

呼吸器感染症に対する HAPA-B の基礎的・臨床的検討

副島 林造・二木 芳人・松島 敏春
 川根 博司・矢木 晋・川西 正泰
 安達 倫文・中浜 力・渡辺 正俊
 日野 二郎・岸本 寿男・中川 義久

川崎医科大学呼吸器内科

新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質 HAPA-B について、抗菌力、胸水中濃度など基礎的検討を行ない、さらに呼吸器感染症に対して臨床的検討を行なった。

S. aureus に対する MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを認め、AMK と同等であったが GM, TOB には 3 段階程度劣っていた。*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* に対する抗菌力も AMK とほぼ同等であり、GM, TOB には 1~3 段階程度劣る成績であった。しかし *S. marcescens* に対しては $1.56 \mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを認め GM と同等の成績であった。

5 例の胸水貯留患者に 200 mg 筋注投与後、胸水中濃度を測定した結果、2 時間後で $3.02 \sim 7.88 \mu\text{g/ml}$ (平均 $5.55 \mu\text{g/ml}$) であった。

15 例の呼吸器感染症患者を対象に、1 回 $75 \sim 200 \text{ mg}$ 1 日 2 回、5~10 日間使用した結果、効果判定可能な 14 例中、有効 8 例、やや有効 4 例、無効 2 例で有効率は 57.1% であった。

全例に副作用は認められなかったが、臨床検査成績では 2 例に軽度の好酸球増多、1 例に赤血球、血色素、ヘマトクリットの減少が認められた。

HAPA-B は、米国シェリング社により創製され、本邦では東洋醸造㈱とエッセクス日本㈱で共同開発されたアミノ配糖体系抗生物質である。Gentamicin B の 1 位の NH_2 基に hydroxy-aminopropionyl 基を導入することにより得られたものであり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して殺菌的抗菌作用を有している^{1,2)}。AMK と同様 AAC (6')-4 により不活化をうけるが、他のほとんどのアミノ配糖体不活化酵素には安定であり、同系薬剤の中では耐性菌が少ない薬剤であると考えられる^{3,4)}。

また腎毒性、聴器毒性は AMK より弱く、神経-筋伝達抑制作用も弱いといわれている^{4,5,6)}。

今回我々は、本剤について若干の基礎的検討を行ない、さらに呼吸器感染症患者を対象に臨床的検討を行なったので報告する。

I. 研究方法

1. 抗菌力

主として喀痰由来の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Acinetobacter calcoaceticus* に対する抗菌力を測定した。MIC の測定は、日本化学療法学会標準法に従い、pH 7.0 の

Müller-Hinton 培地を用い平板希釈法により測定し、同時に GM, TOB, AMK の MIC と比較した。

2. 胸水中濃度

癌性胸膜炎患者 4 例、膠原病に伴う胸水貯留患者 1 例を対象として、HAPA-B 200 mg 筋注 2 時間後に胸水を採取し胸水中濃度を測定した。同時に採血して血清中濃度も測定した。また持続排液中の 2 例は 3, 4, 5 時間後にも胸水を採取して濃度を測定した。

採取した胸水は -40°C で保存し、測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする Agar well 法で行なった。

3. 臨床的検討

本剤使用症例は 15 例で、その内訳は肺炎 9 例、びまん性汎細気管支炎 3 例、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺癌に合併した混合感染各 1 例である。性別は男性 11 例、女性 4 例で、年齢は 39 歳から 65 歳で平均 56.6 歳であった。使用量は 1 回 $75 \sim 200 \text{ mg}$ を 1 日 2 回筋注投与し、5~10 日間使用した。

効果判定は、発熱、咽頭痛、咳嗽、喀痰などの自覚症状および胸部ラ音、胸部 X 線所見、赤沈値、白血球数など臨床検査所見の改善の程度、ならびに起炎菌の消失の有無により、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階とした。さらに副作用の有無ならびに臨床検査値の変化についても検討

Table 1 Distribution of susceptibility of clinical isolates to HAPA-B and related antibiotics

