

Aztreonam と piperacillin 併用時の肝機能値異常変動に対する
アデラピンの有用性の検討

林 嘉光¹⁾・伊藤 剛¹⁾・山田 保夫・松浦 徹

足立 晓・山本 和英・塙田勝比古・片桐 健二

伊藤 誠・武内 俊彦

名古屋市立大学第一内科*

¹⁾現: 春日井市民病院呼吸器科

花木 英和・多代友紀

名古屋市立東市民病院内科

加藤 實・岸本明比古

名古屋市立緑市民病院

加藤 錠一・吉友和夫

愛知県立尾張病院

加藤 政仁

NTT 東海総合病院

宇佐美郁治・黒木秀明

旭労災病院呼吸器内科

都筑瑞夫

愛知県厚生連足助病院

宮本忠寿

愛知県知多厚生病院

大野恒夫

愛知県厚生連尾西病院

伊藤朋文・日栄康樹・近藤芳正

国立療養所恵那病院内科

高田善介

三重県員弁厚生病院内科

菅栄

開成会かいせい病院

今井新平

医療法人幸会南陽病院

(平成4年9月28日受付・平成5年1月13日受理)

呼吸器、尿路細菌感染症症例に対して monobactam 系抗生剤 aztreonam (AZT) と penicillin 系抗生剤 piperacillin (PIPC) の併用療法を実施した 82 症例のコントロール群と上記の抗生剤併用に肝臓抽出製剤アデラピンを加えた 79 症例のアデラピン群のそれぞれの肝機能値

* 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

の変動を比較検討し、以下の成績を得た。

1. コントロール群は男性 44 例、女性 38 例で平成年齢は 60.8 ± 1.9 歳、アデラビン投与群は男性 46 例、女性 33 例で平均年齢は 63.5 ± 1.9 歳で両群間で性別、年齢に有意差はなかった。

2. 疾患別では、呼吸器感染症ではコントロール群 64 例、アデラビン群は 58 例、尿路感染症ではコントロール群 17 例、アデラビン群 16 例、その他の疾患の投与例はコントロール群 1 例、アデラビン群 5 例であった。

3. 臨床的な有効率はコントロール群 74.7%、アデラビン群 78.2% で有意差はないが、アデラビン群の有効率が高かった。

4. コントロール群とアデラビン群における S-GOT, S-GPT の異常変動症例の出現率は、それぞれ 25.6%, 11.4% であり、アデラビン群で出現率が有意に低下していた ($p < 0.05$)。

5. その他の臨床検査値異常、自他覚的副作用としてはコントロール群では発疹 1 例、食欲不振と恶心 1 例、好酸球增多 1 例、白血球数減少 1 例、アデラビン群では発疹 1 例、BUN 上昇 1 例がみられたが、治療継続中にあるいは治療の中止後正常に復し、重篤なものはみられなかった。

以上より、呼吸器感染症、尿路感染症症例に対する AZT, PIPC の併用療法において、アデラビン投与によって肝機能値の異常変動例の頻度が低下した。また、副作用も軽度のものであり、安全性の面でも問題はなかった。

Key words: aztreonam, piperacillin, adelavin, 肝機能異常、併用療法

抗生素による薬物アレルギーとしては第一に皮膚症状、次に肝障害が発生するといわれている。今日、新薬の開発が進み、薬剤の増加にともない肝障害の頻度も増えている¹⁾。さらに抗生素の併用により肝機能検査値異常の出現頻度がより高くなるといわれている^{2,3)}。アデラビンは肝抽出液とフラビンアデニンジスクレオチドを成分とした配合剤で肝細胞保護作用を有する薬剤である。我々は入院を必要とした各種感染症症例に対してモノバクタム系抗生素 aztreonam (AZT) と広域ペニシリン系抗生素 piperacillin (PIPC) の併用療法を行い、さらに症例を封筒法により無作為にアデラビン投与群と非投与群に分け、肝機能値異常変動に対するアデラビンの有用性について検討を行い、知見を得たので報告する。

