

HAPA-B の基礎的・臨床的検討

澤江 義郎・岡田 薫・熊谷 幸雄・仁保 喜之

九州大学第一内科・医療技術短期大学部

新しく開発された Gentamicin B の誘導体である HAPA-B について、基礎的・臨床的検討を行った。

HAPA-B の臨床分離菌に対する抗菌力を測定したところ、HAPA-B の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の占める割合は *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. morgani*, *Citrobacter* sp. すべて 100% で、*E. cloacae* 96%, *S. marcescens* 82%, *P. vulgaris* 92%, *P. aeruginosa* 89% であり、その大部分が $0.78\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。また、*S. marcescens* と *P. aeruginosa* のみに高度耐性株が少数認められた。しかし、*S. faecalis* では $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下のものではなく、殆んどが高度耐性株であった。これらの抗菌力を AMK と比較すると、HAPA-B の方がやや優れており、GM との比較では、GM 耐性株には HAPA-B の方が優れていたが、GM 感受性株では GM の方が 1~2 段階優れていた。

HAPA-B を肺炎、気管支炎、敗血症の各 1 例と膀胱炎の 2 例の計 5 例に、1 日 $200\sim 600 \text{mg}$ 、7~22 日間使用したところ、著効 1 例、有効 2 例、やや有効 2 例であり、*E. coli* による敗血症、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* による膀胱炎に有効であった。副作用としては何ら認められず、臨床検査成績にも変動が認められなかった。

新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質である HAPA-B は、Fig. 1 に示すような Gentamicin B の 1 位に hydroxyaminopropionyl 基が導入されたものであり、Amikacin (AMK) とは非常に類似した形のものである¹²⁾。そこで、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有し、しかもこれまでのアミノ配糖体系抗生物質と交叉耐性が少ないといった特徴があるといわれている。また、その作用は殺菌的であることも認められている¹³⁾。

本剤は筋肉内注射によって速やかに吸収され、組織移行もよく、代謝されずにそのままの形で大半が尿中に排泄されるといわれている。同時に、アミノ配糖体系抗生物質に共通して存在する腎毒性、聴器毒性がこれまでのものと比較すると非常に弱いといわれている¹⁴⁾。

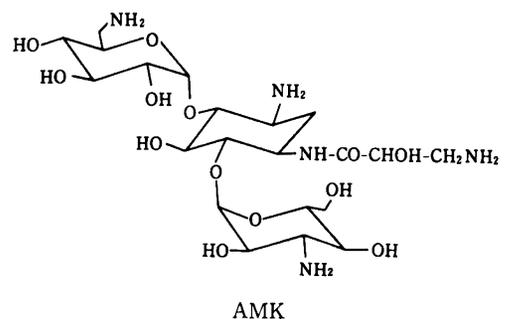
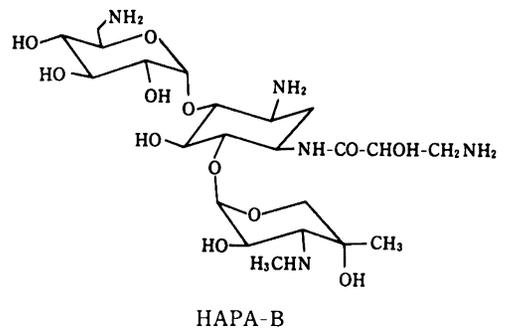
そこで、われわれもこの HAPA-B について、その臨床分離菌に対する抗菌力と、臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無を検討したので報告する。

I. 材料及び方法

1) 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から、主として昭和 58 年 3 月から昭和 59 年 6 月までの間に分離された *S. aureus* 27 株、*S. faecalis* 40 株、*E. coli* 34 株、*K. pneumoniae* 22 株、*K. oxytoca* 5 株、*E. cloacae* 22 株、*E. aerogenes* 8 株、*S. marcescens* 27 株、*P. mirabilis* 9 株、*P. vulgaris* 13 株、*P. morgani* 7 株、*Citrobacter* sp. 23 株、*P.*

