

外科領域における HAPA-B の基礎的臨床的検討

横山 隆・三好 信和・市川 徹・児玉 節

広島大学医学部第一外科

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い、次の結果を得た。

1. 抗菌力

S. aureus, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* に対して良好な抗菌力を示し、*P. aeruginosa*, *M. morgani*, *Acinetobacter* に対しても比較的良好的な抗菌力を示した。全般的には AMK よりやや良好又はほぼ同等の抗菌力であり、GM よりやや劣っていた。しかし、GM 耐性菌の一部にも抗菌力を有していた。

2. 臨床

外科的感染症 8 例に本剤を 1 日 2 回、1 回 200 mg 筋注する事により、著効 1 例、有効 5 例、無効 2 例、有効率 75% の成績を得た。又副作用として特記すべきものは認めなかった。

HAPA-B は Gentamicin B の 1 位の NH₂ 基に hydroxyamino-propionyl 基を導入し得られたアミノ配糖体系抗生剤で、グラム陽性菌及び陰性菌に対し幅広い抗菌力を有し、且つ近時その増加が問題となってきた GM 耐性菌に対しても抗菌力を有するとされている。又、アミノ配糖体系抗生剤の副作用として、その使用上問題となる腎毒性、聴器毒性も、AMK よりさらに低いとされており、複数菌感染が多く、且つ重篤化しやすい外科領域の感染症に対しても、比較的 safely に使用しうる抗生剤と考えられる。

我々は今回、この HAPA-B の供与を受け、外科病巣分離菌に対する本剤の抗菌力を検討すると同時に外科的感染症患者に投与し、臨床成績について検討を行ったので報告する。

I. 方法ならびに成績

1. 試験管内抗菌力

昭和 58 年 10 月から昭和 59 年 4 月までに広島大学第一外科において、入院患者病巣から分離した *S. aureus* 9 株、*S. epidermidis* 11 株、*E. faecalis* 32 株、*E. coli* 24 株、*K. pneumoniae* 11 株、*E. cloacae* 7 株、*M. morgani* 9 株、*P. aeruginosa* 21 株、*Acinetobacter* 4 株について HAPA-B の最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) を測定した。また対照薬剤として Gentamicin (GM) と Amikacin (AMK) を用い MIC を比較した。MIC 測定の方法は日本化学療法学会 MIC 小委員会の定める方法に従った²⁾。なお培地は感受性ディスク用培地 (栄研 K. K.) を使用。接種菌量は 10⁶ cells/ml である。

S. aureus 9 株に対する HAPA-B の MIC は Fig. 1 の如く、1.56 ~ 12.5 µg/ml に分布し、peak は 3.13 µg/ml

と比較的良好的な抗菌力を示した。他剤と比較すると AMK とほぼ同様であり、GM では二峰性の分布を示したが、前方の peak は HAPA-B より低い MIC であった。

S. epidermidis 11 株では Fig. 2 の如く HAPA-B の MIC は 0.78 ~ 100 µg/ml と幅広い分布を示したが、peak は 1.56 µg/ml と良好的な抗菌力を示した。他剤と比較すると、AMK よりやや良好、GM は *S. aureus* と同様に二峰性の分布を示した。

E. faecalis 32 株に対する HAPA-B の MIC の分布は Fig. 3 の如く、6.25 ~ 100 µg/ml 以上に分布し、その peak は 100 µg/ml 以上にあり、ほとんどが耐性であった。他剤に比較すると、GM より劣るが AMK とほぼ同様であった。

E. coli 24 株に対する HAPA-B の MIC の分布は Fig. 4 の如く、0.78 ~ 12.5 µg/ml に分布するものの 1.56 µg/ml に peak を有し、良好的な抗菌力と考えられた。他剤に比較すると GM よりやや劣り、AMK よりやや優れていた。

K. pneumoniae 11 株に対する HAPA-B の MIC の分布は Fig. 5 の如く、0.78 及び 1.56 µg/ml にほとんどの株が属し、良好的な抗菌力を示した。他剤に比較すると GM よりやや劣り、AMK よりやや優れていた。