Organisms	Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
			≤ 0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200
<i>Staphylococcus aureus</i>	HAPA-B	49				5	34	8			2			
	GM	49	1	23	17	2		2		1	1	1	1	
	AMK	49				5	32	8	3		1			
	TOB	49	1	30	7	3	2	1		2	2	1		
<i>Escherichia coli</i>	HAPA-B	49			3	16	20	6	4					
	GM	49		2	24	16	3	2	1	1				
	AMK	49				1	20	18	8	2				
	TOB	49			25	14	6	2	1	1				
<i>Klebsiella</i> spp.	HAPA-B	50		1	17	24	4		2	1			1	
	GM	50		7	32	4		1	3	2				1
	AMK	50				24	23	1		1				1
	TOB	50			35	7	1	2	2	2				1
<i>Proteus mirabilis</i>	HAPA-B	50				1	5	13	21	10				
	GM	50			4	24	11	11						
	AMK	50						29	18	3				
	TOB	50			3	27	17	3						
<i>Proteus vulgaris</i>	HAPA-B	17				8	7	2						
	GM	17		2	11	4								
	AMK	17				10	6	1						
	TOB	17		3	11	3								
<i>Proteus morgani</i>	HAPA-B	8			1	2	2		2				1	
	GM	8		4	2	1		1						
	AMK	8				4	3					1		
	TOB	8			1	6				1				
<i>Serratia marcescens</i>	HAPA-B	50				13	27	9	1					
	GM	50				12	30	5	1		2			
	AMK	50				2	21	19	7		1			
	TOB	50				2	18	24		3	2	1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	HAPA-B	50				4	7	5	20	7	4	1	2	
	GM	50				24	23	1		1				1
	AMK	50		1		2	5	23	10	3	2	1		3
	TOB	50		2	5	20	12	3	2		2		2	2
<i>Pseudomonas cepacia</i>	HAPA-B	21				3		5	2			5	1	5
	GM	21		3	1	1	2	1	1		1			11
	AMK	21		1		3	1	2	1	2			4	7
	TOB	21	4			1	1	1	3	1			5	5
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	HAPA-B	43			3	16	16	1	3	3		1		
	GM	43		4	17	13	7	1	1					
	AMK	43			6	12	17	6	2					
	TOB	43		4	14	16	6					1	2	

を行なった。

II. 成 績

1. 抗 菌 力

患者分離の *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P.morganii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *A. calcoaceticus* に対する HAPA-B の感受性分布を Table 1 に示した。

S. aureus 49 株に対しては、MIC のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、GM, TOB には 3 段階程度劣るが、AMK とはほぼ同等であった。

E. coli, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* に対する MIC のピークはそれぞれ 1.56, 0.78, 6.25, 0.78, 6.25, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、GM, TOB には 1~3 段階程度劣る成績であったが、AMK とはほぼ同等の成績であった。しかし *S. marcescens* に対しては MIC のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、GM と同等の成績であった。

2. 胸水中濃度

胸水中濃度は Table 2 に示した。4 例が癌性胸膜炎であり、1 例が膠原病に伴う胸水貯留例であり、症例 1, 2 は血性胸水であった。

HAPA-B 200 mg 筋注投与 2 時間後の胸水中濃度は 3.02~7.88 $\mu\text{g/ml}$ で平均 5.55 $\mu\text{g/ml}$ であった。同時に測定した血清中濃度は 5.94~11.50 $\mu\text{g/ml}$ で平均 8.93 $\mu\text{g/ml}$ であった。

さらに持続排液中の症例 1, 3 について 3, 4, 5 時間後にも採液して濃度を測定した結果、5 時間後でもそれぞれ 4.87, 3.46 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。

3. 臨床的検討

Table 3 に本剤使用症例ならびにその臨床効果を示した。症例 1, 2, 症例 3, 9 および症例 10, 11 は同一の患者である。肺炎の 9 例はすべて基礎疾患を有しており、6 例が肺癌であり、脳出血, 肺結核, 気管支喘息が各 1 例であった。

臨床効果は Table 3 および 4 に示したごとく、効果判定可能な 14 例中、有効 8 例、やや有効 4 例、無効 2 例で有効率は 57.1% であった。細菌学的効果は 3 例に菌消失が認められたが、*P. aeruginosa* の 6 例では 1 例のみに菌消失が認められたにすぎなかった。

