

HAPA-B に関する臨床的検討

三木 文雄・生野 善康・井上 英二
葭山 稔・平賀 通・村田 哲人
多根病院内科

肺炎 2 例, 肺癌二次感染 1 例, 慢性膀胱炎 3 例, 腎盂腎炎 1 例, 計 7 例の患者に HAPA-B 1 回 200 mg 宛 1 日 2 回, 5~22 日間筋注した。

呼吸器感染症 3 例中有効 2 例, やや有効 1 例, 尿路感染症 4 例中有効 2 例, 無効 2 例の臨床効果を認めた。

HAPA-B 投与に伴う自他覚的副作用は認められなかったが, 1 例に好酸球増多, 1 例に血清トランスアミナーゼの上昇が認められた。

Gentamicin B の 1 位の アミノ基に hydroxyaminopropionyl 基を導入した HAPA-B, 1-N-(S-3-amino-2-hydroxypropionyl) gentamicin B を内科系感染症に投与し, 臨床的有用性を検討したので, その成績を報告する。

I. 対象ならびに方法

1984 年 2 月より 6 月の間に, 多根病院内科に入院した肺炎 2 例, 肺癌二次感染 1 例, 慢性膀胱炎 3 例, 腎盂腎炎 1 例, 計 7 例に HAPA-B を 1 回 200 mg 宛, 1 日 2 回, 5~22 日間筋注した。Table 1 に投与対象患者の診断名, 基礎疾患・合併症, 原因菌, HAPA-B 投与量を一括表示した。

治療効果の判定に際して, HAPA-B 投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認め, HAPA-B 投与中止後も症状の再燃をみない場合を著効, HAPA-B 投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効, HAPA-B 投与開始後症状の改善傾向を認めた場合あるいは HAPA-B 投与により明らかに症状の改善を認めても HAPA-B 投与中あるいは HAPA-B 投与中止後症状の再燃を認めた場合をやや有効, HAPA-B 投与によって症状の改善を認めない場合を無効と臨床効果を判定した。

臨床効果の判定と平行して, HAPA-B 投与前後の原因菌の消長を基にして, 細菌学的効果の判定を実施した。

一方, HAPA-B の副作用有無の検討を目的として, HAPA-B 投与に伴う異常反応の観察を行うとともに, HAPA-B 投与前後の末梢血液像, 肝・腎機能, 尿所見などの検索を可能な限り実施した。

II. 成 績

Table 1 に HAPA-B 投与 7 例の治療成績を一括表示し

た。呼吸器感染症 3 例中有効 2 例, やや有効 1 例, 尿路感染症 4 例中 2 例有効, 2 例無効の臨床効果が認められた。呼吸器感染症 3 例中細菌学的効果を判定し得たのは 1 例のみで菌交代, 尿路感染症 4 例はいずれも *P. aeruginosa* 単独又は *P. aeruginosa* と他の菌の複数菌感染例であったが, *P. aeruginosa* は 4 例中 3 例に於て除菌され, 他の 1 例も減少が認められた。尚 *P. aeruginosa* 消失をみた 3 例中 1 例では *P. rettgeri* に菌交代がみられ, 他の 2 例では *P. aeruginosa* と同時に検出されていた *P. rettgeri* 及び *S. aureus* は HAPA-B 投与後も残存することが認められた。

以下, 各症例について経過の概要を記載する。

症例 1. 69 歳, 男, 肺炎

不整脈, 慢性硬脳膜下血腫を基礎にもつ患者, 悪寒を伴う発熱, 頭痛, 咳嗽, 悪心を訴えて受診, 胸部レ線像にて両側下野に浸潤影を認め肺炎と診断した。ペニシリン系及びセフェム系抗生物質は皮内反応陽性を示したため HAPA-B 投与を行った。HAPA-B 投与 3 日目には体温は略正常化し, 胸部レ線像も徐々に改善し, 投与開始 10 日後には異常陰影は殆んど消失したが, 粘膿性痰が持続し, CRP, 赤沈値の改善が認められなかったため, やや有効と判定した。なお HAPA-B 投与前 *S. pneumoniae* と *S. aureus* を分離していたが, HAPA-B 投与後も *S. pneumoniae* は残存, *S. aureus* は消失したが代って *H. influenzae* が出現した。

