

重症感染症に対する抗生物質併用免疫グロブリン製剤の 新しい臨床評価の試み

品川 長夫・石原 博・村元 雅之・櫻井 敏
鈴井 勝也・貞下 啓二・石川 周・山良 二郎
名古屋市立大学医学部第一外科学教室*

(平成2年3月5日受付・平成2年4月20日受理)

重症感染症に対する抗生物質併用免疫グロブリン製剤の新しい臨床評価を試みた。すなわち外科領域の重症細菌感染症にペニン処理ヒト免疫グロブリン製剤(1回7.5g/日)を抗生物質と同時投与し、その時の臨床効果と併用抗生物質の起炎菌に対する感受性との関係を検討し以下の成績を得た。(1)投与症例18例中、著効と有効は12例で有効率は66.7%であった。(2)各起炎菌に対する投与抗生物質の最小発育阻止濃度(MIC)と臨床効果との関係を見ると、MIC 12.5 µg/ml以上での有効率は50%であり、MIC 6.25 µg/ml以下での有効率は78.6%であった。臨床の場での治療法に準じた投与方法で免疫グロブリン製剤の臨床効果を評価するには、抗生物質の効果が期待しにくいMICの比較的大きい細菌による感染症例と効果が期待されるMICの小さい症例とに分けて検討する必要があると考えられた。また、免疫グロブリン製剤の効果をより正確に判定するには免疫グロブリン非投与例との比較試験が必要であろう。

Key words: 免疫グロブリン製剤, 重症細菌感染症, 感受性検査, 臨床評価

重症細菌感染症に対する免疫グロブリン製剤と抗生物質との併用効果に関する検討では、抗生物質を3日間投与して改善が認められない症例に同じ抗生物質を投与したまま、免疫グロブリン製剤を併用し、その後の臨床経過より、免疫グロブリン製剤の効果判定を行っている場合が多い。しかし、実際の臨床の場では重症感染症には、当初より免疫グロブリン製剤が抗生物質とともに投与されたり、あるいは、抗菌力があると思われる抗生物質に変更し、それに免疫グロブリン製剤が併用される場合が多い。そこで、今回、実際の臨床の場での治療法に準じた投与方法により免疫グロブリン製剤の臨床効果を評価する試みとして、併用抗生物質の起炎菌に対する抗菌力と臨床効果との関係を中心に検討した。

I. 対象と方法

1) 対象

1987年12月から1988年11月までに経験した重症細菌感染症患者のうち、起炎菌同定可能な症例を対象とした。感染症の内訳は、腹膜炎12例、腹腔内膿瘍+創感染2例、胆道感染症2例、後腹膜膿瘍、会陰部死腔感染、肺炎が各々1例で、計19症例であった。しかし、このうち腹膜炎の1例では起炎菌が分離できなかったため、以後の解析にはこれを除外した合計18例について行った。

2) 使用薬剤および用法・用量

静注用免疫グロブリン製剤は市販のペニン処理ヒト免疫グロブリン製剤(ガンマ・ベニン、以下、GVと略)を用いた。GV 2.5gを添付の注射用蒸留水50mlで溶解し、30分以上かけてゆっくり点滴静注した。用量は7.5gの1回投与で、投与開始時期は、重症感染症と判断された時点とし、投与終了日から7日間観察することとした。抗生物質は1日2~3回に分けて静注または点滴静注した。抗生物質の投与時期は、原則として7日間としたが、3日間投与しても臨床効果の改善が認められない場合には他剤に変更してもよいこととした。なお、抗生物質の種類、1日投与量は担当医に一任した。また、抗生物質は一剤投与を原則としたが、やむをえない場合は担当医に一任することとした。

他の免疫グロブリン製剤の併用は禁止したが、輸血、新鮮凍結血漿等の投与は、やむをえない場合は可とした。また、解熱剤、副腎皮質ステロイド剤、抗癌剤その他の併用剤の種類や投与量は対象患者が重症感染症であることを考慮して、特に制限を設けなかった。

