

## HAPA-B に関する基礎的研究

青沼 清一・小野 玲子・大谷 紀子  
大沼 菊夫・渡辺 彰・佐々木昌子  
大泉耕太郎・今野 淳  
東北大学抗酸菌病研究所内科

新しいアミノグリコシド系抗生物質である HAPA-B に関して、各種病原細菌に対する *in vitro* 抗菌力を Dynatech MIC 2000 system を用いた液体培地希釈法により検討した。

黄色ブドウ球菌、大腸菌に対する本剤の抗菌力は、比較した Gentamicin (GM) より 2 段階劣るが、Amikacin (AMK) よりやや優れていた。肺炎桿菌、セラチア・マルセッセンスにおいては、GM より 1 段階程度劣るものの AMK より 1 段階優れていた。エンテロバクター、緑膿菌に対しては GM より 1 段階劣り、AMK とほぼ同等であった。

HAPA-B は、米国シリング社によって創製され、東洋醸造株式会社とエッセクス日本有限で共同開発されたアミノグリコシド系抗生物質 (AGs) である。本剤の化学構造式は Fig.1 に示すとおりで、Gentamicin B の 1 位の amino 基に hydroxyamino-propionyl 基を導入することにより得られ、AGs 不活化酵素の中の AAC(6')-4 により不活化されるが、AAC(6')-1, 3, APH(3'), AAD(2'') 等により不活化は受けない。また新たに発見された AMK の 6' 位の amino 基を修飾するアセチル転移酵素に対しても安定である<sup>1)</sup>。

今回、我々は臨床分離の病原細菌に対する HAPA-B の抗菌力を測定すると共に他の AGs のそれと比較検討したので報告する。

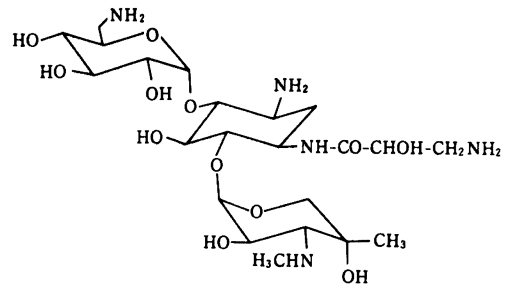
## I. 実験方法

MIC の測定には Dynatech MIC 2000 system (Dynatech Laboratories inc.) による液体培地希釈法を用いた。供試薬剤は HAPA-B, GM, AMK の 3 剤である。供試菌株は東北大学抗酸菌病研究所附属病院および仙台厚生病院において、主に喀痰から分離された下記菌株、合計 120 株である。

<i>Staphylococcus aureus</i>	20 株
<i>Escherichia coli</i>	20 株
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20 株
<i>Serratia marcescens</i>	20 株
<i>Enterobacter</i> spp.	20 株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 株

各薬剤の倍数希釈系列を Mueller-Hinton Broth (MHB, Difco) を用いて作成し、これを MIC 2000 system のディスペンサーにより 96 個 (8×12) のウェルを有するマ

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



イクロタイター・プレートの各ウェルに無菌的に 0.1 ml ずつ分注した。一方、上記の 120 株を MHB で 37°C, 20 時間培養し、その 10 倍希釈液を同 system のインキュレーターにより各ウェルに 0.0015 ml ずつ接種した。この方法では接種菌量は *S. aureus* の場合  $10^5$  cfu/ml, グラム陰性桿菌の場合  $10^6$  cfu/ml となる。菌液を接種した後、37°C で 20 時間培養して各ウェル内の混濁の有無を肉眼的に観察して MIC を判定した。

## II. 実験結果

1) *S. aureus* 20 株に対する各薬剤の MIC の分布と累積曲線を Fig.2 に示した。HAPA-B の MIC 分布のピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$  にあり、GM より 2 段階劣るものの AMK よりやや優れていた。本剤と GM との相関をみると、GM に  $25 \mu\text{g/ml}$  の 2 株は本剤に  $1.56 \mu\text{g/ml}$  と良好な感受性を示しているが (Fig. 3), AMK とはほぼ相関した成績であった (Fig. 4)。

