

HAPA-B の臨床的検討

和田 光一・森本 隆夫・荒川 正昭
新潟大学医学部第二内科

関根 理・薄田 芳丸・青木 信樹
信楽園病院内科

山作房之輔・鈴木 康稔
水原郷病院内科

五十嵐一俊
新潟中央病院内科

新しい aminoglycoside 系の抗生剤である HAPA-B を呼吸器感染症 4 例, 尿路感染症 6 例, 胆道感染症 1 例の計 11 例に使用し, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用, 臨床検査値の 4 点について検討した。9 例は筋注, 2 例は点滴静注で使用し, 1 日使用量は 300~400 mg, 使用期間は 3~22 日間, 総使用量は 1.2~8.8 g であった。臨床効果は著効 2 例, 有効 6 例, やや有効 2 例, 判定不能 1 例で有効率は 80% であった。細菌学的効果は消失 5 例, 減少 2 例, 菌交代 1 例, 不変 1 例, 不明 2 例であった。本剤によると思われる副作用, 臨床検査値の異常は全例で認められなかった。HAPA-B は幅広い抗菌力を持ち, aminoglycoside 系抗生剤としては安全性も高く, 今後期待される抗生剤である。

HAPA-B は米国シェリング社によって創製され, 東洋醸造 (株) とエッセクス日本 (株) で共同開発された新しい aminoglycoside 系抗生剤であり, 化学構造は Fig. 1 の如くである。

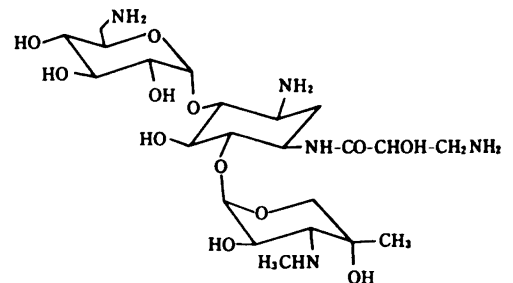
本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌力を持ち, aminoglycoside 系不活化酵素の中での AAC (6')-4 により不活化されるが, AAC (6')-1, 3, APH (3'), AAD (2'') 等により不活化はうけず¹⁾, 同系統薬剤の中では耐性菌は最も少ない部類の抗生剤である。さらに, HAPA-B は aminoglycoside 系抗生剤にみられる副作用である腎毒性, 聴器毒性が Amikacin (AMK) よりさらに弱い¹⁾とされている。

私達は HAPA-B を使用する機会を得たのでその臨床効果, 細菌学的効果, 副作用, 臨床検査値の変動についての成績を報告する。

I. 症例および方法

昭和 59 年 2 月から 60 年 1 月までの 12 ヶ月間における新潟大学医学部付属病院第二内科, 信楽園病院内科, 水原郷病院内科, 新潟中央病院内科の入院患者のうち呼吸器感染症 4 例, 尿路感染症 6 例, 胆道感染症 1 例の計 11 例に HAPA-B を筋注あるいは点滴静注し, その効果や副作用について検討した。

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



患者の年齢は 22~76 歳で, 性別は男 7 人, 女 4 人であった。呼吸器感染症 4 例のうち 3 例には結核の既往があった。尿路感染症 6 例は全例基礎疾患を有し, その内訳は糖尿病 3 例, 肝硬変 1 例, 脳卒中後遺症 1 例, 転移性脳腫瘍 1 例であった。

HAPA-B の使用量は 1 日 300~400 mg, 使用期間は 3~22 日間, 総使用量は 1.2~8.8 g であった。HAPA-B の使用法は原則として筋注で使用したが, 症例 1, 3 は点滴静注で使用した (Table 1)。

