

## HAPA-B の臨床試験

武部 和夫

弘前大学医学部第三内科

貴田岡正史・遠藤 勝実・佐々木和雄・小坂 志朗

青森県立中央病院内分泌科

村上 誠一・増田 光男・高橋 清仁

青森市民病院第一内科

高橋 修一・吉田秀一郎・岡本 勝博

弘前市立病院内科

平井 裕一・田村 豊一

北秋中央病院内科

熊坂 義裕・中村 光男・入江 達朗

板柳中央病院内科

新しいアミノグリコシド系抗生物質 HAPA-B を呼吸器感染症、細菌性肺炎 15 例、マイコプラズマ肺炎 2 例、気管支拡張症の感染合併例 1 例、肺癌の感染合併例 1 例の合計 19 症例に投与して臨床効果の検討を試みた。

本剤は 1 日 400 mg (分 2) で 4~15 日間投与した。起炎菌と推定されたものは細菌性肺炎の 5 例から *K. pneumoniae*、気管支拡張症から *P. aeruginosa* が 1 株検出されたが、本剤投与後にすべて消失した。臨床効果は肺炎で著効 3 例、有効 10 例、やや有効 1 例、無効 1 例、マイコプラズマ肺炎で有効 2 例、気管支拡張症で有効 1 例、肺癌に感染の合併例では無効 1 例であり、全体の有効率は 84.2% であった。

副作用として皮疹が 1 例にみられた。臨床検査値異常としては、血清クレアチニン軽度上昇 1 例、S-GOT・GPT 上昇が 1 例に認められた。

HAPA-B は、米国シェリング社によって創製され、東洋醸造㈱とエッセクス日本㈱により開発されたアミノ配糖体系抗生素である。化学構造式は Gentamicin B の 1 位の NH<sub>2</sub> 基に hydroxyaminopropionyl 基を導入したもので、アミノ配糖体不活化酵素のなかで AAC(6')-4 により不活化を受けるが、AAC(6')-1, 3, APH(3'), AAD(2') 等による不活化は受けず、比較的耐性菌が少ないとされている。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌作用をもっており、また、腎毒性、聽器毒性が弱い薬剤の 1 つとされている<sup>1~4)</sup>。

私共は HAPA-B を 20 例に投与し、本剤の臨床効果、副作用および臨床検査値におよぼす影響を検討した。

### I. 対象および方法

対象患者は細菌性肺炎 15 例、気管支拡張症に感染の合併

した 1 例、肺癌二次感染 1 例、マイコプラズマ肺炎 2 例、感染根拠不明 1 例であった。感染根拠不明の症例は臨床効果判定より除外し、副作用と臨床検査値の検討に採用した。対象患者の年齢は 15 歳から 78 歳までであり、60 歳以上の症例は 6 例であり、60 歳以下の症例が多かった。性別では男性 14 例、女性 6 例であった。基礎疾患を合併していたものは 8 例で、その種類を Table 1 に示した。感染症の重症度は自他覚症状、すなわち、発熱、喀痰量・性状、咳嗽、呼吸困難、胸痛、ラ音などと、胸部レ線所見、赤沈、白血球数、CRP などから決定した。

本剤の 1 日投与量は、1 例を除いてすべて 200 mg を 2 回 (合計 400 mg/日) であり、筋肉内投与を行った。投与日数は、副作用と本剤無効のために投与途中で本剤投与中止した 2 例を除いて本剤を 7 日間以上投与した。7~13 日間投与は 9 例、14~15 日間投与は 9 例であった。