Fig.2 Sensitivity distribution of clinical isolates

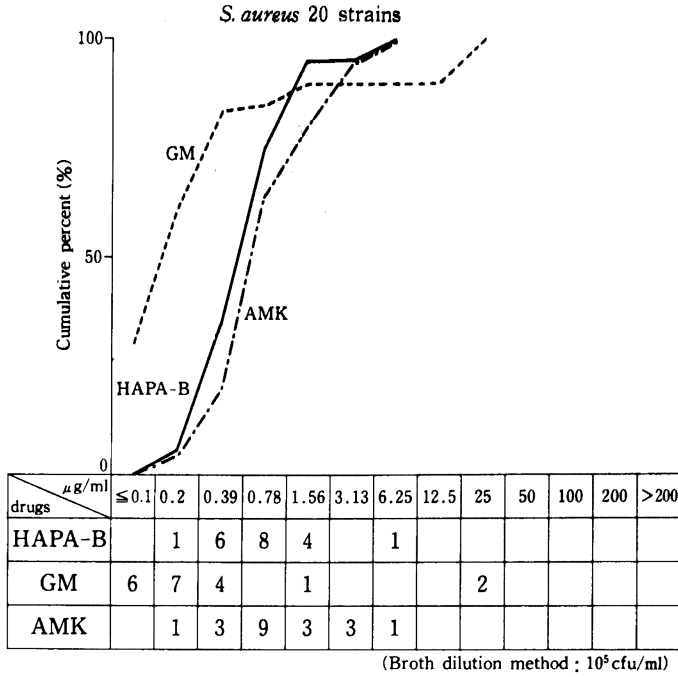


Fig.3 Correlogram of MICs between HAPA-B and GM

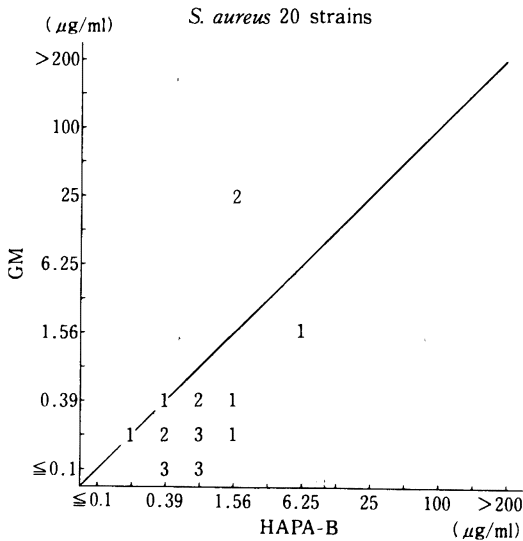
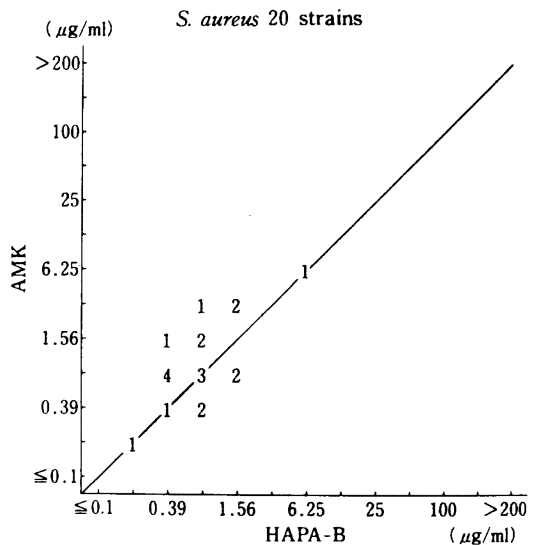


