

複雑性尿路感染症に対する PC-904 の使用経験

熊沢 浄一・松本 哲朗・百瀬 俊郎

九州大学医学部泌尿器科

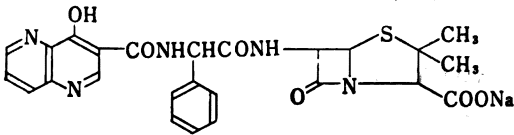
中山 宏・伊藤 秀明

国立別府病院泌尿器科

広域性ペニシリン製剤は Ampicillin が登場し、その臨床的有用性が確立されるにつれ多くの新製剤が研究開発されており、われわれもそれらの臨床経験を報告してきた¹⁻⁷⁾。

住友化学工業株式会社において開発された新合成ペニシリン剤 PC-904 も Ampicillin の amino 基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridine を導入した化学構造を有している (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of PC-904



Sodium (2S, 5R, 6R)-6-[(R)-2-(4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxamido)-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate

本剤は基礎的研究の結果、*Pseudomonas aeruginosa* をはじめとする、グラム陰性桿菌とグラム陽性球菌にかなり強い抗菌力を有すること、肝への移行率が高く尿中排泄率は約 25% 程度であること、毒性試験により安全性が確認されたことなどが判明している⁸⁾。

われわれも本剤の提供をうけ複雑性尿路感染症に使用してみたので、その成績を報告する。

I. 投与対象と投与方法

昭和 51 年 10 月から昭和 52 年 3 月にわたり九州大学医学部学泌尿器科および国立別府病院泌尿器科において複雑性尿路感染症と診断された入院 20 症例を投与対象とした。男性 16 例、女性 4 例であり年齢は 40 歳から 78 歳まで、投与期間は 3~5 日間であった。本剤投与期間中は他の抗菌剤は併用していない。

投与方法は 1 回 500mg 1 日 2 回 one shot 静注投与を 3 例、1 回 1,000mg 1 日 2 回 one shot 静注投与を 2 例、1 回 1,000mg 1 日 2 回点滴静注投与を 7 例、1 回 2,000mg 1 日 2 回点滴静注投与を 8 例に行なった。ただし、1 回 1,000mg 1 日 2 回点滴静注投与を 5 日間行なう予定の 1 例は第 1 日目の朝夕 2 回ともに本剤投与

終了頃に下肢のしびれ感を訴えたので、1 日で投与中止した。したがってこの症例は薬効の判定からは除外することにしたが、副作用検討症例には加えることとした。

なお、本剤投与中に尿路にカテーテルを留置していたものは 1 例だけであった。

II. 臨床効果と副作用の判定

観察項目として自覚症(頻尿、排尿痛、残尿感)、他覚症(発熱、尿混濁、尿蛋白、尿中白血球数)、尿中細菌(塗抹、培養同定、定量培養)の 3 項目を必須とし、この 3 項目すべてが正常化したものを著効、いずれか 1 つ以上の項目が改善あるいは消失したものを有効、すべてが無変化あるいは悪化したものを無効とした。

なお、3 濃度ディスク法による尿中細菌の Carbenicillin (CBPC)、Sulbenicillin (SBPC) に対する感受性検査と本剤投与前後の末梢血の赤血球数、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット (Ht)、白血球数、血小板数、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、GOT、GPT、総ビリルビンについての検査を可能な限り施行した。

副作用については薬剤投与開始から終了までの間その内容と程度を観察した。

III. 成績

投与 20 症例の詳細は Table 1 に示す。薬効評価除外 1 例を除き総括すると著効 5 例、有効 5 例、無効 9 例となり有効率は 53% となる (Table 2)。尿中細菌の推移をみると *E. coli* は 8 株中 5 株消失、2 株存続、1 株は *Enterobacter* へ菌交代し、*Proteus mirabilis* 2 株中 1 株消失、1 株は *Proteus mirabilis* と *Pseudomonas aeruginosa* の混合感染になっていた。*Enterobacter* は 2 株中 1 株消失、1 株は *Enterobacter* と *E. coli* の混合感染になっており、*Pseudomonas aeruginosa* は 2 株中 1 株消失、1 株は *Pseudomonas aeruginosa* と *Serratia* の混合感染になっていた。*Proteus morganelle* 2 株は 1 株は存続し 1 株は *Pseudomonas aeruginosa* に菌交代していた。*Proteus rettgeri*、*Klebsiella*、*Citrobacter*、*Serratia* 各 1 株はすべて存続していた。細菌学的有効率は当初に分離されたのは 20 株であったので 8/20 (40%) である (Table 3)。

