

複雑性尿路感染症に対する HAPA-B の臨床成績

済生会下関総合病院泌尿器科（部長：上領頼啓）

上 領 頼 啓
加 藤 雅 久
実 藤 健
平 尾 博

CLINICAL TRIAL OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS OF HAPA-B

Yoriaki KAMIRYO, Masahisa KATO, Takeshi SANEFUJI
and Hiroshi HIRAO

*From the Department of Urology, Saiseikai Shimonoseki General Hospital
(Chief: Dr. Y. Kamiryo)*

HAPA-B was administered intramuscularly to 20 patients with complicated urinary tract infections to evaluate its clinical effects and safety in conformity with the estimations of efficacy of antimicrobial agents standardized by the UTI Committee. The overall clinical efficacy was excellent in 5 patients, moderate in 8 patients and poor in 7 patients. The effectiveness rate was 65.0%. Overall clinical efficacy as classified by type of infection was 66.7% in 12 patients with a single infection, and 62.5% in 8 patients with mixed infection. Bacteriological studies showed that 29 of the 34 strains isolated from the urine of the 20 patients were completely eradicated, and that the bacteriological response was 85.3%.

The following side effects were detected in both blood chemistry checks and clinical symptoms. Peripheral blood examinations showed an increase in eosinophil level in one patient. Kidney function tests revealed a slight elevation of s-creatinine in this patient, too. In another patient, eruptions developed on his body on the 2nd day, but it was not necessary to discontinue the administration of HAPA-B.

Key words: Complicated urinary tract infection, HAPA-B

結 言

P. aeruginosa, *Serratia*, 属などの、従来弱毒とされてきた菌による複雑性尿路感染症の治療は極めて困難であるが、その原因の一つに薬剤耐性プラスミドの獲得による既存の抗菌剤に対する耐性化があげられる。したがって、既存の抗菌剤と交叉耐性を示さない、新たな抗菌剤の開発が強く望まれるところである。

米国 Schering 社で開発された新アミノ配糖体系抗菌剤 HAPA-B は、幅広い抗菌スペクトルと強い

抗菌活性を示し、特にゲンタマイシン耐性菌に対してアミカシンよりも優れていることが確認されている¹⁾。また、アミノ配糖体系抗菌剤で問題とされる腎毒性、聴器毒性も低く、神経・筋伝達抑制作用は既存のアミノ配糖体系抗菌剤に比べ弱いとされている^{2,3,5)}。

HAPA-B は分子量 569.61 の微黄色～白色の粉末で、構造式は Fig. 1 に示すように Gentamicin B の1位の NH₂ 基に hydroxyaminopropionyl 基を導入した半合成物質である⁴⁾。吸収はすみやかで、12時間後70～80%が排泄され、代謝を受けないことが報

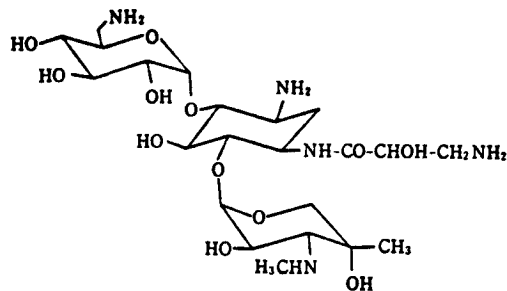


Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B

告されている⁵⁾。

今回、東洋醸造株式会社より本剤の提供を受け、慢性複雑性尿路感染症に対する有効性及び安全性について検討する機会を得たので報告する。

投与対象及び投与方法

1984年2月から1985年1月までの12カ月間に、済生会下関総合病院泌尿器科において慢性複雑性尿路感染症と診断された18歳以上の男女入院患者を対象とした。

投与方法は1回 200 mg を1日2回、5日間いずれも連続投与を行ない、投与期間中は他の抗生剤、化学療法剤などの抗菌剤との併用は避けた。

観察及び検査項目

投与開始前と投与終了後に検尿、尿培養、血液生化学的検査及び投与期間中の副作用に対する臨床的観察を行ない、以下の基準に従って検討した。

尿所見：膿尿の程度について、尿沈渣で白血球が視野の1/2以上を占めたものを(卅)、30コ/hpf～視野の1/2未満のものを(++)、10～29コ/hpfを(+)、5～9コ/hpfを(±)、0～4コ/hpfを(－)と記載した。

