

## HAPA-Bの抗菌力および外科領域における臨床使用成績

上田 隆美・酒井 克治・藤本 幹夫

大阪市立大学医学部外科学第二教室

前田 貞邦

藤井寺市立道明寺病院外科

土居 進

大阪市立北市民病院外科

光吉 聖

大阪市立桃山市民病院外科

澤田 晃

恵王病院外科

松本敬之助

城東中央病院外科

森本 讓

東住吉森本病院外科

新しいアミノ配糖体系抗生剤 HAPA-B を外科領域の感染症に使用するとともに、本剤の病巣分離株に対する抗菌力を測定した。

まず、本剤の抗菌力は、*E. coli* に対して Gentamicin (GM) より優れており、*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa* に対しては GM とほぼ同等であった。

次に、外科領域感染症 21 例に本剤を使用した。その結果、腹膜炎 3 例中有効 2 例、無効 1 例、術後腹腔内感染 2 例はともに無効、創感染 2 例中著効 1 例、有効 1 例、膿瘍 8 例中著効 2 例、有効 6 例、術後胸腔内感染 1 例は不明、術後胆管炎 1 例は有効で、敗血症および敗血症疑い 3 例中著効 1 例、有効 1 例、やや有効 1 例、蜂巣炎 1 例は著効であり、その有効率は 80.0% となった。

一方、副作用としては発疹が 1 例、脱力感および耳鳴増強が 1 例にみられた。臨床検査値異常は、発疹出現例での好酸球増多と、1 例に GOT, GPT 値の上昇を認めたが、いずれも軽度であった。

HAPA-B は米国シェリング社で開発された新しいアミノ配糖体系抗生剤で、Gentamicin B の 1 位のアミノ基に hydrox-yaminopropionyl 基を導入して得られた半合成剤である (Fig. 1)。

本剤はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して Amikacin (AMK) とほぼ同等の抗菌力をもっているうえに、AMK の 6 位 NH<sub>2</sub> 基を修飾するアセチル転移酵素に対しても安定である。しかも腎毒性、聴器毒性は、AMK よりさらに弱く、また神経一筋伝達抑制作用も同系薬剤中最も弱い部類に属する<sup>1)</sup>。

われわれは本剤を使用する機会を得たので本剤の抗菌力の測定結果とともに、臨床成績について報告する。

### I. 抗菌力

教室保存病巣分離株 *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* 各 27 株, *Serratia* 28 株, *P. aeruginosa* 33 株について、HAPA-B の抗菌力を日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従ってその最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌量は 10<sup>8</sup> CFU/ml で行った。なお、他のアミノ配糖体系抗生剤である GM, AMK, Dibekacin (DKB) についても同様に測定し、本剤の抗菌力と比較検討した (Fig. 2~6)。

*E. coli* 27 株の感受性分布は <0.2~25 μg/ml であり、1.56~3.12 μg/ml にピークを示し、27 株中 20 株 (74.1%)

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B and Gentamicin B

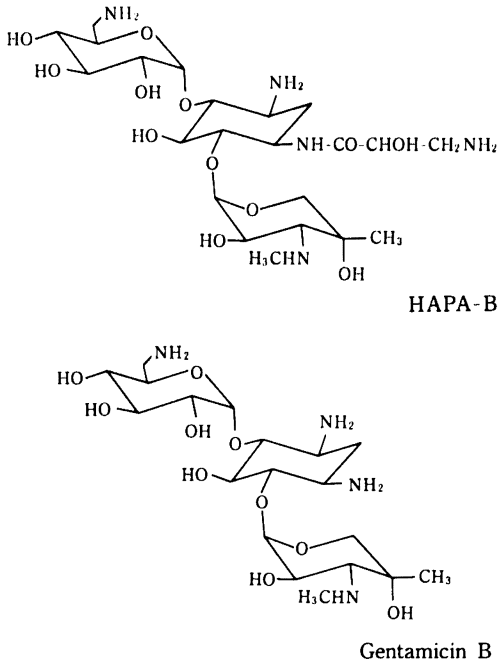
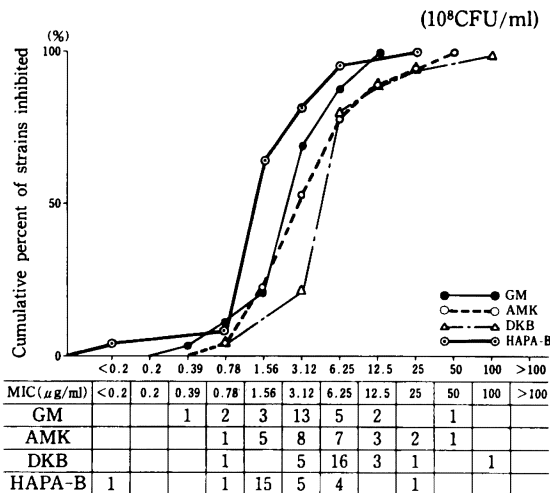


