

HAPA-B に関する基礎的臨床的検討

加藤 政仁・加藤 錠一・都筑 瑞夫・林 嘉光・多代 友紀
山本 俊幸・武内 俊彦
名古屋市立大学医学部第一内科

花木 英和・宇佐美郁治・黒木 秀明
名古屋市立東市民病院内科

永坂 博彦・伊藤 修
愛知県立尾張病院内科

HAPA-B について抗菌力ならびに臨床効果を検討し以下の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床材料から分離した *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morganii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* などの各種細菌 182 株について本剤の抗菌力を測定し、同系の GM, AMK, TOB, DKB と比較した。本剤は *S. aureus* に対して AMK と同等の抗菌力で GM, DKB, TOB 耐性株にも良好な抗菌力を示した。*E. coli* に対して 4 剤より 2 段階程度優れ、*K. pneumoniae* に対して 4 剤と同等の抗菌力を示した。*P. mirabilis* および *P. vulgaris* に対して AMK と同等の抗菌力で、TOB より前者において 1 段階劣り、後者において 2 段階程度優れた MIC を示した。*M. morganii* に対し AMK と、*S. marcescens* に対し GM と同等の抗菌力で、両方の TOB, DKB 耐性株にも良好な抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対して AMK と同等の抗菌力で TOB より 2 段階、DKB より 1 段階程度劣る MIC であった。

2) 臨床的検討：肺炎 5 例（マイコプラズマ肺炎 1 例を含む）、無気肺 1 例、慢性気道感染症急性増悪 2 例、急性膀胱炎 1 例、急性子宮付属器炎 1 例の計 10 例に本剤を使用した。臨床効果は著効 3 例、有効 5 例、やや有効 1 例、判定不能 1 例であり有効率は 88.9% であった。細菌学的効果は肺炎例で分離された *Haemophilus* sp., 急性膀胱炎例で分離された *P. aeruginosa* が除菌されたが、びまん性汎細気管支炎例で分離された *P. aeruginosa* は持続した。本剤投与による副作用および臨床検査値異常は認めなかった。

HAPA-B は、米国シェリング社によって創製され、東洋醸造(株)とエッセクス日本(株)で共同開発されたアミノ配糖体系抗生剤である。その抗菌力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示し、かつ殺菌的である。アミノ配糖体系抗生剤不活化酵素の中の AAC (6')-4 により不活化されるが、AAC (6')-1,3, APH (3'), AAD (2') 等により不活化は受けない。また、新たに発見された AMK の 6' 位の NH₂ 基を修飾するアセチル転移酵素に対しても安定である。このことから、同系薬剤の中では耐性菌が最も少ない部類の薬剤である。本剤は、筋肉内投与後、速やかに吸収、分布し、代謝を受けることなく大半が尿中に排泄される。腎毒性、聴器毒性は GM は勿論 AMK よりさらに弱く、また神経-筋伝達抑制作用も同系薬剤の中で最も弱い部類に属する¹⁾。

このような特徴を有する本剤を臨床的に用いる機会を得、臨床分離菌に対する試験管内抗菌力とともに、臨床的検討を行ったのでこれらの成績について報告する。

I. 研究方法

1. 試験管内抗菌力

臨床分離の *S. aureus* 27 株、*E. coli* 27 株、*K. pneumoniae* 27 株、*P. mirabilis* 28 株、*P. vulgaris* 17 株、*M. morganii* 9 株、*S. marcescens* 23 株、*P. aeruginosa* 24 株について日本化学療法学会標準法²⁾により本剤の MIC を測定し、同系の Gentamicin (GM), Amikacin (AMK), Tobramycin (TOB), Dibekacin (DKB) の成績と比較した。接種菌量は 10⁶ cells/ml である。

2. 臨床的検討

a) 対象症例

肺炎 5 例（マイコプラズマ肺炎 1 例を含む）、無気肺 1 例、慢性気道感染症急性増悪 2 例、急性膀胱炎 1 例、急性子宮付属器炎 1 例の計 10 例に本剤を使用した。男性 4 例、女性 6 例で年齢は 16~72 歳（平均 52.8 歳）におよんでいる。

b) 投与方法

1日投与量は300 mg 1例, 400 mg 9例であり, 1日2回に分割し筋注にて投与した。投与日数は9~15日(平均12日)で総投与量は3.4~6.0 g(平均4.6 g)である。

c) 効果判定基準

効果判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討した。臨床効果は体温, 咳嗽, 喀痰量およびその性状, 胸部レ線像, 白血球数, CRP, 赤沈値, 尿所見およびその他の関連する臨床症状などの改善を目標として, 次のような基準により各主治医が判定した。

