

HBK に関する研究 (I)

HBK の *in vitro* 抗菌力と呼吸器および尿路感染症に対する筋注での使用経験

青沼清一・小野玲子・大谷紀子・大沼菊夫
渡辺 彰・佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

佐藤和男
佐藤病院内科

新しいアミノ配糖体抗生物質 HBK について、臨床分離の6菌種 120 株に対する抗菌力を MIC 2000 system を用いた液体培地希釈法により検討すると共に、本剤を呼吸器感染症 10 例と尿路感染症 3 例に筋注投与して、その臨床効果、細菌学的効果、副作用を検討した。

本剤の MIC 分布のピークは、*S. aureus* が $\leq 0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* が $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、*S. marcescens* が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 、*E. cloacae* が $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* が $0.78 \mu\text{g/ml}$ にあり、同時に検討した GM および SISO と同等か、本剤の方がやや優れ、また DKB および AMK よりは優れた抗菌力を示した。

肺炎 7 例中著効 1、有効 6。肺化膿症の 1 例は無効。肺癌に併発した閉塞性肺炎 2 例中やや有効 1、無効 1。急性膀胱炎 1 例と急性腎盂腎炎 2 例はすべて有効の臨床効果が得られた。細菌学的効果は、呼吸器感染症では、*S. aureus* 1 株は持続、*H. influenzae* 1 株は消失、*K. pneumoniae* 4 株中 3 株が消失、1 株は持続、*Acinetobacter* 1 株は持続、*S. liquefaciens* 1 株は *E. aerogenes* に交代した。尿路感染症では、*K. pneumoniae* 2 株と *E. coli* 1 株は全て消失した。13 例全例に、発疹・消化器症状および第 8 脳神経障害等の副作用はみられなかったが、臨床検査値の異常化として、1 例に GOT 軽度上昇と白血球数の軽度減少が、1 例に血清カリウムと血清クレアチニンの軽度上昇がみられた。

HBK は微生物化学研究所の梅沢浜夫博士らによって新たに合成され、明治製菓(株)で開発されたアミノ配糖体抗生物質 (AGs) で、Fig. 1 に示す化学構造式のように 1 位に aminohydroxybutyl 基を有する Dibekacin (DKB) の新規誘導体である^{1,2)}。

本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に広く抗菌作用を示し、殺菌的に作用する。また、AGs 不活化酵素のうち APH(3'), AAD(4') の他 AAD(2'') によっても不活化を受けず、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³⁾。

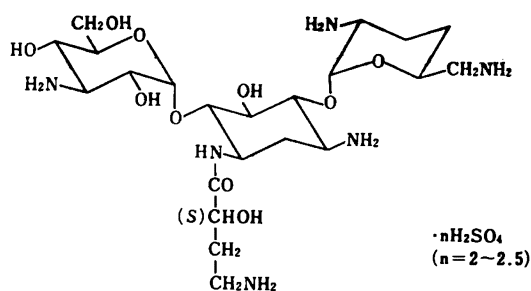
今回、我々は HBK の各種病原細菌に対する *in vitro* 抗菌力を検討すると共に、呼吸器感染症、尿路感染症患者に本剤を筋注投与し、その臨床効果、細菌学的効果、副作用についても検討した。

I. 抗 菌 力

1. 実験方法

MIC の測定には MIC 2000 system (Dynatch Laboratories inc.) による液体培地希釈法を用いた。検討

Fig. 1 Chemical structure of HBK



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

薬剤は HBK, GM, DKB, Sisomicin (SISO) および AMK の 5 剤である。供試菌株は、主に喀痰から分離された下記 6 菌種、合計 120 株である。

Staphylococcus aureus 20 株
Escherichia coli 20 株
Klebsiella pneumoniae 20 株

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

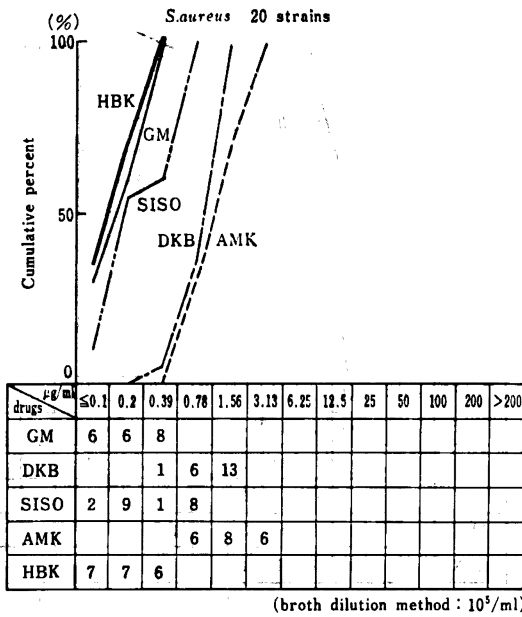
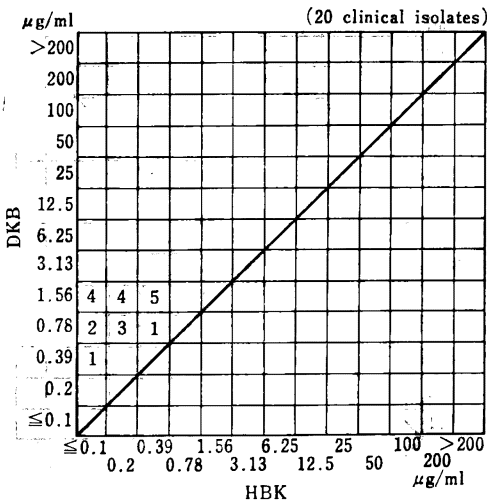


