

PC-904 の慢性尿路感染症に対する臨床的検討

近畿大学医学部泌尿器科

郡 健二郎・永井信夫
 松浦 健・金子茂男
 井口正典・南光二
 門脇照雄・秋山隆弘
 八竹 直・栗田孝

同中央臨床検査部

吉田真弓
 吾郷民恵
 田中美智男

同臨床病理部

大場 康 寛

CLINICAL STUDIES ON PC-904 IN PATIENTS
WITH URINARY TRACT INFECTIONS

Kenjiro KOHRI, Nobuo NAGAI, Takeshi MATSUURA,
 Shigeo KANEKO, Masanori IGUCHI, Kohji MINAMI,
 Teruo KADOWAKI, Takahiro AKIYAMA, Sunao YACHIKU
 and Takashi KURITA

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

Mayumi YOSHIDA, Tamie AGO and Michio TANAKA

From the Department of Central Clinical Laboratory, Kinki University School of Medicine

Yasuhiro OHBA

From the Department of Clinical Pathology, Kinki University School of Medicine

Clinical studies on PC-904, a new broad spectrum semisynthetic penicillin with high antipseudomonas activity, were carried out as follows.

PC-904 was administered to 20 cases of chronic urinary tract infections with drip infusion at the dosage of 1 to 4 g twice a day for a period of 4 to 8 days.

Clinical effects were evaluated with "criteria for clinical evaluation of antimicrobial agents on U. T. I.". Clinical efficacy rate was 20% in small dosage group (1 g/time), 60% in large dosage group (more than 2 g/time), and totally 40%. In these cases, PC-904 was effective for the cases to resist against other various antibiotic therapies. But it was not effective to patients with an indwelling catheter or low vital activities.

As to the relation between the MIC and the efficacy, it seems to be more effective to be treated

with more than 2 g of the PC-904.

No significant adverse reaction was noted, but transient elevations of GOT or GPT were observed in 2 cases.

PC-904 は新しく開発された注射用 ペニシリンで、Fig. 1 のように ampicillin の amino 基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridine 基を導入したものである。

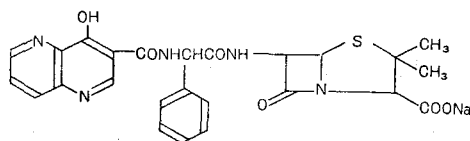


Fig. 1. Chemical structure of PC-904.

本剤はグラム陰性、陽性の各種細菌に対して広範囲な抗菌力を有し、*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* など近年慢性尿路感染症の原因菌として重要視されているこれらの菌に対し、carbenicillin と比較して数倍の抗菌力を示す点¹⁾は、本剤の重要な特徴といえる。

吸収、代謝、排泄などの基礎的成績については第25回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウム²⁾において発表され、筋注または静注にて体内にすみやかに吸収され、肝臓への移行がよく胆汁中に高濃度に排泄され、尿中への排泄率も投与量、投与経路と無関係に25%前後とされている。また組織中レベルはラットでは肝、腎、血清で高値であったと報告されている。

今回、われわれは PC-904 を住友化学工業株式会社より提供をうけ、慢性尿路感染症を対象として本剤の治療成績を検討したので報告する。

対象および投与方法

投与症例は1977年10月から1978年1月までの当科入院患者で、投与前の尿中細菌数が 10^4 cells/ml 以上を

有する20症例である。投与方法は1回 1gから 4g を500 ml の輸液に溶解し、朝夕の2回、1~2時間かけ点滴静注を原則として5日間連続おこなった。

効果判定

投薬前および投薬終了後24時間以内に検尿、尿培養などの諸検査をおこなった。効果判定基準は UTI 葉にのっとり、次のごとく症例効評価基準を疾患病態群別に分けて判定した。

