

難治性気管支肺感染症に対する Ticarcillin の治験

長浜文雄・安田真也・中林武仁・小六哲司・斉藤孝久・鏡 雄一

国立札幌病院北海道がんセンター呼吸器科

Ticarcillin (TIPC) は Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC) と同様に広範囲抗菌性を有し、その作用は殺菌的で、とくに緑膿菌に対しては CBPC よりもすぐれていると言われる。われわれは本剤を難治性気管支肺感染症例に使用し、みるべき効果が得られたのでここに報告する。

症 例

No. 1: K. T. ♂, 59, 病名:びまん性汎細気管支炎
主訴:発熱 38.6°C至, 咳嗽, 喀痰, 息切れ。

既往歴:20年前肺結核, 最近飼育中のインコ5羽死亡したが, 再三にわたるオーム病血清抗体値測定で抗体値の上昇なく, オーム病は否定された。

本症の経過:上記の主訴により昭和51年6月16日当院受診。胸部X-P 上右肺側下部に2.8×2.5 cm 大の肺炎像陰影ならびに両肺野, とくに中下野にび慢性小結節性粒状影の撒布を認め, 末梢血検査上白血球16,700, 赤沈値1時間102 mm 水柱, 検尿上蛋白(++) , 沈渣に赤, 白血球それぞれ1視野に10~12, 1~2個を認め, 検痰上 normal flora。直ちに TIPC 1回2.0 g, 1日2回ずつ20%糖液20 ml に溶解してほぼ3分間で静注。この療法を14日間連用した。検尿上沈渣の赤血球数が7日目頃にやや増加した他は発熱も注射の翌日から解熱し, 白血球増多も治療14日後には正常値を示し, 胸部X-P 所見上肺炎像陰影および粒状撒布も著しく減少をみ, 咳嗽, 喀痰, 息切れ等の自覚症も改善され, 「有効」と判定した (Table 1)。なお, Table 2 に示したとおり本剤使用による肝・腎機能などの変化は見られず, 副作用と考えられる所見はなかった。

No. 2: No. 1 と同一症例である。Ticarcillin 総量56 g 使用により一旦軽快し, その後 CET 1日2.0 g, 14日間使用し, 赤沈値も1時間28 mm 水柱, 検尿上沈渣の赤血球数も1視野1~2個と改善したが, 抗生物質の使用を中止し, 経過観察中再度発熱38.4°C 至, 咳嗽, 喀痰の膿粘性化, 息切れなどが出現し, 胸部X-P 上の撒布性粒状影の増加がみられ, 直ちに CET 1日2.0 g を14日間静注したが自・他覚症の改善をみず, 喀痰培養上 *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* を無数に認めた。したがって, TIPC 1回3.0 g を1日1回ずつ前回同様の

静注ならびに5%糖液250 ml に溶解して点滴静注, 1日6.0 g を7日間, 総量42 g 使用により平温化, 自・他覚症の改善, 胸部X-P 上所見の改善をみたが, 喀痰培養上 *Enterobacter* の多数発育をみた。臨床検査所見は Table 2 に示したとおりで, 末梢血好酸球百分率が前7.0%, 後10.0%とやや増加をみたが, 皮膚発疹などのアレルギー反応は見られず, 本剤使用による肝・腎機能等に悪影響はなかった。今回も本剤は「有効」と判定した。

No. 3: S. K. ♂, 52, 病名:左肺上葉扁平上皮癌兼じん肺症兼左肺感染症

昭和48年6月, じん肺結核と認定。昭和49年6月発熱, 咳嗽, 胸部X-P 上左野ならびに左肺門部の腫瘍影増大に気付かれ, 同月10日当科入院。左肺扁平上皮癌と診断され, Liniac 照射6,000 rads, MMC 総量70 mg, BLM の経気管支鏡的局所注入15 mg 等の治療により軽快し, 昭和50年2月退院。

