただし副作用の検討についてだけ加えた。

PC-904 の投与は1日 1~2g とし, 朝夕2回に分け, 患者の状態により筋注 (5例), one shot 静注 (6例), および点滴静注 (5例) を施行した。投与期間は6~7

日, 平均 6.8 日, いずれも連日投与を行なった。

2. 効果判定

臨床効果の判定は UTI の薬効評価基準⁵⁾にしたがい, 著効, 有効, 無効の3段階に判定した。なお効果判定日は投与日数の関係で7~8日目である。

3. 臨床効果

UTI の薬効評価基準⁵⁾に従って判定すると, 以下のとおりである。

Table 7 Clinical cases (Drop out cases)

No.	Age & Sex	Diagnosis (Basic disease)	Dose (g×day) & Route	Urinary findings before treatment			Urinary findings after treatment		Res- ponse	Side effect
				Organisms & colony count	Pyu- ria	Disc sensitivity	Organisms & colony count	Pyu- ria		
12	72 M	Chronic cystitis (BPH postope.)	1g×7 i. m.	(—)	++		<i>Serratia</i> sp. >10 ⁵	++	Un- known	(—)
13	89 F	Chronic cystitis (Bladder tumor)	1g×7 one shot i. v.	(—)	+		(—)	+	Un- known	(—)
14	71 F	Chronic cystitis (Neurogenic bladder with catheter)	2g×6 Drip infusion	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵	—	ABPC — CBPC ++	<i>Pseudomonas</i> 5×10 ⁴	—	Un- known	Slight elevation of AI-P
15	32 M	Chronic pyelonephritis (Bil. renal stone postope. with 1 t. nephrostomy)	1g×7 i. m.	(<i>E. coli</i> <i>Proteus</i> sp. 7×10 ³)	+	ABPC CBPC — — ++	(<i>Klebsiella</i> sp. <i>Proteus</i> sp. 10 ⁵)	++	Un- known	Slight elevation of GPT
16	70 M	Chronic pyelonephritis (Bladder tumor)	2g×6 drip infusion	<i>Enterobacter cloacae</i> 5×10	++	ABPC + CBPC +	(—)	+	Un- known	(—)

Table 8 Clinical results

Diagnosis	Response	Excellent	Good	Poor	Total
Chronic simple cystitis		1			1
Chronic complicated cystitis		1	1	2	4
Chronic complicated pyelonephritis			2	3	5
Acute prostatitis			1		1
Total		2	4	5	11

慢性単純性膀胱炎 1例は著効, 慢性複雑性膀胱炎 4例では著効 1例, 有効 1例, 無効 2例である。慢性複雑性腎盂腎炎 5例では有効 2例, 無効 3例である。急性前立腺炎 1例は有効であった (Table 8)。全体では 11例中著効 2例, 有効 4例, 無効 5例で, 著効と有効を合わせた有効率は 54.5% である。

対象疾患の大部分が尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性感染症であること, さらに尿路カテーテルを有する症例が多いことを考慮すると, 症例が少く断定的なことはいえないが, 尿路感染症に対する本剤の臨床効果はペニシリン系薬剤としては, まずまずの成績と考えられる。

4. 細菌学的効果

PC-904 投与前に尿中から分離された菌は 13 株であり, *Pseudomonas* が最も多く 5 株, ついで *Citrobacter* 2 株, 以下 *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Acinetobacter*, *Serratia* sp., *Staphylococcus aureus*, A群β型 *Streptococcus* 各 1 株である。

これら分離菌と臨床効果との関係を見ると (Table 9), *Pseudomonas* 5 株では著効 1 株, 無効 4 株, *Citrobacter* 2 株では有効, 無効各 1 株である。*Acinetobacter* は 1 株であるが著効であり, *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Serratia* sp. 各 1 株はいずれも有効であった。

Table 9 Correlation between isolated organisms and clinical effects

Organisms	Clinical effects	Excellent	Good	Poor	Total
<i>Pseudomonas</i>		1		4	5
<i>E. coli</i>			1		1
<i>Klebsiella</i> sp.			1		1
<i>Citrobacter</i>			1	1	2
<i>Acinetobacter</i>		1			1
<i>Serratia</i> sp.			1		1
<i>Staphylococcus aureus</i>				1	1
β- <i>Streptococcus</i> (A)		1			1
Total		3	4	6	13

Table 10 Bacteriological results

Organisms	Results	Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged	Total
<i>Pseudomonas</i>		1		2	2	5
<i>E. coli</i>				1		1
<i>Klebsiella</i> sp.			1			1
<i>Citrobacter</i>				2		2
<i>Acinetobacter</i>		1				1
<i>Serratia</i> sp.				1		1
<i>Staphylococcus aureus</i>		1				1
β- <i>Streptococcus</i> (A)		1				1
Total		4	1	6	2	13

