

新アミノ配糖体系抗生剤 HAPA-B に関する基礎的・臨床的研究

森 賢治・中里 博子・長沢 正夫・重野 秀明
古賀 宏延・福田 義昭・富田 弘志・田中 光
林 敏明・藤田 紀代・重野 芳輝・鈴山 洋司
齊藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科学教室

餅田 親子・菅原 和行・山口 恵三

長崎大学医学部附属病院検査部

植田 保子

国立療養所長崎病院内科

渡辺 講一

長崎市立病院成人病センター内科

新アミノ配糖体系抗生剤 HAPA-B の基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力

各種臨床分離細菌 18 菌種、590 株について MIC 2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロブイヨン希釈法により、GM, AMK, SISO および本剤の最小発育阻止濃度を測定した。グラム陽性球菌に対しては、GM, SISO よりやや劣るものの、AMK と同等の抗菌力を示した。腸内細菌群についても、AMK と同様の抗菌スペクトラムが認められた。*P. aeruginosa* および *A. anitratus* に対する本剤の MIC₉₀ は、それぞれ 25 µg/ml, 1.56 µg/ml であった。

2. 血中および喀痰内移行濃度

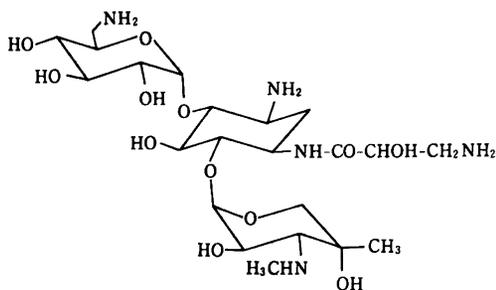
びまん性汎細気管支炎患者に、本剤 200 mg 筋注投与した場合の血中および喀痰中濃度を検討した。血中最高濃度は、筋注後 30 分に、9.83 µg/ml の値を示した。喀痰中濃度の最高値は、筋注後 3~4 時間に得られ、その値は 0.86 µg/ml であった。

3. 臨床効果および副作用

呼吸器感染症 17 例 (慢性気管支炎 9, 肺炎 6, 慢性気道感染症 1, びまん性汎細気管支炎 1) に、本剤を投与したときの有効率は 64.7% であった。副作用および臨床検査値の異常は特に認められなかった。

HAPA-B は、米国シェリング社によって創製され、東洋醸造株式会社とエッセクス日本株式会社で共同開発されたアミノ配糖体系抗生剤

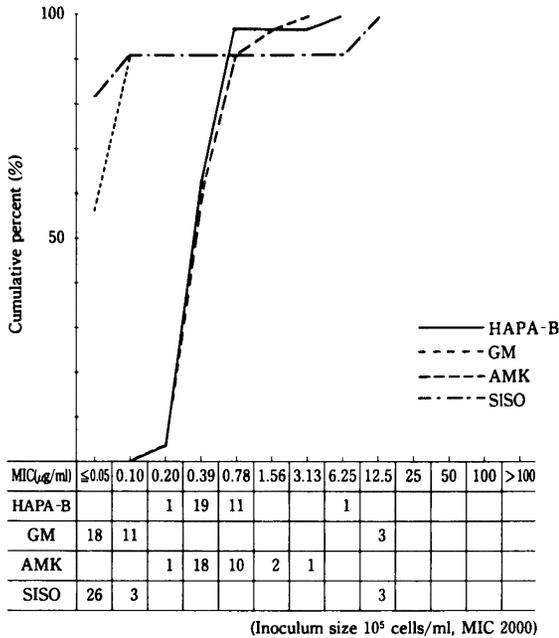
Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



である。本剤の化学構造式は Fig. 1 に示すとおりで、Gentamicin B の NH₂ 基に hydroxyaminopropionyl 基を導入することにより得られる。抗菌力の面では、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、かつ殺菌的である。アミノ配糖体系抗生剤不活化酵素の中の AAC (6')-4 により不活化されるが、AAC (6')-1,3, APH (3'), AAD (2'') 等により不活化は受けない。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移酵素に対しても安定である。このようなことから、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ている。腎毒性および聴器毒性は、GM はもちろん AMK よりさらに弱く、また神経-筋伝達抑制作用も同系薬剤の中では最も弱い部類に属するとされている。

今回、私達は本剤の各種臨床分離菌に対する抗菌力を GM,

Fig. 2 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *S. aureus* (32 strains)



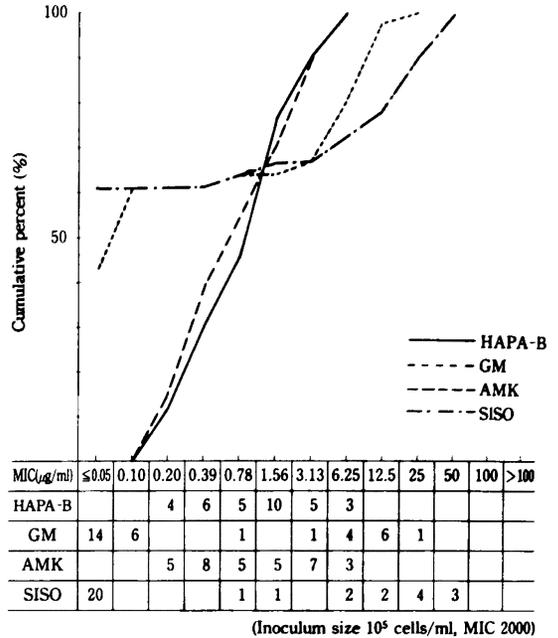
AMK, SISO と比較検討し、びまん性汎細気管支炎例に投与した後の血中濃度と喀痰中濃度を測定した。また呼吸器感染症 17 例に本剤を投与して、その臨床効果についても検討した。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

(1) 実験方法：長崎大学附属病院中央検査部において各種の臨床材料から最近分離された 18 菌種 590 株 (*S. aureus* 32, *S. epidermidis* 33, *S. haemolyticus* 33, *S. pneumoniae* 39, *S. faecalis* 39, *S. faecium* 34, *E. coli* 31, *E. aerogenes* 27, *E. cloacae* 32, *C. freundii* 33, *K. aerogenes* 30, *M. morgani* 32, *P. mirabilis* 30, *P. vulgaris* 35, *S. marcescens* 32, *H. influenzae* 32, *P. aeruginosa* 32, *A. nitratus* 34) について、MIC 2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロブイオン希釈法により、HAPA-B, GM, SISO, AMK の 4 剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。基礎培地としては、Müller hinton broth (Difco) に Mg²⁺ および Ca²⁺ をそれぞれ 25 mg/L と 50 mg/L 加え、さらにブドウ糖 (終濃度 1%) と指示薬としてのフェノールレッド (終濃度 0.01%) を加えたものを用い、*H. influenzae* のみは Schaedler's broth 1000 ml に対して、不活化馬溶血液 (10 ml), Vitamin K₁ (0.5 μl), NAD (50 mg), Fildes enrichment (15 ml), Mg²⁺ (25 mg), Ca²⁺ (50 mg), を添加し

Fig. 3 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *S. epidermidis* (33 strains)



たものを用いた。薬剤の培地含有濃度系列は 100 μg/ml から 2 倍希釈して 12 系列を作製し、接種菌量は *H. influenzae* を除く菌種はすべて 10⁶ cfu/ml を、*H. influenzae* のみは 10⁴ cfu/ml となるように調整して行った。本法と化学療法学会規定の寒天希釈法による MIC 値の相関性については、すでに第 30 回日本化学療法学会総会において教室の YAMAGUCHI¹⁾ が報告したが、本法の成績は寒天平板希釈法の 10⁶ cfu/ml 接種時のものと良好な相関性が認められている。