Table 1 Clinical results of PC-904

No.	Name	Sex	Age	Body weight(kg)	Diagnosis	Complication	PC-904 daily dose mg	days	Pathogens /ml	Sensitivity (disc) CBPC SBPC	Subjective symptom	Urinary findings	Effect	Side effect
1	N	♀	40	50	Chronic pyelonephritis	rt. Kidney stone	500×2 i. v.	5	<i>Prot. mir.</i> (10 ⁵)	#	↑	↑	Excellent	-
2	M	♂	54	47	Chronic pyelonephritis	rt. Ureter tumor	1000×2 d. i.	5	<i>Pseud. aer.</i> (10 ⁵)	#	↑	↑	Excellent	-
3	F	♀	54	45	Chronic pyelonephritis	blt. Ureterocutaneous and stomosis	2000×2 d. i.	5	<i>Prot. morg.</i> (10 ⁵) <i>Prot. morg.</i> (10 ⁵)	#	↑	↑	Failure	-
4	A	♀	44	45	Chronic pyelonephritis	Vesico-Vaginal fistula	1000×2 d. i.	5	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	#	↑	↑	Good	-
5	K	♀	64	57	Chronic cystitis	Urethral disturbance	1000×2 d. i.	5	<i>Enterobacter</i> (10 ⁵) <i>Enterobacter</i> } (10 ⁵) <i>E. coli</i>	#	↑	↑	Failure	-
6	M	♂	74	38	Chronic cystitis	Prostatic	1000×2 d. i.	5	<i>Enterobacter</i> (10 ⁵)	#	↑	↑	Excellent	-
7	A	♂	75	43	Chronic cystitis	Post. op. prostatic hypertrophy	1000×2 d. i.	3	<i>Klebsiella</i> (10 ⁵)	-	↑	↑	Good	-
8	E	♂	57	65	Chronic cystitis	Post. op. prostatic hypertrophy	500×2 i. v.	5	<i>Serratia</i> (10 ⁷) <i>Serratia</i> (10 ⁷)	-	↑	↑	Failure	-
9	A	♂	78	55	Chronic cystitis	Post. op. prostatic hypertrophy	2000×2 d. i.	5	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	#	↑	↑	Excellent	-
10	S	♂	72	45	Chronic cystitis	Post. op. prostatic hypertrophy	2000×2 d. i.	4	<i>Prot. morg.</i> (10 ⁵) <i>Pseud. aer.</i> (10 ⁵)	#	↑	↑	Good	-
11	U	♂	70	55	Chronic cystitis	Post. op. prostatic hypertrophy	2000×2 d. i.	5	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	#	↑	↑	Failure	-
12	U	♂	69	47	Chronic cystitis	Post. op. prostatic hypertrophy	2000×2 d. i.	5	<i>E. coli</i> (10 ⁵) <i>E. coli</i> (10 ⁵)	#	↑	↑	Failure	-
13	I	♂	59	78	Chronic cystitis	Post. op. prostatic hypertrophy	1000×2 i. v.	1	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	#	↑	↑	Failure	-
14	Y	♂	68	50	Chronic cystitis	Post. op. prostatic hypertrophy	1000×2 d. i.	5	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	#	↑	↑	Unknown	Parasthesia of bil. legs
15	Y	♂	56	53	Chronic cystitis	Bladder tumor	1000×2 d. i.	5	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	#	↑	↑	Excellent	-
16	H	♂	67	53	Chronic cystitis	Post. op. bladder tumor	2000×2 d. i.	5	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	#	↑	↑	Good	-
17	M	♂	77	48	Chronic cystitis	Post. op. bladder stone	2000×2 d. i.	5	<i>Prot. mir.</i> (10 ⁵) <i>Prot. mir.</i> } (10 ⁵) <i>Pseud. aer.</i>	#	↑	↑	Failure	-
18	T	♂	67	57	Chronic cystitis	Neurogenic bladder	1000×2 i. v.	5	<i>E. coli</i> (10 ⁵) <i>Enterobacter</i> (10 ⁵)	#	↑	↑	Failure	-
19	M	♂	38	52	Chronic cystitis	Urethral stenosis	2000×2 d. i.	5	<i>Citrobacter</i> } (10 ⁵) <i>Prot. rest.</i> <i>Citrobacter</i> } (10 ⁵) <i>Prot. rest.</i>	#	↑	↑	Failure	-
20	S	♂	43	40	Chronic cystitis	Post. op. urethral stenosis (indwelling urethral catheter)	500×2 i. v.	5	<i>Ps. aer.</i> (10 ⁵) <i>Ps. aer.</i> } (10 ⁵) <i>Serratia</i>	-	↑	↑	Failure	-