Fig. 3 Correlagram of MICs between HBK and DKB against *S. aureus*



Serratia marcescens 20 株

Enterobacter cloacae 20 株

Pseudomonas aeruginosa 20 株

各薬剤の倍数希釈系列を Muller-Hinton Broth (MH B, Difco) を用いて作成し (0.1~200 μg/ml), これを MIC 2000 system のディスペンサーにより 96 個 (8×12) のウェルを有するマイクロタイター・プレートの各ウェルに無菌的に 0.1 ml ずつ分注した。一方, 上記

Fig. 4 Correlagram of MICs between HBK and AMK against *S. aureus*.

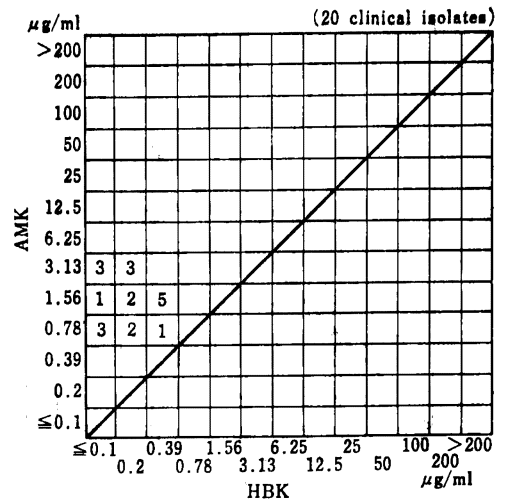
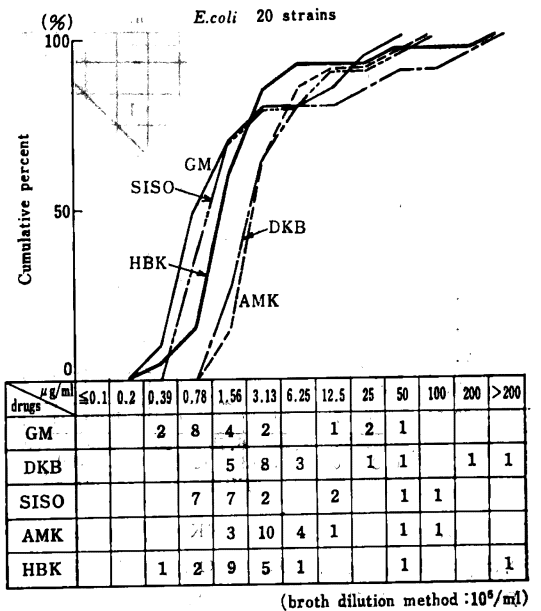


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates



120 株を MHB で 37°C, 20 時間培養し, その 10 倍希釈液を同 system のマルチノキュレーターにより各ウェルに 0.0015 ml ずつ接種した。この方法では, 接種菌量は *S. aureus* が 10⁶ CFU/ml, グラム陰性桿菌が 10⁶ CFU/ml となる。菌接種後, 37°C で 20 時間培養して各ウェル内の混濁の有無を肉眼的に観察して MIC を判定した。

