

HAPA-B に関する臨床的・細菌学的検討

本田 一陽*・滝島 任

東北大学第一内科

(* 現東北大学医学部臨床検査診断学教室)

HAPA-B に関する臨床的、細菌学的検討の結果、以下の成績が得られた。

- 1) 抗緑膿菌作用は HAPA-B が最も優れており、AMK, GM, SISO がそれに次いでいた。*P. aeruginosa* 80 株に対する HAPA-B の 90% 発育阻止濃度は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。
- 2) 慢性気管支細気管支炎の患者に HAPA-B 200mg を筋肉内注射した際の最高血清中濃度は $9.17 \mu\text{g/ml}$ 、喀痰中濃度は $1.85 \mu\text{g/g}$ であった。
- 3) 4 例の慢性気管支細気管支炎に HAPA-B を投与し、*A. calcoaceticus* の 1 例で著効、*P. aeruginosa* の 2 例、*P. maltophilia* の 1 例では無効の成績であった。

HAPA-B—HAPA-GM-B[1-N-(S-3-amino-2-hydroxypropionyl) gentamicin B]—は GM 発酵中にマイナー成分として生産される Gentamicin B を出発原料として合成され¹⁾、グラム陽性、陰性菌に抗菌力を有する新アミノグリコシド剤である。

呼吸器領域の難治性感染症である慢性気管支細気管支炎に対する臨床効果と、本疾患より分離された *P. aeruginosa* に対する *in vitro* 抗菌力について検討する機会があったので、その成績を以下に示す。

I. 方法

1) 抗菌力

慢性気管支細気管支炎より分離した *P. aeruginosa* 80 株について、GM, SISO, AMK, HAPA-B の $100 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ の 2 倍希釈液に 10^6 cells/ml に接種し、MHB で 18 時間培養後、titerteche 吸光度計で比色測定した。

2) 喀痰中移行濃度

慢性気管支細気管支炎の患者 (26 歳, 男) に HAPA-B 200 mg を筋肉内投与した際の血清中濃度と喀痰中濃度を *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とした bioassay 法で測定した。

3) 臨床効果の検討

慢性気管支細気管支炎 4 例に HAPA-B 200 mg を 12 時間毎に筋肉内投与した際の臨床効果について検討を試みた。

判定基準は症状の軽快 (呼吸困難の消失, 喀痰性状の改善, 量の減少など), 臨床検査値の改善 (血沈, CRP, 白血球数の正常化など), 胸部 X 線上の改善, 喀痰中起炎菌の減少あるいは消失などを指標にし総合的に判定した。すなわち, 治療後短時日 (通常 1 週間以内) に症状が軽快し, 喀

痰中の起炎菌が消失, 炎症が治まった場合には“著効”, 臨床症状, 検査データとも改善が徐々で, 起炎菌の消失までに時間がかかり, 場合によっては菌数減少程度に留まる時には“有効”, 症状の改善があまりみられず, 喀痰中の起炎菌も不変の場合には“無効”, またある程度薬剤に対し反応があったと認められる場合には“やや有効”と判定した。

II. 結果

1) 抗菌力

慢性気管支細気管支炎より分離した *P. aeruginosa* 80 株について, GM, SISO, AMK を対照とし, HAPA-B の抗菌力を比較した。Fig. 1 は GM との box titration である。HAPA-B では 80 株中 75 株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の MBC を示した。また HAPA-B が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 及び MBC を示す中で, GM は MIC 及び MBC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上のものが, それぞれ 13 株及び 15 株存在した。又, HAPA-B の MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性を示したのは 3 株のみであった。

Fig. 2 は SISO との box titration である。SISO の場合は, HAPA-B が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 及び MBC を示す中で, SISO の MIC 及び MBC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上のものはそれぞれ 14 株及び 15 株であった。

Fig. 3 は AMK と比較したものである。AMK の場合は, HAPA-B が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 及び MBC を示す中で, $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 及び MBC を示すものは, それぞれ 10 株及び 14 株であった。