(2) 実験成績：各種の臨床材料分離菌株に対する本剤と GM, AMK, SISO の MIC 値の分布を Fig. 2~19 に示した。

S. aureus に対する本剤の MIC 値のピークは 0.39 μg/ml にあって、AMK と同等であったが、他の比較薬剤より劣る成績であった。

S. epidermidis に関しても、本剤の抗菌力は AMK と同等であり、MIC₉₀ は 3.13 μg/ml であった。GM と SISO の MIC 値の分布は 2 相性であったが、それらの MIC₉₀ はそれぞれ 12.5 および 25 μg/ml であった。

S. haemolyticus に対する本剤の抗菌力は最もすぐれていたが、その MIC₉₀ は 3.13 μg/ml であった。

S. pneumoniae に対しては、SISO が最も優れていたが、その MIC 値のピークは 50 μg/ml であった。本剤に対しては、被検菌株の約 90% が 100 μg/ml 以上の MIC 値であっ

Fig. 4 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *S. haemolyticus* (33 strains)

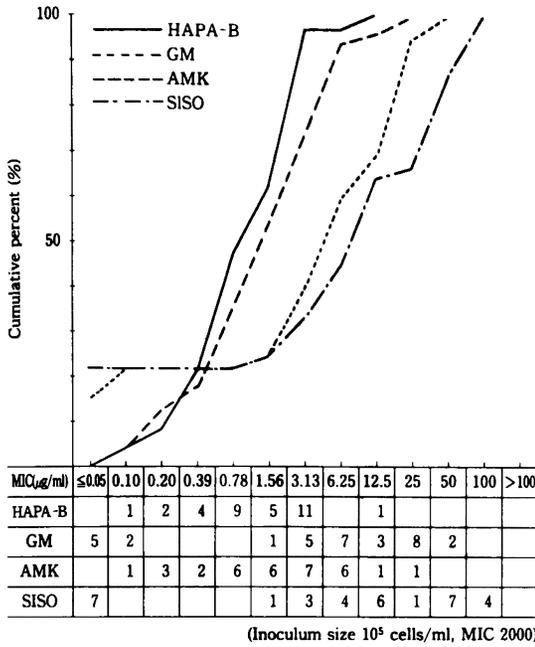


Fig. 5 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *S. pneumoniae* (39 strains)

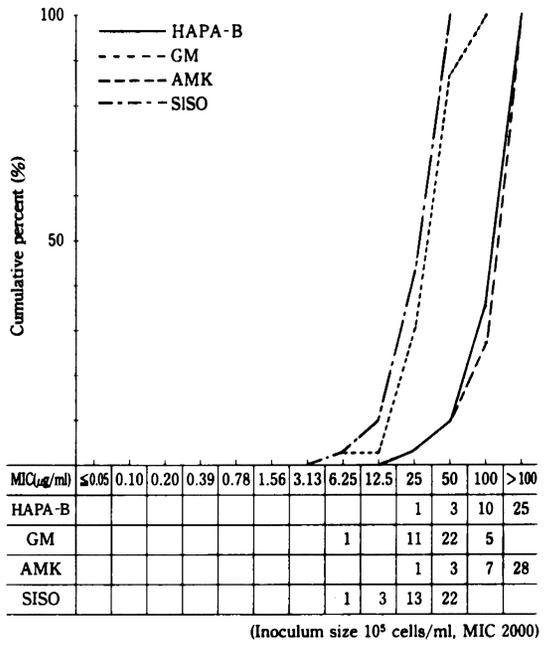


Fig. 6 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *S. faecalis* (39 strains)

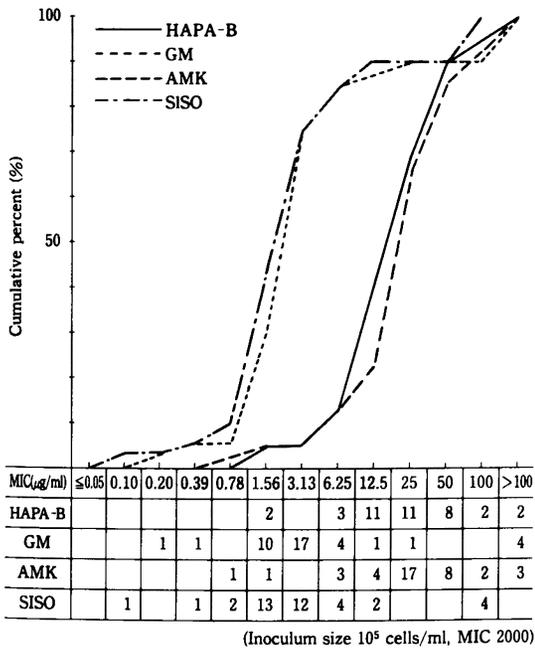


Fig. 7 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *S. faecium* (34 strains)

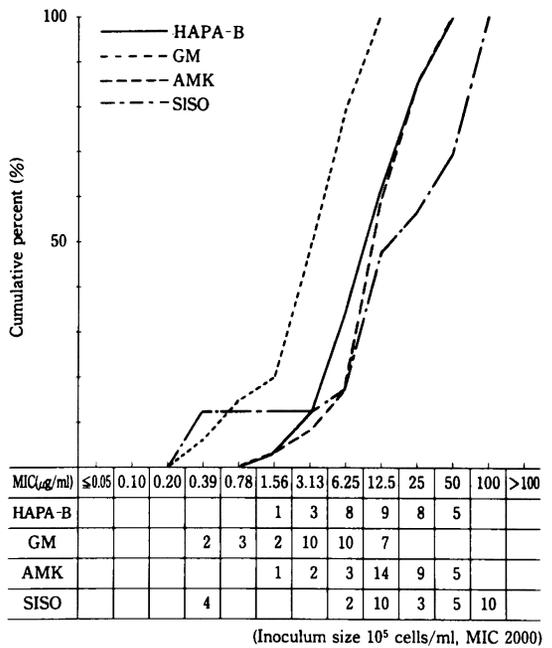
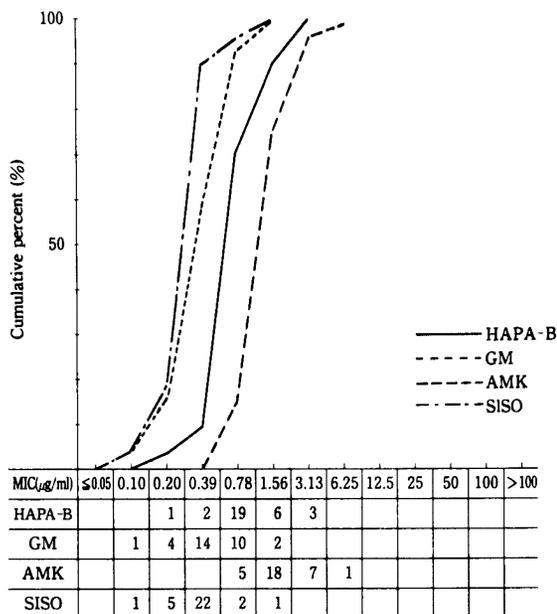
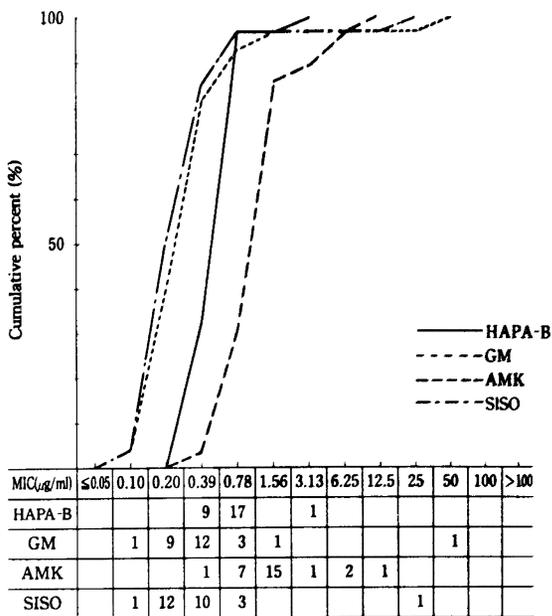