昭和51年3月, 咳嗽, 膿性痰, 息切れ, 発熱時に38.4°C 至を訴え再入院。喀痰培養上常に *Ps. aeruginosa* の無数を認め, disc 検査上その感受性の高い SBPC, CBPC, CER, DKB 等の治療に抵抗して常に喀痰中に *Ps. aeruginosa* 無数を認め, 発熱および白血球増多は改善されたが激しい咳嗽, 黄緑色痰, 息切れならびに食思不振等著しいため, 8月18日から TIPC 1回3.0 g ずつ静注ならびに点滴で1日各1回ずつ死亡する9月8日まで22日間継続され, 総量132 g が使用された。しかし, 喀痰中の *Ps. aeruginosa* の減少も自・他覚症の改善も見られず, Table 2 に示したとおり貧血の悪化, 白血球増多, GOT 34→51→89 と上昇傾向, 高 alkaline phosphatase, 血清K値の低下などと増悪症状をみたが, これは患者が瀕死の状態にあったための変化であって TIPC 注射のためとは考え難い。このような状態時での抗生物質などの薬剤効果の判定は正確を期し難いものであるが, 喀痰中 *Ps. aeruginosa* の量の減少が確認されなかった点から「無効」とした。

No. 4: K. I. ♀, 57, 病名:左上葉低分化扁平上皮癌兼左肺感染症

主訴:発熱38.4°C, 咳嗽, 粘膿性痰, 胸部X-P 上左肺上野背面に鶏卵大腫瘍影と同肺門部周辺の肺炎像。

昭和51年8月末当科入院, 経皮的生検上低分化扁平上

Table 1 Clinical

No.	Case (Sex, Age)	Diagnosis	Degree of seriousness	Body weight (kg)	Daily dose (g) × Duration (days)	Administ- ration method	Total dose (g)
1	K. T. (M, 59)	Diffuse panbronchitis	moderate	64	2.0g×2×14	I. V.	56
2	K. T. (M, 59)	"	"	66	3.0g×1 3.0g×1}×7	I. V. D. I.	42
3	S. K. (M, 52)	Left lung cancer, infection in left lung	serious	57	3.0g×1 3.0g×1}×22	I. V. D. I.	132
4	K. I. (F, 57)	"	moderate	52	3.0g×1 3.0g×1}×8	I. V. D. I.	48
5	T. T. (M, 49)	Bronchiectasia, suppurative disease of the lung	serious	50	2.0g×2×14	D. I.	56
6	H. E. (M, 61)	Giant bulla, suppurative disease of the lung	"	43	2.0g×2×14	D. I.	56
7	N. K. (M, 45)	Diffuse panbronchitis	moderate	61	2.0g×2×14	D. I.	56

皮膚と喀痰中 α -Streptococcus 多数を認めた。直ちに喀痰菌検査で感受性のあった CET 2.0g 9日間、その後 SBPC 2.0g 15日間などの静注療法を開始し、おおむね平温化がみられ、胸部 X-P 上の肺炎像の縮小、粘膿性痰の膿性部の減少などの効果をみたが、依然1万以上の白血球増多の持続、喀痰培養上なお α -Streptococcus (++)、*H. parainfluenzae* (++)、*Candida albicans* (++) を認めたので9月21日から8日間 Table 1 に示したとおり、1日2回静注ならびに点滴で1回3.0g ずつの TIPC を8日間連用し、胸部 X-P 上肺炎像の消失、喀痰菌 normal flora への改善がみられ、直ちに手術療法へ移行出来た。Table 2 に示したとおり、本治療による肝・腎機能検査上の悪影響はみられず、好酸球増多も本剤治療前から















