

HBK の臨床的検討

東 冬彦・中村正彦・有川一美・山上恵一
高野 慎・沼佐創造・船津雄三
東京電力病院内科

肺炎 16 例、急性腎盂腎炎 2 例の計 18 例に HBK を投与し臨床効果、安全性、有用性について検討した。

肺炎 16 例のうち 3 例はマイコプラズマ肺炎であり、1 例はマイコプラズマと *S. pneumoniae* の混合感染による肺炎であった。

8 例には筋注で、10 例には点滴静注で投与した。

投与量は筋注の場合は 1 日 150 mg あるいは 200 mg、点滴静注の場合は 1 日 200 mg とした。

投与日数は 4~35 日間で総投与量は 600~7,000 mg にわたっている。

臨床効果は肺炎 16 例中 10 例に有効、1 例でやや有効、2 例で無効であった。マイコプラズマ肺炎の 3 例は判定不能とした。

E. coli による急性腎盂腎炎の 2 例は著効および有効であった。

細菌学的効果については肺炎のうち菌が検出されたのは 7 例であったが、うち 6 例で菌消失をみた。腎盂腎炎は 2 例とも *E. coli* によるものであったが 2 例とも菌消失した。

1 例に軽度の GPT 上昇を認めたほかは、副作用は認めなかった。

以上の成績から HBK は肺炎および急性腎盂腎炎に対してすぐれた効果を有しかつ安全に使用できる有用なアミノグリコシド製剤と思われる。

HBK は微生物化学研究所の梅沢浜夫博士らによって合成され¹⁾、明治製薬で開発された新しいアミノグリコシド系抗生剤（以下 AGs 系）である。構造式は Fig. 1 に示すように 1 位に aminohydroxybutyryl 基を有する Dibekacin (DKB) の新規誘導体である。

HBK は

- 1) AGs 系抗生剤不活性化酵素、APH (3'), AAD (4') の他、AAD (2'') によっても不活性化を受けない。
- 2) AAC (6'-IV) に親和性が弱い。
- 3) GM, TOB, DKB, AMK などの耐性菌の一部にも強い抗菌力を示すなどの点から AGs 系抗生剤の中では耐性菌のもっとも少ない薬剤のひとつといえる^{2,3)}。

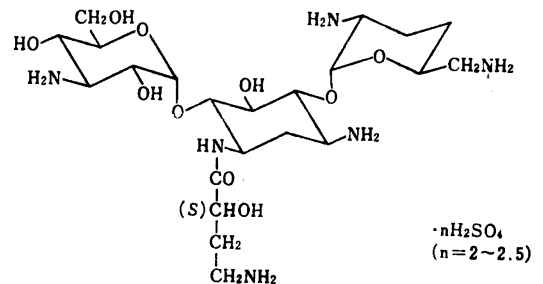
今回われわれは肺炎および腎盂腎炎に対し HBK を投与し臨床効果、安全性、有用性などにつき検討したのでその成績を報告する。

I. 対象ならびに方法

対象は肺炎 16 例、急性腎盂腎炎 2 例の計 18 例で全例入院患者である。肺炎 16 例中 3 例は本剤投与中マイコプラズマ肺炎と判明したため効果判定から除外し副作用の検討のみ行なった。1 例はマイコプラズマと *S. pneumoniae* の混合感染であった。

18 例のうち 8 例には本剤を筋注投与し、10 例には点

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

滴静注で投与した。

試験期間は筋注投与例は昭和 58 年 1 月 7 日から 59 年 3 月 6 日まで 14 か月間、点滴静注投与例は 59 年 6 月 21 日から 11 月 5 日までの 5 か月間である。

性別は男性 12 例、女性 6 例、年齢は 15~97 歳にわたっており平均年齢は 49.8 歳である。

基礎疾患は 7 例に認められその内訳は気管支喘息 2 例、脳梗塞 2 例、陳旧性肺結核 2 例、糖尿病 1 例であった。

Table 1 Clinical effect of HBK (Intramuscular injection)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Causative bacteria	Daily dose (mg)	Duration (days)	Clinical effect	Side effect & Remarks
1	M.M.	66	F	Pneumonia	Old lung tbc	<i>S. pneumoniae</i>	150	18	Good	—
2	N.H.	58	M	Pneumonia	Asthma bronchiale	<i>S. pneumoniae</i>	150	4	Poor	—
3	T.B.	97	M	Pneumonia	Cerebral infarction	N.D.	150	5	Poor	—
4	I.U.	73	F	Pneumonia	Old lung tbc	<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	200	35	Good*	—
5	S.B.	69	M	Pneumonia	Asthma bronchiale	<i>H. influenzae</i>	200	22	Good	—
6	F.K.	36	M	Pneumonia	—	N.F.	200	13	Good	—
7	A.I.	72	F	Acute pyelonephritis	Cerebral infarction	<i>E. coli</i>	150	9	Good	—
8	K.F.	50	F	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i>	150	9	Excellent	—

