

HAPA-Bの臨床的研究

佐野 靖之・加藤真砂子・宇野 裕子
伊藤 敏雄・石橋 弘義・可部順三郎
国立病院医療センター呼吸器科

慢性の呼吸器感染症7例に対して、新しいアミノ配糖体系抗生剤 HAPA-B の臨床的効果ならびに有用性を検討した。またこのうち3例は、尿路感染症を併発していたので併せて検討した。

1. 慢性の呼吸器感染症の7例の内訳は、慢性気管支炎3例、びまん性汎細気管支炎2例および気管支拡張症を基礎疾患とする感染症2例であった。
2. 臨床的効果は、呼吸器感染症に対して4例有効、2例やや有効、1例無効の成績であった。尿路感染症に対しては、全例著効及び有効であった。
3. 起炎菌別でみた臨床効果では、*P. aeruginosa* 感染症4例（1例 *C. freundii* との混合感染）に対しては2例有効、*H. influenzae* 2例に対しては全例有効、*C. freundii* 1例と *Streptococcus* D group 1例に対してはそれぞれ有効であった。
4. 副作用は全例に認められなかった。

HAPA-Bは米国シエリング社が開発した新しいアミノ配糖体系抗生剤で、Gentamicin Bを出発物質として1位のアミノ基をhydroxyaminopropionyl化してえられる半合成抗生剤である¹⁾。Fig. 1に構造を示す。HAPA-Bは従来のアミノ配糖体系抗生剤に比べ、耐性パターンの特異性、腎毒性、聴器毒性及び神経一筋伝達抑制の軽減という点で優れた特徴が認められている²⁾。我々は、今回、尿路感染症を併発していた3例を含む慢性の呼吸器感染症7例に対して本剤を投与し、臨床的効果及び有用性について検討したのでその成績を報告する。

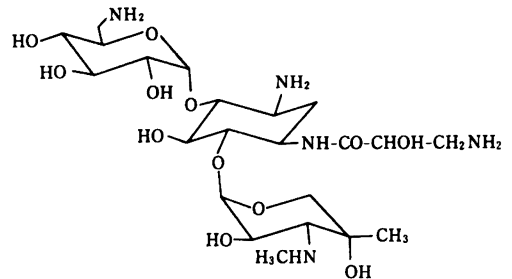
I. 対象ならびに投与方法

HAPA-Bを投与した症例及び投与方法をTable 1に一括して示した。

対象は昭和59年1月から12月までに国立病院医療センターに入院した慢性呼吸器感染症7例で、年齢は28歳から76歳までの男子3名、女子4名であり、ほとんどが中、高齢者であった。その内訳は、慢性気管支炎3例、びまん性汎細気管支炎2例、気管支拡張症に併発した気管支肺炎1例及び気管支拡張症の急性増悪に伴う症例が1例であった。これらのうち尿路感染症を合併していた症例が3例あった（症例1、症例6、症例7）。

起炎菌が推定された症例は、呼吸器感染症では *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) の単独感染3例、*Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 2例、*P. aeruginosa* と *Citrobacter freundii* (*C. freundii*) の混合感染1例、尿路感染症では *C. freundii* 1例、*Streptococcus* D

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



group 1例であった。

症例4、症例5より分離された *P. aeruginosa* と *C. freundii* および *P. aeruginosa* に対しては、HAPA-B, GM, AMKのMICを日本化学療法学会標準法³⁾にて測定した。

投与方法は、1日400mgを2回に分割して筋注した。投与期間は9日から14日間、総投与量は3.6gから5.6gであった。

II. 効果判定

著効、有効、やや有効、無効の4段階に分け、その指標は自他覚所見、起炎菌の消長、その他の検査所見のほか呼吸器感染症では胸部レ線像、尿路感染症では尿所見に重きをおいて総合的に判定した。