2. 実験結果

Fig. 6 Correlogram of MICs between HBK and DKB against *E. coli*

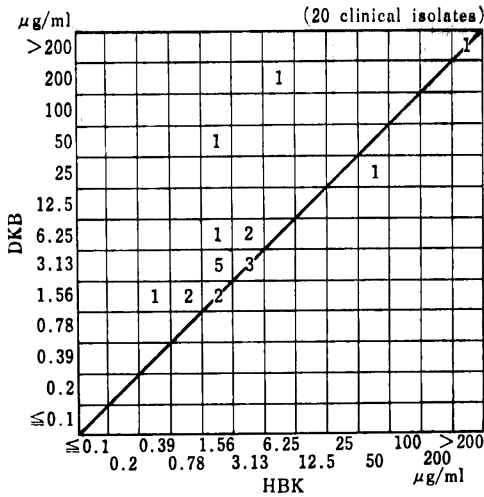
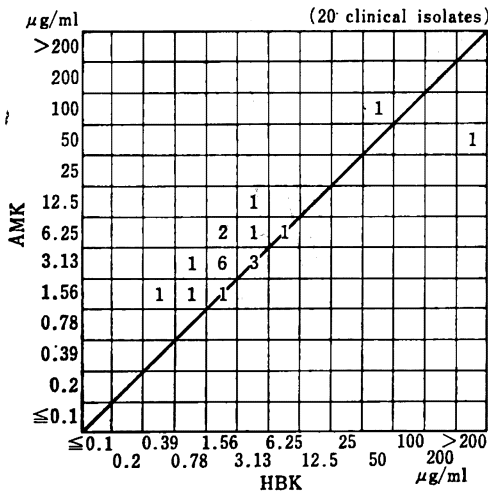


Fig. 7 Correlogram of MICs between HBK and AMK against *E. coli*.



S. aureus 20 株に対する HBK の MIC は $\le 0.1 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布し, GM, SISO と同等か, やや優れ, DKB および AMK より 3 段階程度優れていた (Fig. 2)。DKB, AMK と本剤との感受性相関を Fig. 3, 4 に示した。

E. coli 20 株に対しては, その 18 株が $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し, $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり GM より 1 段階, SISO よりやや劣るが, DKB および AMK より 1 段階優れていた (Fig. 5)。DKB に $50 \mu\text{g/ml}$, $200 \mu\text{g/ml}$ のそれぞれ 1 株ずつは, 本剤に $1.56, 6.25 \mu\text{g/ml}$ と感性であった (Fig. 6)。AMK との相関をみると, 本剤に $>200 \mu\text{g/ml}$ の 1 株は AMK に $50 \mu\text{g/ml}$ の MIC

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates

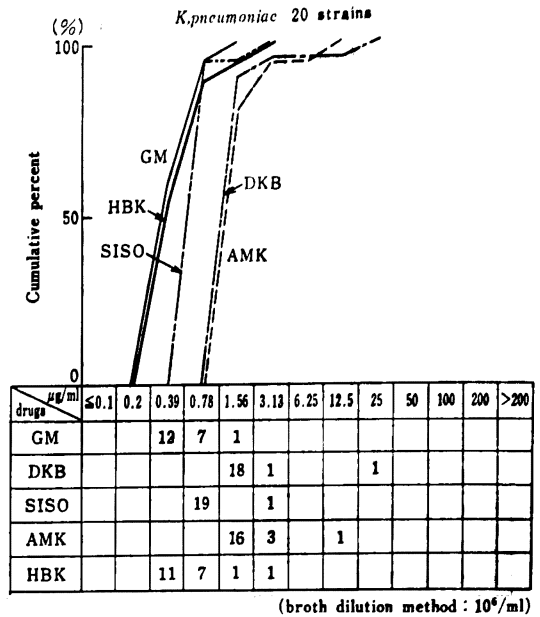
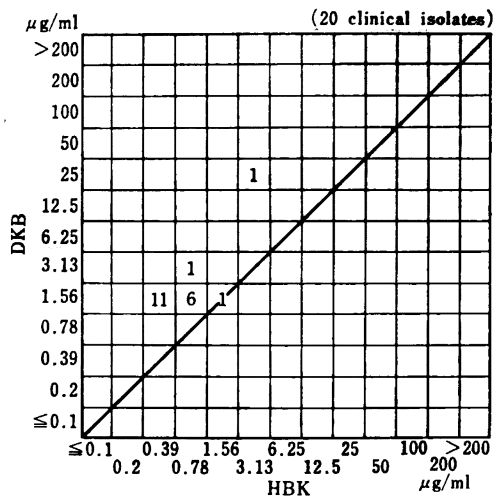


Fig. 9 Correlogram of MICs between HBK and DKB against *K. pneumoniae*.



を示した (Fig. 7)。

K. pneumoniae に対する HBK の MIC 分布は, 20 株すべて $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ にあり, GM と同等, SISO より 1 段階程度, DKB および AMK より 2 段階優れていた (Fig. 8)。DKB に $25 \mu\text{g/ml}$ で本剤に $3.13 \mu\text{g/ml}$ の 1 株がみられた (Fig. 9)。AMK とはほぼ相関する成績であった (Fig. 10)。

Fig. 10 Correlogram of MICs between HBK and AMK against *K. pneumoniae*.