Fig. 8 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *E. coli* (31 strains)



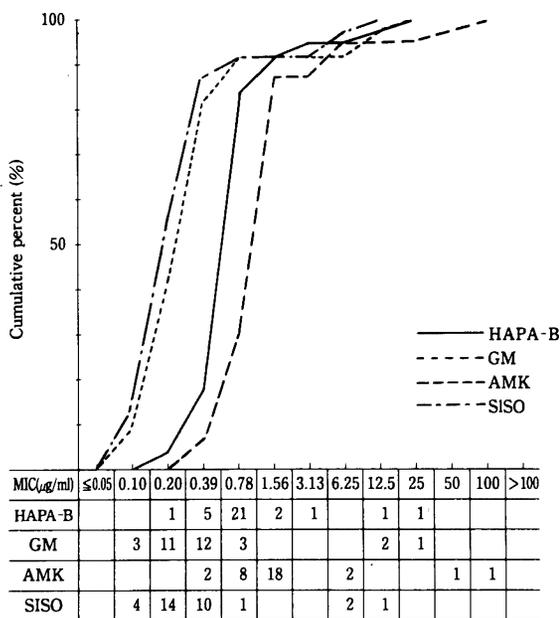
(Inoculum size 10⁵ cells/ml, MIC 2000)

Fig. 9 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *E. aerogenes* (27 strains)



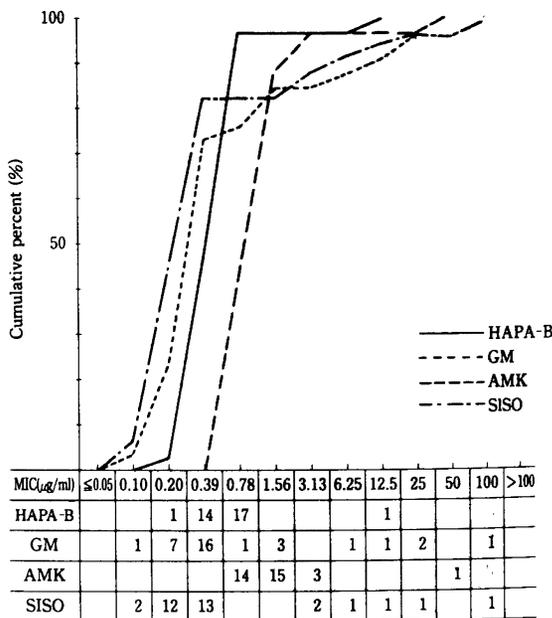
(Inoculum size 10⁵ cells/ml, MIC 2000)

Fig. 10 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *E. cloacae* (32 strains)



(Inoculum size 10⁵ cells/ml, MIC 2000)

Fig. 11 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *C. freundii* (33 strains)



(Inoculum size 10⁵ cells/ml, MIC 2000)

Fig. 12 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *K. aerogenes* (30 strains)

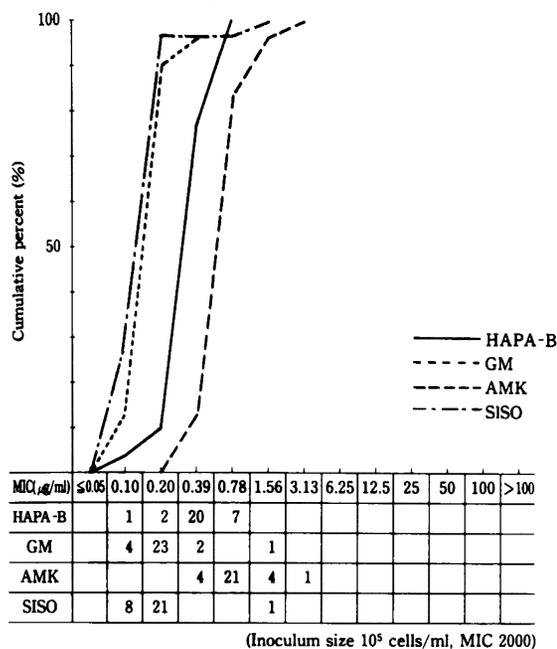


Fig. 13 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *M. morgani* (32 strains)

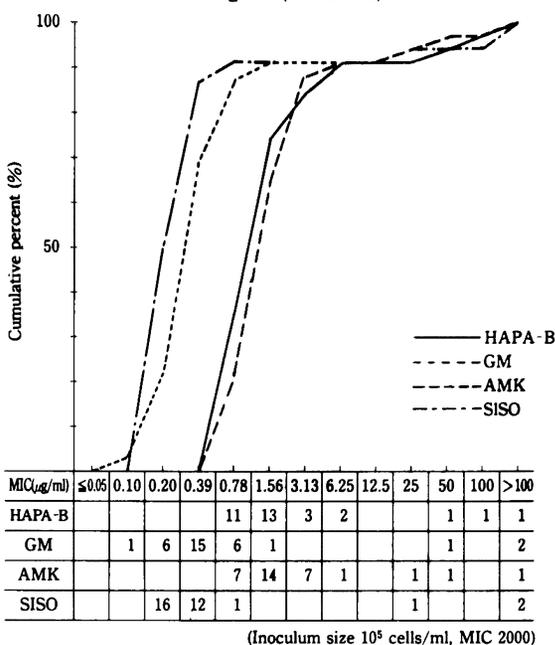


Fig. 14 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *P. mirabilis* (30 strains)

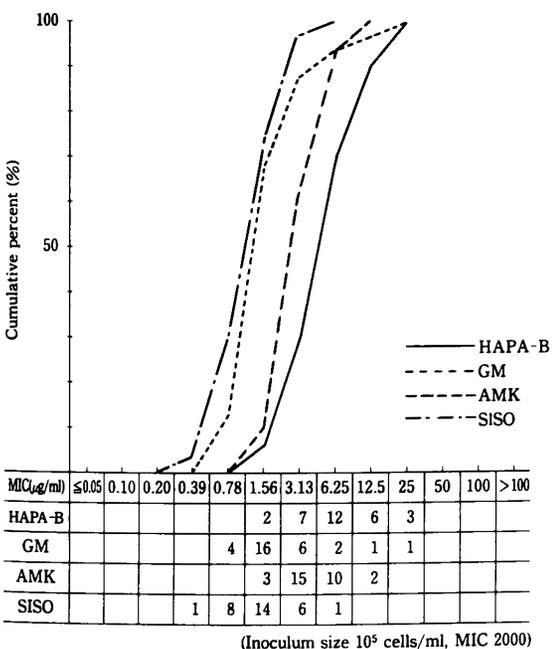


Fig. 15 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *P. vulgaris* (35 strains)