著効(Excellent): 本剤投与後7日以内に自覚的所見の著しい改善がみられたもの

有効(Good): 本剤投与後7日以内に自覚的所見の明らかな改善がみられたもの

やや有効(Fair): 本剤投与後7日以内に自覚的所見の軽度の改善がみられたもの

無効(Poor): 本剤投与後7日以内に自覚的所見の改善がみられなかったもの

判定不能(Unknown): 臨床効果を判定できないもの

細菌学的効果は分離菌の動向により消失(Eradicated), 減少(Decreased), 菌交代(Replaced), 不変(Unchanged), 不明(Unknown)に判定した。

II. 研究成績

1. 試験管内抗菌力

a) *S. aureus*

Fig. 1に示すように本剤のMICは0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは1.56 $\mu\text{g/ml}$ にある。AMKと同等の抗菌力を示し, GM, DKB, TOB耐性株にも良好な成績であった。

b) *E. coli*

Fig. 2に示すように本剤のMICは0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは0.78 $\mu\text{g/ml}$ にある。GM, DKB, TOB, AMKに比して2段階程度優れた成績であった。

c) *K. pneumoniae*

Fig. 3に示すように本剤のMICは0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは1.56 $\mu\text{g/ml}$ にある。GM, DKB, TOB, AMKと同等の成績であった。

d) *P. mirabilis*

Fig. 4に示すように本剤のMICは1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは6.25 $\mu\text{g/ml}$ にある。AMKと同程度の抗菌力であるが, TOBより1段階程度劣る成績であった。

e) *P. vulgaris*

Fig. 5に示すように本剤のMICは0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にある。AMK

と同程度の抗菌力を示し, TOB, DKBより2段階程度優れた成績であった。

f) *M. morganii*

Fig. 6に示すように本剤のMICは0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは1.56 $\mu\text{g/ml}$ にある。AMKと同程度の抗菌力を示し, GM, TOB, DKB耐性株にも良好な成績であった。

g) *S. marcescens*

Fig. 7に示すように本剤のMICは0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは6.25 $\mu\text{g/ml}$ にある。GMと同程度の抗菌力を示し, AMK, TOB, DKB耐性株にも良好な成績であった。

h) *P. aeruginosa*

Fig. 8に示すように本剤のMICは1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは6.25 $\mu\text{g/ml}$ にある。AMKと同程度の抗菌力であるが, TOBより2段階, DKBより1段階程度劣る成績であった。

2. 臨床成績

a) 臨床効果

肺炎5例では著効1例, 有効4例, 無気肺の1例は判定不能, 慢性気道感染症急性増悪2例では有効1例, やや有効1例であった。急性膀胱炎の1例および急性子宮付属器炎の1例はそれぞれ著効であった。全体で著効3例, 有効5例, やや有効1例, 判定不能1例であり有効率88.9%であった。

b) 細菌学的効果

肺炎例(Case 4)で分離された*Haemophilus* sp.および急性膀胱炎例(Case 9)で分離された*P. aeruginosa*が除菌された。びまん性汎細気管支炎急性増悪例(Case 8)で分離された*P. aeruginosa*は持続した。

c) 副作用

本剤が原因と考えられる自覚的副作用および臨床検査値異常は認めなかった。

d) 症例の概略

Case 1. 72歳, 女性, 肺炎

数日前より発熱, 咳嗽あり近医受診し, AMPC 750 mgを3日間投薬されていたが症状改善せず来院。胸部レ線所見にて右中下肺野に浸潤影みられ肺炎と診断し本剤を投与す。年齢, 体重(44 kg)を考慮し, 本剤1回投与量を150 mgとし, 1日2回, 15日間投与を行った。投与1週間後には発熱, 咳嗽, CRP, 胸部レ線所見の著しい改善がみられ著効と判定した。