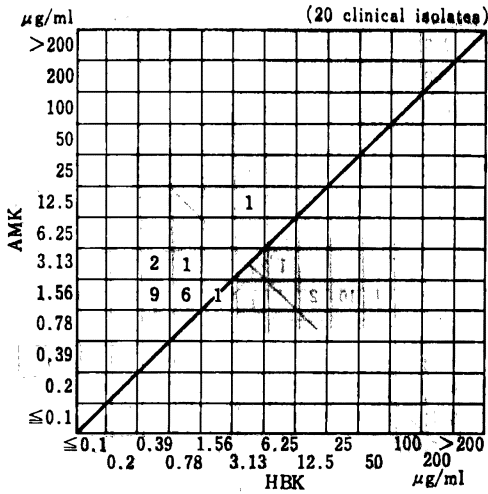


Fig. 12 Correlogram of MICs between HBK and DKB against *S. marcescens*.

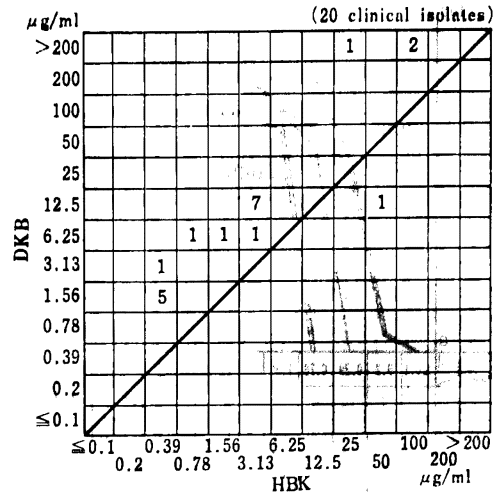
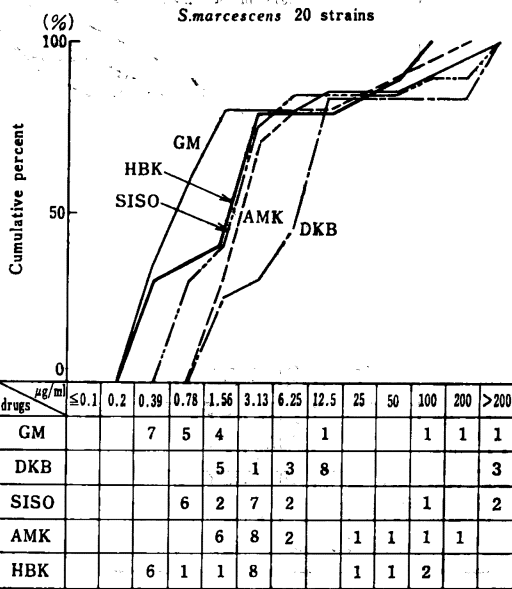


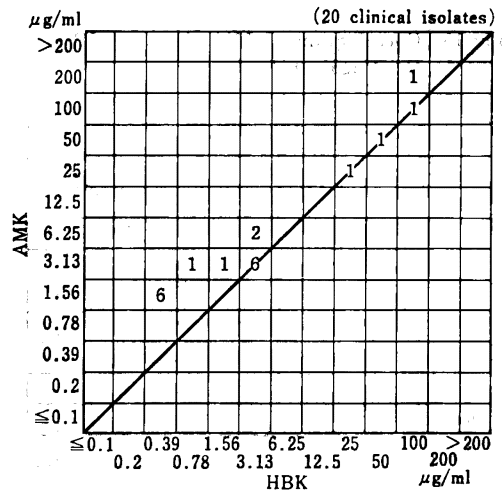
Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates



(broth dilution method :10⁶/ml)

S. marcescens 20 株のうち 16 株は、本剤に 0.39~3.13 μg/ml と感性であるが、残り 4 株は 25~100 μg/ml に分布しており、GM よりやや劣り、SISO および AMK よりやや優れ、DKB より 2 段階程度優れていた (Fig. 11)。DKB に 200 μg/ml 以上の 3 株のうち 1 株は本剤に 25 μg/ml であり、他の 2 株は 100 μg/ml の MIC を示した (Fig. 12)。AMK とはほぼ相関している (Fig. 13)。

Fig. 13 Correlogram of MICs between HBK and AMK against *S. marcescens*.



E. cloacae 20 株に対しても、本剤の MIC 分布は、20 株中 16 株が 0.2~3.13 μg/ml にあり、他の 4 株は 12.5 μg/ml 以上であり、GM と同等、SISO より 1 段階、DKB および AMK より 2 段階優れていた (Fig. 14)。DKB に 50 μg/ml の 3 株のうち、1 株は本剤に 3.13 μg/ml、1 株は 12.5 μg/ml であるが、もう 1 株は 200 μg/ml と耐性を示した (Fig. 15)。これら 3 株に対する AMK の MIC はすべて 25 μg/ml であった (Fig. 16)。

P. aeruginosa 20 株に対する HBK の MIC は 0.39~50 μg/ml に分布するが、20 株中 17 株は 6.25 μg/ml 以下で発育が阻止されており、SISO よりやや優れ、GM および DKB より 1 段階、AMK より 2 段階優れていた

Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates

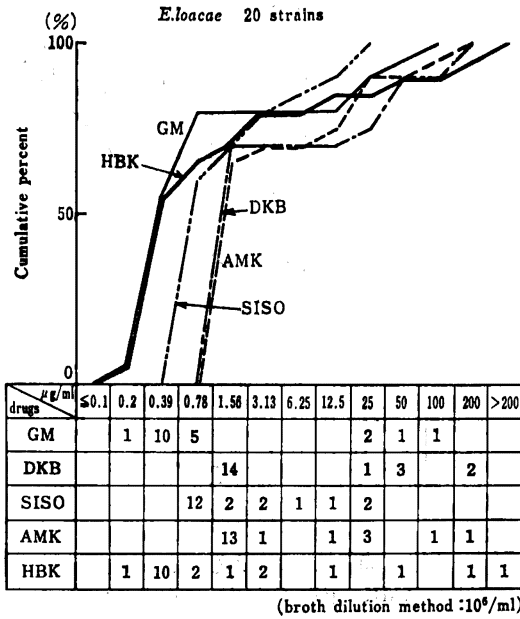
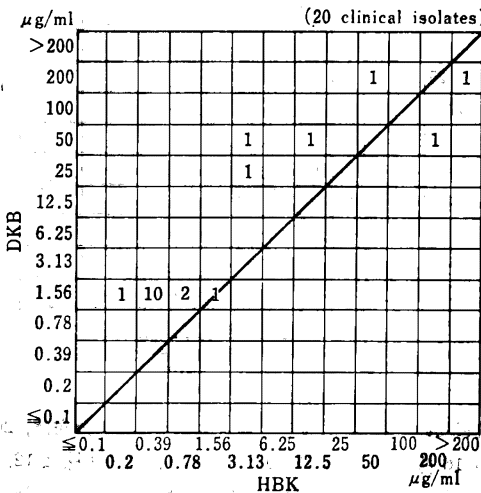


Fig. 15 Correlogram of MICs between HBK and DKB against *E. cloacae*.



(Fig. 17). DKB に 200 µg/ml の 1 株は本剤に 0.78 µg/ml, DKB に >200 µg/ml の 1 株は本剤に 0.78 µg/ml, DKB に >200 µg/ml の 2 株は本剤に 12.5, 25 µg/ml の MIC を示した (Fig. 18). AMK とはほぼ相関した成績であった (Fig. 19).

II. 臨床成績

1. 対象と薬剤投与方法・量

昭和 57 年 4 月から昭和 59 年 6 月までの間に東北大

Fig. 16 Correlogram of MICs between HBK and AMK against *E. cloacae*.

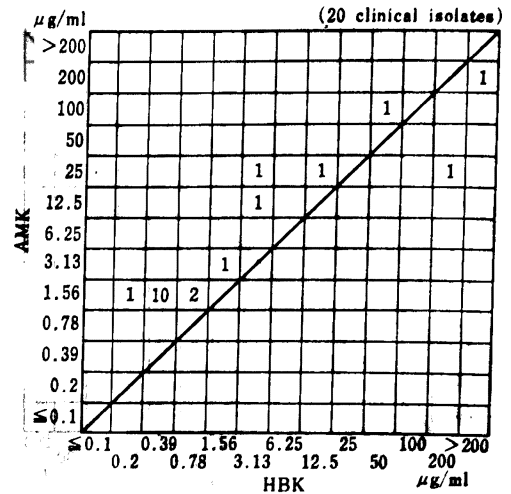
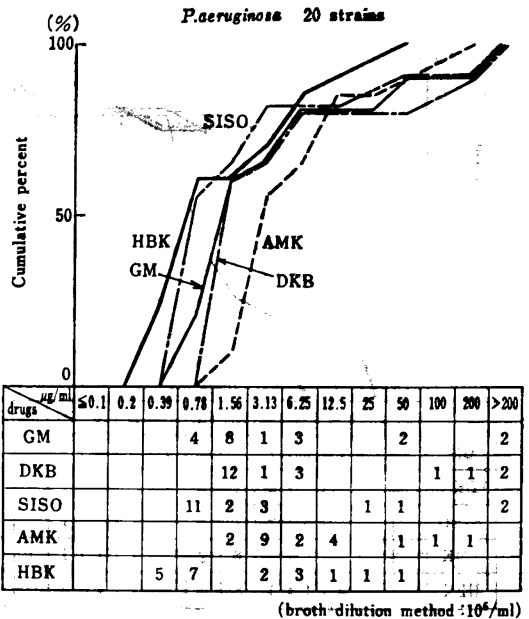
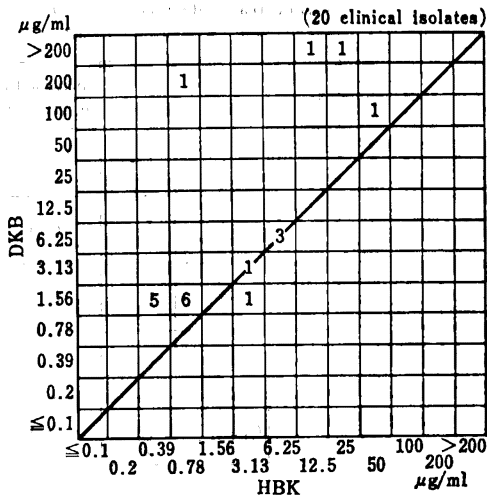


Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates



学抗酸菌病研究所内科および本荘市佐藤病院内科に来院した患者 13 名の呼吸器感染症 10 例と尿路感染症 3 例に HBK を筋注投与し、その臨床効果、細菌学的効果、副作用の検討を行なった。

13 例の内訳は Table 1 に示すごとく、肺炎 7 例、肺化膿症 1 例、肺癌に併発した閉塞性肺炎 2 例、急性膀胱炎 1 例、急性腎盂腎炎 2 例である。男性 7 例、女性 6 例で、年齢分布は 28~87 歳である。本剤の 1 日投与量は、

Fig. 18 Correlogram of MICs between HBK and DKB against *P. aeruginosa*.

1回 50 mg を 1日 2回 が 2例, 他は 1回 100 mg を 1日 2回筋注投与を行ない, 投与日数は 4~15 日である。

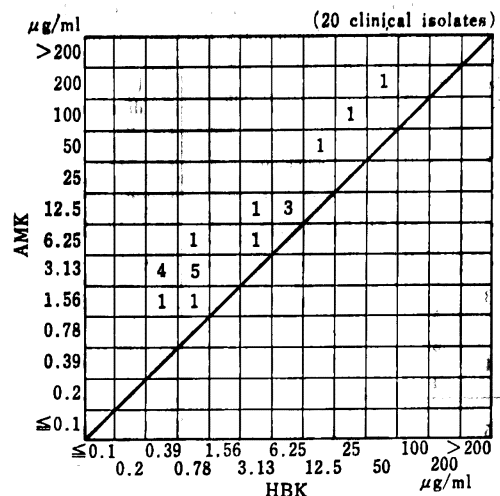
2. 成績

Table 1 に臨床成績を示した。本剤の臨床効果は、肺炎 7例中著効 1, 有効 6。肺化膿症の 1例は無効。肺癌に併発した閉塞性肺炎 2例中やや有効 1例で、もう 1例は、本剤投与前に Fosfomycin (FOM) と TOB を併用投与して効果がみられなかったので、FOM をそのまま継続投与して、TOB を本剤に変更して併用投与したが無効であった。尿路感染症 3例はすべて有効であった。呼吸器感染症では、本剤投与前の喀痰から 8株の病原菌が分離され、本剤投与後、*S. aureus* 1株は持続、*H. influenzae* 1株は消失、*K. pneumoniae* 4株中 3株が消失、1株は持続、*Acinetobacter* 1株は持続、*S. liquefaciens* 1株は *E. aerogenes* に交代した。尿路感染症 3例の起炎菌、*K. pneumoniae* 2株と *E. coli* 1株はすべて消失した。13例全例に、発疹・消化器症状および第 8脳神経障害等の副作用はみられなかったが、臨床検査値の異常化として、1例に GOT 上昇と白血球減少、1例に血清カリウムと血清クレアチニンの上昇がみられたが、いずれも軽微であった (Table 2)。

III. 考 按

HBK は GM, DKB, Kanamycin などの他の AGs と同様に、細菌の 50S および 30S サブユニットに結合して蛋白合成を阻害する³⁾。HBK は、GM, DKB 耐性菌の一部にも強い抗菌力を発揮するが、AMK との一部に交差耐性を認める¹⁾。我々の検討でも、HBK, AMK 両剤の耐性度は相関していた。

AGs 使用に際して、最も注意すべき副作用の 1つに

Fig. 19 Correlogram of MICs between HBK and AMK against *P. aeruginosa*.

第 8脳神経障害がある。秋吉¹⁾は、モルモットに 100 mg/kg または 200 mg/kg の HBK を 28 日間筋注投与して聴器毒性を検討し、Netilmicin とほぼ同等で AMK よりかなり低いと報告し、大槻ら⁴⁾は、家兎に 40 mg/kg および 60 mg/kg と比較的少量投与での検討で HBK の聴器毒性は、AMK のそれよりも相当低いと報告している。我々の 13 例の呼吸器および尿路感染症患者に対する HBK 筋注投与の成績で、耳鳴、めまい、難聴を呈した例は 1例もなく、また投与前後に実施した聴力検査でも異常はみられなかった。

