

HAPA-B の臨床的検討

美田 誠二・小林 芳夫・藤森 一平

川崎市立川崎病院内科

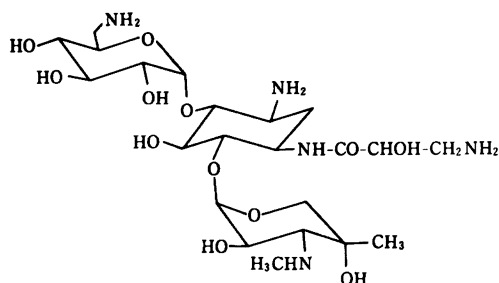
新しく開発されたアミノ配糖体剤 HAPA-B の臨床的検討を行った。呼吸器感染症 5 例(肺炎 4 例, 慢性気管支炎急性増悪 1 例), 尿路感染症 4 例(急性腎盂腎炎 1 例, 慢性腎盂腎炎急性増悪 3 例)の計 9 例を対象に, HAPA-B 1 回 200 mg を 1 日 2 回, 14 日間筋注し, その臨床的効果, 安全性等につき検討した。

結果は, 呼吸器感染症 5 例では, 肺炎 3 例が有効, *P. aeruginosa* による慢性気管支炎急性増悪 1 例がやや有効, 肺炎 1 例が無効であり, 尿路感染症 4 例では, *E. coli* による急性腎盂腎炎 1 例および慢性腎盂腎炎急性増悪 2 例の計 3 例が有効, *E. coli* による慢性腎盂腎炎急性増悪 1 例が無効であり, 9 例全体での有効以上の有効率は 67% であった。

副作用は, 臨床的には認めなかったが, 1 例で, 本剤投与後 14 日目に尿蛋白の増加(±→+)を認め, 本剤投与中止後 7 日目に尿蛋白陰性となり本剤の関与が推測された。

新しく開発された注射用アミノ配糖体剤である HAPA-B は, Gentamicin B の 1 位の NH₂ 基に hydroxyaminopropionyl 基を導入しアシル化することにより得られる (Fig. 1)^{1,2)}。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して抗菌作用を示す一方, わずかに AAC (6')-4 および AAD (4') の不活化を受けるが, 他のアミノ配糖体不活化酵素によっては不活化を受けないことが知られている^{3,4)}。今回, 著者らは本剤を呼吸器感染症ならびに尿路感染症に投与する機会を得, その臨床的効果, 安全性等につき検討を加えたので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



I. 対象ならびに投与方法

対象は, 昭和 58 年 7 月から同 59 年 1 月までの川崎市立川崎病院内科の入院患者にみられた呼吸器感染症 5 例(肺炎 4 例, 慢性気管支炎急性増悪 1 例), 尿路感染症 4 例(急性腎盂腎炎 1 例, 慢性腎盂腎炎急性増悪 3 例)の計 9 例である。投与症例は Table 1 に示した。性別は男 6 例, 女 3

例, 年齢は 30 歳代 3 例, 50 歳代 2 例, 60 歳代 3 例, 70 歳代 1 例であった。基礎疾患を 7 例に認め, その内訳は, 脳血管障害 3 例, 糖尿病 2 例, 高血圧症, 気管支拡張症各 1 例であった。また慢性腎盂腎炎急性増悪の 3 例(症例 7, 8, 9)は, 膀胱留置カテーテル設置例であった。

各症例の原因菌は, 呼吸器感染症では *P. aeruginosa* 1 例, 原因菌不明 4 例, 尿路感染症では, 全例 *E. coli* であった。

HAPA-B は, 1 回 200 mg 1 日 2 回筋注投与し, 投与期間は 14 日間で, 総投与量は 5.6 g であった。

細菌学的効果の判定は, 原因菌が明らかな場合, 消失 (Eradicated), 減少 (Decreased), 不変 (Unchanged), 菌交代 (Alternated) とし, 原因菌が不明の場合, 不明 (Unknown) とし, 5 段階で行った。