Case 2. 62歳, 女性, 肺炎

2週間前より発熱あり近医で投薬を受けていたが解熱せず来院。胸部レ線にて左下肺野に浸潤影あり肺炎と診断し本剤投与す。1回200 mg, 1日2回, 9日間投与を行い発熱, CRP, 胸部レ線所見の改善がみられ有効と判定した。

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

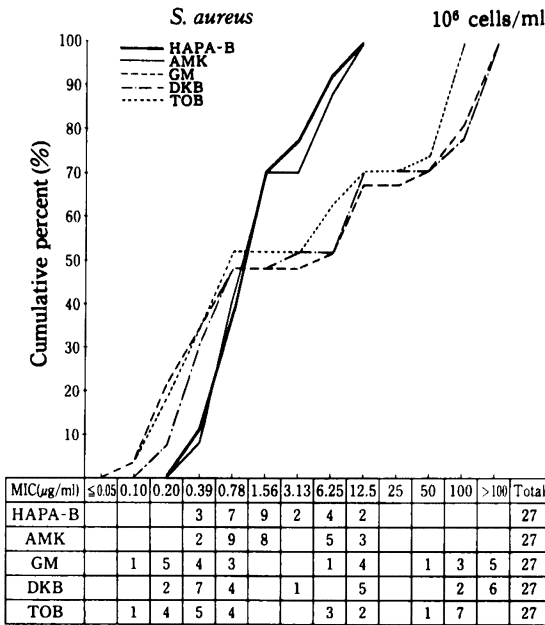


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

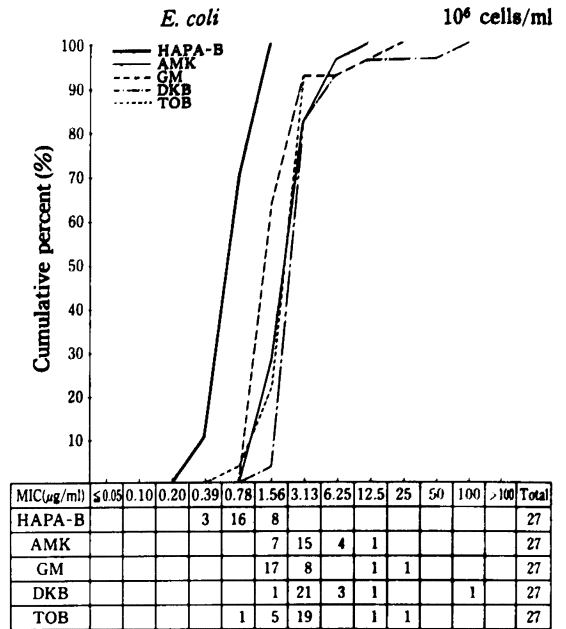


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

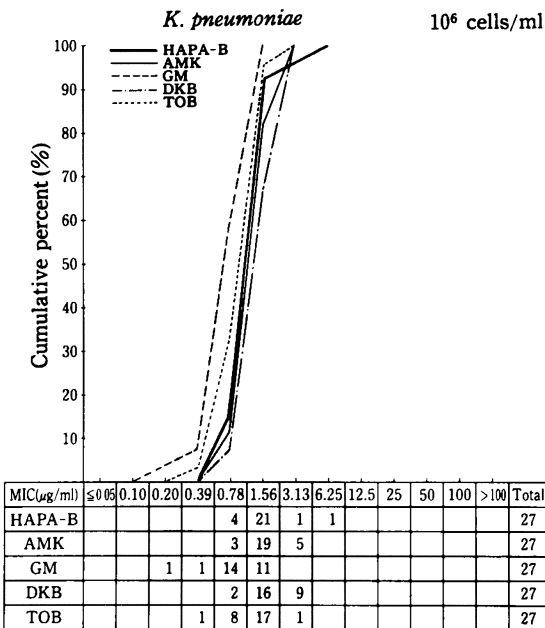
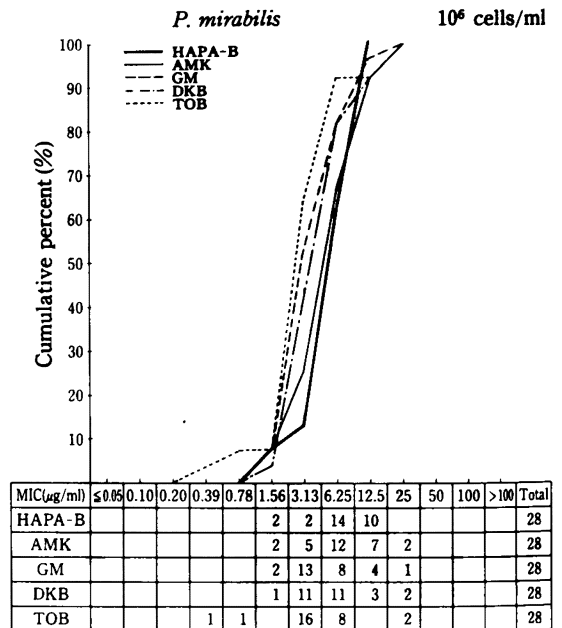


