

## 産婦人科領域における HAPA-B の基礎的・臨床的検討

高瀬善次郎・三好 敏裕・藤原 道久  
 中山 雅人・河本 義之・白藤 博子  
 川崎医科大学産婦人科学教室

新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質 HAPA-B について産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行い、次のような結果を得た。

1) HAPA-B の MIC (100 倍希釈接種菌量) のピーク値は *S. aureus* および *S. faecalis* に対してはそれぞれ 1.56, 100  $\mu\text{g/ml}$  であった。*E. coli* および *K. pneumoniae* に対しては 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , *S. marcescens* に対しては 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , *P. mirabilis* および *P. aeruginosa* に対しては 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , *P. vulgaris* に対しては 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。

2) 母体に HAPA-B 200 mg 筋注した際の母体血清中濃度は 46 分後に 14  $\mu\text{g/ml}$ , 臍帯血清中濃度は 1 時間 22 分および 5 時間 17 分後に 7.1  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値を示した。羊水中濃度は 4 時間 6 分後に 3.5  $\mu\text{g/ml}$  を示した。また、新生児血中残存濃度および母乳中移行は全例測定限界値以下であった。

3) 臨床はわずか 3 例にすぎないが、子宮旁結合織炎、腎盂腎炎、膀胱炎の各 1 例に HAPA-B 200 mg を 1 日 2 回、5~8 日間筋注投与し、有効 1 例、無効 1 例、不明 1 例であり、本剤投与によると思われる副作用および臨床検査値の異常は、認められなかった。

HAPA-B は米国シリング社によって創製され、東洋醸造㈱とエッセクス日本㈱で共同開発されたアミノ配糖体系抗生物質である。化学構造は Fig.1 に示すように、Gentamicin B の 1 位の  $\text{NH}_2$  基に hydroxyaminopropionyl 基を有しており、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示し、かつ殺菌的である。

今回、本剤について産婦人科領域での基礎的・臨床的検討を行い、いささかの知見を得たので報告する。

## I. 材料と方法

## 1. 抗菌力

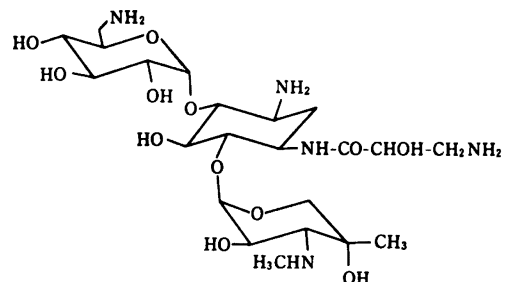
当教室保存の臨床分離株 368 株 (*S. aureus* 50 株, *S. faecalis* 40 株, *E. coli* 50 株, *K. pneumoniae* 50 株, *P. mirabilis* 50 株, *P. vulgaris* 28 株, *S. marcescens* 50 株, *P. aeruginosa* 50 株) について、日本化学療法学会標準法に従い、寒天平板希釈法で最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお接種菌量は原液および 100 倍希釈とした<sup>2)</sup>。また、同時に Amikacin (AMK), Dibekacin (DKB), Gentamicin (GM) の MIC を測定し、比較検討した。

## 2. 各種移行濃度

母体に HAPA-B 200 mg を筋注した際の母体血清中濃度、臍帯血清中濃度、新生児血中残存濃度および母乳中への移行について検討した。

濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



1-N-[(2S)-3-amino-2-hydroxypropionyl]-4-O-(6-amino-6-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-6-O-[3-deoxy-4-C-methyl-3-(methylamino)- $\beta$ -L-arabinopyranosyl]-2-deoxystreptamine

薄層カップ法とし、培地には Nutrient Agar を使い、標準曲線の作成には 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。なお、新生児血中残存濃度の測定には paper disk 法を用いた。

## 3. 臨床

昭和 59 年 5 月から 7 月までに当科に入院した患者 3 名で、年齢は 38~56 歳である。

対象疾患は子宮旁結合織炎、腎盂腎炎、膀胱炎の 3 例であり、投与方法は HAPA-B を 1 回 200 mg, 1 日 2 回, 5~8 日間筋注した。臨床効果の判定は次の基準に従った。