Fig. 4 は MIC の累積百分率である。HAPA-B の 90% 発育阻止濃度は $3.13 \mu\text{g/ml}$ を示した。

Fig. 5 の MBC についても MIC とほぼ同様の値を示した。

Fig.1 Correlogram of MICs and MBCs between HAPA-B and GM against 80 strains of *P. aeruginosa*

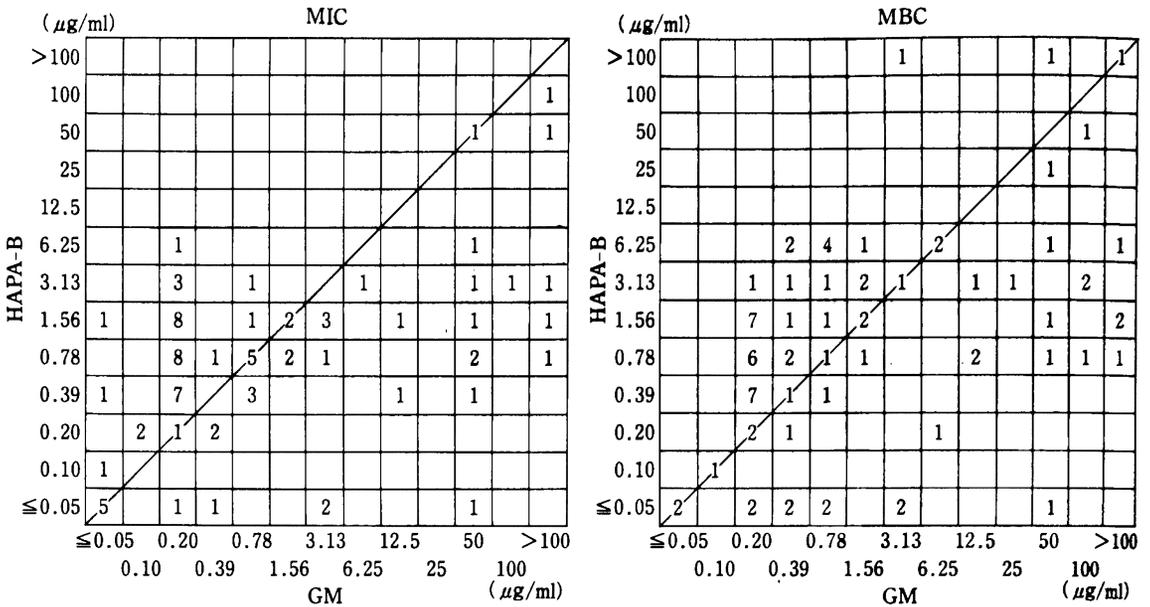
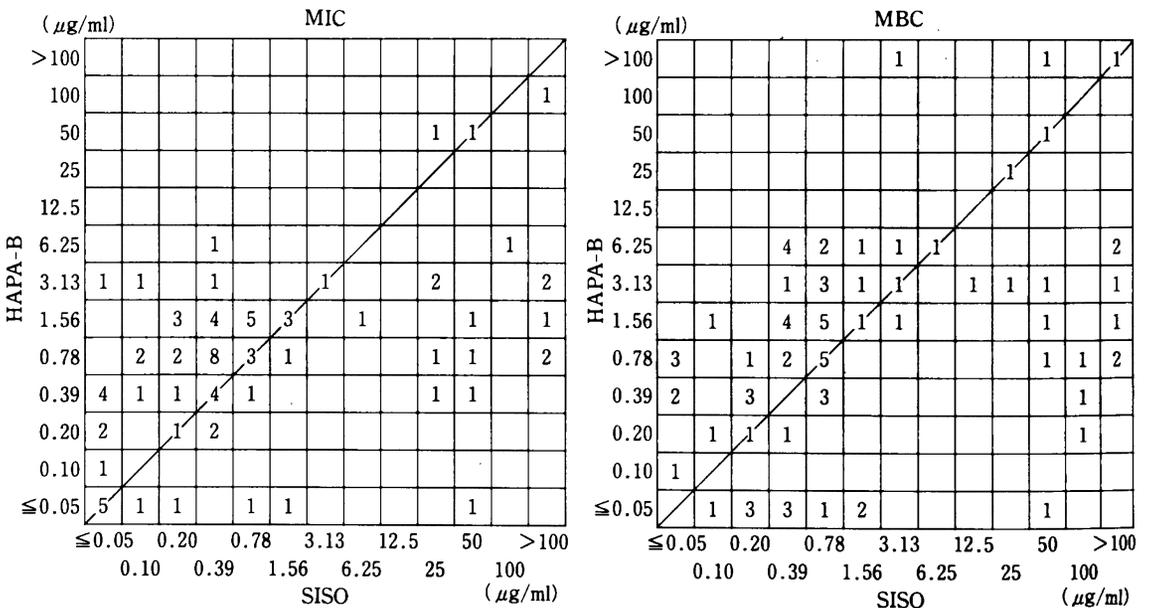