原因菌が一種類のものに対し、

第1群 カテーテル留置中の症例

第2群 前立腺術後感染症

第3群 その他の上部尿路感染症

第4群 その他の下部尿路感染症

2種以上の原因菌を有する混合感染に対し、

第5群 カテーテル留置群

第6群 カテーテル非留置群

次いで UTI 葉効評価基準に基づき膿尿について、正常、改善、不変の3段階に、細菌尿については陰性化、減少、菌交代、不変の4段階に分類し判定した。

これらの膿尿および細菌尿の推移にもとづき総合臨床効果は、Table 1 のごとく著効、有効、無効の3段階に判定した。なお自覚症状は慢性尿路感染症には一般に乏しいことが多いことから臨床効果の指標とはせず、発熱の有無を記することとした。

臨床成績

本剤に対する治療成績の詳細は Table 2 に示すごとくである。治療効果は著効3例、有効5例、無効12例で有効率は40%であった。1回投与量別に検討を加

Table 1. Overall clinical efficacy.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged
Eliminated	Excellent		
Suppressed		Good	
Replaced			
Unchanged			Poor

Table 2. Clinical efficacy of PC-904.

Case No.	Age & Sex	Diagnosis	Type of infection	Basal disease	Dose (g) x days	Isolated organisms (cells/ml)		Pyuria		Side effects	Clinical efficacy
						Before	After	B.*	A.*		
1	50 F	Pyelonephritis	3rd group	Renal stone	(1x2) x 8	<i>E. coli</i> 10 ⁷	<i>E. coli</i> 10 ⁷	+	+++	-	Poor
2	74 M	Pyelonephritis	1st group	Bladder tumor	(1x2) x 4	<i>S. liquefaciens</i> 10 ⁷	<i>S. liquefaciens</i> 10 ⁶ <i>C. freundii</i>	+	+	-	Poor
3	81 M	Pyelonephritis	1st group	Prostatic hypertrophy	(1x2) x 5	<i>C. freundii</i> 10 ⁷	<i>C. freundii</i> 10 ⁷	+++	+++	-	Poor
4	12 F	Pyelonephritis	1st group	Vesicoureteral reflux	(1x2) x 6	<i>Ps. cepacia</i> 10 ⁶	<i>Ps. cepacia</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i>	+++	+++	GPT ↑	Poor
5	73 F	Pyelonephritis	3rd group	Renal stone	(1x2) x 7	<i>Kleb. pneumoniae</i> 10 ⁷	<i>Kleb. pneumoniae</i> 10 ⁵	+++	±	-	Poor
6	65 F	Pyelonephritis	3rd group	Hydronephrosis	(1x2) x 5	<i>E. coli</i> 10 ⁶	(-)*	±	-	-	Excellent
7	59 M	Cystitis	4th group	Prostatic hypertrophy	(1x2) x 5	<i>S. liquefaciens</i> 10 ⁶	<i>S. liquefaciens</i> 10 ⁶	+++	+++	-	Poor
8	63 M	Prostatitis Cystitis	6th group	Prostatic hypertrophy	(1x4) x 4	<i>S. marcescens</i> <i>Prot. morganii</i> 10 ⁶ <i>Prot. vulgaris</i> <i>Erwinia herbicola</i>	(-)	±	+++	GOT ↑ GPT ↑	Good
9	60 M	Cystitis	6th group	Bladder tumor	(1x2) x 8	<i>Prot. morganii</i> <i>Prot. vulgaris</i>	<i>Prot. morganii</i> <i>Prot. vulgaris</i> 10 ⁶ <i>C. freundii</i>	+++	+++	-	Poor
10	45 M	Pyelonephritis	6th group	Renal stone	(2x2) x 5	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>S. marcescens</i>	(-)	+	-	-	Excellent
11	81 M	Cystitis	4th group	Bladder tumor	(2x2) x 4	<i>St. epidermidis</i> 10 ⁶	(-)	+++	+++	-	Good
12	49 F	Pyelonephritis	3rd group	Ureteral tumor	(2x2) x 6	<i>S. liquefaciens</i> 10 ⁶	<i>S. liquefaciens</i> 10 ⁷	+++	+++	-	Poor
13	18 F	Pyelonephritis	3rd group	Ureteral stone	(2x2) x 3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	(-)	+++	++	-	Good
14	56 M	Pyelonephritis	3rd group	Ureteral stone	(3x2) x 4	<i>α-Streptococcus</i> 10 ⁴	<i>Kleb. pneumoniae</i> 10 ⁶	+	±	-	Poor
15	47 F	Pyelonephritis	1st group	Vesicoureteral reflux Contracted bladder	(3x2) x 5	<i>S. liquefaciens</i> 10 ⁶	<i>S. liquefaciens</i> 10 ⁶	+++	+	-	Poor
16	38 F	Pyelonephritis	3rd group	Renal stone	(4x2) x 5	<i>E. coli</i> 10 ⁶	(-)	+++	-	-	Excellent
17	44 F	Pyelonephritis	3rd group	Renal stone	(4x2) x 5	<i>E. coli</i> 10 ⁷	<i>E. coli</i> 10 ⁷	+++	+++	-	Poor
18	66 F	Pyelonephritis	3rd group	Renal stone	(4x2) x 5	<i>Kleb. pneumoniae</i> 10 ⁷	(-)	+++	±	-	Good
19	42 M	Urethritis	4th group	Traumatic urethral stricture	(4x2) x 5	<i>Enterob. cloacae</i> 10 ⁷	(-)	+++	+	-	Good
20	50 M	Cystitis	1st group	Urethral fistula	(4x2) x 5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷	+++	+++	-	Poor