Fig.4 Correlogram of MICs between HAPA-B and AMK



2) *E. coli* 20 株に対する本剤の MIC 分布のピークは 1.56 µg/ml で、GM より約 2 段階劣るものの AMK よりやや優れていた (Fig.5)。GM との相関を Fig.6 に示した。GM に 25 µg/ml の 2 株は本剤に 1.56 µg/ml、6.25 µg/ml であるが、GM に 3.13 µg/ml の 4 株のうち 2 株は本剤に 50 µg/ml であり、1 株は 100 µg/ml を示していた。AMK

とほぼ相関しているが、AMK に 200 µg/ml で本剤に 1.56 µg/ml と良好な感受性を示した 1 株がみられた (Fig.7)。

3) *K. pneumoniae* 20 株に対しては、本剤は 0.39 µg/ml にピークを有しており、GM よりやや劣るものの AMK より 1 段階優れていた (Fig.8)。Fig. 9, 10 に GM, AMK との感受性相関を示した。

Fig.5 Sensitivity distribution of clinical isolates

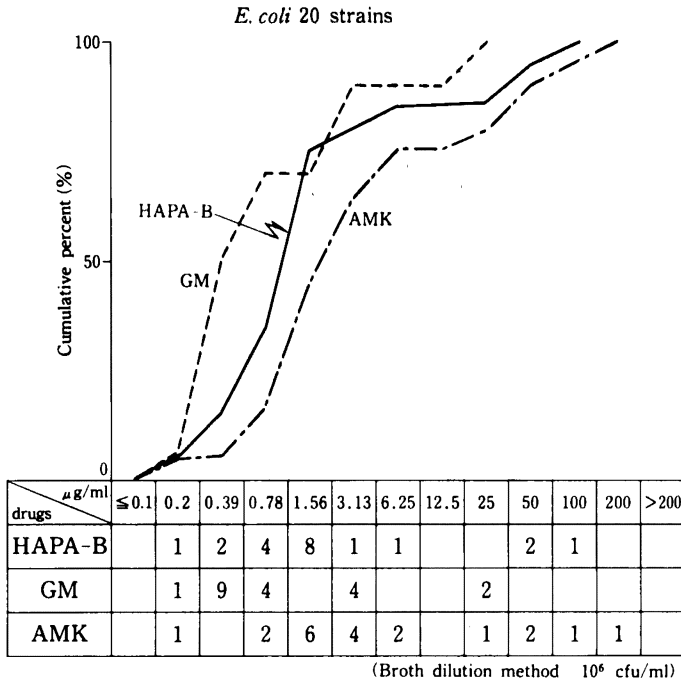


Fig.6 Correlogram of MICs between HAPA-B and GM

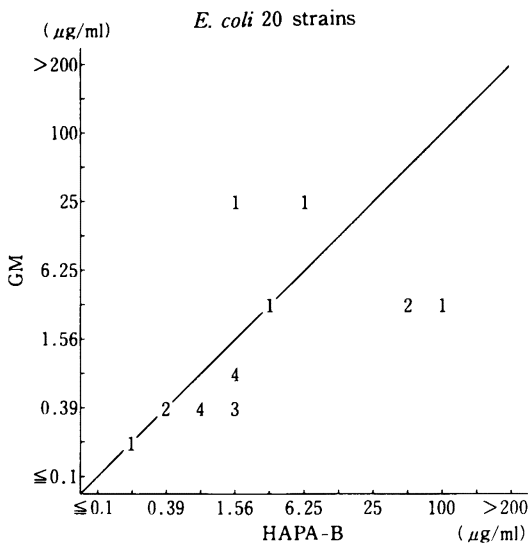
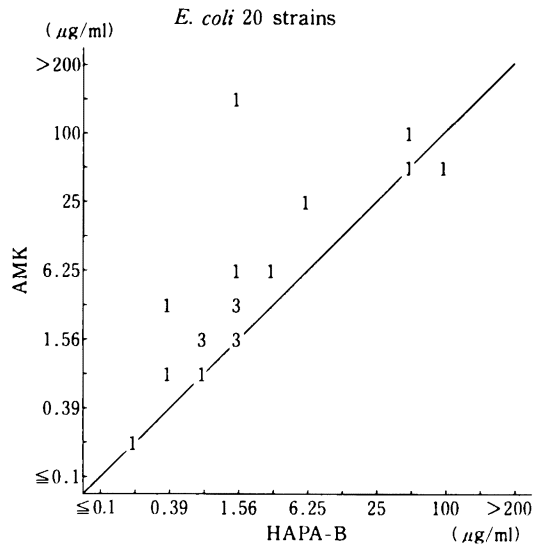


