

血液疾患における感染症（主として敗血症）に対する HBK の治療効果

外山圭助・岡本眞一郎

慶応義塾大学医学部内科

内田 博・安藤泰彦

慶応義塾大学医学部中央検査部

血液疾患における感染症患者に対し HBK を使用し、その血中濃度、臨床効果について検討を加えた。感染症の内訳は、菌の検出された敗血症 5 例、敗血症疑い 10 例、膀胱炎 2 例、急性腎盂腎炎疑い 1 例、肺化膿症 1 例の 19 例である。HBK は、原病に伴う出血傾向のため、2 例を除いて、50~100 mg を 1 時間かけて点滴静注し、症状に応じて 1 日 2~4 回の投与を試みた。また 19 例中 7 例では、他抗生剤との併用投与を試みた。

HBK 100, 75, 50 mg を 1 時間かけて点滴静注した直後の血中濃度は、各々 4.42~10.98, 3.83~5.23, 2.74~4.87 $\mu\text{g/ml}$ で、3~6 時間後には、濃度が比較的すみやかに低下する傾向にあった。

臨床効果では、HBK は 19 例中 1 例で著効、12 例で有効、1 例でやや有効、4 例で無効、1 例で不明であった。敗血症では、2 例で単独投与にて、3 例で他抗生剤との併用投与にて著効または有効であった。敗血症疑いでは 4 例に単独投与にて、1 例に併用投与にて有効であった。その他の疾患では全て単独投与にて 3 例に有効であった。以上の結果より、著しい好中球減少状態にある重症血液疾患に伴う感染症に対して、HBK の臨床効果は、一応評価されるものと考えられた。

各種造血器疾患では、疾患自体により好中球減少や免疫能の低下があるのに加え、強力な化学療法等の加療により、感染防御機能が著明に減弱し重篤な感染症を合併しやすい^{1,2)}。このような重篤な感染症をいかに治療するかが、造血器疾患の予後を左右する重要な要因となっている。

今回、われわれは、このような血液疾患における感染症に対し、新たに開発されたアミノ配糖体系抗生物質である HBK を、主として点滴静注で使用し、血中濃度、臨床効果等につき検討を加えたので、結果を報告する。

I. 対象ならびに方法

1. 対象

8 例の白血病（急性白血病 4 例、くすぶり型白血病 2 例、Refractory anemia with excess of blasts 1 例、成人 T 細胞性白血病 1 例）、8 例の再生不良性貧血、1 例の多発性骨髄腫、1 例の悪性リンパ腫、1 例の不応性貧血の治療経過中に併発した感染症計 19 例を対象として、HBK の投与を行なった。感染症の内容は、菌の検出された敗血症 5 例、敗血症疑い 10 例、膀胱炎 2 例、急性腎盂腎炎疑い 1 例、肺化膿症 1 例の 19 例である。

2. 投与方法

HBK は、感染症が疑われた時点で、血液、喀痰、咽頭、鼻腔、尿の培養を行ない、直ちに投与を開始した。投与方法は、2 例（Case 18, 19）では筋注で、他の症例

では 1 時間の点滴静注にて投与した。投与量は 1 回量を 50~100 mg とし、症状に応じて 1 日 2~4 回の投与を試み投与期間は 3~23 日であった。19 例の感染症中 7 例では、FOM, PIPC 等の抗生物質との併用投与を行なった。

3. 効果判定

効果判定に関しては、本剤投与前後において、原因菌の明らかな場合には、原因菌の消失と完全下熱を認めた場合、原因菌が不明であっても 4 日以内に平熱に回復したものを著効（excellent response）、1 週間以内に下熱したものを有効（good response）、一時的に下熱傾向をみるも、1 週間以内に再発熱したものをやや有効（fair response）と判定し、なんら感染症状の改善傾向が認められなかったか、増悪した場合を無効（failure）と判定した。また、他抗生物質を併用投与している場合には、併用にて効果判定した。

