

## 泌尿器科領域における HAPA-B の基礎的および臨床的検討

荒川 創一・藤井 明・川端 岳・原田 益善  
片岡 陳正・守殿 貞夫・石神 襄次  
神戸大学医学部泌尿器科

中野 康治・杉野 雅志  
赤穂市民病院泌尿器科

新しい注射用アミノ配糖体系抗生物質 HAPA-B につき、尿路感染症患者より分離したグラム陰性桿菌 8 菌種各 60 株に対する *in vitro* 抗菌力 (対照薬 GM, AMK, DKB および ASTM) および複雑性尿路感染症に対する臨床的有用性を検討し、以下の結果を得た。

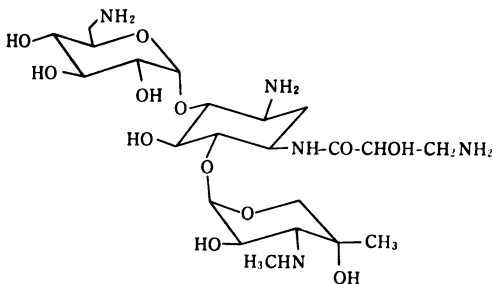
i) 抗菌力: *C. freundii* (MIC のピーク 1.56  $\mu\text{g/ml}$ ), *E. cloacae* (1.56) および *S. marcescens* (1.56 ~ 3.13) では最も優れ, *E. coli* (1.56), *K. pneumoniae* (1.56), Indole(+) *Proteus* (0.39) では GM に次ぐ成績であった。*P. mirabilis* (6.25) では AMK, ASTM と同等であるが GM, DKB に劣り, *P. aeruginosa* (6.25) では GM, AMK と同等で DKB に劣った。これら全菌株が本剤では 100  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示した。

ii) 臨床検討: 31 例中, 主治医判定による有効率は 47% であった。UTI 薬効評価基準合致例 24 例中, 著効 1, 有効 14, 無効 9 例で総合有効率 63% であった。除菌率は 93% (26/28) であり, グラム陰性菌 (22 株) はすべて消失した。

自他覚的副作用は 1 例も認められなかった。臨床検査値上, 貧血および GOT, GPT 上昇の 1 例, 好酸球増加の 1 例および BUN, S-Cr. 上昇の 1 例, 計 3 例の異常がみられたが, これらはすべて一過性であった。

HAPA-B は, 東洋醸造㈱とエッセクス日本㈱で共同開発された Gentamicin B (GM-B) の誘導体, すなわち Gentamicin B の 1 位の  $\text{NH}_2$  基に hydroxyaminopropionyl 基を導入することにより得られた新しい注射用アミノ配糖体系抗生物質である (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



本剤は, グラム陽性および陰性菌に対して幅広い抗菌活性を有し, その作用は殺菌的である。また, 種々のアミノ配糖体不活化酵素に対し安定であることから, 従来の同系薬剤 (GM など) 耐性菌に対しても抗菌性が期待される。

本剤は筋注投与後速やかに吸収され, その大部分は尿中に排泄される。その腎毒性, 聴器毒性は, 動物実験により Amikacin (AMK) より弱いことが報告されている<sup>1)</sup>。

今回著者らは, 本剤の尿路感染分離菌に対する *in vitro* 抗菌力を検討するとともに, 複雑性尿路感染症に対する臨床効果および安全性につき検討したので報告する。

## I. 対象および方法

### 1. 抗菌力

教室保存の尿路感染分離グラム陰性桿菌 8 菌種各 60 株につき, 本剤の MIC を測定し, その分布を検討した。比較対照薬は GM, AMK, DKB および ASTM とし, それぞれの MIC は  $10^6$  cells/ml 接種にて, 日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>により測定した。被検菌種は *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, Indole(+) *Proteus*, *Serratia marcescens* および *Pseudomonas aeruginosa* である。

### 2. 臨床検討

昭和 58 年 5 月から同 59 年 5 月の間に, 神戸大学医学部附属病院および赤穂市民病院泌尿器科に入院した複雑性尿

Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* (60 strains)

