

難治性呼吸器感染症における HAPA-B の臨床的検討

吉村 邦彦・蝶名林直彦・中谷 龍王・中森 祥隆・中田紘一郎・谷本 普一
虎の門病院呼吸器科

杉 裕子
虎の門病院細菌検査室

Gentamicin B の新しい誘導体 HAPA-B を呼吸器感染症 10 例を対象に、1 日量 400 mg を筋注ないし静脈内投与し、臨床効果ならびに副作用の有無について検討した。対象 10 例の基礎疾患は肺結核後遺症 2 例、肺気腫症 1 例、びまん性汎細気管支炎 7 例でいずれも下気道感染症であった。

臨床効果は有効 1 例、やや有効 2 例、無効 7 例で、有効率は 10% であり、細菌学的には *Pseudomonas aeruginosa* 9 例中 1 例で減少した他はすべて不変であり、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 1 例も不変であった。

副作用としては下痢を訴えたものが 1 例認められたが、本剤投与中止と止瀉剤投与により改善した。また特記すべき検査値異常は認められなかった。

HAPA-B は gentamicin B の 1 位の amino 基に hydroxy-aminopropionyl 基が導入された新しい誘導体であり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌活性を有しており、アミノ配糖体系抗生物質の中では耐性菌が少なく、かつ腎および聴器毒性も同系薬剤の中で弱い部類に属するとされている。

我々は、この HAPA-B を主として *P. aeruginosa* による難治性気道感染症に投与し、その臨床効果および副作用を検討した。

I. 対象患者

対象は 1984 年 1 月から 1985 年 1 月までに当科で入院治療を受けた呼吸器感染症 10 例で、男女各 5 例、年齢は 30 歳から 75 歳、平均年齢は 58.9 歳である。呼吸器感染症の内訳は 10 例全例が下気道感染症で、その基礎疾患は肺結核後遺症 2 例、肺気腫症 1 例、びまん性汎細気管支炎(以下 DPB と略)7 例である。また、起炎菌の内訳は Mucoïd 型を含めた *P. aeruginosa* 9 例、Mucoïd 型ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (GNF-GNR) 1 例であり、*P. aeruginosa* 症例のうち 1 例では *Serratia* も検出されている (Table 1)。

II. 研究方法

HAPA-B の投与は 8 例で筋注、他の 2 例で点滴静注とし、10 例とも 1 回 200 mg、朝・夕 2 回投与で 1 日投与量が 400 mg であった。なお、点滴静注の場合は生理食塩液 50 ないし 100 ml に溶解し、30 から 60 分かけて投与した。投与

日数は 5 日から 15 日 (平均 10.1 日)、総投与量は 2.0 g から 6.0 g (平均 3.9 g) であった。また、原則として本剤投与中は他の抗生物質は併用しなかった。

治療効果判定は、臨床症状、炎症所見を反映する検査成績 (白血球数、血沈、CRP など)、起炎菌の消長、胸部 X 線所見を総合して行ない、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分け判定した。とくに対象疾患が下気道感染症であるため、1 日喀痰量の減少と喀痰中細菌の消長を重視した。

また、得られた起炎菌に対する HAPA-B、GM、AMK の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、臨床効果との相関を検討した。

副作用に関しては、発熱、発疹、消化器症状などの臨床症状と、血液像、肝および腎機能などの検査所見を HAPA-B の投与前後で比較検討した。

III. 成績

1. 臨床効果

Table 1 に示すように 10 例の下気道感染症のうち、有効 1 例 (症例 4)、やや有効 2 例 (症例 2, 5)、無効 7 例 (症例 1, 3, 6, 7, 8, 9, 10) で有効率 10%、やや有効以上が 30% であった。

2. 細菌学的効果

起炎菌別にみると、*P. aeruginosa* は減少 1 例 (症例 4) の他は 8 例で不変であり、GNF-GNR の 1 例 (症例 3) では本剤投与後 *P. aeruginosa* が検出されているが基本的には不変と考えられた。*Serratia* 1 例 (症例 1) は消失した

