

## 細菌性慢性呼吸器感染症に対するセフェム剤吸入療法に関する臨床的・基礎的研究

田 口 幹 雄

国立療養所川棚病院呼吸器科\*

(平成2年2月5日受付・平成2年4月19日受理)

細菌性慢性呼吸器感染症 48 症例を対象としセフェム剤吸入療法の有用性を検討した。対象疾患は、気管支拡張症 20 例、び慢性汎細気管支炎 (以下 DPB) 5 例、感染を合併した肺気腫 8 例、慢性気管支炎 15 例である。

原因菌別には、*Staphylococcus aureus* 2 例、*Streptococcus pneumoniae* 8 例、*Branhamella catarrhalis* 6 例、*Haemophilus influenzae* 13 例、*Klebsiella pneumoniae* 4 例、*Serratia marcescens* 1 例、*Pseudomonas aeruginosa* 46 例の計 80 感染例に対し吸入可能なセフェム剤 6 剤の各 100 mg を中心に 1 日 3 ~ 4 回吸入させた。緑膿菌以外の起炎菌の細菌学的効果はすべての薬剤が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC で、全例有効であった。

一方、緑膿菌感染エピソード 46 例での有効率が 34.7% と低値で、全体の有効率は 59% となった。各種セフェム剤の吸入直後の血中濃度は、1 回 100 mg 吸入の場合、すべて測定感度以下であった。しかし、尿中には排泄が認められ、薬剤増量に伴い血中への移行が確認された。

緑膿菌、好中球 (viable and destroyed)、血清および各濃度の ceftazidime (CAZ) との混合培養系における成績から、destroyed WBC (dWBC) が、CAZ のみならず補体を失活させることが推定された。このことは、その喀痰中に破壊好中球が多く認められる緑膿菌性び慢性汎細気管支炎における吸入療法の無効性を支持していると考えられる。

**Key words:** 抗生物質吸入療法、セフェム剤、慢性呼吸器感染症、cell debris

今日、人口の高齢化に伴う、慢性閉塞性肺疾患の増加があり、それに伴う感染症も増加している。かかる呼吸器感染症患者に対する抗菌化学療法としては、全身投与法がその中心であるが、補助療法として吸入療法も広く行われている。著者らはこれまで呼吸器感染症、特に慢性細菌性呼吸器感染症に対する抗生物質吸入療法の研究を長年行ってきた。難治の慢性下気道感染症においては気道病巣局所での器質的変化が強く、抗生物質の全身投与での病巣内抗生物質移行が不良で、そのため十分な臨床効果が得られないことが多い。抗生物質吸入療法の意義は、かかる患者に抗生物質をエロゾル粒子として吸入させることにより気管支、細気管支の病巣局所へ着床させ、気道内およびその壁に存在する病原細菌に対して、直接作用させることにある。

しかし歴史的にみても 1944 年 Bryson が penicillin G 吸入療法を初めて報告して以来<sup>2)</sup>、薬剤の選択、明確な投与量、有効性やその基礎を論じた報告は少なく、その内容も臨床的検討が不十分であり、学問的検討としては充分とはいえない難かった<sup>3-5)</sup>。特にセフェム剤吸入療法は 1984 年頃までは、cephaloridine の 1 剤での吸入療法についての報告<sup>6)</sup>が

みられるにすぎなかったが、近年になり漸く小田切<sup>7)</sup>、小西<sup>8)</sup>、沖<sup>9)</sup>らの臨床的報告がみられるようになった。我々はすでにアミノ配糖体剤による上記感染症への吸入療法を基礎的臨床的に検討し、吸入されたアミノ配糖体剤は肺胞より主として吸収され、一方  $\beta$ -ラクタム剤は気管支より主として吸収されるという新知見を *in vivo* 実験にて証明し、吸入療法の基礎的研究を進めてきた<sup>9)</sup>。さらに、多くの慢性下気道感染症に対して、広い抗菌スペクトルを有し、当時耐性菌が少なく不快な味や臭いがなく、局所刺激性も少ないという利点を有するアミノ配糖体剤を用いた吸入療法の臨床的有効性とその基礎的検討を報告してきた<sup>9,10)</sup>。

今回著者は  $\beta$ -ラクタム剤、特に最近の 10 年間で発展の著しいセフェム系抗生物質の吸入療法による臨床的有用性を確認するため、多種類のセフェム剤を対象に検討して、その評価を行い、いくつかの貴重な結論を得た。さらにこれらの成果を基に得られた臨床的問題点解決のため、基礎的研究をも行い新知見が得られたので報告する。

## I 臨床的研究

## 1) 対象

1983年1月より1988年12月までの6年間にわたり、長崎大学熱研内科および関連3施設を受診した外来および入院中の呼吸器感染症48症例で、疾患の内訳は気管支拡張症(BE)20例、び慢性汎細気管支炎(DPB)5例、肺気腫(CPE)8例、慢性気管支炎(CB)15例である。

BEは20症例で29感染エピソード、DPBは5症例で16感染エピソード、CPEは8症例で22感染エピソード、CBは15症例で15感染エピソード、計82感染エピソードに各種セフェム剤吸入のみによる治療を行った。

#### 2) 吸入薬剤の宿主刺激性の検討

薬剤の吸入時の宿主刺激性を検討することを目的として、各濃度における各種 $\beta$ -ラクタム剤を健康成人男子3名にampicillin(ABPC)、cefotiam(CTM)、cefmetazole(CMZ)、cefmenoxime(CMX)、cefoperazone(CPZ)、ceftazidime(CAZ)、cefsulodin(CFS)の10mg/ml濃度をCAZについては50mg/dlの溶液をも超音波ネブライザー(オムロンNE10、オムロンNE11-B)にて吸入せしめ、吸入時の宿主反応(苦味、刺激臭、咳嗽)の誘発を検討した。

#### 3) 吸入療法の実際的方法

上記対象患者での急性増悪時に、セフェム剤による

吸入療法を計82回行い、以下の方法で検討した。

投与方法は1例を除き、あらかじめ生理食塩水500mlに0.5%サルブタモール15mlを加えて4℃に保存する。その10mlに使用時、原則として各々用いるセフェム剤の100mgを溶解し、1日3~4回、7日間吸入せしめた。効果が認められない場合は病態に応じて200mg、250mg、500mgと増量した。吸入にはすべて上記の超音波ネブライザーを用いた。

#### 4) 効果判定

効果の判定は全身投与の場合と同様、臨床効果と細菌学的効果より判定し、臨床症状の改善(喀痰の易喀出、膿性度の改善と量の減少、咳嗽の減少および呼吸困難の軽減)や菌陰性化がみられること、さらにこれらに由来する慢性閉塞性肺疾患患者における運動量の増大も効果判定の補助的目安とし、著効、有効、やや有効、無効の4段階とした。その判定は我々の抗生物質効果判定に準拠した<sup>11)</sup>。また後記の副作用と検査値異常をも勘案して有用性を判定した。

#### 5) 肺機能測定

吸入療法での薬剤による換気機能への影響を検討するため2症例のCMX吸入療法前後での呼吸機能における1秒率を測定した。

#### 6) 副作用

Table 1. Reaction to cephem inhalation therapy

Drug	Concentration	Bitterness	Irritating odour	Cough
Cefotiam	10mg/ml	-	±	-
Cefmenoxime	10mg/ml	#	#	+
Cefotaxime	10mg/ml	-	+	-
Cefmenoxime	10mg/ml	-	±	-
Cefoperazone	10mg/ml	#	-	-
Ceftazidime	10mg/ml	±	±	-
	50mg/ml	+	+	-
Cefsulodin	10mg/ml	±	-	-
Ampicillin	10mg/ml	#	#	#
Saline	10mg/ml	-	-	-
DW	10mg/ml	-	-	##