副作用は全例に認められなかったが、使用前後の臨床検査成績では Table 5 に示すごとく症例 3, 11 で軽度の好酸球増多、症例 6 で赤血球, 血色素, ヘマトクリットの減少が認められ、これらはいずれも一過性的変動であった。症例 6 は入院時に高度の脱水症状を呈しており、かつ、ミノマイシンの併用例であり、本剤との関係は断定しがたいが

Table 2 HAPA-B concentrations in serum and pleural effusion after injection

No.	Case	Age Sex	B.W. (kg)	Etiology	Sample	2hr ($\mu\text{g/ml}$)	3hr	4hr	5hr
1	U.S.	72 F	40	Metastatic lung cancer Pleuritis carcinomatosa	Serum	5.94			
					Pleural * effusion	5.05	5.42	5.23	4.87
2	Y.O.	74 F	35	Pleuritis carcinomatosa	Serum Pleural * effusion	7.88			
3	K.S.	76 M	62	Lung cancer Pleuritis carcinomatosa	Serum Pleural effusion	10.29 4.54	11.92	7.24	3.46
4	A.T.	71 F	38	Collagen disease	Serum Pleural effusion	11.50 7.24			
5	I.H.	46 F	50	Breast cancer Pleuritis carcinomatosa	Serum Pleural effusion	7.98 3.02			

* Bloody

Table 3 Clinical efficacy of HAPA-B

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or Complication	Isolated organisms	Daily dose and Duration	Evaluation		Side effects
						Bacteriological	Clinical	
1 T. I.	60 M	Pneumonia	Metastatic lung cancer	<i>S. aureus</i>	150mg × 2 × 8	→ <i>E. cloacae</i>	Good	—
2 T. I.	60 M	Pneumonia	Metastatic lung cancer	<i>A. calcoaceticus</i> <i>S. epidermidis</i>	75mg × 2 × 5	→ <i>P. aeruginosa</i>	Poor	—
3 Y. A.	58 M	Pneumonia	Lung cancer	<i>E. aerogenes</i>	200mg × 2 × 8	Eradicated	Good	—
4 H. O.	60 M	Pneumonia	Cerebral hemorrhage	<i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>	200mg × 2 × 10	→ <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	Good	—
5 T. K.	54 M	Pneumonia	Pulmonary tuberculosis	N.F.	200mg × 2 × 10	Unevaluable	Good	—
6 T. Y.	59 M	Pneumonia	Bronchial asthma	N.F.	200mg × 2 × 9	Unevaluable	Good	—
7 M. H.*	64 M	Pneumonia	Lung cancer	<i>P. aeruginosa</i>	200mg × 2 × 7	Persisted	Good	—
8 K. S.	52 F	Pneumonia	Cervical cancer Metastatic lung cancer	N.F.	200mg × 2 × 10	Unevaluable	Poor	—
9 Y. A.	58 M	Pneumonia	Lung cancer	N.F.	200mg × 2 × 5	Unevaluable	Unevaluable	—
10 S. S.	65 F	Diffuse panbronchiolitis	—	<i>P. aeruginosa</i>	100mg × 2 × 8	Persisted	Fair	—
11 S. S.	65 F	Diffuse panbronchiolitis	—	<i>P. aeruginosa</i>	200mg × 2 × 5	Eradicated	Fair	—
12 M. F.	52 M	Diffuse panbronchiolitis	—	<i>P. aeruginosa</i>	200mg × 2 × 6	→ <i>P. aeruginosa</i> <i>B. catarrhalis</i>	Good	—
13 K. M.	39 M	Chronic bronchitis	—	<i>H. influenzae</i> <i>S. epidermidis</i>	200mg × 2 × 8	Eradicated	Fair	—
14 M. I.	47 F	Bronchiectasis	—	<i>P. aeruginosa</i>	200mg × 2 × 7	Persisted	Good	—
15 S. S.	56 M	Mixed infection of lung cancer	Lung cancer	N.F.	200mg × 2 × 8	Unevaluable	Fair	—

