

HAPA-B の尿路感染症に対する有用性について

— 基礎的および臨床的検討 —

長谷川義和・竹内 敏視・林 秀治・藤本 佳則・伊藤 文雄・兼松 稔
坂 義人・西浦 常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

河田 幸道

福井医科大学泌尿器科学教室

近年新しく開発されたアミノ配糖体系抗生剤である HAPA-B について基礎および臨床的に検討を行い、次の結果を得た。

1. 教室保存標準株 18 株に対する抗菌スペクトラムは gentamicin (GM) とほぼ同様であったが、*E. faecalis* に対しては GM の抗菌力の方が優っていた。尿路感染症由来 *P. aeruginosa* と *S. marcescens* に対する抗菌力は GM と近似したが、GM 耐性菌が *P. aeruginosa* で 4 株、*S. marcescens* で 1 株認められた。しかし本剤はこれらの GM 耐性菌に対してもすぐれた抗菌力を示した。

2. 健康成人男子 3 名に本剤 200 mg を 1 回筋注した場合、血中濃度のピークは 1 時間後で $11.1 \mu\text{g/ml}$ を示し、1.8 時間の半減期で減少した。尿中濃度のピークは 0～2 時間後で $587 \mu\text{g/ml}$ を示し、8 時間後までの尿中回収率は 77 % であった。

3. 慢性複雑性腎盂腎炎 3 例、慢性複雑性膀胱炎 9 例に本剤 200 mg を 1 日 2 回、5 日間筋肉内投与した。このうち UTI 薬効評価基準に合致したのは 7 例で、著効 2 例、無効 5 例となり総合有効率は 29 % であった。

4. 細菌学的効果をみると、投与前に分離された 14 株中 10 株が消失し細菌消失率は 71 % であった。

5. 副作用の検討では本剤投与によると考えられる自他覚的副作用はみとめられなかったが、臨床検査値で GOT、GPT の軽度上昇を 1 例にみとめた。

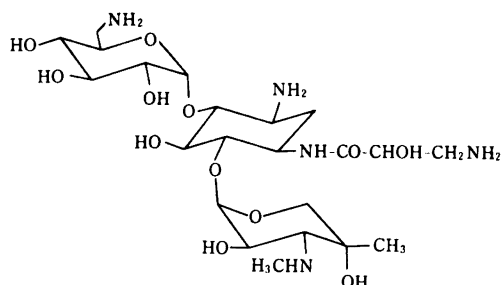
新しく開発されたアミノ配糖体系抗生剤 (AG_s) である HAPA-B は gentamicin B の誘導体で、1 位にある NH₂ 基に hydroxylaminopropionyl 基が結合した Fig. 1 に示す構造式を有する化合物である。また分子量は 569.608 で水に極めて溶けやすい性質をもっている¹⁾。本剤の抗菌力の特徴は他のアミノ配糖体系抗生剤と同様にグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し幅広い抗菌活性を示すとともに^{2,3)} amikacin (AMK) と同様、AG_s 耐性菌に対してもその不活化酵素の影響を受けにくい。そのため、GM 耐性 *Pseudomonas* や *Enterobacteriaceae* に対してもすぐれた抗菌力を示す⁴⁾。今回、本剤についての基礎的検討を行うとともに、複雑性尿路感染症に対して使用しその臨床的有用性について検討を行ったので報告する。

I. 材料と方法

1. 抗菌力

教室保存標準株 18 株、尿路感染症由来 *P. aeruginosa* 51 株、*S. marcescens* 29 株に対する本剤の MIC を対照薬剤に

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



GM を選び比較した。MIC の測定は接種菌量を 10^6CFU/ml とし、日本化学療法学会標準法に従った。使用培地は増菌用として Trypticase Soy Broth (BBL)、薬剤感受性測定用には Muller Hinton Agar (Difco) を使用した。

2. 吸収・排泄

健康成人男子志願者 3 名に対し本剤 200 mg を 1 回筋肉内投与し、8 時間後まで経時的に採血、採尿を行い、血清、尿中濃度を測定した。濃度の測定は寒天平板拡散法 (ディ