3) 観察項目および検査

体温および他の自覚症状はGV投与開始前、開始後毎日その程度を観察、記録した。臨床検査は原則と

*名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

してGV投与前および投与後に実施し、一般血液検査(赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、赤沈値)、肝機能検査(GOT, GPT, AL-P, LDH)、腎機能検査(BUN、血清クレアチニン)、総蛋白(TP)、蛋白分画、補体第3成分(C₃)、CRPなどの値を測定した。

細菌学的検査については、GV投与前後に実施することとし、起炎菌の同定ならびに併用抗生物質のMICを日本化学療法学会標準法にて測定した。また、起炎菌に対して12.5 µg/ml以上のMICを示した抗生物質が投与された症例(高MIC群)と、6.25 µg/ml以下のMICを示した抗生物質が投与された症例(低MIC群)とに分け免疫グロブリン製剤の臨床効果を検討した。起炎菌の感受性がディスク法で測定された症例では、感受性あり(+++)をMIC 6.25 µg/ml以下とし、なしをMIC 12.5 µg/ml以上として検討した。

副作用発生病例については、投与を中止した場合も含めて、その後の経過を充分追跡し、その症状、程度、出現の時期、処置、転帰さらに主治医のコメント等ができる限り詳細に記載することとした。

4) 効果判定

臨床効果の判定は以下の基準に従った。著効: GV投与開始3日以内に、自・他覚所見の改善がみられたもの。有効: GV投与開始5日以内に、自・他覚所見の改善がみられたもの。やや有効: GV投与開始5日以内に、自・他覚所見がやや改善されたもの。無効: GV投与開始5～7日までに、自・他覚所見の改善がみられなかったもの。

細菌学的効果は、GV投与前後の起炎菌の消長をもとに、細菌学的効果を、消失、減少、不変、菌交代、不明の5段階で判定した。

II. 成績

本試験の解析対象となった症例は18例で、男性13例、女性5例で、平均年齢は60歳であった(Table 1)。臨床効果をTable 2に示したが、対象症例18例中著効5例、有効7例で有効率は66.7%であった。細菌学的な解析は真菌類を除いて行ったが、単一菌感染は15例、複数菌感染は3例であり、分離株はグラム陽性球菌12株、グラム陰性桿菌10株であった。起炎菌別臨床効果をTable 3に示したが、特に*Escherichia coli*分離例では5例とも有効以上であり良好な成績を

Table 1. No. of cases by age and sex

Age (yrs)	No. of cases	Male	Female
~ 49	4	3	1
50 ~ 59	3	2	1
60 ~ 69	5	4	1
70 ~ 79	4	4	
80 ~	2		2
Total	18	13	5

Table 2. Clinical response

Diagnosis	No. of cases	Clinical response				Efficacy rate
		excellent	good	fair	poor	
Peritonitis	11	4	6		1	10/11
Peritoneal abscess + wound infection	2			1	1	0/2
Retroperitoneal abscess	1			1		0/1
Infection of perineal dead space	1	1				1/1
Biliary infection	2				2	0/2
Pneumonia	1		1			1/1
Total	18	5	7	2	4	66.7%

Table 3. Clinical response by isolated organism

Isolated organism	No. of cases	Clinical response				Efficacy rate
		excellent	good	fair	poor	
<i>S. aureus</i> + <i>C. albicans</i>	1		1			1/1
α streptococcus	1		1			1/1
<i>E. faecalis</i>	3	1		1	1	1/3
<i>E. avium</i>	1			1		0/1
<i>E. faecium</i>	1				1	0/1
Coagulase(-)Staph. + <i>C. albicans</i>	1	1				1/1
γ strep. + α -strep. + <i>T. glabrata</i>	1		1			1/1
<i>E. coli</i>	5	3	2			5/5
<i>P. aeruginosa</i>	2		1		1	1/2
γ -streptococcus + <i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1		1			1/1
<i>E. avium</i> + <i>E. cloacae</i>	1				1	0/1
Total	18	5	7	2	4	66.7