Fig.2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* (50 strains)

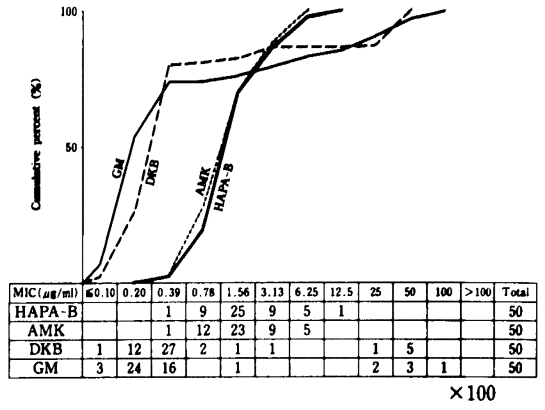
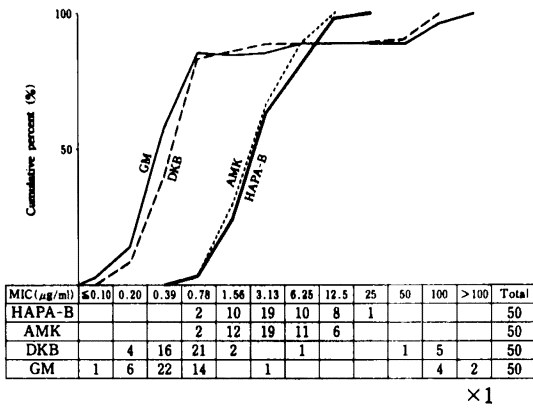


Fig.3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. faecalis* (40 strains)

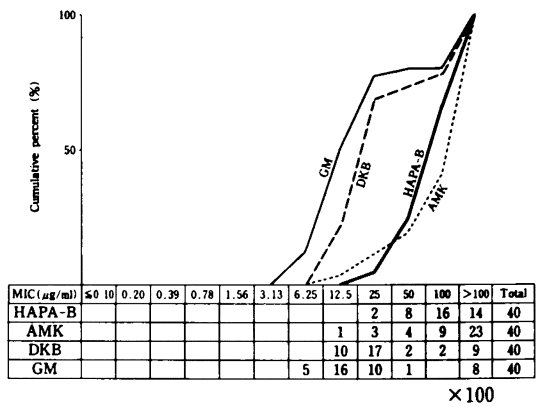
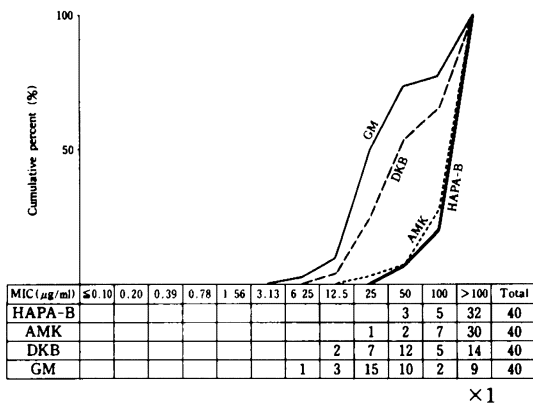


Fig.4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (50 strains)

