

膿胸に対する Ceftazidime (SN 401) の効果

林 康・阿部 達也
いわき市立総合療養域共立病院呼吸器科

(昭和 59 年 1 月 27 日受付)

各種抗生剤が奏効しなかった膿胸 5 例に Ceftazidime(CAZ) を使用し、高い有効率を得たので報告する。

著効 2 例、有効 3 例で、いずれも強力な前投薬によっても治療効果が得られず、膿胸に進展した症例であるが、すべて有効以上であった。臨床分離菌は *B.fragilis*, *Peptostreptococcus*, *P.cepacia* の 3 株であったが、いずれも速やかに除菌され、除菌率も 100% であった。

副作用は 1 例に drug fever と軽い下痢がみられ、1 例に JARISCH-HERXHEIMER reaction 様の発熱がみられた。

Ceftazidime(CAZ) は英国グラクソ社で開発された新しい cephem 系抗生剤であり(Fig.1), 日本化学療法学会誌にすでに 1983 年 10 月に論文特集号が出されており¹⁾, 我々も呼吸器感染症 11 例に対する本剤の使用経験を有効率 100% として報告している²⁾。各機関、各執筆者の報告により、本剤の価値は従来の種々抗生剤に比べかなりランクの高いものであるとの評価がなされ、第 30 回日本化学療法学会新薬シンポジウムでも高く評価された³⁾。

Pseudomonas を含むグラム陰性桿菌や嫌気性菌に対しても優れていることから、膿胸にも期待される抗生剤である。また他剤無効例に対しても有効性が期待される。また最近増えつつある原因不明熱への対策としても使用価値があるものと思われる。我々は他剤使用により治療に失敗し、super infection として膿胸に至った 5 例に対し、本剤の単独投与を行ないその効果を検討し

た。

I. 対象および方法

1. 対象

症例は膿胸の 34 歳から 70 歳までの成人で男性 4 例、女性 1 例計 5 例である。うち 1 例は 1983 年 10 月の論文特集号に発表されている²⁾。

2. 投与方法および投与量

CAZ 1g を 5% glucose 250 ml に溶解し、1日2回 60 分で点滴静注したもの 4 例、CAZ 2g を生食 100 ml に溶解し、1日2回 60 分で点滴静注したもの 1 例で、投与期間は 10 日間から 14 日間であった。

