

Fig. 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to HAPA-B (24 strains)

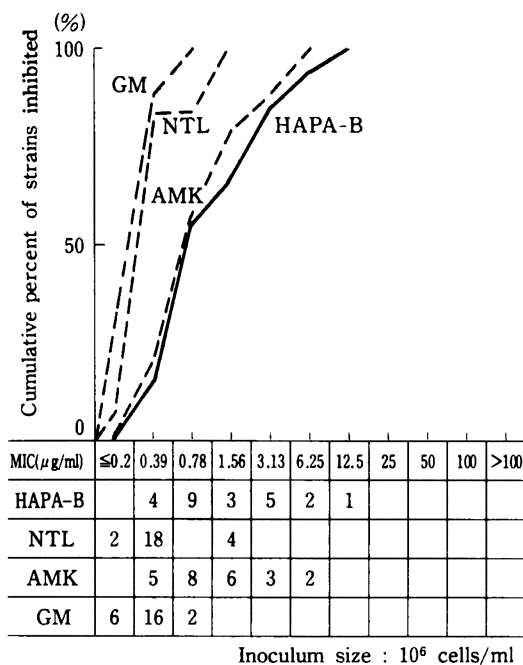


Fig. 2 Susceptibility of *Streptococcus faecalis* to HAPA-B (12 strains)

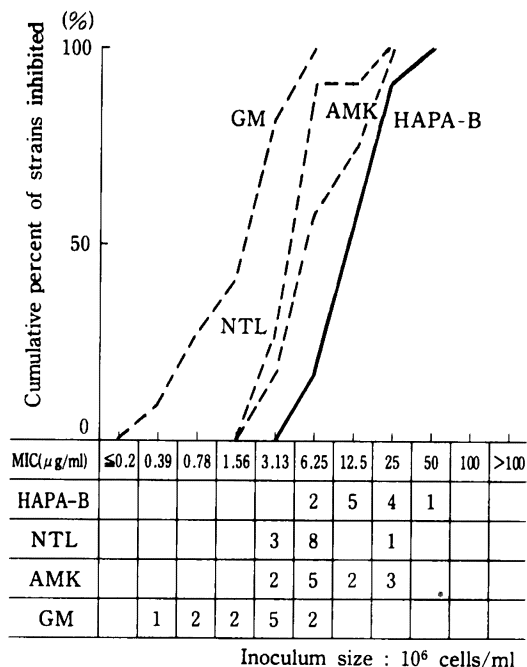


Fig. 3 Susceptibility of *Escherichia coli* to HAPA-B (20 strains)

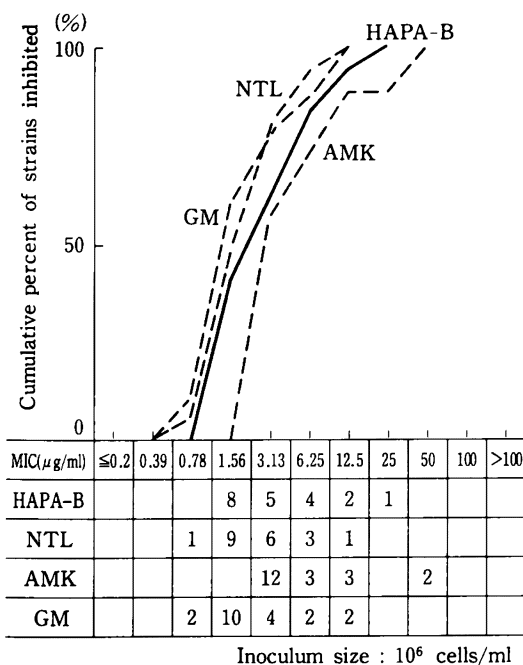


Fig. 4 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to HAPA-B (21 strains)