Table 1. Antibacterial spectrum

inoculum size : 10^6 CFU/ml, MIC : $\mu\text{g/ml}$

Organism			HAPA-B	GM
<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209 P		≤ 0.2	≤ 0.2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	IAM 1296		1.56	≤ 0.2
<i>Enterococcus faecalis</i>	IFO 12580		100	12.5
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ JC-2		1.56	0.78
<i>Citrobacter freundii</i>	IFO 12681		0.78	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	PCI 602		0.39	0.39
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ATCC 13048		1.56	0.78
<i>Serratia marcescens</i>	IAM 1184		0.78	0.78
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 21100		12.5	1.56
<i>Proteus vulgaris</i>	IFO 3045		3.13	1.56
<i>Proteus rettgeri</i>	IFO 13501		0.39	≤ 0.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NCTC 10490		3.13	3.13
<i>Alcaligenes faecalis</i>	IFO 13111		≤ 0.2	≤ 0.2
<i>Citrobacter freundii</i>	GN 346		0.39	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	GN 69		0.78	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MS 12		1.56	25
<i>Enterobacter cloacae</i>	MS 65		0.78	0.78
<i>Morganella morganii</i>	1510		1.56	0.39

スク法)にて行ったが、検定菌には *B. subtilis* ATCC 6633 を用い、培地は Nutrient Agar (Difco) を使用した。また血清の希釈にはコンセーラ、尿の希釈には 0.1 M phosphate buffer, pH7.0 を使用した。

3. 臨床的検討

対象は昭和 58 年 5 月より昭和 59 年 6 月までの間に岐阜大学医学部附属病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症を有する 12 例である。内訳は慢性複雑性膀胱炎 9 例、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例で、いずれも本剤 200 mg を朝夕 2 回、5 日間筋肉内投与した。臨床効果は UTI 薬効評価基準^{5,6)}に従って判定し、あわせて自他覚的副作用の発現の有無および臨床検査値の変動について検討を行った。

II. 結 果

1. 抗 菌 力

教室保存標準株 18 株に対する本剤の MIC は (Table 1), *E. faecalis* を除けばすべて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下

で *P. aeruginosa* に対しては 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *S. marcescens* に対しては 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌活性を示した。また *E. faecalis* を除き GM とほぼ近似した抗菌スペクトルを示した。臨床分離の *P. aeruginosa* 51 株に対する感受性分布をみると (Fig. 2), 本剤は GM と近似し MIC のピークはいずれも 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。この 51 株について本剤と GM との MIC 相関をみると、GM 耐性株が 4 株みとめられたがこの 4 株に対する本剤の MIC は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった (Fig. 3)。一方、臨床分離の *S. marcescens* 29 株に対する感受性分布をみると (Fig. 4), 両薬剤は近似しているが、MIC のピークでは本剤が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対し GM は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。この 29 株について本剤と GM の MIC 相関をみると、GM 耐性株を 1 株みとめたが、本剤の MIC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 5)。

2. 吸収・排泄

健康成人男子志願者 3 名に対し本剤 200 mg を 1 回筋肉内投与した。血清濃度は本剤投与 1 時間後に 11.1 $\mu\text{g/ml}$ のピークに達し、その後 1.8 時間の半減期で減少してゆき

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates
Pseudomonas aeruginosa 51 strains
(Inoculum size : 10^6 CFU/ml)

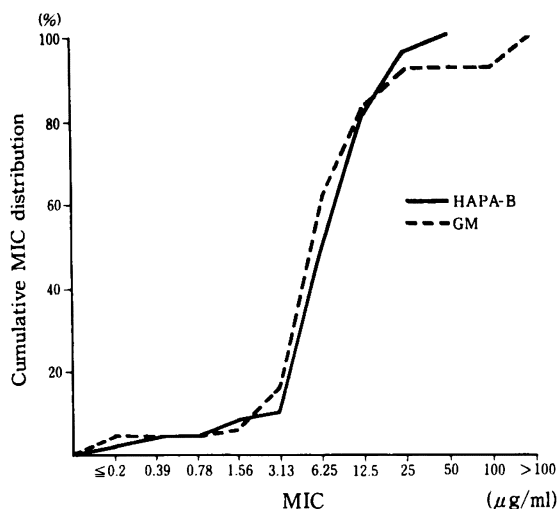
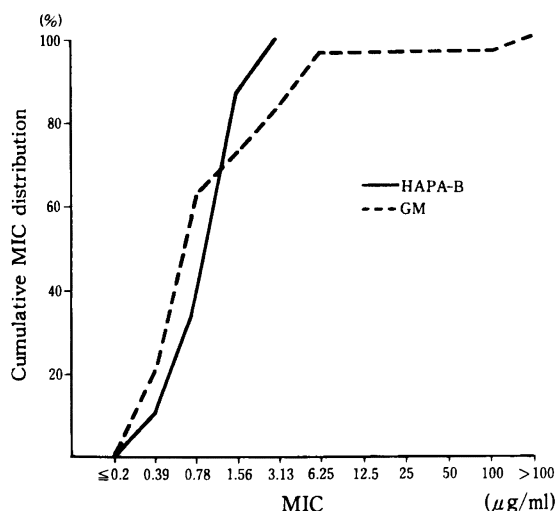


