

HAPA-B に関する臨床的検討

加藤眞知子・鳥飼 勝隆

藤田学園保健衛生大学内科

呼吸器感染症 5 例, 尿路感染症 4 例, 化膿性股関節炎 1 例に HAPA-B を投与した。投与量は 1 日 400 mg で, それを 2 回に分割, 筋注にて, 8~31 日間投与した。その結果, 臨床的効果は呼吸器感染症のうち, 気管支炎 1 例, 肺炎 3 例ではやや有効, 肺化膿症 1 例は有効であった。尿路感染症 (4 例全て慢性膀胱炎) では有効 1 例, やや有効 1 例, 無効 2 例であった。さらに, 化膿性股関節炎 1 例では有効で, 全例における有効率は 30% であった。これらの症例のうち HAPA-B 単独投与例は 5 例 (肺炎 1 例, 膀胱炎 4 例) であり, そのうち有効例は膀胱炎の 1 例のみであった。少数例に軽度の臨床検査値異常を認めたものの, 自覚症状としての副作用は 1 例もみられなかった。

HAPA-B は, *Micromonospora purpurea* の培養成分の一種である Gentamicin B の 1 位の NH₂ 基に 2-hydroxy-3-amino-propionyl 基 (HAPA) を導入することにより得られた半合成アミノ配糖体系抗生剤^{1,2)}であり, 化学構造式は Fig. 1 に示した通りである。

本剤は, APH(3'), AAD(2''), AAC(2'), AAC(3)-I, III, AAC(6')-I, III等のアミノ配糖体不活性化酵素に対し安定であり, わずかに AAC(6')-IV と AAD(4') により不活化されるのみである。従って, 本剤はグラム陰性桿菌に強力に広範な抗菌スペクトルを示すとともに, Gentamicin, Dibekacin, Tobramycin などに耐性を示す諸菌種に対しても良好な感受性を示すと考えられる²⁻⁴⁾。

また, 本剤は吸収が速やかで, 未代謝のまま投与後 2 時間までにその 70~80% が尿中に排出される。さらに, アミノ配糖体で問題とされる腎毒性・聴器毒性に関しても, 既存の薬剤に比べ安全性が高いとされている⁵⁾。

今回, 我々は HAPA-B を呼吸器感染症, 尿路感染症等に使用し, その臨床効果, 細菌学的効果, 副作用および臨床検査値異常について検討したので報告する。

I. 対象および方法

投与対象は, 昭和 59 年 1 月から 60 年 3 月までに当科入院中 (関連病院を含む) の男性 7 例 (1 例 2 エピソード), 女性 3 例の計 10 例で, 年齢は 37~87 歳であった。診断は, 呼吸器感染症では慢性気管支炎 1 例, 肺炎 3 例, 肺化膿症 1 例, 尿路感染症では 4 例全例慢性膀胱炎, 他に化膿性股関節炎 1 例であった。

投与方法は, 本剤 400 mg/日 (1 回 200 mg, 1 日 2 回) を筋注投与した。投与期間は 8~31 日間であった。なお, 化

膿性股関節炎症例では筋注投与の他に, 本剤 800 mg/日の局所持続灌流による投与を併用した。

臨床効果の判定は, 細菌学的には本剤投与前分離菌の消失をもって有効とし, 臨床的には, 呼吸器感染症の場合, 発熱, 咳嗽, 喀痰の量と性状, 胸部 X 線写真, 赤沈, 白血球増多などの改善により判定した。尿路感染症の場合は, 発熱, 頻尿, 排尿痛, 尿沈渣所見, 赤沈, 白血球増多などの改善から判定した。化膿性股関節炎では関節痛, 腫脹, 赤沈, 白血球増多などの改善から判定した。

なお症状により, やむをえず他の抗生剤と併用したりあるいは局所投与等を行った場合にはその影響を考慮した。

また, 本剤投与前後における自覚症状, および尿, 血液一般検査, 血液生化学検査より, 副作用を検討した。

II. 臨床成績

投与症例ならびに投与結果については Table 1, Table 2 に示した通りである。呼吸器感染症では, 慢性気管支炎 1 例および肺炎 3 例で発熱, 咳嗽, 喀痰などの臨床症状, 胸部