S. aureus : *Staphylococcus aureus*, *E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*, *E. avium* : *Enterococcus avium*,
E. faecium : *Enterococcus faecium*, *C. albicans* : *Candida albicans*, *T. glabrata* : *Torulopsis glabrata*
E. coli : *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*,
E. cloacae : *Enterobacter cloacae*

示した。また、起炎菌別細菌学的効果は18症例(22株)での消失率は71.4% (15/21株)であった(Table 4)。各起炎菌のMICと臨床効果および細菌学的効果との関係をFig. 1に示した。ここではそれぞれの細菌別に臨床効果および細菌学的効果を判定した。Fig. 1で症例数よりもスポットが多くなっているのは複数菌感染が含まれているためである。MICの値が比較的大きく抗生物質の効果が期待しにくいと考えられる高MIC群での臨床効果は8株中著効・有効が4株で有効率は50%であった。また、細菌学的効果は7株中消失が4株で消失率は57.1%を示した(不明1例を除く)。一方、MICが6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で抗生物質の効果が期待される低MIC群については、臨床効果で14株中11株が有効以上であり有効率は78.6%であった。また細菌学的効果は13株中10株が消失しており、消失率は76.9%であった(不明1例を除く)。

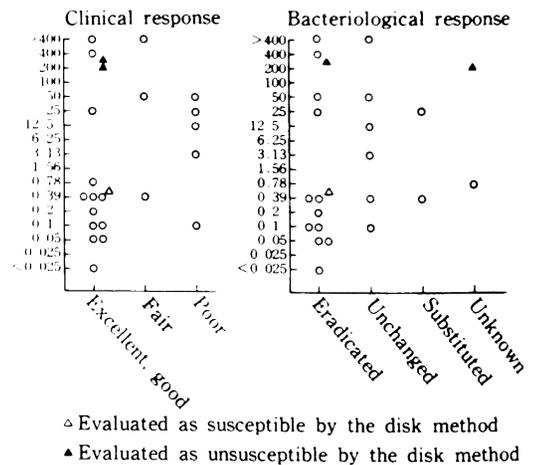


Fig. 1. Relation between MICs (inoculum size: 10^6 cells/ml) and clinical and bacteriological responses

Table 4. Bacteriological response by isolated organism

Isolated organism	No. of cases	Bacteriological response				Efficacy rate
		eradicated	unchanged	substituted	unknown	
<i>S. aureus</i>	1				1	
CNS	1		1			0 / 1
α -streptococcus	2	2				2 / 2
γ -streptococcus	2	2				2 / 2
<i>E. faecalis</i>	3	1	2			1 / 3
<i>E. faecium</i>	1			1		1 / 1
<i>E. avium</i>	2	1	1			1 / 2
<i>E. coli</i>	6	5		1		6 / 6
<i>K. pneumoniae</i>	1	1				1 / 1
<i>E. cloacae</i>	1		1			0 / 1
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1			1 / 2
Total	22	13	6	2	1	68.2

S. aureus : *Staphylococcus aureus*, *E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* : *Enterococcus faecium*,
E. avium : *Enterococcus avium*, *E. coli* : *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*,
E. cloacae : *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*

