

難治性グラム陰性桿菌呼吸器感染症における Ticarcillin 療法の検討

谷本普一・荒井信吾・蒲田英明・川田 博・岡野 弘

虎の門病院呼吸器科

滝沢 正子

同 細菌検査室

グラム陰性桿菌による呼吸器感染症は難治例が多く、治療に苦慮しているのが現状であるが、今回新しい半合成ペニシリン Ticarcillin¹⁾を使用する機会を得、その臨床効果を検討した。

対象患者

対象患者は、昭和51年9月から昭和52年4月まで、当科に入院した34~68才の男性6名、女性4名計10名である。疾患の内訳は、びまん性汎細気管支炎7例、急性気管支拡張症、肺化膿症、放射性肺臓炎緑膿菌感染症各1例である。起炎菌は、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、*E. coli* 各1例、*Pseudomonas aeruginosa* (以下 *Ps. aeruginosa* と略す) 8例である (Table 1)。

投与方法および効果判定基準

Ticarcillin 1~3g を1日2回静注ないし点滴静注 (大部分は2g を1日2回点滴静注) で使用した。静注には3分、点滴静注には生理的食塩水100ml に溶解したものを60分かけて行なった。使用日数は7~62日、平均26日、投与総量は28~372g、平均103.3g である。なお、本剤投与中2例において、アミカシン (No. 2)、ステロイド剤 (No. 3) の併用投与を行ない、他は、Ticarcillin 単独投与とした。

治療効果判定の基準は、肺感染症では胸部X線上陰影の消失ないし縮小、下熱などの臨床症状、気道感染症では1日痰量の減少、痰中細菌の消失ないし減少、血沈、CRP、白血球数の改善などを重視し、著効 (excellent)、有効 (effective)、無効 (none) の3段階に判定した。

臨床成績

症例1: K. S. 49才、女性、気管支拡張症急性増悪20才で発症した気管支拡張症。%VC 60%、1秒率75%で、かなりの肺機能障害が認められ、昭和50年2月から *Haemophilus influenzae* から *Ps. aeruginosa* へ菌交代症となっている。1日痰量が60~80ml で、日常はネブライザーによる吸入療法とバイプレーターを用いる体位ドレナージで比較的落ちついていた。昭和52年1月

9日から38.2°Cの発熱を見、呼吸困難、膿性痰の増加が現れた。胸部X線上陰影の増強を認め、痰中からムコイド型 *Ps. aeruginosa* を (++) 検出した。Ticarcillin 2g 1日2回 計4g の点滴静注を行ない、翌日には37°C、翌々日には36.6°Cと下熱し、当初125mlを示した1日痰量が半減し、呼吸困難も軽快した。Ticarcillin を25日間100g使用し、白血球、血沈、PaO₂の改善を見、2月9日退院した。著効と判定した。副作用は認められなかった。

症例2: T. S. 59才、女性、肺化膿症 (原発性肺癌)

昭和50年6月血痰を主訴として発症した右上行支幹の扁平上皮癌。右上葉の無気肺があり、⁶⁰Co を10,000 rad. 照射し改善を見た。昭和51年12月下旬から咳、痰を伴い、39°Cの発熱が現われ、昭和52年1月当科に入院した。胸部X線右上葉無気肺部に一致し、小リンゴ大の透亮像が見られ、癌組織の圧迫による循環障害から生じた肺化膿症と診断した。膿性痰から *E. coli* が (++) 検出された。CEZ 2g を1日2回静注したが、39°Cの発熱は下熱せず、Ticarcillin 2g 1日2回の静注に変えた。39°Cの弛張熱は37.5°C前後に下降したが、完全な下熱とはならず、胸部X線上陰影縮小も見られなかった。しかし、白血球増多の改善、痰中菌量の減少、痰量の減少など併せ、有効と判定した。癌に起因する肺化膿症で壁に癌の浸潤が存在するので、薬効にも限界があった。このことは後に剖検で確認された。MIC から見ると耐性菌にもかかわらず、ある程度の臨床改善が見られた *E. coli* 感染例である。