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates



Case 3, 62歳, 男性, 肺炎

2週間前より発熱, 咳嗽あり近医で投薬を受けていたが解熱せず来院。胸部レ線にて左右中肺野に浸潤影を認め肺炎と診断し本剤を投与す。1回200mg, 1日2回, 15日間投与を行い, 発熱, 咳嗽, 喀痰, CRP, 胸部レ線像の改善

を認め有効と判定した。

Case 4, 34歳, 女性, 肺炎

10日前より発熱, 咳嗽あり近医受診, 胸部レ線にて右下肺野に浸潤影を認め本院紹介入院となる。本剤1回200mg, 1日2回, 14日間投与を行い発熱, 咳嗽, 喀痰,

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

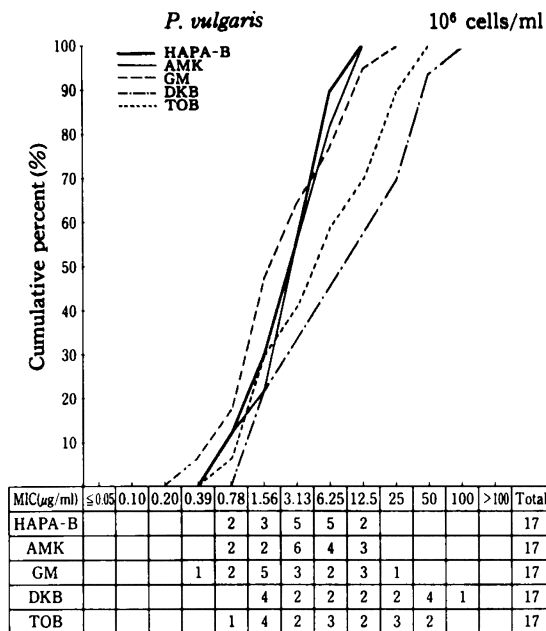


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

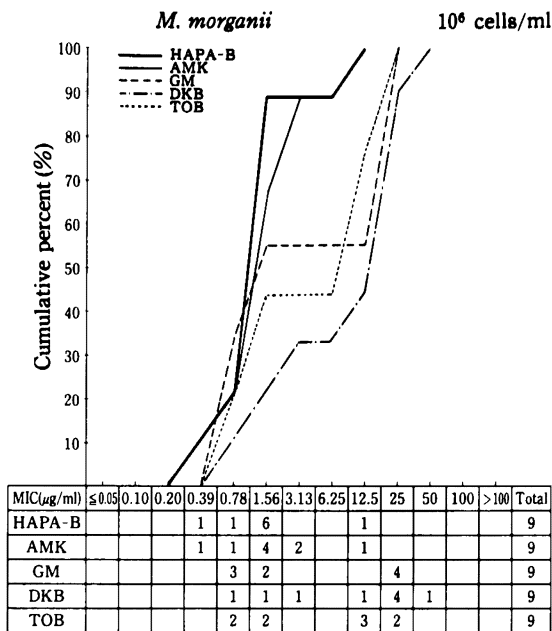


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

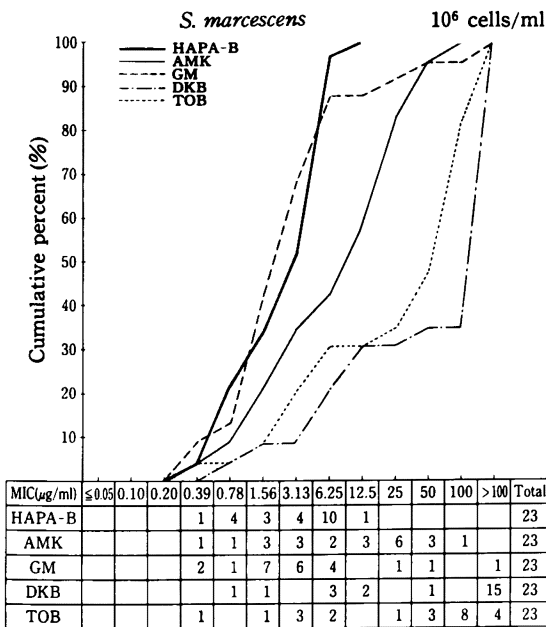
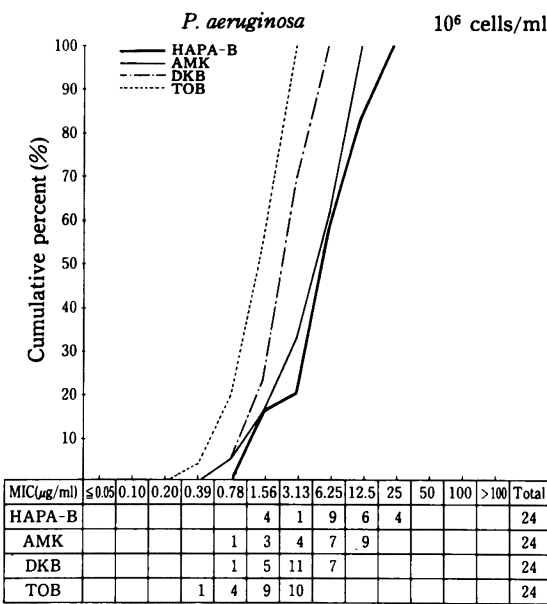


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates



CRP, 胸部レ線像の改善を認め有効と判定した。

また入院時喀痰より *Haemophilus* sp.が分離されたが本剤投与により除菌された。

Case 5. 65歳, 男性, 無気肺

右肺門部肺癌および小腸転移にて保存的療法を行って

たが, 2週間前より発熱, 咳嗽の増強, 右上肺浸潤影を認め本剤を投与す。1回 200 mg, 1日 2回, 10日間投与を行ったが解熱せず, 胸部レ線像も変化がみられなかった。後の検索で右上肺の浸潤影は腫瘍による無気肺, 発熱は癌性発熱と考えられ, 本剤の効果は判定不能とした。