1. 対象および方法

感染症に対する抗生素療法時の肝機能異常に対するアデラビンの効果を検討する目的で主として呼吸器、尿路感染症症例で以下の条件を満たす症例を対象とした。

1. 対象

対象は 1989 年 7 月から 1990 年 6 月まで当科と関連病院 12 施設 (Table 1) において経験した感染症症例である。年齢は 16 歳以上とし、感染症としての症状、所見が明確なもので、入院を必要とする症例を対象とした。すなわち、呼吸器感染症では発熱、膿性痰の喀

出、肺でのラ音聴取、白血球数增多、CRP 陽性、胸部 X 線上異常所見を認めた症例である。尿路感染症は排尿痛、残尿感、頻尿、下腹部痛、背部痛等の自覚症状、尿の異常所見、尿細菌陽性、白血球数增多、CRP 陽性等感染が明らかな症例である。なお、併用領域であることから重症度は中等症以上の症例とした。また呼吸器感染症症例では肺に基礎疾患のない症

Table 1.

First Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School
Nagoya Higashi Municipal Hospital
Nagoya Midori Municipal Hospital
Aichi Prefectural Owari Hospital
NTT Tokai General Hospital
Asahi Rosai Hospital
Asuke Hospital
Bisai Hospital
Chita-Kosei Hospital
National Sanatorium Ena Hospital
Inabe General Hospital
Kaisei Hospital
Nanyou Hospital

例に発症した肺炎を一次性肺炎、肺に基礎疾患のある症例に発症した肺炎を二次性肺炎とした。

次に、抗生素質投与前に S-GOT, S-GPT, アルカリリフォスファターゼ (以下 Al-p), 純ビリルピンを測定し、正常値である症例を対象とした。

なお、AZT, PIPC の皮内反応陽性例、 β -ラクタム系抗生素に対してアレルギーの既往のある患者、重篤な疾患で抗生素の有効性の判定が困難な患者、妊婦または妊娠の可能性のある患者は除外した。

2. 試験方法

封筒法にて、上記症例を無作為に選択し、アデラビン非投与群のコントロール群とアデラビン投与群のアデラビン群とに分けた。

3. 併用薬剤は原則として、肝庇護剤 (グルタチオン、グルタチオン製剤、VB 2 製剤)、ステロイド剤、解熱鎮痛剤、 γ -グロブリン製剤、非ステロイド系消炎剤、などの薬効評価に影響をおよぼすと考えられる薬剤の併用は避け、止むを得ず併用した場合は薬剤名、投与量、投与期間を記録することとした。

4. 投与計画、投与方法

投与方法は AZT 1 g, PIPC 2 g をそれぞれ生理食塩水 100 ml に溶解し、30 分かけてそれぞれ 1 日 2 回の点滴静脈注射を基本とした。アデラビン群ではアデラビン 9 号 1 ml を PIPC を溶解した生理食塩水 100 ml に混合して 1 日 2 回投与した。投与期間は 1~2 週間とし、中止時期は主治医が判断することとした。試験期間中 S-GOT, S-GPT のどちらかが 40 単位以上に上昇したときにトランスアミナーゼ異常変動ありとした。また S-GOT, S-GPT のいずれかの変動が 40 単位未満であっても、主治医がトランスアミナーゼ異常変動と判定した場合を主治医によるトランスアミナーゼ異常変動とし、別に検討した。

5. 試験の中止

AZT と PIPC の併用療法が無効の際には試験の中止とした。無効の判定は投与開始 3 日目以降に行い、重篤な副作用が発現した場合や主治医が本試験が不適当と判断した場合は試験を中止することとした。その際、投与中止時に所定の検査を行い、中止の理由、所見などを調査用紙に記入することとした。

6. 臨床検査項目および検査時期

以下の検査項目を試験開始前、開始後 7 日後、投与終了時に検査した。すなわち、胸部 X 線、末梢血検査 (赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分画)、血液生化学検査 (血清総蛋白、S-GOT, S-GPT, Al-p, γ -GTP, ビリルピン、LDH, BUN, クレアチニン、Na, K, Cl,