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (27 strains)



が分布した。これは他の3剤より優れていた (Fig. 2)。

*Klebsiella* 27株に対し、MIC値は0.39~3.12  $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。ピークは1.56  $\mu\text{g/ml}$ にあり、GMとほぼ同等で、AMK、DKBより優れていた (Fig. 3)。

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella* (27 strains)

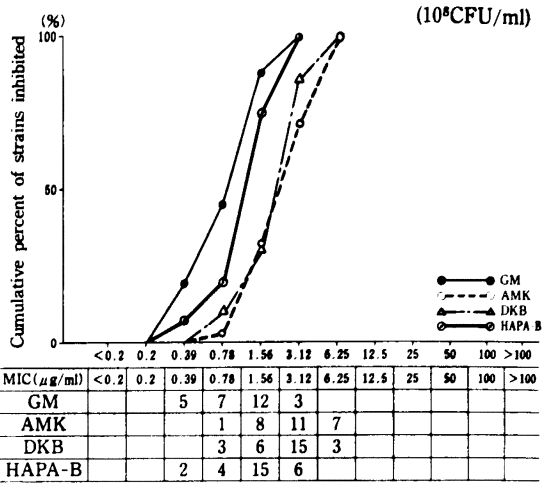
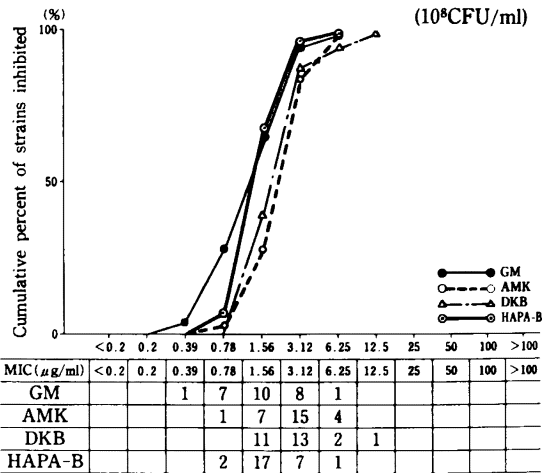


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter* (27 strains)



*Enterobacter* 27株の感受性分布は0.78~6.25  $\mu\text{g/ml}$ であり、ピークは1.56  $\mu\text{g/ml}$ にあった。GM、AMK、DKBとほぼ同等であった (Fig. 4)。

*Serratia* 28株の感受性分布は1.56~50  $\mu\text{g/ml}$ であったが、他の3剤に認められた100  $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は認めなかった (Fig. 5)。

一方、*P. aeruginosa* 33株では6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、33株中20株(60.6%)が分布した。100  $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は2株のみで、AMKとほぼ同等であった (Fig. 6)。

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia* (28 strains)

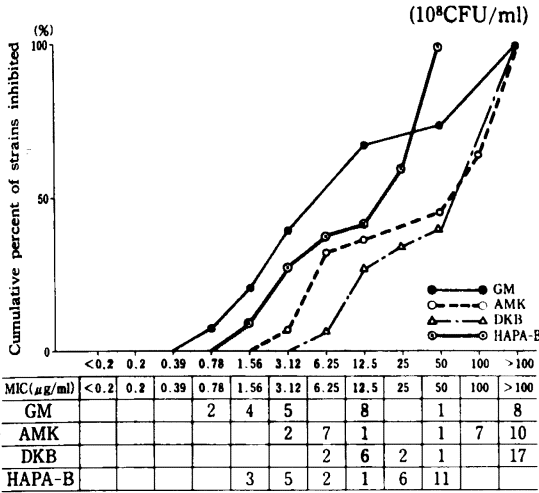
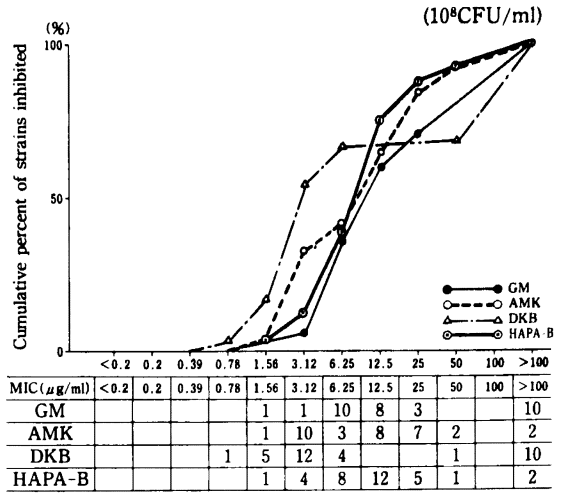