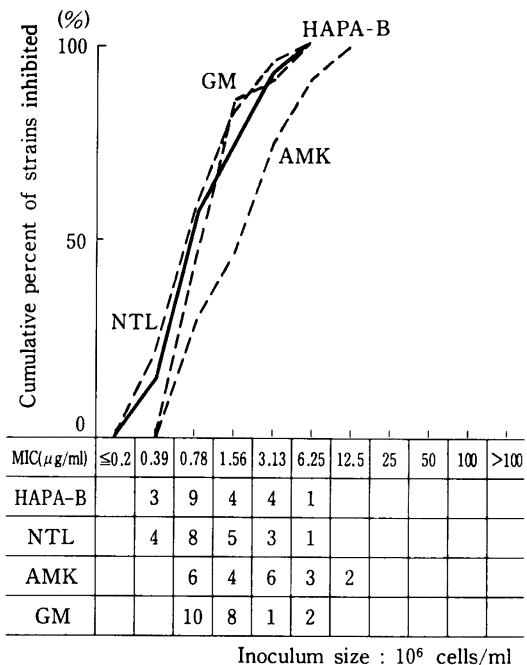


Fig. 5 Susceptibility of *Enterobacter cloacae* to HAPA-B (16 strains)

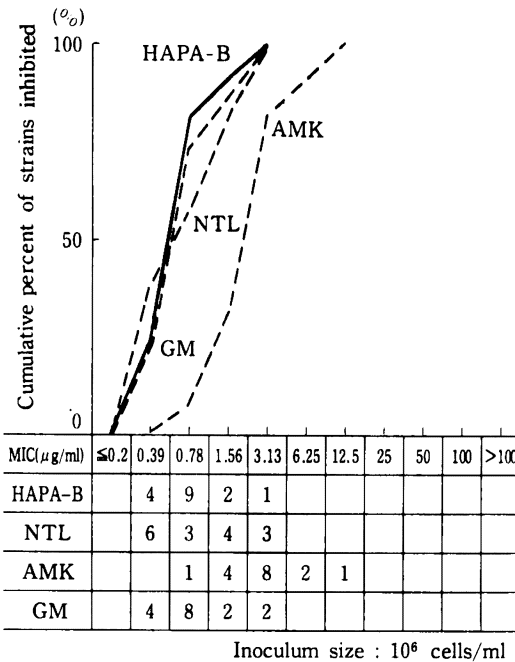


Fig. 6 Susceptibility of *Serratia marcescens* to HAPA-B (6 strains)

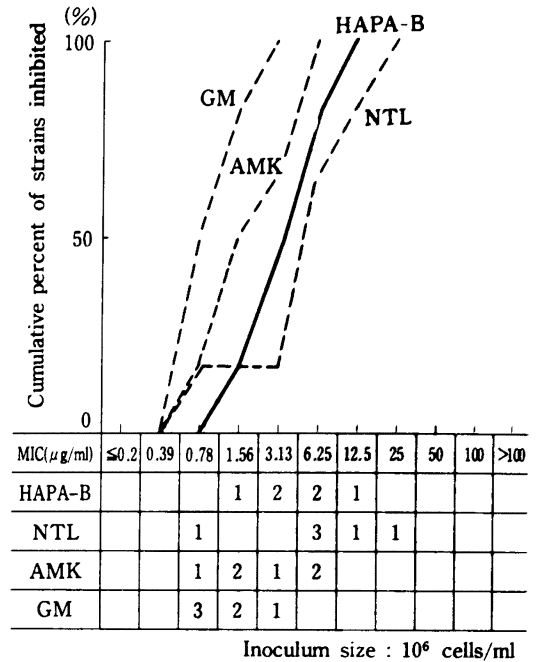


Fig. 7 Susceptibility of *Proteus mirabilis* to HAPA-B (14 strains)

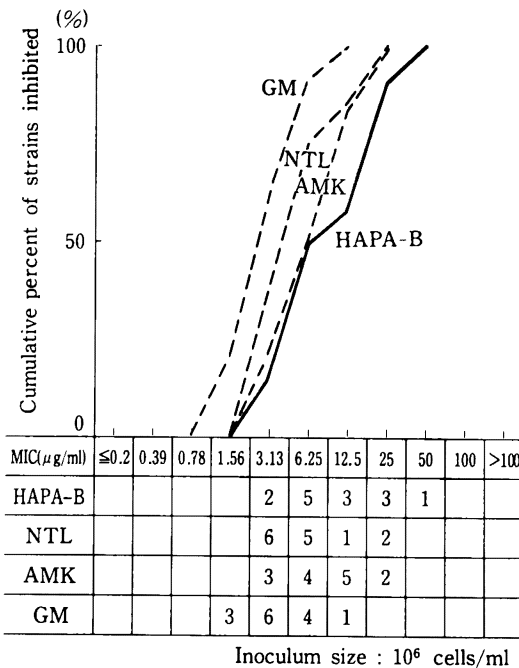


Fig. 8 Susceptibility of *Proteus vulgaris* to HAPA-B (11 strains)

