

外科領域における HAPA-B の基礎的・臨床的検討

由良 二郎・品川 長夫・石川 周・城 義政・柴田 純孝・河辺 章夫
名古屋市立大学第一外科

外科領域において新しいアミノ配糖体系抗生剤である HAPA-B について、基礎的・臨床的検討を行ない若干の成績を得た。

1. 抗菌力：外科病巣分離の *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* において本剤は GM 耐性菌に対しても有効な抗菌力を示し、*S. aureus*, *P. aeruginosa* では AMK と同等の、*E. coli*, *Klebsiella* では AMK より 1 管優れた抗菌力を示した。

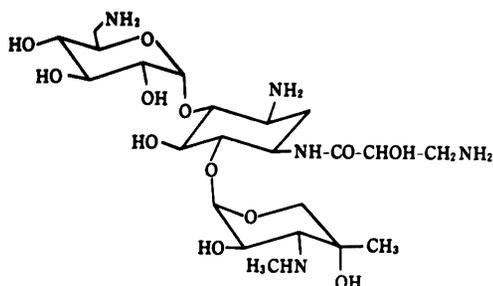
2. 胆汁中移行：臨床例 3 例において本剤 200 mg 筋注投与時の胆汁中濃度は 3 例平均で、ピーク値 5.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、血中ピーク値の約 1/3 の値であった。本剤は胆汁中低濃度移行群と考えられた。

3. 臨床使用成績：外科領域感染症 12 例に本剤を使用し、その臨床効果は著効 2 例、有効 6 例、無効 3 例、不明 1 例で有効率 72.7% であった。

副作用においては、特に本剤による自覚的なものは全例に認めなかった。また臨床検査値の変動においては、2 例に本剤との関係があるかもしれない GOT, GPT などの上昇を認めたが、特に重篤なものではなかった。

HAPA-B は米国シェリング社によって創製され、東洋醸造㈱とエッセックス日本㈱で共同開発された新しいアミノ配糖体系抗生剤である。本剤は Gentamicin B の誘導体であり、その 1 位の NH_2 基に hydroxyaminopropionyl 基を導入することにより得られている (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



本剤の抗菌力の特徴は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌作用を有し、不活性酵素に対して安定であるため耐性菌が少なく、Amikacin に類似している点である¹⁾。

また本剤は筋肉内投与後、速やかに吸収され、代謝を受けることなくその多くが尿中より排泄され、アミノ配糖体系抗生剤によって起こる腎毒性、聴器毒性などは Amikacin よりさらに弱いと言われている。また神経-筋伝達抑制作用も同系薬剤の中では弱い部類に属する。その他、本剤に対する毒性試験、一般薬理試験などより、特に他の

同系薬剤と異なる所見は認められていない。また既に行なわれた前臨床試験および臨床第一相試験の成績より、本剤の有用性が十分に期待されている²⁾。

今回、われわれは本剤の提供を受けたので外科領域における基礎的・臨床的検討を行ない、若干の成績を得たので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

外科病巣分離の *S. aureus* 17 株, *E. coli* 23 株, *Klebsiella* 24 株, *P. aeruginosa* 14 株について、本剤の抗菌力を日本化学療法学会標準法³⁾に従ってその最小発育阻止濃度 (以下 MIC) にて測定し、同時に同系の薬剤である Gentamicin (GM), Amikacin (AMK) と比較検討した。接種菌量は 10^8 個/ml と 10^6 個/ml とした。

2. 胆汁中移行

胆石症手術の総胆管 T-チューブドレナージの症例 3 例において、本剤 200 mg を筋注投与した際の胆汁中移行を検討した。測定方法は *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層カップ法にて行ない、標準曲線作製には血清用には Monitrol I を、胆汁用には 1/15M phosphate buffer (pH 8.0) を用いた。