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates
Serratia marcescens 29 strains
(Inoculum size : 10^6 CFU/ml)



8 時間後には $0.76 \mu\text{g/ml}$ の濃度となった (Fig. 6)。一方、尿中濃度は投与 0～2 時間後で $589 \mu\text{g/ml}$ のピークを示し以後漸減してゆき、6～8 時間後では $63.9 \mu\text{g/ml}$ の濃度となった。8 時間後までの尿中回収率は 77 %であった (Fig. 7)。

3. 臨床成績

複雑性尿路感染症を有する患者 12 名に本剤 200 mg を朝夕 2 回、5 日間筋肉内投与した (Table 2)。このうち UTI 薬効評価基準に合致したものは 7 例であり、著効 2 例、無

Fig. 3 Correlagram of MICs between HAPA-B and GM
Pseudomonas aeruginosa 51 strains

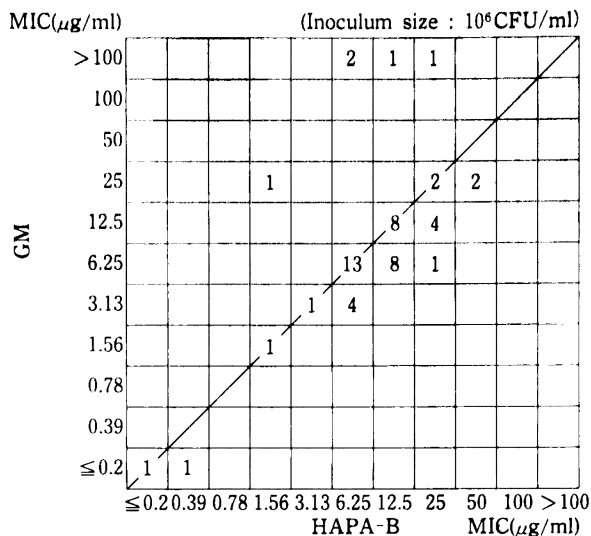
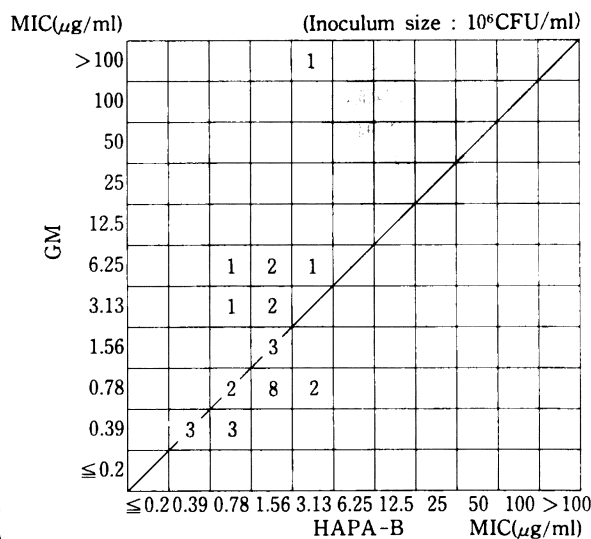


Fig. 5 Correlagram of MICs between HAPA-B and GM
Serratia marcescens 29 strains



効 5 例で総合有効率は 29 %であった (Table 3)。また主治医判定を行い得た症例は 10 例であり、著効 2 例、有効 2 例、やや有効 6 例で有効率は 40 %であった。疾患病態群別にみると、単独菌感染症例では 3 例中 2 例が著効を示した (Table 4)。このうち 1 例はカテーテル留置のある 1 群に含まれていたが著効であった。しかし複数菌感染症では 4 例がすべて無効という結果であった。細菌学的効果を見ると、本剤投与前に分離された細菌は 14 株でこのうち 10 株が投与後に消失し、細菌消失率は 71 %であった

