

## 呼吸器感染症における HAPA-B の使用経験

小田切繁樹・池田 大忠・松村 正典・鈴木 周雄  
室橋 光宇・能勢圭之助・渡部紳一郎

神奈川県立長浜病院呼吸器科

アミノ配糖体系抗生剤 HAPA-B を、呼吸器感染症 12 症例に投与した。投与量は 1 日 400 mg を 2 回に分けて筋注し、5.5~14 日間使用した。

対象となった疾患の内訳は、肺炎 4 例、慢性気道感染 8 例（慢性気管支炎 2、気管支拡張症 6）であった。

臨床効果は、12 例中有効 6、無効 5、不明 1 で有効率 54.5% であった。

原因菌は 6 例に判明し、*Haemophilus influenzae* 2 株、*Escherichia coli* 1 株、*Pseudomonas aeruginosa* 3 株とすべてグラム陰性桿菌であった。本剤投与後、*E. coli* と *H. influenzae* は消失したが、後者は *Streptococcus pneumoniae* への交代もみられ、*P. aeruginosa* はいずれも不変であった。

本剤の副作用は認められず、臨床検査値でも特に問題となるものはなかった。

以上より、本剤は呼吸器感染症の治療薬の一つとして有用である。

米国シェリング社によって創製され、東洋醸造㈱とエッセクス日本㈱で共同開発されたアミノ配糖体系抗生剤 HAPA-B は、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有し、その作用は殺菌的であるとされている<sup>1)</sup>。また、GM 耐性菌に対しても抗菌力を有している<sup>2)</sup>。その構造式は Fig.1 に示す通りである。

本剤は筋注後、速やかに吸収され、代謝をうけることなく大半が尿中に排泄される<sup>3)</sup>。

本剤の腎毒性、聴器毒性は、同系薬剤との比較では、GM は勿論 AMK より更に弱く<sup>4)</sup>、神経-筋伝達抑制作用も同系薬剤の中では最も弱い部類に属するという。その他の毒性試験、一般薬理作用等からは、特に他のアミノ配糖体と異なる所見は認められていないという。

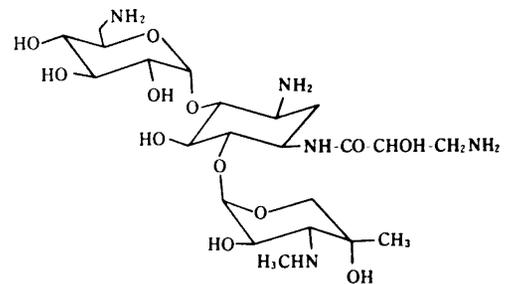
今回、我々は呼吸器感染症に対し本剤の投与を行い、その臨床的有用性ならびに安全性について検討したので以下に報告する。

### I. 投与対象および投与方法

対象患者は昭和 59 年 3 月 30 日から 6 月 22 日の間に当科に入院した呼吸器感染症患者 12 名で、疾患の内訳は、肺炎 4 例、慢性気道感染 8 例（慢性気管支炎 2、気管支拡張症 6（特発性 3、続発性 3））であった。患者の年齢は 80 代 2 例、70 代 3 例、60 代 2 例、50 代 4 例、40 代 1 例と高齢者が大部分で、男女比は 5:1 であった。

投与方法および用量は、全例 1 回 200 mg、1 日 2 回を筋注にて使用した。投与日数は 5.5~14 日で、10 日以上使用例

Fig.1 Chemical structure of HAPA-B



が全体の 6 割弱を占め、総使用量は 2.2~5.6 g であった。

臨床効果判定基準は、体温、白血球数・白血球分類、赤沈、CRP、胸部 X 線写真、咳嗽、喀痰の量・性状、分離原因菌の消長、呼吸困難の有無等を参考として、著効、有効、やや有効、無効、不明の 5 段階に判定し、細菌学的効果については、原因菌の消長により消失、減少、不変、菌交代、不明とした。

