

## 複雑性尿路感染症における HAPA-B の基礎的・臨床的検討

梅原 次男・熊本 悦明・広瀬 崇興  
大野 一典・酒井 茂・西島 紀子  
札幌医科大学泌尿器科学教室  
(主任：熊本悦明教授)

水戸部勝幸・西尾 彰  
市立酒田病院泌尿器科

青木 正治  
釧路赤十字病院泌尿器科

新しいアミノ配糖体系抗生剤である HAPA-B に対し、基礎的・臨床的検討を行った。

抗菌力については、以下の教室保存の臨床分離株につき、HAPA-B, HBK, AMK, DKB の 4 薬剤に対し、MIC 2000 システムにて  $10^8$  CFU/ml 接種菌量 (日本化学療法学会標準法  $10^8$  CFU/ml 相当) における MIC を測定した。HAPA-B の各菌株に対する MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> は、*E. coli* (0.2, 0.39), *P. mirabilis* (3.13, 6.25), Indole 陽性 *Proteus* spp. (0.78, 3.13), *K. pneumoniae* (0.2, 0.2), *S. marcescens* (3.13, 12.5), *Enterobacter* spp. (0.39, 0.39), *Citrobacter* spp. (0.39, 0.78), *P. aeruginosa* (1.56, 3.13), *E. faecalis* (50, 100), *S. epidermidis* (3.13, 6.25) (単位はすべて  $\mu$ g/ml) であった。

臨床的検討は、HAPA-B を 1 回 200 mg, 1 日 2 回筋肉内投与し、原則的に 10 日間投与してその効果を検討した。複雑性尿路感染症 21 例 (内、薬効評価は 15 例) について、総合臨床効果は 5 日目で有効率 73%, 10 日目で有効率 67% であった。

2 例に肝機能検査値異常を認めたが、臨床的な副作用は認めなかった。

HAPA-B は米国シェリング社によって創製され、東洋醸造社とエッセクス日本社で共同開発されたアミノ配糖体系抗生剤である。本剤の化学構造式は Fig.1 に示すとおりで、Gentamicin B の 1 位の NH<sub>2</sub> 基に hydroxyaminopropionyl 基を導入する事により得られる。

本剤はアミノ配糖体系抗生剤不活化酵素の中の AAC(6')-4 により不活化されるが AAC(6')-1, 3, APH(3'), AAD(2'') 等により不活化は受けない<sup>1)</sup>。また AMK の 6' 位の 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<sup>2)</sup>。よって、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、かつ殺菌的である事に加えて、同系薬剤の中では耐性菌が最も少ない部類の薬剤と考えられる。

さらに、聴器毒性については GM, AMK より更に弱く、また神経一筋伝達抑制作用も同系薬剤の中で最も弱い<sup>3)</sup>部類に属する。

今回我々は、本剤に対する基礎的・臨床的検討を行う機会を得たので、その結果を報告する。

### I. 方法および対象

#### 1. 抗菌力

札幌医科大学泌尿器科学教室において尿路感染症より分離した *E. coli* (50 株), *P. mirabilis* (50 株), Indole 陽性 *Proteus* spp. (50 株), *S. marcescens* (50 株), *K. pneumoniae* (39 株), *Enterobacter* spp. (41 株), *Citrobacter* spp. (31 株), *P. aeruginosa* (50 株), *E. faecalis* (50 株), *S. epidermidis* (35 株) について HAPA-B, HBK, AMK および DKB の計 4 種類の薬剤における最小発育阻止濃度 (以下

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B

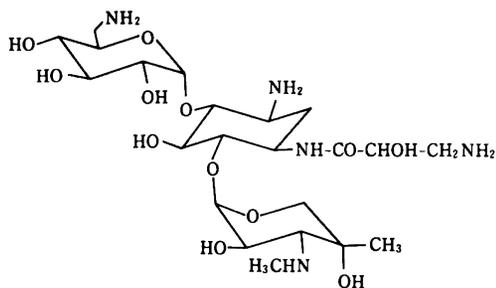


Fig.2 Antibacterial activity of HAPA-B and other antibacterial agents against *E. coli* (50 strains) (Inoculum size 10<sup>5</sup>CFU/ml by MIC 2000 system)

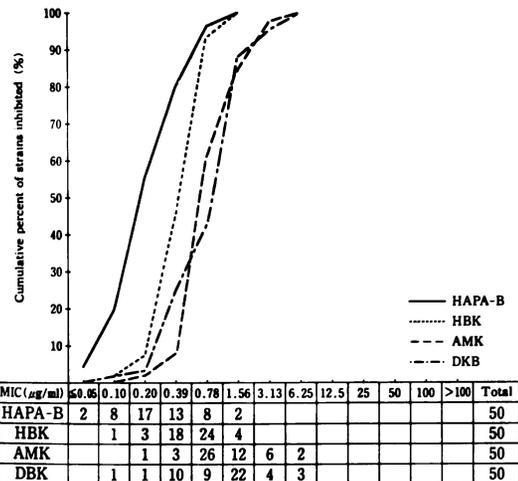
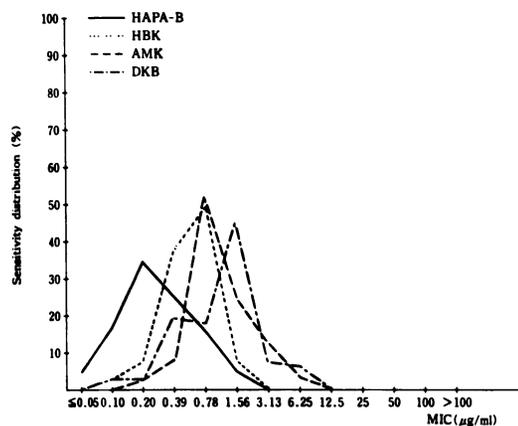
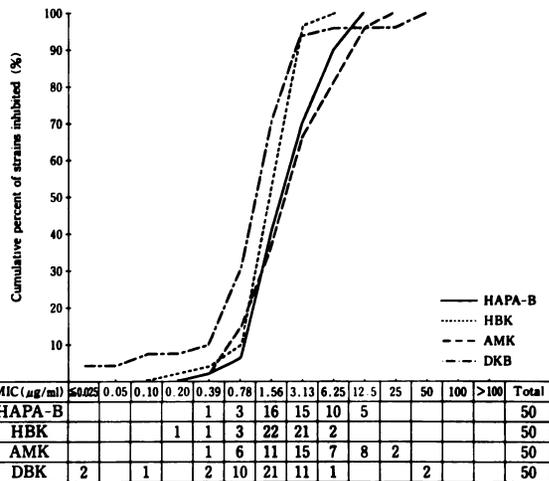
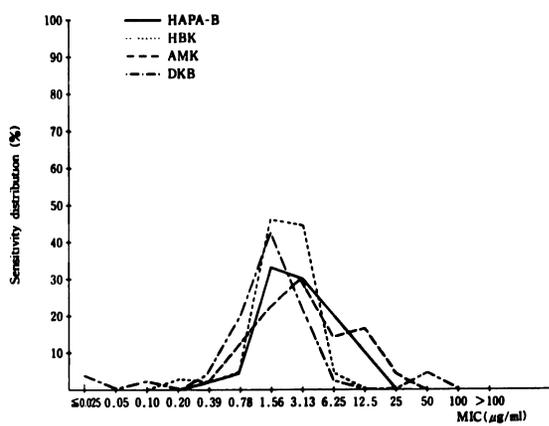


