

呼吸器感染症に対する HAPA-B の臨床的検討

澤木 政好・三笠 桂一・国松 幹和・三上理一郎

奈良県立医科大学第二内科

アミノ配糖体系抗生物質 HAPA-B を呼吸器感染症 7 例に投与し、その臨床効果および副作用を検討した。

疾患の内訳は気管支肺炎 5 例、閉塞性肺炎＋下気道感染症とびまん性汎細気管支炎各 1 例で、全例基礎疾患を認めた。経気管吸引法 (6 例) と気管内チューブ (1 例) からの起炎菌は、*H. influenzae*＋*P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*＋ α -*Streptococcus*, *P. maltophilia*, *S. aureus*＋*E. coli*＋*S. dysgalactiae*, *H. parainfluenzae* と *H. haemoglobinophilus* それぞれ 1 例ずつであった。本剤は 1 回 200 mg を 1 日 2 回筋注投与し、投与日数は 8～18 日であった。

- 1) 臨床効果は著効例 0、有効例 6、やや有効例 1 で、有効率は 85.7% であった。
- 2) 起炎菌は *H. influenzae* の 1 株を除いてすべて消失した。
- 3) 副作用は 1 例に発熱と GOT, GPT の軽度の上昇を認めたが、本剤投与中止により改善した。

HAPA-B は米国シュering 社によって創製され、我が国で開発された新しいアミノ配糖体系抗生剤である。抗菌力では、他の同系薬剤同様に、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌作用を有するが、腎毒性、聴器毒性などの副作用に関しては、同系薬剤の中で最も弱い部類に属するとされている。

今回我々は、呼吸器感染症に対する本剤の臨床的検討を行ったので報告する。

I. 対象と方法

1) 対 象

対象は入院中の呼吸器感染症例で、男 5 例と女 2 例の計 7 例で、年齢は 55 歳から 79 歳で、70 歳台が 5 例であった (Table 1)。疾患の内訳は気管支肺炎 5 例、閉塞性肺炎＋下気道感染症 1 例とびまん性汎細気管支炎 1 例であった。基礎疾患は全例にみとめられ、気管支肺炎では肺癌が 3 例で他は脳梗塞で、気管内挿管中が 1 例と、副鼻腔気管支症候群＋原発性胆汁性肝硬変が 1 例であった。閉塞性肺炎＋下気道感染症例も肺癌が基礎疾患で、びまん性汎細気管支炎例は慢性副鼻腔炎と慢性腎不全を合併していた。

2) 起 炎 菌

起炎菌の検索は Case No. 5 を除いて、経気管吸引法 (TTA) で行った。TTA 検出菌は *H. influenzae*＋*P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*＋ α -*Streptococcus*, *P. maltophilia*, *H. parainfluenzae* と *H. haemoglobinophilus* がそれぞれ 1 例ずつである。Case No. 5 では挿管中の気管内チューブに滅菌したカテーテルをさらに挿入し、気道内分泌物を採取した。検出菌は *S.*

aureus, *E. coli* と *S. dysgalactiae* であった。

3) 投与方法

本剤の投与法は、1 回 200 mg を朝夕 2 回筋注した。投与日数は 8 日～18 日である。

4) 臨床効果の判定

臨床効果の判定は、発熱、喀痰量、呼吸困難などの自覚症状、白血球数、CRP、赤沈などの検査値、胸部 X 線、起炎菌の消長などにより、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に総合的に判定した。

II. 臨床成績

臨床効果は著効 0、有効 6 とやや有効 1 で有効以上の有効率は 85.7% であった (Table 1)。細菌学的効果では、Case No. 3 (*H. influenzae* 持続) と Case No. 4 (*P. aeruginosa* への菌交代) の 2 例以外は消失した (Table 1)。

以下、各症例について概要を記す。

症例 1: 66 歳、男、気管支肺炎。

癌性胸膜炎を伴った肺癌と感染性の気管支喘息で入院中の患者である。59 年 1 月の入院時より喀痰と呼吸困難を認めていたが、5 月 26 日より微熱と、喀痰量の増加 (1 日 80 ml 内外) と呼吸困難の増強が認められた。胸部 X 線では左下肺野に肺炎像を認め、TTA からは *H. influenzae* と *P. aeruginosa* が検出された。白血球数 12600, CRP 4+, 赤沈 (1') 45。本剤投与にて微熱は消失し、喀痰も 1 日 30 ml 内外まで減少し、呼吸困難も改善した。検査値で白血球は 4200 に、CRP 2+, 赤沈 12 と改善した。有効と判定した。

