

## 呼吸器感染症に対する HAPA-B の臨床効果の検討

小西 一樹・小室 淳・武内 健一  
佐藤由香子・谷藤 幸夫・伊東千佳子  
田村 昌士

岩手医科大学第三内科

細菌性呼吸器感染症 7 例に（急性肺炎 5 例，びまん性汎細気管支炎 2 例）HAPA-B を 1 回 100～200 mg，1 日 2 回，原則的に 14 日間投与しその臨床効果を検討した。その結果，著効 1 例，有効 4 例，無効 2 例の臨床成績を得た。副作用あるいは臨床検査値の異常は全例に認められなかった。本薬剤は呼吸器感染症就中細菌性肺炎に対して有効な薬剤であることが示唆された。

HAPA-Bは米国シェリング社によりGentamicin産生菌*Micromonospora purpurea*より併産されるGM-Bを出発原料として合成されたアミノ配糖体系抗生物質〔1-N-(S-3-amino-2-hydroxypropionyl) Gentamicin B〕であり，*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)や*Serratia marcescens* (*S. marcescens*)に対すぐれた抗菌力を示し，また，GM耐性菌やN-アセチル化酵素をもった*Proteus rettgeri* (*P. rettgeri*)や*S. marcescens*に対してもAMKと同等あるいはややすぐれた活性を示す<sup>1)</sup>。本剤はさらに臨床分離の腸内細菌群のほとんどすべての株に対しても強い抗菌力を示している<sup>2)</sup>。近年呼吸器感染症領域において，腸内細菌群を始めとするグラム陰性菌による重篤な感染症が増加傾向を示しており<sup>3)</sup>，第3世代セフェム剤と同時にさらに強力なアミノ配糖体系薬剤の開発が待たれている。かかる意味から，今回われわれは，HAPA-Bを7例の細菌性呼吸器感染症患者に使用し，その臨床効果を検討したので報告する。

## I. 材料および方法

1. 対象：昭和59年2月より昭和59年11月までの10カ月間に当科に入院した36歳から71歳（平均±標準偏差60.7±12.4歳）までの細菌性呼吸器感染症患者7例を対象とした。その内訳は，細菌性肺炎5例，びまん性汎細気管支炎2例であり詳細はTable 1に示した。

2. 投与方法：HAPA-Bの投与方法は1回100mg～200mgを1日2回12時間毎に上腕外側部に筋肉注射した。投与期間は3日～15日（平均±標準偏差12.1±4.2日）であった。

3. 臨床効果判定：臨床症状，検査成績の推移，細菌学的検索を考慮して下記の基準にもとづいて判定した。

著効：薬剤の投与3日以内に臨床症状の消失，検査成績の改善傾向を認め，かつ起炎菌の明らかな場合，1週間以

内に起炎菌の消失を認めたもの。

有効：薬剤の投与7日以内に臨床症状の消失，検査成績の改善傾向を認め，かつ起炎菌の明らかな場合，1週間以内に起炎菌の消失を認めたもの。

やや有効：臨床症状，検査成績の改善に7日以上を要し，かつ起炎菌の明らかな場合，起炎菌の完全な消失が認められなかったもの。

無効：臨床症状，検査成績の改善が薬剤投与7日以降にもまったく認められなかったもの。

## II. 結果

治療成績は一括してTable 1に示した。患者の喀痰中より起炎菌として分離同定された菌種は，*Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 3，*P. aeruginosa* 1であった。3症例においては起炎菌を明らかにすることが出来なかった。全体としての治療成績は，著効1例，有効4例，無効2例であった。