13 例に対する臨床効果をみても、尿路感染症 3例と肺炎 7例は、すべて有効以上の成績が得られたが、肺化膿症 1例と肺癌に併発した閉塞性肺炎 2例では満足すべき結果が得られなかった。このような病態においては、AGs 単独では十分な効果が得られないので β -ラクタム剤など他の抗生物質との併用を考慮すべきであろうと考える。

文 献

- 1) 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 II, HBK, 1983
- 2) KONDO, S.; K. IINUMA, H. YAMAMOTO, K. MAEDA & H. UMEZAWA: Syntheses of 1-N-[(s)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-kanamycin B and -3',4'-dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant bacteria. *J. Antibiotics* 26: 412~415, 1973
- 3) TANAKA, N.; K. MATSUNAGA, A. HIRATA, Y. MATSUHISA & T. NISHIMURA: Mechanism of action of habekacin, a novel amino acid-containing aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 24: 797~802,

Table 1. Therapeutic effects of HBK by intramuscular injection on respiratory tract infections and urinary tract infections

| Case No. | Age Sex | B.W. (kg) | Diagnosis | Underlying disease | Daily dose (mg) × days (Total dose (mg)) | Organisms | Clinical effect | Side effect | Abnormality in lab. find. |
|----------|---------|-----------|-----------------------|---------------------|--|---|-----------------|-------------|--|
| 1 | 28 F | 53 | Pneumonia | (-) | 200 × 14 (2,800) | <i>S. aureus</i> (++) ↓ <i>S. aureus</i> (++) | Excellent | (-) | (-) |
| 2 | 57 M | 51 | Pneumonia | (-) | 200 × 14 (2,800) | <i>K. pneumoniae</i> (++) ↓ N.F.* | Good | (-) | (-) |
| 3 | 76 M | 51 | Pneumonia | (-) | 200 × 14 (2,800) | <i>S. liquefaciens</i> (++) ↓ <i>E. aerogenes</i> (+) | Good | (-) | (-) |
| 4 | 60 F | 53 | Pneumonia | (-) | 200 × 14 (2,800) | <i>K. pneumoniae</i> (++) ↓ N.F. | Good | (-) | (-) |
| 5 | 45 M | 61 | Pneumonia | (-) | 200 × 14 (2,800) | <i>K. pneumoniae</i> (++) ↓ N.F. | Good | (-) | (-) |
| 6 | 87 M | 51 | Pneumonia | (-) | 200 × 14 (2,800) | <i>Acinetobacter</i> (++) ↓ <i>Acinetobacter</i> (++) | Good | (-) | (-) |
| 7 | 71 M | 52 | Pneumonia | (-) | 100 × 13 (1,000) | <i>H. influenzae</i> (++) ↓ N.F. | Good | (-) | GOT ↑ WBC ↓ |
| 8 | 68 F | 46.5 | Lung abscess | D.M. | 200 × 14 (2,800) | <i>K. pneumoniae</i> (++) ↓ <i>K. pneumoniae</i> (++) | Poor | (-) | (-) |
| 9 | 49 M | 67 | Obstructive Pneumonia | Lung cancer D.M. | 200 × 15 (2,800) | N.F. ↓ <i>S. pneumoniae</i> (++) | Fair | (-) | S-creatinine ↑ Serum K ⁺ ↑ |
| 10 | 57 M | 61 | Obstructive Pneumonia | Lung cancer D.M. | 100** × 4 (300) | N.F. ↓ <i>E. coli</i> (++) | Poor | (-) | (-) |
| 11 | 85 F | 51 | Acute Cystitis | Femur fracture | 200 × 7 (1,400) | <i>K. pneumoniae</i> (++) ↓ (-) | Good | (-) | (-) |
| 12 | 56 F | 49 | Acute Pyelonephritis | (-) | 200 × 7 (1,400) | <i>K. pneumoniae</i> (++) ↓ (-) | Good | (-) | (-) |
| 13 | 67 F | 50 | Acute Pyelonephritis | D.M. | 200 × 7 (1,400) | <i>E. coli</i> (++) ↓ (-) | Good | (-) | (-) |