DW: dry water

Table 2 1. Summary of patients treated with cephem antibiotics inhalation

Case	Age	Sex	Diagnosis	Fundamental disease	Definite of diagnosis	Broncho graphy	Pulmonary scintigram	Drug	Day	Causative organism	MIC ml	Efficacy	Side effects
1	78	FM	bronchiectasis	old Tuberculosis senile dementia	bronchography	( + )	( - )	CMX 100 mg × 3	7	<i>B. catarrhalis</i> $3 \times 10^8$ /ml → ( - )	0.1	good	( - )
								CTX 100 mg × 3	7	<i>B. catarrhalis</i> $2 \times 10^7$ /ml → <i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^6$ /ml	0.2	good	( - )
								CFS 100 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> $4 \times 10^7$ /ml → <i>P. aeruginosa</i> $4 \times 10^7$ /ml	3.13	poor	( - )
								CFS 200 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^8$ /ml → <i>P. aeruginosa</i> $4 \times 10^8$ /ml	6.25	poor	( - )
								CFS 500 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> $7 \times 10^8$ /ml → <i>P. aeruginosa</i> $4 \times 10^8$ /ml	12.5	poor	( - )
2	80	FM	bronchiectasis	IHD hematuria	chest X-Ray chest CT	( - )	( + )	CTM 100 mg × 3	7	<i>S. aureus</i> $1 \times 10^7$ ml → ( - )	6.25	good	( - )
								CTM 100 mg × 3	7	<i>S. aureus</i> $2 \times 10^7$ /ml → ( - )	N.T.	good	( - )
3	50	M	bronchiectasis	old Tb (post operation)	chest X-Ray	( - )	( + )	CMX 100 mg × 3	7	<i>B. catarrhalis</i> $1 \times 10^7$ /ml → ( - )	3.13	good	( - )
								CMX 100 mg × 3	7	<i>B. catarrhalis</i> $3 \times 10^8$ /ml → ( - )	3.13	good	( - )
4	62	FM	bronchiectasis		bronchography	( + )	( - )	CFS 100 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> $4 \times 10^7$ ml → ( - )	3.13	good	( - )
5	32	FM	bronchiectasis	tongue cancer (post operation)	bronchography	( + )	( + )	CMX 100 mg × 3	7	Normal flora		poor	( - )

SAB : selective aloveolobronchography  
Pulmonary scintigram  
Bronchography

done : ( + )  
CMX : cefmenoxime, CTX : cefotaxime, CFS : cefsulodin, CPZ : cefoperazone, CTM : cefotiam  
*B. catarrhalis* : *Branhamella catarrhalis*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* : *Staphylococcus aureus*

Table 2-2. Summary of patients treated with cephem antibiotics inhalation

Case	Age	Sex	Diagnosis	Fundamental disease	Definite of diagnosis	Broncho-graphy	Pulmonary scintigram	Drug	Day	Causative organism	MIC ml	Efficacy	Side effects
6	48	M	bronchiectasis		bronchography	(+)	(+)	CMX 500 mg × 3 CFS 250 mg × 4	7 5	<i>P. aeruginosa</i> 5 × 10 <sup>8</sup> ml → <i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 <sup>8</sup> /ml <i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 <sup>8</sup> /ml → <i>P. aeruginosa</i> 3 × 10 <sup>8</sup> ml	N.T. 100	poor poor	(-)
7	72	M	bronchiectasis		bronchography	(+)	(+)	CFS 250 mg × 3	10	<i>P. aeruginosa</i> 5 × 10 <sup>5</sup> ml → (-)	N.T.	good	(-)
8	82	FM	bronchiectasis		bronchography	+	+	CFS 250 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> 8 × 10 <sup>8</sup> /ml → <i>P. aeruginosa</i> 6 × 10 <sup>7</sup> ml	6.25	poor	(-)
9	38	M	bronchiectasis		bronchography	+	+	CFS 250 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> 3 · 10 <sup>5</sup> ml → (-)	N.T.	good	(-)
10	72	M	bronchiectasis	chronic renal failure	bronchography	+	+	CFS 250 mg × 2	1	<i>P. aeruginosa</i> 6 × 10 <sup>8</sup> ml → No change	N.T.	poor	urticaria
11	35	FM	bronchiectasis		bronchography	+	+	CFS 250 mg × 3 CMX 250 mg × 3	7 5	<i>P. aeruginosa</i> 6 · 10 <sup>7</sup> ml → (-)	6.25	good	(-)
12	70	M	bronchiectasis		bronchography	+	+	CAZ 500 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> 2 × 10 <sup>8</sup> ml → (-)	3.13	good	(-)
13	45	FM	bronchiectasis	pre ATL	bronchography	+	+	CAZ 500 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> 2 × 10 <sup>8</sup> /ml → <i>P. aeruginosa</i> 2 × 10 <sup>5</sup> /ml	25	good	(-)
14	72	M	bronchiectasis		bronchography	+	+	CAZ 500 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> 1 · 10 <sup>8</sup> ml → <i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 <sup>7</sup> ml	200	poor	(-)

SAB : selective aloveolobronchography  
 Pulmonary scintigram done : ( + )

Bronchography

CMX : cefmenoxime, CFS : cefsulodin,

CAZ : ceftazidime

*P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*

Table 2-3. Summary of patients treated with cephem antibiotics inhalation

Case	Age	Sex	Diagnosis	Fundamental disease	Definite of diagnosis	Bronchography	Pulmonary scintigram	Drug	Day	Causative organism	MIC/ml	Efficacy	Side effects
15	79	F/M	bronchiectasis	old Tb	chest X-Ray	-	-	CAZ 250mg × 4	14	<i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^8$ /ml → <i>P. aeruginosa</i> $3 \times 10^6$ /ml <i>B. catarrhalis</i> $2 \times 10^7$ /ml → (-)	3.13 N.T.	good	(-)
16	58	M	bronchiectasis		bronchography	+	-	CTM 100mg × 3	7	<i>H. influenzae</i> $2 \times 10^8$ /ml → (-)	N.T.	good	(-)
17	36	F/M	bronchiectasis	post operative light middle lobe	bronchography	+	+	CAZ 500mg × 3	2	Normal flora		poor	Stomatitis
18	56	M	bronchiectasis		bronchography	+	-	CMX 100mg × 3	7	<i>H. influenzae</i> $3 \times 10^8$ /ml → (-)	N.T.	good	(-)
19	72	M	bronchiectasis	old Tb	chest X-Ray	-	-	CMX 100mg × 3	7	<i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^8$ /ml → (-)	0.1	good	(-)
20	68	M	bronchiectasis	old Tb	chest X-Ray	-	-	CFS 250mg × 4	7	<i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^8$ ml → <i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^7$ ml	N.T.	poor	(-)
21	76	M	DPB		chest X-Ray history	-	+	CPZ 100mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> $6 \times 10^7$ /ml → <i>P. aeruginosa</i> $5 \times 10^7$ /ml	100 >	poor	(-)
								CPZ 500mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^8$ ml → <i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^7$ /ml	100 >	poor	(-)
								CPZ 500mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> $7 \times 10^7$ /ml → <i>P. aeruginosa</i> $9 \times 10^7$ ml	100 >	poor	(-)
								CFS 100mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^8$ ml → <i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^8$ /ml	100 >	poor	(-)

SAB : selective abovebronchography

Pulmonary scintigram done : (+)

Bronchography

CAZ : ceftazidime, CTM : cefotiam, CMX : cefmenoxime, CFS : cefsulodin, CPZ : cefoperazone

*P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*, *B. catarrhalis* : *Branhamella catarrhalis*, *H. influenzae* : *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*