Table 1 Results of clinical trials with HAPA-B

Case	Age	Sex	Diagnosis	Complication Underlying disease	Isolated organisms	Dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	72	F	Pneumonia	—	N.F.	150 × 2	15	4.2	Excellent	Unknown	—
2	62	F	Pneumonia	—	N.D.	200 × 2	9	3.4	Good	Unknown	—
3	62	M	Pneumonia	Bulla	N.F.	200 × 2	15	6.0	Good	Unknown	—
4	34	F	Pneumonia	—	<i>Haemophilus</i> sp.	200 × 2	14	5.6	Good	Eradicated	—
5	65	M	Atelectasis	Lung cancer	N.F.	200 × 2	10	4.0	Unknown	Unknown	—
6	16	M	Mycoplasma pneumonia	—	N.F.	200 × 2	11	4.0	Good	Unknown	—
7	48	F	Acute exacerbation	Bronchiectasis	N.F.	200 × 2	14	5.6	Good	Unknown	—
8	52	F	Acute exacerbation	Diffuse panbronchiolitis	<i>P. aeruginosa</i>	200 × 2	13	5.2	Fair	Unchanged	—
9	72	M	Acute cystitis	Chronic prostatitis	<i>P. aeruginosa</i>	200 × 2	10	4.0	Excellent	Eradicated	—
10	45	F	Adnexitis	—		200 × 2	9	3.6	Excellent	Unknown	—