3. 臨床使用成績

外科的感染症 12 例に本剤を使用し、その臨床効果、安全性、有用性について検討した。本剤の投与方法はいずれも

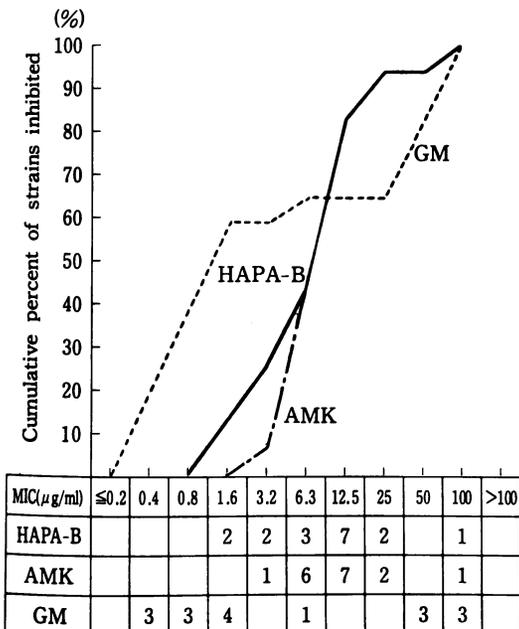
1回200mgの筋注投与であり、これを1日2回投与とした。尚、臨床効果の判定は教室の判定基準に従って行なった。すなわち著効とは主要症状の大部分が投与3日目までに軽快または消失したもの、有効とは主要症状の過半数が投与5日目までに軽快または消失したもの、やや有効とは何らかの症状の改善をみたもの、無効とは何ら症状の改善をみないもの、または悪化したものとした。

II. 結 果

1. 抗菌力

S. aureus 17株において 10^8 個/ml接種ではHAPA-BのMICは $100\mu\text{g/ml}$ の1株を除いて1.6から $25\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $12.5\mu\text{g/ml}$ であった。これに対してAMKは本剤とほぼ同様のMIC分布を示したものの、GMでは $50\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が6株と耐性化傾向がみられた。しかし感受性株はGMは0.4から $1.6\mu\text{g/ml}$ と本剤よりも優れた抗菌力を示していた。 10^8 個/ml接種では本剤のMICは $25\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株2株を除いて0.8から $6.3\mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力であり、AMKは本剤よりやや劣るもほとんど類似の分布であった。一方GMは3つの山に分かれ、感受性株は0.4から $0.8\mu\text{g/ml}$ と良い抗菌力を示すものの、 $25\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は4株と多くなった (Fig. 2, 3)。

Fig.2 Susceptibility of *S. aureus* 17 strains(10^8 cells/ml)



E. coli 23株では 10^8 個/ml接種で本剤のMICは全て0.8から $6.3\mu\text{g/ml}$ に分布し耐性株を認めなかった。AMKは本剤よりも1管ほど劣るMIC分布であり、GMでは4株が $100\mu\text{g/ml}$ の耐性株であった。 10^8 個/ml接種でも同様な傾向を示し、本剤は全株感受性株でMICのピークは $0.8\mu\text{g/ml}$ であり、AMKではそのピークは $1.6\mu\text{g/ml}$ と本剤より1管劣っていた。一方GMでは $25\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株を4株認めた (Fig. 4, 5)。

Klebsiella 24株では、 10^8 個/ml接種時、 10^8 個/ml接種時とも*E. coli*と類似し、本剤とAMKは耐性株はなく良好な抗菌力を示し、本剤のMIC分布のピークは各々 $1.6\mu\text{g/ml}$ と $0.8\mu\text{g/ml}$ であり、これはAMKより1管優れていた。GMでは耐性株を認め $25\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は各々3株と2株であった (Fig. 6, 7)。

P. aeruginosa 14株では 10^8 個/ml接種で本剤のMICは1.6から $100\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは12.5から $25\mu\text{g/ml}$ と他3菌種と比べ高濃度となっている。AMKもほぼ同様の分布であったが、GMでは $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が4株みられた。 10^8 個/ml接種では、本剤のMIC分布は0.8から $25\mu\text{g/ml}$ で、そのピークは $6.3\mu\text{g/ml}$ とやや良好な成績となり、AMKとほぼ同様なし若干優れていた。これに対しGMでは $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株を4株認めた (Fig. 8, 9)。

2. 胆汁中移行

Fig.3 Susceptibility of *S. aureus* 17 strains(10^6 cells/ml)

