

HAPA-B の基礎的、臨床的検討

押谷 浩・河合 伸・小林 宏行

杏林大学第一内科

新アミノ配糖体系抗生剤 HAPA-B の血漿中濃度の推移および呼吸器感染症ならびに尿路感染症に対する臨床評価を検討した。

血漿中濃度は、クレアチニンクリアランス正常例では、ほぼ健常人と類似した値を示したが、腎機能中等度低下例では、ピーク値はほぼ 2 倍に上昇した。一方、10 例に対する臨床評価は、有効 6 例、やや有効 3 例、無効 1 例であり、有効率 60 % であった。

臨床で、副作用はみられなかったが、1 例のみ一過性の GOT, GPT, ALP, LDH 上昇がみられた。

以上より、本剤は、とくに基礎に慢性呼吸器疾患をもたない呼吸器感染症例に対して、その有用性が期待でき得ると考えられた。

HAPA-B は、新しいアミノ配糖体系抗生剤であり、*in vitro* において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^{1,2,3,4)}。

著者らは、今回、呼吸器感染症および尿路感染症に対して本剤を使用する機会を得、また若干の基礎的検討を行なったので報告する。

I. 対象と方法

1. 血漿中濃度

高齢者 2 例に本剤 200 mg を筋注した際の、投与前、投与後 ½, 1, 2, 4, 8 時間の血漿中濃度を、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Agar well 法により測定し、one compartment model により各パラメーターを算出した。

2. 臨床的観察

呼吸器感染症 9 例（急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎 1 例、気管支拡張症 1 例、肺炎 5 例）を対象に、本剤 1 回 200 mg、1 日 2 回筋注を行なった。

原則として、本剤使用前後における喀痰中の細菌検査、胸部レ線像、末梢血所見および臨床症状を観察し、成績の判定は本剤使用終了時にこれを行なった。

臨床症状、所見の評価にあたっては、特に体温、喀痰量とその性状、白血球数、血沈、CRP を観察した。喀痰量は 1 日 50 ml 以上をⅢ、50～10 ml をⅡ、10 ml 以下をⅠとして記した。また、胸部レ線像は、本剤使用前の異常陰影の広がり比にⅠがその 90 % 以上が消失、Ⅱを有意改善、Ⅲを不変、Ⅳを悪化としたが、ここで取り扱った慢性気管支炎例については、むしろ器質化された陰影を主とし、消退は望めなかったが、これを含めて有意所見として取り扱った。

また、尿路感染症 1 例についても同様の投与方法にて行なった。

II. 成績

1. 血漿中濃度

本剤 200 mg 筋注後の血漿中濃度を、Fig. 1 及び Fig. 2 に示した。

症例 1 はクレアチニンクリアランス正常例で、血漿中濃度はほぼ健常人と類似し、そのピークは投与後 1 時間で 9.33 $\mu\text{g/ml}$ であった。症例 2 はクレアチニンクリアランスが 60.5 l/day と腎機能の低下した例で、血漿中濃度のピークは症例 1 同様投与後 1 時間に認められ、その値は症例 1 のほぼ 2 倍の 19.52 $\mu\text{g/ml}$ であった。

one compartment model により解析した各パラメーターは、症例 1 では、 $T_{\max}$ 0.925 hr, $C_{\max}$ 9.314 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ 1.983 hr であった。それに対し症例 2 では、 $T_{\max}$ 1.420 hr, $C_{\max}$ 17.345 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ 2.388 hr で、 $C_{\max}$ は約 2 倍に達し、 $T_{\max}$, $T_{1/2}$ はそれぞれ約 30 分延長した。

2. 臨床成績 (Table 1)

