

## HAPA-B の外科領域感染症 における臨床的検討

太田 潤・奥山也寸志・田口 鐵男  
大阪大学微生物病研究所附属病院外科

奥村 堯  
西宮回生病院外科

山口 晃  
墨ヶ丘厚生年金病院外科

富田 和義・松永 征一  
新千里病院外科

伊藤 篤・山西 博司  
大阪労災病院外科

新合成アミノ配糖体系抗生剤 HAPA-B の外科領域感染症 20 例に対する臨床的検討を行った。

浅在性化膿性疾患 11 例 (感染性巨大粉瘤 1 例, 肛門周囲膿瘍 7 例, 術後創部感染 3 例), 腹腔内感染症 7 例 (穿孔性虫垂炎による限局性腹膜炎 4 例, 術後腹腔内膿瘍 2 例, 直腸切断術後会陰部死腔感染 1 例), 胆道感染症 2 例に対して本剤を 1 回 200 mg, 1 日 2 回筋肉内投与した。

臨床的には, 著効 2 例, 有効 12 例, やや有効 2 例, 無効 4 例で有効率 70.0% を示した。

細菌学的には投与前後に検査を実施した 16 例でみると, *E. coli* 7 株中 6 株 (85.7%), *S. aureus* 2 株中 2 株 (100%), *E. faecalis* 4 株中 4 株 (100%) 等の菌消失がみられた。

副作用では, 1 例に軽度の発疹がみられたが, 本剤投与中止により 1 日で軽快した。また本剤に起因すると思われる臨床検査値異常は, 観察されなかった。

以上より, 本剤は外科領域感染症に対して, 有用性があると考えられた。

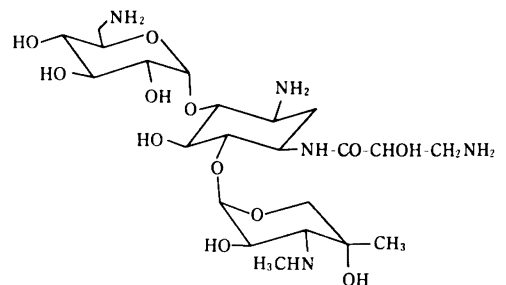
HAPA-B は, 米国シェリング社によって創製され東洋醸造㈱とエッセクス日本㈱で共同研究されたアミノ配糖体系抗生剤 (AGs) であり, Fig. 1 に示すような構造式をもち, 分子量 569.61 で, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し, 幅広い抗菌作用を有している。また本剤の腎毒性, 聴器毒性は, Gentamicin (GM), Amikacin (AMK) より弱く, 神経-筋伝達抑制作用も同系薬剤の中で, 最も弱い部類に属するとされている。

今回, われわれは, 外科領域感染症 20 例に本剤を投与し, その臨床効果および副作用などについて検討を行ったので報告する。

### I. 対象患者および投与方法

対象患者は昭和 59 年 1 月から 9 月までにわれわれの 5 施設の病院に入院した外科領域感染症 20 例であり, 年齢分布は 19 歳から 79 歳におよび (平均 52.1 歳), 性別は男性 13 例, 女性 7 例であった。

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



感染症の内訳は, 浅在性化膿性疾患 11 例, 腹腔内感染症 7 例 (死腔感染 1 例を含む), 胆道感染症 2 例で, 本剤を 1 回 200 mg (力価), 1 日 2 回筋肉内に投与し, その投与期間は, 4 日~15 日間で平均は 7.9 日間であった。その間, 他の抗生剤の併用は行わなかった。