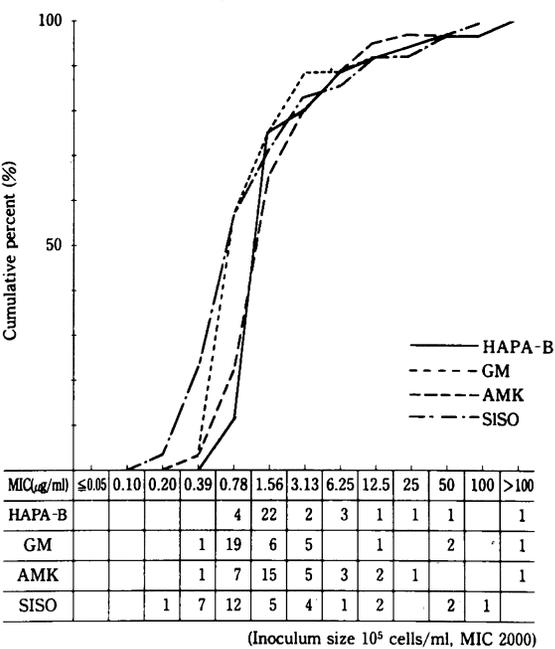
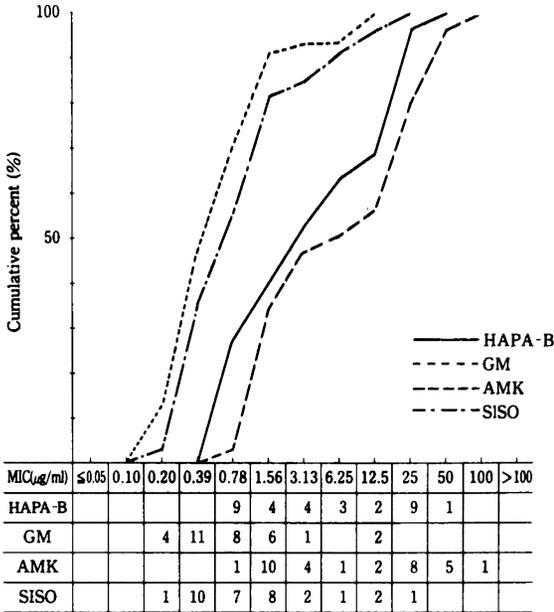
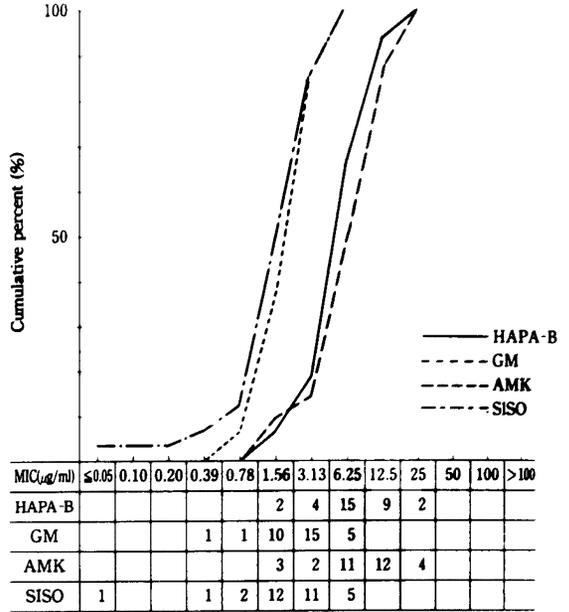


Fig. 16 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *S. marcescens* (32 strains)



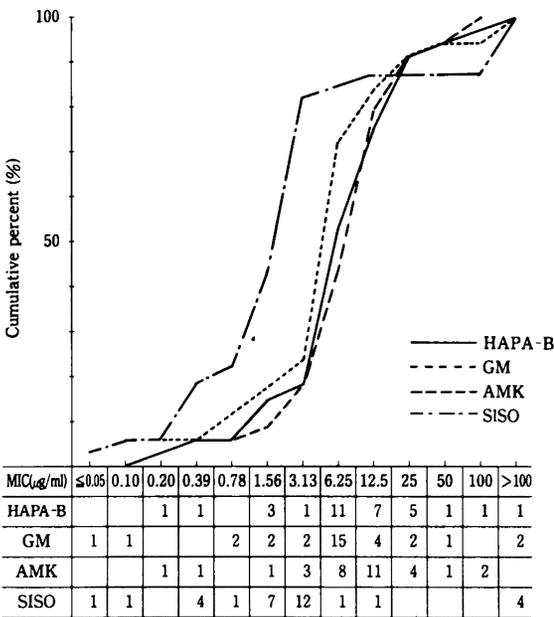
(Inoculum size 10⁵ cells/ml, MIC 2000)

Fig. 17 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *H. influenzae* (32 strains)



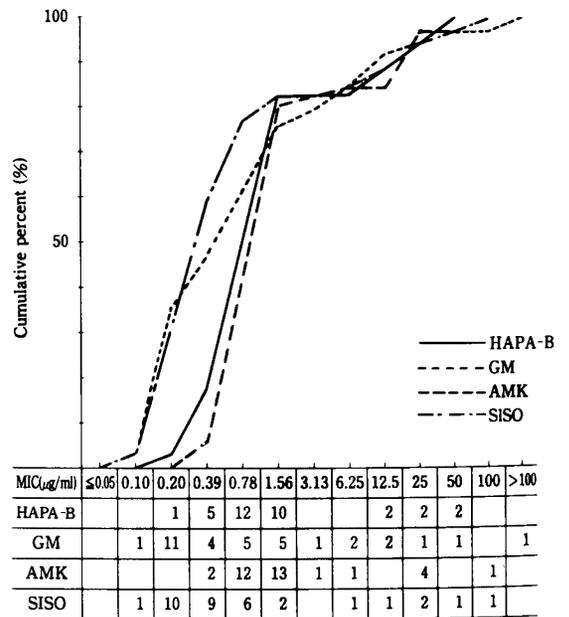
(Inoculum size 10⁴ cells/ml, MIC 2000)

Fig. 18 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *P. aeruginosa* (32 strains)



(Inoculum size 10⁵ cells/ml, MIC 2000)

Fig. 19 MIC distribution of HAPA-B and other antibiotics to clinical isolates *A. anitrabus* (34 strains)



(Inoculum size 10⁵ cells/ml, MIC 2000)

た。

S. faecalis に対しては、SISO が最も優れた抗菌活性を示した。本剤の MIC 値のピークは 12.5 と 25 $\mu\text{g/ml}$ にあった。

S. faecium に対する、本剤の抗菌力は GM に次いで優れていたが、その MIC₉₀ は 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

E. coli に対する本剤の抗菌力は、SISO, GM に次いで優れており、その MIC 値のピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。

E. aerogenes および *E. cloacae* に対する本剤の MIC 値のピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、MIC₉₀ も 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。

C. freundii に対しては、本剤が最も優れた抗菌力を示しており、1 株を除いて 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育が阻止された。

K. aerogenes に対する本剤の抗菌力は、SISO, GM と比較して約 2 管劣る成績であったが、その MIC 値のピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にあった。

M. morganii に対しても、AMK と同等の抗菌活性を示したが、SISO 及び GM よりは劣る成績であった。

P. mirabilis に対しては、本剤が最も劣る成績であったが、その MIC 値のピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

P. vulgaris に対する本剤の抗菌力も AMK と同等であり、それらの MIC 値のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

S. marcescens に対しては、GM が最も優れた成績であった。本剤の MIC 値のピークは 0.78 および 25 $\mu\text{g/ml}$ にあった。

H. influenzae に関しては、被検菌株の本剤に対する MIC 値は 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。

P. aeruginosa に対しては、いずれの薬剤ともそれらの MIC 値は幅広い分布がみられた。本薬剤では 25% の菌株が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示した。

A. anitratus に対しても同様の傾向がみられ、HAPA-B の MIC 値のピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であったが、17.6% の菌株の MIC 値は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

2. 血中および喀痰中濃度

(1) 実験方法：腎機能に著変をみない膿性痰を喀出するびまん性汎細気管支炎を対象とした。本剤 200 mg 1 回を筋注後 30 分、1, 2, 4 および 6 時間目に採血し、また筋注後 1 時間ごとに喀痰を全量滅菌シャーレに採取し、それぞれの試料につき検討した。

測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする agar well 二層法を用いた。血中濃度測定の際には、それぞれの患者の抗生剤投与前の血清にて本剤の希釈を行い検量線を作製した。喀痰中の濃度測定に際しては、喀痰 1 g に対し trypsin 40 mg を加え混和後、37°C、60 分間加温した後、喀痰と等量の pH 8.0、0.1 M のリン酸緩衝液を加えよく混和した後、冷却遠心し、その上清を試験に供した。

(2) 実験成績：血中濃度に関しては、Fig. 20 に示した如く、筋注後 30 分で最も高く、9.83 $\mu\text{g/ml}$ の値を示したが、以後漸減し、血中濃度半減期は、約 2 時間であった。

一方、喀痰中濃度は、3~4 時間目にそのピークがあり、その値は 0.86 $\mu\text{g/ml}$ であった。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

Fig. 20 Sputum and serum levels of HAPA-B (200mg i.m.)

G. T. 46y. M. 55.4kg

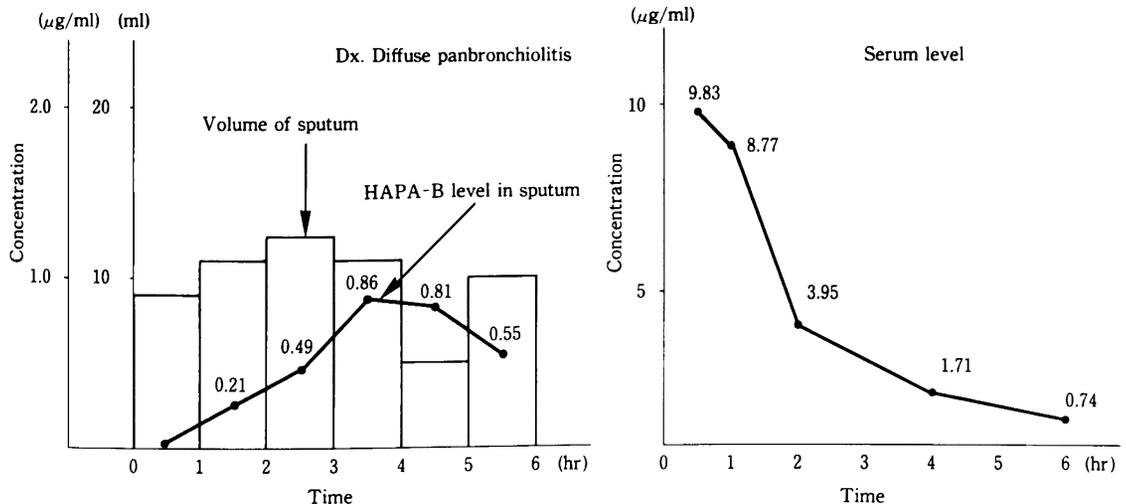


Table 1 Clinical and bacteriological effect of HAPA-B

No.	Name Age, Sex, B. W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T., WBC, CRP, ESR	Chest X-P	*Eff- ect	Side effect Remarks
1	Y. O. 26, F., 36	D. P. B.	200mg × 2 (7) 2800mg	<i>M. morgani</i> , a few ↓ <i>P. alcaligenes</i> , a few <i>E. cloacae</i> , a few	38.0 7300 3(+) 90 ↓ ↓ ↓ 37.0 7000 (+) 63	Not changed	(#)	(-)
2	H. M. 55, M., 45	Pneumonia (Chronic empyema, Liver cirrhosis)	200mg × 2 (8) 3200mg	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ <i>H. influenzae</i> (+)	37.9 4200 4(+) 112 ↓ ↓ ↓ 36.8 3800 (+) 65	Moderately improved	(#)	(-)
3	M. T. 71, M., 55	Chronic bronchitis (Lung cancer)	200mg × 2 (7) 2800mg	<i>H. influenzae</i> (+) <i>K. oxytoca</i> , a few <i>P. aeruginosa</i> , a few ↓ No sputum	36.9 5200 6(+) 60 ↓ ↓ ↓ 36.4 2800 3(+) 82	Moderately improved	(#)	(-)
4	K. M. 47, M., 59	Chronic bronchitis	200mg × 2 (7) 2800mg	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (#)	36.9 4400 3(+) 55 ↓ ↓ ↓ 37.2 6500 (+) 46	Not changed	(-)	(-)
5	A. M. 68, M., 50	Pneumonia (Lung cancer, Apoplexy)	200mg × 2 (14) 5600mg	No sputum ↓ No sputum	36.8 11000 5(+) 43 ↓ ↓ ↓ 36.4 9600 2(+) 68	Remarkably improved	(#)	(-)
6	K. S. 25, F., 62	Pneumonia	200mg × 2 (3) 1200mg	Normal flora ↓ <i>A. anitrates</i> , a few	40.1 2800 6(+) 72 ↓ ↓ ↓ 39.4 1900 6(+) 36	Exacer- bated	(-)	(-)
7	Y. O. 56, M., 54	Pneumonia (Asthma Br.)	200mg × 2 (7) 2800mg	<i>S. marcescens</i> (+) <i>E. cloacae</i> , a few ↓ Normal flora	37.0 11700 4(+) 65 ↓ ↓ ↓ 37.8 10100 3(+) 75	Exacer- bated	(-)	(-)
8	K. T. 60, M., 54	Chronic bronchitis	200mg × 2 (7) 2800mg	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	37.2 12700 2(+) 59 ↓ ↓ ↓ 37.0 8700 3(+) 55	Not changed	(-)	(-)
9	S. M. 60, M., 46	Chronic bronchitis	200mg × 2 (14) 5600mg	Normal flora ↓ Normal flora	36.8 7000 (+) 21 ↓ ↓ ↓ 37.2 8400 (±)	Slightly improved	(#)	(-)

* (#) Excellent, (+) Good, (-) Fair, (-) Poor

Table 1 (Continued)

No.	Name Age, Sex, B. W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T., WBC, CRP, ESR	Chest X-P	*Eff- ect	Side effect Remarks
10	U. T. 64, F., 43	Chronic bronchitis	200mg×2 (11) 4400mg	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>P. maltophilia</i> (+)	38.7 ↓ 36.5 3300 (±) 6	Moderately improved	(#)	(-)
11	T. Y. 62, M., 60	Pneumonia	200mg×2 (15) 6000mg	No sputum	36.6 8200 3(+) 51 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.7 3900 (-) 16	Slightly improved	(#)	(-)
12	N. K. 69, M., 39	Chronic bronchitis	200mg×2 (10) 3800mg	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	39.0 9100 6(+) 121 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.5 10600 4(+) 121	Not changed	(#)	(-)
13	R. S. 74, F., 42	Chronic bronchitis	200mg×2 (8) 3200mg	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	37.2 4000 2(+) 60 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.9 4800 (+) 32	Not changed	(#)	(-)
14	S. M. 61, F., 38	Chronic bronchitis (Chr. hepatitis)	200mg×2 (7) 2800mg	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	39.0 7900 2(+) 47 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.8 7800 (-) 12	Not examined	(#)	(-)
15	K. N. 72, F., 34	Chronic bronchitis (Pul. emphysema)	200mg×2 (7) 2800mg	<i>P. aeruginosa</i> (##) <i>S. aureus</i> (##) ↓ <i>S. aureus</i> (+) <i>K. aerogenes</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+)	36.9 11200 (-) 32 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.9 11200 (-) 14	Not changed	(-)	(-)
16	S. Y. 72, M., 58	Chronic RTI (Pul. emphysema)	200mg×2 (8) 3200mg	<i>E. coli</i> (+) ↓ <i>E. coli</i> (+) <i>K. oxyfoca</i> (+)	36.4 9700 3(+) 91 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.2 6700 2(+) 105	Not changed	(-)	(-)
17	S. W. 62, M., 52	Pneumonia (Chr. hepatitis)	200mg×2 (14) 5600mg	<i>S. pneumoniae</i> (##) ↓ Normal flora	38.5 16800 6(+) 64 ↓ ↓ ↓ ↓ 36.8 7500 (-) 26	Remarkably improved	(#)	(-)