Table 2-4. Summary of patients treated with cephem antibiotics inhalation

Case	Age	Sex	Diagnosis	Fundamental disease	Definite of diagnosis	Broncho-graphy	Pulmonary scintigram	Drug	Day	Causative organism	MIC ml	Efficacy	Side effects
22	78	M	DPB	DM IHD	chest X-Ray history	SAB(+)	(-)	CPZ 100 mg × 3 CPZ 500 mg × 3 CPZ 500 mg × 3 CFS 100 mg × 3	7 7 7 7	<i>P. aeruginosa</i> $4 \times 10^8$ ml → <i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^6$ /ml <i>P. aeruginosa</i> $1 \cdot 10^7$ ml → <i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^5$ ml <i>P. aeruginosa</i> $2 \cdot 10^8$ ml → <i>P. aeruginosa</i> $1 \cdot 10^7$ ml <i>P. aeruginosa</i> $2 \cdot 10^8$ ml → <i>P. aeruginosa</i> $2 \cdot 10^8$ ml	12.5 12.5 50 100>	poor good poor poor	(-) (-) (-) (-)
23	80	FM	DPB	osteoporosis	chest X-Ray history	(+)	(-)	CPZ 100 mg × 3 CPZ 100 mg × 3 CPZ 200 mg × 3 CPZ 500 mg × 3	7 7 7 7	<i>S. marcescens</i> $5 \times 10^6$ ml → (-) <i>P. aeruginosa</i> $4 \cdot 10^6$ ml → <i>P. aeruginosa</i> $2 \cdot 10^6$ ml <i>P. aeruginosa</i> $4 \cdot 10^7$ ml → <i>P. aeruginosa</i> $1 \cdot 10^5$ ml <i>P. aeruginosa</i> $6 \times 10^8$ ml → <i>P. aeruginosa</i> $5 \times 10^5$ ml	3.13 3.13 50 50	good poor poor good	(-) (-) (-) (-)
24	72	M	DPB	post operative gastric cancer	chest X-Ray	(+)	+	CFS 250 mg × 3 CFS 250 mg × 3	7 7	<i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^5$ ml → <i>P. aeruginosa</i> $6 \times 10^7$ ml → <i>P. aeruginosa</i> $5 \times 10^7$ ml	3.13 50	good poor	(-) (-)
25	67	M	DPB	bronchial asthma angina pectoris	chest X-Ray			CAZ 500 mg × 3 CAZ 1000 mg × 3	17 18	<i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^7$ ml → <i>P. aeruginosa</i> $5 \times 10^6$ ml <i>P. aeruginosa</i> $2 \cdot 10^8$ ml → <i>P. aeruginosa</i> $7 \cdot 10^5$ ml	50 100	poor poor	(-) Stomatitis

SAB: selective alveolobronchography  
Pulmonary scintigram

Bronchography

CPZ: cefoperazone, CFS: cefsulodin, CAZ: ceftazidime

*P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, *S. marcescens*: *Serratia marcescens*

Table 2.5. Summary of patients treated with cephem antibiotics inhalation

Case	Age	Sex	Diagnosis	Fundamental disease	Definite diagnosis	Broncho-graphy	Pulmonary scintigram	Drug	Day	Causative organism	MIC/ml	Efficacy	Side effects
26	60	M	CPE with asthma	giant bulla	chest X-Ray	(-)	(+)	CPZ 100 mg × 3 CMX 100 mg × 3 CMX 100 mg × 3 CPZ 100 mg × 3 CPZ 200 mg × 3 CPZ 100 mg × 3 CMX 100 mg × 3 CMX 100 mg × 3 CFS 100 mg × 3	7 7 7 7 3 4 7 3 7	<i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 <sup>8</sup> ml → (-) <i>K. pneumoniae</i> 1 × 10 <sup>5</sup> ml → (-) <i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 <sup>8</sup> /ml → (-) <i>S. pneumoniae</i> 4 × 10 <sup>8</sup> /ml → (-) <i>B. catarrhalis</i> 1 × 10 <sup>6</sup> ml → (-) <i>K. pneumoniae</i> 1 × 10 <sup>6</sup> ml → (-) <i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 <sup>5</sup> ml <i>P. maltophilia</i> 1 × 10 <sup>8</sup> ml → (-) Normal flora Normal flora <i>K. pneumoniae</i> 4 × 10 <sup>7</sup> ml → (-) <i>P. aeruginosa</i> 2 × 10 <sup>7</sup> ml → <i>P. aeruginosa</i> 4 × 10 <sup>7</sup> ml <i>P. aeruginosa</i> 4 × 10 <sup>6</sup> ml → <i>P. aeruginosa</i> 4 × 10 <sup>7</sup> ml	0.025 0.39 0.025 0.025 0.39 3.13 N.T. 3.13 100> 3.13	good good good good poor poor good poor poor good poor fair	(-) (-) (-) (-) (-) (-) (-) (-) (-) (-) (-) (-)

SAB : selective aloveolobronchography  
 Pulmonary scintigram  
 Bronchography  
 done : (+)

CPZ : cefoperazone, CMX : cefmenoxime, CFS : cefsulodin

*S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*,  
*K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*,  
*B. catarrhalis* : *Branhamella catarrhalis*,  
*P. maltophilia* : *Pseudomonas maltophilia*,  
*P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*

Table 2.6. Summary of patients treated with cephem antibiotics inhalation

Case	Age	Sex	Diagnosis	Fundamental disease	Definite of diagnosis	Broncho-graphy	Pulmonary scintigram	Drug	Day	Causative organism	MIC ml	Efficacy	Side effects
27			CPE with asthma	post operative lung cancer hypoventilation state	chest X-Ray	(—)	(—)	CFS 100 mg × 4	7	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 <sup>5</sup> /ml → (—)	3.13	good	(—)
								CFS 100 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 <sup>7</sup> /ml → (—)	3.13	good	(—)
								CFS 100 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 <sup>7</sup> ml → (—)	3.13	good	(—)
								CFS 100 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> 2 × 10 <sup>5</sup> ml → (—)	6.25	good	(—)
								CMX 100 mg × 3	7	<i>K. pneumoniae</i> 1 × 10 <sup>7</sup> ml → <i>P. aeruginosa</i> 2 × 10 <sup>6</sup> ml	12.5	poor	(—)
28	62	M	CPE	hypothyroidism	chest X-Ray	(—) SAB (+)	+	CMX 100 mg × 3	7	Normal flora		good	(—)
								CFS 100 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> 4 × 10 <sup>7</sup> ml → <i>P. aeruginosa</i> 4 × 10 <sup>7</sup> ml	N.T.	poor	(—)
30	60	M	CPE		chest X-Ray	(—)	(—)	CMX 100 mg × 3	7	<i>H. influenzae</i> 2 × 10 <sup>6</sup> ml → (—)	0.025	good	(—)
31	65	M	CPE		chest X-Ray	(—)	(—)	CMX 100 mg × 3	7	<i>H. influenzae</i> 2 × 10 <sup>7</sup> ml → (—)	0.1	good	(—)

SAB : selective aloveolobronchography  
done :

Pulmonary scintigram

Bronchography

CFS : cefsulodin, CMX : cefmenoxime

*P. aeruginosa* ; *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae* ; *Klebsiella pneumoniae*, *H. influenzae* ; *Haemophilus influenzae*

Table 2-7. Summary of patients treated with cephem antibiotics inhalation

Case	Age	Sex	Diagnosis	Fundamental disease	Definite of diagnosis	Broncho graphy	Pulmonary scintigram	Drug	Day	Causative organism	MIC ml	Efficacy	Side effects
32	72	M	CPE	cor pulmonale	chest X Ray	(-)	(-)	CFS 250 mg × 4	7	<i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^8$ /ml → (-)	N.T.	good	(-)
33	52	FM	CPE	old Tb	chest X Ray	(-)	(-)	CMX 100 mg × 3	7	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^8$ ml → (-)	0.1	good	(-)
34	84	M	chr. bronchitis	post ope. of epidural hematoma	chest X Ray	(-)	(-)	CFS 100 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> $3 \times 10^8$ ml → <i>P. aeruginosa</i> $4 \times 10^7$ /ml	100 >	poor	(-)
35	78	M	chr. bronchitis	hypertension	history	(-)	(-)	CMX 100 mg × 3	7	<i>H. influenzae</i> $2 \times 10^7$ ml → (-)	N.T.	good	(-)
36	64	FM	chr. bronchitis		history	(-)	(-)	CMX 100 mg × 3	7	<i>H. influenzae</i> $2 \times 10^8$ ml → (-)	0.025	good	(-)
37	86	M	chr. bronchitis	old Tb epidural effusion	history	(-)	(-)	CMX 100 mg × 3	7	<i>H. influenzae</i> $4 \times 10^8$ ml → (-)	N.T.	good	(-)
38	63	FM	chr. bronchitis	bronchial asthma	history	(-)	(-)	CMX 100 mg × 3	7	<i>H. influenzae</i> $2 \times 10^7$ ml → (-)	0.025	good	(-)
39	76	FM	chr. bronchitis	cerebral infarction	history	(-)	(-)	CFS 100 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> $3 \times 10^8$ ml → <i>P. aeruginosa</i> $3 \times 10^6$ ml	1.600 >	poor	(-)
40	76	M	chr. bronchitis	lung cancer	history	(+)	(+)	CMX 500 mg × 3	7	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^7$ /ml → (-)	0.025	excellent	(-)
41	72	M	chr. bronchitis		history	(+)	(+)	CMX 250 mg × 3	7	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^7$ ml → (-)	0.013	excellent	(-)