Fig.1 Chemical structure of CAZ

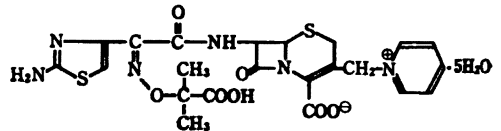


Fig.2 Case 1, T. T., 67 y. o., M., 43.5 kg, Pyothorax

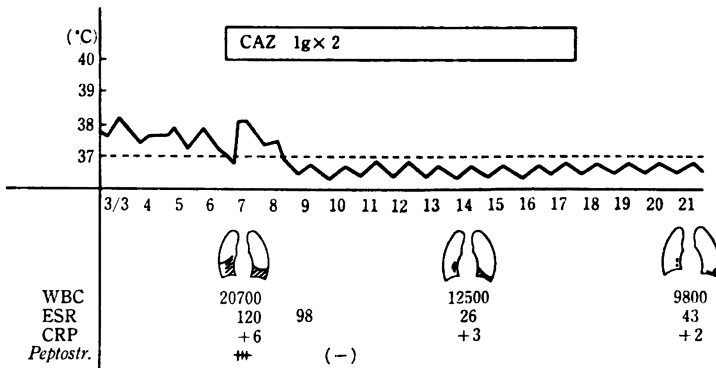


Fig. 3 Case 2, T. T., 44 y. o., M., 59 kg, Pyothorax

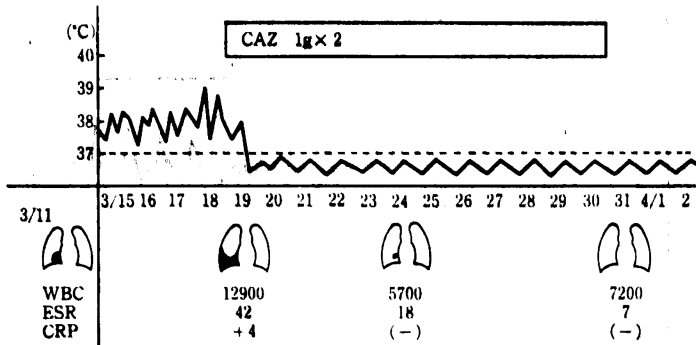
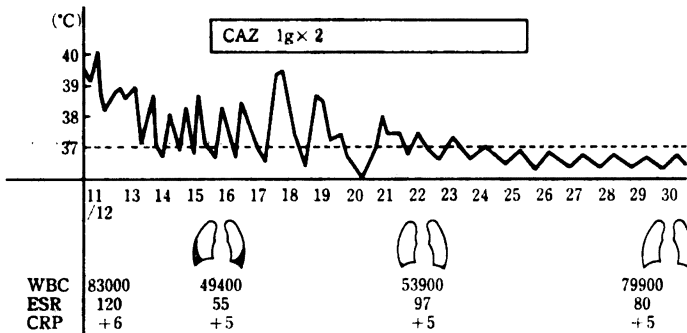


Fig. 4 Case 3, S. S., 60 y. o., M., 50 kg, Pyothorax, Liver abscess



II. 臨床成績

以下に各症例ごとに経過を述べ、最後に全体の評価を行なう。

症例 1 (Fig. 2, Table 1) T. T., 67 歳, 男性, 体重 43.5 kg, 膿胸。

既往歴: なし

現病歴: 58 年 1 月 26 日からカゼ症状あり, 近医を受診し cephem 系抗生剤を投与され一時良くなったが, 次第に胸痛, 発熱が出現し, CEZ の投与を受けた。しかし症状改善せず 2 月 23 日当科紹介となり 2 月 25 日から 3 月 6 日まで CTM 1g x 2 の投与を受けた。しかし症状は悪化し, WBC 20,700, ESR 120 mm/hr, CRP +6 と悪化し, 膿胸に至ったので 3 月 7 日から本剤 1 回 1g 1 日 2 回の点滴静注を開始した。

経過: 胸水から *Peptostreptococcus* が分離され, 38°C 以上の発熱と胸痛があったが, 3 日後には解熱し, 胸水もわずかとなり, 胸水中の菌も陰性化した。胸部 X-p も 1 週間改善した。CAZ は 11 日間投与された。有効と判定した。

症例 2 (Fig. 3, Table 1) T. T., 44 歳, 男性, 体重 59 kg, 膿胸。

既往歴: なし

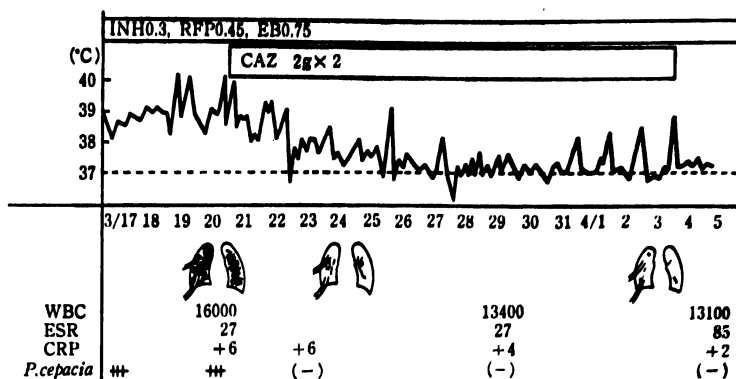
現病歴: 58 年 2 月 7 日からカゼ症状あり, 38°C 台の熱が続き, 近医で肺炎として CEZ, PIPC, CMZ などの投与を受けたが改善せず, 3 月 7 日紹介となった。入院時右下肺野に肺炎像があり, 3 月 7 日から 3 月 10 日まで CTX 1g x 2 を使用したが無効であり, 3 月 11 日から 3 月 15 日まで LMOX 1g x 2 を用いた。しかし肺炎は改善せず, 次第に右胸水貯溜が認められるようになり, 試験穿刺により淡黄色に混濁した胸水が得られ, 膿胸への進展であることが判明した。3 月 19 日から CAZ 1g x 2 を 5% Glucose 250 ml にて 60 分で点滴静注を開始した。