Table 1-1 Clinical results of chronic respiratory tract infection with HAPA-B

Case No.	Name	Sex Age B.W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Organism		Dose (mg×times × days)	Clinical effect	Side effect
				Before	After			
1	K.Y.	F 75 45	Acute exacerbation of bronchiectasia (Bronchiectasia)	<i>P.aeruginosa</i> #	<i>P.aeruginosa</i> +	200×2×14	Fair	-
2	M.O.	M 28 47	Diffuse panbronchiolitis (-)	<i>H.influenzae</i> #	-	200×2×9	Good	-
3	H.S.	M 67 52	Bronchopneumonia (Bronchiectasia)	<i>H.influenzae</i> +	-	200×2×10	Good	-
4	H.Y.	F 62 48	Chronic bronchitis (-)	<i>C.freundii</i> # <i>P.aeruginosa</i> #	<i>C.freundii</i> + <i>P.aeruginosa</i> + <i>C.albicans</i> +	200×2×9	Good	-
5	I. I.	M 50 42	Diffuse panbronchiolitis (-)	<i>P.aeruginosa</i> #	<i>P.aeruginosa</i> #	200×2×11	Poor	-
6	T.S.	F 69 50	Chronic bronchitis (-)	Normal flora	Normal flora	200×2×10	Fair	-
7	T.G.	F 76 45	Chronic bronchitis (-)	<i>P.aeruginosa</i> +	-	200×2×12	Good	-

Table 1-2 Clinical results of urinary tract infection with HAPA-B

Case No.	Name	Sex Age B.W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Organism		Dose (mg×time × days)	Clinical effect	Side effect
				Before	After			
1	K.Y.	F 75 45	Acute cystitis (Bronchiectasia)	<i>C.freundii</i> 10 ⁷ /ml	-	200×2×14	Excellent	-
6	T.S.	F 69 50	Acute cystitis (Chronic bronchitis)	Unknown	Unknown	200×2×10	Good	-
7	T.G.	F 76 45	Acute cystitis (Chronic bronchitis)	<i>Streptococcus</i> D group 10 ⁷ /ml	-	200×2×12	Excellent	-

III. 結 果

1) 臨床効果

Table 1 に示した様に、総合効果判定は、慢性気管支炎

の3例では2例有効、1例やや有効であった。びまん性汎細気管支炎の2例では1例有効、1例無効であった。気管支拡張症を基礎疾患とする2例では1例有効、1例やや有効であった。同時に検討した急性膀胱炎の3例は、尿所見の著

明な改善が認められ、著効2例、有効1例であった。

症例1は基礎疾患に気管支拡張症を有し、当院で以前より入退院を繰り返していた患者である。昭和58年12月喀痰量の増加、咳嗽・呼吸困難等が増強し気管支拡張症の二次感染と診断されて当院に再入院した。喀痰中の *P. aeruginosa* は以前より検出されていたが、14日間 HAPA-B を投与することによって菌の減少、咳嗽の減少、白血球数の減少 (12,800 → 6,700/mm³) 等がみられたが、胸部レ線像は不変で臨床症状も著明な改善がみられなかった為やや有効と判定した。

症例2は喀痰中より *H. influenzae* が検出されたびまん性汎細気管支炎の初期症状を呈した患者である。HAPA-B の9日間投与で胸部レ線の斑点状陰影像はあまり改善がみられなかったが、菌の消失、咳嗽・呼吸困難等の臨床所見の改善がみられた為総合効果は有効とした。

症例3は基礎疾患に気管支拡張症を有し急性気管支肺炎を併発した患者であり、喀痰中より *H. influenzae* が多量に検出されていた。AMPC 1日2g を7日間投与したが無効のため HAPA-B に変更して10日間投与した。起炎菌の消失、喀痰量の減少、咳嗽・呼吸困難等の改善、胸部レ線の陰影像の減少、CRP (3.2 → 0.8)・白血球数 (12,400 → 8,600/mm³) の減少がみられたため有効と判定した。

症例4は血痰を主訴として来院し、喀痰中より *P.*

aeruginosa, *C. freundii* が検出され慢性気管支炎と診断された患者である。HAPA-B を9日間投与し、起炎菌の減少、喀痰および咳嗽等の臨床所見の改善が著明にみられた為総合効果は有効とした。

症例5は昭和56年より当院にて入退院を繰り返していた難治性のびまん性汎細気管支炎の患者である。肺全体にわたってびまん性の浸潤陰影像の増強がみられ、喀痰中より *P. aeruginosa* が検出されていた。HAPA-B を11日間投与したが白血球数・CRP・血沈等の検査所見が不変 (白血球数 11,500 → 9,900/mm³, CRP 11.7 → 10.2, 血沈 112