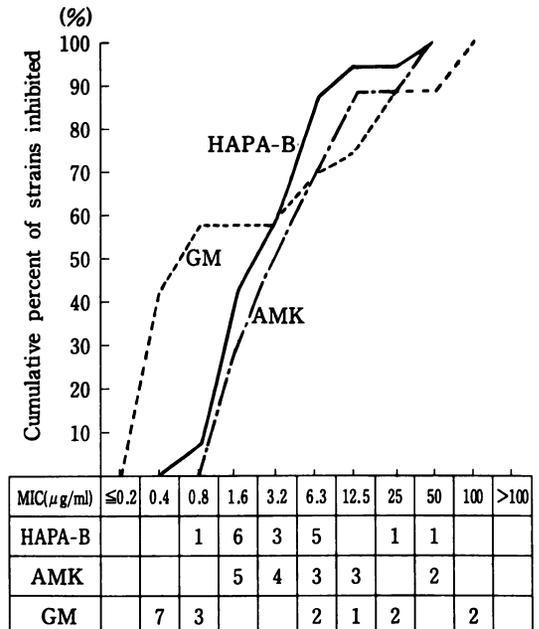


Fig.4 Susceptibility of *E. coli* 23 strains(10⁸ cells/ml)

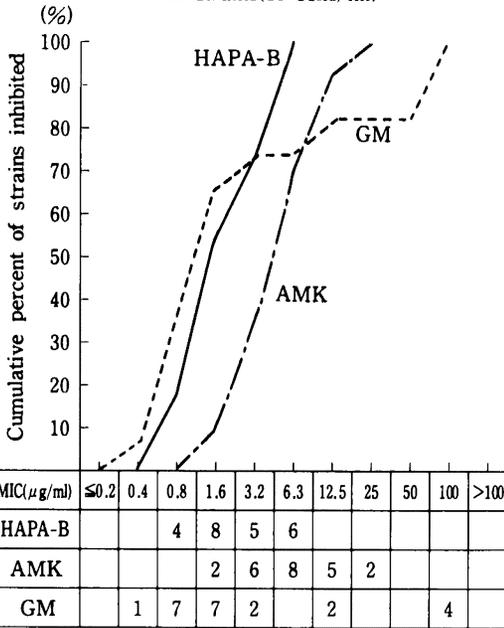


Fig.5 Susceptibility of *E. coli* 23 strains(10⁶ cells/ml)

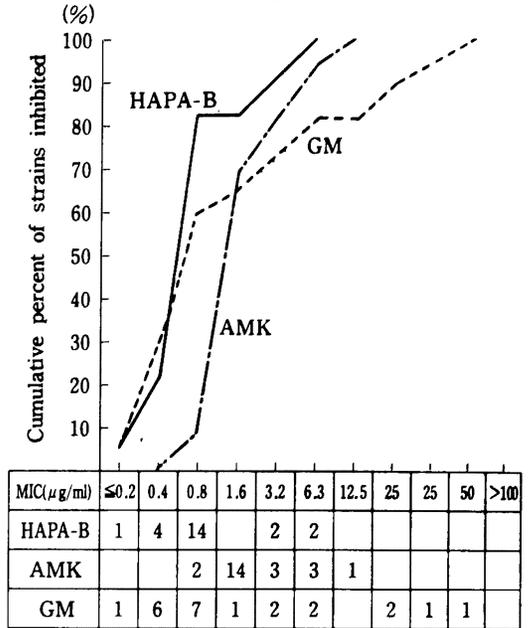


Fig.6 Susceptibility of *Klebsiella* 24 strains(10⁸ cells/ml)

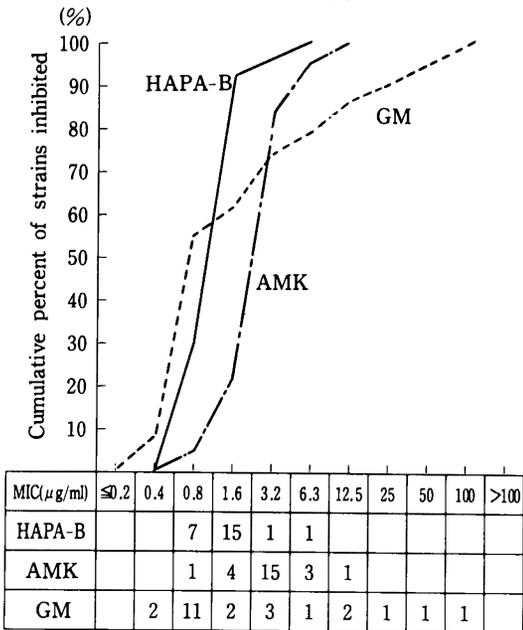
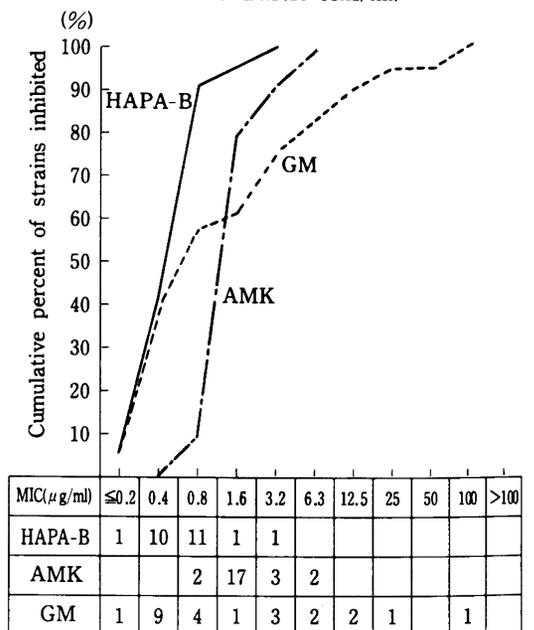


