

## 呼吸器感染症に対する HAPA-B の臨床的研究

平賀 洋明・菊地 弘毅・山本 朝子

札幌鉄道病院呼吸器内科

長浜 文雄

岩見沢労災病院内科  
(現 国立札幌病院)

黒田 練介

岩見沢市立総合病院内科

下村寿太郎

深川市立総合病院内科

関根球一郎

北海道恵愛会南一条病院呼吸器科

耐性菌に有効な薬剤が次から次へと発見開発される一方、その耐性菌が年々増加している。

しかし、アミノ配糖体系抗生剤に対する耐性機構の解明から、耐性菌に対して理論的に有効な薬剤を合成する研究が進み、Gentamicin B の 1-NH<sub>2</sub> に  $\gamma$ -amino- $\alpha$ -hydroxypropionic acid を結合し、他アミノ配糖体系抗生剤に耐性を示すグラム陰性桿菌に対しても強い抗菌力をもつ HAPA-B が合成された。

今回は、HAPA-B の呼吸器感染症 17 例（急性肺炎 12 例、慢性気管支炎の急性増悪 3 例、気管支拡張症、肺癌の二次感染各 1 例）に対する有効性と安全性について検討した。

1. 急性肺炎 12 例では著効 2 例、有効 8 例、無効 2 例で、有効以上の有効率は 83.3% であった。
2. 呼吸器感染症 17 例では著効 2 例、有効 12 例、やや有効 1 例、無効 2 例で、有効以上の有効率は 82.4% であった。
3. 起炎菌と判明した 10 株中 7 株は、グラム陰性桿菌であった。単独感染例より分離された 8 株のうち、*H. influenzae* の 2 株中 1 株が不変であった以外他は全て消失した。また、*K. oxytoca* と *E. cloacae* の混合感染例でも消失し改善をみた。
4. 第 8 脳神経障害等の副作用は 1 例にも認められなかった。投薬前後に行った臨床検査で 1 例に S-GOT, S-GPT の軽度上昇を認めた。

HAPA-B は、*Micromonospora purpurea* の培養成分の一種である Gentamicin B の 1 位のアミノ基に、 $\gamma$ -amino- $\alpha$ -hydroxypropionic acid (HAPA) を導入することによりえられた半合成アミノ配糖体系抗生剤である。

本剤は、グラム陰性桿菌に強力に広範囲な抗菌スペクトルを示すとともに Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB), Tobramycin などに耐性を示す諸菌種に対しても良好な感受性を示す。

本剤は投与後、短時間で血中に移行し、代謝を受けることなく、未変化体のまま尿中に排泄される。

また、本剤は、アミノ配糖体系抗生剤使用時に問題になる腎毒性、聴器毒性、神経-筋遮断作用が弱い部類に属する。

今回は、この半合成アミノ配糖体系抗生剤 HAPA-B の呼吸器

感染症に対する臨床効果および安全性を検討してみた。

## I. 対象と投与方法

昭和 59 年 1 月から 5 月までに深川市立病院内科、岩見沢労災病院内科、岩見沢市立病院内科、南一条病院呼吸器科、札幌鉄道病院呼吸器内科の 5 施設を受診し入院した急性肺炎 12 例、慢性気管支炎の急性増悪 3 例、気管支拡張症、肺癌の二次感染各 1 例、計 17 症例を対象とした。性別では男子 12 例、女子 5 例、年齢別では 20 歳代 2 例、30 歳代 2 例、40 歳代 1 例、50 歳代 4 例、60 歳代 2 例、70 歳代 6 例と高齢者が多かった。

