

高齢者における HAPA-B の臨床的研究

稲松 孝思・浦山 京子・岡 慎一・島田 馨*

東京都養育院附属病院感染症科

(* 現 東京大学医科学研究所)

Gentamicin B の誘導体である新しいアミノグリコシド系抗生剤 HAPA-B を、11 例の高齢者感染症に投与し、臨床効果、有用性について検討した。臨床効果は、10 例について判定を行い、気管支拡張症に感染合併の 1 例はやや有効、腎盂炎 6 例中 5 例有効、1 例無効、慢性膀胱炎 2 例中 1 例有効、1 例やや有効、前立腺炎 1 例有効であった。1 症例において、蛋白尿の出現がみられた。

HAPA-B は米国シエリング社によって創製され、東洋醸造(株)とエッセクス日本(株)で共同開発された新しいアミノグリコシド系抗生剤 (AGs) で、Gentamicin B の 1 位の NH₂ 基に hydroxyaminopropionyl 基を有している¹⁾。

本剤を高齢者感染症に使用する機会を得たので、その臨床成績を報告する。

I. 対象・方法

東京都養育院附属病院入院中の 59 歳～93 歳の高齢者 10 症例 11 感染エピソードに対し HAPA-B による治療を試みた。うち 1 例の尿路感染症は、投与前の尿培養で酵母様真菌しか検出されず、本剤適用外とし、臨床効果判定の対象から除外した。残り 10 例の対象となった感染症は、気管支拡張症の感染合併 1 例、腎盂炎 6 例、慢性膀胱炎 2 例、前立腺炎 1 例であった。気管支拡張症の感染合併 1 例は陳旧性肺結核を、尿路感染症合計 9 例のうち 8 例は高齢者特有の種々の基礎疾患を、背景に有する患者であった。HAPA-B の投与は、10 例には 1 回 200 mg を 1 日 2 回で 5～14 日間行い、93 歳の 1 例には 1 日 1 回の投与を行った。投与経路は、筋注である。

臨床効果の判定は、従来の我々の基準²⁾に従い、excellent (著効)、good (有効)、fair (やや有効)、poor (無効) の 4 段階に判定した。すなわち有熱例については、薬剤投与 3 日以内に解熱傾向が現われ、1 週以内に完全に解熱し、投薬中止時には炎症症状のほぼ消失したものを excellent とし、これより解熱に日数を要した例や、速やかに解熱したものの、膿尿や胸部 X 線陰影の改善が遅れた例を good、高熱はなくなったが、1 週後も平熱化せず、他の検査所見にも著明な改善が得られなかったものを fair、感染症状の改善のみられない例、悪化例を poor とした。また無熱性の慢性膀胱炎については、膿尿、細菌尿ともに正常化した例を excellent、著しい改善がみられるも正常化に至らない例を

good、なんらかの改善はみられるが、軽度の変化にとどまる例を fair、全く改善のみられない例や悪化例を poor とした。

また、臨床経過や、本剤投与前後の臨床検査成績から、本剤による副作用の有無を検討した。

II. 成績

各々の症例の概略を Table 1 に、本剤投与前後の臨床検査成績を Table 2 に示した。

臨床的効果を総括すると、気管支拡張症に感染合併の 1 例はやや有効、腎盂炎 6 例中 5 例有効、1 例無効、慢性膀胱炎 2 例中 1 例有効、1 例やや有効、前立腺炎 1 例有効であった。全体を総括すると有効 7 例、やや有効 2 例、無効 1 例であり、有効以上の成績を示した例は 10 例中 7 例であり、有効率は 70% であった。

細菌学的には、10 例のうち単独菌感染が 4 例、複数菌感染が 6 例であった。除菌効果ついてみると、*Proteus* sp. 5 株中 5 株共除菌、*Enterococcus* 5 株中 1 株で除菌、*P. aeruginosa* 3 株中 1 株で除菌、*E. coli* 2 株中 1 株で除菌、*K. pneumoniae* 2 株中 1 株で除菌、*M. morgani* 2 株中 1 株で除菌、*S. marcescens* 2 株は 2 株共除菌となり、全体で 21 株中 12 株が除菌された。また本剤投与後に新たに出現した交代菌は、*S. aureus*、*Enterococcus* 各 1 株であった。