臨床成績の評価判定は各主治医の効果判定基準により行ったが、原則として下記基準に従った。すなわち、

著効：自覚的症状の改善が投与後速やかにみられた場合

有効：自覚的症状が漸次改善した場合  
やや有効：投与後、次第に症状の改善をみたが他の因子が大きく関与したと考えられた場合

無効：症状が不変もしくは増悪した場合とした。

## II. 臨床成績

疾患別にみると浅在性化膿性疾患は11例であるが、その内、症例1は感染性巨大粉瘤で、病巣から *Propionibacterium acnes* が検出され、本剤投与後、菌は消失した。症例2から8は肛門周囲膿瘍で、*E. coli* 3株、*E. faecalis* 1株、*S. aureus* 2株が分離された。菌の消長が不明であった症例6～8以外は、すべて菌の消失をみている。症例9から11は術後創部の感染で *E. faecalis*、*S. aureus*、*E. coli* が各1株ずつ分離され、2例で消失したが、臨床効果では著効1例有効1例であった。

次いで腹腔内感染症7例の内、症例12から15は、穿孔性虫垂炎による限局性腹膜炎で、すべての例で *E. coli* が分離され、本剤投与により消失をみている。他に術後腹腔内感染症は2例、死腔感染が1例みられたが、それぞれをみると、症例16は、十二指腸乳頭部癌で、脾頭十二指腸切除術後に発生した限局性腹膜炎で、MCR、CFS、TOBを投与されていたが、無効で、ドレーン排液より *P. aeruginosa* を検出した。本剤を5日間投与し、菌は不変であったが排膿が減少したことによりやや有効と判定された。症例17は、肝硬変、食道静脈瘤に対する胃噴門部切除術後に発生した腹膜炎症例で、CZX、TIPC、CBPC、CEZ、ABPC等が投与されたが無効であった。本剤を投与したところ *E. faecalis* から、*S. intermedium* への菌交代がみられたが、臨床的には無効と判定された。症例18は直腸癌腹会陰合併切除術後の会陰部死腔感染例で、DKB、ABPC、TOB、CEZ等、多種の抗生剤が用いられたが効果なく、本剤を7日間投与した。*E. faecalis* と *P. mirabilis* が治療後 *P. mirabilis* のみになり菌減少をみたものの臨床的には無効と判定した。

症例19および20はいずれも胆道感染症である。症例19は、胃癌肝門部再発による胆道閉塞のためPTCドレーンを行った例で、疼痛、発熱が持続したため、本剤を投与した。分離菌は、*A. anitratum*、*P. aeruginosa* が *S. marcescens*、*P. aeruginosa* へと変化し細菌学的に菌交代と判定、臨床的には解熱、疼痛の緩和がみられたことから有効と判定した。症例20は、総胆管結石症で総胆管切開術

およびTチューブドレーンが行われ、術後急性胆管炎を併発した症例である。PIPが投与されたが無効で、本剤投与にても臨床的に無効と判定された (Table 1)。

以上より臨床効果をまとめると、20例中、著効2例、有効12例、やや有効2例、無効4例となり、有効率は70.0%となった。特に肛門周囲膿瘍を中心とした軟部組織の感染症には有効率は87.5%と高率を示した (Table 2)。

次に分離菌別に臨床効果をみると *E. coli* に対する有効率は87.5%と高率を示したが、*P. aeruginosa* には3例中1例しか有効例は認めなかった (Table 3)。

同様に分離菌別に、細菌学的効果をみると (Table 4)、グラム陰性菌では臨床効果とほぼ一致をみたが、グラム陽性菌に対しては臨床的には有効と判定されなかった症例でも細菌学的効果では有効率が高くみられた。

本剤投与中に副作用の発現した例は症例11の発疹のみで発現率5%であった。本症例は本剤投与後3日目に全身に軽度の発疹、掻痒が出現し、投与開始後4日目に投与を中止し、翌日には発疹は消失した。

本剤投与前後の臨床検査値の推移を Fig. 2, 3 に示した。RBC, Hb, Ht は著明な変動は認めなかったが WBC については、投与前に高値を示し、投与後正常化する症例が多くみられた。GOT, GPT は、症例17で高値を示したが、基礎疾患に肝硬変があり、本剤投与との関連はないものと考えられた。また症例20でも GPT の軽度上昇をみたが、総胆管手術によるものと判断した。また症例19では Al-P, T-Bil, D-Bil の上昇をみたが、これも胃癌再発による胆道系閉塞のためと考えられ、本剤との関連を否定した。以上より、本剤による臨床検査値異常は無いものと判定した。