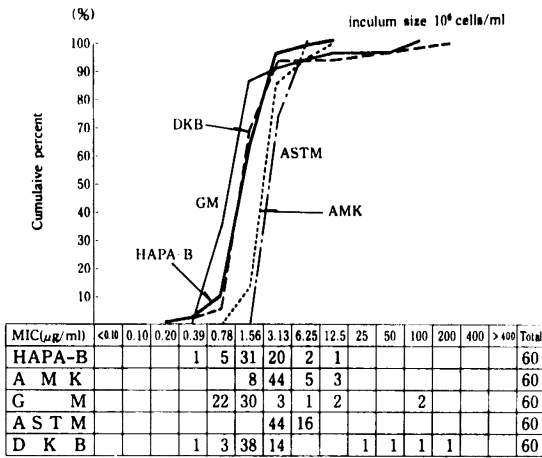


Fig. 3 Susceptibility of *C. freundii* (60 strains)

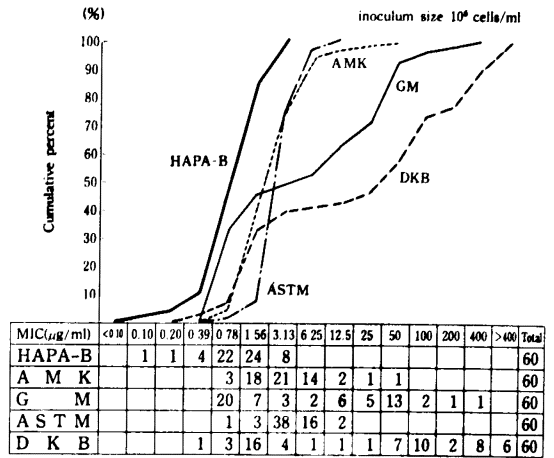


Fig. 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* (60 strains)

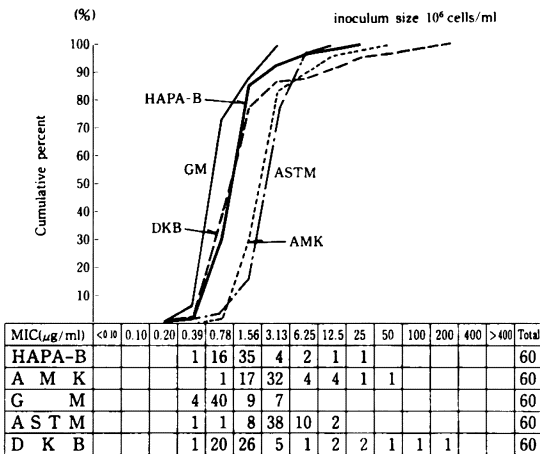
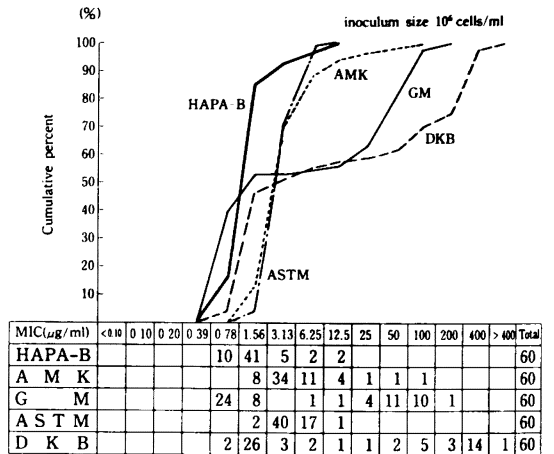


Fig. 5 Susceptibility of *E. cloacae* (60 strains)



路感染症 31 例を対象に、本剤 1 回 200 mg を 1 日 2 回、5 日間筋注投与を原則とし、有効性および安全性を検討した。薬効評価は、臨床検査値異常発現のために 2 日目で投与中止した 1 例を除く 30 例に主治医判定が、また UTI 薬効評価基準<sup>3)</sup>に合致する 24 例については同基準による判定が行われた。

II. 結 果

1. 抗 菌 力

i) *E. coli* (Fig. 2) : 本剤の MIC のピークは 1.56 μg/ml で、その MIC 分布は DKB と同等であり、GM には 1 管劣るが他の 2 剤にはまさっている。

ii) *C. freundii* (Fig. 3) : 本剤が最も優れ、ピークは 1.56 μg/ml で、全株 3.13 μg/ml 以下に分布している。

iii) *K. pneumoniae* (Fig. 4) : 本剤のピークは 1.56 μg/ml で DKB と同等で、GM にやや劣るが、他の 2 剤にはまさっている。

iv) *E. cloacae* (Fig. 5) : 本剤が最も優れ、全株 12.5 μg/ml 以下の MIC で、ピークは 1.56 μg/ml である。

v) *P. mirabilis* (Fig. 6) : 本剤のピークは 6.25 μg/ml で、全株 12.5 μg/ml 以下で発育が阻止されている。AMK, ASTM と同等で、GM, DKB には 2 管程度劣っている。

vi) Indole(+) *Proteus* (Fig. 7) : 本剤のピークは 0.39 μg/ml、全株 3.13 μg/ml 以下であり、GM にやや劣るが

