

## HBK に関する研究 (II)

### HBK の点滴静注投与時の体内動態と呼吸器 および尿路感染症における使用経験

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

HBK を呼吸器および尿路感染症患者に点滴静注投与して、以下の結果を得た。

びまん性汎細気管支炎のインフルエンザ菌による急性増悪を呈した 40 歳の男性 (体重 43 kg) に HBK 75 mg を 1 時間かけて点滴静注した。点滴終了時の HBK の血清中濃度は 6.76  $\mu\text{g/ml}$  であり、点滴終了時から 2 時間までの喀痰 17 ml 中の HBK の濃度は 0.67  $\mu\text{g/ml}$  であり、その 6 日後に同様に喀痰中濃度を測定したところ 6 ml の喀痰で HBK の濃度は 0.70  $\mu\text{g/ml}$  であった。

肺炎 5 例中著効 2, 有効 2, 無効 1 で、びまん性汎細気管支炎の 1 例はやや有効であった。急性腎盂腎炎 5 例中著効 3, 有効 2 の臨床効果が得られた。細菌学的効果をみると、喀痰から分離された *Acinetobacter* と *K. pneumoniae* の 2 例は消失して臨床効果も著効であったが、*S. pneumoniae* と *H. influenzae* の 2 例は持続し、臨床効果もそれぞれ無効およびやや有効であった。尿から分離された *E. coli* 3 例、*K. oxytoca* 1 例、*Acinetobacter* 1 例は全例消失し、臨床効果も著効ないし有効であった。本剤投与によると思われる発疹・消化器症状および第 8 脳神経障害などの副作用はみられず、臨床検査値の異常化もみられなかった。

欧米では以前からアミノグリコシド系抗生物質 (AGs) の点滴静注投与が行なわれており、近年わが国でも一部の AGs の点滴静注投与が許可されるに到った。

AGs の点滴静注投与の利点は、筋注時の疼痛がみられないこと、出血傾向のある患者に投与できること、確実に血中に入ることなどがあげられる。一方、欠点として急速に血中濃度が上昇した際に起こる第 8 脳神経および腎障害がある。

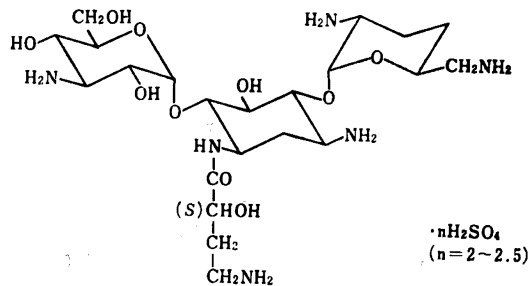
今回、我々は HBK (Fig. 1) を 1 回 75 mg または 100 mg を約 1 時間かけて点滴静注した際の呼吸器および尿路感染症に対する臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討し、合わせて体内動態についても検討を行った。

#### I. 体内動態

##### 1. 方法

びまん性汎細気管支炎のインフルエンザ菌による急性増悪を呈した 40 歳の男性 (体重 43 kg) に HBK 75 mg を 1 時間かけて点滴静注した。初回投与時における点滴終了時の血清と、点滴終了時から 2 時間までの喀痰 17 ml を採取し、また本剤投与開始 6 日目の点滴終了時

Fig. 1 Chemical structure of HBK



6-O-(3-Amino-3-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-4-O-(2,6-diamino-2,3,4,6-tetra-deoxy- $\alpha$ -D-erythro-hexopyranosyl)-1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-2-deoxy-D-streptomine sulfate

ら 2 時間までの喀痰 6 ml を採取し、 $-80^{\circ}\text{C}$  に凍結保存した。これらを、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Agar Well 法による HBK の濃度測定に供試した。

##### 2. 結果

初回投与時の HBK の血清中濃度は 6.76  $\mu\text{g/ml}$ 、点滴終了時から 2 時間までの喀痰中濃度は 0.67  $\mu\text{g/ml}$  であ