Fig.3 Antibacterial activity of HAPA-B and other antibacterial agents against *P. mirabilis* (50 strains) (Inoculum size 10<sup>5</sup>CFU/ml by MIC 2000 system)



MIC) を測定した。MIC は MIC 2000 システムにより、接種菌量 10<sup>5</sup> CFU/ml にて行った。我々の基礎的検討は、日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>の 10<sup>6</sup> CFU/ml 接種の MIC に相当する。

2. 臨床的検討

対象は昭和 58 年 6 月から昭和 59 年 5 月まで札幌医科大学泌尿器科、釧路赤十字病院泌尿器科、および市立酒田病院泌尿器科に入院中の複雑性尿路感染症患者、計 21 例である。性別は男 18 例、女 3 例で、年齢は 16 歳から 83 歳であった。疾患の内訳は UTI 研究会<sup>3)</sup>の疾患病態群に従って分類すると、G-1 が 6 例、G-2 が 2 例、G-3 が 3 例、G-4 が 1 例、G-5 が 3 例で、他の 6 例は膿尿、細菌尿のいずれか一方が陰性だった症例 4 例、*Candida* が分離された症例、投与日数不足の症例各 1 例であった。

本剤の投与方法は 1 回 200 mg、1 日 2 回筋肉内注射と

し、可能なかぎり 10 日間投与した。効果判定は UTI 研究会の薬効評価基準<sup>3)</sup>に準じて、5 日目と 10 日目に行った。今回の検討症例から分離された起炎菌に対する MIC の測定は、日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従って行った。

II. 結 果

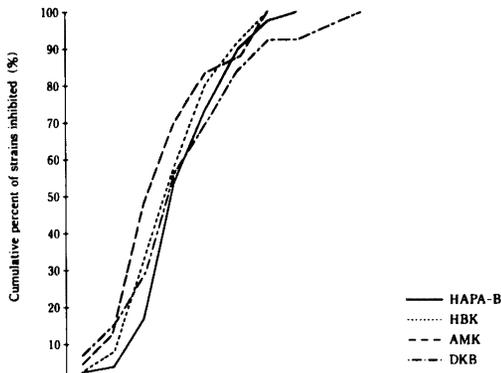
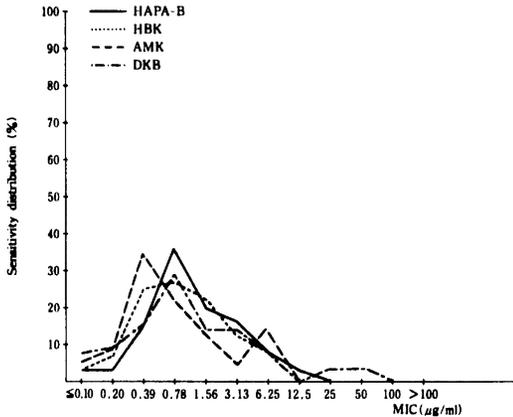
- 1. 抗菌力 (教室保存臨床分離株に対する MIC の検討)
  - (1) *E. coli* (50 株) (Fig.2)

HAPA-B の MIC 値は 0.2 μg/ml にピークを認めた。HAPA-B の MIC 累積百分率曲線は比較検討した HBK, AMK, DKB の他のアミノ配糖体系抗生剤に比し最も低値域に位置し、良好な抗菌力を示した。

- (2) *P. mirabilis* (50 株) (Fig.3)

HAPA-B の MIC 値は 1.56 μg/ml にピークを認めた。

Fig.4 Antibacterial activity of HAPA-B and other antibacterial agents against Indole (+) *Proteus* spp. (50 strains)  
(Inoculum size 10<sup>5</sup> CFU/ml by MIC 2000 system)



MIC (μg/ml)	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
HAPA-B	1	1	7	18	10	8	4	1					50
HBK	1	3	12	13	11	6	4						50
AMK	2	4	17	12	6	2	7						50
DBK	3	4	7	14	7	7	4		2	2			50

累積百分率曲線は他のアミノ配糖体系抗生剤と類似の曲線であるが、DKB, HBK に比べると、AMK 同様、高値域に片寄る曲線となった。

(3) Indole 陽性 *Proteus* spp. (50 株) (Fig.4)

HAPA-B の MIC 値は 0.78 μg/ml にピークを認めた。累積百分率曲線では HBK に続き HAPA-B が良好な抗菌力を示した。

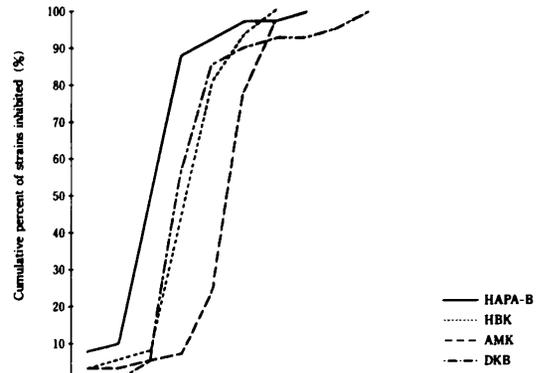
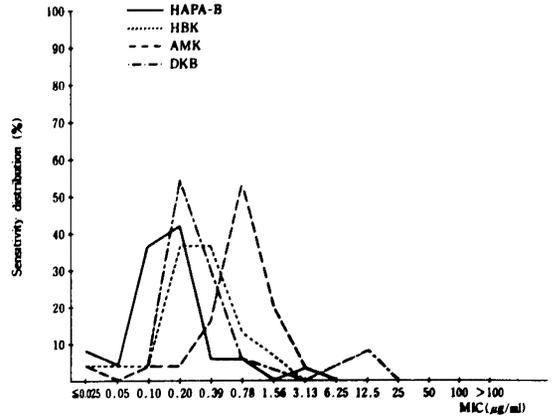
(4) *K. pneumoniae* (39 株) (Fig.5)

HAPA-B の MIC 値は 0.2 μg/ml にピークを認めた。累積百分率曲線では HAPA-B が最も低値域にあり、強い抗菌力を示した。

(5) *S. marcescens* (50 株) (Fig.6)

HAPA-B の MIC 値は 3.13 μg/ml, 12.5 μg/ml にそれぞれ 11 株, 9 株のピークが二峰性に分布した。累積百分率

Fig.5 Antibacterial activity of HAPA-B and other antibacterial agents against *K. pneumoniae* (39 strains)  
(Inoculum size 10<sup>5</sup> CFU/ml by MIC 2000 system)



MIC (μg/ml)	≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
HAPA-B	3	1	14	16	2	2	1								39
HBK	1	1	1	14	14	5	3								39
AMK	1		1	1	6	21	8	1							39
DBK			2	20	11	2	1		1	2					39

曲線では他剤に比し強い抗菌力を示した。

(6) *Enterobacter* spp. (41 株) (Fig.7)