みられた所見であった。本剤に対して TIPC 治療は「やや有効」と判定した。

No. 5: T. T. ♂, 49, 病名: 気管支拡張症兼肺化膿症

主訴: 咳嗽、ときに悪臭を放つ膿性痰、チアノーゼ、呼吸困難ならびに頻発する発熱 38.0°C 至。

3年来上記病名で治療中であつたが、主訴の増悪により昭和51年1月当科入院し、喀痰中に証明される主としてグラム陰性桿菌に感受性の高い種々の抗生剤治療がなされ、一進一退の重症状態であつた。TIPC 治療開始前2週間は ABPC が使用されたが、喀痰培養上 *H. influenzae* が無数にみられたので、3月30日から TIPC 1回 2.0g 1日2回の点滴静注に変更、4日目から解熱し、

evaluation of ticarcillin

Organisms in sputum		X-P		Symptoms	Side effect	Response
Before	After	Before	After	Before→After		
Normal flora	Normal flora			Cough (++)→(+) Purulent sputum (++)→(+) Pyrexia 38.6°C→36.5°C Short of breath (++)→(+)	—	Good
<i>H. influ.</i> (++) <i>H. parainflu.</i> (++)	<i>Enterobacter</i> (++)			Cough (++)→(+) Purulent sputum (++)→(+) Pyrexia 38.4°C→36.4°C Short of breath (++)→(+)	—	Good
<i>Ps. aeruginosa</i> (++)	<i>Ps. aeruginosa</i> (++)			Cough (++)→(++) Purulent sputum (++)→(++) Pyrexia 39.2°C→37.2°C Short of breath (++)→(++) Anorexia (++)→(++)	—	Poor
<i>α-Streptococcus</i> (++) <i>H. parainflu.</i> (++) <i>Candida alb.</i> (++)	Normal flora			Cough (+)→(+) Purulent sputum (+)→(+) Pyrexia 36.8°C→36.4°C	—	Fair
<i>H. influ.</i> (++)	<i>Pr. vulgaris</i> (++)			Cough (++)→(++) Purulent sputum (++)→(++) Pyrexia 38.0°C→37.0°C Cyanosis (++)→(++) Short of breath (++)→(++)	—	Fair
<i>Ps. aeruginosa</i> (++)	<i>Ps. aeruginosa</i> (++)			Short of breath (++)→(++) Purulent sputum (++)→(++) Cough (++)→(++) Pyrexia 38.5°C→36.8°C	—	Fair
<i>Ps. aeruginosa</i> (++)	<i>Ps. aeruginosa</i> (+)			Short of breath (++)→(+) Cough (++)→(+) Sputum (++)→(+)	—	Good

膿性痰の悪臭もやや減少した。しかし、呼吸困難、チアノーゼならびに胸部 X-P 上の右肺下野蜂窩織像は不変であった。臨床検査所見は Table 2 に示したとおり、白血球増多 (13,700→8,000) に改善をみたほか、肝・腎機能等への影響はみられなかった。喀痰培養上 *H. influenzae* は消失したが、変形菌が多数認められた。本剤は本症にとって「やや有効」と判定した。

No. 6: H.E. ♂, 61, 病名: 両肺巨大のう胞症兼肺化膿症

昭和37年来両肺野に巨大のう胞を指摘され、過去7年間、時々発熱 38.0°C 至、咳嗽、多量の膿性痰、呼吸困難、頻回にみられる特発性気胸等で、この5年来当科入院中で、とくに昭和51年来は種々の抗生物質治療にも拘

わらず、喀痰量1日平均100~200 ml と多量で、帯黄緑色の膿性の部分も多く、培養上殆んど常に *Ps. aeruginosa* を無数に証明。動脈血分析上常に PaO₂ 40.0~50.0 mm Hg 台、PaCO₂ 54.0~65.0 mmHg、pH 7.315~7.410 と呼吸性アチドーシス傾向あり、呼吸困難に対して常時鼻腔カテーテルによる酸素吸入を継続。末梢血白血球も殆んど常に 10,000 前後を、また赤沈1時間値も常に 60~100 mm H₂O と促進を示す重症症例である。Table 1 に示したとおり、TIPC 1回2.0 g 1日2回の点滴静注の14日間連用によって、喀痰中の *Ps. aeruginosa* (++)→(++)とやや減少、膿性痰の膿性部分ならびに1日痰喀出平均量の減少 (150 ml→110 ml)、本治療開始前の発熱 38.5°C の平温化等の効果を示し、Table 2 に示したと