経過: 胸水から菌の分離はできなかった。胸水は排除していない。39°C あった熱は 2 日後には消失し, WBC 12,900 あったものが 5 日後には 5,700, ESR 42 mm/hr が 18 mm/hr, CRP +4 から (-) へと著明に改善し 1,000 ml 以上あったであろうと思われる胸水もドレナージすることなく 3 日目には透明化し, 5 日目にはほとんど消失した。同時に肺炎も治癒した。副作用は全くみられず著効と判定した。

症例 3 (Fig. 4, Table 1) S. S., 60 歳, 男性, 体重 50 kg, 膿胸, 肝膿瘍 基礎疾患: 食道癌。

既往歴: 57 年 3 月 1 日から食道癌で入院中, 癌終

Fig. 5 Case 4, K. H., 34 y. o., M., 48 kg, Pneumonia, Pyothorax



末期感染症が各所にみられ、58年11月2日からは肝膿瘍としてCTM, PIPCの併用療法を行っていた。

現病歴：CTM, PIPCの併用による大量投与を受けていたが解熱せず、11月12日には呼吸困難をきたし、両側の胸腔に白色混濁の胸水貯溜がみられ膿胸として本剤の投与を開始した。

経過：胸水から起炎菌は分離されなかった。40°Cの発熱が長期間続いていたものが8日後から平熱となり、胸水も消失し、肝膿瘍も治癒した。骨髓穿刺により骨髓への広い転移と、長期間続いた強い炎症のための変化が共存することがわかり、WBCの異常高値が続き、WBC, CRPの改善はやや遅れているが、全身状態は良くなり、有効と判定した。

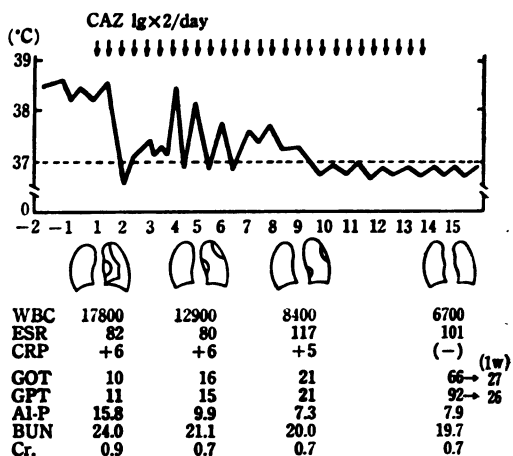
症例4(Fig. 5, Table 1) K. H., 34歳, 男性, 体重48 kg, 肺炎, 膿胸, 基礎疾患：結核性膿胸術後。

既往歴：57年3月15日結核性膿胸の手術施行, INH 0.3, RFP 0.45, EB 0.75に加え術後感染予防のためCEZ, CMZ, AMKを使用中であった。術側にドレーンがそう入されている。

現病歴：上記抗生剤使用中であったが、57年3月16日から対側に広範囲な肺炎をきたし、術側にそう入しているドレーンから膿性の胸水が得られるようになった。高度の呼吸困難と強い炎症症状のため状態は悪化し、3月16日からCTM 2g x 3, FOM 2g x 3, DKB 100 mg x 2の併用療法を開始し、ステロイド, レスピレータ, γ -globulinなど集中治療を行なったが病状は更に悪化した。胸水, 喀痰からP.cepaciaが大量に分離された。3月21日から抗結核剤はそのままCAZ 1回2g 1日2回の単独投与を開始した。

経過：40°Cの発熱は次第に軽減し、1週間後には37°C台に降下した。WBCの著明改善は得られなかったが、CRPは順調に改善した。胸水からのP.cepacia

Fig. 6 Case 5, Y. E., 70 y. o., F., 41.5 kg, Pyothorax (Bronchiectasis) B. fragilis



は1週間後に、喀痰からは10日後に除菌され、それと共にvital signの改善、胸部X-pの改善、ショック症状の改善、血液ガスの改善などが得られ、14日間の投与で終了とした。臨床効果は著効、細菌学的にも陰性化した。投与11日目から本剤によるdrug feverが出現した。14日間の投与で終了としたが、投与後解熱し、その後他の抗生剤を用いることなく順調に改善し、全快した。また本剤投与5日後から1日3~4回の下痢をきたし止痢剤を投与した。糞便の培養をくり返し行なったところS. faecalisが有意に増加したもののK. oxytocaあるいはC. difficileなどは分離されなかった。偽膜性大腸炎は発生しなかった。