臨床効果の判定は以下の如く 4 段階にて行った。

著効 (Excellent): 本剤投与後すみやかに原因菌の消失をみ, 臨床的に自・他覚症状の著明な改善をみたもの。

有効 (Good): 本剤投与により原因菌の消失ないし明らかな減少をみ, 臨床的に自・他覚症状の改善をみたもの。原因菌不明の場合は, 本剤投与後完全解熱をふくめ明らかな臨床症状の改善をみたもの。

やや有効 (Fair): 本剤投与により原因菌の消失ないし減少をみるが, 臨床症状の改善が明らかでないもの, あるいは菌交代はあっても臨床症状の改善をみたもの。

無効 (Poor): 本剤投与により原因菌は消失せず, 臨床症状の改善がみられないもの。

分離菌の MIC を日本化学療法学会標準法に従い, 栄研化学戸田研究所にて測定した。対照薬剤には Gentamicin (GM), Amikacin (AMK) を用いた。

Table 1 Summary of cases treated with HAPA-B

No.	Case	Age Sex	Infection	Primary disease	HAPA-B				Specimen	Isolates		Effect			Side effect	Remarks
					Daily dose (mg×time)	Duration (days)	Total dose (g)	Administ- ration route		Before treatment	After treatment	Bacterio- logical	Clinical	Total		
1	S.H.	54 M	Pneumonia	Hypertension	200×2	14	5.6	i.m.	Sputum	Normal flora	Unknown	Unknown	Good	Good	—	
2	K.S.	53 M	Pneumonia	Diabetes mellitus	200×2	14	5.6	i.m.	Sputum	Normal flora	Normal flora	Unknown	Good	Good	—	
3	F.Y.	36 M	Pneumonia	—	200×2	14	5.6	i.m.	Sputum	Normal flora	Unknown	Unknown	Good	Good	—	Proteinuria ±→#
4	G.S.	35 M	Pneumonia	—	200×2	14	5.6	i.m.	Sputum	Normal flora	Unknown	Unknown	Poor	Poor	—	
5	S.Y.	34 M	Chronic bronchitis	Bronchiec- tasia	200×2	14	5.6	i.m.	Sputum	<i>P. aerugi-</i> <i>nosa</i>	—	Eradicated	Fair	Fair	—	
6	O.K.	67 F	Acute pyelonephritis	Diabetes mellitus	200×2	14	5.6	i.m.	Urine	<i>E.coli</i> > 10 ⁵ /ml	—	Eradicated	Good	Good	—	Urinary indwelling catheter
7	K.H.	68 F	Chronic pyelonephritis	Cerebral infarction Parkinsonian syndrome	200×2	14	5.6	i.m.	Urine	<i>E.coli</i> > 10 ⁵ /ml	—	Eradicated	Good	Good	—	
8	Y.C.	68 F	Chronic pyelonephritis	Cerebral infarction	200×2	14	5.6	i.m.	Urine	<i>E.coli</i> > 10 ⁵ /ml	—	Eradicated	Good	Good	—	Urinary indwelling catheter
9	N.M.	70 M	Chronic pyelonephritis	Cerebral infarction	200×2	14	5.6	i.m.	Urine	<i>E.coli</i> > 10 ⁵ /ml	<i>P. aerugi-</i> <i>nosa</i> > 10 ⁸ /ml ↓ <i>Enterococ-</i> <i>cus</i> > 10 ⁵ ml	Alternated	Poor	Poor	—	Urinary indwelling catheter

