

HAPA-B の臨床使用経験

根岸 昌功・楊 振典・増田 剛太

東京都立駒込病院感染症科

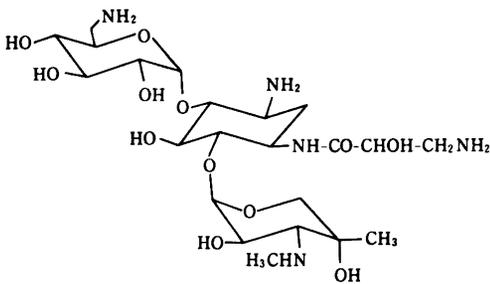
新しいアミノ配糖体系抗生剤である HAPA-B を菌血症を伴う腎盂腎炎 1 例, 腎盂腎炎 1 例, 肺炎 1 例に投与し, 臨床的検討を行った。投与量は 1 回 200 mg を 1 日 2 回筋肉内に投与した。

臨床的効果は, 菌血症を伴う腎盂腎炎有効, 腎盂腎炎有効, 肺炎無効であった。

副作用はみられなかったが, 臨床検査値の異常として 1 例に GOT, GPT の上昇がみられた。

Gentamicin B を出発原料として合成されたり新しいアミノ配糖体系抗生物質 HAPA-B を 3 症例に投与し, その有効性と安全性について検討したので報告する。HAPA-B の化学構造式を Fig. 1 に示す。

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



I. 対象および方法

対象は都立駒込病院に入院した 3 症例で, 男性 2 例, 女性 1 例, 年齢はそれぞれ 70 歳, 60 歳, 21 歳である。疾患は菌血症を伴う腎盂腎炎, 肺炎, 腎盂腎炎である。菌血症症例には基礎疾患として腎結石があり, 他の 2 例には基礎疾患は発見されなかった。

