

HBK に関する研究

斎藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

加藤康道・石川清文・小田柿栄之輔・篠原正英・福原育夫

北海道大学医学部第二内科

富沢鷹須美

札幌北辰病院

中山 一朗

札幌鉄道病院

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

新しいアミノ配糖体系抗生物質 HBK の抗菌力を、臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, *M. morganii*, *S. marcescens* 各 27 株と、*P. aeruginosa* 54 株の、7 菌種 216 株について、 10^8 接種で MIC をみた。MIC の分布は、それぞれ 0.2~6.3, 0.8~12.5, 0.2~25, 0.4~6.3, 0.8~12.5, 3.1~50, 0.4~25 $\mu\text{g/ml}$ であった。いずれも高度耐性菌は認めなかった。対照とした、GM, DKB, TOB, AMK には高度耐性菌 ($>100 \mu\text{g/ml}$) が認められた。

6 名の健康成人男子 volunteer に HBK 1.5 mg/kg を筋注し、血中濃度と尿中排泄をみた。 C_{\max} 9.0 $\mu\text{g/ml}$, T_{\max} 0.47 時間, $T_{1/2}$ 1.5 時間, AUC 24.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。8 時間までの尿中排泄率は 69.7% であった。

13 名の内科的感染症に、HBK を筋注あるいは点滴静注で投与し臨床効果をみた。著効 5 例、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。副作用は特別認めなかったが、臨床検査値異常として GOT, GPT 上昇が 1 例あった。

HBK は微生物化学研究所の梅沢兵夫博士らによって新たに合成され¹⁾、明治製菓(株)で開発されたアミノ配糖体系抗生物質である。その化学名は 6-O-(3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-4-O-(2, 6-diamino-2, 3, 4, 6-tetradeoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl)-1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-2-deoxy-D-streptomine sulfate である。これは 1 位に aminohydroxybutyryl 基を有する Dibekacin (DKB) の誘導体である。その特長としては、アミノ配糖体抗生物質不活化酵素、APH(3'), AAD(4') のほか、AAD(2'') によっても不活化を受けず、また AAC(6'-IV) にも親和性が弱く、Gentamicin (GM), Tobramycin (TOB), DKB, Amikacin (AMK) 等の耐性菌の一部にも強い抗菌力を示すといわれる²⁾。

この HBK について、抗菌力、体内動態、筋注および点滴静注時の臨床成績について検討を行なったので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

北海道大学医学部附属病院検査部で、各種臨床材料より得られた、*Staphylococcus aureus* 27 株、*Escherichia coli* 27 株、*Klebsiella* spp. 27 株、*Proteus mirabilis* 27 株、*Morganella morganii* 27 株、*Serratia marcescens* 27 株、*Pseudomonas aeruginosa* 54 株の 7 菌種 216 株を用い、日本化学療法学会標準法に従い、 10^6 cells/ml 接種で MIC を測定した。菌接種には、ミクロプランター-MIT-P を用いた。なお、対照薬剤として、GM, DKB, TOB, AMK などについても、同様の方法で行なった。

2. 体内動態

6 名の健康成人男子 volunteer—年齢、体重、身長は Table 1 に示した—に、HBK 1.5 mg/kg を筋注し、血中濃度および尿中排泄をみた。採血は、15, 30, 45 分、1, 2, 4, 6, 8 時間に行ない、採尿は 0~2, 2~4, 4~

Table 1 Age, body weight and body height of 6 healthy male volunteers

Volunteer	Age	Body weight (kg)	Body height (cm)
1	32	77	177
2	21	76	178
3	20	73	171
4	20	49	165
5	20	66	170
6	21	57	169
Mean	22.3	66.3	171.7

6, 6~8 時間で行なった。

採取検体の薬剤濃度測定は、検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いる薄層平板ディスク法で行なった。基層培地は Antibiotic medium 5 (Difco) pH 8.0 を使用した。標準曲線は、被検者のプール血清および 0.1 M 磷酸塩緩衝液 (pH 8.0) を用いて作成し、それぞれ検体に応じて使用した。なお、尿はこの緩衝液で 10 倍以上に希釈して測定した。濃度測定は、試験当日に行ない、翌日判定した。

