

## HAPA-Bの臨床的検討

東 冬彦・中村 正彦・有川 一美・山上 恵一  
高野 慎・沼佐 創造・船津 雄三  
東京電力病院内科

呼吸器感染症，尿路感染症を中心とした10例にHAPA-Bを投与し，臨床効果，安全性，有用性について検討した。

疾患の内訳は肺炎4例，急性気管支炎1例，扁桃炎1例，急性腎盂腎炎4例である。投与量は全例1日400 mgで筋注投与した。投与日数は5～32日，総投与量は2.0～12.6 gであった。

臨床効果は10例全例に有効であった。細菌学的効果については，菌が検出された5例のうち菌消失をみたのは4例，菌交代が1例のみであった。副作用に関しては，1例で好酸球増多症，1例でGOT・GPTの上昇がみられた。

以上の成績からHAPA-Bは従来のアミノグリコシド系抗生剤と比較しても同様に有用な薬剤と思われる。

近年細菌感染症における起炎菌としてグラム陰性菌の占める割合が大きく，これらの細菌による各種感染症に対して $\beta$ -ラクタム系抗生剤とともにアミノグリコシド系抗生剤（以下AGs）が広く使用されている<sup>1)</sup>。

このたび東洋醸造㈱とエッセクス日本㈱で共同開発されたAGs系抗生剤のHAPA-Bは，

1. 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'')などにより不活性化されない<sup>2)</sup>。
2. AMKの6位のNH<sub>2</sub>基を修飾する新しく発見されたアセチル転移酵素に対して安定である<sup>3)</sup>。

などの点からAGs系薬剤の中では耐性菌が最も少ない部類に入る薬剤と考えられる。

今回われわれは内科領域の各種感染症に対しHAPA-Bを使用したのでその成績を報告する。

### I. 対象ならびに方法

対象は各種感染症10例で，すべて入院患者である。試験期間は昭和58年12月28日から59年5月17日まで約6ヶ月間である。

疾患の内訳は肺炎4例，急性気管支炎1例，扁桃炎1例，急性腎盂腎炎4例である。

性別は男性3例，女性7例，年齢は20歳から86歳までで平均年齢は54.2歳である。

基礎疾患は6例に認められ，その内訳は気管支喘息3例，脳梗塞1例，嚢胞腎1例，狭心症1例であった。

対象となった10例においては抗生剤投与前に薬剤アレ

ルギーやその他のアレルギーの既往歴はなく，本剤の皮内反応も全例陰性であった。

起炎菌は肺炎4例のうち1例で*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)が検出されたが，3例では不明であった。気管支炎の起炎菌は不明，扁桃炎の起炎菌は*S. aureus*であった。急性腎盂腎炎4例中3例は*Escherichia coli* (*E. coli*)によるものであり，1例では尿培養を実施しなかったため起炎菌不明であった。

薬剤の投与方法は10例とも1日200 mgを1日2回筋肉内に注射した。投与期間は5～32日にわたっており，総投与量は2.0～12.6 gにわたっている。

効果判定基準として呼吸器感染症では臨床症状，胸部レントゲン写真，検査成績の推移により判定し，尿路感染症では尿中起炎菌の消失，臨床症状，検査成績の推移で判定した。

### II. 成績

Table 1に全例の治療効果を示したがその成績をみると10例全例に有効であった。起炎菌が判明している5例（症例3, 6, 7, 8, 10）のうち1例（症例3）で*S. aureus*から*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) および*Achromobacter xylosoxidans* (*A. xylosoxidans*) に菌交代がみられた。他の4例では起炎菌の消失をみた。

### III. 副作用

HAPA-B投与による皮疹，悪心，嘔吐や，投与を中止す

Table 1 Clinical effect of HAPA-B

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative bacteria	Daily dose (mg)	Duration (day)	Clinical effect	Side effect
1	S. M.	47	M	Pneumonia	-	N. F.	400	32	Good	-
2	S. Y.	86	M	Pneumonia	Cerebral infarction	N. D.	400	8	Good	-
3	N. T.	74	F	Pneumonia	Asthma bronchiale	<i>S. aureus</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> <i>A. xylosoxidans</i>	400	11	Good	-
4	M. J.	32	F	Pneumonia	Asthma bronchiale	N. F.	400	16	Good	Eosino. ↑
5	S. T.	81	F	Bronchitis	Angina pectoris	N. F.	400	9	Good	-
6	K. M.	26	M	Tonsillitis	-	<i>S. aureus</i>	400	5	Good	GOT ↑ GPT ↑
7	N. H.	56	F	Pyelonephritis	Asthma bronchiale	<i>E. coli</i>	400	12	Good	-
8	B. N.	79	F	Pyelonephritis	-	<i>E. coli</i>	400	9	Good	-
9	K. H.	41	F	Pyelonephritis	Cystic kidney	N. D.	400	12	Good	-
10	F. K.	20	F	Pyelonephritis	-	<i>E. coli</i>	400	9	Good	-