Table 1 Clinical results with HAPA-B

No.	Name	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying diseases	Daily dosage (mg × times)	Duration (days)	Isolated organism	WBC (/mm <sup>3</sup> )	ESR (mm/h)	CRP	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Adver- se effect	Remarks
1	K.K.	72 M	Acute pneumonia	Moderate	Atrial fibrillation	200 × 2	11.5	Normal flora	6,000 5,500	11 8	(+) (-)	Unknown	Excellent	(-)	(-)
2	K.Y.	70 M	Acute pneumonia	Moderate	Hypertension	200 × 2	13.5	Normal flora	7,500 3,900	75 27	(3+) (-)	Unknown	Good	(-)	(-)
3	S.S.	78 M	Acute pneumonia	Moderate	Softening of the brain	200 × 2	5	Normal flora	12,000 9,900	70 83	(3+) (+)	Unknown	Poor	(-)	(-)
4	T.S.	24 F	Acute pneumonia	Mild	(-)	200 × 2	7.5	Normal flora	8,900	75	(3+) (+)	Unknown	Good	(-)	(-)
5	E.K.	26 F	Acute pneumonia	Mild	(-)	200 × 2	12	Normal flora	9,600 8,900	26 22	(3+) (3+)	Unknown	Poor	(-)	(-)
6	Y.T.	35 F	Acute pneumonia	Moderate	(-)	200 × 2	14	Gram positive bacilli	9,900 5,500	52 11	(2+) (-)	Eradicated	Good	(-)	(-)
7	K.Y.	46 F	Acute pneumonia	Mild	Bronchiectasis	200 × 2	14	Gram negative bacilli	9,000 5,100	56 36	(4+) (-)	Eradicated	Good	(-)	(-)
8	T.Y.	55 M	Acute pneumonia	Mild	(-)	200 × 2	10	<i>H. influenzae</i>	11,400 8,800	10 4	(3+) (-)	Eradicated	Good	(-)	(-)
9	N.S.	74 F	Acute pneumonia	Mild	(-)	200 × 2	8.5	<i>P. aeruginosa</i>	13,900 3,200	52 46	(6+) (+)	Eradicated	Excellent	(-)	(-)
10	T.H.	39 M	Acute pneumonia	Mild	(-)	200 × 2	8	Normal flora	8,800 5,400	8 5	(2+) (-)	Unknown	Good	(-)	S-GOT↑ S-GPT↑
11	K.I.	52 M	Acute pneumonia	Mild	(-)	200 × 2	14	Normal flora	10,600 8,000	3 4	(3+) (-)	Unknown	Good	(-)	(-)
12	S.T.	57 M	Acute pneumonia	Mild	Cholelithiasis	200 × 2	10	<i>S. pneumoniae</i>	7,000 5,800	40 11	(5+) (-)	Eradicated	Good	(-)	(-)
13	K.N.	64 M	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Moderate	Old pulmonary tuberculosis	200 × 2	14	<i>K. oxyloca</i> <i>E. cloacae</i>	5,700 4,100	13 8	(+) (+)	Eradicated	Good	(-)	(-)
14	K.K.	59 M	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Moderate	Old pulmonary tuberculosis	200 × 2	14	Normal flora	9,300 4,900	32 15	(3+) (-)	Unknown	Good	(-)	(-)
15	S.K.	72 M	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Mild	Pulmonary emphysema Bronchial asthma	200 × 2	7	<i>H. influenzae</i>	5,300 4,900	9 5	(+) (-)	Unchanged	Fair	(-)	(-)
16	A.H.	70 M	Secondary infection in bronchiectasis	Severe	Pneumoconiosis	200 × 2	10	<i>P. aeruginosa</i>	10,900 14,800	50 66	(2+) (2+)	Eradicated	Good	(-)	(-)
17	T.K.	65 M	Secondary infection in lung cancer	Mild	Lung cancer Mycosis fungoides	200 × 2	6	<i>S. pneumoniae</i>	9,200 9,600	55 55	(+) (-)	Eradicated	Good	(-)	(-)

基礎疾患又は合併症は10例で陳旧性肺結核症が2例、心房細動、高血圧症、脳軟化症、気管支拡張症、胆石症、肺炎腫（気管支喘息）、じん肺症、肺癌・菌状肉腫が各1例にみられた。

投与方法はHAPA-Bを1回200mg、1日2回筋肉内に注射した。投与期間は最低5日から14日間で、2週間前後の投与が一番多かった。

重症度別では軽症10例、中等症6例、重症1例であった。

本剤投与直前の化学療法は全例に認められなかった。また、極めて重篤な患者、腎あるいは肝機能障害を有する患者、過敏症の既往のある患者、ストレプトマイシン難聴の本人またはその血族関係者、妊婦および授乳中の患者は対象から除外した。

HAPA-Bの臨床評価を行うために臨床症状については発熱、咳嗽、喀痰量、喀痰の性状、胸部ラ音、全身倦怠感、胸痛等を、臨床検査については胸部X線検査、喀痰菌検査、CRP、血沈、白血球数等を投与前後にそれぞれ実施した。