効果の判定は, 起炎菌の明らかな症例では細菌の消失の有無をみた細菌学的効果と自他覚所見の改善度をみた臨床

Table 1 Clinical results with HAPA-B

| Case No. | Name | Sex Age B.W. (kg) | Diagnosis (Underlying disease) | Bacteriological effect | | | Administration (mg × times × days) | Clinical effect | Side effect |
|----------|------|-------------------|--|--|--|------------|------------------------------------|-----------------|-------------|
| | | | | before | after | effect | | | |
| 1 | M.H. | M 57 43 | Pyothorax (Pulmonary tuberculosis, Breastpulmonary fistula) | <i>P.aeruginosa</i> # | — | Eliminated | 200 × 2 × 14 div | Excellent | — |
| 2 | S.Y. | M 36 54 | Acute bronchitis (Acute colitis) | — | — | Unknown | 200 × 2 × 5 im | Good | — |
| 3 | K.T. | M 72 36 | Infection of obsolete pulmonary tuberculosis (Obsolete pulmonary tuberculosis) | <i>P.aeruginosa</i> # | <i>P.aeruginosa</i> # | Decreased | 200 × 2 × 5 div | Unkown | — |
| 4 | K.T. | M 72 36 | Infection of obsolete pulmonary tuberculosis (Obsolete pulmonary tuberculosis) | <i>P.aeruginosa</i> # | <i>P.aeruginosa</i> # <i>S.aureus</i> + | Unchanged | 200 × 2 × 7 im | Good | — |
| 5 | H.S. | F 72 43 | Chronic pyelonephritis (Syndrome after cerebral apoplexy) | <i>P.rettgeri</i> 10 ⁶ /ml | — | Eliminated | 200 × 2 × 22 im | Good | — |
| 6 | M.N. | F 66 61 | Cystitis (DM) | <i>E.coli</i> 10 ⁷ /ml | — | Eliminated | 150 × 2 × 6 im | Excellent | — |
| 7 | S.O. | F 61 55 | Cystitis (DM) | <i>E.coli</i> 10 ⁷ /ml | — | Eliminated | 200 × 2 × 7 im | Good | — |
| 8 | H.M. | F 65 57 | Cystitis (DM) | <i>E.coli</i> 10 ⁴⁻⁵ /ml | G(+) rod | Replaced | 150 × 2 × 5 im | Good | — |
| 9 | S.M. | M 54 | Cystitis (Alcoholic cirrhosis) | <i>E.coli</i> 10 ⁵ /ml | — | Eliminated | 200 × 2 × 4 im | Good | — |
| 10 | S.T. | M 76 | Cystitis (Metastatic tumors of the brain) | G(+) 10 ⁴ /ml Fungi like yeast | — Fungi like yeast | Decreased | 200 × 2 × 8 im | Fair | — |
| 11 | M.S. | M 22 60 | Chronic cholecystitis (Adenomyomatosis of gallbladder, Allergic fever) | — | — | Unknown | 200 × 2 × 7 im | Fair | — |

効果の2面から実施し、起炎菌不明の症例では自他覚所見の改善のみをみて行った。臨床効果については主治医の意見を採用し、著効、有効、やや有効、無効の4段階にわけて判定した。

副作用については、発疹などのアレルギー症状、下痢などの消化器症状、浮腫などの循環器症状及び聴力について注意深く観察し、副作用の有無を確かめた。また、HAPA-Bによると思われる臨床検査値(末梢赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、LDH、BUN、血清クレアチニン、尿蛋白、尿糖)の変動の有無を、本剤の使用前後の値を比較することにより確かめた。

II. 成績

各症例の概要については Table 1 に示した。個々の症例についての詳細な検討は省略するが、まず細菌学的効果について述べると、*P. aeruginosa* 3例では消失1例、減少1例、不変1例、*E. coli* 4例では消失3例、菌交代1例、*P. rettgeri* 1例では消失、G (+) と Fungi like yeast の混合感染の1例ではG (+) は消失したが Fungi like yeast は不変であった。菌の消失率は67%であった。なお、MICを測定しえた5例については Table 2 にまとめて示した。次に、主治医判定による臨床効果は著効2例、有効6例、やや有効2例、判定不能1例で、有効率は80%であった。

副作用は全例で認められなかった。

HAPA-B使用前後の臨床検査値については Table 3 に示したが、本剤使用によると思われる検査値の異常は認め

られなかった。

III. 考察

4例の呼吸器感染症、6例の尿路感染症、1例の胆道感染症の計11例にHAPA-Bを使用し、その効果と副作用およびHAPA-Bによると思われる検査値の異常について検討した。