Table 1 Therapeutic effects of HAPA-B

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism		MIC ($\mu\text{g/ml}$)			Treatment			Clinical effect	Side effect		
					Before	After	HAPA-B	GM	ANK	Daily dose (mg x times)	Days	Total dose (g)			Route of administration	
1	K. M.	52 F	Lower RTI	Old tuberculosis Aspergillus	<i>P. aeruginosa</i> (H) <i>Serratia</i> spp. (H)	<i>P. aeruginosa</i> (H) <i>P. maltophilia</i> (H) GNF-GNR (H)					200x2	7	2.4	IM	Poor	Diarrhea
2	C. I.	55 F	Lower RTI	Old tuberculosis Pleural thickening	<i>P. aeruginosa</i> (H)	<i>P. aeruginosa</i> (H)	6.25	6.25	12.5		200x2	15	6.0	IM	Fair	-
3	K. K.	67 F	Lower RTI	CPE	GNF-GNR (H) (Mucoid)	<i>P. aeruginosa</i> (H)					200x2	10	4.0	DI	Poor	-
4	T. H.	69 F	Lower RTI	DPB	<i>P. aeruginosa</i> (H) (Mucoid)	<i>P. aeruginosa</i> (H) (Mucoid)	1.56	3.12	3.12		200x2	15	5.6	IM	Good	-
5	S. M.	75 M	Lower RTI	DPB	<i>P. aeruginosa</i> (H)	<i>P. aeruginosa</i> (H)	0.39	0.10	0.39		200x2	14	5.6	IM	Fair	-
6	M. M.	38 M	Lower RTI	DPB	<i>P. aeruginosa</i> (+) (Mucoid)	<i>P. aeruginosa</i> (+)					200x2	11	4.4	IM	Poor	-
7	R. S.	68 M	Lower RTI	DPB	<i>P. aeruginosa</i> (H)	<i>P. aeruginosa</i> (H)	25	12.5	25		200x2	9	3.6	IM	Poor	-
8	Y. I.	68 F	Lower RTI	DPB	<i>P. aeruginosa</i> (H)	<i>P. aeruginosa</i> (H) (Mucoid)					200x2	7	2.8	IM	Poor	-
9	N. U.	30 M	Lower RTI	DPB	<i>P. aeruginosa</i> (H) (Mucoid)	<i>P. aeruginosa</i> (H) GNF-GNR (H) (Mucoid)					200x2	8	2.8	IM	Poor	-
10	T. W.	67 M	Lower RTI	DPB	<i>P. aeruginosa</i> (H) (Mucoid)	<i>P. aeruginosa</i> (H) <i>P. aeruginosa</i> (H) (Mucoid)	12.5	6.25	12.5		200x2	5	2.0	DI	Poor	-

RTI : respiratory tract infection, CPE : chronic pulmonary emphysema, DPB : diffuse panbronchiolitis
 IM : intramuscular injection, DI : drip infusion

が、HAPA-B投与後同じく症例1で *Pseudomonas maltophilia* と GNF-GNR、症例9で GNF-GNR が検出された。

基礎疾患の中で、とくに DPB 症例の起炎菌は全例とも *P. aeruginosa* であり、本剤投与で1例で起炎菌の減少が認められた他はすべて不変であった。

なお、起炎菌の MIC を測定しえたのは5例(症例2, 4, 5, 7, 10)であるが、これら5症例から分離された5株の *P. aeruginosa* に対する HAPA-B の MIC は 0.39 から 25 $\mu\text{g/ml}$ であり、AMK と同等かやや優れるものの、GM に比較すると1段階高い値であった。また、分離起炎菌に対する MIC と臨床効果は概ね負の相関を示した(Table 1)。

3. 副作用

症例1で本剤投与開始後6日目に下痢が出現したが、本剤投与中止および止瀉剤投与により改善した。

血液および生化学検査(Table 2)では、本剤に直接起因する異常値は認められなかった。症例3, 6および8で投与後に白血球増多が認められたが、その原因として症例3では呼吸不全治療のため投与されているステロイド剤の影響が、また症例6および8では本剤無効のため増悪した下気道感染症そのものが考えられた。

