

尿路感染症における HAPA-B の臨床的検討

山崎 彰彦・三田 憲明・世古 昭三・角井 徹

大西 喜夫・中野 博・仁平 寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

岡田 克彦・藤井 元広

広島総合病院泌尿器科

新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質 HAPA-B の尿路感染症に対する治療効果について臨床的検討を行った。

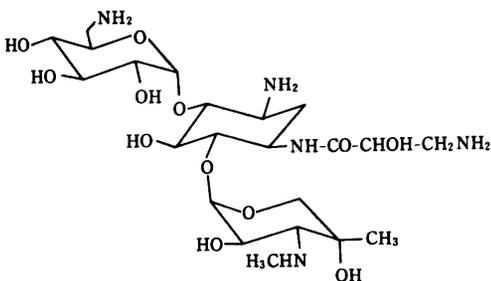
尿路感染症 17 例に対して本剤を 1 回に 200 mg 筋注, 1 日 2 回, 5 日間投与し, 以下の結果を得た。

1. 急性単純性腎盂腎炎の 1 例は著効であった。
2. 複雑性尿路感染症 16 例のうち, UTI 薬効評価基準で判定可能であった 14 例において, 総合臨床効果は著効 4 例 (29%), 有効 6 例 (43%), 無効 4 例 (29%) で, 総合有効率は 71% であった。
3. 細菌学的効果は, 23 株中 17 株が消失し, 消失率は 74% であった。
4. 自・他覚的症状としての副作用は全例に認められなかった。臨床検査値異常として 1 例に一過性の GOT, GPT, Al-P の上昇を認めたが, 本剤との因果関係は不明であった。
5. 以上より本剤は尿路感染症治療に有用であろうと考えられた。

HAPA-B は米国シェリング社によって創製され, 東洋醸造株式会社とエッセクス日本株式会社で共同開発されたアミノ配糖体系抗生物質で, Gentamicin B の 1 位の NH₂ 基に hydroxyaminopropionyl 基を導入することにより得られる (Fig. 1)。

今回われわれは泌尿器科領域の尿路感染症に HAPA-B を投与し, その臨床効果および副作用について検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



I. 対象および方法

1. 対象

対象となった症例は, 昭和 59 年 1 月から 8 月までに広島大学医学部附属病院泌尿器科および広島総合病院泌尿器科の入院患者 17 例である。年齢は 25 歳から 85 歳, 性別は男性 15 例, 女性 2 例であった。疾患の内訳は 16 例が複雑性尿路感染症で, 1 例が急性単純性腎盂腎炎であった。

複雑性尿路感染症の基礎疾患の内容は前立腺肥大症 4 例 (うち 1 例は神経因性膀胱を合併), 前立腺癌 3 例 (うち 1 例は膀胱結石を合併), 尿路結石 3 例, 膀胱憩室 3 例, 膀胱腫瘍 1 例, 尿管皮膚瘻造設術後 1 例, 神経因性膀胱 1 例であった。

2. 方法

HAPA-B の投与方法は, 1 回 200 mg 筋注, 1 日 2 回, 5 日間投与を原則とした。

臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準 (第 2 版)¹⁾ に準じて行った。

II. 臨床成績

1. 臨床効果

検討した 17 例の臨床所見の概略を一括して Table 1 に示した。

a. 急性単純性腎盂腎炎 (症例 17) は投与後 2 日目には解熱し, 5 日間投与後の検査では膿尿および細菌尿の消失を認め, 判定は著効であった。

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria	Evaluation		Side effects	Clinical abnormal value
						Dose (mg x / day)	Duration (days)			UTI	Dr		
1	46	M	CCC BT	-	G-4	200x2	5	##	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. mirabilis</i>	Poor	Poor	-	-
2	72	F	CCP Renal stone	-	G-3	200x2	5	+	-	Excellent	Excellent	-	-
3	72	M	CCC BPH	-	G-6	200x2	5	##	<i>P. mirabilis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	Poor	Fair	-	-
4	84	M	CCC BPH	-	G-4	200x2	5	##	<i>E. cloacae</i>	Excellent	Excellent	-	-
5	60	F	CCC Vesical diverticulum	-	G-4	200x2	5	##	<i>S. faecalis</i>	Moderate	Moderate	-	-
6	84	M	CCC PC	-	G-4	200x2	5	##	<i>E. cloacae</i>	Excellent	Excellent	-	-
7	77	M	CCC BPH & NVD	-	G-4	200x2	5	+	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	Moderate	Moderate	-	-
8	80	M	CCC PC	+	G-5	200x2	5	##	<i>Pseudomonas</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. marcescens</i> <i>Candida</i>	Poor	Poor	-	-
9	75	M	CCP Cutaneous ureterostomy	+	G-5	200x2	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. freundii</i> <i>S. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	Poor	Poor	-	-
10	66	M	CCP Ureteral stone	-	G-3	200x2	5	±	<i>S. faecalis</i>	Excellent	Excellent	-	-
11	74	M	ACP Renal stone	-	G-3	200x2	5	##	<i>P. mirabilis</i>	Moderate	Moderate	-	-
12	77	M	CCC PC & bladder stone	-	G-6	200x2	5	##	<i>S. liquefaciens</i> <i>S. faecalis</i> <i>Candida</i>	Moderate	Moderate	-	S-GOT S-GPT Al-P
13	82	M	ACP NVD	+	G-1	200x2	6	##	<i>P. mirabilis</i> <i>P. mirabilis</i>	Moderate	Moderate	-	-
14	74	M	CCC Vesical diverticulum	-	G-4	200x2	5	##	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	Moderate	Moderate	-	-
15	78	M	CCC BPH	-	/	200x2	4	##	<i>S. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	/	Poor	-	-
16	85	M	CCC Vesical diverticulum	-	/	200x2	5	-	<i>C. freundii</i> <i>S. epidermidis</i>	/	Unknown	-	-
17	25	M	ASP	-	/	200x2	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	/	Excellent	-	-