Fig.7 Susceptibility of *Klebsiella* 24 strains(10⁶ cells/ml)



症例1 (61歳, 女性, 体重 71 kg) 肝機能検査上, T. Bil. 0.7 mg/dl, GOT 35 mU/ml, GPT 52 mU/ml, Al-P 111 mU/ml と GPT のわずかの上昇のみであり, BUN は 10 mg/dl であった。血中濃度のピークは 30 分で 11.5 μg/ml

であった。一方胆汁中濃度のピークは 2~3 時間の 4.1 μg/ml であり, 6 時間までの胆汁中回収率は 0.145 % であった (Fig. 10)。

症例2 (63歳, 男性, 57kg) 肝機能検査では T. Bil. 0.3

Fig.8 Susceptibility of *P. aeruginosa*
14 strains(10⁸cells/ml)

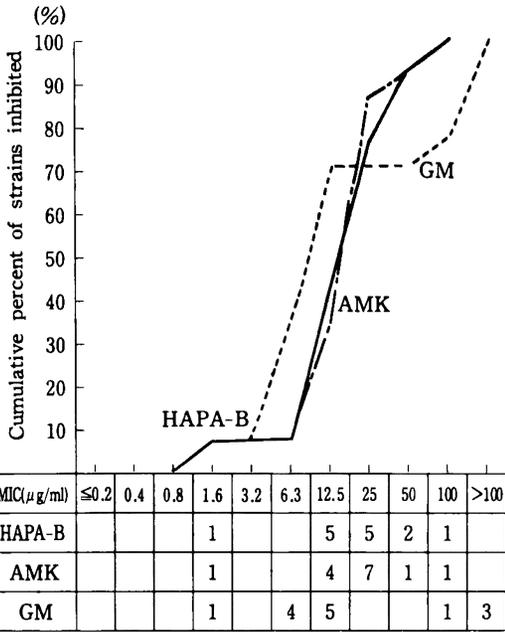


Fig.9 Susceptibility of *P. aeruginosa*
14 strains(10⁶cells/ml)