呼吸器感染症4例のうち3例が基礎疾患に陳旧性肺結核があり、起炎菌はいずれも *P. aeruginosa* であった。症例1は、Micronomicin(MCR)を投与したが改善せず、HAPA-Bに変更した症例である。起炎菌に対するHAPA-BのMICは1.56 µg/mlと他の aminoglycoside 系抗生剤と比較して低く、臨床効果もすぐれていた。症例3は、本剤使用により喀痰量が減少したが、喀痰の喀出困難による呼吸不全が主体で効果判定はできなかった。症例4は症例3と同一例に異なる時期に使用したもので、*P. aeruginosa* による感染が長期続いていた症例で、Cefoperazone (CPZ)、Cefsulodin (CFS)、Latamoxef (LMOX)などを随時使用していた。今回HAPA-Bを使用したところ、*P. aeruginosa* は除菌しえなかったが、CRP、呼吸不全状態が改善し有効であった。4例の呼吸器感染症のうち3例は難治性感染症であったが、1例の判定不能例を除いて全例著効、有効であった。

尿路感染症についてみると対象6例の内訳は1例が腎盂腎炎で、5例は膀胱炎であった。起炎菌は *E. coli* が4例、*P. rettgeri* が1例、G (+) と Fungi like yeast の混合感染が1例であり、HAPA-BのMICは症例7の *E. coli* を

Table 2 *In vitro* susceptibility: MIC

Inoculum size: 10⁶ cells/ml

| Case No. | | Organism | MIC (µg/ml) | | |
|-----------|---|----------------------|-------------|------|------|
| | | | HAPA-B | GM | AMK |
| 1 M.H. | B | <i>P. aeruginosa</i> | 1.56 | 3.13 | 3.13 |
| 3 K.T. | B | <i>P. aeruginosa</i> | 6.25 | 6.25 | 6.25 |
| 5 M.S. | B | <i>P. rettgeri</i> | 0.39 | 0.39 | 0.39 |
| 6 T.N. | B | <i>E. coli</i> | 1.56 | 0.78 | 3.13 |
| 7 S.O. | B | <i>E. coli</i> | 6.25 | 3.13 | 6.25 |

B: before

Table 3 Laboratory data before and after HAPA-B treatment

| Case No. | Blood count | | | | Liver function | | | | Renal function | | | Urine | |
|----------|--------------------------------------|--------------|-----------|----------------------------|----------------|-------|------|------|----------------|------------------|---------|-------|--|
| | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC (/mm ³) | S-GOT | S-GPT | Al-P | LDH | BUN (mg/dl) | S-Cr. (mg/dl) | Protein | Sugar | |
| 1 | B | 477 | 11.8 | 39.5 | 8,700 | 14 | 4 | 8.6 | 259 | 12 | 0.4 | | |
| | A | 432 | 10.5 | 34.5 | 3,500 | 16 | 5 | 8.5 | 214 | 11 | 0.5 | | |
| 2 | B | 428 | 13.5 | 40.0 | 10,000 | 17 | 23 | 208 | 347 | 14 | 0.6 | | |
| | A | 454 | 14.1 | 43.5 | 11,000 | 26 | 42 | 214 | 274 | 12 | 0.5 | | |
| 3 | B | 485 | 14.9 | 48.0 | 10,500 | 31 | 22 | 4.6 | 283 | 16 | 0.7 | | |
| | A | | | | 8,400 | | | | | 26 | 0.8 | | |
| 4 | B | 416 | 13.3 | 40.5 | 7,100 | | | | | 9 | 0.4 | | |
| | A | 436 | 13.9 | 45.0 | 7,900 | 20 | 17 | 115 | 283 | 14 | 0.6 | | |
| 5 | B | 373 | 10.9 | 32.4 | 25,800 | 13 | 10 | 11.4 | 319 | 46 | 2.2 | | |
| | A | 392 | 11.2 | 33.9 | 7,800 | 11 | 8 | 9.1 | 261 | 9 | 1.4 | | |
| 6 | B | 380 | 11.7 | 35.9 | 7,400 | 13 | 7 | 145 | | 19 | 1.1 | | |
| | A | | | | | | | | | | | | |
| 7 | B | 485 | 14.6 | 42.1 | 7,700 | 14 | 5 | 141 | 284 | 26 | 0.8 | | |
| | A | | | | | | | | | | | | |
| 8 | B | 481 | 13.3 | 40.3 | 3,900 | 20 | 27 | 125 | 216 | 13 | 0.8 | | |
| | A | 468 | 12.7 | 39.4 | 3,600 | 26 | 21 | 129 | | 12 | 0.8 | | |
| 9 | B | 392 | 13.6 | 40.0 | 6,000 | 20 | 11 | 116 | 230 | 7 | 0.8 | | |
| | A | 398 | 13.8 | 40.6 | 5,400 | 19 | 11 | 95 | 159 | 11 | 0.8 | | |
| 10 | B | 313 | 10.5 | 29.0 | 14,900 | 30 | 17 | 124 | 208 | 25 | 0.8 | | |
| | A | 247 | 7.9 | 21.8 | 6,500 | 22 | 9 | 227 | 167 | 14 | 0.6 | | |
| 11 | B | 444 | 12.9 | 36.7 | 23,700 | 11 | 17 | 198 | 304 | 14 | 1.0 | | |
| | A | 462 | 13.5 | 37.9 | 23,100 | 9 | 12 | 189 | 260 | 14 | 1.0 | | |