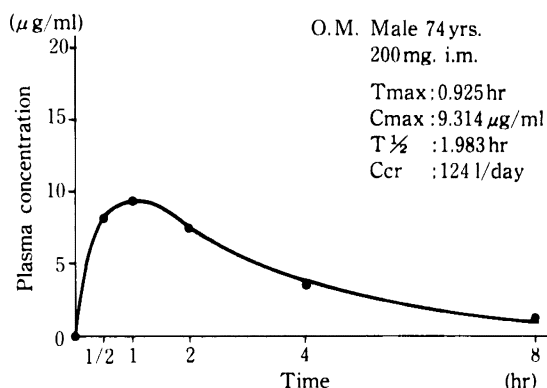
呼吸器感染症に対しては、発熱、膿性痰、白血球増加、CRP 陽性などのうち、いずれか 3 項目以上を有するものを対象とした。

a. 各個症例について

症例 1：肺癌にて入院中、肺炎を併発した。本剤 7 日投与にて、喀痰量の減少、胸部レ線像の改善、細菌の消失を認めたため有効と判定した。起炎菌は、*H. influenzae* と推定された。

症例 2：本剤投与前日より、咳嗽、喀痰出現。胸部レ線像浸潤影を認め肺炎と診断した。本剤 7 日投与にて、臨床症

Fig. 1 Plasma concentrations of HAPA-B in aged patient with normal renal function



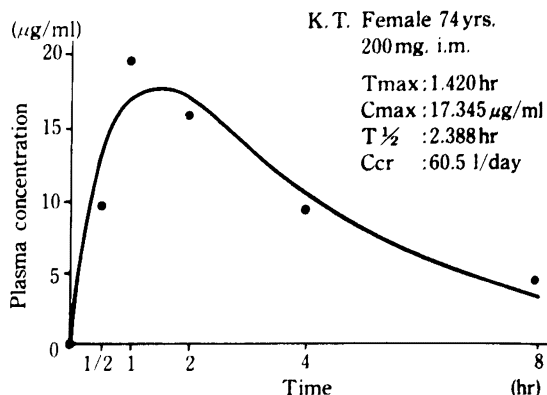
Method: Agar well method

Test strain: *B. subtilis* ATCC 6633

Time (hr)	0	1/2	1	2	4	8
Plasma Concent. (μg/ml)	N.D.	8.18	9.33	7.42	3.44	1.27

N.D.: $\leq 0.16 \mu\text{g/ml}$

Fig. 2 Plasma concentrations of HAPA-B in aged patient with impaired renal function



Method: Agar well method

Test strain: *B. subtilis* ATCC 6633

Time (hr)	0	1/2	1	2	4	8
Plasma Concent. (μg/ml)	N.D.	9.65	19.52	15.68	9.33	4.36

N.D.: $\leq 0.16 \mu\text{g/ml}$

状, 胸部レ線, 検査値の改善を認め有効と判定した。起炎菌は不明であった。

症例 3: 気管支拡張症の再燃例。前日より発熱, 膿性痰がみられた。本剤 9 日間投与にて, 喀痰量, 胸部レ線の改善をみたが, 検査値の異常は存在し, 軽度発熱も持続したため, やや有効と判定した。起炎菌は, *K. pneumoniae* と推定された。

症例 4: 喀痰, 咳嗽, 発熱が出現し, 胸部レ線にて浸潤影を認め, 肺炎と診断した。本剤投与 1 日目には解熱し, 4 日目には喀痰消失, 6 日目には咳嗽消失し, 本剤投与終了時には, 胸部レ線上陰影は, ほぼ消失し有効と判定した。起炎菌は, *H. influenzae* と推定された。

症例 5: 肺癌にて入院中, 肺炎を併発した。本剤 10 日間投与するも, 発熱, 喀痰量, 胸部レ線所見, 検査値は不変であり無効と判定した。起炎菌は, *K. pneumoniae* と推定された。

症例 6: 本剤投与 3 日前より, 発熱, 膿性痰, 咳嗽出現し急性気管支炎の診断にて本剤投与を開始した。5 日間投与にて, 自他覚症状, 検査値の改善がみられ, 有効と判定した。起炎菌は不明であった。

症例 7: 発熱, 喀痰, 咳嗽, 胸部レ線上浸潤影出現し, 肺炎と診断した。本剤 12 日間投与にて, 自他覚症状, 胸部レ線上陰影の消退, 検査値の改善を認め, 有効と判定した。起炎菌は不明であった。