Table 1 Results of clinical investigations of 20 cases treated with HAPA-B

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Treatment		Organism	Effect	Side effect	Remarks
						Daily dose (mg × times)	Days				
1	S. E.	25	F	Pneumonia	Slight	200mg × 2	8	3,000	N.F.	Good	Unknown
2	K. F.	58	F	Pneumonia	Slight	200mg × 2	14	5,600	<i>K. pneumoniae</i>	Good	Eradicated
3	O. K.	46	F	Pneumonia	Slight	200mg × 2	14	5,600	N.F.	(-)	Unknown
4	M. Y.	71	M	Pneumonia (Coronary insufficiency) Left ureteral stone	Slight	200mg × 2	9	3,600	<i>S. faecalis</i>	N.F.	Good
5	K. E.	70	M	Pneumonia (Diabetes mellitus)	Slight	200mg × 2	8	3,200	N.F.	Fair	Unknown
6	O. K.	48	M	Pneumonia	Moderate	200mg × 2	13	4,800	<i>K. pneumoniae</i>	(-)	Good
7	K. N.	58	F	Pneumonia	Moderate	200mg × 2	8	3,200	<i>K. pneumoniae</i>	N.F.	Good
8	I. S.	59	M	Pneumonia	Moderate	200mg × 2	5	2,000	<i>K. pneumoniae</i>	N.F.	Good
9	K. K.	58	M	Pneumonia	Moderate	200mg × 2	14	5,600	N.F.	Good	Eradicated
10	K. Y.	49	M	Pneumonia	Moderate	200mg × 2	14	5,400	N.F.	Good	Eradicated
11	F. S.	56	F	Pneumonia	Moderate	200mg × 2	14	5,600	N.F.	Excellent	Eruption
12	T. K.	70	M	Pneumonia (Diabetes mellitus)	Moderate	200mg × 2	14	5,600	N.F.	Good	Unknown
13	H. M.	49	M	Pneumonia (Alcoholic hepatopathy)	Moderate	200mg × 2	15	5,800	(-)	(-)	Unknown
14	K. S.	58	M	Pneumonia (Cerebral infarction)	Moderate	200mg × 2	15	5,800	<i>K. pneumoniae</i>	(-)	Excellent
15	N. T.	78	M	Pneumonia (C.V.A. Bronchiectasis Atrial fibrillmern)	Moderate	200mg × 2	4	1,600	(-)	(-)	Poor
16	S. S.	65	F	Pneumonia (Coronary insufficiency)	Slight	200mg × 2	8	3,200	<i>P. aeruginosa</i>	N.F.	Good
17	N. M.	61	M	R.T.I. (Lung Cancer)	Moderate	200mg × 2	9	3,600	N.F.	Poor	Unknown
18	F. S.	15	M	Mycoplasma pneumonia	Moderate	200mg × 2	15	5,800	(-)	Good	Unknown
19	Y. M.	32	M	Mycoplasma pneumonia	Severe	200mg × 2	8	3,200	(-)	Good	Unknown
20	N. S.	32	M	Infection unclear	-	200mg × 1	7	1,400	(-)	Unknown	Unknown

N.F. : Normal Flora   R.T.I. : Respiratory Tract Infection   C.V.A. : Cerebral Vascular Accident

臨床効果の判定は、発熱、咳嗽、喀痰量・性状、チアノーゼ、呼吸困難などの自覚症状の改善、他覚所見としてはラ音などの改善、白血球数およびCRPの改善、肺炎ではレ線所見の改善から著効、有効、やや有効、無効に分類した。尚、マイコプラズマ肺炎の2例は各々マイコプラズマIHA抗体640倍、CF抗体320倍であった。

## II. 臨床成績

各症例の概要をTable 1に示した。起炎菌と推定されたものは、細菌性肺炎症例から*K. pneumoniae*が5株検出され、いずれも本剤投与後に消失した。気管支拡張症の症例では*P. aeruginosa*1株が検出されたが、本剤投与後に消失した。その他の症例では常在菌の検出のみ、あるいは喀痰が認められず検出不能であった。

臨床効果をTable 2にまとめた。細菌性肺炎症例は著効3例、有効10例、やや有効1例、無効1例であり、有効以上から有効率を算出すると有効率は86.7%であった。1例の気管支拡張症の感染合併例は有効、1例の肺癌二次感染例は無効、2例のマイコプラズマ肺炎例は有効であった。