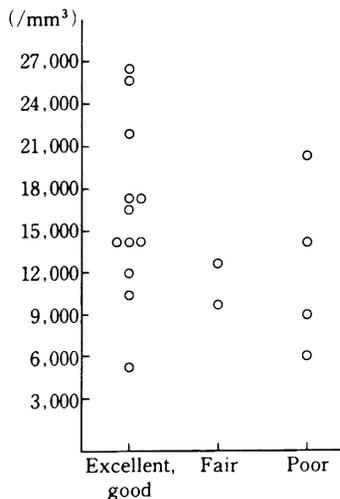


Fig. 2. Relation between clinical response and pretreatment WBC count

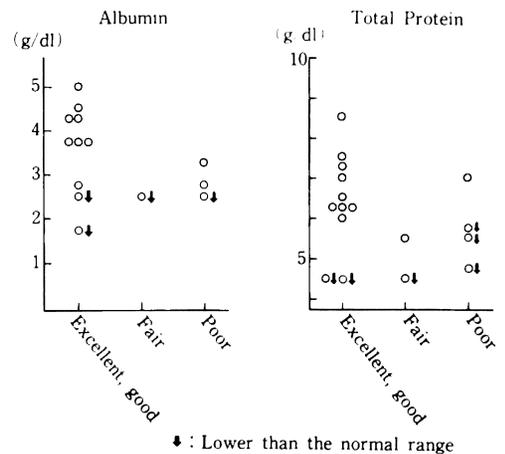


Fig. 3. Relation between clinical response and pretreatment levels of albumin and total protein

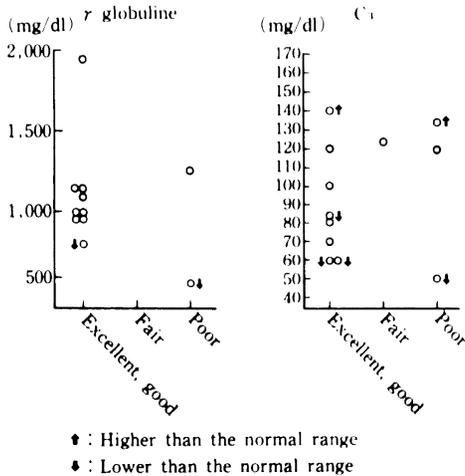


Fig. 4. Relation between clinical response and pretreatment levels of γ -globulin and C_3 .

以上の検討例においてGV投与前の白血球数と臨床効果の関係をFig. 2に示したが、一定の傾向は認めなかった。投与前アルブミン値および総蛋白質と臨床効果との関係をFig. 3に示した。両値とも一定の傾向は認められなかった。また、GV投与前の γ -グロブリン値および C_3 値と臨床効果との関係にも一定の傾向は認められなかった(Fig. 4)。なお、本剤によると思われる副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

III. 考 察

抗生物質の開発は目覚ましいものがあり、細菌感染症の治療も比較的容易になってきたことは事実である。しかし、重症細菌感染症には抗生物質と免疫グロブリン製剤との併用投与も広く行われており、抗生物質の効果が認められない症例に対する併用投与の有用性に関する報告も種々なされている¹⁻³⁾。免疫グロブリン製剤の重症細菌感染症に対する有効性を評価する方法として、抗生物質を3日間投与して改善が認められない症例に同じ抗生物質を投与したまま、免疫グロブリン製剤を併用し、その後の臨床経過より、免疫グロブリン製剤の効果判定を行っている報告が多い⁴⁻⁷⁾。抗生物質との併用効果を判定する上で、このような免疫グロブリン製剤の上のせ効果によって評価するのも一方法であるが、このような免疫グロブリン製剤の投与方法は実際の臨床の場での使用方法とはかけはなれている。すなわち実際の臨床の場では、重症感染症の診断がついた時点で抗生物質と併用で免疫グロブリン製剤はた

だちに投与されたり、あるいは抗生物質を前投与して改善がみられない場合は、抗生物質を変更し、それに免疫グロブリン製剤が併用される場合が多い。また、動物実験でも感染症の早期に併用投与するほど優れた治療効果が得られることが報告されている⁸⁾。したがって、実際の臨床の場での治療法に準じた投与方法により免疫グロブリン製剤の臨床効果を評価する方法が必要となる。しかし、種々の病態が異なる重症感染症で、しかも抗生物質併用下という条件における免疫グロブリン製剤の有効性を厳密に評価することは難しく、それゆえ、的確に判定するためには、なんらかの客観的な指標あるいは判定基準によって評価する必要がある。