SAB : selective alveolobronchography

Pulmonary scintigram

Bronchography

done : (+)

CFS : cefsulodin, CMX : cefmenoxime

*P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*,*S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*,*H. influenzae* : *Haemophilus influenzae*

Table 2-8 Summary of patients treated with cephem antibiotics inhalation

Case	Age	Sex	Diagnosis	Fundamental disease	Definite of diagnosis	Broncho graphy	Pulmonary scintigram	Drug	Day	Causative organism	MIC ml	Efficacy	Side effects
42	70	M	chr. bronchitis		history	(-)	(-)	CMX 100 mg × 3	7	<i>H. influenzae</i> $5 \times 10^8$ ml → (-)	N.T.	good	(-)
43	60	M	chr. bronchitis		history	(+)	(+)	CMX 100 mg × 3	7	<i>H. influenzae</i> $3 \times 10^7$ ml → (-)	0.025	good	(-)
44	78	M	chr. bronchitis	cerebral vascular disease	history	-	-	CMX 250 mg × 4	14	<i>S. pneumoniae</i> $3 \times 10^8$ ml → (-) <i>H. influenzae</i> $2 \times 10^7$ ml → (-)	N.T.	good	(-)
45	82	M	chr. bronchitis	cerebral vascular disease	history	-	-	CAZ 500 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> $4 \times 10^7$ ml → (-)	3.13	good	(-)
46	48	M	chr. bronchitis		history	-	-	CAZ 500 mg × 3	7	<i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^8$ ml → (-)	0.75	good	(-)
47	48	FM	chr. bronchitis	RA	history chest X Ray			CMX 100 mg × 3	16	<i>H. influenzae</i> $2 \times 10^8$ ml → (-) <i>S. pneumoniae</i> $8 \times 10^8$ ml → (-)	N.T.	good	(-)
48	72	M	chr. bronchitis		history			CFS 100 mg × 3	7	<i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^8$ ml - <i>P. aeruginosa</i> $3 \times 10^7$ ml	N.T.	poor	(-)

SAB: selective alveolar bronchography

Pulmonary scintigram done ( )

Bronchography

CMX: cefmenoxime, CAZ: ceftazidime, CFS: cefsulodin

*H. influenzae*: *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*

臨床的副作用は全例につき、臨床検査は可能な限りセフェム剤吸入投与前後の赤沈、一般検血、血液生化学検査を測定し検討した。

7) 各セフェム剤吸入時の血中、尿中濃度

次の3群でセフェム剤吸入開始後の血中、尿中濃度を測定した。

① 対象

- a) 呼吸器疾患のない高齢者3症例
- b) 閉塞性肺疾患を有する非感染症10症例
- c) 慢性下気道感染症10症例

② 検討薬剤

- a) : CMX, CFS
- b) : CTM, CMX, CPZ, CAZ, CFS
- c) : CTM, CMX, CPZ, CAZ, CFS

③ 濃度測定法

血中、尿中濃度は、検定プレートを用いるカップ法で測定した。培地は trypticase soy agar (BBL) を用い、CFS に対しては *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490, その他の抗生物質は *Proteus mirabilis* を検定菌とした。標準曲線は pH 7.2 のリン酸緩衝液の希釈系列にして作成し、濃度を最小自乗法により計算で求めた。

8) 喀痰中濃度の測定

① 対象

慢性下気道感染症2症例

② 検討薬剤

CMX, CAZ

③ 濃度測定法

各症例の喀痰中濃度は、喀痰に 20% N アセチルシステイン液 1/5 量を加えてホモジナイズして血中濃度と

同様の方法で測定した。

II. 基礎的研究：好中球破壊産物の抗生物質の化学療法効果におよぼす影響

1) II の

DPB において緑膿菌感染症が生じる場合細気管支領域での炎症病巣が慢性化し、繰り返し感染のたびに、好中球遊走、貪食、殺菌が行われるものの、喀痰喀出不全や蓄痰のために、好中球の自己崩壊が生じ、スーパーオキシド、プロテアーゼ等その破壊産物による細気管支壁の障害が次第に強くなる。平滑筋力の弱い細気管支ではますます蓄痰は喀出し難くなり、cell debris の多い状態となる<sup>12)</sup>。したがって好中球の破壊産物が緑膿菌感染症に対する吸入療法無効性をもたらす要因と考えられたので、以下の実験を行った。

2) 方法

① 検討菌種

*Streptococcus pneumoniae* (肺炎球菌), *Haemophilus influenzae* (インフルエンザ菌), *P. aeruginosa* (緑膿菌)

② 検討薬剤

CAZ

③ destroyed-WBC の作成

静脈血 40 ml (ヘパリン加) に、1/4~1/5 量の 6% デキストラン生理食塩水を混入し、30 分間放置し、上清をフィコールコンレイ 10 ml に混入し、500 G, 30 分間遠心分離を行い多核白血球を分離した。低張食塩水により赤血球を溶血させ、最終的にヒト多核白血球を  $5 \times 10^7$ /ml になるように、ハンクスゲル液にて調整した。この採取した直後の多核白血球を viable WBC (以下 vWBC) とした。この vWBC 液をソニケーターにて

Table 3. Diagnosis of patients in cephem antibiotics inhalation therapy

Diagnosis	No. of cases	No. of episode	Clinical efficacy (%)
BE	20	29	16/29 55%
DPB	5	16	4/16 25%
CPE	8	22	16/22 73%
CB	15	15	12/15 80%
Total	48	82	48/82 59%

BE : bronchiectasis

DPB : diffuse panbronchiolitis

CPE : chronic pulmonary emphysema

CB : chronic bronchitis

破壊し、destroyed WBC (以下dWBC)とした。

④ ヒト血清の調整法

Volunteerの静脈血を血清分離し、ただちにその血清を反応系に最終10%となるように加えた。

⑤ 実験方法

0.1%ハンクスゲル液を培養液とし、DPB患者から分離した mucoid 型で serum sensitive の緑膿菌と vWBC が各々 1 : 1 になるように調整した。dWBC は vWBC 数に相当量を加えた。この菌液中に CAZ を 1, 10, 100 MIC となるように加えて 37°C にて、振盪培養器にて培養し、経時的に菌数を測定した。さらに上記各培養液にヒト血清を加え同様に菌数測定を行った。

III. 成 績

1. 臨床的研究成績

(1) 吸入薬剤の選択

Table 1 に健康成人男子 3 名の上記方法により吸入せしめた時の各薬剤の苦味、刺激臭咳嗽反射の有無等の宿主反応を示した。

ABPC, CMZ は吸入時、苦味、刺激臭が強く、咳嗽反応をおこし吸入療法を施行するには不適当な抗生剤であると考えられた。他の薬剤では、CPZ は苦味、CMX は軽度の刺激臭、CTX は軽度の苦味と刺激臭があり、いずれも高濃度にするとその傾向が強まっている。しかしながら CMZ と ABPC を除き、いずれの薬剤も吸入療法に耐えることができる程度であり、以下上記薬剤を用いて吸入療法に関する臨床的検討を実施した。

(2) セフェム剤吸入療法成績

1) 疾患毎効果

Table 2 に今回検討した症例の診断名、基礎疾患、薬剤名と投与量、起炎菌の消長、最小発育阻止濃度 (MIC)、臨床効果、副作用の有無などのまとめを示した。

Table 3 には疾患別の各種セフェム剤の使用例数とその有効率をまとめて示した。すなわち CB で 80% と最も高く、ついで CPE が 75% であり、最も対象の多かった BE で 55%、最難治疾患である DPB で 25% と低率であった。

2) 起炎菌別薬剤別細菌学的効果

Table 4 には各病原菌に対する各種セフェム剤の吸入療法による菌消失率を示した。Table 2 に示したごとく、起炎菌のうち *P. aeruginosa* 以外の *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *S. pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* (*B. catarrhalis*), *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Ser-*