BT: Bladder tumor PC: Prostatic cancer NVD: Neurogenic bladder

b. 複雑性尿路感染症のうち、症例 15, 16 の 2 例を除いた 14 例が UTI 薬効評価基準による判定が可能であった。膿尿に対する効果では正常化 6 例(43%), 改善 1 例(7%), 不変 7 例(50%)であった。細菌尿に対する効果では陰性化 7 例(50%), 減少 2 例(14%), 菌交代 2 例(14%), 不変 3 例(21%)であった。総合臨床効果は著効 4 例(29%), 有効 6 例(43%), 無効 4 例(29%)で、有効率は 71%であった (Table 2)。

疾患病態群別の治療効果を Table 3 に示した。群別の有効率は 1 群は 100%, 2 群は症例なし, 3 群は 100%, 4 群は 83%, 5 群は 0%, 6 群は 50%で、単独菌感染に特に有効率が高かった (Table 3)。

2. 細菌学的効果

HAPA-B 投与前の分離菌株は 23 株で、本剤投与後には 17 株が消失し、消失率は 74%であった。菌種別にみると、細菌消失率は、*S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. liquefaciens* はいずれも 100%, *P. mirabilis* は 75%, *S. faecalis* は 57%, *Pseudomonas* は 50%であり、*S. marcescens* 1 株は消失しなかった (Table 4)。

投与後の出現菌は 5 株で、*S. epidermidis* 2 株(40%), *S. faecalis* 1 株(20%), *Candida* 2 株(40%)であった (Table 5)。

Table 2 Overall clinical efficacy of HAPA-B in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4		3	7 (50%)
Decreased	1		1	2 (14%)
Replaced	1		1	2 (14%)
Unchanged		1	2	3 (21%)
Efficacy on pyuria	6 (43%)	1 (7%)	7 (50%)	Case total 14
Excellent	4 (29%)		Overall effectiveness rate 10/14(71%)	
Moderate	6			
Poor(or Failed)	4			

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

	Group	No. of cases (Shared rate)	Clinical effect			Overall effectiveness rate
			Excellent	Moderate	Poor	
Monomicrobial infection	Group 1 (Catheter indwelt)	1 (7%)		1		100%
	Group 2 (Post prostatectomy)	0 (0%)				
	Group 3 (Upper UTI)	3 (21%)	2	1		100%
	Group 4 (Lower UTI)	6 (43%)	2	3	1	83%
	Subtotal	10 (71%)	4	5	1	90%
Polymicrobial infection	Group 5 (Catheter indwelt)	2 (14%)			2	0%
	Group 6 (No catheter indwelt)	2 (14%)		1	1	50%
	Subtotal	4 (29%)		1	3	25%
Total		14	4	6	4	71%

Table 4 Bacteriological response to HAPA-B in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
<i>S. faecalis</i>	7	4 (57%)	3
<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100%)	
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	2	2 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0%)	1
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	4	3 (75%)	1
<i>Pseudomonas</i>	2	1 (50%)	1
Total	23	17 (74%)	6

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 5 Strains appeared after HAPA-B treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	2 (40%)
<i>S. faecalis</i>	1 (20%)
<i>Candida</i>	2 (40%)
Total	5 (100%)

3. 副作用

対象症例 17 例において本剤によると思われる自・他覚的症候としての副作用は 1 例もみられなかった。臨床検査値異常として 1 例に GOT, GPT, Al-P の上昇をみたが、この症例は同時にピシバニール®およびエストラサイト®の投与を行っていたので、異常値の出現と HAPA-B 投与との因果関係は不明であった (Table 6)。また上記の異常値は無処置にて本剤投与終了の 2 週後には、いずれも正常値に復していた。

III. 考 按

新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質である HAPA-B は Gentamicin B の 1 位の NH₂ 基に hydroxy-aminopropionyl 基を導入することにより得られたもので以下の特徴を有する。

1. 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、その作用は殺菌的である。
2. 種々のアミノ配糖体不活化酵素によりほとんど不活化されないが、AAC(6')-4 によっては不活化を受ける。また、AMK の 6' 位 NH₂ の修飾酵素に対しても安定であり、同系薬剤の中で耐性菌の出現が最も少ない部類の薬剤であ