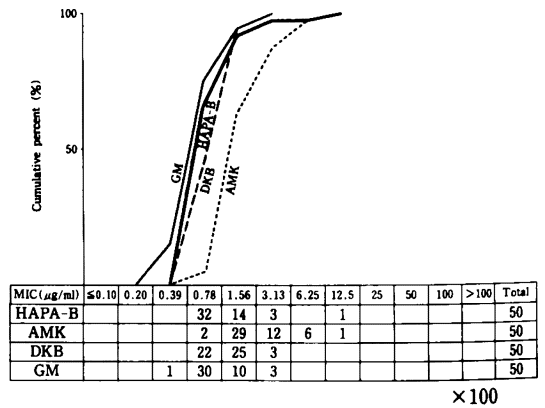
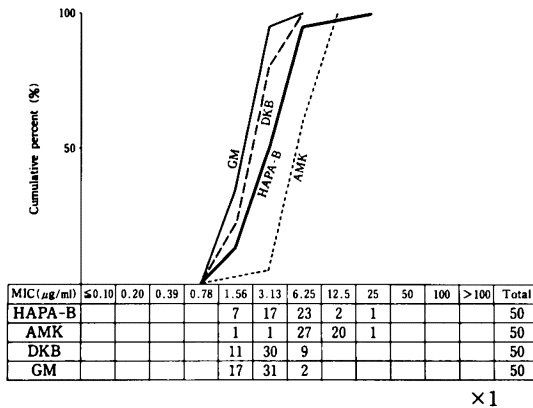
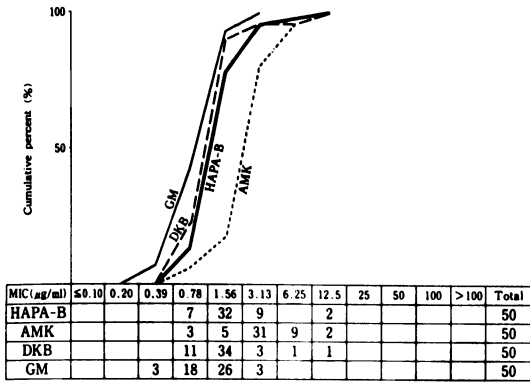
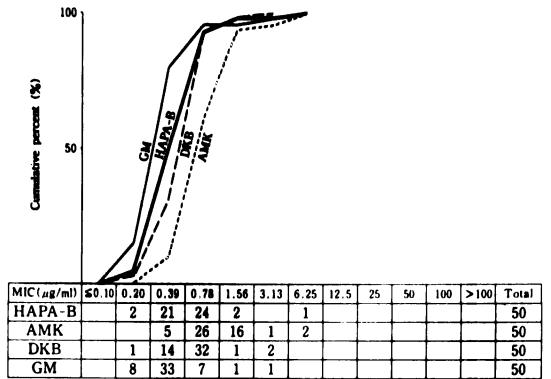


Fig.5 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (50 strains)

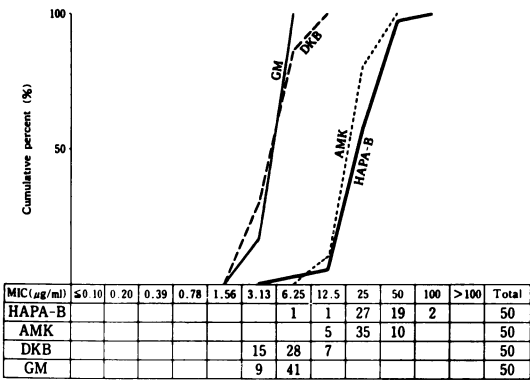


×1

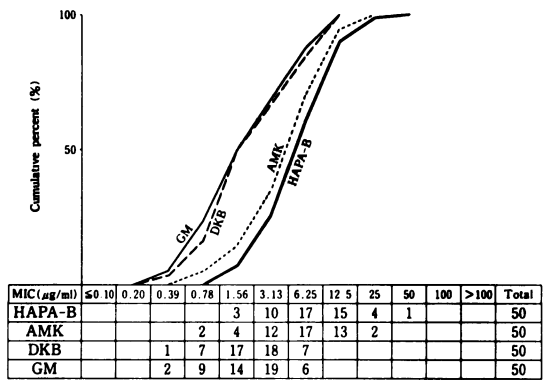


×100

Fig.6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* (50 strains)

