

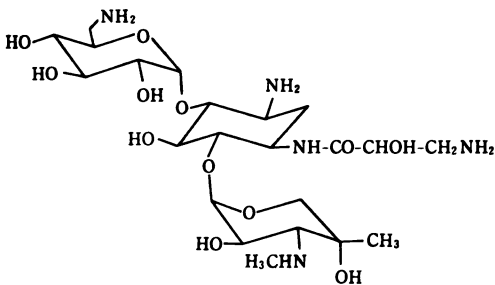
## HAPA-B の慢性複雑性尿路感染症 に対する臨床成績

三橋 慎一・日景 高志・榊鏡 年清  
東京厚生年金病院泌尿器科

慢性複雑性尿路感染症 10 例に対し、HAPA-B を 1 回 200 mg (1 例のみ 100 mg) 1 日 2 回 5 日間投与した。その総合臨床効果は著効 1 例、有効 2 例、無効 7 例で総合有効率は 30% であった。細菌学的には、*P. aeruginosa* は 4 株中 2 株の除菌にとどまり、*S. marcescens* の 1 株は除菌されなかった。また、1 回 100 mg 投与例で明かに高窒素血症の増悪が認められたことは、今後注意すべきことである。

最近、新しい抗生物質として CEPs 系の開発が著しいが、AGs 系においても Netilmicin (NLT), Astromicin (ASTM), Hbekacin (HBK) などが登場してきた。また GM-C の系列から Micronomicin (MCR) が作られたように、GM-B の系列から HAPA-B が生成された (Fig. 1)。HAPA-B は、米国ではじめて作られ、その構造上 AGs 不活化酵素の作用は受けにくいとされる点で、一連の AGs 系薬の中で注目されるものである。かつ、吸収も速やかで、代謝をうけることなく大半が尿中に排泄され、更に毒性も少ないとされるなど、利点が多いとして紹介された<sup>1-3)</sup>。今回、われわれは本剤を使用する機会を得たので、ここにその成績を報告する。

Fig 1 Chemical structure of HAPA-B



### I. 対象および方法

1984 年 1 月より 8 月までに、当科に入院した慢性複雑性尿路感染症の男子 10 例に対し、本剤を 1 日 2 回、5 日間筋注投与し、その開始直前および終了翌朝、中間尿法で尿を採取、一般検尿と共に定量培養を施行し、尿中細菌の同定と菌数測定を行った。かつ同時に採取した血液により所定の検査を施行した。尿については、得られた結果を UTI 薬効評価基準第 2 版<sup>4)</sup> により効果判定を行った。なお、投与量は 1 例のみ 1 回 100 mg、他はすべて 1 回 200 mg とした。

### II. 成績

全症例の概略は Table 1 に一括して表示した。10 例中若年者は 3 例で、残り 7 例は 68 歳以上の高齢者であり、1 例の慢性複雑性腎盂腎炎を除いてはすべて慢性複雑性膀胱炎例であった。また 1 例は膀胱瘻 (カテーテル留置) を有している。原疾患別は前立腺肥大症術後 5 例、同術前 1 例 (腎機能低下例)、前立腺腫瘍 1 例、尿道狭窄 2 例 (1 例は尿道周囲膿瘍合併、他の 1 例は内尿道切開術後)、神経因性膀胱 1 例である。UTI 病態群別では、G-1、G-3、G-4 各 1 例、G-2 2 例、そして、G-6 が 5 例であった。

投与前に検出された原因菌は Table 2 の如く、8 種 16 菌株であった。このうち 8 株が除菌され、8 株が残存し、除菌率は 50% であった。これらの中でグラム陰性桿菌は 8 株中 5 株が除菌、グラム陽性球菌は 8 株中 3 株が除菌された。そして *E. coli*、*K. pneumoniae* および同定不能であったブドウ糖非酵溶性グラム陰性桿菌各 1 株はすべて除菌されたが、*P. aeruginosa* は 4 株中 2 株、*S. marcescens* の 1 株は残存した。投与後出現菌は Table 3 の如く 6 株となり、YLO の 1 株を除いてはグラム陽性球菌であった。一方、尿中白血球の消長をみると、正常化 4 例、不変 6 例であった。

以上の結果を UTI 薬効評価基準に照らして表示すると Table 4 の如くなる。すなわち細菌尿の陰性化 20%、菌交代 10%、不変 70%、これに尿中白血球の消長を加味して臨床効果をみると、著効 1 例、有効 2 例、無効 7 例、総合有効率 30% となった。この結果を UTI 病態群別についてみると、単独菌感染群では 5 例中第 2 群の 1 例のみ有効で有効率は 20% となり、複数菌感染群では (第 6 群のみ) 5 例中 2 例で 40% の有効率となった (Table 5)。

臨床検査値の変動は Table 6 に示したが、殆ど変化はなかったものの、開始前より BUN および creatinine がやや高値であったために 1 回投与量を 100 mg とした No. 8 E. Y.

Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with HAPA-B

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Symptom	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effect	Remarks
						mg/day	Route			Duration (Days)	Species	Count	U. T. I.		
1. K. T.	82	M	C. C. C. Prost. ca.	(-)	G-6	200 × 2	I.M.	5	+	—	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	$\frac{2 \times 10^6}{6 \times 10^6}$	Poor	Fair	—
2. H. K.	25	M	Chr. Pyelonephritis Neurogenic bladder	(-)	G-3	200 × 2	I.M.	5	##	##	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	$\frac{3.8 \times 10^7}{2 \times 10^6}$	Poor	Poor	—
3. H. K.	32	M	C. C. C. Strict. urethrae Periurethral abscess	(+) Cystos- tomy	G-1	200 × 2	I.M.	5	##	—	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{2 \times 10^7}{2 \times 10^6}$	Poor	Poor	—
4. Y. K.	33	M	C. C. C. op. Strict. urethrae	(-)	G-6	200 × 2	I.M.	5	+	—	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	$\frac{5 \times 10^6}{3 \times 10^6}$	Moderate	Fair	—
5. S. F.	77	M	C. C. C. op. B. P. H.	(-)	G-6	200 × 2	I.M.	5	##	—	n. f. GNR <i>E. faecalis</i>	$\frac{4 \times 10^7}{0}$	Excellent	Excellent	—
6. T. S.	68	M	C. C. C. op. B. P. H.	(-)	G-2	200 × 2	I.M.	5	##	##	<i>K. pneumoniae</i>	$\frac{1 \times 10^6}{0}$	Moderate	Good	—
7. H. Y.	72	M	C. C. C. op. B. P. H.	(-)	G-6	200 × 2	I.M.	5	##	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	$\frac{2 \times 10^7}{4 \times 10^6}$	Poor	Poor	—
8. E. Y.	75	M	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-4	100 × 2	I.M.	5	##	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{6 \times 10^6}{1 \times 10^7}$	Poor	Poor	—
9. N. S.	76	M	C. C. C. op. B. P. H.	(-)	G-2	200 × 2	I.M.	5	+	##	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> YLO	$\frac{4 \times 10^4}{7 \times 10^6}$	Poor	Poor	—
10. N. K.	77	M	C. C. C. op. B. P. H.	(-)	G-6	200 × 2	I.M.	5	##	##	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	$\frac{7 \times 10^5}{1 \times 10^6}$	Poor	Poor	—

Before  
After Treatment

Table 2 Bacteriological response to HAPA-B in complicated U.T.I.

## III. 考 按

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	4	2 (50%)	2
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0%)	1
n. f. GNR	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. aureus</i>	2	1 (50%)	1
<i>E. faecalis</i>	4	1 (25%)	3
Total	16	8 (50%)	8

\* Persisted : regardless of bacterial count

Table 3 Strains appearing after HAPA-B treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	2 (33%)
<i>E. faecalis</i>	3 (50%)
YLO	1 (17%)
Total	6 (100%)

\* : regardless of bacterial count

において BUN が 34.5 mg/dl から 59.5 mg/dl へ、creatinine が 2.67 mg/dl から 3.17 mg/dl へと明かな上昇がみられた。ただし血清 K は 4.4 mEq/L から 4.2 mEq/L と殆ど変化なく、更にその 3 日後には BUN, creatinine はそれぞれ 40.8 mg/dl, 2.84 mg/dl と減じ、K は 4.6 mEq/L と不変であって一過性の上昇をみとめた。なお、これ以外の副作用はなく、聴覚異常を訴えるものもなかった。

HAPA-B は Gentamicin B の 1 位の側鎖 NH<sub>2</sub> 基に hydroxyaminopropionyl 基をつけて作られたもので、AGs 不活化酵素の中の AAC(6')-1, 3, APH(3'), AAD(2'') 等による不活化は受けない。また、新たに発見された Amikacin (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>1,6)</sup>。水に対し溶解性は大きく、筋注投与後の吸収も速やかで代謝を受けずに尿中に相当量が排泄される上に、腎や聴器に対する毒性も少なく、抗菌スペクトルも広範囲に亘ることが<sup>1-3,6)</sup>尿路感染症に対する有用性の理由とみなされている。