Fig.7 Correlogram of MICs between HAPA-B and AMK



4) *S. marcescens* 20株に対するMIC分布と累積曲線をFig.11に示した。HAPA-BのMIC分布のピークは0.78 μg/mlにあり、GMより1段階劣るがAMKより1段階優れていた。GM, AMKとはほぼ相関した成績であった(Fig. 12, 13)。

5) *Enterobacter* spp. 20株のうち6株は、本剤に25 μg/ml

以上となっており、GMより1段階程度劣るが、AMKとはほぼ同等であった(Fig.14)。Fig.15に本剤とGMとの相関図を示した。本剤に200 μg/ml以上でGMに6.25 μg/mlの1株と、本剤に50 μg/mlでGMに3.13 μg/mlの2株がみられた。AMKとの相関をみると、本剤に25 μg/mlでAMKに100 μg/mlの1株がみられる一方、本剤に50 μg/ml

Fig.8 Sensitivity distribution of clinical isolates

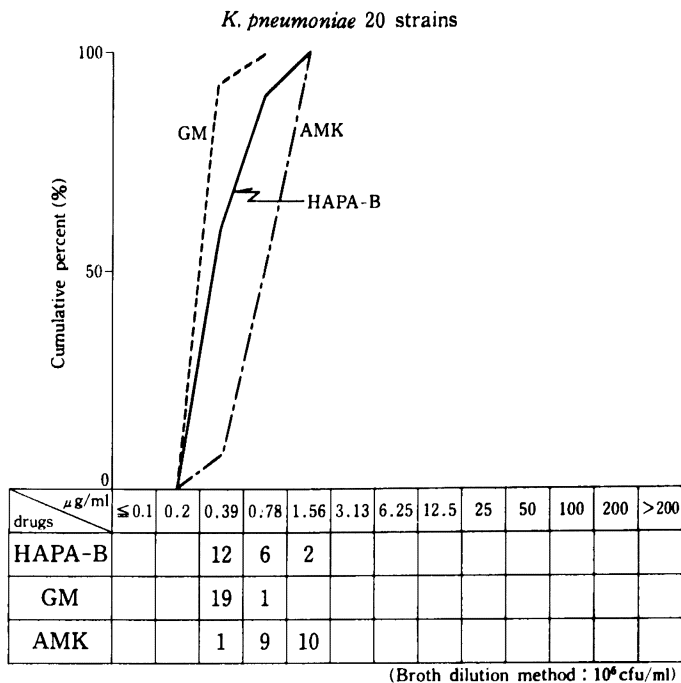


Fig.9 Correlogram of MICs between HAPA-B and GM

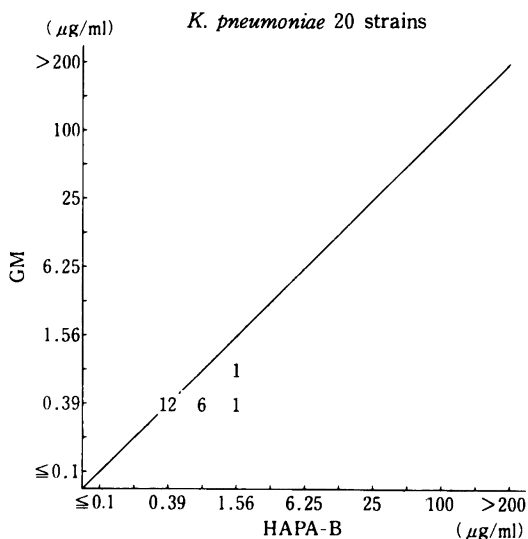
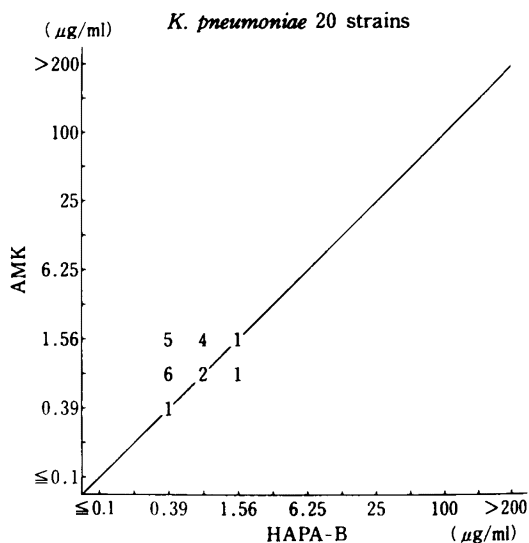


Fig.10 Correlogram of MICs between HAPA-B and AMK



ml で AMK に 6.25 µg/ml の 1 株もみられた (Fig.16)。

6) *P. aeruginosa* 20 株に対する MIC 分布と累積曲線を Fig. 17 に示した。HAPA-B の MIC 分布のピークは 1.56 µg/ml にあり、AMK とほぼ同等であるが、GM より 1 段階劣っていた。本剤に 25 µg/ml で、GM および AMK に 200 µg/ml 以上の 1 株がみられた (Fig.18, 19)。

