

## 呼吸器感染症に対する HBK の使用経験

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

HBK を 5 例の呼吸器感染症 (RTI) に点滴静注投与し次の成績を得た。

1. 細菌学的効果：起炎菌は *H. aphrophilus*, *H. influenzae* の 2 株が分離されたが、2 株とも除菌された。
2. 臨床効果：肺炎 3 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例における臨床効果は、著効 2 例、有効 3 例であった (有効率 100%)。
3. 副作用：5 例とも副作用はなく、HBK 投与後の臨床検査値異常の出現もなかった。3 例に聴力検査を行なったが HBK 使用前・後に差はなかった。

HBK は、微生物化学研究所梅沢浜夫らによって合成され、明治製菓(株)により開発された新しいアミノ配糖体系抗生物質である<sup>1)</sup>。DKB の誘導体であり Fig. 1 の如き化学構造を有する。

DKB と同様、グラム陽性菌・グラム陰性菌などに広く抗菌スペクトルを有し、その抗菌作用は殺菌的である。GM, TOB, DKB 耐性菌の一部に有効であり、AMK 不活化酵素 (AAD-4', AAC-6'-N) を有する菌にも強い活性を有する。

HBK の一般毒性は弱く、特に腎毒性に関しては DKB と同等かやや弱いとされる。聴器毒性も弱く、AMK より更に弱い。

以上の特徴をふまえ 5 例の RTI に HBK を点滴静注投与し、その薬効・安全性・有用性を検討したので報告する。

## I. 試験方法

## 1. 対象

対象は昭和 59 年 5 月から 9 月までの間にいわき市立総合磐城共立病院呼吸器科に入院した 46 歳から 81 歳までの男性 3 例、女性 2 例計 5 例の RTI で、肺炎 3 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例である。

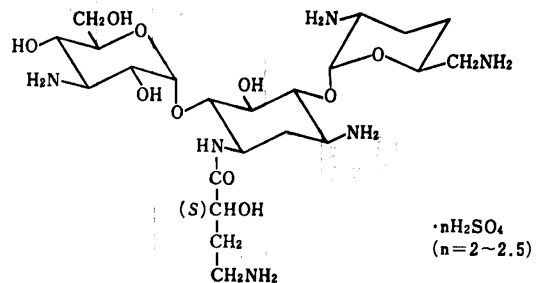
## 2. 投与方法、投与量および投与期間

HBK 100 mg を 5% Glucose 250 ml に溶解し、1 日 2 回 60 分間にて点滴静注した。投与期間は 11 日間 1 例、14 日間 3 例、17 日間 1 例であった (Table 1)。

## 3. 効果判定基準

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を以下の基準にもとづき本剤投与前、3 日後、7 日後、14 日後に判定した。投与が 14 日間に満たないもの或いは 14 日を越えたものは投与終了時に行った。

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-streptomycin sulfate

著効：起炎菌が 3 日以内に消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が 3 日以内に著明改善し、CRP, WBC, ESR などの臨床検査値が 3 日以内に著明に改善したもの。

有効：起炎菌が 7 日以内に消失するか、著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が 7 日以内に改善するか、14 日以内に正常に戻ったもの。

やや有効：起炎菌の減少が認められても、14 日たっても消失せず、14 日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効：14 日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症を来したものの、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないもの或いは悪化したもの。

## II. 成績

## 1. 細菌学的効果

HBK 投与前に喀痰から分離された起炎菌は 2 株で、*H. aphrophilus*, *H. influenzae* であったが、2 株とも除菌された (Table 1)。

