

慢性気管支炎（汎細気管支炎合併）の急性増悪に対する Ticarcillin の臨床効果

岩倉 盈・水谷宣美

社会保険中京病院呼吸器科

慢性気道感染症において、近年グラム陰性桿菌による感染が増加しつつある。谷本ら¹⁾によれば慢性気道感染症ではインフルエンザ桿菌が21%と最も多く、ついで緑膿菌が19%と高率にみられ、とくに慢性汎細気管支炎では緑膿菌の検出率は52%をしめている。しかも、緑膿菌による慢性気道感染症は周知のように難治性であり、患者の予後を左右する因子として重要である。

Ticarcillin は英国ビーチャム社で開発された新しい半合成ペニシリンで、Carbencillin に類似した構造を有し、とくに緑膿菌に対する抗菌力がすぐれているといわれている^{2,3)}。

今回、慢性気管支炎の急性増悪に対する Ticarcillin の臨床効果について、とくに *Ps. aeruginosa* に対して検討を加えたので報告する。

対象および方法

対象は昭和 51年 6月～52年 1月に中京病院呼吸器科に入院した35～68才の慢性汎細気管支炎を合併した慢性気管支炎 7名で、のべ15例の急性増悪に対して Ticarcillin を投与した (Table 1)。

投与方法は静注または点滴静注で行ない、1日投与量は1回 2～6 gを1日 1～3回で計 2～12 g、投与期間は

Table 1 Acute exacerbation

Case No.	Name	Age	Sex	Administration			Causative organism	Underlying diseases
				Daily dose (g)	Route	Duration (day)		
1	M. O.	61	F	2.0×1	d. i.	38	<i>Ps. aeruginosa</i>	—
2	"	"	"	2.0×2	i. v.	13	"	—
3	"	"	"	3.0×2	d. i.	17	"	—
4	S. K.	47	M	3.0×1	d. i.	29	"	Renal failure
5	"	"	"	3.0×1	d. i.	14	"	"
6	K. O.	43	F	2.0×1 2.0×1	d. i. i. v.	18	"	—
7	"	"	"	2.0×2	d. i.	14	"	—
8	"	"	"	2.0×3	i. v.	12	"	—
9	"	"	"	6.0×1	d. i.	8	"	—
10	"	"	"	4.0×2	d. i.	8	"	—
11	K. D.	35	F	6.0×1	d. i.	12	"	Hypochromic anemia
12	Y. I.	59	M	3.0×2 6.0×2	d. i. d. i.	4 15	"	Respiratory insufficiency
13	T. S.	68	F	2.0×1	d. i.	18	<i>Klebsiella</i>	—
14	Y. S.	62	"	2.0×2	i. v.	17	"	—
15	"	"	"	2.0×2	i. v.	22	<i>Enterobacter</i>	—

8~38日である。なお症例4, 5(同一症例)は慢性腎不全を合併し透析を1週3回行なっているため、透析終了後に3.0g点滴静注を行なった。なお本剤の効果判定に影響をおよぼすような薬剤は併用しなかった。

急性増悪時の起炎菌は、*Ps. aeruginosa* 12例、*Klebsiella* 2例、*Enterobacter* 1例で、いずれも投与前3回の喀痰検査で決定した。

効果判定は、細菌学的効果については起炎菌の消失、減少、不変の3段階とした。

臨床効果は、胸部レ線等の検査所見を参考に発熱、咳嗽、喀痰量、痰の性状の4項目で判定し、著効(4項目とも改善)、有効(3項目)、やや有効(1, 2項目)、無効(0項目)とした。なお痰の性状はMILLERの膿性度分類により、P₃, P₂, P₁, M₂, M₁とした。

総合効果は細菌学的効果が「消失」、臨床効果が「やや有効以上」のものを著効(++)、細菌学的効果が「消失」のもの、および細菌学的効果が「減少」で臨床効果が「やや有効以上」のものを有効(+), 細菌学的効果が「不変」のものを無効(-)とした。

of chronic bronchitis

成 績

細菌学的効果 (Table 1, Table 2)

Ps. aeruginosa 12例の Ticarcillin 投与後の推移は、菌の消失5例、減少2例、不変5例であった。不変中1例(Case 5)は最小発育阻止濃度(MIC) 800 μg/ml以上の耐性菌であった。また、1日投与量と菌の消長との間には必ずしも一定の関係はみられなかった。