## III. 考 察

新しいアミノ配糖体系抗生剤 (AGs) である HAPA-B は Gentamicin B を出発原料として合成され<sup>1)</sup>、その抗菌力は AMK と類似しており、GM 耐性菌をはじめ他の AGs 耐性菌に対しても有効とされている<sup>2,3,4)</sup>。また、*S. aureus*、*E. coli*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa* や大部分の腸内細菌群にも有効とする報告が多くみられる<sup>5,6,7,8)</sup>。

われわれの臨床例では、20例中有効以上の症例は14例で、有効率は70.0%であった。これらの症例から検出した菌とその細菌学的効果をみると、肛門周囲膿瘍を中心とした *E. coli* に対する除菌率は85.7%と高く示された。また *S. aureus*、*E. faecalis* に対しても、ほぼ満足し得る結果を得た。しかし *P. aeruginosa* に対しては除菌効果はみられず、検出菌と臨床効果の関係をみても、やはり、この *P. aeruginosa* の症例には有効例は1例しか認められなかった。症例数が3例と少ないため、解析は出来ないが、基礎

Table 1 Clinical results of cases treated with HAPA-B

Case No.	Name	Age Sex	Infectious disease (Underlying disease)	Isolated organisms before after	Administration			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)			
1	Y.A.	19 ♂	Inflammatory change of giantatheroma of the neck ( - )	<u>P. acnes</u> —	200 × 2	5	2,000	Eliminated	Good	None
2	I.O.	59 ♂	Periproctal abscess ( - )	<u>S. aureus</u> —	200 × 2	5	2,000	Eliminated	Fair	None
3	T.O.	61 ♂	Periproctal abscess (Anal fistula)	<u>E. coli</u> —	200 × 2	5	2,000	Eliminated	Good	None
4	F.S.	45 ♂	Periproctal abscess (Anal fistula)	<u>E. faecalis</u> —	200 × 2	5	2,000	Eliminated	Good	None
5	S.O.	79 ♀	Periproctal abscess (Anal fistula)	<u>E. coli</u> —	200 × 2	5	2,000	Eliminated	Good	None
6	T.N.	73 ♂	Periproctal abscess (Anal fistula)	<u>S. aureus</u> N.T.	200 × 2	15	5,800	Unknown	Good	None
7	K.K.	30 ♂	Periproctal abscess (Anal fistula)	N.T. N.T.	200 × 2	15	6,000	Unknown	Good	None
8	H.M.	32 ♂	Periproctal abscess (Anal fistula)	<u>E. coli</u> N.T.	200 × 2	14	5,600	Unknown	Good	None
9	S.O.	70 ♀	Postoperative abdominal wall abscess (Transverse colon cancer)	<u>E. faecalis</u> —	200 × 2	10	4,000	Eliminated	Excellent	None
10	Y.T.	66 ♀	Postoperative wound infection (Fracture of humerus, diabetes mellitus)	<u>S. aureus</u> —	200 × 2	10	4,000	Eliminated	Good	None

N.T. : not tested

Table 1 (Continued)