HAPA-B の MIC 値は 0.39 μg/ml にピークを認めた。累積百分率曲線では HBK と同程度の良好な抗菌力を示した。

(7) *Citrobacter* spp. (31 株) (Fig.8)

HAPA-B の MIC 値は 0.2 μg/ml にピークを認めた。累積百分率曲線では他剤よりも強い抗菌力を示した。

(8) *P. aeruginosa* (50 株) (Fig.9)

HAPA-B の MIC 値は 0.78 μg/ml, 1.56 μg/ml にそれぞれ 14 株のピークが二峰性に分布した。累積百分率曲線では DKB が 1.56 μg/ml まで最も低値域にあるが、それ以上の濃度では HAPA-B, HBK, AMK の抗菌力が逆転している。

Fig.6 Antibacterial activity of HAPA-B and other antibacterial agents against *S. marcescens* (50 strains) (Inoculum size 10<sup>5</sup>CFU/ml by MIC 2000 system)

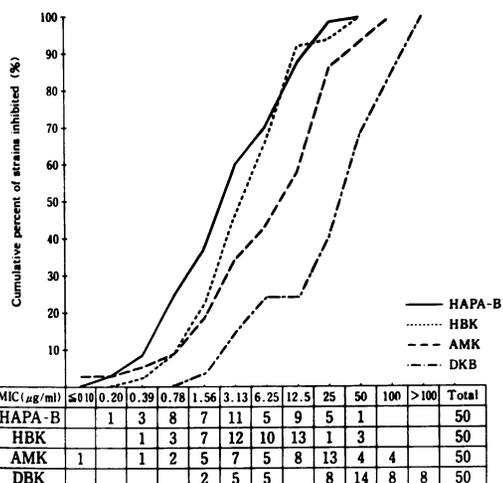
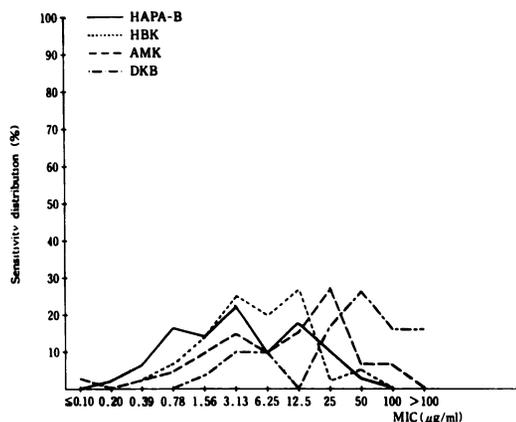
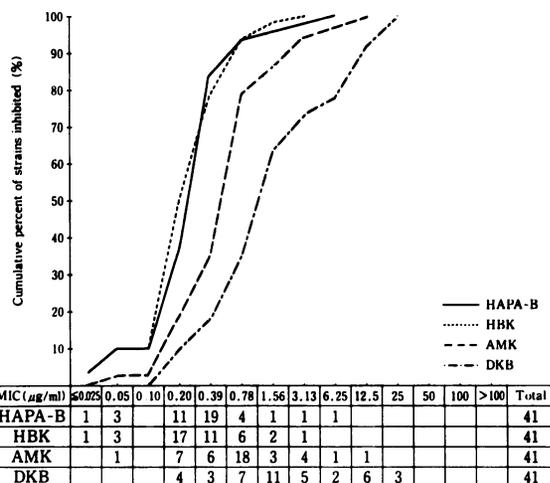
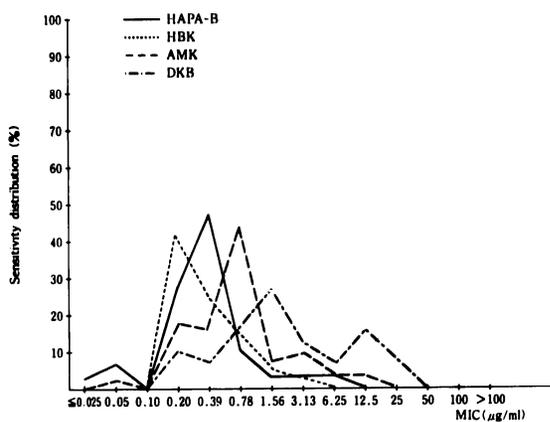


Fig.7 Antibacterial activity of HAPA-B and other antibacterial agents against *Enterobacter* spp. (41 strains) (Inoculum size 10<sup>5</sup>CFU/ml by MIC 2000 system)



(9) *E. faecalis* (50株) (Fig.10)

HAPA-BのMIC値は50 μg/mlにピークを認めた。累積百分率曲線ではHBK, DKBより劣るが、いずれの薬剤もあまり良い抗菌力を示さなかった。

(10) *S. epidermidis* (35株) (Fig.11)

HAPA-BのMIC値は0.78 μg/ml, 6.25 μg/mlにそれぞれ8株のピークが二峰性に分布した。累積百分率曲線では他剤に比しHBKが最も低値域にあり、HAPA-BはAMKとほぼ同様な抗菌力であった。

本剤のMIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>はTable 1(a), (b)に示すように、それぞれ*E. coli* (0.2, 0.39), *P. mirabilis* (3.13, 6.25), Indole陽性*Proteus* spp. (0.78, 3.13), *K. pneumoniae* (0.2, 0.2), *S. marcescens* (3.13, 12.5), *Enterobacter* spp. (0.39, 0.39), *Citrobacter* spp.

(0.39, 0.78), *P. aeruginosa* (1.56, 3.13), *E. faecalis* (50, 100), *S. epidermidis* (3.13, 6.25)(単位はすべて μg/ml)であり、*E. faecalis*を除いては良好な結果を示した。さらに他剤とのMICの比較では*E. coli*, *S. marcescens*, *Citrobacter* spp.においてHBK, AMK, DKBよりも優れており、Indole陽性*Proteus* spp., *K. pneumoniae*においてはそれぞれHBK, DKBと同等の値であり、*P. mirabilis*, *S. epidermidis*ではAMKと同等の値であった。

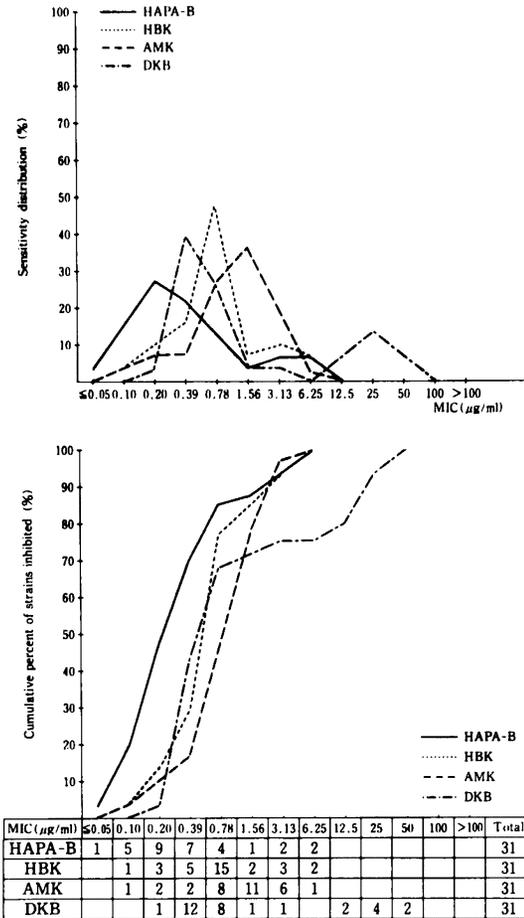
2. 臨床的検討

検討した症例の一覧をTable 2に示す。症例1から15まではUTI薬効評価基準による効果判定可能症例であり、症例16から20までは除外例、症例21は脱落例である。

