

HBK に関する臨床的検討

熊田 徹平・大井 聖至・戸塚 恭一・清水 喜八郎

東京女子医科大学内科

HBK を慢性尿路感染症 8 症例、急性腎盂腎炎 1 例に使用し、臨床効果は有効 3 例、無効 6 例であり、2 例で菌交代がみられた。細菌学的には、*E. coli* 2 株、*Serratia* 1 株、*P. aeruginosa* 2 株が消失したが、*S. aureus* 1 株、*E. coli* 1 株、*P. aeruginosa* 3 株は不変で、菌交代菌として *S. faecalis*、*P. aeruginosa* 各 1 株が出現した。副作用は全例みられず、本剤投与による臨床検査値の異常も認めなかった。無効例が多かった点については、今後投与量についての検討を必要とする。

HBK はアミノ配糖体系抗生剤で、Dibekacin (DKB) の誘導体である。広い抗菌スペクトラムをもち、アミノ配糖体不活化酵素の一部に対しては不活化されないことを特徴としている。

その有効性および安全性について臨床的検討を行なったので報告する。

I. 対象および投与方法

昭和 55 年 12 月より昭和 56 年 11 月までに当院内科に入院した尿路感染症 9 例に本剤を使用した。男性 2 例、女性 6 例（重複 1 例を含む）であり、年齢は 71~87 歳と高齢者が主体であった。

疾患は、慢性膀胱炎 1 例、慢性腎盂腎炎 7 例、急性腎盂腎炎 1 例であった。

分離菌種は *E. coli* 2 例、*P. aeruginosa* 4 例、*Serratia* 1 例、*S. aureus* 1 例のほか、*E. coli* と *P. aeruginosa* の複数菌感染 1 例であった。

投与法は全例筋注で、1 回 50~75 mg を 1 日 2 回行なった。

尿道留置カテーテルは症例 1、9 を除いて施行されており、基礎疾患により体動困難な症例が多かった。

尿路感染症が対象のため、効果判定は UTI 薬効評価基準を参考に、臨床症状の改善や臨床検査成績、細菌学的成績をもとに行なったが、基礎疾患等の影響もあるため、著効、有効の区別はせず、有効性に対する主治医の判断を加味して、有効、やや有効、無効の 3 段階に分類した。

II. 成績

本剤投与による臨床成績は Table 1 に示すごとくであった。

投与日数は 4~15 日で、総投与量は 400~2,250 mg であった。

臨床効果は有効 3 例、無効 6 例であり、細菌学的効果では、消失が 3 例 (*Serratia*、*P. aeruginosa*、*E. coli* 各

1 例)、菌交代が 2 例 (*E. coli*→*P. aeruginosa*、*P. aeruginosa*→*S. faecalis*)、不変が 4 例 (*P. aeruginosa* 2 例、*S. aureus* 1 例、*E. coli* + *P. aeruginosa* 1 例)であった。菌種では *E. coli* は 3 株中 2 株が消失したが、*P. aeruginosa* では 5 株中 2 株が消失し、1 株が菌交代菌として出現した。

以下、経験症例について述べる。

症例 1 は、褥創部に感染のある長期臥床例で、繰り返し膀胱炎を起こし、Amikacin (AMK) にて加療したが、尿培養にて *P. aeruginosa* が消失しなかったため、本剤を投与した。分離株の Gentamicin (GM) 感受性は (-)~(+)であった。本剤投与後、一時微熱が消失する傾向がみられたが、軽度の膿尿は持続し、菌の消失もみられなかった。15 日間とやや長期に使用したが、副作用はみられなかった。臨床効果は無効であった。

症例 3 は、骨折にて長期臥床中の症例で、尿道留置カテーテルを使用し、UTI を反復していた。微熱、膿尿を認め、尿培養にて *E. coli* を検出し、本剤を投与した。投与 3 日目の尿で、*E. coli* は消失、膿尿も減少したが、*P. aeruginosa* が検出された。分離 *P. aeruginosa* 株は GM 感受性が (卍)であったが、残存し、膿尿も増強した。菌交代と判断し、無効とした。

症例 4 は、症例 3 と同じ症例で、Cephem 剤に対してアレルギーの既往があるため、膿尿および、細菌尿 (*P. aeruginosa* 存続、*E. coli* 再出現)の持続に対し、1 日量を 100 mg から 150 mg に増量して本剤を投与した。投与後、膿尿、細菌尿とも消失せず、臨床効果は無効であった。