臨床効果を疾患別に検討すると，細菌性肺炎5例中，著効1例，有効3例，無効1例，びまん性汎細気管支炎2例中，有効1例，無効1例であった。

起炎菌別の細菌学的効果をみると，*H. influenzae* に対して3例中3例で完全にこれが除菌され，高い有効性を示したが，びまん性汎細気管支炎患者の下気道に定着した*P. aeruginosa* に対しては無効であった。HAPA-B投与の前後にこの患者からそれぞれ分離された*P. aeruginosa* に対する各種アミノ配糖体の最小発育阻止濃度をTable 2に示した。HAPA-Bはこれらの菌に対して12.5 μg/ml，および25 μg/mlの最小発育阻止濃度を示した。

HAPA-B投与の前後における主な臨床検査値をTable 3に示した。本剤の投与にもとづくと考えられる異常値の

Table 1 Clinical result with HAPA-B

Case No.	Name	Sex Age B.W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Organism		Dose (mg × times × days)	Clinical effect	Side effect
				Before	After			
1	S. Y.	M 55 70	Diffuse panbronchiolitis (-)	<i>P. aeruginosa</i> ##	<i>P. aeruginosa</i> ##	200 × 2 × 14	Poor	-
2	F. H.	M 71 49	Bacterial pneumonia (Chronic pulmonary emphysema)	<i>H. influenzae</i> ##	normal flora	200 × 2 × 14	Good	-
3	M. T.	M 65 45	Bacterial pneumonia (-)	<i>H. influenzae</i> +	normal flora	200 × 2 × 11	Good	-
4	M. F.	F 69	Bacterial pneumonia (Cerebrovascular disorder)	not tested	not tested	200 × 2 × 15	Good	-
5	M. M.	M 36 51	Diffuse panbronchiolitis (-)	<i>H. influenzae</i> ##	normal flora	200 × 2 × 14	Good	-
6	A. B.	F 70 48	Bacterial pneumonia (Bronchial asthma)	normal flora	normal flora	200 × 2 × 14	Excellent	-
7	S. H.	M 59 56	Bacterial pneumonia (Liver function disturbance)	not tested	not tested	100 × 2 × 3	Poor	-

Table 2 MICs of the *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the patient No. 1Inoculum size: 10<sup>6</sup> cells/ml

Case No.		Organism	MIC (μg/ml)		
			HAPA-B	GM	AMK
1	B	<i>P. aeruginosa</i>	12.5	6.25	12.5
	A	<i>P. aeruginosa</i>	25	12.5	25

B: before A: after

発生は認められなかった。また副作用の発生も全例に認められなかった。

### III. 考 案

HAPA-Bは、Gentamicin産生菌 *Micromonospora purpurea* より併産される GM-B を出発原料として新たに合成されたアミノ配糖体系抗生物質であり、*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) とほとんどの腸内細菌群に対しすぐれた抗菌力を持ち、特に *S. marcescens* に対しては他のアミ

ノ配糖体系抗生物質よりも抗菌力が勝っている。本剤200mgの筋肉注射時の最大血漿中濃度は0.81時間後に約11.11 μg/mlに達し、血中半減時間は1.75時間と報告されており<sup>4)</sup>、そのほとんどが12時間以内に尿中に排泄される。HAPA-Bの急性毒性はGMの約1/4、またラットにおける腎毒性試験でもAMKより毒性の低いことが報告されており<sup>5)</sup>、臓器毒性も低く、安全に使用し得る薬剤である。

呼吸器感染症患者7例に対してHAPA-Bが投与されたが、*H. influenzae*が起炎菌と推定される症例に対しては非常に高い有効性を示した。しかしながら *P. aeruginosa* が下気道に定着したびまん性汎細気管支炎患者においては、本剤400 mg/日14日間の投与にもかかわらず、その有効性を確認することができなかった。この患者より分離された *P. aeruginosa* に対する本剤のMICは12.5 μg/ml ~ 25 μg/mlであり、*in vitro* のデータからもその殺菌効果は期待し得ないものであった。症例7は胸部X線写真左上B6領域に浸潤影を認め、発熱、咳嗽が強度であったため起炎菌不明のまま細菌性肺炎の診断のもとにHAPA-Bの投与を開始した。しかし投与開始3日後には胸部X線写真浸潤影が左肺野全体に広がり、また臨床症状の改善も認められなかったためにHAPA-Bの投与を中止し他薬剤に変更