症例 2. 84 歳, 男, 肺炎

脳梗塞で入院, 意識障害, 嚥下障害持続, 気管切開, IVH による栄養補給実施中に発熱, 胸部レ線像で肺炎と診断した。HAPA-B 投与により解熱し, 右上野に存在した浸潤影も 10 日後には完全に吸収した。気管吸引物より *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* を分離したが, 真の肺炎の起炎菌は不明であっ

Table 1 Clinical results with HAPA-B

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Causative organism	Daily dose (mg) Duration (days)	Clinical effect	Bact. effect	Side effect
1	69 M	Pneumonia (Chr. subdural hematoma)	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	200×2 10.5	Fair	Superinf. (<i>S. pneum.</i> + <i>H. inf.</i>)	—
2	84 M	Pneumonia (Cerebral infarct.) (D.M.)	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	200×2 17.5	Good	?	—
3	71 M	Infected lung cancer	?	200×2 10	Good	?	—
4	81 M	Chr. cystitis* (Cerebral infarct.)	<i>P. aeruginosa</i>	200×2 22	Good	Diminished	—
5	69 M	Chr. cystitis* (Cereb. arteriosclerosis)	<i>P. aeruginosa</i>	200×2 5	Good	Superinf. (<i>P. rettgeri</i>)	—
6	82 M	Chr. cystitis* (Cerebral infarct.)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. rettgeri</i>	200×2 14	Poor	Eradicated Persisted	—
7	71 M	Pyelonephritis* (Cerebral atrophy)	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	200×2 5	Poor	Eradicated Eradicated Persisted	—

*: catheter indwelt

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

Case No.	Treatment*	RBC (×10 ⁴)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino. (%)	S-GOT (I.U.)	S-GPT (I.U.)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Serum Creatinine (mg/dl)	Urine Protein
1	B	469	14.7	45.2	20,800	0	18	11	10.3	16	1.1	—
	A	458	14.5	43.5	13,300	3	14	10	9.5	17	0.9	—
2	B	325	9.3	28.0	9,800	4	16	6	9.7	18	0.9	—
	A	351	9.0	27.6	6,500	13	12	3	10.9	18	0.9	—
3	B	391	10.6	35.0	31,700	9	15	11	8.0	14	1.2	+
	A	368	10.8	35.0	19,500	9	13	5	7.4	21	1.3	+
4	B	282	10.1	29.0	3,600	15	11	9	7.3	19	0.6	+
	A	313	10.0	29.8	5,300	1	12	9	6.6	20	0.6	+
6	B	322	9.2	28.8	8,000	4	28	37	8.4	22	0.8	—
	A	365	10.6	32.6	9,600	1	56	66	9.7	19	0.7	—
7	B	381	10.7	33.5	12,300		23	13	7.6	21	0.8	—
	A	344	10.1	30.0	9,900	0	17	6	6.4	16	0.6	—

* B: Before administration

A: After administration

た。尚 HAPA-B 投与後、好酸球増多（白血球数 6,500, 13%）が認められた。

症例 3. 71 歳, 男, 肺癌二次感染

4 年前胸部異常を指摘され、肺癌と診断され、近医に於て管理されていたが、咳嗽、喀痰、悪寒を伴う発熱を来すようになり入院した。Ceftizoxime 1 日 4 g 投与したが無効、HAPA-B 投与に変更後解熱し、咳嗽、喀痰も消失し

た。喀痰より起炎菌を確定し得なかった。

症例 4. 81 歳, 男, 慢性膀胱炎

脳梗塞にて入院、尿失禁に対してバルーンカテーテル留置中尿路感染が出没、GM 耐性 *P. aeruginosa* を分離した。HAPA-B 投与により膿尿消失し、尿中 *P. aeruginosa* も減少した。