E. cloacae 7 株に対する HAPA-B の MIC の分布は Fig. 6 の如く、ほとんどの株が 6.25 µg/ml 以下に分布し、良好的な抗菌力を示した。他剤と比較すると、AMK とほぼ同等であったが GM では 12.5 µg/ml 以上に分布する株が半数以上に認められ、耐性菌が存在していた。

M. morgani 9 株に対する HAPA-B の MIC の分布は Fig. 7 の如く、3.13 ~ 25 µg/ml に分布し、MIC の peak は

Fig.1 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus*

10⁶cfu/ml

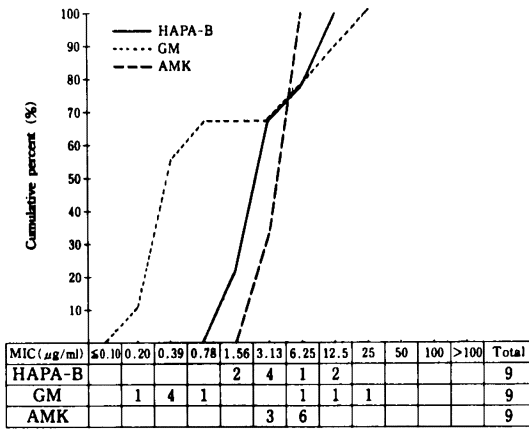


Fig.2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis*

10⁶cfu/ml

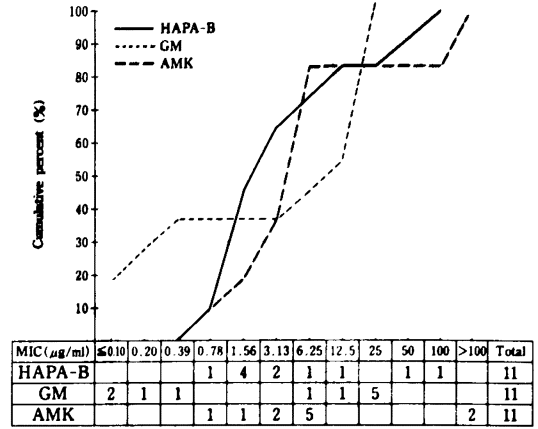


Fig.3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. faecalis*

10⁶cfu/ml

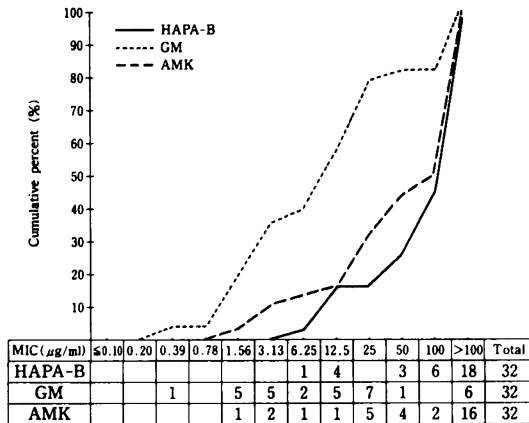
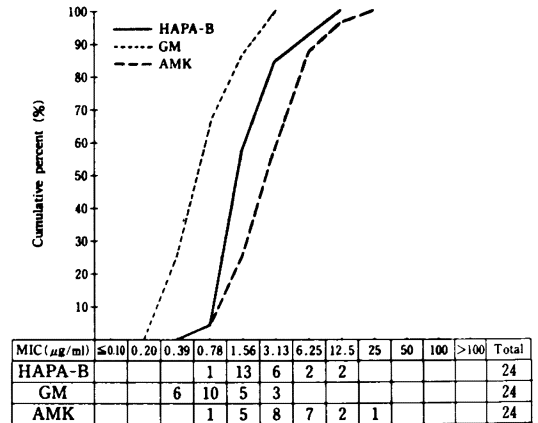


Fig.4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli*

10⁶cfu/ml



12.5 μg/ml と比較的高値を示した。他剤と比較すると GM よりやや劣り、AMK とほぼ同等の抗菌力を示した。

P. aeruginosa 21 株に対する HAPA-B の MIC の分布をみると Fig.8 の如く、MIC の peak は 12.5 μg/ml であった。他剤と比較すると GM より 2~3 濃度段階、AMK より 1 濃度段階抗菌力が劣っていた。