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B and AMK



aeruginosa 28 株の計 265 株について、日本化学療法学会標準法に準じて、HAPA-B 及び対照薬としての AMK、Gentamicin (GM) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお、測定培地にはミュラーヒントン寒天培地 (BBL)

を使用し、接種菌液は感受性測定ブイオン（日水）による一夜増菌培養液を滅菌生理食塩水で100倍に希釈したもの（Inoculum size: 10^6 cells/mlと表示）を用いた。

2) 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科及び関連施設の入院患者の肺炎、気管支炎、腎盂腎炎からの敗血症の各1例と膀胱炎2例の計5例に、HAPA-Bを1回200mg、1日1~3回、7~22日間使用したときの臨床効果と副作用の有無を観察した。HAPA-Bの投与法は筋肉内注射することを原則としたが、出血傾向の著明な例ではソリタ T-3液200mlに溶解し、1時間かけて点滴静注した。

臨床効果の判定は、自覚症状及び炎症局所所見の改善と検査成績の正常化などにより総合的に行った。すなわち、解熱し、自覚症状の消失、全身状態の改善がみられ、胸部X線写真の陰影や膿尿などの炎症局所所見の改善とともに、CRPの陰性化、赤沈値の正常化、白血球増多の改善、起炎菌の消失などがみられたとき「有効」とし、とくに、

1週間以内に有効であったとき「著効」とした。また、自覚症状や炎症局所所見の改善がみられても不完全であったり、検査成績の完全な正常化がみられなかったとき、あるいは薬剤の中止により再燃のみられたとき「やや有効」とした。これらの自覚症状や炎症局所所見、検査成績の改善が全く認められなかったとき「無効」とした。また、起炎菌の消長について、「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」といった細菌学的効果を併記した。この際、起炎菌の消長が明らかにできなかったものは「不明」とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査を定期的に施行し、その変化の有無を観察した。

II. 成績

1) 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌

Table 1 Susceptibility of *S. aureus* (27 strains) to HAPA-B, AMK and GM
(Inoculum size: 10^6 cells/ml)

Drug	MIC(μ g/ml)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HAPA-B				22 (82)	3 (93)		2 (100)				
AMK				23 (85)	1 (89)	1 (93)		2 (100)			
GM	15 (56)	9 (89)							1 (93)		2 (100)

() : Cumulative percent

Table 2 Susceptibility of *S. faecalis* (40 strains) to HAPA-B, AMK and GM
(Inoculum size: 10^6 cells/ml)

Drug	MIC(μ g/ml)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HAPA-B								1 (3)	9 (25)	19 (73)	11 (100)
AMK							1 (3)		7 (20)	21 (73)	11 (100)
GM						11 (28)	28 (98)		1 (100)		

() : Cumulative percent

株について、HAPA-BのMICを測定するとともに、同時に測定したAMK, GMのMICと比較した。

S. aureus 27株では、Table 1のように、HAPA-Bはすべて12.5 µg/ml以下で、その大部分の22株、82%は1.56 µg/mlであった。AMKは23株、85%は1.56 µg/mlであったが、12.5 µg/ml以下は25株、93%、残りの2株は25 µg/mlで、HAPA-Bの方がやや優れていた。GMは24株、89%が0.39 µg/ml以下と優れた抗菌力であったが、50 µg/mlの1株と100 µg/ml以上の2株の耐性株が認められ、HAPA-BがGM耐性株に優れた抗菌力を持っていた。

S. faecalis 40株では、Table 2のようにHAPA-Bは12.5 µg/ml以下のものではなく、殆んどが50~100 µg/ml以上であり、その中心は100 µg/mlであった。AMKは12.5 µg/mlの1株、3%のほかは50~100 µg/ml以上で、100 µg/mlが最も多く、HAPA-Bと大差のないものであった。GMは39株、98%が6.25~12.5 µg/mlで、残りの1株も50 µg/mlであり、HAPA-Bの方が3段階以上劣っていた。