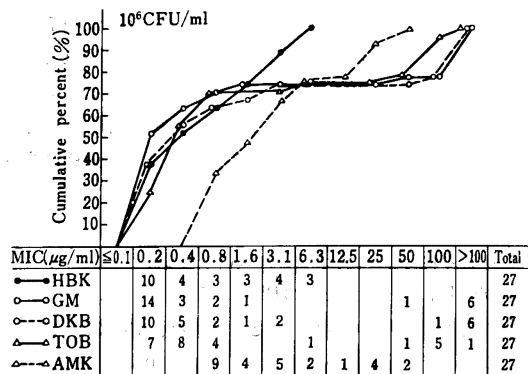
血中濃度については、One compartment model を用い、薬動学的パラメーターを算出した。

3. 臨床成績

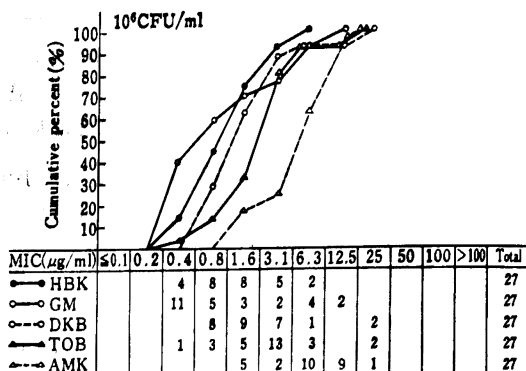
内科的感染症 13 例について、HBK の筋注および点滴静注を行ない、その臨床効果の検討を行なった。筋注例は 1982 年 7 月~11 月、点滴静注例は 1984 年 7 月~1985 年 1 月に検討を行なった。症例は気管支肺炎 1 例、慢性気管支炎 3 例、急性腎盂腎炎 4 例、慢性膀胱炎 5 例であった。男 6 例、女 7 例であった。年齢は 34 歳から 81 歳で、平均 62.6 歳であった。HBK は筋注例で、1 日 50 mg×2 が 6 例、75 mg×2 が 1 例で、点滴静注例は 1 日 100 mg×2 が 6 例であった。投与期間は 2~12 日

Fig. 1 a)-h) susceptibility of clinical isolates to aminoglycosides

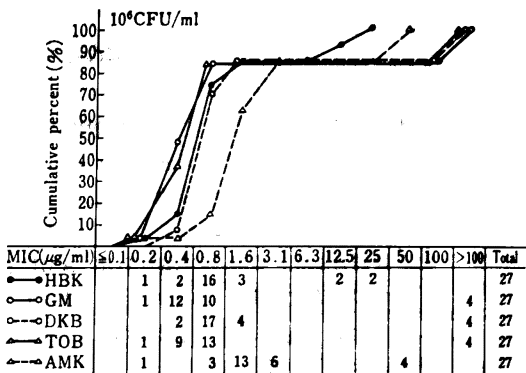
a) *S. aureus*



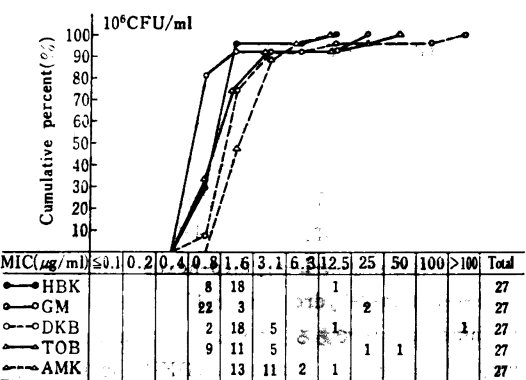
d) *E. coli*



c) *Klebsiella* spp.