無効症例の検討では、症例15は基礎疾患として脳血管障害、糖尿病、心房細動を持ち、発熱、便・尿失禁状態で弘前大学第三内科関連病院に入院し、翌日の胸部レ線で右中肺野に肺炎像がみられ、本剤を4日間使用した。しかし、胸部レ線陰影増強、白血球の増加、CRPも3+から6+に増悪したので、Lincomycin 600 mg、Ceftizoxime 4.0 g、Gentamicin 80 mg、免疫グロブリン製剤を投与して、上記所見は軽快した。なお、起炎菌は不明であった。症例17は右上肺野に肺癌（扁平上皮癌）および無気肺があり、その二次感染を合併した症例であり、咳嗽、膿粘性痰、白血球增加、CRP 6+であった。本剤を9日間使用したが、咳

嗽、膿粘性痰、白血球増加、CRPの改善がみられず、その後Ceftizoxime 4.0 gの投与で臨床症状および検査値が改善された。

HAPA-B投与による副作用は、症例8で本剤投与5日目の朝から腹部と下肢に広範な小赤斑性の皮疹が出現したので、直ちに本剤の投与を中止し、抗ヒスタミン剤、強力ミノファゲンCを投与した。発疹出現3日後からプレドニゾロンの投与を行ない、発疹出現4日後から軽快し、6日後に消失した。この症例では本剤以外に投薬を行っておらず、この皮疹は本剤によるものと考えられた。

本剤投与前後の臨床検査値をTable 3に示した。本剤投与後に検査値異常が出現したものは、症例14で血清クレアチニンが1.2 mg/dlから1.7 mg/dlに軽度上昇し、症例20ではS-GOT、GPTが各々21 Uが42 U、30 Uが84 Uに増加しており、共に本剤による可能性が大である。症例20は外来患者で投与終了後来院せず、異常値のその後の経過は不明であった。なお、本剤投与後に聴力検査（音叉使用）を12例に行っているが、いずれも正常であった。

## III. 考察およびまとめ

HAPA-Bはアミノ配糖体不活化酵素の中でAAC(6')-4により不活化されるが、AAC(6')-1,3, APH(3'), AAD(2")等による不活化は受けないとされている。本剤の新薬シンポジウムにおける臨床分離株別の感受性分布では、 $10^6$  cfu/mlにおける*S. aureus*に対するMICはGMより2管程劣っており、AMKと同程度であり、*E. coli*に対してはGMと同程度でAMKより1管優れ、*K. pneumoniae*に対してはGMとAMKの中間を示し、*C. freundii*についてはGMよりやや優れ、AMKより2管程優れていた。*E. cloacae*について本剤はGMよりやや優れ、AMKより優

Table 2 Results of clinical investigations treated with HAPA-B

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy
Pneumonia	3	10	1	1	15	86.7%
Mycoplasma pneumonia		2			2	
Bronchiectasis + Infection		1			1	
Lung cancer + Infection				1	1	
Total	3	13	1	2	19	84.2%