Table 2 *In vitro* susceptibility : MIC
Inoculum size : 10⁶ cells/ml

Case No.		Organism	MIC (μg/ml)		
			HAPA-B	GM	AMK
4	B	<i>P. aeruginosa</i>	6.25	3.13	6.25
	B	<i>C. freundii</i>	100	100	100
5	B	<i>P. aeruginosa</i>	3.13	3.13	3.13

B : before

Table 3 Laboratory data before and after HAPA-B treatment

Case NO.		Blood count				Liver function			Renal function		Urine	
		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	Al-P (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Protein	Sugar
1	B	493	14.8	44.9	12,800	58	42	73	8	0.6	—	—
	A	471	14.1	43.3	6,700	55	39	76	9	0.6	—	—
2	B	505	15.1	45.8	6,100	29	19	103	8	1.4	—	—
	A	534	16.2	48.5	5,900	46	16	95	9	1.3	—	—
3	B	490	15.3	47.6	12,400	16	16	66	12	0.9	—	—
	A	440	13.6	42.4	8,600	29	26	72	12	1.1	—	—
4	B	387	11.5	36.8	7,000	24	18	95	21	0.9	—	—
	A	381	11.5	36.2	7,400	29	25	105	23	1.0	—	—
5	B	408	11.7	37.0	11,500	32	38	118	14	1.0	—	—
	A	380	11.1	35.1	9,900	29	46	112	10	0.9	—	—
6	B	334	10.2	31.4	7,700	20	11	76	17	0.9	—	—
	A	373	11.2	33.6	7,500	23	8	78	16	0.8	—	—
7	B	437	13.4	38.9	9,500	26	14	74	8	0.6	—	—
	A	432	13.5	38.6	9,100	23	12	74	7	0.6	—	—

B: before A: after

→128 mm/hr)であり、菌の消失もなく臨床的に効果が認められず無効と判定した。

症例6は慢性気管支炎の急性増悪で以前より入院を繰り返している患者である。昭和59年11月下旬高熱と右中肺野の肺炎像が認められノフロキサシン600mgを14日間投与したが十分な効果が得られなかった為、HAPA-Bに変更して10日間投与を行った。喀痰量の減少、呼吸音の改善などがみられたが胸部レ線の陰影像は不変であり、血沈・CRPの検査所見も軽度改善のみであったのでやや有効と判定した。起炎菌は検出されておらず、細菌学的効果は不明であった。

症例7は10年前より慢性気管支炎の急性増悪を繰り返しており、今回咳嗽、呼吸困難、膿性痰の喀出を訴え昭和59年12月に当院に入院した。喀痰中からは*P. aeruginosa*が検出された。12日間HAPA-Bを投与し、喀痰量の減少、呼吸困難の改善、湿性ラ音の消失、胸部レ線の陰影像の改善ならびに*P. aeruginosa*の消失がみられた為有効と判定した。

2) 細菌学的効果

P. aeruginosa 単独感染の3例では1例消失、1例減少、1例不変であった。不変の1例はびまん性汎細気管支炎の難治性の患者で、臨床的にも無効な症例であった。この症例の*P. aeruginosa*のMICは3.13 µg/ml (Table 2)であり、細菌学的効果も期待される値であったが、無効であった。*H. influenzae*の2例はいずれも菌の消失がみられ、臨床的にも有効であった。*P. aeruginosa*, *C. freundii*の混合感染ではMICがそれぞれ6.25 µg/ml, 100 µg/ml (Table 2)にもかかわらず菌の減少がみられ、臨床的にも改善が認められた為、有効とした。尿路感染症の*C. freundii*, *Streptococcus D group*の単独感染では、いずれも菌の消失がみられた。

3) 副作用ならびに臨床検査値

HAPA-B投与前後における血液学的検査、肝機能および腎機能検査の結果をTable 3に示し、副作用をTable 1に示すが、本剤に基づくと考えられる異常はみられなかった。

IV. 考 察

*Micromonospora purpurea*の生産するGentamicin Bを出発物質として、1位のアミノ基をhydroxyamino-propionyl化し合成された¹⁾新しいアミノ配糖体系抗生剤HAPA-Bは、グラム陽性菌、グラム陰性菌及びMycobacteriumに対し幅広い抗菌スペクトルを有し、特に*Escherichia coli* (*E. coli*), *C. freundii*, *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*), *Serratia marcescens* (*S. marcescens*)に対しては、他のアミノ配糖体系抗生剤に比べ優れた抗菌力を有することが知られている²⁾。またHAPA-Bはアミ