4. 血中濃度測定

片腎摘出患者（Case 6）1 例を含む、腎機能正常は 9 例（Case 4, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 16, 17）を対象に検討した。著しい血小板減少症のため、筋肉内注射が不可能な症例が多く、全例 HBK 50~100 mg を solita T₁ 100 ml に溶解し、1 時間で点滴静注した。血中濃度は、点滴開始直前、開始後 1 時間、3 時間、6 時間の血清を試験菌にた。B. subtilis ATCC 6633, 培地に Mycin assay agar

Table 1-1 Clinical results of HBK (drip infusion)

No.	Case	Age	Sex	Infection	Underlying disease	Granulocyte (/μl)	Organism isolated	Treatment		Clinical effect	Side effect
								Dose (mg × /day)	Duration (day)		
1	Y.Y.	55	F	Cystitis	RAEB ^{a1}	384	<i>E. coli</i>	75 × 2	7	Good	+
2	T.T.	31	F	Acute pyelonephritis (?)	Aplastic anemia	1904	Undetermined	2 100 × 1 4	7	Good	—
3	M.Y.	60	F	Septicemia (?)	Acute leukemia	63	Undetermined	100 × 4	6	Good	+
4	S.S.	32	F	Septicemia (?)	Aplastic anemia	376	Undetermined	2 75 × 1 4	4	Good	—
5	T.O.	62	M	Septicemia (?)	Aplastic anemia	54	Undetermined	100 × 3	3	Good	—
6	A.I.	55	F	Septicemia (?)	Acute leukemia	1040	Undetermined	75 × 4	12	Good ^{a2}	—
7	J.M.	65	M	Septicemia	Smoldering leukemia	64	<i>E. cloacae</i>	2 50 × 1 4	23	Good ^{a2}	+
8	J.M.	65	M	Septicemia	Smoldering leukemia	112	<i>K. pneumoniae</i>	75 × 3 100 × 4	17	Good ^{a2}	—
9	O.Y.	23	M	Septicemia	Aplastic anemia	2560	<i>S. typhimurium</i>	100 × 4	4	Good ^{a2}	—
10	T.O.	20	M	Septicemia (?)	Aplastic anemia	114	Undetermined	100 × 4	6	Failure	—

Table 1-2 Clinical results of HBC (drip infusion)

No.	Case	Age	Sex	Infection	Underlying disease	Granulocyte (μ l)	Organism isolated	Treatment		Clinical effect	Side effect
								Dose (mg $\times$ /day)	Duration (day)		
11	T.K.	43	M	Septicemia (?)	Acute leukemia	36	Undetermined	75 $\times$ 4	6	Failure ^{**}	—
12	S.Y.	60	M	Septicemia (?)	ATL ^{**}	3648	Undetermined	100 $\times$ 4	8	Undetermined ^{**}	+
13	S.I.	64	F	Septicemia	Myeloma	1344	α -hemolytic <i>Streptococcus</i>	100 $\times$ 3	7	Good	—
14	Y.K.	55	F	Septicemia	Acute leukemia	355	<i>S. liquefaciens</i>	100 $\times$ 4	11	Excellent	—
15	K.Y.	30	F	Septicemia (?)	Aplastic anemia	192	Undetermined	100 $\times$ 4	7	Good	—
16	S.K.	55	M	Septicemia (?)	Aplastic anemia	1344	Undetermined	2 100 $\times$ 1 4	7	Failure	—
17	R.T.	68	M	Septicemia (?)	Aplastic anemia	1760	Undetermined	3 100 $\times$ 1 4	11	Fair ^{**}	—

*1 RAEB = Refractory anemia with excess of blasts

**ATL = Adult T-cell Leukemia

**Combined with FOM

**Combined with PIPC

**cf. Fig. 3

Table 2 Clinical results of HBK (intramuscular injection)

No.	Case	Age	Sex	Infection	Underlying disease	Granulocyte (/μl)	Organism isolated	Treatment		Clinical effect	Side effect
								Dose mg × /day	Duration (day)		
18	T.Y.	40	F	Cystitis	Refractory anemia	900	<i>E. coli</i>	75 × 2	6	Good	—
19	S.K.	72	M	Lung abscess	Lymphoma	3480	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	100 × $\frac{2}{3}$	13	Failure	—

arei (共栄製薬), 希釈用緩衝液に 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 8.0) を用い薄層寒天拡散法⁴⁾にて測定した。