Acinetobacter 4 株に対する HAPA-B の MIC の分布は Fig.9 の如く、1.56~25 μg/ml と幅広い分布を示すものの、本剤が臨床的に効果を期待しうる MIC であると考えられた。他剤と比較すると、GM よりやや優れ、AMK と同等と考えられた。

2. 臨床成績

臨床投与例は当科に入院した外科的感染症患者 8 名に投与した。年齢は 15 歳から 75 歳に及び、HAPA-B の 1 回投

与量は 200 mg で、これを 1 日 2 回筋注した。投与期間は 2~8 日で、総投与量は 600~3200 mg であった。

投与症例の疾患をみると、腹腔内膿瘍 2 例、急性虫垂炎及び虫垂穿孔性腹膜炎各 1 例、創感染 2 例、敗血症 1 例、術後肺炎 1 例であった。

これらの症例につき、効果判定は次の如き基準に従った。
著効 (≡)：投与後 48 時間以内に著しい症状の改善をみたもの

有効 (+)：投与後次第に症状の改善をみたもの
やや有効 (++)：投与後次第に改善したが、他の因子が大きく関与したと考えられるもの

無効 (-)：症状の不変もしくは増悪したもの
結果は Table 1 の如く、腹腔内膿瘍有効 1 例、無効 1 例、創感染有効 2 例、虫垂穿孔性腹膜炎有効 1 例、虫垂炎

Fig.5 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae*

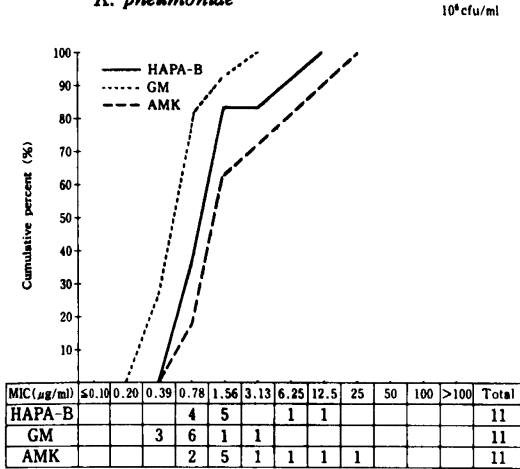


Fig.6 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae*

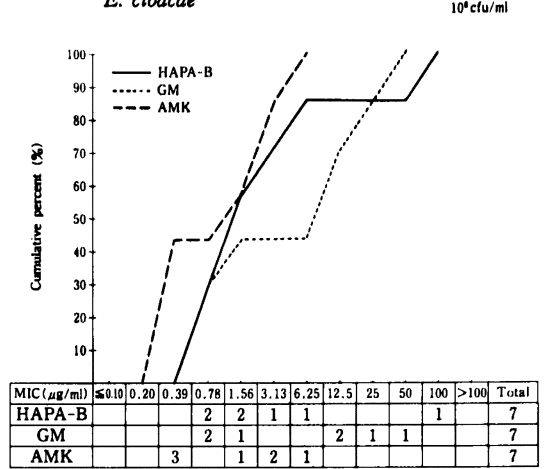


Fig.7 Sensitivity distribution of clinical isolates *M. morgani*

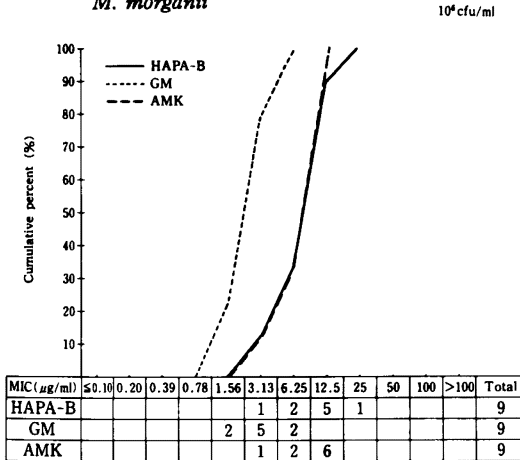
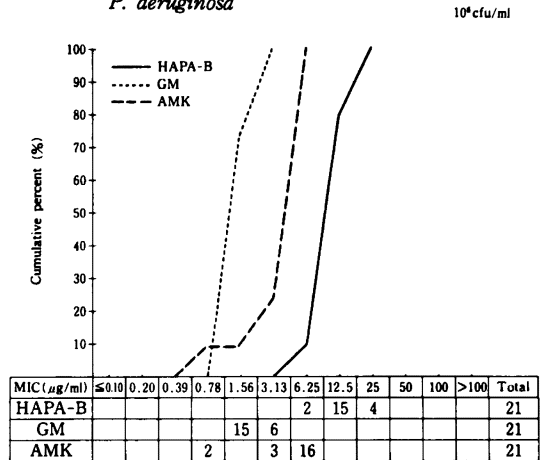