HAPA-B の投与方法は, いずれも 1 回 200 mg 筋注, 1 日 2 回の投与で, 投与期間はそれぞれ 11 日, 5 日, 8 日であった。

II. 臨床成績

臨床効果は, 菌血症を伴う腎盂腎炎有効, 腎盂腎炎有効, 肺炎無効であった。

細菌学的効果は, 菌消失 2 例, 不明 1 例であった。

次に各症例について述べる (Table 1)。

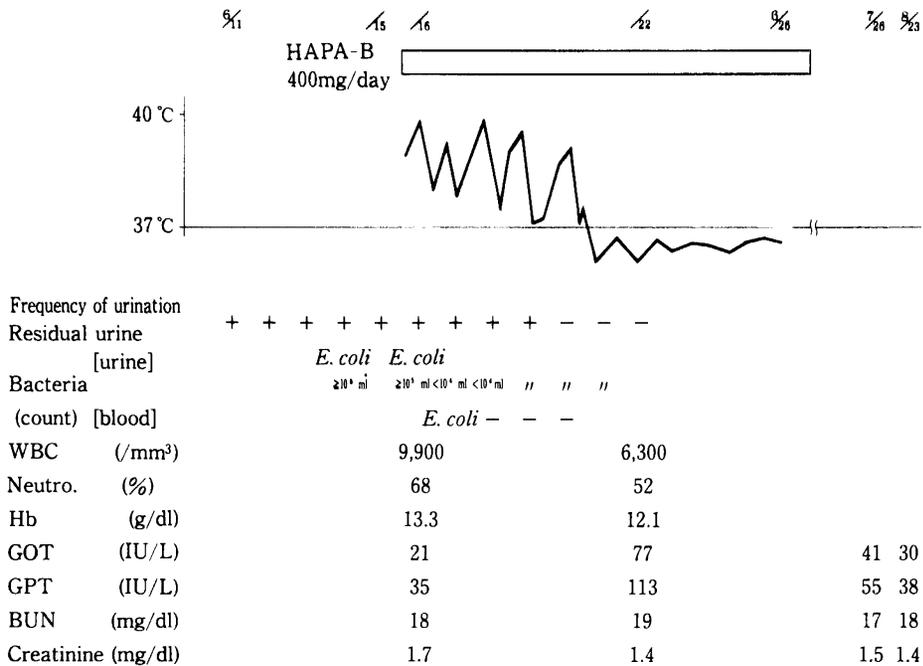
症例 1: S. K. 70 歳, 男性。

E. coli による腎盂腎炎, 菌血症で, 基礎疾患として腎結石がある。昭和 59 年 6 月 11 日より 39°C 台の発熱と頻尿があり, 6 月 15 日に入院した。6 月 14 日の尿培養と 17 日の血液培養で *E. coli* が検出された。6 月 16 日から HAPA-B の筋注を開始し, 11 日間投与した。Fig. 2 に示した様に, 臨床症状としては, HAPA-B 投与 5 日目の 6 月 20 日まで 39°C 台の発熱が続いたが以後は解熱し, 頻尿および残尿感も投与 5 日目から消失した。一方検査成績では, 投与開始日も尿中から *E. coli* が 10^8 /ml 以上検出されたが, 投与 2 日目以後は菌が 10^4 /ml 未満になった。血液培養は投与 2 日目に陽性であったが, 3 日目以降は陰性化した。尿, 血液から分離された *E. coli* は同じ薬剤感受性を示し, GM, CET, NA, PL とも (卍) であった。他の検査成績では

Table 1 Clinical results on HAPA-B

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organism	Dose × times/day (Duration)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1.	70	M	1. Pyelonephritis 2. Bacteremia	Renal stone	1. <i>E. coli</i> 2. <i>E. coli</i>	200mg × 2 (11 days)	Good	1. Eradicated 2. Eradicated	GOT ↑ GPT ↑
2.	21	F	Pyelonephritis	—	<i>E. coli</i>	200mg × 2 (8 days)	Good	Eradicated	—
3.	60	M	Pneumonia	—	Unknown	200mg × 2 (5 days)	Poor	Unknown	—

Fig. 2 Clinical course of a patient with pyelonephritis complicated with bacteremia (Case1,70y.o., M)



当初 9,900/mm³であった白血球数は投与7日目には 6,300/mm³に回復した。GOT, GPTは投与前それぞれ 21, 35 IU/Lであったが、投与7日目には 77, 113 IU/Lと増加し、投与後41日目に 41, 55 IU/L, 69日目は 30, 38 IU/Lと投与前の値に回復した。他に肝障害を起こす要因が考えられないため、この検査値の変化は HAPA-Bの投与と関係があると思われる。BUN, クレアチニン値の変化はなかった。

症例2: A. S. 21歳, 女性。

診断は腎盂腎炎で基礎疾患は発見されなかった。昭和59年5月30日に頻尿, 排尿痛, 強い腰痛で発病, 5月31日より 40°Cに及ぶ悪寒戦慄を伴う発熱が続いた。尿は赤く, 混濁があり, 6月2日に入院した。6月2日より HAPA-Bを8日間投与した。Fig. 3に臨床経過を示したが, 頻尿, 排尿痛は投与4日目から消失, 腰痛は4日目から程度は減じたもののその後も訴え, 退院後(投与後10日目)まで続いた。

一方検査成績では、投与前に尿中から *E. coli* が 10⁵/ml 以上検出され, その薬剤感受性は ABPC (+), GM (#), CET (+), TC (#), NA (#)であった。投与3日目以後は菌数が 10⁴/ml 未満になった。血液培養は陰性であった。他の検査成績では、投与前 17,000/mm³であった白血球数が3日目には、11,800/mm³, 投与後11日目には

は 6,600/mm³と改善した。投与前は膿尿であったが、投与3日目には沈渣で白血球が 10~15/每視野に、11日目には尿蛋白(-), 沈渣で白血球 2~3/数視野にまで改善した。投与前後で GOT, GPT, BUN, クレアチニンの異常変動はなかった。