Fig. 2 Case 2 K.S. 53y/o, M, Pneumonia

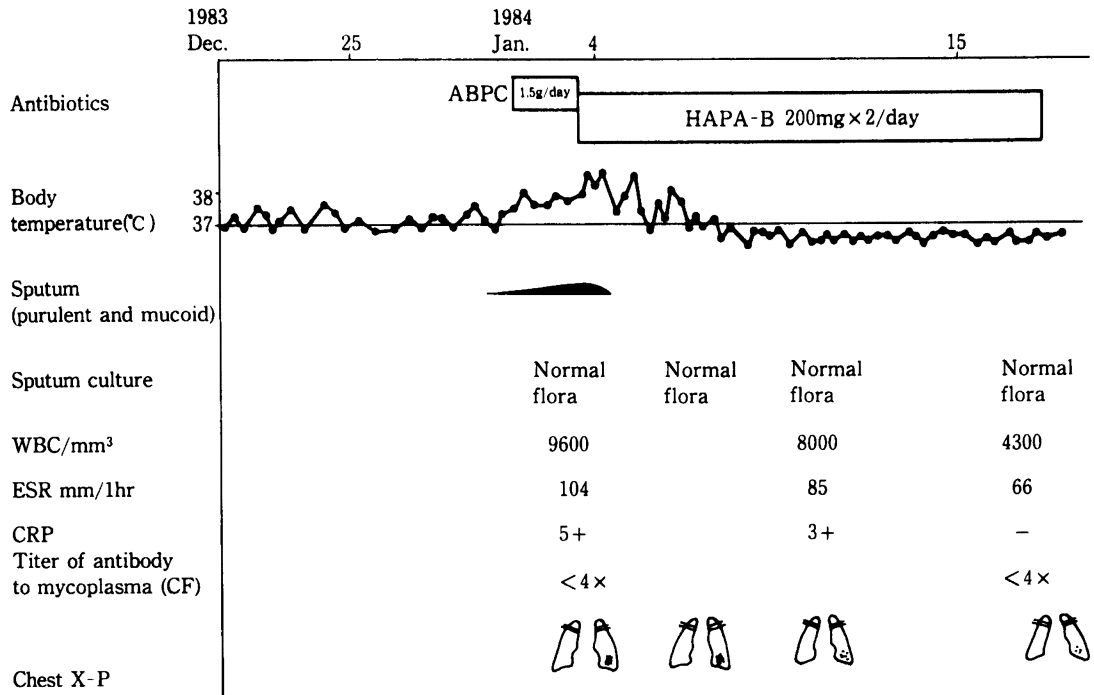
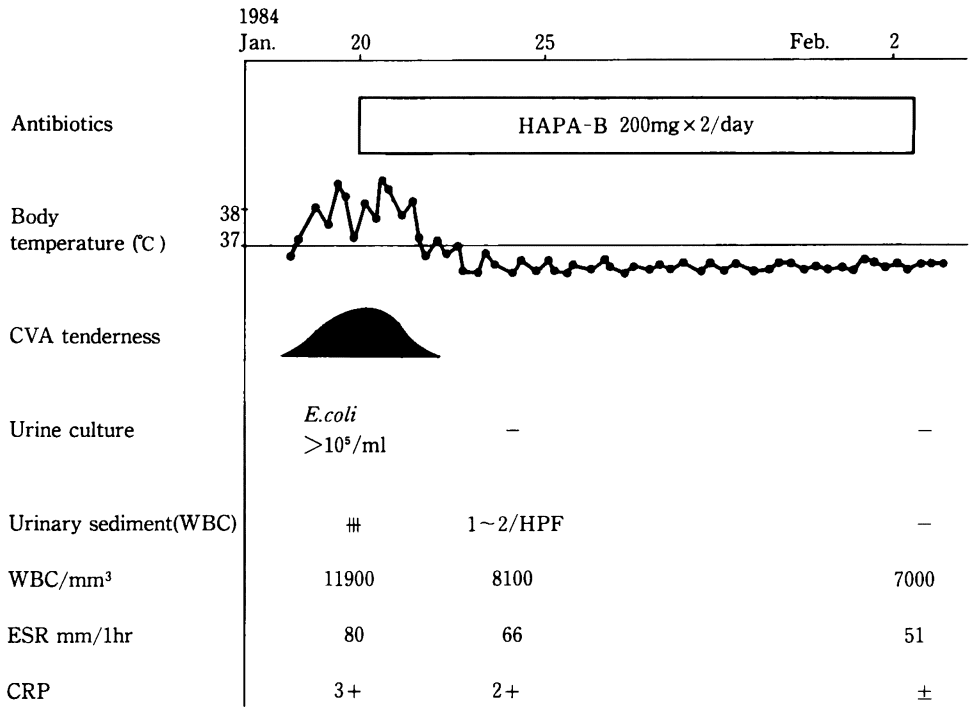