症例 8: 慢性気管支炎例で膿性痰, 咳嗽増強し, 本剤の投与を開始した。一時, 解熱傾向, 喀痰量の減少がみられたが, 投与中再び増悪し, やや有効と判定した。起炎菌は, *K. pneumoniae* と推定された。

症例 9: 急性気管支炎と診断した症例。本剤 11 日間投与にて, 発熱, 咳嗽, 喀痰の消失, 検査値の改善を認め, 有効と判定した。起炎菌は不明であった。

症例 10: 発熱, 膿尿がみられた, 尿路感染症の症例。本剤 12 日間投与を行なったが, 排尿痛の軽快, 尿細菌の軽度減少を認めるも, 微熱は継続し, 検査所見も改善みられず, やや有効と判定した。尿中細菌は, *P. aeruginosa* であった。

b. 起炎菌の変化

起炎菌と判定された菌種は, *K. pneumoniae* 3 例 (症例 3, 5, 8), *H. influenzae* 2 例 (症例 1, 4), *P. aeruginosa* 1 例 (症例 10) であった。*H. influenzae* 検出例は, 臨床症状の好転とともに除菌されていたが, *K. pneumoniae* は, 1 例に菌減少がみられたのみで, 他は不変であり, *P. aeruginosa* も不変であった。

c. 副作用

本剤投与中および投与後において, 本剤に起因するとと思われる愁訴, 所見はみられなかった。検査成績上, 1 例のみ, GOT, GPT, ALP, LDH の上昇を認めたが, 無処置にて, 正常値に復した。

Table 1 RTI & UTI-Patient, Treated with HAPA-B

No.	Cases	Diseases (Pre-Med)	Organism	Doses (mg × day) (days)	Fever (°C)	Sputum	WBC (/mm ³)	CRP	X-ray	Clinical Effect	ESR (/hr)	GOT (u)	GPT (u)	Al-P ($\bullet$) ($\bullet\bullet$)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Side Effect
1	O. M. 74. M.	Pneumonia (-)	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal Flora	200 × 2 7	36.8 36.6	PM(+) PM(+)	7,500 6,800	1(+) 1(+)	II	Good	104 111	24 19	39 19	5.7 $\bullet$ 5.0 $\bullet$	11.8 11.2	0.8 0.9	—
2	K. T. 74. F.	Pneumonia (-)	Normal Flora	200 × 2 7	37.8 36.4	P(+) (-)	8,600 6,800	2(+) (±)	I	Good	/	12 15	4 6	134 $\bullet\bullet$ 153 $\bullet\bullet$	11.8 11.8	0.8 0.9	—
3	Y. I. 81. F.	Bronchiectasis Exacerbation (-)	<i>K. pneumoniae</i> (#) ↓ <i>K. pneumoniae</i> (+)	200 × 2 9	38.0 37.0	PM(+) M(+)	10,900 11,000	5(+) 3(+)	II	Fair	/	19 15	8 4	223 $\bullet\bullet$ 208 $\bullet\bullet$	20.7 14.4	0.3 0.5	—
4	F. T. 83. M.	Pneumonia (-)	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal Flora	200 × 2 9	38.0 36.4	PM(+) (-)	9,500 6,700	2(+) 1(+)	I	Good	/	11 13	9 7	214 $\bullet\bullet$ 242 $\bullet\bullet$	21.8 14.0	1.2 1.0	—
5	O. F. 79. M.	Pneumonia (-)	<i>K. pneumoniae</i> (#) ↓ <i>K. pneumoniae</i> (+)	200 × 2 10	38.2 38.2	PM(+) PM(+)	24,300 20,100	6(+) 5(+)	III	Poor	25 82	9 66	3 36	204 $\bullet\bullet$ 363 $\bullet\bullet$	16.2 15.5	0.5 0.6	GOT $\uparrow$ GPT $\uparrow$ ALP $\uparrow$ LDH $\uparrow$ (LDH: 374→490)
6	Y. K. 82. F.	Acute Bronchitis (-)	Normal Flora	200 × 2 5	37.8 36.6	PM(+) M(±)	5,700 4,700	2(+) (±)	/	Good	37 33	10 15	2 5	141 $\bullet\bullet$ 126 $\bullet\bullet$	16.0 11.5	0.9 0.6	—
7	K. M. 75. F.	Pneumonia (-)	Normal Flora ↓ Normal Flora	200 × 2 12	39.0 36.6	PM(+) (-)	11,200 9,700	6(+) 2(+)	I	Good	28 40	17 21	18 25	140 $\bullet\bullet$ 180 $\bullet\bullet$	18.8 10.3	0.6 0.6	—
8	H. K. 74. M.	Chronic Bronchitis (-)	<i>K. pneumoniae</i> (+) ↓ <i>K. pneumoniae</i> (+)	200 × 2 11	37.4 38.4	PM(+) PM(+)	7,700 5,300	5(+) 4(+)	III	Fair	40 64	18 19	6 12	343 $\bullet\bullet$ 330 $\bullet\bullet$	17.7 19.3	1.0 1.3	—
9	S. S. 79. F.	Acute Bronchitis (-)	Normal Flora	200 × 2 11	37.8 36.6	PM(+) (-)	6,800 5,000	3(+) 1(+)	/	Good	15 6	20 20	15 14	155 $\bullet\bullet$ 150 $\bullet\bullet$	8.9 12.1	0.6 0.7	—
10	A. S. 55. F.	UTI (-)	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	200 × 2 12	37.6 37.4	/	8,800 8,300	2(+) 2(+)	/	Fair	55 62	13 8	6 6	165 $\bullet\bullet$ 136 $\bullet\bullet$	16.4 18.4	0.3 0.5	—