d) *P. mirabilis*



間であった。

効果判定の指標は、細菌学的効果と臨床効果でみた。細菌学的効果は、病巣部位よりの検体の細菌学的検査により行なった。呼吸器感染症は喀痰中の検出菌の推移、尿路感染症は尿中の検出菌の推移により判定し、菌消失、菌減少、菌不変、菌交代の4段階とした。また、臨床効果の判定は、自覚症状の改善と細菌学的効果をみて、総合的に行ない、著効、有効、やや有効、無効の4段階とした。

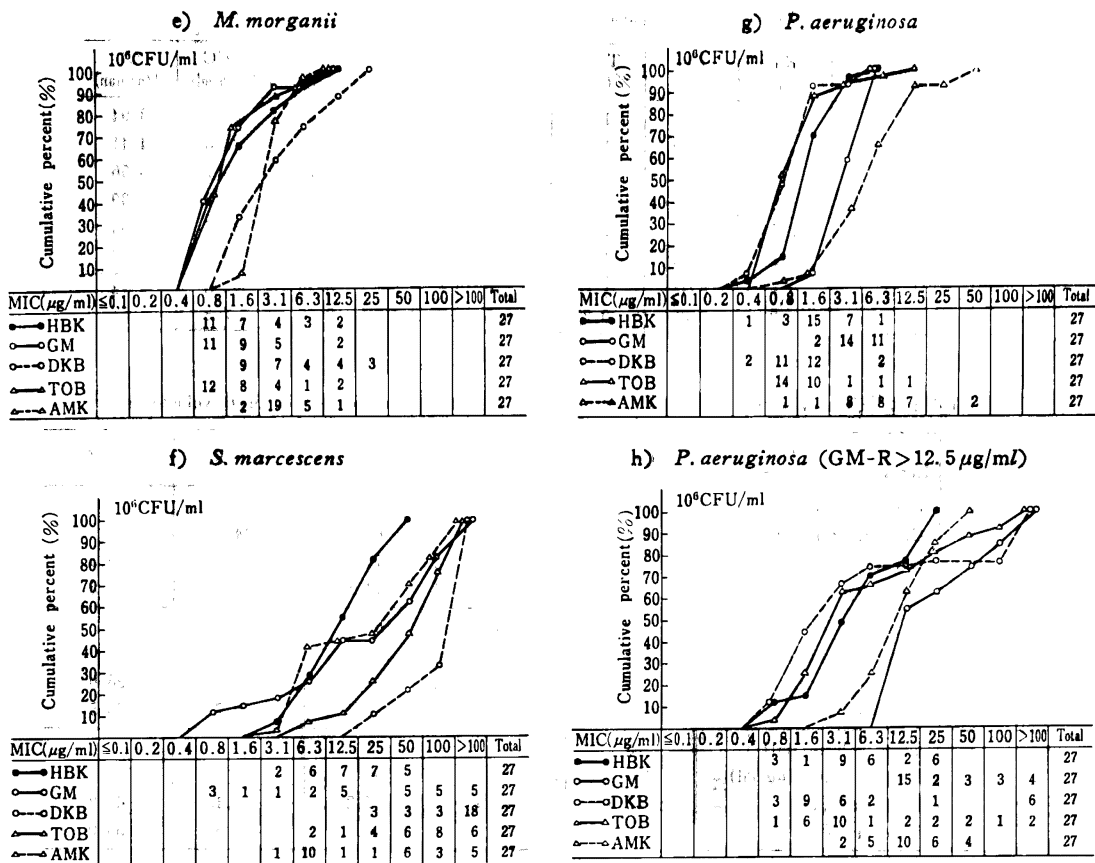


Table 2 Serum concentration of HBK after 1.5 mg/kg intramuscular injection in 6 volunteers

Volunteer	Dose (mg)	(μg/ml)							
		15min.	30min.	45min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	8 hr.
1	115.5	10.2	13.0	9.2	8.5	4.9	3.0	1.6	0.76
2	114.0	11.0	14.5	10.5	7.6	4.7	2.9	1.3	0.70
3	109.5	3.5	4.4	6.4	5.2	3.1	1.7	0.8	0.30
4	73.5	6.4	8.7	10.0	6.0	4.1	2.1	1.0	0.38
5	99.0	12.0	11.8	11.0	10.9	6.4	2.4	1.2	0.64
6	85.5	2.8	4.3	5.6	2.9	2.4	1.4	0.6	0.36
Mean	99.5	7.7	9.5	8.8	6.9	4.3	2.3	1.1	0.52
±S.D.		4.0	4.4	2.3	2.8	1.4	0.6	0.4	0.20