III. 考 按

HAPA-B は、AMK と共に同系統の薬剤の中では AGs 不活化酵素による耐性菌が最も少ない部類の薬剤である。

*Streptococcus* 属に対する抗菌力は、他の AGs と同様に弱い、*Staphylococcus* 属および好気性グラム陰性桿菌に

Fig.11 Sensitivity distribution of clinical isolates

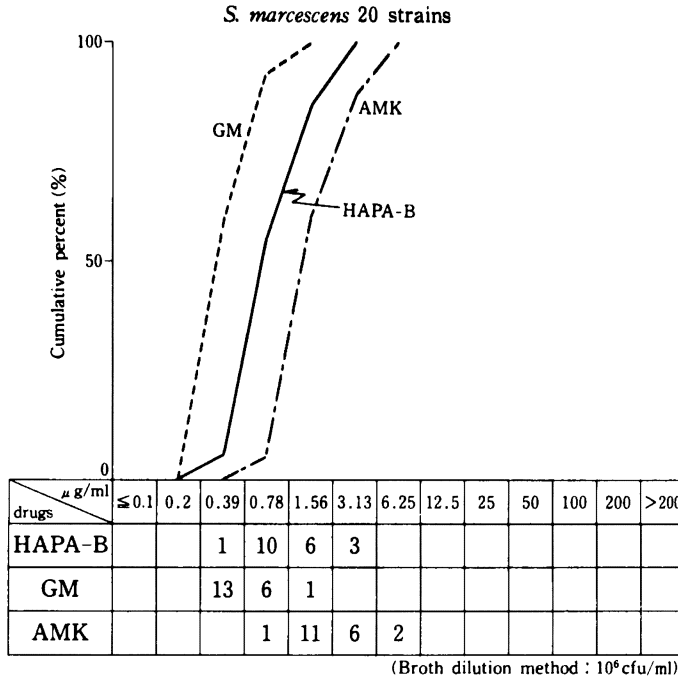
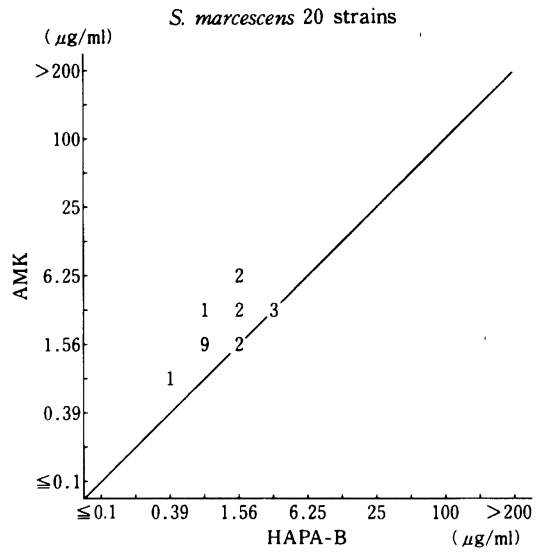
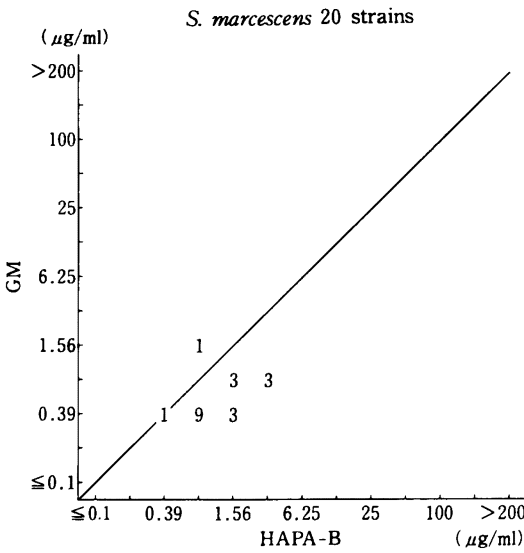


Fig.12 Correlogram of MICs between HAPA-B and GM

Fig.13 Correlogram of MICs between HAPA-B and AMK



に対する HAPA-B の抗菌力は、GM 感性菌に対しては GM より劣り AMK とほぼ同等であるが、GM 耐性菌に対しても AMK と同様に強い抗菌力を有している<sup>2,3,4,5)</sup>。

我々の検討では、*S. aureus*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*S. marcescens* に対する HAPA-B の抗菌力は GM より弱く AMK より強かったが、これは我々の施設における AGs

の使用状況にもよると思われる。すなわち GM の使用が極端に少なく、AMK の使用が多いためと考えられる。

また HAPA-B は *P.aeruginosa* に対し Carbenicillin, Piperacillin と *in vitro* で相乗作用を示すと報告されており<sup>6,7)</sup>、今後、検討していきたいと考えている。