症例5(Fig. 6, Table 1) Y. E., 70歳, 女性, 41.5 kg, 膿胸, 基礎疾患：気管支拡張症

すでに発表したCAZ特集号に症例として掲載したものである²⁾。

Table 1 Clinical response of CAZ (ceftasidime) to pyothorax

No.	Name Age, Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organism isolated	Premedication	Daily dose and duration	Clinical effect	Remarks
1	T.T. 67,M	Pyothorax	Pneumonia	<i>Peptostreptococcus</i> ↓ (-)	Cephems CTX:2g×10days	1g×2×11 days	Good	(-)
2	T.T. 44,M	Pyothorax	Pneumonia	Unknown	CEZ, PIPC, CMZ CTX:2g×4days LMOX:2g×5days	1g×2×12 days	Excellent	(-)
3	S.S. 60,M	Pyothorax Liver abscess	Esophageal ca.	Unknown	CTM:4g×14days PIPC:8g×14days	1g×2×10 days	Good	(-)
4	K.H. 34,M	Pyothorax Pneumonia	Operation of pyothorax due to t.b.c.	<i>P. cepacia</i> ↓ (-)	CTM:6g×5days FOM:6g×5days DKB:200mg× 5days	2g×2×14 days	Excellent	Drug fever Diarrhoea
5	Y.E. 70,F	Pyothorax	Bronchiectasis	<i>B. fragilis</i> ↓ (-)	(-)	1g×2×14 days	Good	Herxheimer reaction

IWAKI

既往歴：数年来痰持ちとされ、感染症状がくり返しあったが、その他のものはなかった。

現病歴：56年12月30日からカゼ症状があり、57年1月4日から左胸痛が出現、38°C以上の熱が続いたため某医を訪れ当院を紹介された。拡張症の感染から進展した肺炎があり、同側の膿胸を伴っていた。起炎菌は*B. fragilis*であった。

経過：CAZ 1g 1日2回の投与を開始したが二度目の投与後から突然解熱した。しかし3日目に37.5°Cに上昇し、4日目には38.5°Cにまで上昇した。以後漸減しほぼ1週間の経過で平熱に戻った。この間膿胸と肺炎は確実に改善した。WBCは17,800あったものが3日後に12,900、1週間後には8,400、2週間後には6,700と改善し、CRPは+6→+6→+5→(-)と改善した。胸水は3日後には透明となりドレナージすることなく速やかに減少し、1週間後にはほとんど認めず、2週間後には肺炎の陰影も消失した。有効と判定した。

なお、上記5例のうちすでに報告した症例⁵⁾を除き、本剤に起因すると思われる臨床検査値異常は認められなかった。

III. 考 察

Ceftazidimeは現存する抗生剤で高い位置にランクされるものであることは新薬シンポジウムの成績からうかがえる。

各種ある第3世代 cephem でも治癒し得ない感染症があり、それらは大半菌交代症などの super infection に進展する。そのため大量療法、併用療法などが試みられているが、それでも呼吸器疾患ではしばしば膿胸に至ることがある。

ここに提示した5例の膿胸はいずれもカゼ症状や肺炎が先行し、前投薬があり、それらに無効で膿胸に至ったものであるが、5例とも本剤単独で有効であり、しかも予想された投与日数よりはるかに短期間で改善したことは注目に値する。本剤はMICとMBCとがほとんど一致しており、強力な殺菌効果があることはすでに知られているが、sepsisや膿胸のように菌量が多いであろうものであっても短期間で除菌されるものと考えられる。

静菌剤であれば膿胸の胸水は混濁したままであり、ドレナージ、排膿を必要とするが、今回我々はドレナージすることなく胸水の性状を観察したところ、ほとんどが2~3日で透明化し、自然吸収も極めて速やかであった。これは強力な殺菌性抗生剤により溶菌したためであり、今まで常識とされていたドレナージを加えた膿胸の治療が、ドレナージすることなく行ない得るということであり進歩であろう。

膿胸の起炎菌はブドウ糖非酸酵菌や嫌気性菌が関与していることが多く、特に super infection としての膿胸にはそういうケースが多いと考えられる。CAZはこうした菌種に極めて有効であり、今回の症例でも*B. fragilis*、*Peptostreptococcus*、*P. cepacia*の3株が起炎菌として証明され、すべてが除菌されたことから本剤の有効性が評価されよう。恐らく肝膿瘍、腹腔内膿瘍など、こうした菌種による難治重症感染症にもCAZは有力であろうと推察する。