本剤使用中の副作用については、臨床症状を嚴重に観察し、薬剤と関連あると思われる異常は見逃さないよう注意した。特に聴力に関係するものについては、特に重要視した。また、薬剤投与前後における血液検査(RBC, Hb, Ht, WBC, Eo), 肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P), 腎機能検査 (BUN, Cr) などを行ない、薬剤による影響の有無をみた。

II. 結 果

1. 抗菌力

結果は個々の菌種別に Fig. 1 にまとめて示した。S. aureus に対しては、HBK の MIC は 0.2~6.3 μg/ml に分布した。0.8 μg/ml 以下の感受性株については、HBK は GM, DKB, TOB と近似しており、AMK は劣っていた。GM, DKB, TOB は高度耐性株が認められたが、HBK には認められなかった。

E. coli に対しては、HBK は、0.8~1.6 μg/ml に大部分があり、12.5 μg/ml は1株あった。これは GM と近似し、DKB, TOB, AMK より優れていた。

Table 3 Pharmacokinetic parameters of HBK (1.5 mg/kg) in 6 volunteers

	Volunteer	K _a (/h)	K _{el} (/h)	T _{1/2} (h)	V _d (l/man)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (h)	AUC (μg·h/ml)	Cl (l/h/man)
Bioassay	1	7.7	0.46	1.5	8.6	11.3	0.39	29.3	3.94
	2	3.6	0.20	1.1	7.3	12.4	0.39	25.8	4.41
	3	2.7	0.47	1.5	14.0	6.4	0.75	16.7	6.56
	4	4.2	0.53	1.3	6.4	8.5	0.56	21.7	3.39
	5	7.9	0.44	1.6	6.7	12.5	0.39	33.7	2.93
	6	3.8	0.44	1.6	15.1	4.3	0.65	13.0	6.57
	Mean	5.9	0.46	1.5	9.0	9.0	0.47	24.0	4.14
	S.D.	1.2	0.06	0.2	0.5	3.4	0.16	7.8	1.58

Table 4 Urinary excretions of HBK after 1.5 mg/kg intramuscular injection in 6 volunteers

Volunteer	Items	Time (hr.)	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	0 ~ 8
1	Urine volume (ml)		110	120	240	155	
	Concentration (μg/ml)		400	185	68	44	
	Excretion (mg)		44.0	22.2	16.3	6.8	89.3
	Recovery (%)		38.1	19.2	14.1	5.9	77.3
2	Urine volume (ml)		140	255	100	105	
	Concentration (μg/ml)		260	90	190	72	
	Excretion (mg)		36.4	23.0	19.0	7.6	86.0
	Recovery (%)		31.9	20.2	16.7	6.7	75.5
3	Urine volume (ml)		75	80	75	80	
	Concentration (μg/ml)		430	220	96	39	
	Excretion (mg)		32.3	17.6	7.2	3.1	60.2
	Recovery (%)		29.5	16.1	6.6	2.8	55.0
4	Urine volume (ml)		95	150	65	65	
	Concentration (μg/ml)		380	86	96	30	
	Excretion (mg)		36.1	12.9	6.2	2.0	57.2
	Recovery (%)		49.1	17.6	8.4	2.7	77.8
5	Urine volume (ml)		95	75	80	80	
	Concentration (μg/ml)		350	220	200	90	
	Excretion (mg)		33.3	16.5	16.0	7.2	73.0
	Recovery (%)		33.6	16.7	16.2	7.3	73.8
6	Urine volume (ml)		90	220	55	55	
	Concentration (μg/ml)		320	57	110	52	
	Excretion (mg)		28.8	12.5	6.1	2.9	50.3
	Recovery (%)		33.7	14.6	7.1	3.4	58.8
Mean	Concentration (μg/ml)		356.7	143.0	126.7	54.5	
	Excretion (mg)		35.2	17.5	11.8	4.9	69.3
	Recovery (%)		36.0	17.4	11.5	4.8	69.7