Fig. 6 Susceptibility of *P. mirabilis* (60 strains)

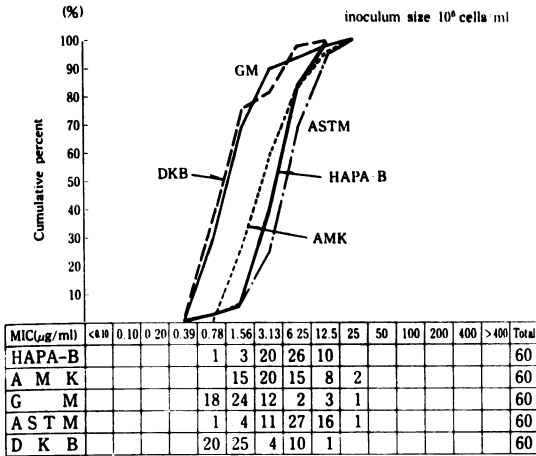


Fig. 7 Susceptibility of Indole(+) *Proteus* (60 strains)

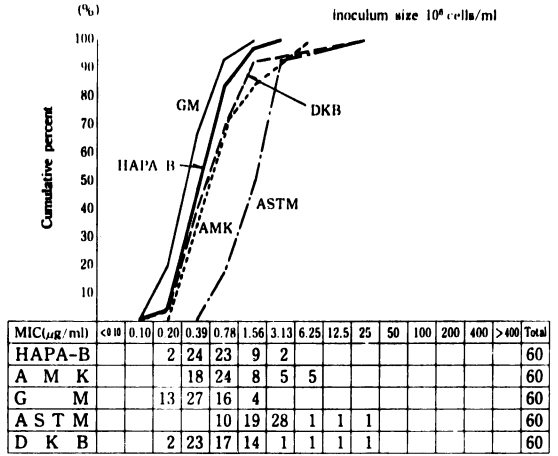


Fig. 8 Susceptibility of *S. marcescens* (60 strains)

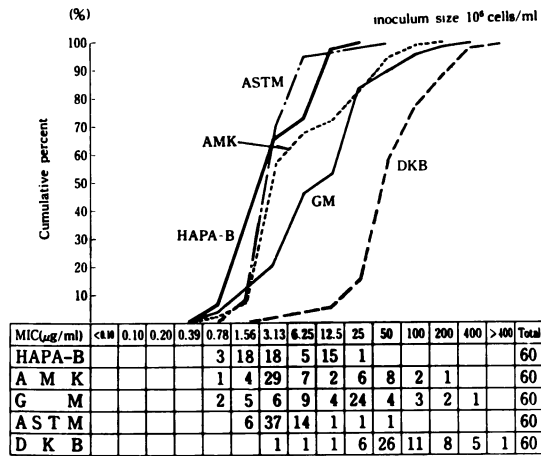
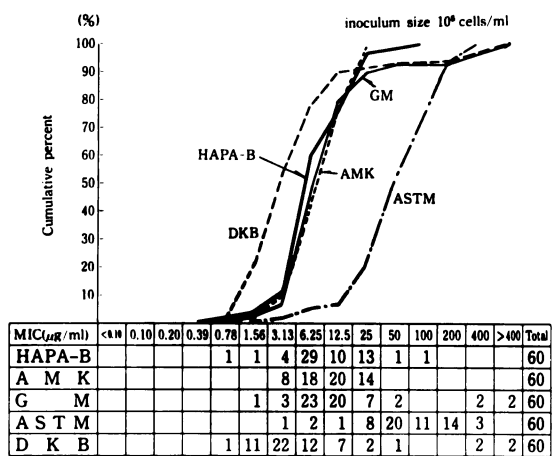


Fig. 9 Susceptibility of *P. aeruginosa* (60 strains)



AMK, DKB と同等で, ASTM にはまきっている。

vii) *S. marcescens* (Fig. 8): 本剤のピークは 1.56 ~ 3.13  $\mu$ g/ml であり, 全株が 25  $\mu$ g/ml 以下で阻止されており, ASTM と同等で他の 3 剤にはまきっている。

viii) *P. aeruginosa* (Fig. 9): 本剤のピークは 6.25  $\mu$ g/ml であり, GM および AMK と類似しているが, DKB より劣る。耐性菌株は AMK よりやや多く, GM より少ない。

