

## HAPA-B に関する臨床的研究

下方 薫

名古屋大学第一内科

酒井 秀造・野村 史郎・川津 秀隆

名古屋第一赤十字病院内科

千田 嘉博・鈴木 隆元・鳥井 義夫

名古屋第二赤十字病院呼吸器科

竹浦 茂樹・高木 英志・前田富実雄

県立愛知病院内科

吉井 才司・天野 博史

国立療養所中部病院内科

西脇 敬祐・中西 和夫

社会保険中京病院呼吸器科

高納 修・森田みき子

名鉄病院呼吸器科

HAPA-B の呼吸器感染症に対する臨床効果を検討し、以下の結果を得た。

肺炎 10 例、急性気道感染症 2 例、慢性気道感染症 3 例の計 15 例に本剤を使用し、マイコプラズマ肺炎 1 例、抗生剤併用例 1 例を除く 13 例を効果判定対象とした。臨床効果は著効 4 例、有効 5 例、やや有効 4 例であり、有効率は 69%であった。検査値異常として、好酸球の増多が 1 例にみられた。以上により、本剤は呼吸器感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

HAPA-B は、米国シェリング社によって創製され、東洋醸造株式会社とエッセクス日本株式会社により共同開発された新しいアミノ配糖体系抗生物質 (AGs) で、Fig. 1 に示す構造式を有する。

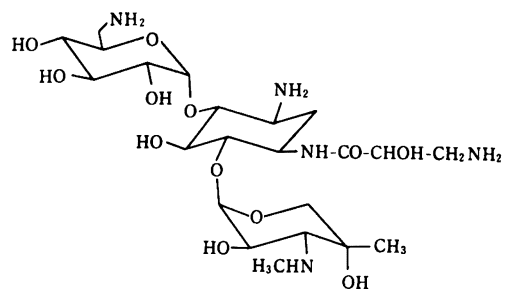
本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌などに対して幅広い抗菌力を有し、かつ殺菌的である。また、本剤は AGs 不活化酵素による不活化を受けにくく、一部の AGs 耐性菌に対しても有効である<sup>1)</sup>。

今回、我々は呼吸器感染症 15 例に本剤を使用し、臨床的検討を行ったので報告する。

## I. 研究方法

呼吸器感染症患者 15 名に本剤を使用し、臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。臨床効果判定は、自覚症状および検査所見から、著効、有効、やや有効、無

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



効の 4 段階に判定した。また、効果判定から除外した症例は判定不能とした。

## II. 研究成績

Table 1 Clinical effect of HAPA-B

Case No.	Name	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organisms	Bacteriological effect	Overall effect	Side effect	Laboratory findings
1	T.K.	36 M	56	Pneumonia		200 X 2	15	5.8	<i>H. parahaemolyticus</i>	Eradicated	Excellent	-	-
2	Y.F.	59 M	44	Pneumonia		200 X 2	19	7.4	<i>K. rhinoscleromatis</i>	Eradicated	Excellent	-	Eosino. ↑
3	K.H.	33 M	59	Pneumonia		200 X 2	8	3.2	<i>H. influenzae</i>	Unknown	Excellent	-	-
4	I.O.	33 M		Pneumonia	Pulmonary Cyst	200 X 2	14	5.4	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	-	-
5	K.Y.	40 F	53	Pneumonia		200 X 2	5	2.0	<i>K. ozaenae</i> <i>H. influenzae</i> <i>H. parainfluenzae</i>	Eradicated Persisted Eradicated	Good	-	-
6	M.T.	72 M	40	Pneumonia	Lung Cancer	200 X 2	10	4.0		Unknown	Fair	-	-
7	T.H.	73 M	44	Pneumonia	Pleuritis	200 X 2	8	3.0		Unknown	Fair	-	-
8	G.Y.	73 M	44	Pneumonia	Fibrosis of Lung	200 X 2	12	4.6		Unknown	Excellent	-	-
9	S.Y.	59 F	51	Acute Bronchitis	Bronchial Asthma	200 X 2	13	5.2	<i>H. parainfluenzae</i>	Eradicated	Good	-	-
10	T.K.	51 F	60	Acute Bronchitis	Amyotrophic lateral sclerosis	200 X 2	7	2.8	<i>P. mirabilis</i> <i>A. anitratus</i> <i>Flavobacterium</i> sp.	Persisted Eradicated Eradicated	Fair	-	-
11	T.Y.	76 M	38	Chronic Bronchitis	Ossification of posterior longitudinal ligament	200 X 2	14	5.4	<i>K. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	-	-
12	M.M.	72 M	50	Chronic Bronchitis		200 X 2	14	5.6	<i>P. aeruginosa</i>	Replaced	Fair	-	-
13	M.T.	51 M	67	Bronchiectasia		200 X 2	14	5.4		Unknown	Good	-	-
14	M.W.	34 M	57	Mycoplasma pneumonia		200 X 2	14	5.4		N.E.	N.E.	-	-
15	K.O.	69 M	43	Pneumonia	D.M. Cardiac insufficiency	200 X 2	12	4.8	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. anitratus</i>	N.E.	N.E.	-	-