(1) 臨床効果

本剤投与後5日目判定が可能であった15例の総合臨床

Fig.8 Antibacterial activity of HAPA-B and other antibacterial agents against *Citrobacter* spp. (31 strains) (Inoculum size 10<sup>8</sup> CFU/ml by MIC 2000 system)

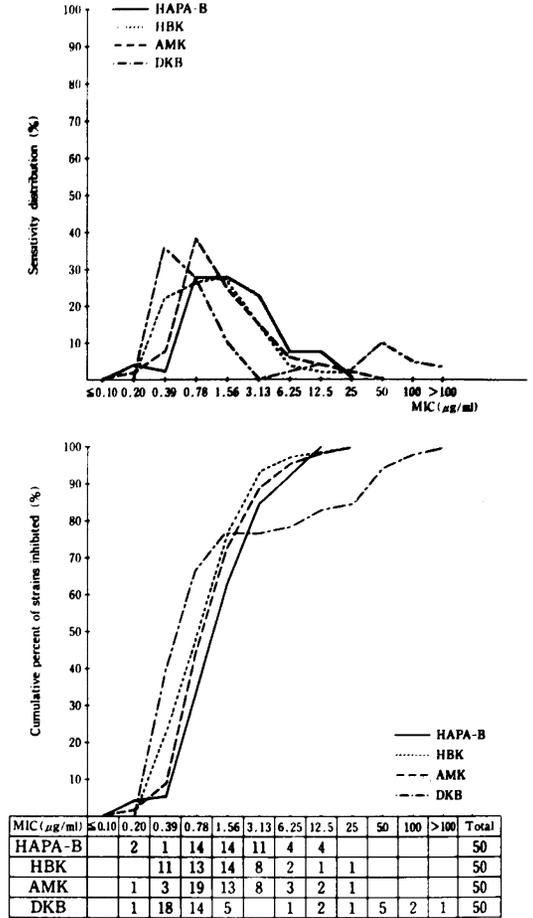


効果を Table 3 に示したが、著効 5 例、有効 6 例であり有効率 73%であった。

10 日目判定が可能であった 9 例の総合臨床効果は、Table 4 に示したが、著効 4 例、有効 2 例で有効率 67%であった。この結果では 10 日目判定で、5 日目判定に比べ有効率がやや劣っているが、5 日間で投与を中止した症例もあるので、これらを除外し、10 日間投与を継続して行った 9 例のみの 5 日目判定での有効率は 67%で、10 日目判定と同様の成績であった。しかし 10 日間投与することによって著効率が 22%から 44%に上昇した。

5 日目判定を行った症例の UTI 群別の成績を Table 5 に示す。G-1 では 6 例中、著効 2 例、有効 3 例で有効率 83%であった。以下、有効率は G-2 100%、G-3 67%、G-4 100%でこれら単独菌感染症全体の有効率は 83%であ

Fig.9 Antibacterial activity of HAPA-B and other antibacterial agents against *P. aeruginosa* (50 strains) (Inoculum size 10<sup>8</sup> CFU/ml by MIC 2000 system)



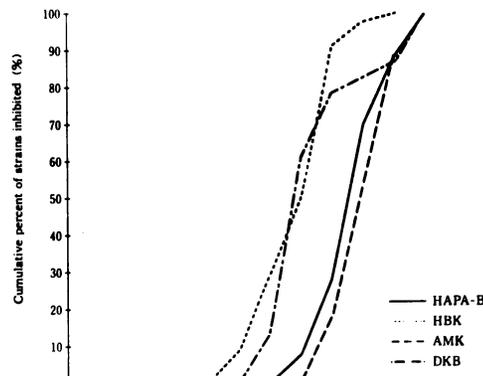
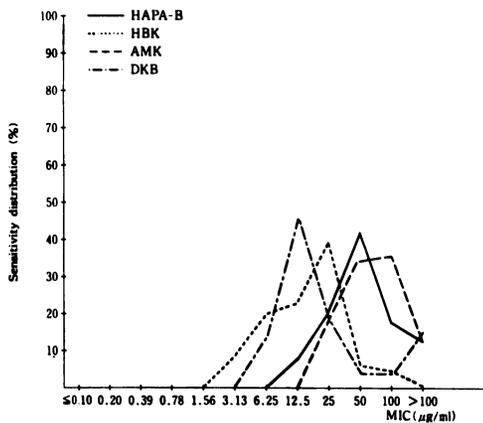
った。これに対し、複数菌感染症の 3 例中、1 例が有効、2 例が無効であり有効率は 33%と、単独菌感染群と比較すると成績は悪かった。

Table 6 は 10 日目判定を行い得た症例の UTI 群別の成績である。単独菌感染症、複数菌感染症とも 5 日目判定の成績と比較すると大きな違いは認められなかった。

(2) 細菌学的効果

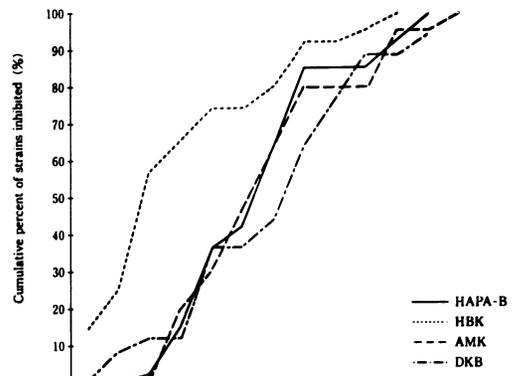
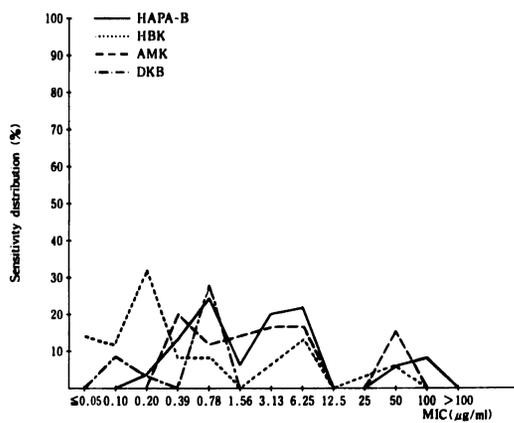
次に 5 日目判定を行い得た 15 症例から起炎菌として分離された 12 菌種 20 株に対する細菌学的効果の成績を Table 7 に示す。起炎菌種では *P. cepacia* が 3 株と最も多かったが、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*、*F. odoratum*、*S. epidermidis*、*E. faecalis*、その他の GNR がそれぞれ 2 株づつ、*E. coli*、*M. morgani*、*P. stuartii*、*Kluyvera*、*F. meningosepticus* がそれぞれ 1 株であった。それらに対する菌消