* combined with LMOX

Table 2 Laboratory findings (Intramuscular injection)

No.	Daily dose × Duration (mg) (days)	Hb (g/dl)		RBC (10 ⁴ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)		GOT (I.U.)		GPT (I.U.)		AIP (I.U.)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	150×18	12.6	11.4	408	391	5600	8900	1.0	0.7	19	14	30	16	14	12	107	148
2	150×4	13.9	14.5	427	447	9600	13100	0.9	1.1	12	18	13	20	11	17	123	218
3	150×5	10.4	10.5	336	331	5500	4600	1.3	1.1	18	17	21	17	12	14	146	135
4	200×35	12.0	12.5	412	430	6900	3900	0.6	0.7	21	24	24	22	13	17	138	133
5	200×22	12.2	13.4	407	432	4600	4800	0.7	1.1	12	14	23	29	16	20	191	219
6	200×13	14.5	15.2	509	505	12400	5100	1.1	1.2	18	21	17	22	7	22	191	172
7	150×9	9.9	10.4	383	399	4600	5900	0.9	1.0	22	15	11	14	9	10	67	84
8	150×9	12.9	12.3	457	458	11400	4400	1.0	0.8	9	13	81	28	105	28	398	219

B : Before treatment A : After treatment

起炎菌が判明したのは肺炎例では7例で、*S. pneumoniae* 3例、*H. influenzae* 2例、*S. aureus* 1例、*Flavobacterium meningosepticum* 1例であった。

腎盂腎炎の起炎菌は2例とも *E. coli* であった。

薬剤の投与方法は、筋注投与の場合、5例では1回75 mgを1日2回(1日量150 mg)、3例では1回100 mgを1日2回(1日量200 mg)筋注した。

点滴静注の場合は1回100 mgを生理食塩液100 mlに溶解し60分かけて1日2回静脈内に注入した。

投与期間は筋注例は4~35日、点滴静注例は4~15日にわたっている。

総投与量は筋注例では600~7,000 mg、点滴静注例では800~3,000 mgとなっている。

効果判定基準として肺炎例では、せき、喀痰、発熱、胸痛などの臨床症状の改善、胸部聴診所見、胸部レントゲン写真、血沈、白血球数、CRPなどの臨床検査成績の改善、ならびに喀痰培養での起炎菌の消長により著効、有効、やや有効、無効にわけた。投与中マイコプラズマ肺炎と判明した3例は判定から除外した。しかしマイコプラズマと *S. pneumoniae* の混合感染による肺炎の1例は判定に加えた。

急性腎盂腎炎では発熱、尿渾濁、腰痛などの臨床症状

Table 3 Clinical effect of HBK (Intravenous drip infusion)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Causative bacteria	Daily dose (mg)	Duration (days)	Clinical effect	Side Effect & Remarks
1	I. S.	42	M	Pneumonia	—	N.F.	200	13	Good	—
2	Y. H.	15	M	Pneumonia	—	<i>S. aureus</i>	200	13	Good	—
3	T. Y.	33	M	Pneumonia	—	N.F.	200	13	Good	GPT ↑
4	Y. N.	56	M	Pneumonia	D.M.	N.F.	200	15	Fair	—
5	N. I.	48	F	Pneumonia	—	—	200	12	Good	—
6	O. I.	42	M	Pneumonia	—	<i>H. influenzae</i>	200	7	Good	—
7	A. E.	37	F	Pneumonia	—	<i>S. pneumoniae</i>	200	9	Good	—
8	M. M.	31	M	Mycoplasma pneumonia	—	—	200	14	Undetermined	—
9	N. S.	51	M	Mycoplasma pneumonia	—	—	200	4	Undetermined	—
10	O. A.	21	M	Mycoplasma pneumonia	—	—	200	6	Undetermined	—

Table 4 Laboratory findings (Intravenous injection)

No.	Daily dose × Duration (mg) (days)	Hb (g/dl)		RBC (10 ⁶ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)		GOT (I.U.)		GPT (I.U.)		AIP (I.U.)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	200×13	14.7	14.7	487	494	9600	7200	1.0	1.1	13	14	38	45	48	69	76	59
2	200×13	14.4	14.4	491	486	6000	5300	0.8	0.9	10	9	21	21	14	14	322	312
3	200×13	15.1	14.8	487	485	7300	4800	1.2	1.1	17	15	24	25	21	40	218	216
4	200×15	17.3	16.7	567	554	7200	5700	0.8	1.0	18	15	16	14	20	15	175	196
5	200×12	12.4	12.5	395	416	4800	5400	0.6	0.8	16	17	20	21	8	11	147	154
6	200×7	14.4	14.5	423	440	5900	4300	0.8	0.8	11	14	15	18	11	14	147	163
7	200×9	12.7	12.5	425	423	5800	4400	0.7	0.7	10	16	24	20	17	17	128	164
8	200×14	15.7	15.1	529	471	6500	4500	0.9	1.0	15	17	14	23	8	34	117	150
9	200×4	13.8	13.7	445	462	8200	3900	1.1	1.0	12	12	58	24	59	25	153	217
10	200×6	15.2	14.6	531	509	7300	4600	1.0	1.0	14	11	22	17	24	26	145	130