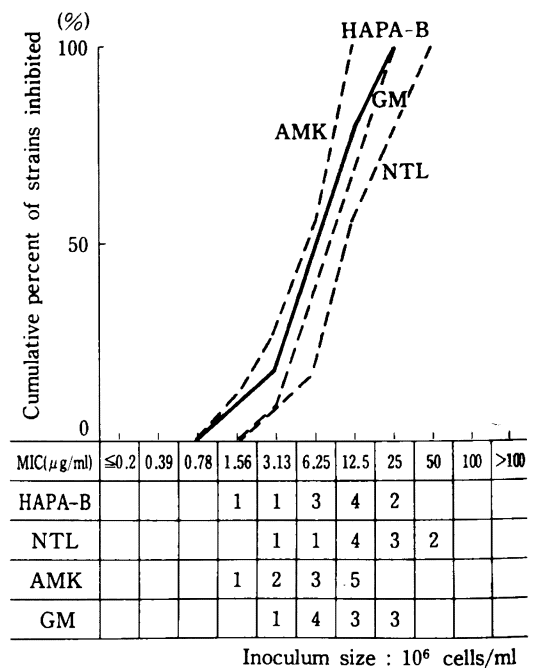


Fig. 9 Susceptibility of *Proteus morganii* to HAPA-B (13 strains)

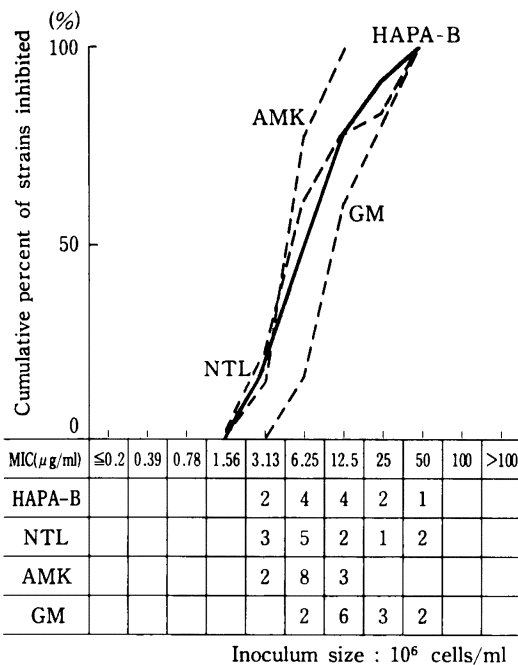
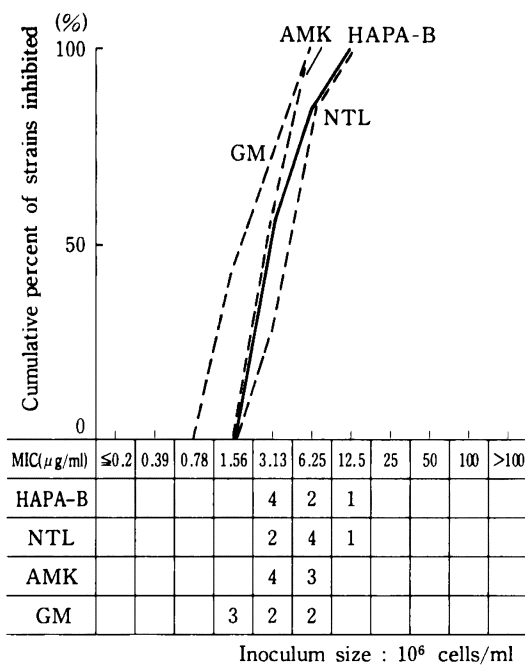


Fig. 10 Susceptibility of *Proteus rettgeri* to HAPA-B (7 strains)



c. *E. cloacae* 16 株に対する HAPA - B の MIC は 0.39~3.13 μg/ml に分布し、GM とほぼ同等であり、AMK より優れていた (Fig. 5)。

d. *S. marcescens* 6 株に対する本剤の MIC は 1.56~12.5 μg/ml に分布した。この成績は対比した NTL より優れたものであったが、GM、AMK よりやや劣っていた (Fig. 6)。

e. *Proteus* sp. に対する抗菌力試験成績は *P. mirabilis* のものは Fig. 7 に *P. vulgaris* のものは Fig. 8 に、*P. morganii* は Fig. 9 に、また *P. rettgeri* は Fig. 10 に示した。いずれも HAPA-B は各菌株に対して強い抗菌活性を有していたが、その強さは他の 3 剤と同程度であった。

f. *P. aeruginosa* 24 株に対する本剤の MIC は 1.56~25 μg/ml に分布したが、この成績は NTL、GM よりやや劣ったものであった (Fig. 11)。