* Combination of HAPA-B and MINO

Table 4 Overall clinical efficacy of HAPA-B

Diagnosis	Number of cases	Clinical evaluation			Efficacy rate (%)
		Good	Fair	Poor	
Pneumonia	8	6		2	75
Diffuse panbronchiolitis	3	1	2		33
Chronic bronchitis	1		1		0
Bronchiectasis	1	1			100
Other RTI	1		1		0
Total	14	8	4	2	57.1%

臨床検査値異常例として取上げた。

症例2および9でも赤血球、血色素、ヘマトクリットの減少が認められるが、いずれも肺癌末期に肺炎を合併した症例であり基礎疾患に由来するものと考えられた。

III. 考 案

HAPA-Bは米国シェリング社により開発された新しいアミノ配糖体系抗生物質であり、アミノ配糖体不活化酵素のうちAAC (6')-4により不活化されるが、他のほとんどの不活化酵素には安定であり、耐性菌が少ないことが特徴とされている^{3,4)}。

今回我々も、主として喀痰由来の各種細菌に対する抗菌力を検討した結果、GM、TOBにはやや劣るが、ほぼAMKと同等の成績であり、*S. marcescens* に対してはGMと同等であった。我々の成績ではGM耐性菌に対する抗菌力が明らかでなかったが、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」⁴⁾で報告された成績では、明らかにGM耐性*E. coli*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*に対して優れた抗菌力が得られている。近年GM耐

性菌は増加傾向にあり、このような耐性菌による難治性感染症に対して有効性が期待し得るものと考えられる。

胸水貯留例について本剤の胸水中移行を検討した結果、200 mg筋注投与の場合、投与2時間後において3.02～7.88 $\mu\text{g/ml}$ 、平均5.55 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られており、胸水中移行は比較的良好なものと考えられた。

呼吸器感染症に対する有効率は57.1%と必ずしも良好な成績ではなかったが、対象とした肺炎9例中6例が肺癌に合併した肺炎であり、他の症例も難治性気道感染症例であり、起炎菌も*P. aeruginosa* 喀出例が多く認められたことを考慮すれば、むしろ良好な成績と考えられる。

副作用は全例に認められず、検査値異常として軽度好酸球増多が2例、赤血球、血色素、ヘマトクリット低下が1例に認められたが、いずれも一過性であった。新薬シンポジウムでの全国集計成績でも、副作用発現率は745例中7例0.9%と低率であり、腎や聴器に対する毒性も従来の同系統の薬剤に較べてはるかに低く、安全性も高い薬剤であると考えられる。