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (33 strains)



II. 臨床成績

1. 対象および方法 (Table 1)

われわれは本剤を外科領域感染症 21 例に使用した。そのうちわけは腹膜炎 3 例, 術後腹腔内感染 2 例, 創感染 2 例, 膿瘍 8 例 (肛門周囲 4 例, 腹壁 2 例, 右臀部, 会陰部各 1 例), 術後胸腔内感染, 術後胆管炎各 1 例, 敗血症および敗血症疑い 3 例, および蜂巣炎 1 例であった。

本剤 1 回投与量は 1 例を除き 200 mg とし, これを 1 日 2 回筋注した。投与期間は 3~14 日間, 総投与量は 1200~5600 mg であった。

2. 成績

臨床効果を疾患別にみると, Table 2 のごとく, 腹膜炎 3 例中有効 2 例, 無効 1 例, 術後腹腔内感染 2 例は無効, 創感染 2 例中著効 1 例, 有効 1 例, 膿瘍 8 例中著効 2 例, 有効 6 例, 術後胸腔内感染 1 例は不明, 術後胆管炎 1 例は有効, 敗血症および敗血症疑い 3 例中著効 1 例, 有効 1 例, やや有効 1 例, 蜂巣炎 1 例は著効であった。以上 21 例中著効 5 例, 有効 11 例, やや有効 1 例, 無効 3 例, 不明 1 例となり, 著効・有効を含めた有効率は 80.0% であった。

なお, 臨床効果の判定は Table 3 に示した効果判定基準のにより, 主治医をまじえた 9 名の医師の合議の上で決定された。

分離菌別臨床効果をみると, まず単独菌感染では, *E. coli* 4 例中著効 1 例, 有効 2 例, やや有効 1 例, *P. aeruginosa* 2 例中無効 1 例, 不明 1 例, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas* sp. 各 1 例はそれぞれ有効, 著効, 著効であった。複数菌感染は 7 例にみられ, *E. coli* + *K. pneumoniae*, *E. coli* + *Candida* の 2 例を除き有効 5 例で

あった (Table 4)。

分離菌別細菌学的効果は Table 5 に示した。*E. coli* 8 株中消失 5 株, また *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* などのグラム陽性菌は全株消失しており, 23 株中 16 株消失 (消失率 69.6%) であった。

3. 副作用

副作用は 21 例中 2 例 (症例 14, 16) に認められた。症例 14 は両下肢脱力感および耳鳴増強がみられた。本例は会陰部膿瘍で本剤を投与され, 投与第一日目, 両下肢に脱力感が, また耳鳴の増強がみられた。しかし, 投与を継続中, 脱力感は消失, 耳鳴は続いているものの, 本剤投与前と同程度であった。本剤との関係があると判断された。症例 16 は全身性の発疹が認められた。本例は結核性膿胸で左上葉切除後の胸腔内感染のため本剤を 1 日 200 mg x 2 回投与されたところ, 投与 3 日目に全身に発疹が発現した。投与中止後速やかに消失したが, 本剤との関係は多分あると思われる。

臨床検査値異常は 2 例 (症例 13, 16) にみられた。症例 13 では GOT, GPT 値が軽度上昇 (GOT: 21 → 43, GPT: 18 → 49) し, また症例 16 は発疹発現症例で好酸球増多 (5 → 23) が認められた (Fig. 7)。いずれも一過性で, 投与終了後には正常値に復した。