2. 臨床検討

i) 主治医判定: 31 例の症例の要約を Table 1 に示したが, 判定不能の Case 31 を除く 30 例のうち, 著効 4, 有効 10, やや有効 7 および無効 9 例であり, 有効 (著効+有効) 率は 47% であった。

ii) UTI 判定: Case 1 ~ 24 については, UTI 薬効評価基準による判定を行なった。総合臨床効果 (Table 2) は, 著効 1, 有効 14, 無効 9 例で有効率 63% であった。病態疾患群別 (Table 3) にみると, 24 例中 1 群が 10 例と多くを占め, 以下 2, 4 群が各 5 例, 6 群が 3 例, 3 群が 1 例という分布であったが, それぞれの有効率は 1 群 40%, 2 群 100%, 3 群 100%, 4 群 60%, 6 群 67% であった。細菌学的効果 (Table 4) は, 全体で 28 株中 93% が除菌されており, 内訳として *S. epidermidis* および *E. faecalis* が各 1 株 生存したが, グラム陰性菌では *C. freundii* 7 株, *P. aeruginosa* 4 株をはじめ 22 株全株が消失している。細菌学的効果と起炎菌の MIC との関係 (Table 5) をみると, 50  $\mu$ g/ml 以下では全株が除菌されている。投与後出現菌

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks	
					Dose mg x /day	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC			UTI
1	69 M	CCC Bladder tumor	-	G-4	200 x 2	IM	5	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	3.13 >400	Poor	Good	-	
2	69 F	CCC Bladder tumor	-	G-4	200 x 2	IM	5	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	>400 >400	Poor	Poor	-	
3	24 M	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	200 x 2	IM	5	<i>E. cloacae</i> <i>Pseudomonas</i> sp.	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	25 12.5	Moderate	Good	-	
4	70 M	CCP Bladder tumor	+ (Ureter)	G-1	200 x 2	IM	5	<i>C. freundii</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Moderate	Fair	-	RBC 364→278 Hb 12.1→9.8 Ht 36.5→28.5 GOT 36→95 GPT 37→199
5	55 M	CCC Bladder tumor	+ (Urethra)	G-1	200 x 2	IM	5	<i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	1.56 50	Poor	Poor	-	
6	68 M	CCC Bladder tumor	-	G-4	200 x 2	IM	5	<i>C. freundii</i>	10 <sup>7</sup>	1.56	Moderate	Poor	-	
7	45 F	CCP Bil-renal stone Lt-ureter stone	-	G-3	200 x 2	IM	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Moderate	Good	-	
8	27 F	CCP Lt-renal stone	+ (Kidney)	G-1	200 x 2	IM	5	<i>P. aeruginosa</i> Mould	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	3.13	Poor	Poor	-	
9	81 M	CCC Prostatic cancer	+ (Urethra)	G-1	200 x 2	IM	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	1.56	Excellent	Excellent	-	
10	63 F	CCC Bladder tumor	+ (Urethra)	G-1	200 x 2	IM	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>6</sup>	0.78 200	Poor	Poor	-	Eosino 1→9
11	81 M	PPI BPH	+ (Urethra)	G-1	200 x 2	IM	5	<i>C. freundii</i>	10 <sup>7</sup>	1.56	Moderate	Fair	-	
12	59 M	CCC Bladder tumor	-	G-4	200 x 2	IM	5	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	400	Moderate	Good	-	
13	76 F	CCC Bladder tumor	+ (Urethra)	G-1	200 x 2	IM	5	<i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	0.39 100	Moderate	Excellent	-	
14	68 M	CCC Bladder tumor	-	G-6	200 x 2	IM	5	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup> 50	50 50	Moderate	Poor	-	
15	57 M	PPI BPH	-	G-2	200 x 2	IM	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Moderate	Good	-	
16	77 M	PPI BPH	-	G-2	200 x 2	IM	5	<i>M. morganii</i>	>10 <sup>5</sup>	1.56	Moderate	Good	-	
17	71 F	CCC Ureterovaginal fistula	+ (Urethra)	G-1	200 x 2	IM	.5	<i>E. cloacae</i> YLO	10 <sup>7</sup> 10 <sup>4</sup>	6.25	Poor	Fair	-	

Table 1 (Continued)