Table 2 Laboratory findings before and after administration of HAPA-B

Case No.	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		Pt ( $\times 10^4$ )		WBC		Eosino. (%)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	446	488	12.9	13.7	38.4	41.7	26.7	35.5	16,600	5,800	1	2	14	24	11	20	248	254	7.9	13.9	0.97	0.76
2	393	416	11.1	11.9	34.2	36.2		47.0	10,800	5,800	1	12	20	35	18	29	120	141	9.2	12.8	0.95	1.00
3	508	497	14.8	14.4	44.0	43.0	29.1	28.4	8,500	5,100	5	9	25	38	27	69	20	21	13	12	0.8	1.1
4	438	469	13.9	14.8	41.8	44.8	30.0	37.0	15,000	5,000	1	3	59	34	93	54	7.5	7.3	20	14	1.0	0.8
5	356	385	11.1	11.7	33.1	34.4	36.7		5,600	4,200	1	2	15	21	31	24	52	49	12	10	0.9	0.7
6	327	316	10.5	10.0	32.0	30.7			10,500	8,600	1	0	32	29	30	25	187	133	21.5	16.2	0.93	0.82
7	387	366	10.4	9.9	32.7	32.1	39.4	23.7	7,900	6,900	4	5	13	15	20	12	127	215	21.7	26.1	1.71	1.77
8	389	362	11.9	11.0	35.9	33.8	37.4	42.0	15,400	7,100	0	3	100	26	84	30	187	149	14.7	9.8	0.69	0.63
9	398	390	13.7	11.7	36.4	33.3		20.0	6,200	4,300		3	99	37	43	30	71	55		8		0.4
10	440	439	13.8	13.4	41.5	40.5			6,600	7,500	0	4	26	28	30	44	120	125	8	10	0.63	0.68
11	382	374	11.5	11.2	33.8	34.0	21.6	17.1	9,200	5,200	3	1	28	35	27	23	103	99	15	16	0.9	1.0
12	447	455	13.6	13.6	41.7	42.8			8,500	14,300	3.5	0	16	20	10	14	33	37	11	11	0.7	0.7
13	474	459	16.6	15.9	47.5	46.1	25.0	39.0	8,000	6,300	11	15	18	17	15	18	4.9	4.6	14	13	1.1	1.2
14	385	329	12.6	12.5	38.3	35.5			7,600	3,700	4	3	16	26	10	12	4.0	4.4	16	18	1.0	1.1
15	343	343	10.7	10.3	32.5	32.0	32.9	27.0	10,600	8,900	7	1	16	16	8	9	151	143	17	19	0.99	1.17

B : before A : after

### 1. 対象症例

肺炎 10 例, 急性気道感染症 2 例, 慢性気道感染症 3 例(慢性気管支炎 2 例, 気管支拡張症 1 例), 計 15 例に本剤を使用した。マイコプラズマ肺炎 1 例, 抗生剤併用例 1 例を除く 13 例を効果判定対象とし, 副作用の検討は, 15 例全例を対象とした。年齢は 33~76 歳, 平均年齢 55.4 歳, 体重 38~67 kg, 平均体重 50.4 kg, 男性 12 例, 女性 3 例であった (Table 1)。

### 2. 投与方法

1 回投与量 200 mg (力価) を 1 日 2 回筋肉内投与した。投与日数は 5~19 日, 平均投与日数 11.9 日, 総投与量 2.0~7.4 g, 平均総投与量 4.7 g であった。

### 3. 臨床効果 (Table 1)

肺炎 10 例では著効 4 例, 有効 2 例, やや有効 2 例, 判定不能 2 例であった。急性気道感染症 2 例では有効 1 例, やや有効 1 例であった。慢性気道感染症 3 例では有効 2 例, やや有効 1 例であった。全症例 15 例では著効 4 例, 有効 5 例, やや有効 4 例, 判定不能 2 例であり, 有効率は 69% であった。