Fig.10 Antibacterial activity of HAPA-B and other antibacterial agents against *E. faecalis* (50 strains) (Inoculum size 10<sup>5</sup>CFU/ml by MIC 2000 system)



MIC (μg/ml)	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
HAPA-B								4	10	21	9	6	50
HBK					4	10	11	20	3	2			50
AMK							9	17	18	6			50
DKB						7	23	9	2	2	7		50

Fig.11 Antibacterial activity of HAPA-B and other antibacterial agents against *S. epidermidis* (35 strains) (Inoculum size 10<sup>5</sup>CFU/ml by MIC 2000 system)



MIC (μg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
HAPA-B			1	4	8	2	7	8				2	3	35
HBK	5	4	11	3	3	2	4			1	2			35
AMK				7	4	5	6	6			5		2	35
DKB		3	1		9		2	7	5	4		2	2	35

失率は80%であり、治療によっても消失しなかった菌種は *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *F. odoratum*, その他のGNR各々1株ずつであった。また、本剤5日間投与後出現菌は *F. odoratum*, *S. epidermidis*, *Candida* がそれぞれ1株ずつであった。

Table 8は起炎菌のMICと菌消失率との関係を示したものである。少数例なので断定はできないが全体として菌消失率が高く、MICは0.78 μg/mlから100 μg/mlまで広く分布した。菌消失のみられなかった起炎菌はMIC値6.25 μg/mlの *P. aeruginosa* 1株と50 μg/mlの *P. cepacia* 1株であった。

3. 副作用

本剤投与終了後に副作用を検討し得た症例は21例であったが、臨床的に本剤によると考えられる特記すべき副作用

用を認めた症例は一例もなかった。臨床検査値に対する影響をFig.12(a)–(e)に示したが、一般血液検査、肝機能検査、腎機能検査において、本剤によると考えられる生化学的変動すなわちGOT (17→38 IU/l) およびGPT (17→60 IU/l) の軽度上昇を示した1例(症例9)とALP (133→168 IU/l)、総bilirubin(0.4→1.0 mg/dl)、直接bilirubin (0.2→0.5 mg/dl) および間接bilirubin (0.2→0.5 mg/dl) の変化を示した1例(症例12)が認められたが、いずれも本剤の投与終了後正常範囲内に復した。一般血液検査でWBCが9200から24100(/mm<sup>3</sup>)に上昇した症例(症例21)は菌血症によるものと考えられた。肝機能検査でGOT(42→56 KU), GPT (18→38 KU) が軽度の上昇を示した症例(症例11)はその後再検討をしていないので本剤によるものか否か不明であった。また、ALP(136→236 IU/l)が

Table 1 (a) MIC<sub>50</sub> of HAPA-B, HBK, AMK and DKB (μg/ml)

	HAPA-B	HBK	AMK	DKB
<i>E. coli</i>	0.2	0.78	0.78	1.56
<i>P. mirabilis</i>	3.13	1.56	3.13	1.56
Indole(+) <i>Proteus</i> spp.	0.78	0.78	0.78	0.78
<i>K. pneumoniae</i>	0.2	0.39	0.78	0.2
<i>S. marcescens</i>	3.13	6.25	12.5	50
<i>Enterobacter</i> spp.	0.39	0.2	0.78	1.56
<i>Citrobacter</i> spp.	0.39	0.78	1.56	0.78
<i>P. aeruginosa</i>	1.56	1.56	1.56	0.78
<i>E. faecalis</i>	50	12.5	50	12.5
<i>S. epidermidis</i>	3.13	0.2	3.13	6.25

Table 1 (b) MIC<sub>50</sub> of HAPA-B, HBK, AMK and DKB (μg/ml)

	HAPA-B	HBK	AMK	DKB
<i>E. coli</i>	0.39	0.78	1.56	1.56
<i>P. mirabilis</i>	6.25	3.13	6.25	3.13
Indole(+) <i>Proteus</i> spp.	3.13	1.56	1.56	3.13
<i>K. pneumoniae</i>	0.2	0.78	1.56	0.39
<i>S. marcescens</i>	12.5	12.5	25	100
<i>Enterobacter</i> spp.	0.39	0.78	1.56	12.5
<i>Citrobacter</i> spp.	0.78	1.56	3.13	12.5
<i>P. aeruginosa</i>	3.13	3.13	3.13	12.5
<i>E. faecalis</i>	100	25	100	50
<i>S. epidermidis</i>	6.25	3.13	6.25	25

異常値となった症例(症例17)は, GOT, GPT, bilirubinとも非常に高値(GOT:1210IU/l, GPT:1210IU/l, 総bilirubin: 7.4mg/dl, 直接bilirubin: 4.7mg/dl, 間接bilirubin: 2.7mg/dl)を示した症例で, 輸血後のnonA, nonB肝炎によるものと考えられた。腎機能検査にて, BUN, Crが異常高値(BUN: 28→60mg/dl, Cr: 1.4→4.3mg/dl)となった症例(症例21)は, Bacterial Endotoxin Shock によるものと考えられた。なお, 本症例に対してはβ<sub>2</sub>-microglobulin, クレアチニンクリアランスの測定を実施しなかった。以上, 血液生化学的検査値の変動が, 一部わずかに認められたが特に問題がないと考えられた。

なお, 特に本剤による腎機能に対する影響を調べるために, Fig.13に示すように血中および尿中のβ<sub>2</sub>-microglobulinを投与前後に測定したが, 投与による影響はみられなかった。

### III. 考 察

#### 1. 抗菌力

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作用を有する。NEUらによればHAPA-Bの抗菌力は, *S. marcescens* に対してはAMK, GM, TOBと比較して最も優れており, また*P. aeruginosa* に対しては, AMKと同等であったと述べている<sup>4)</sup>。さらに, WATANAKUNAKORNは*Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae* に対してHAPA-BはAMKと類似の抗菌力を示し, また, GM耐性の*Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae* にも有効であったと述べている<sup>5)</sup>。我々が行ったMIC<sub>50</sub>値の比較検討ではIndole陽性*Proteus* spp., *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* に対してはHBK, AMK, DKBと同等またはやや弱い抗菌力を示したが, *E. coli*, *K.*