Fig.2 Correlogram of MICs and MBCs between HAPA-B and SISO against 80 strains of *P. aeruginosa*



2) 喀痰中移行濃度

慢性気管支細気管支炎の患者(26歳, 男)にHAPA-B 200mgを投与した。血清中濃度は30分後に9.17 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し, 12時間後には痕跡程度になった。一方喀痰中濃度は, 0~0.5, 0.5~1, 1~2, 2~3, 3~5, 5~7, 7~12, 12~24時間に蓄痰し, その痰のグラム当りの数値

を示した。喀痰中濃度は1時間後に1.85 $\mu\text{g/g}$ の最高濃度を示し, 5~7時間で1.33 $\mu\text{g/g}$, その後7~12時間で0.79 $\mu\text{g/g}$ を示した。(Fig. 6, Table 1)

3) 臨床効果

慢性気管支細気管支炎4例にHAPA-B 200mgを12時間毎に投与した場合の除菌効果及び臨床効果について,

Fig.3 Correlogram of MICs and MBCs between HAPA-B and AMK against 80 strains of *P. aeruginosa*

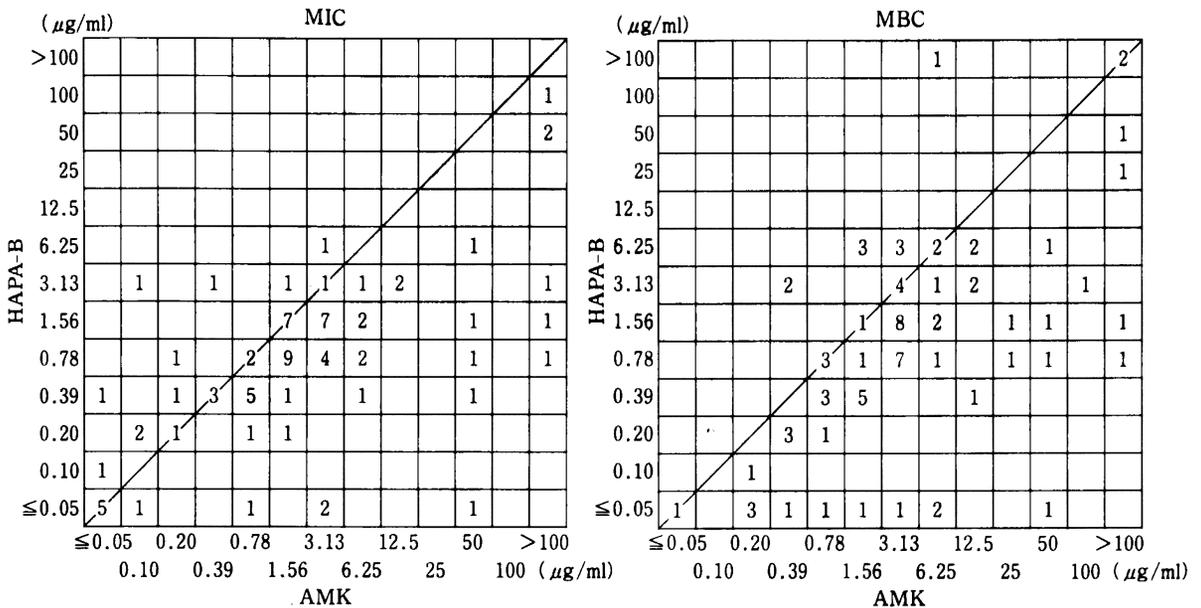


Fig.4 MICs of aminoglycosides against 80 strains of *P. aeruginosa*

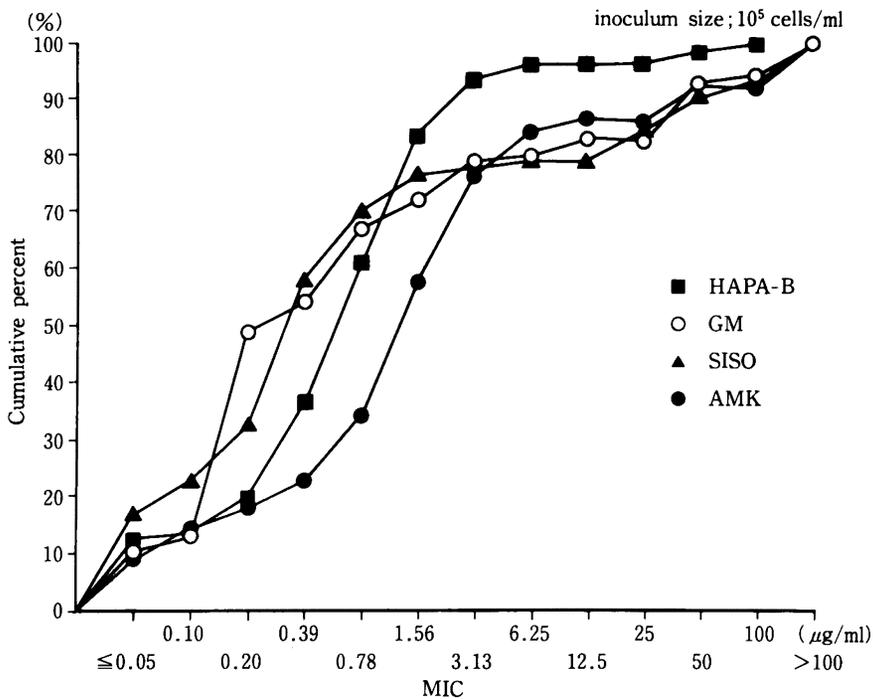


Table 2 に示した。

症例 1, 2 の *P. aeruginosa* では MIC 値はそれぞれ 1.56, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であったが, 除菌効果, 臨床効果共に認められなかった。症例 3 の *A. calcoaceticus* では MIC 0.20 $\mu\text{g/ml}$

で除菌効果, 臨床効果共に認められた。症例 4 の *P. maltophilia* では MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であったが, 細菌学的にも臨床的にも効果は得られなかった。