Klebsiella spp. では、HBK は 0.2~1.6 μg/ml に多くの株があり、12.5~25 μg/ml に 4 株あった。GM, DKB, TOB には高度耐性株があった。

P. mirabilis に対しては、HBK は 0.4~6.3 μg/ml に分布し、他の 4 剤もほぼ近似していた。

M. morgani に対しては、HBK は 0.8~12.5 μg/ml に分布し、これも他の 4 剤とほぼ近似していた。

S. marcescens に対しては、HBK は 3.1~50 μg/ml を分布していた。他の 4 剤はいずれも高度耐性株があり、HBK が優れていた。ただ GM で感受性の良い株があった。

P. aeruginosa に対しては、GM の MIC が 6.3 μg/ml 以下のものと、12.5 μg/ml 以上の 2 群に分けてみた。6.3 μg/ml 以下の株では HBK は 0.4~6.3 μg/ml に分

Table 5 Summary of 13 cases with HBK treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Dosage			Isolated organisms		Bacteriological effect	Clinical effect	Remarks
				Daily dose (mg × times)	Days	Route	Before	After			
1	44 M	Bronchopneumonia	DM	75 × 2	12	I. M.	<i>S. aureus</i>	—	Eliminated	Good	—
2	57 M	Chronic bronchitis	Cerebral arteriosclerosis	50 × 2	9	I. M.	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	Good	GOT ↑ GPT ↑
3	60 F	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	100 × 2	7	D. I.	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Decreased	Good	—
4	76 F	Chronic bronchitis		100 × 2	8	D. I.	<i>K. pneumoniae</i>	—	Eliminated	Good	—
5	72 F	Acute pyelonephritis	DM	50 × 2	10	I. M.	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁶)	—	Eliminated	Excellent	—
6	50 F	Acute pyelonephritis		50 × 2	8	I. M.	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	—	Eliminated	Excellent	—
7	35 F	Acute pyelonephritis		50 × 2	7	I. M.	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁶)	—	Eliminated	Excellent	—
8	34 M	Acute pyelonephritis		100 × 2	7	D. I.	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	—	Eliminated	Excellent	—
9	68 M	Chronic cystitis	DM	50 × 2	5	I. M.	<i>M. morganii</i> <i>S. faecalis</i>	—	Eliminated	Good	—
10	81 F	Chronic cystitis	DM	50 × 2	7	I. M.	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i>	<i>S. marcescens</i> (10 ⁷)	Decreased	Poor	—
11	76 F	Chronic cystitis	DM	100 × 2	7	D. I.	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	—	Eliminated	Excellent	—
12	81 M	Chronic cystitis	DM Hypertrophy of prostate	100 × 2	2	D. I.	<i>S. marcescens</i> (10 ⁷)	<i>S. marcescens</i> (10 ⁶)	Unchanged	Fair	—
13	80 M	Chronic cystitis	Neurogenic bladder Hypertrophy of prostate	100 × 2	4	D. I.	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	<i>Candida albicans</i> (10 ⁷)	Replaced	Good	—

Table 6 Clinical and bacteriological effect of HBK

Diagnosis		Clinical effect				Bacteriological effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor	Eliminated	Decreased	Unchanged	Replaced
Bronchopneumonia	1		1			1			
Chronic bronchitis	3		3			1	1	1	
Acute pyelonephritis	4	4				4			
Chronic cystitis	5	1	2	1	1	2	1	1	1
Total	13	5	6	1	1	8	2	2	1

Table 7 Bacteriological effect of HBK

Organisms		Bacteriological effect			
		Eliminated	Decreased	Unchanged	Replaced
<i>S. aureus</i>	1	1			1 (<i>Candida albicans</i>)
<i>E. coli</i>	4	3			
<i>K. pneumoniae</i>	3	3			
<i>P. aeruginosa</i>	2		1	1	
<i>S. marcescens</i>	1			1	
<i>M. morganii</i> <i>S. faecalis</i>	1	1			
<i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i>	1		1		
Total	13	8	2	2	1