臨床検査値への影響については、本剤投与前・中・後において、可能な限り末梢血、血液生化学的検査、尿検査等を実施して検討した。

### II. 臨床成績

各症例毎の臨床成績の一覧表を Table 1 に、本剤投与前後の臨床検査値の一覧を Table 2 に示した。

#### 1. 臨床効果

Table 1 Clinical results of HAPA-B

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease or complication)	Severity of illness	Doses /Day (mg)	Duration (days)	Total (g)	Organism	Course			Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect
									WBC (/mm <sup>3</sup> )	ESR (mm/h)	CRP			
1	G.S.	85 M	Pneumonia (Cerebral arteriosclerosis)	Mild	400	7	2.8	Unknown	5,600 5,400	11 21	+ 6+	Unknown	Poor	None
2	K.S.	67 M	Pneumonia (Old pulmonary tuberculosis)	Moderate	400	5.5	2.2	Unknown	6,400 9,300	42 101	5+ 6+	Unknown	Poor	None
3	H.K.	86 M	Pneumonia (Lung cancer)	Moderate	400	14	5.6	Unknown	8,800 8,100	92 82	5+ 3+	Unknown	Poor	None
4	Y.T.	56 M	Pneumonia (Bronchiectasis)	Mild	400	7	2.8	Unknown	9,700 9,500	7 8	- ±	Unknown	Unclear	None
5	T.S.	79 F	Chronic bronchitis	Moderate	400	10	4.0	Unknown	5,000 3,400	14 15	3+ -	Unknown	Good	None
6	M.S.	55 F	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	Moderate	400	11	4.4	<i>E.coli</i>	14,200 6,900		4+ -	Eradicated	Good	None
7	H.N.	70 M	Bronchiectasis (Cor pulmonale)	Severe	400	14	5.6	<i>P.aeruginosa</i>	10,500 10,800	99 79	2+ 2+	Unchanged	Poor	None
8	H.U.	76 M	Bronchiectasis (Cirrhotic pulmonary tuberculosis, Diabetes mellitus)	Severe	400	14	5.6	<i>P.aeruginosa</i>	6,900 6,100		4+ +	Unchanged	Good	None
9	N.M.	41 M	Bronchiectasis (Old pulmonary tuberculosis, Gastric ulcer)	Mild	400	14	5.6	Unknown	14,100 9,400	22 6	4+ -	Unknown	Good	None
10	S.M.	68 M	Bronchiectasis (Pneumoconiosis, Pulmonary tuberculosis, Bronchial asthma)	Severe	400	7	2.8	<i>H.influenzae</i>	5,600 6,200	23 12	2+ ±	Exchanged	Good	None
11	S.W.	58 M	Bronchiectasis (Bronchial asthma, Old pulmonary tuberculosis, Chronic bronchitis)	Moderate	400	7	2.8	<i>H.influenzae</i>	5,100 4,900		+ ±	Eradicated	Good	None
12	T.E.	52 M	Bronchiectasis (Pulmonary tuberculosis, Pulmonary aspergillosis)	Severe	400	14	5.6	<i>P.aeruginosa</i>	7,500 6,200		4+ 2+	Unchanged	Poor	None

投与症例全体の臨床効果は12例中、有効6例、無効5例、不明1例で有効率54.5%であり、これを疾患別にみると肺炎4例は無効3、不明1、慢性気管支炎2例は有効、気管支拡張症6例は有効4、無効2であった(Table 1)。

### 2. 原因菌の変化

原因菌検索は口腔を経て喀出された喀痰を用いたが、6例に判明した。その内訳は、*H. influenzae* 2株、*E. coli* 1株、*P. aeruginosa* 3株とすべてグラム陰性桿菌であった。これら6株の本化学療法による細菌学的効果は、*H. influenzae* 2株は1株消失、1株は*S. pneumoniae*へ菌交代し、*E. coli* 1株は消失、*P. aeruginosa* 3株はいずれも不変であった。全体では、消失2株、菌交代1株、不変3株で、消失・菌交代合わせた消失率は50%であった(Table 1)。