尿細菌：1 ml 中の生菌数を測定し、菌の同定を行った。

副作用：発現症状については、特に消化器、皮膚、眼、神経症状を観察した。血液生化学的検査では赤血球数、Hemoglobin、Hematocrit、白血球数、血小板、s-GOT、s-GPT、BUN、s-creatinine、total bilirubin、血清 Na・K を測定した。また白血球分類についても可能な限り検査を行なった。

効果判定

検討対象例として投与前の尿沈渣で白血球5コ/hpf、尿細菌培養で生菌数 10^4 コ/ml以上のものに限定した。UTI薬効評価基準⁶⁾に従って、膿尿、細菌尿

Table 1. Summary of cases in 20 patients treated with HAPA-B

1) Sex: male 18	4) Underlying disease
female 2	1. BPH 12
2) Age: 80≤ 4	2. BNC 2
70-79 10	3. Bladder cancer 2
60-69 3	4. Neurogenic bladder 1
50-59 1	5. Kidney stone 1
40-49 1	6. Pyonephrosis 1
≤39 1	7. BPH + Bladder cancer 1
average 69.2	Total 20
3) Clinical diagnosis	5) Type of operation performed before administration of HAPA-B
Without indwelling catheter 8	1. TUR 9
Upper UTI 2	2. Simple prostatectomy 5
Lower UTI 3	3. Total cystectomy and urinary diversion 2
Postoperative infection after prostatectomy 3	4. Plasty of the bladder neck 1
With indwelling catheter 12	5. Pyelolithotomy 1
Upper UTI 1	6. Nephrectomy 1
Lower UTI 1	Total 19
Postoperative infection after prostatectomy 10	Non operation 1

Table 2. Clinical results of HAPA-B in 20 patients with complicated UTI

No. of case	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Type of operation	Catheter indwelt	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria		Evaluation	Side effect
							Doses mgX/day	Duration (day)		Species	Count		
1	44	M	Chr.cystitis BNC	None		G-4	200x2	5	+++ -	E.coli -	10 ⁸	Excellent	
2	78	M	Chr.cystitis BPH	TUR	Urethra	G-1	200x2	5	++ -	S.epidermidis -	10 ⁸	Excellent	
3	70	M	Chr.cystitis BNC	Plasty of the bladder neck		G-2	200x2	5	+ +	E.coli P.aeruginosa	10 ⁵ 10 ⁴	Poor	Skin rash
4	73	M	Chr.cystitis F Neurogenic bladder	TUR	Urethra	G-1	200x2	5	+++ ±	S.faecalis -	10 ⁷	Moderate	
5	90	M	Chr.cystitis BPH	TUR	Urethra	G-1	200x2	5	+ ++	P.putida -	10 ⁵	Moderate	
6	18	M	Chr.pyelonephritis Rt.Kidney stone	Pyelo- lithotomy	Kidney	G-5	200x2	5	+++ -	P.putida S.faecalis S.marcescens	10 ⁸ 10 ⁵	Moderate	
7	73	M	Chr.cystitis BPH	Simple prostatectomy		G-2	200x2	5	+ +++	S.epidermidis F.odoratum	10 ⁴ 10 ⁷	Poor	
8	80	M	Chr.cystitis BPH	TUR	Urethra	G-1	200x2	5	++ -	S.faecalis -	10 ⁵	Excellent	
9	77	M	Chr.cystitis BPH	TUR	Urethra	G-5	200x2	5	+++ +++	Micrococcus sp. Flavobacterium sp. Micrococcus sp. Candida albicans	10 ⁸ 10 ⁸	Poor	
10	62	M	Chr.cystitis BPH	Simple prostatectomy		G-2	200x2	5	+++ +	S.marcescens Pseudomonas sp. GNF-B	10 ⁷ 10 ⁵	Moderate	
11	82	M	Chr.cystitis BPH	Simple prostatectomy	Bladder	G-5	200x2	5	+++ ++	S.faecalis P.aeruginosa S.faecalis P.putida	10 ⁶ 10 ⁷	Poor	Eosino.↑ S-cr.↑
12	70	M	Chr.pyelonephritis Lt.Pyonephrosis	Nephrectomy		G-3	200x2	5	+++ -	S.marcescens P.putida Candida sp.	10 ⁵ 10 ⁷	Moderate	
13	55	M	Chr.cystitis BPH	TUR	Urethra	G-5	200x2	5	+++ +	S.marcescens F.meningocephalicum P.putida Micrococcus sp. S.epidermidis YLO	10 ⁵ <10 ³	Moderate	
14	73	F	Chr.pyelonephritis Bladder cancer	Total cystectomy and urinary diversion		G-6	200x2	5	++ -	P.aeruginosa S.faecalis P.mirabilis	10 ⁷	Excellent	
15	74	M	Chr.cystitis BPH	Simple prostatectomy		G-2	200x2	5	+ ++	F.odoratum F.odoratum S.faecalis	10 ⁵ 10 ⁶	Poor	
16	64	M	Chr.cystitis BPH	TUR	Urethra	G-5	200x2	5	++ ±	K.pneumoniae E.coli S.faecalis	10 ⁴	Moderate	
17	78	M	Chr.cystitis BPH	Simple prostatectomy	Bladder	G-1	200x2	5	+++ +++	S.epidermidis Micrococcus sp. P.maltophilia S.faecalis S.epidermidis	10 ⁸ 10 ⁴	Poor	
18	69	M	Chr.pyelonephritis BPH	TUR	Urethra	G-1	200x2	5	++ -	P.aeruginosa -	10 ⁴	Excellent	
19	72	M	Chr.cystitis Bladder cancer	Total cystectomy and urinary diversion		G-6	200x2	5	+++ ±	P.rettgeri A.lwoffii P.mirabilis P.rettgeri Alcaligenes sp. F.odoratum	10 ⁴ 10 ⁵	Poor	
20	82	M	Chr.cystitis BPH, Bladder cancer	TUR	Urethra	G-5	200x2	5	+++ +	S.marcescens Flavobacterium sp C.freundii S.faecalis	10 ⁵ 10 ³	Moderate	