効果判定は、胸部X線所見の変化を中心にその他の自他覚所見の変化を勘案して各主治医が、著効、有効、やや有効、無効の4段階に行った。

副作用は眩暈、耳鳴、難聴などの第8脳神経障害、腎機能あるいは肝機能の障害、過敏症状等の有無、投与前後に測定した臨床検査値の異常変動の有無についても判定した。

## II. 成績

検討した17症例の概要をTable 1に示した。HAPA-Bの臨床効果はTable 2に示すように、急性肺炎12例では著効2例、有効8例、無効2例で、有効以上の有効率は83.3%であった。慢性気管支炎その他の5例では著効例はなく、有効4例、やや有効1例で有効以上の有効率は80.0%であった。

呼吸器感染症総数17例では著効2例、有効12例、やや有効1例、無効2例で、有効以上の有効率は82.4%であつ

Table 2 Summary of clinical effect of HAPA-B

Disease	Cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Acute Pneumonia	12	2	8	0	2
Chr. Bronchitis	3	0	2	1	0
Others	2	0	2	0	0
Total	17	2	12	1	2

た。

喀痰から常在菌以外の起炎菌と考えられる菌を分離した症例は9例で、その細菌学的効果はTable 3の如く、グラム陽性菌（同定していない）1例と*S. pneumoniae* 2例は消失した。グラム陰性桿菌（同定していない）1例も消失したが、*H. influenzae* は2例中1例が消失、1例が不変であった。その他の*P. aeruginosa* 2例は消失、*K. oxytoca* と*E. cloacae* の混合感染例でも消失した。

第8脳神経障害、過敏症状等の副作用は1例にも認められなかった。

投与前後に行った血液検査(RBC, Hb, Ht, 好酸球, 血小板, S-GOT, S-GPT, Al-P, BUN, クレアチニン等)でS-GOT, S-GPTの軽度上昇をみた例があったが(Table 4), 投与終了後から1週間目で正常値に戻った。

## III. 考案

GMは、Gentamicin C群の複合体で優れた抗菌力を特長として発見されたが、年々その耐性菌が増加してきている。これはアミノ配糖体耐性遺伝子(Rプラスミド)を獲得することにより、耐性菌が増加し、広がってきたと考えられている。

しかし、アミノ配糖体系抗生剤に対する耐性菌の耐性機構の解明から、耐性菌に対して理論的に有効な薬剤を合成する研究が行われている。

HAPA-Bは、Gentamicin Bの1位のアミノ基に $\gamma$ -amino- $\alpha$ -hydroxypropionic acidを結合し、合成されたものである<sup>1)</sup>。HAPA-Bはアミノ配糖体不活化酵素の中でAAC(6')-4によって不活化されることが明らかにされているが、DKBやGMに比べて不活化される部位が少なく、したがって、これらの耐性菌に有効である。また、現在使用されている各種アミノ配糖体系抗生剤に対する耐性菌として集

Table 3 Bacteriological effect on isolated organisms

Organisms	No. of cases	Eradicated	Decreased	Unchanged
G (+)	1	1	—	—
<i>S. pneumoniae</i>	2	2	—	—
G (-)	1	1	—	—
<i>H. influenzae</i>	2	1	—	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	2	—	—
<i>K. oxytoca</i> <i>E. cloacae</i>	1	1	—	—

