

## HBK の臨床的検討

小山 優・山本 敬・秋吉龍二  
伊藤勝仁・川口義明・中川圭一  
東京共済病院内科

新しく開発されたアミノ配糖体抗生物質である HBK を、尿路感染症 8 例、呼吸器感染症 3 例、胆のう炎 1 例に使用した。

HBK の投与方法は、1 日 100 mg~150 mg の 2 回の分割筋注と、150 mg~200 mg の 2 回分割の点滴静注にて行ない、投与期間は 6~12 日間であり、総投与量は 550 mg~1,725 mg であった。

対象疾患は、尿路感染症 8 例、慢性気管支炎 1 例、肺炎 2 例、胆のう炎 1 例である。これらの疾患より分離検出された起炎菌と思われる細菌は *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *S. liquefaciens*, *A. anitratus* であった。

本剤の臨床効果は、尿路感染症 8 例中著効 2 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例、呼吸器感染症 3 例中有効 2 例、無効 1 例、胆のう炎の 1 例は有効であった。以上 12 例全体で有効以上の有効率は 75% であった。細菌学的効果は、*E. coli* の 3 例はすべて消失、*P. aeruginosa* の 2 例はともに不変、*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *A. anitratus*, の各 1 例は消失、*M. morgani* と *S. liquefaciens* のみられた 1 例は *S. liquefaciens* 不変で、*M. morgani* 消失し、代って *Enterococcus* が出現した。

副作用は 1 例に好酸球増多と蕁麻疹の出現をみたが、薬剤投与中止にて消失した。その他に副作用、本剤投与前後の臨床検査値の変動はなかった。

以上の結果より、HBK は安全性でも特に問題なく、治験例 12 例中の有効率 75% と良好で、有用性のあるアミノ配糖体抗生剤であると思われた。

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で、Fig. 1 に示す構造式を有する。

本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に広く抗菌力を有し、その抗菌作用は殺菌的で、特に *S. aureus* にはすぐれた抗菌力を有する。また GM, TOB, DKB, AMK 等の耐性菌の一部にも強い抗菌力を示す。腎毒性は DKB と同等かやや弱い成績であり、聴器毒性は AMK に比べて弱く、神経筋遮断作用は GM とほぼ同等かやや弱い結果である<sup>1)</sup>。

## I. 臨床成績

臨床治験例は Table 1 に示すように 12 例で尿路感染症 8 例、呼吸器感染症 3 例、胆のう炎 1 例である。

これらの症例について効果判定を含めて、その概略をのべる。

本剤の投与方法は症例 1~9 までは筋注で行ない、10~12 は点滴静注である。筋注の症例は、本剤 50 mg または 75 mg の 1 日 2 回、投与期間は 6~12 日間である。点滴の症例は、本剤 75 mg または 100 mg を 1 日 2 回を、200~500 ml の電解質液または 5% ブドウ糖液

に溶解し 60~120 分で投与した。

症例 1 は AB-PC, CEX, CB-PC が無効でしかも喀痰に *P. aeruginosa* の検出された慢性気管支炎の症例である。本剤の投薬にても咳嗽、喀痰量に変化がなく、白血球増加も改善されず無効と判定した。尚この *P. aeruginosa* に対する本剤の MIC は、6.25 µg/ml であった。

症例 2 は、肺結核に肺炎を合併した症例である。LMOX, CPZ で効果がなく本剤を使用した。本剤を開始後初めて解熱傾向が出現し白血球も正常化、胸 X-P にても肺炎陰影が改善され、喀痰中の *A. anitratus* も消失して有効であった。

症例 3~6 までは急性腎盂腎炎である。臨床効果は著効 2 例、有効 2 例で、症例 4~6 の尿中 *E. coli* はいずれも消失した。

症例 7~8 は、基礎疾患に脳血管障害があり留置カテーテル使用例である。症例 7 は、尿中 *M. morgani* は消失したが、*S. liquefaciens* が不変で、投与後に *Enterococcus* の出現をみた。臨床的效果も得られなかった。症例 8 は臨床的には解熱傾向があり、やや有効との印象があるが、尿中、*P. aeruginosa* は不変であった。