布した。GM, DKB, TOB も近似し, AMK が少し劣った。12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株では, HBK は 0.8~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 特に 6.3 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 2/3 以上の株があった。即ち GM 耐性株に対しても, よい抗菌力を示した。DKB, TOB にも感受性株があったが, 耐性株も多かった。AMK は感受性株は少なかった。

2. 体内動態

6名の健康成人男子 volunteer に HBK 1.5 mg/kg 筋注時の, 血中濃度の結果を Table 2 に示した。投与量は個々では 73.5~115.5 mg で平均 99.5 mg である。筋注後 15 分で, 2.8~12.0 $\mu\text{g/ml}$ で, 平均 7.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。30 分で 4.3~14.5 $\mu\text{g/ml}$ で, 平均 9.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。45 分で 5.6~11.0 $\mu\text{g/ml}$ で, 平均 8.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。平均ではピークは 30 分に認められた。個々の例では, ピークは 15 分 1 例, 30 分 2 例, 45 分 3 例と, 45 分が多かった。成績にバラツキがあり, ピークが早い例の薬剤濃度が高い影響も認められた。1 時間以後は漸減し, 平均では, 1 時間 6.9 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 4.3 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 2.3 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 1.1 $\mu\text{g/ml}$, 8 時間 0.52 $\mu\text{g/ml}$ であった。

この血中濃度の成績から得られた薬動力学的パラメー

ターを Table 3 に示した。 T_{\max} は 0.39~0.75 時間で, 平均 0.47 時間で, 約 30 分弱であった。 C_{\max} は 4.3~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で, 平均 9.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。 $T_{1/2}$ は 1.1~1.6 時間で, 平均 1.5 時間であった。AUC は 13.0~33.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ で, 平均 24.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。最小と最大で 2 倍以上の差があり, バラツキが認められた。

尿中排泄について Table 4 に示した。尿中濃度は, 0~2 時間で 260~430 $\mu\text{g/ml}$, 平均 356.7 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度を示した。時間とともに低下するが, 6~8 時間でも 30~90 $\mu\text{g/ml}$, 平均 54.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。尿中排泄率は 8 時間までで, 55.0~77.8% で, 平均 69.7% であった。

3. 臨床成績

個々の症例についての概要を Table 5 に示した。診断別の臨床効果および細菌学的効果を Table 6 に示した。気管支肺炎 1 例, 慢性気管支炎 3 例はいずれも有効であった。急性腎盂腎炎 4 例はいずれも著効であった。慢性膀胱炎 5 例では, 著効 1 例, 有効 2 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であった。全例 13 例で, 著効 5 例, 有効 6 例, やや有効 1 例, 無効 1 例で, 有効率は 84.6% であ