III. 考 察

HAPA-B は Gentamicin B を acyl 化したもので, その抗菌力は *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* に対しては AMK より優れ, GM とほぼ同等である。これ以外のグラム陽・陰性菌に対してはほぼ AMK と

Table 1 Clinical results of HAPA-B

Case	Age	Sex	Diseases (Basic diseases)	Organisms isolated (MIC $\mu$ g/ml)	Sensitivity (disc)		Dosage schedule			Clinical course	Evalu- ation	Side effect
					GM	AMK	Daily dose (mg)	Dura- tion (day)	Total dose (mg)			
1	36	F	Panperitonitis after appendectomy	<i>E. coli</i> ↓ (-)	+		200×2	7	2,800	On 6th day, all signs and organisms disappeared.	Good	None
2	47	F	Peritonitis after sigmoidectomy	Unknown			200×2	11	4,400	On 7th day, fever subsided and pain disappeared.	Good	None
3	75	M	Peritonitis after gastrectomy	<i>E. coli</i> ↓ <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	# # # #	# #	200×2	7	2,800	All signs and organisms persisted.	Poor	None
4	75	F	Intraabdominal infection after rectal amputation	<i>E. coli</i> <i>Candida</i> ↓ <i>S. aureus</i>	# -	+	200×2	14	5,600	Purulent discharge persisted and organisms replaced.	Poor	None
5	14	M	Intraabdominal residual abscess after appendectomy	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	+	+	200×2	6	2,400	Purulent discharge persisted and organisms unchanged.	Poor	None
6	56	M	Postoperative wound infection after esophagectomy	<i>S. aureus</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> (-)	# #	+	200×2	14	5,600	On 5th day, redness and pain disappeared. On 7th day, organisms disappeared.	Good	None
7	21	M	Wound infection after open fracture on 3rd toe	<i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	+		200×2	9	3,600	On 5th day, all signs and organisms disappeared.	Excellent	None
8	50	F	Abdominal wall abscess	(-)			200×2	7	2,800	On 3rd day, pain disappeared.	Excellent	None
9	44	F	Abdominal wall abscess (Cholelithiasis)	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> ↓ (-)	++ ++	++ ++	200×2	14	5,600	On 7th day, purulent discharge and organisms disappeared, and fever subsided.	Good	None
10	37	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> ↓ <i>E. coli</i>	# #		200×2	8	3,000	On 4th day, pain and redness disappeared, and fever sub- sided, but organisms persisted.	Good	None
11	33	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> ↓ (-)	#		200×2	8	3,200	On 5th day, all signs and organisms disappeared.	Excellent	None

Table 1 (Continued)

Case	Age	Sex	Diseases (Basic diseases)	Organisms isolated (MIC µg/ml)	Sensitivity (disc)		Dosage schedule			Clinical course	Evalu- ation	Side effect
					GM	AMK	Daily dose (mg)	Dura- tion (day)	Total dose (mg)			
12	38	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> (0.78) <i>E. cloacae</i> ↓ (-)			200 × 2	5.5	2,200	On 3rd day, fever sub- sided. On 4th day, purulent discharge and organisms disappeared.	Good	None
13	38	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> ↓ (12.5) (-)	++	#	200 × 2 200 × 1	4 3	2,200	On 6th day, purulent discharge and organisms disappeared.	Good	GOT 21 → 43 GPT 18 → 49
14	70	F	Perineal abscess	<i>S. aureus</i> <i>P. mirabilis</i> ↓ (-)	# #	# #	200 × 2	12	4,800	On 6th day, purulent discharge subsided. Organisms disappeared.	Good	Weakness Increasing of tinnitus
15	46	M	R-gluteal region abscess	<i>S. aureus</i> ↓ (6.25) (-)	#	#	200 × 2	7	2,800	On 3rd day, fever sub- sided. On 6th day, purulent discharge and organisms disappeared.	Good	None
16	57	F	Postoperative intra- thoracic infection after left-upper lobectomy	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	#	#	200 × 2	3	1,200	On 3rd day, stop the administration due to adverse reaction.	Unknown	Eruption Eos. 5 → 23
17	57	F	Postoperative cholangitis after cholecystectomy	Unknown			200 × 2	9	3,600	On 6th day, fever sub- sided. On 7th day, pain disappeared.	Good	None
18	79	M	Sepsis (Recurrence of colon cancer)	<i>E. coli</i> ↓ (-)	#	#	200 × 2	10	3,800	On 6th day, organisms disappeared. Fever persisted.	Fair	None
19	46	M	Sepsis (suspected) (T.A.O.)	(-)			200 × 2	7	2,800	On 3rd day, fever sub- sided.	Good	None
20	71	M	Sepsis (suspected) (Infection through IVH)	(-)			200 × 2	11	4,400	On 3rd day, fever sub- sided.	Excellent	None
21	55	F	Cellulitis	<i>Pseudomonas</i> sp. ↓ (-)			200 × 2	10	4,000	On 3rd day, fever sub- sided. On 5th day, pain and purulent discharge disappeared.	Excellent	None