### 3. 副作用と臨床検査値の異常

本剤投与中及び投与後において、本剤に起因すると思われる自覚症状、他覚所見はみられなかった。

臨床検査値は症例1と3に本剤投与直後でトランスアミナーゼ値の上昇を認めた。しかし、症例1は85歳のいわゆる寝たきり老人で、食事も経口で摂取することができない

病態であり、本剤投与前と後の経過中にもトランスアミナーゼの上昇の事実があり、本剤投与中のこの上昇も本剤に因るとは考え難い。症例3は86歳の肺癌患者で、トランスアミナーゼは本剤投与前に既に軽度上昇しており、これは投与中・直後・その後と漸増を示し、臨床的には肺癌の肝転移を疑うもので、本剤投与とは関係ないと思われる(Table 2)。また、症例3において、本剤投与中軽度の蛋白尿の出現をみたが、血液生化学的にBUN、S-Cr.の異常は認められず、その原因は不明である。

### III. 症例呈示

M.S. 55歳、♀、Chronic Bronchitis + Bronchial Asthma

約10年来、喀痰量増加あり、時に喘鳴を伴い、呼吸困難も発作的に出現す。某医で慢性気管支炎、気管支拡張症、気管支喘息等の診断をうけ、入・退院を繰り返していた。当科の初診は昭和57年12月で、以来、外来通院を継続し、慢性気管支炎の急性増悪、気管支喘息の発作頻発時には入

Table 2 Laboratory findings before and after treatment with HAPA-B

Case No.	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	
1	Before	307	8.8	30.0	15.0	5,600	53	38	54	14.2	0.5
	After	318	9.0	28.5	11.0	5,400	75	62	78	27.0	0.7
2	Before	468	11.6	36.0	18.5	6,400	15	8	182	22.4	0.8
	After	385	10.8	34.0	17.8	9,300	22	14	145	21.8	0.8
3	Before	379	11.2	35.5	16.4	8,800	44	42	498	21.1	0.9
	After	403	11.9	38.0		8,100	65	30	461	15.2	1.1
4	Before	400	12.6	39.5	21.8	9,700	21	12	194	15.9	0.9
	After	385	12.0	38.0	17.5	9,500	14	6	185	19.3	0.9
5	Before	442	12.3	40.0	16.1	5,000	23	13	154	22.1	1.0
	After	376	10.2	32.0	16.6	3,400	18	5	129	10.8	0.8
6	Before	468	13.1	43.0	17.3	14,200	14	17	222	7.8	0.6
	After	408	11.2	37.0	20.7	6,900	8	10	181	5.3	0.7
7	Before	380	11.6	37.0	26.2	10,500	20	11	210	13.8	0.5
	After	447	12.9	42.5	27.1	10,800	11	6	225	13.0	0.5
8	Before	317	10.6	32.5	23.3	6,900	18	12	211	24.6	1.0
	After	285	10.1	30.0	19.5	6,100	12	5	175	19.1	0.9
9	Before	412	14.0	44.0	20.3	14,100	13	11	178	19.2	1.3
	After	435	14.9	46.0	26.3	9,400	21	23	144	12.7	0.9
10	Before	452	14.2	40.5	25.9	5,600	11	7	143	11.9	0.5
	After	429	14.7	45.0		6,200	16	11	158	14.1	0.7
11	Before	403	10.8	30.5	20.5	5,100	15	5	172	14.8	0.9
	After	404	9.7	33.5	15.9	4,900	18	5	138	12.4	0.9
12	Before	661	14.2	46.5	23.3	7,500	14	9	210	10.0	0.7
	After	522	13.6	44.5	27.3	6,200	19	12	187	9.5	0.6

院加療を行ってきた。今回は昭和59年3月に入り、喀痰量増加はじめ、中旬より呼吸困難発作頻発し、3月23日入院となった。気管支拡張剤の drip infusion, sedative等の使用で発作は軽減、漸次鎮静化してきたが、同月末に高熱出現、咳嗽も増強してきた。胸部では理学的に両、前後、中・下部で湿性、乾性ラ音を聴取、レ線的には漫潤影はなく、両側中・下肺野の肺紋理の増強を認める程度であった。WBC 14,200と増加し、慢性気管支炎の急性増悪と判断し、本剤の投与を行った。その後の経過は Fig. 2 に示す如くおおむね順調であった。本剤の原因菌は *E. coli* で、これは本化療により消失した。副作用はなく、臨床検査値でも異常を認めなかった。