## 2. 臨床成績

Table 1 Clinical effect of HBK D.I. to RTI

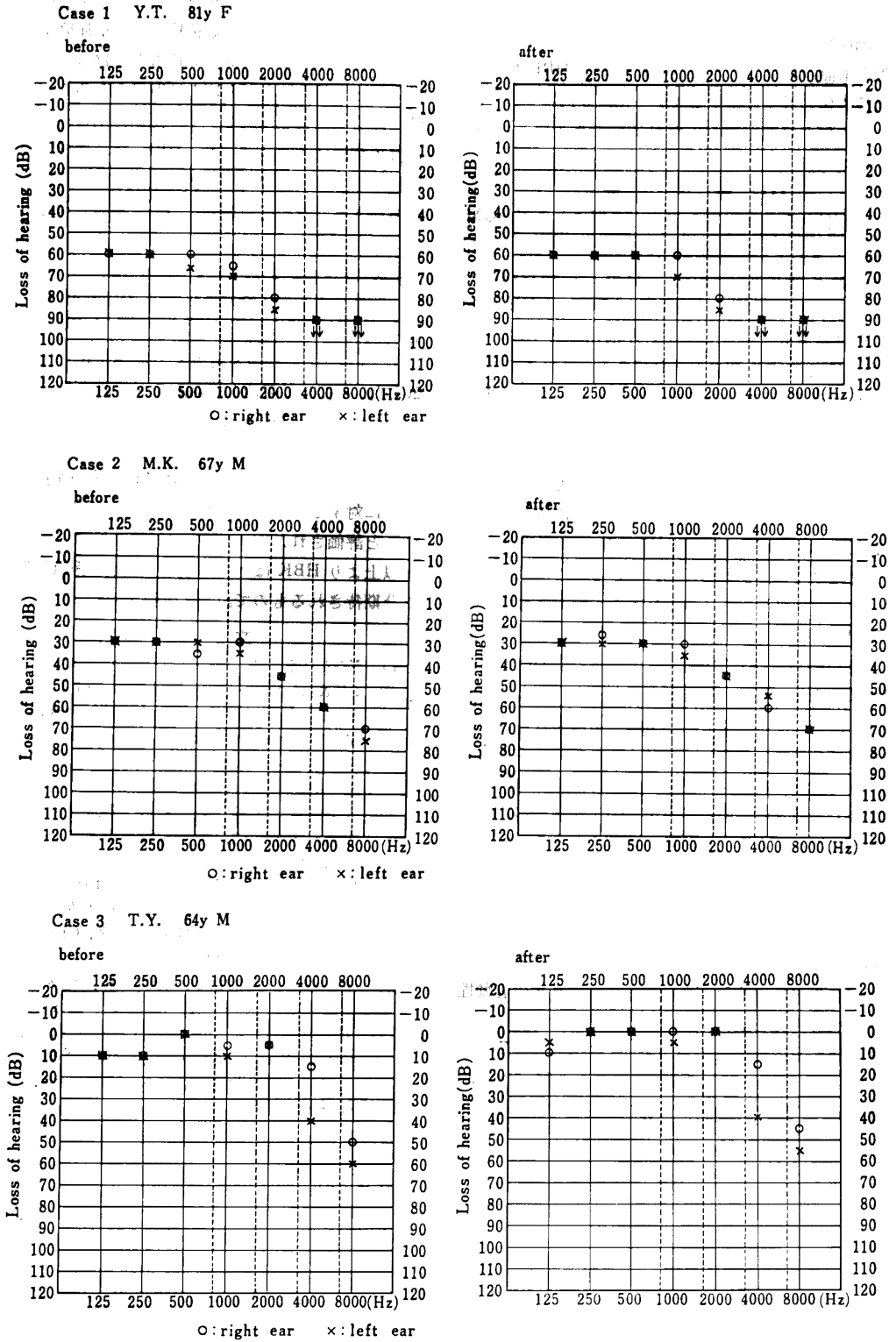
No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration	Organism isolated		Clinical effect	Side effect
					Before	After		
1	Y. T. 81 F	Pneumonia	(-)	100mg X 2 X 11 days	<i>H. aphrophilus</i>	(-)	Excellent	(-)
2	M. K. 67 M	Panbronchiolitis	(-)	100 X 2 X 14	N.F.	N.F.	Good	(-)
3	T. Y. 64 M	Pneumonia	Bronchiectasis	100 X 2 X 17	<i>H. influenzae</i>	(-)	Good	(-)
4	S. T. 46 F	Pneumonia	(-)	100 X 2 X 14	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
5	K. I. 48 M	Chr. bronchitis	Middlelobe syndr.	100 X 2 X 14	N.F.	N.F.	Good	(-)

N.F.: Normal Flora

Table 2 Laboratory data before and after HBK treatment

No.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Eo. (%)	Platelet ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	ESR (60min)	CRP	GOT (U)	GPT (U)	AI-P (KAU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	360	3800	10.5	0	23.3	73	+2	17	12	6.6	11.1	0.8
	401	4300	12.1	0	32.8	74	-	28	24	7.6	17.4	0.7
2	662	5100	19.6	0	17.1	2	+2	20	12	6.9	15.9	1.1
	645	4600	19.3	1	15.5	1	-	20	15	5.8	16.9	1.0
3	480	6600	15.1	3	27.4	3	+2	27	27	7.2	13.8	0.7
	489	5900	15.4	3	21.5	2	-	23	18	8.1	12.3	0.8
4	369	10200	11.6	0	24.6	14	+2	16	15	6.2	13.6	0.7
	410	5600	12.2	1	26.6	1	-	15	12	3.6	13.0	0.8
5	508	8300	16.2	0	33.2	13	+2	13	13	8.8	12.4	1.1
	498	4500	15.9	1	33.7	2	-	28	31	7.9	16.7	1.2
Before												
After												

Fig. 2 Audiogram before and after HBK treatment



著効2例, 有効3例で有効率100%であった(Table 1)。

### 3. 副作用

5例とも副作用はみられなかった。また, HBK 投与後に臨床検査値の異常は出現しなかった。3例にHBK投与前・後の聴力検査を行なったが不変であった(Table 1, 2, Fig. 2)。