Table 4 Eradication rate of causative organisms after cephem inhalation therapy

	Cefmenoxime	Cefsulodin	Cefoperazone	Ceftazidime	Cefotiam	Cefotaxime	Total	Eradication rate
<i>Branhamella catarrhalis</i>	4/4			1/1		1/1	6/6	100%
<i>Haemophilus influenzae</i>	13/13						13/13	100%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5/5		2/2	1/1			5/5	100%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3/3		1/1				4/4	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0/2		0/10	2/7			14/46	30%
<i>Staphylococcus aureus</i>			1/1		2/2		2/2	100%
<i>Serratia marcescens</i>						1/1	1/1	100%
Total	25/27	12/27	4/14	4/9	2/2	1/1	48/50	60%

Table 5. Eradication rate for *Pseudomonas aeruginosa* infection of chronic respiratory disease after cephem inhalation therapy

	No. of cases	No. of episodes	Eradication rate
BE	13	17	(5) 29.4 %
DPB	5	15	(1) 6.7 %
CPE	4	10	(7) 70 %
CB	4	4	(1) 25 %
Total	26	46	(14) 30 %

( ): Eradication number

BE : bronchiectasis

DPB : diffuse panbronchiolitis

CPE : chronic pulmonary emphysema

CB : chronic bronchitis

Table 6. Bacteriological effect on MIC of *Pseudomonas aeruginosa* infections for each cepheps

	100 $\geq$	50	25	12.5	6.25	3.13 $\mu$ g/ml	Total
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (No)	11	5	1	5	5	11	38
Eradication (No)				1	3	7	11
Eradication rate	0 %	0 %	0 %	20 %	60 %	64 %	28.9 %

*ratia marcescens* (*S. marcescens*) の各治療薬剤に対する MIC 値は 6.25  $\mu$ g/ml 以下の感受性菌であった。緑膿菌以外の菌種ではセフェム剤の 100 mg 1 日 3 回、7 日間の吸入療法が中心であり、投与量を増やして 1 回 250 mg、さらには 500 mg の吸入とした場合も含めて 34 症例のすべてに有効以上の臨床成績が得られた。一方、緑膿菌感染症では 46 感染エピソードの内 16 感染でのみ有効で、菌消失率も 34.7 % と低率であった。

### 3) 緑膿菌感染症における低有効率の解析

Table 5 に疾患別の緑膿菌感染症に対する菌消失率を比較した成績を示した。CPE 例では 70 % の消失率が認められたが、BE、DPB および CB のいずれも低消失率 (6.7 % ~ 29.4 %) であった。ことに DPB においては 15 感染エピソード中 1 例のみに菌消失を認めた。また CB の無効 3 症例は脳血管障害を基礎疾患にもちそのすべてには気管切開が施行されていたものである。

Table 6 には使用セフェム剤の緑膿菌に対する MIC と菌消失率の関係を示した。各セフェム剤に

3.13  $\mu$ g/ml の MIC 値の感受性菌では 64 % が除菌され、MIC のすぐれている本菌は除菌され易い傾向が確認された。しかし、感受性菌でも効果が得られない場合もあり DPB の 2 症例では共に 3.13  $\mu$ g/ml の感受性菌であったが、1 症例で菌消失は認められなかった。この DPB の無効症例は Table 3 の症例 No.11 であり、CFS 250 mg 1 日 3 回の吸入療法で 4 日後に菌陰性化、咳嗽と喀痰量の減少など臨床症状も改善したが、継続投与中に再度緑膿菌が出現したものである。この緑膿菌は CFS に対して 50  $\mu$ g/ml と耐性化していた。

### (3) CMX 吸入治療前後の呼吸機能 (1 秒量)

症例 No.40, No.41 の慢性気管炎でのインフルエンザ菌感染時の吸入療法前後の 1 秒量を測定した。CMX の 500 mg 吸入前と吸入直後 15 分、30 分、60 分に有意な 1 秒量の変化はなく臨床的にも気道閉塞症状は引き起こさなかった。吸入液の中にあらかじめ気道過敏性対策としてサルブタモールを使用しており、その効果も考えられるが咳嗽もなく、臨床症状も改善し

て2症例共に著効であった。

#### (4) 副作用

セフェム剤吸入治療中の副作用としては48症例, 82感染エピソード中4例(5%)に認められ, 1例は症例No.10でCFS 100 mg吸入時, urticariaが認められた。またCAZ高濃度使用時の口内炎の出現症例(No.17, 25)と, CPZ吸入後の咳嗽誘発例No.26では吸入療法は続行不能であった。また吸入治療前後で検索し得た62例での血液生化学検査上の肝腎機能等の異常は認められなかった。

#### (5) 各セフェム剤吸入後の血中, 尿中濃度の成績

##### 1) 呼吸器疾患のない高齢者群における成績

肝腎機能が正常で呼吸器疾患をもたない高齢者3症例に, CMX 100 mg, 250 mg, 500 mg, CFS 250 mgを超音波ネブライザーで吸入せしめ, 吸入後30分, 1時間, 2時間, 4時間の各血中濃度6時間までの尿中排泄率の測定をした結果では, CMX 500 mgの高濃度の吸入にて血中濃度測定可能(ピークは0.16  $\mu\text{g/ml}$ )

であった。また, CMX 100 mg, 250 mg, CFS 250 mg吸入時は血中濃度は測定感度以下であったが, 尿中排泄は認められ, 各々の尿中排泄量の全量は, 2.55 mg, 0.96 mg, 1.63 mgであった。

##### 2) 閉塞性肺疾患を有する非感染症における成績

閉塞性肺疾患を有する非感染症患者に, CTM, CMX, CPZ, CAZ, CFSを各々2例ずつ前述の方法にて100 mg, 300 mg, 500 mgを吸入せしめ, 30分, 1, 2, 4時間の血中濃度, 6時間までの尿中排泄率を測定した結果では, CPZ 1例, CAZ 2例の500 mg投与時にもみそれぞれ1.23, 2.15, 2.13  $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度が認められた。また, 尿中排泄率は全被検例で2%~5%であった。

##### 3) 呼吸器感染症例における成績

Table 7に各症例のセフェム剤吸入後の血中, 尿中濃度を示した。CTM 1例, CMX 2例, CFS 1例に対する各100 mg吸入時では, 血中濃度は測定感度以下であるが, 尿中への排泄が認められた。また, CPZ,

Table 7. Sputum concentration and urine excretion rate after cephem inhalation therapy

Case no.	Diagnosis	Cephem	Dose	Serum concentration (peak)	Urin excretion rate (6 h)
2	BE	CTM	100 mg	not detectable	0.74 %
3	BE	CMX	100 mg	not detectable	1 %
14	BE	CAZ	500 mg	0.18 $\mu\text{g/ml}$	6.2 %
15	BE	CAZ	250 mg	not detectable	2 %
17	BE	CAZ	500 mg	0.17 $\mu\text{g/ml}$	3 %
21	DPB	CPZ	500 mg	1.245 $\mu\text{g/ml}$	11.3 %
23	DPB	CPZ	100 mg	not detectable	1 %
25	DPB	CAZ	500 mg 1,000 mg	0.12 $\mu\text{g/ml}$ 0.37 $\mu\text{g/ml}$	5 %
27	CPE	CFS	100 mg	not detectable	10 %
43	CB	CMX	100 mg	not detectable	NT

BE: bronchiectasis

DPB: diffuse panbronchiolitis

CPE: chronic pulmonary emphysema

CB: chronic bronchitis

CTM: cefotiam, CMX: cefmenoxime, CAZ: ceftazidime, CPZ: cefoperazone, CFS: cefsulodin

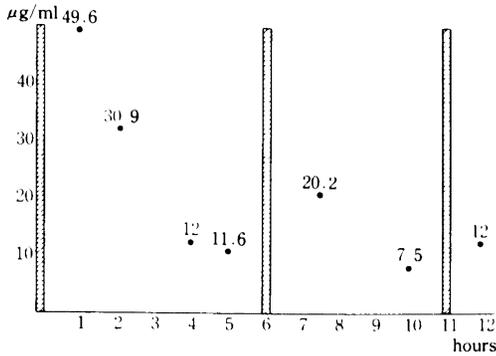


Fig. 1. H. M. bronchiectasis (No. 3) : Sputum in concentration after cefmenoxime (100 mg) inhalation therapy : Cansative agent (MIC 3.13  $\mu\text{g/ml}$ ) *Branhamella catarrhalis* Urinary excretion rate 1 %. Serum concentration, not detectable.  cefmenoxime Inhalation