Table 1 Therapeutic effects of Habekacin by drip infusion 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	30 F	46	Pneumonia	(-)	200 × 7 (1,400)	<i>Acinetobacter</i> (10 <sup>7</sup> /ml) ↓ N.F.*	Excellent	(-)	(-)
2	66 M	49	Pneumonia	(-)	200 × 14 (2,800)	<i>K. pneumoniae</i> (10 <sup>7</sup> /ml) ↓ N.F.	Excellent	(-)	(-)
3	31 F	45.5	Pneumonia	(-)	200 × 14 (2,800)	N.F. ↓ N.F.	Good	(-)	(-)
4	39 F	55	Pneumonia	(-)	200 × 11 (2,200)	N.F. ↓ N.F.	Good	(-)	(-)
5	34 M	58.5	Pneumonia	(-)	200 × 4 (800)	<i>S. pneumoniae</i> (10 <sup>7</sup> /ml) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (10 <sup>7</sup> /ml)	Poor	(-)	(-)
6	40 M	43	RTI	DPB	150 × 7 (975)	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>H. influenzae</i> (##)	Fair	(-)	(-)
7	31 F	45	Acute Pyelonephritis	(-)	200 × 7 (1,400)	<i>Acinetobacter</i> (##) ↓ (-)	Excellent	(-)	(-)
8	57 F	57	Acute Pyelonephritis	Cerebral infarction	200 × 7 (1,400)	<i>E. coli</i> (##) ↓ (-)	Excellent	(-)	(-)
9	72 F	65	Acute Pyelonephritis	Cerebral arteriosclerosis	200 × 7 (1,400)	<i>K. oxytoca</i> (##) ↓ (-)	Excellent	(-)	(-)
10	67 F	60	Acute Pyelonephritis	Cerebral infarction	200 × 7 (1,400)	<i>E. coli</i> (##) ↓ (-)	Good	(-)	(-)
11	85 F	51	Acute Pyelonephritis	Femur neck fracture	200 × 7 (1,400)	<i>E. coli</i> (##) ↓ (-)	Good	(-)	(-)

\* Normal flora

った。また本剤投与6日目に同様の方法にて測定を行なった際の喀痰中濃度は 0.70 µg/ml であった。

## II. 臨床成績

### 1. 対象と薬剤投与方法・量

昭和59年6月から昭和59年9月までの間に東北大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11名の呼吸器感染症6例と、尿路感染症5例にHBKを点滴静注投与して、その臨床効果、細菌学的効果、副作用の検討を行なった。

11例の内訳はTable 1に示すごとく、肺炎5例、びまん性汎細気管支炎の急性増悪1例、急性腎盂腎炎5例である。男性3例、女性8例で、年齢分布は30~85歳である。HBKの1回投与量は、びまん性汎細気管支炎の急性増悪1例が75mgの他はすべて100mgであり、1時間かけた点滴静注を1日2回、投与日数は4~14日間であった。

### 2. 成績

Table 1に臨床成績を示した。本剤の臨床効果は、肺

炎5例中著効2、有効2、無効1で、びまん性汎細気管支炎の急性増悪1例はやや有効であった。急性腎盂腎炎5例中著効3、有効2の成績が得られた。

細菌学的効果は、喀痰から分離された4例のうち、*Acinetobacter* と *K. pneumoniae* の2例は消失し、臨床効果も著効であったが、*S. pneumoniae* と *H. influenzae* の2例は持続し、臨床効果もそれぞれ無効およびやや有効であった。この *H. influenzae* に対するHBKのMICは1.56 µg/mlであり、この症例において測定したHBKの喀痰中濃度は0.67 µg/mlであった。尿から分離された *E. coli* 3例、*K. oxytoca* 1例、*Acinetobacter* 1例は全例消失し、臨床効果も著効ないし有効であった。

本剤投与によると思われる発疹・消化器症状および第8脳神経障害などの副作用はみられず、臨床検査値の異常化もみられなかった。

## III. 考 按

近年、わが国においてもAGsの点滴静注投与が検討され<sup>1-6)</sup>、一部のAGsは点滴静注が許可された。GMな

Table 2 Laboratory findings before and after administration

Case No.		RBC ×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	Hb g/dl	Ht %	WBC /mm <sup>3</sup>	GOT U	GPT U	Al-P K.U.	BUN mg/dl	Cr. mg/dl
1	B	389	13.1	35.7	8,000	15	4	5.2	13	1.1
	A	417	13.4	38.0	7,400	10	4	5.4	14	1.1
2	B	465	14.0	42.2	9,700	36	30	9.3	14	1.2
	A	510	15.1	46.1	6,300	22	16	9.2	13	1.0
3	B	436	14.7	42.3	11,000	42	27	6.6	12	0.7
	A	429	14.2	42.4	7,300	31	22	6.9	13	0.8
4	B	436	13.4	38.5	17,300	8	5	8.4	10	1.1
	A	417	13.1	38.2	7,600	10	7	7.6	12	1.0
5	B	483	15.9	47.4	6,700	13	8	5.6	10	1.2
	A	497	16.0	48.0	7,100	21	8	4.4	11	1.1
6	B	513	15.5	48.3	10,200	18	6	183*	13.0	0.7
	A	492	14.9	45.6	6,100	19	11	168*	10.6	0.7
7	B	371	12.6	34.9	12,400	10	6	5.1	4	0.8
	A	394	12.9	36.6	7,600	13	9	5.8	9	0.6
8	B	446	14.4	42.1	14,100	20	11	7.1	15	1.1
	A	394	13.2	37.8	6,900	19	12	7.1	15	1.1
9	B	377	13.8	36.6	8,700	38	22	5.1	10	1.0
	A	426	14.0	41.4	6,000	25	14	4.7	13	1.0
10	B	399	13.7	38.4	9,700	31	24	7.9	14	0.9
	A	412	14.0	39.7	6,400	24	19	7.6	12	0.9
11	B	368	12.2	34.2	9,300	17	8	8.0	17	1.0
	A	370	12.9	34.8	6,000	27	16	7.2	14	1.0