症例3: R. T. 68才、男性、放射性肺臓炎緑膿菌感染症

右S₆に発生した肺癌で、⁶⁰Co 照射後放射性肺臓炎が生じ、さらに緑膿菌感染が合併した例。Ticarcillin 1g を1日2回静注で使用し、痰中から *Ps. aeruginosa* の消失が見られなかったが、37.8°Cの発熱が下熱し、胸部X線上陰影の縮小、血沈、CRP の著明な改善が見られ、有効とした。

症例4~10: 34~68才、びまん性汎細気管支炎

いずれも10年余にわたり、咳、痰、息切れがあり、症

Table 1 Clinical results in 10 patients of chronic

No.	Case	Age Sex	Body weight (kg)	Clinical diagnosis (Complication)	Antibiotics before treatment	Ticarcillin dosage				Combined drug
						Daily dosis	Injec- tion	Dura- tion (days)	Total dosis (g)	
1	K. S.	49 F	41.0	Bronchiectasis	—	2g×2	D. I.	25	100	—
2	T. S.	59 F	43.2	Lung abscess (Lung cancer)	CEZ (poor)	2g×2	I. V.	29	116	Amikacin
3	R. T.	68 M	51.0	Radiation pneumonitis with <i>Ps. aeruginosa</i> infection (Lung cancer)	—	1g×2	I. V.	15	30	Steroid (6mg/day)
4	K. T.	34 F	39.0	Diffuse panbronchiolitis	Unknown	2g×2	D. I.	7	28	—
5	T. S.	57 M	52.0	"	SBPC (poor)	3g×2	D. I.	62	372	—
6	K. M.	68 M	59.5	"	—	1.5g×2	D. I.	19	57	—
7	K. T.	61 F	30.0	"	—	2g×2	D. I.	33	132	—
8	S. I.	47 M	35.5	"	GM (poor) Amikacin (poor)	1g×2	D. I.	46	92	—
9	T. K.	68 M	41.0	"	Unknown	2g×2	D. I.	8	32	—
10	O. U.	65 M	46.0	"	Amikacin (poor) Colistin (poor)	1g×2 3g×2	D. I.	7 10	74	—

例10のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌感染例を除き、すべて数年にわたる緑膿菌感染例である。すでに既存の抗緑膿菌剤をすべて使用してなお痰中緑膿菌が検出され、1日痰量も40~270mlであり、1秒率も40%以下という肺機能障害例である。

Ticarcillin 1回量は1~3gで、1日2回いずれも点滴静注で行なった。培地上菌量の変動をみると、7例中4例は、菌が消失ないし減少している。この効果は必ずしもMICと一致しない。1日痰量、PaO₂、白血球数、血沈、CRPなど臨床症状で、その改善をみたのは7例中2例であった。症例6と7は痰中*Ps. aeruginosa*の著減など細菌学的効果は認められたが、臨床的には効果は判然とせず、無効と判定した。

副作用

10例全例に発熱、肝障害、造血障害、腎障害、アレルギー症状などTicarcillinによる副作用を認めなかった(Table 2)。症例2のようにS-GOT、S-GPT上昇がすでに認められる肝障害例や、症例3のようにBUNがやや高値を示した例でも、Ticarcillinによる増悪は認められていない。これらのうちTicarcillin長期使用

例は、症例5で1日6g62日、総量372gに達している。

考案

呼吸器感染症は菌の侵襲の部位により、肺実質を病変の場とする肺炎、既存の気管支、細気管支疾患に発症する気道感染症、胸膜をおかす胸膜炎の3つに分けられるが、薬物分布の差などにより治療の難易が生じ、とくに気道感染症の中でも緑膿菌気道感染症は難治例が多い²⁾。

症例2、3を除く他の8例はすべて気道感染症であり、このうち臨床上的改善を見たのは、症例1、4、5の3例である。症例1は気管支拡張症の急性増悪であるが、発熱が見られ、胸部X線陰影の増強などから、気道感染だけでなく、肺実質への炎症の波及が考慮される。MICが1.56μg/mlの感性菌であり、Ticarcillin 2g 1日2回の点滴静注で著効が認められた。しかし痰中の*Ps. aeruginosa*はなお検出され、急性増悪はコントロールされたが、気管支拡張症の慢性気道感染が残存しているわけである。