CAZ にも 500 mg の高濃度では投与後血中の抗生物質濃度は測定が可能であり、呼吸器疾患のない高齢者での volunteer の成績と同様な結果を得た。尿中排泄率は、各疾患に明確な差異はなかったが、CPE の 1 症例で尿中排泄率が 100 mg 投与ながら 10 % と高値であったほか、No. 21 の DPB の血中濃度が高く、尿中濃度が高率に確認された (後記)。

#### 4) 各セフェム剤吸入直後の喀痰中濃度測定

① 気管支拡張症 (No. 3) の *B. catarrhalis* 感染症に対して、CMX 100 mg を吸入治療した時の成績を Fig. 1 に示した。この菌に対する MIC は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。吸入療法時の喀痰中濃度は、必ずしも病巣中薬剤濃度を反映するものとはいえないが、吸入後 5 時間でも MIC 以上の喀痰中濃度が得られた。本症例では本剤治療により感染菌は完全に消失し有効であった。

② DPB (No. 25) の緑膿菌感染に対して CAZ 1 回 1,000 mg 吸入治療時の血中濃度と 6 時間までの尿中排泄率を測定し、同時に全身投与と比較するため、CAZ 1 g 点滴静注時の血中濃度と尿中排泄率について同一症例で比較した。本症例は喀痰喀出困難が持続しておりまた気管支拡張剤の経口投与にて動悸等の訴えがあるため、1 回に吸入する生理食塩水を 30 ml とし、0.5 % サルブタモールの 0.3 ml と CAZ 1,000 mg とを同時に吸入させた。口腔内唾液および喀痰は、吸入中および吸入直後にはできるだけ喀出させた。本症例での血中濃度はピーク値が 0.37  $\mu\text{g/ml}$  と低濃度であ

ったが測定可能で血中への移行が認められた。本症例のこの菌に対する MIC は 100  $\mu\text{g/ml}$  と耐性菌であり、MIC 以上の喀痰中濃度が一時的に 200  $\mu\text{g/ml}$  以上の高濃度を得られたにもかかわらず、細菌学的に無効であった。一方、同一症例で検討した CAZ 1 回 1 g の全身投与では、喀痰中濃度はすべて測定感度以下であり、気道への移行が著明に低率が気道内での不活化が考えられた。

#### (6) 炎症細胞診

呼吸器感染症における抗菌剤の化学療法効果を見る上で喀痰炎症細胞診は有用であり、当教室ではルーチンに施行している。吸入療法の前後での炎症細胞診の検索を教室の常法<sup>13)</sup>にて行った。

症例 No. 21, No. 25 では DPB の緑膿菌感染例であり、我々の教室で報告しているように Cell debris がきわめて多く、好中球、線維も多い所見であった (DNF)<sup>13)</sup>。また症例 No. 14, No. 15 はそれぞれ BE の緑膿菌感染であったが、吸入後 4 時間までの短時間の検索であったためか、炎症細胞や菌形態には変化がなかった。また DPB ではこれまでの我々の検討成績と同様、通常の慢性気管支炎症例に比して vivid な好中球が少ない傾向にあった。

#### IV. 基礎的研究成績：喀痰中好中球および好中球破壊産物 (dWBC) による抗生物質の化学療法効果におよぼす影響

##### (1) 各種細菌に対する CAZ の殺菌効果

1) インフルエンザ菌、肺炎球菌および緑膿菌培養液に対して CAZ 濃度を 3 段階 (1, 10, 100 MIC) に加えて培養し、直後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、6 時間、12 時間、24 時間、48 時間後に各菌数を測定した。

肺炎球菌とインフルエンザ菌では CAZ の 3 段階濃度のいずれにおいても本薬剤での効果が菌増殖期に作用するため、菌消失に 6~12 時間を必要とした。一方緑膿菌は 10<sup>7</sup>/ml と接種菌量が多かったためか、10 MIC の濃度でも 48 時間までの追求では菌消失に到らず、100 MIC のみ 48 時間後に菌消失をみた。

##### (2) 緑膿菌に対する CAZ の殺菌効果におよぼす vWBC と dWBC の影響

###### 1) vWBC の殺菌効果におよぼす影響

Fig. 2 に緑膿菌培養系における vWBC, CAZ 添加時の成績を示した。すなわち緑膿菌に vWBC を加えた系 (e) は (a) の control とまったく同様であるが、さらに vWBC を加えた系 (f, g, h) は vWBC を加えない系 (b, c, d) に比較し著明な相乗効果が認められている。

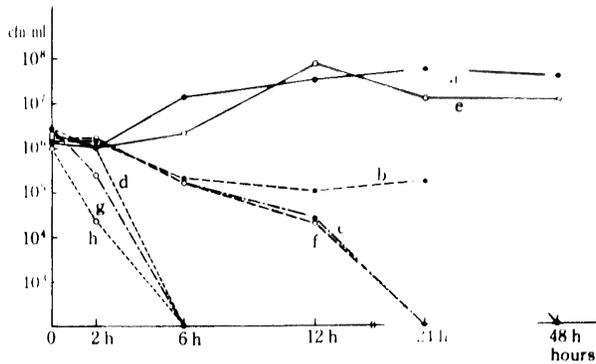


Fig. 2. Growth curve of *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) with viable WBC and ceftazidime (CAZ)

- a *P. aeruginosa* ●—●
- b *P. aeruginosa*+CAZ 1 MIC ●- -●
- c *P. aeruginosa*+CAZ 10 MIC ●- · -●
- d *P. aeruginosa*+CAZ 100 MIC ●- · · -●
- e *P. aeruginosa*+WBC (viable) ○—○
- f *P. aeruginosa*+WBC (viable)+CAZ 1 MIC ○- -○
- g *P. aeruginosa*+WBC (viable)+CAZ 10 MIC ○- · -○
- h *P. aeruginosa*+WBC (viable)+CAZ 100 MIC ○- · · -○

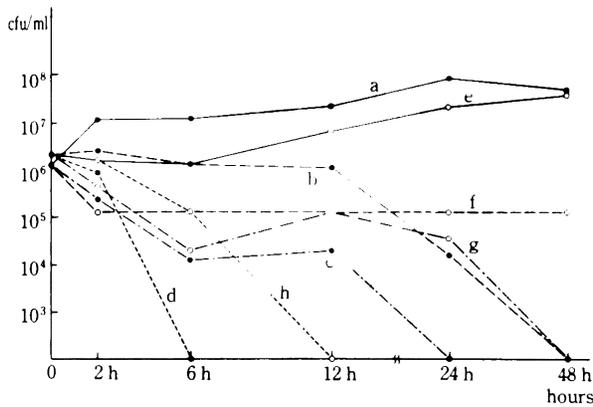


Fig. 3. Growth curve of *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) with destroyed WBC and ceftazidime (CAZ)

- a *P. aeruginosa* ●—●
- b *P. aeruginosa*+CAZ 1 MIC ●- -●
- c *P. aeruginosa*+CAZ 10 MIC ●- · -●
- d *P. aeruginosa*+CAZ 100 MIC ●- · · -●
- e *P. aeruginosa*+WBC (destroyed) ○—○
- f *P. aeruginosa*+WBC (destroyed)+CAZ 1 MIC ○- -○
- g *P. aeruginosa*+WBC (destroyed)+CAZ 10 MIC ○- · -○
- h *P. aeruginosa*+WBC (destroyed)+CAZ 100 MIC ○- · · -○