5. MIC 測定

対象とした血液疾患患者より分離同定された細菌の MIC 測定は日本化学療法学会標準法⁴⁾によった。

II. 結 果

1. 臨床成績

HBK 投与例を、点滴静注例と筋注例に分けて、各々 Table 1, 2 に示した。敗血症 5 例に対する HBK の効果は、単独投与にて著効 1 例、有効 1 例、併用投与にて有効 3 例と全例に著効または有効であった。敗血症例より分離された原因菌は、*S. typhimurium*, α -hemolytic streptococcus, *Serratia liquefaciens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* で、各々の HBK に対する MIC は、 10^6 接種菌量で 1.56, 1.56, 0.78, 0.2, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、これらの菌は GM, AMK に対しても感性であった。

敗血症疑いの 10 例では、HBK は単独投与にて 4 例に有効、2 例に無効、FOM あるいは PIPC との併用投与にて 1 例に有効、1 例にやや有効、1 例に無効、1 例にて不明であった。このほか、腎盂腎炎の疑い 1 例、膀胱炎 2 例にて有効であったが、肺化膿症では無効であった。

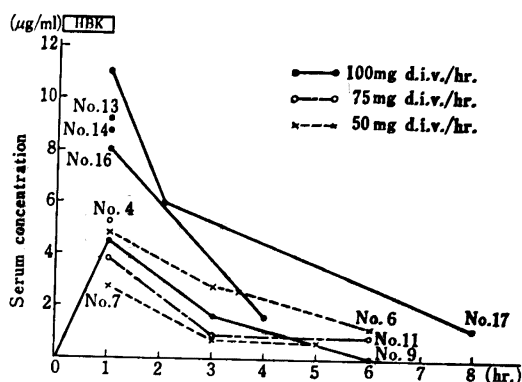
全症例中では 19 例中 1 例に著効、12 例に有効で、著効および有効例の全症例に対する割合を有効率とすると、有効率は 72% であった。

好中球数と HBK の有効性に関しては、好中球数 500/ μl 以下の症例に HBK を投与した場合の有効率は 80% (10 例中 8 例) で、好中球数 500/ μl 以上の症例での有効率 63% (8 例中 5 例) との間に有意差は認められなかった。

2. 血中濃度

測定結果を Fig. 1 に示した。HBK 100, 75, 50 mg を 1 時間かけて点滴静注した直後の血中濃度は各々、4.42~10.98 $\mu\text{g/ml}$, 3.83~5.23 $\mu\text{g/ml}$, 2.74~4.87 $\mu\text{g/ml}$ で、3~6 時間後には濃度が比較的すみやかに低下す

Fig. 1 Serum concentrations with drip intravenous infusion of HBK



る傾向にあった。

3. 副作用

臨床症状、検査所見 (末梢血, GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine, 尿) について HBK の副作用を検討した。Case 1, 3, 7, 12 では、HBK 投与後より硝子円柱の出現が認められ、一応 HBK 投与による影響と考えられた。しかし、顆粒球円柱の出現、血清クレアチニン値の上昇は認められず、投与終了後円柱はすみやかに消失した。このほか、Case 5, 7 では、GOT, GPT 値に、Case 8 では Na 値に変化が認められたが、いずれも輸血、原病による影響とみなす方が妥当と考えられた。また、フミノ配糖体系抗生剤では問題となる聴力障害は全例に認められなかった。

4. 症例

HBK 投与が著効および有効であった敗血症 2 症例の臨床経過を示す。

Case 14 55歳, 女性, (Fig. 2)

急性リンパ性白血病再寛解導入中の著しい好中球減少状態 (好中球数 355/ μl) において、悪寒戦慄を伴って 38 °C の発熱を認め、血液培養より *Serratia liquefaciens* が検出された敗血症の症例である。発熱後直ちに HBK 400 mg/日の投与を開始し、2 日後には完全下熱が得ら