本剤は AGs 系であるので当然その投与法は筋注となるが、5 日間計 10 回の注射では特に疼痛や硬結などの副作用はなかった。投与量についてみると、自験例 10 例は 9 例が 1 回 200mg, 1 例のみが 100mg であったが、この投与量は第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウムにおける内科・外科・産婦人科・泌尿器科のすべてを通じて最も一般的なものであった。今回のわれわれの検討では全例が UTI 薬効評価基準に合致したものであり、その総合有効率が 30% であったことは、当初の期待をかなり下廻る結果であったが、この原因を尿中白血球の変化および尿中細菌の消長の両面で見ると、白血球の正常化が 4 例(減少は 0)とやや不良であったのはともかく、尿中細菌の陰性化が 2 例、減少が 0 と極端に不良であったことがあげられよう。そして菌種別にみた時、グラム陽性球菌が 8 例を占めたことは、その一因として無視できない。しかし前述の学会における三橋の集計<sup>1)</sup>によると、*S. aureus* に対する MIC は、10<sup>6</sup> 個/ml の接種時に 0.39 μg/ml 前後であり、それ程悪いものではない。ただ同じく感受性分布曲線で見ると *S. epidermidis* や *E. faecalis* などのグラム陽性球菌に対する抗菌力は、GM には劣るようである。一方グラム陰性桿菌に対しては、*E. coli* や *K. pneumoniae* はともに除菌

Table 4 Overall clinical efficacy of HAPA-B in complicated U.T.I.

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	1		1	2 (20%)
Decreased					0 (0%)
Replaced	1				1 (10%)
Unchanged	2			5	7 (70%)
Efficacy on pyuria	4 (40%)			6 (60%)	Case total 10
Excellent		1 (10%)		Overall effectiveness rate 3/10 (30%)	
Moderate		2 (20%)			
Poor		7 (70%)			

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

Group		No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group	1 ( 10%)			1	0%
	2nd group	2 ( 20%)		1	1	50%
	3rd group	1 ( 10%)			1	0%
	4th group	1 ( 10%)			1	0%
	subtotal	5 ( 50%)		1	4	20%
Mixed infection	5th group					
	6th group	5 ( 50%)	1	1	3	40%
	subtotal	5 ( 50%)	1	1	3	40%
Total		10 (100%)	1	2	7	30%

されたものの、*P. aeruginosa* に対する除菌率 50% はやはり期待はずれの感がある。*P. aeruginosa* に対する本剤の抗菌力 (MIC) は三橋の集計では  $10^6$  個/ml の接種量で、1.56 ~ 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であって、かならずしも悪くはない。しかし、西浦の集計<sup>11)</sup> による全国泌尿器科領域での同菌に対する除菌率は 55.1% で、自験成績と差がなかった。われわれは、MIC を測定していないので判然としないが、恐らく自験例の中には MIC の高い菌株が含まれていたものと推察された。更に自験例では西浦の泌尿器科全国集計と異なり、本剤による除菌率の高かった *E. coli* や *Klebsiella* などの菌種が各 1 株と少なかったことが、自験例の総合臨床効果を低下させた大きな理由と考えられる。逆にいえば、慢性複雑性尿路感染症に対する本剤の効果の限界を示すともいえる。

投与後出現菌としては、自験例でみられた *S. epidermidis* や *E. faecalis* は西浦の集計<sup>11)</sup> でも多くみられたもので、これは AGs が有する共通の傾向と思われる。

副作用として、本剤に起因すると考えられる自覚的なものはみられなかった。この点は斉藤の全国集計<sup>11)</sup> でも同様で、聴器毒性も少ないものといえよう。ただ問題は腎毒性である。自験例中 No.8 E. Y. 例は投与前から BUN, creatinine がやや高値であり、原疾患である前立腺肥大症に対する手術は施行できなかった例であるが、1 回 100 mg, 1 日 2 回の投与で、投与終了時には明らかに両者とも増悪の値を示した。血清 K や自覚症には変化もなく、投与終了後は自然に減少傾向を示したものの、本剤の使用に際しては慎重を要する。とくに、血清 creatinine が 2.5 mg/dl をこえるものには投与すべきではないと考えられた。自験例ではこれ以外の異常はみられなかったが、斉藤の集計<sup>11)</sup> では GOT, GPT の上昇や、好酸球増多などが比較的多くみられている。

以上の如く、HAPA-B は高窒素血症のない症例には比

較的副作用も少ない AGs の新薬ではあるが、その複雑性尿路感染症に対する臨床効果には他の AGs 同様限界があるようである。複雑性尿路感染症に対する抗菌薬の今後の進歩に期待したい。