* *E.* : *Escherichia*
Ps. : *Pseudomonas*
St. : *Staphylococcus*

S. : *Serratia*
Kleb. : *Klebsiella*
Enterob. : *Enterobacter*

C. : *Citrobacter*
Prot. : *Proteus*

(-) : No growth
B. : Before
A. : After

えると、1回1gの少量投与群では9例中2例しか有効ではなかったのに対し、2g以上の大量投与群では11例中6例に有効で有意に差をみた。疾患病態群別では、カテーテル留置症例の第1群、第5群では、5例全例に大量投与にても無効であったが、逆に非留置症例や病態がそれらに比べ比較的軽い第3群、第6群では、混合感染や少量投与でも有効症例が多く、おのこの群の有効率は9例中4例、3例中2例と高率であった (Table 3)。

原因菌別治療効果は Table 4. に示すごとくで、*E. coli* は6例中4例 (67%) と高率な有効率を得た。また *Proteus*, *Serratia* および *GNC* に対しても少量投与にてもおのこの4例中2例、3例中1例、2例中1例の有効をみた。

次に有効症例の中から2症例につきその経過を述べる。

〔症例6〕65歳、女

診断：腎盂腎炎、左水腎症

病歴：約3カ月前より腰痛を併なう 39.0°C 前後の発熱を頻回にみ、某院にて入院加療をうけるもよくならず当科を紹介される。IVP で左無機能腎で、逆行性腎盂造影では腎盂尿管移行部狭窄によると思われる水腎症を呈していた。PC-904 投与前の尿所見は *E. coli* 10⁶/ml をみとめ、5日間本剤1gを朝夕、点滴静注することにより、投与2日目より著明に解熱し、尿培養も陰性化した。左膿腎症の診断のもとに左腎切除術施行し、左腎盂腎杯内に膿貯留をみとめた。

〔症例〕18歳、女

診断：腎盂腎炎、左尿管結石

病歴：約1カ月前より 38°C 前後の発熱と左側腹痛があり、近医および当院内科に入院し各種抗生剤の投与をうけるも改善せず当科を紹介される。IVP で左水腎症を呈し、PC-904 2gを朝夕点滴静注し、第3日目より解熱した。5日間投与後の尿培養は陰性となったが尿中白血球は(++)であった。引き続きおこなった左尿管切石術後には膿尿も消失した。

Table 3. Overall clinical efficacy classified by type of infection.