分離菌の消長をみると (Table 10), *Pseudomonas* 5 株では, 陰性化 1 株, 菌交代 2 株, 不変 2 株, *Citrobacter* 2 株はいずれも菌交代であった。*Acinetobacter* の 1 株は陰性化, *Klebsiella* sp. の 1 株は減少, *E. coli*, *Serratia* sp. 各 1 株は菌交代を示した。グラム陽性球菌の *Staphylococcus aureus*, A群β型 *Streptococcus* 各 1 株はともに陰性化した。

グラム陰性桿菌について, 菌交代を陰性化に含めた起炎菌の消失率をみると 11 株中 8 株, 72.7% である。

つぎに分離菌に対する ABPC の disc 感受性と臨床効果との関係を見ると (Table 11), disc 感受性 (+) 以上で, 臨床的に著効あるいは有効であった例は 3 株, 感受性 (-) で, 臨床的にも無効であった例は 5 株である。ABPC 感受性と臨床効果の一致は, 13 株中 8 株, 61.5% である。

また, 分離菌に対する CBPC の disc 感受性と臨床効果との関係を見ると (Table 12), disc 感受性 (+) 以上で, 臨床的に著効あるいは有効であった例は 3 株, 感受性 (-) で臨床的にも無効であった例は 4 株である。CBPC 感受性と臨床効果の一致は 13 株中 7 株, 53.8% である。

一方, ABPC 感受性 (-) でありながら臨床的に著効あるいは有効であった例は, 13 株中 4 株, 30.8%, CBPC

Table 11 Correlation between disc sensitivity of organisms to ABPC and clinical effects

Disc to ABPC	Clinical effects	Excellent	Good	Poor	Total
卅		2			2
卅				1	1
+			1		1
-		1	3	5	9
Total		3	4	6	13

Table 12 Correlation between disc sensitivity of organisms to CBPC and clinical effects

Clinical effects Disc to CBPC	Exce-	Good	Poor	Total
	llent			
卅	1			1
卅	1	1	2	4
+				
-	1	3	4	8
Total	3	4	6	13

感受性(-)でありながら臨床的に著効あるいは有効であった例も、13株中4株、30.8%認めた。

症例数が少なく断定的なことはいえないが、今回の検討では、PC-904の臨床効果と分離菌のABPC、CBPCに対するdisc感受性成績とは一致する割合が比較的低率である。これは疾患自体の難治度、投与量などにもよると考えられるが、一方ABPC、CBPCに感受性(-)でありながらPC-904の投与により臨床的効果を得られた症例の少くないことは注目されることである。

5. 副作用

PC-904を投与した16例において、本剤投与前後に血液像、BUN、GOT、GPT、Al-Pを検討した(Table 13)。血液像、BUNについては、本剤投与によると思われる異常値を示した例はない。血清トランスアミナーゼ値の変動をみると、症例10でGPT 15u.→41u.と軽度の上昇を認めるが、本例は抗癌剤を併用しており、その影響が主なものと思われる。また症例15でGPT 13

u.→48u.と軽度の上昇を示すが、本例では1週間前に手術を受けており、その影響と思われる。なお、本剤投与前に高値を示した症例7、10、11、16では、投与後、ほぼ同程度の数値があるいは下降傾向を示している。Al-Pでは症例14で2.1u.→3.9u.と軽度の上昇を認めた。

発疹、発熱、ショックなどのアレルギー症状をきたした例はなかった。

なお、本剤を筋注した5例中2例はかなりの注射部痛を訴えた。

IV. 結 語

1) 臨床分離菌についてPC-904の抗菌力を測定した。*Proteus mirabilis*ではとくに強い抗菌力を示し、 10^8 /ml接種の成績で、29株中全株が $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。また*Pseudomonas*でも、 10^8 /ml接種の成績で、17株中12株が $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。

本剤は、接種菌量によるMICの変動が比較的大きい薬剤である。

2) 健康成人2名にPC-904 500mgをone shot静注し、血中濃度および尿中排泄を測定した。血中濃度のpeakは静注後15分に認め、Case 1で $16.7 \mu\text{g/ml}$ 、Case 2で $24.0 \mu\text{g/ml}$ であった。