症例3: A. H. 60歳, 男性。

診断は肺炎で基礎疾患は発見されなかった。昭和59年6月1日より発熱, 2日には 38.9°Cになったが咳嗽はなく, 6月5日の胸部 X線写真で肺炎像が発見され, 6月6日に入院となった。Fig. 4に臨床経過を示した。6月7日より HAPA-Bの筋注を開始し, 5日間投与した。臨床症状の改善は得られず, 投与5日目にも 38°C台の発熱があり, 消耗性, 進行性である印象を受けたため, 6月12日から HAPA-Bの単独投与を中止し, CMZ 4g/日, TOB 120mg/日の投与に切り換えた。薬剤を変更して4日目の6月15日から解熱した。HAPA-B投与開始日に膿性の喀痰があったがそれ以後は認められていない。なお, 他の感染を示唆する局所症状も認められなかった。一方細菌検査では, 血液, 尿, 便, 咽頭粘液, 喀痰, 胆汁から有意な菌は検出されなかった。HAPA-B投与前の白血球数は 7,800/mm³で GOT, GPT, LAPの値はそれぞれ 84, 136, 243 IU/Lと高く, AL-P値も 337 mU/mlと高値であった。抗生剤変更後の検査所見は, BUN, クレアチニンの値も含め, HAPA

Fig. 3 Clinical course of a patient with pyelonephritis (Case 2, 21y.o.,F)

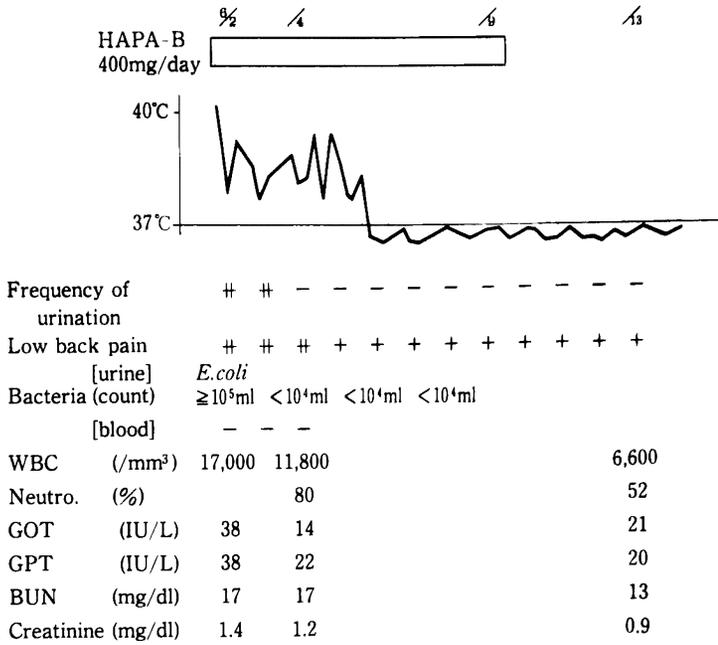
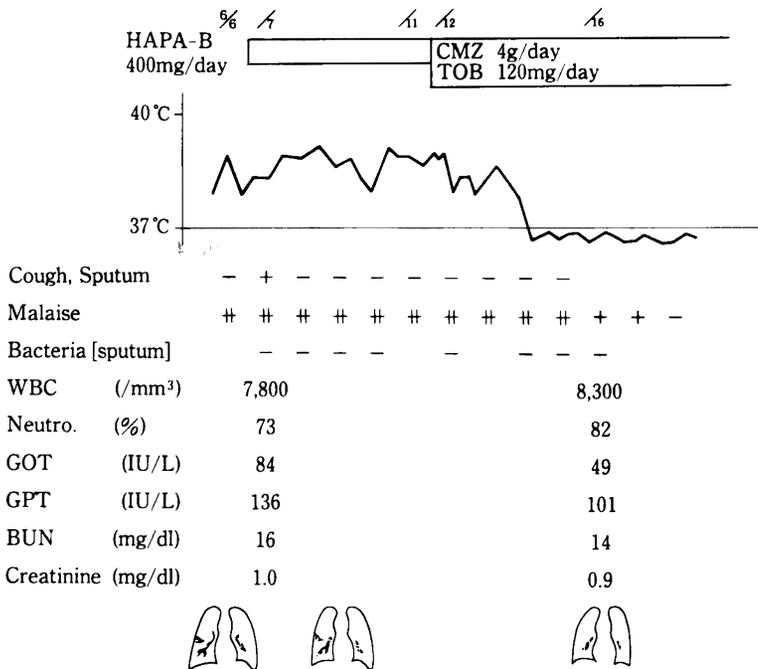