E. coli 34株では、Table 3のように、HAPA-Bはすべ

て1.56 µg/ml以下であり、その大部分が0.78 µg/mlであった。AMKはすべて6.25 µg/ml以下で、多くが1.56~3.13 µg/mlであり、HAPA-Bが1段階優れていた。GMはすべて1.56 µg/ml以下で、大部分の27株、79%が0.78 µg/mlであり、HAPA-Bとほぼ等しい抗菌力であった。

K. pneumoniae 22株では、Table 4のように、HAPA-Bはすべて6.25 µg/ml以下であり、19株、86%は0.39~0.78 µg/mlであった。AMKは25 µg/mlの1株を除くと3.13 µg/ml以下であり、その大部分は0.78~1.56 µg/mlで、HAPA-Bの方が1段階優れていた。GMは20株、91%が0.39~0.78 µg/mlであったが、25 µg/mlと100 µg/mlの2株の耐性株が認められ、この耐性株にはHAPA-Bが優れていた。

K. oxytoca 5株では、Table 5のように、HAPA-Bはすべて1.56 µg/ml以下であり、3株が0.78 µg/mlであった。AMKはすべて1.56 µg/ml以下であったが、ほとんどが1.56 µg/mlであり、HAPA-Bの方が1段階優れてい

Table 3 Susceptibility of *E. coli* (34 strains) to HAPA-B, AMK and GM
(Inoculum size : 10⁶cells/ml)

Drug	MIC(µg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HAPA-B		2 (6)	25 (79)	7 (100)							
AMK			1 (3)	20 (62)	12 (97)	1 (100)					
GM		1 (3)	27 (82)	6 (100)							

() : Cumulative percent

Table 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* (22 strains) to HAPA-B, AMK and GM
(Inoculum size : 10⁶cells/ml)

Drug	MIC(µg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HAPA-B		9 (41)	10 (86)	2 (96)		1 (100)					
AMK			8 (36)	11 (86)	2 (96)			1 (100)			
GM		14 (64)	6 (91)					1 (96)		1 (100)	

() : Cumulative percent

た。GMはすべて0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、HAPA-Bの方がやや劣っていた。

E. cloacae 22株では、Table 6のように、HAPA-Bは25 $\mu\text{g/ml}$ の1株を除くと96%が3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、19株、86%が0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。AMKは50 $\mu\text{g/ml}$ の1株を除いたものが3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、大部分が1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、HAPA-Bの方が1段階優れていた。GMは20株、91%が3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、その大部分は0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ とHAPA-Bよりもやや優れていたが、50 $\mu\text{g/ml}$ と100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が1株ずつ認められた。

E. aerogenes 8株では、Table 7のように、HAPA-Bはすべて0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、しかも殆んどが0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。AMKはすべて1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、HAPA-Bの方が1段階優れていた。GMはすべて0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、HAPA-Bの方がやや劣っていた。

S. marcescens 27株では、Table 8のように、HAPA-B

は22株、82%は0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であったが、残りの5株は25~100 $\mu\text{g/ml}$ であった。AMKは22株、82%は12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、その多くは3.13 $\mu\text{g/ml}$ であったが、残りは25~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、HAPA-Bの方が1段階以上優れていた。GMは17株、63%が6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、HAPA-Bよりも優れたものであったが、残りの10株は25 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上も3株、11%に認められ、これらの耐性株に対してHAPA-Bは優れた抗菌力を示した。

P. mirabilis 9株では、Table 9のように、HAPA-Bはすべて3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。AMKはすべて3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、HAPA-Bとほぼ等しいものであった。GMはすべて0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、HAPA-Bが2段階劣っていた。

P. vulgaris 13株では、Table 10のように、HAPA-Bは25 $\mu\text{g/ml}$ の1株以外は12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、その多くは1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。AMKはすべて12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、多くが1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、HAPA-Bと大差の

Table 5 Susceptibility of *K. oxytoca* (5 strains) to HAPA-B, AMK and GM
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Drug	MIC($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HAPA-B		1 (20)	3 (80)	1 (100)							
AMK			1 (20)	4 (100)							
GM		3 (60)	2 (100)								