Fig. 6 Serum levels of HAPA-B

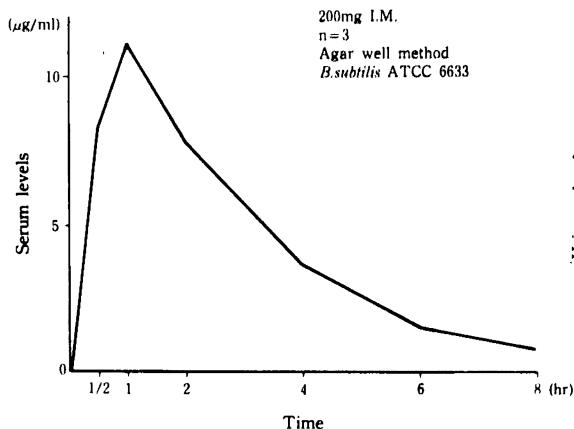
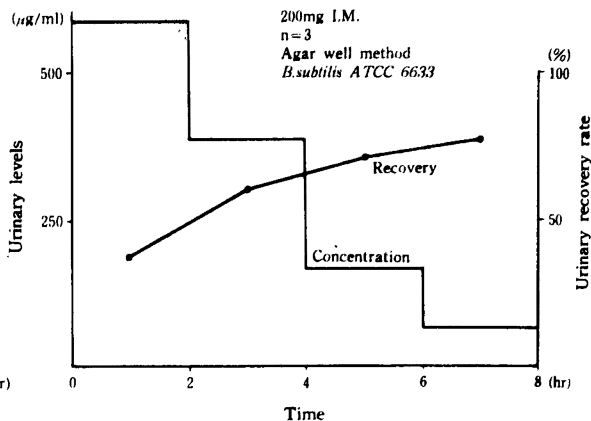


Fig. 7 Urinary excretion of HAPA-B



(Table 5). このうち *E. coli* の 2 株, *K. pneumoniae* の 1 株, *S. faecium* の 1 株は本剤投与によりすべて消失しており, *P. aeruginosa*, glucose-nonfermentative gram-negative rods except for *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* の各 1 株が投与後にも存続した。

本剤を投与した 12 例につき副作用発現の有無の検討を行なった (Table 6, 7)。自覚的副作用は全例において認められなかったが, 臨床検査値の変動が 1 例にみられた。この症例は GOT が投与前の 32 IU/l から投与後 105 IU/l, GPT が 25 IU/l から 94 IU/l へと上昇し, 投与終了後はすみやかに正常値へ復したことから, 本剤投与との関係を否定し得なかった。

考 察

本剤は gentamicin B より誘導された新しいアミノ配糖体 (AGs) であるが, 1 位をアシル化したことにより AGs 不活性化酵素のうち AAC(6')-IV, および AAD(4') 以外の酵素には不活化されないという *in vitro* でのすぐれた特性を持つ⁹⁾。したがって本剤は AGs 特有の幅広い抗菌スペクトルを有するばかりでなく, 従来の AGs 耐性菌に対してもすぐれた抗菌活性をもつことが特長である。この点について今回の検討で MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の GM 耐性 *P. aeruginosa* および *S. marcescens* に対し本剤の MIC は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で, この特長を裏づけるすぐれた抗菌活性を示したが, THORNSBERRY ら⁷⁾ も本剤の抗菌力を GM, AMK, tobramycin (TOB), netilmicin (NTL), sisomicin (SISO) と比較したところ AGs 耐性菌に対する抗菌力は本剤と AMK は似ており, 他の 4 薬剤に比べ優っていたと指摘している。

本剤の体内動態についてラットや犬の実験では他の AGs と同様な血中濃度を示したが⁹⁾, 今回のヒトにおける

検討では本剤 200 mg を筋肉内投与したところ, 血中濃度は 1 時間後にピークに達し 1.8 時間の半減期で減少しており AMK 200 mg 投与後の血中濃度の推移とほぼ近似していた⁹⁾。尿中濃度についてみると, 今回の検討では 0~2 時間尿にピークがあり 8 時間後までに 77% が回収されたが, これも AMK の尿中濃度の推移と近似した⁹⁾。