投与前後の臨床検査値を Table 3 に示す。症例 1 におい

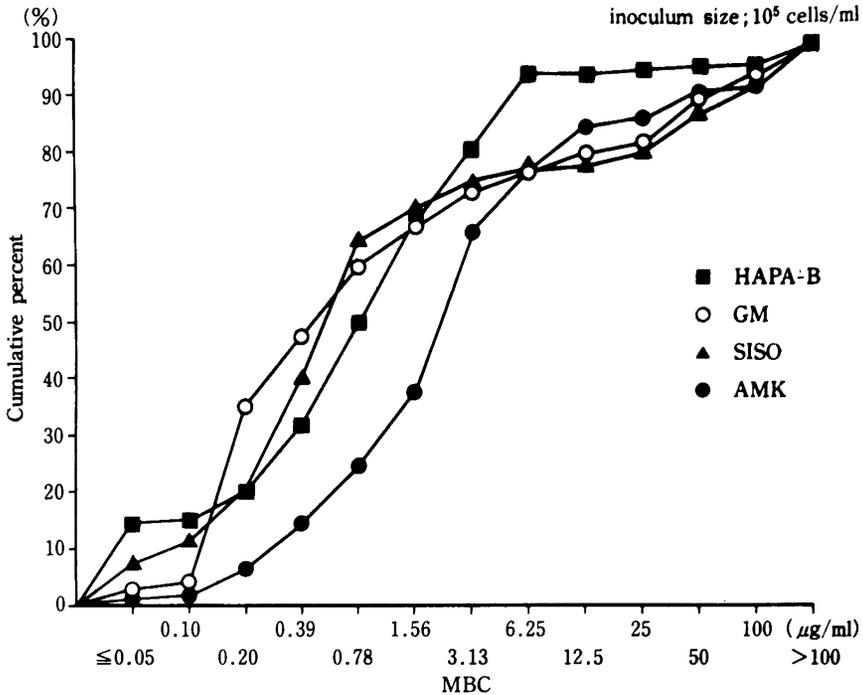
Fig.5 MBCs of aminoglycosides against 80 strains of *P. aeruginosa*

Table 1 Serum and sputum concentration after intramuscular injection of HAPA-B with dose 200mg

i) Serum Concentration

Time after injection (hr)	0.5	1	2	3	5	7	12	24
Serum Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	9.17	8.84	5.99	3.45	1.66	0.86	0.18	0.26

ii) Sputum Concentration

Time after injection (hr)	0~0.5	0.5~1	1~2	2~3	3~5	5~7	7~12	12~24
Sputum Concentration ($\mu\text{g/g}$)	1.43	1.85	1.55	1.40	—	1.33	0.79	0.97
Sputum Weight (g)	2.49	1.20	6.26	3.23	0	14.42	8.70	2.61

てGPTの軽度上昇のみ見られたほか異常値はなかった。なお症例2はやや神経質な患者であるが、投与14日後に右第一趾に軽いしびれ感を訴えたが、因果関係については確認し得なかった。

III. 考 察

HAPA-Bは主としてグラム陰性桿菌に対し優れた抗菌作用を示し、かつGM耐性菌に対しAMKと同様のスペクトル、及び菌種によってはAMKと同等かあるいはやや優

れた活性をもっていることが知られている^{1,2,3,4,5}。しかし*P. aeruginosa*に対してはAMKとほぼ同じとする成績^{4,5}と、AMKより劣るとする成績²⁾に分かれる。今回我々が検討した*P. aeruginosa*には mucoid typeも含まれるが、HAPA-BはGM, SISO, AMKとほぼ同等あるいはこれらの薬剤よりも低いMIC及びMBCを示しており、GM, SISO, AMKに耐性の*P. aeruginosa*に対する効果が期待される。