以上の成績から HAPA-B はグラム陽性およびグラム陰性菌に広く作用する抗生物質であり、*K. pneumoniae*、*E. cloacae* に対しては優れた抗菌力を示したが、他の菌種に対しては AMK とほぼ同じ程度の抗菌活性を示すことが認められた。

Fig. 11 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to HAPA-B (24 strains)

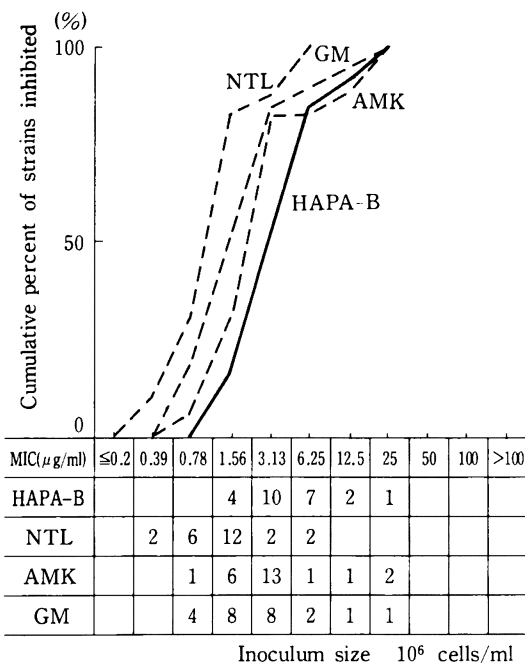


Table 1 Clinical summary of 17 patients treated with HAPA-B

Case No.	Name	Age & Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Premedication	Daily dose (g) and Duration (day)	Clinical isolates		Effect			Side Effect
						Before	After	Clinical	Bacteriological	Overall	
1	I.N.	35 M.	Tonsillitis Acute Bronchitis	—	0.2×2, 7	N.F.	N.F.	Good	Unknown	Good	—
2	M.T.	64 F.	Acute Bronchitis	MINO	0.2×2, 11	<i>S. pneumoniae</i>	—	Excellent	Eradicated	Excellent	—
3	K.T.	61 F.	Acute Bronchitis (R.A.)	—	0.2×2, 7	<i>K. pneumoniae</i>	—	Good	Eradicated	Good	—
4	Y.M.	55 F.	Acute Bronchitis (Myeloma)	—	0.2×2, 7	N.F.	N.F.	Good	Unknown	Good	—
5	T.H.	63 F.	Chronic Bronchitis	—	0.2×2, 8	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Fair	Decreased	Fair	—
6	M.A.	74 F.	Chronic Bronchitis (Bronchial asthma)	Ciprofloxacin	0.2×2, 8	<i>H. parahaemolyticus</i>	—	Good	Eradicated	Good	BUN ↑ (20→30)
7	Y.F.	71 F.	Chronic Bronchitis (R.A.)	—	0.2×2, 10	<i>Acinetobacter</i>	<i>S. epidermidis</i>	Good	Altered	Good	LDH ↑ (266→507)
8	A.M.	65 F.	Chronic Bronchitis (C.V.A.)	ABPC	0.2×2, 10	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	Fair	Altered	Fair	—
9	M.C.	73 F.	Chronic Bronchitis	OFLX	0.2×2, 8	<i>H. influenzae</i>	—	Fair	Eradicated	Fair	—
10	O.M.	55 F.	Chronic Bronchitis (R.A.)	CEX	0.2×2, 7	<i>H. influenzae</i>	—	Fair	Eradicated	Fair	Eos. ↑ (3→10)
11	Y.S.	76 M.	Chronic Bronchitis (Chronic paranasal sinusitis)	—	0.2×2, 7	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	Fair	Persisted	Fair	LDH ↑ (334→542)
12	O.S.	72 F.	Chronic Bronchitis (Lung Cancer)	—	0.2×2, 14	<i>S. epidermidis</i> <i>H. influenzae</i>	—	Good	Eradicated	Good	—
13	H.H.	76 M.	Bronchiectasis (Bronchial asthma)	CTX	0.2×2, 9	<i>S. faecalis</i>	—	Good	Eradicated	Good	—
14	I.K.	77 F.	Pneumonia (Hypertension)	—	0.2×2, 7	<i>H. influenzae</i>	—	Good	Eradicated	Good	—
15	S.H.	72 F.	Chronic Cystitis	—	0.2×2, 5	<i>S. faecalis</i>	—	Good	Eradicated	Good	—
16	Y.M.	54 F.	Acute Cystitis (Myeloma)	—	0.2×2, 5	<i>K. pneumoniae</i>	—	Excellent	Eradicated	Excellent	GOT ↑ (12→51) GPT ↑ (12→65) ALP ↑ (112→142)
17	M.M.	42 F.	Acute Pyelonephritis (D.M.)	—	0.2×2, 8	<i>E. coli</i>	—	Good	Eradicated	Good	—