症例 5. 69 歳, 男, 慢性膀胱炎

脳動脈硬化症に伴うと考えられる排尿障害に対してバルーンカテーテルを留置中尿路感染を合併した。HAPA-B 5 日間投与により膿尿は消失、HAPA-B 投与前 *P. aeruginosa* を分離していたが、HAPA-B 投与後 *P. rettgeri* に交代が認められた。

症例 6. 82 歳, 男, 慢性膀胱炎

脳梗塞で入院, バルーンカテーテル留置中尿路感染が出た, 膿尿, 細菌尿持続のため HAPA-B を投与した。HAPA-B 投与後も尿所見の改善を認めず, 無効と判定した。HAPA-B 投与前, 尿から *P. aeruginosa* と *P. rettgeri* を分離していたが, HAPA-B 投与により *P. aeruginosa* は消失, *P. rettgeri* は残存した。本症例では HAPA-B 投与により GOT が 28 から 56 に, GPT が 37 から 66 に上昇したが, HAPA-B 中止 1 週間後には正常に復した。

症例 7. 71 歳, 男, 腎盂腎炎

意識障害で入院, 頭部 CT で脳萎縮著明, 呼吸不全に対して気管切開, 排尿障害に対してバルーンカテーテル留置中, 38.0°C 内外の発熱, 膿尿, 細菌尿を認めるようになり HAPA-B を投与した。HAPA-B 投与後も発熱持続し, 膿尿も改善が認められず, 無効と判定した。尿より分離された *E. faecalis* 及び *P. aeruginosa* は消失したが, *S. aureus* は残存した。

以上 7 例について, HAPA-B 投与前後に実施した臨床検査成績は Table 2 に示したとおりである。前述のように, 症例 2 に於て好酸球増多, 症例 6 に於て血清トランスアミナーゼの上昇が認められた以外, HAPA-B 投与に関連して臨床検査値の異常化は認められなかった。聴力検査は実施しなかったが, 耳鳴, 難聴, 眩暈を訴えた患者はなく, HAPA-B 投与に伴う副作用は全く認められなかった。

III. 考 察

HAPA-B は Gentamicin B の 1 位のアミノ基を acyl 化することにより, 不活化酵素に対する安定化をはかり, アミノ配糖体系抗生物質の中では耐性の少ないことが特徴とされている¹⁾。

今回 HAPA-B を投与した対象患者は 69~84 歳の高齢者であり, すべて中枢神経障害あるいは癌などの基礎疾患を有し, 尿路感染症 4 例はいずれもカテーテル留置症例であった。すなわち, かなり難治要因を有する症例を対象として HAPA-B を投与したにも拘わらず, 呼吸器感染症では 3 例中 2 例に, 尿路感染症に於ても 4 例中 2 例に有効の成績が得られ, 本剤の有効性が認められた。

HAPA-B 投与により, 好酸球増多, 血清トランスアミナーゼの上昇が各 1 例認められた以外, 臨床検査値の異常化, 自他覚的副作用は認められず, アミノ配糖体系抗生物質としてとくに問題となる聴器障害, 腎障害は認められなかった。

文 献

- 1) NAGABHUSHAN, T. L. ; A. B. COOPER, H. TSAI, P. J. L. 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

CLINICAL STUDIES ON HAPA-B

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE,
MINORU YOSHIYAMA, TOORU HIRAGA and AKIHITO MURATA
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

HAPA-B was administered by intramuscular injection of 200 mg, twice daily for 5 to 22 days to a total of 7 patients, 2 cases of pneumonia, 1 case of infected lung cancer, 3 cases of chronic cystitis and 1 case of pyelonephritis.

The clinical responses were good in 2 and fair in 1 in respiratory tract infection and good in 2 and poor in 2 in urinary tract infection.

No side effects were observed except eosinophilia in 1 case and the elevation of serum transaminase in 1 case.