B : before A : after

どの AGs の最高血中濃度が 10~12 µg/ml 以上になると腎・聴器毒性が出現し易いとされており<sup>7,8)</sup>、点滴静注投与の際には、特に急激な血中濃度の上昇に注意する必要がある。one shot 静注は絶対に避け、また患者自身が点滴速度を自ら速めることがあるので、可能な限り 200~300 ml 以上の補液に溶解して点滴静注するなどの配慮が大切である。時には血中濃度をモニターしながら投与して副作用をチェックする<sup>8,9,10,11)</sup> ことも重要である。

今回の HBK 点滴静注投与の検討では、11 例すべてに聴力検査を実施しているが異常化はみられず、腎機能障害もみられなかった。すなわち、HBK を 1 回 75~100 mg、1 時間かけて点滴静注することは安全であり、十分な臨床効果が得られるものと考えられる。

#### 文 献

1) 厚井文一, 頼 敏裕, 依光聖一, 時岡正明, 北川 中行, 高橋 功, 喜多嶋康一, 木村郁郎, 安井晃 栄, 吉沢圭子: アミノ配糖体の大量点滴静注法を中心とした 3 剤併用投与の有用性—急性白血病併発感染症の治療への応用—. *Chemotherapy* 28 :

1295~1303, 1980

- 2) 谷本普一, 立花昭生, 鈴木幹三, 中田敏一郎, 岡野 弘, 滝沢正子: 緑膿菌呼吸器感染症における Amikacin 点滴静注療法の検討. *Chemotherapy* 29 : 132~139, 1981
- 3) 山作野之輔, 鈴木康稔, 小宮 泉, 梅村甲子郎: 健康成人志願者, ならびに腎機能障害者における Deibekacin 静脈内持続注入時の薬動力学的研究. *Chemotherapy* 29 : 1393~1400, 1981
- 4) 本島新司, 福田 健, 牧野莊平: 呼吸器感染症に対する Tobramycin 90mg 点滴静注法の臨床的検討. *Chemotherapy* 30 : 1222~1231, 1982
- 5) 稻松孝思, 島田 馨, 浦山京子, 山田秀雄, 島村健治: Tobramycin 静脈内投与法の薬動力学的検討. *Chemotherapy* 30 : 119~124, 1982
- 6) 青山 久, 西崎 昭, 高 富彦: 投与方法の違いによる Tobramycin の熱傷水疱液への移行. *Chemotherapy* 31 : 916~919, 1983
- 7) JACKSON, E. A. & D. C. MCLEOD : Pharmacokinetics and dosing of antimicrobial agents in renal impairment, part 1. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 31 : 36~52, 1974
- 8) HEWITT, W. L. : Reflections on the clinical

- pharmacology of gentamicin. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. (B)* 81 (Suppl. 241) : 151~156, 1973
- 9) 松田聖士, 加藤直樹, 坂義人, 河田幸道, 西浦常雄: 免疫蛍光法による抗菌剤濃度の迅速測定法—ゲンタマイシンに関する基礎的検討—. *Chemotherapy* 29 : 1062~1067, 1981
- 10) 渡辺 誠, 近藤恭子, 真下啓明, 川本健志, 島津 邦彦: 高速液体クロマトグラフィーによる血中アミノ配糖体抗生物質の測定. *Chemotherapy* 30 : 21~24, 1982
- 11) 田中美雄, 篠崎公一, 増原慶壮, 荒井 栄, 高橋悟, 佐野隆志, 柴谷一彦, 佐々木康人: 血中トブラマイシン測定法5種の比較検討. *Chemotherapy* 31 : 324~330, 1983

STUDIES ON HBK (II)  
SERUM AND SPUTUM LEVELS OF HBK AND  
ITS THERAPEUTIC EFFICACY ON RESPIRATORY TRACT AND  
URINARY TRACT INFECTIONS BY DRIP INTRAVENOUS INFUSION

SEIICHI AONUMA, REIKO ONO, 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 was drip-infused intravenously with a dose of 75 mg to a patient of diffuse panbronchiolitis, and then the serum at the end of drip intravenous infusion and the sputum for two hours from the end of drip infusion were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . These serum and sputum levels of HBK were measured by bioassay method. The serum level was  $6.76 \mu\text{g/ml}$  and the sputum level was  $0.67 \mu\text{g/ml}$ .

Six patients suffering from respiratory tract infections and five patients with urinary tract infections were treated with HBK by drip intravenous infusion at a dose of 150 mg or 200 mg a day. Five patients showed an excellent and four good response, while one other patient responded only fairly and the other poorly. No undesirable symptoms and signs including deafness and no abnormalities in clinical laboratory findings were observed during and after administration of the drug.