N. F. : Normal Flora

N. D. : Not Done

Table 2 Laboratory findings

Case	Daily dose (mg) × Duration (days)	Hb (g/dl)		RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)		GOT (I. U.)		GPT (I. U.)		Al-p (I. U.)		Side effect
		B.	A.	B.	A.	B.	A.	B.	A.	B.	A.	B.	A.	B.	A.	B.	A.	
1	400×32	13.8	13.8	414	440	7,700	5,200	0.8	0.8	12	15	12	20	8	18	149	137	-
2	400×8	11.7	12.3	340	350	4,400	4,000	1.1	0.9	22	26	18	17	9	14	479	743	-
3	400×11	13.5	13.1	445	431	6,400	4,000	0.5	0.5	17	21	20	16	8	8	162	150	-
4	400×16	12.7	12.7	449	452	6,800	13,000	0.7	0.7	10	10	17	18	18	32	215	215	Eosino. ↑
5	400×9	11.4	12.4	350	359	6,300	7,500	0.7	0.6	15	15	16	17	10	11	297	288	-
6	400×5	14.7	14.9	482	500	13,000	4,200	1.1	1.0	13	12	29	50	35	117	-	188	GOT ↑ GPT ↑
7	400×12	15.3	14.3	531	492	3,600	2,800	1.0	0.8	18	13	24	26	13	21	220	319	-
8	400×9	10.7	12.0	335	383	4,600	2,800	0.6	0.6	18	14	20	21	12	11	128	137	-
9	400×12	11.7	12.7	392	432	10,500	6,200	0.8	0.6	12	14	25	11	62	22	739	397	-
10	400×9	12.6	11.0	431	408	16,300	7,100	1.0	0.8	12	11	12	14	5	18	142	117	-

B. : Before

A. : After

るほどの注射時の筋肉痛はみとめられなかった。

本剤の諸検査成績への影響をみる目的で本剤投与前後で末梢血 (Hb, 赤血球数, 白血球数), 血清クレアチニン, BUN, GOT, GPT, Al-P について検査し, その成績を Table 2 に示した。

症例 4 の気管支喘息に併発した肺炎の 1 例において, 本剤投与前には好酸球が 20% であったが投与中に 51% まで増加した。気管支喘息は本剤投与中に軽快しているので, この好酸球増多は本剤による影響が考えられる。なお, 投

与終了 3 日後には, 9% になっている。症例 6 の扁桃炎の例では GOT, GPT の軽度の上昇がみられたが, いずれも投与後正常化した。

#### IV. 考 察

従来, 感染症の原因菌の主役はグラム陰性桿菌であり, ことに糖尿病, 肝硬変, 悪性腫瘍などの基礎疾患のある患者におけるいわゆる opportunistic infection が問題となっ

ている<sup>1)</sup>。しかし第三世代セフェム系抗生剤などの使用頻度が増えたこともあり、ここ数年来再びグラム陽性菌による感染症の頻度が増加してきている<sup>4,5)</sup>。

今回われわれは、新たに開発された AGs 系抗生剤の HAPA-B を各種感染症において検討したが、本剤は他の AGs 製剤よりも耐性菌が少なく、抗菌力の面でもグラム陽性菌、グラム陰性桿菌に対し幅広い抗菌作用を示す<sup>2,6-8)</sup>。

今回の成績でも *S. aureus* による感染症 2 例において臨床的に有効であった。

以上の成績より、HAPA-B は幅広い抗菌スペクトルを有し、近年問題になっている opportunistic infection に対しても優れた効果を示すのみならず、数年来再び増加傾向にあるグラム陽性菌に対しても有効であり、今後期待できる抗生剤と思われる。

#### 文 献

- 1) 東 冬彦, 藤森一平: 新しい抗生物質, 化学療法剤. 内科, 44: 795~801, 1979
- 2) 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
- 3) MOROHOSHI, T. ; M. TORIYA, S. YOKOIYAMA, K. FUJIMOTO & K. HAYANO : The acetylation of 6'-amino group of amikacin by a new enzyme prepared from *Serratia* sp.. J. Antibiotics 37 : 1687~1691, 1984
- 4) 池本秀雄, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について(1982年). Jap. J. Antibiotics 37 : 1241~1261, 1984
- 5) 国井乙彦: 抗生物質の最近の動向. 治療 67 : 771~775, 1985
- 6) 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
- 7) MILLER, G. H. ; P. J. S. CHIU & J. A. WAITZ : Biological activity of Sch 21420, the 1-N-S- $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -aminopropionyl derivative of gentamicin B. J. Antibiotics 31 : 688~696, 1978
- 8) NEU, H. C. & K. P. FU : 1-N HAPA gentamicin B, a new aminoglycoside active against gentamicin resistant isolates - activity compared to other aminoglycoside. J. Antibiotics 31 : 385~393, 1978

## CLINICAL STUDIES ON HAPA-B

FUYUHIKO HIGASHI, MASAHIKO NAKAMURA, KAZUMI ARIKAWA, KEIICHI YAMAGAMI,  
MAKOTO TAKANO, SOZO NUMASA and YUZO FUNATSU  
Department of Internal Medicine, Tokyo Denryoku Hospital

HAPA-B is a new aminoglycoside derivative with broad antibacterial spectrum (Gram positive bacteria, Gram negative bacteria).

HAPA-B was administered intramuscularly to 10 patients (pneumonia 4 cases, acute bronchitis 1 case, tonsillitis 1 case, acute pyelonephritis 4 cases) at daily dose of 400 mg and good response were obtained in all cases (100%). HAPA-B was effective in 2 cases with Staphylococcal infection.

Eosinophilia was noted in 1 case. One case demonstrated a transient elevation of serum transaminase levels.