殺菌効果が強いことは、投薬期間の短縮を得る可能性があり、今回我々はふつうの抗生剤投与終了時期よりかなり早期に終了とし、その後の再燃の有無について注意深く観察を続けたところ、重症感染症のため炎症反応は

比較的長期間続いたが、抗生剤の再投与なしで完全に治癒に導くことができた。WBC, ESR, CRP などが正常値に改善する以前であっても菌の消失と解熱および X-p 上の改善傾向、胸水の透明化が得られれば抗生剤の投与を今までより早期に終了としてよいと考える。従来膿胸には 1~2 か月間の抗生剤投与を行っていたが、今回 CAZ を用いて 1~2 週間投与で治癒に導き得たことは膿胸に対する抗生剤投与期間の短縮も可能であるという示唆を与えるものと注目される。

第 5 例にみられるように、大量の菌が短時間で殺菌された場合、破壊された菌から Endotoxin が有意の量溶出される可能性がある。したがって吸収熱と共に 38°C 程度の発熱をみることもあり、本剤使用中の発熱から一見無効と判定する可能性もあるが、感染症に対してはむしろ著効したととるべきものであろう。しかし、第 4 症例のように 39°C を超える再発熱については drug fever と考えた方がよい。これは 1 日 4~6 検温することにより熱型に午前中は平熱、午後特に夕方から上昇するという drug fever 特有のパターンを見分け得ること、また、抗生剤を中止することにより 1~2 日後に平熱化することなどから炎症の再燃から判別できる。ただし drug fever の熱型にも非定型性のことがあり、2~3 日は観察を要する。drug fever の出現時期は、我々は PIPC での経験から平均 17.5 日と算定したが、類似の側鎖など

を有する前投薬があればすでに完全抗原となり、抗体形成が終了していることもあり、早期に出現する可能性もあって注意を要する。また、健康者と compromised host とは免疫能に差があり、ハプテンの認識や完全抗原の完成までの日数に差があったり、更に抗体完成までに差があるため必ずしも定型的に遅延型アレルギーによる抗原抗体反応が生じるとは限らず判別に一考を要する。

CAZ 投与による open trial は 1,000 例を超え、そのうち drug fever は 2 例、0.2% と報告されているが、長期間使用すればその頻度はもう少し増えることが予想される。しかし、本剤の有効性から短期間投与で充分とされるなら drug fever の出現頻度も高いものとはならないと考えられるが、熱型には他の抗生剤と同様考慮に入れておく必要はあろう。

文 献

- 1) Ceftazidime(CAZ, SN 401) 論文特集号。Chemotherapy, 31(S-3), 1983
- 2) 林 泉, 阿部達也: 呼吸器感染症に対する Ceftazidime(SN 401) の使用経験。Chemotherapy 31(S-3): 235~239, 1983
- 3) 第 30 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。SN 401(Ceftazidime), 東京, 1982
- 4) 林 泉: 呼吸器感染症に対する PIPC の使用経験。基礎と臨床 16: 315~320, 1982

CLINICAL STUDIES ON CEFTAZIDIME (CAZ, SN 401) IN THE TREATMENT OF PYOTHORAX PROGRESSED TO THE SUPERINFECTION

IZUMI HAYASHI and TATSUYA ABE

Division of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Clinical investigations were performed on ceftazidime (CAZ, SN 401), a new broad spectrum cephem.

Ceftazidime was administered to a total of five patients with pyothorax all of which had poorly responded to pre-treatment with other antibiotics and progressed to superinfection.

The following three causative pathogens were isolated from the pleural effusion of these patients at the start of the treatment with ceftazidime: one strain each of *B. fragilis*, *Peptostreptococcus* and *P. cepacia*. All of them were eradicated during the treatment with ceftazidime.

The clinical response to the treatment with ceftazidime was excellent in two cases and good in three cases.

A female patient with pyothorax caused by *B. fragilis* showed a pattern of fever like HERXHEIMER'S reaction but she did not show any symptom of shock.

Drug fever and diarrhoea due to ceftazidime was shown in one case, but no other side effects were observed.

The period of treatment against pyothorax was shortened without drainage with ceftazidime.