## 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) 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-amino-2-hydroxypropionyl) gentamicin B. *J. Antibiotics* 31: 681~687, 1978
- 3) MILLER, G. H.; P. J. S. CHIU & J. A. WAITZ: Biological activities of Sch 21420, The 1-N-S- $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -aminopropionyl derivative of gentamicin B. *J. Antibiotics* 31: 688~696, 1978
- 4) 大越正秋: UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy: 28: 324~341, 1980
- 5) MOROHOSHI, T.; M. TORIYA, S. YOKOIYAMA, K. FUJIMOTO & K. HAYANO: The acetylation of 6'-amino group of amikacin by a new enzyme prepared from *Serratia* sp. *J. Antibiotics* 37: 1687~1691, 1984
- 6) NEU, H. C. & K. P. FU: 1-N-HAPA gentamicin B, a new aminoglycoside active against gentamicin resistant isolates—activity compared to other aminoglycoside. *J. Antibiotics* 31: 385~393, 1978

Table 6 Clinical laboratory tests (Before/After)

Case No.	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Plate. (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Eos. (%)	GOT (K.U.)	GPT (K.U.)	Al-p. (IU.)	D.Bil. (mg/dl)	Ind.Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1 K.T.	387	11.5	33.9	6,600	29.5	8	21	14	3.2KAU	0.4	0.5	26	1.26	142	4.4	105
	448	12.9	39.4	6,900	27.1	12	24	15	4.1KAU	0.4	0.3	17	1.48	142	5.5	105
2 H.K.	419	11.3	34.0	14,300	61.2	2	8	8	7.6KAU	0.4	0.1	21	1.62	140	4.6	105
	497	12.2	39.9	9,600	40.8	8	11	6	6.7KAU	0.3	0.1	21	1.63	143	5.1	107
3 H.K.	553	15.8	46.2	5,800	23.8	0	43	47	176	0.3	0.5	6.1	0.93	143	3.7	106
	560	15.8	46.2	5,800	21.0	2	41	53	167	0.2	0.3	8.3	0.89	143	4.0	104
4 Y.K.	465	12.5	40.5	4,900	23.8	2	22	36	185	0.1	0.2	15.0	1.20	143	4.4	103
	500	13.4	41.3	7,100	20.6	1	24	36	192	0.2	0.3	14.1	1.18	142	4.0	103
5 S.F.	514	14.0	42.9	4,900	27.2	0	20	11	226	0.1	0.3	15.5	1.11	147	4.3	106
	441	12.2	37.7	5,300	14.5	2	20	10	207	0.1	0.2	14.8	1.25	146	4.0	107
6 T.S.	444	14.2	42.8	11,200	36.2	2	14	20	119	0.1	0.3	10.2	1.27	144	4.2	106
	445	13.6	40.3	5,400	31.7	1	13	12	110	0.1	0.2	10.6	1.37	144	4.1	107
7 H.Y.	418	11.7	37.8	11,700	23.0	1	16	11	205	0.3	0.7	10.5	1.23	143	4.0	107
	398	10.7	34.3	9,900	17.3	3	16	10	165	0.2	0.4	13.7	1.27	143	4.1	109
8 E.Y.	368	11.1	32.8	7,800	19.3		15	11	178	0.1	0.2	34.5	2.67	143	4.4	107
	396	11.0	34.1	7,400	20.8	9	17	15	178	0.1	0.1	59.5	3.17	140	4.2	103
9 N.S.	510	15.2	45.6	7,300	29.4	2	19	15	226	0.2	0.2	17.6	1.61	142	4.8	100
	497	15.0	43.4	7,900	25.8	4	23	16	225	0.1	0.4	18.2	1.50	142	4.8	101
10 N.K.	376	11.2	35.4	6,100	36.4	5	13	15	155	0.2	0.3	15.4	1.21	145	5.1	107
	385	11.3	34.6	6,100	24.8	8	13	13	151	0.2	0.3	21.0	1.15	144	4.9	106

CLINICAL STUDY OF HAPA-B ON  
CHRONIC COMPLICATED URINARY  
TRACT INFECTIONS

SHIN-ICHI MITSUHASHI, TAKASHI HIKAGE  
and TOSHIKIYO MASUKAGAMI  
Urology, Tokyo Kosei Nenkin  
Hospital, Tokyo

HAPA-B, a new aminoglycoside analogue, was administered to 10 cases diagnosed as chronic complicated urinary tract infections. All cases received intramuscular injection of HAPA-B at a dosage of 100 ~ 200 mg $\times$ 2/day for 5 days. Overall clinical efficacies according to the criteria of Japanese UTI Committee was 30%. Overall bacteriological eradication rate obtained was 50% out of 16 strains isolated, and also the rate of *P. aeruginosa* was 50%.

The administration of the drug to azotemic patient should be avoided.