2) dWBCの殺菌効果におよぼす影響

Fig. 3に示すように、dWBC加培養液(f,g,h)ではvWBC加系とまったく逆に、それぞれの薬剤の効果を

抑制した。特にこの系でCAZ 1 MIC加の実験(f)では48時間でも菌は死滅せず、薬剤がdWBCにより不活化されたものと考えられた。

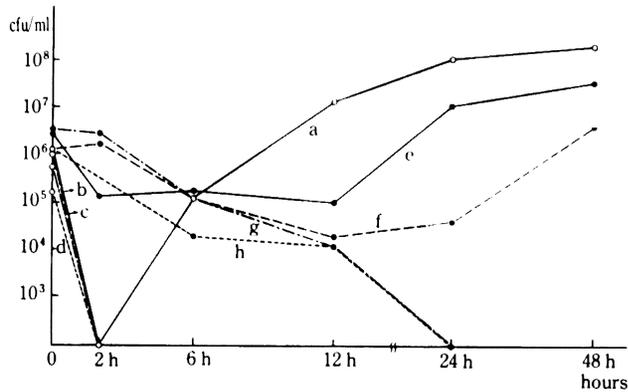


Fig. 4. Growth curve of *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) with viable or destroyed WBC, 10% Serum and ceftazidime (CAZ)

- |   |  |           |
|---|--|-----------|
| a | <i>P. aeruginosa</i> + WBC (viable) + 10% Serum                  | ○—○       |
| b | <i>P. aeruginosa</i> + WBC (viable) + 10% Serum + CAZ 1 MIC      | ○- - -○   |
| c | <i>P. aeruginosa</i> + WBC (viable) + 10% Serum + CAZ 10 MIC     | ○·- - -○  |
| d | <i>P. aeruginosa</i> + WBC (viable) + 10% Serum + CAZ 100 MIC    | ○- - - -○ |
| e | <i>P. aeruginosa</i> + WBC (destroyed) + 10% Serum               | ●—●       |
| f | <i>P. aeruginosa</i> + WBC (destroyed) + 10% Serum + CAZ 1 MIC   | ●- - -●   |
| g | <i>P. aeruginosa</i> + WBC (destroyed) + 10% Serum + CAZ 10 MIC  | ●·- - -●  |
| h | <i>P. aeruginosa</i> + WBC (destroyed) + 10% Serum + CAZ 100 MIC | ●- - - -● |

3) 緑膿菌に対するCAZと血清の殺菌効果およびdWBCの影響

Fig. 4に、緑膿菌培養系においてvWBCあるいはdWBC, 10%血清, CAZ添加時の実験成績を示す。

vWBCと10%血清の混合培養系において、緑膿菌はserum sensitiveでもあり、(a)で示されるように2時間値で感度以下まで減少するが、補体の消費に伴い、菌数は6時間値で立ち上がっている。一方、(e)で示すようにdWBCと10%血清の共存下では、菌数は一時的な減少をみたのみで、12時間目以後は増加した。vWBCと10%血清にCAZをさらに添加した場合は2時間までに菌の消失がみられた(b, c, d)。一方、dWBC 10%血清, CAZの併用では10 MIC, 100 MICでの高濃度において24時間後に菌の死滅が認められるものの、vWBC存在下の(c), (d)と比較し菌の死滅時間が著しく延長している。以上の結果から、好中球破壊物がCAZと同様に補体の作用をも不活化することが推察された。

#### V 考 察

慢性呼吸器感染症に対する局所療法としての抗生物質吸入療法は、全身投与が無効な難治性慢性呼吸器感染症に対して、よりその有用性が期待される。前述したように、我々は抗生物質を局所投与した場合、アミ

ノ配糖体剤は肺胞により、 $\beta$ -ラクタム剤は気管支壁より吸収されるという実験成績を報告した<sup>9)</sup>。また、マウス肺炎桿菌性実験肺炎を場とするセファゾリンの気道吸入による治療効果を指摘してきた<sup>14)</sup>。この研究において、血中、肺内濃度測定成績から $\beta$ -ラクタム剤が気管支壁へ着床する性質が強いという可能性がゆえに、気道末梢病巣部への薬剤到達が低下することを推察している。しかし、このことは同時に気管支炎などのように、気管支壁病巣に存在する細菌に効果が期待する点で、セフェム剤吸入療法がアミノ配糖体剤吸入療法より利点があると考えられる。これらの事実をふまえ、 $\beta$ -ラクタム剤、特に進展の著しい注射用セフェム剤に焦点をあてて本研究を行ったものである。なお新しくセフェム剤を臨床使用するにあたっては、個々の薬剤のpHや刺激性などに関する十分な調査検討が必要であると思われたので、まず少量投与から始めてその安全性を確認の上で吸入治療実験を開始することとした。

今回の検討で全身投与方法を行わずに、セフェム剤吸入療法により、緑膿菌以外の高感受性菌には、慢性呼吸器感染症の疾患に関係なく100 mg 1日3回7日間の吸入にすべて除菌され、有効な成績を得たことは特筆してよいと思われる。またインフルエンザ菌感染症

において、CMXの1回500mg 1日3回の吸入7日間治療により、解熱、咳嗽の減少、喀痰の減少が早期に生じ、著効を得たことから、吸入療法は全身投与法に比して劣らない治療法となりうる可能性がある。すなわち緑膿菌感染症を除き適切なセフェム剤による吸入療法は、慢性呼吸器感染症に対するすぐれた治療であると結論されよう。耐性化の問題は緑膿菌以外ではすべて除菌されているため、注意は要するものの、その危険性は少ないものと考えられる。

一方、当科での喀痰内細菌叢定量培養法による慢性呼吸器感染症の起炎菌をみると、1987年でもインフルエンザ菌、肺炎球菌、ブランハメラ、緑膿菌、黄色ブドウ球菌が5大起炎菌であることにここ10年間変わらない。したがってアミノ配糖体剤が肺炎球菌に無効であるので、肺炎球菌にも強い抗菌力をもつセフェム剤吸入療法の有用性が推測された。しかし緑膿菌感染症に対しては、我々がアミノ配糖体剤吸入療法についても報告してきたように、両系統薬剤とも吸入療法での有効性が低いという臨床的経験がある。その理由の一つとして肺吸入シンチグラムの欠損部位にみられるような病巣気道での換気不全状態があげられる。特に緑膿菌感染症を生じる例では、この欠損が著明で末梢気道に薬剤が到達し難い病態すなわちCentury pattern等の存在が指摘されている<sup>15,16)</sup>。

さらに、特に緑膿菌感染症においては教室の松本が長年指摘したごとく<sup>17)</sup>、炎症細胞診やSAB所見からもその理由は推測できる。すなわち大量の気道分泌物の貯留により吸入薬剤が内部に浸透し難く、吸入薬剤が十分な時間、有効濃度として病巣気道内に到達し難いことが、低有効性の大きな要因であると思われる。このような慢性難治性呼吸器感染症はDPBや、重症のBEであるのが普通である。吸入後の薬剤は、1)気道分泌物と共に排泄(喀出)、2)血中への移行、3)気道分泌物による不活化の3因子が考えられる。特に1)、3)の要因が重要である。

前述したように緑膿菌感染症を生じる慢性呼吸器感染症では、肺気道系の高度な荒廃が生じており、気道の過分泌が持続して膿性喀痰をみることが多い。ことにDPBのSAB所見にみられるように気管支や細気管支領域の狭窄、中断、および狭窄後拡張(bronchioloectasis)、細気管支内分泌物貯留のため肺泡造形不良が存在する。また、これも我々が幾度も強調してきたように、DPBの喀痰の炎症細胞診所見でcell debrisが主体であり、マクロファージもきわめて少なく、安定期ではvividな好中球が少ないことが多い<sup>18)</sup>。そこで著者らは、DPBを想定した*in vitro*の実験系を

作り、緑膿菌、vWBC、dWBC、血清、抗生物質の相互関係を追求した。dWBCを添加し、DPB患者の喀痰に類似させた緑膿菌培養系の成績から、dWBCによって抗生物質(CAZ)のみならず、補体も不活化されることが推定された。この結果は、緑膿菌感染を伴うDPB症例における吸入療法の無効性を支持するものである。以上の成績は、好中球のDNAと吸入抗菌剤がinteractionし薬剤の不活化をきたし<sup>19)</sup>、また膿性喀痰では好中球の産生によるelastase活性が有在し、補体系を破壊し補体の重要な作用であるオプソニン効果が低下するとした報告からも裏付けられる<sup>19)</sup>。この他に、緑膿菌自体の毒性としては外毒素、外酵素による組織障害があり、elastaseは補体を破壊し、IgG、IgA、SiGAを破壊するなどの作用を有し、さらには白血球の走化食菌作用の減弱を引き起こすことが知られている。また緑膿菌感染症では薬剤に容易に耐性化し易いことも重要な菌側の難治要因の一つである。