症例 5 は、脳血栓にて入院中の症例で、*P. aeruginosa* による腎盂腎炎を起こし、GM にて加療中、*S. aureus* が出現。この株は GM に対する感受性は (-)であった。GM 投与を中止したが、膿尿、細菌尿とも持続したため、HBK を投与した。4 日間投与後も、膿尿が持続

Table 1 Results of treatment of HBK

	Age Sex	Diagnosis	Dose Days	Pread. Drugs	Bacteriol. Effect	Clinical Effect	Side Effect
1	87 M.	Chronic Cystitis	75mg×2 15	AMK	<i>P.aeruginosa</i> 10 ⁴10 ⁴	(-)	(-)
2	71 F.	Chronic Pyelonephritis	50mg×2 10	CET	<i>Serratia</i> 10 ⁴(-)	(+)	(-)
3	74 F.	Chronic Pyelonephritis	50mg×2 8		<i>E.coli</i> 10 ⁴(-) <i>P.aeruginosa</i> (-).....10 ⁴	(-)	(-)
4	74 F.	Chronic Pyelonephritis	75mg×2 7		<i>E.coli</i> <i>P.aeruginosa</i> 10 ⁴10 ⁴	(-)	(-)
5	85 M.	Chronic Pyelonephritis	50mg×2 4	GM	<i>S.aureus</i> 10 ⁴10 ⁴	(-)	(-)
6	71 F.	Chronic Pyelonephritis	75mg×2 6	AMK	<i>P.aeruginosa</i> 10 ⁴10 ⁴	(-)	(-)
7	76 F.	Chronic Pyelonephritis	50mg×2 7	CET	<i>P.aeruginosa</i> 10 ⁴(-)	(+)	(-)
8	77 F.	Chronic Pyelonephritis	50mg×2 6	CAZ	<i>P.aeruginosa</i> 10 ⁴(-) <i>S.faecalis</i> (-).....10 ⁴	(-)	(-)
9	72 F.	Acute Pyelonephritis	50mg×2 7		<i>E.coli</i> 10 ⁴(-)	(+)	(-)

し、*S. aureus*も存続し、かつ軽度の発熱を認めた。このため、本剤を中止し、膀胱洗浄を強化して様子を見たところ、4日後には*S. aureus*は消失したが、膿尿は持続した。臨床効果は無効とした。

症例6は、脳血栓にて臥床中の症例で、腎盂腎炎を繰り返し、静注困難のため、アミノ配糖体剤の筋注を主体に加療。AMKにて加療中、膿尿持続、*P. aeruginosa*への菌交代を認め、本剤に変更した。分離株のGM感受性は(卅)であったが、膿尿、細菌尿に改善はみられず、無効とした。

症例8は、長期臥床中の尿道カテーテル留置症例で、尿路感染を繰り返していたが、CAZにて加療中、*P. aeruginosa*に菌交代を起こし、膿尿の増強はなかったが、本剤を投与した。投与後、*P. aeruginosa*は消失したが、*S. faecalis*が出現した。CRPの上昇、白血球数増多の持続があるため、菌交代と判断し、臨床効果は無効とした。

症例2,7,9の3例では本剤投与により臨床症状、細菌尿とも速かに改善し、有効と考えられた。

III. 副作用・臨床検査成績

本剤投与時の副作用は全例認めなかった。

臨床検査成績はTable 2に示すごとくであった。症例2においてGPT 46→56, A1-P7.5→13.5と投与後の

値が上昇したが、投与前のGOT, GPT値は40, 46と上昇しており、本剤投与による影響かどうかは不明であった。症例5においてBUNが18.7→28.5, Creatinineが1.1→1.4と上昇したが、投与期間が4日で、投与終了後も上昇したままの値が持続したことより、本剤投与による影響とは考えなかった。ほかには本剤投与によると思われる検査値の異常は認めなかった。

IV. 考 按

HBKは梅沢らによって合成されたDKBの誘導体¹⁾で、アミノ配糖体系抗生剤の不活化酵素の多くに対して安定であり、GM, AMKなどの耐性菌に対する臨床効果が期待されている。

第31回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウムにおいて、全国研究機関の成績が示されたが²⁾、抗菌力ではGMとはほぼ同様の感受性成績がグラム陽性菌、陰性菌とも示されたまた、GM, DKBの耐性菌に対しても強い抗菌力を示した。