Table 2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with HAPA-B

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment			Pyuria before 5th day 10th day	Bacteriuria			before 5th day 10th day		5th day 10th day		Side effects
				Dose mg × /day	Route	Dura- tion (day)		Species	Count (CFU/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.			
1	74 M	Chr. cystitis Lt. renal tumor	G-1	200mg × 2	i. m.	10	+	<i>P. cepacia</i>	10 <sup>4</sup>		Excellent	Excellent	—		
2	80 M	Chr. cystitis Prostatic ca.	G-1	200mg × 2	i. m.	10	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	6.25	Good	Good	—		
3	72 M	Chr. cystitis BPH	G-1	200mg × 2	i. m.	10	n. t.	<i>S. aureus</i>	10 <sup>4</sup>		Excellent	Excellent	—		
4	72 M	Chr. cystitis BPH	G-1	200mg × 2	i. m.	10	+	<i>P. stuartii</i>	10 <sup>5</sup>	0.78	Good	Excellent	—		
5	77 M	Chr. cystitis Bladder tumor	G-1	200mg × 2	i. m.	10	+	<i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup>	1.56	Good	Good	—		
6	34 M	Chr. pyelonephritis Urethral stricture	G-1	200mg × 2	i. m.	10	+	<i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup>	1.56	Good	Good	—		
7	29 M	Acute cystitis Op. BPH	G-2	200mg × 2	i. m.	5	n. t.	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	6.25	Excellent	Excellent	—		
8	73 M	Chr. cystitis Op. BPH	G-2	200mg × 2	i. m.	5	+	<i>P. aeruginosa, F. odoratum</i>	>10 <sup>5</sup>	25 100	Poor	Poor	—		
9	22 F	Chr. pyelonephritis Primary megaloureter	G-3	200mg × 2	i. m.	10	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>		Poor	Poor	—		
10	22 F	Chr. pyelonephritis Op. lt. hydronephrosis	G-3	200mg × 2	i. m.	5	+	<i>Klebsiella</i>	10 <sup>5</sup>		Excellent	Excellent	—		
11	66 M	Acute pyelonephritis Bilat. hydronephrosis	G-3	200mg × 2	i. m.	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>4</sup>		Excellent	Excellent	GOT ↑ GPT ↑		
				200mg × 2	i. m.	5	+	GNR	10 <sup>5</sup>		Good	Good	—		
				200mg × 2	i. m.	5	+	GNR	10 <sup>5</sup> >		Good	Good	—		
				200mg × 2	i. m.	10	+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>4</sup>		Excellent	Excellent	—		
				200mg × 2	i. m.	5	+	GNR	10 <sup>6</sup>		Excellent	Excellent	—		
				200mg × 2	i. m.	5	+	<i>Canalida</i>	10 <sup>6</sup>		Poor	Good	—		
				200mg × 2	i. m.	5	+	<i>E. coli</i>	>10 <sup>7</sup>		Excellent	Excellent	—		
				200mg × 2	i. m.	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup> >		Excellent	Excellent	—		

n. t. : not tested

Table 2 Clinical summary of complicated U.T.I cases treated with HAPA-B (continued)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment			Pyuria		Bacteriuria			Evaluation		Side effects
				Dose mg × /day	Route	Duration (day)	before 5th day 10th day	Species	Count (CFU/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.		
12	83 F	Chr. cystitis Bladder stone	G-4	200mg × 2	i. m.	10	+	—	—	—	25	—	—	—
							+							
13	42 M	Chr. cystitis Lt. renal injury	G-5	200mg × 2	i. m.	10	+	—	—	—	6.25, 100	—	—	—
							±							
14	16 M	Chr. cystitis Urethral injury	G-5	200mg × 2	i. m.	10	+	—	—	—	3.13, 3.13 50, 12.5	—	—	—
							+							
15	74 M	Chr. cystitis BPH	G-5	200mg × 2	i. m.	10	+	—	—	—	12.5	—	—	—
							+							
16	38 M	Chr. cystitis Urethral stricture	G-5	200mg × 2	i. m.	7	+	—	—	—	—	—	—	—
							n. t.							
17	31 M	Chr. cystitis Urethrocutaneous fistula	G-5	200mg × 2	i. m.	10	—	—	—	—	6.25	—	—	—
							—							
18	36 M	Chr. cystitis Prostatitis	G-5	200mg × 2	i. m.	5	—	—	—	—	—	—	—	—
							—							
19	67 M	Chr. pyelonephritis Rt. pelvic tumor	G-5	200mg × 2	i. m.	10	—	—	—	—	3.13, 0.78	—	—	—
							+							
20	73 M	Chr. cystitis Op. ureter tumor	G-5	200mg × 2	i. m.	5	+	—	—	—	—	—	—	—
							—							
21	60 M	Chr. cystitis Prostatic ca. Bilat. VUR	G-1	200mg × 2	i. m.	4	+	—	—	—	—	—	—	—
							+							

n. t. : not tested

Table 3 Overall clinical efficacy of HAPA-B in complicated U. T. I. 200mg×2/day. 5 days treatment

Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on pyuria	Overall effectiveness rate
	Cleared	Decreased	Unchanged		
Eliminated	5	2	3	10 (67%)	11/15 (73%)
Decreased			1	1 (7%)	
Replaced			1	1 (7%)	
Unchanged			3	3 (20%)	
Efficacy on pyuria	5 (33%)	2 (13%)	8 (53%)	Case total 15	
	Excellent	5 (33%)			
	Good	6 (40%)			
	Poor	4 (27%)			

Table 4 Overall clinical efficacy of HAPA-B in complicated U. T. I. 200mg×2/day. 10 days treatment

Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on pyuria	Overall effectiveness rate
	Cleared	Decreased	Unchanged		
Eliminated	4		2	6 (67%)	6/9 (67%)
Decreased					
Replaced					
Unchanged		1	2	3 (33%)	
Efficacy on pyuria	4 (44%)	1 (11%)	4 (44%)	Case total 9	
	Excellent	4 (44%)			
	Good	2 (22%)			
	Poor	3 (33%)			
				5 days result in same cases	
				Excellent	2/9 (22%)
				Good	4/9 (44%)
				Poor	3/9 (33%)
					6/9 (67%)

*pneumoniae*, *S. marcescens*, *Citrobacter* spp. に対しては他剤より優れた抗菌力を示した。

近年、複雑性尿路感染症の原因菌として増加傾向にある *S. marcescens* に対する抗菌力が他のアミノ配糖体系抗生剤に比較して優れていると言う点で本剤の臨床効果が期待されるところである。

2. 臨床成績

今回の検討では、複雑性尿路感染症に対する本剤の薬効評価を UTI 研究会の UTI 薬効評価基準にもとづく 5 日目判定に加えて、10 日間投与の判定も行った。これは、実際の臨床治療では 5 日間投与を延長し、それ以上長く投与される場合も多いことより、5 日間投与と 10 日間投与の薬効の比較を行い、長期投与における本剤の効果を検討する

Table 5 Overall clinical efficacy of HAPA-B classified by type of infection 5 days treatment

Group		No. of cases	Percent of total	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	G-1	6	(40%)	2	3	1	83%
	G-2	2	(13%)	1	1		100%
	G-3	3	(20%)	2		1	67%
	G-4	1	(7%)		1		100%
	Sub total	12	(80%)	5	5	2	83%
Mixed infection	G-5	3	(20%)		1	2	33%
	G-6						
	Sub total	3	(20%)		1	2	33%
Total		15	(100%)	5	6	4	73%

Table 6 Overall clinical efficacy of HAPA-B classified by type of infection 10 days treatment

Group		No. of cases	Percent of total	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate	5 days result in same cases
Single infection	G-1	4	(44%)	2	1	1	75%	75%
	G-2							
	G-3	1	(11%)	1			100%	100%
	G-4	1	(11%)		1		100%	100%
	Sub total	6	(67%)	3	2	1	83%	83%
Mixed infection	G-5	3	(33%)	1		2	33%	33%
	G-6							
	Sub total	3	(33%)	1		2	33%	33%
Total		9	(100%)	4	2	3	67%	67%