Klebsiella 2例、*Enterobacter* 1例は、いずれも1日投与量4g以下で消失した。

臨床効果

起炎菌別にみると、*Ps. aeruginosa* では著効1例、有効2例、やや有効5例、無効4例(有効以上25%, やや有効以上67%)であった。

1日投与量別にみると、2~3gでは3例とも無効(1例耐性菌)、4g以上では9例中1例に無効であり、臨床効果と使用量との間に相関関係がみられた。

Klebsiella および *Enterobacter* では投与量4g以下

Bacteriological effect		Clinical effect								Clinical effect	General efficacy	Side effect
		Fever		Cough		Sputum						
						Volume		Character				
Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post			
++	-	-	-	+	+	++	++	P ₂	P ₃	-	+	-
++	-	±	-	+	+	+	+	P ₂	M ₂	±	++	-
++	++	+	-	+	+	++	-	P ₃	P ₁	+	-	-
+	-	-	-	+++	+++	+++	+++	P ₃	P ₃	-	+	-
+++	+++	-	-	+++	+++	+++	+++	P ₃	P ₃	-	-	-
++	+++	±	±	++	++	++	+	P ₃	P ₂	±	-	-
+++	-	+	±	++	++	+++	++	P ₃	P ₂	+	++	-
+++	++	±	±	++	++	++	++	P ₂	P ₃	-	-	-
++	++	+	-	++	++	++	++	P ₃	P ₃	±	-	-
++	++	+	-	++	++	++	++	P ₃	P ₃	±	-	-
++	+	-	-	++	+	++	+	P ₃	P ₃	±	+	-
+++	-	±	-	++	+	++	+	P ₂	M ₂	++	++	-
+	-	-	-	+	+	+	+	P ₁	M ₂	±	++	-
++	-	-	-	++	+	++	+	M ₂	M ₁	++	++	-
++	-	-	-	++	+	++	+	P ₁	M ₂	++	++	-

Table 2 Daily dose and effect

Daily dose (g)	Effect									
	Bacteriological			Clinical				General efficacy		
	++	+	-	++	+	±	-	++	+	-
2	1+(1)					(1)	1	(1)	1	
3	1		1				2		1	1
4	2+(2)		1	(2)	1	2		2+(2)		1
6		2	2		1	2	1		1	3
8			1			1				1
12	1			1				1		
Total	5+(3)	2	5	1+(2)	2	5+(1)	4	3+(3)	3	6

() *Klebsiella*, *Enterobacter*

で、著効2例、やや有効1例で、無効例はみられなかった。

総合効果

Ps. aeruginosa 例では著効3例、有効3例、無効6例(有効以上50%)であった。

Klebsiella の2例および *Enterobacter* の1例は著効であった。

15例全例では著効6例、有効3例、無効6例(有効以上60%)であった。

副作用 (Table 3)

Case 4 (Ticarcillin 投与期間29日)では、末梢血好酸球数が前値9.5%、投与19日目18.5%、投与終了後4日目9.5%、同11日目5.5%と一過性の好酸球増多がみられた。しかし、とくに発疹等の臨床症状はみられなかった。その他の症例では、末梢血所見、肝機能 (GOT, GPT, Al-P)、腎機能 (BUN, Creatinine) の変化は認められなかった。また、Ticarcillin 投与による副作用と思われる臨床症状もみられなかった。

考 按

Ticarcillin は Carbenicillin に類似した構造を有し、Carbenicillin と同様に緑膿菌、変形菌を含めた広範な抗菌スペクトルを有している。その特徴は *Klebsiella*, *Serratia* に対する抗菌力は弱い²⁾が、緑膿菌に対する抗菌力は Carbenicillin の約2倍であるとされている²⁾³⁾。このため、緑膿菌感染症の治療に際して Carbenicillin では大量投与が必要であり、重篤な心・腎機能障害のあ

る患者では、これによる電解質異常が惹起される懸念があるとされるが、Ticarcillin では Carbenicillin よりも少量で効果が期待でき臨床上有用と考えられる。

Ps. aeruginosa による呼吸器感染症の臨床報告では、気管支拡張症の急性増悪6例に1日12~20gを分割し筋肉内投与により5例に臨床症状の改善、菌の消失をみたしている⁴⁾。この報告と比較すると、われわれの成績は有効率は50%でやや低かった。これは使用量が少ないことが原因と考えられ、1日投与量12g使用例 (Case 12) では臨床症状もよく改善した。

ちなみに、基礎疾患のない起炎菌不明の気管支肺炎3例に Ticarcillin 2~4gを単独で投与したところ、全例とも著効であった (Table 4)。

以上のことから、*Ps. aeruginosa* による慢性呼吸器感染症、とくに難治性の慢性汎細気管支炎では、少なくとも4g以上、できれば10g以上の投与量を必要とすると考えられる。

今回の使用経験は Ticarcillin 単独投与であるが、*Ps. aeruginosa* に対して Gentamicin 併用により Ticarcillin の効果を増強させる報告があり⁵⁾、難治性感染症の場合試みてよい投与方法と考えられる。

結 語

慢性汎細気管支炎を合併した慢性気管支炎の急性増悪15例に Ticarcillin 1日2~12gを8~38日間使用した。

起炎菌別の総合効果は *Ps. aeruginosa* 12例では著効3例、有効3例、無効6例であった。*Klebsiella* の2例、*Enterobacter* の1例は著効であった。