Ca), 尿検査 (蛋白、糖、沈渣)、赤沈、CRP の検査を行うこととした。

7. 効果判定基準

抗生素併用療法の効果判定は体温、自覚症状、白血球数、CRP、赤沈値などの改善を指標として次のような基準により主治医が判定することとした。

著効 (excellent): 本剤投与後 7 日以内に自他覚所見の著しい改善がみられたもの。

有効 (good): 本剤投与後 7 日以内に自他覚的所見の明らかな改善が見られたもの。

やや有効 (fair): 本剤投与後 7 日以内に自他覚的所見の軽度の改善がみられたもの。

無効 (poor): 本剤投与後 7 日以内に自他覚的所見の改善がみられなかったもの。

判定不能 (unknown): 臨床効果を判定できないもの。

8. 統計

各群の背景因子の比較について、性別は χ^2 検定、年齢は t 検定、疾患別とトランスアミナーゼの変動の比較は U 検定を用いた。検定は有意水準を 1%, 5% とした。

II. 結 果

今回の研究に登録された総症例数は男性 107 例、女性 81 例の計 188 例であった。この中脱落症例が 27 症例あり、検討症例数は 161 例で男性 90 例、女性 71 例、平均年齢 62.1 歳であった。呼吸器感染症症例は男性 75 例、女性 47 例の合計 122 例、平均年齢 62.4 歳であった。その内訳は一次性肺炎 68 例、二次性肺炎 30 例、急性下気道感染症 13 例、慢性下気道感染症 8 例、その他 3 例であった。尿路感染症 33 例は男性 12 例、女性 21 例で平均年齢 62.2 歳、その内訳は急性単純性膀胱炎 12 例、急性単純性腎孟腎炎 21 例であった。その他は白血球減少 3 例、腸管感染症 2 例、不明熱 1 例であった (Table 2)。

本試験の有効率は呼吸器感染症では 74.6%, 尿路感染症では 75.8%, その他 66.7%, 全体での有効率は 161 例中著効 34 例、有効 86 例、計 120 例、74.5% であった (Table 3)。アデラビン投与群とコントロール群の背景因子の比較では、症例数、性別、年齢、疾患に有意差はなかった。抗生素の臨床効果、有効率においても両群間に有意差はなかった (Tables 4, 5)。試験期間中 S-GOT, S-GPT のどちらかが 40 単位以上に上昇したときにトランスアミナーゼ異常変動とすると、投与 2 週間後と投与全期間において、アデラビン群が統計学的有意差をもって異常発現率が低かった (Fig. 1)。さらに主治医がトランスアミナーゼ異常変

Table 2. Distribution of cases categorized by disease and patient background

	No. of cases (Male: Female)	Age (Mean)	Duration of administration (days)
Respiratory tract infection	122 (75:47)	62.4	12.8±5.8
Primary pneumonia	68 (36:32)	58.6	12.2±5.2
Secondary pneumonia	30 (22:8)	69.0	13.0±7.4
Acute RTI*	13 (9:4)	62.0	12.8±6.1
Chronic RTI	8 (6:2)	68.3	11.3±3.8
Others	3 (2:1)	63.3	11.7±4.9
Urinary tract infection	33 (12:21)	62.2	11.9±4.2
Acute uncomplicated cystitis	12 (7:5)	69.1	11.9±3.7
Acute uncomplicated pyelonephritis	21 (5:16)	56.7	12.0±4.6
Others	6 (3:3)	64.6	8.8±3.2
Intestinal infection	2 (1:1)	62.5	8.5±2.1
Leukopenia, FUO**	4 (2:2)	65.8	9.8±3.1
	161 (90:71)	62.1	12.1±5.4

* Respiratory tract infection

** Fever of unknown origin

Table 3. Distribution of cases categorized by disease and clinical efficacy

	No. of cases	Evaluation					(%)
		excellent	good	fair	poor	unknown	
Respiratory tract infection	122	24	67	15	14	2	74.6
Primary pneumonia	68	17	35	9	6	1	76.5
Secondary pneumonia	30	4	16	3	7	0	66.7
Acute RTI*	13	0	11	2	0	0	84.6
Chronic RTI	8	2	4	1	1	0	
Others	3	1	1	0	0	1	
Urinary tract infection	33	9	16	7	0	1	75.8
Acute uncomplicated cystitis	12	4	4	3	0	1	66.7
Acute uncomplicated pyelonephritis	21	5	12	4	0	0	81.0
Others	6	1	3	0	1	1	
Intestinal infection	2	1	1	0	0	0	
Leukopenia, FUO**	4	0	2	0	1	1	
	161	34	86	22	15	4	74.5