Dosage Type of Clinical efficacy infection		Small dosage (1g/time)					Large dosage (2g/time)				
		No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effective ratio(%)	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effective ratio(%)
Single infection	1st group(Indwelling catheter	3			3	0	2			2	0
	2nd group(Post prosta- tectomy	0					0				
	3rd group(Upper UTI)	3	1		2	33.3	6	1	2	3	50.0
	4th group(Lower UTI)	1			1	0	2		2		100.0
	Sub total	7	1		6	14.3	10	1	4	5	50.0
Mixed infection	5th group(Indwelling catheter	0					0				
	6th group(No indwell- ing cathet	2		1	1	50.0	1	1			100.0
	Sub total	2		1	1	50.0	1	1			100.0
Total		9	1	1	7	22.2	11	2	4	5	54.4

Table 4. Bacteriological response.

Isolated organisms	Small dosage (1g/time)		Large dosage (2g/time)	
	No. of cases	No. of efficacy on bacteriuria	No. of cases	No. of efficacy on bacteriuria
<i>E. coli</i>	2	1	4	3
<i>Serratia</i>	3	1	4	1
<i>Proteus</i>	4	2	0	
<i>Pseudomonas</i>	1	0	0	
<i>Klebsiella</i>	1	0	1	1
<i>GNC</i>	2	1	1	1
<i>GPC</i>	0		2	2
Total	13	5	12	8

感受性検査

PC-904 および主要抗生剤の各種細菌に対する感受性試験結果は Table 5 に示すごとくである。MIC 測定は化学療法学会標準法に従った。

投与前に患者から分離された菌は *Serratia* が7株と

最も多く、次いで *E. coli* 6株, *Proteus* 4株, *klebsiella* 2株などである。PC-904 の MIC は *E. coli* は6例中4例に 6.25 µg/ml 以下と低く感受性を示すが、他の細菌では *in vitro* ではその感受性は必ずしも良好とはいいがたい。2, 3の記載なき症例は MIC 測定日までの培養中に死滅した細菌である。

Table 5. Sensitivity distribution of isolated organism against PC-904.

(10^8 cells/ml)

Isolated organisms	M I C (µg/ml)		
	≤ 6.25	12.5 ≤ ~ ≤ 100	100
<i>E. coli</i>	4		2
<i>Serratia</i>	1	1	5
<i>Proteus</i>			4
<i>Pseudomonas</i>		1	
<i>Klebsiella</i>		1	1
<i>GNC</i>			2
<i>GPC</i>	1		

副作用

患者の自覚的副作用は、20例全例になんらえ訴もみられなかった。投与前後に血液検査、肝機能検査、血圧測定などを実施した結果は、症例4で投与後 GOT が8から95と上昇し、症例8で GOT が22から86, GPT が7から99に上昇した以外に異常値を認めたものはなく症例8では術直後に本剤を使用したため、他の麻酔薬や手術侵襲の因子も考慮する必要がある、本剤による影響とは断言しがたい。また2症例共、投与終了後約2週間目には正常に戻った。症例2は血中白血球数が 10,100/mm³ から 36,100/mm³ に急上昇を見たが、これは膀胱周囲炎を併発したため、このため死の転帰をみている。他の赤血球数、電解質、赤沈、血圧、尿蛋白などに特別な変動はみられなかった。

考 案

近年の尿路感染症、とくに慢性尿路感染症の特徴として、従来わずかな記載しかみられなかった *Proteus*, *Pseudomonas* それに *Serratia* が高頻度を占め増加する傾向にあることが注目されている⁴⁾。これらの菌に対し carbenicillin と比べると数倍すぐれた抗菌力を有し、*in vitro* の検査結果では gentamycin にも近い感受性を示す新しいペニシリン製剤として PC-904 が開発された。