ノ配糖体系抗生剤不活化酵素に対して極めて安定であることや、アミノ配糖体系抗生剤耐性菌に対して優れた効果を有していることなどが特徴として報告されている³⁾。諸星、五島らは、*S. marcescens*の生産する不活化酵素を検討した結果、AMK, TOB, DKBを不活化するが、HAPA-B, GM-C₂は不活化しない新しいタイプの不活化酵素を報告している⁴⁾。

一方、アミノ配糖体系抗生剤の使用に際して、従来より毒性、特に腎毒性、聴器毒性、神経-筋伝達抑制などが問題となっているが、HAPA-Bはこれらの毒性に対して最も弱い部類のアミノ配糖体系抗生剤であることが報告されており⁵⁾、より安全に使用しうる薬剤と考えられている。

近年呼吸器感染症においては、β-lactam系抗生剤及びアミノ配糖体系抗生剤に対する耐性菌の増加傾向に伴い、難治性の呼吸器感染症も増加する傾向がみられ、新しい有用な抗生剤の開発が待たれている現状である。

さて、今回我々は慢性の呼吸器感染症7例に対しHAPA-Bを投与し、臨床効果及び有用性について検討した。*H. influenzae*が起炎菌として考えられた2例に対しては、菌も消失し有効であった。この2例はびまん性汎細気管支炎と気管支拡張症の慢性の難治性呼吸器感染症であったが、起炎菌が*H. influenzae*であるような症例に対しては、本剤が有効な薬剤となる可能性がある。*P. aeruginosa*が起炎菌と考えられた慢性の呼吸器感染症では、2例有効、1例やや有効、1例無効であった。細菌学的効果は1例消失、2例減少、1例不変であった。*P. aeruginosa*を起炎菌とする慢性の呼吸器感染症に対しては、本剤は50%の有効率であったが、対象患者がいずれも難治性の慢性の呼吸器感染症であること、高齢者が多かったこと等の背景因子を考慮すると、4例中2例に有効であったことは本剤の有用性を示唆するものと思われる。また尿路感染症の3例では、菌の消失(*C. freundii*, *Streptococcus D group*)が認められ、尿所見の改善も著明であり、症例数は少ないが尿路感染症に対しても本剤は有用であると考えられた。

本剤は1日400mgを9日から14日間投与したが、本剤に基づく副作用や臨床検査値の異常は認められず、安全性の高い薬剤であると考えられた。

以上より、HAPA-Bは有効性、安全性の面から呼吸器感染症ならびに尿路感染症に対して有用な薬剤である。

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) 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) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 : 1~2, 1975
 - 4) JONES, R. N. ; 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 12984 clinical bacterial isolates. Curr. Microbiol. 1 : 359~364, 1978
 - 5) 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
 - 6) MOROHOSHI, T. ; M. TORIYA, S. YOKOIYAMA, K. FUJIMOTO, K. HAYANO, S. GOTO & A. TSUJI : The acetylation of 6'-amino group of amikacin by a new enzyme prepared from *Serratia* sp.. J. Antibiotics 37 : 1687~1691, 1984

CLINICAL STUDY OF HAPA-B

YASUYUKI SANO, MASAKO KATO, YUKO UNO,
TOSHIO ITO, HIROYOSHI ISHIBASHI and JUNZABURO KABE
Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital

Laboratory and clinical investigations on HAPA-B, a newly developed aminoglycoside antibiotic, were performed for 7 patients with respiratory tract infection.

1) The subjects were mostly middle-aged and senile patients with chronic respiratory tract infection, consisted of 3 patients of chronic bronchitis, 2 patients of acute exacerbation of bronchiectasia and 2 patients of diffuse panbronchiolitis. Among them, 3 patients had urinary tract infection simultaneously.

2) Among the 7 patients, the clinical response was good in 4, fair in 2 and poor in 1.

The clinical response of urinary tract infection were excellent or good.

3) Neither adverse reaction nor abnormal laboratory findings associated with HAPA-B were observed during the course of treatment.