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B

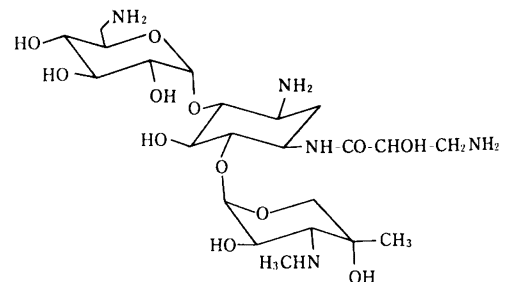


Table 1 Summary of cases treated with HAPA-B

| Case No. | Name | Sex | Age | Diagnosis | Severity | Underlying disease | Daily dose (mg) | Duration (day) | Total dose(g) | Isolated organisms | | Effects | | Side effects | Abnormality in laboratory findings | Concomitant drugs |
|----------|-------|-----|-----|-----------------------|----------|--|-----------------|----------------|---------------|--|---|-----------------|----------|--------------|------------------------------------|-------------------|
| | | | | | | | | | | Before | After | Bacteriological | Clinical | | | |
| 1 | M.I. | M | 62 | Pneumonia | Severe | Esophagoatracheal fistula | 200 × 2 | 14 | 5.6 | <i>E. coli</i> | <i>M. morgani</i> <i>S. aureus</i> | Replaced | Fair | — | | CPZ |
| 2 | Y.H. | M | 73 | Chronic bronchitis | Moderate | Sequelae of multiple cerebral infarction | 200 × 2 | 14 | 5.6 | <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> | <i>S. aureus</i> | Decreased | Fair | — | | MINO |
| 3 | | | | Chronic cystitis | Moderate | Sequelae of multiple cerebral infarction | 200 × 2 | 13 | 5.2 | <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> | <i>E. faecalis</i> | Decreased | Good | — | Eosino. BUN Uric acid | |
| 4 | H.O. | F | 74 | Chronic cystitis | Moderate | Post op. extradural hematoma | 200 × 2 | 14 | 5.6 | <i>P. aeruginosa</i> | <i>P. aeruginosa</i> | Unchanged | Poor | — | | |
| 5 | T.T. | M | 87 | Chronic cystitis | Moderate | Cerebral infarction | 200 × 2 | 8 | 3.2 | <i>S. marcescens</i> | <i>S. marcescens</i> | Unchanged | Poor | — | | |
| 6 | H.O. | M | 78 | Pneumonia | Severe | Carcinomatous lymphangitis | 200 × 2 | 14 | 5.6 | <i>E. aerogenes</i> | (-) | Eliminated | Fair | — | Plat. LDH BUN | CMX PIPC |
| 7 | Y.H. | M | 76 | Pulmonary suppuration | Moderate | Old pulmonary tbc Bronchiectasis Pulmonary emphysema | 200 × 2 | 23 | 9.2 | <i>P. aeruginosa</i> | (-) | Eliminated | Good | — | | PIPC |
| 8 | M.A. | F | 61 | Pneumonia | Moderate | Fracture of the top of the femur | 200 × 2 | 15 | 5.8 | <i>E. cloacae?</i> <i>A. catcoacticus?</i> | (-) | Unknown | Fair | — | Eosino. | |
| 9 | J.N. | F | 37 | Chronic cystitis | Moderate | SLE RA | 200 × 2 | 15 | 6.0 | <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> | <i>E. faecalis</i> <i>S. faecium</i> | Decreased | Fair | — | | |
| 10 | S. I. | M | 51 | Suppurative arthritis | Severe | — | 200 × 2 | 31 | 12.4 | <i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> | (-) | Eliminated | Good | — | Plat. GOT GPT BUN | MCIPC |

Table 2 Clinical efficacy of HAPA-B

| Diagnosis | | No. of cases | Clinical effect | | | Efficacy rate * |
|-----------|-----------------------|--------------|-----------------|------|------|-----------------|
| | | | Good | Fair | Poor | |
| RTI | Chronic bronchitis | 1 | | 1 | | 0 |
| | Pneumonia | 3 | | 3 | | 0 |
| | Pulmonary suppuration | 1 | 1 | | | 100 |
| UTI | Chronic cystitis | 4 | 1 | 1 | 2 | 25 |
| Other | Suppurative arthritis | 1 | 1 | | | 100 |
| Total | | 10 | 3 | 5 | 2 | 30 |

* : Good/No. of cases(%)

