

HAPA-B の臨床的検討

小山 優・飯島 福生・秋吉 龍二・渡辺健太郎・中川 圭一

東京共済病院内科

横沢 光博・山口 景子

東京共済病院検査科

HAPA-B は、米国シュering社で開発された新規アミノ配糖体系抗生剤である。その特徴は、Gentamicin 耐性菌に対して抗菌力を有し、かつ聴器毒性、腎毒性が少ない点である。今回我々は、本剤の臨床的検討を行う機会を得たので、その成績を報告する。

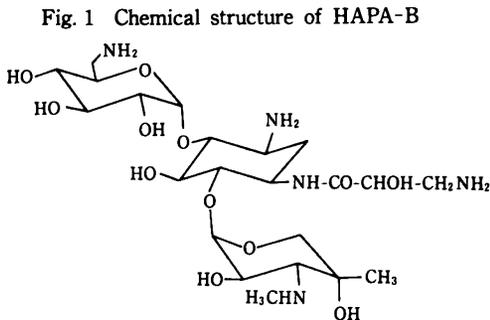
肺癌による閉塞性肺炎の1例、脳血管障害のため長期床上生活の尿路感染症2例、敗血症3例の計6例に本剤の投与を行った。

HAPA-B の投与方法は、すべて筋注で行い、1日投与量はいずれも400 mg であり、投与期間は5~15 日間であった。

肺癌による閉塞性肺炎の症例では、原疾患の進行のため胸部 X-P は増悪したが、本剤の使用により解熱が得られ、本剤の臨床的効果は有効であった。2例の尿路感染症は、留置カテーテル使用例である。これらの2症例の起炎菌は *P. aeruginosa* および *Enterococcus* であったが、本剤は細菌学的にも臨床的にも効果は得られなかった。3例の敗血症の基礎疾患は脊髄腫瘍、パーキンソン氏病、神経因性膀胱である。2例は尿路感染症により、1例は誤嚥性肺炎より併発したものと思われる。起炎菌は1例が *P. maltophilia* で、2例が *S. epidermidis* であった。これらの敗血症に対して本剤は、1例やや有効、1例が無効であり、PIPC との併用例の1例がやや有効であった。

副作用および臨床検査値の異常変動は全例にみられなかった。以上の我々の成績では6例中に、3例の敗血症の重症感染症を含んでいるが、有効例は肺癌の二次感染の1例だけであった。

HAPA-B は、米国シュering社によって創製され、東洋醸造(株)とエッセクス日本(株)で共同開発されたアミノ配糖体系抗生剤 (AGs) である。本剤の化学構造式は下記に示すとおりで (Fig. 1)、Gentamicin B の1位の NH_2 基に hydroxyamino-propionyl 基を導入することにより得られる。



抗菌力の面では、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌作用を示し、かつ殺菌的である。

AGs 不活化酵素の中の AAC(6')-4 により不活化されるが、ACC(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 NH_2 基を修飾するアセチル転移酵素に対しても安定である。このことから、同系薬剤の中では耐性菌が最も少ない部類の薬剤と考えられる。

本剤は、筋肉内投与後、速やかに吸収、分布し、代謝を受けることなく大半が尿中に排泄される。

腎毒性、聴器毒性は GM は勿論 AMK よりさらに弱い。また神経-筋伝達抑制作用も同系薬剤の中で最も弱い部類に属する¹⁾。

I. 臨床成績

臨床例は、Table 1 に示すように肺炎1例、尿路感染症2例、敗血症3例の計6例で、これらの症例にはいずれも基礎疾患がある。

各症例に対する HAPA-B の効果について述べる。

症例1) 3年前に食道癌の手術を受けている69歳の男性である。1年前に肺に転移が出現し、右気管支内腔にまで癌の浸潤を認め、右下葉の肺炎を合併したため HAPA-B

Table 1 Clinical results treated with HAPA-B

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis (Complication)	Treatment			Isolated organism Before After	Clinical effects	Bacteriological effects	Side effects	Remarks
					Dose (mg X /day)	Duration (day)	Total dose (mg)					
1	S. K.	69	M	Pneumonia (Cancer of the lung Esophagus)	200 X 2	15	6,000	N.D. N.D.	Good	Unknown	—	—
2	Y. B.	62	F	Pyelonephritis (Cerebral infarction)	200 X 2	6	2,400	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	Poor	Unchanged	—	—
3	T. Y.	77	M	Pyelonephritis (Prostatic hypertrophy Cerebral arteriosclerosis)	200 X 2	7	2,800	<i>Enterococcus</i> 10 ⁶ <i>Enterococcus</i> 10 ⁶	Poor	Unchanged	—	—
4	Y. N.	80	M	Sepsis (Spinal cord tumor)	200 X 2	5	2,000	<i>P. maltophilia</i> <i>P. cepacia</i>	Poor	Replaced	—	—
5	Y. M.	54	F	Sepsis (Parkinsonism)	200 X 2	5	2,000	<i>S. epidermidis</i>	Fair	Disappeared	—	Combined with PIPC
6	K. I.	78	M	Sepsis (Neurogenic bladder)	200 X 2	5	2,000	<i>S. epidermidis</i> (+)	Fair	Decreased	—	—