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

Case	CRP	ESR (lh)	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	Eosino. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	AI-P (K.A. IU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	5+	122	373	7,700	49.5	36	56	531	12	0.8
	A	±	40	423	5,800	40.5	21	16	349	17	0.8
2	B	2+	82	431	8,000		3	24	106	20	0.7
	A	-	30	403	4,600		1	16	185	21	0.8
3	B	3+	118	483	8,200	49.3	3	48	359	14	0.8
	A	+	95	377	5,800	31.4	2	35	144	15	0.8
4	B	+	98	403	4,800	32.2	4	20	4.2	10	
	A	-	26	441	4,100		9	20	5.5	17	
5	B	2+	71	402	10,000	38.7	3	40	115	14	1.2
	A	3+	140	347	10,300	56.6	2	46	152	22	1.4
6	B	3+	55	592	5,900	19.8	0	27	556	18	0.9
	A	±	51	527	4,200	39.2	2	17	450	15	0.8
7	B	+	110	355	10,800	32.5	5	16	21	5.9	10
	A	-	11	357	6,600	40.9	0	28	31	5.5	13
8	B	2+	25	454	8,900	26.2	2	18	20	89	11
	A	+	23	456	4,300	26.6	0	24	19	79	12
9	B	4+	114	380	9,400	29.4	1	42	38	226	18
	A	+	79	339	5,100	23.2	1	40	41	191	17
10	B	6+	63	427	13,900	24.2	0	18	5	77	12
	A	-		410	5,300	30.7	7	20	13	65	12

B: Before A: After

Case 6. 16歳, 男性, マイコプラズマ肺炎

1週間前より発熱, 咳嗽, 喀痰あり近医で投薬を受けていたが改善せず, 来院。胸部レ線にて右下肺野に浸潤影を認め本剤を投与す。1回 200 mg, 1日 2回, 11日間投与を行い, 発熱, 咳嗽, 喀痰, CRP, 胸部レ線所見の改善を認め有効と判定した。なお本患者はマイコプラズマ抗体, 寒冷凝集反応の上昇からマイコプラズマ肺炎と診断した。

Case 7. 48歳, 女性, 慢性気道感染症急性増悪

1週間前より発熱, 咳嗽, 喀痰あり近医で投薬を受けていたが改善せず来院。胸部レ線にて左下肺野に tram line を伴う粒状影の散布がみられ本剤を投与す。1回 200 mg, 1日 2回, 14日間投与により, 発熱, 咳嗽, 喀痰, CRP の改善がみられ有効とした。胸部レ線所見は粒状影の減少がみられた。気管支造影にて気管支拡張症と診断した。

Case 8. 52歳, 女性, 慢性気道感染症急性増悪

びまん性汎細気管支炎にて通院中, 発熱, 喀痰量増加に伴い呼吸困難増悪し本剤を投与す。1回 200 mg, 1日 2回, 13日間投与により, 解熱, 喀痰量の減少, 呼吸困難の軽減を認めた。しかし喀痰は膿性が持続し, CRP の改善が少ないことからやや有効と判定した。喀痰より分離された *P. aeruginosa* は本剤投与により除菌されなかった。

Case 9. 72歳, 男性, 急性膀胱炎

糖尿病, 肺気腫, 慢性前立腺炎にて入院中であったが,

発熱, 頻尿を自覚し膿尿を認め CED 1000 mg, 6日間投与す。しかし発熱, 膿尿持続し, 尿から *P. aeruginosa* 10^6 cells/ml が分離され本剤に変更。1回 200 mg, 1日 2回, 10日間投与を行い, 投与 4日目には解熱, 尿所見の改善がみられ, 10日目の尿からは *P. aeruginosa* が除菌され著効と判定した。

Case 10. 45歳, 女性, 急性子宮付属器炎

10日前より微熱, 上腹部痛あり持続していたが突然の下腹部激痛, 発熱, 悪心をきたし入院となる。入院時白血球数 13,900, CRP 6+であった。腹部触診上 Blumberg 所見が陰性である事より, 保存的に本剤投与で経過を観察した。1回 200 mg, 1日 2回, 9日間投与し, 投与 3日後には解熱, 腹痛の消失, 白血球数 5,100, CRP 2+となり著効と判定した。炎症所見改善後消化管, 尿路系などを精査したが異常所見なく, 不正性器出血が経過中に 1度認められたことより急性子宮付属器炎と診断した。

III. 考 案

近年, アミノ配糖体系抗生剤に対する耐性菌の増加が注目されている。これら耐性菌に対する対策として, アミノ配糖体不活化酵素による耐性機構を解明し, 薬剤の不活化される部位をあらかじめ修飾することにより耐性菌に有効