() : Cumulative percent

Table 6 Susceptibility of *E. cloacae* (22 strains) to HAPA-B, AMK and GM
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Drug	MIC($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HAPA-B	1 (5)		12 (59)	7 (91)	1 (96)			1 (100)			
AMK		1 (5)		16 (77)	4 (96)				1 (100)		
GM		8 (36)	11 (86)		1 (91)				1 (96)		1 (100)

() : Cumulative percent

ないものであった。GM はすべて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、多くが 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、HAPA-B の方が 2 段階近く劣っていた。

P.morganii 7 株では、Table 11 のように、HAPA-B はすべて 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。AMK もすべて 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、HAPA-B と全く等しいものであった。GM はすべて 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、HAPA-B が 1 段階劣っていた。

Citrobacter sp. 23 株では、Table 12 のように、HAPA-B はすべて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、その多くが 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。AMK は 20 株、87% が 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であったが、3 株は 50 $\mu\text{g/ml}$ で、HAPA-B の方が 1 段階以上優れていた。GM は 18 株、78% が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、残りの 5 株は 50~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、HAPA-B の方が優れていた。

P.aeruginosa 28 株では、Table 13 のように、HAPA-B は 25 株、89% が 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であったが、50 $\mu\text{g/ml}$

1 株と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 2 株が認められた。AMK は 25 株、89% が 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、そのほかの耐性株も HAPA-B と同じ分布であった。GM は 25 株が 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、残りは 25 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、HAPA-B が、感受性のところで 1 段階劣っていた。

2) 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科及び関連施設に入院した肺炎、気管支炎、腎盂腎炎からの敗血症各 1 例と膀胱炎 2 例の計 5 例に HAPA-B を使用した。症例は Table 14 に示すように、37 歳から 65 歳までの男子 3 名、女子 2 名で、いずれも Compromised host ないしは難治性と云えるような基礎疾患を有するものであった。起炎菌は肺炎例では病初に *K.pneumoniae* が喀痰及び血液から検出されたが、LMOX の使用により常在菌のみとなっていたものであり、気管支炎例では常在菌のみであった。尿路感染症に起因した敗血症は *E.coli* によるものであり、膀胱炎は *E.coli* 及び *P.aeruginosa* によるものであった。

Table 7 Susceptibility of *E.aerogenes* (8 strains) to HAPA-B, AMK and GM
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Drug	MIC($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
HAPA-B			7 (88)	1 (100)							
AMK				8 (100)							
GM		4 (50)	4 (100)								

() : Cumulative percent

Table 8 Susceptibility of *S.marcescens* (27 strains) to HAPA-B, AMK and GM
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Drug	MIC($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
HAPA-B			4 (15)	14 (67)	4 (82)			2 (89)	2 (96)	1 (100)	
AMK				5 (19)	12 (63)	3 (74)	2 (82)	1 (85)	1 (89)	2 (96)	1 (100)
GM	1 (4)	3 (15)	9 (48)	2 (56)		2 (63)		2 (70)	3 (82)	2 (89)	3 (100)

() : Cumulative percent

HAPA-Bの使用量は、1回200 mg、1日2~3回を原則として用いたが、るいそうの著明な1例では1日1回の投与とした。投与期間は7~22日間で、総投与量は1.4~10.0 gであった。

臨床効果は著効1例、有効2例、やや有効2例で、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* による尿路感染症、及び敗血症にはいずれも有効であったが、呼吸器感染症はすでに難治性となっているものであり、いずれもやや有効にとどまった。肺化膿症を併発した肺炎例では明らかに肺陰影の改善がみられたが、CRPや赤沈値は悪化していた。この点については基礎疾患に対する悪影響かもしれない。