に対する効果を検討し、総合臨床効果を判定した。また各々症例を疾患病態によって群別し、群別総合有効率を算出した。細菌学的効果の判定は UTI 薬効評価基準の判定法を用いて検討した。

成 績

HAPA-B を投与した29例のうち有効性の判定を行ないえた症例は、前述の条件に合致した男性18例、女性2例の計20例で、平均年齢は69.2歳であった。これらの症例の臨床的診断の内訳は、カテーテル留置例が12例、非留置例は8例で、留置例のうち上部尿路感染症1例、下部尿路感染症1例、前立腺術後感染症（TUR を含む）10例であり、非留置例は上部尿路感染症2例、下部尿路感染症3例、前立腺術後感染症（TUR を含む）3例であった。20例の基礎疾患は前立腺肥大症12例、膀胱頸部硬化症2例、膀胱癌2例、神経因性膀胱、腎結石、膿腎症、前立腺肥大症・膀胱癌が各1例であった。手術後の症例は19例で、それらはTUR 9例、単純前立腺摘除術5例、膀胱全摘除術兼尿路変更術2例、膀胱頸部Y-V形成術、腎盂切

石術、腎摘除術各1例であった（Table 1, 2）。

膿尿に対する効果では正常化を示したものの7例（35.0%）、改善6例（30.0%）、不変7例（35.0%）であった（Table 3）。細菌尿に対する効果では陰性化を示したものの9例（45.0%）、菌交代6例（30.0%）、不変5例（25.0%）であった（Table 4）。以上の成績より総合臨床効果を判定したところ、著効5例（25.0%）、有効8例（40.0%）、無効7例（35.0%）で有効率は65.0%であった（Table 5）。疾患病態群別に見ると、20例のうち単独感染12例（60.0%）、複数菌感染8例（40.0%）であり、単独感染のうちカテーテル留置症例は6例で臨床効果は著効3例、有効2例、無効1例で有効率83.3%、前立腺術後感染症は4例で有効1例、無効3例で有効率25.0%、上部尿路感染症、下部尿路感染症は各1例ずつでそれぞれ有効、著効であった。他方、複数菌感染のうちカテーテル留置症例は6例で有効4例、無効2例で有効率66.7%、非留置例は2例で著効1例、無効1例で有効率50.0%であった（Table 6）。