症例 2: 77 歳、男、気管支肺炎。

Table 1 Summary of 7 cases treated with HAPA-B

No.	Case	Disease	Underlying disease	Treatment		Organisms from TTA	Effect		Side effect
				Dose(mg) × times/day	Days		Clinical	Bacteriological	
1	66.M	Bronchopneumonia	Lung cancer with pleurisy Infectious asthma	200 × 2	14	<i>H. influenzae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	Good	Eliminated	(-)
2	77.M	Bronchopneumonia	Lung cancer	200 × 2	11	<i>S. pneumoniae</i>	Good	Eliminated	(-)
3	76.M	Obstructive pneumonia Lower airway infection	Lung cancer	200 × 2	12.5	<i>H. influenzae</i> + α - <i>Streptococcus</i>	Fair	Persisted	(-)
4	79.M	Diffuse panbronchiolitis	Chronic renal failure Chronic sinusitis	200 × 2	16.5	<i>P. maltophilia</i>	Good	Superinfected	(-)
5	70.F	Bronchopneumonia	Cerebral infarction	200 × 2	18	* <i>S. dysgalactiae</i> <i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>	Good	Eliminated	Fever GOT, GPT ↑
6	74.M	Bronchopneumonia	Lung cancer	200 × 2	8	<i>H. parainfluenzae</i>	Good	Eliminated	(-)
7	55.F	Bronchopneumonia	Sinobronchial syndrome Primary biliary cirrhosis	200 × 2	14	<i>H. haemoglobinophilus</i>	Good	Eliminated	(-)

* From endotracheal tube

肺癌にて入院加療中、膿性痰、高熱が出現、胸部 X 線より右下肺野の気管支肺炎と診断。白血球数 26900, CRP 5+, 赤沈 (1') 85, TTA から *S. pneumoniae* 検出。本剤投与開始翌日から発熱は消失し、喀痰などの自覚症状も改善した。胸部 X 線の陰影は消失し、白血球 9700, CRP 2+ と改善したが、赤沈は 65 と軽度の改善であった。基礎疾患の関与も考えられるが、臨床効果は有効とした。

症例 3: 76 歳, 男, 閉塞性肺炎・下気道感染症。

肺癌にて某医通院加療中で、多量の喀痰も認めていた。59 年 5 月末頃から発熱出現し、呼吸困難を認め、当科入院。多量の喀痰を認め、TTA から *H. influenzae* と α -*Streptococcus* が検出されたが、胸部 X 線や気管支鏡検査などから、上記の診断をした。TTA から検出された細菌は下気道感染症の起炎菌であると考えた。白血球数 16400, CRP 5+, 赤沈 (1') 165。本剤投与にて、一時、発熱、白血球は改善したが、他の改善はみられなかった。やや有効と判定した。後日他の抗生物質も使用したが、反応は乏しかった。

症例 4: 79 歳, 男, びまん性汎細気管支炎。

59 年 7 月より入院中、膿性痰、呼吸困難を認め、TTA より *H. influenzae* を検出し、ペニシリン系抗生物質を 2 週間投与し、症状改善するも、*P. maltophilia* に菌交代している。その後徐々に喀痰増加し、呼吸困難が出現した。白血球増多は認めないが、CRP 3+, 赤沈 (1') 190 以上であった。本剤投与にて症状改善し、CRP 1+, 赤沈 56 まで改善したが、喀痰中に *P. aeruginosa* が出現した。症状、検査値の改善から臨床効果は有効とした。

症例 5: 70 歳, 女, 気管支肺炎。

脳梗塞にて入院。気管内挿管後、発熱、膿性分泌物出現、胸部 X 線で左中肺野に肺炎様陰影を認め、気管内チューブを通して吸引した膿性分泌物から、*S. aureus*, *E. coli*, *S. dysgalactiae* が検出された。白血球数 11500, CRP 3+, 赤沈 (1') 25, 本剤投与にて解熱傾向がみられ、呼吸状態の改善に合わせ、本剤投与 6 日目気管内チューブを除去。その後も徐々に胸部 X 線上の改善も認められたが、投与 13 日頃より発熱が上昇傾向となり、18 日で本剤を中止した。中止後の TTA からは細菌は検出しなかった。本剤中止後、他の抗生物質の使用なしに、発熱は徐々に消失した。本例では発熱の経過に一致して、GOT, GPT の軽度の上昇を認めており、発熱は本剤の副作用であることが疑われる。臨床効果は有効とした。

症例 6: 74 歳, 男, 気管支肺炎。

肺癌のため入院。気管支鏡検査後、発熱、膿性痰出現し、呼吸困難も認めた。胸部 X 線では左下葉に肺炎像を認め、TTA からは *H. parainfluenzae* が検出された。本剤投与翌日から発熱は消失し、喀痰も徐々に改善した。有効と判定した。

症例 7: 55 歳, 女, 気管支肺炎。

副鼻腔気管支症候群、原発性胆汁性肝硬変症のため入院。気管支鏡検査後、発熱、膿性痰出現。胸部 X 線で右下葉に肺炎像を認め、TTA から *H. haemoglobinophilus* を検出した。本剤投与にて翌日から発熱は消失し、約 2 週間で喀痰も消失し、胸部 X 線の陰影も改善した。臨床効果は有効とした。

III. 副作用

副作用としては、Case No. 5 の発熱が“本剤との関係が多分あり”と判定した。本例では GOT, GPT の軽度上昇も認めている (Table 2)。他の 6 例で、副作用、臨床検査値異常を認めたものはない。