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
					Dose mg x/day	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC	UTI		
18	46 F	CCP Lt-ureterovaginal fistula	+ (Urethra)	G-1	200 x 2	IM	5	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	>400	Poor	Poor	-	
19	66 M	CCP Lt-renal tumor	-	G-6	200 x 2	IM	5	<i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	6.25 6.25	Moderate	Fair	-	
20	69 M	PPI BPH	-	G-2	200 x 2	IM	5	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	25	Moderate	Good	-	
21	60 M	PPI BPH	+ (Urethra)	G-1	200 x 2	IM	5	<i>M. morgani</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>	6.25 100	Poor	Poor	-	
22	66 M	PPI BPH	-	G-2	200 x 2	IM	5	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	12.5	Moderate	Good	-	
23	73 M	PPI BPH	-	G-2	200 x 2	IM	5	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	Moderate	Excellent	-	
24	67 M	PPI BPH	-	G-6	200 x 2	IM	5	<i>P. vulgaris</i> <i>C. freundii</i> <i>M. morgani</i> <i>S. epidermidis</i>	>10 <sup>7</sup>	12.5 50 12.5 50	Poor	Fair	-	
25	78 M	CCC BPH	+ (Urethra)		200 x 2	IM	5	<i>S. epidermidis</i> <i>S. liquefaciens</i> YLO	10 <sup>6</sup>	50 100		Excellent	-	
26	66 M	CCC BPH	-		200 x 2	IM	5	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>3</sup>	12.5		Fair	-	
27	72 M	PPI BPH	-		200 x 2	IM	5					Poor	-	
28	69 M	CCC BPH	-		200 x 2	IM	5	<i>Candida</i> YLO	>10 <sup>4</sup>			Fair	-	
29	62 M	PPI BPH	-		200 x 2	IM	5	<i>S. epidermidis</i> YLO	>10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup>	50		Good	-	
30	25 M	CCP Uretero-pelvic junction stenosis	+ (Kidney)		200 x 2	IM	12	YLO	10 <sup>7</sup>			Good	-	
31	42 M	CCP Hydronephrosis	+ (Ureter)		200 x 2	IM	3	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	6.25		Unknown	-	BUN 20→34 S-Cr: 1.5→2.1

CCC : Chronic complicated cystitis  
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis  
 PPI : Post-prostatectomy infection  
 BPH : Benign prostatic hypertrophy

\* Before treatment  
 After treatment

\*\* UTI : Criteria by the UTI committee  
 Dr : Dr's evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of HAPA-B in complicated UTI  
200mg×2/day, 5-day treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	1	4	8
Decreased				
Replaced	2		7	9 (38%)
Unchanged			2	2 (8%)
Efficacy on pyuria	3 (13%)	4 (17%)	17 (71%)	Patient total 24
	Excellent	1 (4%)	Overall effectiveness rate 15/24 (63%)	
	Moderate	14		
	Poor (or Failed)	9		

Table 3 Overall clinical efficacy of HAPA-B classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	10 (42%)	1	3	6	40%
	2nd group (Post prostatectomy)	5 (21%)		5		100%
	3rd group (Upper UTI)	1 (4%)		1		100%
	4th group (Lower UTI)	5 (21%)		3	2	60%
	Subtotal	21 (88%)	1	12	8	62%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (0%)				
	6th group (Catheter not indwelt)	3 (13%)		2	1	67%
	Subtotal	3 (13%)		2	1	67%
Total		24(100%)	1	14	9	63%

(Table 6) は, *P. aeruginosa* 3株をはじめ, 6菌種計9株であった。

自他覚的副作用は, 31例中1例も認められなかった。臨床検査値上の変動をみると (Table 7), Cases 4でRBC (364 → 278×10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup>), Hb(12.1 → 9.8 g/dl), Ht(36.5 → 28.5%) の低下および GOT (36 → 95 IU/l), GPT (37 → 199 IU/l) の上昇, Case 10で好酸球増加 (1 → 9%),

Case 31でBUN (20 → 34 mg/dl), S-Cr. (1.5 → 2.1 mg/dl) の上昇が認められた。BUN, S-Cr. 上昇例 (Case 31) は, 投与開始より2日目で本剤使用を中止したところ, 2日後にはBUN, S-Cr. 値はともに正常に復した。

Table 4 Bacteriological response to HAPA-B in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	3	2 ( 67%)	1
<i>E. faecalis</i>	3	2 ( 67%)	1
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	7	7 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. cloacae</i>	2	2 (100%)	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	0
<i>M. morgani</i>	3	3 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	4	4 (100%)	0
Total	28	26 ( 93%)	2