われわれの成績では、慢性尿路感染症9例に対して本剤の投与を行ない、有効3例、無効6例であり、有効率は期待より低いものであった。対象が高齢者であり、また尿道留置カテーテルを長期にわたり使用しているなどの理由が考えられる。また、投与量についての検討も必要と思われる。複雑性尿路感染症に対する5日間投与例

Table 2. Laboratory data before and after HBK therapy.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Hb	b	9.5	10.3	10.7	11.3	13.2	10.9	10.5	13.6	11.4
	a	9.3	10.0	11.7	10.1	12.5	11.3	10.4	11.3	11.2
Ht	b	30.3	32.0	35.0	35.6	38.9	36.0	33.0	44.0	33.6
	a	29.4	31.0	37.0	33.0	37.2	37.0	32.0	35.0	33.3
WBC	b	8200	10000	7600	7300	9300	10100	10200	10800	8200
	a	9000	8500	7100	8200	9600	9600	8900	10000	5200
GOT	b	20	40	19	10	27	16	22	22	13
	a	12	27	8	19	27	23	12	14	16
GPT	b	8	46	19	6	47	16	12	11	4
	a	8	56	6	6	38	16	15	8	9
Al-P	b	9.9	7.5	9.4	9.5	10.0	10.3	5.0	9.3	4.7
	a	8.4	13.0	9.1	12.6	8.5		5.8	7.2	5.5
T.B.	b	0.6	0.3		0.4	0.3			0.9	0.5
	a	0.3	0.4	0.3	0.8	0.6			0.5	0.3
BUN	b	29.1	7.9	16.3	22.7	18.7	29.6	27.3	12.8	14.2
	a	22.4	11.7	24.0	21.8	28.5	26.7	25.4	12.6	15.7
Cr	b	1.0	0.6	0.7	0.7	1.1	0.9	0.7	0.6	1.2
	a	1.2	0.6	0.7	0.8	1.4		0.8	0.6	1.0
Na	b	132	130	142	143	135		143	135	138
	a	135	130	146	142	131		141	133	143
K	b	5.5	5.0	4.6	5.5	4.3		4.9	5.0	4.3
	a	4.8	4.6	5.6	5.9	5.1		5.3	4.8	5.6
Cl	b	95	91	100	101	97		105	93	101
	a	96	90	103	98	91		100	91	103

b: before a: after

に対するシンポジウムでの成績では、有効率は 49% であり、われわれの成績もこれに近いと考えられる。

細菌学的には、*E. coli* では 2 株が消失、1 株が不変であり、一方、*P. aeruginosa* では 5 株中 2 株が消失したが、1 株が菌交代菌として出現した。シンポジウムでの成績では *Serratia*, *P. aeruginosa* の消失率は 47~48% であり、ほぼこれに準じた成績であった。投与後出現菌としては、*S. faecalis*, *P. aeruginosa* 各 1 株であったが、シンポジウムの成績でも同様の傾向が示された。

宿主条件の悪い、複雑性かつ慢性尿路感染症であることを考えた場合、本剤はとくに他剤無効例に対する使用が期待される。われわれの成績では投与量が 100~150 mg であったが、副作用・聴器毒性とも他のアミノ配糖剤に比べて低いと報告されており、今後投与量を増加して検討することが有効率の上昇につながることも考えら

れる。

以上、HBK は慢性尿路感染症とくに複雑性で他剤無効の場合に、その有用性が期待され、副作用の比較的少ないアミノ配糖剤であると考えられる。

文 献

- 1) KONDO, S., K. IIMURA, H. YAMAMOTO & 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
- 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 (2), HBK. *Chemotherapy* 32: 256~260, 1984
- 3) 大槻好正, 大谷 巖, 相川 通ほか: 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

CLINICAL INVESTIGATION ON HBK

TEPPEI KUMADA, SATOSHI OOI, KYOICHI TOTSUKA and KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's College

HBK was administered to 8 patients with chronic urinary tract infections and one patient with acute pyelonephritis. The drug was effective in 3 and poor in 6, and replacement of the causative bacterium occurred in 2.

Two strains of *E. coli*, one of *Serratia* and 2 of *P. aeruginosa* were eliminated, but one strain each of *S. aureus*, *E. coli* and 3 of *P. aeruginosa* were not. As the replacement bacteria, one strain each of *S. faecalis* and *P. aeruginosa* appeared.

There were no side effects or abnormal laboratory test values due to the administration of the drug.

The dosage should be reviewed because there were many cases with a poor result in this study.