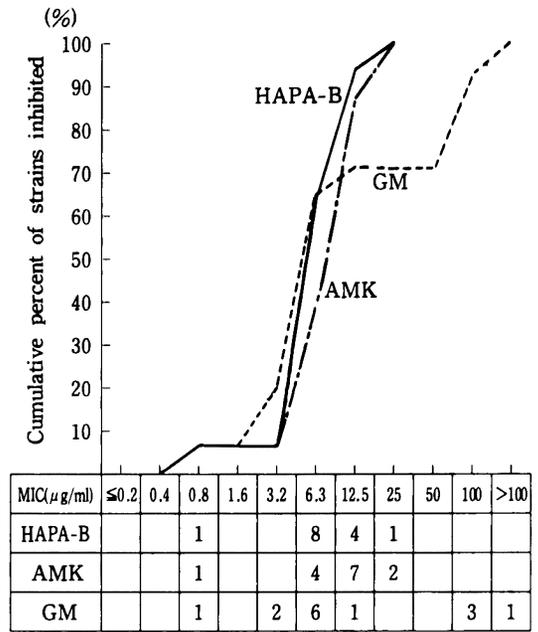


Fig.10 Serum and bile levels of HAPA-B

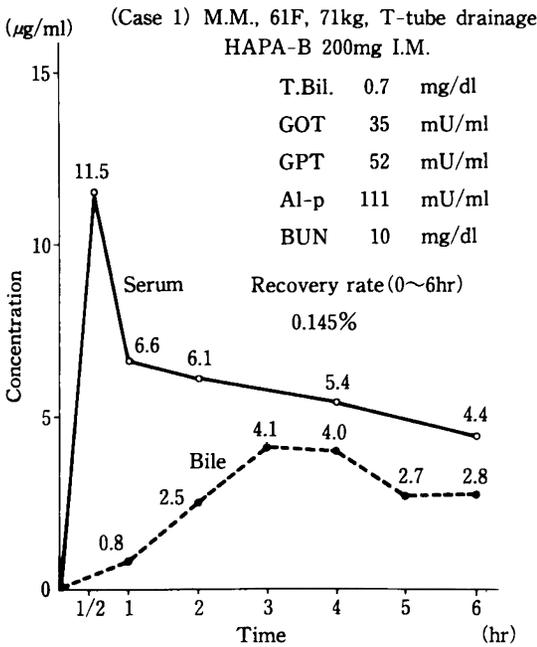
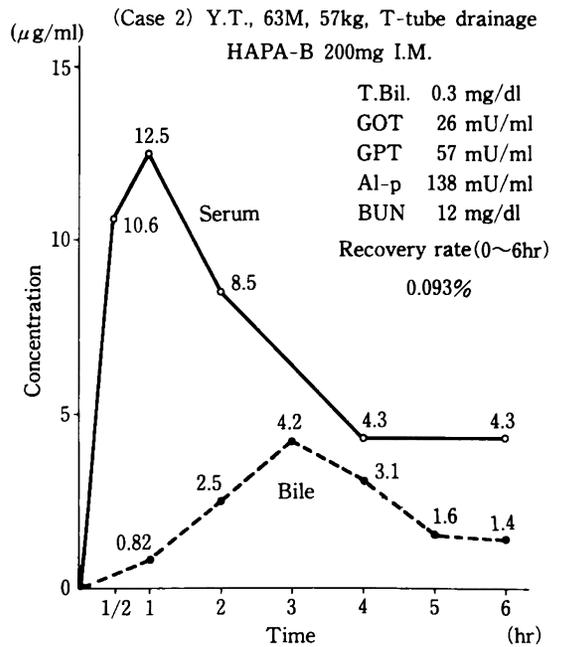


Fig.11 Serum and bile levels of HAPA-B



mg/dl, GOT 26mU/ml, GPT 57 mU/ml, Al-P 138 mU/ml と GPT, Al-P の軽度の上昇を認め, BUN は 12 mg/dl であった。血中濃度は 1 時間にピークがあり 12.5 µg/ml であった。一方, 胆汁中濃度のピークは 2~3 時間にあり

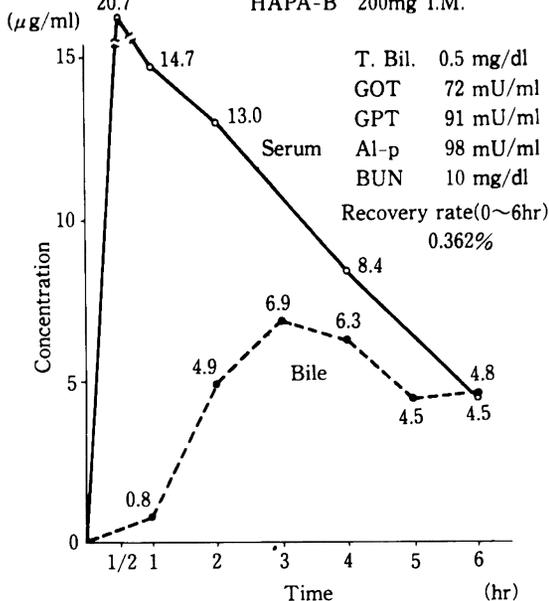
4.2 µg/ml であった。6 時間までの胆汁中回収率は 0.093 % であった (Fig. 11)。

症例 3 (63歳, 女性, 69kg) 肝機能検査では T.Bil.0.5 mg/dl, GOT 72 mU/ml, GPT 91 mU/ml, Al-P 98 mU/

ml と GOT, GPT の軽度上昇を認め、また BUN は 10 mg/dl であった。血中濃度は前二者と比べ高値であり、ピーク値は 30 分後の 20.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、胆汁中濃度は 2~3 時間にピークがあり 6.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。6 時間までの胆汁中回収率は 0.362% であった (Fig. 12)。

Fig.12 Serum and bile levels of HAPA-B

(Case 3) O.S., 63F, 69kg, T-tube drainage
HAPA-B 200mg I.M.