Table 1 Clinical results of HBK

Case No.	Name	Sex Age	Disease Underlying disease	Daily dose (mg)	Route	Duration (days)	Total dose (mg)	Isolated organisms		Clinical effect	Bacteriological effect	Remarks
								Pre-medication	Post-medication			
1	H.U.	M 68	Chr. bronchitis RA	50 × 2	i.m.	10	1,000	<i>P. aeruginosa</i> (6.25 µg/ml)	<i>P. aeruginosa</i> (3.13 µg/ml)	Poor	Unchanged	
2	S.K.	F 78	Pneumoniae Lungtbc	75 × 2	i.m.	8	1,200	<i>A. anitratus</i>	Normal flora	Good	Eradicated	
3	T.S.	F 18	Acute pyelonephritis	50 × 2	i.m.	11	1,050	N.D.	N.D.	Good	Unknown	
4	T.S.	F 73	Acute pyelonephritis	75 × 2	i.m.	12	1,725	<i>E. coli</i>	(-)	Excellent	Eradicated	
5	S.N.	F 40	Acute pyelonephritis Urethral stone	75 × 2	i.m.	9	1,275	<i>E. coli</i>	(-)	Good	Eradicated	
6	K.E.	F 74	Acute pyelonephritis Chr. hepatitis RA	75 × 2	i.m.	7	1,050	<i>E. coli</i>	(-)	Excellent	Eradicated	
7	S.K.	F 80	Acute pyelonephritis Cerebral infarction (catheter indwelt)	75 × 2	i.m.	7	1,050	<i>S. liquefaciens</i> <i>M. morgani</i>	<i>S. liquefaciens</i> <i>Enterococcus</i>	Poor	Replaced	Urticaria Eosinophilia
8	K.O.	M 73	Acute pyelonephritis Cerebral infarction (catheter indwelt)	50 × 2	i.m.	6	550	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	Unchanged	
9	S.R.	M 69	Acute pyelonephritis Malignant lymphoma Gastric ca.	50 × 2	i.m.	8	750	<i>P. vulgaris</i> <i>M. morgani</i>	(-)	Good	Eradicated	
10	S.S.	M 75	Pneumoniae	100 × 2	d.i.	7	1,300	Normal flora	N.D.	Good	Unknown	
11	H.K.	M 53	Cholecystitis Cholelithiasis	100 × 2	d.i.	8	1,600	N.D.	N.D.	Good	Unknown	
12	M.A.	F 62	U.T.I. Encephalomalacy	75 × 2	d.i.	8	1,125	<i>P. mirabilis</i>	(-)	Good	Eradicated	

N.D.: Not done

Table 2-1 Laboratory findings

Case No.	Treatment	Hematology										Liver function										
		RBC $\times 10^4$	Hb g/dl	Ht %	WBC $\text{mm}^3$	Differential				Platelet $10^3/\text{mm}^3$	Prothrombin time	GOT IU	GPT IU	A-P KA	Bilirubin mg/dl		LDH IU	LAP IU	$\gamma$ -GTP IU	Total Protein		
						Bas.	Eos.	Neutro	Lymph						Mono	Direct					Indirect	Total
1	B	419	13.4	43.1	7100	0	9	58	28	5	23.4	11.9	12	7	7.4							
	A	426	14.4	42.7	9700	0	10	57	20	13	23.8	11.8	14	9	7.9	0.5	0.2	0.7				
2	B	329	10.1	30.0	15000	1	0	87	6	6	48.7		15	8	7.1	0.1	0.3	0.4				
	A	356	10.9	33.0	7900	3	0	67	23	7	56.1		13	10	5.9	0.4	0.5	1.0				
3	B	327	7.6	25.0	4900	0	0	74	22	4	14.3		14	9	4.7							
	A	445	10.6	36.0	6600	0	3	59	36	2	29.0		6	2	6.2							
4	B	421	12.8	39.5	11500	0	0	85	13	2	18.9		9	6	6.8					7.2		
	A	412	12.4	38.5	6000	1	1	60	31	7	54.5		12	7	6.9					7.3		
5	B	454	14.1	42.5	12500	0	0	92	7	1	15.4		15	15	2.8			79	14	20	7.7	
	A	431	13.4	40.0	5200	2	2	65	24	7	28.8		11	21	4.1	0.5	0.1	0.6			8.2	
6	B	378	13.5	40.0	4600								141	47	14.6							
	A	305	11.2	31.5	7300								178	31	17.0							
7	B	341	11.6	35.5	6600	0	8	73	10	9	41.2		46	15	14.1	0.1	0.1	0.2	87	21	84	5.7
	A	330	11.0	33.5	6800	2	21	55	21	1	29.5		12	11	14.4							
8	B	328	10.9	31.3	6400	0	4	78	11	7	25.0		9	5	12.7							
	A																					
9	B	352	10.4	34.1	3500	0	0	20	36	5	11.9		9	11	6.9							
	A	329	10.2	32.3	5400	0	0	29	36	1	15.3		9	13	5.2							
10	B	388	11.3	35.2	15100	0	0	86	7	7	47.4		14	5	6.3			100	13	29		
	A	372	10.7	33.5	7900	0	1	67	28	4	41.5		21	9	6.2			99	12	27		
11	B	448	13.7	48.3	21900	0	0	90	5	5	37.4		91	50								
	A	402	12.3	35.8	7000	1	4	48	38	9	53.0											
12	B	449	13.3	39.3	8200	0	2	65	25	8	21.9		12	3	8.1			160				
	A	418	12.8	35.7	6600	2	3	53	42	0	30.9		12	7	0.8			126				