P.A. · Rheumatoid arthritis N.F. · Normal flora

II. 臨床成績

1. 対象

当院へ入院した内科系感染症のうち呼吸器感染症 14 例、尿路感染症 3 例の計 17 例で、呼吸器感染症 14 例の内訳は扁桃炎+急性気管支炎 1 例、急性気管支炎 3 例、慢性気管支炎の急性増悪 8 例、気管支拡張症 1 例、肺炎 1 例であった。また尿路感染症 3 例の内訳は急性膀胱炎 1 例、慢性膀胱炎 1 例、急性腎盂腎炎 1 例であった。

対象者についてみると性別では男 3 例、女 14 例で、年齢の分布は 35 歳から 77 歳におよんでいた。

2. 投与方法および投与量

HAPA-B の投与は 1 回 200 mg、1 日 2 回として筋肉内へ注射した。投与期間は 5 日から 14 日におよび総投与量の最高は 5,600 mg であった。

3. 効果判定

効果判定の基準は前報³⁾の抗菌剤投与判定時に行ったものを基準とした。すなわちその詳細は次のとおりである。

1) 呼吸器感染症

著効 (Excellent)

- 起炎菌の明らかな場合は起炎菌の消失と臨床症状の急速な改善をみたもの。
- 起炎菌不明のものでは臨床症状の急速な改善をみたもの。

有効 (Good)

- 起炎菌の明らかなものでは起炎菌が消失し、臨床症状が改善するのに 1 週間以上を要したもの。
- 起炎菌不明のものでは臨床症状の改善に 1 週間以上を要したもの。

やや有効 (Fair)

臨床症状の一部あるいは軽度の改善しかみられなかったもの。

2) 尿路感染症

a) 著効 (Excellent)

起炎菌の消失と臨床症状の急速な改善をみたもの。

b) 有効 (Good)

7 日以内に起炎菌が消失または著明に減少し、臨床症状の改善がみられたもの。

4. 成績

治療対象者、HAPA-B の投与量、投与日数、病巣分離菌、治療効果および副作用については Table 1 に一括表示した。また総合効果のうち呼吸器感染症については Table 2 に総括した。

1) 臨床効果

まず呼吸器感染症についてみると扁桃炎+急性気管支炎の 1 例では有効、気管支炎 11 例中急性気管支炎の 3 例では著効 1 例、有効 2 例、慢性気管支炎の 8 例では有効 3 例、やや有効 5 例で結果として 11 例中有効以上の成績が得られたのは 6 例であった。やや有効の 5 例中 3 例は前投与抗菌剤無効例であり、先に抗菌剤治療をうけなかったにも拘らず本剤の効果が充分でなかったものの中、症例 5 では *S. aureus* が分離されており、症例 11 では *H. influenzae* が分離されていていずれも除去はされなかった。気管支拡張症の 1 例 (症例 13) では本剤投与により *S. faecalis* が消失し有効であった。また肺炎の 1 例 (症例 14) は *H. influenzae* が分離されたが本剤の投与により菌は消失し臨床上有効な結果がえられた。以上により呼吸器感染症 14 例に対する HAPA-B の効果は有効以上 9 例 (64.3%) であった。

尿路感染症 3 例に対する効果は起炎菌が *S. faecalis*, *K. pneumoniae*, *E. coli* と多彩であったが著効 1 例、有効 2 例の成績であった。