また、静注後6時間までの尿中回収率はCase 1で14.6%、Case 2で17.6%であった。

3) 尿路感染症16例にPC-904を投与した。UTI薬効評価基準⁵⁾の患者条件を満たさない脱落症例は副作用の検討についてだけとりあげた。評価しえた11例中

Table 13 Laboratory findings

No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb (g/dl)		BUN (mg/dl)		GOT (u.) Karmen u.		GPT (u.) Karmen u.		Al-P(u.) Bes- sey-Lowry u.	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	397	452	9,800	7,600	12.5	13.9			17	20	20	23	1.2	0.7
2	429	406	8,000	10,500	12.1	11.6	16	15	16	15	15	15	2.1	2.1
3	406	387	6,100	6,600	12.7	12.2			11	27	7	18	4.0	3.3
4	518	549	8,000	6,400	15.7	16.4	22	18	23	29	29	32	2.2	2.3
5	353	361	7,800	5,400	11.8	11.8	18	19	18	18	8	7	1.9	1.5
6	355	462	4,700	8,700	10.8	14.5	14	16	16	19	10	17		
7	458	483	11,300	11,700	13.3	14.2	9	8	26	17	49	29	1.6	1.6
8	450	391	25,900	11,300	13.3	11.1	18	14	24	27	23	21	3.0	2.1
9	365	362	10,000	9,300	12.2	11.8	17	13	12	21	6	3	5.2	4.9
10	368	333	12,800	7,500	11.2	9.8	30	16	54	44	15	41	2.4	2.7
11	411	446	9,800	8,600	12.8	14.0	23	16	87	17	101	26	2.0	2.3
12	376	360	4,900	5,600	11.2	10.8	14	11	7	13	2	5		
13	406	367	5,800	4,400	13.2	12.0	18	17	37	17	18	6	2.3	2.0
14	385	366	7,800	6,800	13.2	12.5	8	12	26	28	12	11	2.1	3.9
15	403	402	9,400	10,200	12.5	12.8	18	18	13	36	13	48	1.5	1.4
16							20	19	46	44	4	4	2.6	3.1

著効2例, 有効4例, 無効5例であった。基礎疾患を有する複雑性尿路感染症にも有用な薬剤と考えられる。

4) 副作用では, 発疹, 発熱, ショックなどのアレルギー症状を認めた例はない。臨床血液検査で2例にGPTの軽度上昇, 他の1例にAl-Pの軽度上昇を認めた。GPTの上昇例は制癌剤の併用あるいは直前の手術の影響もあって本剤によるものとは断定できない。

なお, 筋注例5例中2例に注射部痛を認めた。

文 献

- 1) PC-904 説明会資料: 住友化学工業株式会社
- 2) 新薬シンポジウムII, PC-904, 第25回日本化学療法学会総会, 1977
- 3) 近藤捷嘉: 尿路感染症に対する Carbenicillin (CBPC)の大量使用経験。Jap. J. Antibiotics, 25: 175~180, 1972
- 4) 新島端夫: 泌尿器科領域における複雑性尿路感染症への Sulfobenzylpenicillin の使用経験。Chemotherapy 19; 1047~1052, 1971
- 5) 大越正秋: UTI薬効評価基準(第I版); 第25回日本化学療法学会総会, 1977

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PC-904 IN URINARY TRACT INFECTIONS

MANABU HIRANO, TOHRU ARAKI, KATSUYOSHI KONDO, HITOSHI TAKAMOTO,
HIDEO KAMATA and TADAO NIJIMA*

Department of Urology, Okayama University Medical School

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hospital

1) Minimal inhibitory concentration of PC-904 was determined on 123 strains isolated from urinary tract infections by the plate dilution method. In 10^8 inoculum size, 24 of 29 strains of *Proteus mirabilis* were inhibited at the concentration of 6.25 $\mu\text{g/ml}$ or less.

In 10^6 inoculum size, most strains of *Pseudomonas* was inhibited at the concentration of 3.12 $\mu\text{g/ml}$ or less. Minimal inhibitory concentration of PC-904 is much influenced by inoculum size.

2) In 2 healthy adult volunteers, the blood level reached to the maximum (case 1; 16.7 $\mu\text{g/ml}$, case 2; 24.0 $\mu\text{g/ml}$) at 15 minutes after one shot intravenous administration of PC-904 500mg, decreased rapidly thereafter. The urinary recovery rate within 6 hours was 14.6% (case 1), and 17.6% (case 2)

3) Sixteen cases with urinary tract infections were treated with PC-904. Five of 16 cases were dropped out by Criteria for Clinical Evaluation of Antimicrobial Agent on UTI, but considered only on evaluation of side effect. Excellent or good results were obtained in 6 of 11 cases.

4) Slight elevation of GPT in 2 cases and slight elevation of Al-P in 1 case were observed on laboratory findings throughout this series.

* Recent Address: Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo