

HAPA-B に関する基礎的・臨床的研究

大石 和徳・吉田 俊昭・田口 幹雄・山本 真志・渡辺貴和雄・松本 慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

山内壮一郎

彦岐公立病院検査部

新半合成 aminoglycoside 剤 HAPA-B の基礎的・臨床的研究を行ない次の成績を得た。

呼吸器病原性の明確な臨床分離株に対する本剤の *in vitro* 抗菌力は、*H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* sp. に対し、Amikacin より優れており、*S. aureus* では他の aminoglycoside 剤耐性菌は本剤と Amikacin に交差耐性を示さなかった。また、*P. aeruginosa* に対し本剤と Cefsulodin との *in vitro* 相乗効果が認められた。臨床例における本剤 200mg 筋注時の血中濃度は peak 値で 9.37 $\mu\text{g/ml}$ で、半減期は 2.00 時間であった。肺局所分泌物中濃度は 0~1.94 $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤 100 mg 吸入時の血中濃度は測定不能であったが、喀痰中濃度は 245 $\mu\text{g/ml}$ であった。臨床効果では、本剤 200 mg を 1 日 2 回筋注投与を 12 症例に行ない、有効以上の有効率 50% であった。本剤 15~100 mg を 1 日 2~3 回吸入投与を 4 症例に行なったが有効率 50% であった。また *P. aeruginosa* による膿胸症例に対し、本剤の筋注と、Cefsulodin 点滴静注の併用療法を行ない有効であった。本剤を単独投与した 16 例で副作用はなかった。HAPA-B は吸入療法、*P. aeruginosa* に対する Cefsulodin 併用療法の成績より、臨床的有用性の高い新 aminoglycoside 剤であると考えられた。

Aminoglycoside 剤 (AGs) は殺菌的、広域という利点を持つものの、呼吸器感染症における全身的化学療法剤としては *S. pneumoniae*, 嫌気性菌に対する抗菌力が弱い点、さらに聴神経障害・腎毒性等の副作用の点から 2 次選択剤とされるのが一般である。したがって、今後の呼吸器感染症の化学療法において、AGs は β -lactam 剤との併用療法、あるいは吸入療法に重要な位置を占めるものと考えられる。しかしながら、現有の AGs に耐性のグラム陰性菌、あるいは *S. aureus* の分離頻度は年々増加する傾向にあり、一層 AGs の将来をおびやかしている。AGs の耐性機構は大部分が AGs 耐性菌により産生される不活化酵素によることが知られ^{1,2)}、これらの不活化酵素に安定な半合成 AGs の開発が期待されるに至っている。HAPA-B は

Kanamycin A から Amikacin を合成したと同様の発想で Gentamicin B の 1 位の NH_2 基に hydroxyaminopropionyl 基を導入して得られた半合成 AGs である³⁾ が (Fig. 1)、本剤は AGs 不活化酵素に対する安定性が高いことが示されている。そこで、私共は本剤を呼吸器感染症へ臨床応用することを目的として基礎的・臨床的研究を行ない、さらに吸入療法、および緑膿菌感染症に対する Cefsulodin との併用療法についても検討し若干の知見を得たので報告する。

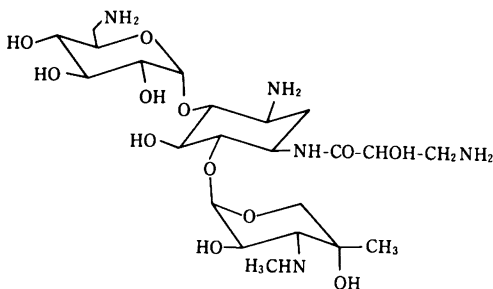
I. 方 法

1. 抗菌力

(1) 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器感染症の喀痰定量培養法にて $10^7/\text{ml}$ 以上に分離された病原性の明確な臨床分離株で *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* と略) 21 株, *Branhamella catarrhalis* (*B. catarrhalis* と略) 26 株, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae* と略) 26 株, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* と略) 30 株, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae* と略) 25 株, *Escherichia coli* (*E. coli* と略) 9 株, *Enterobacter* sp. 10 株を用いて、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌液は *H. influenzae* では 5% 馬

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



消化血液加 BHI broth (FILDES 変法培地), その他の菌種では HI broth を用いて 37°C, 18 時間培養後の菌液を同一 broth で 10^{-2} に希釈し, タイピングアパレーター D 型を用いこれを白金耳接種した。対象とした薬剤は HAPA-B を始めとした Gentamicin (GM), Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK), Sisomicin (SISO) の AGs と ABPC の 6 薬剤である。

(2) *P. aeruginosa* に対する HAPA-B と Cefsulodin (CFS) との *in vitro* 併用効果

呼吸器病原性の明らかな *P. aeruginosa* 46 株について HAPA-B, CFS, HAPA-B と CFS の合剤の MIC 値を寒天平板法にて測定し, その併用効果について検討した。

2. 体液内濃度測定

(1) 測定法

HAPA-B の濃度測定は, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし Trypticase Soy Agar によるカップ法を用いた。標準液希釈系列の作製および測定検体の希釈には Monitrol-I, リン酸緩衝液を用いた。

(2) 臨床症例よりの検体採取

呼吸器感染症症例に対し, HAPA-B 200 mg の筋注を行った。筋注後 15 分, 30 分, 1 時間, 4 時間, 8 時間に血清を採取し, 尿, 喀痰も随時採取した。経気管支局所採痰は筋注後 60 分に施行した。なお, 喀痰は 20% N-acetyl cystein 溶液を 1/5 量加えて homogenize し測定に供した。血清中濃度は Monitrol-I の標準液希釈系列を, 喀痰中, 尿中濃度はリン酸緩衝液希釈系列を用いて測定した。

3. 臨床症例における検討

(1) 対象

HAPA-B の投与対象とした症例は呼吸器感染症 17 例であり, うち筋注で 13 例 (併用療法 1 例を含む), 吸入で 4 例に投与した。

(2) 投与方法・投与量

呼吸器感染症に対する本剤の投与は, 筋注で 1 回 200 mg, 1 日 2 回, 7 日間を原則とした。吸入療法では生理食塩水 10 ml に HAPA-B 15 mg~100 mg を溶解し, 1 日 2~3 回, 7~14 日間投与した。

(3) 臨床効果判定基準

臨床効果は, 著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair), 無効 (Poor) の 4 段階にて, 既報の記載に準じて行なった。

(4) 副作用の検討

臨床症状, 血液学的・生化学的検査, 尿検査により HAPA-B 投与による副作用の有無を検討した。

II. 成績

1. 抗菌力

(1) 病原性の明確な呼吸器病原菌に対する MIC 成績

① *S. aureus* (Fig. 2)

本剤 10^6 /ml 接種時 MIC は 1.56~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, AMK とほぼ同等の成績であった。GM, TOB では耐性株が約半数認められたが, HAPA-B, AMK とは交差耐性を示さなかった。

② *B. catarrhalis* (Fig. 3)

本剤の MIC は 0.78~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と一峰性であり, GM, TOB, AMK に比較しやや劣る成績であった。

③ *H. influenzae* (Fig. 4)

本剤の MIC は 3.13~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に集まり, AMK よりやや優るものの, GM, TOB より劣っていた。

④ *P. aeruginosa* (Fig. 5)

本剤の *in vitro* 抗菌力は GM と同等で, AMK よりやや優れるものの, TOB, SISO より劣る成績であった。本剤耐性菌は他の測定した AGs すべてに交差耐性を示した。

⑤ *K. pneumoniae* (Fig. 6)

本剤の MIC は 0.78~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, GM と同等で, AMK より優れるものの, やはり TOB, SISO より劣っていた。

⑥ *E. coli* (Fig. 7)

本剤の MIC は 0.78~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, GM と同等で, AMK より優れていた。

⑦ *Enterobacter* sp. (Fig. 8)

本剤の MIC は 0.78~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, GM と同等, AMK より優れていた。

(2) 呼吸器感染症患者より分離された (昭和 59 年以後) *P. aeruginosa* 46 株に対する HAPA-B, CFS の *in vitro* 併用効果。

Fig. 9 は, 横軸に HAPA-B の MIC, 縦軸に CFS の MIC を示している。*P. aeruginosa* 46 株中両薬剤の MIC が 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の株は認められなかった。Fig. 10 は横軸に HAPA-B の MIC を, 縦軸には HAPA-B と CFS を等量にした合剤の MIC (MIC 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ は HAPA-B 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ + CFS 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ による MIC 値を意味する) を示した。*P. aeruginosa* 46 株中 41 株で HAPA-B + CFS の MIC 値が 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満となり明らかな二薬剤の併用効果が認められた。

2. 体液内濃度測定

(1) 臨床例における血清中, 喀痰中, 気管支内分泌物中濃度および尿中排泄率の測定

HAPA-B 投与症例中 4 例 (筋注 2 例, 吸入 2 例) において測定を行なった。Case 10 における血清中, 喀痰中濃度を Fig. 11 に示す。HAPA-B 200 mg 筋注時の血清中ピーク値は 9.37 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, 半減期は 2.00 時間であった。HAPA-B 連日投与中の喀痰中濃度のピーク値は 2.45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。Case No. 11 における HAPA-B 200 mg 筋

Fig. 2 MICs of HAPA-B and other AGs against respiratory pathogenic *S.aureus* (21 strains, inoculum size 10⁶cfu/ml)

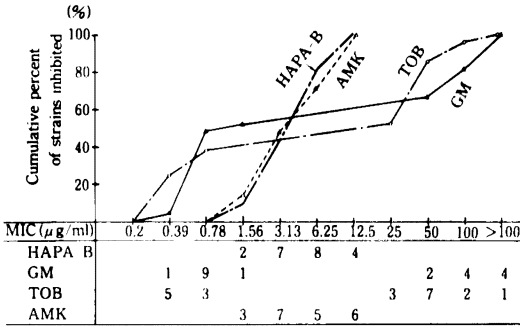


Fig. 3 MICs of HAPA-B and other AGs against respiratory pathogenic *B. catarrhalis* (26 strains, inoculum size 10⁶cfu/ml)

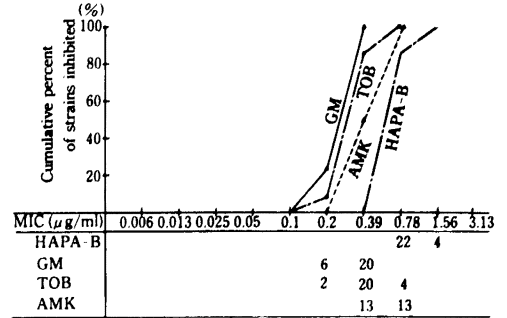


Fig. 4 MICs of HAPA-B and other AGs against respiratory pathogenic *H. influenzae* (26 strains, inoculum size 10⁶cfu/ml)

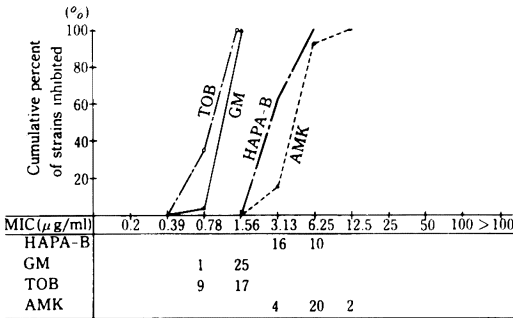


Fig. 5 MICs of HAPA-B and other AGs against respiratory pathogenic *P. aeruginosa* (30 strains, inoculum size 10⁶cfu/ml)

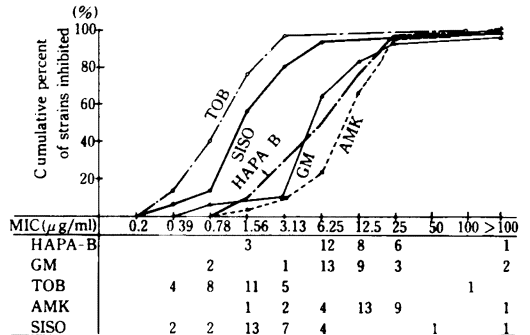


Fig. 6 MICs of HAPA-B and other AGs against respiratory pathogenic *K. pneumoniae* (25 strains, inoculum size 10⁶cfu/ml)

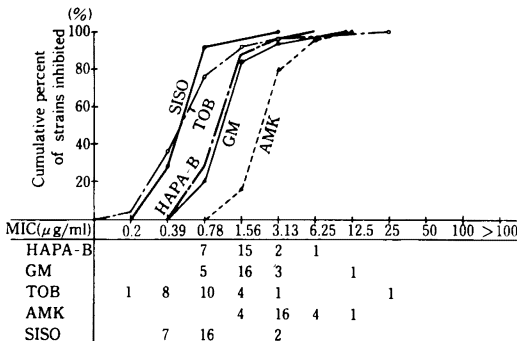


Fig. 7 MICs of HAPA-B and other AGs against respiratory pathogenic *E. coli* (9 strains, inoculum size 10⁶cfu/ml)

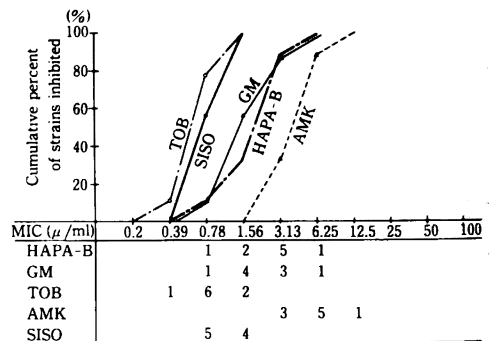
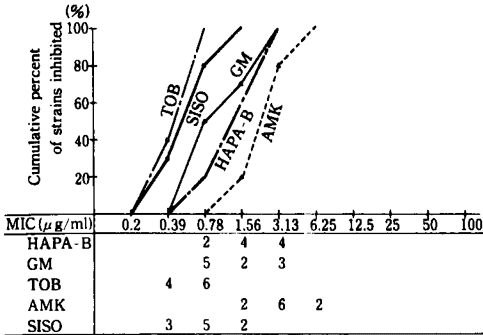


Fig. 8 MICs of HAPA-B and other AGs against respiratory pathogenic *Enterobacter* species (10 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml)



注後の気管支内分泌物中濃度と尿中排泄率を Fig. 12 に示した。筋注後 1 時間の局所分泌物中濃度は右 B₈, B₁₀ で感度以下, 左 B₈, B₁₀ で 1.92 μg/ml であった。本症例に施行した ^{99m}Tc-MAA による肺血流シンチグラムの所見を Fig. 13 に示した。右中下肺の血流の低下が認められ, 右 B₈, B₁₀ の局所分泌物中濃度が感度以下であった事を裏付ける成績であった。尿中排泄率は筋注後 4 時間で 54% と算出された。次に Case No. 15 における HAPA-B 100 mg 吸入後の血清中, 喀痰中濃度を Fig. 14 に示した。生理食塩水 10 ml に HAPA-B 100 mg を溶解し, 超音波ブライザーにて約 10 分間かけて吸入を行なった。吸入後の血清中濃度は 60 分まで感度以下であった。これに対し喀痰中では 245 μg/ml, 174 μg/ml と高濃度に検出された。Case 14 では, HAPA-B 30 mg の吸入を行なったが, 吸入後 4 時間まで血清中濃度は感度以下であった。

3. 臨床成績

HAPA-B 投与症例の概要を Table 1 に, また投与前後の臨床検査成績を Table 2 に示す。

(1) HAPA-B 筋注症例の成績 (Case No. 1~12)

12 症例の疾患内訳は慢性気管支炎 8 例, 慢性細気管支炎 (いわゆる DPB) 3 例, 気管支拡張症 1 例であった。起炎菌の内訳は *H. influenzae* 6 例, *B. catarrhalis* 2 例, *H. parainfluenzae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* と *Streptococcus pneumoniae* の複数菌が各々 1 例であった。本剤の投与量は 1 日 400 mg で, 投与期間は 5~10 日間であった。臨床効果は 12 例中有効 6 例, やや有効 3 例, 無効 3 例であり有効率は 50% であった。*H. influenzae* 感染 6 例中有効 2 例であり, MIC が 0.2 以下~3.13 μg/ml であったにもかかわらず臨床効果は不良であった。*B. catarrhalis* 感染 2 例では菌の消失が認められ臨床効果も有効であった。ここで, *H. influenzae* 感染の有効例 Case 1, Case 11 をそれぞれ Fig. 15, Fig. 16 に示す。Case 1 は 49 歳, 女性, 慢性

気管支炎の急性増悪例である。喀痰中に *H. influenzae* 1.5×10^8 /ml が検出されたが, 本剤投与により 2 日目には菌の消失, 症状, 理学所見の改善がみられた。Case 11 は 52 歳, 男性, 慢性細気管支炎 (いわゆる DPB) の急性増悪例である。38°C の発熱, 1 日 120 ml に及ぶ膿性痰がみられ, 胸部レ線では両肺野びまん性に小粒状影が認められた。起炎菌は *H. influenzae* で HAPA-B の MIC は 0.2 μg/ml 以下であった。本剤投与により, 解熱, 著明な喀痰量の減少がみられ, 胸部レ線上の小粒状影も減少した。*H. influenzae* は 10^7 ~ 10^8 /ml と菌の減少をみただけであったが, 臨床効果は有効と考えられた。

(2) HAPA-B 吸入症例の成績 (Case 13~15)

吸入療法を行なった 4 症例の疾患別内訳は慢性気管支炎 2 例, 慢性細気管支炎 1 例, 気管支拡張症 1 例であった。起炎菌の内訳は *B. catarrhalis* 1 例, *P. aeruginosa* 1 例, *B. catarrhalis* と *P. aeruginosa* の複数菌 2 例である。本剤の投与は 1 日 45 mg~300 mg を生理食塩水 20~30 ml に溶解し, 1 回 10 ml づつ (1 日 2~3 回) 超音波ブライザーで吸入した。投与期間は 7~14 日であった。吸入に際して悪臭, 苦味を訴える症例はなかった。臨床効果は有効 2 例, やや有効 2 例であり *B. catarrhalis* はよく除菌されているが, 10^7 /ml 以上の *P. aeruginosa* は消失しなかった。

(3) CFS との併用療法

慢性気管支炎を基礎に有する緑膿菌性膿胸の 1 症例を Fig. 17 に示した。症例は 76 歳, 男性で, 喀痰中より *P. aeruginosa* 3×10^8 /ml, *P. maltophilia* 1×10^8 /ml, 胸水中からは *P. aeruginosa* Ⅲ が検出されている。高熱と全身衰弱が強く, 1 日 HAPA-B 400 mg 筋注と CFS 4 g 点滴静注を行なった。投与開始 1 週間後には全身状態の改善と胸水の消失が認められた。HAPA-B の本症例より分離された *P. aeruginosa* に対する MIC は 12.5 μg/ml であったが, HAPA-B と CFS の合剤の MIC は 0.2 μg/ml 以下であった。

(4) 副作用

本剤投与前後の臨床検査成績 (Table 2) では急性炎症を示唆する所見以外の異常値の出現は 1 例もみられていない。また, 自覚的にはあるが, 聴覚の異常を訴える症例も皆無であった。

III. 考 察

現今の精力的な化学療法剤の開発の中で, 新しい AGs に求められるものは優れた抗菌力と, 低い毒性であると考えられる。前述したように AGs の耐性機構は主に R-plasmids 由来の AGs 不活化酵素によるので, これらに安定な半合成 AGs が従来の化合物をもとにして開発されている。HAPA-B は AGs 不活化酵素の中の AAC(6')-4 に不活化

Fig. 9 Correlogram of MICs between HAPA-B and CFS against respiratory pathogenic *P.aeruginosa*, 46 strains. (inoculum size 10^7 cfu/ml)

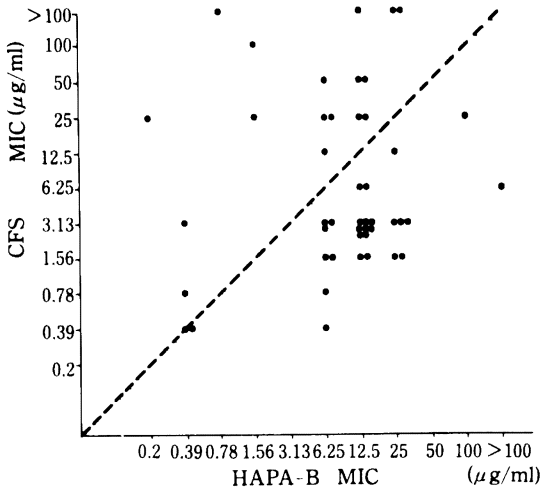


Fig. 10 Synergic effect of HAPA-B and CFS against respiratory pathogenic *P. aeruginosa*, 46 strains. (inoculum size 10^6 cfu/ml)

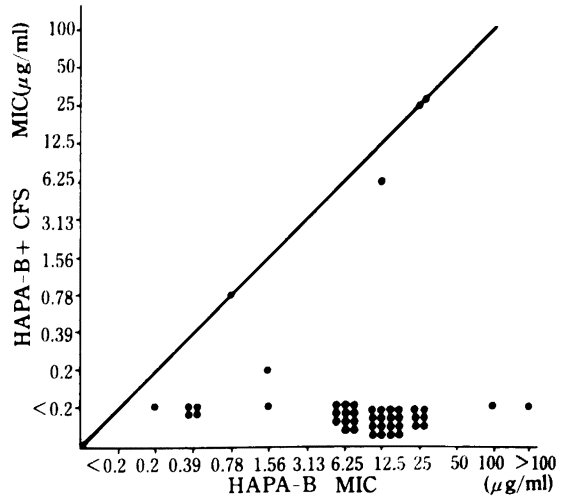


Fig. 11 Serum and sputum level of HAPA-B (200mg I. M.)

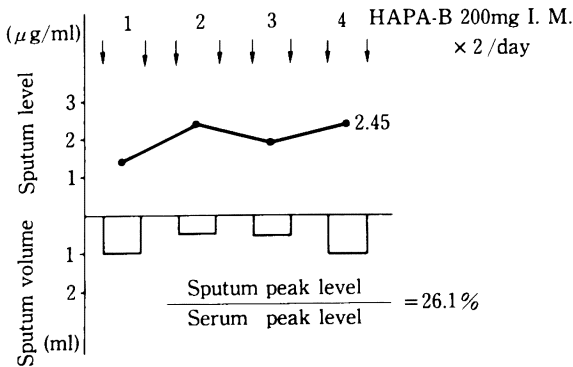
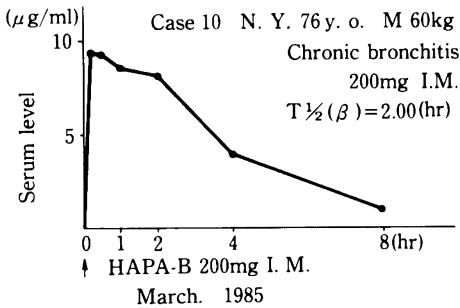
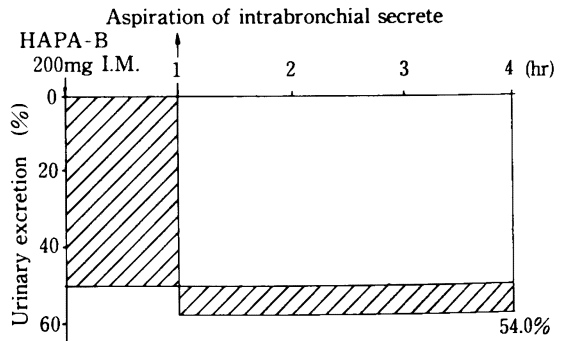
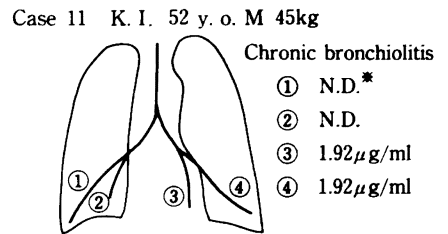


Fig. 12 Intrabronchial secretion level and urinary excretion of HAPA-B

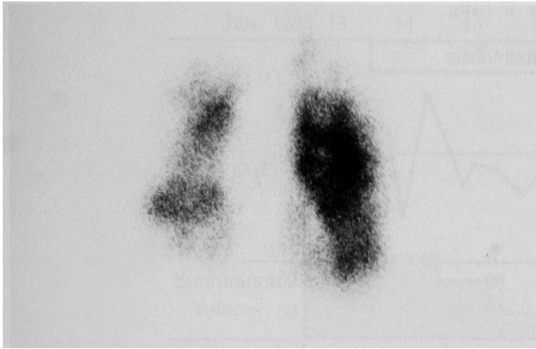


* N. D. : not detected.

を受けるが、AAC(6')-1,3, APH(3'), AAD(2'') 等に対し安定であり⁴⁾、さらに AMK の 6' の NH₂ 基をアセチル化する酵素にも安定である事が知られている⁵⁾。KABINS ら

によれば、他の AGs に耐性の *S. aureus* に対する抗菌力は AMK と酷似したと報告しているが⁶⁾、Fig. 2 に示した成績ともよく一致するところである。また、グラム陰性桿菌で

Fig. 13. Finding of ^{99m}Tc -MAA pulmonary scintigraphy
(Case 11)



は Fig. 3~8 に示したように HAPA-B は *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* species において *in vitro* 抗菌力で AMK より約 2 倍優れていた。これらも米国における成績と合致した。AGs と β -lactum 剤との併用の有用性についての報告は多いが、HAPA-B に関しても *P. aeruginosa* に対して Carbenicillin, Piperacillin との相乗作用を認めている⁷⁾。今回の検討でも HAPA-B と CFS の *P. aeruginosa* に対する *in vitro* 併用効果が明確に示され (Fig. 9, 10), また 1 例ではあるが臨床例でも有効であった (Fig. 17)。次に本剤の生体内動態は Fig. 11~13 で示したように、AMK⁹⁾, TOB⁹⁾, Netilmicin¹⁰⁾, Astromicin¹¹⁾ とほぼ同様であった。Case 10 において、HAPA-B 200 mg 筋注時の喀痰中移行は 1.48~2.45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と良好であったが (Fig. 11), 起炎菌の *K. pneumoniae* に対する MIC は 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったため臨床効果は無効となった。Case 11 でも起炎菌の *H. influenzae* が本剤に対し MIC 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であったにもかかわらず除菌できなかったのは (Fig. 16), HAPA-B 投与後の局所分泌物中濃度が左肺では 1.92 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったものの、右肺で感度以下であったためと思われる (Fig. 12)。Case 15 における本剤 100 mg の吸入時には、喀痰中濃度が高値であったのに対し血中には検出されなかった。これは、野口らによれば吸入された AGs が気管支-肺胞系で主に肺胞より吸入されると考えられているので^{12,13)}, 吸入された HAPA-B はほとんど肺胞領域には達していなかったものと思われた。本症例は吸入液中に硫酸サルブタモールを加えることで、さらに良好な臨床効果が期待されよう¹⁴⁾。しかし、Case 13 では *B. catarrhalis* (MIC : 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$) に対し 1 日 45 mg で容易に除菌されており、TOB とほぼ同等の投与量で十分であった。将来 AGs が単剤で 사용되는機会は吸入療法以外は少ないと考えられ、本剤 1 日 400 mg 筋注による呼吸器感染症に対する臨床効果は有効率 50% と満足のゆくものではなかったものの、本剤が β -

lactum 剤と相乗効果を有し、副作用が少ない事実は AGs 剤として極めて重要であると言えよう。また、今後点滴静注法の採用により、本剤の使用機会はより拡大されると思われる。

文 献

- PEARLMAN, D; Structure - activity relationships among the semisynthetic antibiotics. Academic Press New York, Effect of structural modifications on the biological properties of aminoglycoside antibiotics containing 2-deoxystreptomine (Supplement) : 357~395, 1977
- 三橋 進 : 薬剤耐性因子—その発見の歴史と遺伝学的意義—。Chemotherapy 27 : 567~580, 1979
- 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
- 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
- MOROHOSHI, T. ; M. TORIYA, S. YOKOYAMA, K. FUJIMOTO & K. HAYANO : The acetylation of 6'-amino group of amikacin by a new enzyme prepared from *Serratia* sp. J. Antibiotics 37 : 1687~1691, 1984
- KABINS, K. W. & C. NATHAN : Notes, *in vitro* activity of Sch 21420, derivative of gentamicin B, compared to that of amikacin. Antimicrob. Agents Chemother. 14 : 786~787, 1978
- SCHAFFER, F. & C. W. NORDEN : Activity of amikacin, gentamicin and Schering 21420 when combined with carbenicillin or piperacillin against *Pseudomonas aeruginosa*, Microbiol. 28 : 253~256, 1982
- 松本慶蔵他 : Amikacin (BB-K 8) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 23 : 2073~2079, 1975
- 松本慶蔵他 : Tobramycin に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 23 : 915~928, 1975
- 松本慶蔵他 : 半合成 aminoglycoside 剤, Netilmicin に関する基礎的・臨床的研究—主として緑膿菌慢性呼吸器感染症を場とした呼吸器感染症に対する化学療法における aminoglycoside 剤への考察—。Chemotherapy 29 : 284~300, 1981
- 松本慶蔵他 : 新アミノ配糖体系抗生剤 KW 1070 の基

Fig. 16 Clinical course of a patient with chronic bronchiolitis
Case 11. K. I. 52y. o. M 45kg

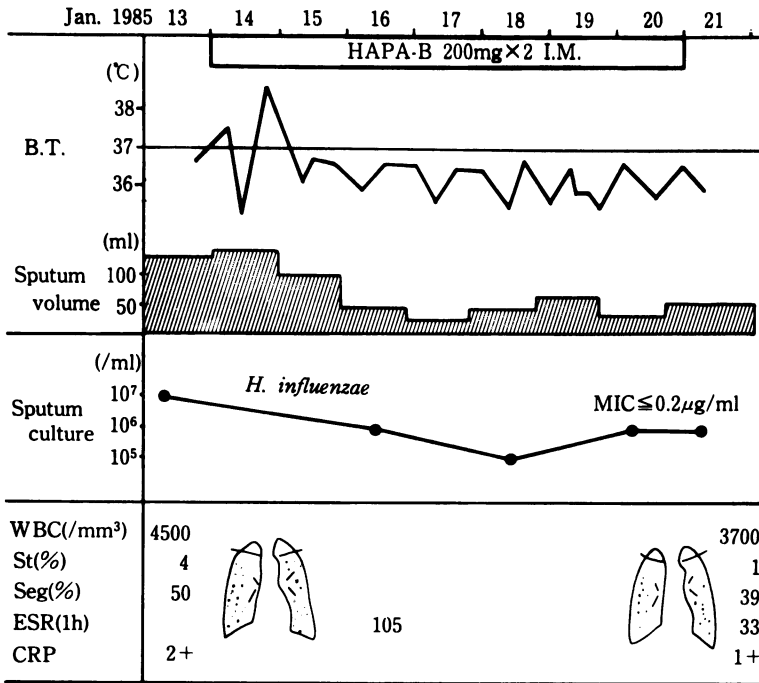


Fig. 17 Clinical course of a patient with pyothorax (Chronic bronchitis)
M. T. 76y. o. M 45kg

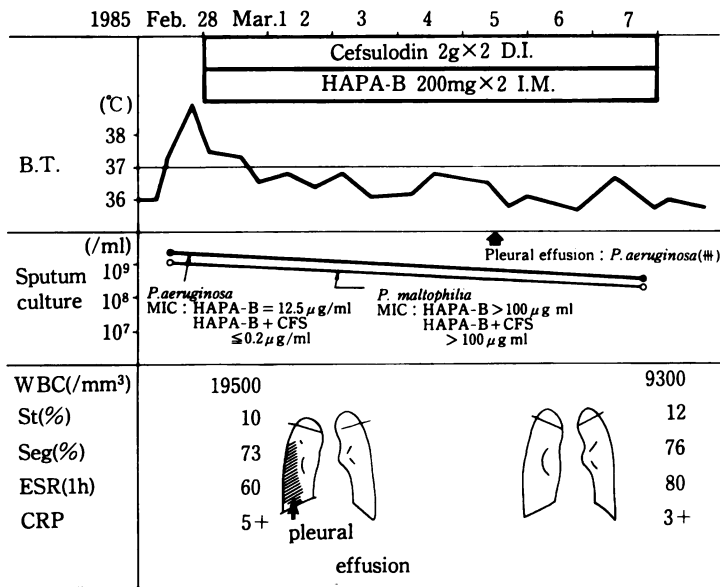


Table 1 Clinical result of HAPA B

No.	Name Sex	Age (y. o.)	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	MIC (μ g/ml)	Route	Daily dose (mg)	Dura- tion	Total dose (mg)	Clinical effect	Side effect
1	K. T. F	49	62	Chronic Bronchitis	Old Pulm. Tb	<i>H. inf.</i> 1.5×10^9 /ml → (-)	1.56	I. M.	200 × 2	8	3200	Good	(-)
2	H. Y. M	80	60	Chronic Bronchiolitis	(-)	<i>H. parainf.</i> 10^6 ml → (-)	N. T.	I. M.	200 × 2	7	2800	Good	(-)
3	F. N. M	63	67	Chronic Bronchiolitis	(-)	<i>H. inf.</i> 10^7 /ml → 2×10^7 /ml	3.13	I. M.	200 × 2	5	2000	Fair	(-)
4	I. U. M	77	43	Chronic Bronchitis	Chronic Hepatitis	<i>H. inf.</i> 9×10^7 /ml → 2×10^8 /ml	N. T.	I. M.	200 × 2	7	2800	Fair	(-)
5	M. M. F	81	39	Chronic Bronchitis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> 1×10^8 ml → (-)	N. T.	I. M.	200 × 2	10	4000	Good	(-)
6	I. M. M	80	52	Chronic Bronchitis	CPE	<i>B. catarrhalis</i> 3×10^8 ml → (-)	3.13	I. M.	200 × 2	7	2800	Good	(-)
7	K. U. F	75	45	Bronchiectasis	Old Pulm. Tb	<i>Ps. a.</i> 5×10^8 /ml <i>Str. pn.</i> 8×10^8 ml → <i>Ps. a.</i> 10^6 /ml	6.25 50	I. M.	200 × 2	7	2800	Good	(-)
8	H. K. F	73	46	Chronic Bronchitis	(-)	<i>H. inf.</i> 7×10^8 /ml → 8×10^8 /ml	1.56	I. M.	200 × 2	7	2800	Fair	(-)
9	S. T. F	65	47	Chronic Bronchitis	Liver cirrhosis	<i>S. aureus</i> 8×10^7 /ml → 3×10^8 /ml	0.78	I. M.	200 × 2	8	3200	Poor	(-)
10	N. Y. M	76	60	Chronic Bronchitis	CVA	<i>K. pn.</i> 8×10^6 /ml → 6×10^6 /ml	3.13	I. M.	200 × 2	6	2400	Poor	(-)
11	K. I. M	52	45	Chronic Bronchiolitis	(-)	<i>H. inf.</i> 10^7 ml → 10^6 /ml	< 0.2	I. M.	200 × 2	7	2800	Good	(-)
12	S. T. M	74	56	Chronic Bronchitis	Post ope of Bowens' disease	<i>H. inf.</i> 4×10^7 /ml → 27×10^8 /ml	N. T.	I. M.	200 × 2	7	2800	Poor	(-)
13	I. M. M	80	52	Chronic Bronchitis	CPE	<i>B. catarrhalis</i> 9×10^8 ml → (-)	1.56	Inhalation	15 × 3	7	315	Good	(-)
14	K. T. F	80	40	Chronic Bronchitis	Polyarteritis Nodosa	<i>B. catarrhalis</i> 10^7 /ml <i>Ps. a.</i> 10^7 /ml → <i>Ps. a.</i> 10^8 /ml	N. T. 50	Inhalation	30 × 3	14	1260	Fair	(-)
15	T. T. F	59	51	Chronic Bronchiolitis	(-)	<i>Ps. a.</i> 9×10^7 /ml → <i>Ps. a.</i> 3×10^7 /ml	> 100	Inhalation	100 × 2	7	1400	Fair	(-)
16	K. U. F	76	45	Bronchiectasis	Old Pulm. Tb	<i>B. catarrhalis</i> 10^8 /ml <i>Ps. a.</i> 3×10^5 /ml → (-)	N. T.	Inhalation	100 × 3	7	2100	Good	(-)

N. T.: Not tested

H. inf.: *H. influenzae*
H. parainf.: *H. parainfluenzae**Ps. a.*: *P. aeruginosa*
Str. pn.: *S. pneumoniae**K. pn.*: *K. pneumoniae*

Table 2 Laboratory findings (before and after treatment)

No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		WBC ($/\text{mm}^3$)		S-GOT (IU/ml)		S-GPT (IU/ml)		Al-P (K-A unit (IU/ml))		BUN (mg/dl)		Cr (mg/dl)		K (mEq/l)		CRP		ESR (lh)		U-Prot	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	B	A	B	A	B	A	B	B	A	B	A	B	B
1	447	445	12.7	12.4	5,100	4,700	16	20	15	23	[188]	[184]	10	13	1.2	1.2	3.8	3.9	2+	-	37	28	-	-
2	496	496	15.5	16.1	11,900	7,500	19	22	14	16	7.4	5.6	19.1	20.4	1.3	1.3	4.4	4.4	3+	3+	20	35	-	-
3	473	504	14.5	15.8	4,800	9,100	22	28	18	25	9.8	7.8	13.9	14.8	1.0	1.1	4.7	4.7	3+	1+	35	60	-	-
4	411	389	13.8	13.2	4,100	3,800	59	58	26	24	11.5	12.6	27	22	1.4	1.4			1+	1+			-	-
5	393	398	12.5	12.1	3,700	4,400	43	34	12	12	9.2	9.3	17.3	13.3	0.8	0.8	3.5	3.4	\pm	-	40	42	-	-
6	429	395	14.2	14.0	4,200	3,800	29	32	15	16	6.7	6.1	11.8	10.2	0.8	0.9	4.5	4.0	-	-	5	4	-	-
7	403	380	11.9	11.0	9,800	5,800	19	19	9	9	[171]	[176]	18	20	0.7	1.0	4.2	4.2	-	-			-	-
8	393	427	12.7	13.8	6,400	5,800	24	29	19	20	4.0	5.8	19	22	0.9	0.9	4.6	4.8	1+	-	53	19	-	-
9	381	327	11.9	10.6	4,900	3,200	30	30	18	17	12.7	10.7	14.4	14.7	0.8	0.9	3.5	3.5	4+	1+	35	32	-	-
10	420	437	12.9	13.7	12,300	19,600	26	24	25	16	9.4	7.9	16.1	17.0	1.4	1.5	3.8		1+	4+	8	18	-	-
11	446	432	13.7	13.2	4,500	3,700	21	16	11	11	[157]	[154]	14	21	1.0	0.9	4.1	3.6	2+	1+	105	33	-	-
12	432	377	13.1	11.9	5,100	5,500	22	24	14	16	6.0	7.0	17.2	15.5	1.6	1.4	3.5	4.5		4+	22	19	-	-
13	408	362	14.0	13.4	5,400	3,500	25	21	11	10	5.9	6.0	15.5	14.1	0.7	0.6	4.2	4.2	-	-	3	3	-	-
14	431	400	13.7	13.0	9,300	9,500	10	10	8	11	[135]	[160]	42	28	0.9	0.7	4.7	4.6	-	2+	33	64	-	-
15	419	439	12.6	13.1	7,000	4,700	20	23	9	13	[90]	[110]	17	21	0.8	1.0	4.4	4.4	1+	1+	34	33	-	-
16	383	354	11.4	11.5	5,200	5,700	20	16	20	15	187	170	26	23	1.0	0.8	4.8	4.2	1+	-	42	43	-	-

B : before A : after

- 礎的・臨床的研究。Chemotherapy 29, 1981
- 12) 野口行雄他：抗生物質の気管支・肺胞における吸収新
知見。医学のあゆみ 100：27, 1979
- 13) 野口行雄：抗生物質の気管支・肺胞における吸収に関
する研究。Chemotherapy 30：425, 1982
- 14) 野口行雄他：気管・気管支内抗生物質注入による気管
支攣縮のヒドロコチゾンと硫酸サルブタモールの
防御効果に関する研究。日本胸部疾患学会雑誌 21：
321～325, 1983

CLINICAL, BACTERIOLOGICAL, AND PHARMACOKINETIC EVALUATION OF HAPA-B

KAZUNORI OISHI, TOSHIAKI YOSHIDA, MIKIO TAGUCHI
MASASHI YAMAMOTO, KIWAO WATANABE and KEIZO MATSUMOTO
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

SOICHIRO YAMAUCHI
Iki Hospital

Laboratory and clinical studies on HAPA-B, a new semisynthetic aminoglycoside, were performed. HAPA-B was more active *in vitro* against respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Enterobacter* species than amikacin. All the other aminoglycosides-resistant strains of *Staphylococcus aureus* were not resistant to HAPA-B and amikacin. Synergy of HAPA-B with cefsulodin could be demonstrated against the respiratory isolates of *Pseudomonas aeruginosa*.

When a dose of 200 mg was administered intramuscularly to a patient with chronic bronchitis, the peak serum concentration was 9.37 $\mu\text{g/ml}$, the serum half-life being 2.00 hours, respectively. The intrabronchial level of HAPA-B was ranged 0 to 1.94 $\mu\text{g/ml}$.

When a dose of 100 mg was inhaled in a patient with chronic bronchiolitis, the serum concentration were not detected, but the expectorated sputum level was 245 $\mu\text{g/ml}$.

Twelve respiratory infections were subjected to the clinical evaluation by intramuscular injections of HAPA-B (200 mg \cdot 2 times/days). 50% of all the cases were effective. The inhalations of HAPA-B (15~100 mg \cdot 2~3 times/days) were performed in 4 patients, and 50% of all the cases were effective. Furthermore, one patient with pseudomonal pyothorax was treated with combination of HAPA-B and cefsulodin successfully.

No adverse effect were observed in 16 cases in this series.

These data indicate that HAPA-B is one of the most effective and useful aminoglycoside antibiotics for the treatment of respiratory bacterial infections.