* Normal flora ** Combined with fosfomicin

Table 2 Laboratory findings before and after administration

| Case No. | | RBC ×10 ⁴ /mm ³ | Hb g/dl | Ht % | WBC /mm ³ | GOT U | GPT U | Al-P K.U. | BUN mg/dl | Cr. mg/dl |
|----------|---|--|------------|---------|-------------------------|----------|----------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | B | 379 | 11.6 | 34.7 | 9,100 | 10 | 5 | 6.8 | 12 | 1.1 |
| | A | 390 | 11.5 | 36.3 | 6,500 | 12 | 16 | 5.4 | 8 | 0.7 |
| 2 | B | 514 | 16.2 | 49.5 | 8,400 | 21 | 9 | 9.6 | 12 | 0.8 |
| | A | 490 | 15.7 | 47.5 | 7,200 | 26 | 15 | 9.4 | 15 | 1.0 |
| 3 | B | 364 | 12.0 | 35.3 | 7,700 | 16 | 6 | 5.0 | 6 | 1.1 |
| | A | 440 | 14.9 | 45.0 | 6,800 | 17 | 12 | 8.6 | 11 | 1.0 |
| 4 | B | | 10.3 | 31.6 | 12,900 | 17 | 16 | 9.1 | 7 | 0.9 |
| | A | 388 | 10.9 | 34.7 | 6,400 | 20 | 14 | 9.2 | 16 | 1.2 |
| 5 | B | 433 | 13.4 | 42.8 | 9,500 | 36 | 29 | 8.5 | 12 | 1.0 |
| | A | 489 | 15.6 | 45.9 | 6,700 | 27 | 21 | 7.9 | 14 | 0.9 |
| 6 | B | 375 | 13.1 | 35.3 | 9,800 | 10 | 5 | 6.9 | 11 | 0.9 |
| | A | 421 | 13.9 | 40.7 | 5,400 | 22 | 9 | 7.5 | 17 | 1.0 |
| 7 | B | 423 | 13.8 | 42.0 | 5,800 | 16 | 6 | 119* | 13.5 | 0.7 |
| | A | 393 | 12.8 | 39.5 | 2,300 | 30 | 27 | 118* | 15.5 | 0.8 |
| 8 | B | 410 | 12.9 | 37.8 | 9,300 | 12 | 4 | 5.1 | 8 | 0.8 |
| | A | 390 | 12.7 | 38.0 | 6,600 | 12 | 6 | 4.6 | 15 | 1.0 |
| 9 | B | 440 | 14.8 | 45.0 | 13,200 | 18 | 39 | 209* | 19.1 | 1.0 |
| | A | 447 | 14.6 | 45.5 | 12,900 | 13 | 26 | 177* | 14.3 | 1.3 |
| 10 | B | 316 | 11.0 | 33.0 | 3,100 | 16 | 11 | 221* | 14.6 | 0.7 |
| | A | 311 | 10.8 | 33.0 | 3,900 | 16 | 15 | 207* | 12.5 | 0.8 |
| 11 | B | | 13.1 | 38.1 | 9,200 | 11 | 6 | 6.8 | 8 | 0.9 |
| | A | 419 | 12.8 | 37.4 | 5,100 | 10 | 8 | 5.9 | 10 | 0.9 |
| 12 | B | 382 | 12.7 | 35.9 | 13,500 | 19 | 15 | 9.9 | 12 | 1.5 |
| | A | 394 | 13.1 | 36.0 | 6,900 | 25 | 17 | 9.3 | 15 | 1.4 |
| 13 | B | 428 | 13.3 | 39.2 | 9,300 | 11 | 7 | 9.3 | 10 | 0.9 |
| | A | 427 | 13.4 | 39.0 | 5,500 | 11 | 6 | 5.2 | 11 | 1.0 |

B : before A : after * : I.U.

1983

- 4) 大槻好正, 大谷 巖, 相川 通, 佐藤洋子, 安齋 友博, 大内 仁, 仲由武實: 新アミノ配糖体抗生

剂 Habekacin の聴器毒性に関する実験的研究。
Ear Research 15 : 278~283, 1984

STUDIES OF HBK (I)
IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF HBK AND
ITS THERAPEUTIC EFFICACY ON RESPIRATORY TRACT AND
URINARY TRACT INFECTIONS BY INTRAMUSCULAR INJECTION

SEIICHI AONUMA, REIKO SASAKI, NORIKO OTANI, KIKUO ONUMA
AKIRA WATANABE, MASAKO SASAKI, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO
Department of Internal Medicine, The Research Institute for
Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

KAZUO SATO
Clinics of Internal Medicine, Sato hospital

HBK, a new aminoglycoside antibiotic, was shown that is possessed a broad antimicrobial spectrum covering Gram-positive cocci and Gram-negative bacilli.

Minimal inhibitory concentrations of the agent against each 20 clinical isolates of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae* and *P. aeruginosa* were determined by use of MIC 2000 system. At a concentration of 0.39 $\mu\text{g/ml}$, HBK inhibited all the strains of *S. aureus*, and at a concentration of 3.13 $\mu\text{g/ml}$, this drug inhibited 85, 100, 80, 80 and 70 per cent of the strains of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae* and *P. aeruginosa*, respectively.

Ten patients suffering from respiratory tract infections and three patients of urinary tract infections received intramuscularly 50 or 100 mg of HBK twice a day. One patient showed an excellent and nine good clinical response, while one other patient responded only fairly and other two poorly. No undesirable symptoms and signs including deafness due to administration of the drug were observed. In one case slight elevations of serum GOT and slight decrease in white blood cell count were observed, and in another case slight elevation of serum creatinine and slight elevation of serum potassium.