* : Kind-king method (K.A.) ** : G, S, C, C. method (u/l)

Underline : Before
After

III. 考 按

先にも述べたように、本剤は、*in vitro* の成績において、グラム陽性菌および陰性菌に対し幅広い抗菌作用をもつアミノ配糖体系抗生剤である。

我々の成績では、肺炎症例 5 例中 4 例、急性気管支炎 2 例中全例が有効であった。一方、*K. pneumoniae* を起炎菌とする肺炎 1 例、および、気管支拡張症と慢性気管支炎、さらに *P. aeruginosa* を起炎菌とする尿路感染症において、無効ないしやや有効にとどまった。すなわち、急性気管支炎、肺炎などのいわゆる急性炎症には、かなり期待できる薬剤といえよう。しかし、慢性呼吸器疾患の感染性増悪例は、肺、気管支組織への移行性の困難さ、また起炎菌の種類などより、今後、投与量、方法などに対し、再度、検討を必要とするものと考えられた。

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. 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
- 3) 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
- 4) THORNSBERRY, C. ; A. L. BARRY, R. N. JONES, C. N. BAKER, R. E. BADAL & R. R. PACKER : Comparison of *in vitro* activity of Sch 21420, a gentamicin B derivative, with those of amikacin, gentamicin, netilmicin, sisomicin and tobramycin. Antimicrob. Agents Chemother. 18 : 338~345, 1980

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF HAPA-B

HIROSHI OSHITANI, SHIN KAWAI and HIROYUKI KOBAYASHI

First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine

Clinical studies on HAPA-B were performed and following results were obtained.

Serum levels of HAPA-B were studied in 2 cases. Elevation of serum levels and prolongation of serum half-life of HAPA-B correlated with the degree of renal disfunction.

HAPA-B was intramuscularly administered 400 mg per day, and was clinically evaluated in 2 cases of acute bronchitis, one case of chronic bronchitis, one case of bronchiectasis, 5 cases of pneumonia and one case of urinary tract infection.

The clinical responses were good in 6, fair in 3 and poor in one (pneumonia). The effective ratio was 60% in total. Transient elevation of GOT, GPT, ALP and LDH values in one case was observed, but there was no serious adverse reaction.

From the results, it was considered that HAPA-B would be expected to be useful for the treatment of patient without fundamentally serious chronic respiratory tract infection.