Table 3 Laboratory findings before and after HAPA-B treatment

Case No.	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Eosino. (%)		Platelet (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (K.A.U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Audiometry (Tuning fork)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	403	436	12.6	13.3	39.0	42.0	6,800	6,700	1	3	26.5	26.8	9	18	5	14	6.1	6.8	12	11	0.7	0.8	Normal	Normal
2	389	371	10.9	10.6	35	33	5,500	3,600	5	8	16.1	16.1	22	27	7	12	5.0	4.3	13	17	0.9	0.8	Normal	Normal
3	361	396	12.2	12.8	36.6	38.7	4,000	5,300	5	6	28.0	27.9	16	22	22	24	49*	35*	11	12	0.6	0.6	Normal	Normal
4	331	328	11.9	11.6	33.7	33.0	4,900	4,400	0	6	39.4	34.2	31	23	19	15	74*	82*	20.3	24.0	1.0	1.1	Normal	Normal
5	440	431	14.3	14.2	44.6	40.3	8,000	5,800	0	0	38.7	46.9	19	21	20	13	80*	84*	19.1	18.1	1.3	1.1	—	—
6	419	413	14.0	13.2	39.0	37.9	7,400	4,500	0	2	29.7	28.7	18	36	12	44	66*	64*	15.0	18.7	0.9	1.0	—	—
7	376	396	11.9	12.3	35.5	37.0	6,300	6,700	3	2	20.9	34.9	20	13	19	16	9.4	8.6	16	17	0.7	0.8	Normal	—
8	413	412	13.1	12.9	39.5	39.5	9,600	4,000	1	8	22.2	20.4	13	15	9	12	4.7	4.2	22	17	1.0	0.9	Normal	Normal
9	491	423	16.1	14.1	49.5	43.5	16,700	6,000	0	4	16.5	23.6	15	12	8	19	6.1	5.5	22	20	0.9	1.0	Normal	Normal
10	468	430	13.7	14.5	39.4	41.6	8,300	3,700	2	2	6.6	11.2	28	22	22	15	70*	64*	19.6	14.2	1.2	1.4	Normal	Normal
11	414	445	12.9	13.9	37.8	40.3	8,600	4,100	0	0	30.8	31.7	16	12	9	7	56*	46*	16.3	14.3	0.7	0.8	Normal	Normal
12	332	402	10.9	12.6	31.5	38.9	5,900	5,300	2	8	17.7	31.0	17	12	20	9	59*	46*	15	21	0.8	0.8	Normal	Normal
13	437	433	13.7	13.5	40.5	41	7,100	5,700	1	1	15.4	—	118	36	54	37	9.9	6.5	14	12	1.0	0.8	—	—
14	356	380	10.6	11.6	34	36	6,300	5,400	0	1	—	—	20	16	14	10	10.7	10.3	24	24	1.2	1.7	—	Normal
15	450	448	11.5	11.8	37.5	39.5	8,000	12,700	0	0	28.5	—	37	56	15	33	11.0	11.0	28.7	38.6	1.5	1.3	—	—
16	417	435	13.0	13.5	39.5	41.5	6,100	6,100	6	11	29.0	—	12	16	8	13	6.5	7.6	16	15	1.2	0.9	—	—
17	455	431	14.3	13.8	46	43.5	10,500	12,300	0	0	43	—	65	52	120	83	30.1	22.4	18.5	16.4	1.0	1.0	—	—
18	490	447	14.8	14.3	43	42	6,100	6,900	2	7	12.9	—	16	27	8	20	11.8	10.1	12	11	0.9	0.9	—	Normal
19	473	448	14.2	13.5	40.8	38.8	6,200	6,800	0	0	24.2	53.6	59	21	37	31	55*	49*	19.0	19.1	1.0	1.0	Normal	Normal
20	550	525	17.5	16.7	51	48.5	6,000	7,500	4	1	—	—	21	42	30	84	5.3	7.3	17.5	19.5	0.8	1.0	—	—

B : Before    A : After    \* I.U.

れていた。*P. mirabilis* については GM より 2 管程劣り、AMK とほぼ同程度であった。*P. aeruginosa* については GM より約 1 管程劣り、AMK と同程度であり、*H. influenzae* については GM より 2 管程劣り、AMK と同程度であったとしている。しかし、GM 耐性 *E. coli*, *S. marcescens* では本剤の MIC が AMK, GM より優れ、GM 耐性 *P. aeruginosa* では GM より優れ、AMK と同様であった。

本剤は筋肉内投与後速やかに吸収され、血中濃度は AMK とほぼ同値を示し、200 mg 筋注 1 時間後の血中濃度は約 11 μg/ml で、半減期は 1.75 時間とされている。尿中回収率は 200 mg 筋注後 8 時間迄に 77% が排泄されたと報告されている。

本剤の臨床効果について第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会での新薬シンポジウムでは、内科系で 280 例に本剤が用いられ、400 mg/日の 1 日投与量は全体の 96.1% であった。本剤投与された患者の背景については中等症のもの 69.6%，軽症 21.4%，重症が 8.9% であり、中等症のものが多かった。疾患別臨床効果について、呼吸器系では肺炎(98 例)が多く、有効率は 75.5%，次いで慢性気管支炎(42 例)が多く、有効率は 54.8%，びまん性汎細気管支炎(22 例)では有効率が 27.3%，気管支拡張症(16 例)で 50.0% であった。呼吸器感染症の重症度別臨床効果では重症になるに従って有効率が低下したとしている<sup>1)</sup>。著者らの呼吸器感染症の有効率は細菌性肺炎で 86.7%，全体で 84.2% であった。尚、新薬シンポジウムにおける内科系の尿路感染症(68 例)の有効率は 83.8% であった。