以上の成績からHAPA-Bは適切な症例に使用すれば臨床効果も期待できる有用性の高い薬剤であると考えられた。

Table 5 Laboratory findings of patients treated with HAPA-B

Case	Ht (%)		Hb(g/dl)		RBC(10^6 /mm ³)		WBC(/mm ³)		Eosino.(%)		S-GPT(I.U.)		S-GOT(I.U.)		Al-pase(I.U.)		BUN(mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1 T.I.	27.0	26.8	8.8	8.5	337	316	11,300	6,100	1	3	14	19	17	39	59	74	11	7	0.7	0.8
2 T.I.	29.4	24.0	9.4	7.8	358	285	5,400	7,600	1	2	18	31	30	44	84	82	16	10	0.8	0.6
3 Y.A.	33.0	34.5	11.0	11.4	341	356	5,400	6,000	6	11	3	5	10	21	43	46	12	14	1.0	0.9
4 H.O.	25.0	26.8	8.3	8.5	295	308	5,400	5,500	2	2	12	10	18	14	41	61	10	9	0.9	0.9
5 T.K.	37.6	38.0	12.7	12.6	427	428	10,000	7,100	1	0	21	16	14	16	62	59	19	21	0.9	0.9
6 T.Y.*	42.3	35.7	14.4	11.8	462	385	17,000	10,400	5	3	17	16	18	21	83	65	16	23	0.9	1.3
7 M.H.	39.9	42.0	12.6	13.0	450	479	8,200	8,500	5	6	9	12	14	17	79	61	11	15	0.9	0.9
8 K.S.	28.3	25.7	8.7	7.7	313	285	12,000	22,300	1	1	22	26	25	17	268	244	5	7	0.5	0.7
9 Y.A.	36.3	30.8	12.2	10.1	387	324	5,800	4,800	11	13	12	6	20	20	59	62	13	12	1.2	0.9
10 S.S.	30.3	29.9	10.6	9.9	373	362	10,600	10,200	1	3	9	10	16	14	78	68	13	9	0.6	0.5
11 S.S.	30.8	31.2	9.6	9.8	401	408	15,100	10,700	3	8	9	12	12	16	101	80	8	7	0.5	0.4
12 M.F.	47.0	46.5	15.8	15.5	513	507	9,500	9,900	0	0	8	10	9	8	25	—	20	16	0.8	0.9
13 K.M.	39.1	41.4	13.5	14.4	440	473	21,300	12,600	0	0	27	23	16	15	50	48	14	12	0.8	0.7
14 M.I.	34.8	33.3	12.6	11.1	419	391	4,200	4,400	1	1	10	9	14	17	60	44	15	14	0.7	0.7
15 S.S.	31.3	29.1	10.9	10.1	343	313	12,200	5,400	0	0	10	7	8	8	49	47	8	6	0.7	0.6

* Combination of HAPA-B and MINO

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
- 2) PAULINE, K. W. & J. A. WASHINGTON II : *In vitro* evaluation of a semisynthetic derivative of gentamicin B (Sch 21420). Antimicrob. Agents Chemother. 13 : 891~892, 1978
- 3) JONES, R. N. ; A. L. BARRY, P. C. FUCHS, T. L. GAVAN, E. H. GERLACH, H. SOMMERS & C. THORNSBERRY : 1-N-(S-3-amino-2-hydroxypropionyl) gentamicin B (Sch 21420) : A collaborative *in vitro* susceptibility comparison with amikacin and gentamicin against 12,984 clinical bacterial isolates. Curr. Microbiol. 1 : 359~364, 1978
- 4) 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
- 5) MILLER, G. H. ; P. J. S. CHIU & J. A. WAITZ : Biological activity of Sch 21420, the 1-N-S- α -hydroxy- β -aminopropionyl derivative of gentamicin B. J. Antibiotics 31 : 688~696, 1978
- 6) RANKIN, L. I. ; F. C. LUFT, M. N. YUM, R. S. SLOAN, C. B. DINWIDDIE, JR. & L. L. ISAACS : Comparative nephrotoxicity of Sch 21420 and amikacin in rats. Antimicrob. Agents Chemother. 16 : 491~494, 1979

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON HAPA-B

RINZO SOEJIMA, YOSHIHITO NIKI, TOSHIHARU MATSUSHIMA,
HIROSHI KAWANE, SUSUMU YAGI, MASAYOSHI KAWANISHI,
MICHIFUMI ADACHI, CHIKARA NAKAHAMA, MASATOSHI WATANABE,
JIRO HINO, TOSHIO KISHIMOTO and YOSHIHISA NAKAGAWA

Division of Respiratory Diseases Department of Medicine, Kawasaki Medical School

Fundamental and clinical studies on HAPA-B, a new aminoglycoside antibacterial agent, were performed and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity of HAPA-B was similar to that of AMK against *S. aureus*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *P. aeruginosa* and *A. calcoaceticus* and inferior to those of GM and TOB by 2~8-fold. Against *S. marcescens* the antibiotic was as active as GM.

2) Pleural effusion levels of 3.02~7.88 $\mu\text{g/ml}$ were observed at 2 hours after the intramuscular administration of HAPA-B 200 mg.

3) HAPA-B 75~200 mg was administered to 15 patients with respiratory tract infections twice a day for 5~10 days and the efficacy was evaluated in 14 patients. Clinical effect was "good" in 8, "fair" in 4 and "poor" in 2 and the efficacy rate was 57.1%.

No side effects were observed.

Slight abnormality in laboratory data on eosinophils, WBC, Hb and Ht was observed.