Fig. 2 Case No. 14 Septicemia

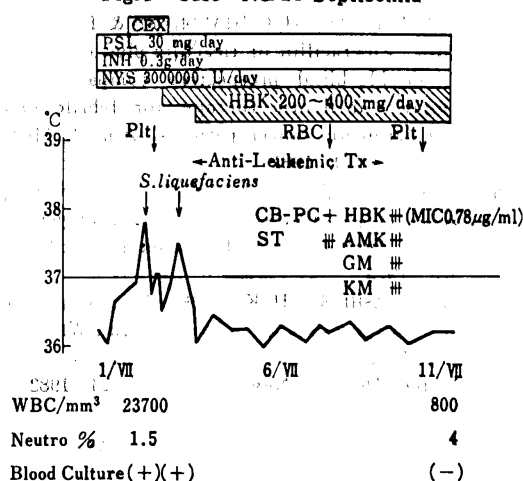
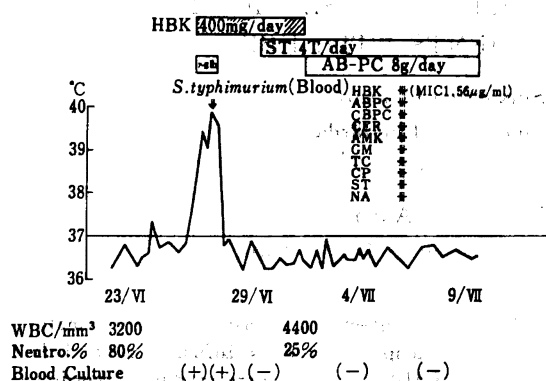


Fig. 3 Case No. 9 Septicemia



れ、9日後の血液培養からは菌は陰性化した。分離された *Serratia liquefaciens* の MIC は 10^6 接種菌量にて、HBK 0.78, GM 0.20, AMK 0.39 µg/ml であった。臨床経過を Fig. 2 に示した。

Case 9 23 歳、男性。(Fig. 3)

メチルプレドニゾンによるパルス療法後、突然悪寒戦慄を伴い 39°C の発熱を認め、血液培養にて *S. typhimurium* が検出された再生不良性貧血の患者である。発熱時の好中球数は 2560/µl で、HBK 400 mg/日の単独投与にて翌日より完全下熱が得られ、3日後には菌は陰性化した。原因菌の MIC は 10^6 接種菌量で、HBK 1.59, GM 0.78, AMK 1.56 µg/ml であった。本症例の臨床経過を Fig. 3 に示した。

III. 考 按

各種造血器疾患では、原病および加療に伴う著しい好中球減少状態、免疫抑制状態において、グラム陰性桿菌群による感染症が好発しやすく^{1,2)}、この感染症をいかに

治療するかがこれら疾患の予後を左右する重要な要因となっている。

各種造血器疾患に合併した敗血症（敗血症疑い例を含む）に対する HBK の有効率は、71% で、好中球数 500/µl 以下の敗血症 3 例において、うち 2 例は他抗生物質との併用投与で有効、1 例（Case 14）は単独投与で有効であり、好中球数 500/µl 以上の敗血症 2 例において 1 例は単独投与で 1 例は併用投与にて有効であった。しかしこのうち Case No. 9 (Fig. 3) は HBK 単独投与時にすでに完全に解熱しており、HBK 単剤で有効とも考えられる。著しい好中球減少状態でのグラム陰性桿菌敗血症に対しては、通常、アミノ配糖体系抗生物質と β-ラクタム系抗生物質の併用投与にて、相乗効果を利用し治療が行われるが^{3,6)}、このような状態での敗血症に本剤が単独投与にて有効であったことは、単独あるいは併用投与にて、本剤が敗血症全例に有効であったこととあわせて、HBK の敗血症の治療に対する有用性を示唆するものと考えられる。

本剤では、100 mg を 1 時間で点滴静注した直後には、1 例を除いて 8 µg/ml 以上の血中濃度が得られており、敗血症患者の血液中より分離された細菌の MIC に比し、十分な血中濃度と考えられる。しかし、点滴開始 5~6 時間後には、血中濃度は、Case No. 17 を除いて 2 µg/ml 以下に低下していた。Case No. 17 では 8 時間後にも、HBK 1.19 µg/ml の濃度を示した。6 日目より 6 日間は 4 回投与に増量したが、腎障害などの副作用は認められなかった。したがって、この結果からは、敗血症例に対しては老人を除いて少くとも 100 mg を 6 時間毎に投与することが望ましいと考えられた。