Table 2 Clinical results on chronic urinary infection

	Excellent	Good	Failure	Total
Pyelonephritis	2		1	3
Pyelonephritis + Cystitis		1		1
Cystitis	3	4	8	15
Total	5	5	9	19

Table 3 Bacteriological results

Organism	Disappearance	Persistence	Change to another organism	Total
<i>E. Coli</i>	5	2	1	8
<i>Proteus mir.</i>	1		1	2
<i>Proteus morg.</i>		1	1	2
<i>Proteus rett.</i>		1		1
<i>Klebsiella</i>		1		1
<i>Enterobacter</i>	1		1	2
<i>Citrobacter</i>		1		1
<i>Serratia</i>		1		1
<i>Pseud. aer.</i>	1		1	2
Total	8	7	5	20

副作用は先に記したとおり1例(症例13)に下肢のしびれ感を認め1日で投与を中止した。末梢血の検査により本剤投与前後のGOT, GPTの値が異常に上昇したものを1例(症例14)認めた。

IV. 考 按

ペニシリン製剤はショックを除くと、作用機序から考えて当然のことではあるが、きわめて副作用の少ない抗生物質である。広域性スペクトラムを有するAmpicillinが登場して以来多くの研究開発が行なわれてきた。毒性が少なく比較的に大量に投与できるのでかなり高いMICを示す細菌による感染症にもよい臨床効果を示すCarbenicillin, Sulbenicillinもすでに普遍化している。PC-904もやや複雑な化学構造を有するが基本的にはAmpicillinからの誘導体である。抗菌スペクトラムはほぼCarbenicillin, Sulbenicillinに一致しており、*in vitro*の抗菌力試験では多くのグラム陰性桿菌に対し低いMICを示し、*Pseudomonas aeruginosa*にはGentamicinに匹敵する抗菌力を認めると報告されている⁹⁾。

今回の投与症例中、当初尿中から*Pseudomonas aeruginosa*を分離したのは2例であったが、1例(症例2)は1回1,000mg 1日2回の点滴静注5日間により*Pseudomonas aeruginosa*の消失を認めた。他の1例

(症例20)は1回500mg 1日2回のone shot 静注5日間施行例であり*Pseudomonas aeruginosa*は消失せず*Serratia*との混合感染になっていた。この症例は尿道カテーテル留置例でありCBPCに対し耐性の*Pseudomonas aeruginosa*感染例であった。

複雑性尿路感染症はその尿路合併症を除去しない限り感染症の完治は容易でなく、いかに優秀な抗菌剤を投与してもあまりよい臨床効果は期待できないものが多い。本剤投与症例もかなり複雑な尿路合併症を有しており、同様の傾向がうかがわれる。

菌種が一定しておらず本剤に対する感受性検査は行っていないので断定的なことはいえないが、総括すると消失したものより存続したもののほうが多い。これには尿中排泄率が25~30%程度とあまり高くないことが、あるいは関与しているのかもしれない。

副作用は投薬第1日目の午前と午後の点滴静注毎に下肢のしびれ感を訴えたので、2日目からの投与を中止した1例(症例13)を認めたが、この症例は過去に薬剤アレルギーを認めたことはないとのことであった。全国集計によると本剤投与650例中109例(16.8%)に何等かの副作用を認めているが、しびれ感や痒痒感などのアレルギー反応は8例(1.2%)と報告されている⁹⁾。ペニシリン系薬剤は副作用は少ないとはいえ、やはりアレルギー症状の発現には充分留意しておく必要がある。臨床検査値の推移が検索できたのは10例であるが、1例を除き他はすべて正常値範囲内の変動であった。GOT, GPTが異常上昇した1例(症例14)は本剤投与開始3日前に前立腺肥大症の被膜下摘出術を施行しており、その折に600mlの輸血を行なっていることが関係していると思われる。なお、本剤投与終了後1週間目にはGOT, GPTともに正常値に復していた。

V. ま と め

1) 昭和51年10月から昭和52年3月の間に九州大学医学部泌尿器科、国立別府病院泌尿器科に入院した症例のうち複雑性尿路感染症20例にPC-904を投与した。1例は副作用のため1日で投与を中止した。

2) 1回500mg 1日2回one shot 静注投与を3例、1回1,000mg 1日2回one shot 静注投与を2例、1回1,000mg 1日2回点滴静注投与を7例、1回2,000mg 1日2回点滴静注投与を8例に行なった。