目的のためである。

まず、5日間投与による臨床効果についてであるが、総合臨床効果は Table 3 に示すように 73% であった。UTI 群別にみると Table 5 に示すように難治性と考えられる G-1 (カテーテル留置例) でも有効率 83% と良好な結果であったが、複数菌感染症の G-5 (カテーテル留置例) においては有効率 33% と低率であった。しかし我々の成績は第 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の泌尿器科領域における総合臨床効果 57%<sup>1)</sup> と比較しても良好な成績と言えよう。

さらに 10日間投与の結果は Table 4 に示すように総合臨床効果 67% とますますの成績であった。10日間投与と群

でも UTI 群別に効果を検討すると、Table 6 に示すように複数菌感染症 G-5 で有効率が低く 5 日目判定の成績と同様であった。

先にも述べたとおり 5 日目および 10 日目両者の判定が可能であった 9 例の 5 日目判定の有効率は 67% と、10 日目判定の総合臨床効果と同じ有効率であった。しかし、5 日目判定で著効 2 例、有効 4 例であったのに対し、同一症例の 10 日目判定では著効 4 例、有効 2 例となり 5 日目で有効、10 日目で著効と判定された症例は G-1 の 2 例、G-5 の 1 例であり、著効例が増えている。このことより複雑性尿路感染症では、本剤の 5 日間投与よりも 10 日間投与のほうがやや臨床的に有効率が高くなる可能性が示唆された。

Table 7 Bacteriological response to HAPA-B  
in complicated U.T.I. 5 days treatment

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after 5 days treatment
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)		
<i>M. morgani</i>	1	1 (100%)		
<i>P. stuartii</i>	1	1 (100%)		
<i>Kluyvera</i>	1	1 (100%)		
<i>S. marcescens</i>	2	2 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 ( 50%)	1	
<i>P. cepacia</i>	3	2 ( 67%)	1	
<i>F. odoratum</i>	2	1 ( 50%)	1	1
<i>F. meningosepticum</i>	1	1 (100%)		
GNR	2	1 ( 50%)	1	
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)		1
<i>E. faecalis</i>	2	2 (100%)		
<i>Candida</i>				1
Total	20	16 ( 80%)	4 ( 20%)	3

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response  
in HAPA-B 5 days treatment

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Inoculum size $10^6$ cells/ml)										Not done	Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. coli</i>											1/1	1/1
<i>M. morgani</i>				1/1								1/1
<i>P. stuartii</i>		1/1										1/1
<i>Kluyvera</i>											1/1	1/1
<i>S. marcescens</i>			2/2									2/2
<i>P. aeruginosa</i>					1/2							1/2
<i>P. cepacia</i>							1/1	0/1			1/1	2/3
<i>F. odoratum</i>									1/1		0/1	1/2
<i>F. meningosepticum</i>				1/1								1/1
GNR											1/2	1/2
<i>S. epidermidis</i>					1/1	1/1						2/2
<i>E. faecalis</i>						1/1					1/1	2/2
Total		1/1 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	2/3 (67%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)		5/7 (71%)	16/20 (80%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Fig.12 Influence of HAPA-B on clinical laboratory examination (a)

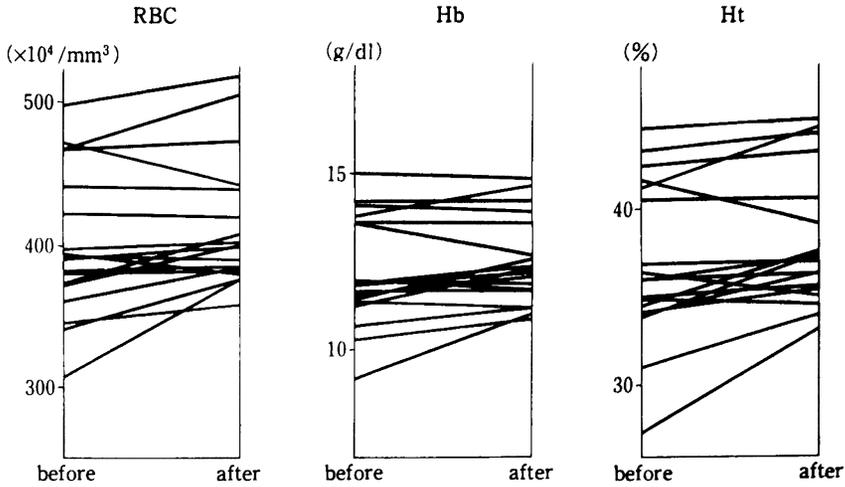
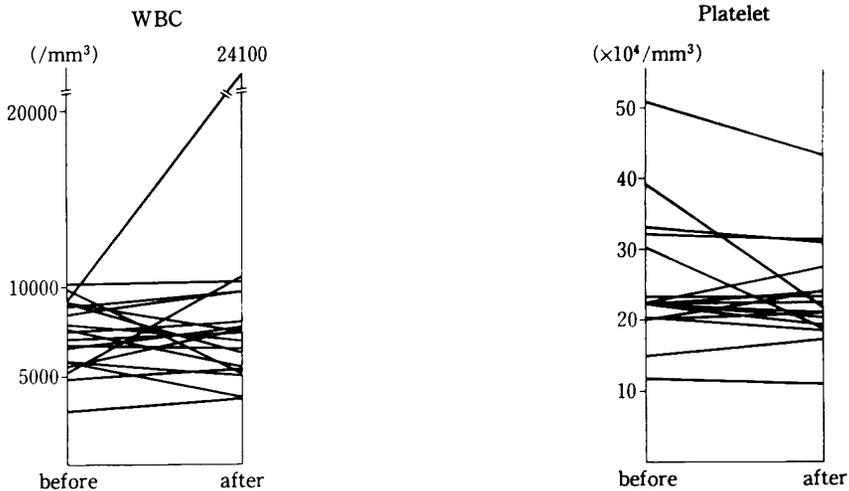


Fig.12 Influence of HAPA-B on clinical laboratory examination (b)



本剤投与による副作用については2例(9.5%)に肝機能に関する臨床検査値の異常を認めただけで重篤なものはない。

また、本剤の腎機能に対する影響を検討する目的に血中および尿中の $\beta_2$ -microglobulin値を治療前後で比較したところ、その値に大きな変化は認められなかった。本剤がAMKに比較して腎毒性が少ないことはMILLERら<sup>6)</sup>、RANKINら<sup>7)</sup>、BENDIRDJIANら<sup>8)</sup>も報告しており、本剤の腎に対する安全性は高いものと考えられた。

以上より本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に幅広い抗菌力を有すること、さらにGM耐性菌にも感受性を有し、

ペニシリンとの相乗作用も報告されており<sup>9)</sup>、腎毒性も従来のアミノ配糖体系抗生剤に比較して少ないことより、臨床的に有用な薬剤と考えている。

#### 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) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 28 : 324~341, 1980

Fig.12 Influence of HAPA-B on clinical laboratory examination (c)