2) 副作用

HAPA-B 投与症例について一般状態、聴力、尿、血液一般検査、肝機能、腎機能検査、クームス反応等について経過とともに観察した。それらの中から血液一般検査は Table 3 に、血液生化学的検査の一部およびクームス反応の成績は Table 4 にまとめた。その結果一般状態の上ではオーゾグラムを含めて異常は認めなかった。しかしながら臨床検査値上、1 例 (症例 6) に BUN の軽度上昇、2 例 (症例 7, 11) に LDH の軽度上昇、1 例 (症例 10) に好酸球の軽度増多、1 例 (症例 16) に GOT, GPT, Al-p の軽度上昇がみられた。これら症例の異常数値は本剤投与終了

Table 2 Clinical efficacy of HAPA-B (RTI)

Effect \ Disease	Excellent	Good	Fair	Poor
Tonsillitis		1		
Bronchitis	1	5	5	
Bronchiectasis		1		
Pneumonia		1		
Total	9 (64.3%)		5 (35.7%)	

Table 3 Laboratory findings (No.1)

Case No.	Peripheral Blood										Hemogram									
	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Eosino. (%)		Baso. (%)		Neutro. (%)		Lymph. (%)		Mono. (%)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	491	479	14.0	14.0	43.3	42.2	12.4	8.8	27.2	32.1	0	0	0	0	77	62	21	36	1	1
2	429	449	11.7	12.0	35.7	37.3	7.9	6.0	29.4	37.9	3	2	0	0	71	58	23	34	3	6
3	432	337	12.9	10.5	39.1	31.1	10.2	9.8	12.2	12.4	0	0	0	0	86	84	8	15	6	1
4	277	254	9.2	8.4	27.1	24.9	6.1	5.1	15.7	16.6	1	0	2	2	62	56	28	37	7	5
5	377	407	11.4	12.5	34.5	37.5	9.5	7.1	38.6	45.9	2	5	2	0	61	62	29	30	5	3
6	464	459	13.0	12.9	39.1	38.7	9.9	9.1	26.1	32.2	9	1	1	0	47	46	38	47	5	6
7	380	382	11.5	11.7	35.2	35.4	9.9	5.3	29.1	41.3	1	5	0	0	66	50	30	41	3	4
8	435	394	9.7	8.8	30.0	27.4	12.2	5.2	45.2	59.0	0	0	0	1	91	75	7	17	2	7
9	348	352	10.1	10.3	31.5	31.6	9.3	3.0	23.7	23.9	0	2	1	1	67	48	29	47	3	2
10	488	393	13.4	11.5	42.5	34.6	9.8	6.2	24.1	27.3	3	10	1	0	59	45	35	39	2	5
11	443	448	10.3	11.0	33.6	34.7	9.8	8.6	31.5	32.9	2	3	0	2	75	69	20	26	3	4
12	398	361	11.0	10.3	34.0	31.7	11.2	5.0	12.0	25.2	3	3	1	1	87	65	9	30	0	1
13	470	413	12.2	10.9	38.8	34.2	9.9	5.2	26.6	20.3	21	1	2	0	51	41	25	57	7	1
14	425	419	13.0	13.0	39.2	39.6	9.8	5.4	25.8	20.6	1	0	1	1	69	46	25	47	4	6
15	423	462	12.1	13.3	36.6	39.9	7.0	6.5	23.3	27.8	0	1	2	0	65	63	30	30	3	6
16	365	326	11.5	9.9	34.0	30.9	3.9	3.2	10.2	9.1	0	0	1	1	63	65	33	32	3	2
17	465	482	13.3	13.2	41.7	41.5	11.7	7.6	32.4	50.2	0	2	1	0	81	63	17	30	1	5

B:Before A:After

Table 4 Laboratory findings (No.2)