B : before A : after

除いて低い MIC であった。細菌学的効果では消失 4 例、菌交代 1 例、減少 1 例で消失率は 83% であった。臨床効果も著効 1 例、有効 4 例、やや有効 1 例であった。症例 10 はカテーテル留置の難治性であった。今回私達が検討した尿路感染症の有効率は 83% であり、全国集計の内科領域での尿路感染症に対する有効率 83.8%¹⁾ とほぼ一致していた。

症例 11 の胆道感染症例は Adenomyomatosis の為胆道の狭窄が著明な症例であり、39°C 以上の発熱が続いていた。しかし、セフェム系、ペニシリン系、テトラサイクリン系抗生剤を使用すると、発疹、下痢、肝機能障害などの副作用が認められる為、本剤を使用した。HAPA-B の使用によりやや下熱傾向は認められたが、CRP は 6+ のままで、白血球数も 20000/mm³ 以上で炎症所見の改善はみられなかった。aminoglycoside 系抗生剤は肝、胆道系への移行が低く、嫌気性菌などに対しては抗菌力が弱いことなどを考えると不適な症例であったかもしれない。

以上をまとめると、今回の私達が検討した臨床有効率は 80% で全国集計の内科領域での臨床有効率 67.9%¹⁾ より

高い結果であった。これは尿路感染症症例が過半数をしめていた為であろう。

副作用、臨床検査値を検討したところ、本剤によると思われる副作用、臨床検査値の変動は認められなかった。全国集計の結果でも、副作用発現率は 0.9%¹⁾ と低く、臨床検査値の変動でも BUN、血清クレアチニンの上昇はそれぞれ 0.8%、0.1%¹⁾ と低く、本剤の安全性は十分に評価できる。ただ、今回の検討では 1 日使用量は 400 mg までであったが、今後 HAPA-B が aminoglycoside 系抗生剤としては腎毒性、聴器毒性が低いことに注目し、白血病などに合併した感染症に対して大量療法の形で使用される可能性があるが、その際の使用量などについては今後なお検討が必要であろう。

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

A CLINICAL STUDY OF HAPA-B

KOICHI WADA, TAKAO MORIMOTO and MASAOKI ARAKAWA
Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and NOBUKI AOKI
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI
Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

KAZUTOSHI IGARASHI
Department of Internal Medicine, Niigata Central Hospital

HAPA-B, a new aminoglycoside antibiotic, was by either intramuscular injection or intravenous drip infusion, administered to 4 patients with respiratory tract infection, 6 with urinary tract infection and one with biliary tract infection.

The patient received the drug for 3 to 22 days in dose of 300~400 mg/day.

Clinical effects were excellent in 2 cases, good in 6, fair in 2 and undetermined in one, showing 80% of efficacy rate.

Neither side effects nor abnormal laboratory findings possibly related to this drug were observed in any of these cases.