Case No.	Name	Age Sex	Infectious disease (Underlying disease)	Isolated organisms before after	Administration			Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)			
11	T.M.	39 ♀	Postoperative abdominal wall abscess (Appendicitis)	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	200 × 2	4	1,600	Unchanged	Poor	skin rash
12	S.H.	49 ♀	Localized peritonitis (Perforating appendicitis)	<i>E. coli</i> —	200 × 2	5	2,000	Eliminated	Excellent	None
13	K.T.	26 ♂	Localized peritonitis (Perforating appendicitis)	<i>E. coli</i> —	200 × 2	5	2,000	Eliminated	Good	None
14	M.M.	58 ♀	Localized peritonitis (Perforating appendicitis)	<i>E. coli</i> —	200 × 2	5	2,000	Eliminated	Good	None
15	T.T.	25 ♂	Localized peritonitis (Perforating appendicitis)	<i>E. coli</i> —	200 × 2	8	3,200	Eliminated	Good	None
16	Y.T.	70 ♂	Postoperative localized peritonitis (Cancer of papilla Vateri)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	200 × 2	5	2,000	Unchanged	Fair	None
17	A.T.	58 ♂	Postoperative peritonitis (Liver cirrhosis, esophageal varix)	<i>E. faecalis</i> <i>S. intermedium</i>	200 × 2	12	4,800	Replaced	Poor	None
18	M.O.	55 ♂	Postoperative dead space infection (Rectal cancer Miles' op.)	<i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. mirabilis</i>	200 × 2	7	2,600	Partially eliminated	Poor	None
19	T.M.	59 ♂	Acute cholangitis (Obstructive jaundice due to recurrence of gastric cancer (PTCD))	<i>A. nitratum</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	200 × 2	7	2,600	Replaced	Good	None
20	M.S.	69 ♀	Postoperative cholangitis (Choledocholithiasis)	<i>P. aeruginosa</i> N.T.	200 × 2	11	4,000	Unknown	Poor	None

N.T.: not tested

Table 2 Clinical efficacy of HAPA-B

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Infection of soft tissue	8		7	1		87.5
Postoperative wound infection	3	1	1		1	66.7
Peritonitis of Postoperative intra-abdominal infection	7	1	3	1	2	57.1
Cholangitis	2		1		1	50
Total	20	2	12	2	4	70.0

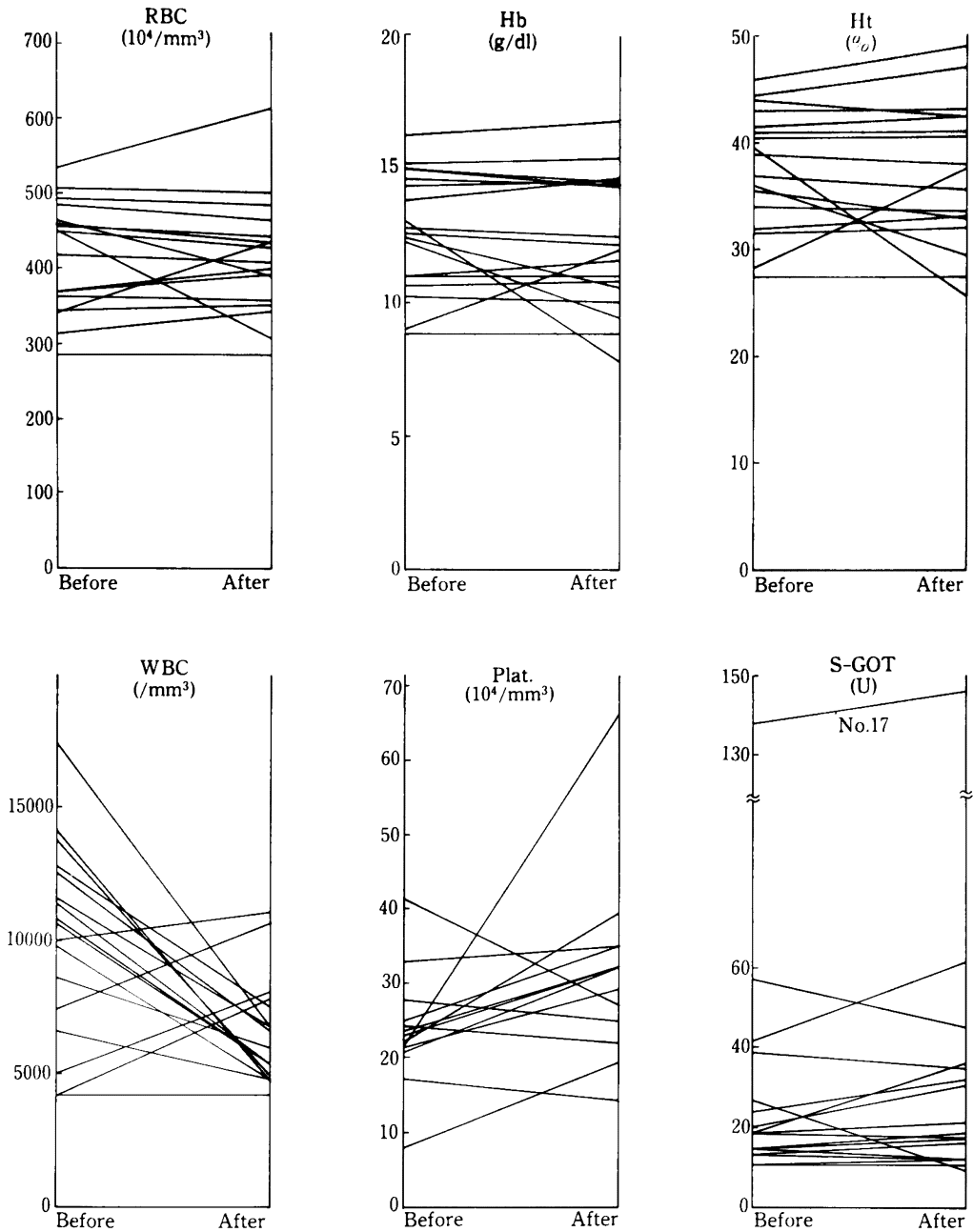
Table 3 Clinical efficacy of HAPA-B classified by isolated organisms