次に細菌学的効果について見ると、投与前に分離さ

Table 3. Effect of pyuria

After Before	+++	++	+	±	-	
					2-4	0-1
+++	2	1	3	2	1	2
++				1	2	2
+	1	2				
±			1			
					Cleared	7
					Decreased	6
					Unchanged	7
						20

Table 4. Effect on bacteriuria

Residual bacterias		Replaced bacterias			
		0-<10 ³	≥10 ³		
		0	9	6	
<10 ³					
≥10 ³				5	
				Eliminated	9
				Decreased	0
				Replaced	6
				Unchanged	5
					20

Table 5. Overall clinical efficacy of HAPA-B in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5	3	1	9(45.0%)
Decreased				
Replaced	2	2	2	6(30.0%)
Unchanged		1	4	5(25.0%)
Efficacy on pyuria	7(35.0%)	6(30.0%)	7(35.0%)	Case total 20
Excellent	5(25.0%)		Overall effectiveness rate 13/20(65.0%)	
Moderate	8(40.0%)			
Poor(or Failed)	7(35.0%)			

Table 6. Overall clinical efficacy of HAPA-B classified by type of infection

	Group	No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	6 (30.0%)	3	2	1	5 (83.3%)
	2nd group (Post prostatectomy)	4 (20.0%)		1	3	1 (25.0%)
	3rd group (Upper UTI)	1 (5.0%)		1		1 (100%)
	4th group (Lower UTI)	1 (5.0%)	1			1 (100%)
	Sub total	12 (60.0%)	4	4	4	8 (66.7%)
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	6 (30.0%)		4	2	4 (66.7%)
	6th group (No catheter indwelt)	2 (10.0%)	1		1	1 (50.0%)
	Sub total	8 (40.0%)	1	4	3	5 (62.5%)
Total		20 (100%)	5	8	7	13 (65.0%)

れた菌は15種34株であった。 *S. faecalis* が最も多く6株分離され、そのうち5株消失し消失率83.3%、次いで *S. marcescens* の4株で全株消失し消失率100%、*P. aeruginosa*, *P. putida*, *E. coli*, *S. epidermidis* は各3株で *S. epidermidis* が1株存続し66.7%の消失率であったほかは全株消失し各々100%の消失率であった。*P. mirabilis*, *Flavobacterium* sp., *Micrococcus* sp. は各々2株ずつ分離され、*Micrococcus* sp. が1株存続し50.0%の消失率であったほかは全株消失し各々100%の消失率であった。また、*C. freundii*, *P. rettgeri*, *K. pneumoniae*, *F. meningosepticum*, *F. odoratum*, *A. lwoffii* は各1株分離され、そのうち *P. rettgeri*, *F. odoratum* は存続したものの、ほかはすべて消失した。したがって、合計34株中29株消失し消失率85.3%であった (Table 7)。投与後出現細菌は14種

18株で、*S. faecalis* が3株、*P. putida*, *F. odoratum* が各2株、*P. aeruginosa*, *P. mallophilus*, *Pseudomonas* sp., *S. marcescens*, *Alcaligenes* sp., *S. epidermidis*, *Micrococcus* sp., *GNF-B*, *Candida albicans*, *Candida* sp., *YLO* がそれぞれ1株であった (Table 8)。

安全性については有効性の検討対象にならなかった9例を含めて合計29例について検討した。血液生化学的検査では投与前後の臨床検査値の変動を、正常から異常を示したもの、あるいは異常から異常を示し、かつ悪化した症例について薬剤の影響を分析した。その結果1例 (症例11) に s-creatinine の軽度上昇 (1.2 → 1.6 mg/dl) と好酸球増多 (0 → 7%) を認めた。また自覚症状では1例 (症例3) に投与2日目で中等度の発疹を認めたが抗ヒスタミン剤の投与により1週間で発疹は消失した (Table 2)。