本剤投与に伴う副作用を認めた例はなかった。臨床検査値の異常変動として、症例 1 で本剤投与経過中に蛋白尿の出現をみた。

以下、各々の症例について述べる。

症例 1 は 84 歳、男性。陳旧性肺結核が基礎にあるが、10 年来気道感染を繰返し、気管支拡張症と診断されている。呼吸困難、膿性痰のために入院し、各種抗生剤の投与によりいったん改善したが再び膿性痰量が増加し、喀痰培養により、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、*Enterococcus* が検

Table 1 Clinical results of HAPA-B

Case	Age	Sex	Diagnosis (Underlying Disease)	Bacteriology (before→after)	Dosage mg×times×day	Clinical effect	Adverse effect	
1	J. I.	84	M	Bronchiectasis (Old pulmonary tuberculosis)	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> → <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> <i>S. aureus</i>	200×2×14	Fair	proteinuria
2	T. H.	81	M	Pyelitis (Neurogenic bladder)	<i>S. marcescens</i> → <i>Enterococcus</i>	200×2×7	Good	(-)
3	T. O.	59	M	Pyelitis (Parkinsons disease) (Neurogenic bladder)	<i>P. mirabilis</i> <i>M. organii</i> <i>P. vulgaris</i> → (-)	200×2×7	Good	(-)
4	T. I.	71	F	Pyelitis (Neurogenic bladder)	<i>K. pneumoniae</i> → (-)	200×2×5	Good	(-)
5	I. K.	85	F	Pyelitis CVD (Neurogenic bladder)	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> Yeast → <i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> Yeast	200×2×7	Poor	(-)
6	T. O.	60	M	Pyelitis (Parkinsons disease) (Neurogenic bladder)	<i>P. mirabilis</i> → (-)	200×2×5	Good	(-)
7	M. I.	87	F	Pyelitis	<i>P. aeruginosa</i> → (-)	200×2×7	Good	(-)
8	N. S.	93	F	Chr. Cystitis CVD (Neurogenic bladder)	<i>M. organii</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> <i>P. mirabilis</i> → <i>M. organii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	200×1×5	Fair	(-)
9	I. S.	84	F	Chr. Cystitis (Neurogenic bladder)	<i>S. marcescens</i> <i>Enterococcus</i> → <i>Enterococcus</i>	200×2×5	Good	(-)
10	K. T.	67	F	Chr. Cystitis (Liver cirrhosis)	Yeast → Yeast <i>Enterococcus</i>	200×2×5	Unknown	(-)
11	S. I.	88	M	Prostatitis (Prostatic stone) CVD	<i>P. mirabilis</i> <i>Enterococcus</i> → (-)	200×2×8	Good	(-)

出された。本剤の投与を14日間行い、喀痰量は150~200 ml/日から50~80 ml/日にまで減少を認めたが、喀痰の細菌学的検査結果は不変で、CRPにも改善がみられなかったため、やや有効と判定した。臨床検査値の異常変動として蛋白尿の出現を認めたが、この症例は前立腺肥大症で膀胱瘻造設手術を行っており、平素から膿尿、蛋白尿が出現していることから、今回のエピソードが本剤によることの可能性は否定できないものの、尿路感染との関係も疑われる。

症例2は81歳、男性。陳旧性脳梗塞、DM、DM性壞疽にて入院中。神経因性膀胱があり尿路感染を繰り返している。今回も発熱、腰部叩打痛があり、膿尿が増強し、腎盂炎と診断、尿培養にて*S. marcescens*が検出された。本剤投与を7日間行い、解熱、CRPの改善、WBC左方移動の消失、膿尿の消失が得られた。細菌学的には、*S. marcescens*は*Enterococcus*に菌交代したものの、有効と判定した。

症例3は59歳、男性。Parkinson氏病にて長期入院中で、神経因性膀胱があり尿道カテーテルを留置している。尿路感染を繰り返しており、今回も発熱、腰痛が出現し、腎盂炎と診断、尿培養で*P. mirabilis*、*M. organii*、*P. vulgaris*が検出された。本剤投与を7日間行い、解熱、腰痛消失、細菌尿の消失が得られたため有効と判定した。