B : Before treatment A : After treatment

の改善。尿中起炎菌の消失、血沈、白血球数の正常化、尿沈渣の正常化したものを有効と判定した。

II. 成績

1) 筋注投与例 (Table 1)

i) HBK を筋注投与した例は8例であったが、うち肺炎6例中4例に有効、2例は無効であった。

有効だった4例の起炎菌をみると *S. pneumoniae* 1例、*H. influenzae* 1例、*Flavobacterium meningosepticum* 1例、不明1例であった。

無効例のうち1例は起炎菌が *S. pneumoniae* であった。

投与量との関係をみると1日 150 mg 投与例3例では有効例が1例のみで無効2例であったのに対し1日 200

mg 投与例3例はすべて有効であった。

次に症例を提示する。

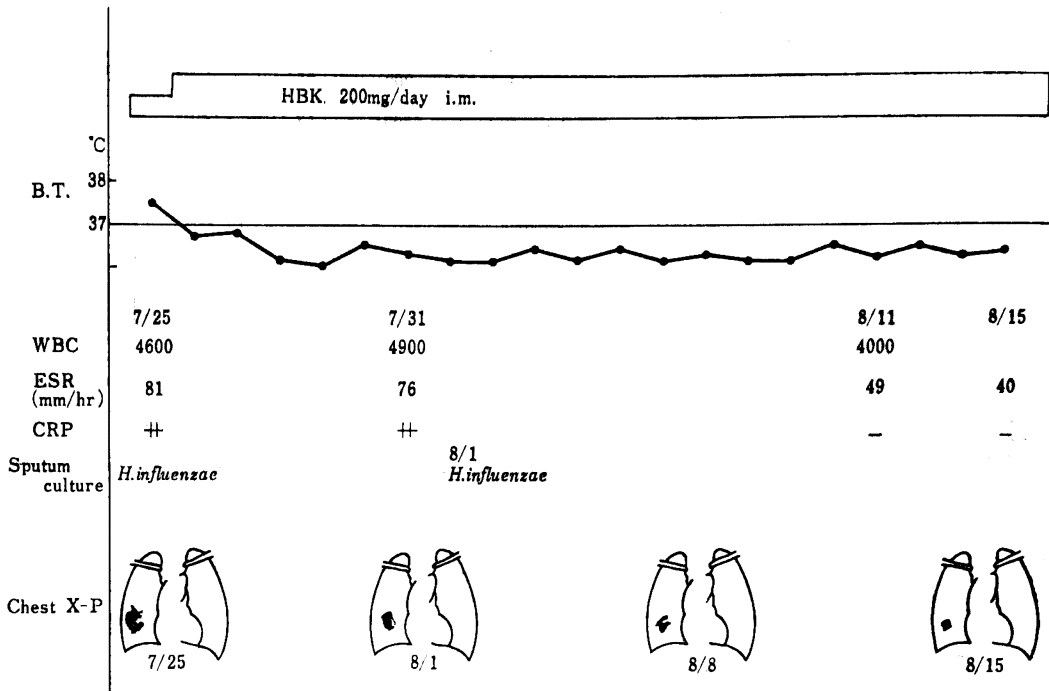
症例 SB 69 才男 (Case 5)

昭和58年6月5日 39°C の発熱、せき、たんを認め、その後も 37~38°C の発熱が出没するため7月2日近医を受診、胸部 X-P にて肺炎と診断され抗生物質を投与されたが、食欲不振、腹痛などの副作用が出現したため7月10日より服薬を中止した。

7月21日になり再び 37°C 台の発熱を認め胸部 X-P 上肺炎の増悪をみたため当院紹介され7月25日入院した。

既往歴 32才より 気管支喘息
家族歴 父 気管支喘息

Fig. 2 Case 5 S.B 69 y/O Male, Pneumonia



入院時, 162 cm, 47 kg, 108/70 mmHg, 37.6°C, 貧血(-), 黄疸(-), 心音純, 両側下肺野にラ音聴取, 下肢浮腫(-)