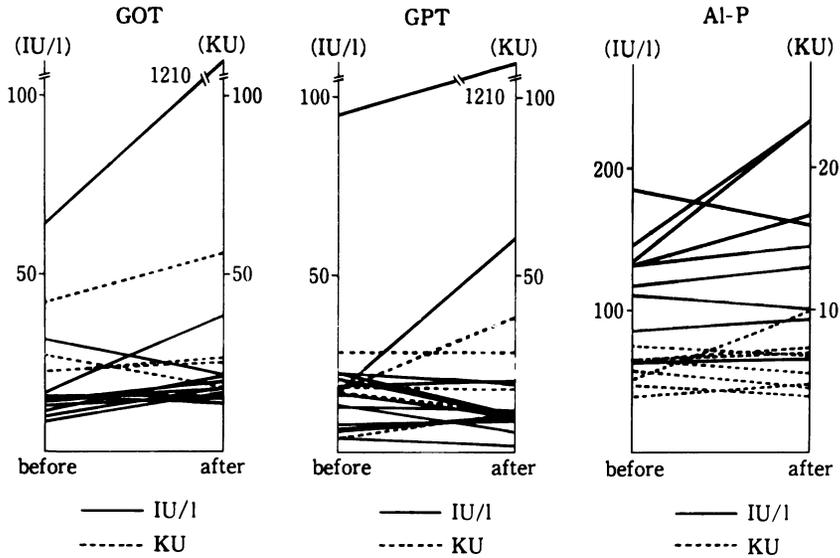
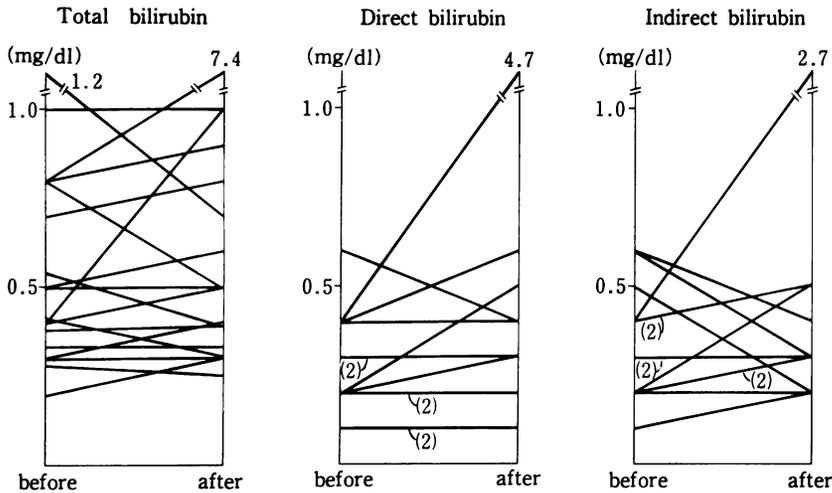


Fig.12 Influence of HAPA-B on clinical laboratory examination (d)



3) 大越正秋 他：UTI 薬効評価基準（第二版）  
 4) 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  
 5) 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  
 6) MILLER, G. H. ; P. J. S. CHIU & J. A. WAITZ : Biological activity of Sch 21420, the 1-N-S- $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -aminopropionyl derivative of gentamicin B. *J. Antibiotics* 31 : 688~696, 1978  
 7) 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.

Fig.12 Influence of HAPA-B on clinical laboratory examination (e)

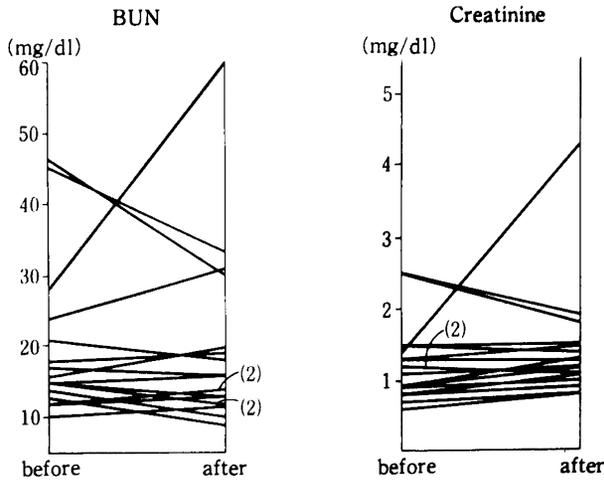
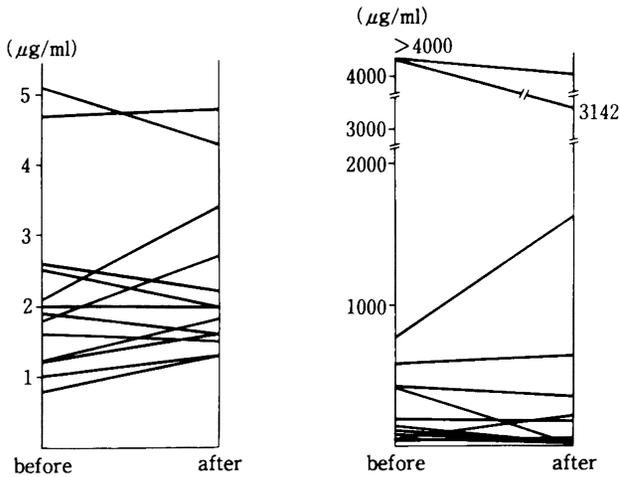


Fig.13 Influence of HAPA-B on clinical laboratory examination  
S-β<sub>2</sub>-microglobulin      U-β<sub>2</sub>-microglobulin



Antimicrob. Agents Chemother. 16 : 491~494, 1979

- 8) 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

- 9) 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 Chemother. 14 : 178~184, 1978

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON HAPA-B TREATMENT IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

TSUGIO UMEHARA, YOSHIKI KUMAMOTO, TAKAOKI HIROSE,  
KAZUNORI OHNO, SHIGERU SAKAI and NORIKO NISHIJIMA  
Department of Urology, Sapporo Medical College  
(Director : Prof. YOSHIKI KUMAMOTO)

KATSUYUKI MITOBE and AKIRA NISHIO  
Department of Urology, Sakata City Hospital

MASAHARU AOKI  
Department of Urology, Kushiro Red Cross Hospital

Basic and clinical studies on a new aminoglycoside HAPA-B were carried out. The MICs of HAPA-B, HBK, AMK and DKB against clinical isolates were determined.

The MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> of HAPA-B were as follows : *E. coli* (0.2 and 0.39  $\mu\text{g/ml}$ ), *P. mirabilis* (3.13 and 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ), Indole(+) *Proteus* spp. (0.78 and 3.13  $\mu\text{g/ml}$ ), *K. pneumoniae* (0.2 and 0.2  $\mu\text{g/ml}$ ), *S. marcescens* (3.13 and 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ), *Enterobacter* spp. (0.39 and 0.39  $\mu\text{g/ml}$ ), *Citrobacter* spp. (0.39 and 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ), *P. aeruginosa* (1.56 and 3.13  $\mu\text{g/ml}$ ), *E. faecalis* (50 and 100  $\mu\text{g/ml}$ ), *S. epidermidis* (3.13 and 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ).

HAPA-B was intramuscularly administered at a daily 400 mg (200 mg $\times$ 2) to 21 cases of complicated U.T.I.s and 15 cases could be evaluated according to the criteria of UTI committee. The efficacy rate was 73% at 5th day and 67% at 10th day respectively.

No side effect was observed.

In laboratory findings, slight elevation of GOT, GPT and elevation of Al-P, bilirubin were observed in 2 cases.