### 4. 分離菌別細菌学的効果および臨床効果 (Table 1)

喀痰より原因菌が推定できた症例は 9 例であった (Case 15 は抗生剤併用のため除く)。Case 1 肺炎で, *Haemophilus parahaemolyticus* が検出され, 本剤投与により消失し, 臨床的には著効であった。Case 2 肺炎で, *Klebsiella rhinoscleromatis* が検出され, 本剤投与により消失し, 臨床的には著効であった。Case 3 肺炎で, *H. influenzae* が検出され, 本剤を投与した。投与後の菌検索不能のため, 細菌学的には不明であったが, 臨床的には著効であった。Case 4 肺炎で, *Streptococcus pneumoniae* が検出され, 本剤投与により消失し, 臨床的には有効であった。Case 5 肺炎で, *K. ozaenae*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* が検出され, 本剤投与により部分消失し, 臨床的には有効であった。Case 9 急性気管支炎で, *H. parainfluenzae* が検出され, 本剤投与により消失し, 臨床的には有効であった。Case 10 急性気管支炎で, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter anitratus*, *Flavobacterium* sp. が検出され, 本剤投与により部分消失したが, 臨床的にはやや有効であった。Case 11 慢性気管支炎で, *K. pneumoniae* が検出され, 本剤投与により消失し, 臨床的には有効であった。Case 12 慢性気管支炎で, *Pseudomonas aeruginosa* が検出され, 本剤投与により *S. pneumoniae* に菌交代し, 臨床的にはやや有効であった。

### 5. 副作用

本剤に起因すると思われる副作用は 1 例も認められなかった。

### 6. 臨床検査値への影響 (Table 2)

本剤が原因と考えられる臨床検査値の異常は 1 例にみられた。Case 2 本剤 1 回 200 mg, 1 日 2 回, 19 日間投与により, 投与前好酸球 1% であったが, 投与中 13%, 投与後 12% と異常変動した。しかし, その後は特に処置せず改善した。なお, Case 3 で, 投与後に S-GPT が 69 と上昇しているが, これはその時に使用していた他の薬剤のためと考えられた。

## III. 考 察

HAPA-B は, 新しく開発された AGs のひとつであり, その抗菌スペクトラムは広く, また抗菌力は同系の薬剤に比べて, 同等かやや優れている。一方, AGs が一般に有している腎毒性, 聴器毒性についても, 同系の薬剤の中で毒性が最も弱い部類に属する<sup>1)</sup>。

今回, 本剤の臨床面での有用性を検討するため, 肺炎 10 例, 急性気道感染症 2 例, 慢性気道感染症 3 例の計 15 例の呼吸器感染症に本剤を使用した。そのうち, マイコプラズマ肺炎 1 例, 抗生剤併用例 1 例を除く 13 例を効果判定対象とした。その結果, 急性呼吸器感染症では 70%, 慢性気道感染症では 67% の有効率であった。いずれの感染症においても, 有効率にほとんど差がなく, 良好な成績であった。

細菌学的効果であるが, 原因菌が推定できたのは 9 例で, その内訳は, 消失 5 例, 部分消失 2 例, 菌交代 1 例, 不明 1 例であった。*H. parahaemolyticus*, *K. rhinoscleromatis*, *S. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *H. parainfluenzae*, *A. anitratus*, *Flavobacterium* sp., *K. pneumoniae* は消失し, *H. influenzae* は不明のものと, 一部消失しなかったものがあり, *P. aeruginosa* は菌交代した。なお, 上記原因菌の中で, 最小発育阻止濃度 (MIC) の判明している菌は, *S. pneumoniae* のみである。HAPA-B, GM, AMK に対する MIC は, それぞれ 12.5 μg/ml, 6.25 μg/ml, 12.5 μg/ml であった。HAPA-B 投与により消失した。

安全性については, 本剤に起因すると考えられる検査値異常として, 好酸球増多が 1 例認められたが, 投与終了後正常に復した。

以上により, 本剤は, 呼吸器感染症に対して有用かつ安全性の高いものと考えられた。

## 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

## CLINICAL STUDIES ON HAPA-B

KAORU SHIMOKATA

First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine

SHUZO SAKAI, FUMIO NOMURA and HIDETAKA KAWAZU  
Department of Internal Medicine, Nagoya First Red Cross Hospital

YOSHIHIRO SENDA, TAKAMOTO SUZUKI and YOSHIO TORII  
Clinic of Respiratory Organs, Nagoya Second Red Cross Hospital

SHIGEKI TAKEURA, EISHI TAKAGI and TOMIO MAEDA  
Department of Internal Medicine, Aichi Prefectural Aichi Hospital

SAIZI YOSHII and HIROSHI AMANO  
Department of Internal Medicine, National Sanatorium Chubu Hospital

KEISUKE NISHIWAKI and KAZUO NAKANISHI  
Clinic of Respiratory Organs, Social Health Insurance Chukyo Hospital

OSAMU KOHNOU and MIKIKO MORITA  
Clinic of Respiratory Organs, Meitetsu Hospital

The clinical efficacy of HAPA-B was investigated. The results obtained were as follows. HAPA-B was administered to 15 patients ; 10 patients with pneumonia, 2 with acute respiratory tract infection and 3 with chronic respiratory tract infection. One patient who was treated with other antibiotics as combined drugs and 1 with mycoplasmal pneumonia were excluded from efficacy evaluation. The clinical responses were excellent in 4 cases, good in 5 cases and fair in 4 cases. The efficacy rate was 69%. No side effects were observed except transient increase of eosinophile in 1 case.

In case of respiratory tract infections, HAPA-B proved a useful drug.