臨床効果についてみると, 今回複雑性尿路感染症に対する治療成績は主治医の判定では 40% の有効率であったが, UTI 薬効評価基準では総合有効率が 29% と低い結果となった。本剤の全国集計⁹⁾の結果では 279 例中, 著効 58 例, 有効 101 例, 無効 120 例で 57% の有効率が得られており, 今回の我々の成績はこれに対し低い結果となったが, 単独菌感染に限ってみると今回の検討では 3 例中 2 例が著効を示し (67%), 全国集計とほぼ一致した成績であった。したがって, 今回の臨床成績を低くした原因は複数菌感染症に対する治療成績が低いためと考えられる。まず細菌の消失についてみると, 第 5 群, 6 群の 4 症例の細菌消失率は投与前に分離された菌株が 11 株で, このうち 8 株が消失しており消失率は 73% とかなり良い結果であった。1 例は菌交代, 3 例は細菌存続であったが, 存続した菌株は *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. epidermidis* の各 1 株ずつであり, 菌交代として *S. epidermidis* が 1 株みとめられた。これらの菌株の MIC をみると *P. aeruginosa* が 12.5 $\mu\text{g/ml}$, *S. epidermidis* が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と本剤に耐性を示しているわけではない。また, 5 群, 6 群の 4 症例は基礎疾患あるいは合併症として悪性腫瘍を有していた。これらのことより総合有効率の低い原因としては本剤の抗菌活性が低いだけでなく, カテーテルの留置あるいは宿主の免疫能の低下, 残尿の存在など他の因子の関与が推測された。

本剤投与によると考えられる自覚的副作用はみとめられなかったが, 症例 10 において本剤投与後 GOT, GPT の上昇をみとめた。本症例は 70 歳の男性で基礎疾患として膀

Table 2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with HAPA-B
(200mg × 2/day, I.M., 5days)

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
		Underlying condition				Species	Count (CFU/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	82 F	C.C.C. Neurogenic bladder	+	G-1	⦿ 0~1	<i>E. coli</i> —	$\frac{10^7}{0}$		Excellent	Excellent	—
2	69 F	C.C.C. Bladder cancer Bladder diverticulum	—	G-4	$\frac{5\sim 10}{0}$	<i>P. aeruginosa</i> —	$\frac{10^5}{0}$	$\frac{12.5}{—}$	Excellent	Excellent	—
3	86 M	C.C.C. Bladder cancer	—	G-4	$\frac{10\sim 15}{5\sim 6}$	NF GNR*** NF GNR NF GNR	$\frac{10^7}{10^5}$	—	Poor	Fair	—
4	82 M	C.C.P. Bladder cancer	+	G-5	$\frac{5\sim 6}{\text{⦿}}$	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	$\frac{10^7}{10^7}$	$\frac{1.56}{0.78}$ $\frac{12.5}{>100}$ $\frac{25}{3.13}$	Poor	Fair	—
5	69 M	C.C.C. Bladder cancer Ureteral cancer	—	G-6	$\frac{8\sim 10}{0}$	NF GNR <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	$\frac{10^7}{10^4}$	$\frac{\leq 0.2}{>100}$	Poor	Good	—
6	55 M	C.C.P. Bladder cancer	—	G-6	$\frac{8\sim 10}{3\sim 4}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{10^5}$	$\frac{12.5}{25}$ $\frac{25}{12.5}$	Poor	Fair	—
7	62 M	C.C.C. Prostate cancer	—	G-6	$\frac{5\sim 10}{7\sim 10}$	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	$\frac{10^5}{10^3}$	—	Poor	Fair	—
8	64 M	C.C.C. Bladder cancer	—		$\frac{\text{⦿}}{4\sim 5}$	<i>P. aeruginosa</i> —	$\frac{10^3}{0}$	$\frac{6.25}{—}$		Good	—
9	74 M	C.C.C. It. Ureteral cancer	—		$\frac{5\sim 7}{0\sim 1}$	<i>S. faecium</i> NF GNR <i>S. faecium</i>	$\frac{10^3}{10^3}$	$\frac{25}{25}$		Fair	—
10	72 M	C.C.P. Bladder cancer	—		$\frac{\text{⦿}}{10\sim 15}$	YLO <i>S. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	$\frac{10^7}{10^6}$	$\frac{100}{12.5}$		Fair	—
11	88 M	C.C.C. Penis cancer	+		$\frac{0\sim 2}{0}$	— —	$\frac{0}{0}$	—		Unknown	—
12	70 M	C.C.C. Bladder cancer	+		$\frac{0\sim 1}{+}$	— —	$\frac{0}{0}$	—		Unknown	GOT ↑ GPT ↑