* (#) Excellent, (+) Good, (-) Fair, (-) Poor

Table 2 Clinical efficacy of HAPA-B

	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Pneumonia	6		4		2	4/6 (66.7%)
Chronic bronchitis	9		6		3	6/9 (66.7%)
Chronic R. T. I.	1				1	
D. P. B.	1		1			
Total	17		11		6	11/17 (64.7%)

Table 3 Bacteriological efficacy of HAPA-B

	No. of strains	Eradicated	Persisted	Changed
<i>S. aureus</i>	1		1	
<i>S. pneumoniae</i>	2	1	1	
<i>H. influenzae</i>	4	1	2	1
<i>E. coli</i>	1		1	
<i>M. morgani</i>	1			1
<i>K. oxytoca</i>	1	1		
<i>E. cloacae</i>	1	1		
<i>S. marcescens</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	5	1	4	
Total	17	6	9	2
Eradication rate	6+2/17 (47.1%)			

(1) 症例と投与方法

長崎大学医学部附属病院第二内科および関連病院に何らかの呼吸器感染症で入院した17名(慢性気管支炎9例, 肺炎6例, びまん性汎細気管支炎1例, 慢性気道感染症1例)を対象とし, 本剤1回200 mg 1日2回筋注投与することを原則とした。例外として1例のみ投与初日に200 mg 1回筋注したが, その後投与終了まで朝夕2回で筋注した。投与期間は3~15日にわたり, 総投与量としては2800 mgの症例が最も多く(7例), 最大投与量は6000 mg(1例)であった。

(2) 効果の判定

検査所見では, 本剤投与前後における, 1) 喀痰内細菌の消長, 2) 白血球数増多がみられない例では好中球の占める割合, 3) CRP, 4) 血沈1時間値, 5) 胸部X線像(肺炎の場合)などの成績を参考にし, また臨床的には, 1) 体温, 2) 喀痰の性状および量, 3) その他の呼吸器症状(咳嗽, 胸痛, 呼吸困難など)の経過を注意深く観察して, 総合的に著効, 有効, やや有効, 無効の4段階の判定を行った。

(3) 副作用の検討

自覚的には, 食思不振, 悪心, 嘔吐, めまい, 発疹, 掻痒感などについて, 検査値に関しては, 検血一般(RBC, WBC, thrombocyte, Hb, Ht), 肝機能(GOT, GPT, Al-P), 腎機能(BUN, creatinine)を中

心に本剤投与前後の変動について検討を加えた。

2. 成績

(1) 臨床効果

Table 1に総合的臨床成績を中心として, 症例ごとに投与量, 検査成績の一部, 副作用などを一括して示し, さらにTable 2には各疾患による臨床成績をまとめて示した。総合的には, 有効11, 無効6で, 全体の有効率は64.7%であった。対象とした症例の中では慢性気管支炎の9例が最も多かったが, その内6例が有効であった。肺炎では6例中4例が有効の成績であった。

(2) 細菌学的効果

17例について, 本剤投与前後における推移をTable 1および3に示した。本剤投与前に喀痰より分離された菌株は17株であり, その内除菌されたものが8株であった。従って全体としての除菌率は47.1%であった。分離起炎菌別にみると, *P. aeruginosa* 感染が5例と最も多かったが, 1例のみ除菌された。*H. influenzae* は4例において本剤投与前に喀痰より分離されたが, 除菌効果が認められたものは2例であり, その内1例は*P. maltophilia* が出現した。*S. pneumoniae* 感染は2例であり, その内1例では完全に除菌された。*S. marcescens* と *E. cloacae* 混合感染例では, 本剤投与により速やかに除菌された。*M. morgani* 単独感染例では, 除菌効果はあったものの投与後 *P. alcaligenes* と *E. cloacae* が出現した。

(3) 症例

次にTable 1のうちから良好な経過をとった2症例を呈示する。

症例1 62歳, 男(症例番号17)

肺炎

昭和59年3月17日頃より, 咳嗽, 喀痰, 発熱, 悪寒が出現した。3月21日近医を受診し肺炎の診断を受け, 同日長崎市立病院成人病センターに紹介入院となった。胸部レントゲン写真では右S³に浸潤影を認め, 同部に湿性ラ音を聴取した。喀痰検査では *S. pneumoniae* (卅) が検出された。検査所見では, CRP 6(+), 血沈1時間値64 mm, 白血球数16,800, 好中球81%と強い炎症所見がみられ, 肺炎の診断にてHAPA-Bを1回200 mg 1日2回筋注して14日間投与した。臨床経過はFig. 21に示したように胸部レ

Fig. 21 Case 17, S. W., 62y. o., M., Clinical diagnosis : Pneumonia

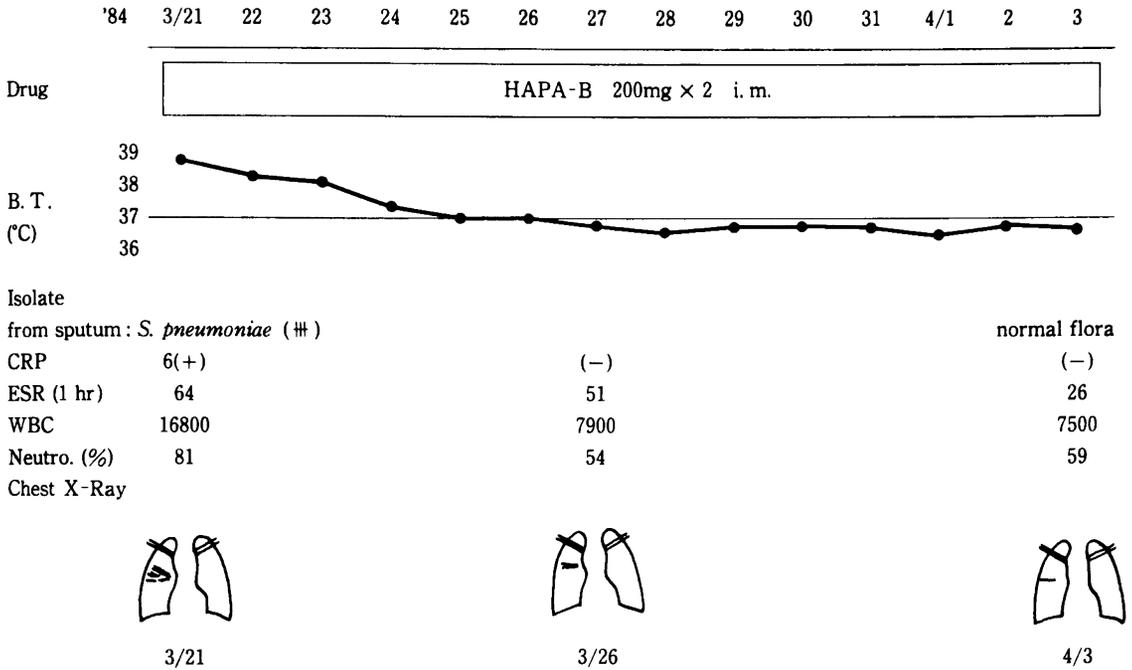


Fig. 22 Case 3, M. T., 71y. o., M., Clinical diagnosis : Chronic bronchitis + Lung cancer