Table 7. Bacteriological response to HAPA-B

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. faecalis</i>	6	5(83.3%)	1
<i>S. marcescens</i>	4	4(100.0%)	
<i>P. aeruginosa</i>	3	3(100.0%)	
<i>P. putida</i>	3	3(100.0%)	
<i>E. coli</i>	3	3(100.0%)	
<i>S. epidermidis</i>	3	2(66.7%)	1
<i>P. mirabilis</i>	2	2(100.0%)	
<i>Flavobacterium</i> sp.	2	2(100.0%)	
<i>Micrococcus</i> sp.	2	1(50.0%)	1
<i>C. freundii</i>	1	1(100.0%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1(100.0%)	
<i>F. meningosepticum</i>	1	1(100.0%)	
<i>A. lwoffii</i>	1	1(100.0%)	
<i>P. rettgeri</i>	1	0(0%)	1
<i>F. odoratum</i>	1	0(0%)	1
Total	34	29(85.3%)	5

考 察

新規半合成アミノ配糖体系抗生剤 HAPA-B は代謝を受けずに速やかに尿中に排泄され、幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌活性を有し、更に腎毒性、聴器毒性もゲンタマイシン、アミカシンより低いことが知られている²⁻⁴⁾。その臨床分離株に対する抗菌力については三橋らが他のアミノ配糖体系抗生剤との比較を行なっているが、グラム陽性菌ではアミカシンと同等でゲンタマイシンよりやや劣るもののグラム陰性菌ではプロテウス属の一部の菌種を除きゲンタマイシンとほぼ同等であり、更にゲンタマイシン耐性菌にも効力を示すことも報告されている¹⁾。

昨今、慢性複雑性尿路感染症の治療上問題となっている菌種に対する抗菌活性について具体的に見てみると、三橋の報告によれば *E. coli* に対しては 0.78~1.56 mcg/ml, *S. marcescens* に対しても 0.78~1.56 mcg/ml にピークを示し、*P. aeruginosa* に対しては若干高いもののピークは 3.13~6.25 mcg/ml と比較的優れた成績であった。また、ゲンタマイシン耐性の *E. coli* に対しても 0.78~1.56 mcg/ml にピークを示したことが報告されており、更に五島の報告によればゲンタマイシン耐性の *S. marcescens* に対して 1.56 mcg/ml, ゲンタマイシン耐性の *P. aeruginosa* に対して 12.5 mcg/ml にピークを示し、いずれの菌種においても耐性菌は少なかった²⁾。

さて、今回投与した20例からは15種34株が分離されているが、従来主たる起炎菌であった *E. coli* はわずか3株で、代りに *S. faecalis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* などが主流となっている。分離菌中最も多か

Table 8. Strains appearing after administration of HAPA-B

Isolates	No. of strains
<i>S. faecalis</i>	3(16.7%)
<i>P. putida</i>	2(11.1%)
<i>F. odoratum</i>	2(11.1%)
<i>P. aeruginosa</i>	1(5.6%)
<i>P. maltophilia</i>	1(5.6%)
<i>Pseudomonas</i> sp.	1(5.6%)
<i>S. marcescens</i>	1(5.6%)
<i>Alcaligenes</i> sp.	1(5.6%)
<i>S. epidermidis</i>	1(5.6%)
<i>Micrococcus</i> sp.	1(5.6%)
GNF-B	1(5.6%)
<i>Candida albicans</i>	1(5.6%)
<i>Candida</i> sp.	1(5.6%)
YLO	1(5.6%)
Total	18(100.0%)

った *S. faecalis* は6株中5株が消失し(消失率83.3%)、前述した *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* に関しても分離された計10株すべてが消失し、三橋らのデータが臨床的に裏付けられた形となった。その他、個々の菌株数は少ないもののブドウ糖非発酵菌群も高い感受性を示し、分離菌全体としての消失率は85.3%と極めて高い数値が得られた。

総合臨床効果は65.0%で高齢者及びカテーテル留置症例が多かったにもかかわらず良好な結果であった。単独感染群と複数菌感染群で有効率に大差なく、カテーテル留置群と非留置群でも同様であった。一般にカテーテル留置例はいったん感染を生じると難治性であり泌尿器科医はその対策に苦慮しているが、今回のこの成績は本剤が慢性複雑性尿路感染症の治療上極めて