Fig.8 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa*



無効1例，敗血症著効1例，術後肺炎有効1例の成績であった。

全体として著効1例，有効5例，無効2例，有効率75%であった。虫垂炎の無効例では膿から *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* を検出，2日間投与するも発熱持続し無効と判定した。*P. aeruginosa* ではMICがやや高いので，投与量，投与間隔の工夫が必要であったと考えられる。腹腔内膿瘍の無効例は長期間続いた膿瘍であり，且つ性器との交通があったため，病巣への薬剤の移行が不十分で効果が発揮出来なかったためと考えられ，他剤と変更するも無効であった。

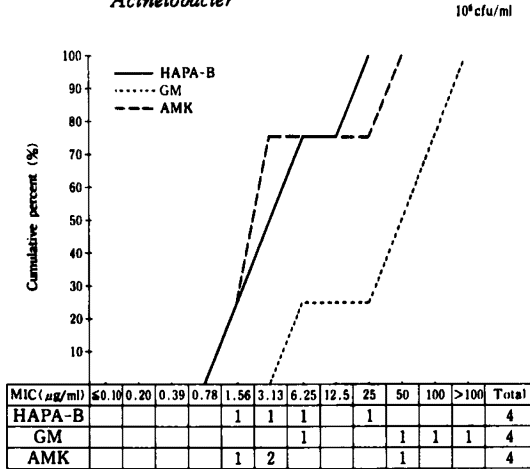
副作用として，自他覚所見，末梢血所見，血液生化学検査を行い検討したが，自他覚所見では異常を認めなかった。投与前後の検査値の変動については Fig.10 に示した。末

梢血所見ではいずれも本剤によると思われる異常所見は認めなかった。S-GOT, S-GPT で投与後上昇した症例を認めたが，これは症例3で，原疾患は食道癌，投与前から上昇があり，本剤に起因するものではないと考えられた。BUN, Creatinine で1例上昇を認めたが，これは症例7で，原疾患は食道癌，非治療切除例で，術後全身状態の悪化を来たしたもので，本検査値の異常は原疾患の悪化に伴う変化であり，本剤に起因するものではないと考えられた。その他の検査所見に特記すべき異常を認めなかった。

II. 考 按

現在，外科入院患者の感染病巣から分離される細菌の多くはグラム陰性桿菌であり³⁾，殊に腹部外科領域において

Fig.9 Sensitivity distribution of clinical isolates
Acinetobacter



この傾向が顕著である⁴⁾。従って、起炎菌の面から考えると、アミノ配糖体系抗生剤の投与は、その抗菌スペクトラムからみて望ましい。しかしながら、アミノ配糖体系抗生剤はその有効域と毒性域が狭く、殊に腎毒性、聴器毒性は重症感染症を有する症例にとっては重要な問題で、その毒性の軽減が必要である。今ひとつの問題は、最近アミノ配糖体系抗生剤の使用頻度の増加と共に増してきた耐性菌の問題である⁵⁾。

これらの問題をふまえて、アミノ配糖体系抗生剤が外科的感染症の治療に際して、単独で使用される事が少なく、むしろ β -lactam 剤との併用により、その効果⁶⁾を期待して投与される場合を多くしているものと考ええる。

今回開発された HAPA-B はこの点からみると、腎毒性、聴器毒性は AMK よりさらに弱く、GM 耐性菌に対しても有効とされており、注目すべき薬剤と考えられた。