B : Before treatment Tr.: trace

A : After treatment N : Normal

Table 2-2 Laboratory findings

Case No.	Treatment	Renal function					Urenary function							Other function					
		BUN mg/dl	S-Cr. mg/dl	PSP		Protein	Glucose	Urobilinogen	RBC	Hypostasis		Cast	Electlyte			Coombs		CRP	ESR
				15min	2 hr					WBC	Epithelial		Na	K	Cl	Direct	Indirect		
1	B	16.4	1.0			-	±					140	4.6	102	-	-	2+	28	
	A	13.7	1.1	22	81	-	±					140	4.4	100	-	-	2+	45	
2	B	6.1	0.6			-	±		0-1	1-2		135	3.2	99			4+	76	
	A	6.2	0.6			-	±					135	4.4	94			2+		
3	B	10.3	1.1			Tr.	1.0					136	4.0	104			6+	69	
	A	6.9	0.9			0	1.0					140	4.5	104			-	15	
4	B	19.9	1.1			#	1.0	10-19	#	5-9	-	133	4.3	101			6+	60	
	A	12.2	1.0			-	0.1	1-2	1-2	1-2	-	136	4.8	96			1+	80	
5	B	13.7	0.9			+	1.0	20-29	#	#	-	137	3.5	103			6+	16	
	A	10.5	0.9			-	0.1	1-2	10-19	+	-	138	4.6	99			+	46	
6	B	20.1	0.9			±	N	20-29	+	2-3	-	140	3.6	104				35	
	A	28.3	1.2			-	N	2-3	5-9	1-2	-	138	3.3	95			+	25	
7	B	22.1	0.8			+	±	2-3	#	+	-	135	4.3	98			6+	16	
	A	19.5	0.7			+	±	3-4	+	±	+	138	4.4	104			4+		
8	B	17.2	1.3			-	N												
	A					Tr.	N												
9	B	19.6	1.2			-	N					139	4.6	105				24	
	A	16.9	1.0			-	N					141	5.0	104				11	
10	B	10.7	0.9			-		1-2	1-2									96	
	A	11.6	1.0															62	
11	B	26.3	0.8			#													
	A																		
12	B	26.6	0.9			+		+	#	4-5									
	A	24.8	1.1			-		10-19	10-19	2-3	2-3								

B : Before treatment Tr.: trace  
 A : After treatment N : Normal

症例9は *P. vulgaris* が分離された症例で投与後には消失し有効であった。

症例10は右肺野の中等症の肺炎例である。本剤投与にて自覚症状、胸部 X-P 検査所見とも改善され有効と判定した。

症例11は有石胆のう炎である。本剤投与前に白血球数 21,900 であったが投与後正常化し、右悸助部痛とも改善され有効であった。

症例12は、脳軟化症に合併した症例で尿中に *P. mirabilis* が検出された留置カテーテル使用の尿路感染症である。本剤の投薬で尿混濁改善、尿中 *P. mirabilis* 消失し有効であった。

副作用としては、症例7に蕁麻疹様発疹が、投与6日後に出現したが、投与中止にて翌日には無処置で改善された。投与後の臨床検査で好酸球は8%から21%に増加していた。その他本剤によると思われる副作用、臨床検査値の変動はみられなかった。