## III. 考 察

アミノ配糖体系抗生物質の歴史も長期におよぶがGMを中心としてアミノ配糖体耐性菌の増加が目立ってきた。GM耐性菌に対しAMK, TOBなどが或程度カバーしてきたが, HBKは更にGM, TOB, DKBの耐性菌の一部に有効であり, AMK不活化酵素AAD-4', AAC-6'-IVを有する菌にも有効である。また最近最も多用される抗生剤の一つに第3世代セフェム剤があるが, これらは*S. aureus*に対しやや弱く, この分野ではアミノ配糖体剤が重要とされる。HBKは*S. aureus*に対してはAMKより強いとされる。このようにアミノ配糖体剤の中でも耐性菌をカバーするために新しい開発が行われておりHBKは注目に値する。

欧米ではすでに以前から行われているように, アミノ配糖体剤の点滴静注投与方法が日本でも検討されつつある。DKBやTOBなどですでに点滴静注投与が許可され, 実際の臨床の場で実施されている。筋肉内投与は筋肉の量の少ないもの, 出血傾向のあるものなどには不適であり, また局所痛など投与を受ける側にとっても不快なものである場合が多い。HBKも点滴静注による血管内投与が検討され, 安全性・有用性についても問題なしとされた。我々も全例この点において確認した。特に聴器毒性に関しても安全性の高い薬剤であることが判明した<sup>9)</sup>。

HBK単独点滴静注投与による研究会のまとめでは呼吸器感染症の総合有効率は64%とされたが, これは筋肉内投与の63%<sup>9)</sup>とほぼ同じであり, 緑膿菌感染を多く含む慢性気道感染症例が多いなかでまずまずの有効性が示されたと考える。

また分離菌別臨床効果は*S. aureus*で100%, *E. coli*で90%, *H. influenzae*で71%と高く, 31例の*P. aeruginosa*感染症では61%の有効率を得ていることは注目に値する。

アミノ配糖体系抗生剤は切れ味が良いことおよび副作用の点からペニシリン系やセフェム系抗生剤のように大量投与はなされない。複数菌感染症や重症感染症に対しアミノ配糖体剤とペニシリン剤もしくはセフェム剤との併用療法を行うことがしばしば有効となることが多い。特に緑膿菌感染症に対しアミノ配糖体剤とセフェム剤との併用療法は意味がある<sup>9)</sup>。HBKは単独投与でその有効性が示されたわけで, 今後は他剤との併用療法の成績が蓄積され, その応用範囲について検討されるべき段階に入ったと言えよう。

HBK 100 mgを1時間で点滴静注投与した時の血中ピーク値は点滴終了時にあって7.71 µg/mlを示す。β相におけるT<sub>1/2</sub>は約2時間であり, AMKの動態とほぼ似ている<sup>9)</sup>。副作用を考慮してもAMKと等量の1回200 mgの投与が可能と思われるが, 抗菌力, 臨床効果の上から1回100 mg 1日2回で十分であり, 安全性も高いと考える。

我々の症例でも示したように14日間の連投でも腎・聴器に対する毒性はみられず, きわめて高い安全性を有すると評価された。

以上よりHBKは新しいアミノ配糖体系抗生剤として十分期待されるものであると評価する。

## 文 献

- 1) KONDO, S.; K. IMURA, H. YAMAMOTO, K. MAEDA & H. UMEZAWA; Synthesis 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
- 2) 大槻好正, 大谷 巖, 相川 通, 佐藤洋子, 安斉友博, 大内 仁, 仲由武實: 新アミノ配糖体抗生剤 Habekacin の聴器毒性に関する実験的研究。 *Ear Research* 15: 278~283, 1984
- 3) 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(2) HBK, 佐賀。 *Chemotherapy* 32: 256~260, 1984
- 4) 青沼清一, 大沼菊夫, 渡辺 彰, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳, 林 泉, 岡本宏明: 抗生物質の併用に関する研究(II) 緑膿菌に対する Cefsulodin と Aminoglycoside の併用に関する基礎的・臨床的研究, *Chemotherapy*, 30: 770~780, 1982

## CLINICAL STUDIES ON HBK

IZUMI HAYASHI

Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Clinical evaluation of HBK was performed in five patients with RTI. They were consisted of three males and two females.

HBK was given intravenously by drip infusion in daily dose of 200 mg in two divided portions. The duration of administration were 14 days in three cases, 11 days and 17 days in one case each. A total of two strains comprising *H. aphrophilus* and *H. influenzae* were identified from the sputum before administration of HBK. All of them were eradicated by HBK after administration.

The clinical efficacy rate was 100% (5/5); Excellent in two cases and Good in three cases.

There was no side effects and abnormal findings in laboratory test values after administration of HBK in any of the patients.

From the above results, it is concluded that HBK is effective, safety and useful new aminoglycoside.