HAPA-B投与前後の臨床検査成績は Table 15 に示すように、本剤によるとみられる変動は全く認められなかった。

III. 考 察

新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質である HAPA-B は、従来の Gentamicin には含まれていなかった Gentamicin B の誘導体であり、hydroxyaminopropionyl 基を導入することによって病原菌の産生する不活化酵素に対して抵抗性のものに改良されたものである¹²⁾。しかも、アミノ配糖体系抗生物質の難点である腎毒性、聴器毒性が弱い、使い易いものとなったといわれている¹⁴⁾。そこで、われわれも本剤の臨床分離菌に対する抗菌力、及び臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無を検討した。HAPA-B の臨床分離菌に対する抗菌力を、すでに多用されている構造の類似した AMK と、さらに GM の抗菌力と対比して検討した。グラム陽性球菌として *S. aureus* と *S. faecalis* のみについて測定したが、*S. aureus* に対しては HAPA-B はすべて 12.5 µg/ml 以下で、大部分が 1.56 µg/ml と優れ、とくに GM にみられた耐性菌が認められなかった。しかし、GM 感受性株では GM の方が HAPA-B より2段階以上優れていた。他方、*S. faecalis* に対してのみは HAPA-B

Table 9 Susceptibility of *P. mirabilis* (9 strains) to HAPA-B, AMK and GM
(Inoculum size : 10⁶cells/ml)

Drug	MIC(µg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HAPA-B					2 (22)	5 (78)	2 (100)				
AMK					3 (33)	5 (89)	1 (100)				
GM			6 (67)	2 (89)	1 (100)						

() : Cumulative percent

Table 10 Susceptibility of *P. vulgaris* (13 strains) to HAPA-B, AMK and GM
(Inoculum size : 10⁶cells/ml)

Drug	MIC(µg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HAPA-B		1 (8)	1 (15)	7 (69)	2 (85)		1 (92)	1 (100)			
AMK			2 (15)	7 (69)	1 (77)	2 (92)	1 (100)				
GM	1 (8)	3 (31)	3 (54)	3 (77)	2 (92)	1 (100)					

() : Cumulative percent

Table 11 Susceptibility of *P. morgani* (7 strains) to HAPA-B, AMK and GM
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Drug	MIC(μ g/ml)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HAPA-B			3 (43)	3 (86)	1 (100)						
AMK			3 (43)	3 (86)	1 (100)						
GM		5 (71)	2 (100)								

() : Cumulative percent

Table 12 Susceptibility of *Citrobacter* sp. (23 strains) to HAPA-B, AMK and GM
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Drug	MIC(μ g/ml)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HAPA-B		1 (4)	14 (65)	5 (87)	2 (96)	1 (100)					
AMK			1 (4)	14 (65)	5 (87)				3 (100)		
GM		8 (35)	7 (65)	2 (74)	1 (78)				2 (87)	2 (96)	1 (100)

() : Cumulative percent

Table 13 Susceptibility of *P. aeruginosa* (28 strains) to HAPA-B, AMK and GM
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Drug	MIC(μ g/ml)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
HAPA-B					4 (14)	13 (61)	8 (89)		1 (93)		2 (100)
AMK					6 (21)	12 (64)	7 (89)		1 (93)		2 (100)
GM				4 (14)	15 (68)	6 (89)		1 (93)			2 (100)

() : Cumulative percent

の抗菌力は劣っており、GMよりも3段階以上劣るものであった。これらの成績は全国集計の成績ともよく一致しており、交叉耐性が少ない点が有用なものと思われる。とくに、最近ではGM耐性 *S. aureus* の増加が注目されており、さらに交叉耐性の有無を検討する必要がある。