そこで我々は本剤の外科病巣分離菌に対する抗菌力を GM, AMK と比較すると共に、外科的感染巣を有する患者に投与し、その臨床効果の検討を行った。

外科病巣分離菌では HAPA-B は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* には良好な抗

菌力を示し、*Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, *M. morgani* にも比較的良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると、一般的に AMK よりやや良好又はほぼ同等の抗菌力を認め、GM よりやや劣るが、*E. cloacae*, *Acinetobacter* 等の一部に認められた GM 耐性菌にも比較的良好な MIC を示したものがあつた。

臨床投与例の検討では 8 例に投与したが、症例数が少なく、明確な事は述べられないが、著効 1 例、有効 5 例、無効 2 例と、有効率 75% という良好な成績であつた。投与症例の検討からすると、200 mg 1 日 2 回投与で、その抗菌力からみて、腹腔内感染、創感染等にはかなりの効果が期待出来るものと考えられた。副作用として検討した自他覚的所見、血液検査では、本剤に起因すると思われる副作用は認めなかつた。

以上の検討から HAPA-B はグラム陰性桿菌を主体とする外科的感染症に対して、かなり有用な薬剤であると考えられた。

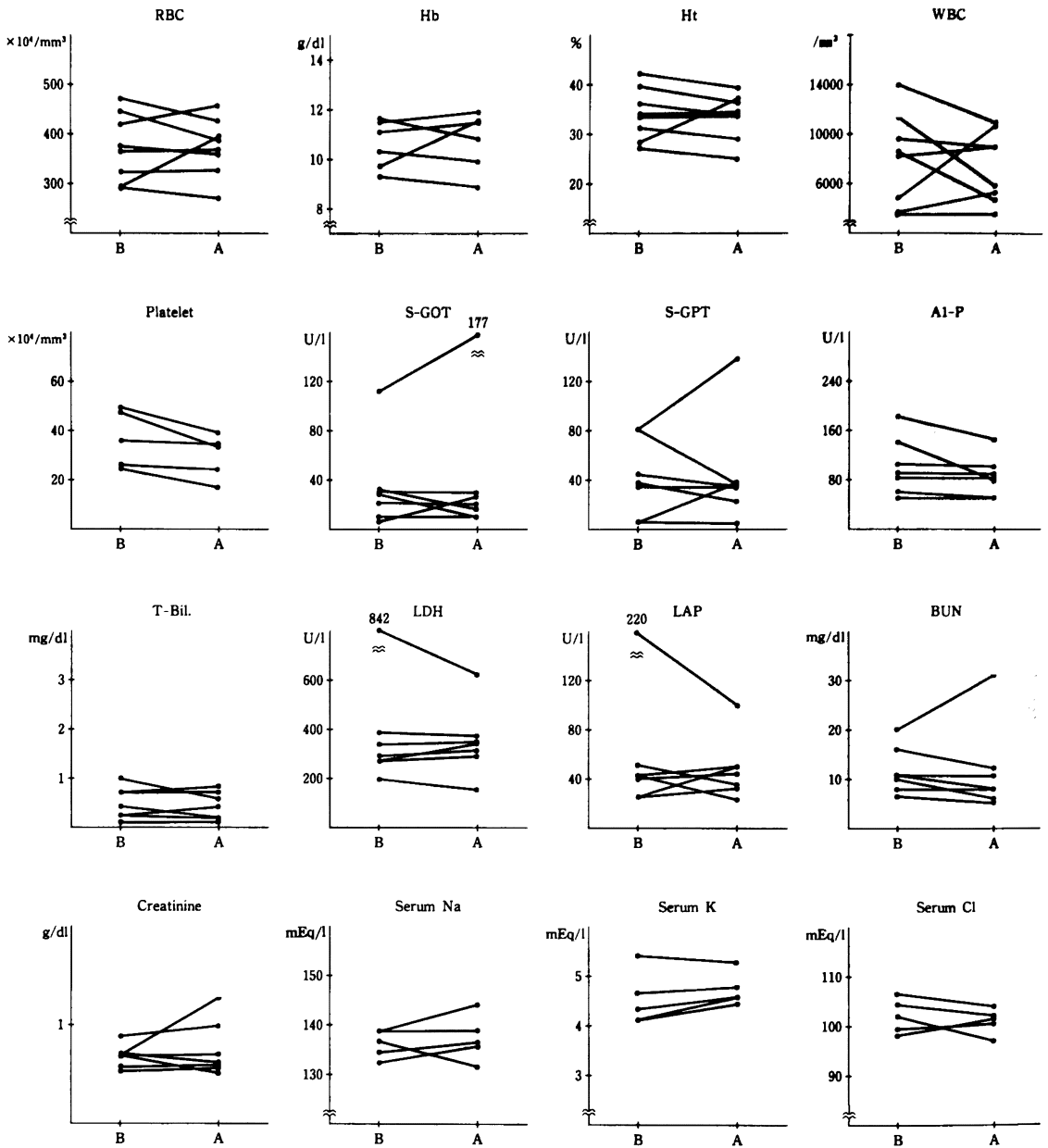
文 献

- 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
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29(1)：76～79, 1981
- 3) 横山 隆：外科感染症の現状。広島医学 37：1327～1336, 1984
- 4) 横山 隆, 三好信和, 児玉 節, 竹末芳生：腹腔内感染の起炎菌よりみた抗生剤選択法の検討。腹部救急診断の進歩 4：153～158, 1985
- 5) 岩永正明, 鈴木 滋, 田中 寛, 小張一峰：ゲンタマイシン耐性菌の研究。Chemotherapy 26：30～33, 1978
- 6) 中沢昭三, 大槻雅子, 西野武志, 中尾雅文：緑膿菌に対する合成ペニシリンとアミノ配糖体系抗生物質との併用に関する細菌学的研究。Chemotherapy 23：3201～3209, 1975

Table 1 Clinical results of HAPA-B administration

Case No.	Age Sex	Infectious disease	Basic disease	Detected organism		HAPA-B administration			Clinical course	Effects	Side effects
				Before	After	Daily dose	Days	Total Dosage			
1	15 F	Localized peritonitis due to appendicitis		Unknown	Unknown	200mg X2	4	1600mg	General condition improved, Fever dropped gradually	(#)	-
2	30 M	Tube sepsis	Crohn's disease	Unknown	Unknown	200mg X2	5	2000mg	Fever dropped within 24 hr	(##)	-