な抗生剤を合成する方法がとられている¹⁾。HAPA-Bは Gentamicin Bの1位のNH₂基にγ-amino-α-hydroxy-propionic acid (HAPA)を結合させた新規開発のアミノ配糖体系抗生剤である。アミノ配糖体不活化酵素の中のAAC(6')-4により不活化されるが、AAC(6')-1,3,APH(3'),AAD(2'')等により不活化を受けず、また新たに発見されたAMKの6'位のNH₂基を修飾するアセチル転移酵素に対しても安定である。それで多くの耐性菌に対する有効性が期待されている¹⁾。私共も臨床分離の各種菌株についてHAPA-Bの抗菌力を測定し、同系のGM, AMK, TOB, DKBのそれと比較した。HAPA-Bは*S. aureus*に対してAMKと同等の抗菌力で、GM, DKB, TOB耐性株にも良好な抗菌力を示した。*E. coli*に対して4剤より2段階程度優れ、*K. pneumoniae*に対して4剤と同等の抗菌力を示した。*P. mirabilis*および*P. vulgaris*に対してAMKと同等の抗菌力で、TOBより前者において1段階劣り、後者において2段階程度優れたMICを示した。*M. moganii*に対してAMKと、*S. marcescens*に対してGMと同等の抗菌力で、両方のTOB, DKB耐性株にも良好な抗菌力を示した。*P. aeruginosa*に対してAMKと同等の抗菌力で、TOBより2段階、DKBより1段階程度劣るMICであった。

このような幅広い優れた抗菌力をもつ本剤の臨床面での

有用性を検討するため、肺炎5例(マイコプラズマ肺炎1例を含む)、無気肺1例、慢性気道感染症急性増悪2例、急性膀胱炎1例、急性子宮付属器炎1例の計10例に本剤を使用した。臨床効果は著効3例、有効5例、やや有効1例、判定不能1例であり88.9%の高い有効率を得た。細菌学的効果は肺炎例の*Haemophilus* sp., 急性膀胱炎例の*P. aeruginosa*が除菌された。これらの菌種に対する強い抗菌力の反映と思われる。しかしびまん性汎細気管支炎例の*P. aeruginosa*は持続し、臨床的にやや有効にとどまった。本剤投与による副作用および臨床検査値異常は認めなかった。

以上、本剤は各種感染症治療に有効かつ安全性の高いものと考えられる。

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(1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 三橋 進, 伊予部志津子, 岡本了一, 山路真也：各種抗生物質の今後の発展 3.アミノグリコシッド。日本臨床 42: 540~546, 1984

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON HAPA-B

MASAHITO KATO, JOICHI KATO, MIZUO TSUZUKI,
YOSHIMITSU HAYASHI, TOMONORI TASHIRO,
TOSHIYUKI YAMAMOTO and TOSHIHIKO TAKEUCHI

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

HIDEKAZU HANAKI, IKUJI USAMI and HIDEAKI KUROKI

Department of Internal Medicine, Nagoya City Higashi General Hospital

HIROHIKO NAGASAKA and OSAMU ITO

Department of Internal Medicine, Owari Prefectural Hospital

The antibacterial activity and clinical efficacy of HAPA-B were investigated. The results obtained were as follows.

1) Antibacterial activity

The antibacterial activity of HAPA-B was compared to those of Gentamicin (GM), Amikacin (AMK), Tobramycin (TOB), and Dibekacin (DKB) in a total of 182 clinical isolates of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. organii*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa*. The MICs of HAPA-B was quite similar to that of AMK and the antibiotic showed the strongest activity against *E. coli*. Particularly almost all of GM, DKB and TOB-resistant strains of *S. aureus* and *S. marcescens* were susceptible to HAPA-B. Against *P. aeruginosa* it exhibited a little higher MICs than those of TOB and DKB.

2) Clinical results

HAPA-B was administered to 10 patients, 5 with pneumonia (included 1 with mycoplasmal pneumonia), 1 with atelectasis, 2 with acute exacerbation of chronic respiratory tract infection, 1 with acute cystitis and 1 with adnexitis. The clinical response was excellent in 3 cases, good in 5 cases, fair in 1 case and unknown in 1 case. The efficacy rate was 88.9%. As the bacteriological effects, *Haemophilus* sp. isolated from Case 4 and *P. aeruginosa* isolated from Case 9 were eradicated, but *P. aeruginosa* isolated from Case 8 was persisted. Neither side effects nor abnormal laboratory findings were found.