Fig.14 Sensitivity distribution of clinical isolates

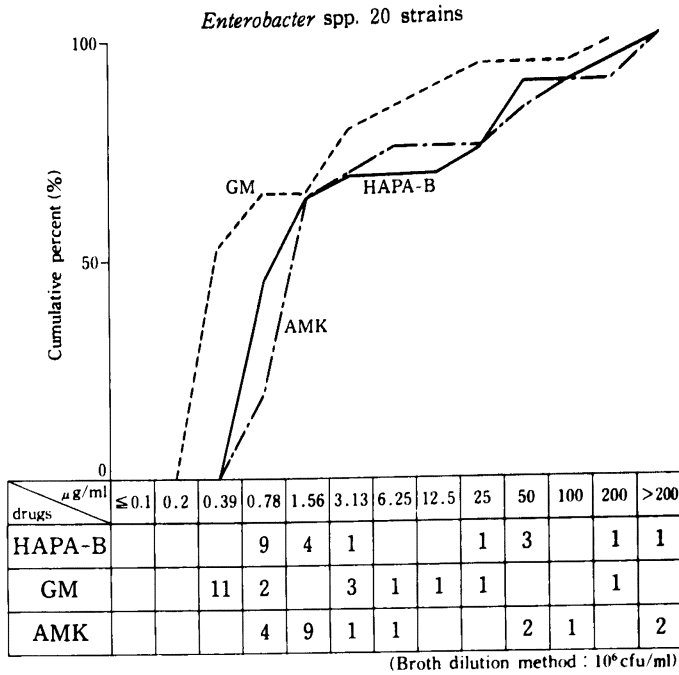


Fig.15 Correllogram of MICs between HAPA-B and GM

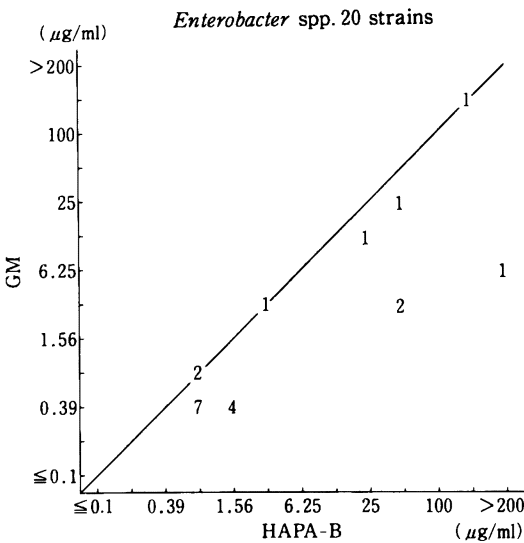
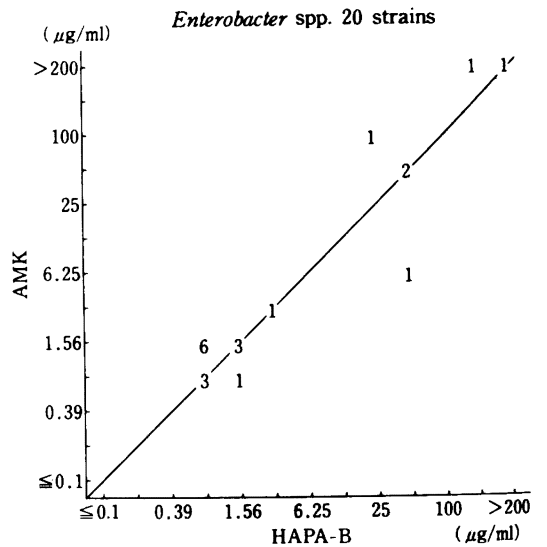


Fig.16 Correllogram of MICs between HAPA-B and AMK



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) 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) SHERWIN, A. K. & C. NATHAN : *In vitro* activity of Sch 21420, derivative of gentamicin B, compared to that of amikacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14 : 786~787, 1978