Table 2 Clinical effects of HAPA-B on infections in the field of surgery

Diseases	No. of cases	Exel- lent	Efficacy				Efficacy rate (%)
			Good	Fair	Poor	Un- known	
Peritonitis	3		2		1		2/3(66.7)
Postoperative intra- abdominal infection	2				2		0/2
Wound infection	2	1	1				2/2
Abscess	8	2	6				8/8(100)
Postoperative intra- thoracic infection	1					1	
Postoperative cholangitis	1		1				1/1
Sepsis (suspected)	3	1	1	1			2/3(66.7)
Cellulitis	1	1					1/1
Total	21	5	11	1	3	1	16/20 (80.0)

Table 3 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infectious diseases in the field of surgery

Excellent	Two thirds or more principal symptoms and signs disappear within 5 days after onset of the treatment.
Good	Two thirds or more principal symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment.
Fair	Any one of the symptoms and signs disappear within 14 days after onset of the treatment.
Poor	Either none of the symptoms and signs disappear or their aggravation is observed after 14 days.

同等の抗菌力を示すといわれている<sup>1)</sup>。今回、教室保存の病巣分離株に対する本剤の抗菌力を測定したところ、*E. coli* に対しては GM より優れた成績を示し、*Klebsiella*, *Enterobacter* に対しては AMK より優れ、ほぼ GM と同等であった。また、GM, AMK, DKB に 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC 値を示した株が、*Serratia*, *P. aeruginosa* に対して本剤はほとんどが 50  $\mu\text{g/ml}$  の MIC 値であった。なお、本剤はアミノ配糖体不活化酵素の中の AAC (6')-4 により不活化されるが、新たに発見された AMK 不活化酵素に対し、また他のアミノ配糖体不活化酵素に対し本剤は安定であるといわれている<sup>1)</sup>。今回の測定結果からも、本剤は比較的耐性菌の少ない部類の薬剤と考えられる。

つぎに、本剤の臨床効果を見ると、有効率は不明例を除き、80.0%であった。これは以前にわれわれが検討したア

ミノ配糖体系抗生剤の臨床成績—GM 27 例中 57.7%<sup>2)</sup> DKB 11 例中 81.8%<sup>3)</sup>, Tobramycin 24 例中 58.3%<sup>4)</sup>, KW-1062 16 例中 68.6%<sup>5)</sup>, Sisomicin 18 例中 72.2%<sup>6)</sup>, Netilmicin 19 例中 78.9%<sup>7)</sup>, KW-1070 27 例中 76.7%<sup>8)</sup>—に比べ、かなりよい成績といえる。

なかでも創感染 2 例、膿瘍 8 例、蜂巣炎 1 例の計 11 例は全例有効以上であり、細菌学的効果においても菌陰性例と不変例各 1 例を除く 9 例で菌の消失を認めた。一方、無効例 3 例は腹膜炎および術後腹腔内感染例であった。腹膜炎例と術後腹腔内感染 2 例のうち 1 例は、ともに悪性腫瘍を有し、またいずれも 75 歳という高齢者でもあり、薬剤の抗菌力がおよばない何らかの要因により効果が認められなかったものと考えられる。他の 1 例は虫垂切除後に発生した腹腔内遺残膿瘍で、本剤無効のため再開腹ドレナージが施行されている。その後良好な経過をたどっており、適切な外科的処置が必要であったのではないと思われる。

また、細菌学的検討では単独菌感染 9 例、複数菌感染 7 例のうち、有効率はそれぞれ 75.0%、71.4%とほぼ同等であった。このことは本剤のグラム陽・陰性菌に対する幅広い抗菌スペクトルと、GM を上廻る強い抗菌力によるものと考えられる。