内科領域での全国集計の分離菌別臨床効果について、グラム陽性菌では *S. aureus* (8 株) 62.5%，*S. pneumoniae* (7 株) 85.7%，*S. faecalis* (6 株) 83.3% であり、グラム陽性菌全体で 76.0% の有効率を示した。グラム陰性菌では、*E. coli* (28 株) 92.9%，*K. pneumoniae* (13 株) 76.9%，*H. influenzae* (22 株) 59.1%，*P. aeruginosa* (41 株) 36.6% で、グラム陰性菌全体では 66.7% であった。グラム陰性菌のうち、*H. influenzae*, *P. aeruginosa* の有効率が低かった<sup>1)</sup>。

本剤による副作用として著者らは 1 例に発疹をみとめたが、新薬シンポジウムでの副作用発現頻度は内科系で 1.3%，各科領域のすべてで 0.9% と少なく、副作用の主なものは、全症例で皮疹、発疹が 3 例 (0.4%)、その他両下肢の重苦しさ、足先端のしびれが 1 例、両下肢無力感・耳鳴増強が 1 例、食欲不振 1 例、下痢 1 例であった。これら副作用の多くは本剤投与 2 日までに出現した<sup>1)</sup>。

臨床検査値異常にについて著者らの症例では S-GOT・GPT 上昇が 1 例、血清クレアチニン上昇が 1 例にみられた。全国集計の全体 (745 例) では S-GOT, GPT 上昇例が多く (32 例)，次いで好酸球增多 (13 例), BUN 上昇 (9 例) などが多くあった<sup>1)</sup>。

以上、HAPA-B は内科的感染症に対して優れた臨床効果を示し、副作用が少なく、検査値異常もそれ程多いものではなく、有用性の高い抗生素と思われる。

## 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, 1984
- 2) NAGABHUSHAN, T. L.; A. B. COOPER, H. TSTAI, 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
- 3) 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
- 4) NEU, H. C.; K. P. FU: 1-N HAPA gentamicin B, a new aminoglycoside active against gentamicin resistant isolates — activity compared to other aminoglycoside. J. Antibiotics 31: 385~393, 1978

## CLINICAL STUDIES OF HAPA-B

KAZUO TAKEBE

The 3rd Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine

MASASHI KITAOKA, KATSUMI ENDO, KAZUO SASAKI and SHIRO KOSAKA  
The Endocrinological Department of Internal Medicine, Aomori Prefectual Hospital

SEIICHI MURAKAMI, MITSUO MASUDA and KIYOHITO TAKAHASHI  
The First Department of Internal Medicine, Aomori City Hospital

SHUICHI TAKAHASHI, SHUICHIRO YOSHIDA and KATSUHIRO OKAMOTO  
Department of Internal Medicine, Hirosaki City Hospital

YUICHI HIRAI and TOYOKAZU TAMURA  
Department of Internal Medicine, Hokusyu Central Hospital

YOSHIHIRO KUMASAKA, TERUO NAKAMURA and TATSURO IRIE  
Department of Internal Medicine, Itayanagi Central Hospital

HAPA-B was studied about its clinical efficacy, side effects and laboratory values with 19 cases of respiratory tract infection ; 15 cases with bacterial pneumonia, 2 cases with mycoplasma pneumonia, 1 case with bronchiectasis and 1 case with lung infection in lung cancer. All patients received intramuscularly HAPA-B. As the pathogen, *K. pneumoniae* was identified in 5 cases of pneumonia and *P. aeruginosa* was identified in 1 case of bronchiectasis. These pathogens were eradicated in all cases following the administration of HAPA-B.

The cases studied showed the following clinical efficacy : 15 cases of pneumonia ; 3 excellent, 10 good, 1 fair and 1 poor. 2 cases of mycoplasma pneumonia ; 2 good. 1 bronchiectasis ; 1 good. 1 lung cancer with infection ; 1 poor. The whole efficacy rate was 84.2%.

As to side effects, skin eruption appeared 5 days after the administration in one case.

The abnormal laboratory finding recognized a slight elevation of serum creatinine, and serum GOT and GPT in each one case.