Table 3 Laboratory data before and after the HAPA-B treatment

Case No.		Blood count				Liver function				Renal function		Urine	
		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (U)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	S Cr (mg/dl)	Protein	Sugar
1	B	445	11.4	35.0	10,200	11	9	5.9	317	13.7	0.9	—	—
	A	470	12.0	37.0	9,000	11	10	5.7	302	17.4	1.0	—	—
2	B	479	14.2	42.3	6,600	16	5	9.2	316	16.0	1.1	—	—
	A	464	13.9	41.3	5,100	19	8	10.3	403	19.7	1.2	—	—
3	B	429	13.2	40.8	5,600	27	11	6.7	368	10.0	0.9		
	A	442	13.7	41.5	3,800	25	14	5.2	286	12.2	0.9		
4	B	449	13.6	39.1	8,400	128	48	5.4	922	20.2	0.8	10mg/dl	—
	A	387	10.8	32.9	4,500	23	24	9.4	339	12.4	0.8		
5	B	484	14.4	42.7	8,500	17	9	12.0		13.0	1.1		
	A	492	14.6	43.5	7,400	30	22	12.0		12.4	1.1		
6	B	460	13.7	41.1	9,700	18	13	7.0	418	12.1	0.9	—	—
	A	446	13.1	39.9	4,300	15	6	8.7	267	13.1	0.9	—	—
7	B	420	12.3	36.9	5,500	115	64	4.2	865	36.6	1.6	100mg/dl	—
	A	371	10.7	32.3	6,000	390	285	19.5	658	14.0	0.9	—	—

B: before A: after

(CMX 2g $\times$ 2, MINO 100mg $\times$ 2)した。変更後6日間で肺炎は改善したが起炎菌は不明であった。マイコプラズマ抗体価、寒冷凝集反応、各種ウイルス抗体価もベア血清にて有意の上昇は見られなかった。

臨床成績をまとめると、著効1例、有効4例、無効2例で、臨床有効率は71%で、特に細菌性肺炎の有効率は80% (4/5)で高い有効率であった。本剤の肺炎に対する優れた有効性が認められた。

本剤投与中および投与後に副作用や臨床検査値の異常は認められず、本剤は安全性の高い薬剤であることが示唆された。

今後HAPA-Bが有効性、安全性の面から呼吸器感染症、特に肺炎に対して有用な薬剤になりうるものと考えられた。

## 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) 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
- 3) 小西一樹, 滝島 任 : 呼吸不全その実態と治療, 感染対策. Medicina 20 : 402~406, 1983
- 4) 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
- 5) 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

## THE CLINICAL STUDIES ON HAPA-B

KAZUKI KONISHI, ATSUSHI KOMURO, KENICHI TAKEUCHI,  
YUKAKO SATOH, YUKIO TANIFUJI, CHIKAKO ITOH  
and MASASHI TAMURA

The Third Department of Internal Medicine,  
Iwate Medical University, Morioka

The clinical efficacy of HAPA-B, a new aminoglycoside antibiotic, was investigated in 7 patients suffered from respiratory tract infections. HAPA-B was given in a daily dose of 200 mg and/or 400 mg in 2 divided doses for parenteral administration (intramuscular injections). HAPA-B was given for 3 to 15 days and the total doses given to each patient ranged from 600 mg to 6,000 mg. Among the 7 patients treated with HAPA-B, the clinical response was excellent in 1, good in 4 and poor in 2 patients respectively. Neither adverse reaction nor abnormal findings of laboratory examinations associated with HAPA-B were observed during and after the treatment.

It was suggested from these studies that HAPA-B is a useful antibiotic against bacterial respiratory tract infections especially to the bacterial pneumonia.