IV. 考 按

呼吸器感染症の治療において、アミノ配糖体系抗生物質が第1選択薬となるのは、起炎菌が主として *P. aeruginosa* の場合であるが、最近では、同菌に抗菌力を有するペニシリン系やセフェム系抗生物質が第1に投与される頻度が増して来たため、アミノ配糖体系抗生物質が最初から単独で投与される機会は減少してきている。この理由の1つは、

アミノ配糖体系抗生物質のもつ腎や聴器などに対する臓器毒性であるが、gentamicin B (GM-B) の新しい誘導体である HAPA-B の腎毒性は AMK よりも軽微かほぼ同等であり²⁾、また GM に比して腎ミトコンドリアの呼吸能に対する阻害作用ははるかに小さいと言われている³⁾。さらに、アミノ配糖体系抗生物質の中では耐性菌が少ない⁴⁾ ことも、HAPA-B の特徴であるため、本剤の臨床応用が期待されていた。

我々は、今回本剤を主に *P. aeruginosa* を起炎菌とする下気道ないし中間領域感染症に投与し、その臨床効果と有用性を検討したが、臨床的有效率は10%であり、細菌学的には *P. aeruginosa* が起炎菌であった9例中、わずかに1例で減少が認められたのみで他は全く不変であった。これらの成績は必ずしも期待通りではなかったが、今回対象とした10例のうち7例の基礎疾患が DPB であり、本症の *P. aeruginosa* 感染症はきわめて難治で、種々抗生物質投与にも拘らず持続する^{4,5)} のが通常である。対象 DPB 症例も例外に漏れず、これまでに多くの抗緑膿菌抗生物質療法をうけており、HAPA-B の治療成績が必ずしも良好でないのも止むを得ないと考えられる。

今回の対象症例中、分離された *P. aeruginosa* に対する抗菌力について、5症例で MIC を測定したが、HAPA-B の MIC は、0.39 から 25 ($\mu\text{g/ml}$) と症例によりかなり差がみられた。また、GM および AMK の MIC と比較すると、5株中3株で GM よりも HAPA-B は抗菌力が劣るが、AMK に比し同等かそれ以上の成績が得られた。これらの成績は、従来の報告とほぼ同等であり^{1,6,7)}、また臨床効果も本剤の分離された *P. aeruginosa* に対する MIC にほぼ負の相関を示した。

本剤投与による副作用は下痢が1例で認められた他は特

Table 2 Laboratory findings

Case No.	Name	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Eosino (%)		GOT (K. U.)		GPT (K. U.)		AL-p (K. A. U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	K.M.	420	421	11.4	11.2	32.0	37.2	8,400	7,200	0	0	15	13	11	10	8.2	8.0	15	19	0.6	0.4
2	C.I.	386	426	11.3	12.4	31.9	50.1	13,200	12,400	0	0	23	17	22	19	7.0	5.6	17	21	0.6	0.5
3	K.K.	415	441	11.7	12.1	47.7	48.7	17,000	20,200	0	0	10	10	5	4	8.3	7.1	9	7	0.4	0.5
4	T.H.	364	370	11.0	11.3	27.8	28.4	9,000	4,800	0	1	13	13	4	5	6.8	6.2	7	11	0.7	0.8
5	S.M.	470	495	13.7	14.8	35.2	26.4	6,100	7,600	1	2	23	21	11	16	8.9	8.1	23	19	0.8	0.8
6	M.M.	491	506	14.8	15.2	30.0	31.2	9,600	16,700	1	4	13	12	8	10	6.1	6.0	11	9	0.9	1.0
7	R.S.	495	486	13.1	13.0	41.7	25.7	11,400	9,100	1	1	17	19	10	10	7.8	6.8	16	18	1.0	1.1
8	Y.I.	403	417	11.7	11.9	25.8	30.1	6,700	13,000	1	0.5	5	7	2	2	4.9	6.3	9	10	0.6	0.6
9	N.U.	501	451	14.3	13.1	34.0	30.8	5,900	6,500	4.5	3	10	10	4	6	6.5	6.1	13	18	0.9	0.9
10	T.W.	412	424	12.1	12.4	30.3	33.4	9,300	8,100	7	3	10	11	2	4	5.4	6.6	11	11	1.0	0.9