N.D. : Not done

Table 2 Laboratory findings

Case No.	Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC (x10 ⁶ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Differential(%)						Platelet (x10 ⁴ /mm ³)		GOT (I.U.)		GPT (I.U.)		Al-p (K.A.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)					
	B	A	B	A	B	A	B	A	Neutro.	Lympho.	Mono.	Eosino.	Baso.	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A			
1	12.2	11.2	38.0	34.5	360	340	4,300	9,100	54	83	26	6	12	4	7	5	1	2	21	30	73	36	27	9	12.0	11.2	17.8	23.9	0.9	0.9
2	9.3	8.5	26.0	24.0	276	254	3,500	4,200	58	74	36	14	6	12	0	0	0	0	—	—	24	17	10	7	8.4	6.7	13.8	13.5	0.8	0.8
3	11.4	11.0	34.3	32.0	351	333	10,400	9,900	77	83	18	14	3	3	0	0	2	0	—	—	39	29	18	28	11.6	16.6	17.0	21.0	1.0	1.1
4	9.3	7.7	28.0	23.0	298	249	5,800	6,100	86	84	8	8	4	4	2	4	0	0	6.3	3.4	12	14	11	11	5.9	6.2	10.3	21.6	0.6	0.6
5	11.9	11.7	33.6	33.4	366	367	11,700	5,800	79	53	14	41	4	2	3	4	0	0	—	—	13	18	12	11	6.3	5.0	13.8	12.7	0.4	0.6
6	11.8	12.6	34.0	35.9	351	380	10,100	10,400	46	82	45	13	9	5	0	0	0	0	20	19	—	—	—	80	—	7.1	11.9	15.8	0.8	0.7

B : Before A : After

200 mg の 1 日 2 回筋注を行い、15 日間使用した。本剤の投与により 5 日目より発熱は消失している。胸部 X-P、血沈、CRP などは原疾患が進行性であるため改善はみられなかったが、臨床的效果は有効と考えられた。

症例 2) 6 年前より脳梗塞にて入院している 62 歳の女性である。意識障害があり、留置カテーテルを使用しているため、尿路感染症をくり返している症例である。今回も 3 日前より発熱、尿混濁を認めたため HAPA-B 200 mg の 1 日 2 回筋注を行い、6 日間使用した。本剤の使用にても発熱は持続し、尿中 *P. aeruginosa* も不変であったため、本剤無効と判断し PIPC 1 日 6 g に変更した。変更後、脳梗塞の再発作を起こし重篤になった。尿沈査ではやや改善しているものの総合的に臨床的效果は無効とした。

症例 3) 脳動脈硬化症がある 77 歳の男性である。前立腺肥大で尿閉になり入院、発熱・尿混濁を併ったため、HAPA-B 200 mg の 1 日 2 回筋注を行い、7 日間使用した。本剤使用後、一時的に解熱したが 5 日目より再び発熱し、白血球増多も改善せず、尿中より検出された *Enterococcus* も不変で、臨床的效果は無効とした。

症例 4) 1 年前より脊髄腫瘍による下肢マヒのある 80 歳の男性である。約 1 ヶ月前より尿路感染症による発熱があり、39°C 以上の熱が持続、血液培養で、*P. maltophilia* が検出され、敗血症として LMOX、TOB、PIPC を使用したが改善されず、HAPA-B 200 mg の 1 日 2 回筋注を行い、5 日間使用した。本剤投与開始後も発熱は全く改善されず、血中より分離された *P. maltophilia* は *P. cepacia* に菌交代し、本剤は本例に無効であった。

症例 5) 重症のパーキンソン氏病の 54 歳の女性である。燕下困難のため誤嚥性肺炎を起こし、MK-0787/MK-0791 にて肺炎は改善されたが、発熱がその後も持続、PIPC に変更して、血液培養を行ったところ、*S. epidermidis* が検出され、HAPA-B 200 mg の 1 日 2 回筋注を行い、5 日間 PIPC と併用した。PIPC に本剤を併用後、白血球数が改善され、*S. epidermidis* も消失したが、発熱が持続するため、drug fever も考え、両剤とも休薬したところ、3 日目の血算で、白血球数は 14100 と悪化し、PIPC と HAPA-B の併用療法が本例に有効であったと考えられた。総合的にはやや有効と判定した。