Fig. 3 Case 8 Y.C. 68y/o, F, Chronic pyelonephritis



II. 成 績

1. 治療効果 (Table 1)

細菌学的効果は Table 1 で示した如く、呼吸器感染症 5 例では、*P. aeruginosa* の 1 例は菌消失で、他の 4 例は、原因菌不明のため細菌学的効果不明であった。尿路感染症 4 例では、全例で *E. coli* が原因菌であり、このうち 3 例では菌消失し、他の 1 例は、*E. coli* より *P. aeruginosa* さらに *Enterococcus* へと菌交代を示した。以上 9 例中原因菌不明の 4 例を除く 5 例での菌消失は 4 例に認め、菌消失率は 80% であった。

臨床的効果は、呼吸器感染症 5 例では、肺炎 (原因菌不明) 3 例が有効、慢性気管支炎急性増悪 (*P. aeruginosa*) 1 例がやや有効、肺炎 (原因菌不明) 1 例が無効であり、呼吸器感染症における本剤の有効以上の有効率は 60% であった。尿路感染症 4 例では、急性腎盂腎炎 (*E. coli*) 1 例および慢性腎盂腎炎急性増悪 (*E. coli*) 2 例の計 3 例が有効、慢性腎盂腎炎急性増悪 (*E. coli*) 1 例が無効であり、尿路感染症における本剤の有効以上の有効率は 75% であった。以上を総合した臨床効果判定では、9 例中有効 6 例、やや有効 1 例、無効 2 例であり、有効以上の有効率は 67% であった。次に主な症例を呈示する。

症例 2 K. S., 53 歳, 男, 肺炎 (Fig. 2)

昭和 58 年 12 月 21 日より、咳嗽、発熱、全身倦怠感等出現し、同月 30 日当院救急外来受診、感冒薬を投与されたが症状持続するため、昭和 59 年 1 月 2 日から ABPC 1.5 g/日に変更された。しかし膿粘性痰、胸部 X 線で左肺野に異常陰影を認め肺炎と診断し、同月 4 日入院、本剤 1 回 200 mg, 1 日 2 回の筋注投与を開始した。同日の喀痰培養では、Normal flora のみであった。投与 2 日後、膿粘性痰は消失し、4 日後には解熱を認め、以後、胸部 X 線所見およびその他自覚症状も軽快し、同月 17 日本剤の投与を打ち切った。以上より、本例において本剤は有効と判定した。

症例 8 Y. C., 68 歳, 女, 慢性腎盂腎炎急性増悪 (Fig. 3)

昭和 58 年 12 月 20 日より、脳梗塞後遺症のため川崎市立川崎病院内科に入院中であり、排尿障害のため膀胱留置カテーテルを挿入していた。昭和 59 年 1 月 18 日より、悪寒、発熱、肋骨脊椎角圧痛、尿混濁等を認めたため、同月 20 日より本剤 1 回 200 mg 1 日 2 回筋注投与を開始した。1 月 19 日の尿培養では *E. coli* $>10^5$ /ml を検出した。本剤投与 3 日目には、尿培養で菌消失となり、解熱、尿混濁および肋骨脊椎角圧痛の改善等を認め、本剤の有効例と判定した。