T. Bil. 0.5 mg/dl
GOT 72 mU/ml
GPT 91 mU/ml
Al-p 98 mU/ml
BUN 10 mg/dl

Table 1 Serum and bile levels of HAPA-B 200mg I.M.
Serum levels (µg/ml)

Case	Age, B.W.	30min	1hr	2hr	4hr	6hr
1	61F, 71kg	11.5	6.6	6.1	5.4	4.4
2	63M, 57kg	10.6	12.5	8.5	4.3	4.3
3	63F, 69kg	20.7	14.7	13.0	8.4	4.8
Mean		14.3	11.3	9.2	6.0	4.5

Bile levels (µg/ml)

Case	hours	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6
1		0.8	2.5	4.1	4.0	2.7	2.8
2		0.82	2.5	4.2	3.1	1.6	1.4
3		0.8	4.9	6.9	6.3	4.5	4.5
Mean		0.81	3.3	5.1	4.5	2.9	2.9

これら 3 例の成績をまとめると、血中濃度は平均で 30 分 14.3, 1 時間 11.3, 2 時間 9.2, 4 時間 6.0, 6 時間 4.5 $\mu\text{g/ml}$ となり、また胆汁中濃度は平均で 0~1 時間 0.81, 1~2 時間 3.3, 2~3 時間 5.1, 3~4 時間 4.5, 4~5 時間

2.9, 5~6 時間 2.9 $\mu\text{g/ml}$ となり、胆汁中濃度は血中濃度より低値を示した (Table 1)。

3. 臨床使用成績

外科領域感染症 12 例に本剤を使用した。投与期間は 4 日から 7 日までが中心であり、1 例に 20 日間投与が行なわれた。総投与量は 1600 mg から最高 7800 mg となっていた。疾患別にみると穿孔性腹膜炎 1 例、呼吸器感染 2 例、腹壁膿瘍、感染性毛巣洞各 1 例、術後感染合併症 (創感染 1 例、腹腔内感染 2 例、尿路感染 2 例、耳下腺炎、胸膜炎各 1 例) の 7 例となっていた。男女比は 8:4 であり、年齢は 19 歳から 73 歳、体重は 44.2 kg から 68 kg となっていた。また分離細菌は *E. coli* 3 株、*P. aeruginosa* 3 株、*Klebsiella*, *Enterobacter*, *S. aureus*, *Enterococcus group* 各 1 株などとなっていた。

症例 1 は十二指腸潰瘍穿孔性腹膜炎で、菌は不明であったが、手術とともに本剤を使用し速やかに症状回復し有効であった。症例 2 は胃癌肺転移に合併した左胸膿瘍で、胸腔ドレーンより *P. aeruginosa*, *E. coli* を検出した。本剤を 4 日間使用したが全身状態悪く効果判定できなかった。症例 3 は結腸癌の腹壁浸潤による腹壁膿瘍で、本剤投与 4 日目までに発熱などの症状改善し有効であった。症例 4 から 10 までは術後感染合併症であり、症例 4 は直腸癌術後の会陰部創感染で、膿より *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter* を検出した。本剤投与 6 日にて排膿、腫脹などの局所々見改善し有効であった。症例 5 は胃全摘術後の壊疽性胆嚢炎よりの右横隔膜下膿瘍で、横隔膜下ドレナージ施行し、*E. coli*, *Enterococcus group* を検出したが、本剤投与 5 日間にて排膿、発熱の改善を認めず無効であった。症例 6 は胆石症術後の膀胱炎で、尿より *E. coli* 10^7 個/ml を検出し本剤を投与した。自覚症状は速やかに改善し有効であったが、投与後の尿より *Enterococcus* 10^3 個/ml に菌交代した。症例 7 は直腸癌術後の腹腔内感染で、腹腔内ドレーンより *P. aeruginosa* を検出したが、本剤投与により解熱、排膿の消失を認め、有効であった。症例 8 は胃癌術後の膀胱炎で、菌は不明であったが本剤投与により症状の消失と解熱を速やかに認め著効であった。症例 9 は胃全摘術後の左化膿性耳下腺炎で、膿より GM 耐性の *S. aureus* を検出したが、本剤投与にて発熱、局所々見の改善がみられず無効であった。症例 10 は S 状結腸癌術後の左胸膜炎で、菌は不明であったが本剤投与により速やかに解熱し、左季肋部痛、咳など消失し、レ線上也胸水の消失を認め著効であった。症例 11 は肺癌に合併した肺炎の症例で、腫瘍による閉塞がとれなかったためか症状の改善がみられず無効であった。症例 12 は感染性毛巣洞で、菌は発育しなかったが、発赤、排膿の消失を認め有効であった。