Isolate	No. of strains	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
<i>S. aureus</i>	3		2	1		66.7
<i>E. faecalis</i>	3	1	1		1	66.7
<i>P. acnes</i>	1		1			100.0
<i>E. coli</i>	8	1	6		1	87.5
<i>P. aeruginosa</i>	2			1	1	0
<i>E. faecalis</i> + <i>P. mirabilis</i>	1				1	0
<i>A. anitratum</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1		1			100.0

Table 4 Bacteriological efficacy of HAPA-B classified by isolated organisms

Isolate	No. of strains	Eliminated	Partially eliminated	Replaced	Unchanged	Unknown	Elimination rate (%)
<i>S. aureus</i>	3	2				1	100.0
<i>E. faecalis</i>	4	2	1	1			100.0
<i>P. acnes</i>	1	1					100.0
<i>E. coli</i>	8	6			1	1	85.7
<i>P. aeruginosa</i>	3				2	1	0
<i>P. mirabilis</i>	1				1		0
<i>A. anitratum</i>	1			1			100.0
Total	21	11	1	2	4	3	77.8

Fig. 2 Laboratory data before and after HAPA-B administration



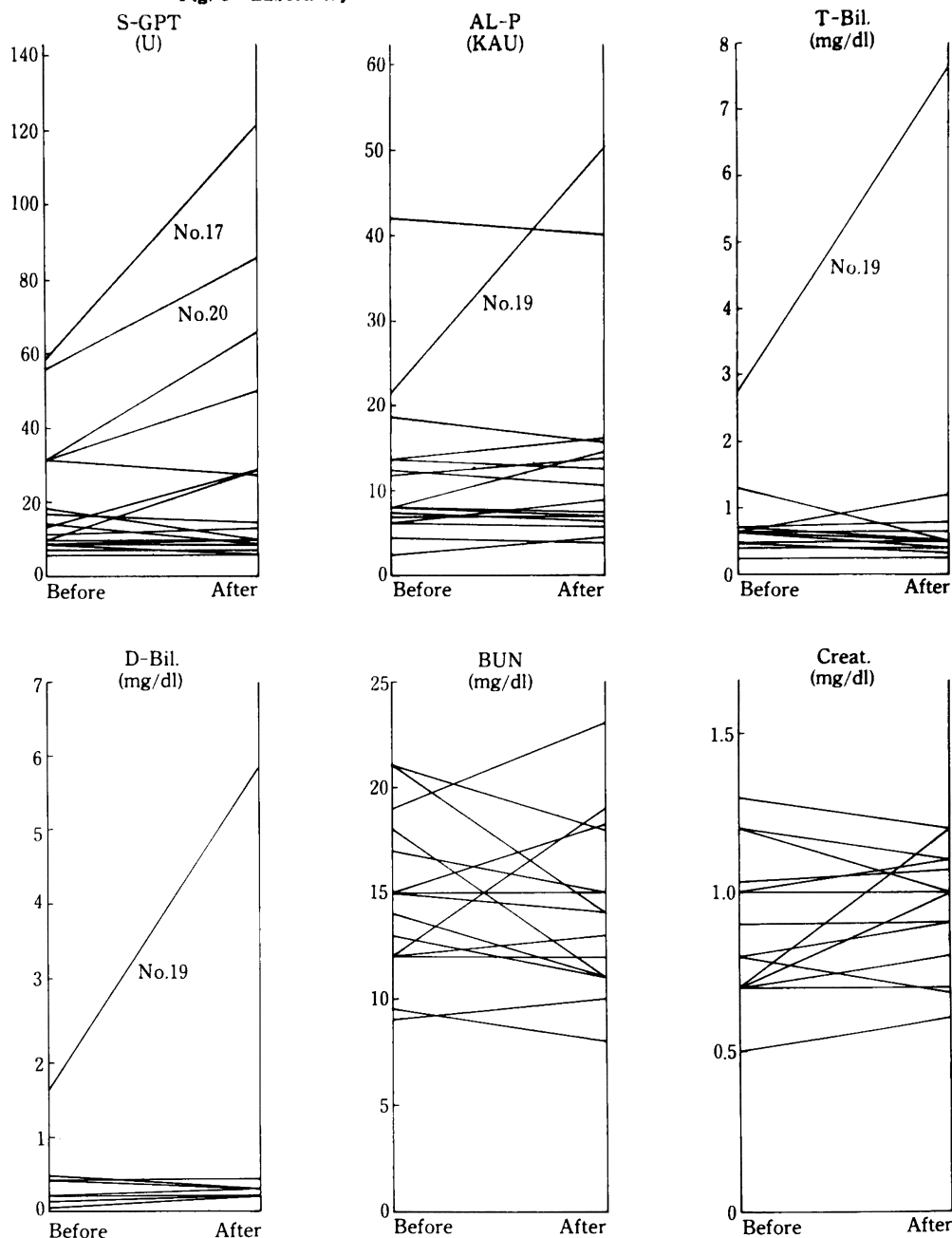
疾患の重症度，術後状態，高齢者等の宿主側の条件も充分加味せねばならないと考えられた。

副作用については特に AGs で問題となる腎毒性に関して，AMK をはじめ他の AGs に比べ，低毒性であるとされており<sup>9,10,11)</sup>，われわれの 20 例の検討においても腎毒性を示した症例はなかった。また症例 11 の発疹も軽度で投与中

止後 1 日目で消失した。本剤によると思われる検査値の異常は認めず本剤は安全性の高い薬剤と考えられた。

本剤の臨床的研究はすでに第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウム<sup>12)</sup>でも発表され，その結果をみても，またわれわれの症例の成績からみても，外科領域感染症に対する有用性は充分期待できると思われた。

Fig. 3 Laboratory data before and after HAPA-B administration



また本剤とペニシリンとの併用による相乗作用が *in vitro* で示唆されており<sup>8,13)</sup>、今後なお臨床的検討を重ねていく価値がある薬剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) 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