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

* Before treatment

After treatment

** UTI : Criteria by the UTI committee

Dr. : Dr. 's evaluation

*** NF GNR : glucose-nonfermentative gram-negative rods except for *P. aeruginosa*

Table 3 Overall clinical efficacy of HAPA-B in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2			2 (29%)
Decreased				
Replaced			1	1 (14%)
Unchanged	1		3	4 (57%)
Efficacy on pyuria	3 (43%)		4 (53%)	Case total 7
Excellent	2 (29%)	Overall effectiveness rate 2/7 (29%)		
Moderate				
Poor (or Failed)	5			

Table 4 Overall clinical efficacy of HAPA-B classified by the type of infection

Group		No. of patients	Percent total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelt)	1	(14%)	1			100 %
	2 nd group (Post prostatectomy)		(%)				%
	3 rd group (Upper UTI)		(%)				%
	4 th group (Lower UTI)	2	(29%)	1		1	50 %
	Sub total	3	(43%)	2		1	67 %
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelt)	1	(14%)			1	0 %
	6 th group (Catheter not indwelt)	3	(57%)			3	0 %
	Sub total	4	(57%)			4	0 %
Total		7	(100%)	2		5	29 %

Table 5 Bacteriological response to HAPA-B in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	3	2 (67%)	1
NF GNR**	2	1 (50%)	1
<i>S. epidermidis</i>	1		1
<i>S. faecalis</i>	4	3 (75%)	1
<i>S. faecium</i>	1	1 (100%)	
Total	14	10 (71%)	4

* : regardless of bacterial count

** : Glucose-nonfermentative gram-negative rod except for *P. aeruginosa*

Table 6 Laboratory findings

Case No.	Age Sex	Before After	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	82 M	B	433	13.3	40.7	8,300		19	29	209	13.7	1.1	139	4.3	102
		A	422	13.2	39.0	10,300		28	36	247	13.9	1.2	142	4.5	98
2	55 M	B	406	12.0	36.9	6,600		20	12	215	12.1	0.9	134	3.5	95
		A	418	12.8	39.6	5,300		24	17	238	10.6	1.1	136	3.0	93
3	69 F	B	425	12.8	38.4	4,200	5.1	32	21	208	11.9	0.9	140	3.7	103
		A	427	12.6	37.9	3,200	12.7	37	23	209	10.0	0.9	140	3.5	101
4	69 M	B	332	10.4	33.0	5,800	32.1	16	10	246	7.7	0.9	128	4.2	90
		A	327	9.8	31.6	4,300	23.6	20	10	234	8.5		131	4.4	91
5	86 M	B	351	10.7	32.0	5,900	25.3	18	14	170	15.3	1.1	138	3.8	98
		A	340	10.3	31.2	5,800	22.9	18	14	161	17.1		138	4.5	97
6	74 M	B	350	11.0	32.2	3,000	24.7	20	16	142	14.6	1.1	142	4.0	103
		A	424	12.8	38.8	4,800	28.0	26	18	178	18.8	1.4	145	4.2	103
7	64 M	B	432	13.9	41.4	6,600	18.3	66	39	271	13.4	0.9	140	3.9	99
		A	468	15.1	45.0	5,700	18.9	67	44	278	12.3	0.9	137	3.9	99
8	72 M	B	323	11.4	33.5	8,600	18.7	90	71	668	11.7	1.1	137	3.6	97
		A	312	10.5	31.0	3,400	17.4	61	40	700	8.0		140	3.8	100
9	88 M	B	310	9.4	27.0	5,900	23.4	20	12	140	13.3	0.8	141	4.1	104
		A	437	14.1	41.8	7,100	32.3	23	14	160	13.8	0.9	142	5.2	103
10	70 M	B	400	10.8	35.0	3,900	29.4	32	25	179	18.7	0.9			
		A	430	11.4	36.0	3,600	26.5	105	94	105	20.0	1.0			
11	82 F	B	448	14.2	43.0	6,400	26.5	17	8	246	27.6	1.3	138	4.5	98
		A	401	13.0	38.6	4,600	19.4	21	13	199	31.0	1.1	139	4.0	95
12	62 M	B	376	11.9	35.8	3,800	10.5	53	53	198	12.6	1.2	137	4.3	100
		A	354	11.4	34.5	3,200	28.2	34	36	197	15.9	1.4	139	4.7	101