3) 著効5例、有効5例、無効9例、有効率53%であった。

4) 細菌学的には消失8株、存続7株、菌交代5株であり消失率は8/20(40%)であった。

5) 副作用は1例に下肢のしびれ感を認め1日で投与を中止した。

Table 4 Results of laboratory examination

Case No.	Medication	Erythrocyte (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Leukocyte (/mm ³)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	GOT	GPT	Total bilirubin (mg/dl)
1	Before	440	12.6	38.7	6,400	30.3	13	0.7	146	4.5	109	15	8	0.2
	After	411	11.8	35.2	7,600	31.6	11	0.6	142	4.3	109	15	5	0.5
2	Before	314	9.8	28.7	8,200	48.6	30	2.5	140	4.8	108	60	55	0.3
	After	326	9.7	29.3	6,300	33.6	30	2.7	140	4.4	110	65	60	0.5
4	Before	417	12.8	38.5	3,000	17.6	27	0.4	144	3.8	105	42	55	0.1
	After	400	12.5	36.5	3,400	21.8	21	0.5	143	3.9	103	37	45	0.3
5	Before	393	12.9	37.7	7,100		16	0.7	144	4.5	106	20	10	0.4
	After	388	12.2	36.7	5,100		20	0.9	141	4.3	106	10	10	0.2
6	Before	394	11.9	37.1	6,500	23.2	15	0.8	146	3.7	103	15	15	0.2
	After	403	12.1	37.6	5,500	27.4	10	0.8	143	3.7	104	20	15	0.4
8	Before	381	12.1	35.2	9,500		9	1.0	143	4.0	106	20	30	0.4
	After	392	12.3	36.7	7,700		12	1.0	144	4.2	106	17	25	0.4
14	Before	366	15.8	34.4	6,800	26.2	15	0.9	141	4.2	103	40	25	0.4
	After	370	12.0	35.1	7,000	38.8	12	0.9	144	4.7	102	195	208	0.4
15	Before	463	14.1	41.7	7,000	27.2	13	1.4	135	4.2	99	30	20	0.5
	After	466	14.2	42.1	10,800	35.4	15	1.0	140	4.9	105	30	30	0.3
18	Before	385	11.0	33.5	4,800	33.9	13	0.8				20	30	0.2
	After	407	11.5	35.5	6,200	31.2	12	0.9				15	20	0.3
20	Before	425	12.7	37.4	9,600	35.4	5	0.5	143	4.4	104	25	10	0.4
	After	486	14.4	43.0	10,400	49.6	15	0.6	138	5.0	121	15	20	0.3

6) 3日前に手術・輸血を行なった1例にGOT, GPTの異常上昇を認めたが投与終了後1週間目には正常値に復した。

文 献

- 1) 百瀬俊郎：ACPCによる尿路感染症の治療経験。西日本泌尿器科 32：108～112, 1970
- 2) 熊沢浄一, 百瀬俊郎：複雑性尿路感染症に対するSulfobenzylpenicillinの使用経験。Chemotherapy 19：1053～1055, 1971
- 3) 熊沢浄一：尿路感染症に対するAmoxycillinの使用経験。Chemotherapy 21：1711～1715, 1973
- 4) 熊沢浄一：Pivampicillinによる尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 22：629～634, 1974
- 5) 熊沢浄一：Indanyl carbenicillinによる尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 23：777～782, 1975
- 6) 熊沢浄一：尿路感染症に対するTalampicillin hydrochlorideの臨床効果。感染症学雑誌 49：440～457, 1975
- 7) 熊沢浄一：尿路感染症に対するPivmecillinamの使用経験。Chemotherapy 25：305～309, 1977
- 8) 新薬シンポジウムPC-904：第25回日本化学療法学会総会。岐阜, 1977

CLINICAL EXPERIENCE OF PC-904 ON COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

JOICHI KUMAZAWA, TETSURO MATSUMOTO and SHUNRO MOMOSE
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

HIROSHI NAKAYAMA and HIDEAKI ITO
Department of Urology, National Beppu Hospital

- 1) PC-904 was administered into 20 cases with complicated urinary tract infection who were admitted into Department of Urology, Kyushu University Hospital and Department of Urology, National Beppu Hospital from October 1976 to March 1977.
- 2) Among 20 cases, 3 were administered 500 mg twice a day as one shot intravenously (iv), 2 as one shot iv 1,000 mg twice a day, 7 as iv drip infusion 1,000 mg twice a day, and 8 as iv drip infusion 2,000 mg twice a day.
- 3) The effect of the drug was considered excellent in 5, good in 5, failure in 9 cases, and overall effectiveness amounted to 53%.
- 4) Bacteriological examinations revealed that 8 strains of disappearance, 7 of persistence and 5 of change to another organism, so effective rate was 40%.
- 5) Adverse reaction was observed in one case, which was parasthesia in lower extremities and forced to withdraw the drug on the first day of the therapy.
- 6) Abnormal elevations in GOT, GPT values were noted in one case who received the operation and blood transfusion 3 days before. But these abnormalities vanished within 1 week after completion of administration.