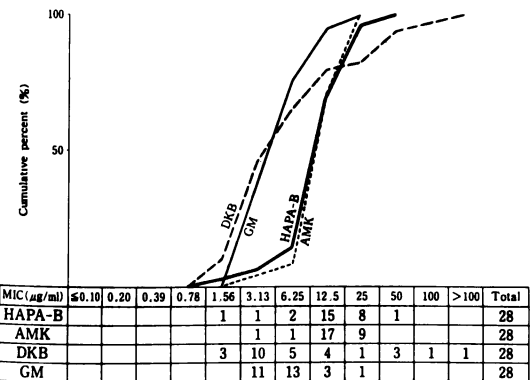


×1

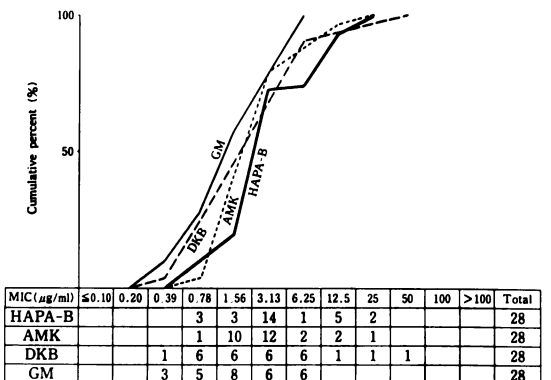


×100

Fig.7 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (28 strains)



×1



×100

Fig.8 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (50 strains)

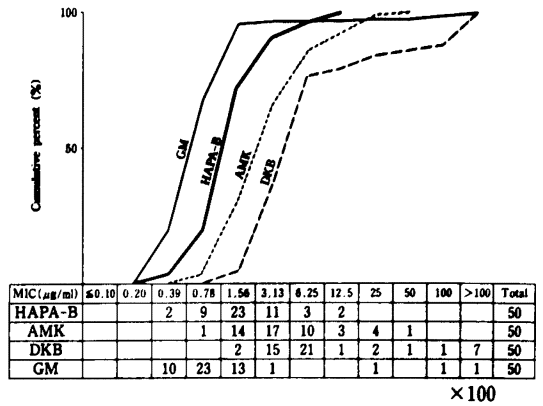
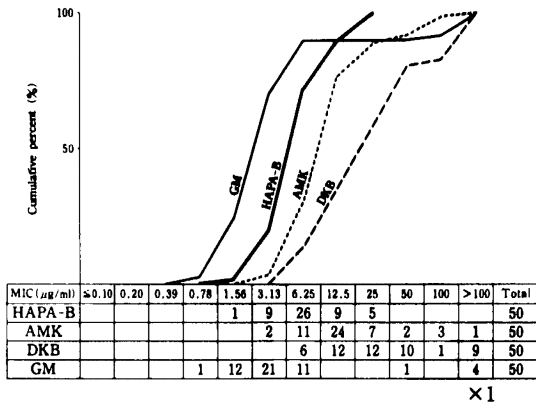
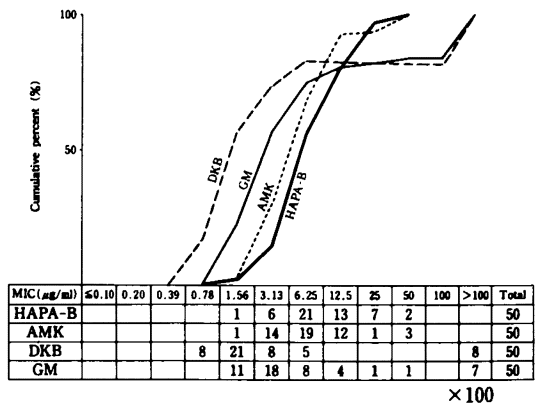
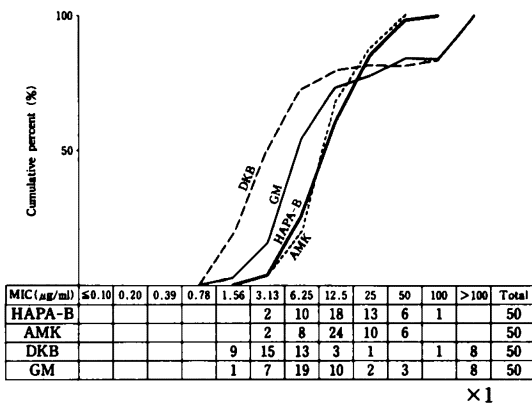