Fig. 4 Clinical course of a patient with pneumonia (Case 3, 60y.o.,M)



-B投与前の値と変わらず、異常変動がなかった。なお、本症例のマイコプラズマ抗体価、寒冷凝集反応値の増加はなかった。

以上の臨床効果をまとめてみると、腎盂腎炎の2例はHAPA-B投与5日目には解熱し、腰痛も軽減して有効と判定した。しかし肺炎例では発熱、自覚症状、胸部X線写真像の改善がなく、無効と判断した。

細菌学的には症例1および2の原因菌は *E. coli* であり、いずれの薬剤感受性もGM(卍)であった。症例1ではHAPA-B投与2日目に尿中の菌数は 10^4 /ml未満になり、3日目には血液から菌が検出されなかった。症例2では投与3日目に尿中の菌数は 10^4 /ml未満になった。症例1および2はHAPA-Bが有効に作用し、菌消失した。症例3からは有意な菌が検出されず、細菌学的効果は判断できなかった。

総合効果は、症例1および2は臨床症状の改善、原因菌の消失があり、HAPA-Bが有効であったと判断したが、症例3は臨床的改善が得られず、細菌学的効果も不明であり、HAPA-Bは無効であったと判定した。

III. 副作用

臨床症状としての副作用は3例ともなく、筋注部の痛みも強くなかった。聴力障害を自覚した症例もなかった。検査成績では症例1の一過性のGOT、GPT値の増加はHAPA-B投与によるものと判断した。他の検査成績に異常変動はなく、症例2および3では全ての検査成績でHAPA-Bの副作用と考えられる変動はみられなかった。

IV. 考察

菌血症を伴う腎盂腎炎、腎盂腎炎、肺炎の3例に

HAPA-Bの単独投与を行い、その臨床的検討を行った。HAPA-Bの *E. coli* に対する抗菌力はGMと同等でAMKより優れていると報告されているが^{2,3)}、原因菌が *E. coli* である腎盂腎炎の2例はHAPA-B投与5日目に解熱し、菌の消失も得られたが、著効とよべる程の効果ではなかった。肺炎症例は原因菌が不明であり細菌学的効果判定ができなかったが、臨床像の改善がえられず、CMZとTOBとの併用で症状の改善を得た。*in vitro*でのHAPA-Bを含むアミノ配糖体系抗生剤とcarbenicillinやpiperacillinとの併用による相乗作用が認められると報告されており^{2,4)}、この症例でもHAPA-Bの単独投与よりむしろ他の抗生物質との併用療法を試みたいとの印象を得た。

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) 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
- 3) 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
- 4) SCHAFER, 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 EVALUATION ON HAPA-B

MASAYOSHI NEGISHI, CHENDEN YOUNG and GOHTA MASUDA

Department of Infectious Disease, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

HAPA-B, a new aminoglycoside antibiotic, was intramuscularly injected (200 mg, twice daily) to three patients (each one case of pyelonephritis, pyelonephritis complicated with bacteremia and pneumonia). HAPA-B was effective in two cases of pyelonephritis and ineffective in a case of pneumonia.

No side effect was observed except transient elevations of S-GOT and S-GPT.