症例 9 N. M., 70 歳, 男, 慢性腎盂腎炎急性増悪

昭和 58 年 8 月 6 日より、脳梗塞のため川崎市立川崎病院内科に入院中であり、神経因性膀胱による排尿障害のため膀胱留置カテーテルを挿入していた。昭和 59 年 1 月 19 日

より、悪寒、発熱、肋骨脊椎角圧痛、尿混濁等出現したため、翌 20 日より本剤 1 回 200 mg 1 日 2 回筋注投与を開始した。1 月 19 日の尿培養では、*E. coli* $>10^5$ /ml (本剤の MIC: 0.78 μ g/ml) を検出した。本剤投与後も解熱せず、尿混濁は改善を認めず、赤沈亢進、白血球増多等の検査所見も持続、また同月 24 日の尿培養で *P. aeruginosa* $>10^5$ /ml, 2 月 3 日の尿培養では *Enterococcus* $>10^5$ /ml と菌交代現象を認めた。以上より本剤は無効と判定した。

今回、3 症例における臨床的分離菌について本剤の MIC を測定した (Table 2)。本剤は、*E. coli*, *P. aeruginosa* に対しては他のアミノ配糖体剤とほぼ同等の MIC 値を示していた。

2. 副作用

今回検討した 9 症例において、臨床的に副作用は認めなかった。臨床検査値については全例につき、本剤の投与前後に、末梢血、肝機能、腎機能、検尿所見につき検討した (Table 3)。症例 3 の肺炎において、本剤を 1 回 200 mg 1 日 2 回計 400 mg 筋注投与し、14 日後尿蛋白の増量 ($\pm \rightarrow +$) を認め、本剤中止後 7 日目には尿蛋白陰性となり本剤の関与が推測された。症例 5 の慢性気管支炎急性増悪例については、本剤投与 14 日目に軽度の蛋白尿の出現 ($\rightarrow \pm$) を認め 7 日後には陰性化していたが、本例は本剤投与期間以前にも蛋白尿が出没しており、また本剤投与終了後も出没を繰り返しており、特に本剤による異常値とは判定しなかった。以上 1 例 (症例 3) で本剤によると思われる臨床検査値の異常 (蛋白尿の増加) を認めた。

Table 2 Susceptibility of clinical isolates to HAPA-B and other antimicrobial agents

Case No.	Isolated day	Isolates (Specimen)	MIC(μ g/ml) inoculum size: 10^6 /ml		
			HAPA-B	GM	AMK
5	1983 7/12	<i>P. aeruginosa</i> (Sputum)	3.13	1.56	3.13
7	1984 1/19	<i>E. coli</i> (Urine)	0.39	0.39	0.78
9	1984 1/19	<i>E. coli</i> (Urine)	0.78	0.39	1.56

Table 3 Laboratory data before and after treatment

Case No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosinophil. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	Creatinine (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Urinalysis				
											Protein	Glucose	RBC/HPF	WBC/HPF	Cast
1	b	406	13.0	21.6	10,100	0	46	19	191	1.7	+	-	1~2	-	-
	a	417	13.5	70.4	6,000	0	24	23	166	1.0	±	-	-	-	-
2	b	389	13.9	11.7	9,600	2	19	20	136	1.0	-	±	2~3	1~2	-
	a	397	14.0	12.7	4,300	0	17	13	144	0.9	-	-	-	-	-
3	b	497	15.0	33.7	10,500	4	19	28	119	0.8	±	-	-	1~2	-
	a	491	15.1	32.2	7,000	2	12	25	136	1.0	+	-	-	3~4	-
4	b	419	13.3	40.3	11,800	0	8	5	122	0.9	-	-	-	-	-
	a	428	13.5	39.6	11,900	0	14	4	152	0.9	-	-	-	-	-
5	b	519	14.2	26.1	6,100	4	19	13	123	0.9	-	-	-	-	-
	a	542	14.8	22.6	6,700	0	18	15	119	0.8	±	-	-	-	-
6	b	368	11.7	20.8	8,900	0	13	9	109	0.9	-	-	-	≠	-
	a	352	11.4	19.2	5,500	0	14	9	115	0.9	-	-	1~2	-	-
7	b	373	10.3	27.3	8,800	0	15	10	82	0.7	+	-	+	≠	-
	a	373	10.1	28.2	5,800	0	21	16	77	0.7	-	-	+	2~3	-
8	b	303	9.9	35.3	11,900	0	18	13	141	0.7	-	-	8~10	≠	-
	a	319	10.4	32.3	7,000	0	12	4	114	0.7	-	-	-	-	-
9	b	415	13.8	28.4	12,600	0	9	8	99	0.7	+	-	+	≠	-
	a	396	13.4	28.1	10,800	4	16	9	102	0.8	±	-	-	≠	-