以上、12 症例に HAPA-B を使用し、その臨床効果をまとめると、著効 2 例、有効 6 例、無効 3 例、不明 1 例で、

Table 2 Clinical results of HAPA-B therapy

No.	Age	Sex	BW (kg)	Disease	Organisms	Therapy of HAPA-B			Adverse reaction	Clinical-effect	Remarks
						Route	Daily-dose Duration (mg) (Time) (Day)	Total dose (mg)			
1	34	M	63	Peritonitis due to duodenal ulcer	Unknown	I.M.	200 × 2 × 6	2,000	None	Good	Gastrectomy Drainage
2	61	M	50	Pyothorax (metastatic lung cancer)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	I.M.	200 × 2 × 4	1,600	None	Unknown	Drainage
3	52	M	55	Abscess in the abdominal wall (colon cancer)	Unknown	I.M.	200 × 2 × 4	1,600	None	Good	
4	62	F	44.2	Infected perineal wound after Mile's operation	<i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Enterobacter</i> sp.	I.M.	200 × 2 × 6	2,400	None	Good	
5	68	M	50	Subphrenic abscess after gastrectomy	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> group	I.M.	200 × 2 × 5	2,000	None	Poor	Drainage
6	62	F	48.1	Postoperative UTI (after cholecystectomy)	<i>E. coli</i>	I.M.	200 × 2 × 5	2,000	None	Good	
7	73	M	60	Intraabdominal sepsis after operation of rectal cancer	<i>P. aeruginosa</i>	I.M.	200 × 2 × 6	2,400	None	Good	
8	60	F	47	Postoperative UTI (after gastrectomy)	Unknown	I.M.	200 × 2 × 7	2,800	None	Excellent	
9	72	M	61	Acute purulent parotitis after total gastrectomy	<i>S. aureus</i>	I.M.	200 × 2 × 6	2,200	None	Poor	
10	61	F	53.8	Pleuritis after sigmoidectomy	Unknown	I.M.	200 × 2 × 5	1,800	None	Excellent	
11	54	M	68	Pneumonia (lung cancer)	α - <i>Streptococcus</i> G P C	I.M.	200 × 2 × 20	7,800	None	Poor	
12	19	M	60.2	Infected pilonidal cyst	No growth	I.M.	200 × 2 × 5	2,000	None	Good	

Table 3 Laboratory finding before and after HAPA-B therapy

Case	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		GOT (U/1)		GPT (U/1)		Al-p (U/1)		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	573-482		18,300-8,600		17.7-15.5		17-20		-33		-61		-14	
2	418-348		19,800-9,200		11.0-9.7		73-107		143-159		412-475		21-18	
3	327-348		7,100-9,400		9.9-10.3		60-28		81-42		229-227		12-7	
4	383-394		3,600-5,300		11.7-11.9		34-20		56-13		94-68		12-7	
5	388-356		20,500-9,600		10.4-9.5		41-74		53-61		241-167		14-5	
6	366-394		9,000-5,300		11.1-11.8		53-33		68-41		104-97		6-7	
7	244-444		10,700-9,100		7.1-13.5		27-22		33-17		150-182		10-12	
8	353-341		6,700-7,300		10.4-9.8		24-58		20-40		113-87		20-17	
9	371-359		16,100-21,300		12.1-11.3		34-89		35-270		119-249		17-16	
10	352-371		8,600-8,200		11.2-11.0		38-216		26-297		87-93		12-9	
11	295-269		6,900-3,800		10.7-9.5		58-40		45-46		217-196		9-8	
12	521-498		5,800-5,000		15.8-14.3		12-23		11-16		164-124		15-13	

B : before A : after

有効率 72.7%であった (Table 2)。

副作用に関して、特に本剤によると思われる自覚的なものは全例認めなかった。また臨床検査値の変動においては、症例 9 と 10 において GOT, GPT や Al-P などの上昇を認めたが、術後肝炎や輸血による影響も否定できないので、本剤との因果関係は“本剤によるものであるかもしれない”と判定した (Table 3)。