脱腫瘍が存在したが、本剤投与前には異常値を示してはならず本剤投与後 GOT が 32 IU/l → 105 IU/l, GPT が 25 IU/l → 94 IU/l と上昇した。そして本剤投与終了後すみやかに正常化したため、本剤投与との関係を否定し得なかった。なお斉藤の集計⁹⁾では本剤投与後 GOT, GPT が同時に上昇した症例は 713 例中 14 例 (2%) にみとめているが副作用発現率としては低いものである。

本剤は今回の検討では必ずしも良い総合有効率とはいえないが、細菌消失率そのものはすぐれており、また全国的検討では総合有効率も 60% 近いものである。今回の成績は投与対象に起因するものであり、一般にはさらに良い効果が期待され、また臨床特上問題となるような副作用はなく尿路感染症の治療の上で他の AGs に耐性の細菌にも用いる応用範囲の広い、安全なアミノ配糖体系抗生剤と思われる。

文 献

- 1) HAPA-B 研究会資料, 1983
- 2) PAULINE, K. W. YU & J. A. WASHINGTON II : *In vitro* evaluation of a semisynthetic derivative of gentamicin B (Sch 21420). *Antimicrob. Agents Chemother.* 13 : 891~892, 1978
- 3) 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. Microb.* 1 : 359~364, 1978
- 4) WATANAKUNAKORN C. : Notes Comparative *in vitro* activity of a semisynthetic derivative of gentamicin B (Sch 21420) and five other aminoglycosides. *J. Antibiotics* 31 : 1063~1064, 1978
- 5) 大越正秋, 河村信夫 : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 6) 大越正秋 (UTI 研究会代表) : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (補遺)。Chemotherapy 28 : 1351~1358, 1980
- 7) 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 these of amikacin, gentamicin, netilmicin, sisomicin and tobramycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 : 338~345, 1980
- 8) GOERING, R. V. ; C. C. SANDERS & W. E. SANDERS, Jr. : *In vitro* analysis of structure-activity relationships among four aminoglycosides : gentamicin, netilmicin, 1-N HAPA gentamicin B and amikacin. *Curr. Ther. Res.* 26 : 329~341, 1979
- 9) 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

EFFICACY OF HAPA-B IN URINARY TRACT INFECTION

— FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES —

YOSHIKAZU HASEGAWA , TOSHIMI TAKEUCHI , SHUJI HAYASHI , YOSHINORI FUJIMOTO ,
FUMIO ITO , MINORU KANEMATSU , YOSHIHITO BAN and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine
(Director : Prof. T. Nishiura, M. D.)

YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Fukui Medical College

A new aminoglycosidic antibiotic HAPA-B was studied both fundamentally and clinically, and following results were obtained.

1. Antimicrobial spectrum of HAPA-B to 18 standard strains was similar to that of gentamicin except *E. faecalis*. Antimicrobial activity of HAPA-B to *P. aeruginosa* and *S. marcescens* isolated from urinary tract infection was as strong as gentamicin. Four strains of gentamicin resistant *P. aeruginosa* and 1 strain of gentamicin resistant *S. marcescens* were observed to be sensitive to HAPA-B.

2. The peak serum level was 11.1 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour after intramuscular injection of 200 mg of HAPA-B, and a half life was 1.8 hours.

The peak urinary level was 587 $\mu\text{g/ml}$ at 0~2 hour after administration of 200 mg of HAPA-B. And the urinary recovery rate was 77 % within 8 hours.

3. Three patients with chronic complicated pyelonephritis and 9 patients with chronic complicated cystitis were examined clinically with 5 days intramuscular administration of 200 mg of HAPA-B twice a day. The overall clinical efficacy in 7 patients, who could be judged by UTI criteria, was 29%.

4. In 14 strains isolated from chronic UTI, 10 strains were eradicated with 71% eradication rate.

5. No subjective side effect was observed in 12 patients with chronic UTI. As to laboratory findings, one patient showed slight increase of GOT and GPT. However, the data became normal shortly after completion of 5 days administration.