X線写真, 赤沈, 白血球増多の改善傾向が得られやや有効, 肺化膿症1例も解熱, 咳嗽, 喀痰, 胸痛の減少, 赤沈の改善, 起炎菌の消失を認め有効であり, 呼吸器感染症全体では有効率20%であった。なお本剤単独投与例はこのうちやや有効の肺炎1例のみであった。尿路感染症すなわち慢性膀胱炎4例では, 解熱傾向, 排尿痛消失, 尿沈渣所見および白血球増多の改善により有効と判定された症例1例, 頻尿の消失, 尿沈渣所見の改善によりやや有効と判定された症例1例, 自覚症状ならびに臨床検査成績の改善がなく無効と判定された症例2例であり, 有効率25%を示した。また, Cloxacillin (MPIPC) を併用した化膿性股関節炎1例も関節痛・腫脹の消失, 赤沈および白血球数の正常化ならびに起炎菌が消失し有効であった。全体での有効率は30%であったが本剤単独投与例は5例(肺炎1例, 膀胱炎4例)で, うち膀胱炎1例のみ有効であった。

細菌学的効果を見ると, マイコプラズマとの混合感染が疑われたため細菌学的効果を不明として扱った症例8の肺炎例を除き消失と判断されたのは9例中3例(Table 3)であった。その内訳は *E. aerogenes* の分離された肺炎と, *P. aeruginosa* の分離された肺化膿症及び, *S. aureus* と *K. pneumoniae* の分離された化膿性股関節炎であり, いずれも他剤併用例であった。

III. 副作用

自覚症状としての副作用は1例も認められなかったが, Table 4 に示すごとく, 4例に臨床検査値の変動を認めた。症例3では好酸球, BUN, 尿酸値(5.3→7.9 mg/dl)に, 症例8で好酸球に, 症例6, 10でBUNに各々軽度上昇を, また, 症例10では軽度の血小板減少を認めた。いずれも本剤使用との因果関係の可能性は否定できなかった。ただし基礎疾患で死亡した症例6を除きいずれも一過性のもので本剤投与終了後正常値に復した。また, 症例6で貧血および血小板減少の進行, LDH・T. Bilの増加がみられた

が, 合併する癌性リンパ管炎によるものと考えられた。症例10でのGOT・GPTの上昇は hyperalimentionation による脂肪肝増悪のためと考えられた。

IV. 考 察

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示し, かつ殺菌的に作用する薬剤である²⁻⁴⁾。アミノ配糖体系抗生剤(AGs)に対する各種不活化酵素に対し安定であり, 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位酵素に対しても安定であり, 同系薬剤の中では耐性菌が最も少ない部類の薬剤と考えられる。さらに, 従来のAGsに比し, 腎毒性, 聴器毒性が弱く⁵⁾, 安全性の面からも注目される薬剤である。

今回, 我々は, 呼吸器感染症5例, 尿路感染症4例, その他の感染症1例の計10例に本剤を投与し, 有効率30%の結果を得たが, 他の抗生剤を併用した5例を除いてみた場合, 残り5例(肺炎1例, 膀胱炎4例)では膀胱炎の1例のみ有効であった。細菌学的効果を見ると起炎菌の同定できた9症例中消失と判定されたのは3例であった。

また, 本剤投与による副作用は臨床検査値の変動も含め重大なものは認められなかったが, 本剤単独投与例が5例と少ないことから本剤の安全性は確認しえなかった。本剤の有効性についても単独使用例が少ないために今後もなお適切な症例を追加して検討する必要があると考えた。

文 献

- 1) WAITZ, J. A.; E. L. MOSS, E. M. OEDN, G. H. WAGMAN & M. J. WEINSTEIN: Biological activity of Sch 14342, an aminoglycoside antibiotic conproduced in the gentamicin fermentation. Antimicrob. Agents. Chemoth. 2: 464~469, 1972
- 2) NAGABHUSHAN, T. L.; A. B. COOPER, H. TSAI, P. J. L.

Table 3 Bacteriological efficacy of HAPA-B

| Organisms | Eliminated | Decreased | Unchanged | Replaced |
|--|------------|-----------|-----------|----------|
| RTI { <i>E. coli</i> <i>E. aerogenes</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i> | 1 | | | 1 |
| | 1 | 1 | | |
| UTI { <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i> + <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i> | | 1 | 1 | |
| | | | 1 | |
| | | 1 | | |
| Other <i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i> | 1 | | | |

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) NEU, H. C. & K. P. FU : 1-N-HAPA gentamicin B, a new aminoglycoside active against gentamicin resistant isolates—activity compared to other aminoglycosides. *J. Antibiotics* 31 : 385~393, 1978
- 4) WATANAKUNAKORN, C. ; Comparative *in vitro* activity of a semisynthetic derivative of gentamicin B (Sch 21420) and five other aminoglycosides. *J. Antibiotics* 31 : 1063~1064, 1978
- 5) 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.