III. 考 察

HAPA-B は Gentamicin B の誘導体でありその抗菌力の特徴としては耐性菌が少ないことである。今回、われわれが検討した *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* において、GM はいずれの菌種にも耐性菌を認めたが、本剤はこれらの菌株に対しても良好な抗菌力を示し、*S. aureus*, *P. aeruginosa* では AMK とほぼ同等の抗菌力を、*E. coli*, *Klebsiella* に対しては AMK より 1 管優る抗菌力を示していた。したがって本剤は近年増加傾向にある GM 耐性菌に対してもその抗菌力が期待される⁴⁾。

本剤の胆汁中移行について臨床例 3 例において検討した。本剤 200 mg を筋注投与した際の血中濃度と比較し、胆汁中濃度はピーク値において約 1/3 の濃度と低値を示した。したがって本剤の胆汁中移行は他のアミノ配糖体系抗生剤と同様に血中濃度より低い胆汁中濃度であり、胆汁中低濃度移行群⁵⁾と考えられた。しかし今回の検討症例の平均のピーク値は 5.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、胆汁中分離頻度の多い *E. coli*, *Klebsiella* に対しては発育阻止に十分な有効濃度であり、また *P. aeruginosa* に対しても若干効果が期待できる濃度と考えられる。

これらの抗菌力、胆汁中移行を示す本剤を主として術後感染性合併症を中心とした外科的感染症 12 例に使

用し、その有用性を検討した。投与方法は 1 回 200 mg の筋注投与で 1 日 2 回投与であったが、その臨床効果は著効 2 例、有効 6 例、無効 3 例、不明 1 例で有効率 72.7%とまずまずの良好な成績であった。このうち *P. aeruginosa* を検出した 3 例は 1 例の不明を除いて 2 例とも有効症例であった。しかし、本剤は他のアミノ配糖体系抗生剤と同様に嫌気性菌には抗菌力を有さないため、その使用に際しては注意が必要と考えられた。

副作用に関しては、12 例中全例に特に本剤によると思われるものは認めず、また臨床検査値異常についても 2 例において肝機能異常を認めたが、特に本剤によると断定できるものはなく、また重篤な変動ではなかった。したがって今回検討した範囲において特に本剤に関する安全性には問題はないと考えられた。また、本剤の臨床治験の全国集計⁶⁾をみても、副作用発現率 0.9%、GOT、GPT の上昇 2.0%、好酸球増多 1.9% といった成績であり、特に問題となるべき重篤な例は見られていない。

以上、これらの若干の成績より外科領域における新しいアミノ配糖体系抗生剤である HAPA-B の有用性が示唆されたと考えられた。尚、本剤の投与方法について、今回は筋注投与のみの検討であったが、今後は点滴静注投与についても更に検討を加える必要があると考えられた。

文 献

- 1) KABINS, S. A.; C. NATHAN : *In vitro* activity of gentamicin B, compared to that of amikacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 786~787, 1978
- 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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法再改訂について。Chemotherapy 29(1): 76~79, 1981
- 4) 由良二郎, 石川 周, 品川長夫：緑膿菌感染症。耳鼻咽喉科 52(10): 801~804, 1980
- 5) 品川長夫, 北野正義, 城 義政, 石川 周, 由良二郎：胆道感染症の化学療法の実際。臨床医 10(12): 102~104, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF HAPA-B IN THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA, YOSHIMASA TACHI,
YOSHITAKA SHIBATA and AKIO KOBE
First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School

Fundamental and clinical studies of HAPA-B, a new aminoglycoside, in the surgical field were performed and the following results were obtained.

1) Antibacterial activities

Against *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* and *P. aeruginosa* isolated from surgical purulent specimens, the antibacterial activities of HAPA-B, Gentamicin (GM) and Amikacin (AMK) were measured. Strains resistant to GM and AMK, which HAPA-B still showed strong activity were found.

2) Bile excretion

In three patients with biliary tract disorder, the bile concentrations of HAPA-B were measured. The bile levels of HAPA-B were about 1/3 of the serum levels.

3) Clinical results

HAPA-B was administered to 12 patients with surgical infections and the clinical results were excellent in 2 cases, good in 6, poor in 3 and unknown in 1. No adverse reaction due to HAPA-B could be found but the elevation of S-GOT and S-GPT after HAPA-B therapy could be found in 2 cases.