Table 2 Laboratory

No.	Peripheral blood									Liver			
	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)/Hb (g/dl)			WBC ($/\text{mm}^3$)/Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)			Eosinocyte (%)			GOT (K. A. U.)/GPT (K. A. U.)			Al-Pase
	b.	d.	a.	b.	d.	a.	b.	d.	a.	b.	d.	a.	b.
1	406/11.8	400/13.0	431/13.2	16,800/28	12,800/22	5,600/25	1.0	2.0	3.0	17/6	15/11	13/12	5.7
2	445/13.0		448/13.1	3,700/13		6,000/15	7.0		10.0	10/7		11/7	4.4
3	350/10.2	309/9.5	299/9.6	7,900/20	8,800/19	10,400/14	2.0	0	0	34/16	51/21	89/19	21.0
4	435/12.5	433/12.6	446/13.0	11,200/18	10,000/	12,300/20	11.0	6.0	14.0	39/42	20/20	18/14	16.7
5	450/12.9		468/13.1	13,700/19		8,000/19	1.0		0	9/6		15/12	7.5
6	387/10.7	428/11.7	408/10.9	10,400/20	10,200/	9,800/21	3.0	5.0	3.0	13/4	11/3	13/4	7.1
7	550/14.8		520/13.9	6,300/16		5,700/19	1.0		3.0	10/4		12/5	8.0

おり、臨床検査所見上白血球増多の改善の他は肝・腎機能上著変なく、胸部 X-P 所見上は不変であったが、本治療は「やや有効」と判定した。

No. 7: N.K. ♂, 45, 病名: びまん性汎細気管支炎
主訴: 1週間前頃から発熱 37.8°C 至、咳嗽、膿性痰、喘鳴、息切れ。

既往歴: 15年前肺結核と診断され6カ月間入院治療し、全治したと言われた。

本症の経過: 昭和51年3月初旬来、主訴の感冒感がとれず、むしろ日々悪化する傾向を訴え来院、胸部 X-P 上

右肺側下部の横隔膜肋膜角の癒着像の他、両中下肺野に粟粒ないし米粒大粒状のびまん性撒布像を認め、同月12日当科入院。入院時所見として喀痰中に *H. influenzae* 無数を認めたので、直ちに SBPC 1回 2.0g 1日2回の点滴治療を14日間実施し、喀痰中細菌は normal flora 化されたが、胸部 X-P 上の粒状影撒布の状態不変、息切れ、咳嗽等の自覚症不変、加えて喀痰の色調の帯黄緑色化が気付かれ、培養上 *Ps. aeruginosa* が無数に認められた。4月7日から TIPC 1回 2.0g を1日2回ずつ5%糖液 250 ml に溶解して点滴静注を開始し14日間にお