本剤投与中に耳鳴増強・脱力感が 1 例、発疹が 1 例副作用として認められた。いずれも投与継続中軽快または投与中止後消失した。また臨床検査値異常を認めた 2 例においても、投与終了後正常値に復した。アミノ配糖体系抗生剤において問題となる、腎毒性や神経—筋伝達抑制作用に起因すると思われる副作用は 1 例もみられず、軽度な耳鳴増強を 1 例に認めたのみであることから、本剤は安全性の高

Table 4 Clinical effects on isolated organisms

Isolated organisms	No. of cases	Exel- lent	Good	Fair	Poor	Un- known	Efficacy rate (%)
Mono- microbial	<i>S. aureus</i>	1	1				1/1
	<i>S. epidermidis</i>	1	1				1/1
	<i>E. coli</i>	4	1	2	1		3/4(75.0)
	<i>P. aeruginosa</i>	2				1	0/1
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1				1/1
Poly- microbial	<i>S. aureus</i>	1	1				1/1
	<i>P. mirabilis</i>			1			
	<i>S. aureus</i>	1		1			1/1
	<i>P. aeruginosa</i>						
	<i>S. epidermidis</i>	1		1			1/1
	<i>E. faecalis</i>						
	<i>E. coli</i>	1				1	0/1
	<i>K. pneumoniae</i>						
	<i>E. coli</i>	1		1			1/1
	<i>P. mirabilis</i>						
Unknown or sterile	<i>E. coli</i>	1		1			1/1
	<i>E. cloacae</i>						
	<i>E. coli</i>	1				1	0/1
	<i>Candida</i>						
Total	21	5	11	1	3	1	16/20 (80.0)

Table 5 Bacteriological effect

Isolates	No. of strains	Eradi- cated	De- creased	Per- sisted	Re- placed	Eradicated rate (%)
<i>S. aureus</i>	3	3				3/3
<i>S. epidermidis</i>	2	2				2/2
<i>E. faecalis</i>	1	1				1/1
<i>E. coli</i>	8	5		2	1	5/8(62.5)
<i>K. pneumoniae</i>	1			1		0/1
<i>E. cloacae</i>	1	1				1/1
<i>P. mirabilis</i>	2	2				2/2
<i>P. aeruginosa</i>	3	1		2		1/3
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1				1/1
<i>Candida</i>	1				1	0/1
Total	23	16		5	2	16/23 (69.6)