Table 4 Laboratory findings before and after HAPA-B therapy

No.		RBC ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Plt. ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	Ht (%)	Eosin. (%)	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	Al-P	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Urine	
													P.	S.
1	B	424	14.7	9.7	41.3	0	27	10	5.1*	1.0	13.2	1.5	±	-
	A	447	15.0	26.2	43.5	4	21	24		0.7	19.8	1.7	-	-
2	B	456	15.2	10.8	45.3	2	13	7	4.3*	1.0	25.6	1.5	+	-
	A	473	15.3	27.8	46.3	2	19	12	4.3*	0.8	15.2	1.5	-	-
3	B	404	13.1	38.7	39.1	1	29	30	8.5*	0.3	25.8	2.1	+	-
	A	376	12.1	39.6	36.3	0	18	21	5.2*	0.3	32.9	2.3		
4	B	400	13.2	32.9	38.5	4	10	9	3.7*	0.4	12.7	1.1	±	-
	A													
5	B	458	13.4	21.0	45.3	2	10	14	162**	0.5	12.5	0.9	-	-
	A	456	13.8	25.7	45.2	1	8	12	126**	0.5	15.0	0.9	-	-
6	B	456	13.7	24.2	40.5	0	15	12	187**	0.3	16.2	0.8	-	-
	A	422	12.5	22.1	37.5	1	16	14	160**	0.5	15.0	0.9	-	-
7	B	349	11.5	17.2	33.0	2	30	24	196**	0.4	12.1	0.8	-	-
	A	384	11.4	21.5	34.5	3	25	17	169**	0.4	11.8	0.8	-	-
8	B	481	15.4	18.1	47.0	0	23	15	179**	0.6	17.3	1.0	-	-
	A	449	14.6	21.6	44.5	0	23	28	188**	0.7	14.7	1.0	-	-
9	B	346	10.8	12.5	32.0	0	16	5	155**	0.5	31.2	1.0	-	-
	A	346	10.7	22.0	31.5	6	19	9	124**	0.5	17.1	0.7	-	-
10	B	455	15.4	19.8	43.0	0	33	28	128**	0.6	12.5	1.2	-	-
	A	483	15.9	18.8	45.5	0	43	45	438**	0.7	14.2	1.1	-	-
11	B	546	16.5	16.7	48.5	5	24	21	279**	0.3	13.4	1.1	-	-
	A	541	15.6	23.1	47.0	4	22	20	257**	0.7	10.3	1.0	-	-
12	B	391	12.5	28.0	37.6	0	9	5	82**	0.8	14.8	0.9	-	-
	A	416	13.0	34.4	39.3	3	13	15	83**		12.2	1.0	-	-
13	B	441	13.5	18.3	42.3	2	18	16	85**	0.6	18.0	1.1	-	-
	A	410	12.5	18.7	39.5	1	21	16	64**	0.5	16.0	1.2	-	-
14	B	417	13.0	19.2	39.5	1	17	8	212**	0.6	13.7	1.1	-	-
	A	407	12.1	20.4	38.5	6	26	15	208**	0.4	12.0	1.0	-	-
15	B	401	12.6	27.1	37.7	7	17	10	128**	0.5	13.9	0.8	-	-
	A	405	13.1		38.2	5	17	20	146**		15.2	0.9	-	-
16	B	531	9.2	22.0	31.2	2	26	21	162**	0.4	23.8	0.8	+	-
	A	522	9.4	86.0	30.7	2	26	21	164**	0.4	20.8	0.8	-	-
17	B	438	14.3	35.0	42.2	4	23	20	224**		18.3	1.1	-	-
	A	403	13.2	30.0	38.3	4	19	21	177**		8.5	1.1	-	-

B: Before A: After

\* : K.A.U. \*\* : U/l

められた臨床分離株の HAPA-B に対する耐性菌の分離頻度は低かったと三橋らは報告しているし<sup>3)</sup>, JONES は臨床分離 12,984 株で, HAPA-B は腸内細菌群のほとんどの株に対し, AMK と同等かやや強い抗菌力を示したと報告している<sup>4)</sup>。また, HAPA-B, AMK は不活化酵素に起因する GM 耐性菌に対しても抗菌力を示したが, 透過性の耐性変異株に対しては不活性であった。一方, MOROHOSHI らは臨床分離株 *S. marcescens* 43, *S. proteamaculans* 48, *Serratia* sp. 45 が AMK の 6'位のアミノ基をアセチル化する新しいタイプのアミノグリコシドアセチルトランスフェラーゼを産生することを発見した<sup>5)</sup>。しかし, HAPA-B, GM-C<sub>2</sub> はこの酵素に対し安定であり, 従ってこれらの菌に対し *in vitro*, *in vivo* 的にも有効であった。また, この酵素は AAC (6') のうち新しいグループに属することも明らかにした<sup>6)</sup>。

HAPA-B の急性毒性 (IV) は GM の約 1/4, またラットにおける腎毒性試験で AMK より低毒性であることが認められている<sup>6,7)</sup>。

日本における HAPA-B の基礎的, 臨床的研究は, 第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会における新薬シンポジウムで発表された。

われわれの成績においては呼吸器感染症 17 例の有効率は 82.4% と高かった。起炎菌の判明した 9 例中 6 例がグラム陰性桿菌で, *H. influenzae* の 2 例中 1 例が不変であったのみで, 他の *K. oxytoca*, *E. cloacae* 特に, *P. aeruginosa* の 2 例が消失したことは本剤の抗菌力の強さを証明したものである。