Case No.	Hepatic function						Renal function				Direct Coombs test	
	GPT (KU)		GOT (KU)		Al-p (KAU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)			
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	13	11	10	14	5.0	4.8	16	14	1.1	1.1	—	—
2	10	12	8	8	4.8	5.2	14	15	0.8	0.9	—	—
3	65	19	27	16	7.3	16.2	16	12	0.9	0.7	—	—
4	60	30	81	35	22.1	19.1	15	14	0.6	0.7	—	—
5	18	21	5	16	5.2	3.8	17	16	0.7	0.7	—	—
6	29	14	22	21	10.6	13.4	20	30	0.7	0.6	—	—
7	12	21	5	7	5.3	6.7	13	12	0.7	0.7	—	—
8	19	7	7	5	4.5	4.6	8	5	0.2	0.2	—	—
9	11	17	5	8	5.6	5.7	19	21	0.7	0.6	—	—
10	16	9	8	7	7.5	6.3	15	15	0.9	0.7	—	—
11	8	35	11	14	7.1	7.5	13	14	0.8	0.8	—	—
12	12	18	6	17	5.5	6.1	17	19	0.6	0.5	—	—
13	22	14	11	9	5.7	4.5	9	17	0.9	0.9	—	—
14	5	20	13	10	3.5	3.6	14	17	1.0	1.2	—	—
15	13	22	6	9	6.6	7.6	23	26	0.8	0.8	—	—
16	18	51	12	65	11.2	14.2	20	21	0.6	0.5	—	—
17	10	31	26	37	9.6	10.4	21	9	0.7	0.6	—	—

B:Before A:After

後1週間ではいずれも正常にもどっていた。

III. 考 察

アミノ配糖体系抗生剤の最近の傾向としては腎毒性、聴器毒性が少なく、広い抗菌スペクトラムを持ち他のアミノ配糖体系抗生剤耐性菌に感受性を持つものが開発の対象となってきた様である。HAPA-Bは米国シュリング社によって手がけられ、東洋醸造㈱とエッセクス日本㈱で共同開発されたもので、GM-Bの1位のNH₂基にhydrox-yaminopropionyl基を導入したものであり、その特徴の一つはGM耐性菌等に感受性を示すことである¹⁾。そこで我々は臨床分離株についてHAPA-B、NTL、AMK、GMの抗菌力を測定したが、その結果*K. pneumoniae*、*E. cloacae*において対照薬剤よりやや優れた抗菌活性をみとめたが、この成績は新薬シンポジウム²⁾で報告された傾向と一致していた。又同報告でGM耐性*E. coli*、*S. marcescens*に対してHAPA-BがAMKより優れているといわれたが、本剤の特徴を指摘したものと考えられる。

臨床上是14例の呼吸器感染症と3例の尿路感染症に対してHAPA-Bを用いた。

呼吸器感染症14例中10例は基礎疾患または合併症を有しており、また一方6例は本剤投与前に他の抗菌剤による治療をうけ無効であったものでHAPA-Bの臨床的評価を行う対象としてはかなりきびしい症例であったが、9例

(64.3%)に有効であった。このことは新薬シンポジウムにおいて報告された呼吸器感染症の有効率が62.5%であったことを考えると、アミノ配糖体系抗生剤の対象についてはわれわれの使用基準があまりまちがっていなかったものと考えられる。

他方、尿路感染症3例では著効1例、有効2例と極めて優れた効果が認められた。

副作用としては聴力検査を含めて一般症状の上では投与前、後で異常をみとめなかったが、臨床検査上1例で好酸球、1例でBUN、2例でLDH、1例でGOT、GPT、Al-pの軽度上昇がみられたが、投与終了後1週間で正常値にもどっていた。これらの症例は全て基礎疾患をもっていたことからHAPA-Bはアミノ配糖体系抗生剤としては有用性のある薬剤と考えられた。

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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 大山 馨, 鈴木国功, 金木美智子, 清水隆作: Netilmicinの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-3): 202~211, 1981

CLINICAL STUDY OF HAPA-B

KAORU OYAMA and RYUSAKU SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

The authors report on the results of their clinical investigation of HAPA-B, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic, and following results were obtained.

1. HAPA-B exhibited a wide-spectrum growth inhibitory action against gram-positive and gram-negative bacilli, and its antibacterial activity was somewhat stronger than that of NTL, AMK and GM against *K. pneumoniae* and *S. marcescens*.

2. HAPA-B was injected intramuscularly in doses of 400 mg per day for respiratory tract infection (RTI) and urinary tract infection (UTI). The responses were good in 9 (64.3%) out of 14 patients with RTI and excellent in 1 and good in 2 out of 3 patients with UTI.

3. As a side effect, transient elevation of eosinophile in 1, BUN in 1, LDH in 2 and GOT, GPT, Al-p in 1 case.