Fig.9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (50 strains)



著効：主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し、治療に至った場合。

有効：主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治療に至った場合。

無効：主要自他覚症状が3日経過しても改善されない場合。

II. 成績

1. 抗菌力

臨床分離株の感受性分布を Fig. 2～9 に示した。

*S. aureus* に対する本剤の MIC のピーク値は、原液および 100 倍希釈時でそれぞれ 3.13, 1.56 μg/ml で、AMK と同程度であり、DKB, GM より劣っていた。

*S. faecalis* に対する本剤の MIC のピーク値は、原液では

AMK, DKB 同様 100 μg/ml 以上であった。100 倍希釈でも 100 μg/ml で、DKB, GM より劣っていた。

*E. coli* に対する本剤の MIC のピーク値はそれぞれ 6.25, 0.78 μg/ml で、AMK, DKB, GM とほぼ同程度であった。

*K. pneumoniae* に対する本剤の MIC のピーク値はそれぞれ 1.56, 0.78 μg/ml で、他剤とほぼ同程度であった。

*P. mirabilis* に対する本剤の MIC のピーク値はそれぞれ 25, 6.25 μg/ml で、AMK と同程度であり、DKB, GM より劣っていた。

*P. vulgaris* に対する本剤の MIC のピーク値はそれぞれ 12.5, 3.13 μg/ml で、AMK と同程度であり、GM より劣っていた。

*S. marcescens* に対する本剤の MIC のピーク値はそれぞれ 6.25, 1.56 μg/ml で、AMK, DKB より優れ、GM より

Table 1 Transference from maternal serum to umbilical cord serum and amniotic fluid after intramuscular administration of 200mg of HAPA-B

( $\mu\text{g/ml}$ )

Time	Maternal serum		Umbilical cord serum		Amniotic fluid	
	Conc.	Mean	Conc.	Mean	Conc.	Mean
16'	8.4		2.0		ND	
46'	5.0	} 9.5	1.8	} 2.15	ND	
46'	14		2.5		ND	
1'18'	7.1	} 9.55	5.0	} 5.33		} 0.63
1'20'	7.1		5.0			
1'22'	12		7.1		0.25	
1'30'	12		4.2		1.0	
1'40'	7.1		2.0		0.56	
2'15'	5.0					
3' 2'	4.2	} 2.18	2.0	} 3.23	1.0	} 0.72
3'25'	1.25		4.2		0.39	
3'29'	1.1		3.5		0.78	
4' 6'	2.0		3.5		3.5	
4'57'	1.25		2.5		1.25	
5'17'	3.5		7.1			
5'50'	0.62		2.2		0.62	
7'24'	0.56		1.0		1.6	

assay limit  $0.156\mu\text{g/ml}$

Table 2 Transference to neonatal blood after intramuscular administration of 200mg of HAPA-B

Time after injection	Umbilical cord serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	3'	6'	9'	12'	24'
16'	2.0	ND	ND	ND	ND	ND
1'22'	7.1	ND	ND	ND	ND	ND
1'30'	4.2	ND	ND	ND	ND	ND
3'25'	4.2	ND	ND	ND	ND	ND
3'29'	3.5	ND	ND	ND	ND	ND

assay limit  $0.625\mu\text{g/ml}$

Table 3 Transference to mother's milk after intramuscular administration of 200mg of HAPA-B

Case \ Time	1'	2'	3'	4'	5'	6'
A	ND	ND	ND	ND	ND	ND
B	ND	ND	ND	ND	ND	ND
C	ND	ND	ND	ND	ND	ND
D	ND	ND	ND	ND	ND	ND
E	ND	ND	ND	ND	ND	ND

assay limit  $0.156\mu\text{g/ml}$ 

Fig.10 Transference from maternal serum to umbilical cord serum and amniotic fluid after intramuscular administration of 200mg of HAPA-B