症例2と3は、肺炎であるので、効果が認められるのは当然であるが、*E. coli*は耐性にもかかわらず、かな

respiratory infections due to gram-negative bacilli

Isolated organism			Course						Clinical effect	Side effect
Organism	Before →After	MIC ($\mu\text{g/ml}$) $10^8/\text{ml}$	Sputum (ml/day)	PaO ₂ (mmHg)	Leucocyte	ESR	CRP	Body temperature		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	++→++	1.56	125 ↓ 30	56 ↓ 82	11,500 ↓ 6,000	60 ↓ 23	+	38.2°C ↓ 36.5°C	Excellent	—
<i>E. coli</i>	++→+	>100	25 ↓ 5		12,100 ↓ 8,900	64 ↓ 58		39.0°C ↓ 37.5°C	Effective	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	++→+++		20 ↓ 20		8,500 ↓ 8,100	112 ↓ 46	6+ ↓ ±	37.8°C ↓ 36.5°C	"	—
"	++→-		150 ↓ 130		12,500 ↓ 6,800	16 ↓ 12			"	—
"	++→+	100	270 ↓ 220	49 ↓ 48	7,400 ↓ 6,500	20 ↓ 15	± ↓ ±		"	—
"	+++→a few	>100	40 ↓ 25	60 ↓ 50	9,800 ↓ 8,100		+		None	—
"	+++→a few	12.5	50 ↓ 50	55 ↓ 54	12,000 ↓ 11,500	29 ↓ 42	2+ ↓ 4+		"	—
"	+→+++	25	150 ↓ 130	58 ↓ 56	8,600 ↓ 12,400		+		"	—
"	+→+		100 ↓ 100	59 ↓ 56					"	—
Glucose non-fermenting GNR	++→++	>100	83 ↓ 85	56 ↓ 49	6,300 ↓ 6,100	11 ↓ 10			"	—

Table 2 Clinical laboratory tests before and after administration of ticarcillin

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (mm^3)		S-GOT (U.)		S-GPT (U.)		Al-Pase (K. A. U.)		BUN (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	452	438	12.8	12.4	31.0	36.5	11,500	6,500	18	19	12	11	4.9	5.0	16	18
2	365	372	10.7	10.6	31.3	37.0	12,100	9,400	44	39	29	23	11.0	11.0	11	9
3	406	428	12.0	12.3	21.3	18.4	8,500	6,900	16	15	20	19	4.9	4.8	27	26
4	401	415	12.5	12.7	22.5	25.4	12,500	6,800	17	16	15	14	4.8	4.6	19	18
5	475	469	12.9	13.3	33.1	32.2	7,400	6,500	11	9	8	7	10.0	11.0	23	17
6	480	515	15.0	16.0	22.0	21.5	9,800	8,100	16	18	17	15	5.2	5.4	16	11
7	465	429	13.3	12.6	41.1	49.5	12,000	11,500	16	12	9	9	8.1	7.6	17	16
8	466	450	13.7	13.3	43.9	41.7	8,600	12,400	17	19	26	26	8.0	9.0	17	17
9	448	438	13.6	13.4	19.4	21.0	6,300	6,100	10	8	6	4	5.5	5.3	18	19
10	404	396	12.2	13.0	12.3	14.6	6,100	8,100	17	9	11	9	11.0	6.4	14	17

りの程度感染を抑えたのは興味深い。症例3は肺炎が制御されたが、*Ps. aeruginosa* がなお痰中から検出されている。

症例4から10までは、いずれもすでにCBPC, SBPC, GM, CL, DKBなど既存の種々の抗生物質を使用し、結局*Ps. aeruginosa* ないしブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌を気道から消滅できずに5年以上を経過している難

治性のびまん性汎細気管支炎例ばかりである。痰量も多く、PaO₂も49~60mmHgを示し、呼吸不全が著しい。Ticarcillinの効果は、7例中2例に臨床上の改善が認められた。慢性気道感染症では、一見臨床上的効果が認められないような例でも、菌血症や感染進展の抑制など生命の予後への影響は充分考慮できるわけであるが、それらは客観的な評価が不可能なので、いずれも無効とし