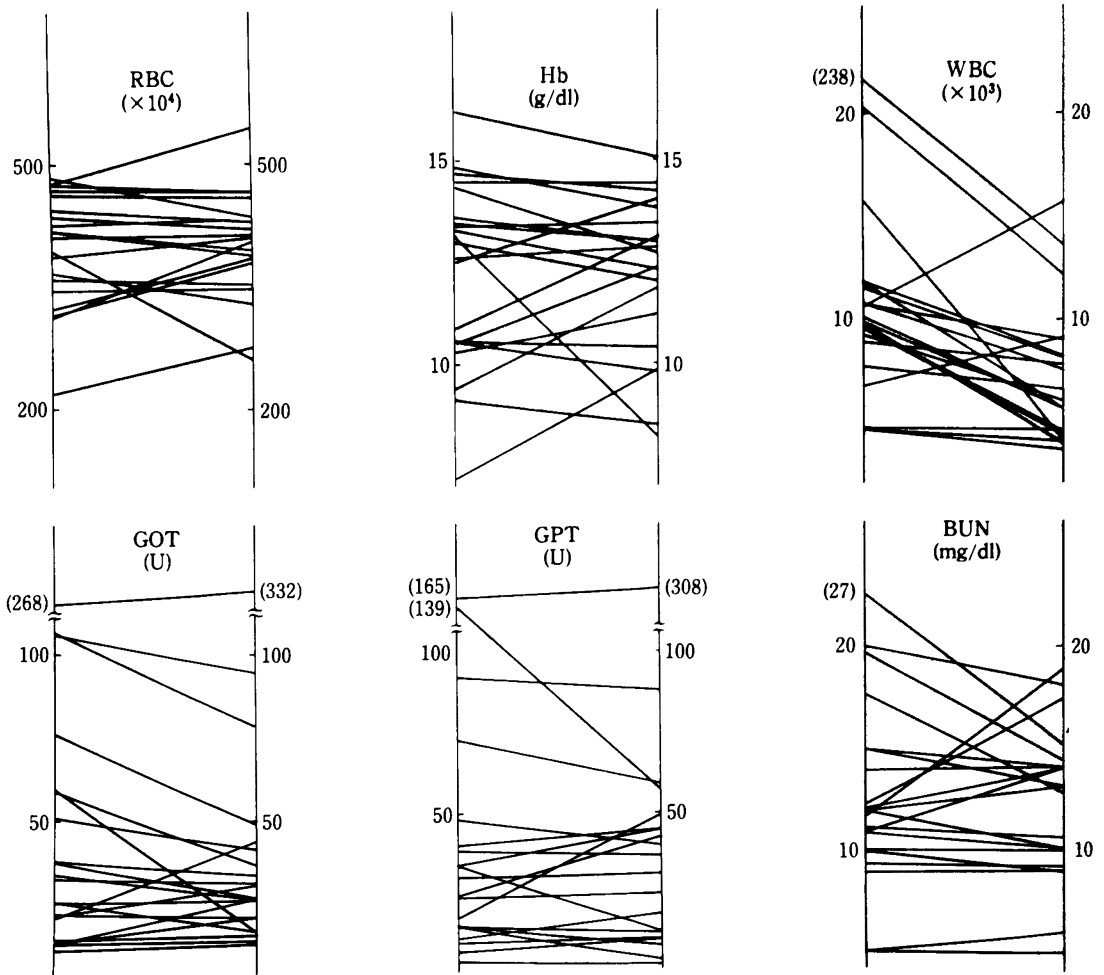
い薬剤であるといえる。

以上、本剤は抗菌力にも優れ、また副作用も少ないので、今後の治療効果が期待できると思われた。

#### 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

Fig.7 Laboratory findings before and after HAPA-B administration



- 2) 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 : 76~79, 1981
- 3) 藤本幹夫, 他：外科領域における Gentamicin の臨床使用成績。 *Jap. J. Antibiotics* 29 : 273~282, 1976
- 4) 川畑徳幸, 他：外科領域における DKB 治療経験。 *Chemotherapy* 22 : 884~887, 1974
- 5) 藤本幹夫, 他：外科的感染症に対する Tobramycin の臨床使用経験。 *Chemotherapy* 23 : 1195~1200, 1975
- 6) 白羽弥右衛門, 他：外科領域における KW-1062 の使用経験。 *Chemotherapy* 25 : 2122~2127, 1977
- 7) 藤本幹夫, 他：外科領域における Sisomicin の臨床試用成績。 *Chemotherapy* 26 (S-3) : 221~226, 1978
- 8) 藤本幹夫, 他：外科領域における Netilmicin の臨床使用成績。 *Chemotherapy* 29 (S-3) : 358~366, 1981
- 9) 上田隆美, 他：KW-1070 の体液内濃度及び外科領域における臨床使用成績。 *Chemotherapy* 29 (S-2) : 400~409, 1981



## ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND CLINICAL STUDIES OF HAPA-B IN THE FIELD OF SURGERY

TAKAMI UEDA, KATSUJI SAKAI and MIKIO FUJIMOTO  
The Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

SADAKUNI MAEDA  
Department of Surgery, Fjiidera Domyoji Hospital

SUSUMU DOI  
Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

KIYOSI MITSUYOSHI  
Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital

AKIRA SAWADA  
Department of Surgery, Keio Hospital

KEINOSUKE MATSUMOTO  
Department of Surgery, Joto-Chuo Hospital

YUZURU MORIMOTO  
Department of Surgery, Higashisumiyoshi-Morimoto Hospital

HAPA-B, a new aminoglycoside antibiotics, was investigated on its antimicrobial activity against clinical isolates, clinical efficacy and side effects.

1) HAPA-B was more active than gentamicin against *E. coli*, and was as active as gentamicin against *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, and *P. aeruginosa*.

2) HAPA-B was administered to 21 patients with various surgical infections, such as peritonitis, postoperative intraabdominal infection, wound infection, abscess, postoperative intrathoracic infection, postoperative cholangitis, sepsis and cellulitis.

The results obtained were excellent in 5, good in 11, fair in 1, poor in 3 and unknown in 1 patient (efficacy rate : 80.0%). Particularly satisfactory results were seen in abscess, wound infection and cellulitis.

3) Side effects noted in one patient each were eruption, weakness and increasing of tinnitus, eosinophilia and hepatic disorder (GOT, GPT elevation).