* Respiratory tract infection

** Fever of unknown origin

動と判定した症例を加えてもアデラビン群でその発現率は低率であった (Fig. 2)。γ-GTP の異常発生率に関しては、投与 1 週間後、2 週間、全期間を通してアデラビン群で低かったが、統計学的に有意差は認めら

れなかった (Fig. 3)。

本試験による自他覚的副作用発現症例とトランスマニーネ異常変動以外の臨床検査値異常発現症例は 6 例である。コントロール群では発疹 1 例、食欲不振と

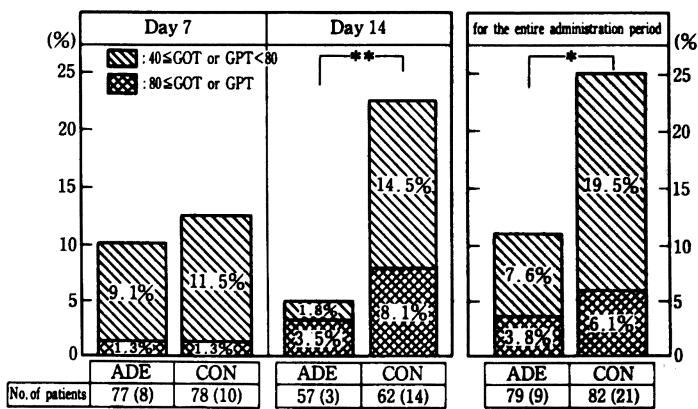
Table 4. Patient characteristics

Treatment group	Adelavin	Control	Statistical analysis
No. of cases	79	82	NS
Sex Male/Female	46/33	44/38	NS
Age (years)	63.5±1.9	60.8±1.9	NS
Respiratory tract infection	58	64	
Primary pneumonia	34	34	
Secondary pneumonia	15	15	
Acute RTI*	6	7	
Chronic RTI	3	5	
Others	0	3	NS
Urinary tract infection	16	17	
Acute uncomplicated cystitis	7	5	
Acute uncomplicated pyelonephritis	9	12	
Others	5	1	

* Respiratory tract infection

Table 5. Clinical efficacy

	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate	
Adelavin (n=79)	19 (24.4%)	42 (53.8%)	8 (10.3%)	9 (11.5%)	1	78.2%	NS U-test
Control (n=82)	15 (19.0%)	44 (55.7%)	14 (17.7%)	6 (7.6%)	3	74.7%	



*: P<0.05 **: P<0.01 ADE: Adelavin, CON: Control, (): No. of patients 40≤GOT or GPT

Fig. 1. Elevation of hepatic transaminase.

悪心1例、好酸球增多1例、白血球数減少1例、アデラビン群では発疹1例、BUN上昇1例であった。いずれも治療継続中、あるいは治療の中止後に症状、異

常値が改善し、重篤なものはみられなかった。

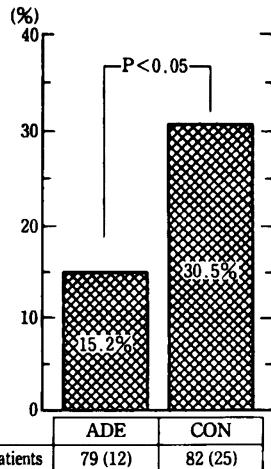
III. 考 索
抗菌薬の併用療法は、原因菌不明の重症例において

は抗菌力の増強、抗菌スペクトラムの拡大、起炎菌の耐性化の防止、菌交代の予防、副作用の軽減を目的に行われている^{4,5)}。併用療法は慎重に行うことが必要であるが、実際の日常診療においては頻用されており、国井は臨床例の約20%に実施されていると報告している⁶⁾。薬剤の副作用の軽減も併用療法の目的のひとつではあるが、我々が報告³⁾したAZTとaspoxicillin (ASPC) の84症例の併用療法において13例