\*regardless of bacterial count

Table 6 Strains\* appearing after HAPA-B treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains	(%)
<i>S. epidermidis</i>	1	( 11%)
<i>E. faecalis</i>	1	( 11%)
<i>P. aeruginosa</i>	3	( 33%)
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	( 11%)
<i>A. calcoaceticus</i>	1	( 11%)
YLO, Mould	2	( 22%)
Total	9	(100%)

\*regardless of bacterial count

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response to HAPA-B treatment

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size $10^6$ bacteria/ml										Total
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. epidermidis</i>							1/1	1/1		0/1	2/3
<i>E. faecalis</i>								1/1		1/2	2/3
<i>E. coli</i>	2/2		1/1								3/3
<i>C. freundii</i>	2/2		3/3		1/1			1/1			7/7
<i>K. pneumoniae</i>				1/1							1/1
<i>E. cloacae</i>					1/1		1/1				2/2
<i>P. vulgaris</i>						1/1					1/1
<i>M. morgani</i>			1/1		1/1	1/1					3/3
<i>S. marcescens</i>				1/1							1/1
<i>P. aeruginosa</i>		1/1		1/1	1/1	1/1					4/4
Total	4/4 (100%)	1/1 (100%)	5/5 (100%)	3/3 (100%)	4/4 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)		1/3 (33%)	26/28 (93%)

No. of strains eradicated/No. of strains Isolated

### III. 考 察

日常診療に広く用いられているペニシリン、セフェムおよびアミノ配糖体の三大抗生物質の有用性はきわめて大きい。これらのうち、GM、AMKをはじめとするアミノ配糖体は、グラム陽性および陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有し、かつ優れた抗菌力を示す。特に泌尿器科領域では、複雑性尿路感染症の起炎菌としてよく見られる他系統抗菌剤に耐性のいわゆる弱毒グラム陰性桿菌 (*S. marcescens*,

*P. aeruginosa* など) に対しても低い MIC を示す。

HAPA-B は Gentamicin B の誘導体であり、グラム陽性および陰性菌に対し幅広い抗菌活性を有し、その程度は GM または AMK と類似し、*C. freundii*, *E. cloacae* などではこれらより優れ、耐性株が少ないとされている<sup>1)</sup>。また、GM および AMK 耐性菌に対しても低い MIC を示し、それらと交叉耐性のない菌株のみられることが特徴として挙げられる。本剤の腎毒性、聴器毒性は、GM はもちろん AMK よりさらに弱く、ヒトへの 1 日用量として 400 mg 2

Table 7 Laboratory findings before and after administration of HAPA-B

Case No.	Sex	Age	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Haemogram (%)						Platelet ( $\times 10^4$ )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (t.u.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
							B	E	N	L	M										
1	M	69	366	12.4	37.5	6,500	1	6	54	27	12	7.1	26	33	28	9	0.6	138	3.5	100	
							1	1	30	63	5	5.8									
2	F	69	365	12.6	38.5	3,200	1	3	54	38	4	19.6	29	15	53	11	1.0	141	4.3	104	
							1	0	49	45	5	23.2									
3	M	24	505	16.3	47.5	10,600	0	9	55	30	6	18.6	21	25	86	15	1.0	142	3.8	107	
							0	0	78	24	8	24.8									
4	M	70	364	12.1	36.5	8,100	1	0	87	6	6	15.3	36	37	325	8	1.4	132	4.3	94	
							0	1	79	12	8	12.8									
5	M	55	387	12.5	37.5	4,400	0	1	57	38	4	13.3	24	44	41	7	0.8	142	3.9	103	
							1	0	68	28	3	26.4									
6	M	68	347	11.5	35.0	4,600	1	5	33	55	6	20.2	54	43	88	13	0.9	141	4.3	106	
							1	2	60	31	6	17.7									
7	F	45	328	11.3	34.5	4,300	0	1	72	23	4	10.0	23	25	75	17	1.4				
							0	0	64	30	6	9.4									
8	F	27	341	10.9	33.0	9,100	0	1	74	19	6	31.7	13	18	55	9	0.8	142	5.1	103	
							0	0	71	23	6	39.6									
9	M	81	422	14.3	42.0	9,900	0	0	64	27	9	13.7	40	51	109	15	0.7	139	3.9	106	
							0	3	69	25	3	11.7									
10	F	63	371	12.7	36.5	6,300	0	1	66	23	10	18.7	27	23	78	11	1.1	139	5.0	104	
							2	9	51	33	5	40.2									
11	M	81	410	13.8	41.5	6,900	0	3	50	42	5	29.6	32	48	82	12	1.3	145	4.2	107	
							0	4	65	27	4	30.2									
12	M	59	395	13.1	39.0	8,400	0	1	70	24	5	17.0	28	27	75	10	1.1	141	4.3	103	
							1	1	59	32	7	20.9									
13	F	76	341	11.1	34.0	4,600	0	3	46	43	8	19.6	28	23	84	8	0.7	136	4.0	105	
							1	5	50	37	7	22.2									
14	M	68	467	13.1	41.0	5,200	1	0	61	26	12	26.4	18	18	73	19	0.8	138	4.1	107	
							4	2	28	62	4	16.5									
15	M	57	398	12.4	38	6,500	0	3	54	39	4	28	18	22	6.4*	11	0.7	142	4.5	106	
							0	2	62	33	3	28									
16	M	77	400	13.5	40	8,000	0	2	69	25	4	18	34	30	8.8*	13	0.8	141	4.5	102	
							0	2	69	25	4	18									
			388	13.2	38	4,800						22	33	8.3	15	0.7	141	4.3	101		