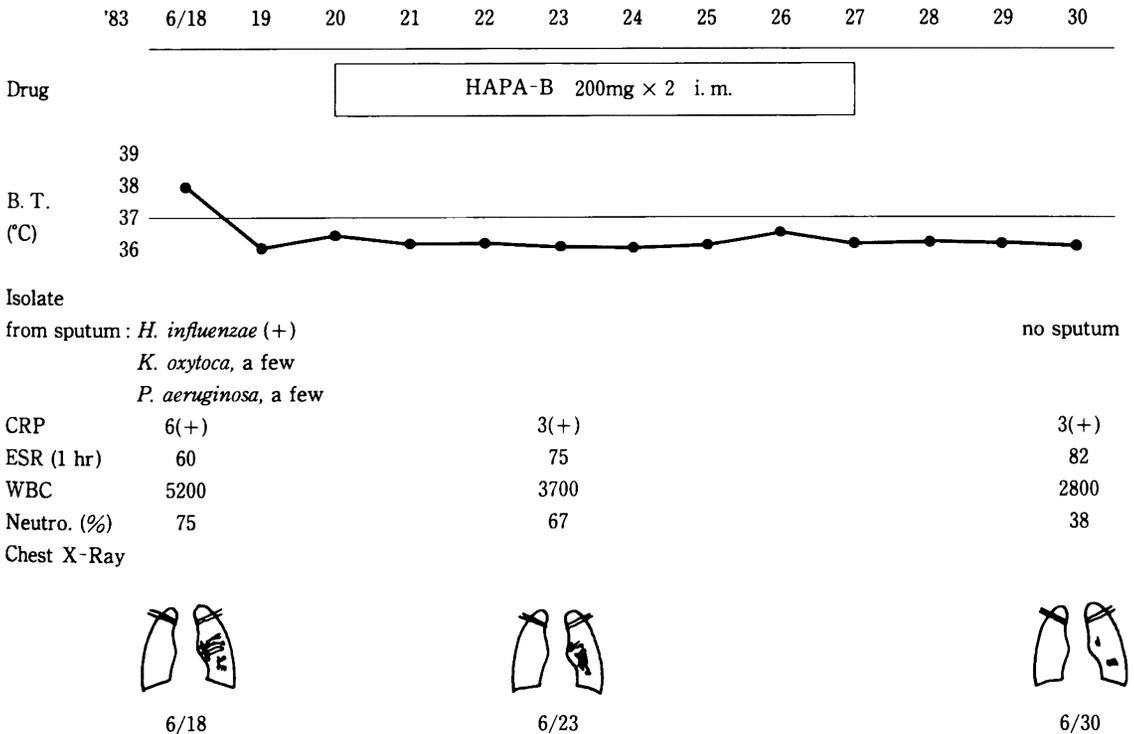
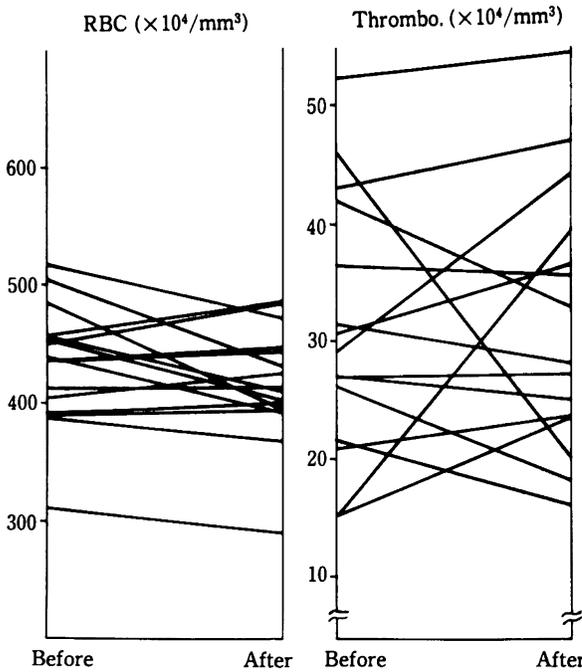


Fig. 23 Laboratory data before and after

administration of HAPA-B



レントゲン上浸潤影は減少し、自覚症状および炎症所見の改善が認められ、有効と判定した。副作用は特に認められなかった。

症例2 71歳、男(症例番号3)

慢性気管支炎、肺癌

昭和43年頃より、喀痰、咳嗽があり、50歳のときに慢性気管支炎の診断を受けた。昭和57年11月、胸部異常陰影を指摘され当科に入院した。肺癌(小細胞癌)の診断にて化学療法中であつたが、昭和58年6月15日頃より、発熱が出現し、咳嗽および喀痰も増悪した。胸部レントゲン写真では左中肺野に浸潤影を認め、検査所見ではCRP 6(+), 血沈1時間値60mmと炎症所見が認められ、喀痰より *H. influenzae*, *K. oxytoca* および *P. aeruginosa* が分離された。CCL 1500 mg/日を内服させたが、効果が認められず、本剤を1回200 mg, 1日2回筋注して7日間投与した。臨床経過は、Fig. 22に示したように、胸部レントゲン上浸潤影は減少した。咳嗽、喀痰も消失し、炎症所見の改善が認められたため、有効とした。

(4) 副作用

本剤投与前後における自、他覚的副作用の発現の有無を検討するとともに (Table 1), 血液検査、肝機能検査および腎機能検査を実施し、その推移を Fig. 23, 24, 25に示した。副作用および検査値共に、経過中異常は認められなかった。

Fig. 24 Laboratory data before and after administration of HAPA-B

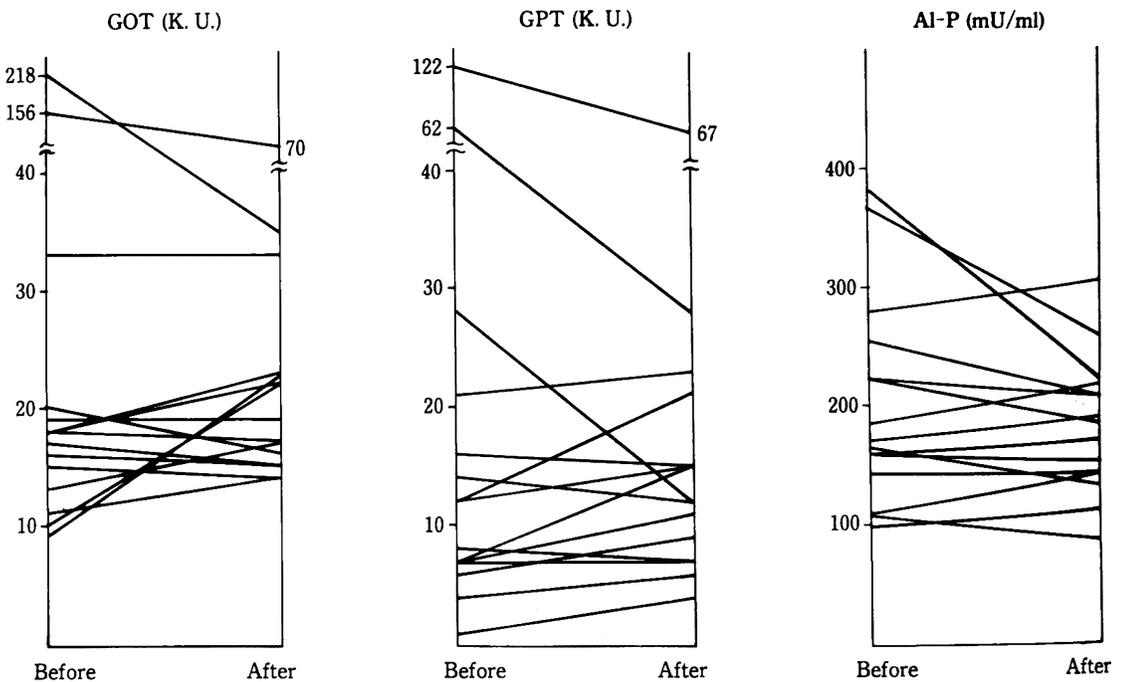
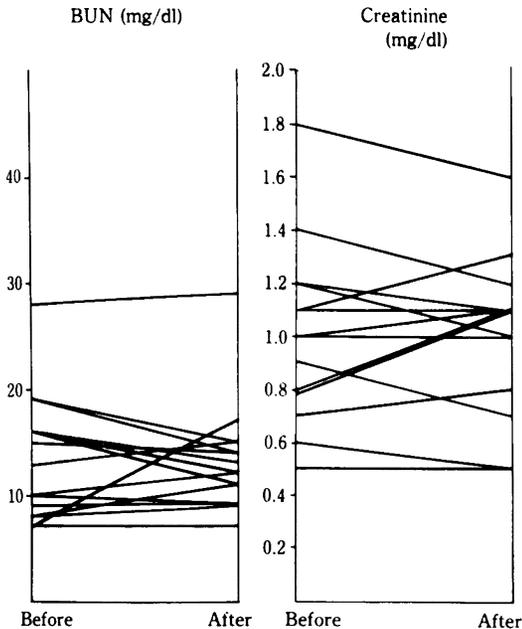