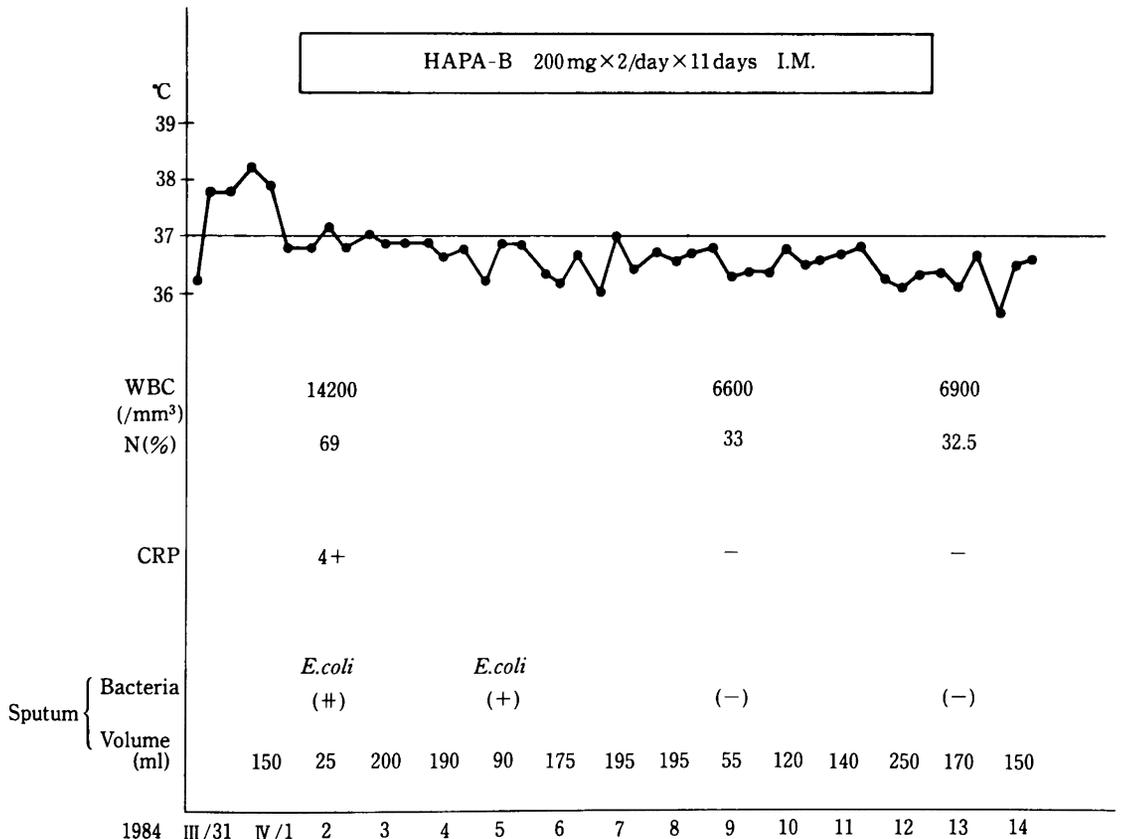
なお、喀痰は化療にても減少しなかったが、本例では喀痰は非感染時にも多く、これは気管支腺の肥大、漿液腺の粘膜腺への化生、気管支上皮の杯細胞の過形成等の気道の組織学的変化によって過分泌や気管支粘膜表面の粘液層の質的変化が生じたためであり、その性状も M 痰で感染に因るものではないと考えている。

#### IV. 考 察

今回の検討を行った12症例全体の臨床効果は既述の如く、有効率54.5%とあまりよい成績とはいえない。これを疾患別にみると肺炎症例は4例と少ないが、無効3例、不明1例と有効例が1例もなく、一方、慢性気道感染症例は8例中有効6例、無効2例で有効率75%と良好であるので、肺炎症例の治療成績が全体の有効率を低下させた主因である。