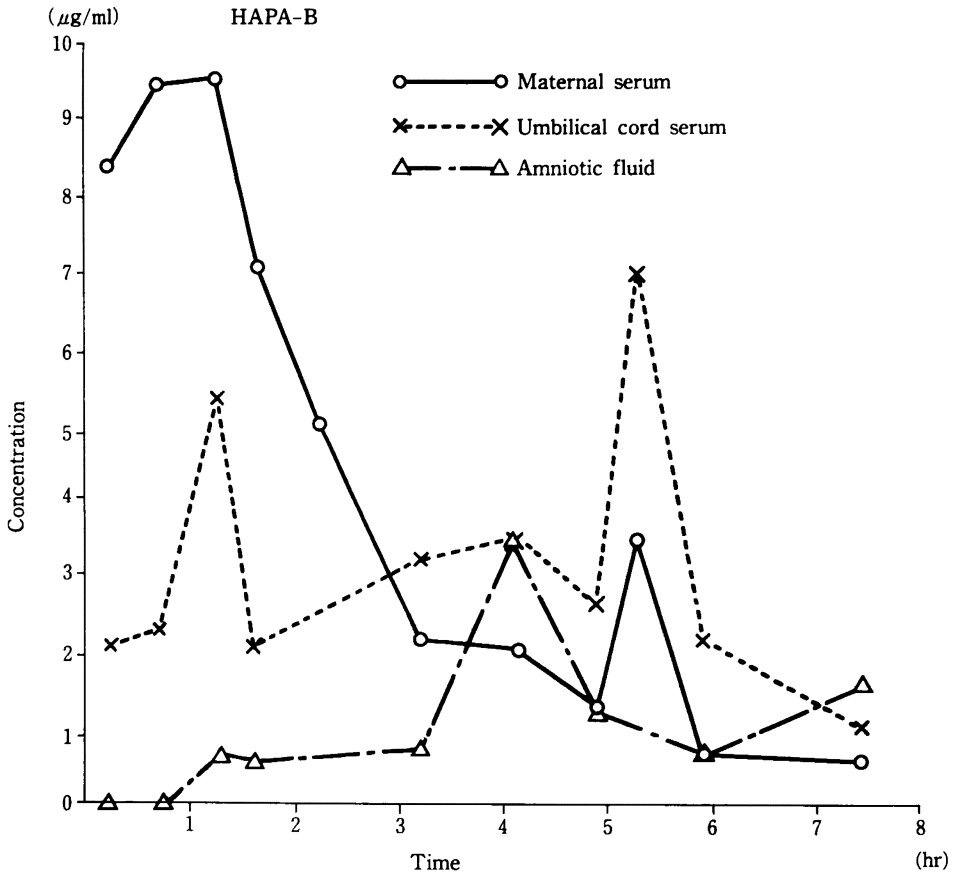


Table 4 Clinical effect of HAPA-B

Case No.	Age	Diagnosis	Organism	Sensitivity	Administration			Clinical effect	Side effect	Remarks
					Daily dose (mg)	Route	Duration (days)			
1	38	Parametritis (Post Op. Adenomyosis)			200×2	IM	5	Poor	(-)	
2	42	Pyelonephritis (Post Op. myoma uterus)	<i>E. coli</i>	GM(##) AMK(##) ABPC(-) PIPC(+) CEZ(##) CMX(##)	200×2	IM	5	Good	(-)	Bacterial count 10 <sup>8</sup> → 10 <sup>0</sup>
3	56	Cystitis (Cervical Ca of the uterus)	1) <i>E. coli</i> 2) <i>A. hydrophilia</i> 3) <i>A. calcoaceticus</i> 4) <i>S. faecalis</i>	GM AMK TOB (##) (##) (##) (##) (##) (##) (##) (##) (##) (##) (##) (##)	200×2	IM	8	Unknown	(-)	Vesico-Vagino-rectal fistula