今回本剤の治療効果を検討する機会をもち、得た結

果は、対象を外来や他院ですでに他の抗生剤投与をうけるも依然として細菌尿を有する、いわゆる難治性尿路感染症が大半を占めていたこともあり有効率は40%であった。しかし1回投与量を2g以上(症例8の有効症例の1回1gを1日4回投与にて有効であったことも考えると1日4g以上)では有効率は60%で、他剤と比べても良好な結果を得⁹⁾、本剤の有効かつ必要量は1回2g以上を1日2回投与と臨床面から考えられた。このことは MIC 測定からもいえ、*E. coli* など一部を除き大半が 100 µg/ml 以上の MIC 値を示したことから、本剤投与に際してはある程度の1回投与量が必要と思われた。今回得た臨床成績は必ずしも *in vitro* の結果とは一致せず、*Proteus* や *Serratia* の MIC は 100 µg/ml 以上が大半であったが、臨床的にはおおの50% 100%の有効率を得た。本治験では腸内細菌の同定は API 20⁷⁾を使用したため *Serratia* 属の分類には確実性を欠くくらいはあるが、*Serratia marcescens* については投与前存在した2症例は共に消失した。

無効症例につき詳細に検討を加えるとまずカテーテル留置群である。これらの症例は今まで述べた投与量や原因菌の種類とは関係なく無効であった。次いで泌尿器科的基礎疾患が一般に考えられているような難治性のもの、例えば膀胱尿管逆流症の高度進行症例(症例4, 15)、尿道瘻(症例20)なども無効であった。ま

た宿主側の条件も当然問題となるようである。症例3は脳動脈硬化症および下半身不随を有し、症例2も前述のごとく全身状態が芳しくない症例でおのおの無効で、他にも宿主の感染防御機構が低下していると思われる高齢者や悪性疾患を有する患者にはおおむね無効症例が多かった。

一方、他の抗生剤に比して比較的多く胆汁中に排泄されること、また2症例で、一過性に GOT, GPT が軽度上昇したことなどから、本剤使用時肝機能検査異常には充分留意すべきと思われる。

ま と め

慢性尿路感染症患者20名に PC-904 を1回 1g~4g を数日点滴静注し、その治療効果を UTI 薬効評価基準に基づきおこなった。

治療効果は有効率は40%で、1回 1g 投与群（少量投与群）では約20%に対し、2g 以上の大量投与群では約60%と上昇し、本剤投与までの治療に無効症例でも有効な結果を得た。また MIC測定結果からもある程度の1回投与量が本剤使用には必要でかつ有効であると考えられた。

ただし、カテーテル留置群や宿主の全身状態が低下した症例には無効であった。

本剤による副作用は自覚症状としてはみられず、2

症例に GOT, GPT の上昇をみたが投薬中止と共に正常に戻り一過性のものであった。

参 考 文 献

- 1) Noguchi, H., Eda, Y., Tobiki, H., Nakagome, T. and Komatsu, T.: PC-904, a Novel Broad-Spectrum Semisynthetic Penicillin with Marked Antipseudomonal Activity: Microbiological Evaluation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 9: 262, 1976.
- 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. 抄録集
- 3) 大越正秋, 西浦常雄・ほか: UTI 薬効評価基準 第一版
- 4) 熊沢浄一: 尿路感染症. 最新医学, 32: 2, 107, 1977.
- 5) 河田幸道・ほか: 慢性複雑性尿路感染症に対する piperacillin と carbenicillin の二重盲検法による効果の比較. 泌尿紀要, 23: 742, 1977.
- 6) 石神襄次・ほか: 二重盲検法による Tobramycin と Gentamycin の尿路感染症に対する薬効比較. 泌尿紀要, 21: 781, 1975.
- 7) API 解析システム. アスカ純薬 K.K.
(1978年7月17日迅速掲載受付)