Table 8 Laboratory findings before and after HBK treatment

Case	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Eo (%)		GOT		GPT		Al-P		BUN		Cr.	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1 M.M.	467	471	14.8	15.0	41.7	42.3	9,800	7,100	1	3	30	24	31	25	162*	154	12.7	13.0	0.8	0.8
2 O.S.	389	384	11.9	11.6	34.3	35.2	5,100	4,900	4	3	35	55	27	48	12.7**	14.8	9	10	0.7	0.9
3 S.K.	381	367	11.8	11.4	34.7	33.2	9,400	4,300	1	7	12	15	11	11	8.7**	7.5	12.1	12.0	0.76	0.71
4 K.M.	451	444	14.0	13.9	41.1	40.7	10,200	7,300	2	3	17	21	14	19	182*	178	13.0	12.8	0.9	0.9
5 A.I.	416	435	13.9	14.1	40.1	40.5	11,200	6,700	2	2	21	26	28	27	142*	138	14.6	13.0	0.9	0.9
6 F.N.	450	463	14.2	14.5	43.0	43.1	10,400	7,500	1	2	20	18	22	21	131*	140	14.7	13.0	0.9	0.8
7 M.K.	399	416	12.1	12.8	36.5	37.4	10,200	7,600	1	2	21	22	26	28	175*	180	12.5	11.0	0.8	0.8
8 K.H.	451	448	14.0	13.8	41.3	41.0	12,100	7,200	1	2	13	11	6	6	187*	128	13.5	12.0	1.1	1.0
9 T.O.	444	474	12.0	12.5	35.2	37.5	7,000	6,800	4	5	13	13	8	8	6.1**	6.9	22.0	23.2	0.87	0.88
10 K.I.	431	433	12.0	11.9	35.8	35.6	8,200	8,000	5	2	18	16	9	9	10.7**	11.7	6.9	10.1	0.80	0.78
11 K.M.	377	374	11.8	11.8	32.6	32.5	4,200	3,700	2	2	17	18	10	12	2.8**	3.0	25.7	15.8	0.92	0.99
12 M.M.	370	375	11.9	11.9	33.7	34.5	10,700	6,900	1	2	10	14	7	15	6.5**	7.4	16.2	8.9	0.84	0.80
13 S.S.	413	371	12.5	11.9	36.9	34.5	12,000	5,300	0	5	12	14	10	10	5.4**	6.2	18.0	11.1	1.13	1.11

* IU ** KA

った。診断別の細菌学的効果では、慢性気管支炎で菌減少、菌不変が各1例あった。慢性膀胱炎でも、菌減少、菌不変、菌交代が各1例認められた。

検出菌別の細菌学的効果は Table 7 に示した。S. aureus 1例、K. pneumoniae 3例、M. morganii と S. faecalis の混合感染1例は、いずれも菌消失であった。E. coli 4例は、3例は菌消失したが、1例は C. albicans に菌交代した。P. aeruginosa および S. marcescens の検出した例は、いずれも菌減少か菌不変であった。菌消失率は13例中8例で61.5%であった。個々の例では、症例2および3は、いずれも P. aeruginosa を検出した慢性気管支炎であるが、本剤の使用により、臨床的に良い効果をみたが、喀痰中の菌は消失せず、不変または減少であった。HBK の投与は 50 mg \times 2 筋注が菌不変で、100 mg \times 2 点滴静注が菌減少であったが、投与方法の差といえる結果ではなかった。症例10および12は、S. marcescens が検出された慢性膀胱炎であるが、症例10は K. pneumoniae との混合感染で、K. pneumoniae は消失したが、S. marcescens は不変の例であった。この例は 50 mg \times 2 筋注投与で、臨床効果は無効であり、S. marcescens にはこの方法では効果は出なかった。症例12は、100 mg \times 2 点滴静注例であるが、投与期間が2日間であり、本剤の効果をみる上では、投与期間が不足と考えられた。

副作用としては特別なものは認められなかった。聴力検査についても、投与前感音性難聴が認められた例についても、特に増強する所見は得られなかった。

薬剤投与前後に行なった臨床検査成績について Table 8 に示した。症例2で GOT, GPT の上昇が認められたが、軽度であった。投与後の追試で正常に復した。その他には、特別のものは認められなかった。

III. 考 案

アミノ配糖体系抗生物質は、細菌のもつ不活化酵素により不活化され、抗菌力が失われる。そのため、不活化酵素の作用を受け難い製剤の開発が行なわれている。HBK も、その目的をもち、DKB より合成された誘導体である。臨床分離菌について抗菌力を検討した。既に使用されている GM, DKB, TOB, AMK と比較してみた。S. aureus に対しては、GM, DKB, TOB では高度耐性株があったが、HBK にはなかった。E. coli では他剤とは大きな差はなかったが、Klebsiella spp. では GM, DKB, TOB に認められた耐性株はなかった。P. mirabilis, M. morganii は差はなかった。S. marcescens では、他の4剤はいずれも高度耐性株があったが、HBK では認められなかった。P. aeruginosa に対しても同様で、GM 耐性株についても、すべて 25 μ g/ml 以下であ