## II. 考 察

HBK はアミノ配糖体抗生物質で dibekacin (DKB) の新規誘導体である。本剤はアミノ配糖体抗生物質不活化酵素, APH (3'), AAD (4') の他, 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、GM, TOB, DKB, AMK 等の耐性菌の一部にも強い抗菌力を示す<sup>1)</sup>。

今回われわれは尿路感染症8例、呼吸器感染症3例、胆のう炎1例に本剤を使用しその効果を検討した。

投与方法は、9例にアミノ配糖体従来通りの筋注で行ない、3例については、筋注による局所疼痛の回避、重症例、出血傾向などの症例に使用される頻度が多くなると思われる点滴静注にて行なった。

呼吸器感染症3例に対する本剤の効果は、肺炎2例に有効であり、そのうち LMOX, CPZ で無効の肺結核の混合感染例では、喀痰中 *A. anitratus* は消失し本剤に期待された効果が得られた。

尿路感染症は8例のうち、留置カテーテル使用例の2

例に効果が悪かった。これらの症例の起炎菌は、*M. morgani*, *S. liquefaciens*, *P. aeruginosa* であり、*M. morgani* は消失したが、代って *Enterococcus* が出現している。同じく留置カテーテル未使用の尿路感染症例6例は全例有効以上でその殆んどが単純性であり *E. coli* 3例、*P. mirabilis*, *P. vulgaris* の各1例はともに菌消失し有効であった。

無効例2例のうち1例は *P. aeruginosa* の慢性気管支炎で本剤の MIC が、6.25 µg/ml とやや弱く、もう1例は *S. liquefaciens* の尿路感染症である。今回 MIC を測定していないが、本剤耐性菌が疑われた。

以上の臨床的效果は、緑膿菌感染症の2例 *S. liquefaciens* の感染症1例に期待された効果を示さなかったが、その他は大体報告されている基礎的抗菌力の成績に順当な結果であったと思われる。

副作用は、蕁麻疹様発疹の1例以外には特別なものはなく安全性の点では高齢者が多かった割に問題なかった。

これらの結果から HBK はアミノ配糖体の1つとして有用性ある抗生剤といえよう。

## III. ま と め

1) dibekacin (DKB) の新規誘導体であるアミノ配糖体抗生剤 HBK を12例の各種感染症に使用し、75%の有効率が得られた。

2) 細菌学的効果は報告された抗菌力に順当な成績であったが、2例の緑膿菌、1例の *Serratia* は除菌されなかった。

3) 臨床的な副作用は蕁麻疹様発疹が1例にみられたが、その他は臨床検査値の変動も含め特別な異常はなかった。

4) 以上の結果より HBK はアミノ配糖体の1つとして有用性のある抗生剤といえよう。

## 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.

## CLINICAL RESEARCH ON HBK

MASARU KOYAMA, TAKASHI YAMAMOTO

Ryuji Akiyoshi, Katsuhito Ito

YOSHIAKI KAWAGUCHI and KEIICHI NAKAGAWA

Department of Internal Medicine

Tokyo Kyosai Hospital

HBK, a newly developed aminoglycoside antibiotic, was used in 8 cases of urinary tract infections (UTIs), 3 cases of respiratory tract infections (RTIs) and 1 case of cholecystitis.

HBK was administrated twice a day at daily dose of 100-150 mg by intramuscular injection or 150-200 mg by drip infusion. The HBK therapy was continued for 6-12 days and the total dose ranged from 550-1725 mg.

The clinical effects were rated as follows : in 8 cases of UTIs, 2 cases, "excellent", 4 cases, "good", 1 case, "fair" and 1 case, "poor" ; in 3 cases of RTIs, 2 cases, "good" and 1 case, "poor" ; in 1 case of cholecystitis, "good". The overall efficacy rate was 75%. The bacteriological efficacy showed that : *E. coli* eradicated in all 3 cases, *P. aeruginosa* remained unchanged in 2 cases, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *A. anitratus* eradicated in 1 case each, in the 1 case in which *M. morgani* and *S. liquefaciens* were observed. *S. liquefaciens* remained unchanged, *M. morgani* eradicated and was replaced by *Enterococcus*.

In regard to side effects, eosinophilia and the appearance of urticaria were observed in 1 case but they disappeared when administration of HBK was discontinued. Otherwise, no abnormal laboratory findings were observed.

From these results, HBK is considered to be a safe and useful aminoglycoside.