Table 3 Laboratory findings

Case No.	Peripheral blood						Hepatic function						Renal function					
	RBC ($\times 10^5/mm^3$)		Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		Platelet ($\times 10^4/mm^3$)		GOT (u.)		GPT (u.)		A-I-P (I. U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	404	452	11.9	12.8	6,500	6,400	41	45	18	26	6	17	31	40	11	12	0.5	0.7
2	401	413	11.8	12.1	5,900	5,200	34	45	26	20	17	9	40	41		12		0.8
3	407	461	11.9	13.3	9,500	6,800	32	48	17	21	12	12	40	48	14	18	0.8	0.5
4	239	223	8.0	7.6	7,200	7,400	25	28	8	21	14	35	31	47	66	85	13.6	13.0
5	216	212	7.2	7.1	7,000	8,000	23	17	18	18	26	30	41	36	76	91	12.3	12.2
6	447	412	11.0	10.7	8,800	6,100	40	35	18	28	8	8	26	29	10	7	1.0	0.8
7	445	440	12.5	11.6	6,400	5,900	33	39	28	28	8	10	29	26	9	9	0.8	0.7
8	397	465	10.8	12.4	13,000	5,600	46	44										
9	421	372	11.0	10.5	6,100	6,000	37	20	20	15	10	14	30	31	13	10	1.0	0.8
10	372	440	10.5	11.5	6,000	6,200	20	38		20		14		30		10		0.8
11	378	407	11.6	12.8	7,200	8,100	38	28	16	18	10	5	28	29	7	7	0.6	0.4
12	418	479	13.9	12.9	12,100	7,500	20	52		24		20		34	9	4	0.6	0.5
13	357	378	11.9	12.8	6,100	5,800	45	40	14	18	10	12	39	30	11	8	1.0	0.8
14		384		12.4		5,800		27	10	14	6	12	25	26	22	19	1.2	1.1
15	415	387	13.3	11.9	6,800	5,300	25	27	21	10	10	6	29	25	34	22	1.1	1.2

Table 4 Bronchopneumonia

Case No.	Age	Sex	Administration			Causative organisms	General efficacy	Side effect
			Daily dose (g)	Route	Duration (day)			
1*	67	F	2.0×1 2.0×1	d. i. i. v.	19	unknown	++	-
2	21	M	2.0×1 2.0×1	d. i. i. v.	9	"	++	-
3	21	M	1.0×2	i. v.	11	"	++	-

* Complication : Bronchial asthma

以上の結果から、*Ps. aeruginosa* の症例では1日投与量2~3gで3例とも無効、4g以上では9例中1例無効で、1日4g以上、できれば10g以上の投与が望ましいと考えられる。

文 献

- 1) 谷本普一, 岡野弘, 鷺崎誠, 望月博之, 田村昌士, 本間日臣: 難治性緑膿菌気道感染症。日本胸部臨床 30(1): 6~16, 1971
- 2) NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: Semisynthetic penicillin 6-[D(-)- α -carboxy-3-thienylacetamido] penicillanic acid active against *Pseudomonas in vitro*. Appl. Microbiol. 21: 66~70, 1971
- 3) SUTHERLAND, R.; J. BURNETT & G. N. ROLINSON:

α -Carboxy-3-thienylmethyl penicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. Antimicrob. Agents & Chemother. -1970: 390~395, 1971

- 4) PINES, A.; G. KHAJA, H. RAAFAT & S. SREEDHARAN: Preliminary clinical experience with ticarcillin (BRL 2288) in 101 patients treated for severe respiratory infections. Chemotherapy (Basel) 20: 39~44, 1974
- 5) WALD, E. R.; H. C. STANDIFORD, B. A. TATEM, F. N. CALIA & R. B. HORNICK: BL-P 1654, ticarcillin and carbenicillin: *In vitro* comparison alone and combination with gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents & Chemother. 7: 336~340, 1975

CLINICAL EFFECT OF TICARCILLIN IN ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC BRONCHITIS (COMPLICATED WITH PANBRONCHIOLITIS)

MITSURU IWAKURA and NOBUYOSHI MIZUTANI

Clinic of Respiratory Organs, Shakai-hoken Chukyo Hospital

Ticarcillin was administered at a daily dose of 2~12g for 8~38 days to 15 cases of acute exacerbation of chronic bronchitis complicated with chronic panbronchiolitis.

As to the global effects classified by causative organism, 12 cases of *Ps. aeruginosa* resulted in excellent effect in 3 cases, good effect in 3 cases, and no effect in 6 cases, and 2 cases of *Klebsiella* and 1 case of *Enterobacter* excellent effect. As to the effects classified by dose, cases of *Ps. aeruginosa* (majority of the cases) resulted in no effect in all 3 cases at a daily dose of 2~3g, while no effect in 1 case out of 9 cases at a dose of more than 4g. Ticarcillin should be administered thus at a daily dose of more than 4g, more than 10g if possible, to chronic bronchitis complicated with chronic panbronchiolitis due to *Pseudomonas*.

As for the side effect of the antibiotic, no finding was found by ticarcillin administration except that a transient eosinophilia was noticed in 1 case.