そこで、この肺炎4症例について検討する。症例1は肺炎の重症度は軽症であるが、本例は85歳と高齢で、いわゆる寝たきり老人であり、食事も経口的に摂取できず、血清蛋白4.8g/dlと著明に低下した malnutrition の患者である。本肺炎の原因菌は不明であるので、本剤の原因菌に対する抗菌力は議論のできないところであるが、臨床的には compromised host に発症した肺炎にアミノ配糖体を単独で使用したことより、臨床効果が得られなかったと考えられる。

Fig. 2 Case 6: M.S., 55yo, Female, Chronic bronchitis (Bronchial asthma)



症例2は肺結核症（現在はV型）のため、右上葉切除を受けた患者の右残存肺に発症した中等度の肺炎である。全身的には特に問題はないが、局所的には以前の肺結核症によって右残存肺の解剖学的変化を来たしており、これを基礎に感染が発症しているものであり、従って、修復による線維化があるために十分な病巣濃度がえられにくい背景がある。本肺炎の原因菌も不明であるので、同様に原因菌に対する抗菌力については言及できないわけであり、臨床的には、有効な病巣濃度がえられ難い症例であったことが原因と考えられる。

症例3は肺癌に続発した原因菌不明の肺炎で、患者年齢も86歳と高齢であったので、本剤単独の適応症例でなかったと考えるべきであろう。

症例4は胸部写真の陰影は消失し、臨床的に特に問題ないわけであるが、本例は気道出血があり、既述の陰影はこの血液の吸入による可能性が大きく、感染の存在自身が確実でない判断したため、臨床効果を不明としたものである。

肺炎4例を除いた残りの8例は全て慢性気道感染で、その内訳は慢性気管支炎2例、気管支拡張症6例である。これら8例の感染の重症度は重症4例、中等症3例、軽症1例と大部分は中等症以上である。原因菌は、*P. aeruginosa* 3例、*H. influenzae* 2例、*E. coli* 1例、不明2例と全てグラム陰性菌が高率に検出されており、これら原因菌の本剤に対する感受性検査はなされなかったが、その細菌学的効果は既述の如くまずまずの成績であった。即ち、慢性気道感染症8症例の臨床成績は、患者背景、感染の重症度、原因菌等を考慮すれば、極めて良好というべきかもしれない。

以上より、本剤の本12症例における臨床効果は、上記肺

炎例の検討内容をふまえれば、全体としてかなり良好といえよう。

なお、副作用はなく、臨床検査値でも特に問題となるものは認められず、安全な薬剤であることも確認された。また、本剤はこれまでの他のアミノ配糖体製剤に比し、注射局所の疼痛が少なく、この点でも使い易い薬剤といえる。

以上より、少数症例ではあるが、治験の限りでは、本剤は呼吸器感染症の治療薬として有用な薬剤の一つであるといえよう。

## 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) 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
- 4) RANKIN, L. I.; F. C. LUFT, M. N. YUM, R. S. SLOAN, C. B. DINWIDDIE, JR. & L. L. ISAACS: Comparative nephrotoxicity of Sch 21420 and amikacin in rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 16: 491~494, 1979

## CLINICAL STUDIES ON HAPA-B IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SHIGEKI ODAGIRI, HIROTADA IKEDA, MASANORI MATSUMURA,  
KANE0 SUZUKI, KOOU MUROHASHI, KEINOSUKE NOZE  
and SHINICHIRO WATANABE

Department of the chest, Kanagawa Prefectural Nagahama Hospital

An aminoglycoside HAPA-B was used for the treatment of respiratory tract infections : 4 cases of pneumonia, 2 cases of chronic bronchitis and 6 cases of bronchiectasis.

HAPA-B was administered by intramuscular injection at a daily dose of 400 mg twice a day for the periods of 5.5 to 14 days.

The clinical efficacy was good in 6 cases, poor in 5 cases and unevaluable in one case. The efficacy rate was 54.5%. Two strains of *H. influenzae*, one strain of *E. coli* and 3 strains of *P. aeruginosa* were isolated in 6 out of 12 cases as causative bacteria.

Neither side effects nor abnormal laboratory findings attributable to HAPA-B were observed.