- 2) JONES, R. N. ; A. L. BARRY, P. C. FUCHS, T. L. GAVAN, E. H. GERLACH, H. SOMMERS & C. THORNSBERRY : 1-N-(S-3-amino-2-hydroxypropionyl) gentamicin B (Sch 21420) : a collaborative *in vitro* susceptibility comparison with amikacin and gentamicin against 12,984 clinical bacterial isolates. *Curr. Microbiol.* 1 : 359 ~ 364, 1978
- 3) WATANAKUNAKORN, C. : Comparative *in vitro* activity of a semisynthetic derivative of gentamicin B (Sch 21420) and five other aminoglycosides. *J. Antibiotics* 31 : 1063~1064, 1978
- 4) THORNSBERRY, C. ; A. L. BARRY, R. N. JONES, C. N. BAKER, R. E. BADAL & R. R. PACKER : Comparison of *in vitro* activity of Sch 21420, a gentamicin B derivative, with those of amikacin, gentamicin, netilmicin, sisomicin and tobramycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 18 : 338~345, 1980
- 5) YU, P. K. W. & J. A. WASHINGTON II: *In vitro* evaluation of a semisynthetic derivative of gentamicin B (Sch 21420). *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 13 : 891~892, 1978
- 6) KABINS, S. A. & C. NATHAN : *In vitro* activity of Sch 21420, derivative of gentamicin B, compared to that of amikacin. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 14 : 786~787, 1978
- 7) 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
- 8) SANDERS, C. C. ; W. E. SANDERS, Jr. & R.V. GOERING : *In vitro* studies with Sch 21420 and Sch 22591 : activity in comparison with six other aminoglycosides and synergy with penicillin against *Enterococci*. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 14 : 178 ~ 184, 1978
- 9) MILLER, G. H. ; P. J. S. CHIU & J. A. WAITZ : Biological activity of Sch 21420, the 1-N-S-a-hydroxy- $\beta$ -aminopropionyl derivative of gentamicin B. *J. Antibiotics* 31 : 688 ~ 696, 1978
- 10) 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. Agents Chemoth.* 16 : 491 ~ 494, 1979
- 11) 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
- 12) 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
- 13) SCHAFFER F. & C. W. NORDEN : Activity of amikacin, gentamicin and Sch 21420 when combined with carbenicillin or piperacillin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol.* 28 : 253 ~ 256, 1982



## CLINICAL EVALUATION OF HAPA-B IN THE SURGICAL FIELD

JUN OTA, YASUSHI OKUYAMA, TETSUO TAGUCHI

Department of Oncologic Surgery, the Research Institute for Microbial Diseases,  
Osaka University

TAKASHI OKUMURA

Department of Surgery, Nishinomiya Kaisei Hospital

AKIRA YAMAGUCHI

Department of Surgery, Hoshigaoka Kohseinenkin Hospital

KAZUYOSHI TOMITA, SEIICHI MATSUNAGA

Department of Surgery, Shinsenri Hospital

ATSUSHI ITOH, HIROSHI YAMANISHI

Department of Surgery, Osaka Rohsai Hospital

HAPA-B, a new semisynthetic aminoglycoside, was employed in the treatment of various infectious diseases encountered in the surgical field, and clinical efficacy of the drug was investigated. HAPA-B was administered to a total of 20 patients. Two hundred mg of HAPA-B was administered twice a day for 4~15 days by intramuscular injection. The patients who were subjects of evaluation of the efficacy of HAPA-B consisted of 8 cases of infection of soft tissue, 3 cases of postoperative wound infection, 7 cases of peritonitis or postoperative intraabdominal infection (including perineal dead space infection after Miles' op. ) and 2 cases of cholangitis.

The clinical results were excellent in 2 patients, good in 12, fair in 2, poor in 4 and the efficacy rate was 70.0%.

As side effect drug eruption was found in only one case, but no adverse reactions on clinical laboratory findings attributable to the drug were observed.

Therefore, HAPA-B is thought to be a useful drug in the surgical field.