る。

3. 筋肉内投与後は速やかに吸収、分布し、代謝を受けることなく大半が尿中に排泄される。また他臓器に比較し、腎に高濃度に分布する。

4. 腎毒性、聴器毒性はあるが GM や AMK より弱い。また神経-筋伝達抑制作用も示すが、同系薬剤の中では最も弱い部類に属する²⁾。

以上のことを踏まえて、われわれは本剤を尿路感染症の治療に使用し、その臨床的評価を行った。

臨床結果では、急性単純性腎盂腎炎の 1 例は著効、複雑性尿路感染症においては 14 例中著効 4 例、有効 6 例、無効 4 例で、有効率は 71% と良好な結果であった。特に単独菌感染の場合は 90% と非常に高い有効率が得られた。

細菌学的効果では、グラム陽性球菌では 10 株中 7 株 (70%)、グラム陰性桿菌では 13 株中 10 株 (77%) の消失が見られ、本剤の幅広い抗菌作用が認められた。

副作用については、臨床検査値異常として 1 例に GOT, GPT, Al-P の一過性の上昇が見られたが、本剤との因果関係は明らかでなく、無処置で 2 週後には正常に復した。その他の症例には自・他覚的副作用は認められず、安全な薬剤と考えられた。

以上、泌尿器科領域の尿路感染症に対し、HAPA-B は有用かつ安全な薬剤であると確認できた。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版). Chemotherapy 28 : 324~341, 1980
- 2) 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

Table 6 Laboratory data before and after treatment with HAPA-B in patients with UTI

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Hb(g/dl)		Ht(%)		GOT (IU/l)		GPT (IU/l)		BUN(mg/dl)		Cr(mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	388	372	6,400	5,100	11.0	10.7	32.8	31.2	6	10	9	6	17	19	0.9	1.2
2	409	446	5,800	6,200	12.3	13.3	36.1	39.7	17	21	17	19	17	17	0.8	0.8
3	426	405	6,500	5,200	12.5	11.9	38.5	36.3	20	28	16	24	12	18	1.2	1.3
4	230	265	5,500	5,600	7.9	9.4	24.3	28.1	22	24	19	19	18	16	1.1	1.2
5	386	386	4,500	5,600	11.6	12.3	35.3	35.8	20	24	18	20	16	15	0.5	0.6
6	369	383	4,400	5,800	11.3	11.4	32.8	34.4	24	17	16	11	27	39	1.3	1.8
7	447	431	12,400	8,200	14.0	13.4	40.3	39.9	23	25	14	25	23	22	1.6	1.4
8	387	263	7,100	5,800	11.5	8.2	34.3	23.1	17	22	13	13	14		0.9	
9	348	331	5,600	3,800	10.9	10.1	32.6	30.5	12	20	8	13	15	19	0.9	0.9
10	412	345	9,900	6,800	13.1	11.3	40.0	33.2	28	19	31	28	11	14	0.8	0.9
11	478	487	7,300	6,500	13.4	12.7	41.2	41.4	13	15	5	7	39	10	1.9	1.1
12	346	364	9,000	7,500	10.5	11.1	32.3	33.8	43	128	23	81	11	9	0.8	0.7
13	410	412	8,300	10,200	11.5	11.5	36.0	35.7	27	25	20	19	29	30	1.4	1.4
14	424	452	5,500	5,900	12.4	13.3	39.2	41.8	39	47	26	41	14	17	0.9	1.1
15	347	373	9,000	8,200	10.6	11.3	32.1	34.1	19	16	14	11	31	41	2.0	2.4
16	348	374	5,000	3,300	10.5	11.0	31.7	34.0	14	11	12	7	16	19	0.8	0.9
17	451	425	6,100	4,700	14.2	13.3	41.6	39.3	13	14	11	14	10	10	0.9	1.0

CLINICAL STUDIES ON HAPA-B IN URINARY TRACT INFECTIONS

AKIHIKO YAMASAKI, NORIAKI SANDA, SHOZO SEKO, TORU SUMII,
YOSHIO ONISHI, HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA
Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

KATSUHIKO OKADA and MOTOHIRO FUJII
Department of Urology, Hiroshima General Hospital

Clinical studies were made on treatment with HAPA-B, a new aminoglycoside antibiotic. HAPA-B 400 mg/day for 5 days was applied intramuscularly to 17 patients with urinary tract infections and the following results were obtained.

1. In one case with acute simple pyelonephritis, the clinical effect was excellent.
2. In 14 cases with complicated UTI, the clinical effect was excellent in 4 cases (29%), moderate in 6 cases (43%) and poor in 4 cases (29%), and the overall effectiveness rate was 71%.
3. In bacteriological response, causative bacteria were eradicated in 17 strains (74%) and persisted in 6 strains (26%) out of 23 strains isolated.
4. No subjective and objective abnormalities were noted in any cases. As abnormal laboratory test results, related or not related to HAPA-B, slight elevations of GOT, GPT and AI-P were observed in one case after treatment.
5. From these results HAPA-B is considered to be a drug useful enough in the treatment of urinary tract infections.