Fig.17 Sensitivity distribution of clinical isolates

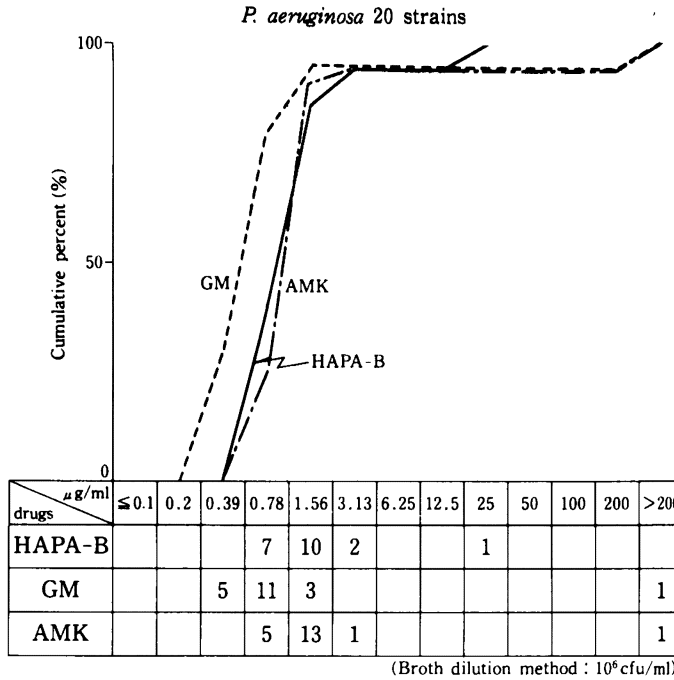


Fig.18 Correllogram of MICs between HAPA-B and GM

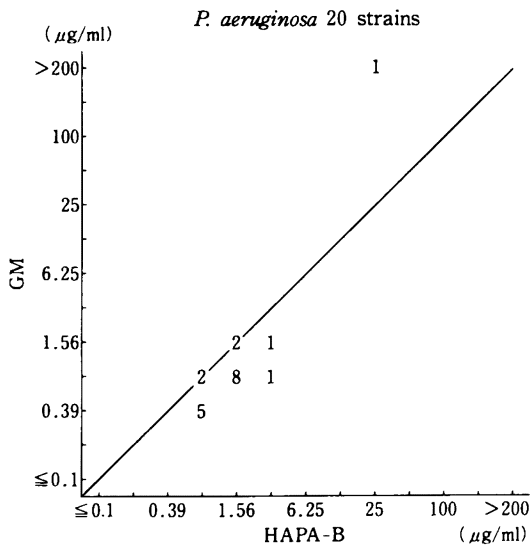
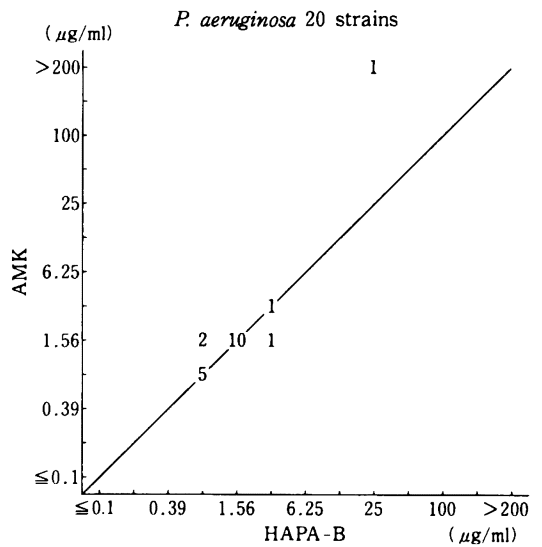


Fig.19 Correllogram of MICs between HAPA-B and AMK



- 4) WATANAKUNAKORN, C. : Comparative *in vitro* activity of a semisynthetic derivative of gentamicin B (Sch21420) and five other aminoglycosides. J. Antibiotics 31 : 1063~1064, 1978
- 5) RONALD, N. J. ; 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. Current Microbiol. 1 : 359~364, 1978

- 
- 6) HAROLD, C. N. & 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
- 7) FRANK, S. & C. W. NORDEN : Activity of amikacin, gentamicin and Schering 21420 when combined with carbenicillin or piperacillin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemotherapy* 28 : 253~256, 1982



---

## IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF HAPA-B

SEIICHI AONUMA, REIKO ONO, NORIKO OTANI, KIKUO ONUMA,  
AKIRA WATANABE, MASAKO SASAKI, KOTARO OIZUMI  
and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine,  
The Research Institute for Chest Diseases and Cancer,  
Tohoku University

*In vitro* antimicrobial activity of HAPA-B, a new derivative of aminoglycoside, was examined by a broth dilution method with Dynatech MIC 2000 system. The minimum inhibitory concentrations of HAPA-B were compared with those of gentamicin (GM) and amikacin (AMK) against the following 120 strains (each 20 strains) of clinical isolates of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Enterobacter* species and *P. aeruginosa*. Against *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *S. marcescens*, HAPA-B was shown to be less active than GM, but more active than AMK. HAPA-B was as active as AMK, although less active than GM, against *Enterobacter* species and *P. aeruginosa*.