Table 7 (Continued)

Case No.	Sex	Age	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Haemogram (%)			Platelet ( $\times 10^4$ )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (I.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
							B	E	N									
17	F	71	B 332 A 315	11.4 10.5	33.5 33.0	6,200 5,200	0 1	69 73	27 20	3 5	18.3 13.2	26 21	87 81	17 17	0.8 0.8	136 133	4.7 4.4	106 105
18	F	46	B 402 A 348	12.7 10.9	37.5 33.0	9,300 5,700	1 0	66 81	25 10	5 8	35.5 30.1	66 78	251 242	12 13	0.9 0.7	136 137	5.1 4.2	101 106
19	M	66	B 321 A 314	8.5 8.0	26.0 26.5	9,700 9,900	0 0	83 80	11 16	4 3	15.8 18.5	49 37	348 330	16 20	0.9 1.0	134 137	4.3 4.1	99 102
20	M	69	B 380 A 368	12.1 11.3	38 36	6,900 7,000	0 0	58 58	32 33	9 8	31 20	12 18	6.8* 6.4	23 17	0.9 0.8	140 141	4.8 4.5	101 108
21	M	60	B 402 A 425	13.5 13.4	40 41	5,500 13,300					26 29	17 11	7.4* 7.4	23 21	0.7 1.1	145	4.3	104
22	M	66	B 384 A 363	12.3 11.5	37 35	8,200 6,700					35 35	25 32	8.2* 8.2*	21 18	0.7 1.0	142 140	5.1 4.8	112 100
23	M	73	B 367 A 408	11.3 12.5	35 39	8,300 7,600	0 0	58 61	28 24	6 6	33 41	15 12	4.5* 5.1	17 26	1.3 1.5	144 143	4.1 5.0	113 103
24	M	67	B 380 A 361	12.6 11.9	38 34	6,200 5,200	0 0	71 55	20 32	4 8	33 33	39 28	15.2* 12.3	15 16	0.8 0.9	139 141	4.6 4.1	93 97
25	M	78	B 349 A 375	11.7 12.3	34.5 36.0	5,500 4,500	0 0	57 60	35 32	8 7	22.3 19.9	30 41	101 117	15 20	0.9 1.0	140 136	4.6 4.6	105 100
26	M	66	B 390 A 396	13.2 13.2	37 38	8,600 5,800	0 0	72 52	20 37	5 4	13 20	19 10	5.4* 5.2	10 13	0.9 0.9	144 144	4.1 4.6	105 104
27	M	72	B 368 A 429	12.0 10.8	34 38	9,100 14,000	0 0	67 67	23 23	4 5	34 33	18 29	5.8* 5.8*	6 12	0.5 0.5	135 131	4.0 4.4	96 93
28	M	69	B 324 A 302	10.3 9.8	31 29	4,400 4,600					7 6	22 33		20 21	1.2 1.4	144 142	4.7 4.5	109 110
29	M	62	B 340 A 359	11.6 11.9	34 36	8,000 18,200	0 0	66 63	21 28	9 8	31 24	20 17	6.6* 6.9	12 14	0.6 0.9	143 142	4.7 5.4	103 102
30	M	25	B 412	13.4	37.5	7,100	0	83	21	6	25.5	28	65	8	1.0	140	3.3	105
31	M	42	B 518 A 425	15.9 13.4	48.0 38.5	15,900 7,600	0 0	79 69	5 17	16 12	22.7 18.5	18 15	72 75	20 34	1.5 2.1	139 136	3.9 3.5	103 99