り、高度耐性株はなかった。抗菌力からみると菌種によって 12.5~50 µg/ml のものがあつたが、GM, DKB, TOB, AMK に認められた >100 µg/ml のものは1株もなく、HBK は他剤耐性株にも効力を示した。

HBK の体内動態を6名の健康成人男子 volunteer でみた。投与量を 1.5 mg/kg としたのは、volunteer の体重差があり、per kg 投与でみるのが適当と考えた。成績にバラツキがみられたが、6例の平均値でみると C_{max} 9.0 µg/ml, T_{max} 0.47 時間, $T_{1/2}$ 1.5 時間, AUC 24.0 µg·h/ml であつた。他の成績²⁾と比較して、 C_{max} が高く、 $T_{1/2}$ が短かいが、AUC は近似していた。著者らが行なつた、Netilmicin の 100 mg 筋注の成績³⁾と近似しており、アミノ配糖体系抗生物質の1つとして、体内動態はほぼ同じ型のものである。尿中排泄率は8時間までで、約 70% であり、これもアミノ配糖体系に共通のものである。個々の成績でバラツキが大きかったのは、筋注局所からの吸収の影響と考えた。

13 例の内科的感染症に本剤を使用し、臨床効果をみた。筋注および点滴静注で行なつた。

13 例中 11 例に臨床的効果をみた。筋注および点滴静注の差は、症例も少なく認められなかつた。*P. aerugi-*

nosa を検出した慢性気管支炎2例は有効であつたが、菌は消失しなかつた。*S. marcescens* を検出した慢性膀胱炎2例はいずれも菌消失せず、臨床効果も悪かつた。この2菌種については、他剤でも大きな問題であり、HBK も投与方法などの改良でどの程度効果をあげることが出来るか、今後の問題である。

副作用として特別なものはなかつたが、臨床検査値で、GOT, GPT の軽度上昇が1例あつた。

HBK はアミノ配糖体系抗生物質の新しい型のもつとして開発されたものである。抗菌力で、従来のものより優れた点が認められ、臨床的に今後期待し得るものである。

文 献

- 1) KONDO, S. et al.: Syntheses of 1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-kanamycin B and -3', 4'-dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant bacteria. J. Antibiotics 26(7): 412~415, 1973
- 2) 第31回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム HBK, 佐賀, 1983
- 3) 斎藤 玲他: Netilmicin に関する研究 Chemotherapy 29 (S-3) 71~83, 1981

STUDIES ON HBK

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University

YASUMICHI KATO, KIXOFUMI ISHIKAWA, EINOSUKE ODAGAKI

MASAHIDE SHINOHARA and IKUO FUKUHARA

The second Department of Internal Medicine,

School of Medicine, Hokkaido University

MASUMI TUMIZAWA

Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Sapporo Tetsudo hospital

KIYOSHI SATO

Clinical laboratories, Hokkaido University Hospital

The antibacterial activity of HBK, a new aminoglycoside antibiotic, was tested against each 27 clinical isolates of 6 species and 54 clinical isolates of one species, using plate dilution method with inoculum size of 10^6 cells/ml. The peak concentrations of HBK in MIC distributions were obtained at 0.2-6.3 $\mu\text{g/ml}$ for *S. aureus*, 0.8-12.5 for *E. coli* 0.2-25 for *Klebsiella* spp., 0.44-6.3 for *P. mirabilis*, 0.8-12.5 for *M. morganii*, 3.1-50 for *S. marcescens*, and 0.4-25 for *P. aeruginosa*.

Pharmacokinetics of HBK were investigated in 6 male healthy volunteers after single intramuscular 1.5mg/kg administration. The mean peak concentration in serum was 9.0 $\mu\text{g/ml}$, the mean serum half-life was 1.5 hours, and the urinary excretion rate was 69.7% within 8 hours.

Thirteen patients with respiratory and urinary infections were treated intramuscularly or intravenously with HBK at a daily dose of 100 to 200mg.

Clinical response was excellent in 5 cases, good in 6 cases, fair in 1 case, and poor in 1 case. The effectiveness rate was calculated as 84.6%.

No side effect was observed. As to laboratory findings, elevations of GOT, GPT was observed.