今回、実際に免疫グロブリン製剤が使用される投与方法により、免疫グロブリン製剤の臨床効果を評価する試みとして併用抗生物質の起炎菌に対する感受性と臨床効果との関係を中心に検討した。すなわち、重症感染症の診断がついた時点で抗生物質とともに免疫グロブリン製剤を投与、あるいは、前投与抗生物質が無効で抗生物質を切り換える時点で同時に免疫グロブリン製剤を併用投与した。この場合、問題になるのが投与対象症例が抗生物質無効例であるかどうかの判定である。つまり、抗生物質単独投与では無効である症例をいかにして選別するかである。今回、起炎菌に対する併用抗生物質のMICを測定し、抗生物質の効果が期待しにくい $12.5 \mu\text{g/ml}$ を基準にして、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示した抗生物質を投与された症例と、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示した抗生物質が投与された症例とに分け免疫グロブリン製剤の臨床効果を検討した。

その結果、高MIC群より分離された細菌は8株(ディスク法で感受性なしと判定された抗生物質を投与された1株を含む)で、その臨床効果は50%の有効率であり、細菌学的効果は57.1%であった。一方、低MIC群では、その臨床効果は78.6%の有効率であり、細菌学的効果は76.9%の消失率であった。重症細菌感染症に対する免疫グロブリン製剤の臨床評価について、有効率は製剤によって異なるが46~68%の値を示し⁴⁻⁷⁾ており、当評価法での有効率と従来の評価法での有効率には大きな相違はみられなかった。

起炎菌に対するMICが $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下である低MIC群において、臨床効果は78.6%という高い有効率がえられたが、これらの症例のすべてが重症感染症であり、いずれも免疫グロブリン製剤の効果が加わっているためと推測される。一方、MICが非常に大きい症例では良好な臨床効果は期待されないと考えられる。逆にMICが非常に小さい症例では抗生物質の効果が

きわめて強く、免疫グロブリン製剤の効果が発揮できずに終る症例も存在すると考えられる。免疫グロブリン製剤の効果をより正確に判定するには治療抗生物質を一定にした上で免疫グロブリン製剤非投与群との比較試験が必要と考えられる。しかし、一定期間に特定の施設において経験する重症感染症は少ない。このため推計学的検討を行うに足る十分な症例数を集めるためには、多施設による合同研究が必要となる。

細菌感染症に対する免疫グロブリン製剤の主な作用としては、細菌に直接結合して食細胞の食作用を促進させるオプソニン作用、補体活性化による溶菌作用、細菌が産生する毒素中和作用、抗生物質に対する細菌の感受性亢進作用などがある¹⁰⁾。これらの中で、抗生物質無効例に対して免疫グロブリン製剤が併用効果をもたらす作用としては、特に抗生物質に対する細菌の感受性亢進作用の関与が大きいと思われる。すなわち、起炎菌に対する MIC が高く、抗生物質単独では効果が期待できない症例に免疫グロブリン製剤を投与することにより、抗生物質の起炎菌に対する感受性が亢進して効果が認められるということである。この作用機序については、グロブリン製剤が細菌の細胞壁を直接障害し抗生物質が作用し易い状態にするとの報告^{11,12)}がある。また、 β -ラクタマーゼの細胞間隙からの流出を指標とした検討でも、免疫グロブリン製剤による細菌の細胞壁への直接障害が報告されている¹³⁾。すなわち、抗生物質の細菌に対する抗菌力が弱くても、免疫グロブリン製剤によって、菌の細胞壁が障害されるため、抗生物質の作用点への到達が容易になり、感受性が亢進するということが示唆されている。

白血球数アルブミン値、総蛋白値、グロブリン値、 C_3 値と臨床効果との関係も検討したが一定の傾向は認められず、今回の検討では臨床効果を評価できる指標になり得るとの結果は得られなかった。指標の1つとして endotoxin や exotoxin などの細菌毒素を経時的に測定し、その推移を比較することも免疫グロブリン製剤の効果判定には有用と考えられる。