Fig. 25 Laboratory data before and after administration of HAPA-B



III. 考 案

HAPA-Bは、米国シェリング社によって創製され、東洋醸造㈱とエッセクス日本㈱で共同開発されたアミノ配糖体系抗生剤であり、構造的には Gentamicin B の1位の NH_2 基に hydroxyaminopropionyl 基を導入することにより得られた。抗菌力に関しては、従来のアミノ配糖体系抗生剤と同様にグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌活性を示し、かつ殺菌的である²⁾。腎毒性、聴器毒性についても、GMは勿論AMKよりさらに弱いことが報告されている^{2,3)}。

私達の検討でも、グラム陽性球菌に対しては、比較薬剤であるSISO, GMよりやや劣るものの、AMKと同等の抗菌活性を示した。腸内細菌群についても、AMKと同様の抗菌スペクトラムが認められ、MIC値100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は極めて少なかった。*H. influenzae*に対する本剤のMIC値のピークは6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、GM, SISOと比較して約1~2管劣る成績であった。*P. aeruginosa*に対しては、すべての検討薬剤のMIC値が幅広い分布を示したが、本剤のMIC値のピークは6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。*A. anitratus*に対する本剤のMIC₉₀は1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、AMKおよびGMより優れていた。

びまん性汎細気管支炎患者に、本剤200mgを筋肉注射

した場合の血中および喀痰中移行濃度を検討した。血中最高濃度は筋注後30分に、9.83 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、6時間後にはやや低く0.74 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中最高濃度を他のアミノ配糖体系抗生剤であるAMKおよびNTLと比較してみると、本剤はやや劣る成績であった^{4,5)}。また喀痰中濃度の最高値は、筋注後3~4時間後に得られ、その値は0.86 $\mu\text{g/ml}$ であった。

慢性気管支炎9, 肺炎6, 慢性気道感染症1, びまん性汎細気管支炎1の計17例の呼吸器感染症に、本剤200mg, 1日2回, 3~15日間投与した場合の臨床効果は有効11, 無効6であり、その有効率は64.7%であった。疾患別にみると、急性肺感染症の肺炎では6例中に4例有効(66.7%の有効率)で、その他の慢性呼吸器感染症の増悪例では11例中7例有効(有効率63.6%)であった。分離起炎菌は、*P. aeruginosa* 5, *H. influenzae* 4, *S. pneumoniae* 2, *S. aureus* 1, *E. coli* 1, *M. morgani* 1, *K. oxytoca* 1, *E. cloacae* 1, *S. marcescens* 1の計9菌種, 17菌株であった。この内6株が、本剤投与後消失し、2株が菌交代して、全体としての除菌率は47.1%であった。*S. pneumoniae*に対する本剤のMIC値は、前述の如く25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったが、同菌単独感染2例中1例では完全に除菌された。*E. cloacae*に対するHAPA-BのMIC₉₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、本剤投与例でも速やかに除菌されており、*in vitro*の結果を反映する成績であった。

アミノ配糖体系抗生剤耐性のメカニズムについてみると、不活化酵素の存在が重要な役割を果していることが知られている。本剤は、AAC(6')-1,3, APH(3'), AAD(2'')等により不活化を受けない。更に、一部の *Serratia* 属が産生するアセチル転移酵素(AMKの6'位の NH_2 基を修飾する)に対しても安定であることが報告されている⁶⁾。従って、本剤の抗菌スペクトラムはAMKとほぼ一致しているが、AMK無効例に対しても効果が期待されると思われる。

以上の成績より、本剤の臨床的および細菌学的効果は優れたものであり、広く呼吸器感染症を中心とした細菌感染症に対して有効かつ安全な抗生剤として期待されるものと考えられた。

文 献

- 1) 山口恵三: ミクロブイオン希釈法(MIC 2000)による細菌感受性試験。Chemotherapy 30: 1515~1516, 1982
- 2) 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
- 3) 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. Agent Chemother. 16 : 491~494, 1978
- 4) 那須 勝, 他 : 新抗生物質 Amikacin に関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 23 : 2117~2127, 1975
- 5) 中富昌夫, 他 : 新アミノ配糖体系抗生剤 Netilmicin に関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 29 : 272~283, 1981
- 6) MOROHOSHI T. ; M. TORIYA, S. YOKOYAMA, K. FUJIMOTO, K. HAYANO, S. GOTO & A. TSUJI : The acetylation of 6'-amino group of amikacin by a new enzyme prepared from *Serratia* sp., J. Antibiotics 37 : 1687~1691, 1984

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON HAPA-B

KENJI MORI, HIROKO NAKAZATO, MASAO NAGASAWA,
HIDEAKI SHIGENO, HIRONOBU KOGA, YOSHIAKI FUKUDA,
HIROSHI TOMITA, HIKARU TANAKA, TOSHIAKI HAYASHI,
KIYO FUJITA, YOSHITERU SHIGENO, YOJI SUZUYAMA,
ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine

CHIKAKO MOCHIDA, KAZUYUKI SUGAWARA and KEIZO YAMAGUCHI
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

YASUKO UEDA
Department of Internal Medicine, Nagasaki National Hospital

KOICHI WATANABE
Department of Internal Medicine, Nagasaki Municipal Hospital

Laboratory and clinical studies were carried out on HAPA-B, a newly developed aminoglycoside antibiotic. The following results were obtained.

1) Antibacterial activity

The antibacterial activity of HAPA-B was examined by the serial microbroth dilution method using MIC 2000 system (Dynateck Co.). The minimum inhibitory concentrations (MICs) of HAKA-B against a total of 590 clinical isolates were compared with those of GM, AMK and SISO. The antimicrobial activity of HAPA-B against the examined strains was less potent than those of GM and SISO, but it was as active as that of AMK. The MIC₈₀ of HAPA-B against *P. aeruginosa* and *A. anitratus* were 25 µg/ml and 1.56 µg/ml, respectively.

2) Serum and sputum levels in a patient with diffuse panbronchiolitis

Two hundred mg of HAPA-B was injected intramuscularly to a patient with diffuse panbronchiolitis. The peak serum concentration was obtained 30 minutes after administration and the value was 9.83 µg/ml. The maximum sputum concentration was obtained 3~4 hours after administration, with the value of 0.86 µg/ml in the same patient.

3) Clinical evaluation and adverse reaction

A total of 17 patients with respiratory tract infections (chronic bronchitis 9, pneumonia 6, chronic respiratory tract infection 1, diffuse panbronchiolitis 1) were treated with 200 mg of HAPA-B daily for 3 to 15 days by intramuscular injection. Eleven out of 17 patients responded satisfactorily to the treatment and the overall efficacy rate was 64.7%. Subjective and objective symptoms, hematological and biochemical data and renal functions were checked up before and after administration of HAPA-B. There were no significant adverse reactions among the patients treated with the same drug.