finding of ticarcillin

function		Renal function		Electrolyte				Urinalysis			
(K. A. U.)		UN ₂ /S-creatinine (mg/dl)		Na (mEq/l)/Cl (mEq/l)		K (mEq/l)					
d.	a.	b.	a.	b.	a.	b.	a.	Before		During	After
5.6	4.7	15.0/1.3	15.4/1.0	137/100	140/105	4.1	4.0	Protein	(++)	(++)	(-)
								Sugar	(-)	(-)	(-)
								Urobilinogen	(+)	(+)	Normal
								Sediment {RBC WBC}	10~12 1~2	(++) 1~2	15~20 3~5
	5.4	18.2/1.2	15.7/1.1	140/105	142/106	4.0	3.6	Protein	(±)	(±)	(±)
								Sugar	(-)	(-)	(-)
								Urobilinogen	Normal	Normal	Normal
								Sediment {RBC WBC}	10~15 5~8	1~2 3~5	0 1~3
	21.5	20.5/	19.8/	132/99	133/90	4.3	2.7	Protein	(±)		(+)
								Sugar	(-)		(-)
								Urobilinogen	(+)		(+)
								Sediment	(-)		(-)
	19.2	12.6/1.0	14.8/0.9	140/106	138/101	4.0	4.4	Protein	(-)	(-)	(-)
								Sugar	(-)	(-)	(-)
								Urobilinogen	Normal	Normal	Normal
								Sediment	(-)	(-)	(-)
	7.2	14.9/1.2	16.8/1.0	132/101	140/112	3.8	4.0	Protein	(±)	(±)	(±)
								Sugar	(-)	(-)	(-)
								Urobilinogen	Normal	Normal	Normal
								Sediment	(-)	(-)	(-)
	7.5	19.0/1.5	17.6/1.4	138/95	140/101	4.0	4.3	Protein	(-)	(-)	(-)
								Sugar	(-)	(-)	(-)
								Urobilinogen	Normal	Normal	Normal
								Sediment	(-)	(-)	(-)
	8.2	15.0/0.8	16.0/1.0	140/105	138/103	4.5	4.0	Protein	(-)	(-)	(-)
								Sugar	(-)	(-)	(-)
								Urobilinogen	Normal	Normal	Normal
								Sediment	(-)	(-)	(-)

よんだ。この前後の臨床所見ならびに検査成績は Table 1 および 2 に示したとおり、喀痰培養上の *Ps. aeruginosa* の著減、息切れ、咳嗽ならびに喀痰量の明らかな軽快がみられたが、肝・腎機能検査所見には変化はなく、本治療は「有効」と判定した。

ま と め

7 例の難治性気管支肺感染症に TIPC を 1 回 2.0~3.0 g を one shot 静注または点滴静注と併用、または点滴静注単独で 1 日 2 回ずつ、7~22 日間使用し、総量

42~132 g におよんだ。この間の併用薬はなかった。臨床効果は自・他覚症、胸部 X-P 所見ならびに喀痰細菌培養所見の 3 者のうち 2 者以上に改善のみられたものを「有効」とし、1 者だけを「やや有効」、3 者とも不変を「無効」としたが、有効およびやや有効それぞれ 3 例(各 42.9%)、無効 1 例(14.3%)であった。しかし、難治性重症基礎疾患に合併した症例が大半を占めた割には臨床効果がみられたと言えよう。なお、本剤使用による肝・腎機能障害やアレルギー性反応等の副作用は認められなかった。

文 献

- 1) PINES, A.; G. KHAJA, H. RAAFAT & Ks. SRE-
EDHARA : Preliminary clinical experience with

ticarcillin (BRL 2288) in 101 patients treated
for severe respiratory infections. *Chemotherapy*
(Basel) 20 : 39~44, 1974

CLINICAL EXPERIENCES ON THE TREATMENT WITH TICARCILLIN (TIPC)
AGAINST SEVERE BRONCHOPULMONARY INFECTIOUS DISEASES

FUMIO NAGAHAMA, SHINYA YASUDA, TAKEHITO NAKABAYASHI, TETSUSHI KOROKU,
TAKAHISA SAITO and YUICHI KAGAMI

Department of Respiratory Division, National Sapporo Hospital
Hokkaido Cancer Center, Sapporo

Seven cases of severe, hardly treated pulmonary infectious diseases, including three cases of diffuse panbronchiolitis, were treated with TIPC, which was used intravenously by one shot or/and drip infusion, at total dosage of 42~132 g, for 7~22 days. All but one case, of severe lung abscess at the end stage of lung cancer, exhibited the effective clinical results, from the points of view as subjective and objective findings, chest X-ray findings and bacteriological changes in sputa.

None was observed side effects and was affected on liver and kidney functions and blood pictures by using TIPC.