入院後経過

H. influenzae による肺炎例であるが入院後 HBK 200 mg/日の筋注を開始した。翌日より解熱したが肺野陰影の改善は徐々であり, 計 22 日間投与した時点で HBK を中止し, 23 日以後は AMPC 1.5g の内服にきりかえ残存陰影も消失した (Fig. 2)。

ii) 腎盂腎炎の 2 例はいずれも起炎菌は *E. coli* であり HBK 1 日 150 mg を 9 日間投与し, 著効および有効であった。

2) 点滴静注例 (Table 3)

点滴静注した例は 10 例で全例肺炎例である。うち 7 例は入院前に何らかの形で抗生剤の前投薬を受けていた。検査成績で本剤投与前に白血球増多のない症例があったのはこの前投薬の影響と考えられた。3 例は投与中にマイコプラズマ肺炎と判明したため効果判定から除外し副作用の検討のみ行なった。

効果判定を行なった 7 例中 6 例に有効, 1 例はやや有効であった。

3) 細菌学的検討

細菌学的効果をみると肺炎例のうち起炎菌が判明したのは 7 例であったが, *H. influenzae* 2 例, *S. pneumo-*

niae 2 例, *S. aureus* 1 例, *Flavobacterium meningosepticum* 1 例では起炎菌の消失をみた。

S. pneumoniae による肺炎例 (筋注例の症例 2) では投与量が 1 日 150 mg と少なかったためか起炎菌が消失しなかった。

急性腎盂腎炎 2 例の起炎菌はいずれも *E. coli* で投与後, 消失した。

4) 副作用

HBK 投与による皮疹, 悪心, 嘔吐や投与を中止するほどの注射時の筋肉痛や血管痛は認められなかった。聴力障害を来した例もなかった。

本剤の諸検査成績への影響をみる目的で本剤投与前後に末梢血 (Hb, 赤血球数, 白血球数), 血清クレアチニン, BUN, GOT, GPT, Al-P について検査したが, 1 例に軽度の GPT 上昇を認めたほかは, 本剤によると思われる異常は認められなかった (Table 2, 4)。

III. 考 按

HBK はグラム陽性菌, グラム陰性菌に広く抗菌作用を有しその抗菌作用は殺菌的である。

AGs 系抗生剤で問題となる腎毒性, 聴器毒性の面では DKB, AMK, GM などに比して弱いことが確認されている。

今回われわれは肺炎および急性腎盂腎炎の症例に本剤を筋注あるいは点滴静注で投与し臨床効果をみたが, 肺

炎はマイコプラズマ肺炎を除外した 13 例中 10 例に有効、1 例にやや有効の成績を得た (有効率 76.9%)。

起炎菌別に効果をみるとグラム陽性菌では *S. pneumoniae* による肺炎 2 例、*S. aureus* による肺炎 1 例、グラム陰性菌では *H. influenzae* による肺炎 2 例、*Flavobacterium meningosepticum* による肺炎の 1 例に有効であった。

S. pneumoniae による肺炎の 1 例で無効であったがこれは投与量が 1 日 150 mg と少なすぎた可能性もあると思われた。

筋注、点滴静注はともに自他覚的副作用はなかった。

以上の成績から HBK はグラム陽性、グラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有しこれらの菌種による肺

炎および急性腎盂腎炎に対して有用であり今後期待できる抗生剤と思われた。

文 献

- 1) KONDO, S., K. IINUMA, H. YAMAMOTO, K. MAEDA H. UMEZAWA: Syntheses of 1-N-((S)-4-amino-2-hydroxybutyryl)-kanamycin B and -3', 4'-dideoxy kanamycin B active against kanamycin-resistant bacteria. *J. Antibiotics* 26: 412~415, 1973
- 2) 藤森一平, 東 冬彦: 新しい抗生剤。内科 44: 795~801, 1979
- 3) 新島端夫, 勝 正幸ほか: 新薬シンポジウム(2) HBK, 佐賀。Chemotherapy 32: 256~260, 1984

CLINICAL STUDIES ON HBK

FUYHIKO HIGASHI, MASAHIKO NAKAMURA, KAZUMI ARIKAWA

KEIICHI YAMAGAMI, MAKOTO TAKANO

SOZO NUMASA, YUZO FUNATSU

Department of Internal Medicine, Tokyo Denryoku Hospital

HBK is a new aminoglycoside derivative with broad spectrum (Gram positive bacteria, Gram negative bacteria).

Intramuscular administration of HBK at a daily dose of 150 mg or 200 mg was performed in 8 patients (6 cases with pneumonia, 2 with acute pyelonephritis), and intravenous administration at a daily dose of 200 mg was performed in 10 patients with pneumonia.

HBK was effective in 76.9% in cases with pneumonia and in all cases with acute pyelonephritis. No side effects were noted.