Table 5 Laboratory findings before and after HAPA-B administration

Case No.	B* or A	Hematology										Liver function				Renal function		
		RBC ×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	Hb g/dl	Ht %	WBC /mm <sup>3</sup>	WBC fraction(%)				Plate. ×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	GOT IU/1	GPT IU/1	AI-P IU/1	T-Bil. mg/dl	BUN mg/dl	S-Cr. mg/dl		
						Eosino.	Baso.	N-st.	N-seg.								Lympho.	Mono.
1	B	418	12.6	37.9	14,500	0	0	6	80	11	3	-	17	23	62	0.4	13	0.8
	A	413	12.1	36.8	8,600	7	2	8	42	38	3	-	11	12	64	0.4	12	0.7
2	B	183	5.8	16.5	7,200	1	0	4	58	23	13	35.5	12	13	44	0.6	9	0.6
	A	233	7.2	23.0	10,500	3	0	15	62	16	4	52.1	7	8	42	0.3	9	0.6
3	B	263	9.2	28.7	6,600	2	0	8	61	20	9	18.2	16	8	82	0.6	6	0.7
	A	268	9.2	28.7	7,300	1	1	9	60	16	13	29.4	16	6	117	0.4	9	0.7

\*B : Before A : After

劣っていた。

*P. aeruginosa* に対する本剤の MIC のピーク値はそれぞれ 12.5, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で, AMK と同程度であり, DKB, GM より劣っていた。

#### 2. 各種移行濃度

母体に HAPA-B 200 mg を筋注後 16 分～7 時間 24 分の 17 症例の成績を Table 1 に示した。各時間における数値にはバラツキがみられるので, 近似時間帯において平均値をとり, グラフ化したものが Fig.10 である。

##### 1) 母体血清中濃度

母体血清中濃度は投与後 46 分に 14  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値を示した例が認められたが, 平均では投与後 1 時間 18 分～1 時間 30 分に 9.55  $\mu\text{g/ml}$  のピークを示した。7 時間 24 分後では 0.56  $\mu\text{g/ml}$  の値が得られた。

##### 2) 臍帯血清中濃度

臍帯血清中濃度は投与後 1 時間 22 分および 5 時間 17 分に 7.1  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値を示し, 7 時間 24 分後には, 1.0  $\mu\text{g/ml}$  の値を示した。

##### 3) 羊水中濃度

羊水中濃度は投与後 4 時間 6 分に 3.5  $\mu\text{g/ml}$  のピークを示し, 7 時間 24 分後では 1.6  $\mu\text{g/ml}$  の値を示した。

##### 4) 新生児血中残存濃度

分娩後の新生児血中残存濃度を経時的に測定した 5 例の成績を Table 2 に示した。臍帯血清中濃度は 2.0～7.1  $\mu\text{g/ml}$  を示したが, 新生児血中残存濃度は全例測定限界値 0.625  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。

##### 5) 母乳中濃度

授乳中の褥婦 5 例について, 母乳中への移行濃度を経時的に測定した成績を Table 3 に示したが, いずれも測定限界値 0.156  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。

#### 3. 臨床成績

HAPA-B を投与した症例を Table 4 に示す。症例 3 は子宮頸癌であり本剤投与開始後に膀胱・腔・直腸瘻を確認し, 効果判定は不明とした。解析対象は 2 症例で, 前記の効果判定基準に従って判定した臨床効果は有効 1 例, 無効 1 例であった。細菌学的には *E. coli* を検出したが, 本剤投与により消失した。

本剤投与によると思われる副作用は症例 3 を含む 3 症例において認められなかった。また, 本剤投与前後の臨床検査値を Table 5 に示したが, 本剤投与によると思われる異常値は認められなかった。

### III. 考 按

HAPA-B はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌力を示すといわれており, その抗菌作用は殺菌的である<sup>1)</sup>。