考 察

新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質 HAPA-B は、従来の同系の薬剤と同じく、その抗菌力はグラム陽性菌とグラム陰性菌の広範囲に及び、腎毒性や聴器毒性などの副作用は、同系の薬剤と比して、最も弱い部類に属するとされている¹⁾が、アミノ配糖体系という本剤の性格上、本剤の最も対象となるのは病院内発症感染症であると思われる。そこで我々は、主に入院中に発症した呼吸器感染症例で、本剤の臨床的検討を行った。

入院中に発症する呼吸器感染症例は、当然、なんらかの基礎疾患を有していると考えられるが我々の 7 例も基礎疾患を認め、4 例までが肺癌であった。これらの症例特に肺癌例では、症状等が悪化しても、それが感染によるものか、基礎疾患そのものの悪化によるものか、そして基礎疾患に対する治療薬による反応なのか、その判断が難しいことが少なくない。そこで我々は、TTA などから明らかに病原菌が検出されたものを対象とした。その検出菌は院外感染菌とは異なって、雑多な細菌であったが、このような症例に、本剤の有効率は 85.7% であった。今回の 7 例中 5 例が気管支肺炎であったが、基礎疾患を考慮に入れると、この有効率は優れたものと考えられる。

起炎菌は、症例毎に、すべて異なっていたが、細菌学的効果で消失しなかったのは、臨床効果がやや有効であった Case No. 3 の *H. influenzae* のみであった。本例の診断は閉塞性肺炎+下気道感染で、*H. influenzae* は下気道感染症の起炎菌と考えたが、本剤以外の抗生物質にも反応が乏しく、他に宿主側要因も関与しているかもしれない。副作用は、“多分あり”として、発熱が 1 例にみられた。臨床検査値異常は、同症例に GOT, GPT の軽度の上昇がみられたが、本剤投与中止によって、発熱とともに徐々に改善している。

今回の研究では、TTA より起炎菌を確認しえた症例にお

Table 2 Laboratory findings before (B) and after (A) treatment with HAPA-B

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Plate ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (KAU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	B	405	12.5	39.5	12,600	18.2	21	28	7.1	16	1.0	128	4.1	89
	A	406	12.9	37.7	4,200	20.9	17	19	9.7	16	1.1	134	4.1	94
2	B	409	12.4	37.7	26,900	25.5	23	15	7.0	14	1.1			
	A	386	11.5	36.2	9,700	39.7	42	31	9.0	15	1.1			
3	B	366	10.8	32.8	16,400	53.5	58	38	13.3	9	0.9	135	4.5	95
	A	347	10.0	30.6	18,100	48.7	17	13	9.7	13	0.9	134	4.8	95
4	B	301	9.4	28.7	4,100	17.0	14	9	4.8	24	2.0	140	4.0	103
	A	282	9.1	27.3	5,100	14.6	14	9	4.5	28	3.3	142	3.8	106
5	B	438	14.4	43.2	11,500	14.9	37	29	6.6	16	0.9	142	3.7	99
	A	338	11.2	34.2	10,500	36.4	46	43	9.7	20	0.7	137	3.3	92
6	B	374	13.1	39.6	9,300	20.4	115	117	37.5	6		142	4.5	102
	A	343	11.8	36.2	7,900	21.6	49	33	22.4	6	0.9	133	4.0	96
7	B	334	10.8	33.8	12,100	27.3	57	69	44.9	14	1.1	142	4.6	104
	A	330	10.8	33.8	6,800	27.3	65	76	42.0	11	0.9	137	4.0	103

B: before A: after

いて、本剤の臨床的効果を認め、かつ約2週間の投与で1例に軽度の副作用を認めたにすぎず、本剤は呼吸器感染症において有用な抗生物質と考えられた。

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

CLINICAL STUDIES OF HAPA-B IN THE RESPIRATORY TRACT INFECTION

MASAYOSHI SAWAKI, KEIICHI MIKASA, MIKIKAZU KUNIMATSU and RIICHIRO MIKAMI
The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

HAPA-B, a new aminoglycoside antibiotics, was administered to 7 cases with respiratory tract infections, and its merit was evaluated. HAPA-B was administered to a total of 7 cases consisting of 5 bronchopneumonia, 1 of obstructive pneumonia plus lower airway infection and 1 of diffuse panbronchiolitis. Organisms from transtracheal aspiration (6 cases) and endotrachea tube (1 case) were *H. influenzae* plus *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* plus α -*Streptococcus*, *P. matlophilia*, *S. aureus* plus *E. coli* plus *S. dysgalactiae*, *H. parainfluenzae* and *H. haemoglobinophilus*.

- 1) Clinical responses were good in 6 cases and fair in 1 case.
- 2) Organisms were able to eradicate in 6 cases except 1 case (*H. influenzae* plus α -*Streptococcus*).
- 3) Side effect was observed in 1 case consisting of fever and elevation of GOT and GPT.