b : before the therapy
a : after the therapy

III. 考 按

文 献

今回、我々が対象とした呼吸器感染症5例、尿路感染症4例の計9例において、HAPA-Bの有効以上の有効例は6例で有効率は67%であった。呼吸器感染症では5例中3例有効で有効率60%と必ずしも高値ではなかった。また尿路感染症においては4例中3例有効で有効率は75%であったが、無効例は70歳と高齢者で、基礎疾患として脳梗塞を有し膀胱留置カテーテル挿入例であり、いわゆる *compromised host* であったため、*in vitro* の成績が臨床的に反映されなかったと考えられた。

次に HAPA-B の原因菌別細菌学的効果をみると、喀痰の *P. aeruginosa* は消失し、尿の *E. coli* は4例中3例で消失し、1例でのみ *P. aeruginosa* → *Enterococcus* へと菌交代現象を示した。これらの成績は、従来より指摘されている本剤の比較的良好な抗菌力の成績とほぼ一致するものであり、かなり満足すべき菌消失率であった。

副作用として、臨床症状では認めなかったが、臨床検査値で1例尿蛋白の増量(±→++)を認めた。本剤はアミノ配糖体剤であり当然のことながら実地臨床上、腎毒性の発現⁵⁾には充分注意して、慎重に投与する必要がある、腎機能、検尿など適宜施行観察することが重要であると思われた。

- 1) NAGABHUSHAN, T. L. ; A. B. COOPER, H. TSAL, P. J. L. DANIELES & 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) 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
- 4) GOERING, R. V. ; C. C. SANDERS & W. E. SANDERS, JR. : *In vivo* analysis of structure-activity relationships among four aminoglycosides : gentamicin, netilmicin, 1-N HAPA gentamicin B and amikacin. Curr. Ther. Res. 26 : 329~341, 1979
- 5) BENDIRDJIAN, J. P. ; B. FOUCHER & J. P. FILLASTRE : Comparative study of the effects of sagamicin, 1-N-HAPA-sagamicin, UK-4, Sch 21420, gentamicin and amikacin on the respiration activity of isolated rat kidney mitochondria. J. Antibiotics 33 : 1383~1385, 1980

CLINICAL STUDIES ON HAPA-B

SEIJI MITA, YOSHIO KOBAYASHI and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

HAPA-B, a new aminoglycoside, was evaluated clinically in 9 patients aged 34~70 years with respiratory tract infection (5 cases) and with urinary tract infection (4 cases). A daily dose of HAPA-B was 200 mg by intramuscular injection twice a day and duration of HAPA-B therapy was for 14 days.

The results were as follows,

1. Clinical response to HAPA-B therapy of respiratory tract infection was good in 3 cases, fair in one case and poor in one case and that of urinary tract infection was good in 3 cases and poor in one case.

Efficacy rate was 67%.

2. As a side effect, worsening of proteinuria ($\pm \rightarrow \#$) was shown in one case.