

## HAPA-B の臨床的検討

森川 英治・川本 雅英・長谷川健司・能美 一政・上綱 昭光・山木戸道郎

広島大学医学部第二内科

今回、新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質である HAPA-B の有効性と安全性について臨床的検討を行った。

対象症例は 5 例であり、呼吸器感染症 4 例、尿路感染症 1 例に本剤を 1 日 400 mg, 6~13 日間投与した。呼吸器感染症の内訳は肺炎 2 例、びまん性汎細気管支炎 (DPB) 1 例、膿胸 1 例であった。臨床効果としては有効 2 例、やや有効 2 例、無効 1 例であり有効率は 40.0% であった。臨床検査成績では本剤投与後 GOT・GPT 軽度上昇が 1 例にみられた。その他、自覚的な副作用は認められなかった。

米国シュering社によって創製され、東洋醸造㈱とエッセクス日本㈱で共同開発された HAPA-B は、従来のアミノ配糖体系抗生物質に比べ耐性菌が最も少ない部類の薬剤で、腎毒性、聴器毒性、神経-筋伝達抑制作用等の副作用も少ないとされている。抗菌力ではグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌力を示し、臨床上的有用性が期待されている<sup>1)</sup>。今回、我々はこの HAPA-B を呼吸器感染症および尿路感染症に使用し、その臨床効果および副作用について検討を加えたので報告する。

### I. 対象ならびに方法

投与対象は昭和 59 年 4 月より同年 6 月までに当科に入院した患者 5 名であり、男性 2 例、女性 3 例である。年齢は 47 歳から 64 歳までで平均 59 歳であった。疾患別内訳は、Table 1 に示すように肺炎 2 例、びまん性汎細気管支炎、膿胸、尿路感染症各 1 例であった。これらの 5 症例のうち 4 症例は基礎疾患としてじん肺、肺癌、クモ膜下出血、びまん性汎細気管支炎を有していた。

投与方法は、1 回 200 mg, 1 日 2 回の筋肉内注射である。1 日投与量は全例共に 400 mg で投与日数は 6~13 日であり、総投与量は 2.4 g~5.0 g であった。

臨床効果の判定は、臨床症状、検査成績等を総合し、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) の 4 段階に区分した。

### II. 成績

投与成績については、Table 1 に示すごとく、有効 2 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、その有効率は 40.0% (2/5) であった。以下、各々の症例について略記する。

症例 1: 64 歳、女性、びまん性汎細気管支炎。

昭和 49 年以来、咳嗽・喀痰・発熱を認め、昭和 52 年頃より労作時呼吸困難も出現し、近医にて慢性気管支炎として加療するも次第に増悪。昭和 57 年 6 月当科入院し DPB と診断。喀痰より *P. aeruginosa* が分離され各種抗生剤を投与されるも効果は少なく、昭和 59 年 4 月 4 日より HAPA-B を 400 mg/日投与した。投与後軽度下熱傾向がみられたが、自覚症状等の改善は認められず、喀痰中の *P. aeruginosa* も不変であったため、やや有効と判定された。

症例 2: 64 歳、男性、肺炎。

10 年来、じん肺にて外来通院中、昭和 59 年 4 月末より発熱、咳嗽、膿性痰を認め呼吸困難が出現し、昭和 59 年 5 月 1 日入院。喀痰より *P. aeruginosa* が分離され、CTT、MINO が投与されるも効果はみられず、本剤が投与された。投与後、解熱傾向を示し、胸部う音軽減、膿性痰の改善等がみられたものの喀痰中の *P. aeruginosa* は不変であったためやや有効と判定された。

症例 3: 54 歳、女性、肺炎。

昭和 57 年 7 月肺癌にて左上葉切除術を施行。昭和 59 年 3 月下旬より 39°C 前後の発熱・咳嗽・喀痰を認め、CZX、NFLX が投与されるも効果がみられず、本剤が投与された。投与後、体温 37°C 台となり自覚症状等の軽減がみられ、有効と判定された。喀痰中からは、有意な菌は検出されず、細菌学的効果は不明であった。

症例 4: 64 歳、女性、尿路感染症 (急性腎盂腎炎)。

昭和 59 年 3 月 28 日クモ膜下出血の発作があり、経過中尿路感染症を併発。尿培養より、*C. freundii*、*P. aeruginosa* が分離され、本剤 400 mg/日投与により、解熱、尿中細菌および白血球減少、CRP・血沈の改善を認められた。細菌学的には *C. freundii*、*P. aeruginosa* は *Enterococcus* に菌交代したものの、有効と判定された。