今回経験された敗血症の原因菌は、従来のアミノ配糖体系抗生物質にも感性であったが、最近では、これらアミノ配糖体系抗生物質に耐性のグラム陰性桿菌が報告されており⁷⁾、今後は、このような細菌による敗血症についても HBK の効果を検討していく必要があると思われる。

臨床的にアミノ配糖体系抗生物質においては、腎障害、聴力障害が問題となる。本剤を投与した症例の内 5 例で、硝子円柱が出現し一応本剤の影響と考えられたが、ひきつづき投与を続行しても、顆粒円柱、尿蛋白の出現はなく、血清クレアチニン値の増加も認められなかったこと、また、聴力障害を認めた症例がなかったことより考えると、HBK は副作用の面でも、臨床的に一応有用と思われる。

以上のことより、造血器疾患における感染症（主として敗血症）に対する HBK の臨床効果は、一応、評価されるものと考えられた。

文 献

- 1) ARMSTRONG, D.; Infections in patients with neoplastic disease. In: VERHOEF, J.; P. K. PETERSON, P. G. QUIE, eds. Infections in the immunocompromised host-pathogenesis, prevention and therapy. Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 129~158: 1980
- 2) PIZZO, P. A.; K. J. ROBICHAUD, R. WESLEY & J. R. COMMERS: Fever in the pediatric and young adult patients with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)* 61: 153~165; 1982
- 3) 日本抗生物質医薬品基準解説. p.628~633, 1982
- 4) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について, *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 5) WADE, J. C.; S. C. SCHIMPF, K. A. NEWMAN, C. L. FORTUER, H. C. STANDIFORD & P. H. WIERNIK: Piperacillin or ticarcillin plus amikacin. A double-blind prospective comparison of empiric antibiotic therapy for febrile granulocytopenic cancer patients. *Am. J. Med.* 71: 983~990, 1981
- 6) 長谷川弥人, 富岡一, 小林芳夫: グラム陰性桿菌敗血症の抗生物質に関する研究, *Tobramycin* とその併用療法の検討, *Chemotherapy* 23: 970~975, 1975
- 7) MITSUHASHI, S.; H. KAWABE: Aminoglycoside antibiotics resistance in bacteria, In: WELTON, A.; H. C. NEU, ed. *The Aminoglycosides*, Marcel Dekker. New York, 97~124, 1982

TREATMENT OF INFECTIONS, ESPECIALLY SEPTICEMIA IN HEMATOLOGICAL PATIENTS WITH HBK

KEISUKE TOYAMA and SHINICHIRO OKAMOTO

Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Keio University, Tokyo, Japan

HIROSHI UCHIDA and YASUHIKO ANDO

Central Laboratory, Keio University Hospital, Tokyo, Japan

HBK, a new aminoglycoside, was evaluated clinically for 19 infections of patients with hematological diseases. HBK was administrated mainly by one-hour drip intravenous infusion at a daily dose 100~400 mg for 3 to 23 days. Daily dose and duration of HBK therapy were modified according to the patient's condition.

After one-hour drip intravenous infusion of 100 mg HBK, maximum blood concentrations were distributed from 4.42 $\mu\text{g/ml}$ to 10.98 $\mu\text{g/ml}$.

Two cases with septicemia, 6 possible septicemia and 4 other infections were treated with HBK alone, and 3 septicemia and 4 possible septicemia were treated with HBK combined with other chemotherapy. All 5 cases with septicemia responded to HBK alone or combination chemotherapy. In 10 cases with possible septicemia, the clinical response to HBK alone and combination therapy were observed in 4 and 1, respectively. The cases with other infections all responded to HBK alone. The overall response rate was 72%, no significant side effect was observed after the administration of HBK.

From the above results, HBK was expected to be useful in the treatment of infection, especially septicemia, of hematological patients.