(15.3%)、またclindamycin (CLDM) とAZTの併用療法²⁾では23.5%と肝機能検査値異常の発現頻度は単剤投与に比較し高かった。今回の研究で使用したモノパクタム系抗生素のAZTとペニシリリン系抗生素PIPCは腎排泄型で肝障害の発生頻度は低く、それぞれ肝機能検査値異常の出現頻度は5.7%²⁾、1.7%⁷⁾であったと報告されている。

一般的に抗生素による肝機能障害は肝細胞障害型と胆汁うっ滯型の2型に分けられるが、今回の併用療法を行った161例の肝機能検査の検討では、S-GOT, S-GPT, γ -GTPなどの上昇以外に胆汁うっ滯を示す異常は認められず、肝細胞障害型の肝機能障害であった。

アデラビンは肝抽出液とFADの配合剤である。前者はグアノシン、AMP、アデノシン、アデニン、リボフラビン、ニコチン酸、各種アミノ酸などを含み、実験薬理試験から肝細胞における核酸、蛋白合成の促進および肝血流増加作用があり、後者はミトコンドリア中のATP産生能の増加が報告されている^{8,9)}。このことからアデラビンは肝細胞の機能賦活による肝細胞保護作用があり、肝機能の改善をもたらすものと考えられている。臨床的には平山らは慢性肝炎、肝硬変症に対してアデラビンの二重盲検試験を行い、投与群で有意なトランスアミナーゼの改善がみられたと報告している^{8,9)}。トランスアミナーゼは肝細胞障害によって逸脱してくる酵素であり、アデラビンによる肝細胞膜の保護作用によりアデラビン投与群ではトランスアミナーゼの上昇が抑制されたものと推測される。アデラビン投与群では発疹1例、BUNの一過性の上昇が1例にみられたが、試験終了後には無処置で改善し、

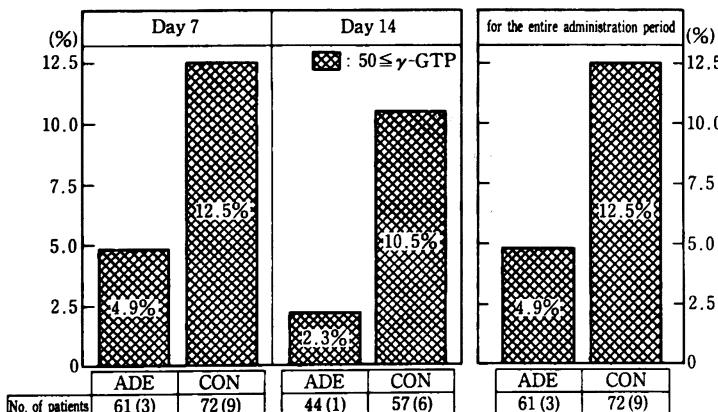


ADE: Adelavin

CON: Control

(): No. of patients with liver dysfunction judged by attending physicians for the entire administration period

Fig. 2. Liver dysfunction as judged by attending physicians.



ADE: Adelavin, CON: Control, (): No. of patients $50 \leq \gamma$ -GTP

Fig. 3. Elevation of γ -GTP.

副作用や安全面でも問題なかった。

各種感染症症例に対して AZT と PIPC の併用療法にアデラビンを加えることにより、トランスアミナーゼ値異常変動が抑制されたことから、今回の抗生物質併用療法における肝庇護剤としてアデラビンは有用であると思われた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲頂いた恩師武内俊彦教授に感謝いたします。

文 獻

- 1) 溝口靖紘: 薬物性肝障害の最近の動向。薬剤性肝障害の臨床: p.1~3, 新興医学出版社, 東京, 1989
- 2) 斎藤 厚: 呼吸器感染症における aztreonam と clindamycin の併用に関する研究。Chemotherapy 33: 882~903, 1985
- 3) 加藤政仁, 他: 各種呼吸器感染症に対する aztreonam と aspoxicillin の併用療法に関する研究。