症例4は71歳、女性。胸椎圧迫骨折、気管支喘息にて入院中で脊髄根症状を伴っており、神経因性膀胱がある。尿道カテーテル留置中で、尿路感染を繰り返しており、今回も発熱、膿尿があり、腎盂炎と診断、尿培養から*K. pneumoniae*が検出された。本剤投与を5日間行い、解熱、膿尿の改善、細菌尿の消失が得られたため、有効と判定した。

症例5は85歳、女性。脳梗塞にて入院中であるが、神経因性膀胱があり尿道カテーテル留置中である。経過中、尿

Table 2 Laboratory data

Case	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/ mm^3)		Eos. (%)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)		GOT (I. U.)		GPT (I. U.)		AL-P (I. U.)		U-Prot.	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	458	479	6,900	6,300	1	1	23	23	1.2	1.0	10	11	4	4	42	39	-	+
2	273	276	6,500	8,400	0	0	23	18	0.9	0.8	11	11	9	9	48	58	±	±
3	387	348	5,400	4,400	1	0	25	8	0.5	0.4	5	10	4	7	23	22	#	-
4	384	382	9,800	7,200	7	11	9	8	0.7	0.6	10	9	7	6	54	48	-	-
5	364	359	11,600	10,100	1	2	29	30	0.5	0.5	13	14	4	7	35	38	±	-
6	344	340	3,700	4,200	0	1	12	14	0.4	0.4	12	14	8	8	41	38	-	-
7	315	298	7,000	6,700	0	0	15	-	1.0	-	6	-	1	-	25	-	+	+
8	289	281	4,800	2,800	0	0	25	26	0.6	0.6	19	25	1	4	45	43	#	+
9	337	330	4,600	5,300	5	4	25	29	0.9	1.1	8	8	2	3	38	37	±	-
10	322	311	10,300	9,200	0	0	15	17	0.8	0.8	17	14	8	3	57	46	-	-
11	211	232	5,300	5,400	4	4	19	13	0.9	1.3	12	15	1	4	19	22	+	+

B : Before

A : After

路感染があり、各種抗生剤の投与により小康状態を得ていたが、今回再び発熱、膿尿があり、腎盂炎と診断、尿培養から *E. coli*, *Enterococcus*, 酵母様真菌が検出された。本剤投与を7日間行ったが解熱せず、膿尿、細菌尿も不変のため無効と判定した。

症例6は症例3と同一患者で、前回投与から約4ヶ月後である。今回も微熱、膿尿があり、腎盂炎と診断、尿培養からは、*P. mirabilis* が検出された。本剤投与を5日間行い、膿尿の改善、細菌尿の消失が得られたため有効と判定した。

症例7は87歳の女性。左大腿骨頸部骨折術後に発熱、膿尿があり、腎盂炎と診断、尿培養からは、*P. aeruginosa* が検出された。本剤投与を7日間行い、解熱、膿尿の改善、細菌尿の消失が得られたため有効と判定した。

症例8は93歳の超高齢の女性。陳旧性脳梗塞にて神経因性膀胱があり、誤嚥性肺炎、尿路感染を繰り返し、尿道カテーテル留置中の患者である。今回も膿尿、細菌尿があり、尿培養からは、*E. coli*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus*, *P. mirabilis* の5菌種が検出された。慢性膀胱炎の診断のもとに、本剤200mgを1日1回5日間投与し、膿尿の改善がみられたが、細菌尿は5菌種のうち *E. coli*, *P. mirabilis* が消失したのみであったため、やや有効と判定した。

症例9は84歳、女性。陳旧性脳血管障害にてリハビリテーションを目的に入院している。神経因性膀胱があり、尿道カテーテルを留置中で尿路感染を繰り返している。今回も膿尿、細菌尿があり、尿培養で *S. marcescens*, *Enterococcus* が検出された。慢性膀胱炎の診断で本剤投与を5日間行い、膿尿の改善、*S. marcescens* の消失が得られた。*Enterococ-*

cus は除菌出来なかったものの膿尿の改善が著しく、有効と判定した。

症例10は67歳、女性。非代償期肝硬変にて長期入院中で、浮腫、腹水が高度に認められ、全身状態悪く尿道カテーテルを留置している。経過中、尿混濁、発熱があり、尿路感染を疑った。本剤投与を5日間行い、解熱が得られたものの、尿所見は改善しなかった。本剤投与前の尿培養では酵母様真菌しか検出されず、本剤適用外の疾患であり、効果判定から除外した。なお、本剤投与後、尿中に新たに *Enterococcus* が出現した。