Table 1 Clinical results of HAPA-B

No.	Name	Age (y.o.)	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying Disease	Isolated* Organism	Daily Dose	Duration (day)	Clinical Effect	Bacteriological Effect	Side Effect	Remarks
1	A. K.	64	F	40	DPB	—	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	200mg × 2	11	Fair	Unchanged	—	—
2	S. O.	64	M	55	Pneumonia	Pneumoconiosis	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	200mg × 2	8	Fair	Unchanged	GOT ↑ GPT ↑	—
3	H. N.	54	F	39	Pneumonia	Lung cancer	Normal flora	200mg × 2	13	Good	Unknown	—	—
4	K. K.	64	F	—	Acute pyelonephritis	Subarachnoidal hemorrhage	<i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	200mg × 2	11	Good	Replaced	—	—
5	M. K.	47	M	60	Pyothorax	D P B	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	200mg × 2	6	Poor	Unchanged	—	Combination therapy with CMX

DPB : Diffuse panbronchiolitis

\* Before  
After

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

No.	Name	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		GOT (K.U.)		GPT (K.U.)		Al-P (I.U.)		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
1	A. K.	427	468	10.8	11.4	31.7	36.0	9,700	10,800	21	30	17	21	75	77	18	10	0.7	0.7
2	S. O.	416	398	13.0	12.1	39.8	37.1	7,000	7,900	24	76	37	108	—	98	14	13	1.0	0.9
3	H. N.	240	297	7.1	9.1	22.2	26.8	11,500	8,500	37	30	26	34	46	62	5	6	0.4	0.5
4	K. K.	348	336	11.1	10.5	33.1	32.6	7,800	4,900	20	12	21	13	83	79	9	8	0.6	0.7
5	M. K.	474	480	14.4	13.6	43.3	43.2	11,800	29,800	29	23	46	23	72	93	4	9	0.9	0.7

B : Before administration

A : After administration

症例 5: 47 歳, 男性, 膿胸。

昭和 57 年 9 月の検診にて胸部 X 線写真上異常陰影を指摘され, びまん性汎細気管支炎と診断。膿性痰・咳嗽・呼吸困難の増悪軽快をくり返し, 昭和 59 年 5 月膿胸を併発し, 喀痰, 胸水より *E. coli* が認められ, CER が投与されるも効果は見られず, CMX とともに本剤が投与された。投与後も自覚症状, 検査成績等の改善は認められず, 喀痰中の *E. coli* も不変であったため無効と判定された。

### III. 副作用

本剤投与による副作用をみる為に本剤投与直前および投与終了直後に血液学的検査, 肝機能および腎機能検査などを施行した。また, 副作用と思われる皮疹, 胃腸症状, 聴覚症状, その他の自他覚的身体所見についても検討した。検索し得た検査成績のうち, 赤血球数, 白血球数, 血小板数, GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine についての測定値を Table 2 に示した。

本剤投与後にみられた異常値としては症例 2 において GOT・GPT の軽度上昇が認められた。本症例では投与前 GOT 24, GPT 37 が本剤投与後各々 76, 108 と軽度上昇を認めたが, この肝機能障害は投与中止後すみやかに正常値に復した。アミノ配糖体系抗生物質で問題となる腎障害および聴器障害は認められなかった。その他, 自他覚的身体所見では, 本剤の副作用と思われるものはみられなかった。

### IV. 考 察

HAPA-B は一般のアミノ配糖体系の薬剤にみられる第 8 脳神経障害, 腎毒性, 神経一筋伝達抑制作用が少なく抗菌力の面では幅広い抗菌スペクトルを有する抗生物質として開発された。

今回, 我々は呼吸器感染症 4 例, 尿路感染症 1 例に対して HAPA-B を投与し, 有効率 40.0% であった。*P. aeruginosa* に対する有効性がやや低い印象をうけたが, 宿主側の悪条件となる基礎疾患を有する例が 4 例で, 他の 1 例は難治性のびまん性汎細気管支炎であった点, 他の抗生剤無効例に投与した例が多い点等を考慮すれば, 有効率 40.0% はむしろ本剤の有効性を示すものと考えられる。副作用としては, GOT・GPT 軽度上昇が 1 例にみられたが中止後すみやかに正常値に復し, その他の副作用と思われるものは認められなかった。

以上の結果より, 本剤は比較的安全性の高い有用な薬剤であると考えられる。

### 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

## CLINICAL STUDIES ON HAPA-B

EIJI MORIKAWA, KENJI HASEGAWA, KAZUMASA NOUMI,  
AKIMITU KAMITSUNA and MICHIO YAMAKIDO

The 2nd Department of Internal Medicine, Hiroshima University, School of Medicine

Clinical investigations were carried out on HAPA-B, a newly developed aminoglycoside antibiotic which is a derivative of Gentamicin B. HAPA-B was given intramuscularly to a total of 5 patients with respiratory tract and urinary tract infections, at a daily dose of 400 mg.

The clinical response were good in 2, fair in 2 and poor in one.

No side effects was observed in this studies, but in only one case elevations of serum transaminase levels were recognized.