- Chemotherapy 38: 1216~1228, 1990
- 4) 国井乙彦, 熊田徹平, 清水喜八郎: 抗菌薬相互の併用。現状と 2, 3 の考察。臨床医 12: 190~199, 1986
 - 5) 宇塚良夫: 他剤との併用。ペニシリソ系抗生物質(松本慶蔵 編): p.110~120, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1988
 - 6) 藤井良知, 西村忠史, 五島達智子, 国井乙彦: 抗菌薬の併用療法をめぐって(座談)。臨床医 12: 290~299, 1986
 - 7) 医薬品副作用情報 (No. 63) 厚生省薬務局。日本医事新報, No. 3106: 114, 1983
 - 8) 平山千里, 他: 二重盲検法によるアデラビンの慢性肝炎に対する臨床効果。医学のあゆみ 114: 256~269, 1980
 - 9) 平山千里, 他: 二重盲検法によるアデラビンの肝硬変に対する臨床効果。医学のあゆみ 125: 964~985, 1983

Clinical effects of adelavin 9 on abnormal liver function changes in combination chemotherapy with aztreonam and piperacillin

Yoshimitsu Hayashi, Go Ito, Yasuo Yamada,
 Toru Matsuura, Satoru Adachi, Kazuhide Yamamoto,
 Katsuhiko Tsukada, Kenji Katagiri, Makoto Ito
 and Toshihiko Takeuchi

First Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School,
 Kawasumi Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Hidekazu Hanaki and Tomonori Tashiro
 Nagoya Higashi Municipal Hospital

Minoru Kato and Akihiko Kishimoto
 Nagoya Midori Municipal Hospital

Jyoichi Kato and Kazuo Yoshitomo
 Aichi Prefectural Owari Hospital

Masahito Kato
 NTT Tokai General Hospital

Ikuji Usami and Hideaki Kuroki
 Asahi Rosai Hospital

Mizuo Tsuzuki
 Asuke Hospital

Tadatoshi Miyamoto
 Chita-Kosei Hospital

Tsuneo Ohno
 Bisai Hospital

Tomobumi Ito, Kouki Hie and Yoshimasa Kondo

National Sanatorium Ena Hospital

Yoshisuke Takada

Inabe General Hospital

Sakae Kan

Kaisei Hospital

Shinpei Imai

Nanyou Hospital

An effectiveness of an administration of the liver extract, Adelavin, was evaluated in terms of the frequency of liver dysfunctions emerged in the course of a combination chemotherapy with a monobactam, aztreonam (AZT), and piperacillin (PIPC), in respiratory or urinary tract infections.

1. There was no significant difference between a control group (82 cases) and an Adelavin one (79 cases) in terms of age and sex or infectious disease they had, the mean age being 60.8 ± 1.9 in the control (including 44 males and 38 females) or 63.5 ± 1.9 in the Adelavin group (including 46 males and 33 females), where the control group included 64 cases of respiratory infections, 17 cases of urinary tract infections and one cases of another one, and the Adelavin group included 58 cases of respiratory infections, 16 cases of the urinary tract infections and 5 cases of other infections.

2. The rate of effectiveness of the therapy was 74.7 and 78.2% in the control and the Adelavin group respectively. Though the rate was higher in the Adelavin group, there were no significant difference between the two.

3. The frequency of the elevation of s-GOT was s-GPT was 11.4% in the Adelavin group and in 25.6% the control one, indicating the effectiveness of the administration of Adelavin ($p < 0.05$).

4. In the control group, other abnormal data and adverse reactions observed were, exanthem, anorexia and nausea, eosinophilia, and leukopenia respectively in one case. While in the Adelavin group, they were exanthem, an increase in BUN level respectively in one case. They were not serious ones and disappeared during or after the treatment.

The study showed that Adelavin administered to patients with respiratory or urinary tract infections reduced the frequency of the liver dysfunctions in the combination chemotherapy with AZT and PIPC. All the adverse reactions were mild, and there was no problem in the clinical use of Adelavin.