文 献

1) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 他: 外科領域感染

症に対する新しい免疫グロブリン製剤(SM 43000)の使用経験. Jap J Antibiotics 38: 2622~2629, 1985

- 2) 重野芳輝: 難治性慢性気道感染症に対するガンマグロブリン補助療法. 感染症学雑誌 57: 662~675, 1983
- 3) 岡野昌彦, 佐藤篤彦: 難治性呼吸器感染症における静注用免疫 globulin 製剤の有用性について一病巣への移行性の検討一. Chemotherapy 37: 1252~1257, 1989
- 4) 真下啓明: 内科および外科領域における重症細菌感染症に対する静注用免疫グロブリン (SM-34300) と抗生剤との併用効果. 感染症学雑誌 57: 724~749, 1983
- 5) 原 耕平, 斎藤 厚, 山口恵三, 他: 内科領域における重症細菌感染症に対する静注用免疫グロブリン (SM-34300) と抗生剤との併用効果. 感染症学雑誌 58: 982~1002, 1984
- 6) 松本慶蔵, 正岡 徹, 中村 徹, 他: 重症感染症に対する Ph 4 処理ヒト免疫グロブリン製剤 IG-100 と抗生剤との併用効果. 感染症学雑誌 58: 1001~1024, 1984
- 7) 三島好雄, 井上敏直, 早坂 晃, 他: 外科領域の重症感染症に対する静注用液状人免疫グロブリン製剤 (C-425) の抗生剤との併用効果. 感染症学雑誌 64: 54~64, 1990
- 8) 斎藤 厚, 森 賢治: 免疫グロブリン療法と抗菌薬の併用. 臨床医 12: 236~241, 1986
- 9) 品川長夫, 福井拓治, 由良二郎: 免疫グロブリン製剤投与の適応. 外科 50: 656~662, 1988
- 10) 原 耕平, 斎藤 厚: 細菌性感染症の補助療法としての免疫グロブリン製剤の使い方. 日本医事新報 3335: 23~26, 1988
- 11) 勝沼英字, 久保秀樹, 桜井博文, 他: 化学療法との併用療法の適応と臨床効果, 免疫グロブリン. 日本臨床 45: 588~599, 1987
- 12) Koshiro A, Uchiyama J, Matsusawa Y, Kouchiyama T: Combined effect of pepsintreated human immunoglobulin and antibiotics *in vitro*. Chemotherapy 30: 1337~1348, 1982
- 13) Stubner G S: Indirect evidence of cell wall alterations in *Pseudomonas aeruginosa* by immunoglobulin preparations. Infection 13 (Suppl. 2): 194~195, 1985

NEW CLINICAL METHOD FOR EVALUATING
IMMUNOGLOBULIN PREPARATIONS USED WITH
ANTIBIOTICS IN SEVERE INFECTIONS

Nagao Shinagawa, Hiroshi Ishihara, Masayuki Muramoto, Satoshi Sakurai,
Katsuya Suzui, Keiji Mashita, Shu Ishikawa and Jiro Yura
First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School,
Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

A pepsin-treated human immunoglobulin preparation was administered to 18 surgical patients with severe bacterial infections in a dose of 7.5 g. This immunoglobulin treatment was concomitant with administration of antibiotics, unlike in conventional studies where immunoglobulin administration is preceded by antibiotic treatment. The relation between the clinical response and the susceptibility of isolated organisms to the antibiotic was studied to evaluate the clinical efficacy of the immunoglobulin preparation separately from that of the antibiotics. The results were as follows: 1) The clinical efficacy was excellent or good in 12 of the 18 patients (overall efficacy rate 66.7%). 2) An efficacy rate of 50% was obtained even in patients with MICs of not less than 12.5 $\mu\text{g/ml}$, who were unlikely to respond to the antibiotics. These results indicate that the clinical efficacy of immunoglobulin preparations used concomitantly with antibiotics in severe infections can be evaluated in the same manner as in actual clinical situations.