この成績は, 全国集計における呼吸器感染症 208 例の有効以上の有効率 62.5% より高かった。これは, 本剤がグラム陰性桿菌の耐性菌にも抗菌力を有することから, びまん性汎細気管支炎等で中等症以上の難治例に多く使用された可能性が大きいためと考えられた。

本剤はアミノ配糖体系の抗生物質のため, 第 8 脳神経障害が問題となるが, われわれの例にも全国集計例にも出現しなかった。今回その他の副作用も認められなかったが, 全国例で食欲不振, 皮疹, 下痢等の一般抗生物質と同様の副作用がみられ, 出現率も低かった。

投与前後における臨床検査で S-GOT, S-GPT の軽度上昇を 1 例に認めた。全国集計ではその他, 肝, 腎, 血液検

査異常を認めているが, 他剤に比し特に重篤なものは認めない。

## 文 献

- 1) NAGABHUSHAN, T. L.; A. B. COOPER, H. TSAI, P. J. L. DANIELS & G. H. MILLER: The syntheses and biological properties of 1-N-(S-4-amino-2-hydroxybutyryl) gentamicin B and 1-N-(S-3-amino-2-hydroxypropionyl) gentamicin B. *J. Antibiotics* 31: 681~687, 1978
- 2) 三橋 進, 伊予部志津子, 岡本一, 山路真也: 各種抗生物質の今後の発展 3. アミノグリコシッド. *日本臨牀* 42: 540~546, 1984
- 3) JONES, R. N.; A. L. BARRY, P. C. FUCHS, T. L. GAVAN, E. H. GERLACH, H. SOMMERS & C. THORNSBERRY: 1-N-(S-3'-amino-2-hydroxypropionyl)gentamicin B (Sch 21420): a collaborative *in vitro* susceptibility comparison with amikacin and gentamicin against 12,984 clinical bacterial isolates. *Curr. Microbiol.* 1: 359~364, 1978
- 4) MOROHOSHI, T.; M. TORIYA, S. YOKOYAMA, K. FUJIMOTO, K. HAYANO, S. GOTO & A. TSUJI: The acetylation of 6'-amino group of amikacin by a new enzyme prepared from *Serratia* sp.. *J. Antibiotics* 37: 1687~1691, 1984
- 5) 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
- 6) MILLER, G. H.; P. J. S. CHIU & J. A. WAITZ; Biological activity of Sch 21420, the 1-N-S- $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -aminopropionyl derivative of gentamicin B. *J. Antibiotics* 31: 688~696, 1978
- 7) 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

## CLINICAL STUDIES OF HAPA-B ON RESPIRATORY TRACT INFECTION

YOHMEI HIRAGA, KOHKI KIKUCHI and ASAKO YAMAMOTO  
Department of Respiratory Disease,  
Sapporo Hospital of Japanese National Railways

FUMIO NAGAHAMA  
Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rohsai Hospital

RENSUKE KURODA  
Department of Internal Medicine, Iwamizawa Municipal Hospital

JUTARO SHIMOMURA  
Department of Internal Medicine, Fukagawa Municipal Hospital

KYUICHIRO SEKINE  
Department of Respiratory Disease, Minamiichijo Hospital

Strains resistant to many antibiotics have appeared despite recent development of new effective antibiotics.

A new aminoglycoside HAPA-B, the 1-N-S-3-amino-2-hydroxypropionyl derivative of gentamicin B, was chosen for clinical evaluation among a large number of derivatives which had been prepared on the basis of the results of studies on aminoglycoside resistance mechanism.

The clinical efficacy and tolerability of HAPA-B were evaluated by intramuscular injection in 17 patients of respiratory tract infection (12 patients with acute pneumonia, 3 with chronic bronchitis, 2 with infections associated with bronchiectasis and lung cancer, respectively).

1. Clinical effects of HAPA-B in a total of 12 patients with acute pneumonia were excellent in 2, good in 8, poor in 2 patients and the efficacy rate was 83.3%.

2. Clinical effects of HAPA-B in all 17 patients with respiratory tract infections were excellent in 2, good in 12, fair in 1 and poor in 2 patients and the efficacy rate was 82.4%.

3. Seven strains out of 10 isolated pathogens were GNR and were eradicated except for one of the 2 strains of *H. influenzae*. In a mixed infection with *K. oxytoca* and *E. cloacae*, both pathogens were eradicated and the clinical effect was good.

4. No side effect and abnormal laboratory findings were observed except for a slight elevation of S-GOT and S-GPT in one patient.