B: Before, A: After

記すべきものはなく、また臨床検査成績上も特に異常所見を認めなかった。したがって本剤は比較的安全に投与可能なアミノ配糖体系の抗生剤と考えられる。

当院におけるDPBの気道・中間領域感染症の治療に関する検討では、とくに *P. aeruginosa* 感染群においては抗緑膿菌ペニシリン系抗生物質とアミノ配糖体系抗生物質の併用が中心になっており⁸⁾、*in vitro* の成績でも HAPA-B を含むアミノ配糖体系抗生物質と carbenicillin (CBPC) や piperacillin (PIPC) との併用により相乗作用が認められる^{6,9)}との報告が相次いでおり、HAPA-B 単独では十分な効果が得られぬ場合にはこれらペニシリン系抗生物質との併用も今後試みられるべき治療方法と考えられる。

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. 横浜, 1984
- 2) RANKIN, L. I.; F. C. LUFT, M. N. YUN, 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
- 3) BENDIRDJIAN, J. P.; B. FOUCHER & J. P. FILLASTRE: Comparative study of the effects of sagamicin, 1-N-HAPA-sagamicin, UK-4, Sch 21420, gentamicin, amikacin on the respiration activity of isolated rat kidney mitochondria. *J. Antibiotics* 33: 1383~1385, 1980
- 4) 谷本普一, 蒲田英明, 荒井信吾, 守永眞一, 岡野 弘, 原 満, 本間日臣, 田村昌士, 山中 晃: びまん性汎細気管支炎—15 剖検例の検討—. *内科* 41: 906~914, 1978
- 5) 谷本普一, 立花昭生, 中森祥隆, 蝶名林直彦, 中谷龍王, 中田紘一郎, 岡野 弘, 松岡ひろ子: 緑膿菌呼吸器感染症の病態と治療. *日胸* 40: 485~492, 1981
- 6) NEU, H. C. & K. P. FU: 1-N HAPA gentamicin B, a new aminoglycoside active against gentamicin resistant isolates—activity compared to other aminoglycosides. *J. Antibiotics* 31: 385~393, 1978
- 7) WATANAKUNAKORN, C.: Notes. Comparative *in vitro* activity of a semisynthetic derivative of gentamicin B (Sch 21420) and five other aminoglycosides. *J. Antibiotics* 31: 1063~1064, 1978
- 8) 中森祥隆, 中谷龍王, 蝶名林直彦, 立花昭生, 中田紘一郎, 岡野 弘, 谷本普一: びまん性汎細気管支炎気道・中間領域感染症における抗生物質療法の検討. *日胸疾患誌* 21: 693~698, 1983
- 9) SCHAFFER, F. & C. W. NORDEN: Activity of amikacin, gentamicin and Schering 21420 when combined with carbenicillin or piperacillin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol.* 28: 253~256, 1982

CLINICAL STUDY ON HAPA-B IN INTRACTABLE RESPIRATORY TRACT INFECTION

KUNIHICO YOSHIMURA, NAOHIKO CHONABAYASHI, TATSUO NAKATANI,
YOSHITAKA NAKAMORI, KOICHIROU NAKATA and HIROICHI TANIMOTO
Department of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

HIROKO SUGI

Clinical laboratory, Toranomon Hospital

We studied the clinical efficacy of HAPA-B, a new derivative of gentamicin B, in ten patients with chronic lower respiratory tract infection. HAPA-B was administered intramuscularly or intravenously.

The results obtained were as follows :

1. HAPA-B showed effectiveness in 10% of 10 cases.
2. However *P. aeruginosa* was isolated from sputum in 9 cases, it decreased in only one case and persisted in remaining 8 cases after the treatment with HAPA-B.
3. As a side effect, diarrhea was found in one case.