症例11は88歳、男性。陳旧性脳梗塞のため、ナースングホームにてcareを受けていた。以前より前立腺結石の存在が指摘され、時々尿路感染をおこす尿道カテーテル留置患者である。今回、微熱が出現し、Cefazolin(CEZ)の投与を行っていたが解熱せず入院となる。この間37.5~38.2°Cの発熱、膿尿、前立腺の圧痛がみられ、前立腺炎と診断した。尿培養では、*P. mirabilis*, *Enterococcus* が検出された。本剤投与を8日間行い、不十分なが解熱、前立腺圧痛の消失、*P. mirabilis*, *Enterococcus* の消失、CRPの改善が得られた。膿尿の改善は不十分なものの、HAPA-B投与終了後も発熱はみられず、有効と判定した。

III. 考 察

HAPA-Bを11例の高齢者感染症に使用し、臨床効果判定を行えた10例中7例に有効で、有効率は70%であった。今回の臨床検討例は種々の基礎疾患を背景とする難治性感染症例が中心であったことを考慮するならば、今回の

有効率は評価してよい。すなわち、気管支拡張症の感染合併1例は、陳旧性肺結核に10年来気道感染を繰返している複数菌感染例であった。また、尿路感染症9例についてみると、7例は神経因性膀胱、7例は尿道カテーテル留置で、複数菌感染例は5例含まれており、悪条件下の症例が中心であった。

細菌学的には、合計21株中12株が除菌され、除菌率は57%であった。特に、*Proteus* sp. 5株、*S. marcescens* 2株でいずれも除菌され、本剤の優れた抗菌活性が裏づけられた。反面、*Enterococcus* は、5株中1株、*P. aeruginosa* は3株中1株除菌の成績にとどまり、除菌率は悪かった。

HAPA-Bの腎毒性、聴器毒性はAmikacin(AMK)よりも軽微かほぼ同等^{13,14)}、神経-筋伝達抑制作用も同系薬剤の中で最も弱い部類に属する¹⁵⁾ことが報告されている。今回、我々が検討を行った11症例は、59~93歳の高齢者が対象であったが、副作用はみられず、また筋注局所の疼痛を訴えた例もなかった。臨床検査値異常として、1例に蛋白尿の出現がみられたが、肝機能・腎機能の異常はみられなかった。200 mg×2回で14日間以内の投与における本剤の高い安全性が評価された。

文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム、HAPA-B, 1984
- 2) 稲松孝思, 浦山京子, 島田 馨; 高齢者感染症に対するLenampicillin(KBT-1585)の臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-8): 307~311, 1984
- 3) RANKIN, L. I.; F. C. LUFT, M. N. YUM, R. S. SLOAN, C. B. DINWIDDIE, JR. & L. L. ISAACS: Comparative nephrotoxicity of Sch 21420 and amikacin in rats. Antimicrob. Agents·Chemother. 16: 491~494, 1979
- 4) BENDIRDJIAN, J. P.; B. FOUCHER & J. P. FILLASTRE: Comparative study of the effects of sagamicin, 1-N HABA sagamicin, UK-4, Sch 21420, gentamicin and amikacin on the respiration activity of isolated rat kidney mitochondria: J. Antibiotics 33: 1383~1385, 1980

CLINICAL EVALUATION OF HAPA-B IN AGED PATIENTS

TAKASHI INAMATSU, KYOKO URAYAMA, SHINICHI OKA and KAORU SHIMADA*

Infectious Disease Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

(* Institute of Medical Science, University of Tokyo)

HAPA-B, a newly developed aminoglycoside antibiotic, was given in 11 aged (59 y.o.~93 y.o.) patients with various infections. HAPA-B was administered intramuscularly at the dosage of 200 mg~400 mg for 5~14 days. Clinical response was evaluable in 10 patients (one with bronchiectasis, six with pyelitis, two with chronic cystitis and one with prostatitis).

Seven patients responded satisfactorily.

Proteinuria was appeared in one case during the treatment.