症例 6) 78 歳男性。神経因性膀胱による排尿障害があり、発熱が出現、尿中細菌は陰性であったが、血液培養で *S. epidermidis* が検出され敗血症と診断された。LMOX 1 日 2 g の 4 日間投与で効果なく、HAPA-B 200 mg の 1 日 2 回筋注を行い、5 日間使用した。本剤使用により、解熱傾向あり、血中の *S. epidermidis* の消失もみられているが、解熱効果が不十分で、血液検査所見の改善がおもわしくなく、本剤の継続を中止した。総合的には本剤はこの症例にやや有効であったと思われる。

II. 副作用

以上の 6 例の臨床的な副作用は全くなく、本剤によると思われる臨床検査値の異常変動もみられなかった。本剤投与前後の臨床検査値は Table 2 に示す。

III. 考 察

HAPA-B は、米国シェリング社で開発された新規アミノ配糖体系抗生剤である。その特徴は、グラム陽性、陰性菌に対し幅広い抗菌力を示し、かつ殺菌的で、GM 耐性菌に対して抗菌力を持つこと、および腎毒性、聴器毒性が弱い点である。

肺癌による閉塞性肺炎の 1 例、脳血管障害のため長期床上生活の尿路感染症 2 例、敗血症 3 例の計 6 例に本剤の投薬を行った。HAPA-B の投与は、いずれも 200 mg を 1 日 2 回の筋注で行い、投与期間は 5~15 日間で、総投与量は 2~6 g であった。

肺癌による閉塞性肺炎の症例では、原疾患の進行のために、胸部 X-P は増悪したが、本剤の投与により解熱が得られ有効であった。2 例の尿路感染症は、留置カテーテル使用例である。これらの症例の起炎菌は、それぞれ *P. aeruginosa*、*Enterococcus* であったが、本剤はこれらの 2 例に対して細菌学的にも臨床的にも効果は得られなかった。3 例の敗血症の基礎疾患は、脊髄腫瘍、パーキンソン氏病、神経因性膀胱である。2 例は留置カテーテル使用の尿路感染より、1 例は誤嚥性肺炎より合併したものと思われる。起炎菌は *P. maltophilia* が 1 例と、*S. epidermidis* が 2 例であった。これらの敗血症に対し本剤は、1 例に解熱傾向の臨床症状の改善があり、やや有効と思われ、1 例は PIPC との併用でやや有効、残り 1 例は無効であった。

これらの症例よりの分離菌の消長をみると、*S. epidermidis* の 2 例が消失、*Enterococcus*、*P. aeruginosa* の各 1 例は不変で *P. maltophilia* の 1 例は *P. cepacia* に菌交代した。

以上、肺炎の 1 例が有効。尿路感染症 2 例が無効。敗血症は、やや有効が 2 例、無効が 1 例と、有効以上の有効率は 16.7% であった。この結果は、本院で過去に実施した他のアミノ配糖体系抗生剤の試験成績^{2,3)} (Astromicin, Netilmicin の有効以上の有効率 84.6%、72.7%) と比較すると、あまり良い成績とは言えないかもしれないが、検討した症例数が 6 例と少なく、また、各疾患別の症例数も少ないため正確には判断出来ない。しかし、この原因は、今回の試験対象が重症感染症や、複雑性の尿路感染症であり、しかも本剤がアミノ配糖体であるため、投与を短期間におさえた事によると思われる。

副作用、および臨床検査値の異常変動は全く認められず、安全性の面では問題がなかったため、今後も検討を重ねて

いきたい。

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) 中川圭一, 小山 優, 福井 洸, 横沢光博: KW-1070 の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 29: 279~289, 1981
- 3) 中川圭一, 渡辺健太郎, 川口義明, 小山 優, 鈴木達夫, 木原会夫, 横沢光博: Netilmicin の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 29: 165~174, 1981

CLINICAL STUDIES ON HAPA-B

MASARU KOYAMA, FUKUO IJIMA, RYUJI AKIYOSHI,
KENTARO WATANABE and KEIICHI NAKAGAWA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA and KEIKO YAMAGUCHI

Clinical Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital

HAPA-B, a new aminoglycoside antibiotic, was administered to six patients, comprizing one case with obstructive pneumonia, two with urinary tract infection with catheter and three with sepsis. In all cases HAPA-B was intramuscularly injected twice a day at a daily dose of 400 mg for 5~15 days.

In a case of obstructive pneumonia clinical effect was good, considering disappearance of fever and improvement of blood picture, though chest X-P was aggravated due to aggressive underlying disease. In two cases of urinary tract infection with catheter there was no clinical response nor bacterial response. In three cases of sepsis clinical effect was fair in two, including the case combined with PIPC, and poor in one.

Neither side effect nor abnormal clinical laboratory finding was observed.