3	75 F	Postoperative wound infection	Cancer of esophagus	Unknown	Unknown	200mg X2	5	2000mg	Local finding improved	(#)	-
4	31 F	Intraabdominal abscess	Pyosalpingitis	Unknown	<i>S. aureus</i>	200mg X2	6	2200mg	Pus discharge continued, Fever not dropped	(-)	-
5	34 F	Acute appendicitis	Ileus due to gall stone	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	Unknown	200mg X2	2	600mg	Fever not dropped	(-)	-
6	61 F	Wound infection	Cancer of esophagus	<i>E. cloacae</i>	Decreased	200mg X2	5	2000mg	Pus discharge decreased	(#)	-
7	71 F	Postoperative pneumonia		Unknown	Unknown	200mg X2	8	3200mg	Leucocytosis improved, Clinical symptom improved	(#)	-
8	69 M	Intraabdominal abscess	Panperitonitis due to intestinal perforation	<i>M. morgani</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	200mg X2	8	3200mg	Pus discharge decreased, Leucocytosis improved	(#)	-

Fig.10 Laboratory findings before and after HAPA-B administration



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

TAKASHI YOKOYAMA, NOBUKAZU MIYOSHI,
TORU ICHIKAWA and TAKASHI KODAMA
First Department of Surgery,
Faculty of Medicine, University of Hiroshima

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

1. Antibacterial activity

Generally HAPA-B was slightly superior or equal to AMK, and inferior to GM. But HAPA-B exhibited a good activity against some of GM-resistants.

2. Clinical results

HAPA-B was administered to 8 patients with surgical infections intramuscularly at a daily dose of 400 mg. The overall clinical efficacy was excellent in one case, good in 5 cases and poor in 2 cases, the overall effectiveness rate being 75%.

No side effect was recognized.