以上の点から緑膿菌性慢性呼吸器感染症に対する吸入療法については、著しく慎重である必要があり、むしろ抗生物質吸入療法に代わる新しい治療法の開発が望まれ、今日のerythromycin少量投与方法もその一つといえよう。

一方、耳鼻科領域にて基礎的実験においてgentamicin 20 mg/mlの濃度にて鼻粘膜の線毛運動障害の不可逆的変化をもたらすと報告もあり<sup>20)</sup>、今後吸入療法による気管支線毛の運動障害など薬剤による副反応の有無を明確にしなければならない。また本研究中urticariaが1例に出現しており、吸入薬剤といえども肺より吸収されており、全身的投与と同様に薬剤アレルギーに関しては十分な注意が肝要であることを示唆している。

以上セフェム剤吸入療法の有効性と問題点を論じてきたが、抗生物質吸入療法の今後の展望として抗生物質の全身投与と併用療法のあり方も検討の要があろう。

今回の単独セフェム剤吸入療法の成績から経口投与が無効である外来患者でも、自宅で施行できる可能性もあり、入院を必要とせず通院治療ができる利点も示唆された。前述したように、吸入薬剤が経時的に喀痰と共に喀出され、病巣への薬剤移行が少なくなると同時に、喀痰が吸入薬剤の病巣到達を阻害するものであることから、本療法施行前に体位ドレナージや通常の吸入による気道ドレナージを十分に図ることが、有効性を高めるために大切である。

今後さらに検討薬剤を増やして、吸入療法に使用可能な薬剤についての有用性と注意点を確立してゆくことが必要となろう。

稿を終えるにあたり、終始御懇切な御指導ならびに御校閲を賜った長崎大学熱帯医学研究所内科松本慶蔵教授に深甚の謝意を表すると共に、本研究に御協力をいただいた当教室内科医局員に謝意を表します。

#### 文 献

- 1) 田口幹雄, 隆杉正和, 坂本 翊, 松本慶蔵, 野口行雄: 吸入療法その後。臨床成人病 13: 121~125, 1983
- 2) Bryson V, Sansome E, Laskin S: Aerosolization of Penicillin solution. Science: 33~35, 1944
- 3) Hill S, Morrison H, Burnett D, Stockley A: Short term response of patients with bronchiectasis to treatment with amoxycillin given in standard or high doses orally or by inhalation. Thorax 41: 559~565, 1986
- 4) Hodson M E, Penketh A R, Bathen J C: (1981) Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. Lancet ii, 1137~1139
- 5) Nolan G, Mctuor P, Levison H, Fleming P C, Corey M, Gold R: Antibiotic prophylaxis in cytic fibrosis: inhaled cephaloridine as an adjunct to oral cloxacillin. J Pediatr 101: 626~630, 1982
- 6) 小田切繁樹, 他: 難治性広範性慢性下気道感染症に対する抗生剤ネブライザー療法。第61回日本感染症学会 1987. 4 東京
- 7) 小西一樹: 抗生物質の吸入・注入療法。呼吸 3: 376~380, 1984
- 8) 沖 和彦, 藤井紀彦, 長田 健, 宮本宏明, 竹山博泰, 藤田淳一, 長田高寿: 抗生剤の吸入療法トブラマイシン及びセフォペラゾン吸入療法の検討。医療 40: 165, 1986
- 9) 野口行雄: 抗生物質の気管支肺胞系における吸収に関する研究。Chemotherapy 30: 425~436, 1982
- 10) 野口行雄, 田口幹雄, 隆杉正和, 坂本 翊, 松本慶蔵: Dibekacin の吸入療法に関する研究。Jap J. Antibiotics. 36~12, 3405~3410, 1983
- 11) 松本慶蔵: 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34: 316~330, 1986
- 12) 松本慶蔵, 貞先宏則, 中山隆英: 感染症成立の新しい観点: 総論。化学療法の領域 4: 843~848, 1988
- 13) 原田知行, 大石和徳, 隆杉正和, 永武 毅, 松本慶蔵: 慢性呼吸器感染症における喀痰炎症細胞診び慢性汎細気管支炎を中心として。日胸疾会誌 24: 30~35, 1986
- 14) 野口行雄, 松本慶蔵, 田口幹雄, 永武 毅, 宇塚良夫, 宮崎昭行, 万富直人, 吉田俊行: マウス実験肺炎における吸入療法に関する研究。Chemotherapy 18 (Suppl) 252~253, 1980
- 15) 村田喜代史, 藤堂義郎, 伊藤春海, 鳥塚亮爾: びまん性汎細気管支炎 (DPB) の肺シンチグラム。臨放 735~736, 1984
- 16) 竜神良忠, 伊藤新作, 春日宏友, 沢木政好, 堅田均, 成田 啓, 浜田信夫, 三上理一郎: エロゾール吸入肺シネシンチグラフィによる気道粘液線毛輸送機構の研究—びまん性汎細気管支炎肺気腫症, および慢性気管支炎の比較検討—。日胸疾会誌 22: 479~484, 1984
- 17) 慢性呼吸器感染症における起炎菌の動態と細胞学的治験および喀痰中抗生物質の動態新見 (付気道観察図): 日本胸部臨床 30: 17~25, 1971
- 18) Potter J L, Matthews L W, Lenim F J, Spector S: Binding and interaction of antibiotics by DNA in pulmonary excretions. Ann. N. Y. Acad. Sci, 106: 692~697, 1963
- 19) Stockley R A, Hill S L, Morrison H M, Starkie C M: Elastolytic activity of sputum and its relation to purulence and to lung function in patients with bronchiectasis. Thorax 39: 408~413, 1984
- 20) 坪川俊仁, 齊藤 等, 高波二三, 黒川泰資, 松本順雄: 慢性副鼻腔炎に対する硫酸ゲンタマイシンネブライザー療法の基礎と臨床。耳鼻臨床 80: 1729~1739, 1987

## CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY ON INHALATION THERAPY WITH CEPHEM ANTIBIOTICS FOR BACTERIAL LOWER RESPIRATORY INFECTIONS

Mikio Taguchi

Kawatana National Hospital, Kawatana-cho, Higashisonogi gun, Nagasaki, Japan

We evaluated the usefulness of inhalation therapy with cephem antibiotics in 48 patients with bacterial respiratory infections: 20 cases of bronchiectasis, 5 of diffuse panbronchiolitis (DPB), 8 of chronic pulmonary emphysema complicated with infection, and 15 of chronic bronchitis. The causative organisms isolated from these patients were 2 strains of *Staphylococcus aureus*, 8 of *Streptococcus pneumoniae*, 6 of *Branhamella catarrhalis*, 13 of *Haemophilus influenzae*, 4 of *Klebsiella pneumoniae*, 1 of *Serratia marcescens*, and 46 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, respectively. A total of eighty episodes of infections were mainly treated with cephem antibiotics. The MICs of causative organisms, except for *Pseudomonas aeruginosa* strains, were below 6.25  $\mu\text{g/ml}$ . Inhalation therapy against pathogenic organisms, sensitive to cephem antibiotics, provided good bacteriological effect in all episodes. However, the efficacy rate in the 46 episodes of *Pseudomonas aeruginosa* infection was as low as 34.7 %. This decreased the overall efficacy rate to 59 %. The serum concentration of each cephem antibiotic after inhalation therapy was below the detection limit at a dose of 100 mg per inhalation, but urinary excretion was observed. The serum concentration of each drug was measurable by increasing the inhalation dose. From the date of *in vitro* experiments employing a mixed culture system of a mucoid *Pseudomonas aeruginosa* strain, viable and destroyed polymorphonuclear leukocytes, human sera and different concentrations of ceftazidime, it was presumed that destroyed polymorphonuclear leukocytes inactivated not only ceftazidime but also complement component. This observation supports the low efficacy rate of the inhalation therapy with cephem antibiotics in the patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections, whose sputum contained a large amount of destroyed neutrophils.