た。いずれにしても、既存の薬物療法を行ない、遷延した *Ps. aeruginosa* 慢性気道感染症の一部に Ticarcillin が有効性を示したことは、一応評価できるものと考えられる。

次に細菌学的効果と臨床効果の乗離の問題であるが、痰中から菌消失を認めるとともに臨床的改善が認められるのが通常である。しかし症例6と7は、痰中の *Ps. aeruginosa* が著減したにもかかわらず臨床的改善が認められず、その理由はなお明らかにできていない。

Ticarcillin 投与量に関しては、MIC からみると、*Ps. aeruginosa* では1.56から $>100 \mu\text{g/ml}$ でばらつきが大きく、MIC が判らず治療をはじめる際には、少なくとも血清中濃度が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上になることを目標とする必要がある。4時間持続点滴時 (1g/時間) の点滴終了時の Ticarcillin 血中濃度は CBPC の約2倍であり、 $200 \mu\text{g/ml}$ を越えるので²⁾、2g 1~2時間の点滴静注は適当な投与方法と考えられる。筆者らは血中濃度と患者の苦痛を考慮し、2gを1時間で投与方法をとっている。

血流が充分で、滲出機転の関与が主である肺実質系感染症では、MIC が大きな指標になり、ほぼ予測通りの治療目標を達することができる (症例1, 2) が、すでに長年にわたる気道の破壊や血流の途絶などが生じているびまん性汎細気管支炎³⁾では、MIC に見合った薬物の投与でも、充分な臨床効果が得られるとは限らない。有効例である症例5の MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ で、無効例の MIC が12.5, 25, $>100 \mu\text{g/ml}$ などとなっており、気道感染症への MIC の臨床上の適用は尋常にはいかな

い面が指摘される。

副作用に関しては、筆者らの10例はいずれも認められず、上記の臨床効果と合わせて判断すると、Ticarcillin は有用な薬剤であると考えられる。

結 論

1) 緑膿菌、大腸菌、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌感染による呼吸器感染症10例に Ticarcillin を用い、臨床的改善を5例、細菌学的改善を6例 (No.1, 2, 4, 5, 6, 7) に認めた。

2) 治療における MIC の適用は、肺実質系感染症では評価されるが、気道系感染症では基礎疾患の重篤度や病変の場などにより、評価が困難になる。

3) Ticarcillin の副作用は、全例に認められず、臨床効果を勘案すると、Ticarcillin は有用な薬剤と判断される。

文 献

- 1) SIMON, C.; M. LEUTH & V. MALERCZYK: Ticarcillin, *in vitro* Aktivität und Pharmakokinetik. Dtsch. Med. Wschr. 99: 2460~2464, 1974
- 2) 谷本普一, 岡野 弘, 鷲崎 誠, 望月博之, 田村 昌士, 本間日臣: 難治性緑膿菌感染症。日本胸部臨床 30: 6~16, 1971
- 3) 谷本普一, 蒲田英明: 細気管支炎の診断と治療。肺と心 22: 21~30, 1975

CLINICAL STUDIES ON TICARCILLIN IN
SEVERE RESPIRATORY INFECTIONS

HIROICHI TANIMOTO, SHINGO ARAI, HIDEAKI KAMATA,
HIROSHI KAWADA and HIROSHI OKANO

Department of Respiratory Disease, Toranomom Hospital

MASAKO TAKIZAWA

Department of Bacteriology Disease, Toranomom Hospital

1) Ticarcillin was administered to 10 patients suffering from respiratory infections caused by *Ps. aeruginosa*, *E. coli* and glucose non-fermenting G.N.R. As the result, five cases were improved clinically, and six cases bacteriologically.

2) Relationship between MICs of infecting organism and effects of ticarcillin are encountered in the pulmonary parenchymal infections, but it was difficult in the other respiratory tract infections due to the severity of the underlying diseases or the sites of foci.

3) None of the cases treated with ticarcillin experienced any side effects; therefore, ticarcillin can be considered to be an effective drug with good clinical responses.