グラム陰性桿菌では、HAPA-Bは *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp. の大部分が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、AMKよりも一段階優れたもので、GMとはやや劣るがほぼ等しいものであった。しかし、GMに少数ながら認められた耐性株が殆んど認められなかった点がHAPA-Bの有用性につながると思われる。*S. marcescens* では 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の感受性株と 25~100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性株の2群に大きく分かれるが、感受性株が82%と多く、AMKよりも全体的に優れ、GMよりも感受性株がはるかに多かった。また、*P. mirabilis* にはHAPA-Bは 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ と他の菌種に比しやや劣るものの、Indole陽性 *Proteus* の大部分のものは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下と優れていた。しかし、この抗菌力はAMKとはほぼ等しいもののGMより2段階近く劣っていた。*P. aeruginosa* に対してもHAPA-Bは89%が 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ とある程度の抗菌力があつたが、既に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が7%に認められるのが他の菌種ではなかったことで、GMよりもやや劣った抗菌力となっている。われわれの成績は他の施設のものともよく一致しており、*P. aeruginosa* や *S. marcescens* といった Opportunistic pathogens の一部を除いては優れた抗菌力があると云える。その他の菌種のうち、*H. influenzae* には 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の抗菌力があるという成績がみられる。また、これらの抗菌力はいわゆる第3世代セフェム系薬剤のMICと比較すると見劣りするところもあるが、広域の菌種の発育をおさえ、しかも殺菌的であるところに利用価値があろう。

HAPA-Bの吸収、排泄について、われわれは検討することができなかったが、われわれの常用したHAPA-Bの200 mgの筋注では、健康人で注射後1時間に平均で 11.5 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値が得られており、 $T_{1/2}$ が 1.75 時間、AUCが 38.75 hr $\cdot\mu\text{g/ml}$ といった成績が算出されている。また、8時間後までの尿中排泄率が平均77%と良好で、大部分のものが代謝されずそのままの形で排泄されている。そこで、MICが 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の起炎菌の感染症に対しては十分有効であると推測できるし、尿路感染症ではさら

に大きいMICのものにも有効であろうと考えられる。

HAPA-Bの臨床応用については、われわれは5例と少なく、十分な評価はできないと考えられるが、黄疸を伴った肝硬変に合併した *E. coli* による敗血症に著効したことは特記すべきである。また、膀胱炎例でも有効であった。一方、呼吸器感染症の2例では、いずれも他の抗生剤が長期間使用されていたもので、難治性のものであったため、やや有効にとどまった。しかし、1例では検査成績は悪化したが、明らかに胸部X線像の改善をみた。更に、HAPA-Bの投与方法として、出血傾向の著明な2例で止血を得ず1時間点滴静注法による投与を行ったが、とくに問題となるような変化はみられなかった。全国集計の成績によると、呼吸器感染症の有効率が63%と比較的低値で、尿路感染症が84%であったことは、われわれのデータがある程度支持されているかもしれない。

われわれの症例では、副作用、臨床検査成績の異常は何ら認められなかったが、全国集計をみると、発疹や下肢の異常感、下痢などがごく少数に認められており¹⁾、さらに症例を増やして検討する必要がある。

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) 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
- 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) BENDIRDJIAN, J. P.; B. FOUCHER & J. P. FILLASTRE: Comparative study of the effects of sagamicin, 1-N-HABA-sagamicin, UK-4, Sch 21420, gentamicin and amikacin on the respiration activity of isolated rat kidney mitochondria. *J. Antibiotics* 33: 1383~1385, 1980

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON HAPA-B

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI and YOSHIYUKI NIHO

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, and School of Health Sciences,
Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on HAPA-B, a new derivative of gentamicin B, and results were follows;

1) Antimicrobial activity

MICs of HAPA-B against clinical isolates were determined. With the inoculum size of 10^8 cells/ml, percentages of strains susceptible to 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or less were 100% for *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. morganii* and *Citrobacter* sp., 96% for *E. cloacae*, 82% for *S. marcescens*, 92% for *P. vulgaris*, 89% for *P. aeruginosa* and 0% for *S. faecalis*. The most of these clinical isolates were sensitive to 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$. However, all strains of *S. faecalis* and some strains of *S. marcescens* and *Paeruginosa* were high-resistant to HAPA-B. HAPA-B was more active than AMK and GM, especially in GM resistant strains.

2) Clinical effect and adverse reaction

A patient with pneumonia, one with bronchitis, one with sepsis and 2 with cystitis were treated with HAPA-B daily dose of 200~600 mg for 7~22 days. Clinical responses were excellent in one case, good in 2 cases and fair in 2 cases. No side effect and no abnormal laboratory findings were observed.