一方、臨床効果についてみると、投与された4例のうち1例(*A. calcoaceticus*)のみしか効果が得られていない。

Fig.6 Sputum and serum concentration of HAPA-B

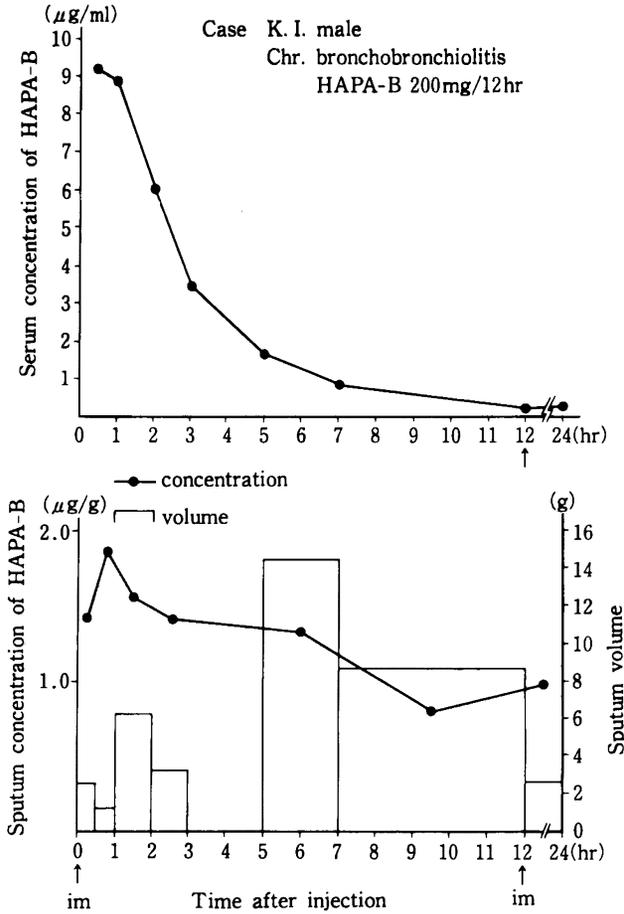


Table 2 Cases of HAPA-B treatment

Case No.	Name Age Sex	Infectious disease	Underlying disease	Causative pathogen	HAPA-B dose × time × days	Bacteriological effect	Clinical effect
1	K. I. 26 M	Chronic broncho-bronchiolitis	Pansinusitis	<i>P. aeruginosa</i> (MIC: 1.56 µg/ml)	200 × 2 × 14 (mg)	Unchanged	None
2	T. S. 51 F	Chronic broncho-bronchiolitis	Chr. sinusitis	<i>P. aeruginosa</i> (MIC: 0.78 µg/ml)	200 × 2 × 9 (mg)	Unchanged	None
3	H. K. 90 M	Chronic broncho-bronchiolitis	Diabetes mellitus	<i>A. calcoaceticus</i> (MIC: 0.20 µg/ml)	200 × 2 × 15 (mg)	Eradicated	Excellent
4	C. M. 74 M	Chronic broncho-bronchiolitis		<i>P. maltophilia</i> (MIC: 1.56 µg/ml)	200 × 2 × 16 (mg)	Unchanged	None

症例 1 については起炎菌である *P. aeruginosa* に対する HAPA-B の抗菌力及び喀痰中濃度を検討しているが、最高喀痰中濃度からすれば臨床効果が得られてよい値である。無効の原因としては、本疾患の特徴として菌存在病巣の

microabscess 化、あるいは線維化により抗生剤が到達し得ないか⁶⁾、病巣中の菌数が *in vitro* 検出菌数 (10^8 cells/ml) よりはるかに多いか^{7,8)}、耐性菌のみ選択的に残存したか等が考えられる。また無効原因については HAPA-B を含む

Table 3 Laboratory data before and after HAPA-B treatment

Case No.	B A	Peripheral blood count			Liver function				Renal function		Urine	
		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (I.U.)	LAP (U)	CRNN (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Protein	RBC (/GF)
1	B	540	16.4	9,200	12	14	85	66	1.2	11	NT	NT
	A	522	15.5	6,900	24	51	77	66	1.3	13	-	0-1
2	B	402	10.8	8,300	20	17	92	NT	1.0	7	±	0-1
	A	418	11.8	10,900	18	12	92	NT	0.9	8	+	0-2
3	B	333	11.5	6,000	16	28	97	NT	1.0	17	NT	NT
	A	334	11.7	9,000	20	34	108	NT	1.2	14	NT	NT
4	B	451	14.5	6,300	19	17	97	72	1.1	15	-	-
	A	456	14.8	14,900	22	24	76	NT	1.1	15	-	-