有効性の高い薬剤であることを示したといえよう。

本剤の性質上、副作用については、特に皮膚症状、腎機能の変動、消化器症状等に留意して観察したところ、自覚的に1例に中等度の発疹を認めたが、投与を中止するまでもなく抗ヒスタミン剤の併用により1週間で消失した。また、臨床検査成績では1例に s-creatinine の軽度上昇と好酸球増多を認めた以外は特記すべき異常は認められなかった。全国集計例では食欲不振、皮疹、下痢など、他の抗生剤と同様な副作用が認められているが出現頻度は低く、臨床検査値異常も自験同様出現頻度は低かった⁹⁾。以上のことから本剤は安全性の高い薬剤であると考えられる。

結 語

複雑性尿路感染症20例に HAPA-B を投与し、UTI 薬効評価基準に基づいて、総合臨床効果、疾患病態群別効果、細菌学的効果及び副作用について検討し、以下の結果を得た。

1. 総合臨床効果では20例中、著効5例、有効8例、無効7例で、有効率は65.0%であった。
2. 疾患病態群別効果では単独感染は12例中、著効4例、有効4例、無効4例で有効率は66.7%であった。単独感染のうちカテーテル留置群の6例は著効3例、有効2例、無効1例で有効率83.3%、前立腺術後感染症の4例は有効1例、無効3例で有効率25.0%、上部尿路感染症及び下部尿路感染症の各1例はそれぞれ有効、著効であった。他方、複数菌感染は8例中、著効1例、有効4例、無効3例で有効率62.5%であった。複数菌感染のうちカテーテル留置例の6例は有効4例、無効2例で有効率66.7%、非留置例の2例は著効1例、無効1例で有効率50.0%であった。
3. 細菌学的効果は尿より分離された15種34株のうち29株が消失し消失率は85.3%であった。内訳は、*S. marcescens* は4株、*P. aeruginosa*、*P. putida*、*E. coli* は各3株、*P. mirabilis*、*Flavobacterium* sp. は各2株、*C. freundii*、*K. pneumoniae*、*F. meningosepticum*、*A. lwoffii* は各1株ですべて消失し消失率100%、*S. faecalis* は6株中5株が消失し消失率83.3%、*S. epi-*

dermidis は3株中2株が消失し消失率66.7%、*Micrococcus* sp. は2株中1株が消失し消失率50.0%であったのに対し、*P. rettgeri*、*F. odoratum* の各1株はいずれも存続した。

4. 副作用では1例に s-creatinine の軽度上昇と好酸球増多を認めた。自覚症状では1例に中等度の発疹を認めたが、投与中止するまでもなく抗ヒスタミン剤の投与により1週間で消失した。

文 献

- 1) 山路真也・三橋 進・伊予部志津子：HAPA-B の細菌学的検討。Chemotherapy 33 (S-5)：1～21, 1985
- 2) 松本一彦・藤井博子・三宅博子・白岩和己・三浦昌己・山本 宏・斎藤 篤：HAPA-B のラットにおける腎毒性試験。Chemotherapy 33 (S-5)：47～89, 1985
- 3) 秋吉正豊・中田穂出美・矢野三郎・矢野譲次・佐野光一・松本一彦・山本 宏：HAPA-B の耳毒性について。Chemotherapy 33 (S-5) 90～103, 1985
- 4) Nagabhushan TL, Cooper AB, Tsai H, Daniels P, J. L. and Miller G. H. The syntheses and biological properties of 1-N-(S-4-amino-2-hydroxybutyryl) gentamicin B and 1-N-(S-3-amino-2-hydroxypropionyl) gentamicin B. J Antibiotics 31: 681～687, 1978
- 5) 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
- 6) 大越正秋・河村信夫 (UTI 研究会代表)：UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28：321～341, 1980
- 7) 横井山繁行・鳥屋 実・諸星俊郎・尻谷善則・高島明子・早野和夫・五島瑛智子・辻 明良：新しいアミノ配糖体系抗生物質 HAPA-B の細菌学的研究。Chemotherapy 33 (S-5)：29～46, 1985

(1986年5月1日迅速掲載受付)