Table 4 Laboratory findings before and after administration of HAPA-B

| Case No. | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | | Hb(g/dl) | | Ht(%) | | WBC(/ mm^3) | | Eos.(%) | | Plat. ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | | GOT (mU/ml) | | GPT (mU/ml) | | AI-P (mU/ml) | | 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 | 378 | 339 | 10.7 | 9.4 | 34.5 | 29.7 | 12,500 | 8,400 | 0 | 1 | 63.6 | 21.9 | 12 | 9 | 10 | 3 | 13.5 | 6.0 | 33.1 | 14.0 | 1.4 | 0.6 |
| 2 | 371 | 401 | 11.0 | 11.3 | 32.4 | 35.2 | 9,100 | 7,100 | 14 | 0 | 55.5 | 43.4 | 8 | 9 | 11 | 1 | 55 | 61 | 12 | 17 | 0.8 | 0.9 |
| 3 | 408 | 435 | 11.7 | 11.4 | 33.4 | 35.0 | 21,700 | 10,200 | 1 | 7.1 | 38.0 | 50.9 | 8 | 7 | 5 | 4 | 60 | 58 | 13 | 23 | 1.0 | 1.1 |
| 4 | 364 | 356 | 11.1 | 10.5 | 32.4 | 31.9 | 4,500 | 8,500 | 0 | 1 | 21.7 | 27.6 | 25 | 17 | 11 | 3 | 10.7 | 13.3 | 4.8 | 6.9 | 0.7 | 0.6 |
| 5 | 314 | 335 | 10.8 | 11.0 | 31.3 | 33.1 | 7,400 | 5,900 | 10 | 2 | 24.4 | 26.3 | 19 | 18 | 6 | 6 | 5.7 | 5.6 | 13.2 | 14.9 | 0.9 | 1.0 |
| 6 | 358 | 270 | 9.7 | 9.3 | 34.0 | 30.6 | 12,800 | 8,100 | 3 | 0 | 10.3 | 4.9 | 28 | 23 | 12 | 10 | 7.4 | 6.8 | 18.5 | 47.5 | 1.15 | 1.37 |
| 7 | 276 | 271 | 9.0 | 9.1 | 27.1 | 26.2 | 5,200 | 7,000 | 10 | 9 | 37.7 | 28.2 | 7 | 6 | 4 | 6 | 30 | 35 | 15 | 16 | 1.3 | 1.3 |
| 8 | 391 | 387 | 11.3 | 11.3 | 33.7 | 33.9 | 7,400 | 3,700 | 4 | 9 | 32.2 | 27.1 | 13 | 16 | 6 | 12 | 33 | 36 | 4 | 8 | 0.7 | 0.7 |
| 9 | 442 | 397 | 13.3 | 13.0 | 40.8 | 37.9 | 9,800 | 8,800 | 0 | 0 | 18.9 | 16.8 | 9 | 12 | 10 | 16 | 72 | 78 | 21 | 16 | 0.6 | 0.7 |
| 10 | 408 | 369 | 12.2 | 11.6 | 39.3 | 34.4 | 13,700 | 8,200 | 1 | 3.1 | 19.7 | 12.8 | 19 | 53 | 26 | 100 | 47 | 34 | 12 | 21 | 0.7 | 0.8 |

* B: Before A: After

CLINICAL EVALUATION OF HAPA-B

MACHIKO KATO and KATSUTAKA TORIKAI

Department of Internal Medicine, Fujita-Gakuen Health University, School of Medicine

Clinical effectiveness of a new antibacterial drug. HAPA-B was evaluated in respiratory tract, urinary tract and other infections. The drug was administered for 8~31 days at daily doses of 400 mg to 1 case with chronic bronchitis, 3 cases with pneumonitis, 1 case with pulmonary suppuration, 4 cases with chronic cystitis and 1 case with suppurative arthritis of hip. It was effective in 1 case with respiratory tract infection, 1 case with cystitis and 1 case with suppurative arthritis of hip, including the cases combined with other antibiotics. The monotherapeutic effectiveness with HAPA-B was seen in 1 case with cystitis out of 5 cases (4 cases with cystitis and 1 case with pneumonia). No serious side effect was observed in any case.