B: Before A: After NT: Not tested

アミノグリコシド剤は一般に酸性側で抗菌力の低下がみられることから、呼吸器感染症では喀痰の性状、感染病巣内の炎症産生物質などによる抗菌活性の低下も考えられる。いずれにしても気道移行の指標としての喀痰は気道の分泌、漏出液の集合であり、炎症病巣のステージの複雑性からすると、薬剤の均一分布はあり得ないことが容易に推察される。このことは他の無効症例2例についても同様であり、症例1, 2, 4共 HAPA-B 使用前後に用いられた他の薬剤についても有効性は得られていない。

今回の HAPA-B の検討は 200 mg, 12 時間毎投与のみであるが、本剤はアミノグリコシドの中でも腎毒性が極めて低く^{11,12)}、このような難治性呼吸器感染症については、投与量を増量する、他剤との併用¹³⁾、吸入療法等の投与方法の工夫により、更に臨床効果が期待できる可能性が残されていると考えられる。

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) PAULINE, K. W. & J. A. WASHINGTON II: *In vitro* evaluation of a semisynthetic derivative of gentamicin B (Sch 21420). *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 891~892, 1978
- 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) NEU, H. C. & K. P. FU: 1-N HAPA gentamicin B, a new aminoglycoside active against gentamicin resistant isolates-activity compared to other aminoglycosides. *J. Antibiotics* 31: 385~393, 1978
- 5) WATANAKUNAKORN, C.: Comparative *in vitro* activity of a semisynthetic derivative of gentamicin B (Sch 21420) and five other aminoglycosides. *J. Antibiotics* 31: 1063~1064, 1978
- 6) 本田一陽, 石森 章: 基礎的, 臨床的効果よりみた抗生剤血中濃度の設定. *臨床病理* 33: 788~795, 1985
- 7) 本田一陽, 熊井美保, 小泉文明, 石森 章: B-3, 抗生物質の体液内濃度測定 (1)呼吸器感染症治療における意義. *Proceedings of the 24 th Annual Meeting of Japan* 24: 30~33, 1984
- 8) HONDA, I.; M. KUMAI, N. SATOH & A. ISHIMORI: *In vitro* activity of anti-pseudomonas agents and the pharmacokinetic analysis in the cases of chronic bronchobronchiolitis. *Proceedings of the 14 th International congress of chemotherapy*: 1985,
- 9) 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
- 10) 志村早苗, 滝島 任: 気道の過敏性と気道分泌. *日本胸部疾患学会雑誌* 21: 958~966, 1983
- 11) RANKIN, L. T.; 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
- 12) BENDIRDJIAN, J. P. ; B. FOUCHER & J. P. FILLASTRE : Comparative study of the effects of sagamicin, 1-N-HABA-sagamicin, UK-4, Sch 21420, gentamicin and amikacin on the respiration activity of isolated rat kidney mitochondria. *J. Antibiotics* 33 : 1383~1385, 1980
- 13) SCHAFFER, F. & C. W. NORDEN : Activity of amikacin, gentamicin and Schering 21420 when combined with carbenicillin or piperacillin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol.* 28 : 253~256, 1982

CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL STUDY ON HAPA-B

ICHIYO HONDA and TAMOTSU TAKISHIMA
The First Department of Internal Medicine,
Tohoku University, School of Medicine

Clinical and bacteriological studies were carried on HAPA-B and the following results were obtained ;

1. Antipseudomonas effect was most excellent in HAPA-B, following by AMK, GM and SISO by the standard broth method. Ninety percent inhibition-concentration of HAPA-B was $3.13 \mu\text{g/ml}$ against 80 strains of *P. aeruginosa*.
2. Maximum serum level of HAPA-B ($9.17 \mu\text{g/ml}$) and maximum sputum level ($1.85 \mu\text{g/g}$) were obtained by the intramuscular administration of HAPA-B 200 mg for a patient with chronic bronchobronchiolitis.
3. The clinical effects for four cases of chronic bronchobronchiolitis showed excellent in one case with *A. calcoaceticus*, poor in two cases with *P. aeruginosa* and one case with *P. maltophilia*.