\*K-A unit

分割投与は優に安全域にあると考えられる。

今回著者らは、本剤の尿路感染分離保存菌株に対する抗菌活性とともに、複雑性尿路感染症に対する臨床的有用性を検討した。

その結果、グラム陰性菌8種に対するMIC分布は新薬シンポジウム<sup>1)</sup>で報告された成績と類似し、*C. freundii*, *E. cloacae* および *S. marcescens* では本剤が最も優れており、その他の菌種でも平均して低いMIC分布を示し、耐性菌株はきわめて少なかった。

臨床使用された31例中、UTI薬効評価基準により判定された24例の総合有効率は63%であった。病態疾患群別では、1群(カテーテル留置例)が10例と多くを占め、その有効率が40%とやや低い。これら10例の起炎菌をみると、*C. freundii*, *P. aeruginosa* などのいわゆる弱毒グラム陰性桿菌が多いが、10株中9株が除菌されている。しかし、交代菌の出現も多くみられ、かつ膿尿の改善を認めるものが少なかったことから、UTI基準上過半数が無効と判定された。本成績は、カテーテル留置例の治療の困難さを示すものと考えられる。今回はこのように全般に難治性の症例が多いことを考慮すると、全体の有効率(63%)はある程度評価し得るものと考えられる。

細菌学的効果は、93%の除菌率で、存続株は2株のみと良好な成績であった。存続したのはともにグラム陽性菌であり、グラム陰性菌はすべて消失し、MIC上も消失菌株はすべて50  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布していることから、耐性菌の

少ないとされる本剤の特徴を裏付ける成績と考えられる。本成績から、本剤の複雑性尿路感染症に対する標準用量としては、1回200 mg, 1日2回投与が適当と思われる。投与後出現菌に特別の傾向は認められなかったが、*P. aeruginosa* が3株とやや多かった。

自覚的副作用は皆無であった。臨床検査値上、貧血およびGOT, GPT上昇のみられた1例、好酸球増加の1例およびBUN, S-Cr. 上昇の1例、計3例の異常がみられたが、腎機能悪化例を含めすべて一過性であり、特別重篤なものではなかった。しかし、他のアミノ配糖体同様、特に腎機能、聴力には十分に留意して使用すべきことは当然のことであり、いたずらに長期間連用することはつしむべきと考えられた。

以上より、本剤は複雑性尿路感染症に対し有用な薬剤と考えられた。

## 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)の測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準(第II版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF HAPA-B IN THE FIELD OF UROLOGY

SOICHI ARAKAWA, AKIRA FUJII, GAKU KAWABATA, MASUYOSHI HARADA,  
NOBUMASA KATAOKA, SADA O KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI  
Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

YASU HARU NAKANO and MASASHI SUGINO  
Department of Urology, Akoh City Hospital

HAPA-B, a new aminoglycoside antibiotic, was studied fundametally and clinically.

1. Antibacterial effects of HAPA-B against clinical isolates derived from urinary tracts were compared with those of GM, AMK, DKB and ASTM. HAPA-B was superior to the others in antibacterial effects against *C. freundii* (the peak of MICs was 1.56  $\mu\text{g/ml}$ ), *E. cloacae* (1.56) and *S. marcescens* (1.56 ~ 3.13) ; against *E. coli* (1.56), *K. pneumoniae* (1.56) and indole positive *Proteus* (0.39), superior to the others except GM ; against *P. mirabilis* (6.25), similar to AMK and ASTM and inferior to GM and DKB ; against *P. aeruginosa* (6.25), similar to GM and AMK, and inferior to DKB. MIC of HAPA-B against all those strains was less than 100  $\mu\text{g/ml}$ .

2. HAPA-B was administered to 31 patients with complicated urinary tract infections by intramuscular injection.

The effectiveness rate was 47% by doctor's evaluation.

According to the criteria of UTI committee, the results were excellent in one case, moderate in 14 cases, poor in 9 cases and the effectiveness rate was 63%.

Bacteriologically, bacteria was eradicated in 26 strains out of 28 and all gram negative bacteria were eradicated.

No subjective and objective side effect was found. Whereas abnormal laboratory findings were observed in three cases, rise of GOT and GPT with decrease of RBC in peripheral blood, eosinophilia and elevation of BUN and S-Cr., but they returned to the normal soon.