当教室で保存されている臨床分離株での MIC (100 倍希釈時) のピーク値は *S. aureus* 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , *S. faecalis* 100  $\mu\text{g/ml}$ , *E. coli* 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , *K. pneumoniae* 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , *P. mirabilis* 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , *P. vulgaris* 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , *S. marcescens* 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , *P. aeruginosa* 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で, *S. marcescens* に対しては AMK, DKB より優れていたが, 他の菌種に対しては GM, DKB より劣っていたが AMK とはほぼ同程度であった。

つぎに各種移行濃度であるが, まず母体に HAPA-B 200 mg 筋注した際の母体血清中濃度は投与後 46 分に 14  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値を示し, 平均では 1 時間 18 分～1 時間 30 分の間で 9.55  $\mu\text{g/ml}$  のピークを示した。臍帯血清中濃度は, 1 時間 18 分～1 時間 30 分の間において平均 5.33  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値を示し, 母体血清中濃度の平均ピーク値の 56% が移行した。また羊水中濃度は症例が少ないが, 4 時間 6 分後に 3.5  $\mu\text{g/ml}$  のピークを示した例があり, この値は母体血清中最高濃度の 25% であった。これは, 他のアミノ配糖体系抗生剤と比較し, 羊水移行は高い成績である。新生児血中残存濃度は全例測定限界値以下であった。また, 母乳中への移行濃度も測定限界値以下であり, 量的には新生児への影響はないものと思われる。

臨床では子宮旁結合織炎, 腎盂腎炎, 膀胱炎の 3 例に本剤を投与し, 子宮頸癌で膀胱・腔・直腸瘻形成の膀胱炎を除き, 臨床効果は有効 1 例, 無効 1 例であった。また, 検出できた *E. coli* は本剤投与により消失した。

HAPA-B の腎毒性, 聴器毒性は GM, AMK より弱く, 神経一筋伝達抑制作用も, 同系薬剤の中でも最も弱い部類に属するといわれており<sup>1)</sup>, 症例は少ないが治験例 3 例においては, 本剤によると思われる副作用は認められなかった。本剤投与前後の臨床検査値では, 症例 3 において AI-P の軽度上昇がみられるが, 本症例は前投薬として PIP を使用しているため本剤との関係は不明で, 本剤投与によると思われる臨床検査値の異常は認めなかった。

### 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. 横浜, 1984
- 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(1): 76～79, 1981



## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF HAPA-B IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, TOSHIHIRO MIYOSHI, MICHIHISA FUJIWARA,  
MASATO NAKAYAMA, YOSHIYUKI KOMOTO and HIROKO SHIRAFUJI  
Department of obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

HAPA-B, a new aminoglycoside, was studied fundamentally and clinically in the field of obstetrics and gynecology, and the following results were obtained.

1) In the study of MICs of HAPA-B, the peaks of MICs(100-fold diluted inocula) for *S. aureus* and *S. faecalis* were 1.56  $\mu\text{g/ml}$  and 100  $\mu\text{g/ml}$ . The peaks of MICs for *E. coli* and *K. pneumoniae* were 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , the peak of MICs for *S. marcescens* was 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , the peaks of MICs for *P. mirabilis* and *P. aeruginosa* were 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , the peak of MICs for *P. vulgaris* was 3.13  $\mu\text{g/ml}$ .

2) When mothers were injected with 200 mg of HAPA-B intramuscular injection, the maximum level of HAPA-B in the maternal serum was 14  $\mu\text{g/ml}$  at 46 minutes after the injection, and the levels in the umbilical cord serum reached a peak of 7.1  $\mu\text{g/ml}$  at 1 hour 22 minutes and 5 hours 17 minutes after the injection, and the level in the amniotic fluid reached a peak of 3.5  $\mu\text{g/ml}$  at 4 hours 6 minutes after the injection. The levels of HAPA-B in newborn and maternal milk were below the detectable limit in all cases.

3) Three cases, including each one case of parametritis, pyelonephritis and cystitis, were injected with 200 mg of HAPA-B by intramuscular injection twice a day for 5 to 8 consecutive days. The clinical effect was good in 1 case, poor in 1 case and unknown in 1 case. Side effect and abnormal clinical laboratory data due to HAPA-B were not observed in all cases.